

次いで2007年には、TLR3のドミナントネガティブ変異が単純ヘルペス脳炎と関連することが報告され (OMIM:613002)、その後、完全型TLR3欠損症が、またTLR3のシグナル下流分子であるTRAF3、TRIF、TBK1の欠損症が同様に単純ヘルペス脳炎と関連することが相次いで報告されている¹⁰⁾。TRIFおよびTBK1欠損症は、2011年度改訂のIUISによる原発性免疫不全症の分類表発表後に報告されたため、分類表には記述されていない。

4. ヒトパピローマウイルス易感染症 (疣贅状表皮発育異常症, WHIM症候群)

後述する2疾患は、いずれもHPVに特異的な易感染性を示す免疫不全症である。

HPV属のウイルスは遺伝子配列の違いにより18種類の属に分類される。そのうち、疣贅状表皮発育異常症 (OMIM:226400) をきたすことで知られているのがβ属である。HPVはさらに遺伝子型で詳細に分類されるが、β属のうちとくにHPV5型およびHPV8型感染で皮膚扁平上皮がんへの進展が問題となる。これらHPVに対して高感受性を示す疣贅状表皮発育異常症の責任遺伝子変異として、EVER1、EVER2の異常が2002年に報告されており、常染色体劣性遺伝形式の免疫不全症と考えられている¹¹⁾。EVER遺伝子の機能についてははまだ未解明の点が多いが、これらは小胞体に局在する膜貫通蛋白であり、亜鉛トランスポーター (ZnT-1) と複合体を形成することから、EVER1、EVER2は表皮細胞での亜鉛バランスを調整し、HPV感染に抵抗する機能があると考えられている¹²⁾。

WHIM (warts, hypogammaglobulinemia, infections, myelokathexis) 症候群 (OMIM:193670) はその病名のとおり、疣贅、低ガンマグロブリン血症、易感染性、ミエロカテキシス (末梢血では好中球減少を認めるが、骨髄では骨髄顆粒球系細胞過形成を呈する状態) を示す免疫不全症であり、ケモカインCXCL12の受容体であるCXCR4の異常により発症する常染色体優性遺伝形式の疾患である¹³⁾。本症の主症状は、幼少期から発症する好中球減少症に伴う肺炎、膿瘍形成といった細菌感染への罹患である。一方で、免疫グロブリンの低下や白血球の減少にもかかわらずウイルスに対する免疫能は保たれるが、

HPVに対しては明らかな易感染性を示し、疣贅が幼少期から出現する。CXCR4が皮膚ケラチノサイトに多く発現することに起因すると考えられる。

5. 慢性皮膚粘膜カンジダ症 (IL-17RA欠損症, IL-17F欠損症, STAT1異常症), 易真菌感染症 (CARD9欠損症)

従来, “other well defined immunodeficiency syndromes” の項に分類されていた慢性皮膚粘膜カンジダ症 (chronic mucocutaneous candidiasis: CMC) が、責任遺伝子群の同定および病態解明の進展に伴い、2011年度改訂の分類表から新たに自然免疫不全症の1疾患として再分類されている。T細胞機能異常を伴う原発性免疫不全症 (重症複合免疫不全症など) で、カンジダをはじめとする真菌感染症が問題となるのは旧来から知られているが、近年、カンジダに特異的な免疫不全症が注目されている。

カンジダ感染と外胚葉異形成を伴う自己免疫性多腺性内分泌不全症 [autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dystrophy: APECED, 自己免疫性多腺性内分泌不全症1型 (autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1: APS-1ともよばれる)] は、責任遺伝子の明白なCMCを示す代表的な疾患と考えられていた。APECEDではCMC症状のみならず、おもに自己免疫的機序による副甲状腺機能低下、副腎機能低下などの多内分泌腺症状を示す。

2009年に、カンジダ由来のPAMPsを認識する自然免疫系受容体Dectin-1の下流分子であるCARD9の遺伝子変異により易真菌感染症を発症することが報告された¹⁴⁾。また、APECEDの易カンジダ感染に関する病因探索の過程で、IL-17ファミリー分子に対する自己抗体が注目された。すなわちAPECEDのCMC症状は、自己免疫疾患のひとつとして発生した抗IL-17抗体による二次性免疫不全症ではないかという説である¹⁵⁾。とくにIL-17ファミリーのうち、IL-17Fは皮膚粘膜における防御機構に強く関与しており、CMC症状のみを有する症例についてIL-17関連分子の遺伝子検索が行われた結果、2011年にIL-17F、IL-17R欠損症が報告されている¹⁶⁾。

現時点では、易真菌感染症 (CARD9欠損症, OMIM:212050)、IL-17F欠損症 (OMIM:606496)

および IL-17RA 欠損症 (OMIM : 605461) はいずれもごく少数の患者でしか発見されていないが, 2011年7月に2施設から同時に, 合わせて60名以上のCMC患者から *STAT1* 遺伝子の機能獲得型変異が同定された¹⁷⁾¹⁸⁾. *STAT1* 異常症 (OMIM : 614162) によるCMCでは甲状腺機能低下症を合併する頻度が高く, また上皮がんの発生も報告されており, 今後, 本疾患の発がん性に対する対応策が検討されるべきである.

