

## 6. 自然免疫不全

NEMOやIKBA遺伝子異常による免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成不全症 (EDA-ID)、IL-1 receptor-associated kinase 4 (IRAK4) 欠損症などは自然免疫に重要なIL-1やToll-like receptor等のシグナル伝達の異常がある。

細菌感染症とくに肺炎球菌性髄膜炎を繰り返す場合、二次スクリーニング検査としてフローサイトメーターを用いてToll-like receptor (TLR) 4刺激後のTNF- $\alpha$ 産生によりIL-1 receptor-associated kinase 4 (IRAK4) 欠損症、MyD88欠損症の診断が可能である。単純ヘルペス脳炎患者では二次スクリーニング検査としてフローサイトメーターを用いてTLR3刺激後のTNF- $\alpha$ 産生によりUNC93B1欠損症、TLR3欠損症の迅速診断が可能である(図2)。

## 7. 自己炎症性疾患

家族性地中海熱、TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)、高IgD症候群等では、自然免疫の制御機構に関連する分子の異常によって自己炎症を生じる。CINCA症候群(NOMID)で迅速診断が可能である。

## C. 治療

個々の免疫不全の病態に応じた適切な治療および感染予防を必要とする。代表的な3疾患について述べる。

・重症複合免疫不全症では、診断後早期に造血幹細胞移植が必要である。HLA一致同胞からの骨髄移植が第一選択であるが、我が国では臍帯血移植の成績も良い。生後3カ月以内の移植では90%以上の成功率であるとの報告もある。重症複合免疫不全症に対しては、抗体産生能を回復させることを目的として、Fludarabine+L-PAMを用いた前処置を組み込んだミニ移植が行われるようになり、患者のQOLが改善されてきた。この詳細は原発性免疫不全症候群のホームページに公開する予定である。より安全性の高いベクターを用いた遺伝子治療研究やiPS細胞を用いた再生治療研究は、ヒト化マウス疾患モデルなどを用いてその有効性や安全性を確認し開発中である。

・Bruton無ガンマグロブリン血症や分類不能型低ガンマグロブリン血症では、ガンマグロブリンの定期的補充を行う。血清IgG値のトラフ値を500 mg/dl以上に保つ必要があるが、それ以上の投与が必要な例もある。

・慢性肉芽腫症では生活指導やST合剤やイトラコナゾール等の投与により感染を出来るだけ予防することが重要であるが、IFN- $\gamma$ の投与により感染症の頻度が低下する例がある。また、造血幹細胞移植の成績は我が国では比較的良い。

原発性免疫不全症は多数の疾患からなり、それぞれが比較的稀であることから、PIDJホームページから、原発

性免疫不全症専門医師に相談し最新の情報提供を行う体制を構築しているのでぜひ利用していただきたい。

## 文献

1. Geha R, Notarangelo L, Casanova J, et al.: Primary immunodeficiency diseases: An update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J Allergy Clin Immunol* 120:776 - 794, 2007
2. 原 寿郎:原発性免疫不全症候群に関する調査研究 平成20年度総括・分担報告書 平成21年3月
3. PIDJ (Primary Immunodeficiency Database in Japan) ホームページ<http://pidj.rcai.riken.jp/index.html>

