

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業

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

平成28年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 野々山 恵章

平成29(2017)年3月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業

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

目 次

I. 総括研究報告

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 -----	1
野々山 恵章 (防衛医科大学校小児科学講座)	

II. 分担研究報告

1. 複合免疫不全症について

アデノシンデアミナーゼ (ADA) 欠損症の診療ガイドラインの作成 -----	6
有賀 正 (北海道大学大学院医学研究科小児科学分野)	

2. 免疫不全を伴う特徴的な症候群について

ウィスコット・オールドリッチ症候群の診療ガイドラインの作成 -----	8
笹原 洋二 (東北大学大学院医学系研究科発生・発達医学講座小児病態学分野)	

毛細血管拡張性運動失調症、診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの作成	12
森尾 友宏 (東京医科歯科大学大学院発生発達病態学分野)	
高木 正稔 (東京医科歯科大学茨城県小児・周産期地域医療学講座)	

ブルーム症候群の診療ガイドライン(手引き)案の作成 -----	14
大西 秀典 (岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学)	

胸腺低形成 (DiGeorge症候群, 22q11.2欠失症候群)、先天性角化不全症の 診療ガイドラインの作成について -----	16
村松 秀城 (名古屋大学大学院医学系研究科小児科学)	

高IgE症候群の診療ガイドラインの作成に関する研究 -----	22
峯岸 克行 (徳島大学先端酵素学研究所免疫アレルギー学分野)	

3. 液性免疫不全を主とする疾患

X連鎖無ガンマグロブリン血症の診療ガイドライン案について -----	27
金兼 弘和・森尾 友宏 (東京医科歯科大学大学院発生発達病態学分野)	

高IgM症候群 -----	30
森尾 友宏 (東京医科歯科大学大学院発生発達病態学分野)	
今井 耕輔 (東京医科歯科大学茨城県小児・周産期地域医療学講座)	
関中 佳奈子 (防衛医科大学校小児科学講座)	

4. 免疫調節障害について	
Chédiak-Higashi症候群と自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS)の 診療ガイドライン作成について -----	33
谷内江 昭宏 (金沢大学大学院医薬保健学総合研究科小児科)	
X連鎖リンパ増殖症候群の診療ガイドライン案について -----	39
金兼 弘和・森尾 友宏 (東京医科歯科大学大学院発生発達病態学分野)	
5. 原発性食細胞機能不全症および欠損症について	
慢性肉芽腫症診療の手引 -----	42
布井 博幸 (宮崎大学医学部発達泌尿生殖医学講座)	
メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症の診療ガイドラインについて -----	45
小林 正夫 (広島大学大学院医歯薬保健学研究院小児科学)	
6. 自然免疫異常について	
自然免疫不全症の診療ガイドラインの作成 -----	49
高田 英俊 (九州大学大学院医学研究院周産期・小児医療学)	
7. 先天性補体欠損症について	
「先天性補体欠損症ならびに遺伝性血管性浮腫」の診療ガイドライン の作成について -----	51
堀内 孝彦 (九州大学病院別府病院免疫・血液・代謝内科)	
8. 診断基準・重症度分類および診療ガイドラインに関するその他の研究報告	
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 -----	55
小原 収 (かずさDNA研究所)	
網羅的アラニンスキャニングを用いたSTAT1遺伝子変異参照データベースの作成 --	58
小林 正夫 (広島大学大学院医歯薬保健学研究院小児科学)	
家族性血球貪食性リンパ組織球症3型の新規機構解析系の構築 -----	62
平家 俊男 (京都大学大学院医学研究科発達小児科学講座)	
iPS細胞を用いた希少免疫疾患の遺伝的診断 -----	64
中畑 龍俊 (京都大学iPS細胞研究所)	
ろ紙血を用いた重症複合免疫不全症の新生児スクリーニングの実施 -----	67
小野寺 雅史 (国立成育医療研究センター研究所成育遺伝研究部)	
○ 資 料 -----	70
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	199

I 総括研究報告

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

研究代表者 野々山 恵章 防衛医科大学校小児科学講座 教授

研究要旨

原発性免疫不全症候群は希少難病であり、かつ 300 種類以上の疾病がある。本研究では、疾病ごとの診断基準・重症度分類および診療ガイドラインを策定する事を目的とした。

平成 28 年度は、国際免疫学会による原発性免疫不全症候群の分類から、分類ごとに代表的な 26 疾病を選び、診療ガイドライン案を策定した。策定方法は、論文検索、国際的な診断基準・診療ガイドラインを参考にし、本研究班で構築したデータベース PIDJ の臨床データも活用した。新規診断法、高速かつ網羅的な診断法も開発し、診療ガイドラインに反映した。

本研究により原発性免疫不全症候群の適切な診療が可能になり、難病診療レベルの向上および難病支援の構築に貢献した。

研究代表者		
野々山 恵章	防衛医科大学校医学教育部医学科小児科学講座	教授
研究分担者		
高田 英俊	九州大学大学院医学研究院周産期・小児医療学	教授
有賀 正	北海道大学大学院医学研究科小児科学分野	教授
森尾 友宏	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 発生発達病態学分野	教授
村松 秀城	名古屋大学医学部附属病院小児科	助教
谷内江 昭宏	金沢大学医薬保健研究域医学系小児科	教授
平家 俊男	京都大学医学部小児科学講座	教授
小林 正夫	広島大学大学院医歯薬保健学研究院小児科学	教授
布井 博幸	宮崎大学医学部生殖発達医学講座小児科学分野	教授
中畑 龍俊	京都大学 iPS 細胞研究所 臨床応用研究部門疾患再現研究分野	特定拠点教授
峯岸 克行	徳島大学先端酵素学研究所プロテオゲノム領域 免疫アレルギー学分野	教授
小野寺 雅史	国立成育医療センター研究所成育遺伝研究部	部長
笹原 洋二	東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野	准教授
小原 收	公益財団法人かずさ DNA 研究所	副所長
大西 秀典	岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学分野	講師
堀内 孝彦	九州大学別府病院免疫・血液・代謝内科	教授
研究協力者		
加藤 善一郎	岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学分野	教授
金兼 弘和	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 発生発達病態学分野	准教授
今井 耕輔	東京医科歯科大学大学院 小児・周産期地域医療学講座寄付講座	准教授
高木 正稔	東京医科歯科大学大学院 小児・周産期地域医療学講座寄付講座	准教授

A. 研究目的

原発性免疫不全症候群は希少難病であり、かつ300種類以上の疾病がある。本研究では、疾病ごとの診断基準・重症度分類および診療ガイドラインを策定し、適切な診断、診療による難病診療レベルの向上、患者QOL向上、難病支援策の構築に貢献する事を目的とした。平成28年度は頻度が多くかつ重要な26疾病の診療ガイドラインを策定した。

B. 研究方法

国際免疫学会(International Union of Immunological Societies, IUIS)の原発性免疫不全症候群専門委員会は300以上の疾病を原発性免疫不全症候群として分類している。この中から、平成26年度、27年度に、重要かつ頻度が多い56疾病を選び、その診断基準を策定した。平成28年度は、56疾病の中から26疾病の診療ガイドラインを策定した。26疾病は国際免疫学会により原発性免疫不全症候群と分類された疾病から、9つの大分類の中の他に研究班がある自己炎症性疾患を除き、それぞれ代表的な疾病を選んだ。

診療ガイドライン案の策定方法は、各疾病の専門家が論文、国際的な診療ガイドラインを参考にし、さらに本研究班で構築したデータベース Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ)に保存されているデータも活用した。PIDJは2009年に構築され、患者臨床情報、FACS解析、遺伝子解析、細胞やDNA保存がなされ、4,940患者が登録されている。

診療ガイドライン案を、班会議の研究代表者および研究分担者全員により検討し承認した。策定した案は、日本免疫不全症研究会で承認を受けた。診療ガイドラインに活用できる研究も合わせて行った。

(倫理面への配慮)

データは匿名化して取り扱った。遺伝子

解析、細胞分化実験などは、各施設の倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

1) 診療ガイドラインの策定

平成26年度、27年度に診断基準、重症度分類を策定した原発性免疫不全症候群56疾病のうち、平成28年度は26疾病について診療ガイドラインを策定した。

指定難病では国際免疫学会の分類に準拠して、300以上の疾病を含む原発性免疫不全症候群を、1)複合免疫不全症、2)免疫不全を伴う特徴的な症候群、3)液性免疫不全を主とする疾患、4)免疫調節障害、5)原発性食細胞機能不全症および欠損症、6)自然免疫異常、7)先天性補体欠損症に分類している。今回の診療ガイドラインを策定した疾病は、この分類の中の頻度が多くかつ重要な疾病である。

診療ガイドラインを策定した26疾病は以下の通りである。

- 1) X連鎖重症複合免疫不全症
- 2) その他の複合型免疫不全症
- 3) アデノシンデアミナーゼ欠損症
- 4) ウィスコット・オルドリッチ症候群
- 5) 毛細血管拡張性運動失調症(AT)
- 6) ブルーム症候群
- 7) 胸腺低形成 (DiGeorge 症候群, 22q11.2欠失症候群)
- 8) 先天性角化不全症
- 9) 高IgE症候群
- 10) X連鎖無ガンマグロブリン血症
- 11) 分類不能免疫不全症 (CVID)
- 12) IgGサブクラス欠損症
- 13) 高IgM症候群
- 14) チェディアック・東症候群
- 15) 自己免疫性リンパ増殖症候群 16) X連鎖リンパ増殖症候群 (XLP)
- 17) 重症先天性好中球減少症
- 18) 周期性好中球減少症
- 19) 慢性肉芽腫症
- 20) メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症 (MSMD)
- 21) 免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症 (EDA-ID)
- 22) IRAK4欠損症

- 23) MyD88 欠損症
- 24) 慢性皮膚粘膜カンジダ症
- 25) 先天性補体欠損症
- 26) 遺伝性血管性浮腫 (C1 インヒビター欠損症)

2) 指定難病の認定基準・臨床調査個人票および小児慢性特定疾病の医療意見書の策定、公開

診断基準、重症度分類、診療ガイドラインをもとにして、指定難病である原発性免疫不全症候群の認定基準・臨床調査個人票を策定した。また小児慢性特定疾病免疫疾患の医療意見書を策定した。難病情報センター、小児慢性特定疾病情報センターで公開した。

3) 責任遺伝子の同定

3年間の研究で、以下の疾病の原因遺伝子を同定した。抗体産生不全症の原因遺伝子 *IKZF1*、慢性皮膚粘膜カンジダ症の原因遺伝子 *STAT1*、MSMD の原因遺伝子 *RORC*、リンパ増殖性疾患の原因遺伝子 *TNFAIP3 (A20)*、APDS 様免疫不全の原因遺伝子 *PTEN*、分類不能型免疫不全症の原因遺伝子として *Rag1*、*FANCD*、*FANCA* を同定した。

これにより、これまで原因不明とされていた原発性免疫不全症候群の遺伝子診断が可能になり、診断基準の策定、診療ガイドラインの策定に活用できた。

4) APDS の FACS による迅速診断法の開発

activated PI3K δ syndrome (APDS) の FACS による迅速診断法を確立した。本疾病は分類不能型免疫不全症と診断されることが多いが、本方法の確立により、診断が容易になり、遺伝子診断により確定診断することが可能になった。

5) 原発性免疫不全症候群の高速遺伝子診断法の開発

原発性免疫不全症候群の原因遺伝子を、ABI3130/3730 キャピラリーシーケンサー (Life Technologies, Applied

Biosystems®) での解析、次世代シーケンサー (Roche, GS Junior; Illumina, MiSeq) を用いたパネル診断で行った。520 症例の解析依頼を受け、解析した述べ遺伝子数は 3,000 を越えた。この作業効率向上には次世代シーケンサーシステムの導入が大きく貢献した。

6) iPS 細胞を用いた希少免疫疾患の遺伝的診断法の開発

希少疾患においては、iPS 細胞の技術が正確な診断に役立つこと、体細胞モザイクの新たな診断方法となること、および iPS 細胞を用いた遺伝子探索が孤発症例の遺伝子診断に有用であることを示した。

7) 患者家族や医療者への継続的情報提供、意見交換の体制づくり

患者家族会である PID つばさの会患者会と、密に連携を取り、会報で病気について寄稿している。年2回の総会では、講演会、個別医療相談会も行い、十分な情報提供を行った。個別医療相談会は、総会に加え、北海道、東北、関東甲越、信州東海、中国四国、九州地区で別途行った。

医療者には PIDJ ネットワークで密接な連携をとった。非専門医に十分な情報提供、診断、治療、診療について専門医がアドバイスを行う体制が構築できた。また、日本免疫不全症研究会学術集会で医療者と継続的な情報提供、意見交換を行った。

また、本研究班で策定し日本免疫不全症研究会で承認された診断基準、重症度分類、診療ガイドライン、一般医療者向けおよび医療従事者向けの病気の解説を、難病情報センター、小児慢性特定疾病情報センター、PIDJ ホームページで公開した。さらに、本研究会の成果を、“原発性免疫不全症候群診療の手引き (日本免疫不全症研究会編)” として出版した。

成人症例については、血液内科、感染症内科、膠原病内科、耳鼻咽喉科、眼科、皮膚科などの成人科から PIDJ などを通じて紹介が増えている。紹介患者の約 30% が成

人患者であった。紹介患者患者について、本研究班が原発性免疫不全症候群の診断、重症度、診療ガイドラインについて十分な情報提供を行い、成人科担当医が適切な診療をできるようにした。

D. 考察

平成 26 年度、27 年度に、指定難病である原発性免疫不全症候群のうち、疾病名が明記されている 47 疾病全てと、疾病名が明記されていない”そのほかの免疫不全症”のうちの代表的な疾病(GATA2 欠損症、CSF2RA 異常症、孤立性先天性無脾症、トリパノソーマ感染症、好酸球増加症、後天的な免疫系障害による免疫不全症、慢性移植片対宿主病)について、診断基準を策定した。

平成 28 年度は、この中から 26 疾病を選び、診療ガイドラインを策定した。策定方法は、論文検索による情報収集および国際的な診断基準を参考にし、さらに本研究班で構築したデータベースを活用した。

これにより、国際免疫学会による大分類の中のそれぞれ代表的な疾病について診療ガイドライン案を策定できた。診療ガイドラインは、日本免疫不全症研究会により認証を得た。策定した診療ガイドラインを単行本として出版した。

また臨床所見、検査データ、免疫学的データをもとにして、遺伝子診断ができる体制も整えた。診断と治療について、専門医が助言できる体制を構築し、十分な運用ができた。

以上、本研究により、原発性免疫不全症候群の診療レベルの全国的な向上に貢献した。

今後の課題は、以下の通りである。診療ガイドラインは 26 疾病で策定したが、未策定の疾病についても策定する必要がある。また、エビデンスレベルの明示、クリニカルクエスチョンの策定の上、Minds による認証が必要である。希少疾患であり、エビデンスレベルの高い研究は少ないが、

今後検討したい。さらに、原発性免疫不全症候群は、希少疾患であり非典型例も多く、専門的な医療も必要であることが多いため、診断や診療には専門医の関与が必要であると考えられる。現在、専門医への相談窓口を on line で公開しているが、今後も専門医の関与を維持拡充するための方策の検討が必要である。

E. 結論

国際免疫学会により 9 種に分けられた大分類から、自己炎症性疾患を除き、代表的な疾病を選び、26 疾病について診療ガイドラインを策定した。患者診療に役立ち、患者 QOL の向上、難病医療の向上に貢献する十分な成果が得られた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

論文発表、および学会発表
巻末参照。

H. 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

ADA 欠損症の診療ガイドライン作成について

研究分担者 有賀 正 北海道大学小児科学講座
研究協力者 山田 雅文 北海道大学小児科学講座

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 (20q13.11) の異常に起因する原発性免疫不全症である。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。一方、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。今回、診断基準や診断法に加え、合併症や治療法、長期的な管理法、成人期の課題なども含めて検討し、診療基準を作成した。

A. 研究目的

ADA 欠損症は早期に重症の免疫不全症を発症する疾患であるが、遅発型や晩発型では自己免疫疾患や不可逆的な肺病変をきたす例もみられる。また代謝異常に関連して造血系以外にも多彩な合併症を来すため、成人期の課題や長期的な管理法についても検討することが重要である。今回の研究では、これらを網羅した診療基準を作成することが目的である。

B. 研究方法

これまでの研究報告や自経例を踏まえて、ADA欠損症の疾患概要、疫学、診断基準、診断の手引き、合併症、重症度分類、管理方法、予後、成人期の課題、診療上注意すべき点について記載し、診療基準を作成した。

(倫理面への配慮)
臨床研究に関する倫理指針を遵守して行った。

C. 研究結果

ADA欠損症について疾患概要、疫学、診断基準、診断の手引き、合併症、重症度分類、管理方法、予後、成人期の課題、診療上注意すべき点を網羅した診療基準を作成した (別紙参照)。

D. 考察

ADA欠損症について、その疾患概要、疫学、診断基準、診断の手引き、合併症、重症度分類、管理方法、予後、成人期の課題、診療上注意すべき点を網羅した診療基準を作成し、適切な診療指標になったと考える。

E. 結論

ADA欠損症について、その疾患概要、疫学、診断基準、診断の手引き、合併症、重症度分類、管理方法、予後、成人期の課題、診療上注意すべき点を網羅した診療基準を作成した。

F. 研究発表

1. 論文発表

(関連する論文)

1) Otsu M, Yamada M, Ariga T et al. Outcomes in two Japanese adenosine deaminase-deficiency patients treated by stem cell gene therapy with no cytoreductive conditioning. *J Clin Immunol.* 2015;35:384-398.

2) Nakazawa Y, Yamada M, Ariga T et al. Effects of enzyme replacement therapy on immune function in ADA deficiency patient. *Clin Immunol.* 2015;161:391-393.

(2016年のPIDに関する論文)

1) Okura Y, Yamada M, Ariga T et al. Clinical characteristics and genotype-phenotype correlations in C3 deficiency. *J Allergy Clin Immunol.*

2016;137:640-644.

2) Ueki M, Yamada M, Ariga T et al. A heterozygous dominant-negative mutation in the coiled-coil domain of STAT1 is the cause of autosomal-dominant mendelian susceptibility to mycobacterial diseases. *Clin Immunol*. 2016;174:24-31.

3) Cagdas D, Aytac S, Kuskonmaz B, Ariga T, van der Burg M, Cetinkaya DU, Sanal Ö, Tezcan İ. Low T Cell Numbers Resembling T-B+ SCID in a Patient with Wiskott-Aldrich Syndrome and the Outcome of Two Hematopoietic Stem Cell Transplantations. *J Clin Immunol*. 2017 Jan;37(1):18-21

2. 学会発表(2015-2016年PIDに関連するもの)

1) 有賀 正 : 原発性免疫不全症オーバービュー 第 5 回国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラム (2015 年 1 月 15 日 東京)

2) 千田 奈津子, 山田 雅文, 有賀 正 : APECED および IPEX 症候群における抗トリプトファン水酸化酵素-1 抗体および抗 AIE-75 抗体の疾患特異性の検討 第 7 回日本免疫不全症研究会 (2015 年 1 月 24 日 東京)

3) 有賀 正 特別講演 : 免疫と免疫関連疾患 北海道小児保健研究会 (2015 年 5 月 23 日 札幌)

4) 有賀 正 特別講演 : 日常で診る原発性免疫不全症のトピックス 宮崎小児感染症研究会 (2015 年 7 月 9 日 宮崎)

5) 有賀 正 特別講演 : 原発性免疫不全症(PID) 自験例のトピックスとその解析 第 5 回関西免疫不全症研究会 (2015 年 7 月 11 日 大阪)

6) 山田雅文: 肺胞蛋白症の病態と易感染性 第 25 回日本小児リウマチ学会学術集会 (2015 年 10 月 9 日 金沢)

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。

ウイスコット・オルドリッチ症候群の診療ガイドラインの作成について

研究分担者 笹原 洋二 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野

研究要旨

ウイスコット・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: XLT)があり、治療抵抗性の慢性ITPとの鑑別に重要である。WIPF1を責任遺伝子とする常染色体劣性遺伝形式をとる病型も知られている。

本分担研究では、ウイスコット・オルドリッチ症候群の疾患概念、疫学、分子病態、臨床所見、検査所見、診断基準と鑑別診断の進め方（フローチャートを含む）、合併症、重症度分類、治療・管理指針、予後と成人期の課題、診療上注意すべき点について、これまでの報告を基に診療ガイドラインを作成したので報告する。

A. 研究目的

ウイスコット・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る。これまで本邦においてはこれまで本疾患における診療ガイドラインは存在しなかったため、その疾患概念、疫学、分子病態、臨床所見、検査所見、診断基準と鑑別診断の進め方（フローチャートを含む）、合併症、重症度分類、治療・管理指針、予後と成人期の課題、診療上注意すべき点について、これまでの報告を基に診療ガイドラインを作成することを研究目的とした。

B. 研究方法

本疾患におけるこれまでの論文、文献を参考として、臨床現場においてその診断方法、合併症、重症度分類、治療および管理方法、予後と成人期の課題などについてを網羅した診療ガイドラインを作成した。

（倫理面への配慮）

臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）を遵守して行った。

C. 研究結果

以下に作成した診療ガイドラインをまとめる。

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。WAS遺伝子は12エクソンよりなり、502個のアミノ酸よりなる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 蛋白質が発現しておらず、ナンセンス変異、フレームシフトを伴う挿入、欠失が多い。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 蛋白質が発現している例が多く、ミスセンス変異例が多い。血小板での WASP 蛋白質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。

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

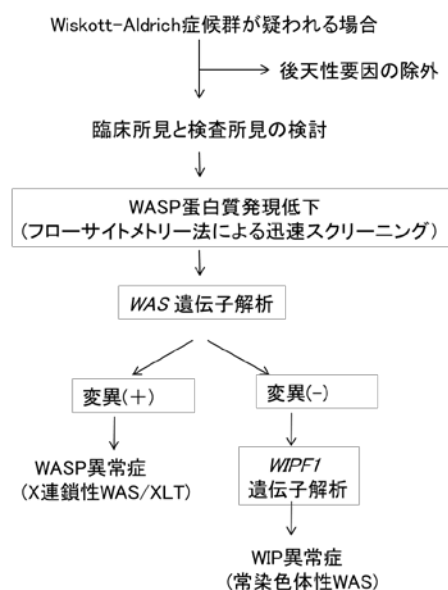
単球の遊走能は低下する例が多い。

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 蛋白質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 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 蛋白質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 蛋白質陰性例に多い。

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。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。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り、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。

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。

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/waspbase/>

・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

D. 考察

本疾患は原因遺伝子が報告されて以来約20年が経過し、その疾患概念がほぼ確立されているため、これまでの論文、文献を参考として、網羅的な診療ガイドラインを作成することが可能であった。

今後は、至適な造血幹細胞移植療法や遺伝子治療法の確立が課題となっており、診療ガイドラインを基礎とした新規治療法が開発が重要となると考えられた。

E. 結論

ウイスコット・オルドリッチ症候群(Wiskott-Aldrich syndrome: WAS)における診療ガイドラインを作成し、その疾患概念、疫学、分子病態、臨床所見、検査所見、診断基準と鑑別診断の進め方(フローチャートを含む)、合併症、重症度分類、治療・管理指針、予後と成人期の課題、診療上注意すべき点について、これまでの報告を基盤としてまとめた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Suzuki T, Sasahara Y, Kikuchi A, Kakuta H, Kashiwabara T, Ishige T, Nakayama Y, Tanaka M, Hoshino A, Kanegane H, Abukawa D, Kure S. Targeted sequencing and immunological analysis reveal the involvement of primary immunodeficiency genes in pediatric IBD: a Japanese multicenter study. *J Clin Immunol*, in press.
- 2) Ono S, Okano T, Hoshino A, Yanagimachi M, Hamamoto K, Nakazawa Y, Imamura T, Onuma M, Niizuma H, Sasahara Y, Tsujimoto H, Wada T, Kunishima R, Takagi M, Imai K, Morio T, Kanegane H. Hematopoietic stem cell transplantation for XIAP deficiency in Japan. *J Clin Immunol*, in press.
- 3) Nanishi E, Hoshina T, Takada H, Ishimura M, Nishio H, Uehara Y, Mizuni Y, Hasegawa S, Ohga S, Nagao M, Igarashi M, Yajima S, Kusuo Y, Onishi N, Sasahara Y, Yasumi T, Heike T, Hara T: PID-Infection study group. A nation-wide survey of medically preventable viral infections in patients with primary immunodeficiency diseases. *J Infect*, in press.
- 4) Sasahara Y. The WASP-WIP complex in the molecular pathogenesis of Wiskott-Aldrich syndrome. *Pediatr. Int.*, 58(1):4-7, 2016.

2. 学会発表

- 1) Moriya K, Tanita K, Ohnishi H, Ono S, Niizuma H, Rikiishi T, Kawai T, Nishikomori R, Nishida Y, Ishige T, Imai K, Kanegane H, Sasahara Y, Arakawa

H, Kure S, Morio T. $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ S32 mutation underlies ectodermal dysplasia with immunodeficiency and severe non-infectious systemic inflammation. 17th European Society for Immunodeficiencies, Barcelona, Spain, September 25-27th, 2016.

2) 笹原洋二

招待講演 ITP と鑑別が必要な原発性免疫不全症と遺伝性血小板減少症 第1回道北免疫不全症講演会(旭川)(平成28年4月15日、旭川グランドホテル、旭川市)

3) 笹原洋二

特別講演 原発性免疫不全症に対する造血幹細胞移植 第52回東海小児造血細胞移植研究会(平成28年9月16日、名古屋第一赤十字病院、名古屋市)

4) 笹原洋二

招待講演 小児がんを合併する免疫不全症症例とその分子病態の考察 第7回関東甲信越免疫不全研究会(平成28年9月18日、ステーションカンファレンス東京、東京)

5) 笹原洋二、伊藤萌子、江川祥子、梅林宏明、呉繁夫 ADA2 遺伝子変異を同定した結節性多発動脈炎(PN)の1例 第26回日本小児リウマチ学会総会・学術集会(平成28年10月21-23日、千葉市民会館、千葉市)

6) 笹原洋二

シンポジウム 血液疾患 基礎・臨床

テーマ: 造血障害を伴う先天性免疫不全症: 免疫不全と造血不全の境界

題名: 単一血球減少と免疫不全症

第58回日本小児血液・がん学会学術集会

(平成28年12月15-17日、品川プリンスホテル、東京)

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

毛細血管拡張性運動失調症、診断基準・重症度分類および 診療ガイドラインの作成

研究協力者 高木正稔（東京医科歯科大学大学院茨城県小児周産期地域医療学 准教授）
研究分担者 森尾友宏（東京医科歯科大学大学院発生発達病態学分野 教授）

研究要旨：毛細血管拡張性運動失調症Ataxia Telangiectasia (AT)は運動失調、免疫不全、毛細血管拡張を主徴とする疾患で、ATMがその責任分子である。ATMはDNA損傷応答反応において中心的な役割を持つ分子である。ATの診断基準を、欧州免疫不全症学会診断ガイドラインを参考に作成した。また重症度分類、診療ガイドラインを作成した。臨床医、患者を対象とした、診断、治療、日常生活のための指針をウェブで公開しているが、その維持を継続して行っていく。

A. 研究目的

毛細血管拡張性運動失調症 Ataxia Telangiectasia (AT)は運動失調、免疫不全、毛細血管拡張を主徴とする疾患で、ATMが責任分子である。ATMはDNA損傷応答反応において中心的な役割を持つ分子である。またこのDNA損傷応答反応に関わる分子の異常でATに類似した症状を示す疾患が発症することが知られている。診断基準、診療ガイドラインの作成を行う。そのためにも安価で効率的な遺伝診断法を確立する必要がある。また臨床医、患者を対象とした、診断、治療、日常生活のための指針をウェブで公開しているが、その維持を継続して行う。

B. 研究方法

欧州免疫不全症学会を参考に、実情に合った形で、診断基準、診療ガイドラインの作成を行う。

レジストリ構築、遺伝子検査システムはPIDJをベースに行う。

（倫理面への配慮）

特になし

C. 研究結果

欧州免疫不全症学会を参考に、実情に合った形で、診断基準、診療ガイドラインの作成を行なった。重症度分類を新たに作成した。ATは神経症状、免疫不全と2種類の側面を持つ疾患であり、神経症状からの重症度分類、免疫不全症としての重症度分類を並列して評価することとした。

レジストリ構築、遺伝子検査システムはPIDJをベースに行うこととした。

臨床医、患者を対象とした、診断、治療、日常生活のための指針をウェブ <http://www.tmd.ac.jp/med/ped/atcp/index.html> で公開しているが、その維持を継続して行っている。

D. 考察

これまで本邦においては AT について明確に診断基準、診療ガイドラインを定めたものは

なく、今回、初めて診断基準、診断ガイドラインを文章で作成した。今後、本診断基準、診断ガイドラインを学会等で検討し、公式なものにしていく必要があると考えられる。現時点で、保険診療で行われる検査のみでは確定診断は難しく、いかに効率的に研究的検査を行うかが、課題と考えられた。

また疑診例に対しては遺伝子診断を積極的に行う必要があり、より安価、簡便な遺伝子診断技術の開発が望まれる。近年、成人になってから小脳失調が発症するATバリエーションやジストニアのみの症状を呈する症例が報告され、*ATM* 遺伝子の変異が複数の病態を引き起こすことが明らかとなってきた。このような症例は認知度が低いため、診断に至っていないケースが多々あると想像される。今後こういった疾患を含め、診断基準、診断ガイドライン、診断法の開発が必要であると考えられる。

E. 結論

毛細血管拡張性運動失調症、診断基準、診療ガイドライン、重症度分類の作成を行った。

研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. Hasegawa S, Satoko Kumada, Takagi M. Efficacy and safety of very-low-dose betamethasone therapy in Ataxia Telangiectasia. A-T Clinical Research Conference 2016, 6-8.10.2016, Poland, Warsaw
2. 田沼 直之, 宮田 理英, 林 雅晴, 佐久間 啓, 熊田 聡子, 長谷川 節子, 高木 正稔. 毛細血管拡張性運動失調症の少量ベタメ

サゾン療法前後におけるバイオマーカー解析. 第 58 回日本小児神経学会学術集会
2016年6月3日-5日 東京

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

ブルーム症候群の診療ガイドライン(手引き)案の作成

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

研究要旨

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

(倫理面への配慮)
該当なし

C. 研究結果

別添の各疾患の診療ガイドライン(手引き)を参照。

D. 考察

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

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

E. 結論

ブルーム症候群の診療ガイドライン(手引き)を策定した。

F. 研究発表

1. 論文発表

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

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

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

3. その他
特になし

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

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

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

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

2. 学会発表

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

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

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし

2. 実用新案登録
特になし

胸腺低形成（DiGeorge 症候群，22q11.2 欠失症候群） の診療ガイドライン作成について

研究分担者 村松秀城 名古屋大学大学院医学系研究科小児科学 助教

研究要旨

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にあたり、胸腺低形成（DiGeorge 症候群，22q11.2 欠失症候群）を担当した。DiGeorge 症候群は、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り、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。診断基準作成にあたっては、これまでの文献知見をまとめた上で、欧州免疫不全症学会 (ESID) における診断基準等を参考にした。

A. 研究の目的

原発性免疫不全症候群の一つである、胸腺低形成（DiGeorge 症候群，22q11.2 欠失症候群）の診断基準・重症度分類および診療ガイドライン作成することが目的である。

B. 研究方法

胸腺低形成（DiGeorge 症候群，22q11.2 欠失症候群）に関してこれまでに得られている臨床知見に基づいて、診断基準を策定した。

C. 研究結果

●診断基準

主要症状として、胸腺低形成または無形成による T 細胞の減少、副甲状腺低形成、先天性心疾患を認めるものを DiGeorge 症候群と診断する。遺伝子検査で 22q11.2 領域の欠損を認めたものは、副甲状腺低形成、先天性心疾患を認めなくても、DiGeorge 症候群と診断する。診断基準を（表 1）に示す。

●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
表 1. DiGeorge 症候群の診断基準

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 2）に示す。

D. 考察

22q11.2 欠失症候群は症状が多彩であるため、DiGeorge 症候群の定義を満たす高度の免疫機能低下が見落とされている症例もあり、免疫学的なスクリーニングの周知が重要であると考えられた。完全型 DiGeorge 症候群は重度の免疫不全により予後不良の疾患であるが、T 細胞の産生の指標である T-cell receptor excision circles (TREC) の定量解析によりスクリーニングが可能であり、本邦においても TREC による新生児マススクリーニングの導入が求められる。

E. 結論

DiGeorge 症候群の診断基準を作成した。

<p>A 主要症状</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 胸腺低形成または無形成による T 細胞の減少 2. 副甲状腺低形成 3. 先天性心疾患 <p>B 遺伝子検査</p> <p>染色体 22q11.2 領域の欠損</p>
--

A1~3 すべてを満たすもの、または A1 かつ B を満たすものを DiGeorge 症候群と診断する。

表 2. DiGeorge 症候群の重症度分類

分類	区分	
不完全型 DiGeorge 症候群 (partial DiGeorge syndrome)	Definitive	3 歳未満で CD3 陽性 T 細胞数が 500/ μ 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、染色体 22q11.2、10p13-14、18q21.33、4q21.3-q25 領域の欠損または <i>CHD7</i> 遺伝子変異を認める。
	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 (complete DiGeorge syndrome)	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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kataoka S, Muramatsu H, Okuno Y, Hayashi Y, Mizoguchi Y, Tsumura M, Okada S, Kobayashi M, Sano C, Sato H, Oh-Iwa I, Ito M, Kojima D, Hama A, Takahashi Y, Kojima S. Extrapulmonary tuberculosis mimicking Mendelian susceptibility to mycobacterial disease in a patient with signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) gain-of-function mutation. *J Allergy Clin Immunol* 2016 Feb;137(2):619-622.
- 2) Yokoi S, Kunishima S, Takahashi Y, Morishita M, Kojima S. A Japanese pedigree with a p.A95V mutation in the MYH9 gene demonstrates inherited macrothrombocytopenia without Alport

manifestations. *Ann Hematol.* 2016 Apr;95(5):831-3.

