



総説

原発性免疫不全症のIUIS新分類*

岩田 力**

Key Words : IUIS, primary immunodeficiency diseases, classification

はじめに

古典的な原発性免疫不全症候群は、免疫系の発達成熟過程のいずれかに原発性(先天性, 一次性)の欠陥が生じたために易感染性を主たる症状とする一群の疾患である。免疫系の欠陥とは、その構成要素の欠損や機能不全を意味するが、近年は、このような古典的なものに加えて、免疫系の一次的な機能異常や調節障害が主因である疾患も免疫不全症候群に組み入れられるようになった。さらにより新しくは、自己炎症症候群というものも、遺伝子異常とそれによりもたらされる機能異常が免疫系の異常につながることから、必ずしも易感染性を示さなくとも、免疫不全症の範疇に加えられるようになった。

ヒトの免疫系の発達成熟過程に関する理解は、主としてマウスをモデルにした免疫系の仕組みに関する研究と表裏一体の関係で、免疫不全症を詳細に観察することによって進展してきた。免疫系を大きく細胞性免疫と液性免疫に分ける考えが確立したのはそう古いことではなく1960年代以降であるが、1970年に、WHOが組織した専門委員会によって免疫不全症の、病因論を元にした分類が発表された。以後、ほぼ2~3年ごとに見直しがなされたが、1999年より国際免疫学会連合(International Union of Immunological Societies; IUIS)による委員会が組織され、以後2年ごとに会議が開かれ、その結果が公表されている。もっとも新しいものは、2005年にハンガ

リーのブダペストで開かれた会議であり、その結果は2006年に公表されている¹⁾。

IUIS委員会による 原発性免疫不全症の分類

従来分類に従い、T細胞系とB細胞系双方の異常を示す複合免疫不全症、主として抗体系の欠陥を示すもの、ほかのよく解析された免疫不全症、免疫系の調節異常による疾患、貪食細胞の数、機能、あるいは両方の先天性欠陥を示す疾患、自然免疫系の欠陥を示すもの、自己炎症性疾患、そして補体系の異常を示す疾患、これらの分類は前回、2003年開催の委員会報告と同じである。ただ、強調すべきは、2003年開催の委員会ではじめて調節異常による疾患、自然免疫の異常、自己炎症性疾患の3種類が加えられたことである。以下、表1~8にそれらの分類を示すが、日本語に訳しづらい部分は原著のままになっていることをお断りする。また、伴性遺伝を示す疾患の代表でもあった伴性無ガンマグロブリン血症(ブルトン型無ガンマグロブリン血症)は、今回はじめて原因遺伝子の欠損として、Btk欠損症という名称が用いられている。また、ここでは従来どおり伴性遺伝(本来は伴性劣性遺伝)の略号としてXLが用いられているが、無汗性外胚葉形成異常を伴う免疫不全症(EDA-ID)の中のNEMO異常症の遺伝形式は同様に伴性遺伝であるが、表中の略号はXR(X-linked recessive)となっている。この点は校正の問題か、やや統

* The new classification of primary immunodeficiency diseases by the committee of IUIS.

** Tsutomu IWATA, M.D., Ph.D.: 東京家政大学家政学部児童学科[〒173-8602 東京都板橋区加賀1-18-1]; Pediatric Science, Department of Child Health and Development, Tokyo Kasei University, Tokyo 173-8602, JAPAN

