

先天性免疫異常症の診断のすすめ方： 最近の動向をふまえて

森谷 邦彦¹⁾

はじめに

原発性免疫不全症は易感染性のみならず、自己免疫疾患、自己炎症性疾患、アレルギー、悪性腫瘍なども伴うことがあり、先天性免疫異常症 (inborn errors of immunity: IEI) と称されるようになった。2022年時点で480以上の責任遺伝子が同定されている¹⁾。全エクソーム解析に加えて、RNA シークエンス、全ゲノム解析などの解析ツールの進歩により、データベース上では10万人に数名程度の有病率とされてきたが、実際には1,000人に1人程度の頻度と推定されており、多くが「遺伝性」のため小児の疾患と捉えられがちであるが、成人発症の症例も多くみつかつてきている。本邦においても東北メディカル・メガバンク機構など多数のヒトゲノムデータが集積し、家系解析も行われ、マイナーアレル頻度情報データベースが蓄積したこと、病原性予測ツールや解析パイプラインが発達したことは、候補遺伝子の絞り込みに重要な役割を果たしてきた。

IEI 研究から、ヒトの免疫のしくみ自体が明らかになり、基礎免疫研究の進化にも大きく貢献している²⁾。ここでは、まずIEIについて具体例を提示し、その後最近の研究から明らかになったことや今後の展望について紹介したい。

I. 診断と病態解明

1. 責任遺伝子の同定

IEI において責任遺伝子を同定するうえで、次世代シーケンサーが大きな役割を果たしてきた。しかし、表のように臨床症状を丁寧に診察すること、家族歴をしっかりと聴取すること、IgGのみならずIgA, M, Eや特異抗体産生能をみること、さらにはフローサイトメトリー解析などを行い、それらの臨床データの丁寧な集積とともに、遺伝子解析を必要があれば進めていくことが診断において重要である。

多数のヒトゲノムデータが集積し、家系解析も行われ、マイナーアレル頻度情報データベースが蓄積したこと、病原性予測ツールや解析パイプラインが発達したことは、候補遺伝子の絞り込みに重要な役割を果たした。現在は、全エクソーム解析に加えて、RNA シークエンス、全ゲノム解析なども利用されている。また、IEIは多くが「遺伝性」のため、小児の疾患と捉えられがちであるが、成人発症の症例も多くみつかつてきている。

2. 疾患病態解明

IEIの病態は、長く機能欠失・機能低下が主体とされてきた。1990年代に発見された常染色体潜性 (AR) のADA欠損症^{3,4)}、ATM異常症⁵⁾、

Key words : 先天性免疫異常症, 重症複合免疫不全症, X連鎖無ガンマグロブリン血症, 新生児スクリーニング, PIDJ2

1) 防衛医科大学校小児科 〒359-0042 所沢市並木3-2

表 PID/IEI 診断のための4段階検査

0	病歴 (感染歴, 家族歴), 身長, 体重, 身体所見
1	血算, 白血球分画 (好中球, リンパ球数) IgG _A ME 測定 補体価測定 (CH50, C3, C4)
2	IgG サブクラス測定 特異抗体産生 (血液型ウラ試験, 百日咳, B型肝炎, 麻疹, 風疹, EBV など) リンパ球表面抗原分子解析 (CD3, 4, 8, 19, 16, 56)
3	T: リンパ球増殖能解析 (PHA 刺激) B: 肺炎球菌ワクチンに対する抗体産生 (3歳以上, 保険適応外) NK: NK 活性 (腫瘍細胞障害活性) 好中球: 殺菌能試験 (数字だけでなく必ずパターンも確認, DHR-123 法で施行)
4	TREC, KREC, 詳細なリンパ球サブセット解析 責任遺伝子蛋白発現の FACS 解析 (γ c, CD40L, BTK, WASP, SAP, XIAP, foxP3, gp91phox 等) 好中球解析 (CD11, CD18 などの表面糖タンパク, 遊走能, 貪食能, 自己抗体) 遺伝子解析 (保険診療@かずさ) → 全ゲノム解析, トランスクリプトーム解析

