

特集/小児診療のピットフォール

各種症状の診かたと対応

発熱を繰り返す小児の診かた

原 寿 郎

I. 発熱の基本的な考え方

発熱は、①視床下部体温調節中枢でのセットポイントの上昇(感染、悪性腫瘍、膠原病、自己炎症性症候群、薬剤などが原因)、②体温下降機能の限度を超える体温上昇や環境温度(悪性高熱、高温環境)、③体温下降機能の欠落(外胚葉異形成による汗腺欠如など)により生じる。セットポイント上昇の病態は、外来異物に由来する外因性発熱物質が、生体内の免疫担当細胞を活性化することにより、内因性発熱物質(種々のサイトカイン)を産生し、プロスタグランジン(PG)-E₂産生を介して視床下部の発熱中枢に作用し発熱が引き起こされる。

発熱が繰り返す場合は、大部分は①の原因による。その中には見逃してはならない疾患が隠れている場合があり、外来で原因が明らかに出来ない場合は、入院させ監視検温(詐病の除外)も含めた熱型観察が必要になる。

II. 発熱の診断のポイント

1. 正確な検温

時に監視検温を必要とする場合がある。

2. 体温表による熱型

1日2～3回、一定時刻に検温する。

3. 問診

- 1) 既往歴：周産期の問題、既往疾患、ワクチン歴など
- 2) 家族歴：同居している家族、特に同胞の健康状態など
- 3) 現病歴：一般状態、前駆症状、上気道症状・消化器症状・皮膚症状の有無、近所や学校での流行性疾患の発生状況など

4. 観察のポイント：‘Toxic conditions’の有無

- 1) 刺激過敏性、反応性低下、傾眠傾向、視線

九州大学大学院成長発達医学(小児科) 教授

が合わない、2) チアノーゼ、蒼白、3) 脱水所見、4) 弱い泣き声、泣き続ける、5) ミルクを飲まない、食欲低下、6) 微笑みがない：一般に重症感染症、重症悪性腫瘍以外の原因による発熱では‘Toxic conditions’は見られない。

5. 鑑別診断のポイント

反復する発熱の原因としては①感染症(先天性免疫不全症に合併するものとそうでないもの)、②腫瘍、③膠原病およびその類縁疾患、④中枢性発熱、⑤内分泌疾患、⑥薬剤アレルギー、⑦自己炎症性症候群(特に周期性発熱症候群)、⑧その他(詐熱、心因性発熱、無汗性外胚葉形成不全症、出血など)がある。器質的疾患か機能的疾患かを鑑別した後、器質的疾患の中で頻度が高い疾患、見逃せない疾患から除外していく。

III. 感染症と先天性免疫不全症の除外

「熱を出しやすい」という訴えに代表される易感染性は移行抗体が消失する乳児期後半から集団生活が始まる保育園、幼稚園のころまでしばしばみられる。そこでまず、病歴の段階で精査が必要な感染か否かをスクリーニングする必要がある。精査を要する感染として、まず①反復する感染があげられる。一般小児における単なる上気道炎の頻度は、2歳以下では平均年8回、小児期で6～8回(10%以上の小児で年間12回以上)、思春期で3～4回とされている。検査を要するのは、たとえば小児期で上気道炎の頻度が月1回以上の場合、他の部位の感染の合併がある場合などである。22q11.2欠失症候群(partial DiGeorge症候群)では乳幼児期の頻回のウイルス感染のみが症状の場合があり顔貌異常、精神発達遅滞なども注意する。②重症化する感染、③遷延化する感染、④日和見感染も含め稀な病原体による感染、などの場合は精査を要することが多い。稀な病原体である

表 1 病原微生物と感染防御機構

	抗体欠乏	T細胞不全	補体欠損	好中球不全
一般化膿菌	++	(+)	+	++
			(特にナイセリア属)	
細胞内寄生細菌		++		
ヘルペスウイルス等		++		
肝炎ウイルス	+	++		
細胞融解型ウイルス	++	+		
真菌				
カンジダ		++	+	+
アスペルギルス		++		++
クリプトコッカス		++		
ニューモシスティス	+	++		

文献1より一部改変

髄膜炎菌による髄膜炎菌性髄膜炎では1回のみ
の感染でも補体欠損である場合がある。⑤感染により予期しないような、あるいは重度の合併症が起こった場合も精査を要する。免疫不全を疑う症状として最も高頻度で認められる症状は、外界と接した呼吸器、消化器、皮膚の感染である。呼吸器感染では中耳炎、副鼻腔炎、気管支炎、肺炎、気管支拡張症などがあり、特に抗体欠乏の免疫不全でよく見られる。細胞性免疫不全では、その他に間質性肺炎、ニューモシスティス肺炎、口内カンジダなどが多い。消化器症状では反復性下痢、難治性下痢、吸収不全が細胞性、抗体欠乏性免疫不全共に見られる。一般症状として発育不全も見られる。ときに自己免疫疾患、血液疾患、悪性腫瘍の基礎疾患として免疫不全がある場合がある。

精査を要する反復感染と判定した場合、まず解剖生理学的異常に基づくものか、感染防御機構の異常に基づくものかを明らかにする。解剖生理学的異常としては、①先天的奇形や異常：immotile cilia syndromeのように絨毛運動の異常により異物の排除がうまくいかない場合、副鼻腔炎や気管支炎をおこしやすい。ectodermal dysplasiaで粘液腺が欠如した場合、気管支炎、肺炎を繰り返す。②生理学的異常、③外傷、異物、結石なども除外する必要がある。それらがなく感染防御機構の異常によると考えられた場合、①免疫能の未熟性によるものか、②原発性免疫不全症候群か、③続発性免疫不全症候群かを診断する。ときに解剖生理学的異常と感染防御機構の異常の両方を伴っている例もあり、注意を要する。

免疫不全症の診断ステップ

1) 病歴

出生歴、栄養法、家族歴、既往歴、予防接種歴

の全てが必要である。とくにT細胞機能のスクリーニングとして麻疹、水痘の自然経過は有用である。T細胞機能不全・慢性肉芽腫症でBCGの、抗体不全症でポリオワクチンの重症化が起こる。

2) 理学所見

発育不良、皮膚、毛髪の変異、扁桃の発達不全、口内・爪カンジダの有無などがポイントである。

3) 検査

注意する点は年齢別基準値により判断すること、また検査の時期、病期によっては異常を示さない例があることである。生後数カ月は母体から移行したIgGがあるので、低ガンマグロブリン血症の診断は困難である。

病原微生物の種類を同定することにより、異常の可能性のある感染防御機構を推定して精査をすすめる(表1)。一般化膿菌(ブドウ球菌、肺炎球菌、大腸菌、緑膿菌など)の場合は、好中球により処理される。その過程でオプソニン化に関与する抗体や、走化因子や免疫溶菌に関与する補体も重要である。同じ細菌でも細胞内寄生細菌(結核、癩、サルモネラ、ブルセラ、レジオネラなど)では主にT細胞が感染防御に働く。ウイルスではヘルペスウイルス(水痘、サイトメガロ、単純ヘルペス)、麻疹ウイルスなどはT細胞が主体に働くが、細胞融解型ウイルスであるエンテロウイルス(ポリオ、コクサッキー、エコー)、日本脳炎、デング熱などでは、ウイルスが細胞外に遊離されるため、抗体がより重要である。

① スクリーニング検査(表2)

末梢血中のリンパ球絶対数、好中球絶対数、好中球顆粒、血小板数、血小板サイズ、免疫グロブリン値、既感染およびワクチンに対する抗体価、

表 2 免疫不全の検査

スクリーニング検査	診断用検査	特殊検査
B細胞異常		
血清 IgG, IgM, IgA 同種血球凝集素価 血中既存 (ワクチン, 既感染) 抗体価	B細胞数 (CD19, CD20, SmIg) IgG サブクラス IgD, IgE, 分泌型 IgA 能動免疫後の特異抗体測定 骨髓検査	リンパ節生検 特異抗原に対する抗体産生 In vitro 免疫グロブリン産生能 調節性 T細胞検査 遺伝子解析
T細胞異常		
リンパ球絶対数, 形態 胸部 X線 (胸腺) 遅延型皮膚反応 (PPD)	T細胞数 T細胞サブセット 遅延型皮膚反応 リンパ球幼弱反応 リンパ球混合培養 NK 活性 FISH (CATCH22)	T細胞表面マーカー解析 サイトカイン産生能 (IL-2 等) IL-2 反応性 細胞傷害活性 (ADCC, CTL) ADA, PNP 活性測定 生検 遺伝子解析
食細胞異常		
好中球絶対数, 形態 NBT 還元能, IgE レベル	貪食能, 走化能, 殺菌能 CD11b/CD18 測定	Skin window 法, 変形能, 接着能 凝集能, 酸素活性, 遺伝子解析
補体異常		
CH50, C3, C4	オプソニン活性 補体各成分の測定	Alternative pathway, 走化因子 等の活性測定, 遺伝子解析
自然免疫異常		
TLR リガンドで刺激し, フローサイトメーターで活性化抗原や細胞内サイトカインを測定		遺伝子解析

文献 2 より一部改変

遅延型皮膚反応 (PPD), 胸部 X線写真などが重要である。リンパ球数 $<1,500/\mu\text{L}$ でリンパ球減少, 好中球数 $<1,500/\mu\text{L}$ (乳児期以降), $<1,000/\mu\text{L}$ (乳児期)で好中球減少と考える。

