

MyD88 蛋白発現は、全く正常であった患者と著しく低下していた患者の両者がみられている。MyD88 欠損症患者では、IL-1 β , 種々の TLR ligand に対する反応性が欠損しており、IRAK4 欠損症と同じ方法で MyD88 欠損症も迅速スクリーニングが可能であると考えられる。

5. 単純ヘルペス脳炎関連免疫不全症

単純ヘルペス脳炎はほとんどが sporadic に起こるが、以前から単純ヘルペス脳炎の家族内発症が知られており、家族性のある患者では、単純ヘルペス脳炎を繰り返す患者がいることも知られ、単純ヘルペス脳炎の一部の患者では遺伝的な背景があると考えられていた。

1) UNC93B 欠損症

2006 年に常染色体劣性遺伝形式をとる UNC93B 欠損症が報告され、単純ヘルペス脳炎の遺伝的背景の 1 つとして、責任遺伝子が初めて明らかにされた⁸⁾。UNC93B 欠損症は病原体特異的な原発性免疫不全症であるとともに、脳炎の発症のみに影響しているという点で、原発性免疫不全症の概念にも新たな知見を与えた発見であったといえる。UNC93B 欠損症患者末梢血は TLR3, TLR7, TLR8, TLR9 の ligand に対する反応が欠損する。これらの TLR はウイルス構成成分を認識することから、この反応性の欠損がヘルペスウイルス脳炎発症に関連していると考えられたが、UNC93B の機能はこの時点では不明であった。UNC93B は、TLR の小胞体から Endolysosome への細胞内輸送に重要な働きをしていることが 2008 年に解明され⁹⁾、UNC93B 欠損症では Endolysosome に TLR が輸送されないため、TLR の機能障害が生じると理解されるようになった。しかし、UNC93B 欠損症でどうしてヘルペスウイルス脳炎だけが特異的に起こりやすいのかは、依然解明されていない。

2) TLR3 欠損症

2007 年に TLR3 欠損によっても単純ヘルペス脳炎を起こすことが明らかとなった¹⁰⁾。TLR3 欠損症患者では、ヘルペスウイルスを含む種々のウイルス増殖を抑制できない。TLR3 は脳内以外に樹状細胞や上皮細胞にも発現している。TLR3 はヘルペスウイルスによる脳炎に対する生体防御に極めて重要な役割をはたしている。他方、脳炎以

外のヘルペスウイルス感染に対しては、TLR3 以外の生体防御機構が機能するため、脳炎以外の易感染性は起こらないのではないかと考えられている。

6. 無汗性外胚葉形成不全免疫不全症候群

この疾患は T 細胞機能異常を伴うため、厳密な意味では自然免疫異常のみの疾患ではない。これは *NEMO* (*IKK γ*) 遺伝子 (X 染色体に code されている) の hypomorphic な異常によって男性に起こるものと、*IKBA* 遺伝子の hypermorphic で heterozygous な異常による *I κ B α* のリン酸化障害によって起こるものの 2 つが報告されている。NEMO も *I κ B α* も炎症反応を誘導する細胞内シグナル伝達に重要な分子である。この疾患は、外胚葉形成不全症、易感染性、大理石骨病のすべてを発症するものから易感染性のみのものまで、広い範囲の臨床像をとる。肺炎球菌やブドウ球菌を中心としたグラム陽性あるいは陰性菌の化膿菌に易感染性を呈することが多いが、抗酸菌に易感染性を呈する場合もある。また、真菌感染やヘルペス脳炎を起こすこともある。

7. まとめ

自然免疫のメカニズムの異常による原発性免疫不全症の代表的な疾患について概説した。これらの疾患の原因や病態の解明には、単純ヘルペス脳炎でみられるように、遺伝的な背景など臨床家の注意深い観察が大きく寄与してきたことは言うまでもない。また、これらの疾患の診断においては、通常の臨床検査では、診断を確定することは難しいことが多く、家族歴や病原体の特徴などを含めた臨床像を手がかりに、遺伝子検査による適切な診断をつけていく必要がある。これらの疾患の中には IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症にみられるように、早期に診断し感染を予防することが重要な疾患が含まれている。

文 献

- 1) Geha RS, Notarangelo LD, Casanova JL, 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) Uematsu S, Akira S : The role of Toll-like receptors in immune disorders. *Expert Opin Biol Ther* 6 :

203-214, 2006

- 3) Suzuki N, Suzuki S, Duncan GS, et al : Severe impairment of interleukin-1 and Toll-like receptor signalling in mice lacking IRAK-4. Nature 416 : 750-756, 2002
- 4) Picard C, Puel A, Bonnet M, et al : Pyogenic bacterial infections in humans with IRAK-4 deficiency. Science 299 : 2076-2079, 2003
- 5) Ku CL, von Bernuth H, Picard C, et al : Selective predisposition to bacterial infections in IRAK-4-deficient children : IRAK-4-dependent TLRs are otherwise redundant in protective immunity. J Exp Med 204 : 2407-2422, 2007
- 6) Takada H, Yoshikawa H, Imaizumi M, et al : Delayed separation of the umbilical cord in two siblings with Interleukin-1 receptor-associated kinase 4 deficiency : rapid screening by flow cytometer. J Pediatr 148 : 546-548, 2006
- 7) von Bernuth H, Picard C, Jin Z, et al : Pyogenic bacterial infections in humans with MyD88 deficiency. Science 321 : 691-696, 2008
- 8) Casrouge A, Zhang SY, Eidenschenk C, et al : Herpes simplex virus encephalitis in human UNC-93B deficiency. Science 314 : 308-312, 2006
- 9) Kim YM, Brinkmann MM, Paquet ME, et al : UNC93b1 delivers nucleotide-sensing toll-like receptors to endolysosomes. Nature 452 : 234-239, 2008
- 10) Zhang SY, Jouanguy E, Ugolini S, et al : TLR3 deficiency in patients with herpes simplex encephalitis. Science 317 : 1522-1527, 2007

お知らせ

お知らせ

第26回 日本心電学会学術集会公開講座

日常臨床に携わる臨床検査技師・看護師・研修医の方を対象とした第26回日本心電学会学術集会併設の公開講座です。

公開講座Ⅰ：ニーズに応える心電図・生理検査をするために

座長：山科 章(東京医科大学 循環器内科)

1. 不整脈をシンプルに解説して対応する。放置か緊急対応か？ 薬物かアブレーションか？

田中喜美夫(株式会社日立製作所水戸総合病院 循環器内科)

2. 電子カルテ化時代に向けた生理検査システムについて(仮)

今西 孝充(神戸大学医学部附属病院 検査部), 他

公開講座Ⅲ：特殊心電図法のノウハウ

座長：平岡 昌和(東京医科歯科大学)

井上 博(富山大学大学院医学薬学研究部 内科学第二)

1. ホルター心電図業務の要点とピットフォール
棟方 伸一(北里大学 臨床検査部)

2. ホルター心電図, 家庭用心電図, イベントレコーダーの基本と臨床

加藤 貴雄(日本医科大学 内科学)

3. 致死性不整脈の予知法(TWA, 遅延電位, 心拍変動などの基本と臨床)

池田 隆徳(杏林大学 第二内科)

会場：国立京都国際会館 ☎ 606-0001 京都市左京区宝ヶ池

公開講座Ⅰ：E会場(本館・会議場1階 Room D)

公開講座Ⅲ：F会場(本館・会議場1階 Room E)

日時：公開講座Ⅰ：2009年7月2日(木)18:00~20:45
(17:45より入場可)

公開講座Ⅲ：2009年7月4日(土)14:30~17:30(14:15より入場可)

申込：

- 1) 2009年5月18日(月)より申込みを受け付けます。
- 2) 定員：200名(公開講座Ⅰ), 230名(公開講座Ⅲ)
- 3) 受講を希望される講座(公開講座Ⅰ/公開講座Ⅲ)ごとに、各共催会社の受付へFAXで直接お申込みください。

申込書は、両社ホームページの案内からもダウンロードできます。

公開講座Ⅰ <http://www.nihonkohden.co.jp/>

FAX：03-5996-8090 ☎：03-5996-8028(日本光電・公開講座係)

公開講座Ⅲ <http://www.fukuda.co.jp/>

FAX：03-5684-1318 ☎：03-5684-8330(フクダ電子・公開講座係)

4) 申込みを受け付けた方へは、聴講票をお送りします。

5) 入場は無料(聴講票必要, 軽食付)です。

6) 各講座終了時, 受講証をお渡しします。

付記：本公開講座を共催する日本心電学会は日本臨床衛生検査技師会の生涯教育・研修の関連学会・団体として登録されています。今回の講座(Ⅰ・Ⅲ)は「専門教科10点」相当です。

共催

第26回日本心電学会学術集会

日本光電工業株式会社(公開講座Ⅰ)

フクダ電子株式会社(公開講座Ⅲ)



話題

B細胞, NK細胞, 形質細胞様樹状細胞欠損症*

高田 英俊¹⁾ 石村 匡崇¹⁾ 菊 繁 吉 謙²⁾ 有信 洋二郎²⁾
土居 岳彦³⁾ 石川 文彦³⁾ 赤 司 浩 一⁴⁾ 原 寿 郎¹⁾

Key Words: B cells, NK cells, plasmacytoid dendritic cells, primary immunodeficiency syndrome

はじめに

血球の分化は種々の分子機能によって決定され、転写因子やレセプターシグナル伝達に関連する分子などが重要な役割を果たしていると考えられている。マウスでは、これらのリンパ球系細胞の分化にはIKAROS, FLT3, FLT3 Ligand, BCL11A, PU.1などの分子が重要な役割を果たしていることが知られているが、ヒトにおけるリンパ球の分化に関しては明らかではない¹⁾²⁾。リンパ球系細胞の分化は、造血幹細胞から分化したcommon lymphoid progenitor (CLP) という共通の細胞から、T細胞, NK細胞, B細胞が分化すると考えられ³⁾、形質細胞様樹状細胞(plasmacytoid dendritic cells; pDC)は骨髄系にcommitした細胞およびリンパ球系にcommitした細胞の両者から分化可能であると考えられている⁴⁾。

今回、生後4か月でPneumocystis肺炎を発症した患者を検討したところ、骨髄系細胞やT細胞は正常に認められるものの、B細胞, NK細胞, pDCが選択的に欠損していることが判明した。骨髄を検索したところ、CD19⁺細胞およびCD10⁺

細胞は完全に欠損しており、もっとも未分化なリンパ球系細胞と考えられるCD127⁺CD34⁺細胞が欠損していた。この新たな原発性免疫不全症の病態を解析した。

方 法

患者末梢血白血球分画、および骨髄CD34⁺細胞からの血球分化過程をフローサイトメーターを用いて解析した。末梢血単核球の麻疹、水痘、Mumps生ワクチン、TLR ligand, zymosanに対するサイトカイン産生能はBD Cytometric Bead Arrayシステムを用いてフローサイトメーターで解析した。麻疹ワクチン(ピケンCAM)、水痘ワクチン(ピケン)、ムンプスワクチン(北研)は、FCS入りRPMIで10倍に希釈して使用した。またpoly I:C, ODN (type A), LPS, OX-zymozanはそれぞれ25μg/ml, 1 μM, 1 μg/ml, 10μg/mlの濃度で使用した。

結 果

1. 患者の病歴・臨床検査所見

症例は生後4か月の女児である。家族歴には

* Novel primary immunodeficiency syndrome with a developmental defect of B cells, NK cells and plasmacytoid dendritic cells.