あるいは X 連鎖潜性 (XR) の X 連鎖無ガンマグロブリン血症での BTK 異常 (詳細は後述), X 連鎖重症複合型免疫不全症 (詳細は後述) の γ C 異常などは, 主にはタンパク質の欠失や機能低下によるものである。しかし, 近年では, 半量不全 (haploinsufficiency: HI), 優性阻害 (dominant negative: DN), 機能獲得 (gain of function: GOF) による IEI も数多く報告されている¹⁾。これらは片アレル異常の常染色体顕性遺伝 (AD) や孤発例として同定される。同じ遺伝子でも, さまざまな遺伝様式を示すものとして, 古典的には WAS (Wiskott-Aldrich syndrome, 免疫不全あり)⁸⁾, XLT (X-linked thrombocytopenia, 免疫不全なし)^{9~11)} と XLN (X-linked congenital neutropenia, 好中球減少や MDS¹²⁾ があげられるが, 近年では, IKZF1 異常症^{13,14)} や STAT1 異常症^{15~19)} があげられる。STAT1 は IFN- γ , IFN- α/β の刺激によりリン酸化されて活性化し, 各種抗菌活性をもつ遺伝子群の転写を誘導する²⁰⁾。STAT1 は, IFN- γ 刺激によりホモ二量体 (gamma-interferon activation factor: GAF) を形成し, 細胞内寄生菌の排除に働く遺伝子群の発現を誘導する。一方で IFN- α/β 刺激により, STAT2, IRF9 との三量体 (IFN-stimulated- γ -factor-3: ISGF3) を形成し, 抗ウイルス活性をもつ遺伝子群を誘導する。STAT1

の異常により発症する IEI には, さまざまな病原体に易感染性を示す AR-STAT1 完全欠損症, MSMD (メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症) をきたす AR-STAT1 部分欠損症, AD-STAT1 異常症と STAT1 機能獲得型変異 (STAT1-GOF) による CMCD (chronic mucocutaneous candidiasis disease; 慢性皮膚粘膜カンジダ症) の 4 病型が存在する。

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

複合免疫不全症は, T 細胞, B 細胞両者の機能低下による細胞性・液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 のなかで最多の原因が, X 染色体上の *IL2RG* 遺伝子異常による共通 γ 鎖 (common gamma chain: γ c) 欠損症である X 連鎖重症複合免疫不全症 (X-linked SCID: X-SCID)²¹⁾ である。 γ c の異常により T 細胞, NK 細胞は欠損または著減するが (<300/ μ L), B 細胞数は正常である。

米国での約 300 万人を対象とした新生児スクリーニングの結果, SCID の頻度は約 57,000 出生に 1 人と判明した²²⁾。また, そのうちの 10 例 (19.2%) が X-SCID であった (約 30 万出生に 1 人)。本邦においては, 愛知県での約 13 万人を対