② 診断用検査, 特殊検査

B細胞異常, T細胞異常, 食細胞異常, 補体異常の有無を病歴, 理学所見, スクリーニング検査により推定し予想される異常に応じた診断用検査, 特殊検査を行う。

a. B細胞機能の評価 B細胞数 (CD19, CD20, SmIg) の同定, 詳細な免疫グロブリン (IgG サブクラス, IgD, IgE, 分泌型 IgA) 測定, 抗原に対する特異抗体産生能の判定が重要である。接種蛋白抗原としては, ジフテリア, 百日咳, 破傷風三種混合ワクチン, 多糖体抗原としては, 肺炎球菌ワクチン (2歳以上) がある。In vitro で免疫グロブリン産生能を測定する方法では調節型 T細胞検査 (ヘルパー T細胞, サプレッサー T細胞) も可能である。

b. T細胞機能の評価 T細胞数 (CD3), T細胞サブセット (CD4, CD8, $\alpha\beta$ T, $\gamma\delta$ T細胞比率), 遅延型皮膚反応 (カンジダ, PHA) は, in

vivo の細胞性免疫能の評価に有用である。リンパ球幼若化反応では, mitogen として PHA (phytohaemagglutinin), Con A (concanavalin A), PWM (pokeweed mitogen), 抗原刺激として PPD, tetanus toxoid がある。リンパ球混合培養は, alloantigen を抗原刺激にしたものである。T細胞機能異常に NK細胞の異常を合併することがあるので NK 活性も調べておく。さらに詳細に T細胞機能異常を調べるために, 種々のサイトカイン産生能, IL-2 反応性, 細胞傷害能検査などがある。

c. 食細胞機能の評価 貪食能は, 蛍光粒子を貪食させてフローサイトメーターで測定する方法が簡便である。遊走能は, Boyden 室法と, アガロースプレート法がある。殺菌能は, スペクトロフォトメーターによる活性酸素の測定, 化学発光の測定, あるいはフローサイトメーターによる方法もある。白血球粘着不全症が疑われる場合はフローサイトメーターで, CD11b/CD18 を測定する。

d. 自然免疫障害の評価 IL-1 receptor-associated kinase 4 (IRAK4) 欠損症, MyD88 欠損症などは TLR リガンドで刺激し, フローサイトメー

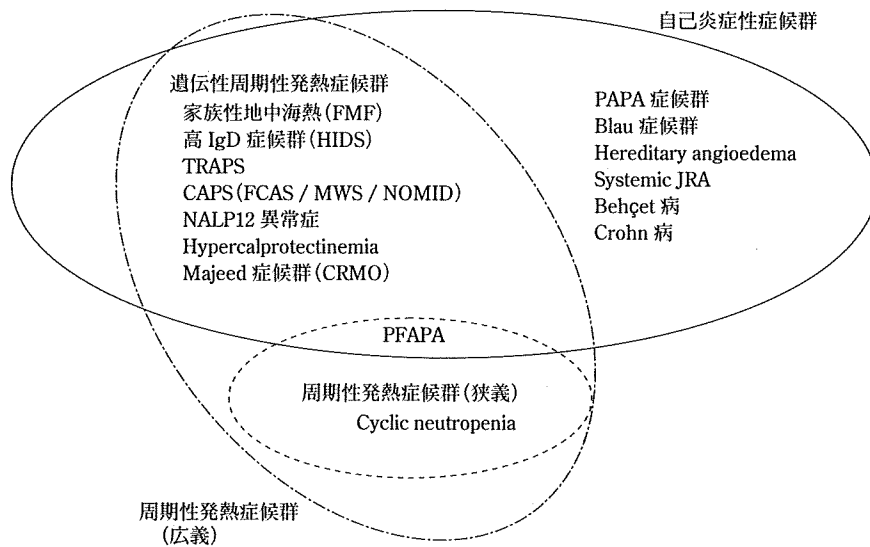


図 1 自己炎症性症候群と周期性発熱症候群

表 3 主な遺伝性自己炎症性（周期性発熱）症候群の臨床像

	TRAPS	CAPS	家族性地中海熱	MAPS
遺伝形式	AD	AD	AR	AR
発症年齢	多様	小児期/新生児期	小児期～成人	小児期
発作の持続期間	通常 1～数週間	不定	1～4日 (短い)	3～7日
腹痛	比較的多い (漿膜炎)	まれ	多い (漿膜炎)	多い
筋骨格系の症状	筋肉痛・関節痛	軟骨増殖, 関節症	単関節炎	関節痛
胸痛	あり	なし	胸膜炎	非常にまれ
皮疹	比較的多い	蕁麻疹様丘疹, 紅斑	まれ	多い (>90%)
他の徴候	眼瞼浮腫	感音性難聴 寒冷過敏, 骨変形	心外膜炎, 精巣痛, 脾腫	頭痛, 頸部リンパ 節腫脹, 肝脾腫
Amyloidosis	あり	あり	あり	極めてまれ
治療	ステロイド TNF 阻害剤	IL-1 阻害剤	コルヒチン	未確立
染色体	12p13	1q44	16p13.3	12q24
遺伝子	<i>TNFRSF1A</i>	<i>NALP3 (CIAS1)</i>	<i>MEFV</i>	<i>MVK</i>
蛋白	TNFR-1	cryopyrin	pyrin	mevalonate kinase

ターで活性化抗原や細胞内サイトカインを測定することにより迅速診断が可能である。

IV. 自己炎症性症候群

感染症, 免疫不全, 腫瘍, 膠原病およびその類縁疾患を除外した繰り返す発熱患者で, 強い炎症反応 (CRP 高値) を伴うが, プロカルシトニン低値の場合, 自己炎症性症候群を考える。自己炎症性症候群は, 微生物などの病原体および自己抗体や自己反応性 T 細胞によらない, 全身性の炎症を繰り返す疾患である。遺伝性があり周期性発熱を呈するものとして, 家族性地中海熱 (familial

Mediterranean fever, FMF), 高 IgD 症候群 (MK-associated periodic syndrome: MAPS), TRAPS (TNF receptor-associated periodic syndrome), CAPS (cryopyrin-associated periodic syndrome), Majeed 症候群などが, また遺伝性が明確でないが周期性発熱を呈する PFAPA (syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis) がある。さらに周期性発熱を呈さない PAPA (pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne) 症候群, Blau 症候群, 全身性若年性特発性関節炎, hereditary angioedema, Behçet 病などもこ

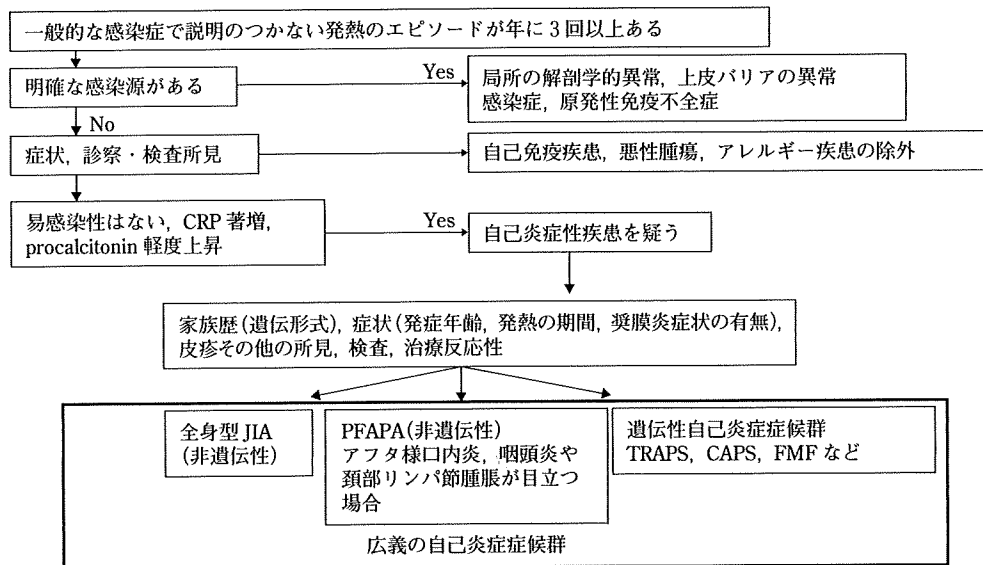


図 2 発熱を繰り返す小児の診断のアルゴリズム

の概念に含まれる (図1, 表3)。

最も頻度が高い PFAPA は、病因は不明である。臨床的特徴は、①発症年齢：幼児期が多い (平均2.8歳)、②39℃以上の発熱が3～6日 (平均5日) 続くエピソードを3～8週間周期 (平均3.8週) で定期的に繰り返す (clockwork periodicity)、③随伴症状としてアフタ性口内炎51%、咽頭炎78%、頸部リンパ節腫脹69%、扁桃炎、頭痛、腹痛、嘔吐21%がある、④検査所見：WBC 増加、ESR 亢進、CRP 高値を示す。

PFAPA の診断基準 (Thomas et al.: J Pediatr, 1999) は、①定期的に反復する発熱が5歳以前に出現、②上気道感染症がなく、アフタ性口内炎、頸部リンパ節腫脹、咽頭炎のうち少なくとも1つを伴って全身症状がみられる、③周期性好中球減少症の除外、④エピソード間欠期は完全に症状を

欠く、⑤成長、発達は正常、である。

V. 診断のアルゴリズム

発熱を繰り返す患者の診断のアルゴリズムを図2に示した。頻度が高い疾患、見逃せない疾患をまず除外し、稀だが早期診断でアミロイドーシスなどの合併症を予防できる自己炎症性症候群も正確に診断することが重要である。

文 献

- 1) 矢田純一: 感染防御機構. 医系免疫学改訂10版, 中外医学社, pp379-422, 2007年.
- 2) Stiehm, E. R., Ochs, H., Winkelstein, J. A.: Immunodeficiency disorders: General considerations. In Immunologic Disorders in Infants and Children. 5th Ed., 287-355, 2004.
- 3) 原寿郎ほか: 自己炎症性症候群. 小児科診療, 60: 1505-1516, 2007.