文献

- 1) Bustamante J, et al. Novel primary immunodeficiencies revealed by the investigation of paediatric infectious diseases. *Curr Opin Immunol* 2008 ; **20** : 39-48
- 2) Boisson-Dupuis S, et al. Inborn errors of human *STAT1* : allelic heterogeneity governs the diversity of immunological and infectious phenotypes. *Curr Opin Immunol* 2012 ; **24** : 364-378
- 3) Picard C, et al. Clinical features and outcome of patients with *IRAK-4* and *MyD88* deficiency. *Medicine (Baltimore)* 2010 ; **89** : 403-425
- 4) Kawai T, et al. Diagnosis and treatment in anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency. *Allergol Int* 2012 ; **61** : 207-217
- 5) Zhang SY, et al. *TLR3* deficiency in patients with herpes simplex encephalitis. *Science* 2007 ; **317** : 1522-1527
- 6) Kawai T, et al. Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity. *Immunity* 2011 ; **34** : 637-650
- 7) Al-Herz W, et al. Primary immunodeficiency disease : an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol* 2011 ; **2** : 54
- 8) Lin SC, et al. Helical assembly in the *MyD88-IRAK4-IRAK2* complex in *TLR/IL-1R* signalling. *Nature* 2010 ; **465** : 885-890
- 9) Ngo VN, et al. Oncogenically active *MYD88* mutations in human lymphoma. *Nature* 2011 ; **470** : 115-119
- 10) Sancho-Shimizu V, et al. Herpes simplex encephalitis in children with autosomal recessive and dominant *TRIF* deficiency. *J Clin Invest* 2011 ; **121** : 4889-4902
- 11) Ramoz N, et al. Mutations in two adjacent novel genes are associated with epidermodyplasia verruciformis. *Nat Genet* 2002 ; **32** : 579-581
- 12) Lazarczyk M, et al. Regulation of cellular zinc balance as a potential mechanism of *EVER*-mediated protection against pathogenesis by cutaneous oncogenic human papillomaviruses. *J Exp Med* 2008 ; **205** : 35-42
- 13) Hernandez PA, et al. Mutations in the chemokine receptor gene *CXCR4* are associated with WHIM syndrome, a combined immunodeficiency disease. *Nat Genet* 2003 ; **34** : 70-74
- 14) Glocker EO, et al. A homozygous *CARD9* mutation in a family with susceptibility to fungal infections. *N Engl J Med* 2009 ; **361** : 1727-1735
- 15) Kisand K, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in APECED or thymoma patients correlates with autoimmunity to Th17-associated cytokines. *J Exp Med* 2010 ; **207** : 299-308
- 16) Puel A, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in humans with inborn errors of interleukin-17 immunity. *Science* 2011 ; **332** : 65-68
- 17) Liu L, et al. Gain-of-function human *STAT1* mutations impair IL-17 immunity and underlie chronic mucocutaneous candidiasis. *J Exp Med* 2011 ; **208** : 1635-1648
- 18) van de Veerdonk FL, et al. *STAT1* mutations in autosomal dominant chronic mucocutaneous candidiasis. *N Engl J Med* 2011 ; **365** : 54-61

(大西秀典)

II 各論

② 自然免疫不全症

4. ヒトパピローマウイルス易感染症 (WHIM 症候群・疣贅状表皮発育異常症)

WHIM 症候群

1. 概念

WHIM 症候群 (OMIM: 193670) は, wart (疣贅), hypogammaglobulinemia (低ガンマグロブリン血症), infections (易感染性), ミエロカテキシス (myelokathexis, 骨髄中の顆粒球系細胞過形成を伴う好中球減少) を特徴とし, それらの頭文字をとった症候群名である. 常染色体優性遺伝形式をとる.

Chemokine (C-X-C motif) receptor 4 (CXCR4) 遺伝子の変異によって生じる CXCR4 蛋白 C 末端の欠失などによりひきおこされるシグナル伝達異常が, その病因である. 患者由来細胞では, リガンドである CXCL12 の刺激後に生じる CXCR4 の脱感作・内在化が障害されており, 結果として CXCR4 シグナルの増強がおこり, 前述の症状につながると考えられている.

CXCR4 蛋白のアミノ酸配列上の SHSK モチーフは, 細胞内シグナル伝達における脱感作・内在化に関与する ARRB2 蛋白依存性経路に重要であり, 変異体 CXCR4 蛋白は野生型 CXCR4 との機能的なヘテロダイマーを形成し, かつ, ドミナントネガティブ効果をもつことが知られている.

2. 症状

慢性的なヒトパピローマウイルス (human papillomavirus: HPV) 感染と細菌性気道感染症 (肺炎など) を呈する. 最初に報告された家系例では父親と娘 2 人が罹患していた. 父親は重症好中球減少症と尖圭コンジローマを呈し, 肺炎を頻繁に繰り返すことから肺部分切除術を施行されていたが, 髄膜炎・敗血症にて 31 歳で死亡している. また娘 2 人については, 手の尋常性疣贅のほか, 20 歳代前半に子

宮頸部の高度異形成と乳頭腫症を有し, 1 人は外陰尖圭コンジローマに罹患していた. 家族歴として, 父親の妹が生後 1 カ月時に肺炎にて死亡しており, 本症候群の可能性がある.

3. 検査所見

好中球は減少 (通常 $300/\mu\text{L}$ 以下を呈する) しているが, リンパ球・赤血球・血小板などは正常域である. 骨髄検査では, 骨髄過形成・顆粒球の右シフト (成熟度大), 成熟した好中球の異常な形態 (核過分葉化, 細胞質の空胞) など特徴的な所見を呈する. 好中球減少を示すにもかかわらず骨髄過形成を示す状態を, ミエロカテキシスと称している. 全身感染症の際には通常, 好中球と白血球は反応性に増加する.

4. 鑑別診断と確定診断 (遺伝子診断)

鑑別すべき疾患として, 他の遺伝性好中球減少症, 自己免疫性好中球減少症, 骨髄異形成症候群などが重要だが, これらの疾患は特徴的な骨髄所見に基づいて本症候群とは鑑別が可能である. 本症候群は末梢では好中球が減少しているが, 骨髄では過形成を示すミエロカテキシスの状態にあることが特徴的である一方, 他の疾患では成熟した多核球が存在しないことから区別される. また, 自己抗体・抗好中球抗体・非骨髄性系統の異常などがないことを確認する.