表1 TおよびB細胞免疫不全症

疾患	末梢血 T細胞	末梢血 B細胞	血清免疫グロブリン	合併する所見	遺伝形式	遺伝的欠陥/考えられる病因
1. T ⁻ B ⁺ SCID*						
a. γ c欠損症	著明に減少	正常または増加	減少	著明に減少したNK細胞	XL	IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21受容体の γ 鎖の変異
b. Jak 3欠損症*	著明に減少	正常または増加	減少	著明に減少したNK細胞	AR	JAK3キナーゼの欠損(<i>Jak3</i> 遺伝子変異)
c. IL-7R α 欠損症	著明に減少	正常または増加	減少	NK細胞正常	AR	IL-7受容体 α 鎖の欠損(<i>IL7RA</i> 遺伝子変異)
d. CD45欠損症	著明に減少	正常	減少	γ/δ T細胞正常	AR	CD45の欠損(<i>CD45</i> 遺伝子変異)
e. CD3 δ /CD3 ϵ 欠損症	減少	正常	減少		AR	T細胞受容体のCD3 δ またはCD3 ϵ 鎖の欠損
2. T ⁻ B ⁻ SCID*						
a. RAG 1/2欠損症	著明に減少	著明に減少	減少	VDJ組換えの欠陥	AR	<i>RAG1</i> または <i>RAG2</i> 遺伝子の完全欠損
b. DCLREIC(Artemis)欠損症	著明に減少	著明に減少	減少	VDJ組換えの欠陥, 放射線感受性	AR	Artemis(DNAリコンビナーゼ修復蛋白)の欠損(<i>Artemis</i> 遺伝子変異)
c. アデノシンデアミナーゼ(ADA)欠損症	生下時より欠損(null mutation)または進行性に減少	生下時より欠損または進行性に減少	進行性に減少	肋軟骨移行部のフレアリング(costochondral flaring)	AR	ADA欠損(<i>ADA</i> 遺伝子変異), 酵素欠損のためのリンパ球中毒性代謝物(dATP, Sadenosyl homocysteine)
d. 細網異形成症	著明に減少	減少または正常	減少	顆粒球減少; 血小板減少; 難聴	AR	T, B細胞および骨髄系細胞の成熟障害(幹細胞の欠陥)
3. Omenn症候群	存在; heterogeneityの制限	正常または減少	減少; IgE増加	紅皮症; 好酸球増多; リンパ節腫脹; 肝脾腫	AR	通常は <i>RAG1</i> または <i>RAG2</i> 遺伝子のミスセンス変異による活性の残存, ArtemisやIL-7R α 遺伝子のミスセンス変異によることもある
4. DNA ligase IV欠損症	減少	減少	減少	小頭症, 顔面萎縮, 放射線感受性	AR	DNA ligase IV欠損: nonhomologous end joiningの障害
5. CD40リガンド欠損症	正常	表面IgMおよびIgD陽性B細胞存在, ほかは欠損	IgM増加または正常, ほかは減少	好中球減少; 血小板減少; 溶血性貧血, (胆管および肝の異常, 日和見感染)	XL	CD40 ligand (CD40L)欠損, B細胞/樹状細胞シグナル伝達の欠陥
6. CD40欠損症	正常	表面IgMおよびIgD陽性細胞存在, ほかは欠損	IgM増加または正常, ほかは減少	好中球減少, 胃腸管および肝の異常, 日和見感染	AR	CD40欠損, B細胞/樹状細胞シグナル伝達の欠陥
7. PNP欠損症	進行性に減少	正常	正常または減少	自己免疫性溶血性貧血, 神経系の症状	AR	PNP欠損, 中毒性代謝物(例: dGTP)増加によるT細胞と神経系の欠陥
8. MHC class II欠損症	正常; CD4減少	正常	正常または減少		AR	MHC class II分子のトランスクリプション因子(<i>C2TA</i> , <i>RFX5</i> , <i>RFXAP</i> , <i>RFXANK</i> 遺伝子)の変異
9. CD3 γ 欠損症	正常(TCR表出の減少)	正常	正常		AR	CD3 γ の欠損
10. CD8欠損症	CD8欠損, CD4正常	正常	正常		AR	CD8 α 鎖の欠損
11. ZAP-70欠損症	CD8減少, CD4正常	正常	正常		AR	ZAP-70キナーゼ欠損

12. TAP-1/2欠損症	CD8減少, CD4正常	正常	正常	血管炎	AR	TAP1またはTAP2遺伝子変異によるMHC class I欠損
13. Winged helix欠損症 (ヌード)	著明に減少	正常	減少	脱毛; 胸腺上皮の異常(ヌードマウス類似)	AR	FOXN1遺伝子(ヌードマウスで変異のある遺伝子)がコードするforkhead box N1トランスクリプション因子の欠損

* 非典型例のSCIDではT前駆細胞における低形成性変異や体細胞性変異(hypomorphic mutation or somatic mutation)によってT細胞が存在することがある。SCID: severe combined immune deficiency, XL: X-linked inheritance, JAK: Janus-associated kinase, IL-7R α : IL-7 receptor α , AR: autosomal recessive inheritance, NK: natural killer cells, dATP: deoxyadenosine triphosphate, dGTP: deoxyguanosine triphosphate, ZAP: zeta associated protein of 70 kd, TAP: transporter associated protein

