

## 綜 説

# 原発性免疫不全症

福永 慶隆\*

日本医科大学小児科学教室

Primary Immunodeficiency Diseases

Yoshitaka Fukunaga\*

Department of Pediatrics, Nippon Medical School

### はじめに

原発性免疫不全症は、多くは遺伝素因による免疫機構の先天的な欠陥が原因である。一般には、リンパ球による特異的免疫機構の欠陥と補体や食細胞による非特異的免疫機構の欠陥とに分けられる。

原発性免疫不全症の研究は、ヒトの免疫機構や感染防御機構の解明に大きな役割を果たしてきている。近年、分子生物学的研究手法の導入により、原発性免疫不全症の分子・遺伝子レベルでの欠陥機序が次々に明らかになってきている<sup>1</sup>。このため、原発性免疫不全症の分類が再整理されている。

今回は、原発性免疫不全症の分類と原発性特異的免疫不全症の主な疾患、そして日本における原発性免疫不全症の登録について述べる。

### 1. 原発性免疫不全症の分類

原発性免疫不全症の分類は、WHO から新しい知見に基づき3~5年ごとに改訂され発表されてきている。ここでは1997年に発表されたWHOレポート<sup>2</sup>をもとにその分類を示す。

原発性免疫不全症は、1) 原発性特異的免疫不全症 [ i) 複合免疫不全症(表1), ii) 抗体産生不全(抗体欠乏)を主徴とする免疫不全症(表2), iii) その他の明確に定義された免疫不全症(表3), iv) その他の原発性免疫不全症(表4)], 2) 補体欠損症(表5), 3) 先天性の食細胞数の減少および/または機能不全(表6), 4) 免疫不全を伴う先天性または遺伝性疾患(表7)に分類されている。

### 2. 原発性特異的免疫不全症の主な疾患

(1) 重症複合免疫不全症 (severe combined immunodeficiency: SCID)

T細胞, B細胞の両者の欠陥により、あるいはT細胞の欠陥のためT細胞・B細胞間の相互作用の欠陥により、抗体産生不全と細胞性免疫の異常を合併する。生後1~5カ月ごろより肺炎, 中耳炎, 驚口瘡などの感染症で発症する。難治性下痢を併発して体重増加不良に陥ることが多い。細菌, ウイルス, 真菌などいろいろな病原体に感染して、重症化, 遷延化する。骨髓移植などの根治的治療が成功しなければ2歳までに死亡することが多い<sup>3</sup>。このため, SCIDは早期に確定診断をして, 適切な治療を早期からすることが重要である<sup>4</sup>。

SCIDは病因分子とその遺伝子の同定により, 臨床像や免疫異常の表現型が同じでも病因分子・遺伝子が異なることが明らかになった<sup>5</sup>。

1) T細胞陰性B細胞陽性重症複合免疫不全症 (T-B+ SCID)

T細胞とNK細胞は著減あるいは欠損するが, B細胞は正常あるいは増加する。X連鎖型と常染色体劣性型がある。

i) X連鎖型T細胞陰性B細胞陽性重症複合免疫不全症(共通 $\gamma$ 鎖不全): SCIDの中で最も多い疾患で, interleukin 2 (IL 2) 受容体(R) $\gamma$ 鎖の遺伝子変異による<sup>6,7</sup>。IL 2R $\gamma$ 鎖は共通サイトカイン受容体 $\gamma$ 鎖として, IL 2R, IL 4R, IL 7R, IL 9R, IL 15Rに共有されている。共通 $\gamma$ 鎖を介したこれらのサイトカインシグナル伝達系がT細胞, NK細胞の初期分化に必須であり, またB細胞の成熟にも関与していると推察されている。

ii) 常染色体劣性型T細胞陰性B細胞陽性重症複合免疫不全症(Jak 3不全): X連鎖型と同様にT細胞, NK細胞は著減あるいは欠損するが, IL 2R $\gamma$ 鎖は正常

\*教授 Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jnms/>)

表 1 複合免疫不全症

疾患名	血清免疫グロブリン	末梢血 B 細胞	末梢血 T 細胞	病因	遺伝形式
1. T 細胞陰性 B 細胞陽性重症免疫不全症					
a) X 連鎖型( 共通 鎖不全)	減少	正常または増加	著明に減少	c 鎖の変異	XL
b) 常染色体劣性遺伝型( Jak3 不全)	減少	正常または増加	著明に減少	Jak3 の変異	AR
2. T 細胞陰性 B 細胞陰性重症免疫不全症					
a) RAG1/2 不全症	減少	著明に減少	著明に減少	RAG1/2 遺伝子の変異	AR
b) Adenosine deaminase 欠損症	減少	進行性に減少	進行性に減少	ADA 欠損に基づく毒性代謝物による T.B 細胞障害	AR
c) 細網異形成症	減少	著明に減少	著明に減少	幹細胞障害	AR
3. X 連鎖型高 IgM 症候群	IgM, IgD 増加 他のアイソザイムは減少	表面 IgM, IgD 陽性細胞存在 他は欠損	正常	CD40L 遺伝子の変異	XL
4. Purine nucleoside phosphorylase 欠損症	正常または減少	正常	進行性に減少	PNP 欠損に基づく毒性代謝物による T 細胞障害	AR
5. MHC クラス II 欠損症	正常または減少	正常	正常, CD4 細胞数は減少	CITTA または RFX-5 遺伝子の変異	AR
6. CD3 または CD3 欠損症	正常	正常	正常	CD3, CD3 鎖の転写障害	AR
7. ZAP-70 欠損症	正常	正常	CD8 減少 CD4 正常	Zap-70 kinase 遺伝子の変異	AR
8. TPA-2 欠損症	正常	正常	CD8 減少 CD4 正常	TAP-2 遺伝子の変異	AR