疣贅と低ガンマグロブリン血症の合併は, 分類不能型免疫不全症 (common variable immunodeficiency: CVID) の患者にて報告されているが, 通常, CVID では好中球減少は示さない. また, 疣贅への易罹患は疣贅状表皮発育異常症 (epidermodysplasia verruciformis: EV, 後述) にてみられるが, WHIM 症候群に特徴的な骨髄所見や免疫学的特徴はみられないこ

とから鑑別できる。

遺伝子診断としては、WHIM 症候群では 2q21 に局在するケモカイン受容体 *CXCR4* 遺伝子の変異が確認される。

5. 治療・予後

細菌感染症・敗血症などにより早期に死亡する症例などがあり、予後は不良である。治療としては、重症感染症をひきおこさないよう、定期的な免疫グロブリン補充療法を行うことが推奨される。また、顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte-colony stimulating factor: G-CSF) または顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (granulocyte macrophage colony-stimulating factor: GM-CSF) を投与することにより、好中球数と骨髄所見が正常化することが観察されている。一方、疣贅については、一般に治療抵抗性であり、レーザーアブレーションが必要となる。

また、Epstein-Barr (EB) ウイルスや HPV に関連する腫瘍発生のリスクが高く、長期的予後に影響するため、注意が必要である。

疣贅状表皮発育異常症

1. 概念

EV (OMIM: 226400) は皮膚がんのリスクが高いまれな遺伝性皮膚病であり、HPV 感染への高い感受性をもち、EV 関連 HPV 感染により靴擦れ様の色調をもつ播種性扁平疣贅様病変が生じる。しかし、患者はこれを排除することができない。EV 患者の半数に、太陽光への露出部位に浸潤性扁平上皮がん・皮膚 Bowen がんが発症する。

2. 症状

病変は扁平疣贅状を呈するが、粘膜、髪、爪など

には形成されない。通常、表在性基底細胞型変性がみられる。

3. 検査所見

疾患の特徴として、組織診にて表皮細胞に独特な空胞化を伴った変化がみられる。

4. 鑑別診断と確定診断 (遺伝子診断)

疣贅をきたす疾患群 (WHIM 症候群などを含む) との鑑別を要するが、特徴的な細胞変化と遺伝子診断により確定される。遺伝子診断としては、17q25.3 に局在する *EVER1 (TMC6)*, *EVER2 (TMC8)* 遺伝子の変異が確認される。

5. 治療・予後

ウイルスに関連する腫瘍発生のリスクが高く、長期的予後に影響するため、早期発見が重要である。

参考文献

- Al-Herz W, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol* 2011; 2: 54
- Balabanian K, et al. WHIM syndromes with different genetic anomalies are accounted for by impaired *CXCR4* desensitization to *CXCL12*. *Blood* 2005; 105: 2449-2457
- Wetzler M, et al. A new familial immunodeficiency disorder characterized by severe neutropenia, a defective marrow release mechanism, and hypogammaglobulinemia. *Am J Med* 1990; 89: 663-672
- Ramoz N, et al. Mutations in two adjacent novel genes are associated with epidermodysplasia verruciformis. *Nature Genet* 2002; 32: 579-581

(加藤善一郎, 大西秀典, 近藤直実)

II 各論

B 自然免疫不全症

5. (家族性) 単純ヘルペス脳炎 (UNC93B1, TLR3, TRAF3, TRIF および TBK1 の異常)

概念

単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus : HSV) は α ヘルペスウイルス亜科に属する 2 本鎖 DNA ウイルスで、1 型と 2 型に分類される。HSV は初感染後、神経上行性に三叉神経節や腰仙髄神経節に移行して細胞質内に DNA として潜伏感染し、再活性化して口唇ヘルペスや性器ヘルペスをひきおこす。

単純ヘルペス脳炎 (herpes simplex encephalitis : HSE) の原因となるのは 1 型が多く、年間 250 万人に 1 人の割合で発症する¹⁾。小児期 HSE は全体の 30% を占め、生後 3 カ月～3 歳に発症のピークが認められる。わが国での年間発症数は約 400 例で、そのうち小児は約 80 例とされる。

HSE では、髄液中の単核球優位の細胞数増加、髄液蛋白の正常～軽度上昇を示すことが多く、脳波では周期性一側てんかん型放電 (periodic lateralized epileptiform discharges : PLEDs) が約 1/3 に認められるが、診断に確定的ではない。小児では、頭部 CT、MRI で前頭葉・側頭葉を中心に局在病変を認める。髄液中の HSV-DNA の検出によって確定診断とする。以前より家族性発症の HSE が報告されており、遺伝的背景の存在が示唆されていた²⁾。

分類

近年、中枢神経系の防衛に重要とされる Toll 様受容体 3 (Toll-like receptor 3 : TLR3) とそのシグナル伝達に関与する分子群 (UNC93B1, TRAF3, TRIF) の遺伝子変異により、HSE を発症しうることが報告されている。UNC93B1 の存在下で TLR3 は 2 本鎖 RNA を認識し、細胞内の Toll/interleukin-1 receptor (TIR) ドメインに TIR-domain containing adaptor

inducing interferon- β (TRIF) が結合して、TRIF-related adaptor molecule 3 (TRAF3)、IKK ϵ や TBK1 を介してインターフェロン制御因子 3 (interferon regulatory factor 3 : IRF3) や nuclear factor (NF)- κ B を活性化し、それによって抗ウイルス作用を有する interferon (IFN) などの炎症性サイトカイン産生を誘導する (図 1)。

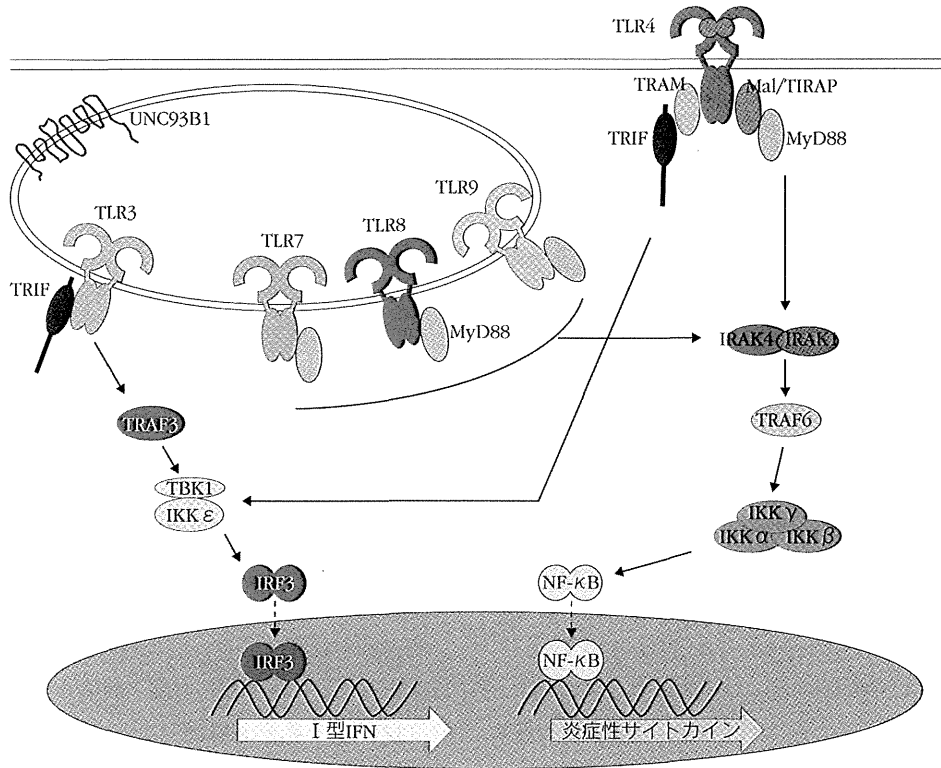
完全型 STAT1 欠損症、NEMO 異常症においても HSE をきたしうるが³⁾、これらと異なり HSV による中枢神経への感染を特異的におこしやすいのが TLR3、UNC93B1、TRAF3、TRIF 欠損症の特徴である。現時点で明らかとなっている TLR3 とそのシグナル伝達に関与する遺伝子異常は、TLR3、UNC93B1、TRAF3、TRIF の 4 遺伝子に加えて最近、TBK1 遺伝子異常も報告された。いずれの遺伝子異常も IFN の産生低下により発症すると考えられる。