表2 主として抗体不全を示すもの

疾患	末梢血B細胞	血清免疫グロブリン	合併する所見	遺伝形式	遺伝的欠陥/ 考えられる病因
1. B細胞欠損を伴うすべての血清免疫グロブリンアイソタイプの顕著な減少					
(a) Btk欠損症	著明に減少または欠損	すべてのアイソタイプ減少	重症細菌感染症	XL	BTK変異
(b) μ 鎖欠損症	欠損	すべてのアイソタイプ減少	重症細菌感染症	AR	μ 重鎖遺伝子変異
(c) $\lambda 5$ 欠損症	著明に減少または欠損	すべてのアイソタイプ減少	重症細菌感染症	AR	$\lambda 5$ の変異
(d) Ig α 欠損症	欠損	すべてのアイソタイプ減少	重症細菌感染症	AR	Ig α 遺伝子の変異
(e) BLNK欠損症	著明に減少または欠損	すべてのアイソタイプ減少	重症細菌感染症	AR	BLNKの変異
(f) 胸腺腫を伴う免疫不全症	著明に減少または欠損	すべてのアイソタイプ減少	感染症	なし	不明
2. 少なくとも2種類の血清免疫グロブリンアイソタイプの顕著な減少とB細胞数は正常または減少					
(a) 分類不能型免疫不全症(common variable immunodeficiency disorders*)	正常または減少	IgGとIgAは減少; IgMは正常のことがある	自己免疫性疾患, リンパ増殖症, そして/あるいは肉芽腫性疾患を合併することがある	さまざま	不明
(b) ICOS欠損症	正常または減少	IgGとIgAは減少; IgMは正常のことがある	反復性細菌感染症	AR	ICOSの変異
(c) CD19欠損症	正常	IgGとIgAは減少; IgMは正常のことがある	反復性細菌感染症	AR	CD19の変異
(d) TAC1欠損症 [†]	正常	IgGとIgAは減少; IgMは正常のことがある	自己免疫性疾患またはリンパ増殖性疾患を合併することがある	ADまたはAR	TAC1の変異
(e) BAFF受容体欠損症 [†]	正常または減少	IgGとIgAは減少; IgMは正常のことがある	反復性細菌感染症	AR	BAFFRの変異

(つづく)

3. 血清IgMの増加を伴うIgGとIgAの顕著な減少と正常なB細胞数を示すもの						
(a) AID欠損症 [‡]	正常	IgGとIgAは減少, IgM増加	リンパ節, 胚中心増大	AR	AIJCDAの変異	
(b) UNG欠損症 [‡]	正常	IgGとIgAは減少, IgM増加	リンパ節, 胚中心増大	AR	UNGの変異	
4. 免疫グロブリンアイソタイプまたは軽鎖欠損症と正常なB細胞数を示すもの						
(a) 免疫グロブリン重鎖欠失	正常	IgG1, IgG2またはIgG4の欠除; IgA1およびIgEは欠除の可能性	無症候性でありうる	AR	染色体14q32欠失	
(b) κ鎖欠損症	正常	すべての免疫グロブリンの軽鎖はラムダ鎖	無症候の場合, または反復性ウイルス・細菌感染症	AR	Kappa定常領域遺伝子の変異	
(c) 選択的IgGサブクラス欠損症	正常	1つもしくはそれ以上のIgGサブクラス減少	反復性細菌感染症	さまざま	不明	
(d) IgGサブクラス欠損を伴うIgA欠損症	正常	1つもしくはそれ以上のIgGサブクラス減少を伴うIgA減少	無症候性でありうる; 炭水化物抗原に対する抗体産生不良を伴う(もしくは伴わない)反復性感染症, アレルギーまたは自己免疫性疾患	さまざま	不明	
(e) 選択的IgA欠損症	正常	IgA減少	ある例ではCVIDへ進展, ある例では同一家系にCVIDの存在	さまざま	不明, 少数例でTACIの変異	
5. 正常な免疫グロブリン濃度とB細胞数を示す特異抗体欠損症	正常	正常	ある抗原に対する特異抗体の産生障害	さまざま	不明	
6. 乳幼児一過性低ガンマグロブリン血症	正常	IgGおよびIgA減少	中等度の反復性細菌感染症	さまざま	不明	

* Common variable immunodeficiency (CVID): いくつかの臨床表現型がある。おそらくは異なる病因による鑑別可能な疾患群であろう。† TACIとBAFFRのシーケンスの変化は, 病因としての変異(単一遺伝子欠損)と疾患修飾性変化とがある。‡ Activation-induced cytidine deaminase (AID)または uracil-DNA glycosylase (UNG) 欠損症は高IgM症候群の形をとるが, CD40LやCD40欠損症とは異なり, 患者では複数の胚中心を伴う巨大リンパ節があり, 日和見感染を示すことは少ない。XL: X-linked inheritance, AR: autosomal recessive inheritance, BTK: Bruton tyrosine kinase, BLNK: B-cell linker protein, ICOS: inducible costimulator, TACI: transmembrane activator and calcium-modulator and cyclophilin ligand interactor, AD: autosomal dominant inheritance, BAFF: B-cell activating factor, AID: activation-induced cytidine deaminase, UNG: uracil-DNA glycosylase

表3 その他のよく解析された免疫不全症

疾患	末梢血T細胞	末梢血B細胞	血清免疫グロブリン	合併する所見	遺伝形式	遺伝的欠陥/考えられる病因
1. Wiskott-Aldrich症候群	進行性に減少	正常	IgM減少, とくに抗多糖類抗体減少, しばしばIgAおよびIgE増加	血小板減少, 小さい血小板, 湿疹, リンパ腫, 自己免疫疾患, 細菌感染症	XL	WASP変異, 細胞骨格異常による血液幹細胞由来細胞の障害
2. DNA修復の欠陥(表1以外のもの)						