- 3) Kojima D, Wang X, Muramatsu H, Okuno Y, Nishio N, Hama A, Tsuge I, Takahashi Y, Kojima S. Application of extensively targeted next-generation sequencing for the diagnosis of primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Jul;138(1):303-305.
- 4) Kojima D, Muramatsu H, Okuno Y, Kataoka S, Murakami N, Tanahashi Y, Suzuki K, Kato T, Sekiya Y, Kawashima N, Narita A, Nishio N, Hama A, Imai K, Nonoyama S, Takahashi Y, Kojima S. Successful T-cell reconstitution after unrelated cord blood transplantation in a patient with complete DiGeorge syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 (in press)
- 5) Tsujita Y, Imai K, Okada S, Asano T, Kato T, Sekinaka Y, Mitsui-Sekinaka K, Okano T, Takashima T, Yeh TW, Kanegane H, Takagi M, Kunitsu T,

Maruo Y, Ohnishi H, Kato Z, Yoshida K, Okuno Y, Muramatsu H, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Kojima S, Ogawa S, Ohara O, Okada S, Kobayashi M, Morio T, Nonoyama S. PTEN mutation causes activated PI3 kinase delta syndrome. J Allergy Clin Immunol. (in press)

- 6) Muramatsu H, Okuno Y, Yoshida K, Shiraishi Y, Doisaki S, Narita A, Hirotoshi Sakaguchi H, Kawashima N, Wang X, Xu Y, Chiba K, Tanaka H, Hama A, Sanada M, Takahashi Y, MD, Kanno H, Yamaguchi H, Ohga S, MD, Manabe A, Harigae H, Kunishima S, Ishii E, Kobayashi M, Koike K, Watanabe K, Ito E, Takata M, Yabe M, Ogawa S, Miyano S, Kojima S. Clinical Utility of Next-generation Sequencing for Inherited Bone Marrow Failure Syndromes. Genetics in Medicine.(in press)

2. 学会発表

- 1) Muramatsu H. Clinical sequencing of 209 patients with suspected inherited bone marrow failure syndromes. 先天性造血不全症候群疑いの209例に対するクリニカルシーケンス. 第78回日本血液学会学術集会. 2016年10月14日. 横浜
- 2) 片岡伸介、村松秀城、小島大英、濱田太立、市川大輔、谷口理恵子、村上典寛、鈴木喬悟、関屋由子、西川英里、西尾信博、奥野友介、川島希、成田敦、濱麻人、小島勢二、高橋義行. HLA一致同胞間骨髓移植を施行したWHIM症候群患者の長期予後. 第78回日本血液学会学術集会. 2016年10月14日. 横浜
- 3) 小島大英、村松秀城、片岡伸介、濱田太立、谷口理恵子、村上典寛、市川大輔、関屋由子、鈴木喬悟、川島希、西川英里、奥野友介、成田敦、西尾信博、濱麻人、小島勢二、高橋義行. 臍帯血移植によりT細胞機能の構成が見られた完全型DiGeorge症候群の一例. 第58回日本小児血液・がん学会学術集会. 2016年12月15日. 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

先天性角化不全症の診療ガイドライン作成について

研究分担者 村松 秀城 名古屋大学大学院医学系研究科小児科学 助教

研究要旨

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にあたり先天性角化不全症（DC; Dyskeratosis congenita）を担当した。DC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し、爪の萎縮、口腔内白斑、皮膚色素沈着を3徴とする原発性免疫不全症の一つであり、特徴的な臨床検査所見として著明なテロメア長の短縮が知られている。

近年の遺伝子診断技術の向上などを考慮し、国内外の文献的知見をまとめた上で、我が国のDC患者に対し現時点で最も推奨されると思われる診療基準を作成した。

A. 研究目的

原発性免疫不全症候群の一つである、先天性角化不全症の診断基準・重症度分類および診療ガイドライン作成することが目的である。

B. 研究方法

DC国内外の文献的知見をまとめた上で、我が国のDC患者に対し現時点で最も推奨されると思われる診療基準を作成した。

また、DCに対する次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析の有用性についても検討した。臨床的にDCと診断された13人に対し、DCの原因遺伝子（*C16orf57*、*CTC1*、*DKC1*、*NHP2*、*NOP10*、*RTEL1*、*TERC*、*TERT*、*TINF2*、*WRAP53*、*POT1*、*TERF2IP*）を含む、関連疾患の原因となりうる184遺伝子を網羅したターゲットシーケンスを行った。また、従来のサンガー法等によるスクリーニングで遺伝子解析が得られなかったものの、臨床的にDCと診断された27人について全エクソーム解析を施行した。

（倫理面への配慮）

本研究は名古屋大学医学部倫理委員会の承認のもと、患者および患者保護者の同意を取得して行った。

C. 研究結果

DCの診断基準を作成した（表1）。なお、本診断基準には含めてられていないが、テロメア長短縮は本疾患において特徴的な臨床検査所見である。テロメア長測定法には、定量PCR法・サザンプロット法・Flow-FISH法（図1）などがある。

国内でDCと臨床診断された32例に関して、網羅的遺伝子解析による評価を実施した。ターゲットシーケンスでは13人中5人（38%）、全エクソン解析では29人中7人（24%）で遺伝子診断が可能であった（表2）。遺伝子診断が得られた症例のうち1例でShwachman-Diamond症候群の原因遺伝子である*SBDS*の病的意義の報告のある複合ヘテロ変異を認め、臨床診断と遺伝子診断に乖離が見られた。

D. 考察

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診断は比較的容易である。しかし、実際には、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おり、そのような患者での診断は臨床症状のみからでは困難である。造血不全を認める小児例では積極的なテロメア長測定によるDCの可能性の検索が必要である。ただし、他の先天性造血不全症候群患者においてもテロメア長短

縮が認められることがあり、テロメア長短縮がすなわちDCの診断とはならないことには注意が必要である。テロメア長測定によるスクリーニングに加えて、次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析を行うことで、本疾患の正確な診断が可能となると考えられる。

一方、次世代シーケンサーを用いてもおよそ半数の患者では遺伝子診断が得られないため、実臨床においては、遺伝子解析のみに頼った診断では不十分であり、身体所見・テロメア長測定検査結果と組み合わせた総合的な臨床診断が求められる。

E. 結論

先天性角化不全症の診断基準を作成した。

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）

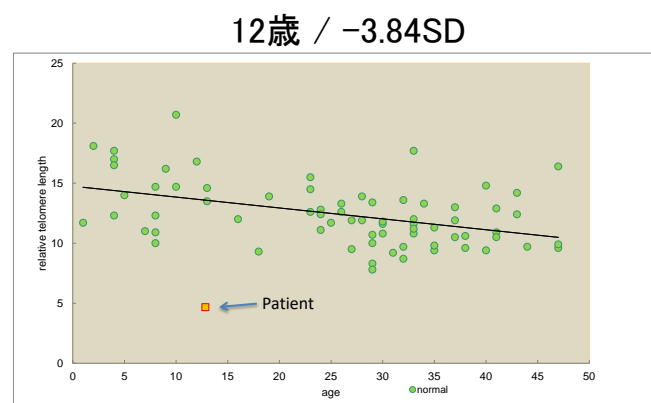
1. 頭髪の喪失、白髪
2. 歯牙の異常
3. 肺病変
4. 低身長、発育遅延
5. 肝障害
6. 食道狭窄
7. 悪性腫瘍
8. 小頭症
9. 小脳失調
10. 骨粗鬆症

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。

表 2. 国内 DC 症例の遺伝子変異

	遺伝子	塩基置換	アミノ酸置換	接合性
UPN-1090	<i>DKC1</i>	c.1058C>T	p.A353V	hemi
UPN-1126	<i>DKC1</i>	c.146C>T	p.T49M	hemi
UPN-303	<i>DKC1</i>	c.91C>A	p.Q31K	hemi
UPN-382	<i>DKC1</i>	c.1058C>T	p.A353V	hemi
UPN-381	<i>TERT</i>	c.2045G>A	p.G682D	hetero
UPN-496	<i>TERT</i>	c.1002_1004delCTC	p.S334del	homo
UPN-585	<i>TERT</i>	c.2594G>A	p.R865H	hetero
UPN-1050	<i>TINF2</i>	c.889_889delA	p.T297PfsX20	hetero
UPN-1157	<i>TINF2</i>	c.847C>T	p.P283S	hetero
UPN-298	<i>TINF2</i>	c.G845A	p.R282H	hetero
UPN-299	<i>TINF2</i>	c.G845A	p.R282H	hetero
UPN-1289	<i>SBDS</i>	c.97A>G	p.K33E	hetero
	<i>SBDS</i>	c.731_733delAAG	p.E243del	hetero

図 1. Flow-FISH 法による DC 患者の末梢血リンパ球テロメア長測定



F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kataoka S, Muramatsu H, Okuno Y, Hayashi Y, Mizoguchi Y, Tsumura M, Okada S, Kobayashi M, Sano C, Sato H, Oh-Iwa I, Ito M, Kojima D, Hama A, Takahashi Y, Kojima S. Extrapulmonary tuberculosis mimicking Mendelian susceptibility to mycobacterial disease in a patient with signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) gain-of-function mutation. *J Allergy Clin Immunol* 2016 Feb;137(2):619-622.
- 2) Yokoi S, Kunishima S, Takahashi Y, Morishita M, Kojima S. A Japanese pedigree with a p.A95V mutation in the MYH9 gene demonstrates inherited macrothrombocytopenia without Alport manifestations. *Ann Hematol.* 2016 Apr;95(5):831-3.
- 3) Kojima D, Wang X, Muramatsu H, Okuno Y, Nishio N, Hama A, Tsuge I, Takahashi Y, Kojima S. Application of extensively targeted next-generation sequencing for

- the diagnosis of primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Jul;138(1):303-305.
- 4) Kojima D, Muramatsu H, Okuno Y, Kataoka S, Murakami N, Tanahashi Y, Suzuki K, Kato T, Sekiya Y, Kawashima N, Narita A, Nishio N, Hama A, Imai K, Nonoyama S, Takahashi Y, Kojima S. Successful T-cell reconstitution after unrelated cord blood transplantation in a patient with complete DiGeorge syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 (in press)
 - 5) Tsujita Y, Imai K, Okada S, Asano T, Kato T, Sekinaka Y, Mitsui-Sekinaka K, Okano T, Takashima T, Yeh TW, Kanegane H, Takagi M, Kunitsu T, Maruo Y, Ohnishi H, Kato Z, Yoshida K, Okuno Y, Muramatsu H, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Kojima S, Ogawa S, Ohara O, Okada S, Kobayashi M, Morio T, Nonoyama S. PTEN mutation causes activated PI3 kinase delta syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. (in press)
 - 6) Muramatsu H, Okuno Y, Yoshida K, Shiraishi Y, Doisaki S, Narita A, Hirotoshi Sakaguchi H, Kawashima N, Wang X, Xu Y, Chiba K, Tanaka H, Hama A, Sanada M, Takahashi Y, MD, Kanno H, Yamaguchi H, Ohga S, MD, Manabe A, Harigae H, Kunishima S, Ishii E, Kobayashi M, Koike K, Watanabe K, Ito E, Takata M, Yabe M, Ogawa S, Miyano S, Kojima S. Clinical Utility of Next-generation Sequencing for Inherited Bone Marrow Failure Syndromes. *Genetics in Medicine*.(in press)
2. 学会発表
- 1) Muramatsu H. Clinical sequencing of 209 patients with suspected inherited bone marrow failure syndromes. 先天性造血不全症候群疑いの209例に対するクリニカルシーケンス. 第78回日本血液学会学術集会. 2016年10月14日. 横浜
 - 2) 片岡伸介、村松秀城、小島大英、濱田太立、市川大輔、谷口理恵子、村上典寛、鈴木喬悟、関屋由子、西川英里、西尾信博、奥野友介、川島希、成田敦、濱麻人、小島勢二、高橋義行. HLA一致同胞間骨髓移植を施行したWHIM症候群患者の長期予後.第78回日本血液学会学術集会.2016年10月14日.横浜
 - 3) 小島大英、村松秀城、片岡伸介、濱田太立、谷口理恵子、村上典寛、市川大輔、関屋由子、鈴木喬悟、川島希、西川英里、奥野友介、成田敦、西尾信博、濱麻人、小島勢二、高橋義行. 臍帯血移植によりT細胞機能の構成が見られた完全型DiGeorge症候群の一例.第58回日本小児血液・がん学会学術集会.2016年12月15日. 東京
- G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

高 IgE 症候群の診療ガイドラインの作成に関する研究

研究分担者 峯岸克行

徳島大学 先端酵素学研究所 免疫アレルギー学分野

研究要旨

高 IgE 症候群は、黄色ブドウ球菌による肺炎と皮膚膿瘍、血清 IgE の著しい高値と新生児期発症のアトピー性皮膚炎を特徴とする原発性免疫不全症である。多くの症例で、病的骨折、乳歯の脱落遅延、脊椎側弯等の骨・軟部組織の異常を合併する。その主要な原因が STAT3 のドミナントネガティブ変異であることは明らかとなったが、現時点での治療法は対症療法に限られている。高 IgE 症候群は症例数が少なく、適切な経過観察と早期治療が行われないと予後不良な疾患で倫理的な理由からコホート研究が難しいことと相まって、本症の診療ガイドラインは世界的にも存在しない。本研究では、これまでの症例報告とケースシリーズ、自験症例を検討することにより、診療ガイドライン（案）を作成した。

A. 研究目的

高 IgE 症候群は、黄色ブドウ球菌による肺炎と皮膚膿瘍、血清 IgE の著しい高値と新生児期発症のアトピー性皮膚炎を特徴とする原発性免疫不全症である。高 IgE 症候群は症例数が少なく、適切な経過観察と早期治療が行われないと予後不良な疾患で倫理的な理由からコホート研究が難しいことと相まって、本症の診療ガイドラインは世界的にも存在しない。本研究では、

B. 研究方法

これまでの症例報告と、自験症例を詳細に検討することにより、診療ガイドラインを作成した。

C. 研究結果

高 IgE 症候群の診療ガイドラインを以下に記す。

1. 疾患概要

高 IgE 症候群（Job's 症候群）は、新生児期より発症する重症のアトピー性皮膚

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。その多くで特有の顔貌、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^{1,2)}。

高 IgE 症候群の主要な病因は *STAT3* 遺伝子の突然変異である^{3,4)}。突然変異は *STAT3* 分子の片アレルに起こる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。*STAT3* の遺伝子変異にはホットスポットが存在し、DNA 結合領域のコドン 382 のアルギニン (R)、コドン 463 のバリン (V)、SH2 領域のコドン 637 のバリン (V) の 3 か所で全体の約 3 分の 2 を占める。この 3 箇所以外の変異は非常に多様で、80 種類以上の異なる変異が報告されている。

STAT3 は 40 種以上のサイトカイン・増殖因子のシグナル伝達分子で、その本来の機能は感染症や悪性腫瘍等に対する生体防御である。サイトカインのシグナル伝達は、1つの細胞が同時に多数のサイトカインを産生し、1種類のサイトカインが多彩な作用を有しており、さらに異なるサイトカインが同一の機能を有することがあるため、複雑なシグナル伝達ネットワークを構成している。高 IgE 症候群においては STAT3 の分子異常によりその破綻が起こっているが、現時点ではネットワーク異常の詳細は不明な点が多い。

高 IgE 症候群における黄色ブドウ球菌に対する易感染性は、感染症が皮膚と肺に限局している点が特徴的である。高 IgE 症候群の末梢血単核球のサイトカイン産生能は、TNF α 、IL-1 β 、IFN γ などの古典的炎症性サイトカインの産生は正常だが、Th17 サイトカインの産生は低下しており、Th17 サイトカインの産生低下は、上皮細胞にケモカインと β -ディフェンシン等の抗菌物質の産生低下を引き起こす。すなわち、Th17 サイトカインに対する反応性が上皮細胞とそれ以外とは異なることから、高 IgE 症候群においては上皮細胞特異的黄色ブドウ球菌感染症が発症する⁵⁾。

また、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対して易感染性を呈する。カンジダは健常人の皮膚・粘膜の常在菌で健常人においても口内炎、爪囲炎、膣炎などの症状を呈するが、複合型免疫不全症などにおける日和見感染症の起炎菌としても重要である。カンジダに対する易感染性は、IL-17 とそのレセプター、さらに IL-17 に対する自己抗体の産生などが原因で発症することが明らかとなったことから⁶⁾、高 IgE 症候群では、STAT3 機能低下による Th17 細胞の分化障害がその原因と考えられる。

2. 疫学

発生頻度は、出生 10 万人から 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 3)。

3. 診断

1) 臨床症状

典型的な症状の 1 つに炎症所見の明らかでない細菌性膿瘍 (cold abscess) があるが、抗生剤の投与により皮膚細菌感染症の管理が改善したこともあり、最近の症例ではその頻度が低下している。特徴的顔貌、肺嚢胞、病的骨折、乳歯の脱落遅延を呈する典型的症例では、臨床症状のみから確定診断が可能である。

2) 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 IgE が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/ μm^3 以上に増加している。

3) 特殊検査

研究室レベルの検査であるが、IL-6、IL-10、IL-23 等のサイトカインに対するシグナル伝達が障害を、本症の診断に利用することも可能である。

4) 診断基準

高 IgE 症候群は、アメリカ国立衛生研究所の診断スコアにより臨床診断されることが多かった。血清 IgE 値や好酸球数、肺炎・皮膚膿瘍・上気道炎の罹患回数、アトピー性皮膚炎の程度、肺の器質的病変、新生児期の皮疹、カンジダ症、脊椎側弯症、病的骨折、乳歯の脱落遅延、特徴的顔貌、関節過伸展、悪性リンパ腫、高口蓋の有無等の臨床診断基準の有無を得点化し、高得点のものを高 IgE 症候群と診断する方法である。これを簡便し、かつ感度と特異度を上げる検討が最近の原

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（PID 診断・野々山班）で実施され、表の診断基準が提唱されている。我々の経験した40例の高IgE症候群では全例で2000 IU/ml以上の高IgE血症を呈しており、複合免疫不全症を除外して、①肺嚢胞、②4回以上の肺炎、③病的骨折、④4本以上の乳歯の脱落遅延、⑤カンジダ症の5項目のうち2項目を満たせば、20項目のNIHスコア以上の感度と特異度が得られることが明らかになった。

5) 鑑別診断

高IgE症候群以外にも、高IgE血症を合併する原発性免疫不全症には Omenn 症候群、Wiskott-Aldrich 症候群、複合免疫不全症の一部（DOCK8 欠損症など）、IPEX (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked) 症候群等があり、高IgE症候群の診断にはこれらの除外診断が必要である。

4. 合併症

1) 肺嚢胞

約3分の2の成人症例においては、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。肺嚢胞は、肺炎に罹患した部位に発症し、肺炎の治癒機転に異常があることが原因と考えられている。肺嚢胞は、多剤耐性緑膿菌やアスペルギルスの感染巣となり、この感染が肺の器質的変化を増悪させる悪循環が患児のQOLを著しく傷害することがある。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が悪い症例で、肺嚢胞内にアスペルギルスの菌球が発症し、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。このため、肺嚢胞を合併した症例では、後述の予防的治療が重要である。

2) 帯状疱疹

STAT3 遺伝子異常による高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

されている⁷⁾。患児では、全体の約3分の1が帯状疱疹に罹患しており、この罹患率は正常人と比較して6から20倍高い。その原因は、末梢血中のセントラルメモリーT細胞の減少であり、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。

5. 管理方法

新生児期からの重症アトピー性皮膚炎、黄色ブドウ球菌感染症、高IgE血症等の症状より本症を疑い、早期確定診断・早期治療開始により肺の器質的変化を予防できる可能性がある。

高IgE症候群の症例においては、ほとんど全ての症例において抗菌薬の予防投与が行われている。半数以上の症例で抗真菌薬の予防投与も行われている。黄色ブドウ球菌に対する抗菌薬としては、一般にはST合剤が用いられている。長期的に使用しても比較的薬剤耐性を誘導しにくいと考えられている。これ以外にペニシリン耐性のペニシリン系抗生物質フルクロキサシリンやマクロライド系のアジスロマイシン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。肺嚢胞を有する症例では、アスペルギルス感染症を合併すると患児の生活の質に大きな悪影響を及ぼすので、アスペルギルスに感受性を有するイトラコナゾール、ボリコナゾール、ポサコナゾール等の抗真菌薬の予防投与が推奨される。予防投薬にもかかわらずアスペルギルス症を発症する症例がある。感染巣となる肺嚢胞を外科的に摘出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。本症の患児には、特異抗体の産生不全を認めることがあることから、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、現時点では十分なエビデンスは得られていない。

根治療法としては、高IgE症候群には非

造血系組織の症状がみられるため、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てきたので⁵⁾、感染症のコントロールが困難な症例では造血幹細胞移植の実施が増加することが考えられる。ただし、その適応時期や前処置に関しては今後の検討が必要である。

6. 成人期の課題

1) 耳鼻科領域の感染症

高 IgE 症候群患児においては、小児期だけでなく大人になっても、慢性の中耳炎や副鼻腔炎に罹患する。約半数の症例で慢性副鼻腔炎がみられ、咽頭炎、扁桃炎、咽頭膿瘍、乳突蜂巣炎などがそれぞれ 10%以上の頻度で見られる。起炎菌は緑膿菌が多く、それに次いで黄色ブドウ球菌である。肺炎球菌、大腸菌、クレブジエラ、インフルエンザ桿菌などを起炎菌とするものもある⁸⁾。これには、前述の特異抗体の産生不全が関与している可能性が示唆されている。

2) 悪性腫瘍

高 IgE 症候群の 5-10%において悪性腫瘍の合併がみられる。組織型は悪性リンパ腫の頻度が高く、非ホジキンとホジキンリンパ腫の両方がみられる。本症における悪性リンパ腫は、原発性免疫不全症に合併する悪性リンパ腫でよく見られる EB ウイルスとの関係は見られない。治療に対する応答性は比較的良好で、CHOP を中心とした化学療法に反応し、造血幹細胞移植を併用することによりコントロールは可能と考えられている。STAT3 はよく知られているようにがん遺伝子であり、さらに最近 STAT3 の活性化型の遺伝子異常で発症する若年型の自己免疫疾患に各種の悪性腫瘍が合併することが報告されており⁹⁾、STAT3 の機能低下で発症する高 IgE 症候群に悪性腫瘍が合併する原因は現在も不明である。

7. 診療上注意すべき点

STAT3 の機能低下により肝臓における IL-

6 のシグナル伝達が障害されているため、CRP 等の急性期反応の上昇が障害される。そのため、感染初期における重症度マーカーとして、IL-6 などより早期のマーカーを用いることが望ましい。また、患児が感染症に罹患した際、重症感が乏しいことが特徴的で、検査所見・画像所見ではすでに重症感染症の所見が見られるのに、全く重症感がないことがある。感染初期の経過観察等に細心の注意が必要であるため、免疫不全症の専門医による経過観察が望まれる。

E. 結論

高 IgE 症候群の診療ガイドラインを作成した。今後、さらに症例を蓄積し、海外の報告も参考にしながら、妥当性を検討していく必要がある。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

当研究に直接関連した発表はない。

H. 知的財産権の出願・登録状況

無し。

文献

1. Davis, S. D., Schaller, J., Wedgwood, R. J. Job's syndrome: recurrent, 'cold,' staphylococcal abscesses. *Lancet* 287: 1013-1015, 1966.
2. Minegishi Y. Hyper-IgE syndrome. *Curr Opin Immunol.* 2009;21:487-492
3. Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S. et al., Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature* 2007; 448: 1058-1062.
4. Holland SM, DeLeo FR, Elloumi, HZ et al., STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. *New Eng. J. Med.* 357: 1608-1619, 2007.
5. Minegishi Y, Saito M, Nagasawa M et al.

Molecular explanation for the contradiction between systemic Th17 defect and localized bacterial infection in hyper-IgE syndrome. *J. Exp. Med.* 206: 1291-1301, 2009

6. Puel A, Cypowyj S, Bustamante J, et al., Chronic mucocutaneous candidiasis in humans with inborn errors of interleukin-17 immunity. *Science*, 332: 65-68, 2011

7. Siegel AM, Heimall J, Freeman AF et al., A critical role for STAT3 transcription factor signaling in the development and maintenance of human T cell memory. *Immunity*. 35:806-818, 2011.

8. Chandesris MO, Melki I, Natividad A 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

9. Flanagan SE, Haapaniemi E, Russell MA et al., Activating germline mutations in STAT3 cause early-onset multiorgan autoimmune disease. *Nat Genet* ;46:812-42014

高 IgE 症候群の診断基準

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 回以上の肺炎の罹患
- 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。

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。

X連鎖無ガンマグロブリン血症の診療ガイドライン案について

研究分担者 森尾友宏 東京医科歯科大学発生発達病態学分野
研究協力者 金兼弘和 東京医科歯科大学発生発達病態学分野
今井耕輔 東京医科歯科大学 茨城県小児・周産期地域医療学

研究要旨

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 Xq25 に局在する *BTK* である。生後 3 か月頃から細菌感染症に罹患しやすくなり、扁桃やリンパ節は痕跡程度にしか認められない。家族歴（兄弟、母方いとこまたはおじ）があれば診断に有用であるが、家族歴を有するのは約 1/3 である。細胞性免疫能は正常であり、*BTK* 遺伝子変異または *BTK* 蛋白欠損によって確定診断する。女児においても無ガンマグロブリン血症は発症し、臨床像や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血症が存在し、その原因遺伝子として μ 重鎖、 $\lambda 5$ 、*Iga* β 、*BLNK*、*PIK3R1* などが報告されている。治療は免疫グロブリン補充療法であり、静注療法と皮下注療法があり、皮下注療法は在宅での治療が可能である。IgG トラフ値はできれば 700-900mg/dL 以上を保つ。HLA 一致同胞がいれば、造血細胞移植も考慮される。

A. 研究目的

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。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、治療法として免疫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。本研究では XLA の診療ガイドラインの作成を行った。

B. 研究方法

国内外で集められた知見をもとに、XLA の診療ガイドラインを作成した。

（倫理面への配慮）

本研究においては特に必要としない。

C. 研究結果

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 3 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。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。

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。

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)。

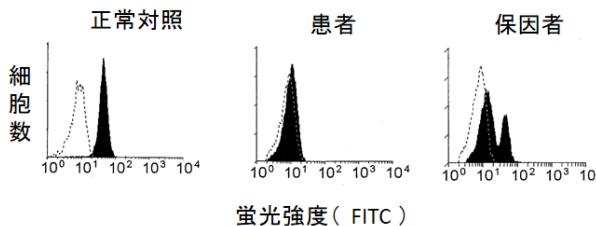


図 1 単球における *BTK* 蛋白発現

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。

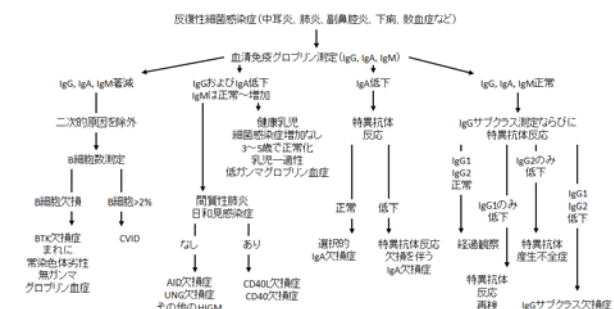


図 2 液性免疫不全症における診断のフローチャート

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。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\alpha* (*CD79A*)、*Ig\beta* (*CD79B*)、*BLNK*、*PIK3R1* などがある。

6) 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、時に致死合併症となる。

7) 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。健常人と同程度に肺炎の発症率を低下させるためには 1,000mg/dL 以上が必要とされる。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。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。

D. 考察

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。

E. 結論

XLA の診療ガイドラインの作成を行った。本ガイドラインによって XLA が早期診断され、適切な治療が行われ、患者 QOL の向上につながる事が期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Hoshino A, Okada S, Yoshida K, et al. Abnormal hematopoiesis and autoimmunity in human subjects with germline IKZF1 mutations. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Dec 1. [Epub ahead of print]

2) 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.

2. 学会発表
特になし

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

高 IgM 症候群の診療ガイドライン作成について

研究協力者 今井耕輔 東京医科歯科大学茨城県小児・周産期地域医療学講座
研究協力者 関中佳奈子 防衛医科大学校小児科学講座

研究要旨

高 IgM 症候群 (HIGM : Hyper-IgM Syndrome) は、繰り返す感染症を呈し、血清 IgG, IgA, IgE の低下を伴うが、血清 IgM は正常～高値を特徴とする疾患である。免疫グロブリンクラススイッチを誘導する分子の異常が基本病態であり、原因遺伝子である *CD40L*, *AICDA*, *CD40*, *UNG* によりそれぞれ HIGM1, 2, 3, 5 型に分類される (HIGM4 : 原因遺伝子不明)。抗体産生不全に対しては免疫グロブリン補充療法が有効であるが、HIGM1, 3 型では T 細胞機能不全を伴うため、各種日和見感染症を合併し、重症である。このため、HIGM1, 3 型では抗菌薬の予防投与を含めた各種感染予防が重要であるほか、根治療法としての造血細胞移植療法の適応がある。

鑑別診断や診療上の注意点を含め、診療ガイドラインを作成した。

A. 研究目的

原発性免疫不全症の分類のうち、液性免疫不全を主とする疾患に含まれる、高IgM症候群の診療ガイドラインの作成を目的とする。

B. 研究方法

高IgM症候群に関する過去の原著論文や症例報告をもとに、診療ガイドラインを本研究で統一された形式で作成した。

(倫理面への配慮) 文献的考察であり、倫理的に重大な問題は生じない。

C. 研究結果

以下のように診療ガイドラインを作成した。

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)

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

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

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)

各責任遺伝子の蛋白発現解析 (FACS、ウェスタンブロット)

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
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。

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

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。

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。

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。

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。

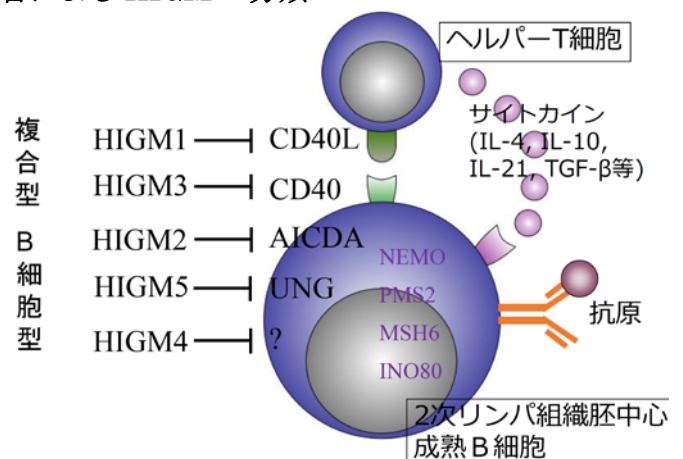
g) 予後、成人期の課題

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。

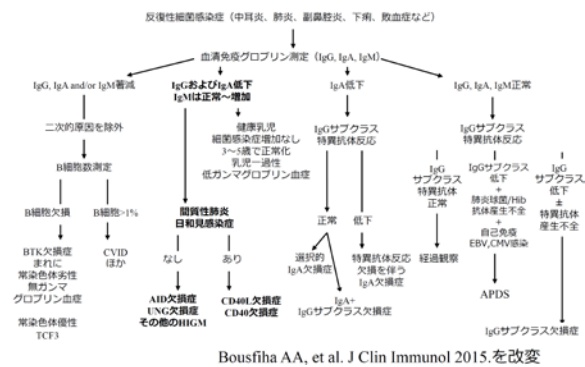
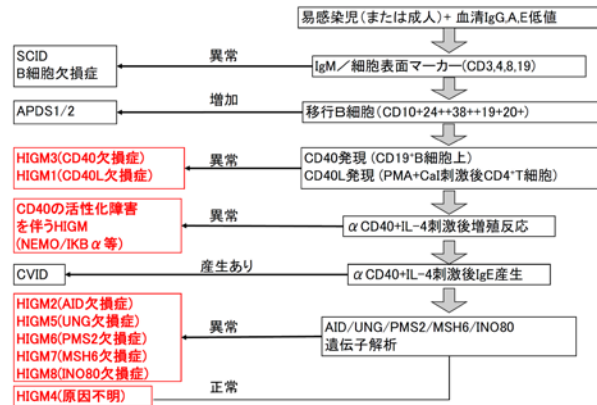
h) 診療上注意すべき点

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

D. 考察

高IgM症候群はまれな免疫不全症であるが、臨床的に重症な疾患であり、早期診断と適切な治療介入が重要である。また、原因遺伝子が不明なものも含め、多くの鑑別疾患が存在し、治療方法も多岐にわたることから、本診療ガイドラインが果たす役割は大きいと考えられる。

E. 結論

高IgM症候群の診療ガイドラインを作成した。症例の蓄積により、本診療ガイドラインの妥当性を評価するとともに、最新の知見を反映させる必要がある。

F. 研究発表

当研究に直接関連した発表はない。

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

Chédiak-Higashi 症候群と自己免疫性リンパ増殖症候群（ALPS） の診療ガイドライン作成について

和田泰三¹⁾、松田裕介¹⁾、東馬智子¹⁾、谷内江昭宏¹⁾、野々山恵章²⁾

1) 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科小児科

2) 防衛医科大学校医学研究科小児科学

研究要旨

免疫調節障害の代表的疾患である、Chédiak-Higashi 症候群（CHS）と自己免疫性リンパ増殖症候群（ALPS）の診療ガイドライン案を作成した。昨年度までに作成した診断基準をもとに、管理方法、治療、予後、成人期の課題、診療上注意すべき点についても記載した。我が国における患者数は、CHS で 15 例、ALPS で 20 例程度と推定されている。どちらも指定難病であるが、稀少疾患であり、多数例を診療した施設は少なく、施設によって診断・診療方針がまちまちなのが現状と考えられる。本研究では、国内外でこれまでに集められた知見をもとに、本研究班の統一した意見としての指針の作成を試みた。CHS では、神経症状への対応や根治療法としての造血幹細胞移植の確立などが課題と考えられた。ALPS では、疾患スペクトラムの広がりに対応できる効率のよい診断体制、脾摘を避けた治療、合併症の管理等が重要と考えられた。以上、本研究は各疾患の診療体制の確立に向けた基盤形成に寄与すると考えられた。また、本研究により見出された課題の解決に向けて、今後も本研究班と全国の専門施設との協力・連携が重要と考えられた。

A. 研究の目的

免疫調節障害は、原発性免疫不全症のうち、過剰な全身性炎症や自己免疫疾患の合併が病態の中心となる疾患群で、細胞障害活性の異常に伴うリンパ球の過剰活性化、アポトーシスの障害によるリンパ球の過剰増殖、自己反応性リンパ球の除去や制御不全等により引き起こされると考えられている。Chédiak-Higashi 症候群（CHS）や自己免疫性リンパ増殖症候群（ALPS）が代表的疾患である。しかし、本邦における推定患者数は、CHS で 15 例、ALPS で 20 例程度と稀少である。したがって、多数例を診療した施設は少なく、施設によって診断・診療方針がまちまちなのが現状と考えられる。そこで本研究では、診療体制の確立に向け、診療ガイドラインの作成を試みた。

B. 研究方法

国内外でこれまでに集められた知見をもとに、CHS と ALPS の診療ガイドライン案を本研究班で統一された形式で作成した。

C. 研究結果

1. CHS 診療ガイドライン

1) 疾患概要

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。最近では、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（cytotoxic T lymphocyte: CTL）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。