1. UNC93B1 異常

UNC93B1 は 12 回膜貫通型蛋白で、小胞体膜に発現し、TLR3、TLR7、TLR9 の膜貫通部と結合して炎症性サイトカイン産生のシグナル伝達にかかわる。常染色体劣性遺伝形式の UNC93B1 遺伝子異常による HSE (OMIM : 610551) が、2006 年に Casrouge らによって報告された⁴⁾ (図 2)。患者末梢血単核球では TLR7/8、TLR9 アゴニストへの反応性が低下し、IFN 産生が有意に低下していた。線維芽細胞においては、TLR3 アゴニストに対する IFN 産生も低下していた (表)。

2. TLR3 異常

Zhang らは 2007 年に、TLR3 遺伝子にヘテロ接合性の P554S 変異をもつ HSE 症例を報告した⁵⁾ (図 2)。この変異部位は TLR3 蛋白表面近傍に位置するが、リガンドの認識に直接関与する領域ではない。しか



【図1】 TLR3 を介したシグナル伝達図

し、ループ構造の配向が変化することが推測され、患者由来線維芽細胞での解析では TLR3 の C 末端側が欠失した短い蛋白が発現しており、またドミナントネガティブ変異として機能していると報告されている。TLR3 欠損症 (OMIM: 613002) は UNC93B1 欠損症と異なり、末梢血単核球への TLR7/8, TLR9 アゴニストによる刺激, HSV-1 刺激に対して IFN は正常に産生される。線維芽細胞では TLR3 アゴニスト, HSV-1 に対する IFN 産生低下がみられ, HSV-1 以外のウイルスに対しては正常な IFN 産生を認める (表)。一方, 同じ変異をもち, HSE を発症していない HSV-1 抗体陽性の同胞が報告されていることから, 浸透率の低い変異であると考えられる。最近では, E746X と P554S の複合ヘテロ接合性変異をもつ完全型 TLR3 欠損症例も報告された⁶⁾ (図 2)。わが国では, TLR3 遺伝子変異によるインフルエンザ脳症が報告されている⁷⁾。