文献 2 から引用, 一部改変

表 2 抗体産生不全(抗体欠乏)を主徴とする免疫不全症

疾患名	血清免疫グロブリン	末梢血 B 細胞	病因	遺伝形式
1. X 連鎖型無ガンマグロブリン血症	すべてのアイソタイプの減少	著明に減少	Btk 遺伝子の変異	XL
2. 非 X 連鎖型高 IgM 症候群	IgM, IgD 増加または正常 他のアイソタイプは減少	表面 IgM, IgD 陽性細胞 存在 他は欠損	不明	?
3. 免疫グロブリン重鎖遺伝子の欠失	IgG1 または IgG2, IgG4 の欠損, ときに IgE, IgA2 の欠損	正常または減少	染色体 14q32 欠失	AR
4. 鎖欠損症	IgG 減少 抗体産生正常または減少	鎖陽性細胞正常または 減少	染色体 2p11 上の点突然変異の例あり	AR
5. IgG サブクラス選択的欠損症( IgA 欠損合併例あり)	一つまたはそれ以上の IgG サブクラス減少	正常または未熟	サブクラス分化欠損	不明
6. 正常な免疫グロブリン値を伴う抗体欠損	正常	正常	不明	不明
7. 分類不能型免疫不全症	各アイソタイプ様々に減少	正常または減少	様々	様々
8. IgA 欠損症	IgA1 と IgA2 の減少	表面 IgA 陽性細胞正常または減少	IgA 陽性 B 細胞への分化障害	様々
9. 乳幼児一過性低ガンマグロブリン血症	IgG, IgA 減少	正常	ヘルパー T 機能の成熟遅延	不明
10. 常染色体劣性無ガンマグロブリン血症	すべてのアイソタイプの減少	著明に減少	pre-B から B 細胞への内因的分化障害	AR

文献 2 より引用, 一部改変

表 3 その他の明確に定義された免疫不全症

疾患名	血清免疫グロブリンと抗体	末梢血 B 細胞	末梢血 T 細胞	病因	遺伝形式	合併症状
1. Wiscott-Aldrich 症候群	IgM 減少 多糖体に対する抗体の減少 しばしば IgA と IgE の増加	正常	進行性に減少	WASP 遺伝子の変異 血液幹細胞由来細胞の細胞骨格の欠陥	XL	血小板減少, 湿疹, リンパ腫, 自己免疫疾患
2. Ataxia-telangiectasia	しばしば IgA, IgE, そして IgG サブクラスの減少 抗体はさまざまに減少	正常	減少	A-T 遺伝子 (ATM) の変異, 染色体の不安定性	AR	小脳失調 毛細血管拡張 X線感受性増加 悪性腫瘍
3. DiGeorge anomaly (奇形) 症候群	正常または減少	正常	正常または減少	90% において胸腺の発達に關与する隣接した遺伝子の欠陥	de novo 欠損または AD	副甲状腺機能低下, 大動脈円錐幹奇形, 顔貌異常

文献 2 より引用, 一部改変

表 4 その他の原発性免疫不全症

原発性 CD4 欠損症, 原発性 CD7 欠損症, IL-2 欠損症, 多種のサイトカイン欠損症, 細胞内信号伝達障害(筋疾患を伴うものもある) 筋疾患を伴うカルシウム流入障害
---

文献 2 より引用, 一部改変

である。病因は、共通  $\gamma$  鎖に結合してシグナル伝達に重要な細胞内キナーゼである Jak 3 の遺伝子変異による<sup>8,9</sup>。

2) T 細胞陰性 B 細胞陰性重症複合免疫不全症 (T-B-SCID)

i) RAG 1/2 不全症: 常染色体劣性遺伝で、免疫グロブリンと T 細胞レセプターの遺伝子再構成にかかわるエンドヌクレアーゼ活性を持つ recombinase activating gene (RAG) 1, RAG 2 の一方もしくは両方の変異による<sup>10</sup>。このために、リンパ幹細胞での T, B 細胞抗原受容体の共通する V(D)J 組換え機構の異常が生じて、両細胞の分化が阻害され T 細胞, B 細胞ともに著減あるいは欠損する。