¹⁾ Hidetoshi TAKADA, M.D., Ph.D., Masataka ISHIMURA, M.D. & Toshiro HARA, M.D., Ph.D.: 九州大学大学院医学研究院成長発達医学[〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1]; Department of Pediatrics, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka 812-8582, JAPAN

²⁾ Yoshikane KIKUSHIGE, M.D., Ph.D. & Yojiro ARINOBU, M.D., Ph.D.: 九州大学病院遺伝子・細胞療法部

³⁾ Takehiko DOI, M.D., Ph.D. & Fumihiko ISHIKAWA, M.D., Ph.D.: 独立行政法人理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センターヒト疾患モデル研究ユニット

⁴⁾ Koichi AKASHI, M.D., Ph.D.: 九州大学大学院医学研究院病態修復内科学

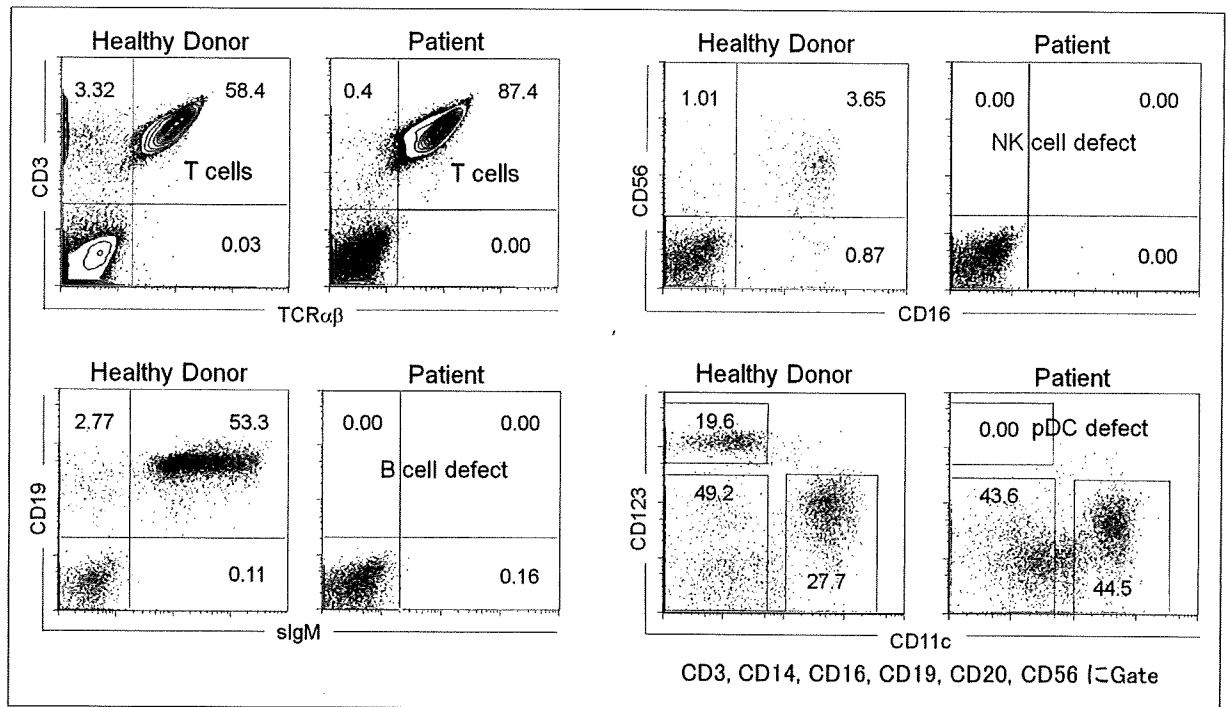


図1 患者末梢血B細胞, NK細胞, pDCの欠損

患者末梢血リンパ球をフローサイトメーターで解析した結果, T細胞は正常に認められたが, B細胞, NK細胞が欠損している. DCを解析した結果, mDC(CD11c⁺)は正常に認められたが, pDC(CD123⁺)が欠損している.

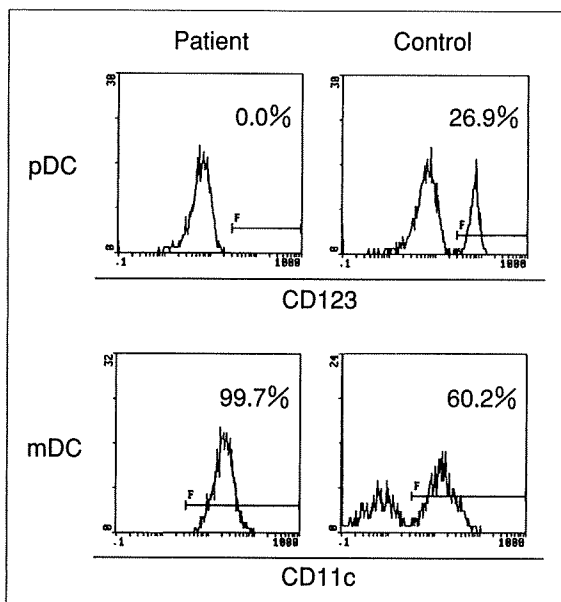


図2 患者末梢血pDCの欠損

Lin(CD3/CD14/CD16/CD19/CD20/CD56)⁻HLADR⁺にgateをかけてDCを解析した. 患者ではpDCが欠損し, mDCのみが認められる.

特記すべきことなし. 鼻水と咳が持続するため前医で精査したところ胸部CTで両肺のすりガラス状陰影が認められ, 血液検査で β -D glucanの上昇がみられたため当科に転院した. 入院時理学的所

見では, リンパ節の欠損を認めた. 白血球数: 22,930/ μ l(リンパ球21%), KL-6: 3,799U/ml, β -D glucan: 1,257pg/mlであり, 喀痰の*Pneumocystis jiroveci* PCRが陽性であった. *Pneumocystis*肺炎はST合剤の投与で軽快し退院した.

2. 免疫学的解析

*Pneumocystis*肺炎を発症したことから原発性免疫不全症候群の可能性を考え, 免疫学的解析を行った. その結果, IgG(<50mg/dl), IgA(<5 mg/dl), IgM(<5 mg/dl)はいずれも欠損しており, NK活性の欠損(5.6% lysis: 正常値20.9~40.8)を認めた. 末梢血T細胞は正常に認められ(図1), PHAに対する反応性も正常(519 S.I.(%): 正常値254-388)であったが, B細胞およびNK細胞が完全に欠損していた(図1). 末梢血細胞分画を詳細に検討するために, 末梢血DCを検討したところ, 骨髄系DC(mDC)は正常に認められたが, pDCは欠損していた(図1, 2). 単球や好中球は正常に認められた(data not shown).

骨髄でのリンパ球系細胞の分化を検討したところ, ProB細胞が欠損し, さらにはCLPであるlin⁻CD34⁺CD38⁺CD10⁺CD127⁺細胞が欠損していた(図3).

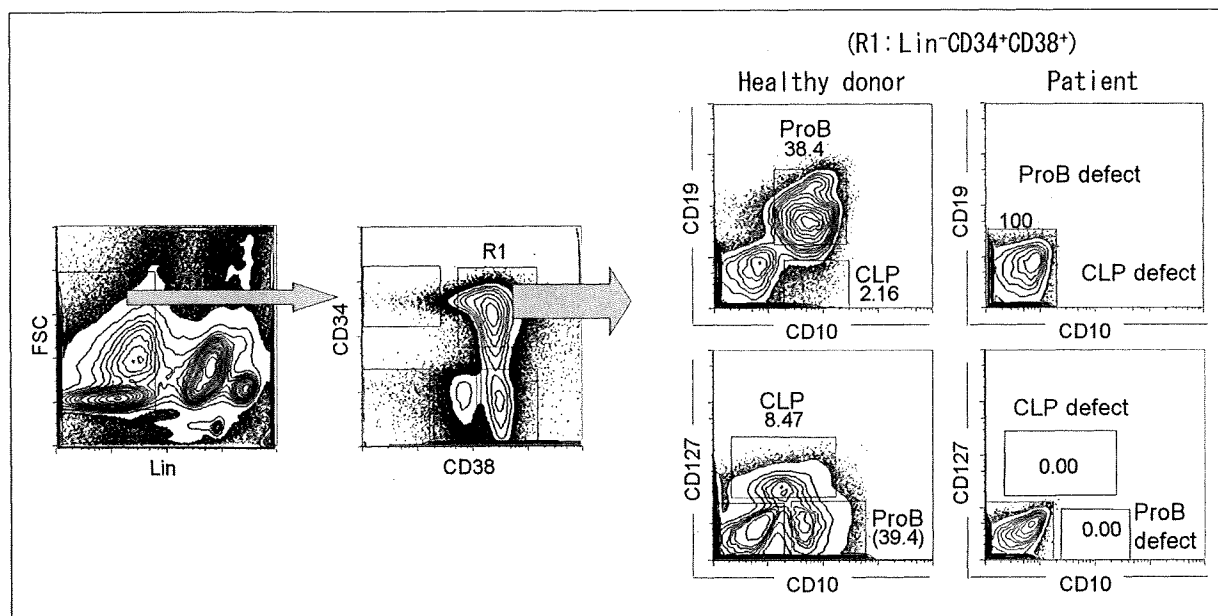


図3 患者骨髄でのリンパ球系細胞分化の解析

患者骨髄では、CLP($lin^{-}CD34^{+}CD38^{+}CD10^{+}CD127^{+}$ cells), ProB cells($lin^{-}CD34^{+}CD38^{+}CD19^{+}CD10^{+}$)が欠損している。

他方、末梢血に存在するT細胞はallo抗原に対して正常な増殖反応を示し(data not shown), 抗CD3抗体+抗CD28抗体に対する増殖反応も正常であり機能的な異常は認められなかった(図4)。

