

# 小児科診療 UP-to-DATE

2018年9月26日放送

## 免疫不全関連腸炎の診断と治療

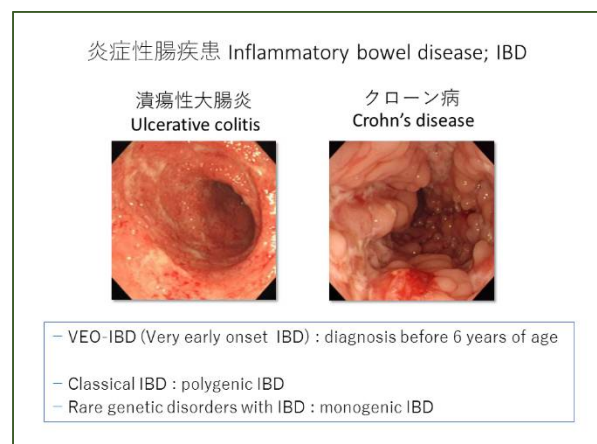
宮城県立こども病院 消化器科  
科長 虻川 大樹

### 小児の IBD

小児期に発症する炎症性腸疾患（IBD）患者は年々増えており、患者全体の約20～25%は小児期もしくは思春期に発症すると言われています。中でも6歳までに診断される超早期発症型炎症性腸疾患（very early onset IBD：VEO-IBD）では、潰瘍性大腸炎やクローン病の診断基準にあてはまらない症例や、通常のIBD治療に抵抗性の経過をたどる症例が少なくありません。

### IBD と免疫

IBDの病因・病態には免疫学的な要因と環境因子が関与すると言われていますが、明らかなメカニズムはいまだ不明です。成人ではこれまでに200以上のIBD発症に関与する遺伝子座が報告され、その多くは腸管の免疫機構に関わる遺伝子ですが、これらひとつひとつの役割は決して大きくはなく、IBDは典型的な多因子疾患とされています。



### 原発性免疫不全症候群と Monogenic IBD

一方、原発性免疫不全症候群は免疫機構に関わる遺伝子異常によって生じる疾患群です。200以

上の遺伝的背景が明らかとなっており、1,000～10,000 人に 1 人の発症頻度といわれています。原発性免疫不全症の一部に腸炎症状を伴うことが知られていましたが、昨今の遺伝子診断技術の進歩に伴い、これまで IBD と診断されてきた小児の中で、原発性免疫不全症と診断される患者が増えてきました。これら単一遺伝子疾患としての IBD (すなわち Monogenic IBD) は、6 歳未満で診断される患者が多いことから、とくに VEO-IBD では積極的に Monogenic IBD を疑って診断と治療を進める必要があります。

メカニズム	疾患	遺伝子	遺伝形式	消化管病変
腸管上皮の異常	X連鎖無汗性外胚葉形成異常症 (NEMO異常症)	IKBKG	X	小腸大腸
	TTC7A欠損症	TTC7A	AR	小腸大腸
	表皮小疱症	COL7A1	AR	小腸大腸
	Kindler症候群	FERMT1	AR	大腸
	ADAM17欠損症	ADAM17	AR	小腸大腸
食細胞の機能異常	家族性下痢症	GUCY2C	AD	小腸大腸
	慢性肉芽腫症	CYBB, CYBA, NCF1, NCF2, NCF4	X/AR	小腸大腸
	先天性好中球減少症	SLC37A4, G6PC3	AR	小腸大腸
	白血球接着不全症	ITGB2	AR	小腸大腸
免疫調節障害に伴う過剰炎症と自己炎症性疾患	種痘瘻1b型	SLC37A4	AR	小腸大腸
	メバロン酸キナーゼ欠損症 (XIAP欠損症)	MVK	AR	小腸大腸
	X連鎖リンパ増殖症候群2型	XIAP	X	小腸大腸
	家族性地中海熱	MEFV	AR	大腸
	A20ハプロ不全症	TNFAIP3	AR	小腸大腸
T細胞/B細胞の統合異常	血球貪食性リンパ組織球症	STXBP2	AR	小腸大腸
	Wiscott-Aldrich症候群	WASP	X	大腸
	高IgM症候群	AICDA	AR	小腸大腸
	無ガンマグロブリン血症 Omenn症候群	BTK, PIK3R1, DCLRE1C	X/AR	大腸
制御性T細胞とIL-10の異常	IL-10シグナル欠損	IL10, IL10RA, IL10RB	AR	小腸大腸
	IFEX症候群	FOXP3	X	小腸大腸