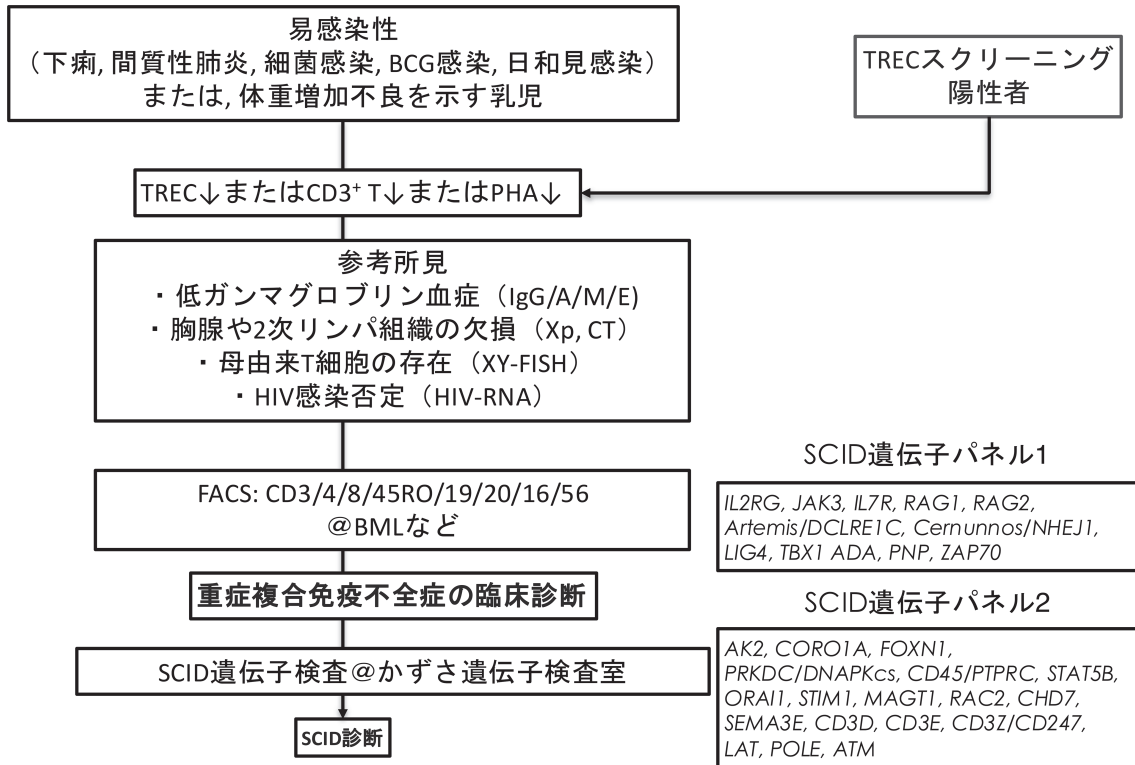


図1 SCIDにおける診断フローチャート

象とした新生児スクリーニングの結果, 2例の典型的SCIDが見つかり(約68,000出生に1例), そのうち1例がX-SCIDであった(約13万出生に1人)²³⁾. T細胞の遺伝子再構成時に産生されるT-cell receptor excision circles (TREC)と呼ばれる環状DNAを出生時の乾燥濾紙血を用いて定量することで, SCIDの新生児マススクリーニングが可能である^{24~26)}. 米国をはじめ実施されている国も増えてきており, 本邦でも多くの自治体で任意検査として開始され, 一部の自治体では国の実証事業が開始され, いずれ公費による新生児スクリーニングに格上げされることが望まれる.

IL2RGは当初IL-2受容体の構成タンパクとして同定されたが²⁷⁾, 1993年に連鎖解析によりXq13にあるIL2RG遺伝子がXSCIDの原因遺伝子として同定された^{28, 29)}. その後, 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判明し, γc と呼ばれるようになった³⁰⁾. IL2RG異常によるSCID

の発症には, γc を共通鎖として共有するそれら複数のサイトカイン受容体シグナルの異常が関与する. ヒトIL-7受容体 α 鎖欠損症(OMIM 146661)はT細胞欠損症をきたし³¹⁾, IL-15受容体 α 鎖欠損マウスではNK細胞の欠損をきたす³²⁾ことから, γc 欠損症の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. IL-2はT細胞, B細胞, NK細胞の活性化に重要なサイトカインであるため, γc 欠損症ではT・B・NK細胞の活性化障害もきたす. また, IL-4シグナルはIgEなどのクラススイッチに, IL-21シグナルはIgG1, IgAなどのクラススイッチに重要であり, IL-9シグナルはB細胞, 形質細胞の成熟に重要である.

細胞性免疫, 液性免疫両者の欠如による最重症型の免疫不全症であり, 新生児期~乳児期に致死的な重症・反復感染症(細菌, ウイルス, 真菌, BCG, Pneumocystis肺炎など)をきたす(図1).