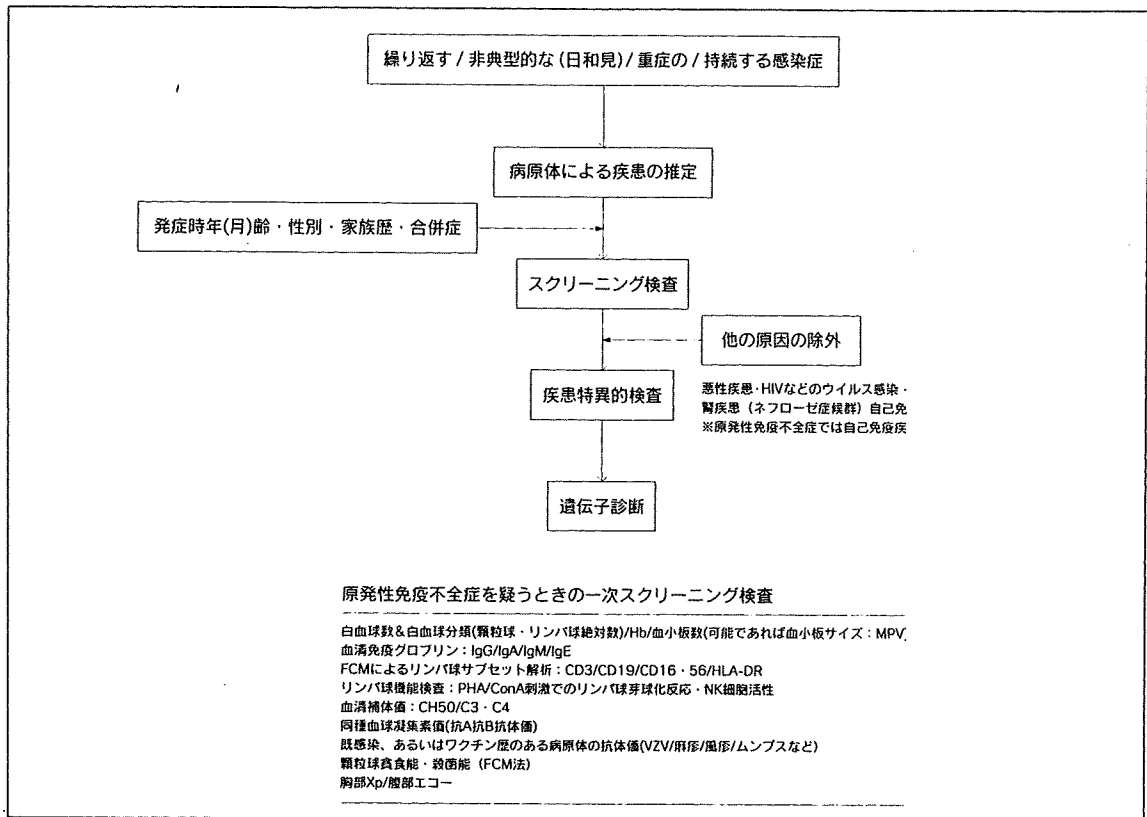


図1 原発性免疫不全症候群を疑う際の診断手順

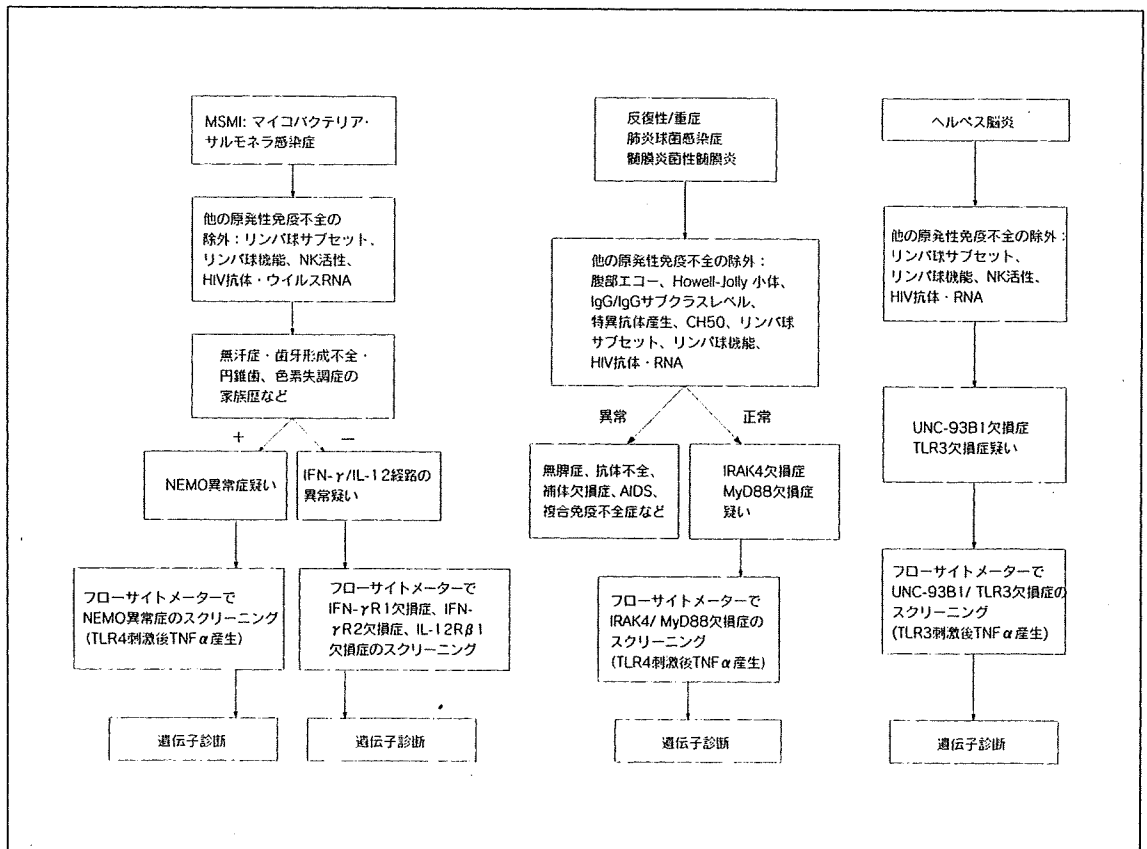


図2 自然免疫系の異常を疑う場合の診断アルゴリズム

表1 原発性免疫不全症候群の二次スクリーニング検査

| 分類                          | 疾患名                          | 施設               | 方法  | 感度                                | 特異性                 | 検査所要時間      | 検体   |                 |
|-----------------------------|------------------------------|------------------|---|-----------------------------------|---------------------|-------------|--|-----------------|
| T細胞系とB細胞系双方の異常を示す複合免疫不全症    | SCID (スクリーニング)               | 名古屋大学            | TREC 測定                                   | ほぼ 100%                           | ほぼ 100%             | 半日以内        | EDTA 血 0.5ml (耳血用採血管)またはマススクリーニング用ろ紙血 1 枚    |                 |
|                             |                              | 防衛医科大学           | TREC 測定                                   | 100%                              | 100%                | 約 1 日       | EDTA 血またはヘパリン血 3~5 ml<br>ガスリー血、凍結全血(100%)など  |                 |
|                             | X-SCID                       | 北海道大学            | Flow cytometry 法                          | 高い                                | 高い                  | 1 時間程度      | ヘパリン血  |                 |
|                             |                              | 東北大学             | Flow cytometry 法                          | 高い                                | 高い                  | 半日以内        | EDTA またはヘパリン採血                               |                 |
|                             | ADA 欠損症                      | 北海道大学            | ADA assay                                 | 高い                                | 高い                  | 8 時間程度      | ヘパリン血  |                 |
|                             |                              | 名古屋大学            | Flow cytometry 法                          |                                   |                     | 半日以内        | EDTA またはヘパリン採血 5~10ml                        |                 |
| 主として抗体系の欠陥を示す疾患             | B 細胞欠損 (スクリーニング)             | 防衛医科大学           | KRECs 測定                                  | 100%                              | 100%                | 1 日以内       | EDTA 血またはヘパリン血 3~5 ml<br>ガスリー血、凍結全血(100ml)など |                 |
|                             |                              | 北海道大学            | Flow cytometry 法                          | 高い                                | 高い                  | 6 時間程度      | ヘパリン血  |                 |
|                             | X連鎖性無ガンマグロブリン血症              | 富山大学             | Flow cytometry 法                          | 95%以上                             | 100%                | 24 時間以内     | ヘパリン血 10ml(乳児は 5ml でも可能)                     |                 |
|                             |                              | 九州大学             | Flow cytometry 法                          | 高い                                | 高い                  | 6 時間程度      | ヘパリン血 5ml                                    |                 |
|                             | X-HIGM                       | 名古屋大学            | Flow cytometry 法                          |                                   |                     | 半日以内        | EDTA またはヘパリン血 5~10ml                         |                 |
|                             | HIGM                         | 防衛医科大学           | Ig 重鎖体細胞突然変異遺伝子解析                         | 100%                              | 100%                | 1 週間        | EDTA またはヘパリン血 10ml                           |                 |
| その他の良く解析された免疫不全症            | Wiskott-Aldrich症候群           | 北海道大学            | Flow cytometry 法                          | 高い                                | 高い                  | 6 時間程度      | ヘパリン血  |                 |
|                             |                              | 名古屋大学            | Flow cytometry 法                          |                                   |                     | 半日以内        | EDTA またはヘパリン血                                |                 |
|                             | Ataxia telangiectasia        | 金沢大学             | Flow cytometry 法                          |                                   |                     | 同日中         | EDTA またはヘパリン血 5~10ml                         |                 |
|                             |                              | 東京医科歯科大学         | Flow cytometry 法 (Phospho-ATM)            | 高い                                | DNA損傷修復異常症でも異常値の可能性 |             | ヘパリン血 5ml                                    |                 |
| 免疫調節障害                      | FHL (Perforin欠損症)            | 京都大学             | Flow cytometry 法                          | 高い                                | 高い                  | 6 時間        | EDTA 血 3ml                                   |                 |
|                             |                              | 九州大学             | Flow cytometry 法                          | 高い                                | 高い                  | 6 時間        | ヘパリン血 5ml                                    |                 |
|                             | FHL (Munc13-4, STA11 欠損症)    | 広島大学             | Flow cytometry 法                          | 高い                                | 高い                  | 6 時間        | ヘパリン血 2~3ml                                  |                 |
|                             |                              | 京都大学             | Western blotting 法                        | 高い                                | 高い(完全欠損なら 100%)     | 1~2週間       | EDTA 血 3ml                                   |                 |
|                             | X連鎖リンパ増殖症候群(1型・2型)           | 富山大学             | Flow cytometry 法                          | 95%異常                             | 100%                | 24 時間以内     | ヘパリン血 10ml(乳児は 5ml でも可能)                     |                 |
|                             | IPEX                         | 富山大学             | Flow cytometry 法                          | 95%以上                             | 100%                | 24 時間以内     | ヘパリン血 10ml(乳児は 5ml でも可能)                     |                 |
| 貪食細胞の数、機能、もしくは双方の異常         | 慢性肉芽腫症                       | 名古屋大学            | Flow cytometry 法                          |                                   |                     | 半日以内        | EDTAまたはヘパリン採血10ml                            |                 |
|                             |                              | 北海道大学            | Flow cytometry 法 (活性酸素産生能)                | 高い                                | 高い                  | 1 時間程度      | ヘパリン血  |                 |
|                             |                              | 名古屋大学            | Flow cytometry 法 (活性酸素産生能)                |                                   |                     | 2~3 時間      | 耳血用のEDTA採血管に全血 1~2ml 程度                      |                 |
|                             |                              | 宮崎大学             | Flow cytometry 法 (活性酸素産生能)                | 高い                                | 95%                 | 1~2 時間      | ヘパリン血  |                 |
|                             | IFN- $\gamma$ R1 欠損症 (MSMD)  | 広島大学             | Flow cytometry 法 (活性酸素産生能) (gp91-phox 発現) | 高い                                | 高い                  | 2~3 時間      | ヘパリン血 2~3ml                                  |                 |
|                             |                              | 九州大学             | Flow cytometry 法                          | 優性遺伝部分欠損型のみを検出                    | 高い                  | 2 時間        | ヘパリン血 5ml                                    |                 |
| IL-12R $\beta$ 1 欠損症 (MSMD) | 広島大学                         | Flow cytometry 法 | 同上  | 高い                                | 2~3 時間              | ヘパリン血 2~3ml |  |                 |
| 自然免疫系の不全                    | 外肺葉形成不全症 (NEMO 異常症)          | 九州大学             | Flow cytometry 法                          | 蛋白欠損例を検出                          | 高い                  | 2 時間        | ヘパリン血 5ml                                    |                 |
|                             |                              | 京都大学             | Flow cytometry 法                          | 50%                               | 50%                 | 7 日間        | EDTA 血 5~10ml                                |                 |
|                             | IRAK4 欠損症                    | 九州大学             | Flow cytometry 法                          | 高い                                | 高い                  | 1 日         | ヘパリン血 5ml                                    |                 |
|                             |                              | 名古屋大学            | Flow cytometry 法<br>TLR 刺激後 CD62L         |                                   |                     | 2~3 時間      | 耳血用のEDTA採血管に全血 1~2ml                         |                 |
|                             | MyD88 欠損症                    | 九州大学             | Flow cytometry 法<br>TLR 刺激後 TNF- $\alpha$ | 高い                                | 高い                  | 6 時間        | ヘパリン血 5ml                                    |                 |
|                             |                              | 名古屋大学            | Flow cytometry 法<br>TLR 刺激後 CD62L         |                                   |                     | 2~3 時間      | 耳血用のEDTA採血管に全血 1~2ml                         |                 |
|                             | UNC-93B1 欠損症 欠損症<br>TLR3 欠損症 | 九州大学             | Flow cytometry 法<br>TLR 刺激後 TNF- $\alpha$ | 高い                                | 高い                  | 6 時間        | ヘパリン血 5ml                                    |                 |
|                             |                              | 名古屋大学            | Flow cytometry 法<br>TLR 刺激後 CD62L         |                                   |                     | 2~3 時間      | 耳血用のEDTA採血管に全血 1~2ml                         |                 |
|                             | 自己炎症性疾患                      | CINCA 症候群        | 京都大学                                      | 単球の IL-1 $\beta$ 産生<br>LPSでの単球細胞死 |                     |             | 7 日  | 提供する採血管に 5~10ml |
|                             |                              |                  | 九州大学                                      | LPSでの単球細胞死                        | 高い                  | 高い          | 2 日  | ヘパリン血 5ml       |

# 新臨床内科学

## 第9版

### 監修

|      |                 |
|------|-----------------|
| 高久史磨 | 自治医科大学学長        |
| 尾形悦郎 | 癌研究会有明病院名誉院長    |
| 黒川 清 | 政策研究大学院大学教授     |
| 矢崎義雄 | 独立行政法人国立病院機構理事長 |

### 編集

|       |                 |
|-------|-----------------|
| 貫和敏博  | 東北大学大学院教授       |
| 堀 正二  | 大阪府立成人病センター総長   |
| 永井良三  | 東京大学大学院教授       |
| 西元寺克禮 | 北里大学教授          |
| 沖田 極  | 下関厚生病院院長        |
| 春日雅人  | 国立国際医療センター研究所所長 |
| 松本俊夫  | 徳島大学大学院教授       |
| 池田康夫  | 慶應義塾大学教授        |
| 押味和夫  | 順天堂大学客員教授       |
| 伊藤貞嘉  | 東北大学大学院教授       |
| 水澤英洋  | 東京医科歯科大学大学院教授   |
| 小田 紘  | 鹿児島大学大学院教授      |
| 山本一彦  | 東京大学大学院教授       |
| 相澤好治  | 北里大学教授          |

医学書院

|                        |      |      |
|------------------------|------|------|
| 15. サイトメガロウイルス(CMV)感染症 | 時松一成 | 1366 |
| 16. 日本脳炎, その他の脳炎       | 森田公一 | 1368 |
| 17. ウイルス性出血熱(VHF)      | 倉田 毅 | 1369 |
| 18. ハンタウイルス肺症候群(HPS)   | 有川二郎 | 1371 |
| 19. ヒト乳頭腫ウイルス(HPV)感染症  | 萩原正則 | 1371 |
| 20. 伝染性軟属腫             | 萩原正則 | 1373 |
| 21. AIDS(後天性免疫不全症候群)   | 根岸昌功 | 1373 |
| 22. 重症急性呼吸器症候群(SARS)   | 川名明彦 | 1377 |
| 23. 天然痘(痘瘡)            | 岡部信彦 | 1378 |

## ■真菌症 1379

|                |      |      |
|----------------|------|------|
| 1. カンジダ症       | 田代隆良 | 1379 |
| 2. アスペルギルス症    | 田代隆良 | 1380 |
| 3. クリプトコッカス症   | 田代隆良 | 1381 |
| 4. ムコール症       | 田代隆良 | 1382 |
| 5. トリコスポロン症    | 田代隆良 | 1382 |
| 6. スポロトリコーシス   | 田代隆良 | 1383 |
| 7. ニューモシスチス感染症 | 増田剛太 | 1383 |

## ■原虫性疾患 1385

|                          |      |      |
|--------------------------|------|------|
| 1. 赤痢アメーバ症               | 大友弘士 | 1385 |
| 2. マラリア                  | 大友弘士 | 1386 |
| 3. トキソプラズマ症              | 増田剛太 | 1390 |
| 4. クリプトスポリジウム症           | 井関基弘 | 1391 |
| 5. サイクロスポーラ症,<br>イソスポーラ症 | 井関基弘 | 1392 |
| 6. ジアルジア症(ランブル鞭毛虫症)      | 井関基弘 | 1394 |

## ■寄生虫疾患 1395

|            |      |
|------------|------|
| 1. 消化管線虫症  | 1395 |
| 2. 消化管外線虫症 | 1396 |
| 3. 吸虫症     | 1399 |
| 4. 条虫症     | 1400 |

## ■感染症の制御 1401

|                     |      |      |
|---------------------|------|------|
| 1. 院内感染対策           | 賀来満夫 | 1401 |
| a. 院内感染の問題点         | 1401 |      |
| b. 院内感染の主要な原因微生物    | 1401 |      |
| c. 院内感染対策における基本的留意点 | 1404 |      |
| d. 消毒・滅菌法           | 1408 |      |
| 2. 感染症の化学療法         | 那須 勝 | 1410 |
| a. 感染症の治療指針         | 1410 |      |
| b. 抗菌薬の種類と概説        | 1410 |      |
| ①βラクタム系薬            | 1410 |      |
| ②アミノグリコシド系薬         | 1412 |      |
| ③マクロライド系薬           | 1413 |      |
| ④リンコマイシン系薬          | 1413 |      |
| ⑤テトラサイクリン系薬         | 1413 |      |
| ⑥クロラムフェニコール系薬       | 1414 |      |
| ⑦キノロン系薬             | 1414 |      |
| ⑧グリコペプチド系薬          | 1415 |      |
| ⑨オキサゾリジノン系薬         | 1415 |      |
| ⑩ケトライド系薬            | 1415 |      |
| ⑪その他の抗菌薬            | 1415 |      |
| c. 抗菌薬の選択指針         | 1415 |      |
| d. 抗菌薬の投与計画         | 1415 |      |
| e. 抗菌薬の併用療法         | 1416 |      |
| f. 抗菌薬の使用と耐性菌       | 1416 |      |
| g. 抗真菌薬             | 1417 |      |
| h. 抗ウイルス薬           | 1417 |      |
| 3. ワクチンの種類と接種法      | 堺 春美 | 1420 |