カレントセラピー

別刷

月刊カレントセラピー [別刷] 2009 Vol.27 No.9 **9**月号

1 疫学

International Pediatric MS Study Group¹⁾による小児多発性硬化症およびその類縁疾患の疾患定義案を使用し、2008年末より小児多発性硬化症およびその類縁疾患の全国疫学調査を実施した。小児多発性硬化症は、大人で規定されているように時間的空間的に多発する中枢神経脱髄のエピソードが必須である。

一次調査では、調査票を送付した977施設中709施設(72.6%)から回答を得た。本全国疫学調査期間3年間における、病床数から換算した小児全体の推計患者数は、多発性硬化症約130人であった²⁾。

2 病因・病態

病因はいまだ明らかでないが、成人多発性硬化症と同様に遺伝的素因、環境的要因、さらには感染因子が分子相同性などの機序を介して自己免疫状態を惹起し脱髄を起こすと考えられている。中枢神経系ミエリン構成蛋白に対する細胞性免疫のTh17型応答、液性免疫応答などが重要な役割を担うと推定されている。

3 症状・病型

小児多発性硬化症では、発熱、頭痛・嘔吐などの髄膜刺激症状、けいれん、意識障害などの急性脳炎様症状で発症することがある。経過中にみられる主な症状は視力障害、複視、小脳失調、四肢の麻痺(単麻痺、対麻痺、片麻痺)、感覚障害、膀胱直腸障害、歩行障害等であり、病変部位によって異なる。時間的空間的に多発する中枢神経脱髄のエピソードが必須である。

4 治療

小児多発性硬化症の治療法はいまだ確立されていないため、成人多発性硬化症に準じて治療がおこなわれる。

5 自然経過

Renouxらの報告³⁾では、小児期発症多発性硬化症の患者において、発症から二次的進行開始までの期間の中央値は推定で28年、二次的進行に転換した時点における年齢の中央値は41歳であった。発症から障害スコア4, 6および7への進行までの期間の中央値は、それぞれ20.0年, 28.9年, 37.0年であり、成人期発症多発性硬化症の対応する年齢の中央値は34.6歳, 42.2歳, 50.5歳であった。成人期発症患者と比較して、小児期発症患者では初期に増悪・寛解を繰り返す頻度が高く(98%対84%)、二次進行型や重度障害になるまでの期間は10年ほど長い。しかし、小児期の発症であるため長期的には成人型に比べ、約10歳若くして不可逆的障害状態に達した(すべての比較で $P < 0.001$)。

参考文献

- 1) Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S, et al: Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology* 68 (16 Suppl 2): S7-S12, 2007
- 2) 小児急性散在性脳脊髄炎, 多発性硬化症の全国疫学調査(第1報): 疾患定義と一次調査. 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 免疫性神経疾患に関する調査研究班 平成20年度総括・分担研究報告書 pp18-20, 2009
- 3) Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, et al: Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med* 356: 2603-2613, 2007

自己炎症性疾患

Key words: periodic syndrome,
autoinflammatory,
TNF receptor,
cryopyrin,
mediterranean fever

九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 (小児科)
原 寿 郎

はじめに

自己炎症性疾患とは、感染などの外因によって誘発されているものではない、繰り返すあるいは遷延する炎症性疾患で、自己抗原に対する高い抗体価や特異的T細胞の存在なしにおこる炎症を特徴とする。多くの場合その病態は主に自然免疫系の活性化によるもので、一部の疾患では獲得免疫系の活性化も伴っている。図1に示すように単一遺伝子の異常による稀な遺伝性の自己炎症性疾患から、多因子遺伝あるいは遺伝子性がはっきりしないクローン病、PFAPA (syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis) のような自己炎症性疾患がある。また自己免疫と自己炎症の両方の性質をもつ疾患など多様な病型がある可能性がある³⁾。図2に自己炎症性疾患と周期性発熱症候群の関連を示した。最近では毎年のように新しい遺伝性自己炎症性疾患の原因遺伝子が同定されている。さらに表1に示すように自己炎症性疾患の2009年の分類²⁾では動脈硬化、2型糖尿病などの生活習慣病やHLHも自己炎症性疾患の1つとして分類されているが、今後この分類は病因・病態の解明とともに変更されていくと思われる。

各 論⁵⁾

周期性発熱症候群を呈する主な疾患について概説する (表2)。

1. TRAPS (TNF receptor-associated periodic syndrome)

歴史:

1982年 アイルランド人の家系で最初に報告され Familial Hibernian fever (FHF) とも呼ばれていた。1999年 TNFR-1 遺伝子 (*TNFRSF1A*) の異常であることが判明した (McDermott et al, *Cell*)。

遺伝形式と人種差:

常染色体性優性で、*de novo* mutation の報告もある。ヨーロッパ人種 (特にアイルランド人、スコットランド人) の報告が大部分だが、他の人種も含めこれまでに約200例の報告がある。病態生理 (図3):

正常では TNFR-1 は細胞外ドメインで切断され soluble TNFR となり TNF を中和するが、変異があると切断されずに細胞膜上に残り TNF の刺激が持続的に入るため炎症が起こるとされていたが、TNFR1 shedding defect は全ての患者に認められるわけではない。最近、変異 TNFR1 が細胞表面に発現せず TNF も結合できず、soluble TNFR も形成できず、細胞内の ER にとどまりシグナルの異常が起こるためという新しい機序の報告がある。

Autoinflammatory diseases.

Toshiro Hara.

Department of Pediatrics Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University.