2) 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。

3) 診断基準、診断の手引き

A 臨床症状

a. 皮膚、毛髪、眼における部分的白子症：典型的な CHS 症例において皮膚は部分的に脱色する。毛髪は銀色の特異な光沢を示し、光学顕微鏡下でメラニン色素の特徴的な分布異常が観察される。虹彩ならびに網膜色素上皮の色素脱失も認められ、これにより視力障害が起こる場合も知られている。

b. 一般化膿菌に対する易感染性：乳児期から頻繁に重症感染症を合併する。中でも、ぶどう球菌や連鎖球菌などの細菌感染症が多く、皮膚や呼吸器が標的となる。頻度は少ないが、ウイルス感染症や真菌感染症の合併も知られている。さらに、歯周囲炎の合併もしばしば見られ、診断のきっかけとなることもある。

c. 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）：血液学的・免疫学的異常の治療を目的に造血幹細胞移植を施行した患者においても、進行性の神経障害が発症することが知られている。したがって、これらの異常は血球系の機能異常によるものではなく、神経細胞自体の機能障害によるものであることが推測されている。

d. 出血傾向：血小板機能異常により、CHS では鼻出血、歯肉・粘膜出血、紫斑など、様々な程度の出血傾向を認めることが知られている。しかし、重篤な出血傾向を伴うことは少ない。

e. 血球貪食症候群 (HPS) / 血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) の合併：CHS では NK 細胞数は正常であるが、LYST 遺伝子変異により NK 細胞機能ならびに CTL 機能は低下している。およそ 85% の症例では、発熱、リンパ節腫脹、肝脾腫、血球減少などを伴う “accelerated phase” と呼ばれる HPS/HLH を経験する。様々な感染症が HPS/HLH の契機となることが知られており、特に EB ウイルス感染症はしばしばその要因となる。HPS/HLH の合併は CHS における最も重要な

死亡原因となる。

B. 身体所見

毛髪ならびに皮膚の色素脱失が見られる。眼科的診察では虹彩や網膜色素上皮の異常が観察される。原因不明の進行性神経症状にこれらの所見を認める場合は、CHS を疑うきっかけとなる。

C. 検査所見

a. 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)：細胞質内に巨大な封入体を認め、CHS 診断の重要な根拠となる。主として顆粒球で認められることが多いが、リンパ球でも認められる。骨髄での分化段階の顆粒球でも特徴的な顆粒が認められる。

b. NK 細胞活性の低下：LSYT は多様な局面で NK 細胞や CTL 機能と深く関わっていることが明らかとされており、この異常である CHS では NK 細胞活性の著明な低下が起こることが知られている。

c. CTL の機能障害：NK 細胞活性と同様に CTL による細胞傷害活性も低下している。

d. CHS1/LYST 遺伝子変異：CHS1/LYST が CHS の原因とされる唯一の遺伝子であり、多くの症例では CHS1/LYST 遺伝子の両アレルに変異を認める。しかし変異部位の特定ができない症例も報告されている。

D. 特殊検査

a. NK 細胞や CTL の脱顆粒障害：NK 細胞機能の一般的な評価法としては、K562 を標的とした ⁵¹Cr 遊離試験が良く知られている。脱顆粒障害を直接評価する方法として、顆粒膜抗原である CD107a (Lamp-1) の細胞表面への発現をフローサイトメトリーにより評価する方法が用いられるようになってきた。

b. 毛髪の顕微鏡所見：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。

E. 鑑別診断

鑑別疾患として Gricelli 症候群 (GS) 2 型、Hermansky-Pudlak 症候群 (HPS) 2 型があげられる。いずれも部分白子症を特徴し NK 細胞機

能の低下を伴う疾患であり CHS に類似する。HPS 2 型は部分白子症や出血傾向に加えて、好中球減少、くりかえす細菌感染症、発達障害・失調症状・震戦などの神経症状をとまなうことから、最も CHS と臨床像が類似する。末梢白血球内に特徴的な巨大顆粒を認める場合、CHS の可能性が高い。さらに、病的な CHS1/LYST 遺伝子変異が認められれば、確定診断される。Gricelli 症候群において血小板機能は正常であり、出血傾向は認められない。しかし RAB27A の変異による GSII は、部分白子症に加えて、免疫不全症とリンパ組織球症を合併することが知られている。

4) 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。

5) 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。

6) 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 で行うと予後不良となる。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。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。

7) 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。

8) 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。

2. ALPS 診療ガイドライン

1) 疾患概要

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、カスパーズ 10 等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（double negative T: DNT）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見せている。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、カスパーズ 10 異常による ALPS-Caspase10、カスパーズ 8 異常による ALPS-Caspase8、FADD 欠損症、PRKC δ 欠損症の 6 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-SFAS、RAS 関連自己免疫性リンパ増殖症候群様疾患（RAS-associated ALPS-like disease: 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。

2) 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。

3) 診断基準、診断の手引き

A. 臨床症状

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も多様な自己免疫疾患の合併が認められる。

B. 身体所見

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。リンパ節腫大や脾腫は多様な急性感染症、あるいはリンパ系悪性腫瘍でしばしば認められる症状であることから、これらの疾患を厳密に除外することが重要である。自己免疫性膵炎を伴う IgG4 関連疾患を合併した成人症例や HLH と誤診された小児症例の報告は、アポトーシス異常が予想外に多様な病態と関連する可能性を示唆しており、リンパ節腫脹を伴う疾患の鑑別疾患として常に ALPS ならびに関連疾患を念頭に置く必要性を示している。

C. 検査所見

上記に示した特徴的な臨床症状や多様な自己免疫病態の合併に加えて、ALPS 症例で特異的に観察されるのが、末梢血中のいわゆる DNT 細胞の増加である。TCR $\alpha\beta$ 鎖を発現する成熟 T 細胞は、原則として CD4 抗原あるいは CD8 抗原を発現することが知られている。通常 CD4⁺CD8⁻T 細胞は TCR $\gamma\delta$ 鎖発現 T 細胞であり、TCR $\alpha\beta$ 鎖発現 DNT 細胞は正常対照の末梢血中には極めてわずかしら認められない。一方、ALPS 患者では特徴的に DNT 細胞の増加が認められ、診断の有力な根拠の 1 つとなる。最近では、このような細胞解析所見に加えて、血清 IL-10、ビタミン B12、血漿 FasL、IgG などの増加に診断的

価値が高いことがわかってきた。表 1 に 2009 年の国際ワークショップで改訂された ALPS の診断基準について、Price らによりさらに改変されたものを示す。

表 1. ALPS 診断基準

必須項目
1. (6ヶ月以上持続する)慢性の、非悪性、非感染性のリンパ節腫脹/脾臓腫大
2. 末梢血リンパ球数が正常ないし増加しており、CD3 ⁺ TCR $\alpha\beta$ ⁺ CD4 ⁻ CD8 ⁻ DNT 細胞が増加 (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
一次項目
1. FAS 誘導アポトーシスの障害
2. FAS、FASL、FADD あるいは CASP10 遺伝子の胚細胞あるいは体細胞変異
二次項目
1. 血漿 sFAS の増加 (>200 pg/mL)
2. 血漿 IL-10 の増加 (>20 pg/mL)
3. 血清あるいは血漿ビタミン B ₁₂ の増加 (>1500 pg/mL)
4. 典型的な免疫組織学的所見 (傍皮質 T 細胞過形成)
5. 自己免疫性血球減少 (溶血性貧血、血小板減少、好中球減少)
6. 多クローン性 IgG 増加
7. 自己免疫合併の有無に関わらず、非悪性/非感染性リンパ球増殖症の家族歴がある

診断確定：必須項目を両方満たし、一次補助項目の 1 つを満たす場合。
診断疑い：必須項目を両方満たし、二次補助項目の 1 つを満たす場合。

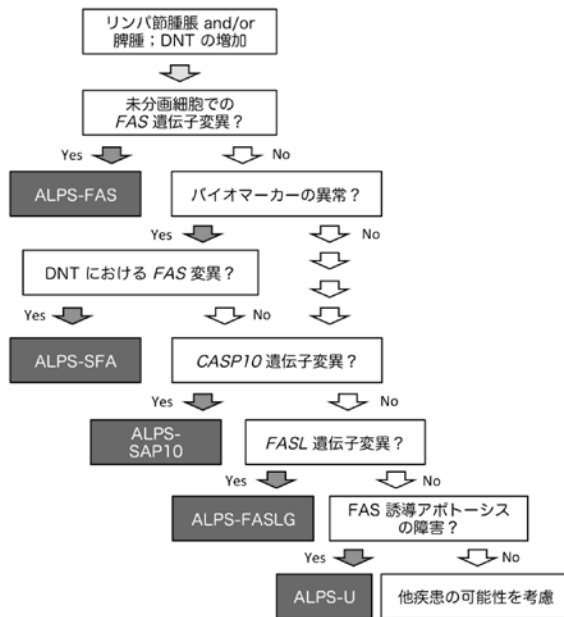
D. 特殊検査

a. アポトーシスの障害：ALPS の病態の本質に関わる、最も有用な検査は *in vitro* での Fas 誘導アポトーシスの低下である。Fas 関連蛋白の異常に基づく ALPS であれば、Fas シグナル経路の活性化によるアポトーシスが欠如ないし、著しく低下していることが示される。ただし、NRAS の異常など、RAS 異常による ALPS 関連病態の場合は、Fas 経路によるアポトーシスの障害が認められず、IL-2 依存性の細胞死を検討する必要がある。このような NRAS 変異による病態は、必ずしも DNT 細胞の増加を伴わず、リンパ節の病理所見が典型的でない、骨髄系の細胞の異常増加を認めるなど、ALPS としては非典型的な臨床像を呈することから、RALD として別に分類されている。RALD において臨床的に重要な点は、若年性骨髄単球性白血病との関連であり、今後の症例蓄積による検討が必要である。

b. 遺伝子検査：ALPS が強く疑われる場合、原因となる候補遺伝子 (FAS, FASLG, CASP10, NRAS) の変異が検索される。最近ではこれに加えて、KRAS の変異が関与した病態があることが

指摘されており、同様に検索対象に加える必要がある。また、Fas 遺伝子の体細胞突然変異による ALPS-sFAS の場合は、末梢血中 DNT 細胞をソーティングにより選択的に濃縮して遺伝子解析を行う必要がある。このような診断の過程は、最近の優れた総説にフローチャートとして示されている (図 1)。

図 1. ALPS 診断フローチャート



E. 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 での 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。

4) 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。

5) 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。

6) 管理方法 (フォローアップ指針)、治療

A 薬物療法

過剰なリンパ増殖の制御と、合併する自己免疫症状に対する治療が中心となる。リンパ増殖、特に脾腫は脾機能亢進による血球減少の進行や、脾破裂の合併などが摘出術の適応となる。しかし、低年齢時に脾摘をされた症例で、致死的な敗血症を合併した報告があり、慎重な対応が必要である。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。

B. 造血幹細胞移植

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。リンパ節腫大や脾腫も加齢とともに軽快することが知られている。したがって、造血幹細胞移植が治療の第 1 選択となることはない。ただし、Fas 蛋白の完全欠損症例では、生後間もなくより極めて重症の臨床経過を示すことがあり、造血幹細胞移植が施行された例が報告されている。

7) 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。

8) 診療上注意すべき点

ALPS ならびに類似疾患を疑う症例は数多く経験する。しかし、アポトーシス関連遺伝子の網羅的解析によっても遺伝子変異が特定できず、確定診断が困難な症例が多い。アポトーシスを評価する機能解析による診断も簡便とは言えず、より優れた診断法の開発が望まれる。

D. 考察

これまでの本研究班の活動により、CHS、ALPS 等の診断基準の整備が行われてきた。しかし、より良い医療を提供するためには、標準的な治療方法を含む、診療ガイドラインの作成が望まれていた。

今回、本研究班により CHS、ALPS の診療ガイドラインが作成された。これらの疾患は稀少疾患とはいえ、免疫調節障害の中では比較的多数を占める重要な疾患であり、本ガイドラインが果たす役割は大きいと考えられる。稀少疾患においても、医療の標準化、効率化は喫緊の課題であり、今後は、他の免疫調節障害においても同様なガイドライン策定が望まれる。今後、当研究班を中心に診断基準・重症度分類および診療ガイドラインが確立されることにより、医療水準の向上、患者やその家族の生活の質の向上がさらに得られるものと期待される。

E. 結論

免疫調節障害の代表的疾患である CHS、ALPS の診療ガイドライン案の作成を行った。診療体制確立に向けた基盤が整備された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Wada T, Miyamoto S, Okamoto H, Matsuda Y, Toma T, Imai K, Takagi M, Morio T, Yachie A. Prolonged neutropenia due to antihuman neutrophil antigen 2 (CD177) antibody after bone marrow transplantation. *Pediatr Blood Cancer*. in press.
- 2) Mizuta M, Shimizu M, Inoue N, Kasai K, Nakagishi Y, Takahara T, Hamahira K, Yachie A. Serum ferritin levels as a useful diagnostic marker for the distinction of systemic juvenile idiopathic arthritis and Kawasaki disease. *Mod Rheumatol*. 2016;19:1-4.
- 3) Inoue N, Shimizu M, Tsunoda S, Kawano M,

Matsumura M, Yachie A. Cytokine profile in adult-onset Still's disease: Comparison with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol*. 2016;169:8-13.

2. 学会発表

- 1) Wada T, Toma T, Matsuda Y, Yachie A, Itami S, Taguchi Y-h, Murakami Y. Microarray analysis of microRNA expression in familial Mediterranean fever. 2016/9/21-24, Barcelona, Spain, 17th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies.
- 2) 谷内江昭宏. 感染症と免疫異常 第 53 回日本小児アレルギー学会 (2016 年 10 月 8-9 日, 前橋,)

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

X連鎖リンパ増殖症候群の診療ガイドライン案について

研究分担者	森尾友宏	東京医科歯科大学発生発達病態学分野
研究協力者	金兼弘和 今井耕輔	東京医科歯科大学発生発達病態学分野 東京医科歯科大学 茨城県小児・周産期地域医療学

研究要旨

X連鎖リンパ増殖症候群（XLP）はEBウイルス（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として同定され、現在 *SH2D1A* 変異による1型（SAP欠損症）と *XIAP* 変異による2型（XIAP欠損症）がある。血球貪食性リンパ組織球症（HLH）と異常ガンマグロブリン血症に加えて、XLP1では悪性リンパ腫、再生不良性貧血、血管炎、XLP2では脾腫、炎症性腸疾患を有する。EBV感染を伴わない場合もある。リンパ球におけるSAPならびにXIAP蛋白の発現低下または *SH2D1A* ならびに *XIAP* 遺伝子変異によって確定診断するが、末梢血においてiNKT細胞の低下を認める。XLP様の原発性免疫不全症としてITK欠損症、CD17欠損症、CD70欠損症、XMEN病などが知られる。治療はHLHに対する免疫化学療法と異常ガンマグロブリン血症に対する免疫グロブリン補充療法であるが、根治的治療としては造血細胞移植である。Flu+Mel+low dose TBIを基本とした治療強度を弱めた前処置により、良好な成績が得られている。

A. 研究目的

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。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。本研究ではXLPの診療ガイドラインの作成を行った。

B. 研究方法

国内外で集められた知見をもとに、XLPの診療ガイドラインを作成した。

（倫理面への配慮）

本研究においては特に必要としない。

C. 研究結果

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。臨床症状は多彩であり、EBVによる致死的伝染性単核症、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）。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)。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。

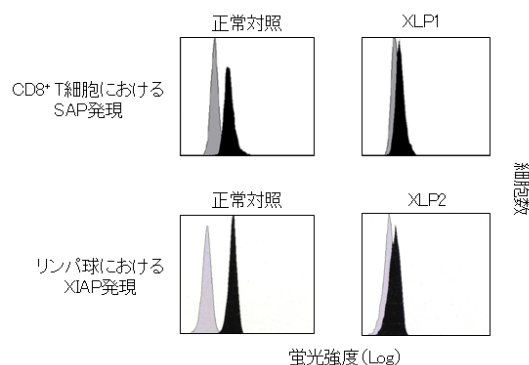


図 1 フローサイトメリーによる細胞内 SAP・XIAP 蛋白の検出

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。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。

6) 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。

7) 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。致死性的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。悪性リンパ腫に対しては通常の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。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。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。現段階でXLP1は全例移植適応、XLP2は治療抵抗性のHLHあるいはIBD合併例は移植適応と考えられる。

D. 考察

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。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。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。

E. 結論

XLPの診療ガイドラインの作成を行った。本ガイドラインによってXLPが早期診断され、適切な治療が行われ、患者QOLの向上につながる事が期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Ono S, Okano T, Hoshino A, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for XIAP Deficiency in

Japan. *J Clin Immunol.* 2017;37(1):85-91.

2. 学会発表

特になし

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

慢性肉芽腫症診療の手引

研究分担者 布井 博幸 宮崎大学医学部発達泌尿生殖医学講座
研究協力者 西村 豊樹 同上

研究要旨

慢性肉芽腫症は、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、反面炎症刺激シグナルを抑制できずに過剰炎症病態を示し、肉芽腫形成を主体とした臨床の特徴を持つ食細胞機能異常症であることが明らかになっている。同疾患における過剰炎症の機構に関しての機能解析が進み、予防、治療、根治療法などその対処方法が開発され、臨床応用も試み始めて

A. 研究目的

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 (Reactive Oxygen Species; ROS) 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く、肉芽腫形成を主体とした臨床の特徴を持つ食細胞機能異常症である。

CGDの病態は、ROS産生ができず、殺菌と溶菌が進まないため、非H₂O₂産生カタラーゼ陽性菌や、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く、難治性深部感染症が惹起されることになる。また、ROSが産生されないとNETosisが惹起されず、アスペルギルスなどに対する殺菌の効率が落ちることになる³⁾。

予防的投薬を受けていても、肉芽腫形成や難治性腸疾患など過剰炎症が徐々に進行することがある。この過剰炎症の誘因については、Dectinなどのリセプターを介し、種々のシグナルが活性化⁴⁾、ROSが産生されないため、Caspase-1の失活⁵⁾、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されず⁶⁾、過剰炎症状態が進行することによって考えられる。

診療においては、上記の病態を知った上で対処することになる。以下にこれまで培われた予防・診療・治療法について述べる。

B. 研究方法

宮崎大学での慢性肉芽腫症登録事業及びPIDJに検査依頼を受けて実施した結果に基づいて、慢性肉芽腫症診療の手引を作成した。

(倫理面への配慮)

このCGD登録事業は宮崎大学倫理委員会で「先天性免疫不全症候群の遺伝子診断と病態形成機序の解明」について審議の上許可を得たものである。

C. 研究結果

1) 日常生活の知識、

CGD患者は不用意に細菌や真菌感染症にかからないように、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, 米国のCGD manualを参考にしていきたい。

2) 予防薬

定期的な予防投薬と検査で、重症化を未然に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、CGD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。^{2,7)} 米国では、ST合剤として5mg/kgから320mg/日を1日2回、または、1週

間に連続 3 日間, または 1 日 2 回, 1 週間毎日もしくは隔日などがある。

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 (IFN- γ) の皮下注射による感染予防について、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。¹¹⁾

3) 細菌感染

CGD では、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い。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。ブドウ球菌感染では「MRSA 感染症ガイドライン」を参考にする。

4) BCG 接種

日本での BCG 接種の接種期間が 5～8 ヶ月 (1 歳未満) に変更されている。BCG 接種部位の局所のみ (BCGitis) の病巣の治療については 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>

5) 真菌感染症

CGD で感染しやすい真菌として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で使用されている。 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。

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²⁾。

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⁾。Pioglitazone などミトコンドリア ROS を利用した療法¹³⁾ や ROS を炎症局所で促す酵素補充療法^{1,2)} が試みられている。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。

7) 骨髄移植と遺伝子治療

a. 骨髄移植: 日本では 14 施設で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 CGD の骨髄移植について報告している (柳町ら 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。欧州からの 56 例の CGD 患者の骨髄移植報告 (2003-2012 年) によるとフルダラビンをを用いた RIC 前処置で 21 ヶ月生存率が 90% を超えている¹⁴⁾。

b. CGD 遺伝子治療: Retrovirus 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、Lentivirus 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。

8) 予後、成人期の課題²⁾

予後は以下の要因が影響している。

a. 残存 ROS 活性が最も予後に関わっている。NCF1 変異は比較的予後が良い (40 歳以上の生存率 >80%)、CYBB ミスセンス変異で残存 ROS 活性がある症例も同等である。残存活性のない CYBB 変異では 40 歳以上の生存率は約 55% である。

b. アゾール系抗真菌薬の予防投与でこの 20 年で予後の改善が認められる。

c. 感染後の肝臓における結節性再生性過形成、

肝膿瘍に伴う門脈血管症（門脈圧亢進症）は予後が悪い。炎症性腸疾患は予後に関与しない。

D. 考察

慢性肉芽腫症の日常生活の手引き、予防投薬、感染症への対応などについてはほぼ完成して来たように思われる。しかし過剰炎症症候群対策についてはまだ十分理解が進んでおらず、種々の治療法の試みがなされている段階である。根治療法については、骨髄移植、遺伝子治療とも十分な成果が得られておらず、さらに移植時期の検討や治療法の開発が必要である。PT-CY療法によるHaplo移植が試みられている。

E. 結論

慢性肉芽腫症における種々の病態、特に過剰炎症の機構に関しての機構解析が進み、予防、治療、根治療法などその対処方法が開発されて来ている。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 布井博幸 慢性肉芽腫症臨床研究 日本小児科学会雑誌 120; 8-19, 2016

2) Kuribayashi F, **Nunoi H**, Wakamatsu K, Tsunawaki S, Sato K, Ito T, Sumimoto H. The adaptor protein p40phox as a positive regulator of the superoxide-producing phagocyte oxidase. *EMBO J*. 2016 Feb 1;35(3):369-70.

3) Moritake H, Takagi M, Kinoshita M, Ohara O, Yamamoto S, Moriguchi S, **Nunoi H**. Autoimmunity Including Intestinal Behçet Disease Bearing the KRAS Mutation in Lymphocytes: A Case Report. *Pediatrics*. 2016 Mar;137(3):e20152891.

2. 学会発表

1) 布井博幸 CGD登録事業から学んだこと 第24回食細胞機能異常研究会 2016年

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特に無し

2. 実用新案登録

特に無し

3. その他

メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症の診療ガイドライン作成について

研究分担者 小林正夫（広島大学大学院医歯薬保健学研究院 教授）
研究協力者 岡田 賢（広島大学大学院医歯薬保健学研究院 講師）

研究要旨

メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症（MSMD）は、BCG や非定型抗酸菌（NTM）などの細胞内寄生菌に対する選択的な易感染性を主徴とする原発性免疫不全症である。一方で患者は、他の病原体に対する免疫能は原則的に保たれている。そのため細胞内寄生菌に易感染性を示す複合型免疫不全症などの T 細胞障害、慢性肉芽腫症などは MSMD に含まない。IFN- γ が細胞内寄生菌の排除に重要で、IFN- γ 産生障害と作用障害が病態の中核をなす。播種性 BCG 感染症、抗酸菌感染が原因と考えられる多発性骨髄炎が本症の特徴的症狀であること、MSMD 患者の約半数で既知の責任遺伝子に異常を認めないことから、臨床症状を重視した診療ガイドラインの作成に努めた。一方で、責任遺伝子の違いで臨床症状、治療選択が異なることを示し、遺伝子解析を推奨する記載も含めた。抗酸菌感染は難治性、反復性の経過を示すことが多いため、比較的長期の治療期間を推奨している。

A. 研究目的

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。本症は非常に稀な原発性免疫不全症であるが、その診断、治療の標準化を目的に診療ガイドラインを作成した。

B. 研究方法

過去に報告された論文を参考に、診断、治療を中心とした臨床ガイドラインを作成した。

（倫理面への配慮）
該当せず

C. 研究結果

以下に示すガイドラインを作成した。

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。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。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。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。

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髄炎をきたす。
- ・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.
3. 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ない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* 異常症では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。

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。
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。

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。*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。

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。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。

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) 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 IFN γ R1 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) Bogunovic D, Byun M, Durfee LA, et al. Mycobacterial disease and impaired IFN-gamma immunity in humans with inherited ISG15 deficiency. *Science* 2012; 337: 1684-1688.
 - 12) Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Abel L, Casanova JL. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: Genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN-gamma immunity. *Semin Immunol* 2014; 26: 454
 - 13) 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
 - 14) Zhang X, Bogunovic D, Payelle-Brogard B, et al. Human intracellular ISG15 prevents interferon-alpha/beta over-amplification and auto-inflammation. *Nature* 2015; 517: 89-93.
 - 15) 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

D. 考察・結論

MSMD の診療ガイドラインを作成した。未だ約半数の MSMD 患者の原因は不明であることもあり、現在も責任遺伝子が発見されつつある。今回作成した診療ガイドラインを定期的に見直すことで、最新の情報を踏まえ、実臨床に即した診療ガイドラインにしていきたい。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kagawa R, Fujiki R, Tsumura M, Sakata S, Nishimura S, Itan Y, Kong XF, Kato Z, Ohnishi H, Hirata O, Saito S, Ikeda M, Baghdadi JE, Bousfiha A, Fujiwara K, Oleastro, 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 STAT1 to estimate loss- or gain-of-function variants. *J Allergy Clin Immunol*. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.09.035
- 2) Lévy R, Okada S, Béziat V, Moriya K, Liu C, Chai LY, Migaud M, Hauck F, Al Ali A, Cyrus C, Vatte C, Patiroglu T, Unal E, Ferneiny M, Hyakuna N, Nepesov S, Oleastro M, Ikinciogullari A, Dogu F, Asano T, Ohara O, Yun L, Della Mina E, Bronnimann D, Itan Y, Gothe F, Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Tahuil N, Aytakin C, Salhi A, Al Muhsen S, Kobayashi M, Toubiana J, Abel L, Li X, Camcioglu Y, Celmeli F, Klein C, AlKhater SA, Casanova JL, Puel A. Genetic, immunological, and clinical features of patients with bacterial and fungal infections due to inherited IL-17RA deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 113: E8277-85, 2016, DOI: 10.1073/pnas.1618300114
- 3) Hoshino A, Okada S, Yoshida K, Nishida N, Okuno Y, Ueno H, Yamashita M, Okano T, Tsumura M, Nishimura S, Sakata S, Kobayashi M, Nakamura H, Kamizono J, Mitsui-Sekinaka K, Ichimura T, Ohga S, Nakazawa Y, Takagi M, Imai K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Kojima S, Nonoyama S, Morio T, Kanegane H. Abnormal hematopoiesis and autoimmunity in humans with germline IKZF1 mutations. *J Allergy Clin Immunol*. [Epub ahead of print], DOI: 10.1016/j.jaci. 2016.09.029
- 4) Toubiana J, Okada S, Hiller J, Oleastro M, Lagos Gomez M, Aldave Becerra JC, Ouachée-Charadin M, Fouyssac F, Girisha KM, Etzioni A, Van Montfrans J, Camcioglu Y, Kerns LA, Belohradsky B, Blanche S, Bousfiha A,

- Rodriguez-Gallego C, Meyts I, Kisand K, Reichenbach J, Renner ED, Rosenzweig S, Grimbacher B, van de Veerdonk FL, Traidl-Hoffmann C, Picard C, Marodi L, Morio T, Kobayashi M, Lilic D, Milner JD, Holland S, Casanova JL, Puel A. Heterozygous STAT1 gain-of-function mutations underlie an unexpectedly broad clinical phenotype: an international survey of 276 patients from 169 kindreds. *Blood*. 127: 3154-64, 2016, DOI: 10.1182/blood-2015-11-679902
- 5) Ma CS, Wong N, Rao G, Nguyen A, Avery DT, Payne K, Torpy J, O'Young P, Deenick E, Bustamante J, Puel A, Okada S, Kobayashi M, Martinez-Barricarte R, Elliott M, Sebnem Kilic S, El Baghdadi J, Minegishi Y, Bousfiha A, Robertson N, Hambleton S, Arkwright PD, French M, Blincoe AK, Hsu P, Campbell DE, Stormon MO, Wong M, Adelstein S, Fulcher DA, Cook MC, Stephensky P, Boztug K, Beier R, Ikinciogullari A, Ziegler JB, Gray P, Picard C, Boisson-Dupuis S, Phan TG, Grimbacher B, Warnatz K, Holland SM, Uzel G, Casanova JL, Tangye SG. Unique and shared signaling pathways cooperate to regulate the differentiation of human CD4+ T cells into distinct effector subsets *J Exp Med*. 213: 1589-608, 2016, DOI: 10.1084/jem.20151467
- 6) Tsujita Y, Mitsui-Sekinaka K, Imai K, Yeh TW, Mitsui N, Asano T, Ohnishi H, Kato Z, Sekinaka Y, Zaha K, Kato T, Okano T, Takashima T, Kobayashi K, Kimura M, Kunitsu T, Maruo Y, Kanegane H, Takagi M, Yoshida K, Okuno Y, Muramatsu H, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Kojima S, Ogawa S, Ohara O, Okada S, Kobayashi M, Morio T, Nonoyama S. Phosphatase and tensin homolog (PTEN) mutation can cause activated phosphatidylinositol 3-kinase δ syndrome-like immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 138: 1672-1680.e10, 2016, DOI: 10.1016/j.jaci.2016.03.055
- 7) Kataoka S, Muramatsu H, Okuno Y, Hayashi Y, Mizoguchi Y, Tsumura M, Okada S, Kobayashi M, Sano C, Sato H, Oh-Iwa I, Ito M, Kojima D, Hama A, Takahashi Y, Kojima S. Extrapulmonary tuberculosis mimicking Mendelian susceptibility to mycobacterial disease in a patient with signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) gain-of-function mutation. *J Allergy Clin Immunol*. 137: 619-622.e1, 2016, DOI: 10.1016/j.jaci.2015.06.028
- 8) Hayakawa S, Okada S, Tsumura M, Sakata S, Ueno Y, Imai K, Morio T, Ohara O, Chayama K, Kobayashi M. A Patient with CTLA-4 Haploinsufficiency Presenting Gastric Cancer. *J Clin Immunol*. 36: 28-32, 2016. Doi: 10.1007/s10875-015-0221-x
- 9) Okada S, Puel A, Casanova JL, Kobayashi M. Chronic mucocutaneous candidiasis disease associated with inborn errors of IL-17 immunity. *Clin Transl Immunology*. 5: e114, 2016, DOI: 10.1038/cti.2016
- 10) Hiyama TY, Utsunomiya AN, Matsumoto M, Fujikawa A, Lin CH, Hara K, Kagawa R, Okada S, Kobayashi M, Mayumi I, Anzo M, Cho H, Takayasu S, Nigawara T, Daimon M, Sato T, Terui K, Ito E, Noda M. Adipsic Hyponatremia without Hypothalamic Lesions Accompanied by Autoantibodies to Subfornical Organ. *Brain Pathol*. [Epub ahead of print], DOI: 10.1111/bpa.12409

2. 学会発表

- 1) Satoshi Okada, Reiko Kagawa, Ryoji Fujiki, Zenichiro Kato, Hidenori Ohnishi, Stéphanie Boisson-Dupuis, Jacinta Bustamante, Jean-Laurent Casanova, Osamu Ohara, and Masao Kobayashi. Loss-of-function and dominant negative STAT1 coiled-coil domain mutations in MSMD. Congress of Asia Pacific Society for Immunodeficiencies, Hong Kong, China, Apr 30, 2016 (poster)
- 2) 岡田賢, 津村弥来, 西村志帆, 坂田園子, Julie Toubiana, Anne Puel, Jean-Laurent Casanova, 小林正夫. STAT1 機能獲得型変異を有する原発性免疫不全症患者の臨床症状の国際調査. 第44回日本臨床免疫学会, 東京, Sep 9, 2016
- 3) Satoshi Okada, Ryoji Fujiki, Reiko Kagawa, Miyuki Tsumura, Xiaofei Kong, Sonoko Sakata, Shiho Nishimura, Zenichiro Kato, Hidenori Ohnishi, Yuval Itan, Stéphanie Boisson-Dupuis, Jacinta Bustamante, Jean-Laurent Casanova, Osamu Ohara, and Masao Kobayashi. Alanine-scanning mutagenesis of human STAT1 to estimate the loss- or gain-of-function nature of variants. 17th Biennial Meeting of the European Society for immunodeficiencies, Barcelona, Spain, Sep 22, 2016
- 4) 岡田賢, 津村弥来, 西村志帆, 坂田園子, 香川礼子, Julie Toubiana, Anne Puel, Jean-Laurent Casanova, 小林正夫. International survey of clinical manifestations of patients with STAT1 gain-of-function mutations. 第78回日本血液学会, 横浜, Oct 13, 2016

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

自然免疫不全症の診療ガイドラインの作成

石村匡崇¹、高田英俊^{1,2}

¹九州大学大学院医学研究院成長発達医学

²九州大学大学院医学研究院周産期・小児医療学

研究要旨

自然免疫不全症のうち、免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症、IRAK4 欠損症、MyD88 欠損症、慢性皮膚粘膜カンジダ症の4疾患について診療ガイドラインを作成した。免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症、IRAK4 欠損症および MyD88 欠損症はいずれも NF- κ B 経路のシグナル伝達異常を特徴としており、病態の特徴として明記し、診断基準にも取り入れた。合併症の特徴や加齢による病状の変化についての特徴についても記載している。慢性皮膚粘膜カンジダ症については、近年その原因が解明されてきたことによって、疾患の特徴がより明確になってきたことを踏まえ、最新の報告に基づいて作成した。各疾患の重症度を設定することは困難な場合もあるが、各疾患の特徴を考慮して設定した。

A. 研究目的

2015 年の International Union of Immunological Societies (IUIS) の分類では、自然免疫不全症には、1. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease (MSMD)、2. 疣贅状表皮発育異常症、3. Wart hypogammaglobulinemia immunodeficiency myelokathexis (WHIM) 症候群、4. 重症ウイルス感染症、5. ヘルペス脳炎、6. CARD9 欠損症、7. 慢性皮膚粘膜カンジダ症、8. TLR シグナル伝達欠損 (IRAK4 欠損症、MyD88 欠損症)、9. Isolated asplenia、10. Trypanosomiasis の10疾患が分類されている。いずれも稀な疾患であり、疣贅状表皮発育異常症、重症ウイルス感染症、ヘルペス脳炎、CARD9 欠損症、MyD88 欠損症、Isolated asplenia については国内患者は同定されていない。また、Trypanosomiasis は熱帯地域の疾患であり、国内では問題になっていない。

これらの疾患のうち、IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症の診断は臨床像や臨床検査所見のみでは困難なことが多いと報告されている。診断の遅れは重症感染症や合併症につながる可能性があり、診断後も適切に治療・管理されていく必要がある。診断や治療・合併症の予防など、患

者のQOLの向上を目的として診療ガイドラインを作成した。

B. 研究方法

MyD88 欠損症の臨床像と臨床検査結果、分子生物学的病態や遺伝的背景を考慮して、最新の情報をできるだけ網羅して診療ガイドラインを作成した。臨床像はできるだけ具体的に提示し、治療・管理法を詳細に解説した。