# 第11章 リウマチ性疾患, アレルギー性疾患, 免疫不全

## ■リウマチ性疾患, 膠原病 1426

|                                       |      |      |
|---------------------------------------|------|------|
| 1. 関節リウマチ(RA)                         | 山本一彦 | 426  |
| 付1. 悪性関節リウマチ(MRA)                     | 1431 |      |
| 付2. Felty(フェルティ)症候群                   | 1432 |      |
| 付3. 若年性関節リウマチ(JRA),<br>若年性特発性関節炎(JIA) | 1433 |      |
| 付4. 成人 Still(ステイル)病                   | 1434 |      |
| 2. Sjögren(シェーグレン)症候群(SS)             | 宮坂信之 | 1434 |
| 3. 全身性エリテマトーデス(SLE)                   | 三森経世 | 1436 |
| 4. 全身性硬化症(強皮症)(SSc)                   | 近藤啓文 | 1446 |
| 付1. 好酸球性筋膜炎                           | 1450 |      |
| 付2. 限局性強皮症                            | 1450 |      |

|                              |      |      |
|------------------------------|------|------|
| 5. 多発性筋炎(PM),<br>皮膚筋炎(DM)    | 住田孝之 | 1450 |
| 6. 重複症候群と混合性結合組織病(MCTD)      | 高崎芳成 | 1453 |
| 7. 血管炎症候群                    | 尾崎承一 | 1455 |
| a. 結節性多発動脈炎(PAN)             | 1460 |      |
| b. 顕微鏡的多発血管炎(MPA)            | 1462 |      |
| c. Wegener(ウェゲナー)肉芽腫症(WG)    | 1464 |      |
| d. アレルギー性肉芽腫性血管炎(AGA)        | 1466 |      |
| e. 側頭動脈炎(巨細胞性動脈炎)            | 1467 |      |
| 付. リウマチ性多発筋痛症(PMR)           | 1469 |      |
| f. 高安動脈炎                     | 1469 |      |
| g. 皮膚白血球破砕性血管炎               | 1472 |      |
| 付. Henoch-Schönlein 紫斑病(HSP) | 1472 |      |
| h. 川崎病                       | 1472 |      |

8. 抗リン脂質抗体症候群…………… 小池隆夫 1474

9. Behçet(ベーチェット)病  
(Behçet 症候群)…………… 廣畑俊成 1477

10. 血清リウマトイド因子陰性  
脊椎関節症…………… 竹内 勤 1483

a. 強直性脊椎炎(AS)…………… 1484

b. 反応性関節炎(ReA) (Reiter 症候群) …… 1485

c. 乾癬性関節炎…………… 1487

d. 炎症性腸疾患に伴う関節炎…………… 1488

11. その他のリウマチ性疾患  
…………… 折口智樹・江口勝美 1488

a. 変形性関節症(骨関節炎) (OA) …… 1488

b. 肥大性骨関節症(HOA) …… 1489

c. 再発性多発軟骨炎…………… 1490

d. クリオグロブリン血症…………… 1491

e. Weber-Christian(ウェーバー-  
クリスチャン)病…………… 1492

f. ライム(Lyme)病…………… 1493

g. 感染性関節炎…………… 1494  
付. 慢性に経過する感染性関節炎…………… 1494

h. 線維筋痛症候群…………… 1494

i. RS3PE 症候群…………… 1496

12. 結晶誘発性関節炎(痛風,  
偽痛風ほか)…………… 鎌谷直之 1496

■アレルギー性疾患…………… 1497

1. 花粉症…………… 福田 健 1497

2. 鼻アレルギー, アレルギー性鼻炎  
…………… 福田 健 1499

3. 蕁麻疹, 血管浮腫…………… 福田 健 1502  
付. 遺伝性血管浮腫(HAE)…………… 1503

4. アトピー性皮膚炎…………… 福田 健 1504

5. 気管支喘息…………… (→28)

6. 種々のアレルギー性疾患…………… 1504

a. 血清病…………… 中川武正 1504

b. アナフィラキシー…………… 中川武正 1505

c. 薬物アレルギー…………… 中川武正 1507

d. 食物アレルギー…………… 中川武正 1510

e. 昆虫アレルギー…………… 中川武正 1511

f. 職業性アレルギー…………… 上田 厚 1511

■免疫不全…………… 1514

1. 先天性免疫不全症候群…………… 宮脇利男 1514

a. 伴性劣性(X連鎖)無ガンマグロブリン  
血症(XLA)…………… 1514

b. 胸腺無形成症…………… 1515

c. 重症複合免疫不全症(SCID)…………… 1516

d. 選択的IgA欠損症…………… 1516

e. IgM増加を伴う免疫グロブリン欠損症…………… 1517

f. 血小板減少症と湿疹を伴う免疫不全症…………… 1517

g. 運動失調症と毛細血管拡張症を伴う  
免疫不全症…………… 1518

h. 胸腺腫を伴う免疫不全症…………… 1518

i. IgGサブクラス欠損症…………… 1518

j. 慢性皮膚粘膜カンジダ症…………… 1518

k. 分類不能型免疫不全症(CVID)…………… 1519

2. 補体系の異常…………… 養田清次 1519

a. 補体欠損症…………… 1519

3. 好中球の異常…………… 田中良哉 1523

4. 二次性免疫不全症候群(HIV以外)  
…………… 森本幾夫 1524

第12章 中毒・環境要因による疾患

■中毒性疾患…………… 1528

1. 中毒の病態と治療…………… 相澤好治 1528

2. 有機溶剤中毒…………… 小川康恭 1532  
付. シンナー中毒…………… 1535

3. 農薬中毒…………… 紺野信弘 1536

a. 有機リン剤中毒…………… 1536  
付1. トリオルトクレジルリン酸中毒…………… 1539  
付2. 神経ガス中毒…………… 1539

b. カーバメート剤中毒…………… 1540  
付. ジチオカーバメート剤中毒…………… 1540

c. 有機塩素剤中毒…………… 1540

d. パラコート中毒…………… 1541

e. その他…………… 1542

① グルホシネート中毒…………… 1542

② グリホサート中毒…………… 1542

③ クロロピクリン中毒…………… 1542

4. ガス中毒…………… 角田正史 1542

a. 一酸化炭素中毒…………… 1542

b. 硫化水素中毒…………… 1544

c. その他のガス中毒…………… 1544

5. 酸素欠乏症…………… 相澤好治 1544

6. 毒劇物中毒…………… 浅利 靖 1546

7. アジ化ナトリウム中毒…………… 浅利 靖 1546

8. 青酸(シアン)中毒…………… 浅利 靖 1547

9. 水銀中毒…………… 柳澤裕之 1547

a. 金属水銀中毒…………… 1548

b. 無機水銀中毒…………… 1548

c. 有機水銀中毒(水俣病)…………… 1549

10. 鉛中毒…………… 荒記俊一 1550  
付. 四エチル鉛中毒…………… 1551

11. ヒ素中毒…………… 山内 博 1552

# 免疫不全

## 1 先天性免疫不全症候群

primary immunodeficiency diseases

先天性(あるいは原発性)免疫不全症候群は、細菌やウイルスなどの病原体に対して防衛的に働く免疫システムのどこかに先天性な欠陥があり、易感染をきたす多岐にわたる疾患群である。重篤または反復する感染症(日和見感染症を含む)に加えて、時に悪性腫瘍や自己免疫疾患を合併する。広義には好中球や補体の異常を含むが(次項参照)、一般に、免疫担当細胞であるリンパ球の分化・機能異常を基本に、B細胞-抗体産生系、T細胞-細胞性免疫系、あるいは両方か、どのような遺伝形式をもつか、特徴的な随伴臨床症状などをもとにして分類整理されている。WHO 専門委員会が提唱している主な分類を表 11-46 に示す。現在、主要な先天性免疫不全症の原因遺伝子の多くが同定されている(図 11-61)。

以下に主要な個々の疾患について述べる。

## ① 伴性劣性(X連鎖)無ガンマグロブリン血症 X-linked agammaglobulinemia (XLA)

### ■概念

成熟B細胞の欠損により抗体産生にのみ障害があり、全クラスの免疫グロブリンの産生がみられない。T細胞系は正常で、随伴する臨床的異常はなく、伴性劣性(X連鎖)の遺伝形式をとり、基本的には男児のみに発症する。発見者にちなんでBruton(ブルトン)型無ガンマグロブリン血症とも呼ばれる。XLAは抗体産生不全症のうちで最も頻度が高い。

### ■病理・病態生理

X染色体上にその遺伝子が存在するチロシンキナーゼBTK(Bruton tyrosine kinase)の欠損により生じる。BTKはB細胞の初期分化に必須の分子であり、その機能に異常があるとプレB細胞の段階で分化が停止し、成熟B細胞が産生できない。したがって、骨髄では、プロB細胞が正常もしくは増加している。

### ■臨床所見

一般に、母親からの移行抗体が消失する生後6~18か月ごろから細菌に対する易感染性がみられるように

表 11-46 主な先天性免疫不全症の各病型における免疫状態

| 疾患名                                  | 血清Ig*                         | 血中B細胞        | 血中T細胞        | 遺伝       | 原因遺伝子                       |
|--------------------------------------|-------------------------------|--------------|--------------|----------|-----------------------------|
| 抗体産生不全を主とする免疫不全症                     |                               |              |              |          |                             |
| X連鎖無ガンマグロブリン血症(XLA)                  | ↓                             | ↓            | 正常           | X*2      | BTK                         |
| 常染色体劣性無ガンマグロブリン血症                    | ↓                             | ↓            | 正常           | AR*3     | μ鎖, Igα, λ5, BLNK           |
| IgM増加を伴う免疫グロブリン欠損症(HIM)<br>(高IgM症候群) | IgM正常または↑                     | IgM正常        | 正常           | X        | CD40L, NEMO                 |
| 選択的IgA欠損症                            | IgG↓ IgA↓ IgE↓<br>IgA↓        | IgA未熟        | 正常           | AR       | CD40, AID, UNG              |
| IgGサブクラス欠損症                          | 一部のIgGサブクラス↓                  | 正常(未熟)       | 正常           | 不明       | 多くは不明                       |
| 胸腺腫を伴う免疫不全症<br>CVID                  | ↓<br>↓                        | ↓<br>正常または低下 | さまざま<br>さまざま | 不明<br>不明 | 不明<br>不明                    |
| 複合型免疫不全症                             |                               |              |              |          |                             |
| T-B+重症複合免疫不全症(SCID)                  | ↓                             | 正常または↑       | ↓            | XまたはAR   | γc鎖, JAK3, IL-7Rα           |
| T-B-SCID                             | ↓                             | ↓            | ↓            | AR       | RAG1, 2, ADA, CD45, Artemis |
| 細網異形成症                               | ↓                             | ↓            | ↓            | 不明       | 不明                          |
| 他の異常を伴う免疫不全症                         |                               |              |              |          |                             |
| 胸腺無形成症(DiGeorge症候群)                  | 正常                            | 正常           | やや↓          | 不明       | 22q11欠失, 一部で10p欠失           |
| Wiskott-Aldrich症候群                   | IgM↓ IgA↑ IgE↑                | 正常           | 進行性↓         | X        | WASP                        |
| 毛細血管拡張性運動失調症                         | IgM↑ IgA↓ IgE↓<br>IgG2↓ IgG4↓ | 正常           | 進行性↓         | AR       | ATM                         |

\*1 Ig: 免疫グロブリン, \*2 X: 伴性劣性(X連鎖), \*3 AR: 常染色体劣性.