(a) Ataxia-telan-giectasia	減少	正常	しばしばIgA, IgE, IgGサブクラス減少, 単量体IgM増加, 抗体はさまざまな程度に減少	小脳失調, 毛細血管拡張, α フェトプロテイン増加, リンパ細網系その他の悪性腫瘍, 放射線感受性増加	AR	A-T遺伝子(ATM)変異, 細胞周期チェックポイント異常による染色体不安定性
(b) Ataxia-like syndrome	減少	正常	しばしばIgA, IgE, IgGサブクラス減少, 単量体IgM増加, 抗体はさまざまな程度に減少	中等度の失調, 放射線感受性高度に増加	AR	MRE11変異
(c) Nijmegen切断症候群	減少	正常	しばしばIgA, IgE, IgGサブクラス減少, 単量体IgM増加, 抗体はさまざまな程度に減少	小頭症, リンパ腫, イオン化放射線感受性, 染色体不安定性	AR	NBS1(Nibrin)の変異, 細胞周期チェックポイントと二重鎖DNA切断の修復異常
(d) Bloom症候群	正常	正常	減少	染色体不安定性, 骨髄不全, 白血病, リンパ腫, 低身長, トリ様顔貌, 日光過敏性, 毛細血管拡張	AR	Helicase遺伝子の変異
3. 胸腺の欠損 DiGeorge anomaly*	減少または正常	正常	正常または減少	副甲状腺機能低下, 動脈円錐幹奇形, 顔貌異常, ある患者では22q11または10pの部分モノソミー	De novoの欠損またはAD	90%において隣接遺伝子異常による胸腺発達障害
4. 免疫-骨異形成症 (a) 軟骨毛髪低形成症	減少または正常	正常	正常または減少, 抗体はさまざまに減少	Metaphyseal dysostosisを伴う短肢小人症, 疎な毛髪, 貧血, 好中球減少, 易発癌性, 精子産生障害	AR	RMRPの変異
(b) Schimke症候群	減少	正常	正常	低身長, spondiloeipiphyseal dysplasia, 子宮内発育遅延, 腎障害	AR	SMARCAL1の変異
5. Hemansky-Pudlak症候群 タイプ2	正常	正常	正常	眼皮膚の色素欠失, 好中球減少, T細胞・NK細胞の細胞障害能低下, 出血傾向	AR	AP3B1の変異
6. Hyper-IgE症候群	正常	正常	IgE増加	カンジダ症, 広い鼻根部, 非対称顔面, 骨粗鬆症, 側彎	AD, AR	不明
7. 慢性皮膚粘膜カンジダ症	正常	正常	正常	慢性皮膚粘膜カンジダ症, カンジダ抗原に対する遅延型過敏反応の障害	AD, AR, 孤発例	不明

* 重症複合免疫不全症(SCID)の表現型をとることがある。WASP: Wiskott-Aldrich syndrome protein, MRE11: meiotic recombination 11, XL: X-linked inheritance, AR: autosomal recessive inheritance, AD: autosomal dominant inheritance, RMRP: RNA component of mitochondrial RNA-processing endoribonuclease, SMARCAL1: SWI/SNF-related, matrix-associated, actin-dependent regulator of chromatin, subfamily alpha-like 1, AP3B1: adaptor-related protein complex 3, β -1 subunit