Omenn 症候群は乳児期早期から紅皮症, 好酸球増多, 肝脾腫, リンパ節腫脹, IgE 高値などの特異な臨床像を呈する疾患である。この Omenn 症候群も, RAG 1 もしくは RAG 2 変異による部分的な組換え活性の欠如によることが明らかになった<sup>11</sup>。

ii) Adenosine deaminase (ADA) 欠損症: 常染色体劣性遺伝で, ADA の欠損により細胞内にリン酸化デオキシアデノシンが蓄積して, DNA 複製, DNA 修復を障害する。また, デオキシアデノシンの蓄積も DNA 修復機構を障害する。これらの機序で T 細胞, B 細胞が著減あるいは欠損する。

ADA 遺伝子のいろいろな変異が報告され, 変異の

表 5 補体欠損症

欠損	遺伝形式	症候
C1q	AR	SLE 様症候群, リウマチ様疾患, 感染症
C1r	AR	SLE 様症候群, リウマチ様疾患, 感染症
C4	AR	SLE 様症候群, リウマチ様疾患, 感染症
C2	AR	SLE 様症候群, 血管炎, 多発筋炎
C3	AR	反復性化膿性感染症
C5	AR	ナイセリア感染症, SLE
C6	AR	ナイセリア感染症, SLE
C7	AR	ナイセリア感染症, SLE, 血管炎
C8	AR	ナイセリア感染症, SLE
C8	AR	ナイセリア感染症, SLE
C9	AR	ナイセリア感染症
C1 inhibitor	AD	遺伝性血管性浮腫
Factor I	AR	反復性化膿性感染症
Factor H	AR	反復性化膿性感染症
Factor D	AR	ナイセリア感染症
Properdine	XL	ナイセリア感染症

文献 2 より引用, 一部改変

種類によって ADA 活性の全くないもの, わずかに認められるものなどがある<sup>12</sup>。ADA 欠損症の治療には, 骨髄移植, ADA 酵素補充療法が行われているが<sup>13</sup>, 最近では遺伝子治療も試みられている<sup>14</sup>。

3) X 連鎖型高 IgM 症候群

乳児期から化膿菌感染による重症化がみられ, 中耳炎, 気道感染, リンパ節炎, 腸炎, 敗血症などを反復罹患する。好中球減少症, 溶血性貧血, 血小板減少, 自己免疫疾患などを伴うことがある。IgM は高値あるいは正常で, IgG と IgA の低下を特徴とする<sup>15</sup>。感作後の IgM 抗体反応は正常であるが, IgG 抗体反応は欠損する。さらに T 細胞の部分的な機能不全を伴う。

表 6 先天性の食細胞数の減少およびまたは機能不全

疾患名	障害細胞	機能的欠陥	遺伝形式
重症先天性好中球減少症	好中球		AR
周期性好中球減少症	好中球		AR
白血球粘着障害 I 型( LFA-1 , Mac1 , p150 , 95 の 鎖( CD18 )の欠損)	好中球 , 単球 / マクロファージ リンパ球 , NK 細胞	遊走能 粘着 エンドサイトーシス	AR
白血球粘着障害 II 型( GPD mannose から fucose への転換障害 )	好中球 , 単球 / マクロファージ	遊走能 , ローリング	AR
Chediak-Higashi 症候群	好中球 , 単球 / マクロファージ NK 細胞	遊走能	AR
特殊顆粒欠損症	好中球 ,	遊走能	AR
Schwachman 症候群	好中球 ,	遊走能	AR
慢性肉芽腫症 X 連鎖型( cytochrome b の 91kD 鎖欠損 )	好中球 , 単球 / マクロファージ	殺菌能	XL
常染色体劣性型( cytochrome b の 22kD 鎖欠損または p47 もしくは p67 サイトゾ ルファクターの欠損 )	好中球 , 単球 / マクロファージ	殺菌能	AR
好中球 G6PD 欠損症	好中球 , 単球 / マクロファージ	殺菌能	XL
ミエロペルオキシダーゼ欠損症	好中球	殺菌能	AR
IFN- 受容体欠損症	好中球 , 単球 / マクロファージ リンパ球 , NK 細胞	殺菌能	AR

文献 2 より引用 , 一部改変

表 7 免疫不全を伴う他の先天性あるいは遺伝性疾患

1. 染色体不安定あるいは修復欠陥 Bloom 症候群 , 色素性乾皮症 , Fanconi 貧血 , ICF 症候群 , Nijmegen 染色体切断症候群( Seemanova 症候群 ) , Seckle 症候群( bird-headed 小人症 )
2. 染色体異常 Down 症候群( 21 トリソミー ) , Turner 症候群 , 環状 18 番染色体あるいは欠失( 短腕・長腕欠損 )
3. 骨格異常 Short-limbed skeletal dysplasia( short-limbed dwarfism ) , Cartilage-hair hypoplasia( metaphyseal chondrodysplasia )
4. 成長障害 Schimke immuno-osseous dysplasia , Dubowitz 症候群 , SCID を伴う Kyphomelic dysplasia , Mulibrey 's 小人症 , 成長障害・顔奇形免疫不全症 , Progeria ( Hutchinson-Gilford 症候群 )
5. 皮膚欠陥 Ectodactyly-ectodermal dysplasia-clefting 症候群 , 親指欠損・無臭覚・魚鱗鮮を伴う免疫不全 , Partial albinism , Netherton 症候群 , Anhidrotic ectodermal dysplasia , Papillon-Lefevre 症候群 , 先天性魚鱗鮮
6. 遺伝性代謝異常 Acrodermatitis enteropathica , Transcobalamin 2 欠乏症 , I 型オロチン酸尿症 , 難治性下痢症 , 特異顔貌・裂毛症 を伴う免疫不全症( Stankler 症候群 ) , メチルマロン酸血症 , Biotin 依存性 carboxylase 欠乏症 , マンノシダーゼ欠損 症 , Glycogen storage 病 Ib 型 , Chediak-Higashi 症候群
7. 免疫グロブリン異化亢進 家族性異化亢進症 , Intestinal lymphangiectasia
8. その他 高 IgE 症候群( Job 症候群 ) , 慢性皮膚粘膜カンジダ症 , 遺伝性または先天性低あるいは無脾症 , Ivermark 症候群 , 家族性腸管多閉鎖症