なる。気道粘膜での感染が主で、気管支炎、肺炎、副鼻腔炎、中耳炎、結膜炎がみられる。また、血流感染により骨髄炎、関節炎や髄膜炎をきたすことがある。原因菌として、肺炎球菌、ブドウ球菌、連鎖球菌、インフルエンザ菌がある。T細胞系が正常なので、結核菌、真菌、一般のウイルスに対する抵抗性は保たれていて、麻疹、水痘は通常の経過で治癒する。しかし、生ワクチン接種によりポリオを発症したり、エンテロウイルスによる慢性髄膜脳炎が時にみられたりする。また、若年性特発性関節炎、無菌性多関節炎や皮膚筋炎などの自己免疫様症状を併発することがある。

■検査所見

血中B細胞は1%以下と著減し、血清の全クラスの免疫グロブリンが高度に低値(IgG<300mg/dl, IgMやIgAは感度以下)である。ただし、免疫グロブリン値が比較的高い例もある。T細胞機能や好中球機能は正常であるが、初発時に無顆粒球血症を呈する例が約20%にみられる。

■診断・鑑別診断

男児で血清免疫グロブリン値が低値、末梢血中B細胞数の著減(1%以下)、細胞性免疫能が正常であることから本症が疑われる。家族歴は半数にあり、理学的に扁桃が痕跡的であることが診断につながる。フローサイトメトリーによるBTK蛋白の欠損の検出やBTK遺伝子変異の同定により診断が確定する。

XLAと同様のB細胞を欠損する無ガンマグロブリン血症は、BTKと同じくB細胞の初期分化に重要な免疫グロブリンμ重鎖, Igα鎖, 代替軽鎖λ5, アダプター分子BLNKの異常によっても起きる。いずれ

も、常染色体劣性の遺伝形式をとり、頻度はきわめて低いが、女性例や男性であってBTK遺伝子変異が同定されない場合に遺伝子解析で鑑別する。

■経過・予後

生後早期より定期的に免疫グロブリン製剤により抗体を補充すれば細菌感染症の頻度を減らし、健常者に近い生活を生涯送れる。しかし、定期的補充を怠ったり、抗体の補充が不十分であると呼吸器感染を反復し、気管支拡張症などの慢性呼吸器疾患をもたらし、成人期以降は呼吸機能が低下する。悪性腫瘍の発生がまれにみられる。

■治療

静注用免疫グロブリン製剤を3~4週間に1回300~500mg/kg補充する。血清IgGのトラフ値を500mg/dlに維持することが望ましい。感染のコントロールに応じて適宜増量する。慢性化膿性下気道感染を有する例では抗菌薬投与などの対症療法を行う。

**b** 胸腺無形成症 thymic aplasia

■概念

鰓器官の発生障害により胸腺を欠く。したがって、未熟リンパ球はT細胞に分化できず、末梢リンパ組織では成熟T細胞が少ない。

■病理・病態生理

鰓由来の器官として胸腺とともに副甲状腺や心血管系が発生するので、それらの障害を併発することがある。典型例は発見者にちなんで、DiGeorge(ディジョージ)症候群とも呼ばれる。90%以上で染色体22q11

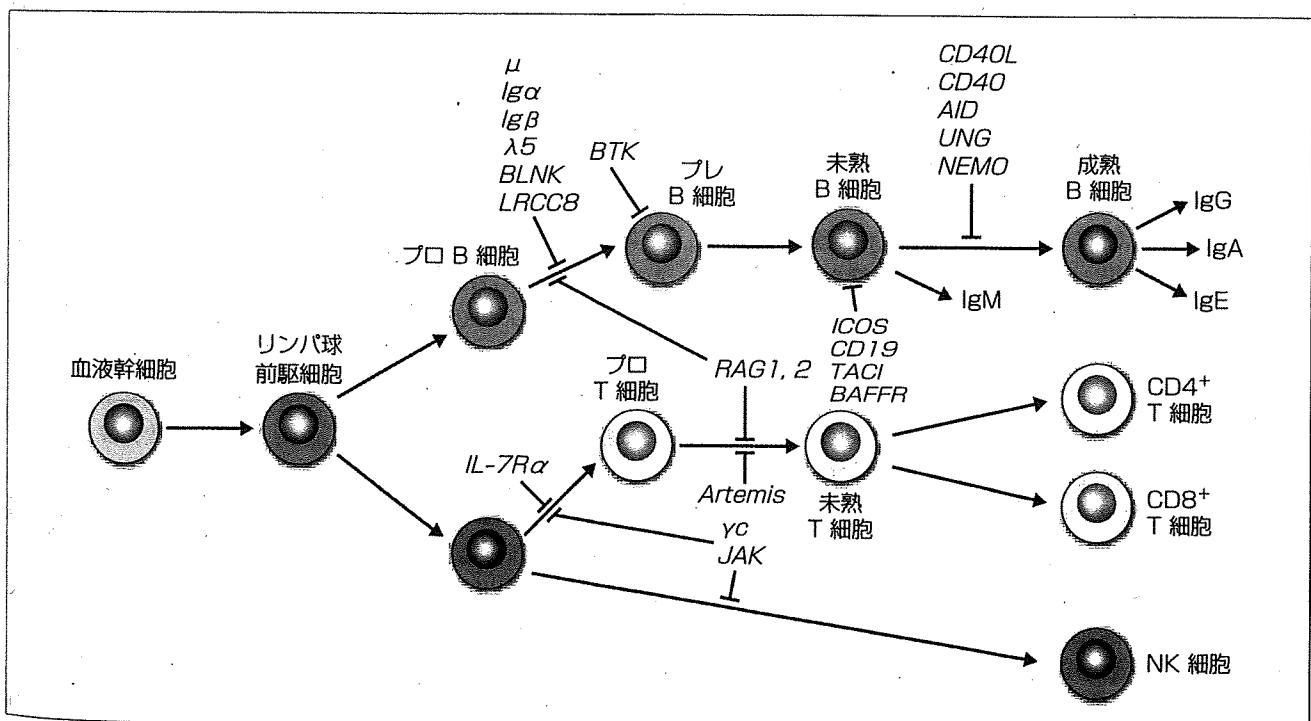


図 11-61 リンパ球の分化障害と先天性免疫不全症

11 リウマチ性疾患、アレルギー性疾患、免疫不全



の欠失を認め、一部で10pの欠失がみられる。

### ■臨床所見

細胞性免疫能の低下により、ウイルス、真菌(ニューモシスチス肺炎)、結核による感染が生じ、またヘルパーT細胞の機能低下に伴う特異的抗体の産生障害により細菌性肺炎、敗血症などが生じる。副甲状腺の低形成のため、血中カルシウム値が低下しけいれん(テタニー)がみられ、顔面の形態学的異常(小顎症、耳介低位など)や心血管奇形を呈する。

### ■検査所見

胸部CT検査で胸腺の欠損がみられる。末梢血リンパ球数は軽度低下している。T細胞数はやや低下し、B細胞数は相対的に増加する。血清免疫グロブリン値は正常であることが多い。

### ■診断・鑑別診断

心血管奇形、けいれん、顔貌異常などから気づかれる。染色体検査やDNAレベルでの解析による22q11もしくは10pの欠失が確定診断につながる。T細胞の欠損、B細胞が正常である例は重症複合免疫不全症でもみられるので、鑑別のうえで注意が必要である。

### ■経過・予後

生命予後は心血管奇形の重症度に左右される。T細胞機能は年齢とともに改善する傾向にある。重症例については、胸腺移植が成功すれば回復する。

### ■治療

心不全と低カルシウム血症の治療が優先される。重症T細胞機能不全例では、胸腺移植が試みられる。

## C 重症複合免疫不全症

severe combined immunodeficiency (SCID)

### ■概念

T細胞、B細胞両系の欠陥によると考えられる免疫不全症はSCIDとしてまとめられるが、成因は多様である。T細胞数の減少と血清免疫グロブリン値の低下が共通した特徴である。T細胞、B細胞いずれも欠損するもの、B細胞は存在するがT細胞が欠損するもの、リンパ球の欠損に加え顆粒球の発生障害を同時に伴っているもの(細網異形成症 reticular agenesis)などの病型がある。

### ■病理・病態生理

リンパ球全般の分化増殖に必要な分子の欠損によって生じる。約半数は伴性劣性遺伝(X-SCID)で、その原因はIL(インターロイキン)-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15のレセプター(受容体)に共通する $\gamma$ c鎖の遺伝子異常による。T細胞とNK細胞が欠損するが、B細胞は存在し相対的に増加している。 $\gamma$ c鎖のシグナルにかかわるチロシンキナーゼJAK3ならびにIL-7レセプター(R) $\alpha$ 鎖の遺伝子異常によるものも同一の病態をとる(この場合、常染色体劣性遺伝)。常染色体劣

性遺伝でB細胞も欠損する病型の一部は、T細胞、B細胞の抗原受容体の遺伝子再構成にかかわる分子であるRAG1/RAG2遺伝子異常によるSCIDが存在する。RAG1/RAG2のミスセンス変異でその活性が残存するものではOmenn(オーメン)症候群と呼ばれる特殊な病型をとる。ほかに常染色体劣性遺伝するSCIDとしてadenosine deaminase (ADA)欠損によるもの、DNA protein kinaseのArtemis遺伝子やCD45遺伝子異常によるものがある。

### ■臨床所見

生後早期より、カンジダ感染による持続性<sup>がこう瘡</sup>、ニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルスによる肺炎、消化器感染による頑固な下痢、発育障害などが現れる。感染症は重症化し、遷延化する。

### ■検査所見

末梢血リンパ球数の低下(<1,000/ml)とT細胞数の減少、リンパ球増殖反応の低下、血清免疫グロブリン値の低下がみられる。 $\gamma$ c鎖およびJAK3の遺伝子異常ではT細胞およびNK細胞は欠損するが、B細胞数は正常に存在し、RAGの遺伝子異常ではNK細胞は存在するが、T細胞およびB細胞は欠損する。また、IL-7R $\alpha$ 鎖の遺伝子異常ではT細胞のみ欠損する。

### ■診断・鑑別診断

生後間もなくより高度の易感染性がみられ、検査成績上、細胞性免疫・液性免疫両機能の異常が認められる場合にはSCIDを疑う。遺伝形式、B細胞やNK細胞の有無より病因を類推し、遺伝子解析にて確定診断を行う。

### ■経過・予後

造血幹細胞移植などによる根本的治療が行われない限り、重症感染症のため生後1~2歳以上生存することはまれである。

### ■治療

骨髄移植や臍帯血移植などの造血幹細胞移植の絶対適応である。ADA欠損症にはポリエチレングリコール処理したADA投与により治療が可能である。ADA欠損症やX-SCIDで遺伝子治療の成功例がある。

## D 選択的IgA欠損症 selective IgA deficiency

### ■概念

血清IgM, IgG値が正常レベルにもかかわらず、血清IgA値が選択的に低値であるものをいう。一部は常染色体性遺伝であるが、多くは散发例である。わが国では2万人に1人程度であるが、欧米では700人に1人と高頻度である。

### ■病理・病態生理

病因は不明であるが、B細胞のIgA産生細胞への分化が選択的に障害されている。

### ■臨床所見

多くは無症状であり、血液検査により偶然発見される。時として気道の反復感染や慢性下痢を生じる。気管支喘息などのアトピー性疾患や自己免疫疾患を伴う。

### ■検査所見

末梢血のB細胞、T細胞数は正常であり、血清免疫グロブリンでIgAが低下し(<10 mg/dl)、IgM、IgG値は正常である。

### ■診断・鑑別診断

特徴的な血清免疫グロブリンパターンに加えて、XLAなどの他の抗体産生不全症を除外することが診断には欠かせない。

### ■経過・予後

感染を反復しなければ良好である。

### ■治療

反復感染例以外は特に必要ない。本症の患者血清中にIgAに対する抗体が高率に存在するため、免疫グロブリン製剤投与や輸血をする際にアナフィラキシーを生じるので注意を要する。

正常である。

### ■検査所見

血清IgMは正常または高値をとるが、血清IgG、IgA、IgEは低値を示す。一部の症例で好中球減少を伴う。

### ■診断・鑑別診断

血清免疫グロブリン値のプロフィールによって診断するが、IgMが正常値に近い例もあり、後述のCVIDと誤診されることがある。X-HIMでは活性化T細胞におけるCD154分子の表出障害をフローサイトメトリーにて調べる。確定診断はCD154, CD40, AID, UNG, NEMOなどの遺伝子解析による。