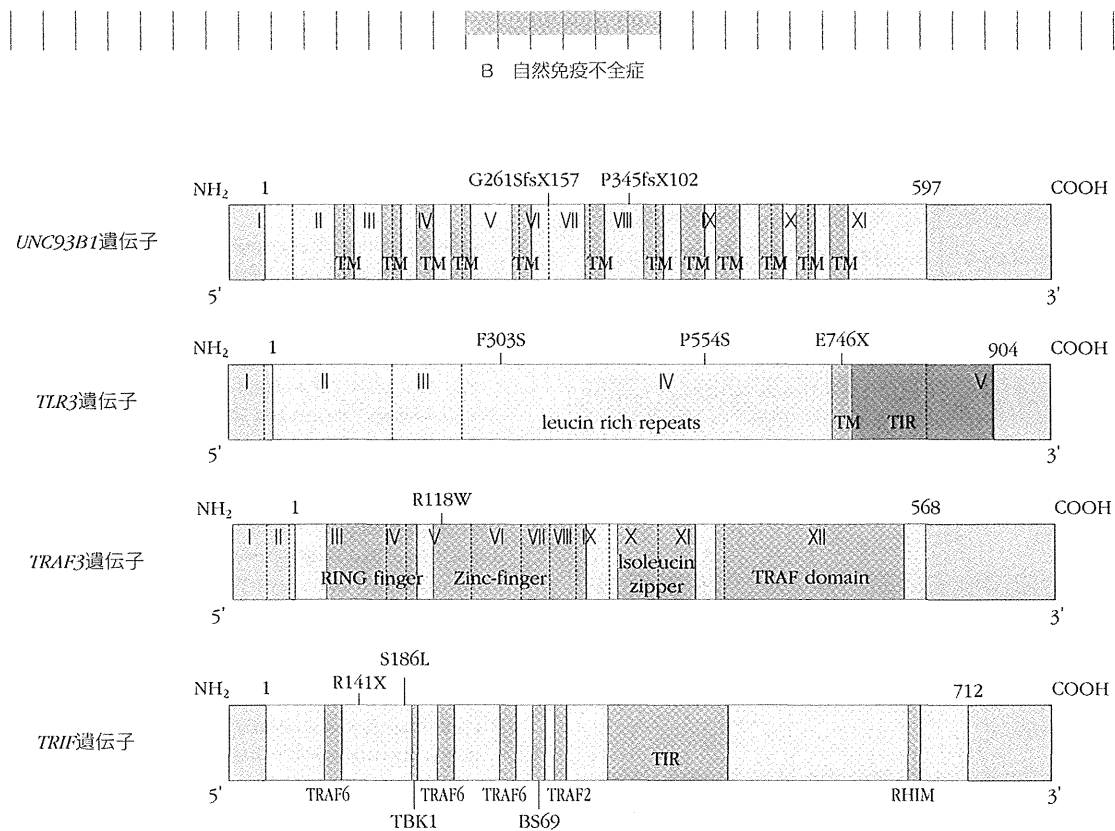
3. TRAF3 異常

TRAF3 は TLR3 を介する IFN 産生誘導経路に関与

するとともに, TNF 受容体スーパーファミリーのシグナル伝達経路にも関与しており, TNF 受容体の下流で見つかったアダプター分子である。2010 年に, TRAF3 遺伝子にヘテロ接合性に R118W 変異を有する常染色体優性遺伝形式の HSE 症例が報告された⁸⁾ (図 2)。この変異は機能喪失型変異で, TRAF3 蛋白発現は低下し, I 型 IFN 産生にドミナントネガティブ効果を示す。UNC93B1 欠損症と同様, 末梢血単核球の TLR7/8, TLR9 アゴニストに対する IFN 産生が低下し, 線維芽細胞では TLR3 アゴニストに対する IFN 産生も低下していた (表)。

4. TRIF 異常

TRIF 欠損症は 2011 年に発表された IUIS (international Union of Immunological Societies) による原発性免疫不全症の分類以降に発見された新しい疾患である。TRIF は TLR3 だけでなく, TLR4 の myeloid differentiation factor 88 (MyD88) 非依存的経路からの IFN 産生誘導にもかかわるアダプター分子として働く。2011 年に, TRIF 遺伝子に R141X のホモ接合性



【図2】 HSEで報告されている *UNC93B1* 遺伝子, *TLR3* 遺伝子, *TRAF3* 遺伝子, *TRIF* 遺伝子変異部位
TLR3 遺伝子についてはインフルエンザ脳症で報告された変異部位も合わせて示す

【表3】 各遺伝子異常における IFN 産生

遺伝子異常	IFN 産生					
	TLR3 ^{*1}	末梢血単核球			線維芽細胞	
		TLR7/8 ^{*1}	TLR9 ^{*1}	HSV-1 ^{*2}	TLR3	HSV-1
<i>UNC93B1</i>	→	↓	↓	↓	↓	↓
<i>TLR3</i>	→	→	→	→	↓	↓
<i>TRAF3</i>	→	↓	↓	→	↓	↓
<i>TRIF</i>	→	→	→	→	↓	↓

→: IFN 産生は正常, ↓: IFN 産生は低下

*1: おおののアゴニストで刺激した場合の IFN 産生を示す

*2: HSV-1 で刺激した場合の IFN 産生を示す

のナンセンス変異を認めた常染色体劣性遺伝形式の症例と、ヘテロ接合性に S186L のミスセンス変異を認めた常染色体優性遺伝形式の HSE 症例が報告された⁹⁾(図 2)。前者は TRIF 蛋白が欠損しており、TLR3, TLR4 いずれのシグナル伝達も障害されていた。一方、後者では、TRIF 蛋白の機能低下により、TLR3 の伝達経路は障害されるが TLR4 のシグナル伝達は障害されていなかった。これらの線維芽細胞では、TLR3 アゴニストに対する IFN 産生が低下していた(表)。

5. TBK1 異常

TBK1 は TLR3 の下流で IKK ϵ と複合体を形成して IRF3 や NF- κ B を活性化する。最近、*TBK1* 遺伝子に heterozygous な変異を有する HSE 症例が報告された¹⁰⁾。

症 状

小児の HSE は発熱、けいれんで始まり、急速に意識障害が進行して発症する。成人に比べて意識障害が急速に進行する症例が多い。成人と異なり、側頭葉・大脳辺縁系などの巣症状で発症することは必ずしも多くなく、他の急性脳炎・脳症と比べて小児の

HSE に特異的な症状はない。

他の原発性免疫不全症と異なり、いずれの遺伝子異常も HSV による中枢神経への感染を特異的におこし、他の病原体に対する易感染性は通常、認めないとされる。

確定診断

血球レベルでのスクリーニング検査が困難であるため、現時点では診断は遺伝子診断に依存せざるを得ない。

治療

一般支持療法と抗ウイルス薬の投与を行う。アシクロビルが第一選択薬であり、早期治療がきわめて重要である。

予後

アシクロビルが治療に使用されるようになってから致命率は 10% 程度に低下したものの、1/3 の症例で重度の後遺症を残す。遺伝子異常を認める症例の予後についてはまとまった報告はない。UNC93B1 遺伝子変異や TLR3 遺伝子変異などを有していても必ずしも HSE を発症しないものもあることから、感染時の年齢、環境因子など他の因子が関与している可能性がある。

文献

- 1) Whitley RJ, et al. Herpes simplex encephalitis : children and adolescents. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005 ; **16** : 17-23
- 2) Jackson AC, et al. Familial herpes simplex encephalitis. *Ann Neurol* 2002 ; **51** : 406-407
- 3) Audry M, et al. NEMO is a key component of NF-kappaB- and IRF-3-dependent TLR3-mediated immunity to herpes simplex virus. *J Allergy Clin Immunol* 2011 ; **128** : 610-617
- 4) Casrouge A, et al. Herpes simplex virus encephalitis in human UNC-93B deficiency. *Science* 2006 ; **314** : 308-312
- 5) Zhang SY, et al. TLR3 deficiency in patients with herpes simplex encephalitis. *Science* 2007 ; **317** : 1522-1527
- 6) Guo Y, et al. Herpes simplex virus encephalitis in a patient with complete TLR3 deficiency : TLR3 is otherwise redundant in protective immunity. *J Exp Med* 2011 ; **208** : 2083-2098
- 7) Hidaka F, et al. A missense mutation of the Toll-like receptor 3 gene in a patient with influenza-associated encephalopathy. *Clin Immunol* 2006 ; **119** : 188-194
- 8) Perez de Diego R, et al. Human TRAF3 adaptor molecule deficiency leads to impaired Toll-like receptor 3 response and susceptibility to herpes simplex encephalitis. *Immunity* 2010 ; **33** : 400-411
- 9) Sancho-Shimizu V, et al. Herpes simplex encephalitis in children with autosomal recessive and dominant TRIF deficiency. *J Clin Invest* 2011 ; **121** : 4889-4902
- 10) Herman M, et al. Heterozygous TBK1 mutations impair TLR3 immunity and underlie herpes simplex encephalitis of childhood. *J Exp Med* 2012 ; **209** : 1567-1582