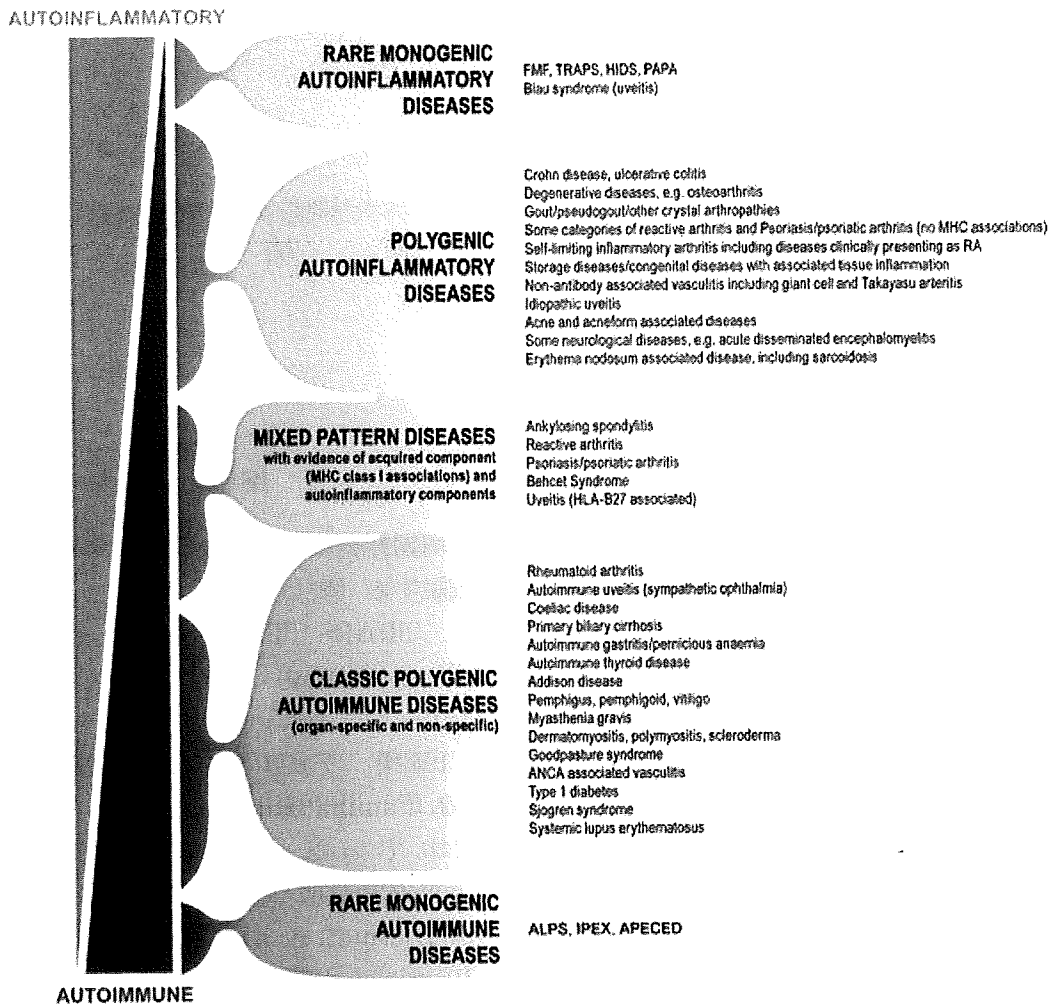


図1 自己炎症性疾患と自己免疫疾患 (文献3)より

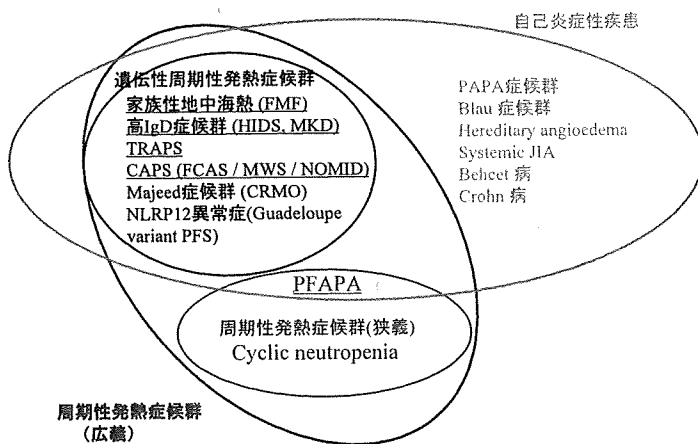


図2 自己炎症性疾患と周期性発熱症候群

臨床症状：

- 1) 発症年齢：生後2週～53歳(中央値：3歳)
- 2) 発熱の持続期間：3日～数週間(通常1週間以上), 発熱の周期：5～6週間おきが多い。
- 3) 皮膚症状 (図4)

頻度は比較的高く、部位は全身、性状は丹毒様皮疹、紅斑(時々蛇行状、環状、浮腫状の斑)、斑状出血病変などいろいろある。大きさは直径1～28mm、持続は4～21日(平均13日)だが数分～数日で移動することもある。外傷・ストレ

表1 自己炎症性疾患の分類

A. 病因・病態からの分類²⁾

(1) Type 1 : IL-1 β activation disorders

Intrinsic

- CAPS (Cryopyrin-associated periodic syndromes)
Neonatal onset multisystem inflammatory disease (NOMID) = Chronic inflammatory neurological cutaneous articular (CINCA) syndrome, Muckle-Wells syndrome, Familial cold autoinflammatory syndrome

Extrinsic

- familial Mediterranean fever : FMF (家族性地中海熱)
- PAPA syndrome (Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne)
- CRMO (chronic recurrent multifocal osteomyelitis)/SAPHO (synovitis, acne pustulosis, hyperostosis, osteitis)
- Majeed syndrome
- hyper-IgD syndrome : HIDS (高IgD症候群)
Mevalonate kinase associated PFS (MAPS)
- recurrent hydatidiform moles
- DIRA (Deficiency of IL-1RA)

Complex/acquired

- gout/pseudogout, fibrosing disorders, type 2 diabetes mellitus, Schnitzler syndrome

(2) Type 2 : NF- κ B activation disorders

- Blau syndrome/early-onset sarcoidosis
- NLRP12-associated periodic syndrome (Guadeloupe variant PFS)

Complex

- Crohn's disease

(3) Type 3 : Protein folding disorders of the innate immune system

- TRAPS (TNF receptor-associated periodic syndrome)

Complex

- Spondyloarthropathies

(4) Type 4 : Complement disorders

- Atypical HUS (hemolytic uremic syndrome)

Complex

- AMD (age-related macular degeneration)

(5) Type 5 : Cytokine signaling disorders

- Cherubism

(6) Type 6 : Macrophage activation

- Familial HLH (histiocytic lymphohistiocytosis)
- Chediak-Higashi syndrome
- Griscelli syndrome
- X-linked lymphoproliferative syndrome
- Hermansky-Pudlak syndrome

Complex

- atherosclerosis, Secondary HLH

スで皮膚病変は増悪する。

4) 随伴症状

結膜炎, 眼周囲の浮腫, 限局性の筋肉痛, 腹痛, 関節痛, 嘔吐などがある。

5) 検査所見 : WBC, CRP, 補体, γ -グロブリンが増加する。非発作時の血漿 soluble TNFR

-1, sTNFR1/sTNFR2 比が低値である。

治療 :

発作時 : プレドニゾロン内服に反応する。発作時および発作予防に Etanercept (TNF- α 阻害剤) が有効である。TNFR-2 の ligand 結合部位と IgG1 Fc 部分との recombinant fusion

表 2 主な遺伝性自己炎症性（周期性発熱）症候群の臨床像

	TRAPS	CAPS	家族性地中海熱	MAPS (高 IgD 症候群)
遺伝形式	AD	AD	AR	AR
発症年齢	多様	小児期/新生児期	小児期~成人	小児期
発作の持続期間	通常 1~数週間	不定	1~4日(短い)	3~7日
腹痛	比較的多い(漿膜炎)	まれ	多い(漿膜炎)	多い
筋骨格系の症状	筋肉痛・関節痛	軟骨増殖, 関節症	単関節炎	関節痛
胸痛	あり	なし	胸膜炎	非常にまれ
皮疹	比較的多い	蕁麻疹様丘疹, 紅斑	まれ 下肢の丹毒様皮疹	多い(>90%) 種々の斑状丘疹~丘疹
他の徴候	眼瞼浮腫	感音性難聴 寒冷過敏, 骨変形	心外膜炎, 精巣痛, 脾腫	頭痛, 頸部リンパ節腫 脹, 肝脾腫
Amyloidosis	あり	あり	あり	極めてまれ
治療	ステロイド TNF 阻害剤	IL-1阻害剤	コルヒチン	未確立 TNF 阻害剤?
染色体	12p13	1q44	16p13.3	12q24
遺伝子	<i>TNFRSF1A</i>	<i>NALP3 (CIAS1)</i>	<i>MEFV</i>	<i>MVK</i>
蛋白	TNFR-1	cryopyrin	pyrin	mevalonate kinase
Inflammasome の 障害	-	+	+	+ ?

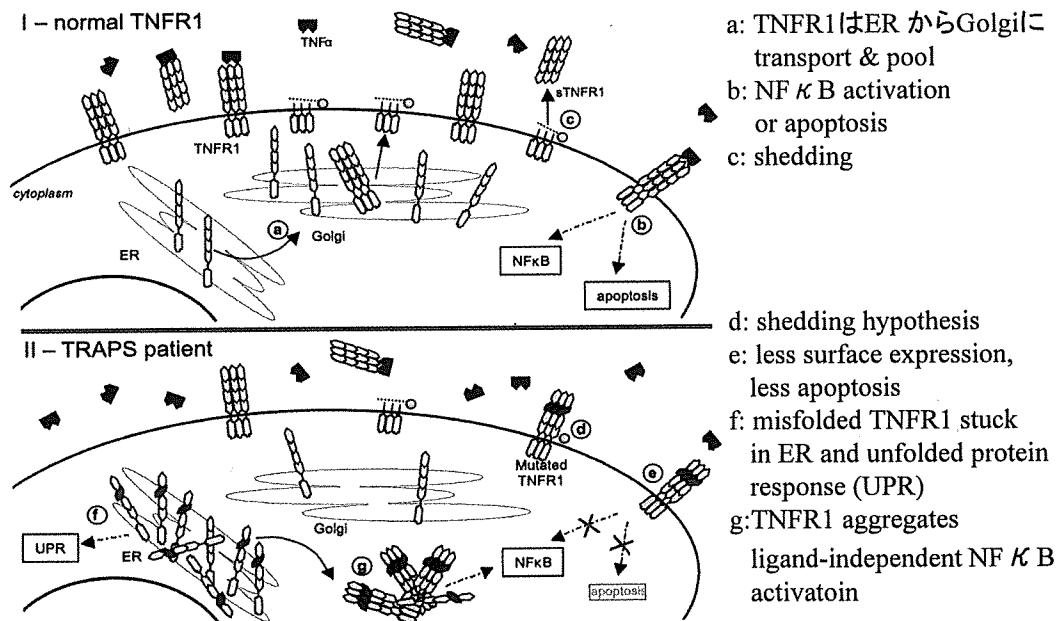


図 3 TRAPS の病態生理 (文献 4) より

protein で free 及び細胞表面の TNF- α に効率良く結合し, その作用を阻害する. Fc 部分により半減期が延長, 25 mg 週 2 回の皮下注射で臨床症状, 検査所見が改善する.