### ■経過・予後

X-HIM以外は、免疫グロブリン補充療法により、感染を反復、重症化させなければ予後はよい。

### ■治療

免疫グロブリン補充療法の適応である。ニューモシスチス肺炎の治療・予防としてST合剤の内服が必要である。X-HIMではドナーがいれば造血幹細胞移植が有用である。

## ① IgM増加を伴う免疫グロブリン欠損症 immunoglobulin deficiency with increased IgM

### ■概念

高IgM症候群 hyper-IgM syndrome (HIM)とも呼ばれる。血清免疫グロブリンのIgG、IgAは低下しているが、IgMが正常ないし高値をとる疾患群である。

### ■病理・病態生理

B細胞における免疫グロブリンのクラススイッチ機構に欠陥があり、IgMを産生できるが、IgG、IgA、IgEを産生できない。多くは伴性劣性遺伝(X-HIM)で男児のみに発症する(HIM I型)。X-HIMでは、活性化T細胞上に表出されるCD40リガンド(CD154)の遺伝子異常により、CD40シグナルを介したB細胞のクラススイッチが起こらない。常染色体劣性遺伝の病型にはB細胞上に発現するCD40の遺伝子異常によるもの(HIM III型)に加えて、AID(activation-induced cytidine deaminase)遺伝子異常によるもの(HIM II型)やUNG(uracil DNA glycosylase)の遺伝子異常によるものがある。伴性劣性遺伝をするIκBキナーゼγ(NEMO)遺伝子異常では、皮膚・毛髪などの外胚葉異常に加えて高IgM血症をみる。X-HIMのほかは、いずれもB細胞自体の欠陥による。

### ■臨床所見

XLAに似た易感染性を呈する。CD40からCD40リガンドへ伝えられるシグナルは逆にT細胞の機能発現に重要であるため、X-HIMではT細胞機能不全によりニューモシスチス肺炎を合併することがある。よって、X-HIMはSCIDと同様に複合型免疫不全症として扱われる。一方、他の病型では細胞性免疫能は

## ① 血小板減少症と湿疹を伴う免疫不全症 immunodeficiency with thrombocytopenia and eczema

### ■概念

易感染性などの免疫不全に加え、血小板減少と湿疹を伴う疾患で、Wiskott-Aldrich(ヴィスコット-オールドリッチ)症候群と呼ばれる。伴性劣性遺伝する。

### ■病理・病態生理

X染色体上にその遺伝子が存在する分子WASPの欠損により発症する。WASPは細胞内骨格の機能やシグナル伝達にかかわるとされるが、その詳細は明らかでない。WASPの異常により、T細胞、血小板の機能に欠陥が生じるものと考えられる。X連鎖血小板減少症は同じWASP遺伝子異常による。

### ■臨床所見

出生後早期より血小板減少による出血傾向、アトピー性皮膚炎様の湿疹がみられる。年齢とともに細胞性免疫能が低下し、細菌、真菌、ウイルスに対する易感染性を呈するようになる。また、悪性リンパ腫などの悪性腫瘍の合併が高頻度みられる。

### ■検査所見

血小板はサイズが小さく、血小板数は減少する。細胞性免疫の異常を伴うことが多く、血清IgMの低値もしばしばである。血清IgAとIgEは高値をとることが多い。

### ■診断・鑑別診断

男児で、血小板減少、湿疹、免疫不全の3徴がそろえば診断は容易であるが、すべてがそろわない場合も



ときどきある。フローサイトメトリーによる WASP 蛋白の低下の検出, または遺伝子解析により確定診断する。

#### ■経過・予後

根本的治療が行われないと出血, 悪性腫瘍の合併, 重症感染症のため致死的となる。

#### ■治療

摘脾により血小板の回復をみる。根本的治療は造血幹細胞移植による。

### ① 運動失調症と毛細血管拡張症を伴う免疫不全症 immunodeficiency with ataxia telangiectasia

#### ■概念

進行性小脳性運動失調症と眼球結膜や皮膚の毛細血管拡張症を特徴とする常染色体劣性の免疫不全症である。

#### ■病理・病態生理

第11染色体に存在する遺伝子 *ATM* の異常により発症する。*ATM* はシグナル伝達や細胞回転, DNA 修復などに関与し, 染色体の損傷が生じやすい。特に, 第7染色体と第14染色体上に存在する T 細胞や B 細胞受容体に損傷が多く, 本症のリンパ系悪性腫瘍の高発現に関係していると推測される。

#### ■臨床所見

普通に処女歩行ができるようになるが, 2歳ごろから進行性の小脳性運動失調が気づかれる。4~6歳ごろから眼球結膜, 皮膚の毛細血管拡張がみられる。細胞性免疫能は年齢とともに顕著となり, 上下気道の感染を反復し, 悪性リンパ腫などの悪性腫瘍を合併する。

#### ■検査所見

リンパ球数の低下, 特に T 細胞数の減少と機能の低下がみられる。血清 IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>4</sub>, IgE, IgA の低値を認める。また, α<sub>2</sub> フェトプロテインの増加や染色体の断裂, ギャップなどがしばしばみられる。

#### ■診断・鑑別診断

進行性小脳性運動失調症と毛細血管拡張症があれば本症を疑う。確定診断は遺伝子解析による。

#### ■経過・予後

悪性腫瘍や気道感染により小児期に死亡することが多い。

#### ■治療

感染予防のために投薬や免疫グロブリン投与が有効であるが, 根本的治療はない。

### ① 胸腺腫を伴う免疫不全症 immunodeficiency with thymoma

#### ■概念

高齢者に発症し, 記載者にちなんで Good (グッド) 症候群と呼ばれる。T 細胞, B 細胞の減少による細胞

性免疫の低下と抗体産生の低下がみられ, 良性の胸腺腫を伴うことを特徴とする。末梢血 B 細胞が欠如し, 骨髄ではプレ B 細胞がない。易感染性, 下痢, 体重減少は徐々に現れる。

### ① IgG サブクラス欠損症 selective IgG subclass deficiency

#### ■概念

血清総 IgG 値がほぼ正常であるが, 4つの IgG サブクラスのうち1つ以上に低下があり, 易感染性を呈する。

#### ■病理・病態生理

1歳前後に一過性に特定のサブクラスが低下しているが, 成長とともに増加していく場合と, 持続的に低下している場合がある。持続する症例の一部で免疫グロブリン遺伝子の, そのサブクラスをコードする重鎖領域に欠失がみられる。

#### ■臨床所見

臨床的に最も問題となるのは IgG<sub>2</sub> 欠損症であり, 肺炎球菌, インフルエンザ菌による気道感染, 中耳炎を反復する。

#### ■検査所見

血清総 IgG 値の低下は著明でない。IgG<sub>2</sub> 欠損症で, 血清 IgA 値が時に減少する。

#### ■診断・鑑別診断

1つ以上のサブクラスで, その血清値が正常平均より標準偏差値の2倍以下であることを目安とする。

#### ■経過・予後

免疫グロブリンの補充を行い, 感染を防げれば予後はよい。

#### ■治療

反復気道感染例では, 免疫グロブリン補充療法を考慮する。IgG<sub>2</sub> 欠損症では, IgG 濃度の高い製剤を使用する。

### ① 慢性皮膚粘膜カンジダ症 chronic mucocutaneous candidiasis

#### ■概念

カンジダに対してのみ易感染性があり, 口腔粘膜, 爪, 皮膚に慢性, 再発性のカンジダ感染をみる。

#### ■病理・病態生理

カンジダに対する T 細胞の応答不全が病因と考えられ, 一部で常染色体劣性遺伝する。遺伝子 *AIRE* (autoimmune regulator) の異常により副甲状腺, 甲状腺, 副腎の自己免疫疾患とカンジダ症を合併するものがある。

#### ■臨床所見

幼少期より口腔粘膜, 爪, 皮膚にカンジダ症がみら

れる。約半数に、副甲状腺機能低下、甲状腺機能低下、副腎機能低下などの内分泌異常を合併する。

#### ■検査所見

カンジダ抗原に対する遅延型皮膚アレルギー反応の低下、培養リンパ球増殖反応の低下、サイトカイン産生の低下をみる。一方、カンジダに対する特異抗体は正常にみられる。

#### ■診断・鑑別診断

慢性のカンジダ症の臨床的観察が決め手である。内分泌異常の検出が診断の助けになる。

#### ■経過・予後

抗真菌薬投与の治療に抵抗することがある。

#### ■治療

抗真菌薬を投与する。合併する内分泌疾患の治療も必要である。

## 分類不能型免疫不全症

common variable immunodeficiency (CVID)

#### ■概念

血清免疫グロブリンの低下、抗体産生が主たる疾患で、明確に定義されたいずれの疾患単位にも属さない低ガンマグロブリン血症を総称する。臨床的に最もよく診断される。

#### ■病理・病態生理

CVIDの疾患特異性については議論の多いところであるが、臨床的に低ガンマグロブリン血症や細菌性気道感染の反復に加えて、慢性下痢、腸管のリンパ増殖、悪性腫瘍の高率な合併、関節症状などを伴うという特徴がある。原因については不明であるが、CVIDではB細胞数がある程度保持されていて、ヘルパーT細胞数や機能の低下によるB細胞の抗体産生細胞への分化障害が基本病態と考えられる。IgA欠損症やIgGサブクラス欠損症などを含めた家族発症があることなどから、遺伝的背景が推測されている。最近、一部のCVIDとされていた症例の中に、活性化T細胞に表出されるICOS分子異常やB細胞に特異的に発現する細胞表面分子のCD19遺伝子異常などが見つかった。

#### ■臨床所見

小児では1~5歳を、成人では18~24歳をピークに発症する。大部分で、肺炎を契機に低ガンマグロブリン血症状態が偶然発見される。その後、気管支炎、肺炎、副鼻腔炎、中耳炎などの気道感染を反復する。気管支拡張症による慢性肺疾患や慢性下痢や吸収不全症候群で見つかる場合もある。また、血流感染により骨髄炎、関節炎や髄膜炎をきたすことがある。ウイルスや真菌による日和見感染をみることもあり、なんらかのT細胞機能異常の存在も示唆されている。経過中、消化管のリンパ組織過形成、自己免疫疾患や悪性腫瘍

の併発をみる。

#### ■検査所見

各クラスの血清免疫グロブリン値の低下をみる。末梢血B細胞はある程度存在し、CD4/CD8陽性T細胞比率の減少がしばしばみられる。リンパ球の培養では、B細胞の免疫グロブリン産生の低下やサイトカイン産生などのT細胞機能の低下がみられる。

#### ■診断・鑑別診断

診断にあたっては、XLA、HIM、SCIDなどの定義の明確な先天性免疫不全症を除外することが大切である。事実、診断が特定できないということでCVIDと診断されていたXLAがかなり存在することがわかっている。

#### ■経過・予後

症例によりさまざまであるが、慢性化膿性肺疾患を有する場合、呼吸機能の低下が問題となる。悪性腫瘍の合併が予後を左右する。

#### ■治療

基本は、XLAと同様免疫グロブリン補充療法にある。ST合剤や他の抗菌薬の投与も考慮する。

(宮脇利男)

## 2 補体系の異常

### a 補体欠損症 complement deficiency

#### ■概念

抗体が車の鍵(キー)ならば補体は車のエンジンにたとえられるように、免疫を介した炎症の原動力としての働きを演じているのが補体である。補体系は血清中と細胞膜上に存在する20種以上の蛋白成分から構成されており、その機能は、①白血球の活性化、オプソニン化、および(細菌)細胞壁を障害することによる殺菌作用、②抗体産生の増大、③免疫複合体ならびにアポトーシス死細胞の除去による炎症の終息、という3つに集約できる。補体の欠損は易感染性のみではなく自己免疫疾患との関連性が非常に高い。特に莖膜を有する肺炎球菌、肺炎桿菌あるいはナイセリア属に対して易感染性を示すことが多い。