(久保田一生, 山本崇裕, 大西秀典)

II 各論

③ 自然免疫不全症

6. 慢性皮膚粘膜カンジダ症を伴う免疫不全症 (CARD9, IL-17RA, IL-17F, STAT1 異常)

概念

慢性皮膚粘膜カンジダ症 (chronic mucocutaneous candidiasis : CMC) は皮膚, 爪, 粘膜の浅在性カンジダ症で, 通常の外用療法に抵抗を示し, 持続性あるいは反復性の経過をたどる原発性あるいは二次性免疫不全症の症候群である. ほとんどは *Candida albicans* の感染であるとされる. 以前より, CMC の発症には先天性あるいは遺伝性の免疫不全が背景にあると推測されており, カンジダ抗原に対する T 細胞の免疫応答が特異的に低下し, それ以外の抗原に対する T 細胞機能や好中球・単球機能, 補体系は基本的に正常と考えられている. B 細胞機能も保たれているためカンジダ症は局所にとどまり, 必ずしも全身に波及しないとされている. また, 遺伝形式の違いや内分泌疾患・自己免疫疾患などの合併疾患の違いなどから, CMC がいくつかの疾患の集合体であることは明らかであり, 今日に至るまでさまざまな分類が試みられてきた.

CMC を主徴候の一つとする症候群のなかで, 自己免疫性多腺性内分泌不全症 I 型 [autoimmune polyendocrinopathy syndrome type I : APS-I, カンジダ感染と外胚葉異形成を伴う自己免疫性多腺性内分泌不全症 (autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dystrophy : APECED) とよばれる] は昔からよく知られた疾患概念であったが, 本症の原因遺伝子として 1997 年に *AIRE* (autoimmune regulator) 遺伝子が同定された¹⁾²⁾. このことは, CMC の責任遺伝子の一つを明らかにしたという点においても画期的なことであった [詳細は「カンジダ感染と外胚葉異形成を伴う自己免疫性多腺性内分泌不全症 (APECED)」(p. 169) を参照]. また, 同じく CMC

を主徴候の一つとする原発性免疫不全症に高 IgE 症候群 (hyper-IgE syndrome : HIES) がある. 本症においても近年, 常染色体優性遺伝形式の HIES において *STAT3* (signal transducer and activator of transcription 3) 遺伝子が³⁾, また, 常染色体劣性遺伝形式の HIES において *DOCK8* (dedicator of cytokinesis-8) 遺伝子が同定された⁴⁾.

さらに, この数年間に CMC の遺伝学的病因として, *CARD9* (caspase recruitment domain-containing protein-9), *IL17RA* (interleukin-17 receptor A), *IL17F*, *STAT1* などが相次いで報告された.

本稿ではこれらの遺伝子群を中心に, その病態生理と臨床所見などについて概説する [分子病態に関するシェーマは「自然免疫不全症 総論」(p. 103) を参照されたい].

なお, CMC の責任遺伝子群の同定とその病態解明の進展により, 従来 “other well defined immunodeficiency syndromes” の項に分類されていた CMC は, 2011 年に改訂された IUIS (International Union of Immunological Societies) の原発性免疫不全症の国際分類表から新たに自然免疫不全症 (“defects in innate immunity”) の一つに分類されることとなった⁵⁾.

1. 易真菌感染症 (CARD9 欠損症)

CARD9 は, カンジダ由来の病原体関連分子パターン (pathogen-associated molecular patterns : PAMPs) を認識する自然免疫系受容体 Dectin-1 の下流分子である. 2009 年に Glocker らは, 常染色体劣性遺伝形式をもつ血族間結婚のあるイラン人の同一家系 7 人の CMC 患者において, *CARD9* 遺伝子内にホモ接合性に Q295X 変異を同定し, これを CMC の責任遺伝子の一つとして報告した⁶⁾. *CARD9* 遺伝子変異をもつ患者は有意に IL-17 産生 T 細胞が減少し

ていることが報告され、また *CARD9* 欠損マウスにおいても同様の証明がなされている。

Glocker らの報告では、*CARD9* 遺伝子変異をもつ CMC と診断された7人中、少なくとも2人は脳への侵襲性のカンジダ性髄膜（脳）炎により若年期に死亡している。このため *CARD9* 欠損症は、2009 年の国際分類では CMC の責任遺伝子の一つとされたが、

2011 年の分類では CMC とは別のカテゴリーに分類されている⁵⁾。また heterozygous 変異を有する1人において、軽度のカンジダ感染を成人期に発症している。自己免疫疾患や内分泌異常の合併は報告されていない。今後、さらなる症例の蓄積と病態の解析が待たれる（表）。

【表】慢性皮膚粘膜カンジダ症（CMC）の原因遺伝子とその臨床症状

遺伝子名	<i>AIRE</i> (APECED/APS-1)		<i>STAT1</i>		<i>CARD9</i>	<i>IL17RA</i>	<i>IL17F</i>
遺伝形式	常・劣		常・優		常・劣	常・劣	常・優
報告論文	Nagamine ら ¹⁾ / Finnish-German APECED Consorti- um ²⁾ Nat Genet 1997, 他		van de Veerdonk ら ¹⁰⁾ N Engl J Med 2011		Liu ら ¹¹⁾ J Exp Med 2011	Glocker ら ⁶⁾ N Engl J Med 2009	Puel ら ⁹⁾ Science 2011
患者数	*1	n=14 (5 家系)	n=47*3	n=47 (20 家系)	n=7 (1 家系)	n=1 (1 家系)	n=5 (1 家系)
臨床症状	慢性皮膚粘膜カンジダ症	73~100%	n=14	n=47	n=7*5	n=1	n=5
	内分泌疾患						
	自己免疫性甲状腺疾患	8~18%	n=3*2	n=8	ND	ND	ND
	Addison 病	60~100%	ND	ND	ND	ND	ND
	副甲状腺機能低下症	77~100%	ND	ND	ND	ND	ND
	性腺機能低下症						
	1 型糖尿病	31~60%	ND	ND	ND	ND	ND
		4~23%	ND	ND	ND	ND	ND
	自己免疫性肝炎	10~19%	n=1				
	その他の合併症 (カッコ内は報告患者数)	外胚葉異形成症 脱毛症 白斑 角膜障害 悪性貧血 慢性胃炎 など	工ナメル形成不全 (6) 鉄欠乏性貧血 (3) 眼瞼炎 (3) 逆流性食道炎 (2) 自己免疫性溶血性貧血 (1) 肺塞栓 (1) 角膜炎 (1)	脳動脈瘤 (2)*4 全身性エリテマトーデス (1)	2 型糖尿病 (1) 腎結石症 (1)		
腫瘍	~ 10%*1	n=2 口腔がん (1) 食道がん (1)	n=4 扁平上皮がん (4)	n=1 脳腫瘍 (1)	ND	ND	