2. Cryopyrin-associated periodic syndrome

CAPS

表 3 に示すように FCAS (Familial cold autoinflammatory syndrome), Muckle-Wells syndrome (MWS), NOMID (Neonatal-onset multisystem inflammatory disease)/CINCA

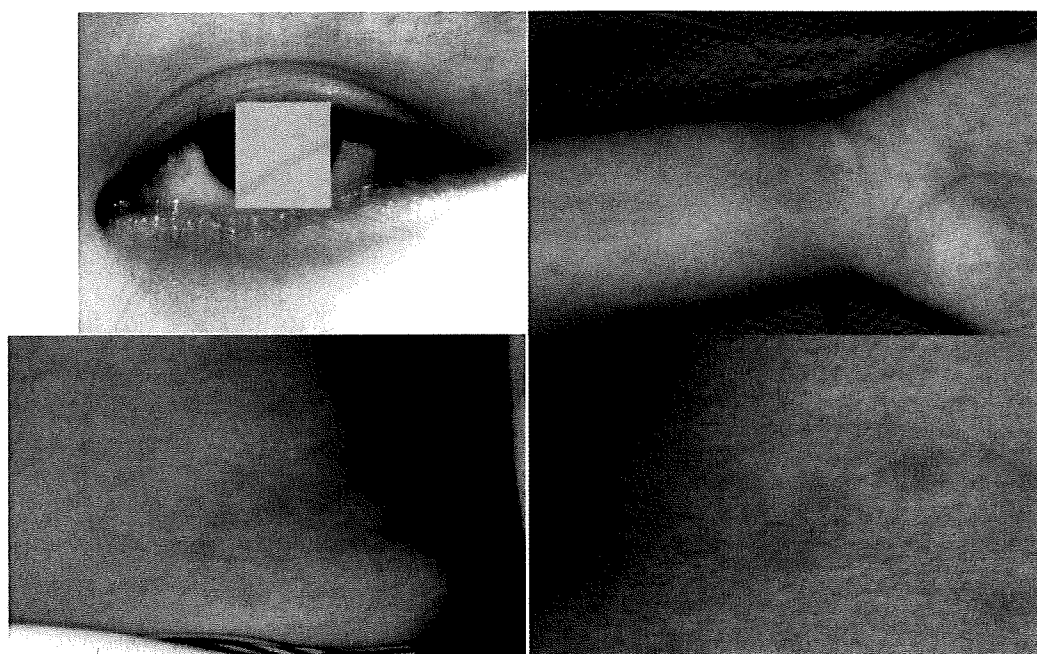


図4 TRAPS 自験例でみられた皮膚・粘膜症状

表3 Cryopyrin-associated periodic syndromes : CAPS

	FCAS	MWS	NOMID/CINCA
遺伝形式	AD	AD	AD
主な人種	ヨーロッパ	ヨーロッパ	全世界
発症時期	新生児期～乳児期	新生児期～乳児期	新生児期
発熱発作の持続	<24時間	<24時間	数時間
発熱発作の間隔	不定	不定	数日
皮膚症状	寒冷に誘発される 蕁麻疹様皮疹	蕁麻疹様皮疹	蕁麻疹様皮疹
皮膚病理所見	真皮上層の浮腫と血管周囲性の好中球浸潤		浮腫, 好中球浸潤
眼科的症状	結膜炎	結膜炎	乳頭浮腫(失明も) ブドウ膜炎
筋骨格系の症状	関節痛	四肢痛, 関節痛	骨幹端の骨過形成
特徴的所見	寒冷に誘発される 蕁麻疹様皮疹	感音性難聴 腎アミロイドーシス	慢性無菌性髄膜炎 感音性難聴 関節症

FCA : Familial cold autoinflammatory syndrome, MWS : Muckle-Wells syndrome, NOMID : Neonatal-onset multisystem inflammatory disease, CINCA : Chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome

syndrome (Chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome) の3病型がある。NOMID/CINCA について解説する。

歴史:

Prieur によって1981年に初めて報告された。2002年 *CIAS1* が NOMID/CINCA syndrome

の原因遺伝子でもあることが判明した。

遺伝形式:

常染色体優性遺伝。

病態生理 (図5):

この疾患では NLRP3 (cryopyrin) が持続的に活性化され過剰の IL-1 産生により発熱を伴

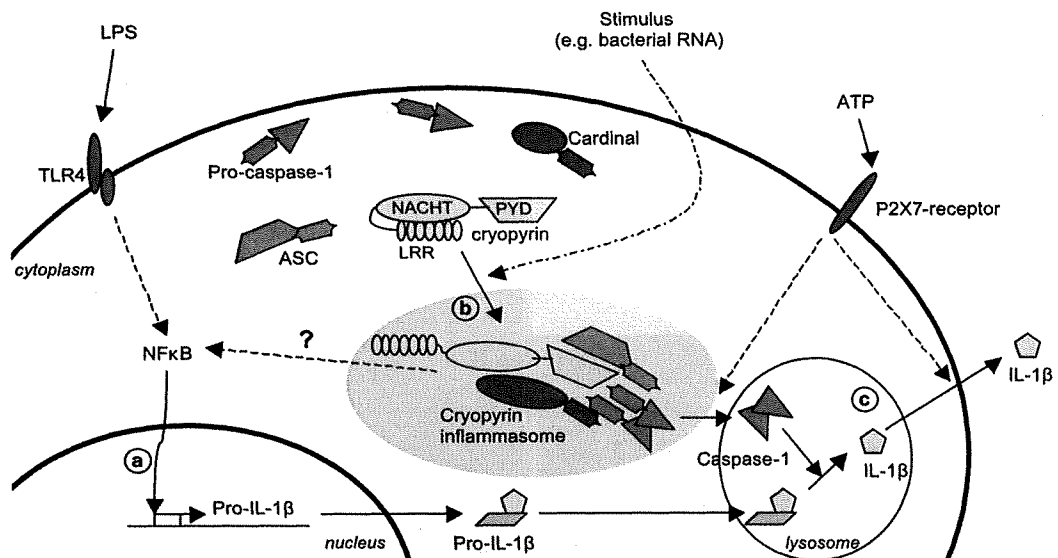


図5 NLRP3 (cryopyrin) inflammasome (文献4)より

NLRP3 (Cryopyrin) inflammasome は, cryopyrin, pro-caspase 1, ASC より構成され NLRP3/Cryopyrin は病原体や危険シグナルのセンサーとして, 細菌 RNA, Imidazo-quinolone, Gram-positive bacterial toxins, ATP, Uric acid crystals を検知する。

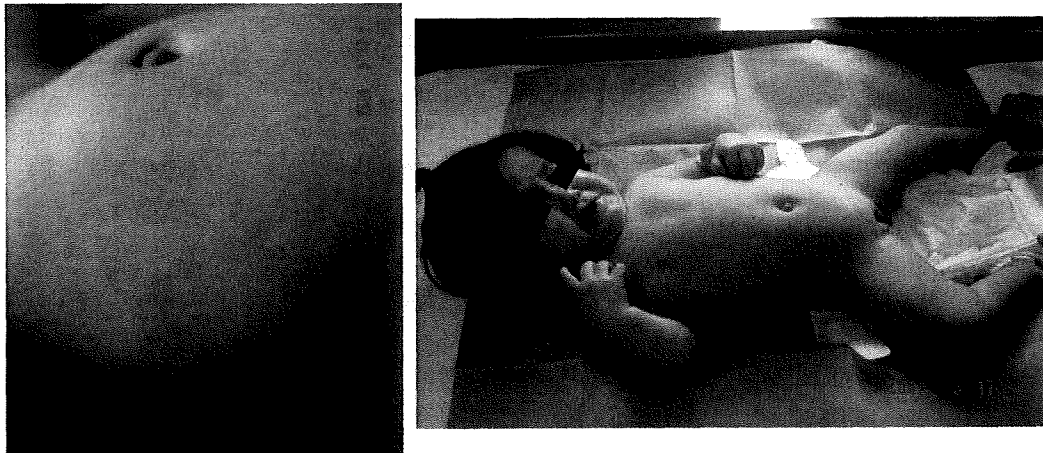


図6 NOMID/CINCA の皮疹

う炎症が起こることが推測されている。

臨床症状：

1) 皮疹 (図6)

100%出現, 出生時に75%の例に認められる持続性の蕁麻疹様皮疹。一日のうちに移動することが特徴。生涯持続。皮膚生検：真皮に特に血管周囲に好中球を主体とした細胞浸潤。

2) 中枢神経系病変

必ずしも生後1年以内に出現するとは限らない。徐々に進行する慢性の髄膜炎から種々の神経症状が生じる。頭痛の頻度は高い。痙攣や麻

痺の報告もある。脳萎縮, 反復性無菌性髄膜炎の結果による大脳鎌と硬膜の石灰化, 大泉門閉鎖遅延, 脳室拡大などが見られる。

3) 骨・関節症状

関節症状は骨幹端部軟骨の Cartilage overgrowth を特徴とする。左右対称に膝蓋骨骨端部, 骨幹端の軟骨の過成長がみられる。程度は各症例で異なっている。骨端部の構造異常, 成長障害, 頭蓋骨の化骨異常による進行性難聴, 鞍鼻, 喉頭軟骨の異常による嗄声。頭蓋骨の拡大・増大, 前頭部突出。関節液の所見には特有

なものはない。

4) 眼症状

乳頭浮腫, ブドウ膜炎, 脈絡網膜炎, 視神経萎縮, 盲など。

5) 聴覚異常

種々の程度の感音性難聴。これらの症状が生後すぐに出現し, 生涯にわたり持続する慢性自己炎症性疾患である。その他, 発熱, リンパ節腫脹など多彩な症状がみられる。

治療:

NSAIDは無効, ステロイドは一時的に有効だが, 減量中に再燃する。抗サイトカイン療法として, IL-1レセプターアンタゴニスト(Anakinra)が有効である。

3. 家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever, FMF)

遺伝形式:

常染色体劣性遺伝形式をとり, 地中海周辺地域に高い頻度でみられる。

病態生理:

この疾患は16p13.3に位置するMEFV遺伝子(Mediterranean fever gene)の異常によって起こることが明らかとなった。FMFの病態と相応してMEFV遺伝子は好中球や単球, 樹状細胞, 皮膚線維芽細胞, 腹腔や関節組織に発現している。MEFV遺伝子のコードする蛋白はpyrinと呼ばれmicrotubuleとcolocalizeしており炎症に伴う細胞骨格の変化に対応する働きを有するものと考えられている。またASC(PyCARD, TMS1)やCD2BP1(PSTPIP)といったアダプター蛋白と結合しIL-1 β の分泌・活性化のプロセスを制御する分子と考えられており, さらにNF- κ Bの活性化やapoptosisの制御にも関与している。MEFV遺伝子の異常としては, Exon 10のM694V, V726A, M694I, M680Iのミスセンス変異の頻度が高く, exon2のE148Qも疾患との関連が示唆されている。M694V変異はFMFの重症度と相関しているとの報告が多くアミロイド-シスの合併頻度も高い。コルヒチンは好中球に高濃度で集積し, 細胞表面の接着分子に作用し好中球の遊走機能に影響を与えたり, microtubuleへの作

用を介して好中球機能に影響を与えるものと考えられているが詳細は不明である。稀にMEFV遺伝子のheterozygousな遺伝子変異でFMFを発症することがあり, MEFV以外の遺伝子の関与が示唆されている。

臨床症状:

1) 発熱

発熱発作は80%以上が小児期に始まる。一回の発熱の期間は数時間から3-4日と短いのが特徴である。発熱発作の間隔は不定であり誘因なく起こることも多いが, しばしば心理的・肉体的ストレスや月経などに誘発されることもある。発熱発作時には痛みを伴った腹膜炎や胸膜炎, 関節炎, 丹毒様皮疹がみられることがある。

2) 腹痛

腹痛の頻度は高く, 高度の腹痛の場合筋性防御やブルンベルグ徴候を認め, 急性腹症と診断されることもある。また実際に腹膜炎の結果, 機械的イレウスを併発することもある。

3) 関節炎

関節炎は下肢の大関節に起こりやすく通常単関節炎である。急速に起こり, 熱感, 痛み, 発赤を伴う。関節炎の回復には時間がかかることが多いが後遺症は通常残さない。関節液中に菌は証明されないが好中球を多く含む。非ステロイド系消炎剤は有効であるが, 稀に難治性の関節炎を呈することがある。

4) その他

下肢の筋肉痛や精巣漿膜炎による陰嚢の腫脹, 頭痛や髄膜刺激症状, 髄液細胞数増多や蛋白上昇, 心外膜炎, 血尿をみることもある。アレルギー性紫斑病が3-11%にみられ, 結節性多発動脈炎などの血管炎の合併頻度が高いと考えられている。

診断基準:

Major criteria

1)-4) 典型的な発作

- 1) 腹膜炎 (非限局性)
- 2) 胸膜炎 (片側性), または心膜炎
- 3) 単関節炎 (股, 膝, 足関節)
- 4) 発熱のみ
- 5) 不完全な腹部発作

Minor criteria

1)-2) 下記の部分に症状を認める不完全な発作

- 1) 胸部
- 2) 関節
- 3) 運動時下肢痛
- 4) コルヒチンに対する良好な反応

1つ以上の major criteria もしくは2つ以上の minor criteria で診断する。

典型的な発作とは、繰り返す(3回以上同一の発作)、発熱を伴う(直腸温で38度以上)、短期間の発作(12-72時間以内)、不完全な発作とは、疼痛をともなう繰り返す発作で以下の1ないし2項目において典型的な発作とは異なる:

- 1) 発熱(直腸温で38度未満), 2) 発作の期間,
- 3) 腹部発作で腹膜炎の所見がない, 4) 限局性の腹部発作, 5) 上記の関節以外の関節炎.

典型的な発作, 不完全発作以外の発作は, 発作回数に数えない。

検査所見:

発熱発作時には急速な白血球増多, 赤沈の促進, 急性期反応蛋白値の上昇が認められるが, それらは発作間欠期には正常値をとる。長期的な全身性の炎症の結果, 一部の患者にはアミロイドーシスの合併がみられる。

治療:

コルヒチンは発熱発作の予防に有効であり, またアミロイドーシスの予防にも有効である。臨床的に Tel-Hashomer の診断基準はよく用いられているが, コルヒチンに対する反応性も診断の参考になる。

4. 高 IgD 症候群

遺伝形式:

高 IgD 症候群は常染色体劣性遺伝形式をとり, メバロン酸キナーゼ (MK) をコードする MVK 遺伝子の遺伝子変異によって起こる。

病態生理:

これらの遺伝子変異によってなぜ自己炎症性症候群を発症するかは現在まで解明されていない。高 IgD 血症を起こすメカニズムも解明されていないが, 血中の IgD レベルと臨床症状には相関がみられず, 高 IgD 血症自体は病態には直

接の関連はないと考えられている。

臨床症状:

高 IgD 症候群患者は通常乳児期に発症し, 周期的に発熱, リンパ節腫大, 腹痛, 関節痛, 発疹がみられ, 一回の発熱発作は4-8日程度であり, 約4-8週間隔で起こる。また下痢や嘔吐, 頭痛などを伴うこともある。発作時には高 IgD 血症や尿中のメバロン酸の上昇が認められるが, すべての患者でみられるわけではない。発熱発作は精神的あるいは肉体的ストレスあるいはワクチン接種によって誘発されることもある。アミロイドーシスの合併は稀である MVK 遺伝子異常によって起こる疾患としてメバロン酸尿症が知られているが, 持続性の炎症に加えて, 精神発達遅滞, 小脳失調, 発育不全, ミオパチー, 白内障などの種々の症状を呈する。高 IgD 症候群はメバロン酸尿症の軽症型だと考えられている。メバロン酸尿症患者では MVK 活性は欠損しているが, HIDS 患者では MVK 活性は正常の1-7%と低下しているものの欠損してはいないと報告されている。

診断:

血清 IgD (通常100 IU/ml 以上) は必ずしも上昇しないし, 特異性もない。尿中のメバロン酸の上昇, MVK (mevalonate kinase) 遺伝子変異が診断上重要である。

治療:

Simvastatin が部分的に有効な場合がある。
5. Syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA)¹⁾

遺伝形式と人種差:

遺伝性は明らかでない。

病因・病態:

病因は不明。病態として持続的な炎症性サイトカイン産生と抗炎症性サイトカイン産生の抑制が考えられている。発作間歇期 IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-12p70が高値, IL-4が低値で, 発作時は IFN- γ , IL-6 高値, IL-4 低値である。

臨床的特徴:

- 1) 発症年齢: 幼児期が多い (平均2.8歳)
- 2) 39°C以上の発熱が3~6日続くエピソード

を3~8週間周期で規則的に繰り返す。(clock-work periodicity)

3) 随伴症状: アフタ性口内炎, 咽頭炎, 扁桃炎, 頸部リンパ節腫脹, 頭痛, 腹痛, 嘔吐

4) 検査所見: WBC, ESR, CRPの上昇.
診断基準:

- 1) 規則的に反復する発熱が5歳以前に出現
- 2) 上気道感染症がなく, アフタ性口内炎, 頸部リンパ節腫脹, 咽頭炎のうち少なくとも1つを伴って全身症状がみられる
- 3) 周期性好中球減少症の除外
- 4) エピソード間歇期は完全に症状を欠く
- 5) 成長, 発達は正常

治療:

発作時にはプレドニゾン(1~2 mg/kg×1~2回)が有効. 発作予防には cimetidine, tonsillectomy/adenoidectomy などがある.

予後:

後遺症の報告はなく, 多くの症例で, 年齢とともに間隔が開き, ついには発作がみられなくなる(83例中34例で平均4.5年の間に発作消失との報告). 長期間続いても発熱の程度は徐々に軽減する.

終わりに

自己炎症性疾患は新しい疾患概念であり, その背景には自然免疫機構の解明が大きく関与している. 自己炎症性疾患は多彩な症状を呈するため, 繰り返す発熱患者の鑑別診断上重要である.

文 献

- 1) 原 寿郎, 高田英俊, 楠原浩一: 自己炎症症候群. 小児科臨床, 60: 1505-1516, 2007.
- 2) Masters, S.L., Simon, A., Aksentijevich, I., et al.: Horror Autoinflammaticus: The molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Ann. Rev. Immunol.*, 27: 621-668, 2009.
- 3) McGonagle, D., McDermott, M.F.: *PLoS Medicine*, 3: e297, 2006.
- 4) Simon, A., van der Meer, J.W.: Pathogenesis of familial periodic fever syndromes or hereditary autoinflammatory syndromes. *Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol.*, 292: 86-98, 2007.
- 5) Touitou, I., Kone-Paut, I.: Autoinflammatory diseases. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 22: 811-829, 2008.

自然免疫異常による免疫不全症

高田英俊¹⁾/原 寿郎²⁾

〔KEYWORDS〕 自然免疫, 原発性免疫不全症, Toll-like receptors

1. はじめに

自然免疫における分子免疫学的メカニズムが解明されるに伴い, それを構成する分子異常による, 原発性免疫不全症も明らかになってきた. 2007年にIUIS(International Union of Immunological Societies)から出されている分類によると, 自然免疫不全症として, 無汗性外胚葉形成不全免疫不全症候群, IRAK4欠損症, WHIM症候群, Epidermodysplasia verruciformis, 単純ヘルペス脳炎関連免疫不全症が挙げられている¹⁾が, それ以降MyD88欠損症が新たに報告されている.