DCの欠損がどのような影響を与えているかを検討するために、末梢血単核球を種々のリガンドで刺激し、その反応性を検討した。患者末梢血単核球では、Mumps生ワクチンに対するIFN- α 産生能が低下していた。また、poly I:CやODN type A刺激に対するIL-6産生能も欠損していた(図5)。これらの結果はpDC欠損を反映したものであると考えられる。

次に、患者骨髄CD34⁺細胞をNOD/SCID/IL2rgKOマウスに移入し、血球系細胞をマウス内で分化させたところ、患者と同様に末梢血T細胞は分化したが、B細胞やNK細胞、pDCは分化しなかった(data not shown)。これらのことから、患者のリンパ球分化の障害は内在的なものであると考えられる。

考 察

今回、B細胞、NK細胞、pDCが完全に欠損する新たな原発性免疫不全症候群を報告した。この疾患では、骨髄におけるCLP以降のリンパ球分化が障害されていたがT細胞は正常に認められた。

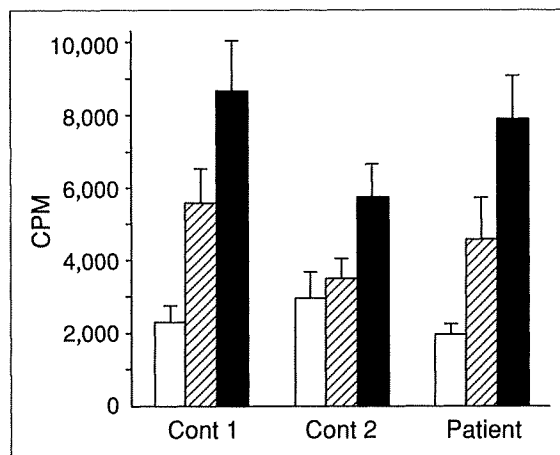


図4 T細胞の増殖反応

α -CD3+ α -CD28抗体で5日間培養し、その増殖反応を³H-thymidine uptakeで検討した。患者T細胞は α -CD3+ α -CD28抗体刺激に対して健常者と同様な増殖反応を示している。Open bar : α -CD3(0 μ g/ml)+ α -CD28(0 μ g/ml), shaded bar : α -CD3(0.1 μ g/ml)+ α -CD28(1 μ g/ml), closed bar : α -CD3(1 μ g/ml)+ α -CD28(1 μ g/ml)。

リンパ球系細胞の分化は、造血幹細胞からCLPを経て、T細胞、B細胞、NK細胞の各リンパ球系細胞に分化すると考えられている。したがって、CLPといわれている細胞以前から、なんらかの先天的な異常によりB細胞、NK細胞、pDCへの分化が障害されているものと考えられ、それらの細胞への分化に共通して必須な転写因子が

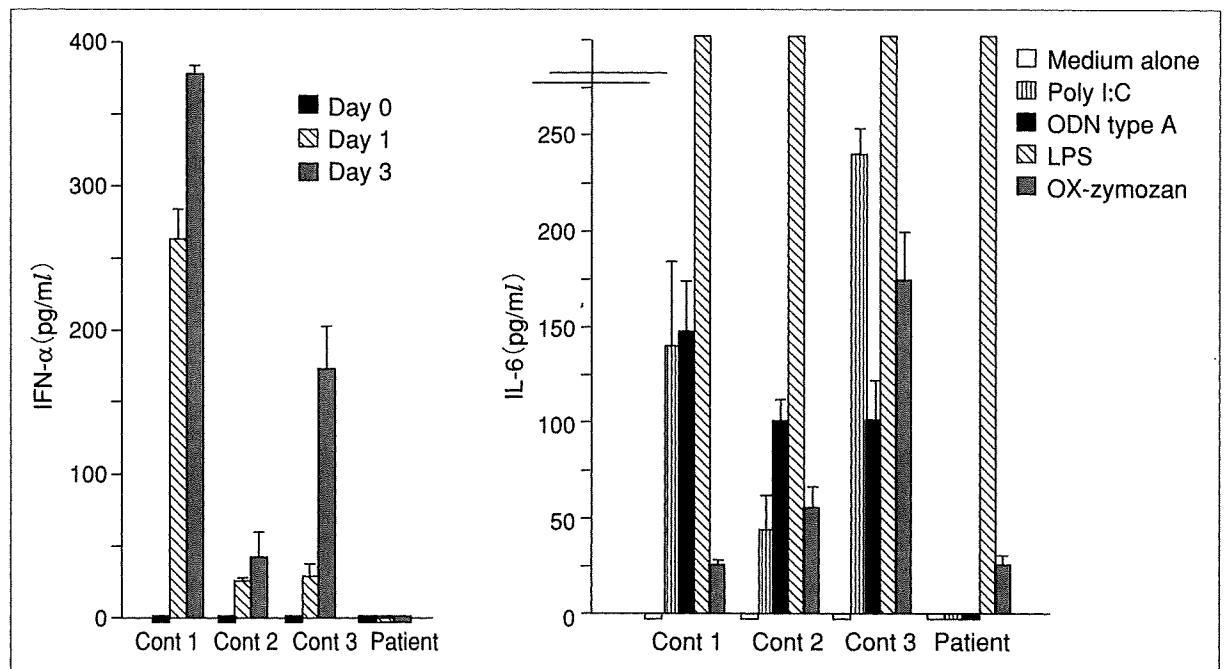


図5 ウイルスやTLR ligand刺激に対する患者末梢血単核球のサイトカイン産生能
各種ウイルス(生ワクチン)やTLR ligandで末梢血単核球を24時間刺激し、サイトカイン産生能を検討した。Mumps
生ワクチンに対するIFN- α 産生能およびpoly I:C, ODN type Aに対するIL-6産生能が低下している。

欠損している可能性が考えられる。この場合、T細胞の分化はその異常による影響を受けないのであろう。この疾患の責任遺伝子を同定するために、同様な表現型を示すノックアウトマウスを参考に種々の候補遺伝子 (*IKAROS*, *FLT3*, *FLT3 Ligand*, *BCL11A*, *PU.1* 遺伝子) に関して遺伝子配列の異常を検索したが、現時点において異常の認められた遺伝子は確認できていない。また、患者および健常者のCD34⁺細胞を純化し、マイクロアレイ法を用いて遺伝子発現の比較を行ったが、現時点では責任遺伝子の同定には至っていない(data not shown)。今後、さらなる検討が必要であると考えている。

Pneumocystis肺炎は細胞性免疫不全患者で見られることが多いが、液性免疫不全患者でも発症しやすいことが知られている⁵⁾。また、明らかな免疫不全状態でなくても発症することがあり、とくに乳児では発症しやすいとされている⁶⁾。この患児でPneumocystis肺炎が起こった理由は明確ではないが、T細胞への抗原呈示能の異常、液性免疫不全、乳児であることのいずれも原因としての可能性がある。患児のPneumocystis肺炎はST合剤によく反応し、その後再発はみられ

ていない。また、ガンマグロブリンの定期補充により現在まで重症感染はない。

結 論

本症例は、B細胞、NK細胞、形質細胞様樹状細胞(plasmacytoid dendritic cells; pDC)の欠損した新たな原発性免疫不全症であり、その原因が解明されれば、リンパ球分化過程に関しても重要な示唆を与える可能性がある。この疾患がBTKなどの遺伝子異常が同定できないagammaglobulinemiaと診断されている可能性もあり、NK細胞やpDCの欠損の有無を再検討する必要があると考えられる。

謝辞： β -glucanを供与いただいた東京薬科大学薬学部免疫学教室の三浦典子先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Ye M, Graf T. Early decisions in lymphoid development. *Curr Opin Immunol* 2007; 19: 123.
- 2) Nut SL, Kee BL. The transcriptional regulation of B cell lineage commitment. *Immunity* 2007; 26: 715.

- 3) Kondo M, Weissman IL, Akashi K, et al. Identification of clonogenic common lymphoid progenitors in mouse bone marrow. *Cell* 1997 ; 91 : 661.
- 4) Shigematsu H, Reizis B, Iwasaki H, et al. Plasmacytoid dendritic cells activate lymphoid-specific genetic programs irrespective of their cellular origin. *Immunity* 2004 ; 21 : 43.
- 5) Alibrahim A, Lepore M, Lierl M, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia in an infant with X-linked agammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol* 1998 ; 101 : 552.
- 6) Rao M, Steiner P. *Pneumocystis carinii* pneumonia in a healthy American infant. *JAMA* 1977 ; 238 : 2301.

*

*

*

● 総 説 ●

IPEX 症候群と腎疾患

橋村 裕也*¹・野津 寛大*¹・神田 杏子*¹・早川 晶*¹・竹島 泰弘*¹
 金兼 弘和*²・宮脇 利男*²・飯島 一誠*¹・松尾 雅文*¹

(受付日：平成21年 8月10日 採用日：平成21年 8月15日)

要 旨

IPEX 症候群は、*FOXP3* 遺伝子の変異が制御性 T 細胞の機能異常を引き起こすまれな自己免疫異常症である。また、IPEX 症候群患者は無治療で経過すると 2 歳までに感染や栄養障害から死亡する予後不良な疾患である。しかし、特異的な治療法がなく、免疫抑制剤の併用療法が行われてきたが根治療法とはならない。造血幹細胞移植が、近年、根治術として報告され良好な成績を挙げている。腎合併症は膜性腎症や尿細管間質性腎炎、微小変化型ネフローゼ症候群 (MCNS) を呈した症例などが報告されている。MCNS を呈した症例は IPEX 症候群の病因である制御性 T 細胞機能異常の関与が考えられた。本稿では IPEX 症候群およびその腎症状、さらにはその発症原因である制御性 T 細胞異常と腎炎の関連性に関して述べる。

序 言

IPEX 症候群は *FOXP3* 遺伝子の機能異常により引き起こされる自己免疫異常症であり、無治療で経過すると多くは 2 歳までに死亡する重篤な疾患である。近年

*¹神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野
 (〒650-0017 神戸市中央区楠町7-5-1)

*²富山大学大学院医学薬学研究部小児科学

Renal condition in IPEX Syndrome

Yuya Hashimura*¹, Kandai Nozu*¹, Kyoko Kanda*¹,
 Akira Hayakawa*¹, Yasuhiro Takesima*¹,
 Hirokazu Kanegane*², Toshio Miyawaki*²,
 Kazumoto Iijima*¹, Masafumi Matsuo*¹

*¹Department of Pediatrics, Kobe University Graduate School of Medicine

*²Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, University of Toyama

IPEX 症候群の生命予後が治療の発展に伴って改善され、それによりさまざまな合併症が報告されてきた。腎合併症の報告も散見されるが、これまでにまとまった報告はない。著者らは、制御性 T 細胞機能異常に起因すると考えられた腎合併症として微小変化型ネフローゼ症候群 (MCNS) を報告した。IPEX 症候群、さらにその原因である制御性 T 細胞機能異常と腎合併症に関して述べる。