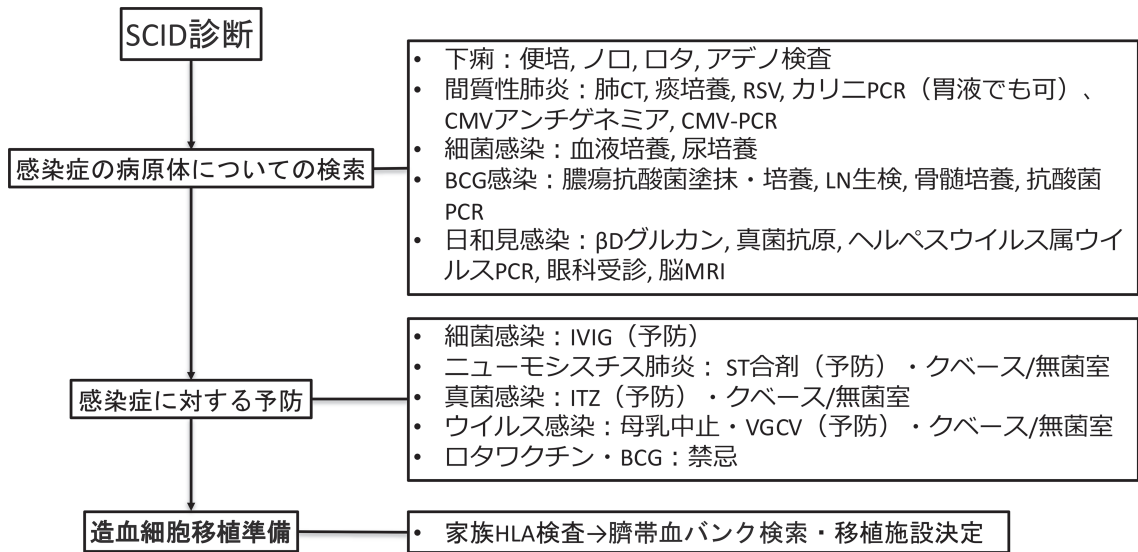


図2 SCIDにおける予防・治療フローチャート

また慢性感染症による気道・消化器症状，低栄養のため，発育・発達不全を呈する。T細胞欠如の結果，外来抗原への拒絶機能が喪失し，一部のSCIDで母親の末梢血由来のT細胞が経胎盤的に胎児に移行・生着する現象（transplacentally acquired maternal T-cell engraftment）がみられることがある。生着したT細胞はCD45RO⁺のメモリーT細胞であり，胸腺での教育を経ないため児にGVHD（移植片対宿主病）様症状を呈する場合がある（Omenn-like症候群³³）。また*IL2RG*やその他SCID原因遺伝子の機能残存型変異によるleaky SCID（あるいはatypical SCID）と呼ばれる，年長で発症する軽症例³⁴や，leakyなT細胞が自己反応性を示しGVHD症状をきたすOmenn症候群³⁵などの非典型例も少なからず存在する。こうした疾患をまとめて，遅発型複合免疫不全症（late-onset combined immunodeficiency：LOCID）と呼ぶ³⁶。

臨床経過からSCIDが疑われた際は，適格な診断を迅速に行うことが必要であり，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。日本免疫不全・自己炎症学会（JSIAD）（<https://jsiad.org/>）の連携施設への速やかな紹介受診に加え，症例相談などを活用してほしい。診断後すぐに感染の有無，病原体の検索

および免疫グロブリン製剤投与，母乳の中止を含む感染症の予防・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細胞移植（骨髓移植，臍帯血移植）を行うべきである。新生児スクリーニングで発見された場合や，家族歴があった場合で，新生児期に診断された場合も，感染症の有無についての検索と感染症の予防，造血細胞移植の準備を行う（図2）。本邦におけるレビューでは，造血細胞移植を受けたX-SCID/JAK3症例58例の移植後10年生存率は70%程度であった³⁷。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³⁸，現在の予後はさらに改善していることが期待される。

III. X連鎖無ガンマグロブリン血症（X-linked agammaglobulinemia：XLA）

XLAはB細胞の初期分化に関わる原因遺伝子BTKに変異を認め，B細胞欠損症（B cell deficiency：BCD）と免疫グロブリン産生低下による易感染性を呈する³⁹⁻⁴¹。治療の基本は免疫グロブリンの定期補充であり，重篤な細菌感染症，慢性肺疾患，気管支拡張症の発生率を低下させるため早期加療が重要である^{42,43}。