表 4 免疫調節障害

疾患	末梢血 T 細胞	末梢血 B 細胞	血清免疫グロブリン	合併する所見	遺伝形式	遺伝的欠陥/ 考えられる病因
1. 白子症を伴う免疫不全症 (a) Chédiak Higashi 症候群	正常	正常	正常	部分白子症, 巨大リソゾーム, NK およびキラー T 細胞活性低下, 急性期反応, 脳症様症状を示す亢進相	AR	<i>LYST</i> の変異, リソゾーム移動障害
(b) Griscelli 症候群 2 型	正常	正常	正常	部分白子症, NK およびキラー T 細胞活性低下, 急性期反応, 脳症合併の可能性	AR	<i>RAB27A</i> : secretory vesicle 中の GTPase の遺伝子変異
2. 家族性血球貪食リンパ組織球増殖症 (FHL) 症候群						
(a) Perforin 欠損症	正常	正常	正常	重症の炎症, 発熱, NK およびキラー T 細胞活性低下	AR	<i>PRF1</i> : パーフォリン, 主要な細胞溶解性蛋白の遺伝子変異
(b) Munc 13-D 欠損症	正常	正常	正常	重症の炎症, 発熱, NK およびキラー T 細胞活性低下	AR	<i>MUNC13-D</i> : Unc-like priming of vesicles for fusion の遺伝子変異
(c) Syntaxin 11 欠損症	正常	正常	正常	重症の炎症, 発熱, NK およびキラー T 細胞活性低下	AR	<i>STX11</i> : vesicle trafficking and fusion に関する遺伝子変異
3. X 連鎖リンパ増殖症候群 (XLP)	正常	正常または減少	正常, 稀に低ガンマグロブリン血症	EBウイルス感染により惹起される臨床的免疫学的異常所見; 肝炎; 再生不良性貧血; リンパ腫	XL	<i>SH2D1A</i> : adaptor protein regulating intracellular signals の変異
4. 自己免疫を伴う症候群						
(a) 自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS)						
(i) CD95 (Fas) 欠損, ALPS type 1a	正常, CD4 ⁺ CD8 ⁻ T 細胞増加	正常	正常または増加	リンパ球アポトーシスの欠陥, 脾腫, リンパ節腫脹, 自己免疫性血球減少, リンパ腫発生リスクの増加	AD (稀には重症のAR例)	<i>TNFRSF6</i> : cell-surface apoptosis receptor の変異
(ii) CD95L (Fasリガンド) 欠損, ALPS type 1b	正常, CD4 ⁺ CD8 ⁻ T 細胞増加	正常	正常	リンパ球アポトーシスの欠陥, 脾腫, リンパ節腫脹, 自己免疫性血球減少, ループス	AD	<i>TNFSF6</i> : ligand for CD95 apoptosis receptor の変異
(iii) Caspase 10 欠損, ALPS type 2a	正常, CD4 ⁺ CD8 ⁻ T 細胞増加	正常	正常	リンパ節腫脹, 脾腫, 樹状細胞増加, リンパ球アポトーシスの欠陥, 自己免疫疾患	AD	<i>CASP10</i> : intracellular apoptosis pathway の変異
(iv) Caspase 8 欠損, ALPS type 2b	正常, CD4 ⁺ CD8 ⁻ T 細胞やや増加	正常	正常または減少	リンパ節腫脹, 脾腫, リンパ球アポトーシスならびに活性化の欠陥, 細菌感染ウイルス感染の反復	AD	<i>CASP8</i> : intracellular apoptosis and activation pathways の変異
(b) APECED, autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dystrophy	正常, CD4陽性細胞増加	正常	正常	副甲状腺, 副腎, および他の臓器の自己免疫疾患, カンジダ症, 歯牙エナメル質低形成, その他の異常を伴う	AR	<i>AIRE</i> : encoding a transcription regulator needed to establish thymic self-tolerance の変異

(c) IPEX, immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy (X-linked)	正常, CD4 ⁺ CD25 ⁺ FOXP3 ⁺ regulatory T細胞の欠如	正常	IgA, IgEの増加	自己免疫性下痢, 早期発症糖尿病, 甲状腺炎, 溶血性貧血, 血小板減少, 湿疹	XL	FOXP3 : encoding a T-cell transcription factorの変異
----------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------	----	-------------	------------------------------------------	----	---------------------------------------------------

NK : natural killer, AR : autosomal recessive inheritance, XL : X-linked inheritance, AD : autosomal dominant inheritance, LYST : lysosomal trafficking regulator, RAB27A : Rab protein 27A, PRF1 : perforin 1, SH2D1A : SH2 domain protein 1A, TNFRSF6 : tumor necrosis factor receptor soluble factor 6, APECED : autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy, AIRE : autoimmune regulator, IPEX : immune dysregulation-polyendocrinopathy-enteropathy-X-linked, FOXP3 : Forkhead box protein 3