IPEX 症候群

IPEX 症候群は Immunodysregulation (免疫調節障害), Polyendocrinopathy (多発内分泌障害), Enteropathy (腸炎), X-linked (伴性劣性遺伝形式) の頭文字をとった症候群であり、*FOXP3* (Forkhead Box P3) 遺伝子の機能異常により引き起こされる。診断は症状診断、遺伝子検査で成される。発症頻度は不明であるが、新生児期、乳児期早期までに発症することが多い。

IPEX 症候群の臨床症状、臨床検査の特徴

IPEX 症候群の初発症状は、多くは新生児期に出現し、I 型糖尿病、下痢、皮疹や哺乳不良などを呈する。I 型糖尿病は 90% の患者でみられ、イレウスや下痢を伴った腸疾患はほぼ必発である¹⁾。下痢は難治性であり、水様で出血を伴うこともある。また、それに伴った成長障害を呈する。小腸粘膜生検では絨毛の萎縮、粘膜びらん、粘膜下層、粘膜固有層へのリンパ球浸潤が見られる²⁾。その他、アトピー性皮膚炎などの皮疹、甲状腺機能低下症、多発関節炎、喘息、糸球体腎炎、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性血小板減少症などが挙げられる。

Key words : IPEX 症候群

自己免疫疾患

FOXP3

制御性 T 細胞

微小変化型ネフローゼ症候群

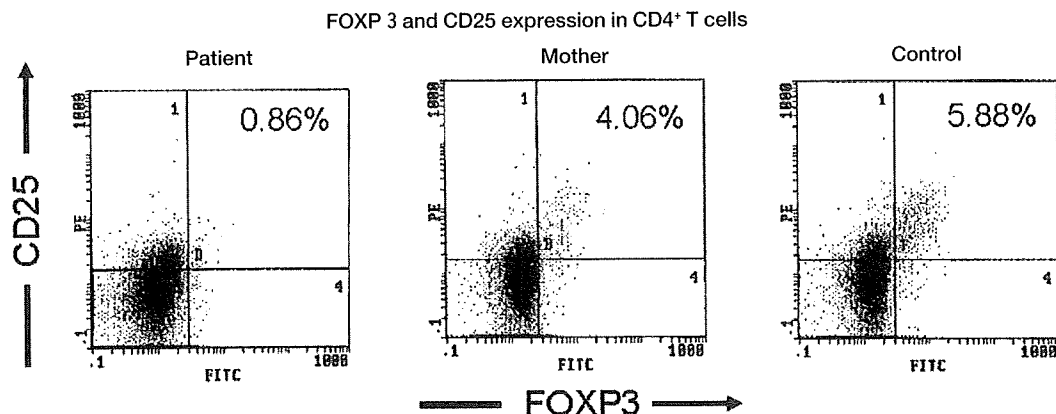


図2 CD25⁺ FOXP 3⁺制御性 T 細胞のフローサイトメトリー結果。IPEX 症候群患者においては FOXP 3⁺制御性 T 細胞の低下を認める。

表1 IPEX 症候群と腎疾患

参考文献	発症時期	臨床症状	腎症状	腎病理組織	FOXP 3 mutation	報告された時点での状況	治療
(6)	生後6週	遷延する下痢, 消化管吸収障害, 敗血症	蛋白尿, ネフローゼ症候群	尿細管間質性腎炎, 膜性腎症	不明	21.5ヵ月で死亡	不明
(6)	生後2週	遷延する下痢, 消化管吸収障害, 敗血症, 膵炎, 糖尿病	顕微鏡的血尿, 蛋白尿	間質性腎炎	不明	生後11週敗血症で死亡	不明
(5)	生後2週	自己免疫性甲状腺炎, 自己免疫性溶血性貧血, 自己免疫性腸炎, 骨粗鬆症	尿細管機能不全	不明	c.227delT	11歳生存中	タクロリムス, ステロイド
(5)	新生児期早期	自己免疫性腸炎, I型糖尿病, 甲状腺炎	不明	尿細管腎炎	c.1087A>G	3歳時敗血症で死亡	免疫抑制剤
(4)	生後6ヵ月	慢性下痢, 成長障害, 自己免疫性溶血性貧血, I型糖尿病	蛋白尿	膜性腎症	c.303_304del	生存	造血幹細胞移植
(7)	4ヵ月	I型糖尿病, アトピー性皮膚炎	ステロイド依存性頻回再発型ネフローゼ	MCNS	c.748_750del	9歳生存中	シクロスポリン
(8)	生後2日	軽度甲状腺機能亢進症, 糖尿病	ステロイド依存性ネフローゼ症候群	不明	V408M	15歳生存中	不明

死亡原因は下痢や栄養障害によるものの他に, 易感染性によるカテーテル感染などによる敗血症が挙げられる。無治療で経過すると多くは2歳までに死亡する²⁾。

臨床検査の特徴として著明な血清 IgE の上昇を認め, 皮膚プリックテストで強陽性を示す。血清 IgG, IgM, IgA は正常である。末梢血リンパ球の CD4/CD8 比は正常であり, CD4 陽性 CD25 陽性 T 細胞は認めるが, FOXP 3 陽性制御系 T 細胞は減少もしくは欠如する³⁾ (図2)。リンパ球幼弱化試験や Candida に対する T 細胞の反応は正常もしくは軽度低下する。また, 膵臓関連自己抗体や甲状腺抗体などの自己抗体は多くの症例で陽性を示す。

IPEX 症候群と腎疾患

IPEX 症候群に腎炎の合併の報告はしばしばみられる。新生児期に蛋白尿を呈し腎病理組織像で膜性腎症を呈した症例⁴⁾, 尿細管障害⁵⁾や尿細管間質性腎炎を呈した症例⁶⁾も報告されている (表1)。多くは生後早期に IPEX 症候群を発症し, 腎症状以外では消化器症状を最も多く認めた。腎症状は蛋白尿を認める症例が多くみられ, 腎病理組織像では尿細管間質性腎炎, 膜性腎症, MCNS などさまざまであった。著者らは, IPEX 症候群に MCNS を合併した症例を報告した⁷⁾。この症例は4ヵ月時に1型糖尿病を発症, 1歳時にステロイド依存性頻回再発型ネフローゼ症候群を呈し, シクロスポリンで良

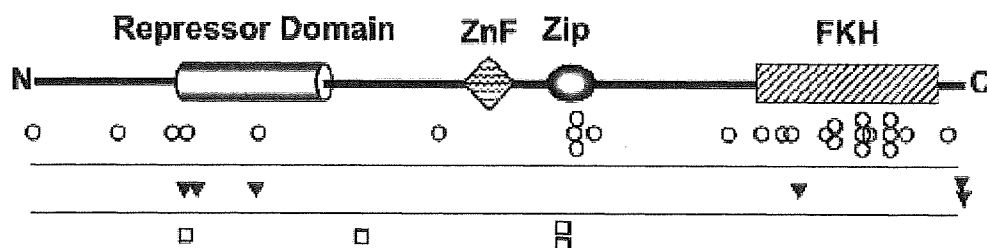


図1 *FOXP3* 遺伝子は4つの機能性ドメインを有する。記号は既知の変異部位を示す (ZnF; Zinc finger, FKH; forkhead, ○; missense point mutation, ▼; deletion/frameshift mutation, □; splicing mutation) (文献3を改変)

好にコントロールされていた。腎生検組織はMCNSであった。5歳時に重症感染症を発症し、長期にわたる抗生剤加療を行った。これらの既往歴、および叔父が2人とも幼少時に感染症で死亡している家族歴からIPEX症候群が疑われ遺伝子解析を行ったところ、Exon 7に3塩基欠失を認めた。また、その部位は*FOXP3* 遺伝子のロイソンジッパー領域であった。この症例はMCNSに対して内服加療していたシクロスポリンが、本児のIPEX症候群に有効であり、5歳に至るまで生存が可能であったと推測した。また近年、同様にIPEX症候群にステロイド依存性ネフローゼ症候群を合併した症例報告がされた⁸⁾。その症例においては、腎生検は行われていないが、MCNSがIPEX症候群に合併しうる可能性が示唆された。

IPEX 症候群の治療

現在のところ根治を望める治療法は造血幹細胞移植のみであり、その他、免疫抑制剤、静脈栄養、赤血球輸血などが施される。免疫抑制剤に関してはシクロスポリン、タクロリムス、メトトレキサート、ステロイド剤やリツキシマブなどさまざまな薬剤が単独、もしくは併用で用いられるが、その慢性的な使用が敗血症を招いてしまうこともあり一定の見解が得られていない²⁾。最近ではシロリムスの有効性も報告されている⁹⁾。また、近年、造血幹細胞移植を施行し、長期予後改善を得た症例も散見され⁴⁾、今後の治療確立が望まれる。

FOXP3 遺伝子と制御性 T 細胞

FOXP3 遺伝子は、X染色体上 (Xq11.23~Xq13.3) にある制御性 T 細胞の発生や分化を司る遺伝子であり¹⁰⁾、Scurfy 変異マウスおよびIPEX症候群患者の原因遺伝子として同定された。また、制御性 T 細胞は自己反応性 T 細胞を制御し、自己免疫寛容に役立つとされ、*FOXP3* 遺伝子はその制御性 T 細胞の正常な機能発現に

極めて重要である¹¹⁾。*FOXP3* 遺伝子は制御性 T 細胞を誘導しサイトカイン産生を抑制するだけでなく、他の T 細胞のサイトカイン産生と増殖を抑制して自己免疫疾患や炎症性疾患の発症を抑制する¹²⁾。そのため制御性 T 細胞異常によりさまざまな自己免疫疾患が発症するとされる。

FOXP3 は11個の exon から成り¹³⁾、これまで20以上の変異がIPEX症候群患者で同定された¹⁴⁾(図1)。*FOXP3* は zinc-finger, forkhead といった機能ドメインと、そのような既知のモチーフを有さない固有の N 末端領域からなる。既知の報告に多いミスセンス変異は winged-helix/forkhead (FKH) ドメインに多く見られ、このドメインは *FOXP3* の抑制作用に重要な役割を果たす。また、Leucine Zipper 内の変異は DNA の 2 量体化を障害する¹⁵⁾。ミスセンス変異の他に、挿入、欠失やナンセンス変異の報告も散見される¹³⁾。ただし、*FOXP3* 遺伝子の翻訳領域に異常を認めないIPEX症候群患者の報告もある。また、キャリア女性における X 染色体の不活化はランダムで、*FOXP3* 遺伝子異常がある T 細胞は、*FOXP3* 遺伝子が正常に発現している T 細胞によって制御されているため、女性ヘテロ保因者においては臨床症状を認めないと考えられている¹⁶⁾。