本邦のXLAの2001年の検討では，診断時年齢

の中央値は4歳であり、学童期や思春期の重症細菌感染症を契機に診断される症例や成人期以降に診断される症例も少なくなかった⁴⁴⁾。家族歴を有する患者は家族歴がない患者よりも早期に診断される傾向がある。しかしながら、本邦においては家族歴を有する症例は約3分の1にすぎない^{44, 45)}。米国においては2006年の報告でXLAの診断時年齢の平均年齢は家族歴を有する症例は2.59歳、家族歴を有さない症例は5.37歳、家族歴を有する割合は41%であった⁴⁵⁾。2023年に米国のthe United States Immunodeficiency Network (USIDNET) から報告された240例を対象とした研究では、診断時年齢の中央値は2歳であった⁴⁶⁾。20年前と比較すると、XLAの早期診断および加療が行われていたが、家族歴の有無を比較すると、家族歴を有さない症例ではいまだに診断が遅れ、その結果、免疫グロブリン補充療法の開始も遅れる傾向を認めた。

感染症の罹患状況はXLA患者の臓器障害や死亡率に影響を及ぼすことが知られている⁴⁵⁾。XLAの診断前に経験する感染症の頻度に関して、USIDNETの研究では、肺炎(56.2%)、副鼻腔炎(54.6%)、中耳炎(54.2%)、皮膚感染症(29.2%)、結膜炎(25%)、膿瘍(10%)、血流感染症(7.5%)、敗血症(2.5%)、日和見感染症(8.3%)と報告されている⁴⁶⁾。死亡原因が判明している症例の多くは感染症に起因しており、特に下気道感染症の反復によって生じる慢性呼吸器疾患や急性呼吸器疾患と死亡率は関連する^{47, 48)}。気管支拡張症は一度生じると不可逆的である可能性が高いため、5歳以前にIVIg療法を行うことでその発症を防ぐ可能性があり、早期診断が必要である⁴³⁾。

TRECと同様にB細胞受容体である免疫グロブリンの軽鎖(κ 鎖)の遺伝子再構成断片(Kappa-deleting recombination excision circles: KREC)は、B細胞の新生能を評価することが可能であり、XLAを含むBCDの早期発見に寄与すると考えられる^{49, 50)}。近年本邦では、複数の自治体でPIDに対して新生児スクリーニングが開始されており、2024年1月時点で37都道府県に達している(<https://www.jsms.gr.jp/contents/04-02.html>)。

さらに、令和5年度のこども家庭庁補正予算により、公費による拡大新生児スクリーニング実証事業が開始された。このような新生児スクリーニングにより家族歴がない無症状例のXLAを早期に診断することが可能となり、適切な感染症予防を早期に行うことで予後の向上が期待される。今後はJSIADのPIDJ2(primary immunodeficiency database in Japan ver.2)レジストリを用いた大規模調査により、現代日本における実態調査を行う予定である。

IV. IEIにおける診療体制の整備

2008年から約10年間にわたり、症例の相談先としてPIDJを厚労省調査研究班、理化学研究所、かずさDNA研究所の共同研究として運営を開始した。この仕組みにより、紹介率は徐々に上昇し、累積登録数は5,000例となった。成人患者が40%を占めているのも特筆すべき点であり、移行期医療だけではなく、遺伝性疾患であるIEIが成人で発見される例があることが成人診療科において定着してきているところである。紹介のあった患者のうち、2,869例(64%)に遺伝子解析が施行され、28%(804例)に89の遺伝子異常が同定された⁵¹⁾。この時点での主な遺伝子解析法は、キャピラリー式のサンガー法であり、原因不明の例にはNGS解析を行っていなかった。現在では、IEIに対する遺伝子検査が保険収載となり、かずさ遺伝子検査室で独自の解析アルゴリズムにより、gnomAD、iJGVD(東北メガバンクデータ)に確認したうえで、ClinVar、HGMD(ヒト遺伝子変異データベース)と照らし合わせ、既知あるいは未知のまれなバリエーションである場合には報告をしてくれる。その際には、2017年に設立したJSIADの専門会委員が輪番で報告書にコメントをし、ほかの委員がそれに対してさらにコメントをしたり、文言を修正したりすることでon the job trainingを行いつつ、できるだけ受け取った主治医や遺伝カウンセリングを行う臨床遺伝専門医や遺伝カウンセラーが困らないように構築している。PIDJ ver.1の成果を受けて、現在はPIDJ ver.2(PIDJ2)が発足し、難病プラットフォーム研究の一つとして、全国の施設と連携し、