#### ■病理・病態生理

補体の活性化には図11-62に示すように初期成分の活性化の違いにより3つの経路〔古典経路、レクチン経路、第2経路(副経路;プロベルジン経路)〕が存在するが、C3活性化以降は共通である。補体の活性化はあたかも凝固系の活性化のように、前の成分に酵素活性があり、次の基質を分解することによりこれに酵素活性を付与する形で反応が進行するカスケード反応の代表例である。

古典経路においては、免疫複合体を形成するIgG



# 免疫学イラストレイテッド

原書第7版

[監訳]

高津聖志 東京大学名誉教授

清野 宏 東京大学教授

三宅健介 東京大学教授

Seventh Edition

## IMMUNOLOGY

David Male

Jonathan Brostoff

David B Roth

Ivan Roitt

南江堂

# 目次

第7版の序 vii  
監訳者序 ix

## 第1部 免疫系を構成する役者たち

- 1 免疫系の紹介／高津 聖志 3  
Introduction to the immune system / David Male
- 2 免疫系の細胞、組織、器官／宮坂 昌之 19  
Cells, tissues and organs of the immune system / Peter Lydyard and Carlo E Grossi
- 3 抗体／瀧 伸介 59  
Antibodies / Roy Jefferis
- 4 補体／木下タロウ 87  
Complement / B Paul Morgan
- 5 T細胞レセプターとMHC分子／福井 宣規 105  
T cell receptors and MHC molecules / David B Roth

## 第2部 免疫応答の様式

- 6 自然免疫の機序／小林 俊彦・三宅 健介 127  
Mechanisms of innate immunity / David Male
- 7 抗原提示／稲葉 カヨ 145  
Antigen presentation / John Trowsdale
- 8 抗体応答における細胞間相互作用／鏑田 武志 163  
Cell Cooperation in the antibody response / Joseph C Marini
- 9 生体防御における単核食細胞／山崎 信行・松島 綱治 181  
Mononuclear phagocytes in immune defence / Siamon Gordon
- 10 細胞性細胞傷害／太田 春彦・中内 啓光 203  
Cell mediated cytotoxicity / Gillian M Griffiths
- 11 免疫応答の制御／石原 克彦・平野 俊夫 215  
Regulation of the immune response / Arne Akbar and Joanne E Cook
- 12 組織の免疫応答／倉島 洋介・清野 宏 235  
Immune responses in tissues / David Male

## 第3部 感染性病原体に対する防御

- 13 抗ウイルス免疫／菅村 和夫 247  
Immunity to viruses / Anthony A Nash
- 14 細菌・真菌に対する免疫／永井 重徳・小安 重夫 257  
Immunity to bacteria and fungi / Gregory J Bancroft
- 15 原虫と蠕虫に対する免疫／安田 好文・中西 憲司 277  
Immunity to protozoa and worms / Janette E Bradley and Richard Pleass

- 16 原発性免疫不全／宮脇 利男 299  
Primary immunodeficiency / Fred S Rosen
- 17 AIDSと二次性免疫不全症／岩本 愛吉 311  
AIDS and secondary immunodeficiency / Bruce D Walker
- 18 予防接種（ワクチン接種）／岩本めぐみ・高橋 一郎 325  
Vaccination / Peter C L Beverley

## 第4部 組織に対する免疫応答

- 19 免疫寛容／東 みゆき 343  
Immunological tolerance / DC Wraith
- 20 自己免疫と自己免疫疾患／山本 一彦 365  
Autoimmunity and autoimmune disease / Ivan Roitt
- 21 臓器移植と拒絶反応／場集田 寿・中島 章人・奥村 康 383  
Transplantation and rejection / Robert Lechler and Andrew J T George
- 22 がん免疫／珠玖 洋 401  
Immunity to Cancers / P K Srivastava

## 第5部 過敏症

- 23 即時型過敏症（I型アレルギー）／福田 健 423  
Immediate hypersensitivity (Type I) / Thomas A E Platts-Mills
  - 24 II型アレルギー／中島 裕史 449  
Hypersensitivity (Type II) / David Male
  - 25 III型アレルギー／小野寺 淳・中山 俊憲 461  
Hypersensitivity (Type III) / Frank Hay, Olwyn MR Westwood
  - 26 IV型アレルギー／山本 哲郎 477  
Type IV hypersensitivity / Warwick Britton
- 章末問題「重要な考察」の解答 493

## 付録 高木 智

1. 主要組織適合遺伝子複合体 507
  2. 血液細胞のCD抗原とその発現分布 508
  3. 主要なサイトカイン 522
  4. ケモカインとレセプター（ヒト） 524
- 用語解説 527  
索引 535

# 原発性免疫不全

## 要旨

- ・ 原発性免疫不全は免疫系細胞，補体成分や食細胞の内因性の欠陥により生じる。
- ・ B細胞機能の欠陥では化膿菌感染を反復する。抗体応答の欠陥は，X連鎖無 $\gamma$ グロブリン血症（XLA）で見られるようなB細胞機能不全，あるいは高IgM症候群（HlgM），分類不能型免疫不全症（CVID），乳児期一過性低 $\gamma$ グロブリン血症で見られるようなB細胞への適切なT細胞シグナルの欠如による。
- ・ T細胞機能不良では日和見感染にかかりやすくなる。細胞性免疫不全は，重症複合免疫不全症（SCID），MHCクラスII欠損症，血管拡張性運動失調症（AT），ウイスコット・オールドリッチ症候群（WAS），ディジョージ症候群で見られるようなT細胞機能不良による。
- ・ 遺伝性補体成分欠損症はさまざまな臨床症状で気づかれる。最も多いのはC1阻止因子の欠損で遺伝性血管性浮腫（HAE）を起こす。補体の後半成分（C5，C6，C7，C8）や第2経路関与タンパク質（H因子，I因子，プロベルジン）の遺伝性補体欠損症では二つのナイセリア属（淋菌，髄膜炎菌）の感染に非常にかかりやすくなる。
- ・ 食細胞の遺伝的欠陥では重篤な感染にかかりやすい。食細胞の酸素還元経路の欠陥，つまりNADPHオキシダーゼの集合がなく殺菌作用のある過酸化水素水，スーパーオキシドラジカルの生成が不能であることが，慢性肉芽腫症（CGD）の成因になっている。食細胞中に細菌産物が存続すると病原体によっては膿瘍や肉芽腫の形成につながる。
- ・ 白血球粘着不全症（LAD）では，食細胞がインテグリン分子を欠くため血流から血管内皮を通過して組織に遊走することができず，持続性の白血球増多がみられる。

## 原発性免疫不全は免疫系細胞，補体成分や食細胞の内因性の欠陥により生じる

免疫不全症は免疫系の一つあるいは複数の要素の欠損あるいは機能不全によって生じる。

- ・ 特異免疫不全症では獲得免疫系の細胞であるT細胞ないしB細胞の異常がある。
- ・ 非特異免疫不全症では免疫において非特異的に働く補体や食細胞などの要素の異常がある。

原発性免疫不全症は免疫系の細胞の内因性の欠陥によるが，その大部分が遺伝学的に解明されている。

免疫不全症は，患者における感染への感受性の増加をもたらす。

- ・ 免疫不全症患者における感染は大まかに二つの範疇に分けられる。免疫グロブリン，補体もしくは食細胞に欠陥のある患者では，インフルエンザ菌，肺炎レンサ球菌や黄色ブドウ球菌など莢膜を持つ細菌の反復感染を非常に起こしや

すい。これらの感染は膿形成をもたらすので化膿菌感染 pyogenic infection という。

- ・ 細胞性免疫すなわちT細胞に欠陥のある患者では，環境中のどこにでも存在し健常者ではすぐに抵抗力ができるような微生物によって重篤な，時に致命的となる感染症にかかりやすい。そのようなことから，それらは日和見感染 opportunistic infection という。日和見感染をもたらす微生物として酵母や水痘のようなありふれたウイルスがある。

## B細胞不全

### B細胞機能の欠陥では化膿菌感染を反復する

よくみるB細胞機能不全（図16.1）の患者は，

- ・ 肺炎
- ・ 副鼻腔炎
- ・ 中耳炎

などの反復性化膿菌感染にみまわれる。治療しないと，反復



原発性B細胞不全症

|                       |
|-----------------------|
| X連鎖無γグロブリン血症 (XLA)    |
| IgA 欠損症               |
| IgG サブクラス欠損症          |
| IgM 増加を伴う免疫不全症 (HIgM) |
| 分類不能型免疫不全症 (CVID)     |
| 乳児一過性低γグロブリン血症        |

図 16.1 B細胞不全の範囲は、正常な免疫グロブリン産生の成熟遅延から、一つのアイソタイプの欠損、男児に発症しB細胞や血清免疫グロブリンが欠損するXLA までさまざまである。

する肺炎のため気道の弾性が破壊され重症の閉塞性肺疾患（気管支拡張症）を合併する。

X連鎖無γグロブリン血症 (XLA) ではB細胞の初期分化に欠陥がある

X連鎖無γグロブリン血症 X-linked agammaglobulinemia (XLA) は代表的なB細胞不全症である。最初に詳細に理解された免疫不全症で、1952年に発見された。

罹患している男子では血中やリンパ組織にB細胞がほとんどなく、その結果リンパ節が小さく扁桃は痕跡程度である。血清中には通常、IgA, IgM, IgD, IgEは検出されず、IgGがごくわずかに（100 mg/dl 以下）みられるのみである。

生後6～12ヵ月までは、胎盤を通して胎児に移行してくる母親由来のIgGによって感染から防護されている。この供給されたIgGが底をつくると罹患男子は化膿菌感染を反復するようになる。もし大量のγグロブリンが静注されれば患児は健康のままえられる。

XLA 遺伝子はX染色体長腕に局在する（図 16.2）。X染色体上には多くのほかの遺伝性免疫不全症の責任遺伝子も存在する。これらの遺伝子座が明らかとなったことにより出生前診断の道が開かれた。

XLAの責任遺伝子は、B細胞の細胞質に存在しsrc 遺伝子ファミリーに属するチロシンキナーゼ (btk) であることが最近同定された。そのB細胞分化における役割はまだ不明だが、B細胞分化の過程に必須なことは明らかである。XLA患者男子の骨髄中にはプレB細胞が正常数に存在するが、btkの遺伝子変異のために成熟B細胞に分化できない（図 16.3）。

IgA欠損症およびIgGサブクラス欠損症ではB細胞の終末分化に欠陥がある

IgA欠損症 IgA deficiency は最も多くみられる免疫不全症である。欧米人では700人に1人の頻度に存在するが、ほかの人種では存在しないかごくまれである。

X連鎖免疫不全症

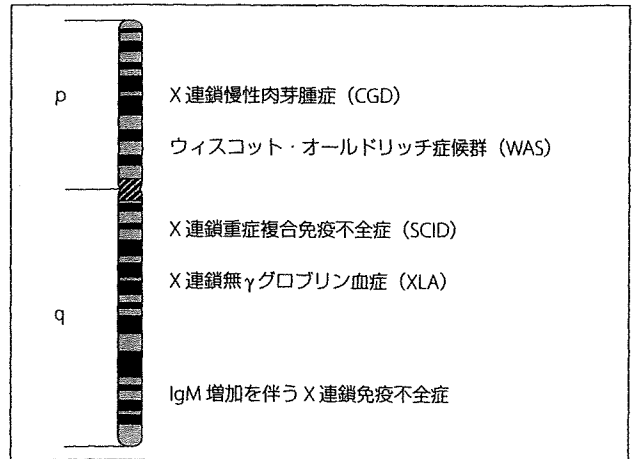


図 16.2 多くの免疫不全症の責任遺伝子はX染色体上に局在している。これらすべての疾患で遺伝子異常が同定されている。(Schwaber J, Rosen FS. X chromosome linked immunodeficiency. Immunodef Rev 1990;2:233-251 より改変)