T 細胞とネフローゼ症候群

MCNS が、細胞性免疫に影響を与える麻疹の罹患によって寛解するという報告があること、副腎皮質ホルモンやサイクロフォスファミド治療に反応するとされていること、ホジキン病の治療に伴いネフローゼ症候群が寛解し、その再発とともにネフローゼ症候群も再発する報告があること、また、T 細胞の活性化を選択的に抑制する薬剤であるシクロスポリンがMCNSに有効であることから、MCNSはT細胞によって産生された糸球体毛細管透過性亢進作用を持つ液性因子の関与が強く疑われている¹⁷⁾。また、MCNSをはじめとするネフローゼ症

候群患児の末梢血 T 細胞の培養上清をラットの腎動脈に注入すると尿蛋白あるいは尿中アルブミン排泄の増加が認められ、糸球体基底膜の陰性荷電も減少すると報告された¹⁸⁾。さらに MCNS 患者の T 細胞ハイブリドーマの培養上清をラットに静脈注射すると蛋白尿およびポドサイトの足突起癒合を引き起こすことも明らかになり¹⁹⁾、これらの報告も MCNS の発症に T 細胞が関与することを裏付ける。しかし、MCNS の発症と T 細胞の関連は現在に至っても証明には至っていない。また、MCNS 患者と高 IgE 血症、また、アレルギーの感染性についての報告も散見される²⁰⁾。これらの点において、IPEX 症候群の病態と MCNS の発症には共通の因子が認められる。著者らは、IPEX 症候群に MCNS が合併した症例を報告し、IPEX 症候群における制御性 T 細胞の機能異常が MCNS をも発症させたと考え、制御性 T 細胞が関与しているという MCNS の発症原因の仮説を裏付ける症例であると報告を行った⁷⁾。制御性 T 細胞がどのように腎臓に働きかけるかは正確には分かっていないが、糸球体障害をもたらす免疫細胞が腎臓に浸潤するのを阻害もしくは減少させるのではないかと考えられる²¹⁾。

ま と め

IPEX 症候群は制御性 T 細胞機能異常により、多彩な自己免疫疾患および免疫不全症を発症する予後不良な疾患である。IPEX 症候群に MCNS が合併したことは、制御性 T 細胞異常が原因と考えられ、これまでの MCNS の発症原因を強く裏付けるものであった。今後 IPEX 症候群の治療法の確立、さらには制御性 T 細胞異常をもたらす腎炎の病態の解明に向けてさらなる研究が望まれる。

「日本小児腎臓病学会の定める基準に基づく利益に関する開示項目はありません。」

文 献

- Gambineri E, Torgerson TR, Ochs HD: Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, and X-linked inheritance (IPEX), a syndrome of systemic autoimmunity caused by mutations of FOXP3, a critical regulator of T-cell homeostasis. *Curr Opin Rheumatol* 15: 430-435, 2003
- Wildin RS, Smyk-Pearson S, Filipovich AH: Clinical and molecular features of the immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X linked (IPEX) syndrome. *J Med Genet* 39: 537-545, 2002.
- Torgerson TR, Ochs HD: Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked: forkhead box protein 3 mutations and lack of regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol* 120: 744-750; quiz 751-742, 2007.
- Moudgil A, Perriello P, Loechele B, Przygodzki R, Fitzgerald W, Kamani N: Immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome: an unusual cause of proteinuria in infancy. *Pediatr Nephrol* 22: 1799-1802, 2007.
- Kobayashi I, Shiari R, Yamada M, Kawamura N, Okano M, Yara A, Iguchi A, Ishikawa N, Ariga T, Sakiyama Y, Ochs HD, Kobayashi K: Novel mutations of FOXP3 in two Japanese patients with immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X linked syndrome (IPEX). *J Med Genet* 38: 874-876, 2001.
- Ellis D, Fisher SE, Smith WI, Jr., Jaffe R: Familial occurrence of renal and intestinal disease associated with tissue autoantibodies. *Am J Dis Child* 136: 323-326, 1982.
- Hashimura Y, Nozu K, Kanegane H, Miyawaki T, Hayakawa A, Yoshikawa N, Nakanishi K, Takemoto M, Iijima K, Matsuo M: Minimal change nephrotic syndrome associated with immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome. *Pediatr Nephrol* 24: 1181-1186, 2009.
- Rubio-Cabezas O, Minton JA, Caswell R, Shield JP, Deiss D, Sumnik Z, Cayssials A, Herr M, Loew A, Lewis V, Ellard S, Hattersley AT: Clinical Heterogeneity in Patients With FOXP3 Mutations Presenting With Permanent Neonatal Diabetes. *Diabetes Care* 32: 111-116, 2009.
- Yong PL, Russo P, Sullivan KE: Use of sirolimus in IPEX and IPEX-like children. *J Clin Immunol* 28: 581-587, 2008.
- Ochs HD, Ziegler SF, Torgerson TR: FOXP3 acts as a rheostat of the immune response. *Immunol Rev* 203: 156-164, 2005.
- Marson A, Kretschmer K, Frampton GM, Jacobsen ES, Polansky JK, MacIsaac KD, Levine SS, Fraenkel E, von Boehmer H, Young RA: FOXP3 occupancy and regulation of key target genes during T-cell stimulation. *Nature* 445: 931-935, 2007.
- 堀 昌平: [T 細胞研究新章 免疫疾患解明に向けた新たな展開] FOXP3+Treg による自己免疫制御. *細胞工学* 27: 161-164, 2008.
- Wildin RS, Freitas A: IPEX and FOXP3: clinical and research perspectives. *J Autoimmun* 25 Suppl: 56-62, 2005.
- Ziegler SF: FOXP3: of mice and men. *Annu Rev Immunol* 24: 209-226, 2006.
- van der Vliet HJ, Nieuwenhuis EE: IPEX as a result of mutations in FOXP3. *Clin Dev Immunol* 2007: 89017, 2007.
- Tommasini A, Ferrari S, Moratto D, Badolato R, Boniotto M, Pirulli D, Notarangelo LD, Andolina M: X-chromosome inactivation analysis in a female carrier of FOXP3 mutation. *Clin Exp Immunol* 130: 127-130, 2002.
- Shalhoub RJ: Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet* 2: 556-560, 1974.
- Tanaka R, Yoshikawa N, Nakamura H, Ito H: Infusion of peripheral blood mononuclear cell products from nephrotic children increases albuminuria in rats. *Nephron* 60: 35-41, 1992.
- Koyama A, Fujisaki M, Kobayashi M, Igarashi M, Narita M: A glomerular permeability factor produced by human T cell hybridomas. *Kidney Int* 40: 453-460, 1991.
- Lin CY, Lee BH, Lin CC, Chen WP: A study of the relationship between childhood nephrotic syndrome and allergic diseases. *Chest* 97: 1408-1411, 1990.
- Le Berre L, Bruneau S, Nault J, Renaudin K, Buzelin F, Usal C, Smit H, Condamine T, Soullou JP, Dantal J: Induction of T regulatory cells attenuates idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 20: 57-67, 2009.

Renal condition in IPEX Syndrome

*1Department of Pediatrics, Kobe University Graduate School of Medicine

*2Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, University of Toyama

Yuya Hashimura*¹, Kandai Nozu*¹, Kyoko Kanda*¹, Akira Hayakawa*¹, Yasuhiro Takesima*¹
Hirokazu Kanegane*², Toshio Miyawaki*², Kazumoto Iijima*¹, Masafumi Matsuo*¹

Immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome is a rare disorder caused by mutations in the *FOXP3* gene that result in the defective development of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells. In the absence of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells, activated CD4⁺ T cells instigate multi-organ damage. IPEX syndrome is often initially treated with immunosuppressive drugs, but only allogeneic hematopoietic stem cell transplantation has offered the possibility of cure. Kidney complications in IPEX syndrome patients have been reported to be membranous nephropathy, tubulointerstitial damage and minimal change nephritic syndrome (MCNS). We suspected that this complication is caused by a disorder of a T cell function due to IPEX syndrome. Now we report the relationship between IPEX syndrome and its complication of the kidney disease from a point of view of regulatory T cells.

Key words : IPEX syndrome, autoimmune disorder, *FOXP3*, Regulatory T cells

症例報告

Epstein-Barr ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症 2 例
における免疫学的・ウイルス学的解析田村賢太郎¹, 金兼 弘和¹, 西田 直徳¹, 榎 久乃¹, 野村 恵子¹,
柳沢 龍², 和田 泰三³, 谷内江昭宏³, 宮脇 利男¹¹ 富山大学大学院医学薬学研究部小児科学, ² 信州大学医学部小児医学講座,
³ 金沢大学医薬保健研究域医学系血管発生発達病態学 (小児科学)Immunological and Virological Analysis of Epstein-Barr Virus-Associated
Hemophagocytic LymphohistiocytosisKentaro TAMURA,¹ Hirokazu KANEGANE,¹ Naonori NISHIDA,¹ Hisano SAKAKI,¹ Keiko NOMURA,¹
Ryu YANAGISAWA,² Taizo WADA,³ Akihiro YACHIE³ and Toshio MIYAWAKI¹¹ Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, University of Toyama² Department of Pediatrics, Shinshu University Graduate School of Medicine³ Angiogenesis and Vascular Development (Department of Pediatrics),
Kanazawa University Graduate School of Medical Science

Abstract We have experienced 2 patients with Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV-HLH) in our hospital. Their blood examination revealed pancytopenia, abnormal coagulopathies and multiple organ failures. Both cases demonstrated not only the increased copy numbers of EBV-DNA in peripheral blood but also monoclonal EBV infection in CD8⁺ T cells and hypercytokinemia derived from macrophage. They were treated with the HLH-2004 protocol and achieved remission soon after. EBV-HLH varies in severity from mild to fatal. Some patients are cured by natural course or with steroid administration only; others require treatment with intensive chemotherapy or hematopoietic stem cell transplantation. We have to choose an appropriate treatment according to the severity, and further immunological and virological studies are necessary to distinguish severe cases from mild ones.