ND：未報告

*1： *AIRE* 遺伝子変異（APECED/APS-1）に関しては、一般的な合併頻度を記す（詳細は「カンジダ感染と外胚葉異形成を伴う自己免疫性多腺性内分泌不全症（APECED）」（p. 169）を参照）。腫瘍の報告の多くは口腔・食道の扁平上皮がんである

*2： 3 人とも甲状腺機能低下症、そのうち 2 人で甲状腺自己抗体陽性。甲状腺疾患未発症のうち 1 人にも甲状腺自己抗体陽性

*3： すべての症例で IL-17A, IL-17F, IL-22 に対する自己抗体を認めず

*4： 2 人とも若年（8 歳と 34 歳）で死亡している

*5： 少なくとも 2 人は脳への侵襲性のカンジダ性髄膜（脳）炎により若年期に死亡している

2. IL-17RA および IL-17F 欠損症

近年, APECED (APS-1) における CMC 発症機序の一つとして, IL-17A, IL-17F, IL-22 などの IL-17 ファミリー分子に対する自己抗体の関与が報告された⁷⁾. とくに IL-17F は, 粘膜細菌防御において重要な役割をはたしているとされる⁸⁾. そこで, CMC 症状を有する症例について IL-17 関連分子の遺伝子検査が行われた結果, 2011 年に *IL17RA* および *IL17F* 遺伝子が CMC の病因遺伝子として報告された⁹⁾. IL-17RA 欠損症 (OMIM: 605461) はモロッコ人の 1 家系 1 人の CMC 患者において常染色体劣性遺伝形式で同定され, IL-17A, IL-17F の細胞応答の欠如に関与していた. IL-17F 欠損症 (OMIM: 606496) はアルゼンチン人の 1 家系 5 人の CMC 患者を対象とした検索において, 常染色体優性遺伝形式で同定された. いずれの患者も CMC 以外の合併症の報告は今のところない. これらの発見は, IL-17 シグナル伝達の異常が CMC の発症に関与していることを示す有力な証拠の一つとなり得る. 今後, さらなる症例の蓄積と病態の解析が待たれる (表).

3. STAT1 異常症

STAT1 は interferon (IFN)- α によって刺激された細胞内で活性化される転写因子複合体 interferon stimulated gene factor 3 (ISGF3) の構成成分としてクローニングされ, I 型 IFN (IFN- α/β) および II 型 IFN (IFN- γ) によるシグナル伝達における必須分子である. IFN- α/β 刺激により STAT1 と STAT2 はリン酸化され, interferon regulatory factor 9 (IRF9) とともに三量体 (ISGF3) を形成して核移行し, interferon stimulated response element (ISRE) 領域に結合する. 一方, IFN- γ 刺激により STAT1 はリン酸化されホモ二量体 (γ -activating factor: GAF) を形成して核移行し, γ -activating site (GAS) に結合する.

STAT1 遺伝子の異常に起因する疾患として, マイコバクテリアやサルモネラ菌 (*Salmonella*) などの細胞内寄生菌に対して易感染性を示す原発性免疫不全症である Mendel 遺伝型マイコバクテリア易感染症 (Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: MSMD) が以前から知られていたが, 2011 年, 常染色体優性遺伝形式の CMC の原因遺伝子として, *STAT1* 遺伝子が 2 報相次いで報告された¹⁰⁾¹¹⁾.

van de Veerdonk らは, 常染色体優性 CMC 患者を対象に, 患者の末梢血単核細胞をさまざまな刺激物質の組み合わせで培養した. その結果, IFN- γ , IL-17, IL-22 の産生低下が特徴的にみられたことから, 遺伝子異常が IL-12 受容体, IL-23 受容体のシグナル伝達経路内に存在することが示唆された. 次世代シーケンサーを用いて 5 家系 14 人 (イギリス, オランダ) の常染色体優性 CMC 患者を調べたところ, *STAT1* のコイルドコイル領域をコードする DNA 配列に, ヘテロ接合性ミスセンス変異を同定した. これらの変異は, I 型および 17 型ヘルパー T 細胞 (Th1, Th17) の反応異常をもたらした. これらの患者の IFN- γ 受容体経路は正常であった. van de Veerdonk らは, この変異とそれに伴う Th1, Th17 の反応異常により真菌感染に対する感受性の増加が説明される可能性があると結論づけている¹⁰⁾.

一方 Liu らは, 20 家系 47 人 (ヨーロッパが中心, 日本人 1 家系を含む) の常染色体優性 CMC 患者を対象とした検索で, *STAT1* のコイルドコイル領域のヘテロ接合性ミスセンス変異を同定した. このうち 4 家系でみられた R274Q 変異を対象として解析したところ, 強制発現実験で IFN- γ , IFN- α , IL-27 刺激下で *STAT1* のリン酸化亢進を認め, IFN- γ 刺激下で GAS 転写活性の亢進を認めた. この結果より, R274Q 変異は機能獲得型変異と考えられるとしている¹¹⁾.