2. Toll-like receptor (TLR)とそのシグナル伝達

自然免疫は, 好中球, マクロファージ, 樹状細胞, NK細胞などによって担われる早期の生体防御機構であり, 病原体に特異的な分子パターンを認識するレセプター(pattern recognition recep-

tor; PRR)によってこれらの細胞内にシグナルが伝達される. Toll-like receptorは, PRRの代表的存在であり, 自然免疫の中で重要な位置を占めている. TLRは細胞外にLeucine-rich repeatを有し, 細胞内にはIL-1 receptorとTLRとに共通するTIR domainといわれる構造を有する. TLRが種々の病原体の構成成分を認識することによって(表1), アダプター分子などを介してシグナルが伝達され, NFκBの活性化が起こり, 炎症を引き起こす(図1)²⁾. これらのシグナル伝達に関与する分子の欠損症として, 無汗性外胚葉形成不全免疫不全症候群(NEMO, IκBα欠損症), IRAK4欠損症, MyD88欠損症, 単純ヘルペスウイルス脳炎関連免疫不全症(TLR3, UNG93B欠損症)が知られている(図1).

3. IRAK4欠損症

interleukin-1 receptor associated kinase (IRAK)4は, IRAK1のhomologueとして同定され, 2002年にそのノックアウトマウスが発表

表1 TLRの主なリガンド

TLR	リガンド
TLR1	トリアシルリポペプチド(細菌)(TLR2とヘテロダイマーを形成)
TLR2	リポペプチド, ペプチドグリカン, リボタイコ酸(細菌), ザイモザン(真菌)
TLR3	Poly(I:C), 二重鎖RNA(ウイルス)
TLR4	LPS(細菌), <i>T. cruzi</i> のglycoinositolphospholipid(寄生虫), RSVの融合細胞(ウイルス)
TLR5	フラジェリン(細菌)
TLR6	ジアシルリポペプチド(細菌)(TLR2とヘテロダイマーを形成)
TLR7/8	イミダゾキノリン誘導体(抗ウイルス薬), 一本鎖RNA(ウイルス)
TLR9	CpG DNA(細菌, ウイルス), <i>T. cruzi</i> のヘモゾイン(寄生虫)

〔文献2〕より改変して引用

1) TAKADA Hidetoshi 九州大学大学院医学研究院成長発達医学・特任准教授

2) HARA Toshiro 同・教授

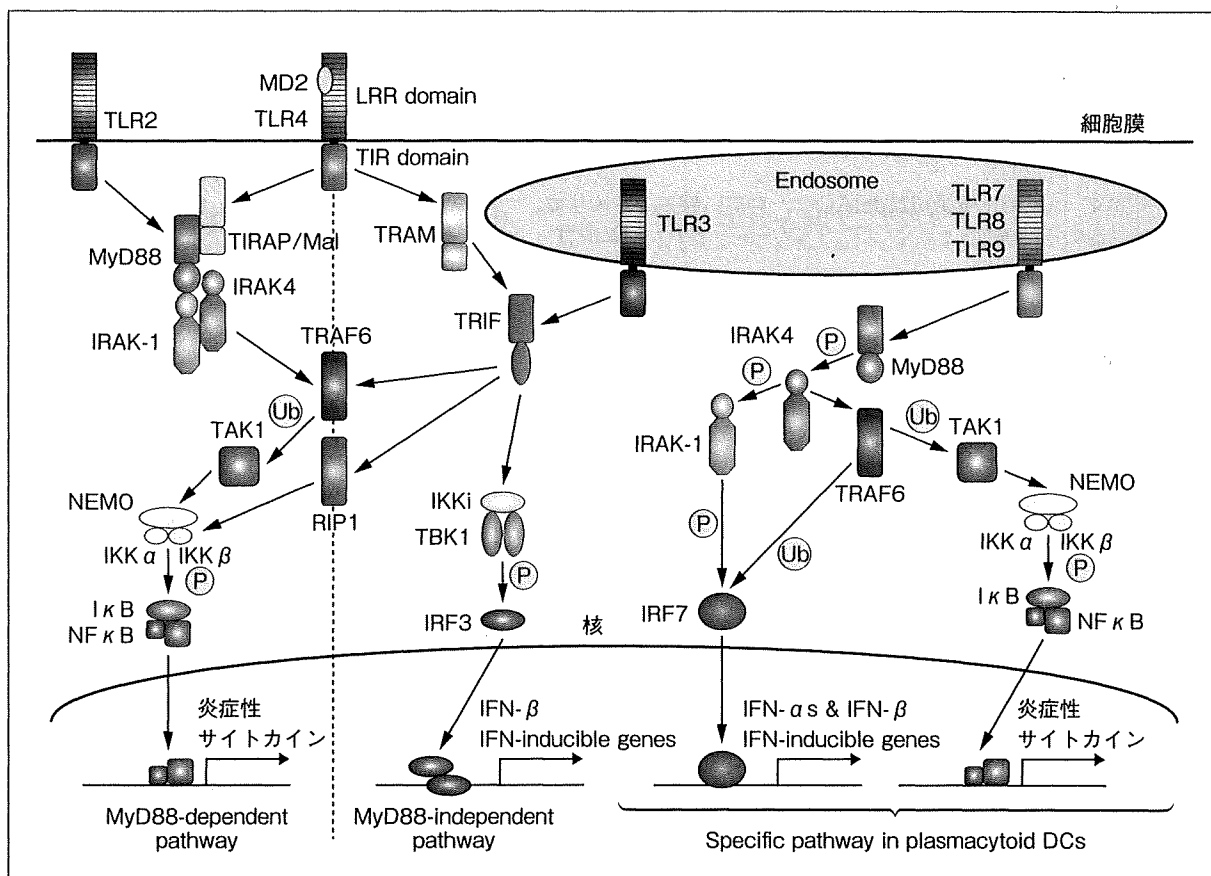


図1 TLRからのシグナル伝達

TLRは細胞膜あるいはEndosomeに発現し、そのリガンドを認識することによってシグナルを伝達する。IRAK4、MyD88、NEMO、IκB分子はこのシグナル伝達において重要な働きを担っており、これらの欠損症およびTLR3欠損症が報告されている。〔文献2〕より改変して転載

された³⁾。この結果をもとに、2003年に、ヒトにおけるIRAK4欠損症が初めて報告され、グラム陽性球菌、特に肺炎球菌に対する易感染性がみられること、肺炎球菌による化膿性髄膜炎で死亡する例が少なくないこと、加齢に伴って易感染性が軽減していくこと、各種のTLR ligandやIL-1に対する反応性が欠損することなどが示された⁴⁾。Kuらは、われわれが同定した国内の1家系を含めて、28名18家系のIRAK4欠損症の臨床像を解析している(表2)⁵⁾。それによるとIRAK4欠損症患者の79%が重症肺炎球菌感染症(化膿性髄膜炎や敗血症など)に罹患しており、その59%に重症肺炎球菌感染症の再発がみられている。患者の25%が重症ブドウ球菌感染症を起こしている。特に重要な点は、IRAK4欠損症患者の43%が感染症で死亡しており、死亡率が高いことである。また興味深いことに、易感染性は乳幼児期に著しく、その後次第に軽減する。実際

に8歳以上の死亡例はなく、14歳以上の重症感染例はなかったと報告している(図2)。したがってIRAK4欠損症患者の管理において、乳幼児期の重症感染を予防することが極めて大切である。そのためにも、早期に診断されることが望まれる。IRAK4欠損症を迅速に診断する方法として、われわれは以下の方法を報告した⁶⁾。すなわち、末梢血全血をBrefeldin Aの存在下にLPSで4時間刺激し、単球内のTNF-α産生をフローサイトメーターで調べると、健常者では90%以上の単球がTNF-αを産生するのに対して、IRAK4欠損症患者ではLPSに対する細胞内シグナル伝達が障害されるため、TNF-α産生単球の割合が著しく減少する(図3)。この方法は簡便であり、検査当日に結果が判明する。化膿性髄膜炎や敗血症、関節炎などの重症肺炎球菌感染症を繰り返す場合にはIRAK4欠損症を考慮し、これらの方法や遺伝子解析によって早期に診断する必要があ

表 2 IRAK4 欠損症の臨床像

家系	患者	IRAK4 遺伝子異常部位	Origin	Follow-up	Age	グラム (+)	グラム (-)
1	1	821delT	サウジアラビア	死亡	7y	Sp, Sa	-
2	2	Q293X/BAC210N13del	ポルトガル		14y	Sp, Sa	-
3	3	Q293X	アメリカ		11y	Sp, Sa	Ec
4	4	Q293X/620_621delAC	アメリカ		24y	Sp, Cs	Nm
5	5	573delA	トルコ	死亡	16m	Sp, Spa	-
	6	573delA	トルコ	死亡	2m	Sp	-
6	7	Q293X	イギリス		32y	Sp	Ss
7	8	167_172insA	日本	死亡	2y	Sp	-
	9	167_172insA	日本		2y	-	-
8	10	1188+520A>G/1189-1G>T	ハンガリー		9y	Sp	-
9	11	Q293X	カナダ	死亡	6y	Sp	Pa
	12	Q293X	カナダ		7y	Sp	-
10	13	E402X	スペイン	死亡	2y	Sa	Pa
	14	E402X	スペイン	死亡	8m	Sa	Pa
	15	E402X	スペイン		9y	Sa	-
11	16	1-1096_40+23del	イスラエル	死亡	3m	Sm	-
	17	1-1096_40+23del	イスラエル		9y	Sp	-
12	18	Q293X	カナダ	死亡	5m	Sa	-
	19	Q293X	カナダ		27y	Sp	Pa
	20	Q293X	カナダ		27y	Sp	-
13	21	Q293X	アメリカ		6y	Sp	-
14	22	Q293X/620_621delAC	アメリカ	死亡	4m	化膿性髄膜炎	-
	23	Q293X/620_621delAC	アメリカ		10y	SP, Cs	-
15	24	Y48X/631delG	カナダ		2y	Sa	-
16	25	1240InsA/942-1481_1125+547del	カナダ		16y	Sp, Sa	-
17	26	Q293X	オーストラリア	死亡	4m	Sp	-
	27	Q293X	オーストラリア	死亡	6m	SP, Sa	-
18	28	Q293X	アメリカ		11y	Sp	-