要旨 EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH) の 2 症例を経験した。2 例とも骨髄抑制、凝固異常、多臓器不全などを伴い、EBV-DNA コピー数の増加に加えて、EBV 感染 CD8⁺T 細胞のモノクローナルな増殖とマクロファージ由来のサイトカインの異常高値を認めたが、HLH-2004 プロトコールによる治療ですみやかに改善を認めた。EBV-HLH は自然経過やステロイド単剤のみで改善する軽症例から強力な化学療法や造血幹細胞移植を必要とする重症例まで多様である。病態・病勢に適した治療を選択することが重要であり、今後はウイルス学的・免疫学的検討を加えて、さらなる症例解析の集積が望まれる。

Key words: hemophagocytic lymphohistiocytosis, Epstein-Barr virus, EBV-infected cell, hypercytokinemia, chemotherapy

I. はじめに

血球貪食性リンパ組織球症 (hemophagocytic

lymphohistiocytosis: HLH) は、なんらかの原因により T 細胞やマクロファージの異常活性化が持続し、それに伴う高サイトカイン血症によって多臓器障害を引き起こす疾患である。発熱、肝脾腫、汎血球減少の典型的な所見に加えて、凝固異常、肝機能障害、フェリチン上昇などが特徴的である¹⁾。組織学的には主として脾臓、腫大リンパ節、骨髄などにリンパ球および、ときに血球貪食を伴う成熟したマクロファージの広範な集積を認める¹⁾。悪性腫瘍 (白血病、悪性リンパ腫、固形腫瘍)、感染症

2009 年 5 月 15 日受付, 2009 年 7 月 11 日受理
別刷請求先: 〒930-0194 富山市杉谷 2630 番地 富山
大学大学院医学薬学研究部小児科学 田村賢太郎
Reprint requests to Kentaro Tamura, Department of
Pediatrics, Graduate School of Medicine, University of
Toyama, 2630, Sugitani, Toyama, 930-0194 Japan

(ウイルス, 細菌, 寄生虫), リウマチ性疾患, X連鎖リンパ増殖症候群 (X-linked lymphoproliferative syndrome: XLP), Chédiak-東症候群など多くの疾患が HLH の臨床像を呈することがある¹⁾.

Epstein-Barr ウイルス (EBV) 感染は二次性 HLH の原因として頻度が高く重要である. EBV の初感染は, 通常不顕性感染であることが多く, その後生涯にわたり潜伏感染を起こす²⁾. ときに発熱, リンパ節腫大, 肝腫大などを呈する伝染性単核症を発症することがあるが, 通常, 症状は一過性である. しかし, EBV 感染細胞によるマクロファージの活性化が制御できず, 異常な高サイトカイン血症を惹起した場合, EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH) を発症することが知られている³⁾. 伝染性単核症を含む通常の EBV 初感染においては, EBV の標的は上皮細胞と B 細胞であるが²⁾, EBV-HLH では CD8⁺T 細胞に EBV 感染の主座を認めることが特徴的である³⁻⁵⁾.

EBV-HLH は, 無治療やステロイド投与のみで軽快する軽症例から, etoposide や cyclosporine A などの化学療法や免疫抑制療法を必要とする重症例, さらには造血幹細胞移植を必要とする例まで多彩である. 治療は病態・病勢に応じた内容の選択が重要と考えられるが, 現時点で治療前に治療効果や予後を予測するのは困難であることが多い. 今回, われわれは EBV-HLH と診断し, HLH-2004 プロトコールによりすみやかに改善した 2 例を経験した. 免疫学的・ウイルス学的解析も含めて報告し, EBV-HLH に対する新たな治療戦略について考察する.

II. 症 例

症例 1: 生来健康な 6 歳男児. 3 週間続く発熱のために来院した. 身体所見上は左 3 度・右 1 度の扁桃腫大, 頸部リンパ節腫大 (20 mm, 1 個), 右季肋下 4 cm の肝腫大を認め, 伝染性単核症の診断で外来経過観察となっていた. 5 日後, 発熱と嘔吐のため再受診し, 上記症状に加えて黄疸と脾腫大を伴っており, 血液検査で血球減少, 凝固異常などを認め, 同日入院となった.

身体所見: 体温 39.7°C, 血圧 102/60 mmHg, 脈拍 98 回/分. 眼球結膜に黄疸あり, 左 3 度・右 1 度の扁桃腫大, 頸部リンパ節腫大 (10~20 mm, 4~5 個), 肝 10 cm・脾 1~2 cm の肝脾腫を認めた.

入院時検査所見 (Table 1): WBC 1,330/ μ l, Plt 2.5 \times 10⁴/ μ l と白血球ならびに血小板の減少と, 肝酵素の上昇, 高トリグリセリド血症, 高ビリルビン血症, 凝固異常を認めた. またフェリチン 78,445 ng/ml, 可溶性 IL-2 受容

体 30,344 U/ml と著明な高値を認めた. 骨髓塗抹標本では血球貪食像を認め, また末梢血 EBV-DNA コピー数 3.8 \times 10⁶ コピー/ml と上昇を認めた. 血漿サイトカイン測定では, IL-6 20 pg/ml (<5), neopterin 98 nmol/l (<5), TNF- α 46 pg/ml, sTNF-RI 6,700 (484-1,407), sTNF-RII 115,000 (829-2,262), IL-18 8,500 pg/ml (<500), IFN- γ <5 pg/ml (<5) とマクロファージ由来とされるサイトカインの異常高値を認めた (Fig. 1).

EBV 感染細胞の解析: フローサイトメトリーにて CD4⁺T 細胞, CD8⁺T 細胞における TCR-V β レパートア解析を行ったところ, CD8⁺T 細胞において TCR-V β ³⁺ CD8⁺T 細胞の選択的増加を認めた (Fig. 2a). CD4⁺T 細胞においては特定の TCR-V β レパートアの異常増加は認められなかった (Fig. 2b). さらに, 磁気ビーズ法にて末梢血単核細胞を TCR-V β ³⁺T 細胞と TCR-V β ³⁻T 細胞に分離して, EBV-encoded small RNA-1 (EBER-1) *in situ*

Table 1 Laboratory data on admission

	Case 1	Case 2	
WBC	1,330	3,030	/ μ l
Band	55.0	8.0	%
Seg	28.5	10.5	%
Lymph	8.0	51.0	%
Atyp. Lymph	7.5	21.5	%
RBC	455	320	\times 10 ⁴ /ml
Hb	11.7	7.5	g/dl
Hct	32.1	23.1	%
Plts	2.5	3.0	\times 10 ⁴ /ml
TP	4.8	5.5	g/dl
Alb	2.8	3.4	g/dl
AST	484	453	IU//
ALT	71	225	IU//
LDH	6,865	1,698	IU//
GGT	237	190	IU//
T-bil	5.4	0.7	mg/dl
D-bil	3.9		mg/dl
TG	599	347	mg/dl
BUN	14	7	mg/dl
Cre	0.3	0.3	mg/dl
Na	117	131	mEq/l
K	4.6	5.0	mEq/l
Cl	81	98	mEq/l
CRP	7.6	1.1	mg/dl
APTT	50	43.1	sec
PT-INR	1.32	1.33	
Fib	134	140	mg/dl
FDP	41.4	17.2	μ g/ml
Ferritin	78,445	11,129	ng/ml
sIL-2R	30,344	14,334	U/ml
VCA-IgG	1,280	1,280	
VCA-IgM	160	160	
EBNA	<10	<10	
EBV-DNA copies	3.8 \times 10 ⁶	1.4 \times 10 ⁶	copies/ml