文献 2 より引用 , 一部改変

この疾患の病因分子は T 細胞上の CD 40 リガンド  
で , CD 40 リガンド遺伝子の変異による<sup>16,17</sup> . 活性化 T  
細胞が正常な CD 40 リガンドを発現しないため , B

細胞 CD 40 分子を刺激できず IgM から IgG や IgA 産  
生へのクラススイッチができない . T 細胞自体も CD  
40 リガンドを介したシグナルで活性化を受けている

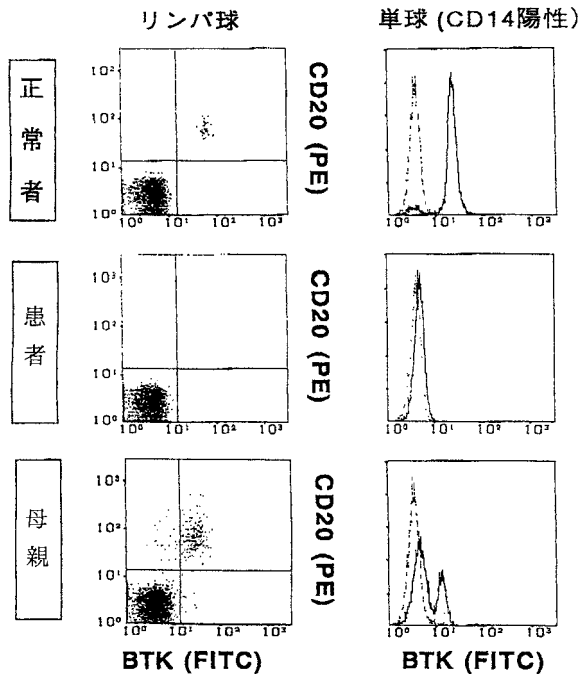


図1 Btk 発現解析 (症例: M.T.)

が、この疾患ではT細胞の活性化にも欠陥があるので、マクロファージのCD 40分子との相互反応にも欠陥が生じて、カリニ肺炎、難治性真菌感染、クリプトコッカス感染症にも罹患する。

(2) 抗体欠乏を主徴とする免疫不全症

1) X連鎖型無ガンマグロブリン血症 (X-linked agammaglobulinemia: XLA)

母親からの移行抗体が消失する生後6カ月頃から中耳炎、気管支炎、肺炎、敗血症、髄膜炎などの細菌感染を反復する。血清ガンマグロブリン分画の欠如あるいは著明な低下を示し、IgGは200 mg/dl以下で、IgM、IgA、IgD、IgEは著減あるいは欠如する。XLAはpre-B細胞からB細胞への分化が障害されている。その機序は非受容体型の細胞内チロシンキナーゼであるBruton's tyrosine kinase (Btk)の遺伝子変異で発症することが明らかになった<sup>18,19</sup>。その変異は、ミスセンス、ナンセンス、欠失、挿入、スプライスサイト変異など種々であるが、遺伝子変異と臨床像との間には関連は見られていない<sup>20,21</sup>。患者は静注用ガンマグロブリン補充療法により長期生存が可能になっている<sup>22</sup>。

Futataniら<sup>23</sup>はBtkがB細胞のみならず単球にも発現することに注目し、B細胞および単球におけるBtk蛋白の発現をBtk抗体を用いたフローサイトメトリーで測定する方法を開発した。我々の症例の解析結果を図1に示す。正常者では、B細胞(CD 20陽性細胞)、単球(CD 14陽性細胞)の両細胞ともにBtk蛋白を発現している。患者では、B細胞は存在せず、単球は

存在するがBtk蛋白の発現はみられない。保因者(母親)では、B細胞は正常のBtk遺伝子を持つのでBtk蛋白の発現があるが、単球はBtk遺伝子を持つ細胞と欠く細胞が存在するので、Btk蛋白陽性細胞と陰性細胞が認められモザイクとなる。

この検索法は簡便であり、臨床の場においてもXLAの患者、そして保因者の診断が容易に行えるようになった。しかし、XLA患者の確定診断には血液細胞のBtk活性とその遺伝子変異を解析が必要である。