(新井 隆夫: IBD Research 2018; 12:104-111より引用改変)

### Monogenic IBD の病態別分類

Monogenic IBD は、腸管免疫のホメオスタシスに異常を来す機序によって、腸管上皮の異常、食細胞の機能異常、過剰な炎症と自己炎症、T細胞/B細胞の異常、免疫調節障害の5つに大きく分けられます。

#### 1)腸管上皮の異常

腸管上皮のバリア機能に異常をきたす疾患のひとつに、X連鎖無汗性外胚葉形成異常症があります。NEMO 蛋白の異常によって NF-κB の活性化に障害が生じ、非定型抗酸菌による重症感染症、外胚葉形成不全による歯牙形成不全、粗な頭髪、発汗低下などの症状のほか、腸管上皮のアポトーシスを生じ、5人に1人の割合で腸炎を発症します。

#### 2)食細胞の機能異常

好中球など食細胞の機能に関与する遺伝子の変異は、IBD 様の腸炎を起こしやすくすることが知られています。慢性肉芽腫症は、NADPH オキシダーゼの異常により食細胞の活性酸素産生能が低下し、一般細菌や真菌に対し易感染性を示します。40%近くの患者でクローン病様の腸炎が生じ、肛門周囲膿瘍や口内炎など IBD に類似した症状も合併します。

#### 3)免疫調節障害に伴う過剰炎症と自己炎症性疾患

免疫調節障害に伴う過剰炎症や自己炎症性疾患においても、炎症やアポトーシスを誘導するカスパーゼの発現に関与する遺伝子異常と腸炎との関連が示されています。

X連鎖リンパ増殖症候群2型では、アポトーシス阻害分子である XIAP の欠損により、EB ウイルス感染に伴う血球貪食性リンパ組織球症を発症しやすくなるほか、22%の患者で治療抵抗性のクローン病様腸炎を発症します。

家族性地中海熱は周期性発熱と漿膜炎に伴う腹痛を特徴とする遺伝性自己炎症性疾患です。近年、大腸や小腸などに多彩な病変を有する症例が報告されており、成人領域でも IBD と鑑別すべき疾患として注目されています。

A20 ハプロ不全症は、TNFAIP3 遺伝子のヘテロ接合性変異により A20 の半量が喪失すること

で、TNF $\alpha$ シグナル伝達の異常が起こり、種々の炎症性サイトカインが過剰産生され、腸管の潰瘍性病変を含む多彩な病態が惹起されます。若年発症のベーチェット病患者の多くがこの遺伝子変異を有していることが報告されています。

#### 4) T細胞/B細胞の複合異常

獲得免疫系の異常を呈する患者においても IBD 様腸炎を呈することが少なくありません。Wiskott-Aldrich 症候群は、T細胞受容体シグナル伝達系を担う WASP 蛋白の異常による疾患で、通常男児に発症します。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、9%の患者で乳幼児期に IBD 様腸炎を発症します。B細胞の欠損では、分類不能型免疫不全症や無ガンマグロブリン血症などで腸炎の合併が知られています。

#### 5) 制御性 T細胞と IL-10 の異常

制御性 T細胞に由来する IL-10 は強い抗炎症作用を有し、腸管免疫のホメオスタシスに重要な役割を担っています。IL-10 の機能欠損や IL-10 受容体の異常では、生後数か月で重度の肛門周囲病変と毛嚢炎を伴う VEO-IBD を発症することが報告されています。