表5 貪食細胞の数, 機能, もしくは双方の異常

疾患	障害細胞	障害された機能	合併する所見	遺伝形式	遺伝的欠陥/考えられる病因
1.~3. 重症先天性好中球減少症	N	骨髄球系分化障害	サブグループとして骨髄異形成症の合併	AD	<i>ELA2</i> : mistrafficking of elastase
	N	骨髄球系分化障害	B/T細胞減少	AD	<i>GFI1</i> : repression of elastase
	N	骨髄球系分化障害	G-CSF不応性好中球減少	AD	<i>G-CSFR</i>
4. Kostmann症候群	N	骨髄球系分化障害		AR	不明
5. 周期性好中球減少症	N	?	他の白血球, 血小板の変動	AD	<i>ELA2</i> : mistrafficking of elastase
6. 伴性好中球減少症/骨髄異形成症	N+M	?	単球減少	XL	<i>WASP</i> : regulator of actin cytoskeleton (loss of autoinhibition)
7. 白血球接着障害type 1	N+M	接着能, 走化能, エンドサイトーシス, T/NK細胞障害能	臍帯脱落遅延, 皮膚潰瘍, 歯周囲炎, 白血球増多	AR	<i>INTG2</i> : adhesion protein
	L+NK				
8. 白血球接着障害type 2	N+M	ローリング, 走化能	白血球接着障害type 1の表現型に加えてhh-血液型および精神発達遅滞	AR	<i>FUCT1</i> : GDP-fucose transporter
9. 白血球接着障害type 3	N+M	接着能	白血球接着障害type 1の表現型に加えて出血傾向	AR	インテグリンのRap1活性化障害
	L+NK				
10. Rac 2欠損症	N	接着能, 走化能, O ₂ ⁻ 産生能	創傷治癒遅延, 白血球増多	AD	<i>RAC2</i> : regulation of actin cytoskeleton
11. β-Actin欠損症	N+M	移動能	精神発達遅滞, 低身長	AD	<i>ACTB</i> : cytoplasmic actin
12. 局在性若年性歯周囲炎	N	Formyl peptide誘導性遊走能	歯周囲炎のみ	AR	<i>FPR1</i> : chemokine receptor
13. Papillon-Lefèvre症候群	N+M	走化能	歯周囲炎, 手掌, 足蹠の角化症	AR	<i>CTSC</i> : cathepsin C (activation of serine proteases)
14. 特殊顆粒欠損症	N	走化能	二分核の好中球	AR	<i>C/EBPE</i> : myeloid transcription factor
15. Shwachman-Diamond症候群	N	走化能	汎血球減少, 膵臓外分泌不全, 軟骨異形成	AR	<i>SBDS</i>
16. 伴性型慢性肉芽腫症 (CGD)	N+M	殺菌能 (O ₂ ⁻ 産生障害)	サブグループ : Mcleod表現型	XL	<i>CyBB</i> : electron transport protein (gp91phox)
17.~19. 常染色体型CGDs	N+M	殺菌能 (O ₂ ⁻ 産生障害)		AR	<i>CyBA</i> : electron transport protein (p22phox), <i>NCF1</i> : adapter protein (p47phox), <i>NCF2</i> : activating protein (p67phox)

(つづく)

20. 好中球G-6PD欠損	N+M	殺菌能(O ₂ ⁻ 産生障害)	溶血性貧血	XL	G-6PD ; NADPH産生
21. IL-12およびIL-23受容体β1欠損症	L+NK	IFN-γ分泌	<i>Mycobacteria</i> と <i>Salmonella</i> に対する易感染性	AR	IL-12Rβ1 ; IL-12 and IL-23 receptor β1 chain
22. IL-12p40欠損	M	IFN-γ分泌	<i>Mycobacteria</i> と <i>Salmonella</i> に対する易感染性	AR	IL-12p40 ; subunit of IL12/IL-23 (IL-12/IL-23産生に関与)
23. IFN-γ受容体1欠損症	M+L	IFN-γ結合および信号伝達	<i>Mycobacteria</i> と <i>Salmonella</i> に対する易感染性	AR, AD*	IFN-γR1 ; IFN-γR binding chain
24. IFN-γ受容体2欠損症	M+L	IFN-γ信号伝達	<i>Mycobacteria</i> と <i>Salmonella</i> に対する易感染性	AR	IFN-γR2 ; IFN-γR signaling chain
25. STAT1欠損(2型あり)	M+L	IFN-α/β/γ signaling	<i>Mycobacteria</i> と <i>Salmonella</i> およびウイルスに対する易感染性	AR	STAT1
		IFN-γ signaling	<i>Mycobacteria</i> と <i>Salmonella</i> に対する易感染性	AD*	STAT1

* IFN-γ受容体1欠損症またはSTAT1欠損症の常染色体優性遺伝形式はドミナントネガティブ変異による。N : neutrophils, AD : autosomal dominant inheritance, AR : autosomal recessive inheritance, M : monocytes-macrophages, XL : X-linked inheritance, L : lymphocytes, NK : natural killer cells, FUCT1 : fucose transporter 1, GDP : guanosine diphosphate, SBDS : Schwachman-Bodan-Diamond syndrome, STAT1 : signal transducer and activator of transcription 1

表6 自然免疫系の不全

疾患	障害細胞	障害された機能	合併する所見	遺伝形式	欠損遺伝子
1. 無汗性外胚葉形成異常を伴う免疫不全症(EDA-ID)	リンパ球+単球	NF-κB signaling pathway	無汗性外胚葉形成異常+特異抗体欠損(多糖類に対する抗体産生不全)+種々の感染(<i>Mycobacteria</i> と化膿菌)	XR	NEMO
2. 無汗性外胚葉形成異常を伴う免疫不全症(EDA-ID)	リンパ球+単球	NF-κB signaling pathway	無汗性外胚葉形成異常+T細胞不全+種々の感染	AD	IKBA
3. IL-1 receptor-associated kinase 4 (IRAK4)欠損症	リンパ球+単球	TIR-IRAK signaling pathway	細菌感染症(化膿菌)	AR	IRAK4
4. Warts, hypogammaglobulinemia infections, myelokathexis(WHIM)症候群	顆粒球+リンパ球	CXCR4ケモカイン受容体のそのリガンドCXCL12(SDF-1)に対する反応性亢進	低ガンマグロブリン血症, B細胞数減少, 好中球数著明に減少, 疣贅/HPV感染	AD	CXCR4
5. 疣贅状表皮異形成症	角質細胞	?	HPV(group B1)感染および皮膚癌	AR	EVER1, EVER2