これらの診断法は、次に述べる分類不能型免疫不全症や乳児一過性低ガンマグロブリン血症においてXLAとの鑑別に有用である。

2) 分類不能型免疫不全症 (common variable immunodeficiency: CVID)

血清免疫グロブリン低下、抗体産生不全を伴う分類不能の原発性免疫不全症をまとめたものである。そのために症例数としては多い疾患となっている。病因としては、B細胞の機能不全、B細胞数の減少、ヘルパーT細胞の機能不全、サブレッサーT細胞の増強などいろいろである。このため、他の原発性特異的免疫不全症の亜型や新しい疾患が含まれている可能性があり、今後の詳細な研究が待たれる疾患である<sup>24</sup>。

3) IgA欠損症

血清IgAの著減(5 mg/dl以下)と分泌型IgAの著減あるいは欠如がみられるが、他の免疫グロブリンは正常である。比較的頻度の高い疾患であるが、多くは易感染性を示さない。一部において、上気道炎、肺炎、腸炎などの反復性感染を起こす。病因としては、IgAクラススイッチ不全あるいはIgA産生B細胞の成熟不全によると考えられている。IgA欠損症からCVIDへの移行例もあり、遺伝的共通性が想定されている<sup>25</sup>。さらにIgA欠損症の患者の近親者にCVID患者がしばしばみられることがある。

IgA欠損症患者は、輸血やガンマグロブリン製剤の輸注を受けた時に血中に抗IgA抗体が産生される可能性がある。このため、輸血やガンマグロブリン製剤の輸注を再度受けた時に注入されたIgAに反応して、アナフィラキシーショックを起こすことがあるので注意が必要である。

4) 乳児一過性低ガンマグロブリン血症

生後6~12カ月ごろにIgG、IgAの産生不全により低ガンマグロブリン血症を呈するが、2~3歳ごろには自然に回復する。ヘルパーT細胞の発達が遅れることによると考えられている。とくに男児である場合、XLAとの鑑別が必要であることがある。

(3) その他の明確に定義された免疫不全症

表 8 原発性免疫不全症候群登録症例数

厚生省特定疾患「原発性免疫不全症候群」調査研究班  
1998年1月15日現在

疾患	登録総数			% <sup>1)</sup>	成人例	% <sup>2)</sup>
	男	女	合計			
重症複合免疫不全症	76	20	96	8.6	0	
ADA 欠損症	6	2	8	0.7	0	
PNP 欠損症	0	1	1	0.1	0	
MHC Class II 欠損症	0	0	0	0	0	
細網異形成症	1	0	1	0.1	0	
小計	83	23	106	9.5	0	0
伴性無 グロブリン血症	99	0	99	8.9	0	
成長ホルモン欠損を伴う伴性型無 グロブリン血症	1	0	1	0.1	0	
IgM 増加を伴う免疫不全症	29	10	39	3.5	4	10.3
免疫グロブリン重鎖遺伝子欠損症	0	0	0	0	0	
カッパ鎖欠損症	58	50	108	9.7	15	13.9
IgA 欠損症	17	4	21	1.9	0	
IgG サブクラス欠損症	8	5	13	1.2	5	38.5
IgM 欠損症	113	57	170	15.2	21	12.4
CVID	27	15	42	3.8	0	
乳児一過性低 グロブリン血症	5	0	5	0.4	1	20.0
その他の抗体不全症	0	0	0	0	0	0
小計	357	141	498	44.6	44	8.8
Wiskott-Aldrich 症候群	73	( 2 )	73 ( 75 )	6.7	0	
Ataxia telangiectasia	39	34	73	6.5	1	1.4
DiGeorge 症候群	29	15	44	3.9	0	
その他の胸腺低形成症	5	4	9	0.8	0	
小計	146	55	201	18.0	1	0.5
短肢侏儒を伴う免疫不全症	1	4	5	0.4	0	
高 IgE 症候群	21	19	40	3.6	0	
慢性皮膚粘膜カンジダ症	7	9	16	1.4	2	12.5
胸腺腫を伴う免疫不全症	5	4	9	0.8	9	100
小計	34	36	70	6.3	11	15.7
慢性肉芽腫症	143	19	162	14.5	2	1.2
Chediak-Higashi 症候群	9	9	18	1.6	0	
その他の食細胞機能異常症	10	9	19	1.7	0	
小計	162	37	199	17.8	2	1.0
補体成分の欠損症	13	15	28	2.5	7	25.0
その他	8	7	15	1.3	1	6.7
合計	803 ( 71.9% )	314 ( 28.1% )	1,117		68 ( 6.1% )	

注 1 : 成人例とは、診断確定時に 20 歳以上であったもの。注 2 : %<sup>1)</sup> は、登録全症例におけるその疾患の症例数の百分率。注 3 : %<sup>2)</sup> は、その疾患の症例のうち、成人例の百分率。

## 1) Wiskott-Aldrich 症候群

X 連鎖型で男児に発症し、生後まもなくより血便、紫斑などの出血傾向、アトピー性湿疹、易感染性を主徴とする。血小板容積の減少を伴う血小板減少症、T 細胞機能の進行性障害、多糖体抗原に対する抗体産生不全、IgE の高値、IgM の低値を認める。免疫不全は生後数年間に徐々に進展し、またリンパ系の悪性腫瘍の発症頻度が高い<sup>26)</sup>。病因は細胞質蛋白 Wiskott-