また、制御性 T細胞の分化に必要な転写因子 FOXP3 の遺伝子変異によって、IPEX 症候群を発症します。免疫寛容が破綻し、1型糖尿病などの内分泌異常、自己免疫性溶血性貧血とともに難治性の腸炎を生じます。

### Monogenic IBD と診断することの意義

Monogenic IBD は疾患活動性が高く、致死的な経過をとるものもある一方で、診断を基にした適切な治療により治癒に至る疾患もあります。とくに、IL-10 異常症、IPEX 症候群、Wiskott-Aldrich 症候群、XIAP 欠損症などは通常の IBD 治療に抵抗性で予後不良ですが、造血幹細胞移植により完治する可能性があります。

また、疾患の原因遺伝子を同定し、発現蛋白の機能解析をすることにより、疾患メカニズムが解明され、特異的な生物学的製剤などによる新たな治療法の開発につながることを期待されます。さらに、正しい診断をもとに感染症や腸管外病変などの合併症を予測することが可能となります。そのため、原発性免疫不全症を中心とした Monogenic IBD の患者を適切に診断していくことが、小児 IBD の診療において重要となっています。

### Monogenic IBD の診断と治療

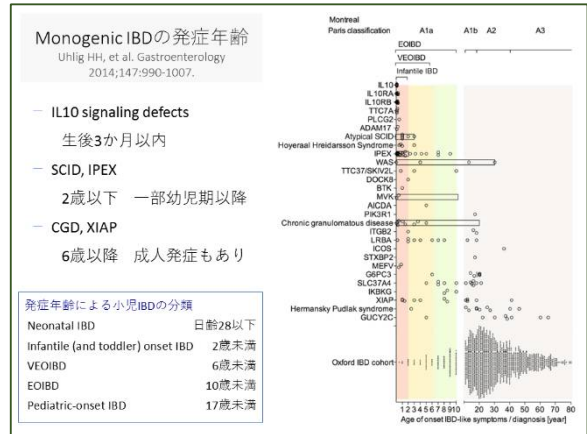
Monogenic IBD を疑うべき臨床像として、若年発症であることが最も重要です。IL-10 異常症、Wiskott-Aldrich 症候群は乳児早期に腸炎を併発します。IPEX 症候群も 2 歳以下の乳幼児に IBD 様腸炎を発症しますが、一部幼児期以降でも発症します。一方、慢性肉芽腫症や XIAP 欠損症は 6 歳以降の発症が多く、中には成人発症例もあるため注意が必要です。近親者における IBD もしくは免疫疾患の有無も重要です。

内視鏡所見や病理所見が非典型的な場合や、栄養療法、ステロイドおよび生物学製剤による標

### Monogenic IBDを疑うべき臨床像

- 若年発症のIBD
- 複数のIBD家族歴
- 成長障害
- 通常の治療への抵抗性
- 内分泌学的異常
- 繰り返す感染症、不明熱
- 高度の肛門病変
- マクロファージ活性化症候群(MAS)、血球貪食性リンパ組織球症(HLH)
- 小腸閉塞・閉鎖
- 皮膚病変、歯の異常、毛髪の異常
- 若年性の腫瘍発生

(Uhlirg HH, et al: Gastroenterology 2014;147:990-1007)



準的治療に抵抗性を示す場合も、Monogenic IBDを疑う必要があります。

他に皮膚病変、歯や毛髪の異常、高度の肛門病変、内分泌疾患の合併、若年での腫瘍発生、血球貪食症候群の併発や、繰り返す感染症、まれな感染症への罹患も、Monogenic IBDを疑うきっかけとなります。

原発性免疫不全症を疑う患者では、血算・白血球分画を再評価し、好中球減少、リンパ球減少、血小板減少等に注意を払います。フローサイトメトリーによるリンパ球サブセット、好中球活性酵素産生能、免疫グロブリン測定も行います。