NF-κB : nuclear factor κB, XR : X-linked recessive, NEMO : NF-κB essential modulator, AD : autosomal dominant inheritance, AR : autosomal recessive inheritance, IRAK4 : IL-1 receptor-associated kinase 4, SDF-1 : stromal-derived factor 1, EVER : epidermodysplasia verruciformis, TIR : Toll and IL-1 receptor, HPV : human papilloma virus

表7 自己炎症性疾患

疾患	障害細胞	障害された機能	合併する所見	遺伝形式	欠損遺伝子
1. 家族性地中海熱	成熟顆粒球, サイトカイン活性化単球	Pyrinの産生減少がASC誘導性のIL-1処理を進行させ, サブクリニカルな漿膜障害の後の炎症を進行させる; マクロファージアポトーシス減少	反復性発熱, 漿膜炎とコルヒチン反応性炎症; 血管炎および炎症性腸疾患に罹患しやすい	AR	<i>MEFV</i>
2. TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)	多核白血球, 単球	55-kD TNF受容体の変異がTNFに結合しうる可溶性受容体の減少をもたらす	反復性発熱, 漿膜炎, 発疹, 眼や関節の炎症	AD	<i>TNFRSF1A</i>
3. Hyper-IgD syndrome		メバロン酸キナーゼ欠損がコレステロール合成に影響する. 病因は不明	周期性発熱, 白血球増多, IgD高値	AR	<i>MVK</i>
4. Muckle-Wells syndrome*	多核白血球, 単球	Cryopyrin欠損が白血球アポトーシス, NF-κB signalingおよびIL-1処理に関与	蕁麻疹, 神経性難聴(SNHL), アミロイドーシス, IL-1R受容体アンタゴニスト(<i>Anakinra</i>)反応性	AD	<i>CIAS1</i> (also called <i>PYPAF1</i> or <i>NALP3</i>)
5. Familial cold autoinflammatory syndrome*	多核白血球, 単球	同上	非痒痒性蕁麻疹, 関節炎, 悪寒, 発熱, 寒冷曝露後の白血球増多, IL-1R受容体アンタゴニスト(<i>Anakinra</i>)反応性	AD	<i>CIAS1</i>
6. Neonatal onset multisystem inflammatory disease (NOMID)または chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome (CINCA)*	多核白血球, 軟骨細胞	同上	新生児期発症の発熱を伴う発疹, 慢性髄膜炎, および関節症, IL-1R受容体アンタゴニスト(<i>Anakinra</i>)反応性の炎症	AD	<i>CIAS1</i>
7. Pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, acne (PAPA) syndrome	造血組織, 活性化T細胞のアップレギュレーション	アクチンの再構成異常が炎症反応における生理的な信号伝達の障害をもたらす	破壊性関節炎, 炎症性皮疹, 筋炎	AD	<i>PSTPIP1</i> (also called <i>CD2BP1</i>)
8. Blau syndrome	単球	CARD15のヌクレオチド結合部の変異がLPSとの相互作用を阻害し, NF-κB信号伝達に影響する	ブドウ膜炎, 肉芽腫性滑膜炎, 屈指症, 発疹, 脳神経のニューロパチー, 30%にクローン病発症	AD	<i>NOD2</i> (also called <i>CARD15</i>)

*これらの3疾患は同じ*CIAS1*変異による. 個々の患者における病型は他の遺伝子の修飾効果と環境因子により決定されるようである. ASC: apoptosis-associated speck-like protein with a caspase recruitment domain, AR: autosomal recessive inheritance, MEFV: mediterranean fever, AD: autosomal dominant inheritance, TNFRSF1A: tumor necrosis factor receptor soluble factor 1A, NF-κB: nuclear factor κB, SNHL: sensorineural hearing loss, CIAS1: cold-induced autoinflammatory syndrome 1, PSTPIP1: proline/serine/threonine phosphatase-interacting protein 1, CD2BP1: CD2 binding protein 1, CARD: caspase recruitment domain