Aldrich protein ( WASP ) の遺伝子変異による<sup>27)</sup>。WASP はチロシンキナーゼ、アダプター蛋白 Nck、低分子 G 蛋白 Cdc 42、アクチンなどと結合し、細胞内情報伝達と骨格の制御に関連していると考えられている。血小板のサイズの低下を伴う家族性の血小板減少症である X 連鎖型血小板減少症は、その遺伝子解析から WAS 蛋白遺伝子の異常が明らかになり<sup>28)</sup>、WAS の軽症例であると考えられている。

## 2) Ataxia-telangiectasia (AT)

進行性の小脳性運動失調, 眼球粘膜や皮膚の毛細管拡張症と易感染性を呈し, また高率な悪性腫瘍の合併を特徴とする. 常染色体劣性遺伝で男女に発症する. IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>4</sub>, IgA, IgE の低下と多糖体抗原に対する抗体産生の低下, T 細胞数の低下, 機能不全を認める. 細胞の放射線高感受性, DNA 修復能や細胞周期監視機構に欠陥がある.

病因遺伝子 (ataxia telangiectasia mutated: ATM) は染色体 11 q 22.3 に同定され, 多くの変異が認められている<sup>29,30</sup>. ATM 遺伝子産物は C 末端は PI キナーゼと相同性が高く細胞分裂期のシグナル伝達, 細胞周期の制御などに関与していると考えられている<sup>31</sup>.

## 3) DiGeorge 症候群 (奇形)

第 3, 第 4 指弓の発生障害により胸腺および副甲状腺の無あるいは低形成を伴い, 新生児テタニー, 小顎症を伴う特異顔貌を呈し, 心奇形を合併することが多い. 易感染性はそれほど重篤ではない. T 細胞数, 機能の低下を認めるが, B 細胞数は代償的に増加, 血清ガンマグロブリンは正常である.

ほとんどの症例で X 染色体 22 q 11 ter 部分の欠失がみられ, 22 q 11.2 領域を中心に病因遺伝子の検索が現在行われている<sup>32,33</sup>. 同じ場所に他のいくつかの症候群でも染色体異常を認めるため, CATCH 22 (cardiac abnormalities, abnormal faces, thymic hypoplasia, cleft palate, hypocalcemia) と総称されることもある<sup>34</sup>.

## 3. 日本における原発性免疫不全症

日本における原発性免疫不全症は 1950 年後半から報告され始めた. 1974 年に厚生省特定疾患「免疫不全症候群」調査研究班が組織され, この領域の研究が行われている. その研究の一つとして, 日本における原発性免疫不全症候群の症例登録が続けられている.

1998 年の報告では, 原発性免疫不全症の症例数は累積統計で合計 1117 例である. 症例数の多い疾患は表 8 に示すように, 分類不能型免疫不全症 (CVID), 慢性肉芽腫症, IgA 欠損症, X 連鎖型 (伴性) 無  $\gamma$  グロブリン血症, 重症複合免疫不全症, Wiscott-Aldrich 症候群, Ataxia-Telangiectasia, 乳児一過性低  $\gamma$  グロブリン血症, 高 IgE 症候群, IgM 増加を伴う免疫不全症などである.

この日本の登録では, 重症複合免疫不全症が共通  $\gamma$  鎖不全, Jak 3 不全, RAG 1/2 不全症に分けられていない. しかし, 現在では, 原発性免疫不全症の遺伝子検索が精力的に行われているので, 今後は分類が変更されて集計されると考えられる.

## おわりに

原発性免疫不全症の早期診断, そして現在行われている治療法の改善により, 生命予後の改善, 患者の QOL の向上に務めるとともに, 根本的な治療法の確立に向けての研究が課題である.

また, 保因者診断および出生前診断が可能となり, 臨床の場においてどのように対処していくかも重要な問題となってきている.