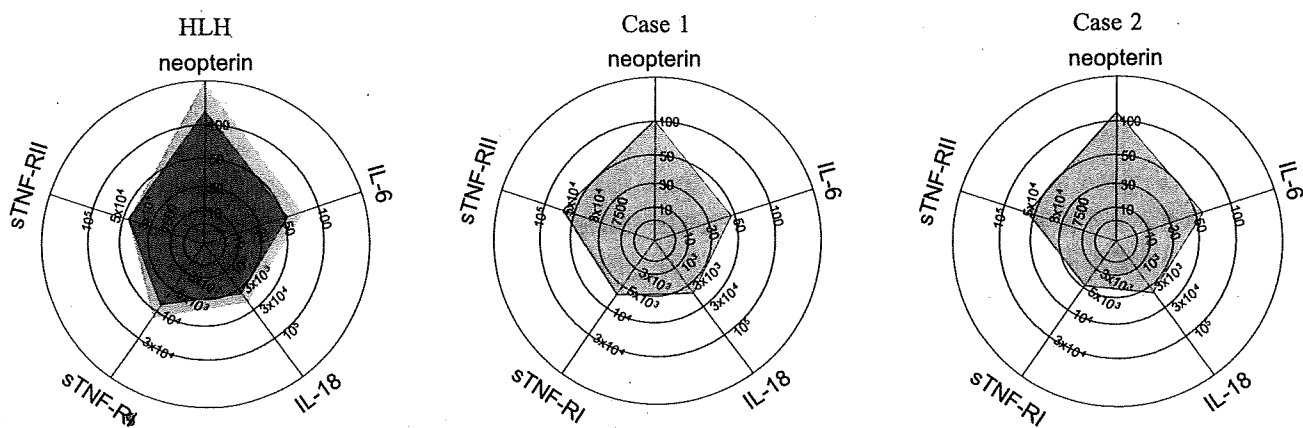


Fig. 1 Expression profile of cytokine in plasma

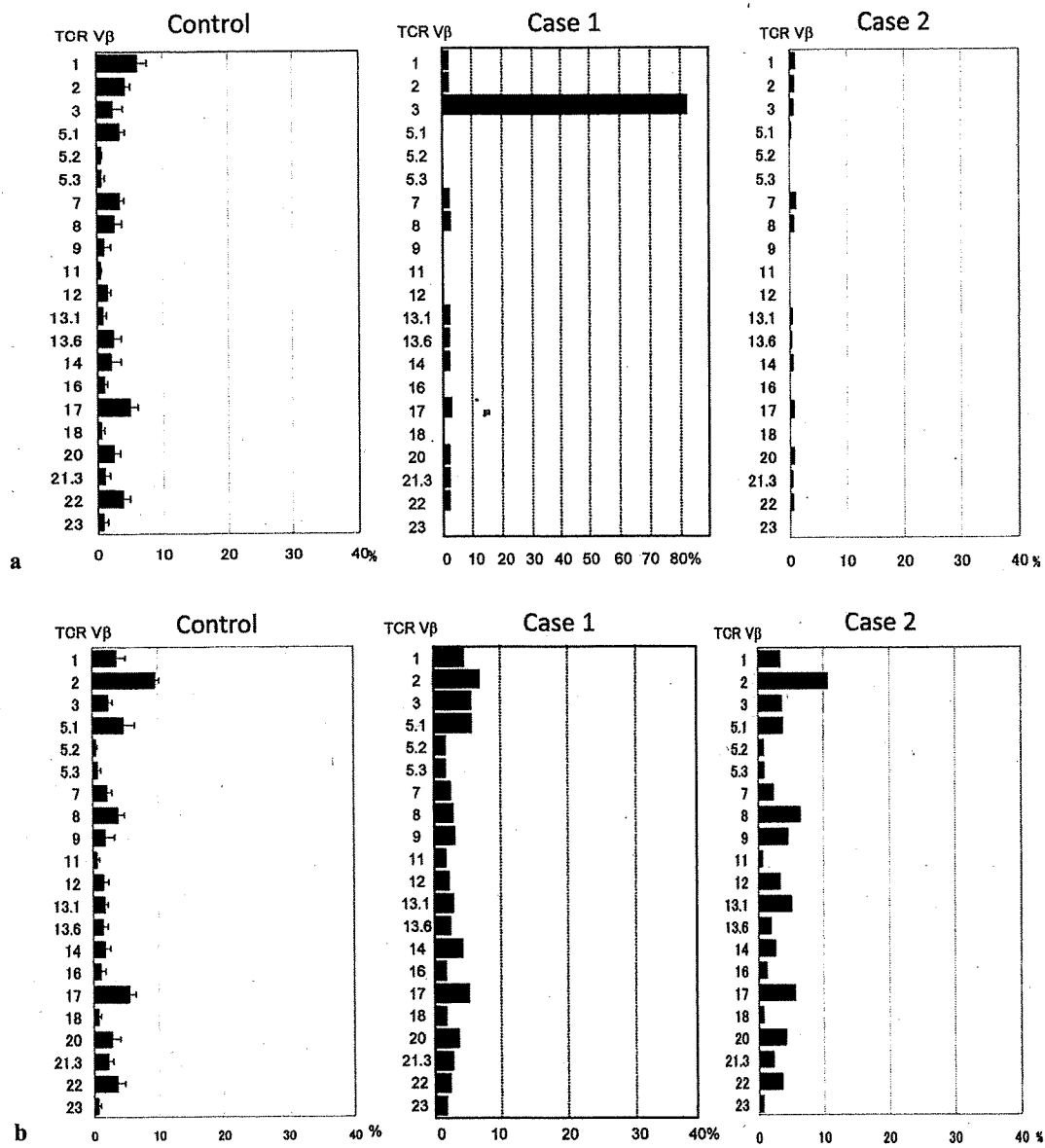


Fig. 2 Expression profile of TCR-Vβ subfamilies
a: in CD8+ T cells, b: in CD4+ T cells.

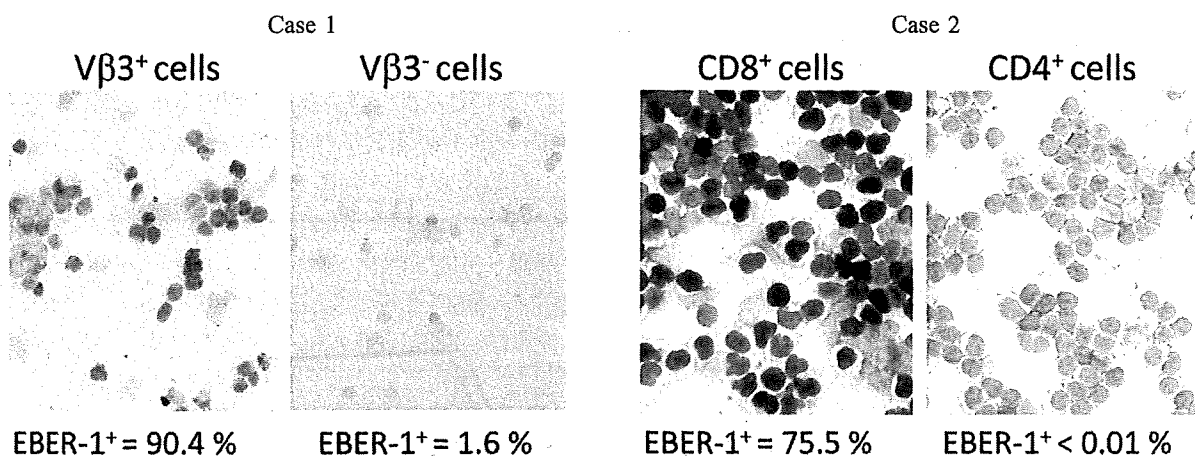
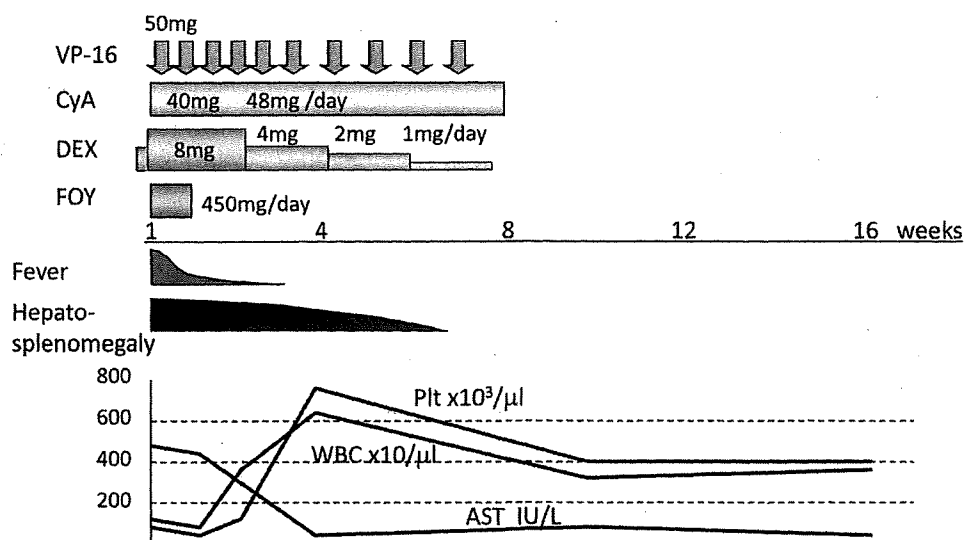


Fig. 3 In situ hybridization for EBER-1



Ferritin	78445	1827	94	51	68	17	ng/ml
sIL-2R	30344	582	446	1251	899		U/ml
EBV-DNA copies							
WBC	1,185,462	54,034	10,479	4,320	704		copies/μgDNA
Plasma	3,805,397	2,441	720	<10	<10		copies/mL

Fig. 4 Clinical course of Case 1
 VP-16: etoposide, CyA: cyclosporine A, DEX: dexamethasone, FOY: gabexate mesilate.

hybridization を行うと、TCR-Vβ3⁺T 細胞で 90.4%、TCR-Vβ3⁻T 細胞で 1.6%が EBER-1 陽性で、TCR-Vβ3⁺CD8⁺T 細胞に EBV が選択的に感染していることが同定された (Fig. 3)。また EBV terminal repeat はモノクローナルであり、TCRβ 鎖ならびに γ 鎖の遺伝子再構成も認められた。

入院後経過 (Fig. 4) : Dexamethasone を 3 日間連日投与したが、症状ならびに血液検査上で改善を認めず、HLH-2004 プロトコールに登録し、etoposide、

cyclosporine A も加えて治療を行った。その後は症状ならびに血液検査上もすみやかに改善を認め、8 週間の初期治療相終了時における白血球の EBV-DNA は 10,479 コピー/μgDNA であったが、寛解と考え治療を終了し、現在まで再燃は認めていない。

症例 2 : 生来健康な 1 歳 4 カ月男児。入院 3 週間前から発熱と四肢・体幹の発疹のため近医で加療されていた。入院 10 日前には一旦解熱し、発疹も消失したが、入院 7 日前より再度発熱を認め、その後血液検査で汎血球減

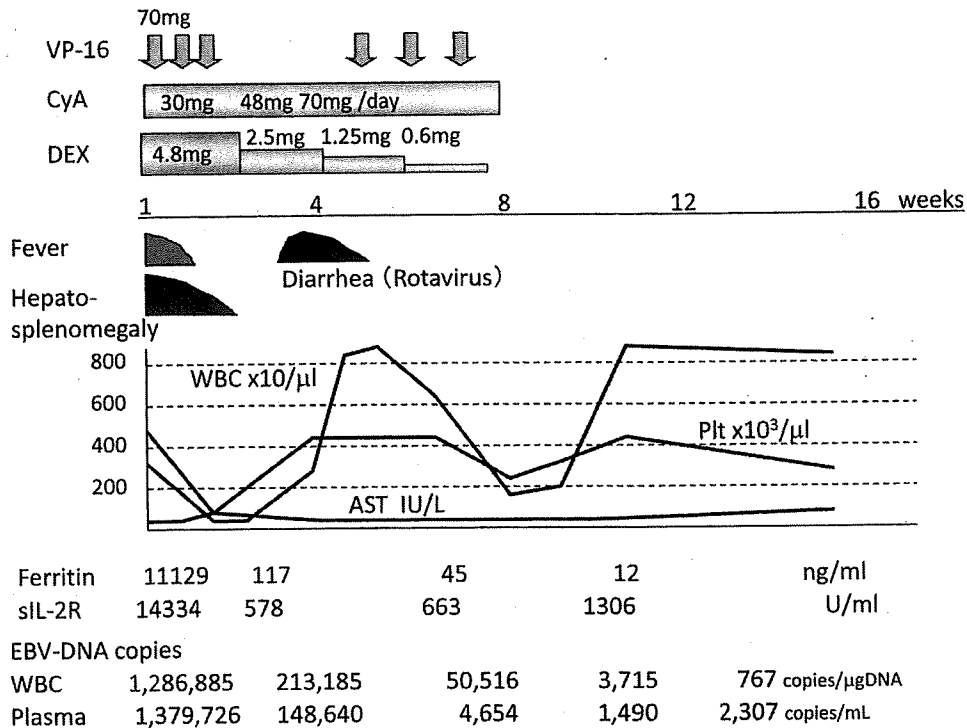


Fig. 5 Clinical course of Case 2
 VP-16: etoposide, CyA: cyclosporine A, DEX: dexamethasone.