確定診断は遺伝子解析によりますが、従来の方法では費用と時間がかかるため、近年では次世代シーケンサによる遺伝的スクリーニングを行ってから機能解析を行う手法にかわりつつあります。候補遺伝子と疾患の原因となる変異を同定してパネルを作成し、全エクソーム解析においてこれらの遺伝子をまとめてスクリーニングすることで診断に至ります。

これまで多くの遺伝性疾患の遺伝子解析は研究費により行われてきましたが、近年保険適用が徐々に拡大されてきました。公益財団法人かずさDNA研究所は、2006年から希少疾患の遺伝学的検査を実施してきましたが、2017年から衛生検査所として原発性免疫不全症候群や自己炎症疾患に関するパネル解析などの多数の保険収載された遺伝子検査の受け入れを開始しています。今後、Monogenic IBDの診断が保険診療として積極的に行われることで、IBDの診断アルゴリズムや治療戦略の見直しが必要となるものと思われれます。

#### 原発性免疫不全症候群および自己炎症疾患の遺伝子解析パネル

(公益財団法人かずさDNA研究所 遺伝子検査室、2018年9月現在)

診断対象疾患	検査名	遺伝子検査項目	遺伝子パネル検査項目
原発性免疫不全症候群	AGS遺伝子検査	ASH1, DOXA, BCL6, IFN1, PDL1, RFX5, SH2B3, SH2B2, SH2B1, RAB28, RAB29, TRAF1, TRAF2, TRAF3, TRAF6, TRAF7, TRAF8, TRAF9, TRAF10, TRAF11, TRAF12, TRAF13, TRAF14, TRAF15, TRAF16, TRAF17, TRAF18, TRAF19, TRAF20, TRAF21, TRAF22, TRAF23, TRAF24, TRAF25, TRAF26, TRAF27, TRAF28, TRAF29, TRAF30, TRAF31, TRAF32, TRAF33, TRAF34, TRAF35, TRAF36, TRAF37, TRAF38, TRAF39, TRAF40, TRAF41, TRAF42, TRAF43, TRAF44, TRAF45, TRAF46, TRAF47, TRAF48, TRAF49, TRAF50, TRAF51, TRAF52, TRAF53, TRAF54, TRAF55, TRAF56, TRAF57, TRAF58, TRAF59, TRAF60, TRAF61, TRAF62, TRAF63, TRAF64, TRAF65, TRAF66, TRAF67, TRAF68, TRAF69, TRAF70, TRAF71, TRAF72, TRAF73, TRAF74, TRAF75, TRAF76, TRAF77, TRAF78, TRAF79, TRAF80, TRAF81, TRAF82, TRAF83, TRAF84, TRAF85, TRAF86, TRAF87, TRAF88, TRAF89, TRAF90, TRAF91, TRAF92, TRAF93, TRAF94, TRAF95, TRAF96, TRAF97, TRAF98, TRAF99, TRAF100	none
原発性免疫不全症候群	HLH/MAS関連遺伝子検査	IRF8, MYD88	none
原発性免疫不全症候群	肥満症/高尿酸血症/リンパ球減少症関連遺伝子検査	AP3B1, BLOC1B1, PDI, PDI2, SH2B3, SH2B2, SH2B1, SKI1, STXBP2, UNC119B, KIF3B, KIF3C, KIF3D, KIF3E, KIF3F, KIF3G, KIF3H, KIF3I, KIF3J, KIF3K, KIF3L, KIF3M, KIF3N, KIF3O, KIF3P, KIF3Q, KIF3R, KIF3S, KIF3T, KIF3U, KIF3V, KIF3W, KIF3X, KIF3Y, KIF3Z, KIF3AA, KIF3AB, KIF3AC, KIF3AD, KIF3AE, KIF3AF, KIF3AG, KIF3AH, KIF3AI, KIF3AJ, KIF3AK, KIF3AL, KIF3AM, KIF3AN, KIF3AO, KIF3AP, KIF3AQ, KIF3AR, KIF3AS, KIF3AT, KIF3AU, KIF3AV, KIF3AW, KIF3AX, KIF3AY, KIF3AZ, KIF3BA, KIF3BB, KIF3BC, KIF3BD, KIF3BE, KIF3BF, KIF3BG, KIF3BH, KIF3BI, KIF3BJ, KIF3BK, KIF3BL, KIF3BM, KIF3BN, KIF3BO, KIF3BP, KIF3BQ, KIF3BR, KIF3BS, KIF3BT, KIF3BU, KIF3BV, KIF3BW, KIF3BX, KIF3BY, KIF3BZ, KIF3CA, KIF3CB, KIF3CC, KIF3CD, KIF3CE, KIF3CF, KIF3CG, KIF3CH, KIF3CI, KIF3CJ, KIF3CK, KIF3CL, KIF3CM, KIF3CN, KIF3CO, KIF3CP, KIF3CQ, KIF3CR, KIF3CS, KIF3CT, KIF3CU, KIF3CV, KIF3CW, KIF3CX, KIF3CY, KIF3CZ, KIF3DA, KIF3DB, KIF3DC, KIF3DD, KIF3DE, KIF3DF, KIF3DG, KIF3DH, KIF3DI, KIF3DJ, KIF3DK, KIF3DL, KIF3DM, KIF3DN, KIF3DO, KIF3DP, KIF3DQ, KIF3DR, KIF3DS, KIF3DT, KIF3DU, KIF3DV, KIF3DW, KIF3DX, KIF3DY, KIF3DZ, KIF3EA, KIF3EB, KIF3EC, KIF3ED, KIF3EE, KIF3EF, KIF3EG, KIF3EH, KIF3EI, KIF3EJ, KIF3EK, KIF3EL, KIF3EM, KIF3EN, KIF3EO, KIF3EP, KIF3EQ, KIF3ER, KIF3ES, KIF3ET, KIF3EU, KIF3EV, KIF3EW, KIF3EX, KIF3EY, KIF3EZ, KIF3FA, KIF3FB, KIF3FC, KIF3FD, KIF3FE, KIF3FF, KIF3FG, KIF3FH, KIF3FI, KIF3FJ, KIF3FK, KIF3FL, KIF3FM, KIF3FN, KIF3FO, KIF3FP, KIF3FQ, KIF3FR, KIF3FS, KIF3FT, KIF3FU, KIF3FV, KIF3FW, KIF3FX, KIF3FY, KIF3FZ, KIF3GA, KIF3GB, KIF3GC, KIF3GD, KIF3GE, KIF3GF, KIF3GG, KIF3GH, KIF3GI, KIF3GJ, KIF3GK, KIF3GL, KIF3GM, KIF3GN, KIF3GO, KIF3GP, KIF3GQ, KIF3GR, KIF3GS, KIF3GT, KIF3GU, KIF3GV, KIF3GW, KIF3GX, KIF3GY, KIF3GZ, KIF3HA, KIF3HB, KIF3HC, KIF3HD, KIF3HE, KIF3HF, KIF3HG, KIF3HH, KIF3HI, KIF3HJ, KIF3HK, KIF3HL, KIF3HM, KIF3HN, KIF3HO, KIF3HP, KIF3HQ, KIF3HR, KIF3HS, KIF3HT, KIF3HU, KIF3HV, KIF3HW, KIF3HX, KIF3HY, KIF3HZ, KIF3IA, KIF3IB, KIF3IC, KIF3ID, KIF3IE, KIF3IF, KIF3IG, KIF3IH, KIF3II, KIF3IJ, KIF3IK, KIF3IL, KIF3IM, KIF3IN, KIF3IO, KIF3IP, KIF3IQ, KIF3IR, KIF3IS, KIF3IT, KIF3IU, KIF3IV, KIF3IW, KIF3IX, KIF3IY, KIF