集まった臨床データおよびゲノムデータを解析することで、より良い診断法、治療法の開発に活用することを目的としている。また、難病に隠れている IEI の診断にもつながることが可能になると考えられる。

おわりに

IEI は、感染症にとどまらず、自己免疫、自己炎症、アレルギー、悪性腫瘍などと関連するため、診断にあたっては幅広い視野が大切である。SCID や XLA など重症度が高い疾患では、早期診断と早期治療が重要であり、新生児への TREC/KREC スクリーニングが普及してきている。また、責任遺伝子を同定するうえで次世代シーケンサーが大きな役割を果たしてきたが、臨床症状を丁寧に診察すること、家族歴をしっかりと聴取すること、フローサイトメトリー解析は診断において重要である。IEI 研究から、責任遺伝子産物の機能、タンパク質の機能ドメイン、タンパク質複合体としての機能が明らかになり、ヒトの免疫や病原体に対する感染防御のしくみ自体が明らかになり、基礎免疫研究の進化にも大きく貢献している。これからは、世界をリードしてきた本邦の基礎免疫研究とヒト免疫研究の連携が進む時代となることが予想される。

文 献

- 1) Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al : Human Inborn Errors of Immunity : 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* 42 : 1473-1507, 2022
- 2) Notarangelo LD, Bacchetta R, Casanova JL, et al : Human inborn errors of immunity : An expanding universe. *Sci Immunol* 5 : eabb1662, 2020
- 3) Arredondo-Vega FX, Santisteban I, Daniels S, et al : Adenosine deaminase deficiency : genotype-phenotype correlations based on expressed activity of 29 mutant alleles. *Am J Hum Genet* 63 : 1049-1059, 1998
- 4) Hirschhorn R, Martiniuk F, Rosen FS : Adenosine deaminase activity in normal tissues and tissues from a child with severe combined immunodeficiency and adenosine deaminase deficiency. *Clin Immunol Immunopathol* 9 : 287-292, 1978
- 5) Nowak-Wegrzyn A, Crawford TO, Winkelstein JA, et al : Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia. *J Pediatr* 144 : 505-511, 2004
- 6) Bruton OC : Agammaglobulinemia. *Pediatrics* 9 : 722-728, 1952
- 7) Noguchi M, Yi H, Rosenblatt HM, et al : Interleukin-2 receptor gamma chain mutation results in X-linked severe combined immunodeficiency in humans. *Cell* 73 : 147-157, 1993
- 8) Driessen GJ, Ijspeert H, Weemaes CMR, et al : Antibody deficiency in patients with ataxia telangiectasia is caused by disturbed B- and T-cell homeostasis and reduced immune repertoire diversity. *J Allergy Clin Immunol* 131 : 1367-1375, 2013
- 9) Beel K, Cotter MM, Blatny J, et al : A large kindred with X-linked neutropenia with an I294T mutation of the Wiskott-Aldrich syndrome gene. *Br J Haematol* 144 : 120-126, 2009
- 10) Notarangelo LD, Mazza C, Giliani S, et al : Missense mutations of the WASP gene cause intermittent X-linked thrombocytopenia. *Blood* 99 : 2268-2269, 2002
- 11) Albert MH, Bittner TC, Nonoyama S, et al : X-linked thrombocytopenia (XLT) due to WAS mutations : clinical characteristics, long-term outcome, and treatment options. *Blood* 115 : 3231-3238, 2010
- 12) Devriendt K, Kim AS, Mathijs G, et al : Constitutively activating mutation in WASP causes X-linked severe congenital neutropenia. *Nat Genet* 27 : 313-317, 2001
- 13) Kuehn HS, Boisson B, Cunningham-Rundles C, et al : Loss of B Cells in patients with heterozygous mutations in IKAROS. *N Engl J Med* 374 : 1032-1043, 2016
- 14) Kuehn HS, Boast B, Rosenzweig SD : Inborn errors of human IKAROS : LOF and GOF variants associated with primary immunodeficiency. *Clin Exp Immunol* 212 : 129-136, 2023
- 15) Dupuis S, Jouanguy E, Al-Hajjar S, et al :