C. 研究結果

実際の診療ガイドラインを別紙に示す。4疾患について以下に概略を述べる。

1. 免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症

X連鎖劣性遺伝形式をとる *IKBKG* 遺伝子異常による場合と、常染色体優性遺伝形式をとる *NFKB1A* 遺伝子異常によるものがある。外胚葉形成不全については、外胚葉形成不全の病態を記載し、顔貌などの特徴を細かく記載した。免疫不全については、易感染性を呈する病原体について記載し、より診断に結びつきやすいように工夫した。診断基準には、NF- κ B 経路の異常を検出する機能的解析を組み入れ、遺伝子検査による方法を明記した。この疾患では炎症性腸疾患が合併しやすい事が特

徴であり、重症度にも反映させている。治療には造血幹細胞移植が必要な場合もあることを明記した。

2. IRAK4 欠損症および MyD88 欠損症

IRAK4 と MyD88 は、NF- κ B 経路のシグナル伝達に重要な分子である。IRAK4 欠損症と MyD88 欠損症は、肺炎球菌などによる重症侵襲性最近感染症を特徴としており、2つの疾患は臨床で区別できない。新生児期の特徴として臍帯脱落遅延が見られることが多いので、診断の参考として記載している。LPS 刺激後の単球内 TNF- α 産生能の低下を調べることで早期診断が可能であることを明記している。また鑑別診断として、極めてまれな疾患ではあるが、近年報告されている H01L-1 欠損症などを記載した。この2疾患は重症度を設定することが困難である。加齢とともに易感染性が低下する特徴があるため、年齢によって重症度を設定した点がこれまででない内容である。

3. 慢性皮膚粘膜カンジダ症

近年、慢性皮膚粘膜カンジダ症の原因が解明されてきた。それによって、原因となる遺伝子変異を有する患者がどのような特徴を有しているのが解明され、この疾患の臨床像がより明確になってきた。特に *STAT1* 遺伝子変異による慢性皮膚粘膜カンジダ症は、多くの症例でその臨床像が解析されている。この最近の報告を参考として、臨床像の特徴を記載し、遺伝子診断による確定診断につながるよう記載している。自己免疫疾患を合併したり、脳動脈瘤を合併しやすい事も重要な点であるので、管理の方法について記載している。また、難治例では造血幹細胞移植の適応ではあるが、現時点ではその成績が良くないので慎重な判断が必要である。

D. 考察

自然免疫不全症はまれな疾患である。また自然免疫不全症では、一般臨床検査、臨床免疫学的検査だけでは確定診断できない場合が多い。免疫学的病態を基盤とした迅速診断・スクリーニング検査、遺伝子検査を組み合わせる診断することが重要である。また合併症が多彩であるため、臨床像をよく把握し、治療・管理方針を決定していくことが重要である。今回の診療ガイドラインが、これらの疾患患者の QOL 向上に寄与することが期待できると考えている。

E. 結論

今回、自然免疫不全症の診療ガイドラインを作成した。いずれも稀な疾患であるが、患者が早期に正しく診断され、適切に治療・管理され、QOL をできるだけ高く維持できるよう、多くの医師に参照していただきたい。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

当研究に直接関連した発表はない。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

「先天性補体欠損症ならびに遺伝性血管性浮腫」の診療ガイドラインの作成について

研究分担者 堀内 孝彦 九州大学別府病院 免疫・血液・代謝内科

研究要旨

補体系は血液中と細胞膜上に存在する 30 余りのたんぱく質からなり、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、1) 補体系活性化にかかわる分子、2) 補体制御因子、3) 補体レセプターからなる。これら分子のほぼすべてに先天性欠損症が報告されている。1) あるいは3) の欠損症では易感染性などの免疫不全が認められる。2) の欠損症では過剰な補体の活性化をきたし、遺伝性血管性浮腫 (HAE)、非典型型溶血性尿毒症症候群 (aHUS)、加齢黄斑変性 (AMD)、3MC 症候群など多彩な病像を呈する。

これら多彩な疾患すべてを先天性補体欠損症として同一に扱うことは困難であるため、本稿では、免疫不全を呈する上記1) の欠損症を先天性補体欠損症として診療ガイドラインを作成した。またわが国では実態の明らかでない遺伝性血管性浮腫について、私どもが 2011 年に開始した患者レジストリーをもとに診療ガイドラインを作成した。

A. 研究目的

本研究では先天性補体欠損症ならびに遺伝性血管性浮腫について、その診療ガイドラインを作成することが目的である。

B. 研究方法

補体系は以下のように大きく分類される。

- 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CD11cから形成される)

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、糸球体腎炎など多彩な病状を呈する。また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。補体制御因子の欠損症では免疫不全とは直接の関連がない疾患が多い。

本研究では免疫不全を呈する先天性補体欠

損症について検討する。ただし免疫不全を呈する補体レセプター欠損症 (CD18欠損症) は本研究班の食細胞機能不全症で触れられる。したがって本稿の**先天性補体欠損症**の項目では1) の補体系活性化にかかわる分子の欠損症に焦点を当てて診療ガイドラインを提示する。

もう一つの疾患として**遺伝性血管性浮腫** (Hereditary angioedema; HAE) について診療ガイドラインを作成した。HAEはさまざまな部位に突発性の浮腫を生じ、一部の症例は自己免疫疾患などの免疫異常を伴う。原因の多くは補体C1インヒビター (C1-INH) 欠損であるが、それ以外の原因で生じる場合もある。われわれが設立したNPO法人 血管性浮腫情報センター (<http://create2011.jp/index.html>) が一般社団法人日本補体学会と連携して運営している患者レジストリーに登録された患者情報に基づいて検討した。

補体遺伝子異常は、MLPA、PCR-SSCP、direct sequencingなどの方法を用いて解析した。

(倫理面への配慮)

遺伝子診断や責任遺伝子産物解析等にあたっては、各種臨床研究指針や遺伝子解析に関わる指針を遵守して、患者への説明と同意の下に実施した。本研究についてはまた、九州大学倫理審査委員会及び、遺伝子解析に関わる倫理審査委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果 先天補体欠損症

1) 疾患概要

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。

2) 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 の欠損症は日本人での報告はない。一方、C9 欠損症は 1000 人に 1 人と日本人では頻度が高い。

3) 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。
(感染回復期を含め 2 回以上低下)
* 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。

4) 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 感染症をともなわない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まなう症状を呈する。

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、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)

5) 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。

6) 重症度分類

感染症を併発しているときは重症である。感染症がない場合には健常人と変わりはない。

7) 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。

8) 予後、成人期の課題

おおむね良好である。欠損症であってもほとんど感染症を起こさない場合もある。

遺伝性血管性浮腫

1) 疾患概要

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。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-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。

2) 疫学

HAEnC1-INH 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。

3) 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 タンパク質定量 (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 (*SERPING1*) 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って疾患概念が変化する可能性がある。

4) 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。わが国ではほとんどが C1-INH 遺伝子異常であり、常染色体優性遺伝形式をとるが、一部孤発例もある。

(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) である。じんま疹のように境界鮮明ではなくかゆみもない。

(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は健常人と変わりはない。

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。HAE I あるいは II 型であれば発作時には 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) HAE I あるいは II 型であれば 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。保険適用がある。

(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。

5) 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。

6) 重症度分類

喉頭浮腫、腸管浮腫があるときは重症である。発作がない場合には健常人と変わりはない。

7) 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 日以上の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応がない。

8) 予後、成人期の課題

おおむね良好である。ただし適切に治療されない場合には、喉頭浮腫による窒息死がありうる。

D. 考察

先天性補体欠損症はまれな疾患であるが、とくに小児の再発性感染症の鑑別疾患として重要である。2015 年 4 月以降補体の詳細な検査を施行できる施設がなくなったがそれを解決するために一般社団法人日本補体学会は 2017 年 2 月現在補体タンパク質濃度測定、補体ならびに凝固系遺伝子解析を網羅的に行うシステムを構築しつつある。診療上注意すべき点として 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ことがあげられる。EDTA 血漿では CH50 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。

遺伝性血管性浮腫は、わが国での実態が不明であったが、現在全国レベルで患者レジストリーが進んでいる。診療上注意すべき点として診療上注意すべき点として、まず鑑別疾患が多いことがあげられる。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。また原因が特定できない特発性血管性浮腫も多い。さらに注意すべき点として、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げられる。わが国で承認されているC1-INH製剤はベリナートP®のみであり1990年のわが国での承認以来、効能・効果は「遺伝性血管性浮腫の急性発作」のみであった。しかしながら2016年11月公知申請の事前評価が終了し2017年4月以降をめぐりにベリナートP®の効能・効果に「侵襲を伴う処置による遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」が追加される見通しであることは患者にとって大きな福音である。

3. その他
該当なし

E. 結論

先天性補体欠損症ならびに遺伝性血管性浮腫の診療ガイドライン策定を行った。臨床の現場で施行可能な補体検査が、CH50、C3タンパク質濃度測定、C4タンパク質濃度測定に限られるため、検査だけからこれらの疾患を鑑別、診断することは容易ではない。病歴、臨床症状、身体所見、家族歴などから注意深く診断することが重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ueda N, Ida H, Washio M, Miyahara H, Tokunaga S, Tanaka F, Takahashi H, Kusuhara K, Ohmura K, Nakayama M, Ohara O, Nishikomori R, Minota S, Takei S, Fujii T, Ishigatsubo Y, Tsukamoto H, Tahira T, Horiuchi T: Clinical and genetic features of patients With TNFRSF1A variants in Japan; Findings of a nationwide survey. *Arthritis Rheumatol.* 68(11): 2760-2771, 2016.
- 2) Horiuchi T, Tsukamoto H: Complement-targeted therapy: development of C5- and C5a-targeted inhibition. *Inflammation Regeneration.* 36:11, 2016
- 3) 堀内孝彦：遺伝性血管性浮腫の最近の話題—新しい病型と治療、そして患者レジストリー—*医学のあゆみ* 258(8): 861-866, 2016

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

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

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

研究分担者 小原 収 かずさDNA研究所 副所長

研究要旨

臨床情報の蓄積と原発性免疫不全症の確定診断を進めるために、本研究班からの臨床情報蓄積と研究班員から依頼された確定診断に向けた遺伝子解析を本年度も継続して実施した。それらの結果を依頼研究班員にフィードバックし、それぞれの免疫不全症の診断基準の設定のための基盤情報の蓄積を進めた。

A. 研究目的

多様な臨床的な症状を呈する原発性免疫不全症の確定診断には、遺伝子検査が必須である。今回、種々の原発性免疫不全症の診断基準を確定する事を最終的な目的として、各症例ごとに原発性免疫不全症の既知原因遺伝子の遺伝子解析依頼を本研究班構成メンバーから受け入れ、その解析結果をフィードバックすることにより、遺伝学的検査による確定診断のための情報を蓄積することを目的とする。

B. 研究方法

原発性免疫不全症の原因となる事が既知である遺伝子に対して、その遺伝子がタンパク質をコードするエクソンとそのエクソン・イントロン境界配列をDNAシーケンシング法により解析した。解析結果は本研究班分担研究者に報告し、その結果判定は本研究班の研究分担者がそれぞれの専門領域に応じて行う形で進めた。昨年度からは次世代DNAシーケンサーであるイルミナ MiSeq による各免疫不全疾患毎のパネル診断をルーチンとして採用している。次世代シーケンサー用のライブラリーは、PCR に依拠したアンプリコンシーケンシングを基本として調製した。

（倫理面への配慮）

本研究での解析検体は、それぞれの研究分担者施設において患者様からの同意をいただいております。本研究分担者には匿名化された検体 ID のみが通知される。本研究班での

遺伝子解析に関しては、すべての関係する機関でヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針に則った研究であることを倫理審査委員会で確認承認を受けた上で実施した。

C. 研究結果

今年度は12月末の時点で本研究班の分担研究者から583症例の解析依頼を受け、解析した述べ遺伝子数は4000を越えた。このペースは昨年度の解析症例数の約1.2倍（年度単位として）であり、本研究班における遺伝子検査数の上限に近づいていると考えられる。更に、作業効率向上だけでなく、次世代シーケンサーシステムの導入が精度低下をもたらすことなく検査コストの削減にもつながるような技術開発をAMED難治性疾患実用化研究事業「小児科・産科領域疾患の大規模解析ネットワークとエピゲノム解析」研究班と連携して進めた。表1に、その結果として達成された今年度12月までの解析遺伝子とそれぞれの解析症例数のリストを示す。

D. 考察

比較的症候から原因遺伝子が明確に同定できる疾患と、遺伝的な素因を確定診断するのが困難な疾患の分類が顕在化してきた。遺伝的検査は現在の多くの診断基準でも確定診断に至る必須の情報となっており、これらの解析情報の蓄積はより良い診断法の開発のために重要である。その解析処理量も近年著しい向上を見

せているので、今後より多くの候補既知遺伝子が網羅的な遺伝子解析によって同定されてくることによって、更に高効率に確定診断が実現できると期待できる。本研究では探索的な新規原因遺伝子探索は行わなかったが、そうした探索研究も医科学研究として活発に進められており、臨床的にその研究成果が活かされるのは間違いないと考えられる。しかし、その一方で、現在用いている枠組みの遺伝子構造解析からだけでは確定診断に至れない症例が存在することも明らかであり、今後は遺伝子構造解析を基礎としながらも、mRNA レベル、タンパク質レベル、代謝産物レベルなどの分子的な疾患の表現型との関係の上で遺伝子解析結果を眺めていくアプローチがより重要になってくる可能性が示唆された。

E. 結論

継続的な遺伝子解析を研究班内で実施する事により、たくさんの症例における遺伝子型と疾患表現型の関連データを蓄積できた。このデータを活用する事により、必ずしも疾患症状からだけでは原因の確定に至れない症例に対しても、遺伝学的な検査によってより高精度・高効率に確定診断できる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1: Lévy R, Okada S, Béziat V, Moriya K, Liu C, Chai LY, Migaud M, Hauck F, Al Ali A, Cyrus C, Vatte C, Patiroglu T, Unal E, Ferneiny M, Hyakuna N, Nepesov S, Oleastro M, Ikinciogullari A, Dogu F, Asano T, Ohara O, Yun L, Della Mina E, Bronnimann D, Itan Y, Gothe F, Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Tahuil N, Aytekin C, Salhi A, Al Muhsen S, Kobayashi M, Toubiana J, Abel L, Li X, Camcioglu Y, Celmeli F, Klein C, AlKhater SA, Casanova JL, Puel A. Genetic, immunological, and clinical features of patients with bacterial and fungal infections due to inherited IL-17RA deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Dec 7. [Epub ahead of print].

2: Sato T, Okano T, Tanaka-Kubota M, Kimura S, Miyamoto S, Ono S, Yamashita M, Mitsuiki N, Takagi M, Imai K, Kajiwaru M, Ebato T, Ogata S, Oda H, Ohara O, Kanegane H, Morio T. Novel compound heterozygous mutations in a Japanese girl with Janus kinase 3 deficiency. *Pediatr Int*. 2016 Oct;58(10):1076-1080.

3: Singh S, Rawat A, Suri D, Gupta A, Garg R, Saikia B, Minz RW, Sehgal S, Chan KW, Lau YL, Kamae C, Honma K, Nakagawa N, Imai K, Nonoyama S, Oshima K, Mitsuiki N, Ohara O. X-linked

agammaglobulinemia: Twenty years of single-center experience from North West India. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016 Oct;117(4):405-411.

4: Chikazawa S, Takai S, Furuya A, Kato T, Ohara O, Hashimoto T, Nonoyama S, Satoh T. Widespread Molluscum Contagiosum with Atopic Dermatitis-like Skin Manifestations. *Acta Derm Venereol*. 2016 Aug 18.

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

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

2. 学会発表

1. 松本和明、西村聡、星野顕宏、田中真理、山下基、下村真毅、堀越泰雄、渡邊健一郎、森 嘉生、加藤環、野々山恵章、小田紘嗣、小原收、満生紀子、柳町昌克、梶原道子、今井耕輔、高木正稔、金兼弘和、森尾友宏。風疹ウイルスワクチン株の持続感染を契機に診断した LIG4 欠損症に対し、非血縁者間骨髄移植を施行した一例 第 58 回日本小児血液・がん学会 (2016 年 12 月 15 日、東京)

2. 関中佳奈子、今井耕輔、豊福悦史、戸田壮一郎、岡野翼、小倉友美、吉田裕輔、座波清誉、中村康子、鹿間芳明、上原貴博、小原收、野々山恵章。抗体産生不全、T 細胞機能不全を呈した 6p サブテロメア欠失症候群の 2 例 第 10 回日本免疫不全症研究会 (2017 年 1 月 20 日、東京)

3. 仁平寛士、井澤和司、西谷真彦、日衛島栄太郎、田中孝之、河合朋樹、八角高弘、西小森隆太、平家俊男、南部光彦、笹原洋二、江川祥子、小原收。不明熱、皮疹から乳児期早期に診断に至った ADA2 欠損症の 1 例。第 10 回日本免疫不全症研究会 (2017 年 1 月 20 日、東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他

表1. 平成28年4月から12月までの遺伝子解析状況

遺伝子名	解析回数	遺伝子名	解析回数	遺伝子名	解析回数	遺伝子名	解析回数
ACP5	6	FAS	18	MALT1	1	SAMD9	4
ADA	5	FASLG	11	MASP2	1	SAMD9L	4
ADAR	6	FCGR3A	7	MCM4	7	SAMHD1	6
AICDA	4	FOXP1	5	MEFV	242	SERPING1	27
AIRE	1	FOXP3	6	MS4A1	9	SH2D1A	51
AK2	5	G6PC3	3	MSN	5	SH3BP2	27
ALK	1	GATA2	11	MVK	196	SLC29A3	29
BCL10	1	GF11	4	NCF2	5	STAT1	24
BLNK	1	HAX1	8	NCF4	1	STAT3	27
BTK	10	HMOX1	175	NFKB1	1	STAT5A	5
CARD11	6	ICOS	10	NFKB2	1	STAT5B	5
CARD14	27	IFIH1	6	NHEJ1	5	STIM1	1
CASP10	13	IFNGR1	17	NLRC4	198	STK4	7
CASP8	12	IFNGR2	17	NLRP12	188	STX11	29
CD19	9	IGHM	1	NLRP3	203	STXBP2	37
CD247	5	IKBKG	26	NLRP7	27	TADA2A	2
CD27	11	IKZF1	7	NOD2	188	TBK1	1
CD3D	5	IKZF3	8	ORAI1	1	TCF3	2
CD3E	5	IL10	33	OTULIN	3	TICAM1	1
CD3G	5	IL10RA	34	PGM3	1	TINF2	2
CD40	4	IL10RB	34	PIK3CD	22	TLR3	2
CD40LG	8	IL12B	17	PIK3R1	22	TMC6	1
CD55	1	IL12RB1	17	PLCG2	192	TMC8	1
CD70	7	IL1RN	176	PNP	6	TMEM173	6
CD79A	1	IL21	1	PRF1	36	TNFAIP3	129
CD81	9	IL2RA	1	PRKDC	5	TNFRSF11A	4
CD8A	5	IL2RB	1	PSMB8	181	TNFRSF13B	14
CECR1	57	IL2RG	15	PSTPIP1	186	TNFRSF13C	9
CIITA	1	IL36RN	28	PTEN	23	TNFRSF1A	214
CLEC7A	1	IL7R	5	PTPN22	1	TRAF3	5
CORO1A	12	IRF4	2	PTPRC	5	TRAF6	1
CR2	9	IRF8	17	RAB27A	1	TREX1	6
CSF3R	3	ISG15	18	RAG1	5	TRNT1	1
CTLA4	25	ITGB2	1	RAG2	5	TYK2	18
CTPS1	7	ITK	37	RBCK1	30	UNC13D	29
CXCR4	1	JAGN1	1	RFX5	1	UNC93B1	1
CYBA	4	JAK3	6	RFXANK	1	UNG	3
CYBB	22	KRAS	11	RFXAP	1	VPS45	1
DCLRE1C	12	LCK	5	RIPK1	1	WAS	25
DOCK8	14	LIG4	12	RMRP	5	WIPF1	12
ELANE	8	LPIN2	29	RNASEH2A	6	XIAP	48
EPX	1	LRBA	19	RNASEH2B	6	ZAP70	12
FADD	1	MAGT1	7	RNASEH2C	6	ZNF341	1

網羅的アラニンスキャニングを用いた STAT1 遺伝子変異参照データベースの作成

研究分担者 小林正夫（広島大学大学院医歯薬保健学研究院 教授）
岡田 賢，香川礼子，西村志帆，坂田園子

研究要旨

STAT1 機能喪失型 (LOF) 変異によりメンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症が、機能獲得型 (GOF) 変異により慢性皮膚粘膜カンジダ症が発症する。STAT1 の coiled-coil ドメイン (CCD) と DNA 結合ドメイン (DBD) には、LOF 変異、GOF 変異が共に存在することから、変異の病的意義を判断するために個々の変異の質的評価が必要であった。我々は STAT1 の CCD/DBD に網羅的なアラニンに置換体を作製し、レポーターアッセイを用いた質的評価により変異参照データベースを作成した。その結果、342 のアラニン置換体のうち、111 のアラニン置換体が GOF、30 のアラニン置換体が LOF と判断され、既知の GOF 変異との一致率は 78.1%、LOF 変異は 100%であった。同領域に存在する正常多型との一致率は 71.1%であった。さらにアラニン変異体の分布から、STAT1 antiparallel dimer を安定化する変異は LOF に、不安定化する変異体は GOF になること発見した。

A. 研究目的

STAT1 は、IFN- α/β 、 γ のシグナル伝達に必須の転写因子で、宿主の病原体に対する感染防御に重要な分子である。IFN- α/β はウイルスの排除に、IFN- γ は抗酸菌（結核菌など）の排除に重要であることから、STAT1 の機能異常を持つ患者は様々な感染症を発症する。実臨床において、STAT1 遺伝子の LOF 変異を持つ患者はメンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症 (MSMD) を発症する。一方で、STAT1 遺伝子の機能獲得型 (GOF) 変異は、症候性の慢性皮膚粘膜カンジダ感染 (CMCD) の発症に関与する。過去の検討で、GOF 変異は STAT1 の coiled-coil ドメイン (CCD)、DNA 結合ドメイン (DBD) に集中して認められることが知られている。一方で、LOF 変異は CCD、DBD を含む STAT1 の全長にわたって分布する。MSMD と CMCD は全く異なった原発性免疫不全症であるが、両疾患は稀に類似した臨床症状を示す。そのため、患者で認めた STAT1 遺伝子変異の病的意義を判断するためには、個々の変異の機能解析

が必要であった。

このような問題点を解決するために、我々は STAT1 の CCD と DBD (CCD/DBD) にアラニン置換体を網羅的に作製し、個々の機能解析を行うことで STAT1 遺伝子変異の参照データベースを確立し、その評価を行った。

B. 研究方法

STAT1 の CCD/DBD に合計 342 のアラニン置換体を作製し、個々のアラニン置換体に対して IFN- γ 刺激に伴う転写活性化能の測定を行った（網羅的アラニンスキャニング解析）。並行して、CMCD 患者、MSMD 患者を対象に次世代シーケンサーを用いた網羅的な遺伝子解析を行った。網羅的遺伝子解析で同定した STAT1 の機能解析を、ウエスタンブロット、免疫染色、レポーターアッセイ、ゲルシフトアッセイで行ったほか、MOE を用いた *in silico* 解析も行った。

（倫理面への配慮）

本研究はヒトの遺伝子解析、エクソーム配

列解析を含んでおり、広島大学のヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会により承認を受けて研究を遂行した。文部科学省組み換えDNA 実験指針に従って実験しており、「広島大学組み換えDNA 実験安全管理規定」で実験計画の承認を受けて研究を遂行した。

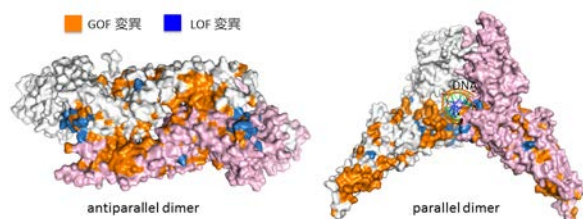
C. 研究結果

網羅的アラニンスキャニング解析の結果、111のアラニン置換体が GOF 変異、30のアラニン置換体が LOF 変異と判断された。過去に *STAT1* 遺伝子の CCD/DBD には 2 つの LOF 変異、74 の GOF 変異が認められていたため、アラニン置換体により、それらの既知変異が正確に評価できているか検討した。その結果、既知の LOF 変異との一致率は 100%、GOF 変異との一致率は 78.1% という良好な結果が得られた。さらに、CCD/DBD に存在する 39 の正常多型 (variants) を対象にして、アラニン置換体が正確に機能を評価できているか検討したところ、71.1% という高い一致率が得られた。これらの結果は、アミノ酸置換の機能変化を予測する既存のコンピューターアルゴリズムである MSC-CADD 法と比較しても、格段に精度が高い一致率であった。

STAT1 は通常状態で二量体 (antiparallel dimer) を形成しており、IFN- γ 刺激により活性化された二量体 (parallel dimer) に構造変化することが知られている。網羅的アラニンスキャニングで得られた結果を、antiparallel dimer、parallel dimer に反映させた結果、一定の法則性が認められた。図 1 に示すように、GOF 変異は antiparallel dimer における二分子間接合面に集中していた。一方で、LOF 変異は parallel dimer における DNA 結合部位に多く認められた。これらの結果から、GOF 変異は不活性型である antiparallel dimer の形成を障害することで機能亢進にいたることが明らかとなった。

さらに、antiparallel dimer の二分子間接合面に存在する特殊な LOF 変異 (E157K 変異) を持つ MSMD 家系例を同定し、*in vitro* 解析と *in silico* 解析を組み合わせることで、E157K 変異が antiparallel dimer を安定化させ、その結果として LOF 変異になることを証明

した。

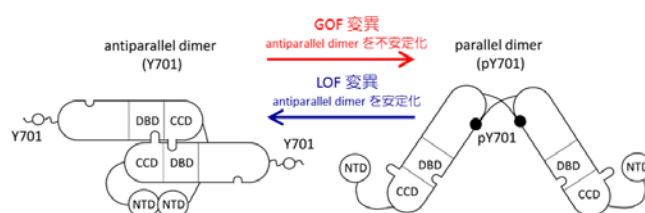


(図 1) LOF, GOF *STAT1* アラニン置換体の分布

STAT1 遺伝子の GOF 変異 (オレンジ) は、antiparallel dimer の二分子間接合面 (白とピンクで示された *STAT1* の接合部位) に集中して認められる。一方で、LOF 変異 (青) は、parallel dimer の DNA 結合部位に多く認められる。

D. 考察

STAT1 は IFN- γ 刺激により Tyr701 (Y701) の部位がリン酸化を受け活性化され、不活性型である antiparallel dimer から活性型である parallel dimer に構造変化する。今回の研究成果で、antiparallel dimer を不安定化するアミノ酸置換は GOF 変異、安定化させるアミノ酸置換は LOF 変異になるという図 2 に示すモデルが提唱された。



(図 2) 遺伝子変異と機能変化の関係

Antiparallel dimer を不安定化するアミノ酸置換は GOF 変異、安定化させるアミノ酸置換は LOF 変異になる。

E. 結論

原発性免疫不全症を引き起こす代表的な責任遺伝子である *STAT1* 遺伝子を対象として、網羅的アラニンスキャニングを用いた参照データベースの作製を行い、*STAT1* 遺伝子変異の質的評価を可能にするシステムを確立した。次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析手法の導入により、遺伝子レベ

ルでの変化が先天性疾患や腫瘍の原因となることが明らかとなってきた。一方で、網羅的解析により同定される多数のアミノ酸置換をどのように評価するかが、今後の大きな課題となっている。今回作製したような参照データベースが他の遺伝子でも確立されれば、網羅的遺伝子解析の副産物である病的意義不明のアミノ酸置換の評価が容易となり、疾患発症に關与する有害変異の同定に役立つことが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kagawa R, Fujiki R, Tsumura M, Sakata S, Nishimura S, Itan Y, Kong XF, Kato Z, Ohnishi H, Hirata O, Saito S, Ikeda M, Baghdadi JE, 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 STAT1 to estimate loss- or gain-of-function variants. *J Allergy Clin Immunol*. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.jaci. 2016.09.035
- 2) Lévy R, Okada S, Béziat V, Moriya K, Liu C, Chai LY, Migaud M, Hauck F, Al Ali A, Cyrus C, Vatte C, Patiroglu T, Unal E, Ferneiny M, Hyakuna N, Nepesov S, Oleastro M, Ikinciogullari A, Dogu F, Asano T, Ohara O, Yun L, Della Mina E, Bronnimann D, Itan Y, Gothe F, Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Tahuil N, Aytakin C, Salhi A, Al Muhsen S, Kobayashi M, Toubiana J, Abel L, Li X, Camcioglu Y, Celmeli F, Klein C, AlKhater SA, Casanova JL, Puel A. Genetic, immunological, and clinical features of patients with bacterial and fungal infections due to inherited IL-17RA deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 113: E8277-85, 2016, DOI: 10.1073/pnas.1618300114
- 3) Hoshino A, Okada S, Yoshida K, Nishida N, Okuno Y, Ueno H, Yamashita M, Okano T, Tsumura M, Nishimura S, Sakata S, Kobayashi M, Nakamura H, Kamizono J, Mitsui-Sekinaka K, Ichimura T, Ohga S, Nakazawa Y, Takagi M, Imai K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Kojima S, Nonoyama S, Morio T, Kanegane H. Abnormal hematopoiesis and autoimmunity in humans with germline IKZF1 mutations. *J Allergy Clin Immunol*. [Epub ahead of print], DOI: 10.1016/j.jaci. 2016.09.029
- 4) Toubiana J, Okada S, Hiller J, Oleastro M, Lagos Gomez M, Aldave Becerra JC, Ouachée-Chardin M, Fouyssac F, Girisha KM, Etzioni A, Van Montfrans J, Camcioglu Y, Kerns LA, Belohradsky B, Blanche S, Bousfiha A, Rodriguez-Gallego C, Meyts I, Kisand K, Reichenbach J, Renner ED, Rosenzweig S, Grimbacher B, van de Veerdonk FL, Traidl-Hoffmann C, Picard C, Marodi L, Morio T, Kobayashi M, Lilic D, Milner JD, Holland S, Casanova JL, Puel A. Heterozygous STAT1 gain-of-function mutations underlie an unexpectedly broad clinical phenotype: an international survey of 276 patients from 169 kindreds. *Blood*. 127: 3154-64, 2016, DOI: 10.1182/blood-2015-11-679902
- 5) Ma CS, Wong N, Rao G, Nguyen A, Avery DT, Payne K, Torpy J, O'Young P, Deenick E, Bustamante J, Puel A, Okada S, Kobayashi M, Martinez-Barricarte R, Elliott M, Sebnem Kilic S, El Baghdadi J, Minegishi Y, Bousfiha A, Robertson N, Hambleton S, Arkwright PD, French M, Blincoe AK, Hsu P, Campbell DE, Stormon MO, Wong M, Adelstein S, Fulcher DA, Cook MC, Stepensky P, Boztug K, Beier R, Ikinciogullari A, Ziegler JB, Gray P, Picard C, Boisson-Dupuis S, Phan TG, Grimbacher B, Warnatz K, Holland SM, Uzel G, Casanova JL, Tangye SG. Unique and shared signaling pathways cooperate to regulate the differentiation of human CD4+ T cells into distinct effector subsets *J Exp Med*. 213: 1589-608, 2016, DOI: 10.1084/jem.20151467
- 6) Tsujita Y, Mitsui-Sekinaka K, Imai K, Yeh TW, Mitsui N, Asano T, Ohnishi H, Kato Z, Sekinaka Y, Zaha K, Kato T, Okano T, Takashima T, Kobayashi K, Kimura M, Kunitsu T, Maruo Y, Kanegane H, Takagi M, Yoshida K, Okuno Y, Muramatsu H, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Kojima S, Ogawa S, Ohara O, Okada S, Kobayashi M, Morio T, Nonoyama S. Phosphatase and tensin homolog (PTEN) mutation can cause activated phosphatidylinositol 3-kinase δ syndrome-like immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 138: 1672-1680.e10, 2016, DOI: 10.1016/j.jaci. 2016.03.055
- 7) Kataoka S, Muramatsu H, Okuno Y, Hayashi Y, Mizoguchi Y, Tsumura M, Okada S, Kobayashi M, Sano C, Sato H, Oh-Iwa I, Ito M, Kojima D, Hama A, Takahashi Y, Kojima S. Extrapulmonary tuberculosis mimicking Mendelian susceptibility to mycobacterial

disease in a patient with signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) gain-of-function mutation. *J Allergy Clin Immunol*. 137: 619-622.e1, 2016, DOI: 10.1016/j.jaci.2015.06.028

- 8) Hayakawa S, Okada S, Tsumura M, Sakata S, Ueno Y, Imai K, Morio T, Ohara O, Chayama K, Kobayashi M. A Patient with CTLA-4 Haploinsufficiency Presenting Gastric Cancer. *J Clin Immunol*. 36: 28-32, 2016. Doi: 10.1007/s10875-015-0221-x
- 9) Okada S, Puel A, Casanova JL, Kobayashi M. Chronic mucocutaneous candidiasis disease associated with inborn errors of IL-17 immunity. *Clin Transl Immunology*. 5: e114, 2016, DOI: 10.1038/cti.2016
- 10) Hiyama TY, Utsunomiya AN, Matsumoto M, Fujikawa A, Lin CH, Hara K, Kagawa R, Okada S, Kobayashi M, Mayumi I, Anzo M, Cho H, Takayasu S, Nigawara T, Daimon M, Sato T, Terui K, Ito E, Noda M. Adipsic Hypernatremia without Hypothalamic Lesions Accompanied by Autoantibodies to Subfornical Organ. *Brain Pathol*. [Epub ahead of print], DOI: 10.1111/bpa.12409

2. 学会発表

- 1) Satoshi Okada, Reiko Kagawa, Ryoji Fujiki, Zenichiro Kato, Hidenori Ohnishi, Stéphanie Boisson-Dupuis, Jacinta Bustamante, Jean-Laurent Casanova, Osamu Ohara, and Masao Kobayashi. Loss-of-function and dominant negative STAT1 coiled-coil domain mutations in MSMD. Congress of Asia Pacific Society for Immunodeficiencies, Hong Kong, China, Apr 30, 2016 (poster)
- 2) 岡田賢, 津村弥来, 西村志帆, 坂田園子, Julie Toubiana, Anne Puel, Jean-Laurent Casanova, 小林正夫. STAT1 機能獲得型変異を有する原発性免疫不全症患者の臨床症状の国際調査. 第 44 回 日本臨床免疫学会, 東京, Sep 9, 2016
- 3) Satoshi Okada, Ryoji Fujiki, Reiko Kagawa, Miyuki Tsumura, Xiaofei Kong, Sonoko Sakata, Shiho Nishimura, Zenichiro Kato, Hidenori Ohnishi, Yuval Itan, Stéphanie Boisson-Dupuis, Jacinta Bustamante, Jean-Laurent Casanova, Osamu Ohara, and Masao Kobayashi. Alanine-scanning mutagenesis of human STAT1 to estimate the loss- or gain-of-function nature of variants. 17th Biennial Meeting of the European Society for immunodeficiencies, Barcelona, Spain, Sep 22, 2016