IgA欠損症のある人は免疫複合体病（Ⅲ型アレルギー）になりやすい。

IgA欠損症患者の約20%はIgG2やIgG4も欠損していて、そのため化膿菌感染を反復する。ヒトでは化膿菌の莢膜多糖に対する抗体はIgG2サブクラスに属しているため、IgG2欠損のみでも化膿菌感染を反復する。

これらのクラス、サブクラス欠損症はB細胞の終末分化の欠陥による（図 16.3 参照）。

IgM増加を伴う免疫不全症 (HIgM) ではクラススイッチが起きない

独特な免疫不全症であるHIgM (immunodeficiency with increased IgM / hyper-IgM) の患者ではIgGとIgAとが欠損するがポリクローナルなIgMが大量（200 mg/dl 以上）に生成される。

HIgMの患者は化膿菌感染にかかりやすく、静注用γグロブリンで治療されなければならない。組織抗原や好中球、血小板、ほかの血液成分に対するIgM自己抗体を産生しやすく、そのため免疫不全症に加え自己免疫疾患を合併する。組織、特に胃腸管にIgM産生細胞の浸潤がみられるようになる（図 16.4）。

HIgMの70%以上はX連鎖劣性の遺伝形式をとり、CD40リガンドCD40 ligandの遺伝子変異による。CD40リガンド遺伝子はHIgMの責任遺伝子の存在部位とされたX染色体長腕の部位と同一部位に同定された。

Q. CD40とCD40リガンド (CD154) の機能は何か。  
A. B細胞表面のCD40分子と活性化T細胞に発現するCD40リガンドの相互作用がクラススイッチと抗体親和性の成熟に必要な強力な補助刺激シグナルをもたらす（図 8.8 参照）。



B細胞不全症におけるB細胞成熟障害

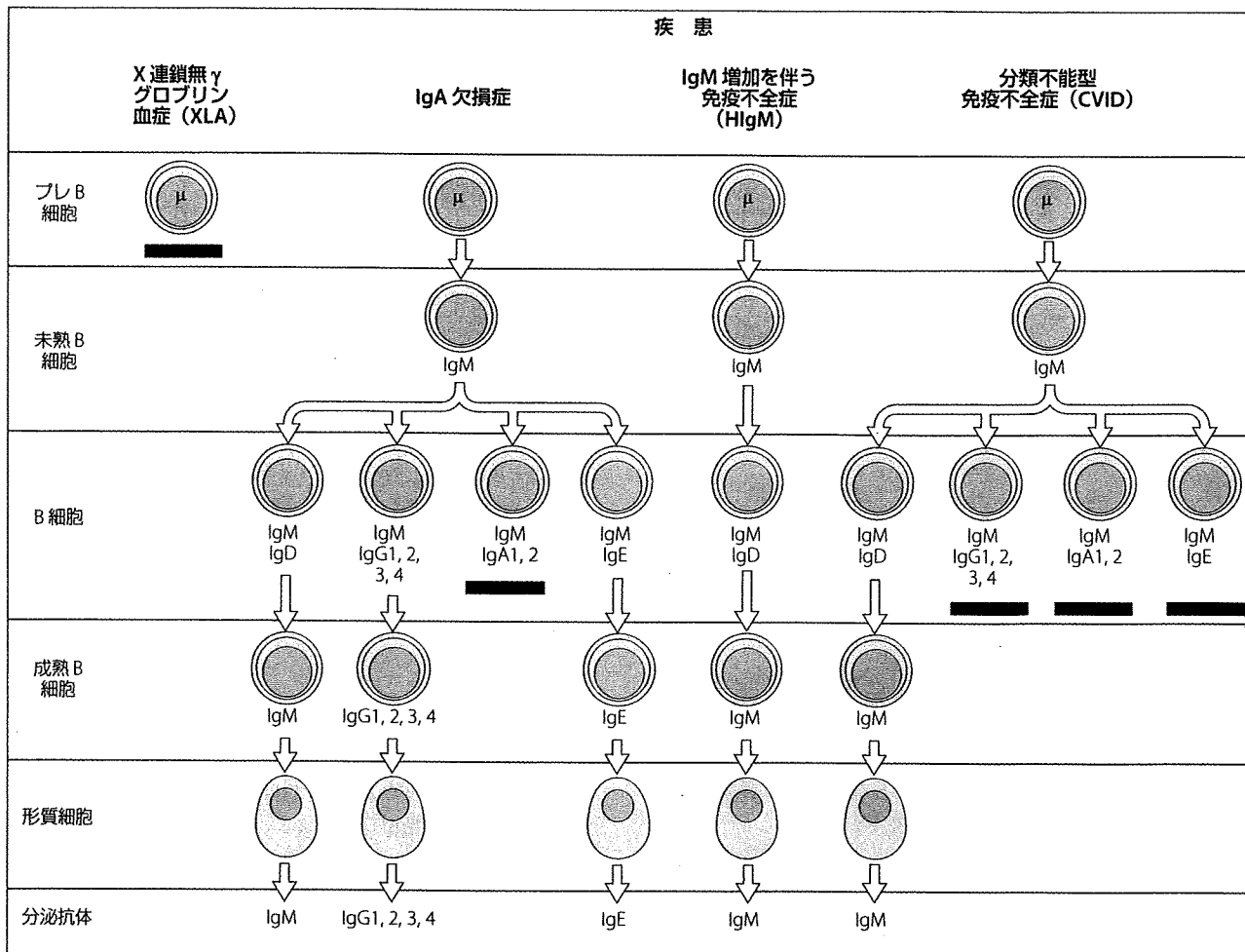


図 16.3 XLA では男児はB細胞を欠き、少量の母親由来のIgGを除き免疫グロブリンを欠如している。IgA欠損症では、IgA発現B細胞、一部の例でIgG2およびIgG4発現B細胞が形質細胞に分化できない。

HIgM患者はIgGとIgAを欠損する。CVIDでは多くのアイソタイプのB細胞が形質細胞に分化できない。黒色横棒は抑制の部位を示す。

HIgMの患者の胆嚢



図 16.4 粘膜組織はピンク色に染まる細胞質と偏在する核を持つ細胞で満たされている。これらの細胞はIgMを合成し分泌している。

HIgMでは、B細胞の成熟過程で正常に起きるはずのIgMからIgG、IgA、IgEの産生へのスイッチを起こせない。

HIgMは常染色体劣性の遺伝形式をとるものもある。したがって、男子のみならず女子でもこの疾患をもつ。常染色体劣性HIgMは活性化誘導性シチジンデアミナーゼ activation-induced cytidine deaminase (AID) と呼ばれるB細胞の酵素の遺伝的欠陥により生じる。この酵素は、刺激を受けたB細胞で活性化され、一本鎖DNAでシチジンをウリジンに変換する。さらに、ウリジンはウラシルに分解され、このことにより一本鎖DNAが切断される。この結果、H鎖遺伝子の下流で組換え、つまりクラススイッチ組換えが起きる。

分類不能型免疫不全症 (CVID) ではB細胞へのT細胞シグナルに欠陥がある

分類不能型免疫不全症 common variable immunodeficiency (CVID) の患者は20歳、30歳代あるいはそれ以降に獲得性無γグロブリン血症を呈する。

男性も女性も同様に罹患し、その成因は一般に不明であるが、エプスタイン・バールウイルス (EBV) のようなウイルス感染を続発することがある。

CVID 患者は XLA 患者男性と同様に、化膿菌や重症下痢をもたらす腸内原虫ランブル鞭毛虫 (*Giardia lamblia*) (図 16.5) の感染を非常に受けやすい。

多くの CVID 患者 (80%) の B 細胞は適切な機能を発揮できず未熟である。B 細胞自体に欠陥があるのではなく、T 細胞からの適切なシグナルを受けられないのである。CVID における T 細胞の欠陥についてはまだよくわかっていない。

CVID 患者は、反復性化膿菌感染を予防できるので静注用  $\gamma$ グロブリンで治療する必要がある。多くの患者は自己免疫病を合併する。最も目立つのは悪性貧血である。しかし、その理由は不明である。CVID は遺伝性でないが、しばしば MHC ハプロタイプの HLA-B8 や HLA-DR3 と関連がある。(訳註：最近、CVID と診断された症例で、T 細胞補助刺激分子 ICOS に加えて B 細胞特異的膜分子の TACI, BAFFR, CD19 の遺伝子異常が同定されている)

Q. ほかの免疫不全でしばしば血液要素に対して自己抗体を産生するのはどれか。

A. HlgM (前記参照)。

#### 乳児一過性低 $\gamma$ グロブリン血症では IgG 産生が遅延している

乳児は最初、母親由来の IgG によって保護されている。母親の IgG はおよそ 30 日の半減期で異化を受ける。3 ヶ月までに正常な乳児は自身で IgG を作り始めるが、細菌の莢膜多糖に対する抗体産生は 2 歳になるまで十分には始まらない。一部の乳児では正常な IgG 産生開始が 36 ヶ月に遅れることがあり、それまでそうした乳児は化膿菌感染にかかりやすい。こうした乳児の B 細胞は正常であるが、抗体産生における CD4<sup>+</sup> T 細胞からの補助が欠けているらしい。

ランブル鞭毛虫



図 16.5 CVID 患者の空腸粘膜上に無数のランブル鞭毛虫が群がっているのがみられる。

#### 原発性 T 細胞不全症

|                     |
|---------------------|
| 重症複合免疫不全症           |
| アデノシンデアミナーゼ欠損症      |
| プリンヌクレオシドホスホリラーゼ欠損症 |
| MHC クラス II 欠損症      |
| ディジョージ症候群           |
| 遺伝性血管拡張性運動失調症       |
| ウィスコット・オールドリッチ症候群   |

図 16.6 T 細胞不全症にはリンパ球の欠損から、酵素の欠損、MHC の欠損までさまざまな原因がある。すべてで T 細胞の機能が障害され、T 細胞と B 細胞の複合した不全が生じる。

#### T 細胞不全

T 細胞機能不良では日和見感染にかかりやすい

主な T 細胞不全症を図 16.6 に示す。

T 細胞を欠如するか T 細胞機能の低下のある患者は日和見感染にかかりやすい。

B 細胞機能は T 細胞に大きく依存しているので、T 細胞不全は液性免疫不全も伴う。すなわち、T 細胞不全は液性免疫と細胞性免疫の両方の複合不全をもたらす。

重症複合免疫不全症 (SCID) ではリンパ球の不全があり胸腺が発生しない

最も重篤な遺伝性細胞性免疫不全は重症複合免疫不全症 severe combined immunodeficiency (SCID) の患児でみられる。しかも、XLA に比べて出生早期から反復感染を呈する。

- ・ 患児は胃腸管のロタウイルスや細菌感染による遷延性下痢症を呈する。
- ・ 原虫のニューモシスチスカリニ (*Pneumocystis carinii*) などの肺炎にかかる。

常在性の真菌の鵝口瘡カンジダ (*Candida albicans*) が SCID 患児の口腔や皮膚でよく増殖する (図 16.7)。ポリオウイルスや結核の予防に用いられる BCG 菌 (bacilli Calmette-Guérin) のような生きた微生物ワクチンを接種すると、本来は弱毒なこれらの微生物による進行性の感染により、SCID 患者は死にいたる。

SCID は生存が困難で、患児は骨髄移植により救われない限り通常生後 2 年以内に死亡する。骨髄移植が成功すれば、ドナー由来のリンパ球とキメラ状態となり、生き延び正常な生活を送れる。