## 文献

1. Smith CIE, Vihinen M: Immunodeficiency mutation databases: A new research tool. *Immunol Today* 1996; 17: 495-521.
2. WHO scientific group: Primary immunodeficiency diseases. *Clin Exp Immunol* 1997; 109: s 1-s 28.
3. Stephan JL, Vlecekova V, Deist FL, Blanche S, Donadieu J, De Saint-Basile G, Durandy A, Griscelli C, Fischer A: Severe combined immunodeficiency: A retrospective single-center study of clinical presentation and outcome in 117 patients. *J Pediatr* 1993; 123: 564-572.
4. Bertrand Y, Landais P, Friedrich W, Gerritsen B, Morgan G, Fasth A, Cavazzana-Calvo M, Porta F, Cant A, Espanol T, Muller S, Veys P, Vossen J, Haddad E, Fischer A: Influence of severe combined immunodeficiency phenotype on the outcome of HLA non-identical, T-cell-depleted bone marrow transplantation. *J Pediatr* 1999; 134: 740-748.
5. Buckley RH, Schiff RI, Schiff SE, Markert ML, Williams LW, Harville TO, Roberts JL, Puck JM. Human severe combined immunodeficiency: Genetic, phenotypic, and functional diversity in one hundred eight infants. *J Pediatr* 1997; 130: 378-387.
6. Noguchi M, Yi H, Rosenblatt HM, Filipovich AH, Adelstein S, Modi WS, Wesley McBride OW, Leonard WJ: Interleukin-2 receptor  $\gamma$  chain mutation results in X-linked severe combined immunodeficiency in humans. *Cell* 1993; 73: 147-157.
7. Puck JM, Pepper AE, Henthorn PS, Candotti F, Isakov J, Whitwam T, Conley ME, Fischer RE, Rosenblatt HM, Small TN, Buckley RH: Mutation analysis of IL2RG in human X-linked severe combined immunodeficiency. *Blood* 1997; 89: 1968-1977.
8. Macchi P, Villa A, Giliani S, Sacco MG, Frattini A, Porta F, Ugazio AG, Johnston JA, Candotti F, O'Shea J, Vezzoni P, Notarangelo LD: Mutations of Jak-3 gene in patients with autosomal severe combined immune deficiency (SCID). *Nature* 1995; 377: 65-68.
9. Russell SM, Tayebi N, Nakajima H, Riedy MC, Roberts JL, Aman MJ, Migone TS, Noguchi M, Markert ML, Buckley RH, O'Shea JJ, Leonard WJ: Mutation of Jak 3 in a patient with SCID: Essential role of Jak 3 in lymphoid development. *Science* 1995; 270: 797-802.
10. Schwarz K, Gauss GH, Ludwig L, Pannicke U, Li Z, Lindner D, Friedrich W, Segar RA, Hansen-Hagge TE,

