

Case 27-2013: A 6.5-Month-Old Boy with Fever, Rash, and Cytopenias

(New England Journal of Medicine 2013 August 29; 369(9): 853-863.)

【検査】

腹部エコー →脾腫  
骨髄穿刺 →細胞過多、腫瘍の骨髄浸潤を除外  
フローサイトメトリー →Double-negative T cells の増加  
遺伝子検査 →FAS 遺伝子の変異

【診断】

自己免疫性リンパ球増殖症候群(ALPS-FAS)

・血球減少症

→単独 or 多系統

→産生低下 or 寿命短縮

産生低下

造血機能に関わる遺伝子の欠損

感染症による骨髄抑制

骨髄占拠病変

寿命短縮

感染症(敗血症など)

機械的な破壊(弁膜症、微小血管障害など)

自己免疫疾患

・特発性血小板減少性紫斑病 ITP: Idiopathic Thrombocytopenic Purpura

<http://www.nanbyou.or.jp/entry/303>

小児では 1~6 歳が多い。乳児は約 10%。

抗 D グロブリンの投与で一時的に血小板数の改善を認めた。

・溶血性貧血

抗 D グロブリンの投与で Hb は約 1g/dL 下がるが、本例では 2.2g/dL 減少および網赤血球の増加を認めた。

抗 D グロブリン投与 3 か月後でも軽度の貧血、網赤血球増加、Coombs 試験(+)を認めた。

・分類不能型免疫不全症 CVID: Common Variable Immunodeficiency

[http://www.emeneki.com/knowledge/antibody\\_production/detail04.html](http://www.emeneki.com/knowledge/antibody_production/detail04.html)

[http://www.emeneki.com/knowledge/antibody\\_production/detail05.html](http://www.emeneki.com/knowledge/antibody_production/detail05.html)

<http://www.nanbyou.or.jp/entry/2307>

2つ以上のアイソタイプで免疫グロブリンの減少を認める。

除外診断による。

約 20%の症例で自己免疫疾患(ITP、AIHA など)を合併する。

Evans 症候群では 2 系統のみの血球減少が典型的であるが、本症例では 3 系統の血球減少を認める。

本症例では頻回の細菌感染症の既往がない、免疫グロブリン濃度・機能が保たれている点が合わない。

・自己免疫性リンパ球増殖症候群 ALPS: Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome

<http://www.nanbyou.or.jp/entry/2231>

[http://www.emeneki.com/knowledge/immunity\\_coordination/detail02.html](http://www.emeneki.com/knowledge/immunity_coordination/detail02.html)

常染色体優性遺伝。全世界で約 400 例。

FAS などの遺伝子異常により、リンパ球のアポトーシスによる細胞死が障害され、不適切なリンパ球増殖が起こることが原因と考えられている。

Evans 症候群のおよそ半数が ALPS を合併している。

本症例のように診断時に自己免疫性血球減少を認めるのは典型的ではない。

・ALPS の診断基準

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いる場合

CD3+TCR $\alpha\beta$ +CD4 $\cdot$ CD8 $\cdot$ 細胞 (DNT;double negative T) 細胞が増加 (リンパ球の 1,5%以上、あるいは CD3+細胞の 2,5%以上)

補助項目

一次項目

- 1.アポトーシスの障害 (2つの異なる方法で証明)
- 2.FAS、FASLG あるいは CASP10 遺伝子変異を証明

二次項目

- 1.血漿 sFAS(>200pg/ml)、血漿 IL-10(>20pg/ml)、血清あるいは血漿ビタミン B12(>1500ng/L)あるいは血漿 IL-18(>500pg/ml)の増加

2.熟練した血液病理学者による典型的免疫組織学的所見

3.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）あるいは多クローン性 IgG 増加

4.自己免疫の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  
必須項目を両方とも満たし、一次補助項目の1つを満たせば「診断確定」とする。  
必須項目を満たして二次補助項目の1つを満たした場合は「診断疑い」とする。

・原発性免疫不全症を疑う 10 の徴候(厚生労働省原発性免疫不全症候群調査班)

- ① 乳児で呼吸器・消化器感染症を繰り返し、体重増加不良や発育不良が見られる。
- ② 1年に2回以上肺炎にかかる。
- ③ 気管支拡張症を発症する。
- ④ 2回以上、髄膜炎、骨髄炎、蜂窩織炎、敗血症や、皮下膿瘍、臓器内膿瘍などの深部感染症にかかる。
- ⑤ 抗菌薬を服用しても2か月以上感染症が治癒しない。
- ⑥ 重症副鼻腔炎を繰り返す。
- ⑦ 1年に4回以上、中耳炎にかかる。
- ⑧ 1歳以降に、持続性の鵝口瘡、皮膚真菌症、重度・広範な疣贅(いぼ)が見られる。
- ⑨ BCGによる重症副反応(骨髄炎など)、単純ヘルペスウイルスによる脳炎、髄膜炎菌による髄膜炎、EBウイルスによる重症血球貪食症候群に罹患したことがある。
- ⑩ 家族が乳幼児期に感染症で死亡するなど、原発性免疫不全症候群を疑う家族歴がある。

これらの所見のうち1つ以上当てはまる場合は、原発性免疫不全症の可能性がないか専門の医師に相談して下さい。この中で、乳児期早期に発症することの多い重症複合免疫不全症は緊急に治療が必要です。