- 4) 岡田賢, 津村弥来, 西村志帆, 坂田園子, 香川礼子, Julie Toubiana, Anne Puel, Jean-Laurent Casanova, 小林正夫. International survey of clinical manifestations of patients with STAT1 gain-of-function mutations. 第 78 回 日本血液学会, 横浜, Oct 13, 2016

H. 知的財産権の出願・登録状況 特になし

家族性血球貪食性リンパ組織球症 3 型の新規機能解析系の構築

研究分担者 平家 俊男 京都大学大学院医学研究科発達小児科学講座
研究協力者 八角 高裕 京都大学大学院医学研究科発達小児科学講座
研究協力者 柴田 洋史 京都大学大学院医学研究科発達小児科学講座

研究要旨

家族性血球貪食性リンパ組織球症 (FHL) は、NK細胞や細胞障害性T細胞 (CTL) の細胞傷害活性の異常を本態とし、造血幹細胞移植を必要とする致死性の疾患である。本邦のFHL症例では *UNC13D* 遺伝子 (蛋白名 *munc13-4*) の異常を原因とするFHL3型の頻度が2番目に高いが、*UNC13D* 遺伝子変異のCTLに於ける機能的影響を評価する系が存在せず、診断や病態解析の支障となっている。本研究では、ヒトFHL3モデルCTL細胞株を樹立し、*UNC13D* 遺伝子変異がCTLの脱顆粒・細胞傷害活性に与える影響を評価する新規機能解析系を構築した。

A. 研究目的

家族性血球貪食性リンパ組織球症 (FHL) は、NK細胞や細胞障害性T細胞 (CTL) の細胞傷害活性の異常を根本原因とし、造血幹細胞移植を必要とする致死性の疾患である。本邦のFHL症例では *UNC13D* 遺伝子 (蛋白名 *Munc13-4*) の異常を原因とするFHL3型の頻度が2番目に高いが、*UNC13D* 遺伝子変異のCTLに於ける機能的影響を評価する系が存在せず、診断や病態解析の支障となっている。本研究では、ヒトFHL3モデルCTL細胞株を樹立して *UNC13D* 遺伝子変異がCTLの脱顆粒・細胞傷害活性に与える影響を評価する新規機能解析系を構築し、疾患原性が不明な変異を有する症例の診断に役立てると共に、FHLに於けるCTLの活性化機構を解明する事を目的とする。

B. 研究方法

新規機能解析系の確立のため、ヒトFHL3モデルCTL細胞株を2種類樹立した。各細胞株に野生型・ミスセンス変異 *UNC13D*-cDNAを強制発現させ、蛋白発現の安定性、及び脱顆粒機能と細胞傷害活性への影響を評価した。

(倫理面への配慮)

この研究は患者の遺伝子解析を含んだ研究であり、京都大学医の倫理委員会の承認を受けて行われた。

C. 研究結果

FHL3患者由来のモデルCTL株を2種類作成し

た。1種類は (c. 118-308C>T/c. 1596+1G>C) 変異を有するFHL3患者から樹立したアロ抗原特異的T細胞ラインであり、もう1種類は (c. 1721_1722insA/ c. 1763G>A) 変異を有するFHL3患者のCTLを、Herpesvirus saimiriを用いて不死化した細胞株である。

それぞれの細胞株は脱顆粒機能及び細胞傷害活性を欠損しており、いずれに於いても野生型 *UNC13D*-cDNAの強制発現により脱顆粒能・細胞傷害活性の回復を認めた。各モデル細胞株に変異cDNAを強制発現する事により、様々な *UNC13D* 変異が脱顆粒・細胞傷害活性に与える影響が評価可能であった。脱顆粒機能は *munc13-4* 蛋白の発現量と正相関し、一定以上の脱顆粒機能があれば正常レベルの細胞傷害活性を示すことが示唆された。

D. 考察

我々は *munc13-4* 蛋白の血小板内発現解析を用いた FHL3 スクリーニング法を開発し、迅速診断に用いて来た。これまで FHL3 症例で *munc13-4* 蛋白発現が正常であった症例の報告は無く、蛋白発現解析は診断に有用であると考えられるが、大半の症例では蛋白発現解析がなされておらず、評価は定まっていないのが現状である。今回の研究により、疾患関連性のあるほぼ全ての *UNC13D* 変異が *munc13-4* 蛋白発現の低下を招く事が明らかとなると共に、CTL の脱顆粒・細胞傷害機能が *munc13-4* 蛋白発現量と正相関する事が示唆される結果を得た。以上の

結果より、munc13-4 蛋白発現解析による FHL3 スクリーニングの有用性が再確認された。

今回作成したモデル細胞株は、munc13-4 の構造や機能解析に留まらず、細胞傷害活性の異常が CTL の過剰活性化につながる機構を解明する事にも応用が可能である。又、顆粒放出機能を直接回復させる薬剤のスクリーニング系としての応用が可能であり、今後の展開が期待されるものである。

E. 結論

ヒト FHL3 モデル CTL 細胞株を樹立し、*UNC13D* 遺伝子変異が CTL の脱顆粒・細胞傷害活性に与える影響を評価する新規機能解析系を構築した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hori M, Yasumi T, Shimodera S, Shibata H, Hiejima E, Oda H, Izawa K, Kawai T, Ishimura M, Nakano N, Shirakawa R, Nishikomori R, Takada H, Morita S, Horiuchi H, Ohara O, Ishii E, Heike T. A CD57+ CTL Degranulation Assay Effectively Identifies Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Type 3 Patients. *J Clin Immunol*. 37(1):92-99. 2017
- 2) Eroglu FK, Kasapcopur O, Beşbaş N, Ozaltın F, Bilginer Y, Barut K, Mensa-Vilaro A, Nakagawa K, Heike T, Nishikomori R, Arostegui J, Ozen S. Genetic and clinical features of cryopyrin-associated periodic syndromes in Turkish children. *Clin Exp Rheumatol*. 34(6 Suppl 102):S115-S120. 2016
- 3) Kawasaki Y, Oda H, Ito J, Niwa A, Tanaka T, Hijikata A, Seki R, Nagahashi A, Osawa M, Asaka I, Watanabe A, Nishimata S, Shirai T, Kawashima H, Ohara O, Nakahata T, Nishikomori R, Heike T, Saito MK. Pluripotent cell-based phenotypic dissection identifies a high-frequency somatic NLRC4 mutation as a cause of autoinflammation. *Arthritis Rheumatol*. 69(2):447-459. 2017
- 4) Nanishi E, Hoshina T, Takada H, Ishimura M, Nishio H, Uehara T, Mizuno Y, Hasegawa S, Ohga S, Nagao M, Igarashi M, Yajima S, Kusumoto Y, Onishi N, Sasahara Y, Yasumi T, Heike T, Hara T; PID-Infection Study Group. A nationwide survey of common viral infections in childhood among patients with primary immunodeficiency diseases. *J Infect*. 73(4):358-68. 2016
- 5) Mensa-Vilaro A, Teresa Bosque M, Magri G, Honda Y, Martínez-Banaclocha H, Casorran-Berges M, Sintés J, González-Roca E, Ruiz-Ortiz E, Heike T, Martínez-García JJ, Baroja-Mazo A, Cerutti A, Nishikomori R, Yagüe J, Pelegrín P, Delgado-Beltrán C, Arostegui JI. Brief Report: Late-Onset Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome Due to Myeloid-

Restricted Somatic NLRP3 Mosaicism. *Arthritis Rheumatol*. 68(12):3035-3041. 2016

- 6) Saida S, Umeda K, Yasumi T, Matsumoto A, Kato I, Hiramatsu H, Ohara O, Heike T, Adachi S. Successful reduced-intensity stem cell transplantation for GATA2 deficiency before progression of advanced MDS. *Pediatr Transplant*. 20(2):333-6. 2016
- 7) Oda H, Sato T, Kunishima S, Nakagawa K, Izawa K, Hiejima E, Kawai T, Yasumi T, Doi H, Katamura K, Numabe H, Okamoto S, Nakase H, Hijikata A, Ohara O, Suzuki H, Morisaki H, Morisaki T, Nunoi H, Hattori S, Nishikomori R, Heike T. Exon skipping causes atypical phenotypes associated with a loss-of-function mutation in FLNA by restoring its protein function. *Eur J Hum Genet*. 24(3):408-14. 2016
- 8) Nakashimai H, Miyake F, Ohki S, Hattori S, Matsubayashi T, Izawa K, Nishikomori R, Heike T, Honda Y, Shigematsu Y. Febrile attacks triggered by milk allergy in an infant with mevalonate kinase deficiency. *Rheumatol Int*. 36(10):1477-8. 2016

2. 学会発表

- 1) 日衛嶋栄太郎 八角高裕 井澤和司 岡藤郁夫 平家俊男 SKIV2L 遺伝子異常を同定した Tricho-hepato-enteric syndrome の 1 例 第 43 回日本小児栄養消化器肝臓学会
- 2) 田中孝之 西小森隆太 中川権史 井澤和司 河合朋樹 八角高裕 平家俊男 本邦でのメバロン酸キナーゼ欠損症のまとめ 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会
- 3) 本田吉孝 河合朋樹 西小森隆太 八角高裕 井澤和司 日衛嶋栄太郎 中川権史 柴田洋史 下寺佐栄子 大音泰介 芝剛 仁平寛士 小田紘嗣 小原收 平家俊男 PFAPA の臨床像で発症し、長期経過後に腸管炎症、陰部潰瘍を併じたため診断に至った孤発性の TNFAIP3 異常症の 1 例 第 26 回小児リウマチ学会総会・学術集会
- 4) 柴田洋史、八角高裕、日衛嶋栄太郎、下寺佐栄子、中川権二、井澤和司、河合朋樹、西小森隆太、小原收、平家俊男 家族性血球貪食症候群 (FHL) 3 型における迅速診断系・機能解析系の確立 第 44 回日本臨床免疫学会総会
- 5) 井澤和司、八角高裕、西谷真彦、仁平寛士、日衛嶋栄太郎、田中孝之、河合朋樹、西小森隆太、平家俊男、笹原洋二、岡野翼、金兼弘和 ADA2 欠損症の 2 例 第 24 回食細胞機能異常症研究会

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 該当なし

2. 実用新案登録 該当なし

3. その他 該当なし

iPS 細胞を用いた希少免疫疾患の遺伝的診断

研究分担者 中畑 龍俊 京都大学iPS細胞研究所

研究要旨

希少な原発性免疫不全症候群(PID)症例の正確な診断を行うため、自己炎症性疾患の一種である CINCA 症候群患者さんから iPS 細胞を樹立し、表現型解析を行った。結果、従来報告がない NLRP3 遺伝子の体細胞モザイクを診断した。iPS 細胞を用いることにより、ある個人の単一細胞レベルでの病態生理を解析することが可能になると考えられた。

A. 研究目的

原発性免疫不全症候群(PID)の診断基準・重症度分類においては、正確な遺伝子診断を行い、患者さんの表現型との関連を厳密に明らかにすることが肝要である。しかし、PID においてはしばしば非常にまれな非典型例を経験し、このような症例の正確な診断は困難である。そこで、このような希少症例において、iPS 細胞を用いて正確な遺伝子診断と表現型相関を明らかにすることを試みた。

B. 研究方法

自己炎症性疾患である CINCA 症候群では、患者は NLRP3 遺伝子の機能獲得変異により生じる過剰な IL-1 β 産生により発疹・髄膜炎・関節炎などを伴う慢性の全身性炎症を呈する。しかし、約 10%の患者では NLRP3 の変異がみつからず、これらの患者では臨床的に CINCA 症候群の症状を来しながら、NLRP3 遺伝子に変異が見つからない場合があり、この場合の原因遺伝子は不明であった。そこで、NLRP3 変異を持たない CINCA 症候群患者さんから皮膚の細胞を頂き、それから疾患特異的 iPS 細胞を作製した。この疾患特異的 iPS 細胞をマクロファージへ分化誘導し、IL-1 β の産生量を確認した。

(倫理面への配慮)

- 1.患者の遺伝子情報の取り扱いに際しては、“ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針”に沿って、京都大学倫理審査委員会の審査承認を受けているが、人権及び利益の保護について、十分配慮しながら実験を行う。
- 2.組み換えDNA実験については、“組み換えDNA実験指針”に基づき、研究計画が同指針に示されている基準に適合することを確認したうえで、計画の申請を京都大学に対して行い、

承認を受けた後、規定されている封じ込め手段を適切に行う。

3.疾患関連iPS細胞作製にあたり、“人を対象とする医学系研究に関する倫理指針”に基づいて、「ヒト疾患特異的iPS細胞の作製とそれを用いた疾患解析に関する研究」について、京都大学医学部倫理委員会の承認を頂いている。その内容を忠実に順守し、患者さんの同意・協力を得て行う。

C. 研究結果

興味深いことに、この患者さんでは、iPS細胞のクローンごとにIL-1 β の産生量が異なり、その表現型はクローンごとに「正常型(ATPがIL-1 β 分泌に必要)」と「疾患型(LPSのみでIL-1 β 分泌)」に分かれた(図1)。各々のiPS細胞クローンは1つの体細胞に由来することから、この患者さんは体の中に正常細胞と異常細胞をどちらも持っている、体細胞モザイクの状態ではないかと考えられた。しかし、NLRP3変異の体細胞モザイクは認められなかったため、病的な表現型のクローンのみに存在する遺伝子変異を検出するために、各々のクローンで、全エクソン解析法を用いてほぼ全ての遺伝子の変異を検出し、病的クローンと正常クローンの間で比較を行った。

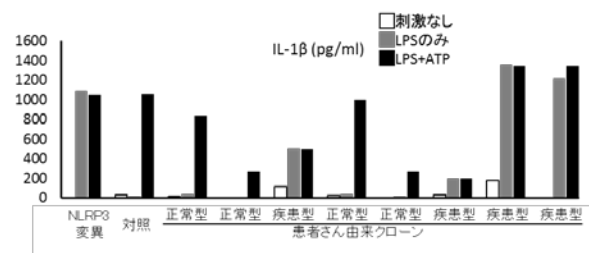


図1: NLRP3変異陰性患者さん由来iPS細胞の解析: iPS細胞クローンの表現型は疾患型(LPSのみでIL-1 β 産生)と正常型(LPS+ATPでIL-1 β 産生)に分かれる。

結果、病的クローンに共通に認められ、正常

クローンに認められなかった変異として、NLRC4遺伝子変異のみが同定された。このNLRC4遺伝子変異は、患者の血液細胞からも検出されたが、疾患を持たない日本人の遺伝子型データベースでは検出されず、患者さんに特異的な変異と考えられた。

以上より、この患者の病態にはNLRC4遺伝子変異が関与していると考えられたが、一方で、上記の手法で同定されなかった他の責任遺伝子変異が病的クローンに存在し、NLRC4は偶然見つかった無関係の遺伝子変異であるという可能性は否定できない。そこで、NLRC4遺伝子変異を持つiPS細胞クローンのNLRC4遺伝子

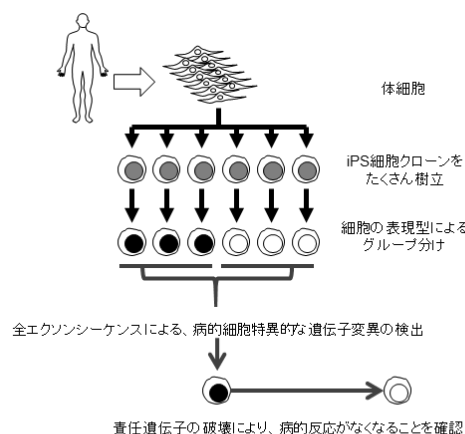


図2: NLRC4変異の体細胞モザイクの同定スキーム

をノックアウトし、IL-1 β 産生量が変化するかどうかが検証した。結果、ノックアウトクローンにおいては、priming signalのみによって産生されるIL-1 β の産生量は減少し、正常表現型に回復することを確認した(図2)。以上の結果より、NLRC4遺伝子の体細胞モザイク変異は、CINCA症候群の原因になりうるということが結論づけられた。

D. 考察

本研究における主たる意義は以下の3点である。1) 非常にまれな疾患において、iPS細胞の技術が実際の患者さんの正確な診断に不可欠な役割を果たしうること、およびiPS細胞由来の表現型を用いた前方視的遺伝子探索が、原因遺伝子の特定が困難な孤発性の患者さんの診断に有用であることが示された。2) CINCA症候群の新規原因遺伝子を同定したこと。NLRC4異常症の過去の報告では、より重症のマクロファージ活性化症候群を合併する症例と、より軽症の家族性寒冷自己炎症症候群の症例しか報告されていなかった。本研究により、NLRC4異常症が連続的な表現型を持っていることが示唆され、新たな疾患概念の構築の一助となることが期待される。3) 体細胞モザイクの新たな診断方法を提示したこと。体細胞モザイクは、しばしば構成的変異との区別が困難であり、また、変異細胞の割合が低い場合、通常の遺伝

子検査法では発見できないことがある。iPS細胞を用いて、一細胞レベルの解像度で表現型を解析することで、体細胞モザイクの診断や病態解析が進むことが期待されると同時に、正確な遺伝子診断により患者や家族への適切な遺伝カウンセリングが可能になるかもしれない。

E. 結論

多くのPIDでは原因遺伝子の同定と発症メカニズムの解析研究が急速に進んでおり、それに呼応して診断・治療法が改良されている。正確な遺伝的バックグラウンドの解析と、それがもたらす病態生理学的な意義を解明することは重要である。個々のiPS細胞クローンは単一の体細胞に由来するため、iPS細胞を用い、ゲノム編集技術や次世代シーケンスなどの新技術を組み合わせることで、ある個人の単一細胞レベルでの病態生理を解析することが可能になる。以上のように、疾患iPS細胞を用いることにより、PIDの病態解析、治療法開発などの可能性を広げることができれば、多くの患者さんへの診断治療法開発へ寄与できると期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nodomi S, Umeda K, Saida S, Kinehara T, Hamabata T, Daifu T, Kato I, Hiramatsu H, Watanabe KI, Kuwahara Y, Iehara T, Adachi S, Konishi E, Nakahata T, Hosoi H, Heike T.: CD146 is a novel marker for highly tumorigenic cells and a potential therapeutic target in malignant rhabdoid tumor. *Oncogene*.35, 5317-5327, 2016 Oct 6. doi: 10.1038/onc.2016.72.
- 2) Sugimine Y, Niwa A, Matsubara H, Kobayashi K, Tabata Y, Heike T, Nakahata T, Saito MK.: A portable platform for stepwise hematopoiesis from human pluripotent stem cells within PET-reinforced collagen sponges. *Int J Hematol*. 2016 Dec;104(6):647-660. Epub 2016 Sep 6. Doi:10.1007/s12185-016-2088-x.
- 3) Mao B., Huang S, Lu X, Sun W, Zhou Y, Pan X, Yu J, Lai M, Chen B, Zhou Q, Mao S, Bian G, Zhou J, Nakahata T, Ma F.: Early development of definitive erythroblasts from human pluripotent stem cells defined by expression of glycophorin A/CD235a, CD34, and CD36. *Stem Cell Reports*, 2016 Nov 8;7(5):869-883. doi: 10.1016/j.stemcr.2016.09.002. Epub 2016 Oct 6.
- 4) Morita M, Nishinaka Y, Kato I, Saida S, Hiramatsu H, Kamikubo Y, Heike T, Nakahata T, Adachi S.: Dasatinib induces autophagy in mice with Bcr-Abl-positive leukemia. *Int J Hematol*. 105:335-340, 2017.
- 5) Ohta R, Niwa A, Taniguchi Y, Suzuki NM, Toga J, Yagi E, Saiki N, Nishinaka-Arai Y, Okada C, Watanabe A, Nakahata T, Sekiguchi K, Saito MK.: Laminin-guided highly efficient endothelial commitment from human pluripotent stem cells. *Scientific Reports*. 2016 Nov 2; 6: 35680. doi:

- 10.1038/srep35680.
- 6) Kawasaki Y, Oda H, Ito J, Niwa A, Tanaka T, Hijikata A, Seki R, Nagahashi A, Osawa M, Asaka I, Watanabe A, Nishimata S, Shirai T, Kawashima H, Ohara O, Nakahata T, Nishikomori R, Heike T, Saito M.: Pluripotent cell-based phenotypic dissection identifies a high-frequency somatic NLRC4 mutation as a cause of autoinflammation. *Arthritis & Rheumatology* Doi: 10.1002/art.39960.
2. 学会発表
 - 1) Ameku T, Taura D, Sone M, Numata T, Toyoda T, Araokam T, Mae S, Watanabe A, Yamamoto T, Takahashi K, Sato Y, Asaka I, Yamada Y, Ubara Y, Muso E, Fukatsu A, Nakahata T, Mori Y, Koizumi A, Nakao K, Yamanaka S, Osafune K.: Identification of a novel risk factor for intracranial aneurysms in ADPKD using iPSC models (Oral) ISSCR 2016 Annual Meeting 2016/6/22-25 (25) Moscone West (San Francisco)
 - 2) Saiki N, Oshima K, Hirayama A, Soga T, Tomita M, Nakahata T, Saito M.K.: Multi-omics analysis for elucidating the potential role of intracellular bioenergetics and gene expression network on controlling the fate of hematopoietic progenitors using patient-specific iPSC cells (Poster) ISSCR 2016 Annual Meeting 2016/6/22-25 (23) Moscone West (San Francisco)
 - 3) Niwa A, Saito M.K, Nakahata T.: PSC-derived hematopoietic system to elucidate the cooperation between gene alterations and original cell lineages in leukemogenesis (Poster) ISSCR 2016 Annual Meeting 2016/6/22-25 (24) Moscone West (San Francisco)
 - 4) Nishinaka-Arai Y, Niwa A, Osawa M, Nakahata T, Saito M.K.: Establishment of compound screening system for treatment of Down syndrome-related transient abnormal myelopoiesis (Poster) ISSCR 2016 Annual Meeting 2016/6/22-25 (24) Moscone West (San Francisco)
 - 5) Kato I, Nishinaka-Arai Y, Nakamura M, Akarca A.U, Niwa A, Ozawa H, Yoshida K, Mori M, Wang D, Ueno H, Shiozawa Y, Shiraishi Y, Miyano S, Gupta R, Umeda K, Watanabe K, Koh K, Adachi S, Heike T, Saito M.K, Sanada M, Ogawa S, Marafioti T, Watanabe A, Nakahata T, Enver T: -VEGFA- a new therapeutic target in CNS leukemia (Oral) 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology 2016/12/3-6 (5) San Diego Convention Center (San Diego)
 - 6) Haruyama M, Yamaichi K, Niwa A, Saito M.K, Nakahata T: Hepatoma-Derived Growth Factor is a Novel Factor to Promote the Proliferation of Hematopoietic Stem Cells (Poster) 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology 2016/12/3-6 (3) San Diego Convention Center (San Diego)
 - 7) Matsubara H, Niwa A, Nakahata T, Saito M.K: Induction of Natural Killer Cells from Human Pluripotent Stem Cells Under Chemically Defined Condition (Poster) 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology 2016/12/3-6 (3) San Diego Convention Center (San Diego)
- 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

ろ紙血を用いた重症複合免疫不全症の新生児スクリーニングの実施

研究分担者 小野寺 雅史 国立成育医療研究センター研究所成育遺伝研究部
研究協力者 内山 徹 国立成育医療研究センター研究所成育遺伝研究部

研究要旨

原発性免疫不全症は、免疫系の異常により生後より病原体に対して易感染性を示す疾患群である。中でも重症複合免疫不全症（SCID）は根治的治療である造血幹細胞移植を行わないと、生後1歳までに死亡する重篤な疾患である。重症感染症罹患前の診断は、患者の生命予後を大きく改善することが示されており、本研究では、原発性免疫不全症患者の新生児スクリーニング法の確立を目標とする。

A. 研究目的

重症複合免疫不全症（severe combined immunodeficiency: SCID）は、T細胞の分化障害を中心に、B細胞やNK細胞の異常を伴う疾患である。生下時からの重症感染（ウイルス、細菌、真菌）により、根治的治療である造血幹細胞移植を行わない場合には致死的となり、また診断時に感染症を呈した場合には、移植を行った場合でも移植に関わる費用の増大や、移植成績そのものも大きく下がってしまう。さらに、BCGや経口ロタワクチンは、患児に重篤なワクチン感染症を引き起こすこともあり、これらの理由から出生後早期のSCID患者の発見は、患者の予後だけでなく、医療費の削減の面でも重要とされている。

T細胞受容体の再構成によって産生されるTREC（T cell receptor excision circles）は、T細胞の新生能を示しており、ろ紙血による測定が可能である。ろ紙血のTRECの測定によるSCIDスクリーニングは、現在米国のほぼすべての州で実施されており、その有効性が報告されている。本研究では、国内でのSCIDスクリーニングの普及に向けて、当センター出生児を対象にろ紙血による新生児SCIDスクリーニング法の確立とその正確性の評価を行った。

B. 研究方法

当センターにて出生し、両親より同意を得た正常体重出生児を対象に、以下の方法によって、

TRECを測定し、評価を行った。

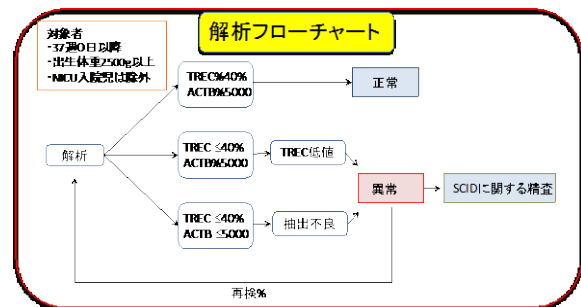
①ろ紙血からのDNA抽出

出生児に採取したろ紙血から直径3.3mmのパンチを打ち抜く。パンチを洗浄の後、総

量20 μ lにDNAを溶出する。

②定量PCRによる測定

抽出したDNAを用いて定量PCRを行う。TRECと内因性コントロールである β アクチンをそれぞれプライマー/プローブにより増幅する。同時にコントロールプラスミドによる検量線を作成し、絶対定量によって判定を行う。3.3mmパンチが3 μ lの血液に相当するとして、1 μ lあたりのTREC、 β アクチンを算出する。TRECのカットオフ値は40copies/ μ lとし、 β アクチンは5000copies/ μ lより少ない場合には、抽出もしくは増幅不良と判断した（図）。



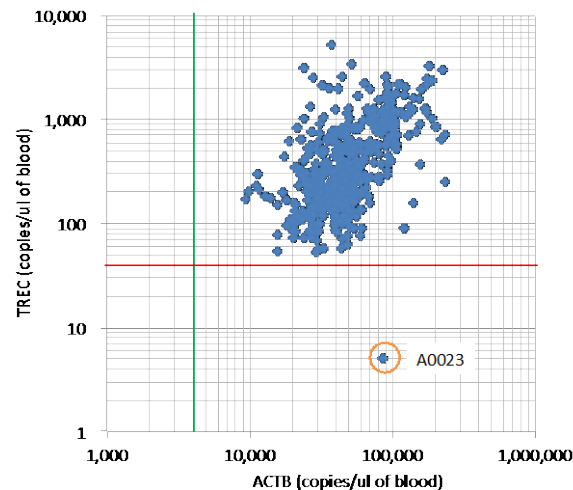
（倫理面への配慮）

本研究は、当センター倫理委員会にて承認を受

けて実施した。また、検体は匿名化を行い、対応表を別に保管し個人情報の保護に務めた。

C. 研究結果

平成28年度3月より開始し、同年12月までに合計519検体の解析を行った。(図)



1例で5copies/μlとTRECが低く、再検でも25copies/μlと同様に低値を示し、陽性と判断した。その後の精査の結果、測定時のリンパ球数の減少が明らかであり、1ヶ月後の検査結果ではリンパ球の上昇とともにTRECの回復が認められた。以上から、一過性のリンパ球減少症と診断された(表)。

	TREC	Actin	リンパ球数
1回目 (出生時)	5	87000	900
2回目 (出生時)	25	75677	
再検 (1ヶ月時)	339	22367	2700

TREC, Actin: copies/μl
リンパ球数: /μl

D. 考察

T細胞受容体(TCR)の鎖の可変領域は、variable region (V)とjoining region (J)の二領域から構成される。同一遺伝子上にTCRδ鎖があり、TCRα鎖の再構成の際にこの配列が環状DNAとして切り出され、その接合部をsignal joint TREC (sjTREC)として検出が可能である。SCID患者では、TRECが低下することが知られており、2008年から米国のウィスコンシン州にて新生児ろ紙血を利用したSCIDのパイロットスクリーニングが開始された。現在では米国の

ほぼすべての州で実施もしくは導入開始予定となっている。2014年の11の州におけるスクリーニングの報告では、300万人の出生児に対してスクリーニングが行われ、SCID 52症例が発見されている(文献)。その頻度はおよそ58000人に一人であり、これまでの推定罹患率と一致している。欧州においても多くの国で導入が進んでおり、2015年の報告では、SCID患者への移植を行った場合、3ヶ月未満での移植とそれ以降の場合では、おおよそ1000万円の医療費の増額があり、さらに患者の生涯生産量などを含めた場合には、スクリーニングがコスト面でも十分に見合うことが報告された(文献)。国内においても、SCID患者のハイリスクスクリーニングとして、TRECの有用性は以前から報告されていたものの、残念ながら新生児スクリーニングとしての導入はなされていなかった。

今回の我々の研究では、陽性例を1例認めたが、同時に行った臨床血液検査でも明らかリンパ球減少を認めた。フローサイトメトリーによるリンパ球解析では、SCIDでは通常認めないRTE (Recent thymic emigrant) T細胞を認めため、経過観察として1ヶ月後に再検したところ、リンパ球の上昇とともにTRECの回復を認め、一過性のリンパ球減少症と判断した。

この症例はSCIDではなかったものの、TREC低値はリンパ球数の低下を反映しており、本スクリーニング法の正確性が示されたと考えられる。また、過去のSCID症例のろ紙血を用いた解析では、いずれもTREC値は0copies/μlであり、今回確立した系でのSCID症例の特定も可能と考えられた。今回の研究により、解析系の確かさを確認することができ、今後はより大規模でのスクリーニングの実施を行っていく予定である。

E. 結論

- ①今回我々は、ろ紙血によるTRECの測定によるSCIDスクリーニング法を確立した。
- ②スクリーニング陽性例を1例検出した。臨床検査においてもリンパ球減少を認め、1か月後の再検ではリンパ球増加とともにTRECの回復を認めた。ろ紙血におけるTREC値はリンパ球の推移を反映していることが明らかになった。
- ③今後は規模を拡大して、継続していく予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ichida Y, Utsunomiya Y, Onodera M: Effect of the linkers between the zinc fingers in zinc finger protein 809 on gene silencing and nuclear localization. *BBRC* 471: 533-538, 2016.
- 2) Obayashi N, Arai K, Nakano N, Mizukami T, Kawai T, Yamamoto S, Shimizu H, Nunoi H, Shimizu T, Tang J, Onodera M: Leopard skin-like colonic mucosa: A novel endoscopic finding of chronic granulomatous disease-associated colitis. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr* 62: 56-59, 2016.
- 3) Ichida Y, Utsunomiya Y, Onodera M: The third to fifth zinc fingers play an essential role in the binding of ZFP809 to the MLV-derived PBS. *BBRC* 469: 490-494, 2016.
- 4) Tomono T, Hirai Y, Okada H, Adachi K, Ishii A, Shimada T, Onodera M, Tamaoka A, Okada T: Ultracentrifugation-free large-scale chromatography-mediated purification of recombinant adeno-associated virus serotype 1 (rAAV1). *Mol Ther Methods Clin Dev* 3: 15058, 2016.
- 5) Nagaya M, Watanabe M, Kobayashi M, Nakano K, Arai Y, Asano Y, Takeishi T, Umeki I, Fukuda T, Yashima S, Takayanagi S, Watanabe N, Onodera M, Matsunari H, Umeyama K, Nagashima H. A transgenic-cloned pig model expressing non-fluorescent modified Plum. *J Reprod Dev* Jul 11, 2016.
- 6) Kawano Y, Nakae J, Watanabe N, Kikuchi T, Tateya S, Tamori Y, Kaneko M, Abe T, Onodera M, Itoh H. Colonic Pro-inflammatory Macrophages Cause Insulin Resistance in an Intestinal Ccl2/Ccr2-Dependent Manner. *Cell Metab* 24: 295-310, 2016.
- 7) Okuno M, Kasahara Y, Onodera M, Takubo N, Okajima M, Suga S, Watanabe N, Suzuki J, Ayabe T, Urakami T, Kawamura T, Kikuchi N, Yokota I, Kikuchi T, Amemiya S, Nakabayashi K, Hayashi K, Hata K, Matsubara Y, Ogata T, Fukami M, Sugihara S. Nucleotide substitutions in CD101, the human homolog of a diabetes susceptibility gene in non-obese diabetic mouse, in patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Investig* (in press)
- 8) Naiki Y, Miyado M, Horikawa R, Katsumata N, Onodera M, Pang S, Ogata T, Fukami M. Extra-adrenal induction of Cyp21a1 ameliorates systemic steroid metabolism in a mouse model of congenital adrenal hyperplasia. *Endocr J* 63: 897-904, 2016.
- 9) 小野寺雅史 我が国の遺伝子治療実施に関する現状 *Pharmstage* 15: 29-35, 2016.
- 10) 小野寺雅史 遺伝性疾患に対する遺伝子治療 *BioIndustry* 32: 41-48, 2015.
- 11) 小野寺 雅史 IPEX 症候群 小児科診療 79 suppl 205, 2016

- 12) 小野寺 雅史 慢性肉芽腫症 遺伝子医学 MOOK30 141-145, 2016

2. 学会発表

- 1) Kawai T, Okamura K, Yagita M, Goto F, Nakazawa Y, Uchiyama T, Nakabayashi K, Nunoi H, Harry Malech, Onodera M: A Gene Therapy Clinical Study of a Patient with X-linked Chronic Granulomatous Disease, The 19st Annual Meeting of the American Society of Gene & Cell Therapy, US
- 2) 河合利尚、内山徹、後藤文洋、中澤裕美子、小須賀基通、和田友香、塚本桂子、伊藤裕司、奥山虎之、小野寺雅史 乾燥ろ紙血を用いた原発性免疫不全症の新生児マスキリーニングパイロット研究 第119回小児科学会学術集会 (2016年5月14日 札幌)
- 3) 水野貴基、前川貴伸、中嶋萌、永井章、後藤文洋、中澤裕美子、河合利尚、新関寛徳、小野寺雅史、窪田満第 インフリキシマブが奏功した汎発性膿疱性乾癬の一例 119回小児科学会学術集会 (2016年5月15日 札幌)
- 4) 第22回日本遺伝子治療学会学術集会 (平成28年7月28~30日、大阪)にて(Takahashi S, Igarashi Y, Uchiyama T, Onodera M: Single cell-based vector tracing in the patients treated with stem cell gene therapy)の口演発表を行った
- 5) 後藤文洋、長田香代、峰岸知子、諸田沙織、中島英規、奥山虎之、河合利尚、小野寺雅史、内山徹: 重症複合免疫不全症 (SCID) の新生児スキリーニング 第43回日本マスキリーニング学会 (2016年8月27日、札幌)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