Cs : *Clostridium septicum*, Spa : *S. parasanguis*, Sm : *S. milleri*, Ec : *E. coli*, Nm : *N. meningitidis*, Ss : *Shigella sonnei*, Pa : *P. aeruginosa* [文献5)より改変して引用]

る。国内の IRAK4 欠損症は 2 家系 (4 名) あり、いずれも肺炎球菌性髄膜炎を繰り返したことから IRAK4 欠損症が疑われた。そのうちの 1 家系は 167_172insA の homozygote であり、その直下にストップコドンが生じている。別の一家系は 167_172insA と c547C→T の compound heterozygote であった。わが国では 167_172insA の頻度が高い可能性があると考えられる。このうち 1 例 (発端者) は、2 回目の肺炎球菌性髄膜炎で死亡しているが、それ以外の 3 名は、診断後にガンマグロブリン投与、肺炎球菌ワクチン (7 価および 23 価) の接種、発熱早期からの抗生剤静注など、適切な管理のもとで生存している。Ku らの報告によると、緑膿菌や大腸菌、*Shigella sonnei* などのグラム陰性菌に対しても易感染性を示すことが示されているがその頻度は低い (表 2)⁵⁾。この疾患ではウイルスや真菌に対する易感染性はないと考えられている。なぜ肺炎球菌に対して特に易感

染性を示すのかは明らかになっていない。

4. MyD88 欠損症

MyD88 は IRAK4 と同様、TLR や IL-1R/IL-18R からのシグナル伝達に重要な役割を果たしていることがノックアウトマウスの知見から明らかにされていたが、ヒトにおける MyD88 欠損症が 2008 年に von Bernuth らによって初めて報告された⁷⁾。MyD88 欠損症患者は肺炎球菌を主体とした重症の化膿性細菌感染症を起こしており、なかには乳幼児期に死亡した例もみられる。易感染性はこれらの病原体に限られ、加齢により易感染性は軽快していく傾向がみられ、IRAK4 欠損症と同様な臨床像を呈していた。現在までに報告された 9 名の MyD88 欠損症患者はいずれも MyD88 遺伝子の種を越えて保存されているアミノ酸部位のミスセンス変異 homozygote あるいは compound heterozygote であり、mRNA の発現は正常に認められている点が特徴的である。

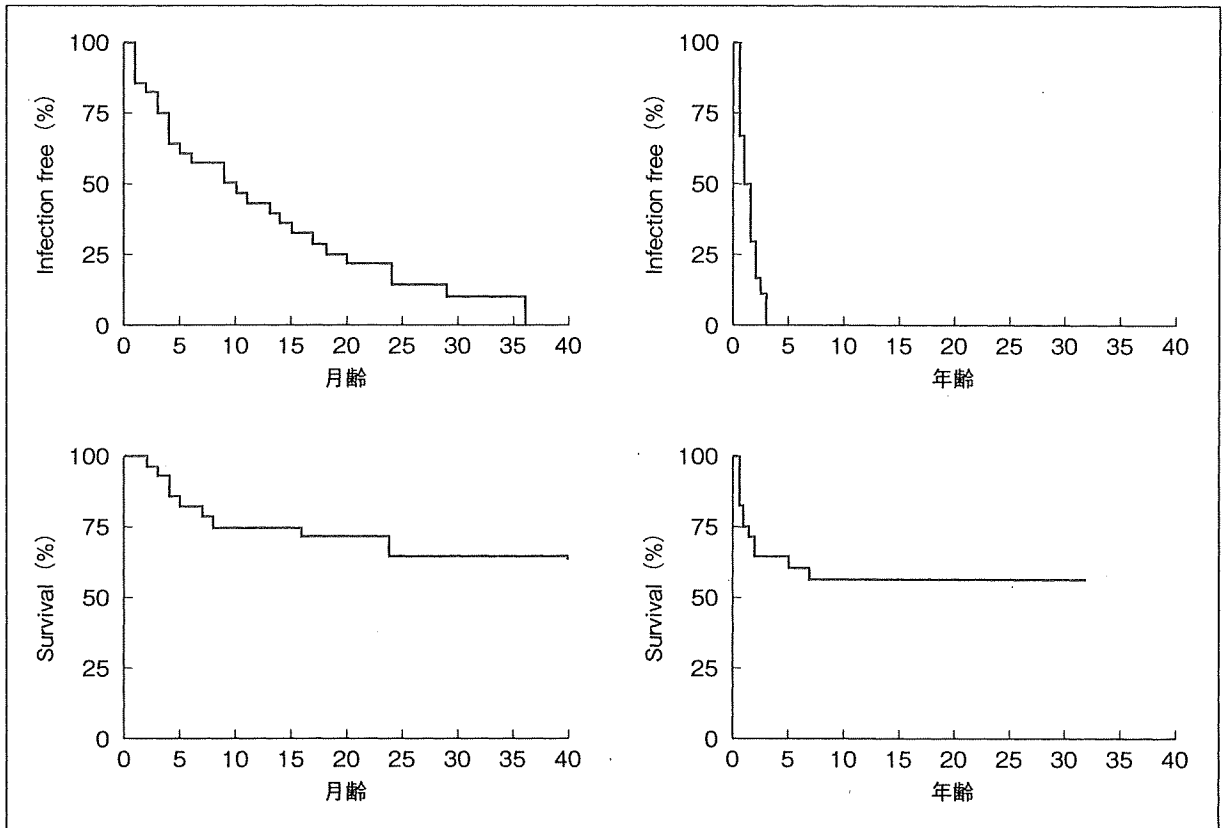


図2 IRAK4欠損症の予後

IRAK4欠損症患者は乳幼児期に重症感染に罹患することが多く、感染症による死亡もこの時期に多い。上段：重症感染症の発生。下段：生存率。各々左は月齢、右は年齢で示す。〔文献5〕より改変して転載

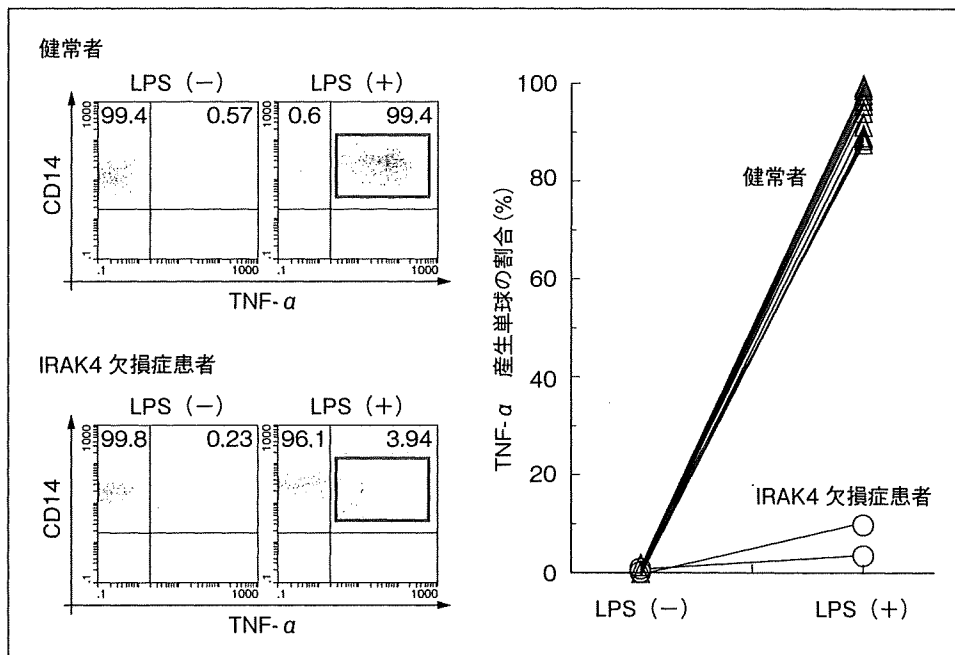


図3 IRAK4の迅速診断法

左：末梢血をBrefeldin Aの存在下にLPSで刺激すると、健常者では単球のほとんどが細胞内にTNF- α を発現するが(上段)、IRAK4欠損症患者ではLPS(TLR4を介する)刺激に対する反応性が欠損するため、単球内のTNF- α 産生は起こらない(下段)。右：LPS刺激後、健常者では90%以上の単球がTNF- α を産生するが、IRAK4欠損症ではTNF- α 産生が誘導されない。○はIRAK4欠損症、△は健常者を示す。

〔文献6〕より改変して転載