表 8 補体欠損症

疾患	機能異常	合併する所見	遺伝形式	欠損遺伝子
1. C1q欠損症	補体溶血活性欠損, MAC*の欠陥, 免疫複合体解離障害, apoptotic cellsのクリアランス障害	SLE 様症候群, リウマチ様疾患, 感染	AR	<i>C1q</i>
2. C1r欠損症*	補体溶血活性欠損, MAC*の欠陥, 免疫複合体解離障害	SLE 様症候群, リウマチ様疾患, 感染	AR	<i>C1r</i> *
3. C4欠損症	補体溶血活性欠損, MAC*の欠陥, 免疫複合体解離障害, 液性免疫反応障害	SLE 様症候群, リウマチ様疾患, 感染	AR	<i>C4</i>
4. C2欠損症†	補体溶血活性欠損, MAC*の欠陥, 免疫複合体解離障害	SLE 様症候群, 血管炎, 多発性筋炎, 化膿性感染	AR	<i>C2</i> †
5. C3欠損症	補体溶血活性欠損, MAC*の欠陥, 殺菌活性の異常, 液性免疫反応障害	反復性化膿性感染	AR	<i>C3</i>
6. C5欠損症	補体溶血活性欠損, MAC*の欠陥, 殺菌活性の異常	ナイセリア感染, SLE	AR	<i>C5</i>
7. C6欠損症	補体溶血活性欠損, MAC*の欠陥, 殺菌活性の異常	ナイセリア感染, SLE	AR	<i>C6</i>
8. C7欠損症	補体溶血活性欠損, MAC*の欠陥, 殺菌活性の異常	ナイセリア感染, SLE, 血管炎	AR	<i>C7</i>
9. C8 α 欠損症‡	補体溶血活性欠損, MAC*の欠陥, 殺菌活性の異常	ナイセリア感染, SLE	AR	<i>C8α</i>
10. C8 β 欠損症	補体溶血活性欠損, MAC*の欠陥, 殺菌活性の異常	ナイセリア感染, SLE	AR	<i>C8β</i>
11. C9欠損症	補体溶血活性欠損, MAC*の欠陥, 殺菌活性の異常	ナイセリア感染§	AR	<i>C9</i>
12. C1 inhibitor欠損症	C4/C2の消費を伴う補体経路の自然活性化, 高分子量キノーゲンからブラディキニンの産生を伴う接触システムの自然活性化	遺伝性血管浮腫	AD	<i>C1 inhibitor</i>
13. Factor I 欠損症	C3の消費を伴う補体第二経路の自然活性化	反復性化膿性感染	AR	<i>Factor I</i>
14. Factor H 欠損症	C3の消費を伴う補体第二経路の自然活性化	溶血性尿毒症症候群, 膜増殖型糸球体腎炎	AR	<i>Factor H</i>
15. Factor D 欠損症	第二経路による溶血活性の欠損	ナイセリア感染	AR	<i>Factor D</i>
16. Properdin欠損症	第二経路による溶血活性の欠損	ナイセリア感染	XL	<i>Properdin</i>
17. MBP欠損症¶	マンノース認識の欠損, レクチン経路による溶血活性の欠損	きわめて低頻度に化膿性感染, 多くは無症候性	AR	<i>MBP</i> ¶
18. MASP2欠損症¶	レクチン経路による溶血活性の欠損	SLE症候群, 化膿性感染	AR	<i>MASP2</i>

* C1r欠損症の多くはC1s欠損症を合併する。C1sの遺伝子座も染色体12 pterに存在する。†タイプ1 C2欠損症は, HLA-A25, B18, DR2と, そしてcomplotype SO42 (slow variant of Factor B, C2欠損, type 4 C4A, type 2 C4B) と連鎖不均衡にあり, 白人に多い。C2遺伝子の28bp欠失による。C2は合成されるが, 分泌されない。タイプ2 C2欠損症は非常に稀であり, タイプ1のC2欠損症とは異なる遺伝子異常による。C2は合成されない。‡C8 α 欠損症は常にC8 γ 欠損症を合併する。C8 γ の遺伝子は9番染色体にあり, 正常であるがC8 γ はC8 α と共有結合している。§ C5, C6, C7そしてC8欠損症よりも関連は弱い。¶ MBP欠損成人のポピュレーションスタディでは感染頻度の増加を認めていない。¶ 1例の報告。MAC: membrane attack complex, SLE: systemic lupus erythematosus, AR: autosomal recessive inheritance, AD: autosomal dominant inheritance, XL: X-linked inheritance, MBP: mannose-binding protein, MASP2: mannose-binding protein-associated serine protease 2

一を欠くが、今回はそのまま原著どおりを用いた。きわめて稀で、わが国では報告のない疾患もある。これらの分類は、すでに6月に開かれたと聞く、今年開催の委員会で、どのようなものになっていくのか、現時点で情報はないが、毎回、その間に判明した病因を考慮した分類となっているので、疾患の表記法も含めて今後も原発性免疫不全症の分類はIUISの委員会によるものが標準である。誌面の関係で個別の疾患の説明は行わないが、表1~8を参照していただ

きたい。

文 献

- 1) Notarangelo L, Cassanova JL, Conley ME, et al. Primary immunodeficiency diseases : An update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee Meeting in Budapest, 2005. *J Allergy Clin Immunol* 2006 ; 117 : 883.

* * *