資 料

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/ μ l)、末梢血 CD3+T 細胞 <300/mm³, 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/mm³, 2 か月~6 か月未満<3000/mm³, 6 か月~1 歳未満<2500/mm³, 1 歳~2 歳未満<2000/mm³, 2 歳~4 歳未満<800/mm³, 4 歳以上<600/mm³を陽性所見とする。
 - TRECs 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 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。
 - 片側アレルの **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 (range)
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・オールドリッチ (Wiskott-Aldrich) 症候群

a) 疾患概要

ウイスコット・オールドリッチ症候群(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 蛋白質が発現しておらず、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 蛋白質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 蛋白質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。

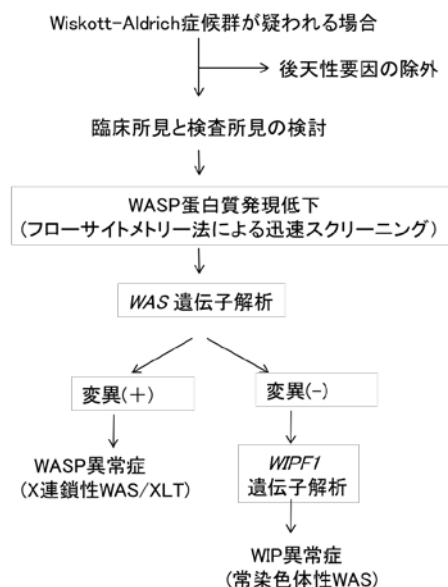
3. 検査所見

- 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⁾。移植前処置法は骨髄破壊的前処置による同種骨髄移植が主体となっているが、最近では臍帯血移植や骨髄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/waspbase/>

・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 JM, 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 -フェ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

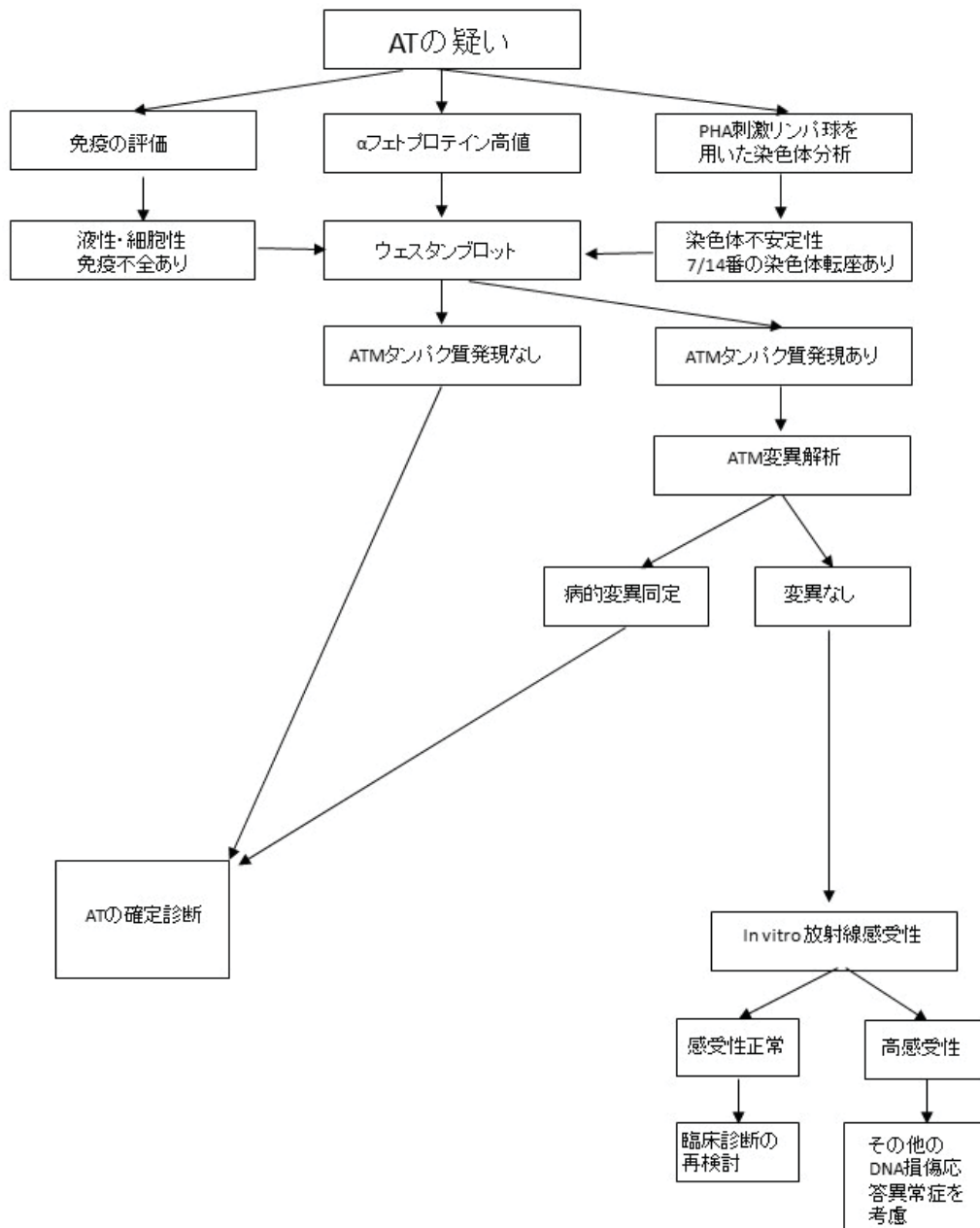
1. α フェトプロテインの上昇(2歳以降:95%で)
2. 末梢血 PHA 刺激染色体検査で T 細胞受容体(7番)や免疫グロブリン遺伝子領域 (14番)を含む転座をもつリンパ球の出現
3. IgG(IgG2)、IgA、IgE の低下
4. T 細胞数の低下、CD4 陽性 T 細胞中 CD4+CD45RA+細胞の比率の低下
5. 電離放射線高感受性
培養細胞における放射線による染色体断裂の亢進、生存能の低下

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

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/μl であり、CD3 陽性 T 細胞数が 450/μl 以下で重症感染症を合併しやすいと考えられる。

感染症の起原菌としては上気道、下気道感染症として *Pseudomonas aeruginosa*、*Haemophilus influenzae*、*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の投与が必要である。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、エトポシドやドキシ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シ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。アッシュケナーズ系ユダヤ人では、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

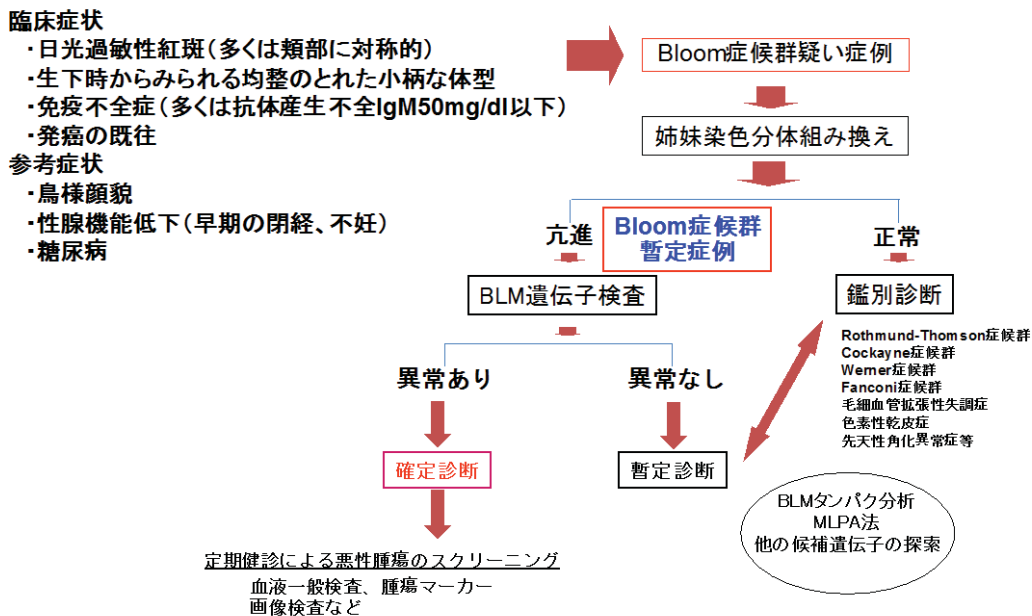
1. 姉妹染色分体組み換え(sister chromatid exchange)の亢進
2. *BLM*遺伝子変異

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、致命的となることが多い。

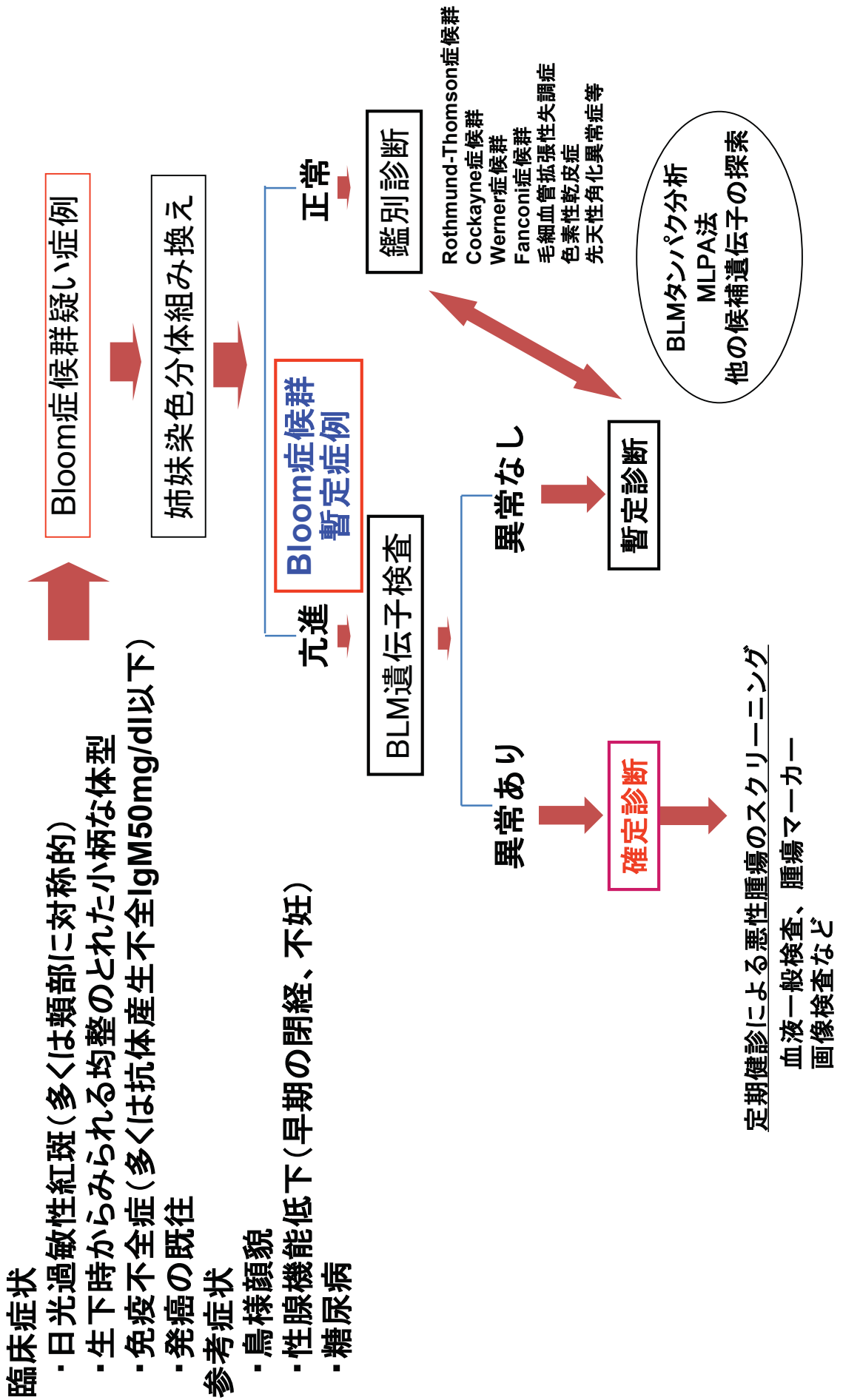
h) 診療上注意すべき点

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, Ciocci 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があり、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

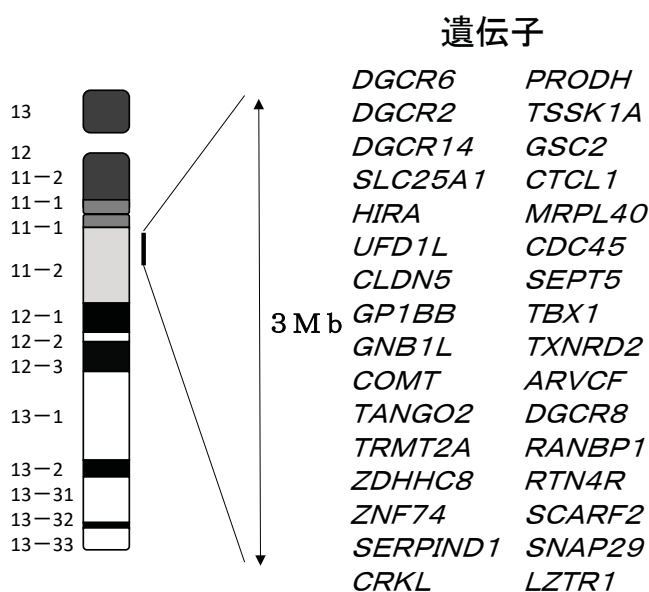
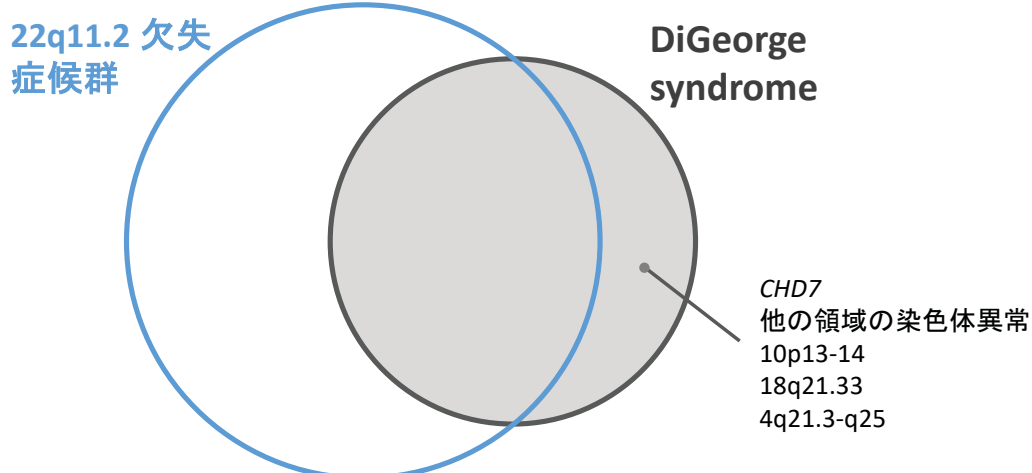


図2 疾患概念



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/ μ 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/ μ 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/ 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 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、テロメア長維持に關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・子宮内發育遅延などの特徴を有する重症例は Hoyeraal-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關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 複製制御に關与する。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

我が国における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、従来のサングァ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

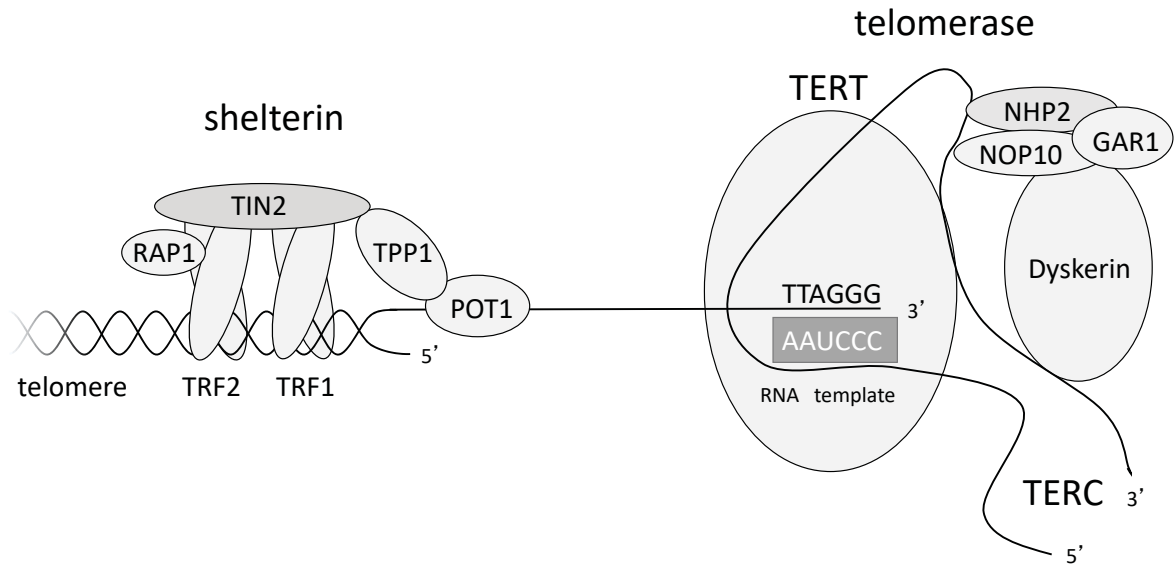


図 2. Flow-FISH 法によるテロメア長測定例

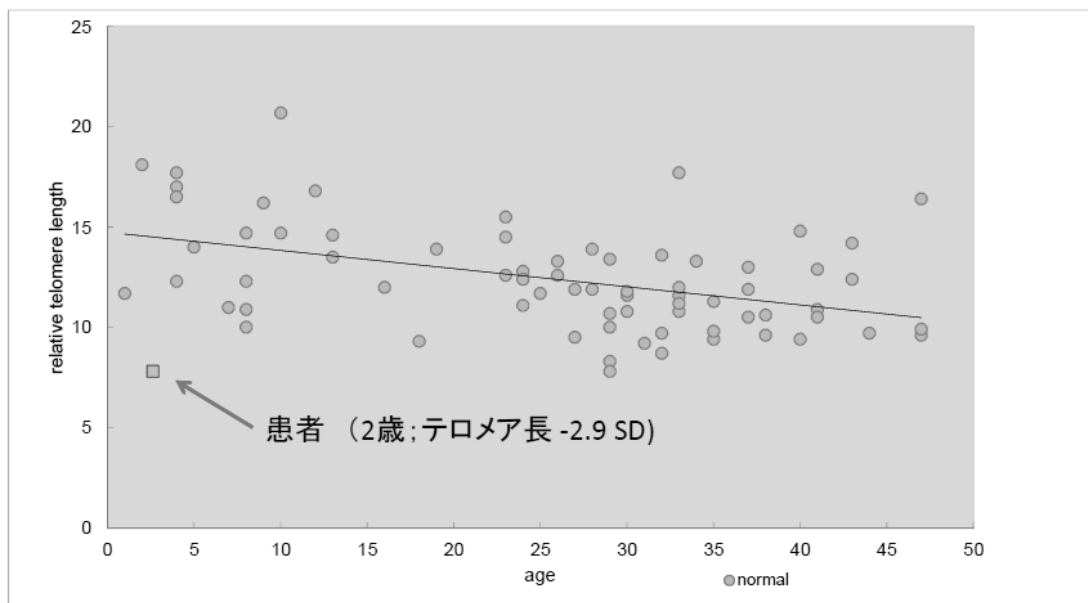
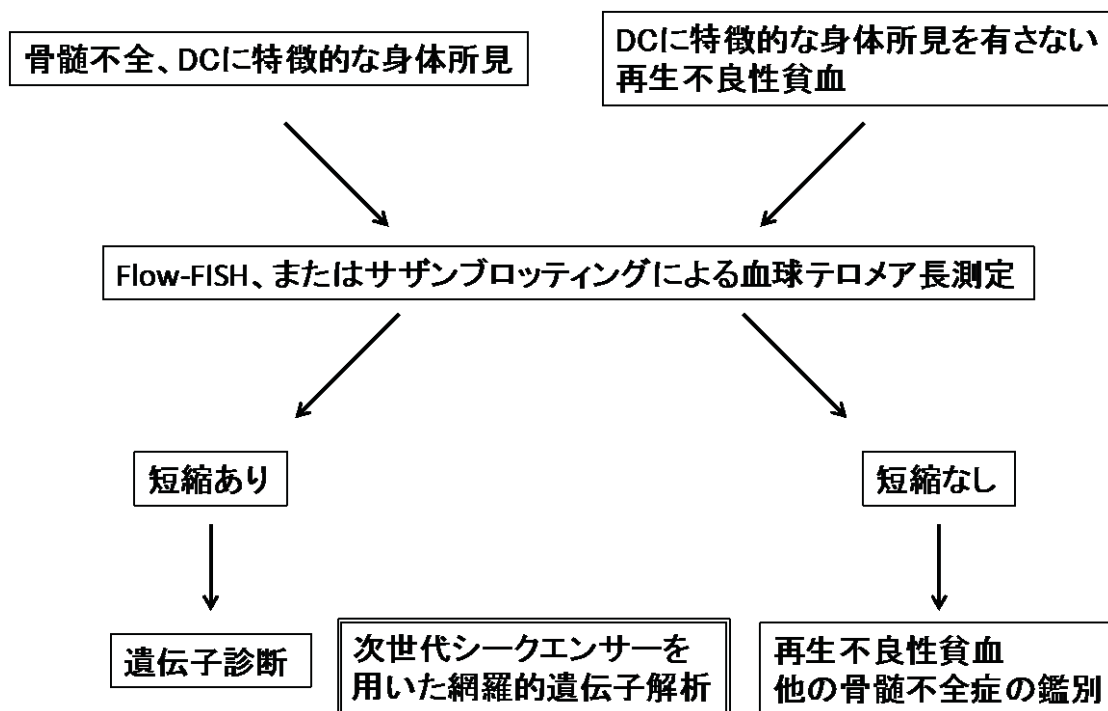


図3. 先天性角化不全症診断のフローチャート



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/ μm^3 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⁾。

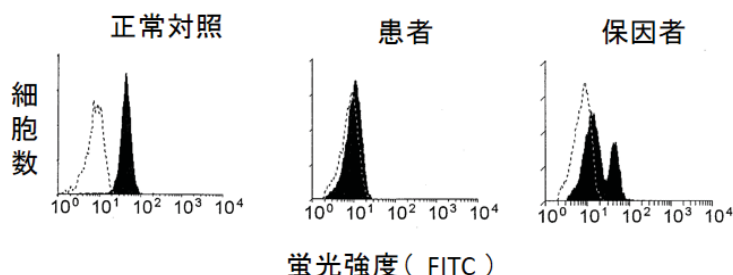


図 1 単球における *BTK* 蛋白発現

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。

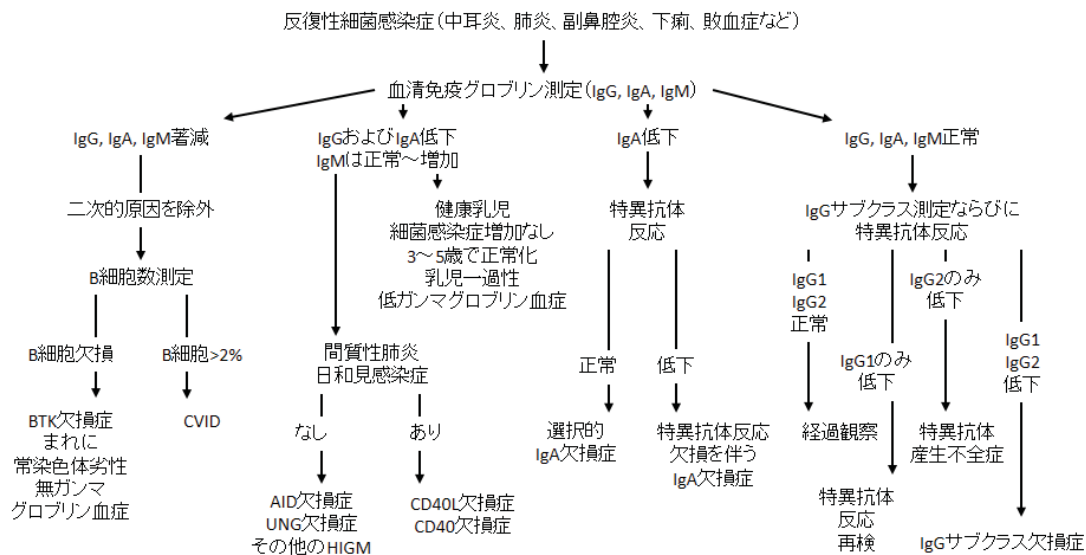


図 2 液性免疫不全症における診断のフローチャート
文献 9) より引用。

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、これには女児例も含まれ、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*)、 $Ig\alpha$ (*CD79A*)、 $Ig\beta$ (*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*, *XLFI*, *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 HIGM1 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。

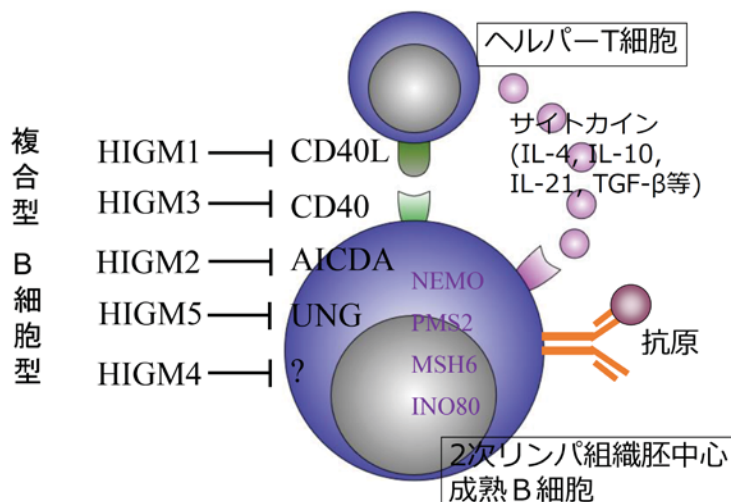
g) 予後、成人期の課題

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。

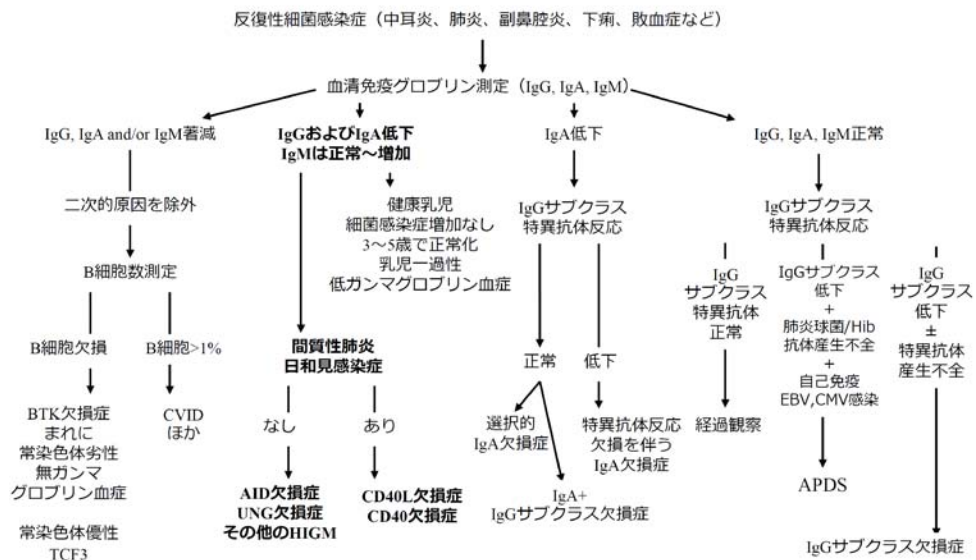
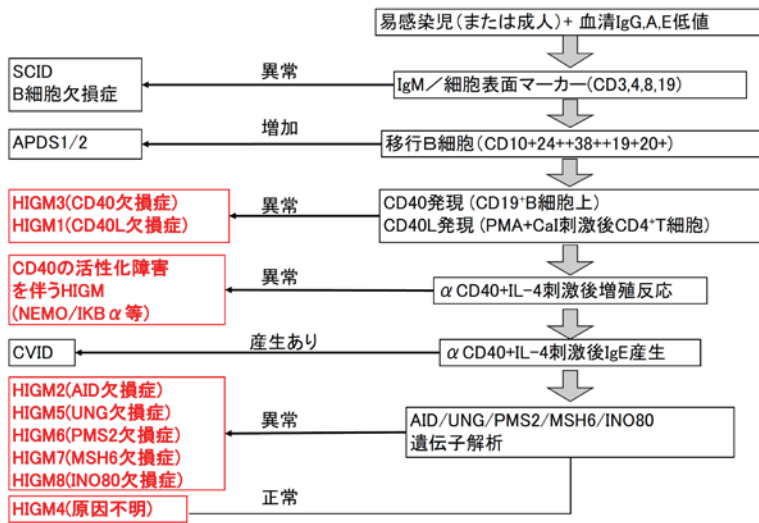
h) 診療上注意すべき点

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、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 *CHSI/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。*CHSI/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 で行うと予後不良となる。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、*CHSI/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、カスパーズ 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見せている。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、カスパーズ 10 異常による ALPS-Caspase10、カスパーズ 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も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. 慢性の (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。

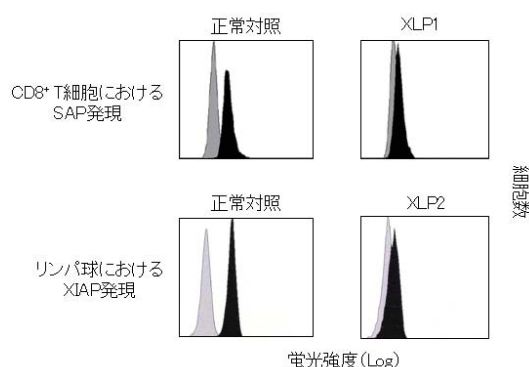


図1 フローサイトメトリーによる細胞内 SAP・XIAP 蛋白の検出

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 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と 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をはっきりして、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 を参考にさせていただきたい。

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・リポゾーム製剤、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・リポ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

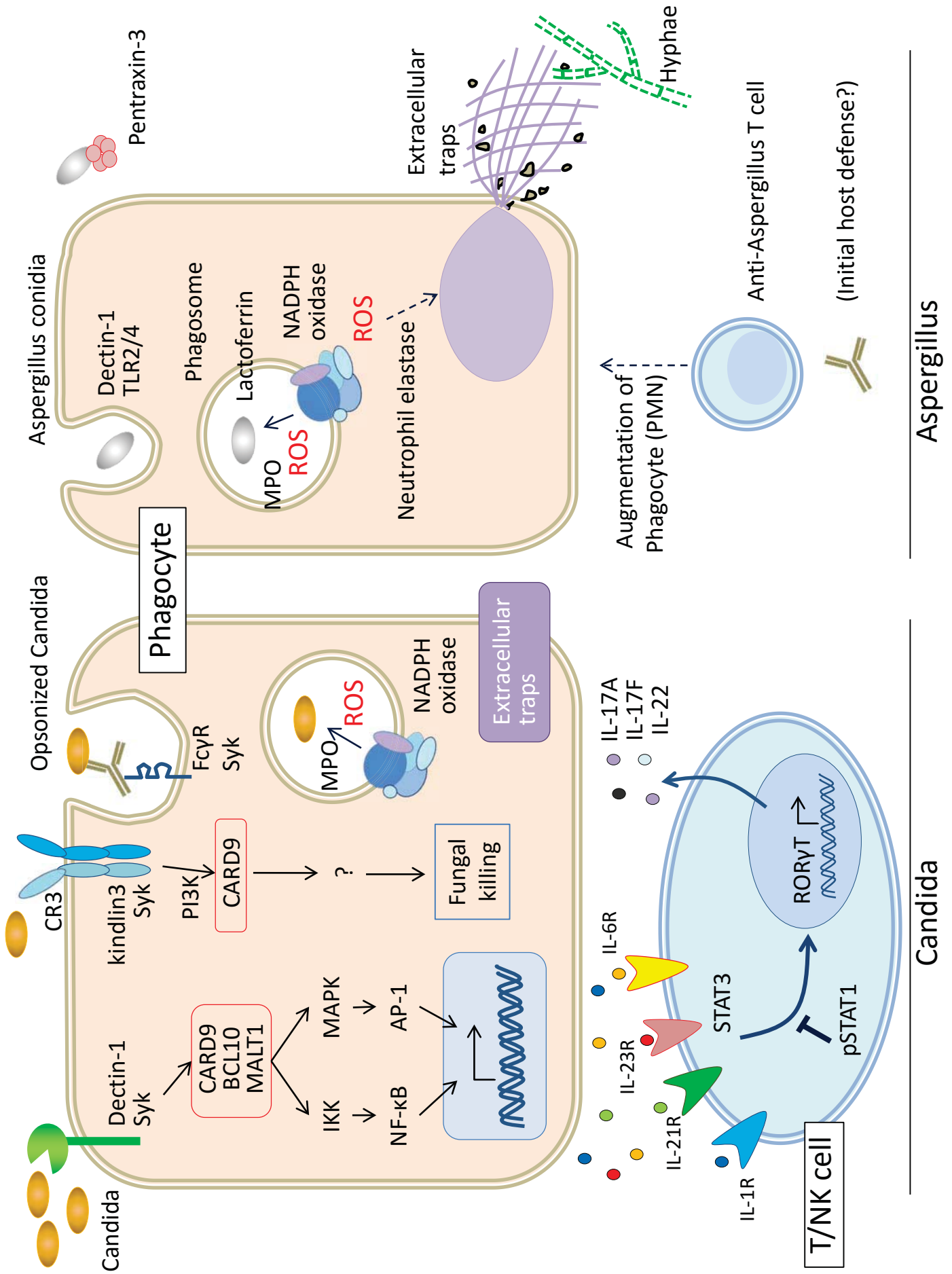
遺伝子変異の分類も進み、その予後との関係など、今後もっと詳しくわかってくると思われる。また肉芽腫の病態解析が進み、新たな方法（CGD 腸炎に対するサリドマイド療法、アナキンラなど抗サイトカイン療法¹²⁾、Pioglitazone などミトコンドリア活性酸素を利用した療法¹³⁾、活性酸素を炎症局所で促す酵素補充療法）が試みられている。