SCID 患者は血中リンパ球がきわめて少ない (3000/ $\mu$ l)。リンパ組織もリンパ球が存在しないかきわめて少ない。胸腺は胎児初期の様相を呈し (図 16.8)、胎芽期の第 3, 4 鰓弓

SCID 患者の口腔内の鷲口瘡カンジダ



図 16.7 鷲口瘡カンジダは SCID 患者の口腔内や皮膚でよく増殖する。

SCID の胸腺

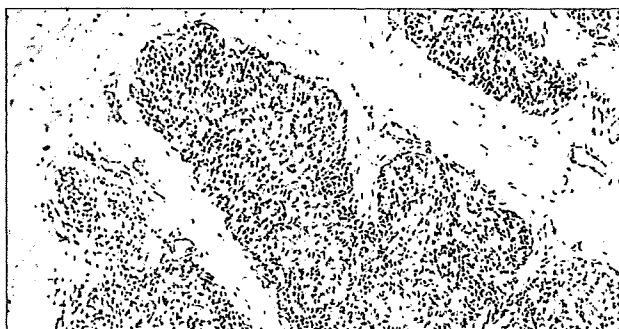


図 16.8 胸腺間質にリンパ球の移入がないこと、ハッセル小体がみられないことに注目。胸腺は胎生初期の様相を呈する。

に由来する内胚葉栄養細胞からなっている。リンパ球幹細胞はヒトでは通常胎生 6 週までに胸腺に移入するが (第 2 章参照), それが見れず, 胸腺はリンパ組織にならない。

SCID は女児より男児に多い (1 : 3)。50% 以上が X 染色体上の遺伝子異常に起因するからである。その遺伝子は IL-2 レセプターの  $\gamma$  鎖をコードする。この  $\gamma$  鎖は IL-4, IL-7, IL-11, IL-15 レセプターの一部ともなっている。

Q. これらのサイトカインのうち T 細胞の初期分化に最も重要なのはどれか。

A. このなかで IL-7 が IL-7 レセプターに結合することが T 細胞の発生に最も重要である。したがって, リンパ球幹細胞は T 細胞の増殖と成熟に必須ないくつかのシグナルを受けることができない (図 2.29 参照)。

SCID の残りのほかは他の染色体上の劣性遺伝子による。そのなかで半分はアデノシンデアミナーゼ adenosine deaminase (ADA) ないしプリンヌクレオシドホスホリラーゼ purine nucleoside phosphorylase (PNP) の遺伝子異常である。こうしたプリン分解酵素の欠損はリンパ球幹細胞に毒性

SCID における ADA および PNP 欠損の考えられる役割

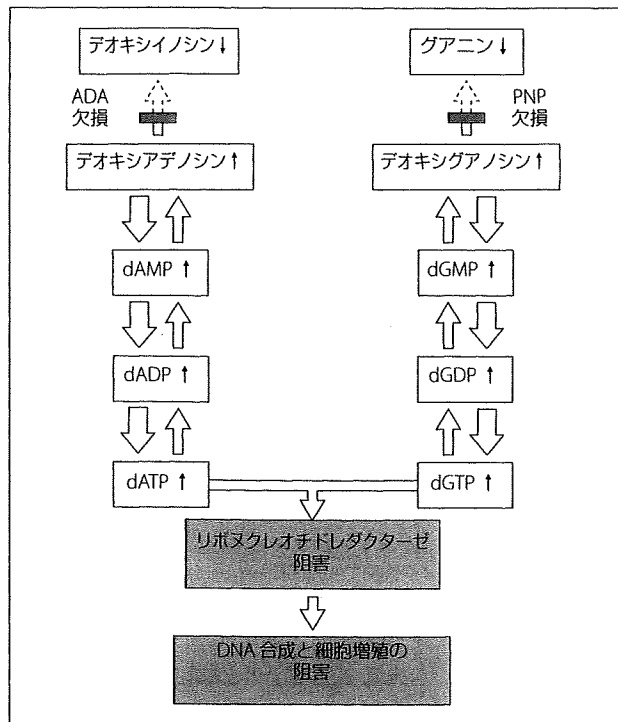


図 16.9 ADA と PNP の欠損は, それぞれ dATP や dGTP の蓄積をもたらすと考えられている。これらの代謝産物はともに DNA 合成に必須の酵素であるリボヌクレオチドレダクターゼの阻害物質である。

を示す dATP や dGTP のような代謝産物の蓄積をもたらす (図 16.9)。これらの代謝産物は DNA 合成, すなわち細胞増殖に必要なリボヌクレオチドレダクターゼを阻害する。

ADA と PNP はすべての哺乳類細胞に存在するが, どうしてこの欠損でリンパ球だけが障害されるのであろうか。その説明として, リンパ球では 5' ヌクレオチダーゼが比較的少ないことにあるらしい。一方, ほかの細胞ではこの酵素が dATP や dGTP の蓄積を防ぎ ADA や PNP の欠損を代償する。

常染色体劣性の SCID の一型は RAG-1 もしくは RAG-2 をコードする遺伝子の変異による。

Q. RAG-1 や RAG-2 をコードする遺伝子の機能は何か。なぜ, これらの機能の喪失が複合免疫不全をもたらすのか。

A. RAG-1 と RAG-2 の二つの遺伝子組換え活性化遺伝子は, 免疫グロブリン遺伝子や T 細胞レセプター遺伝子が形成するための DNA 組換えの前にみられる DNA の二本鎖切断に必須である。したがって, 遺伝子再編成が起きず, B, T 細胞ができない (図 3.29 参照)。

SCID の最もよい治療法は, 完全に組織適合性の一致したドナー, 通常は健常な兄弟からの骨髄移植である。70% の患者では組織適合した兄弟を持たない。そのような場合は, HLA ハプロタイプ的一方だけの一致する両親の骨髄が用いられ, 成功している。

Q. SCIDの免疫系はドナーの骨髄細胞を拒絶できないのに、なぜ移植に当たり組織適合が必要なのか。

A. ドナーの骨髄細胞は免疫学的に正常であるので、レシピエントの細胞に対して反応する。これを移植片対宿主病 graft versus host disease と呼ぶ (図 21.8 参照)。

最近、ADA 遺伝子をレトロウイルスベクターに組み入れ ADA 欠損患児のリンパ球に導入し治療に用いられた。これは遺伝子治療 gene therapy が成功した最初の例である。その後、X 連鎖 SCID の男児においてウイルスベクターに組み入れた IL-2 レセプターの  $\gamma$  鎖遺伝子を導入した自身の骨髄細胞による治療が成功している。

### MHC クラス II 分子欠損症ではヘルパー T 細胞が欠損する

抗原提示細胞 (マクロファージや B 細胞) 上に MHC クラス II 分子を発現し得ない疾患は常染色体劣性の遺伝をする。しかし、この疾患は 6 番染色体にある MHC 遺伝子座とは直接関係しない。

患児は感染、特に胃腸管の感染を反復する。

CD4<sup>+</sup>ヘルパー T 細胞 (Th) の発生は胸腺内での MHC クラス II 分子による正の選択に依存しているので (第 2 章参照)、MHC クラス II 分子欠損児では CD4<sup>+</sup> T 細胞が欠如する。このような Th 細胞の欠損では抗体産生不全もまた生じる。MHC クラス II 分子欠損はクラス II 遺伝子 5' 側非翻訳部位に結合するプロモータータンパク質の欠如により起きる。

### ディジョージ症候群は胸腺の発生異常による

胸腺上皮はヒトでは胎生 6 週までに第 3, 4 鰓弓から発生する。ついで、内胚葉原基にリンパ球幹細胞が移入し T 細胞に分化する。副甲状腺も同じ胎芽器官から発生する。

第 3, 4 鰓弓の先天的な器官形成不全がディジョージ症候群 DiGeorge anomaly をもたらす。T 細胞欠損の程度は胸腺がどれだけ不全であるかによりさまざまである。患児は両眼が広く離れている (両眼開離)、耳介が低位にある、上唇の中央の溝が短いなど独特の顔つきをしている (図 16.10)。患児は心臓や大動脈弓の奇形や副甲状腺の無ないし低形成による新生児テタニーもまた示す。このような患児は 22q11-pter または 10p の部分モノソミーを有する。

### X 連鎖リンパ増殖症候群 (XLP) は EBV 感染に続いて生じる

X 連鎖リンパ増殖症候群 X-linked lymphoproliferative syndrome (XLP) は伝染性単核症の原因ウイルスのエプスタイン・バールウイルス (EBV) の感染後にみられる細胞傷害性 T 細胞の正常な増殖を制御できないことから生じる。

患児は EBV に遭遇するまで正常で、EBV の感染により、致死伝染性単核症、B 細胞の完全な破壊による無  $\gamma$  グロブリン血症、致死性リンパ性悪性腫瘍、もしくは悪性貧血を呈する。

X 染色体上にある責任遺伝子は SAP あるいは SLAM-associated protein と呼ばれる T, NK 細胞のアダプター分子

### ディジョージ症候群

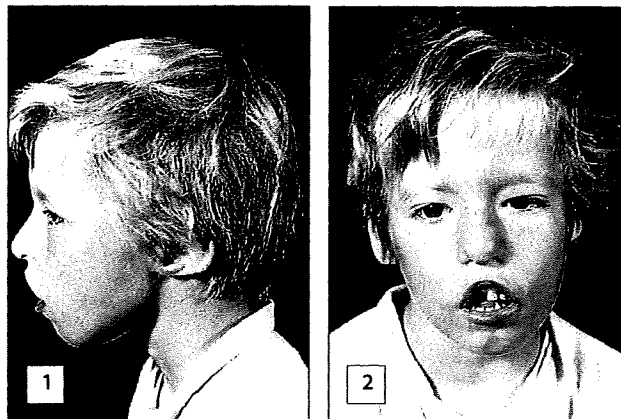


図 16.10 両眼開離、低位耳介、上唇中央の短い溝などに注意。心血管系の先天奇形も合併する。

をコードする。SLAM は T, B 細胞の細胞表面に発現する。その細胞内部分と SAP は相互作用する。メカニズムは不明であるが、SAP は細胞傷害性 T 細胞の無制限の増殖を制御する。SAP の遺伝的欠損により細胞傷害性 T 細胞と NK 細胞の異常増殖によりリンパ球やほかの血液組織が破壊される。(訳註:最近、XLP 患者の一部でアポトーシス抑制分子の XIAP をコードする遺伝子の変異が同定された)

### 血管拡張性運動失調症 (AT) では T 細胞レセプターと免疫グロブリン遺伝子部位で染色体切断がみられる

血管拡張性運動失調症 ataxia telangiectasia (AT) は常染色体劣性の遺伝形式をとる。AT 患児は生後 18 ヶ月ころ動揺性歩行 (失調) を示す。毛細血管の拡張 (telangiectasia) は 6 歳までに眼や皮膚に出現する。

AT にはさまざまな T 細胞不全が伴う。70% の AT 患者は IgA 欠損もあり、一部では IgG2, IgG4 の欠損もある。

Q. どのように IgA, IgG2, IgG4 が関連するのか (IgM, IgG1, IgG3 に対して)。

A. IgA1, IgA2, IgG2, IgG4 H 鎖遺伝子は、再編成された VDJ 遺伝子の IgM, IgG1, IgG3 遺伝子よりかなり下流にある (図 8.19 参照)。このことが IgA, IgG2, IgG4 へのクラススイッチにおいて選択的欠損が起きる理由である。クラススイッチには二本鎖 DNA の切断とその修復がかわる。

血中 T 細胞の数と機能が著しく減少していて、細胞性免疫能が低下している。患者は重症な副鼻腔や肺の感染を呈す