少と肝酵素の上昇を認めたため、当科へ紹介入院となった。

身体所見：体温 39.1°C， 血圧 92/60 mmHg， 脈拍 165 回/分。 眼球結膜に黄疸はなく， 扁桃腫大なし。 頸部・鼠径部リンパ節腫大（10 mm， 5~6 個）と肝 5 cm・脾 1 cm の肝脾腫を認めた。 皮膚発疹は認めなかった。

入院時検査所見（Table 1）：汎血球減少， 肝酵素の上昇， 高トリグリセリド血症， 凝固異常などに加え， フェリチン 11,129 ng/ml， 可溶性 IL-2 受容体 14,334 U/ml と異常高値を認めた。 骨髓塗抹標本では血球貪食像を認め， 末梢血 EBV-DNA コピー数 1.4×10^6 コピー/ml と上昇を認めた。 血漿サイトカイン測定では IL-6 60 pg/ml， neopterin >111 nmol/l， TNF- α 15 pg/ml， sTNF-RI 4,350， sTNF-RII 56,000， IL-18 4,780 pg/ml， IFN- γ <5 pg/ml と症例 1 同様にマクロファージ由来とされるサイトカインの異常高値を認めた（Fig. 1）。

EBV 感染細胞の解析：フローサイトメトリーにて CD4⁺T 細胞および CD8⁺T 細胞における TCR-V β レパートアを調べたところ， CD8⁺T 細胞において特定の TCR-V β レパートアの異常増加は認められなかったが， それぞれの割合が正常対照に比べて明らかに少なく， これら以外のレパートアを有する CD8⁺T 細胞の増殖が示唆された（Fig. 2a）。 CD4⁺T 細胞においては正常対照と同様

であった（Fig. 2b）。 末梢血単核細胞を磁気ビーズ法にて細胞亜群に分離し， EBER-1 *in situ* hybridization を施行したところ， CD8⁺T 細胞で 75.5%， CD4⁺T 細胞で 0.01% 未満が EBER-1 陽性で， CD8⁺T 細胞への選択的 EBV 感染が示唆された（Fig. 3）。 また， EBV terminal repeat はモノクローナルであった。

入院後経過（Fig. 5）：診断後ただちに HLH-2004 プロトコールに登録し， etoposide， cyclosporine A， dexamethasone を用いて治療を開始したところ， 発熱， 肝脾腫などの症状はすみやかに軽快した。 2 週目からは汎血球減少のため， 3 週目からはロタウイルス胃腸炎に罹患したため， etoposide の投与を一時見合わせた。 初期治療相終了段階で末梢血白血球の EBV-DNA は 50,516 コピー/ μ gDNA と高値であったが， 寛解と考え治療を終了した。 その後 EBV-DNA コピー数は低下し， 現在も寛解を維持している。

なお， 2 例とも各種検査により家族性血球貪食性リンパ組織球症ならびに XLP は否定された。

III. 考 察

近年， EBV 感染症である伝染性単核症， EBV-HLH， 慢性活動性 EBV 感染症（chronic active Epstein-Barr virus infection: CAEBV）において， EBV の標的細胞はそれぞ

れ異なることが報告されている。すなわち、伝染性単核症ではB細胞、EBV-HLHではCD8⁺T細胞、CAEBVではCD4⁺T細胞やNK細胞をおもな標的としている^{3,5,6}。今回、両症例は末梢血単核球における末梢血EBV-DNAコピー数の著明な上昇を認め、さらにCD8⁺T細胞への選択的かつモノクローナルなEBV感染を証明してEBV-HLHと診断した⁹。EBV-HLHを病初期から診断することは必ずしも容易ではないことも多いが、末梢血EBV-DNAコピー数に加えて、EBV感染細胞を同定することが診断に有用と考えられた。

明らかな家族歴のないHLH症例において、EBV感染が関与するものはEBV感染が関与しないものよりも生命予後が悪いことが知られている⁹。また、EBV-HLH症例に対して早期からetoposideを含む化学療法を施行することで、より高い生存率を得たとの報告がある⁹。重症EBV-HLHでは、特定のTCR-Vβを有するCD8⁺T細胞へのEBVの選択的かつモノクローナルな感染があると考えられ、腫瘍性疾患としての側面を有することから、etoposideの投与は有用であろうと考えられる。しかし、以前からEBV-HLHに対し無治療やステロイド投与、γグロブリン投与などにより改善する例があることも事実であり⁹、etoposideによる二次癌発生のリスクも考慮すると、当然ながら過剰な治療は避けられるべきである。すなわち、重症EBV-HLHではモノクローナルなEBV感染があると考えられ、etoposideの投与を躊躇すべきではないと考えられるが、8週間の連続投与が必要かどうか今後の検討が必要であろう。症例2ではロタウイルス感染症のためetoposideの投与をスキップしたが、十分な治療効果がみられた。また、2例とも8週間の初期寛解導入相の治療終了時に末梢血EBV-DNAコピー数は高値であったが、その他のパラメーターは正常であり、治療を終了したところ、その後EBV-DNAコピー数は自然に減少した。治療経過の判定に末梢血EBV-DNAコピー数は大切であるが、それが高値だからといって不必要に治療を継続することはないと考えられる。基礎に免疫異常がなく、免疫学的回復が認められれば、その後の治療を行わなくてもEBVゲノムコピー数は減少し、自然治癒するものと考えられる。自験例のように免疫学的・ウ

イルス学的解析を行うことで病態を詳細に把握しながら、治療方針を決定し、治療効果を判断することが有用と考えられ、今後も解析症例の集積が課題である。

自験例の治療にあたり、ご助言いただきました愛媛大学大学院医学系研究科小児医学 石井榮一先生に深謝いたします。なお、本稿の要旨は第50回日本小児血液学会(平成20年、千葉市)において発表したものである。

引用文献

- 1) Henter JI, Horne AC, Arico M, et al: HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 48: 124-131, 2007
- 2) Kligman RM: Nelson's Text Book of Pediatrics 18th ed Saunders Philadelphia 2007, 1372-1377
- 3) Kasahara Y, Yachie A, Takei K, et al: Differential cellular targets of Epstein-Barr virus (EBV) infection between acute EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and chronic active EBV infection. *Blood* 98: 1882-1888, 2001
- 4) Wada T, Kurokawa T, Toma T, et al: Immunophenotypic analysis of Epstein-Barr virus (EBV)-infected CD8⁺ T cells in a patient with EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Haematol* 79: 72-75, 2007
- 5) Kasahara Y, Yachie A: Cell type specific infection of Epstein-Barr virus (EBV) in EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and chronic active EBV infection. *Crit Rev Oncol Hematol* 44: 283-294, 2002
- 6) 吉岡幹朗, 菊田英明: 慢性活動性EBウイルス感染症. *炎症と免疫* 8: 528-532, 2000
- 7) 今宿晋作, 寺村知子, 上田育代, 他: EBウイルス関連血球貪食性リンパ組織球増殖症(EBV-HLH). *炎症と免疫* 11: 302-308, 2003
- 8) Imashuku S, Hibi S, Tabata Y, et al: Biomarker and morphological characteristics of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 31: 131-137, 1998
- 9) Imashuku S, Kuriyama K, Teramura T, et al: Requirement for etoposide in the treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Clin Oncol* 19: 2665-2673, 2001

小児科診療

2009年
増刊号

小児の 症候群



Duncan 病(X連鎖リンパ増殖症候群)

Duncan disease (X-linked lymphoproliferative syndrome)

かねがねひろかず
金兼弘和

みやわきとしお
宮脇利男

富山大学大学院医学薬学研究部小児科学

定義・概念

Duncan 病は、一般には X 連鎖リンパ増殖症候群 (X-linked lymphoproliferative syndrome : XLP) とよばれることのほうが多い。EBV ウイルス (EBV) に対する特異的免疫応答の欠陥を有する、先天性免疫不全症である。

病因・病態生理

1998 年に、原因遺伝子 *SAP/SH2D1A* が同定された¹⁾²⁾。SAP は T 細胞の SLAM (signaling lymphocyte activation molecule) や NK 細胞の 2B4 の細胞内ドメインと結合し、T 細胞や NK 細胞における細胞障害活性を亢進させ、EBV 感染 B 細胞の排除に働くと考えられる。

XLP のすべてで *SAP/SH2D1A* 変異が同定されるわけではなく、一部では *XIAP* 変異によるものが報告され、XLP タイプ 2 として区別される³⁾。

発生頻度

1995 年時点の XLP 登録例では、80 家系 272 例の報告があったが、わが国からの報告例はなかった。その後、遺伝子診断による確定診断が可能となり、SH2D1Abase には 106 家系が登録されている。わが国においては、少なくとも 19 家系 31 例の XLP が同定されている。XLP タイプ 2 は現在のところ世界で 3 家系であり、わが国からの報告はない。

症状・診断

臨床症状が多彩であり、家族歴が明らかでない臨床診断が困難である。致死性伝染性単核症 (60%)、異常γグロブリン血症 (30%)、悪性リンパ腫 (30%) が特徴的であるが、再生不良性貧血、リンパ性血管炎、リンパ性肉芽腫などの表現型も数%ずつ存在する。同一家系内で異なる表現型をとることもまれではない。XLP は EBV 特異的な先天性免疫不全症と思われがちであるが、約 10% は EBV 感染とは無関係に発症することにも留意したい。

確定診断には遺伝子診断が欠かせない。フローサイトメトリーによる簡易診断法も開発され、SAP および XIAP に対するモノクローナル抗体を利用し

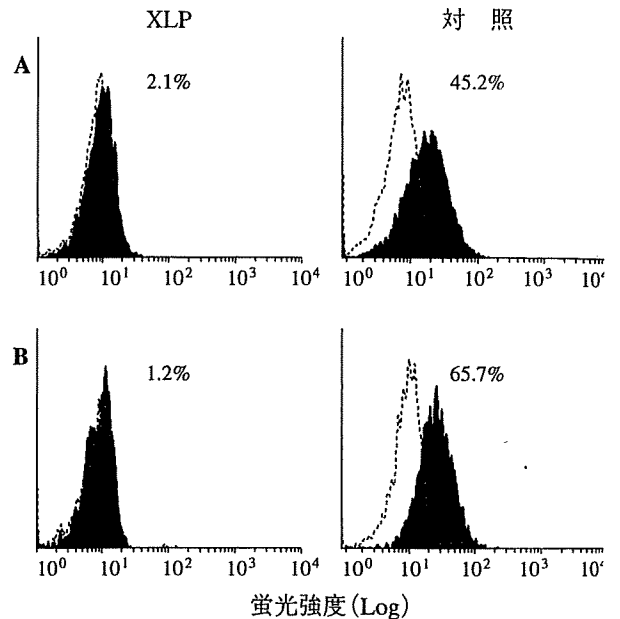


図 フローサイトメトリーによる SAP 蛋白の発現

A : CD8⁺T 細胞, B : NK 細胞

破線はコントロール抗体、黒塗りは抗 SAP モノクローナル抗体による染色を示す。数字は陽性細胞率を示す

て、細胞内蛋白の発現を評価することによって診断可能である(図)。

治療・予後

臨床表現型に応じた治療が必要である。唯一の根治的治療は造血幹細胞移植であり、適合ドナーが見つければ早々に移植を行うことがすすめられる。わが国でも多数の造血幹細胞移植例がある。

文献

- 1) Sayos J et al.: The X-linked lymphoproliferative disease gene product SAP regulates signals induced through the co-receptor SLAM. *Nature* 395 : 462-469, 1998
- 2) Coffey AJ et al.: Host response to EBV infection in X-linked lymphoproliferative disease results from mutations in an SH2-domain encoding gene. *Nature Genet* 20 : 129-135, 1998
- 3) Rigaud S et al.: XIAP deficiency in human causes an X-linked lymphoproliferative syndrome. *Nature* 444 : 110-114, 2006

著者連絡先

〒930-0194 富山市杉谷 2630

富山大学大学院医学薬学研究部小児科学

金兼弘和