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。

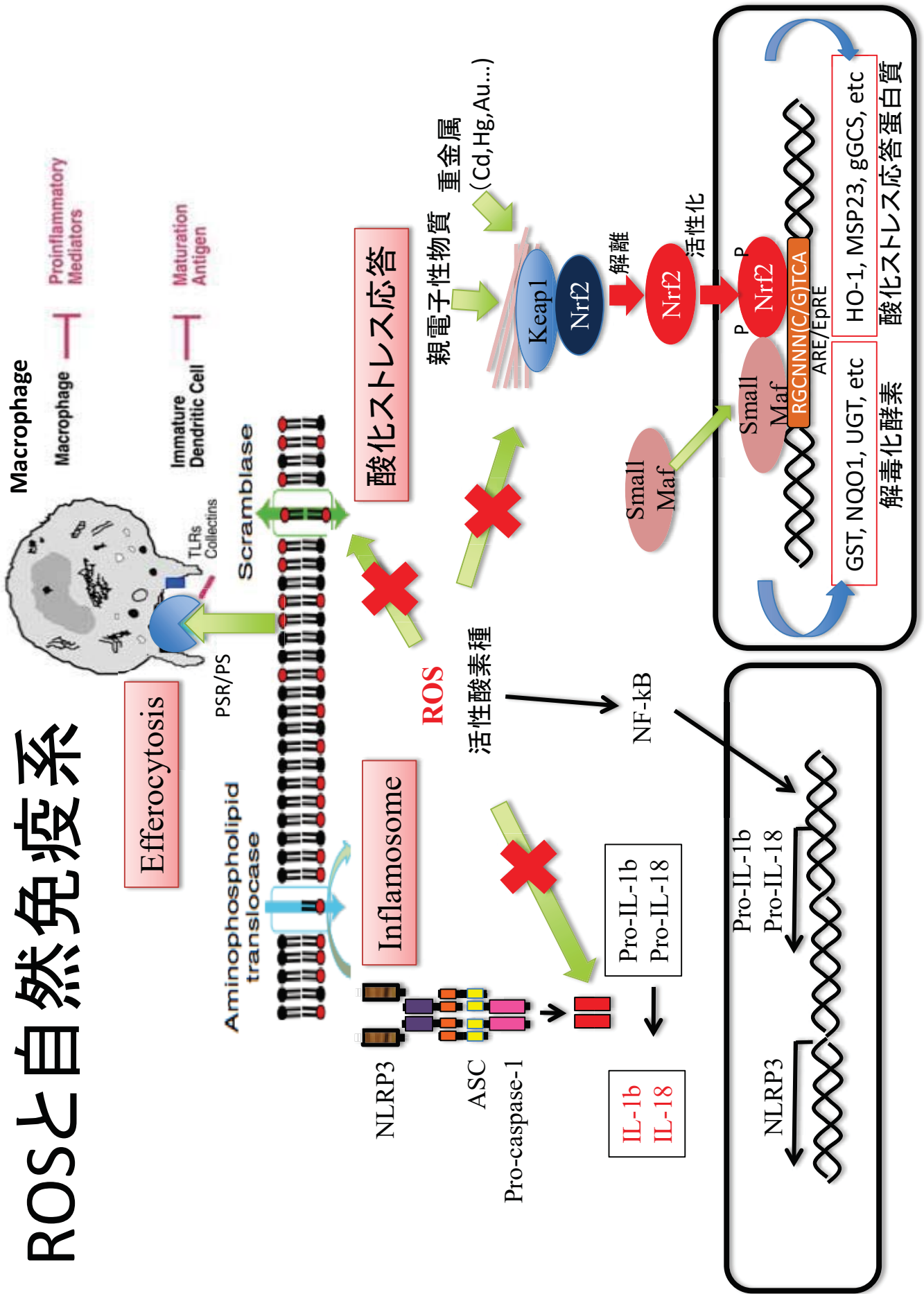
文献

- 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 G, 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髄炎をきたす。
- ・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ない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。*IKBK*G 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、*IKBK*G 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、*IKBK*G 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、*IKKB*B 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 *IKBK*G 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、*IKBK*G 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、IKKBK

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

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、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。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胞、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 β1 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、ポ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。

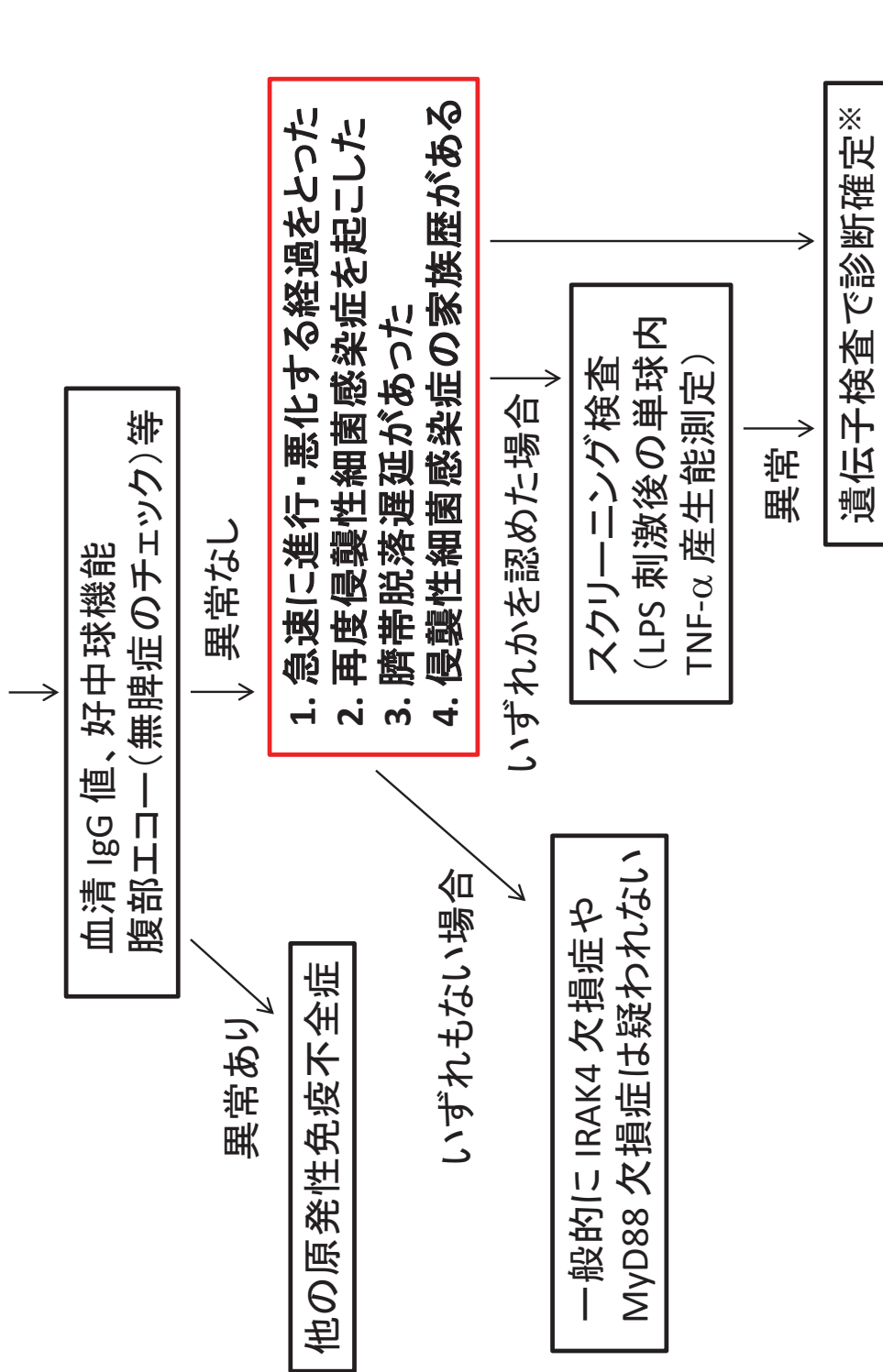
g) 予後、成人期の課題

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 感染症をともなわない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 (*SERPING1*) 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 日以上の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 が見付き、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 γc 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によるマススク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TAC1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, TAC1, 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。

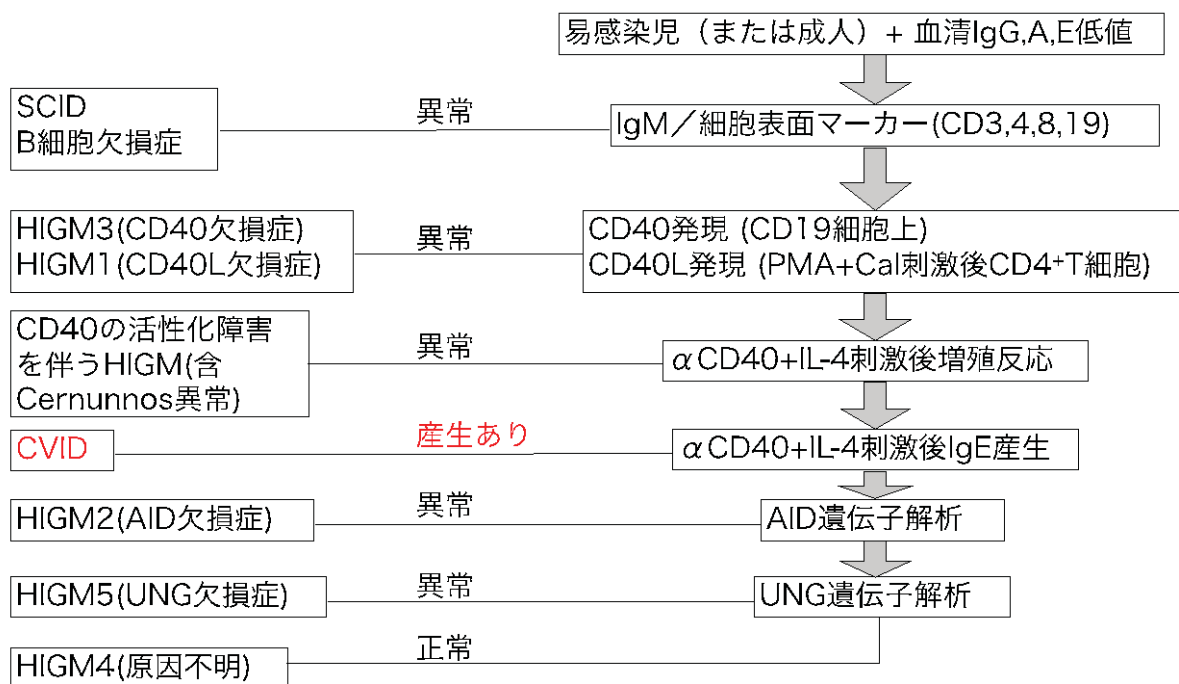
3. CVID と鑑別が必要な免疫不全症として以下の遺伝子の異常がある。

- (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薬も有用である。

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するの適用であり、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 では腎肥大と骨髄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 ($8 \mu\text{g}/\text{kg}$ 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 に依存しない骨髄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髄検査、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髄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 $8 \mu\text{g}/\text{kg}$ 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、口腔しよ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。

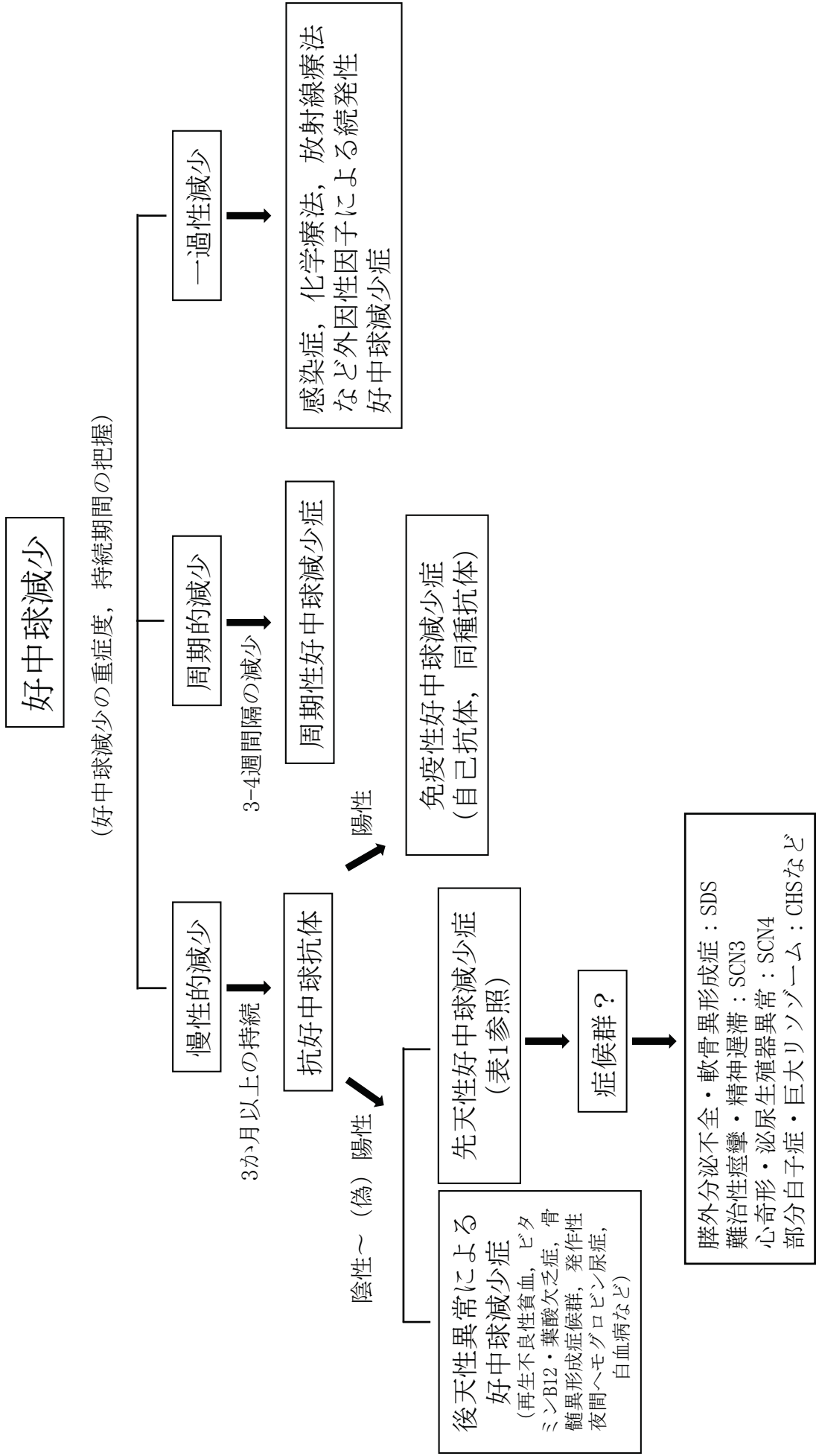


図 好中球減少症の診断のためのアルゴリズム (表1参照)

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	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
8. 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
9. JAGN1変異	好中球, 単球・マクロファージ	骨髄細胞分化	網膜症, 発達遅延, 顔面奇形	AR	COH1	216550
10. 3-Methylglutanic aciduria	好中球	骨髄細胞分化	皮膚萎縮症, 白血球減少, MDS	AR	C16ORF57	613276
11. G-CSF受容体 (CSFR3) 異常症	好中球 (好中球減少は軽度)	骨髄細胞分化	骨格系異常 (低身長), 歯牙形成異常	AR	JAGN1	616012
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			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
			G-CSFに反応なし	AR	CSFR3	138971

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/ μ 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。

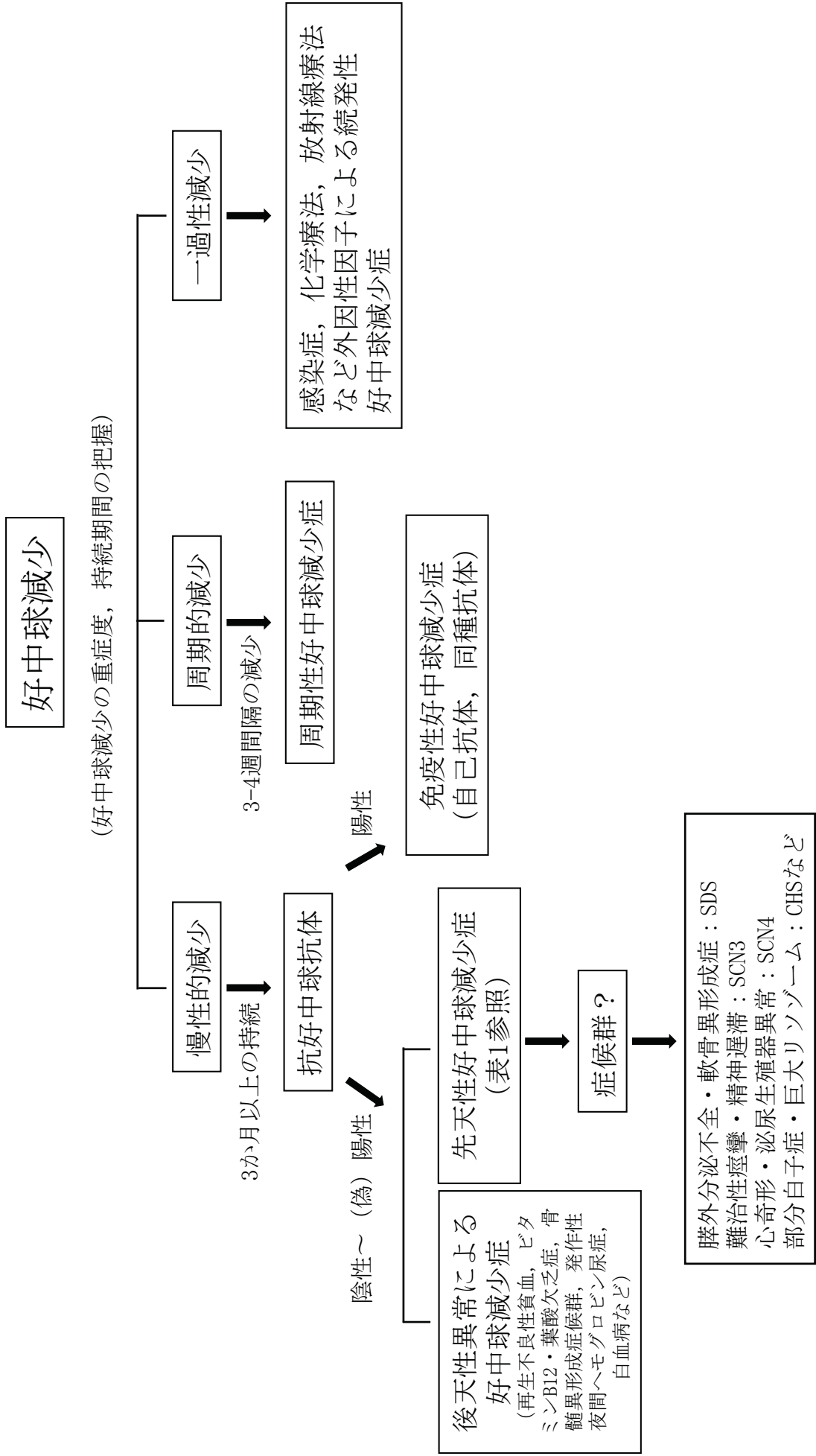


図 好中球減少症の診断のためのアルゴリズム (表1参照)

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, 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,	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, 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. JAG1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	JAG1	616012
12. 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
13. 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

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業

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

平成28年度 班会議プログラム

日 時：平成29年1月20日（金） 13:30 ～ 17:55
総合討議 17:55 ～

会 場：AP 品川 会議室 A+B

〒108-0074 東京都港区高輪 3-25-23 京急第2ビル 10F

Tel : 03-5798-3109 Fax : 03-5798-4109

（アクセス・地図は裏表紙をご覧ください）

研究代表者：野々山 恵章

連絡先：防衛医科大学小児科学講座

〒359-8513 埼玉県所沢市並木 3-2

TEL : 04-2995-1621

FAX : 04-2996-5204

E-Mail : pedsec01@ndmc.ac.jp

研究分担者会議 12:30 ～ 13:30

AP 品川 会議室 C

発表時間は討論も含め 10分/題 となります。

12 : 30 ~ 13 : 30

研究分担者会議

会議室 C

13 : 30 ~ 13 : 40

開会挨拶

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

研究代表者 防衛医科大学校小児科学講座 野々山恵章

国立保健医療科学院

研究事業推進官 武村 真治

診療ガイドライン案の説明と承認

13 : 40 ~ 14 : 00 複合免疫不全症 座長 村松 秀城

1. X連鎖重症複合免疫不全症、その他の複合型免疫不全症

東京医科歯科大学発生発達病態学分野 岡本 圭祐

2. アデノシンデアミナーゼ (ADA) 欠損症

北海道大学医学研究科小児科学 山田 雅文

14 : 00 ~ 14 : 30 免疫不全を伴う特徴的な症候群 I 座長 峯岸 克行

3. ウィスコット・オルドリッチ (Wiskott-Aldrich) 症候群

東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 笹原 洋二

4. 毛細血管拡張性運動失調症

東京医科歯科大学大学院茨城県小児・周産期地域医療学 高木 正稔

5. ブルーム (Bloom) 症候群

岐阜大学医学部附属病院小児科 大西 秀典

14 : 30 ~ 14 : 50 免疫不全を伴う特徴的な症候群 II 座長 有賀 正

6. 胸腺低形成 (DiGeorge 症候群, 22q11.2 欠失症候群)、先天性角化不全症

名古屋大学大学院医学系研究科小児科学 小島 大英

7. 高 IgE 症候群

徳島大学先端酵素学研究所免疫アレルギー学分野 峯岸 克行

14 : 50 ~ 15 : 00

コーヒーブレイク

15 : 00～15 : 10

NPO 法人 PID つばさの会からのご挨拶

PID つばさの会 八木かおり

15 : 10～15 : 40 液性免疫不全を主とする疾患

座長 笹原 洋二

8. X連鎖無ガンマグロブリン血症 東京医科歯科大学発生発達病態学分野 金兼 弘和

9. 分類不能免疫不全症 (CVID)・IgG サブクラス欠損症
東京医科歯科大学茨城県小児・周産期地域医療学 今井 耕輔

10. 高IgM症候群 防衛医科大学校医学研究科小児科学 関中佳奈子

15 : 40～16 : 00 免疫調節障害

座長 谷内江昭宏

11. チェディアック・東 (Chédiak-Higashi) 症候群、自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS)
金沢大学医薬保健研究域医学系小児科学 和田 泰三

12. X連鎖リンパ増殖症候群 東京医科歯科大学発生発達病態学分野 金兼 弘和

16 : 00～16 : 05

ブレイク

16 : 05～16 : 25 原発性食細胞機能不全症および欠損症

座長 小野寺雅史

13. 重症先天性好中球減少症、周期性好中球減少症
広島大学大学院医歯薬保健学研究院小児科学 小林 正夫

14. 慢性肉芽腫症 宮崎大学医学部小児科学分野 布井 博幸

16 : 25～16 : 45 自然免疫異常

座長 小林 正夫

15. メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症
広島大学大学院医歯薬保健学研究院小児科学 岡田 賢

16. 免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症、IRAK4欠損症、MyD88欠損症、
慢性皮膚粘膜カンジダ症
九州大学大学院医学研究院周産期・小児医療学 高田 英俊

16 : 45～16 : 55 先天性補体欠損症

座長 高田 英俊

17. 先天性補体欠損症、遺伝性血管性浮腫 (C1インヒビター欠損症)
九州大学別府病院 免疫・血液・代謝内科 堀内 孝彦

16 : 55~17 : 05

コーヒープレイク

原発性免疫不全症の診断・診療に関する研究発表

17 : 05~17 : 25

座長 平家 俊男

1. PIDJ における遺伝子診断状況

東京医科歯科大学、理研統合生命医科学研究センター 小野真太郎

2. 網羅的アラニンスキャニングを用いた STAT1 変異参照データベースの作成

広島大学大学院医歯薬保健学研究院 小児科学 岡田 賢

17 : 25~17 : 55

座長 今井 耕輔

3. 家族性血球貪食性リンパ組織球症 3 型における新規機能解析系の確立

京都大学大学院医学研究科発生発達医学講座発達小児科学 柴田 洋史

4. CINCA 症候群における体細胞モザイク NLRC4 遺伝子の関与について

京都大学 iPS 細胞研究所臨床応用研究部門 中畑 龍俊

5. ADA 欠損症に対する造血幹細胞遺伝子治療における遺伝子導入細胞の解析

国立成育医療研究センター病院免疫科 小野寺雅史

17 : 55~

総合討議・閉会挨拶

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

研究代表者 野々山恵章

プログラム・抄録

開催日・会場

2017年1月21日(土)

9:30~18:40

ステーションコンファレンス東京 5F「501」

東京都千代田区丸の内1-7-12 サピアタワー

当番幹事

国立成育医療研究センター 免疫科

小野寺 雅史

共催

日本免疫不全症研究会
CSL ベーリング株式会社

後援

AMED 委託費「希少難治性疾患の克服に結びつく病態解明研究」
「原発性免疫不全症の診断困難例に対する新規遺伝子の同定と病態解析」(研究代表者：岡田 賢)

(2016年1月23日付)

顧問

原 寿郎 地方独立行政法人 福岡市立病院機構福岡市立こども病院 院長

代表幹事

野々山 恵章 防衛医科大学校小児科学講座 教授

幹事

上松 一永 信州大学大学院医学研究科臓器移植細胞工学医科学系専攻 移植免疫感染症学 准教授
 有賀 正 北海道大学大学院医学研究科小児科学分野 教授
 今井 耕輔 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科小児・周産期地域医療学 准教授
 今川 智之 神奈川県立こども医療センター感染免疫科 部長
 岩田 力 東京家政大学子ども学部子ども支援学科 教授
 大石 勉 社会福祉法人天童会 秋津療育園 感染症対策部 部長
 小野寺 雅史 国立成育医療研究センター 免疫科 医長
 小原 収 かずさ DNA 研究所ヒト DNA 解析グループ グループ長
 加藤 善一郎 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学連合創薬医療情報研究科構造医学 教授
 金兼 弘和 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科発生発達病態学分野 准教授
 金子 英雄 独立行政法人国立病院機構長良医療センター小児科 臨床研究部長
 久間木 悟 仙台医療センター小児科 総合成育部長
 小林 正夫 広島大学大学院医歯薬学総合研究科展開医科学専攻病態情報医科学講座小児科学 教授
 笹原 洋二 東北大学大学院医学系研究科発生・発達医学講座 小児病態学分野 准教授
 高田 英俊 九州大学大学院医学研究院周産期・小児医療学講座 教授
 竹森 利忠 理化学研究所総合生命医科学研究センター医療イノベーションプログラム創薬抗体基盤ユニット コーディネーター/グループディレクター
 柘植 郁哉 藤田保健衛生大学 医学部 小児科学講座 教授
 中畑 龍俊 京都大学 iPS 細胞研究所臨床応用部門 疾患再現研究分野 教授
 西小森 隆太 京都大学大学院医学研究科発達病態小児科学 准教授
 布井 博幸 宮崎大学医学部生殖発達医学講座小児科学分野 教授
 平家 俊男 京都大学大学院医学研究科・発生発達医学講座発達小児科学 教授
 峯岸 克行 徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター病態プロテオゲノム分野 教授
 村松 秀城 名古屋大学大学院医学系研究科小児科学 助教
 森尾 友宏 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科発生発達病態学分野 教授
 谷内江 昭宏 金沢大学大学院医学系研究科医薬保健研究域医学系血管発生発達病態学 教授

事務局

野々山 恵章 防衛医科大学校小児科学講座 教授

会計監事

岩田 力 東京家政大学 子ども学部 子ども支援学科 教授

プログラム

9:30~9:35

開会挨拶
当番幹事 国立成育医療研究センター
小野寺 雅史

セッション I

9:35

10:35

京都大学
西小森 隆太

I-1 髄膜炎・臍周囲炎・呼吸障害を呈したOTULIN-related autoinflammatory syndrome (ORAS) の1例

北海道大学大学院 医学研究科

植木 将弘

I-2 BCG感染症を契機に診断された免疫不全症を伴う先天性色素失調症の女児例

浜松医科大学医学部附属病院

田口 智英

I-3 先天性十二指腸閉鎖を認めたXL-EDA-IDの一例

金沢大学

松田 裕介

I-4 免疫抑制強化前処置による重症先天性好中球減少症に対する骨髄移植

広島大学病院

西村 志帆

セッション II

10:35

11:35

九州大学
高田 英俊

II-1 治療抵抗性EBウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症を発症したX連鎖性知的障害例における新規CCDC22遺伝子変異の同定

和歌山県立医科大学

山下 友佑

II-2 不明熱、皮疹から乳児期早期に診断に至ったADA2欠損症の1例

京都大学医学部附属病院

仁平 寛士

II-3 難治性の特発性血小板減少性紫斑病と免疫不全、てんかんを合併した一女児例

大阪市立総合医療センター

石井 裕子

II-4 Evans症候群を合併した分類不能型免疫不全症の成人1例

埼玉医科大学

斎藤 航平

CSLベーリング セッション

11:35

12:35

北海道大学
山田 雅文

1 小児造血器腫瘍患者へのハイゼントラ®の使用経験

京都府立医科大学附属病院 小児科

今村 俊彦

2 小児ネフローゼ症候群に対するハイゼントラ®の使用経験

愛知医科大学病院 総合腎臓病センター小児腎臓

永井 琢人

3 XLAにおけるハイゼントラ®補充療法の有用性

広島大学 小児科

小林 正夫

12:35~13:55

休憩 (各自 昼食をお取りください)

幹事会 (PIDJ委員会)

会場: 5F [503]

※幹事会出席者には研究会より昼食(弁当)の準備がごさいます。

セッション III

13:55

15:10

神奈川県立こども医療センター

今川 智之

金沢大学

和田 泰三

III-1 愛知県における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

名古屋大学大学院医学系研究科

小島 大英

III-2 原発性免疫不全症候群患者における急性ウイルス感染症重症化に関する全国調査

九州大学大学院医学研究院

石村 匡崇

III-3 抗体産生不全、T細胞機能不全を呈した6pサブテロメア欠失症候群の2例

防衛医科大学校

関中 佳奈子

III-4 CTLA4半量不全に急性肝障害を合併した1例

神奈川県立こども医療センター

檜佐 香織

III-5 アデノシンデアミナーゼ欠損症の従姉弟例

国立成育医療研究センター研究所

内山 徹

セッション IV

15:10

16:25

Tokyo Medical and Dental University 東京医科歯科大学

Hirokazu Kanegane

金兼 弘和

Hiroshima University

広島大学

Satoshi Okada

岡田 賢

IV-1 [Korea] The first step of TREC and KREC assays in Korean neonates and a survey on PID awareness among parents

Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University

Yae-Jean Kim

IV-2 [Japan] PIDJ network project : 2008 ~ 2016

Tokyo Medical And Dental University

Kohsuke Imai

IV-3 [Japan] Biased engraftment of transduced cells in ADA-SCID patients treated with stem cell gene therapy

National Center for Child Health and Development

Sirirat Takahashi

IV-4 [Taiwan] Pathogenesis of anti-Interferon- γ autoantibody disease

Chang Gung University

Cheng-Lung Ku

IV-5 [Hong Kong] From Asian PID Network to Asia Pacific Society for Immunodeficiencies

The University of Hong Kong

Yu-Lung Lau

16:25~16:40

Break

特別講演 I
16:40~17:30

📍 Tohoku University 東北大学
Yoji Sasahara 笹原 洋二

Evolving Gene Therapy for Primary Immunodeficiency

Pediatric Immunology at the Institute of Child Health UCL

Prof. Adrian Thrasher

特別講演 II
17:30~18:30

📍 National Center for Child Health and Development 国立成育医療研究センター
Masafumi Onodera 小野寺 雅史

An overview of primary immunodeficiencies

Director of the Research Institute of Genetic Diseases (Imagine)
Hospital Necker, Paris Descartes University, UMR INSERM 1163.
Professor of College de France

Prof. Alain Fischer

18:30~18:35

閉会挨拶
代表幹事 防衛医科大学校
野々山 恵章

18:35~18:40

次回当番幹事挨拶

※学術集会終了後、情報交換会を予定しています。

Ⅲ 研究成果の刊行に関する一覧

雑誌(英文)

2016年度

発表者名	論文タイトル名	発表雑誌	巻号	ページ	出版
Sekinaka Y, Mitsuiki N, Imai K, Yabe M, Yabe H, Mitsui-Sekinaka K, Honma K, Takagi M, Arai A, Yoshida K, Okuno Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Muramatsu H, Kojima S, Hira A, Takata M, Ohara O, Ogawa S, Morio T, Nonoyama S.	Common variable immunodeficiency caused by FANC mutations.	<i>J Clin Immunol.</i>		in press	2017
Kagawa R, Fujiki R, Tsumura M, Sakata S, Nishimura S, Itan Y, Kong XF, Kato Z, Ohnishi H, Hirata O, Saito S, Ikeda M, Baghdadi JE, Bousfiha A, Fujiwara K, Oleastro M, Yancoski J, Perez L, Danielian, PhD S, Aillal F, Takada H, Hara T, Boisson-Dupuis S, Bustamante J, Casanova JL, Ohara O, Okada S, Kobayashi M.	Alanine-scanning mutagenesis of human STAT1 to estimate loss- or gain-of-function variants.	<i>J Allergy Clin Immunol.</i>		in press	2017
Wada T, Miyamoto S, Okamoto H, Matsuda Y, Toma T, Imai K, Takagi M, Morio T, Yachie A.	Prolonged neutropenia due to antihuman neutrophil antigen 2 (CD177) antibody after bone marrow transplantation.	<i>Pediatr Blood Cancer.</i>		in press	2017
Suzuki T, Sasahara Y, Kikuchi A, Kakuta H, Kashiwabara T, Ishige T, Nakayama Y, Tanaka M, Hoshino A, Kanegane H, Abukawa D, Kure S.	Targeted sequencing and immunological analysis reveal the involvement of primary immunodeficiency genes in pediatric IBD: a Japanese multicenter study.	<i>J Clin Immunol.</i>		in press	2017
Muramatsu H, Okuno Y, Yoshida K, Shiraishi Y, Doisaki S, Narita A, Sakaguchi H, Kawashima N, Wang X, Xu Y, Chiba K, Tanaka H, Hama A, Sanada M, Takahashi Y, Kanno H, Yamaguchi H, Ohga S, Manabe A, Harigae H, Kunishima S, Ishii E, Kobayashi M, Koike K, Watanabe K, Ito E, Takata M, Yabe M, Ogawa S, Miyano S, Kojima S.	Clinical Utility of Next-generation Sequencing for Inherited Bone Marrow Failure Syndromes.	<i>Genetics in Medicine.</i>		in press	2017
Kawasaki Y, Oda H, Ito J, Niwa A, Tanaka T, Hijikata A, Seki R, Nagahashi A, Osawa M, Asaka I, Watanabe A, Nishimata S, Shirai T, Kawashima H, Ohara O, Nakahata T, Nishikomori R, Heike T, Saito MK.	Pluripotent cell-based phenotypic dissection identifies a high-frequency somatic NLRC4 mutation as a cause of autoinflammation.	<i>Arthritis Rheumatol.</i>	69	447-459	2017
Coulter TI, Chandra A, Bacon CM, Babar J, Curtis J, Sreaton N, Goodlad JR, Farmer G, Steele CL, Leahy TR, Doffinger R, Baxendale H, Bernatoniene J, Edgar JD, Longhurst HJ, Ehl S, Speckmann C, Grimbacher B, Sediva A, Milota T, Faust SN, Williams AP, Hayman G, Kucuk ZY, Hague R, French P, Brooker R, Forsyth P, Herriot R, Cancrini C, Palma P, Ariganello P, Conlon N, Feighery C, Gavin PJ, Jones A, Imai K, Ibrahim MA, Markelj G, Abinun M, Rieux-Laucat F, Latour S, Pellier I, Fischer A, Touzot F, Casanova JL, Durandy A, Burns SO, Savic S, Kumararatne DS, Moshous D, Kracker S, Vanhaesebroeck B, Okkenhaug K, Picard C, Nejentsev S, Condliffe AM, Cant AJ.	Clinical spectrum and features of activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome: A large patient cohort study.	<i>J Allergy Clin Immunol.</i>	139(2)	597-606.e4	2017
Chikazawa S, Takai S, Furuya A, Kato T, Ohara O, Hashimoto T, Nonoyama S, Satoh T.	Widespread Molluscum Contagiosum with Atopic Dermatitis-like Skin Manifestations.	<i>Acta Derm Venereol.</i>	97(2)	291-292	2017
Morita, M, Nishinaka Y, Kato I, Saida S, Hiramatsu H, Kamikubo Y, Heike T, Nakahata T, Adachi S.	Dasatinib induces autophagy in mice with Bcr-Abl-positive leukemia.	<i>Int J Hematol.</i>	105	335-340	2017
Hiyama TY, Utsunomiya AN, Matsumoto M, Fujikawa A, Lin CH, Hara K, Kagawa R, Okada S, Kobayashi M, Mayumi I, Anzo M, Cho H, Takayasu S, Nigawara T, Daimon M, Sato T, Terui K, Ito E, Noda M.	Adipsic Hypnatremia without Hypothalamic Lesions Accompanied by Autoantibodies to Subfornical Organ.	<i>Brain Pathol.</i>	27	323-331	2017