- Impaired response to interferon-alpha/beta and lethal viral disease in human STAT1 deficiency. *Nat Genet* 33 : 388-391, 2003
- 16) Dupuis S, Dargemont C, Fieschi C, et al : Impairment of mycobacterial but not viral immunity by a germline human STAT1 mutation. *Science* 293 : 300-303, 2001
 - 17) Liu L, Okada S, Kong XF, et al : Gain-of-function human STAT1 mutations impair IL-17 immunity and underlie chronic mucocutaneous candidiasis. *J Exp Med* 208 : 1635-1648, 2011
 - 18) Le Voyer T, Sakata S, Tsumura M, et al : Genetic, immunological, and clinical features of 32 patients with autosomal recessive STAT1 deficiency. *J Immunol* 207 : 133-152, 2021
 - 19) Okada S, Asano T, Moriya K, et al : Human STAT1 Gain-of-Function Heterozygous Mutations : Chronic Mucocutaneous Candidiasis and Type I Interferonopathy. *J Clin Immunol* 40 : 1065-1081, 2020
 - 20) Casanova JL, Holland SM, Notarangelo LD : Inborn errors of human JAKs and STATs. *Immunity* 36 : 515-528, 2012
 - 21) Rosen FS, Gotoff SP, Craig JM, et al : Further observations on the Swiss type of agammaglobulinemia (alymphocytosis). The effect of syngeneic bone-marrow cells. *New Eng J Med* 274 : 18-21, 1966
 - 22) Kwan A, Abraham RS, Currier R, et al : Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA* 312 : 729-738, 2014
 - 23) Wakamatsu M, Kojima D, Muramatsu H, et al : TREC/KREC Newborn Screening followed by Next-Generation Sequencing for Severe Combined Immunodeficiency in Japan. *J Clin Immunol* 42 : 1696-1707, 2022
 - 24) Chan K, Puck JM : Development of population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 115 : 391-398, 2005
 - 25) Morinishi Y, Imai K, Nakagawa N, et al : Identification of severe combined immunodeficiency by T-cell receptor excision circles quantification using neonatal Guthrie cards. *J Pediatr* 155 : 829-833, 2009
 - 26) Puck JM : Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency and T-cell Lymphopenia. *Immunol Rev* 287 : 241-252, 2019
 - 27) Takeshita T, Asao H, Ohtani K, et al : Cloning of the gamma chain of the human IL-2 receptor. *Science* 257 : 379-382, 1992
 - 28) Noguchi M, Yi H, Rosenblatt HM, et al : Interleukin-2 receptor gamma chain mutation results in X-linked severe combined immunodeficiency in humans. *Cell* 73 : 147-157, 1993
 - 29) Puck JM, Deschênes SM, Porter JC, et al : The interleukin-2 receptor gamma chain maps to Xq13.1 and is mutated in X-linked severe combined immunodeficiency, SCIDX1. *Hum Mol Genet* 2 : 1099-1104, 1993
 - 30) 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* 14 : 179-205, 1996
 - 31) Puel A, Ziegler SF, Buckley RH, et al : Defective IL7R expression in T(-)B(+)NK(+) severe combined immunodeficiency. *Nat Genet* 20 : 394-397, 1998
 - 32) Lodolce JP, Boone DL, Chai S, et al : IL-15 receptor maintains lymphoid homeostasis by supporting lymphocyte homing and proliferation. *Immunity* 9 : 669-676, 1998
 - 33) Müller SM, Ege M, Pottharst A, et al : Transplacentally acquired maternal T lymphocytes in severe combined immunodeficiency : a study of 121 patients. *Blood* 98 : 1847-1851, 2001
 - 34) Felgentreff K, Perez-Becker R, Speckmann C, et al : Clinical and immunological manifestations of patients with atypical severe combined immunodeficiency. *Clin Immunol* 141 : 73-82, 2011
 - 35) Wada T, Yasui M, Toma T, et al : Detection of T lymphocytes with a second-site mutation in skin lesions of atypical X-linked severe combined immunodeficiency mimicking Omenn syndrome. *Blood* 112 : 1872-1875, 2008
 - 36) Malphettes M, Gérard L, Carmagnat M, et al : Late-onset combined immune deficiency : a subset of common variable immunodeficiency with severe T cell defect. *Clin Infect Dis* 49 : 1329-1338, 2009