- Desiderio S, Lieber MR, Bartram CR: RAG mutations in human B cell- negative SCID. *Science* 1996; 274: 97-99.
- 11 . Villa A, Santagata S, Bozzi F, Giliari S, Frattini A, Imberti L, Gatta LB, Ochs HD, Schwarz K, Notarangelo LD, Vezzoni P, Spanopoulou E: Partial V ( D ) J recombination activity leads to Omenn syndrome. *Cell* 1998; 93: 885-896.
  - 12 . Hirschhorn R, Adenisine deaminase deficiency: Molecular basis and recent developments. *Clin Immunol Immunopathol* 1995; 76: S 219-S 227.
  - 13 . Hershfield MS, Chaffee S, Sorensen RU: Enzyme replacement therapy with polyethylene glycol- adenosine deaminase in adenosine deaminase deficiency: Overview and case reports of three patients, including two now receiving gene therapy. *Pediatr Res* 1993; 33: s 42-s 48.
  - 14 . Blaese RM, Culver KW, Miller A, Carter CS, Fleisher T, Clerici M, Shearer G, Chang L, Chiang Y, Tolstoshev P, Greenblatt JJ, Rosenberg SA, Klein H, Berger M, Mullen CA, Ramsay WJ, Muul L, Morgan RA, Anderson WF: T Lymphocyte-directed gene therapy for ADA-SCID: Initial trial results after 4 years. *Science* 1995; 270: 475-480.
  - 15 . Levy J, Espanol-Boren T, Thomas C, Fischer A, Tovo P, Bordignon P, Resnick I, Fasth A, Baer M, Gomez L, Sanders EAM, Tabone MD, Plantaz D, Etzioni A, Momafo V, Abinun M, Hammarstrom L, Abrabamsen T, Jones A, Finn A, Klemola T, DeVries E, Sanal O, Peitsch MC, Notarangelo LD: Clinical spectrum of X-linked hyper-IgM syndrome. *J Pediatr* 1997; 131: 47-54.
  - 16 . Aruffo A, Farrington M, Hollenbaugh D, Li X, Milatovich A, Nonomiya S, Bajorath J, Grosmaire LS, Stenkamp R, Neubauer M, Robert RL, Noelle RJ, Ledbetter JA, Francke U, Ochs HD: The CD 40 ligand, gp 39, is defective in activated T cells from patients with X-linked hyper-IgM syndrome. *Cell* 1993; 72: 291-300.
  - 17 . Allen RC, Armitage RJ, Conley ME, Rosenblatt H, Jenkins NA, Copeland NG, Bedell MA, Edelhoff S, Distechi CM, Simoneaux DK, Fanslow WC, Belmont J, Spriggs MK: CD 40 ligand gene defects responsible for X-linked hyper-IgM syndrome. *Science* 1993; 259: 990-993.
  - 18 . Vetrie D, Vorechovsky I, Sideras P, Holland J, Daies A, Flinter F, Hammarstrom L, Kinnon C, Levinsky R, Bobrow M, Smith CIE, Bentley DR: The gene involved in X-linked agammaglobulinemia is a member of the *src* family of protein-tyrosine kinases. *Nature* 1993; 361: 226-233.
  - 19 . Tsukada S, Saffran DC, Rawlings DJ, Parolini O, Allen RC, Klisak I, Sparkes RS, Kubagawa H, Mohandas T, Quan S, Belmont JW, Cooper MD, Conley ME, Witte ON: Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in human X-linked agammaglobulinemia. *Cell* 1993; 72: 279-290.
  - 20 . Hashimoto S, Tsukada S, Matsushita M, Miyawaki T, Niisd Y, Yachie A, Kobayashi S, Iwata T, Hayakawa H, Matsuoka H, Tsuge I, Yamadori T, Kunikata T, Arai S, Yoshizaki K, Taniguchi N, Kishimoto T: Identification of Bruton's tyrosine kinase ( Btk ) gene mutations a characterization of the derived proteins in 35 X-linked agammaglobulinemia families: A nationwide study of Btk deficiency in Japan. *Blood* 1996; 88: 561-573.
  - 21 . Holinski-Feder E, Weiss M, Brandau O, Jedeke KB, Nore B, Magnus Backesjo C, Vihinen M, Hubbard SR, Belohradsky BH, Smith E, Meindl A: Mutation screening of the BTK gene in 56 families with X-linked agammaglobulinemia ( XLA ) 47 unique mutations without correlation to clinical course. *Pediatrics* 1998; 101: 276-284.
  - 22 . Quartier P, Debre M, De Blic J, De Sauverzac R, Sayegh N, Sabada N, Haddad E, Blanche S, Casanova J-L, Smith CIE, Le Deist F, de Saint Basile G, Fischer A: Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement therapy in childhood agammaglobulinemia: A retrospective survey of 31 patients. *J Pediatr* 1999; 134: 589-596.
  - 23 . Futatani T, Miyawaki T, Tsukada S, Hashimoto S, Kunikata T, Arai S, Kurimoto M, Niida Y, Matsuoka H, Sakiyama Y, Iwata T, Tsuchiya S, Tatsuzawa O, Yoshizaki K, Kishimoto T: 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.
  - 24 . Spickett GP, Farrant J, North ME, Zhang JG, Morgan L, Webster ADB: Common variable immunodeficiency: How many diseases?. *Immunol Today* 1997; 18: 325-328.
  - 25 . Espanol T, Catala M, Hernandez M, Caragol I, Bertran JM: Development of a common variable immunodeficiency in IgA-deficient patients. *Clin Immunol Immunopathol* 1996; 80: 333-335.
  - 26 . Ochs HD: The Wiskott-Aldrich syndrome. *Semi Hematol* 1998; 35: 332-345.
  - 27 . Derry JMJ, Ochs HD, Francke U: Isolation of a novel gene mutated in Wiskott-Aldrich syndrome. *Cell* 1994; 78: 635-644.
  - 28 . Donner M, Schwartz M, Carlsson KU, Holmberg L: Hereditary X-linked thrombocytopenia maps to the same chromosomal region as the Wiskott-Aldrich syndrome. *Blood* 1988; 72: 1849-1853.
  - 29 . Savitsky K, Sfez S, Tagle DA, Ziv Y, Sartiel A, Collins FS, Shiloh Y, Rotman G: The complete sequence of the coding region of the ATM gene reveals similarity to cell cycle regulators in different species. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 2025-2032.
  - 30 . Fukao T, Song X-O, Yoshida T, Tashita H, Kaneko H, Teramoto T, Inoue R, Katayama K, Mayumi M, Hiratani M, Taniguchi N, Arai J, Wakiguchi H, Bar-Shira A, Shiloh Y, Kondo N: Ataxia-Telangiectasia in the Japanese population: identification of R 1917 X, W 2491 R, R 2909 G, IVS 33+22 A, and 78883 del 5, the latter two being relatively common mutations. *Hum Mut* 1998; 12: 338-343.
  - 31 . Savitsky K, Bar-Shira A, Gilad S, Rotman G, Ziv Y, Vanagaite L, Tagle DA, Smith S, Uziel T, Sfez S, Ashkenazi M, Pecker I, Frydman M, Harnik R, Patanjali SR, Simmons A, Clines GA, Sartiel A, Gatti RA, Chessa L, Sanal O, Lavin MF, Jaspers NGJ, Taylor AMR, Arlett



- CF, Miki T, Weissman SM, Lovett M, Collins FS, Shiloh Y: A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. *Science* 1995; 268: 1749-1753.
- 32 . Gong W, Emanuel BS, Collins J, Kim DH, Wang Z, Chen F, Zhang G, Roe B, Budarf ML: A transcription map of the DiGeorge and velo-cardio-facial syndrome minimal critical region on 22 q 11. *Hum Mol Genet* 1996; 5 : 789-800.
- 33 . Gong W, Emanuel BS, Galili N, Kim DH, Roe B, Driscoll DA, Budarf ML: Structural and mutational analysis of a conserved gene ( *DGSI* ) from the minimal DiGeorge syndrome critical region. *Hum Mol Genet* 1997; 6 : 267-276.
- 34 . Wilson DI, Burn J, Scambler P, Goodship J: DiGeorge syndrome: Part of CATCH 22. *J Med Genet* 1993; 30: 852-856.

( 受付 : 1999 年 12 月 15 日 )

( 受理 : 1999 年 12 月 27 日 )

---