雑誌(英文)

2016年度

発表者名	論文タイトル名	発表雑誌	巻号	ページ	出版
Cagdas D, Aytac S, Kuskonmaz B, Ariga T, van der Burg M, Cetinkaya DU, Sanal Ö, Tezcan İ.	Low T Cell Numbers Resembling T-B+ SCID in a Patient with Wiskott-Aldrich Syndrome and the Outcome of Two Hematopoietic Stem Cell Transplantations.	<i>J Clin Immunol.</i>	37	18-21	2017
Okuno M, Kasahara Y, Onodera M, Takubo N, Okajima M, Suga S, Watanabe N, Suzuki J, Ayabe T, Urakami T, Kawamura T, Kikuchi N, Yokota I, Kikuchi T, Amemiya S, Nakabayashi K, Hayashi K, Hata K, Matsubara Y, Ogata T, Fukami M, Sugihara S.	Nucleotide substitutions in CD101, the human homolog of a diabetes susceptibility gene in non-obese diabetic mouse, in patients with type 1 diabetes.	<i>J Diabetes Investig.</i>	8(3)	286-294	2017
Mizutani Y, Okano T, Takahashi T, Ohnishi H, Ohara O, Sano A, Seishima M.	Pyoderma Gangrenosum, Acne and Suppurative Hidradenitis Syndrome Treated with Granulocyte and Monocyte Adsorption Apheresis.	<i>Acta Derm Venereol.</i>	97	275-276	2017
Ohnishi H, Kawamoto N, Seishima M, Ohara O, Fukao T.	A Japanese family case with juvenile onset Behçet's disease caused by TNFAIP3 mutation.	<i>Allergol Int.</i>	66	146-148	2017
Hori M, Yasumi T, Shimodera S, Shibata H, Hiejima E, Oda H, Izawa K, Kawai T, Ishimura M, Nakano N, Shirakawa R, Nishikomori R, Takada H, Morita S, Horiuchi H, Ohara O, Ishii E, Heike T.	A CD57+ CTL Degranulation Assay Effectively Identifies Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Type 3 Patients.	<i>J Clin Immunol.</i>	37	92-99	2017
Ono S, Okano T, Hoshino A, Yanagimachi M, Hamamoto K, Nakazawa Y, Imamura T, Onuma M, Niizuma H, Sasahara Y, Tsujimoto H, Wada T, Kunishima R, Takagi M, Imai K, Morio T, Kanegane H.	Hematopoietic stem cell transplantation for XIAP deficiency in Japan.	<i>J Clin Immunol,</i>	37	92-99	2017
Migita K, Izumi Y, Jiuchi Y, Iwanaga N, Kawahara C, Agematsu K, Yachie A, Masumoto J, Fujikawa K, Yamasaki S, Nakamura T, Ubara Y, Koga T, Nakashima Y, Shimizu T, Umeda M, Nonaka F, Yasunami M, Eguchi K, Yoshiura K, Kawakami A.	Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Japan.	<i>Arthritis Res Ther.</i>	18	175	2016
Mizuta M, Shimizu M, Inoue N, Kasai K, Nakagishi Y, Takahara T, Hamahira K, Yachie A.	Serum ferritin levels as a useful diagnostic marker for the distinction of systemic juvenile idiopathic arthritis and Kawasaki disease.	<i>Mod Rheumatol.</i>	19	1-4	2016
Inoue N, Shimizu M, Tsunoda S, Kawano M, Matsumura M, Yachie A.	Cytokine profile in adult-onset Still's disease: Comparison with systemic juvenile idiopathic arthritis.	<i>Clin Immunol.</i>	169	8-13	2016
Koga T, Migita K, Sato S, Umeda M, Nonaka F, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Ueki Y, Masumoto J, Agematsu K, Yachie A, Yoshiura K, Eguchi K, Kawakami A.	Multiple Serum Cytokine Profiling to Identify Combinational Diagnostic Biomarkers in Attacks of Familial Mediterranean Fever.	<i>Medicine (Baltimore).</i>	95	e3449	2016
Ueki M, Yamada M, Ito K, Tozawa Y, Morino S, Horikoshi Y, Takada H, Abdrabou SS, Takezaki S, Kobayashi I, Ariga T.	A heterozygous dominant-negative mutation in the coiled-coil domain of STAT1 is the cause of autosomal-dominant Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases.	<i>Clin Immunol.</i>	174	24-31	2016
Nanishi E, Hoshina T, Takada H, Ishimura M, Nishio H, Uehara T, Mizuno Y, Hasegawa S, Ohga S, Nagao M, Igarashi M, Yajima S, Kusumoto Y, Onishi N, Sasahara Y, Yasumi T, Heike T, Hara T; PID-Infection Study Group.	A nationwide survey of common viral infections in childhood among patients with primary immunodeficiency diseases.	<i>J Infect.</i>	73	358-68	2016
Cui L, Takada H, Takimoto T, Fujiyoshi J, Ishimura M, Hara T.	Immunoregulatory function of neonatal nucleated red blood cells in humans.	<i>Immunobiology.</i>	221	853-61	2016
Takada H, Ishimura M, Hara T.	Insufficient immune reconstitution after allogeneic cord blood transplantation without chemotherapy conditioning in patients with SCID caused by CD3δ deficiency.	<i>Bone Marrow Transplant.</i>	51	1131-3	2016

雑誌(英文)

2016年度

発表者名	論文タイトル名	発表雑誌	巻号	ページ	出版
Ito N, Hataya H, Saida K, Amano Y, Hidaka Y, Motoyoshi Y, Ohta T, Yoshida Y, Terano C, Iwasa T, Kubota W, Takada H, Hara T, Fujimura Y, Ito S.	Efficacy and safety of eculizumab in childhood atypical hemolytic uremic syndrome in Japan.	<i>Clin Exp Nephrol.</i>	20	265-13	2016
Yamamoto H, Ishimura M, Ochiai M, Takada H, Kusahara K, Nakatsu Y, Tsuzuki T, Mitani K, Hara T.	BTK gene targeting by homologous recombination using a helper-dependent adenovirus/adeno-associated virus hybrid vector.	<i>Gene Ther.</i>	23	205-13	2016
Yanagi T, Mizuochi T, Takaki Y, Eda K, Mitsuyama K, Ishimura M, Takada H, Shouval DS, Griffith AE, Snapper SB, Yamashita Y, Yamamoto K.	Novel exonic mutation inducing aberrant splicing in the IL10RA gene and resulting in infantile-onset inflammatory bowel disease: a case report.	<i>BMC Gastroenterol.</i>	16	10	2016
Takada H, Ishimura M, Takimoto T, Kohagura T, Yoshikawa H, Imaizumi M, Shichijyou K, Shimabukuro Y, Kise T, Hyakuna N, Ohara O, Nonoyama S, Hara T.	Invasive Bacterial Infection in Patients with Interleukin-1 Receptor-associated Kinase 4 Deficiency: Case Report.	<i>Medicine (Baltimore).</i>	95	e2437	2016
Sasahara Y.	The WASP-WIP complex in the molecular pathogenesis of Wiskott-Aldrich syndrome.	<i>Pediatr. Int.</i>	58	4-7	2016
Ohnishi H, Kawamoto N, Kaneko H, Kasahara K, Ohara O, Kato Z, Fukao T.	A Case of Selective IgG Subclass Deficiency with STAT3 Mutation.	<i>Allergol Int.</i>	65	495-497	2016
Ueno HM, Kato T, Ohnishi H, Kawamoto N, Kato Z, Kaneko H, Kondo N, Nakano T.	T-cell epitope-containing hypoallergenic β -lactoglobulin for oral immunotherapy in milk allergy.	<i>Pediatr Allergy Immunol.</i>	27	818-824	2016
Tsujita Y, Mitsui-Sekinaka K, Imai K, Yeh TW, Mitsui N, Asano T, Ohnishi H, Kato Z, Sekinaka Y, Zaha K, Kato T, Okano T, Takashima T, Kobayashi K, Kimura M, Kunitsu T, Maruo Y, Kanegane H, Takagi M, Yoshida K, Okuno Y, Muramatsu H, Shiraiishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Kojima S, Ogawa S, Ohara O, Okada S, Kobayashi M, Morio T, Nonoyama S.	PTEN mutation can cause Activated PI3 Kinase Delta Syndrome (APDS)-like immunodeficiency.	<i>J Allergy Clin Immunol.</i>	138	1672-1680	2016
Kagawa R, Fujiki R, Tsumura M, Sakata S, Nishimura S, Itan Y, Kong XF, Kato Z, Ohnishi H, Hirata O, Saito S, Ikeda M, Baghdadi JE, Bousfiha A, Fujiwara K, Oleastro M, Yancoski J, Perez L, Danielian S, Ailal F, Takada H, Hara T, Anne Puel A, Boisson-Dupuis S, Bustamante J, Casanova JL, Ohara O, Okada S, Masao Kobayashi M.	Alanine-scanning mutagenesis of human signal transducer and activator of transcription 1 to estimate loss- or gain-of-function variants.	<i>J Allergy Clin Immunol.</i>		in press	2016
Sato T, Okano T, Tanaka-Kubota M, Kimura S, Miyamoto S, Ono S, Yamashita M, Mitsui N, Takagi M, Imai K, Kajiwara M, Ebato T, Ogata S, Oda H, Ohara O, Kanegane H, Morio T.	Novel compound heterozygous mutations in a Japanese girl with Janus kinase 3 deficiency.	<i>Pediatr Int.</i>	58	1076-1080	2016
Sotoma S, Iimura J, Igarashi R, Hirokawa KM, Ohnishi H, Mizukami S, Kikuchi K, Fujiwara TK, Shirakawa M, Tochio H.	Selective Labeling of Proteins on Living Cell Membranes Using Fluorescent Nanodiamond Probes.	<i>Nanomaterials.</i>	6	56	2016
Naiki Y, Miyado M, Horikawa R, Katsumata N, Onodera M, Pang S, Ogata T, Fukami M.	Extra-adrenal induction of Cyp21a1 ameliorates systemic steroid metabolism in a mouse model of congenital adrenal hyperplasia.	<i>Endocr J.</i>	63	897-904	2016
Nagaya M, Watanabe M, Kobayashi M, Nakano K, Arai Y, Asano Y, Takeishi T, Umeki I, Fukuda T, Yashima S, Takayanagi S, Watanabe N, Onodera M, Matsunari H, Umeyama K, Nagashima H.	A transgenic-cloned pig model expressing non-fluorescent modified Plum.	<i>J Reprod Dev.</i>	62	511-520	2016

雑誌(英文)

2016年度

発表者名	論文タイトル名	発表雑誌	巻号	ページ	出版
Kawano Y, Nakae J, Watanabe N, Kikuchi T, Tateya S, Tamori Y, Kaneko M, Abe T, Onodera M, Itoh H.5. Ichida Y, Utsunomiya Y, Onodera M5. Ichida Y, Utsunomiya Y, Onodera M.	Colonic Pro-inflammatory Macrophages Cause Insulin Resistance in an Intestinal Ccl2/Ccr2-Dependent Manner.	<i>Cell Metab.</i>	24	295-310	2016
Ichida Y, Utsunomiya Y, Onodera M.	Effect of the linkers between the zinc fingers in zinc finger protein 809 on gene silencing and nuclear localization.	<i>BRC.</i>	471	533-538	2016
Obayashi N, Arai K, Nakano N, Mizukami T, Kawai T, Yamamoto S, Shimizu H, Nunoi H, Shimizu T, Tang J, Onodera M.	Leopard skin-like colonic mucosa: A novel endoscopic finding of chronic granulomatous disease-associated colitis.	<i>J. Pediatr Gastroenterol Nutr.</i>	62	56-59	2016
Ichida Y, Utsunomiya Y, Onodera M.	The third to fifth zinc fingers play an essential role in the binding of ZFP809 to the MLV-derived PBS.	<i>BBRC.</i>	469	490-494	2016
Tomono T, Hirai Y, Okada H, Adachi K, Ishii A, Shimada T, Onodera M, Tamaoka A, Okada T.	Ultracentrifugation-free chromatography-mediated large-scale purification of recombinant adeno-associated virus serotype 1 (rAAV1).	<i>Mol Ther Methods Clin Dev.</i>	3	15058	2016
Kobayashi I, Yamazaki Y, Tozawa Y, Ueki M, Takezaki S, Yamada M, Ariga T.	Progression of palindromic rheumatism to juvenile idiopathic arthritis in a Japanese girl carrying heterozygous L110P-E148Q substitutions of MEFV gene.	<i>Modern Rheumatology.</i>	20	1-4	2015
Iguchi A, Terashita Y, Sugiyama M, Ohshima J, Sato TZ, Cho Y, Kobayashi R, Ariga T.	Graft-versus-host disease (GVHD) prophylaxis by using methotrexate decreases pre-engraftment syndrome and severe acute GVHD, and accelerates engraftment after cord blood transplantation.	<i>Pediatr Transplant.</i>	20	114-9	2016
Okura Y, Kobayashi I, Yamada M, Sasaki S, Yamada Y, Kamioka I, Kanai R, Takahashi Y, Ariga T.	Clinical characteristics and genotype-phenotype correlations in C3 deficiency.	<i>J Allergy Clin Immunol</i>	137	640-644	2016
Ueki M, Yamada M, Ito K, Tozawa Y, Morino S, Horikoshi Y, Takada H, Abdrabou SS, Takezaki S, Kobayashi I, Ariga T.	A heterozygous dominant-negative mutation in the coiled-coil domain of STAT1 is the cause of autosomal-dominant Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases.	<i>Clin Immunol.</i>	174	24-31	2016
Hoshino A, Okada S, Yoshida K, Nishida N, Okuno Y, Ueno H, Yamashita M, Okano T, Tsumura M, Nishimura S, Sakata S, Kobayashi M, Nakamura H, Kamizono J, Mitsui-Sekinaka K, Ichimura T, Ohga S, Nakazawa Y, Takagi M, Imai K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Kojima S, Nonoyama S, Morio T, Kanegane H.	Abnormal hematopoiesis and autoimmunity in human subjects with germline IKZF1 mutations.	<i>J. Allergy Clin. Immunol.</i>		in press	2016
Takagi M, Ogata S, Ueno H, Yoshida K, Yeh T, Hoshino A, Piao J, Yamashita M, Nanya M, Okano T, Kajiwara M, Kanegane H, Muramatsu H, Okuno Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Bando Y, Kato M, Hayashi Y, Miyano S, Imai K, Ogawa S, Kojima S, Morio T.	Haploinsufficiency of TNFAIP3 (A20) by germline mutation is involved in autoimmune lymphoproliferative syndrome.	<i>J. Allergy Clin. Immunol.</i>		in press	2016
Toubiana J, Okada S, Hiller J, Oleastro M, Lagos Gomez M, Aldave Becerra JC, Ouachée-Chardin M, Fouyssac F, Girisha KM, Etzioni A, Van Montfrans J, Camcioglu Y, Kerns LA, Belohradsky B, Blanche S, Bousfiha A, Rodriguez-Gallego C, Meyts I, Kisand K, Reichenbach J, Renner ED, Rosenzweig S, Grimbacher B, van de Veerdonk FL, Traidl-Hoffmann C, Picard C, Marodi L, Morio T, Kobayashi M, Lilic D, Milner JD, Holland S, Casanova JL, Puel A.	Heterozygous STAT1 gain-of-function mutations underlie an unexpectedly broad clinical phenotype: an international survey of 274 patients from 167 kindreds.	<i>Blood</i>	127	3154-3164	2016

雑誌(英文)

2016年度

発表者名	論文タイトル名	発表雑誌	巻号	ページ	出版
Yanagimachi M, Ohya T, Yokosuka T, Kajiwara R, Tanaka F, Goto H, Takashima T, Morio T, Yokota S.	The Potential and Limits of Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Treatment of Autosomal Dominant Hyper-IgE Syndrome.	<i>J. Clin. Immunol.</i>	36	511-516	2016
Wada T, Toma T, Yasui M, Inoue M, Kawa K, Imai K, Morio T, Yachie A.	Different Clinical Phenotypes in 2 Siblings With X-Linked Severe Combined Immunodeficiency.	<i>J Invest Allergol Clin Immunol.</i>	26	63-65	2016
Ikegame K, Imai K, Yamashita M, Hoshino A, Kanegane H, Morio T, Kaida K, Inoue T, Soma T, Tamaki H, Okada M, Ogawa H.	Allogeneic stem cell transplantation for X-linked agammaglobulinemia using reduced intensity conditioning as a model of the reconstitution of humoral immunity.	<i>J Hematol Oncol.</i>	9	9	2016
Suzuki K, Okuno Y, Kawashima N, Muramatsu H, Okuno T, Wang X, Kataoka S, Sekiya Y, Hamada M, Murakami N, Kojima D, Narita K, Narita A, Sakaguchi H, Sakaguchi K, Yoshida N, Nishio N, Hama A, Takahashi Y, Kudo K, Kato K, Kojima S.	MEF2D-BCL9 Fusion Gene Is Associated With High-Risk Acute B-Cell Precursor Lymphoblastic Leukemia in Adolescents.	<i>J Clin Oncol</i>	34	3451-3459	2016
Kojima D, Wang X, Muramatsu H, Okuno Y, Nishio N, Hama A, Tsuge I, Takahashi Y, Kojima S.	Application of extensively targeted next-generation sequencing for the diagnosis of primary immunodeficiencies.	<i>J Allergy Clin Immunol</i>	138	303-305:e303	2016
Kojima D, Muramatsu H, Okuno Y, Kataoka S, Murakami N, Tanahashi Y, Suzuki K, Kato T, Sekiya Y, Kawashima N, Narita A, Nishio N, Hama A, Imai K, Nonoyama S, Takahashi Y, Kojima S.	Successful T-cell reconstitution after unrelated cord blood transplantation in a patient with complete DiGeorge syndrome.	<i>J Allergy Clin Immunol.</i>	138	1471-1473	2016
Yokoi S, Kunishima S, Takahashi Y, Morishita M, Kojima S.	A Japanese pedigree with a p.A95V mutation in the MYH9 gene demonstrates inherited macrothrombocytopenia without Alport manifestations.	<i>Ann Hematol.</i>	95	831-3	2016
Kataoka S, Muramatsu H, Okuno Y, Hayashi Y, Mizoguchi Y, Tsumura M, Okada S, Kobayashi M, Sano C, Sato H, Oh-Iwa I, Ito M, Kojima D, Hama A, Takahashi Y, Kojima S.	Extrapulmonary tuberculosis mimicking Mendelian susceptibility to mycobacterial disease in a patient with signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) gain-of-function mutation.	<i>J Allergy Clin Immunol</i>	137	619-622:e611	2016
Okada S, Puel A, Casanova JL, Kobayashi M.	Chronic mucocutaneous candidiasis disease associated with inborn errors of IL-17 immunity.	<i>Clin Trans Immunol.</i>	5	e114	2016
Lévy R, Okada S, Béziat V, Moriya K, Liu C, Chai LY, Migaud M, Hauck F, Al Ali A, Cyrus C, Vatte C, Patiroglu T, Unal E, Ferneiny M, Hyakuna N, Nepesov S, Oleastro M, Ikinciogullari A, Dogu F, Asano T, Ohara O, Yun L, Della Mina E, Bronnimann D, Itan Y, Gothe F, Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Tahuil N, Aytakin C, Salhi A, Al Muhsen S, Kobayashi M, Toubiana J, Abel L, Li X, Camcioglu Y, Celmeli F, Klein C, AlKhater SA, Casanova JL, Puel A.	Genetic, immunological, and clinical features of patients with bacterial and fungal infections due to inherited IL-17RA deficiency.	<i>Proc Natl Acad Sci U S A.</i>	113	E8277-E8285	2016
Vijayan D, Mohd Redzwan N, Avery DT, Wirasinha RC, Brink R, Walters G, Adelstein S, Kobayashi M, Gray P, Elliott M, Wong M, King C, Vinuesa CG, Ghilardi N, Ma CS, Tangye SG, Batten M.	IL-27 Directly Enhances Germinal Center B Cell Activity and Potentiates Lupus in Sanroque Mice.	<i>J Immunol.</i>	197	3008-3017	2016

雑誌(英文)

2016年度

発表者名	論文タイトル名	発表雑誌	巻号	ページ	出版
Ma CS, Wong N, Rao G, Nguyen A, Avery DT, Payne K, Torpy J, O'Young P, Deenick E, Bustamante J, Puel A, Okada S, Kobayashi M, Martinez-Barricarte R, Elliott M, Sebnem Kilic S, El Baghdadi J, Minegishi Y, Bousfiha A, Robertson N, Hambleton S, Arkwright PD, French M, Blincoe AK, Hsu P, Campbell DE, Stormon MO, Wong M, Adelstein S, Fulcher DA, Cook MC, Stepensky P, Boztug K, Beier R, Ikinciogullari A, Ziegler JB, Gray P, Picard C, Boisson-Dupuis S, Phan TG, Grimbacher B, Warnatz K, Holland SM, Uzel G, Casanova JL, Tangye SG.	Unique and shared signaling pathways cooperate to regulate the differentiation of human CD4+ T cells into distinct effector subsets.	<i>J Exp Med.</i>	213	1589-608	2016
Mizoguchi Y, Furue A, Kagawa R, Chijimatsu I, Tomioka K, Shimomura M, Imanaka Y, Nishimura S, Saito S, Miki M, Ono A, Konishi N, Kawaguchi H, Kobayashi M.	Early eradication of factor VIII inhibitor in patients with congenital hemophilia A by immune tolerance induction with a high dose of immunoglobulin.	<i>Int J Hematol.</i>	103	473-7	2016
Hayakawa S, Okada S, Tsumura M, Sakata S, Ueno Y, Imai K, Morio T, Ohara O, Chayama K, Kobayashi M.	A Patient with CTLA-4 Haploinsufficiency Presenting Gastric Cancer.	<i>J Clin Immunol.</i>	36	28-32	2016
Nodomi S, Umeda K, Saida S, Kinehara T, Hamabata T, Daifu T, Kato I, Hiramatsu H, Watanabe KI, Kuwahara Y, Iehara T, Adachi S, Konishi E, Nakahata T, Hosoi H, Heike T.	CD146 is a novel marker for highly tumorigenic cells and a potential therapeutic target in malignant rhabdoid tumor.	<i>Oncogene.</i>	35	5317-5327	2016
Sugimine Y, Niwa A, Matsubara H, Kobayashi K, Tabata Y, Heike T, Nakahata T, Saito MK.	A portable platform for stepwise hematopoiesis from human pluripotent stem cells within PET-reinforced collagen sponges.	<i>Int J Hematol.</i>	104	647-660	2016
Mao B, Huang S, Lu X, Sun W, Zhou Y, Pan X, Yu J, Lai M, Chen B, Zhou Q, Mao S, Bian G, Zhou J, Nakahata T, Ma F.	Early development of definitive erythroblasts from human pluripotent stem cells defined by expression of glycophorin A/CD235a, CD34, and CD36.	<i>Stem Cell Reports.</i>	7	869-883	2016
Ohta R, Niwa A, Taniguchi Y, Suzuki NM, Toga J, Yagi E, Saiki N, Nishinaka-Arai Y, Okada C, Watanabe A, Nakahata T, Sekiguchi K, Saito MK.	Laminin-guided highly efficient endothelial commitment from human pluripotent stem cells.	<i>Sci Rep.</i>	6	35680	2016
Elkaim E, Neven B, Bruneau J, Mitsui-Sekinaka K, Stanislas A, Heurtier L, Lucas CL, Matthews H, Deau MC, Sharapova S, Curtis J, Reichenbach J, Glastre C, Parry DA, Arumugakani G, McDermott E, Kilic SS, Yamashita M, Moshous D, Lamrini H, Otremba B, Gennery A, Coulter T, Quinti I, Stephan JL, Lougaris V, Brodzki N, Barlogis V, Asano T, Galicier L, Boutboul D, Nonoyama S, Cant A, Imai K, Picard C, Nejentsev S, Molina TJ, Lenardo M, Savic S, Cavazzana M, Fischer A, Durandy A, Kracker S.	Clinical and immunologic phenotype associated with activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome 2: A cohort study.	<i>J Allergy Clin Immunol.</i>	138	210-218	2016
Cantaert T, Schickel J, Bannock, Ng Y, Massad C, Delmotte F, Yamakawa N, Glauzy S, Chamberlain N, Kinnunen T, Menard L, Lavoie A, Walter J, Notarangelo L, Bruneau J, Al-Herz W, Kilic S, Ochs H, Cunningham-Rundles C, Burg M, Kuijpers T, Kracker S, Kaneko H, Sekinaka Y, Nonoyama S, Durandy A, and Meffre E.	Decreased somatic hypermutation induces an impaired peripheral B cell tolerance checkpoint.	<i>J Clin Invest.</i>	126	4289-4302	2016
Singh S, Rawat A, Suri D, Gupta A, Garg R, Saikia M, Minz R, Sehgal S, Chan K, Lau Y, Kamae C, Honma K, Nakagawa N, Imai K, Nonoyama S, Oshima K, Mitsui N, Ohara O.	X-linked agammaglobulinemia Twenty years of single-center experience from North West India.	<i>Ann Allergy Asthma Immunol.</i>	117	405-411	2016

雑誌(英文)

2016年度

発表者名	論文タイトル名	発表雑誌	巻号	ページ	出版
Yoshii Y, Kato T, Ono K, Takahashi E, Fujimoto N, Kobayashi S, Kimura F, Nonoyama S, Satoh T.	Primary cutaneous follicle center lymphoma in a patient with WHIM syndrome.	<i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i>	30	529-30	2016
Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de la Morena MT, Espinosa Rosales FJ, Hammarström L, Nonoyama S, Quinti I, Routes JM, Tang ML, Warnatz K.	International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders.	<i>J Allergy Clin Immunol Pract.</i>	4	38-59	2016
Eroglu FK, Kasapcopur O, Beşbaş N, Ozaltın F, Bilginer Y, Barut K, Mensa-Vilaro A, Nakagawa K, Heike T, Nishikomori R, Arostegui J, Ozen S.	Genetic and clinical features of cryopyrin-associated periodic syndromes in Turkish children.	<i>Clin Exp Rheumatol.</i>	102	115-120	2016
Mensa-Vilaro A, Teresa Bosque M, Magri G, Honda Y, Martínez-Banaclocha H, Casorran-Berges M, Sintés J, González-Roca E, Ruiz-Ortiz E, Heike T, Martínez-García JJ, Baroja-Mazo A, Cerutti A, Nishikomori R, Yagüe J, Pelegrín P, Delgado-Beltrán C, Aróstegui JI.	Brief Report: Late-Onset Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome Due to Myeloid-Restricted Somatic NLRP3 Mosaicism.	<i>Arthritis Rheumatol.</i>	68	3035-3041	2016
Saida S, Umeda K, Yasumi T, Matsumoto A, Kato I, Hiramatsu H, Ohara O, Heike T, Adachi S.	Successful reduced-intensity stem cell transplantation for GATA2 deficiency before progression of advanced MDS.	<i>Pediatr Transplant.</i>	20	333-6	2016
Oda H, Sato T, Kunishima S, Nakagawa K, Izawa K, Hiejima E, Kawai T, Yasumi T, Doi H, Katamura K, Numabe H, Okamoto S, Nakase H, Hijikata A, Ohara O, Suzuki H, Morisaki H, Morisaki T, Nunoi H, Hattori S, Nishikomori R, Heike T.	Exon skipping causes atypical phenotypes associated with a loss-of-function mutation in FLNA by restoring its protein function.	<i>Eur J Hum Genet.</i>	24	408-14	2016
Nakashimai H, Miyake F, Ohki S, Hattori S, Matsubayashi T, Izawa K, Nishikomori R, Heike T, Honda Y, Shigematsu Y.	Febrile attacks triggered by milk allergy in an infant with mevalonate kinase deficiency.	<i>Rheumatol Int.</i>	36	1477-8	2016
Minakawa S, Tanaka H, Kaneko T, Matsuzaki Y, Kono M, Akiyama M, Minegishi Y, Sawamura D.	Hyper-IgE syndrome with a novel mutation of the STAT3 gene.	<i>Clin Exp Dermatol.</i>	41	687-689	2016
Mysler E, Pineda C, Horiuchi T, Singh E, Mahgoub E, Coindreau J, Jacobs I.	Clinical and regulatory perspectives on biosimilar therapies and intended copies of biologics in rheumatology.	<i>Rheumatol. Int.</i>	36	613-625	2016
Horiuchi T, Tsukamoto H.	Complement-targeted therapy: development of C5- and C5a-targeted inhibition.	<i>Inflammation Regeneration.</i>	36	11	2016
Mitoma H, Horiuchi T, Tsukamoto H, Ueda N.	Molecular mechanisms of action of anti-TNF- α agents - Comparison among therapeutic TNF- α antagonists.	<i>Cytokine.</i>		in press	2016
Ueda N, Ida H, Washio M, Miyahara H, Tokunaga S, Tanaka F, Takahashi H, Kusuhara K, Ohmura K, Nakayama M, Ohara O, Nishikomori R, Minota S, Takei S, Fujii T, Ishigatsubo Y, Tsukamoto H, Tahira T, Horiuchi T.	Clinical and genetic features of patients with TNFRSF1A variants in Japan: Findings of a nationwide survey.	<i>Arthritis Rheumatol.</i>	68	2760-2771	2016
Kakino K, Kiyohara C, Horiuchi T, Nakanishi Y.	CYP2E1 rs2031920, COMT rs4680 polymorphisms, cigarette smoking, alcohol use, and lung cancer risk in a Japanese population.	<i>Asian Pac J Cancer Prev.</i>	17	4063-4070	2016
Tada Y, Washio M, Horiuchi T, Kiyohara C, Takahashi H, Kobashi G, Ide Y, Atsumi T, Asami T, the Kyushu Sapporo SLE (KYSS) study group.	Influence of Medical History in Parents or Siblings on the Development of Systemic Lupus Erythematosus among Japanese Females.	<i>International Medical Journal.</i>	23	466-469	2016
Furukawa M, Kiyohara C, Horiuchi T, Tsukamoto H, Mitoma H, Kimoto Y, Uchino A, Nakagawa M, Oryoji K, Shimoda T, Akashi K.	Quality of life in Japanese female patients with systemic lupus erythematosus: Evaluation using the Short Form 36 Health Survey.	<i>Mod. Rheumatol.</i>	26	240-247	2016

雑誌(英文)

2016年度

発表者名	論文タイトル名	発表雑誌	巻号	ページ	出版
Kuribayashi F, Nunoi H, Wakamatsu K, Tsunawaki S, Sato K, Ito T, Sumimoto H.	The adaptor protein p40phox as a positive regulator of the superoxide-producing phagocyte oxidase.	<i>EMBO J.</i>	35	369-70	2016
Moritake H, Takagi M, Kinoshita M, Ohara O, Yamamoto S, Moriguchi S, Nunoi H.	Autoimmunity Including Intestinal Behçet Disease Bearing the KRAS Mutation in Lymphocytes: A Case Report.	<i>Pediatrics.</i>	137	e2015289 1	2016
Imamura H, Muroya K, Tanaka E, Konomoto T, Moritake H, Sato T, Kimura N, Takekoshi K, Nunoi H.	Sporadic paraganglioma caused by de novo SDHB mutations in a 6-year-old girl.	<i>Eur J Pediatr.</i>	175	137-41	2016

雑誌(和文)

発表者名	論文タイトル名	発表雑誌	巻号	ページ	出版年
谷内江昭宏	Omenn症候群	小児科診療	79巻 増刊	334	2016
大西秀典	MCM4欠損症、重症ウイルス感染症易感染疾患、単純ヘルペス脳炎易感染疾患	別冊日本臨床免疫症候群(第2版)III		216-218, 687-708	2016
堀内孝彦	遺伝性血管性浮腫の最近の話題—新しい病型と治療、そして患者レジストリー	医学のあゆみ	258(8)	861-866	2016
布井博幸	慢性肉芽腫症臨床研究	日本小児科学会雑誌	120	8-19	2016

書籍

著者氏名	論文タイトル	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
塚本浩、堀内孝彦	血清補体価、免疫複合体	上坂等 編	膠原病・リウマチ・アレルギー 研修ノート	診断と治療社	東京	2016	114-117
堀内孝彦、原島伸一	診断	大澤勲 編	難病 遺伝性血管性浮腫 (HAE)	医薬ジャーナル社	東京	2016	53-58
原島伸一、堀内孝彦	難病申請・患者登録システムの必要性	大澤 勲 編	難病 遺伝性血管性浮腫 (HAE)	医薬ジャーナル社	東京	2016	79-85

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業

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

平成28年度総括・分担研究報告書

発行日 平成29年3月31日
発行者 野々山 恵章
発行所 厚生労働省難治性疾患等政策研究事業
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
研究代表者 野々山 恵章
〒359-8513
埼玉県所沢市並木3丁目2番地
TEL (04) 2995-1621
FAX (04) 2995-5204