- 37) Nishimura A, Aoki Y, Ishiwata Y, et al : Hematopoietic Cell Transplantation with Reduced Intensity Conditioning Using Fludarabine/Busulfan or Fludarabine/Melphalan for Primary Immunodeficiency Diseases. *J Clin Immunol* 41 : 944-957, 2021
- 38) Miyamoto S, Umeda K, Kurata M, et al : Hematopoietic Cell Transplantation for Severe Combined Immunodeficiency Patients : a Japanese Retrospective Study. *J Clin Immunol* 41 : 1865-1877, 2021
- 39) Bruton OC : Agammaglobulinemia. *Pediatrics* 9 : 722-728, 1952
- 40) Tsukada S, Saffran DC, Rawlings DJ, et al : Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in human X-linked agammaglobulinemia. *Cell* 72 : 279-290, 1993
- 41) 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* 91 : 595-602, 1998
- 42) Quartier P, Debré M, De Blic J, et al : Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement therapy in childhood agammaglobulinemia : a retrospective survey of 31 patients. *J Pediatr* 134 : 589-596, 1999
- 43) Liese JG, Wintergerst U, Tympner KD, et al : High- vs low-dose immunoglobulin therapy in the long-term treatment of X-linked agammaglobulinemia. *Am J Dis Child* 146 : 335-339, 1992
- 44) 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* 108 : 1012-1020, 2001
- 45) Winkelstein JA, Marino MC, Lederman HM, et al : X-linked agammaglobulinemia : report on a United States registry of 201 patients. *Medicine* 85 : 193-202, 2006
- 46) Hernandez-Trujillo V, Zhou C, Scalchunes C, et al : A Registry Study of 240 Patients with X-Linked Agammaglobulinemia Living in the USA. *J Clin Immunol* 43 : 1468-1477, 2023
- 47) Lougaris V, Soresina A, Baronio M, et al : Long-term follow-up of 168 patients with X-linked agammaglobulinemia reveals increased morbidity and mortality. *J Allergy Clin Immunol* 146 : 429-437, 2020
- 48) O'Toole D, Groth D, Wright H, et al : X-Linked Agammaglobulinemia : Infection Frequency and Infection-Related Mortality in the USIDNET Registry. *J Clin Immunol* 42 : 827-836, 2022
- 49) van Zelm MC, Szczepanski T, van der Burg M, et al : Replication history of B lymphocytes reveals homeostatic proliferation and extensive antigen-induced B cell expansion. *J Exp Med* 204 : 645-655, 2007
- 50) Nakagawa N, Imai K, Kanegane H, et al : Quantification of κ -deleting recombination excision circles in Guthrie cards for the identification of early B-cell maturation defects. *J Allergy Clin Immunol* 128 : 223-225, e2, 2011
- 51) Mitsui-Sekinaka K, Sekinaka Y, Endo A, et al : The Primary Immunodeficiency Database in Japan. *Front Immunol* 12 : 805766, 2022

(受付 : 2025 年 1 月 8 日, 受理 : 2025 年 1 月 8 日)

* * *