3IZ, KIF3JA, KIF3JB, KIF3JC, KIF3JD, KIF3JE, KIF3JF, KIF3JG, KIF3JH, KIF3JI, KIF3JJ, KIF3JK, KIF3JL, KIF3JM, KIF3JN, KIF3JO, KIF3JP, KIF3JQ, KIF3JR, KIF3JS, KIF3JT, KIF3JU, KIF3JV, KIF3JW, KIF3JX, KIF3JY, KIF3JZ, KIF3KA, KIF3KB, KIF3KC, KIF3KD, KIF3KE, KIF3KF, KIF3KG, KIF3KH, KIF3KI, KIF3KJ, KIF3KK, KIF3KL, KIF3KM, KIF3KN, KIF3KO, KIF3KP, KIF3KQ, KIF3KR, KIF3KS, KIF3KT, KIF3KU, KIF3KV, KIF3KW, KIF3KX, KIF3KY, KIF3KZ, KIF3LA, KIF3LB, KIF3LC, KIF3LD, KIF3LE, KIF3LF, KIF3LG, KIF3LH, KIF3LI, KIF3LJ, KIF3LK, KIF3LL, KIF3LM, KIF3LN, KIF3LO, KIF3LP, KIF3LQ, KIF3LR, KIF3LS, KIF3LT, KIF3LU, KIF3LV, KIF3LW, KIF3LX, KIF3LY, KIF3LZ, KIF3MA, KIF3MB, KIF3MC, KIF3MD, KIF3ME, KIF3MF, KIF3MG, KIF3MH, KIF3MI, KIF3MJ, KIF3MK, KIF3ML, KIF3MN, KIF3MO, KIF3MP, KIF3MQ, KIF3MR, KIF3MS, KIF3MT, KIF3MU, KIF3MV, KIF3MW, KIF3MX, KIF3MY, KIF3MZ, KIF3NA, KIF3NB, KIF3NC, KIF3ND, KIF3NE, KIF3NF, KIF3NG, KIF3NH, KIF3NI, KIF3NJ, KIF3NK, KIF3NL, KIF3NM, KIF3NO, KIF3NP, KIF3NQ, KIF3NR, KIF3NS, KIF3NT, KIF3NU, KIF3NV, KIF3NW, KIF3NX, KIF3NY, KIF3NZ, KIF3OA, KIF3OB, KIF3OC, KIF3OD, KIF3OE, KIF3OF, KIF3OG, KIF3OH, KIF3OI, KIF3OJ, KIF3OK, KIF3OL, KIF3OM, KIF3ON, KIF3OO, KIF3OP, KIF3OQ, KIF3OR, KIF3OS, KIF3OT, KIF3OU, KIF3OV, KIF3OW, KIF3OX, KIF3OY, KIF3OZ, KIF3PA, KIF3PB, KIF3PC, KIF3PD, KIF3PE, KIF3PF, KIF3PG, KIF3PH, KIF3PI, KIF3PJ, KIF3PK, KIF3PL, KIF3PM, KIF3PN, KIF3PO, KIF3PP, KIF3PQ, KIF3PR, KIF3PS, KIF3PT, KIF3PU, KIF3PV, KIF3PW, KIF3PX, KIF3PY, KIF3PZ, KIF3QA, KIF3QB, KIF3QC, KIF3QD, KIF3QE, KIF3QF, KIF3QG, KIF3QH, KIF3QI, KIF3QJ, KIF3QK, KIF3QL, KIF3QM, KIF3QN, KIF3QO, KIF3QP, KIF3QQ, KIF3QR, KIF3QS, KIF3QT, KIF3QU, KIF3QV, KIF3QW, KIF3QX, KIF3QY, KIF3QZ, KIF3RA, KIF3RB, KIF3RC, KIF3RD, KIF3RE, KIF3RF, KIF3RG, KIF3RH, KIF3RI, KIF3RJ, KIF3RK, KIF3RL, KIF3RM, KIF3RN, KIF3RO, KIF3RP, KIF3RQ, KIF3RR, KIF3RS, KIF3RT, KIF3RU, KIF3RV, KIF3RW, KIF3RX, KIF3RY, KIF3RZ, KIF3SA, KIF3SB, KIF3SC, KIF3SD, KIF3SE, KIF3SF, KIF3SG, KIF3SH, KIF3SI, KIF3SJ, KIF3SK, KIF3SL, KIF3SM, KIF3SN, KIF3SO, KIF3SP, KIF3SQ, KIF3SR, KIF3SS, KIF3ST, KIF3SU, KIF3SV, KIF3SW, KIF3SX, KIF3SY, KIF3SZ, KIF3TA, KIF3TB, KIF3TC, KIF3TD, KIF3TE, KIF3TF, KIF3TG, KIF3TH, KIF3TI, KIF3TJ, KIF3TK, KIF3TL, KIF3TM, KIF3TN, KIF3TO, KIF3TP, KIF3TQ, KIF3TR, KIF3TS, KIF3TT, KIF3TU, KIF3TV, KIF3TW, KIF3TX, KIF3TY, KIF3TZ, KIF3UA, KIF3UB, KIF3UC, KIF3UD, KIF3UE, KIF3UF, KIF3UG, KIF3UH, KIF3UI, KIF3UJ, KIF3UK, KIF3UL, KIF3UM, KIF3UN, KIF3UO, KIF3UP, KIF3UQ, KIF3UR, KIF3US, KIF3UT, KIF3UU, KIF3UV, KIF3UW, KIF3UX, KIF3UY, KIF3UZ, KIF3VA, KIF3VB, KIF3VC, KIF3VD, KIF3VE, KIF3VF, KIF3VG, KIF3VH, KIF3VI, KIF3VJ, KIF3VK, KIF3VL, KIF3VM, KIF3VN, KIF3VO, KIF3VP, KIF3VQ, KIF3VR, KIF3VS, KIF3VT, KIF3VU, KIF3VV, KIF3VW, KIF3VX, KIF3VY, KIF3VZ, KIF3WA, KIF3WB, KIF3WC, KIF3WD, KIF3WE, KIF3WF, KIF3WG, KIF3WH, KIF3WI, KIF3WJ, KIF3WK, KIF3WL, KIF3WM, KIF3WN, KIF3WO, KIF3WP, KIF3WQ, KIF3WR, KIF3WS, KIF3WT, KIF3WU, KIF3WV, KIF3WW, KIF3WX, KIF3WY, KIF3WZ, KIF3XA, KIF3XB, KIF3XC, KIF3XD, KIF3XE, KIF3XF, KIF3XG, KIF3XH, KIF3XI, KIF3XJ, KIF3XK, KIF3XL, KIF3XM, KIF3XN, KIF3XO, KIF3XP, KIF3XQ, KIF3XR, KIF3XS, KIF3XT, KIF3XU, KIF3XV, KIF3XW, KIF3XX, KIF3XY, KIF3XZ, KIF3YA, KIF3YB, KIF3YC, KIF3YD, KIF3YE, KIF3YF, KIF3YG, KIF3YH, KIF3YI, KIF3YJ, KIF3YK, KIF3YL, KIF3YM, KIF3YN, KIF3YO, KIF3YP, KIF3YQ, KIF3YR, KIF3YS, KIF3YT, KIF3YU, KIF3YV, KIF3YW, KIF3YX, KIF3YY, KIF3YZ, KIF3ZA, KIF3ZB, KIF3ZC, KIF3ZD, KIF3ZE, KIF3ZF, KIF3ZG, KIF3ZH, KIF3ZI, KIF3ZJ, KIF3ZK, KIF3ZL, KIF3ZM, KIF3ZN, KIF3ZO, KIF3ZP, KIF3ZQ, KIF3ZR, KIF3ZS, KIF3ZT, KIF3ZU, KIF3ZV, KIF3ZW, KIF3ZX, KIF3ZY, KIF3ZZ	

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>