この 2 報で報告された *STAT1* 異常症の臨床所見を表に示す. 以前より, CMC に自己免疫性甲状腺疾患 (多くは甲状腺機能低下症であると考えられる) を合併することはよく知られており, CMC を甲状腺機能低下症の合併の有無により分類する記載も散見されるが, *STAT1* 異常症においても比較的高い頻度で存在するのではないかと推測され, APECED (APS-1) における自己免疫性甲状腺疾患の合併頻度と同程度と考えられる. 甲状腺刺激ホルモン (thyroid stimulating hormone: TSH, thyrotropin) は suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS1) を介して *STAT1* のリン酸化を抑制することで甲状腺におけるサイトカインインヒビターとして働いているとされるが, 機能獲得型変異による *STAT1* 異常症ではこの作用が働かないことで甲状腺機能低下症を合併すると考えられ

ている¹⁰⁾¹²⁾。一方で、STAT1異常症に合併した甲状腺機能低下症の一部は甲状腺自己抗体が陽性の症例も存在している¹⁰⁾。

また、STAT1異常症の合併症で重要なものの一つに、悪性腫瘍（扁平上皮がん）があげられる。慢性的にカンジダ症が存在することが原因の一つと考えられ、本症での死因となりうることから、十分な注意が必要である。

症 状

本稿で取り上げたような原発性（先天性）免疫不全症としてのCMCは幼児～小児期に発症するものが多く、口腔カンジダ症、口角びらん症を生じ、爪甲下角質増殖を主体とする爪カンジダ症が指趾爪にみられる。皮膚病変としては境界鮮明な落屑性紅斑局面で、通常のカンジダ症と異なり厚い痂皮を付着する傾向が強く、角質増殖が著しいと疣状病変となる。これらの口腔内病変や皮膚病変は年齢とともに軽快傾向を示すことが多いが、成人になっても存在し、慢性に経過する。基本的に内臓を侵すことはない¹³⁾。

症状からCMCを疑う症例では、APECED（APS-1）、HIESなども含め、前述のCMCの各疾患群の報告にあるような内分泌疾患や自己免疫疾患などの合併を念頭において臨床症状を確認することが非常に重要である。また、STAT1異常症の項目でも述べたように、悪性腫瘍（扁平上皮がん）の発症にも注意すべきである。

検査所見

皮膚や爪などの病変部からカンジダを証明する。カンジダ以外に対する免疫機能は比較的正常に保たれていることが多い。合併しうる各種内分泌疾患や自己免疫疾患などに対する検査も必要である。

鑑別診断と確定診断

臨床症状からCMCを疑った場合、遺伝形式や前述のような各種合併症の有無を検索することで疾患群を推定できる場合がある。また、IL-17やIFN- γ などのサイトカイン産生パターンの分析が診断の助けになる。CARD9欠損症はカンジダ抗原を用いて、

おそらくIL-1受容体関連キナーゼ4（interleukin-1 receptor associated kinase 4：IRAK4）欠損症と同様のフローサイトメーターを使用した手法により迅速診断スクリーニングが可能である。確定診断には遺伝子診断が必要である。

治 療


根本的な治療法は存在しない。皮膚や粘膜のカンジダ症に対しては抗真菌薬の外用で治療を始めるが、多くの場合、抗真菌薬内服が必要となる。長期投与となることが多く、小児期においては治療の安全性が確立していないので、肝機能障害などに十分注意してフォローする必要がある。また、各合併疾患に応じてホルモン補充、副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬の投与などの対症療法を行う。

予 後

CMCの生命予後は一般によいとされるが、合併する疾患により大きく左右される。CARD9欠損症で報告のあるカンジダ性髄膜脳炎や、STAT1異常症における扁平上皮がんなど、生命予後に直結する重大な合併症も存在する。

文 献

- 1) Nagamine K, et al. Positional cloning of the APECED gene. *Nat Genet* 1997; **17**: 393-398
- 2) Finnish-German APECED Consortium. An autoimmune disease, APECED, caused by mutations in a novel gene featuring two PHD-type zinc-finger domains. *Nat Genet* 1997; **17**: 399-403
- 3) Holland SM, et al. STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. *N Engl J Med* 2007; **357**: 1608-1619
- 4) Zhang Q, et al. Combined immunodeficiency associated with DOCK8 mutations. *N Engl J Med* 2009; **361**: 2046-2055
- 5) Al-Herz W, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol* 2011; **2**: 54
- 6) Glocker EO, et al. A homozygous CARD9 mutation in a family with susceptibility to fungal infections. *N Engl J Med* 2009; **361**: 1727-1735
- 7) Kisand K, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in APECED or thymoma patients correlates with autoimmunity to Th17-associated cytokines. *J Exp Med* 2010; **207**: 299-308
- 8) Ishigame H, et al. Differential roles of interleukin-17A and-17F in host defense against mucocutaneous bacterial infection and allergic responses. *Immunity* 2009; **30**: 108-119



B 自然免疫不全症

- 9) Puel A, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in humans with inborn errors of interleukin-17 immunity. *Science* 2011 ; **332** : 65-68
- 10) van de Veerdonk FL, et al. STAT1 mutations in autosomal dominant chronic mucocutaneous candidiasis. *N Engl J Med* 2011 ; **365** : 54-61
- 11) Liu L, et al. Gain-of-function human STAT1 mutations impair IL-17 immunity and underlie chronic mucocutaneous candidiasis. *J Exp Med* 2011 ; **208** : 1635-1648
- 12) Park ES, et al. Thyrotropin induces SOCS-1 (suppressor of cytokine signaling-1) and SOCS-3 in FRTL-5 thyroid cells. *Mol Endocrinol* 2000 ; **14** : 440-448
- 13) 渡辺晋一. 皮膚と粘膜のカンジダ症. 玉置邦彦(編), 最新皮膚科学大系, 第1版, 中山書店, 2003 ; 255-257

(堀 友博, 大西秀典)

III 症 例

Case 9

慢性皮膚粘膜カンジダ症 (STAT1 異常症)

●年齢・性別

11 歳女兒。

●主 訴

爪および口腔内のカンジダ症，低身長。

●家族歴

父親が幼少時より慢性皮膚粘膜カンジダ症を認め，口腔内悪性腫瘍のため 49 歳で死亡。

●既往歴・現病歴

幼少時より爪および口腔内カンジダ症を認め，慢性皮膚粘膜カンジダ症 (chronic mucocutaneous candidiasis: CMC) として皮膚科で加療中であった。

11 歳時に学校健診で低身長を指摘され，近医を受診。甲状腺機能低下症と肝機能異常を認め，当院を紹介受診した。

●現病所見

初診時 (11 歳時)，身長 123 cm (-3.6 SD)，体重 35 kg (-0.6 SD)。口腔に驚口瘡あり。爪カンジダ症あり。顔面・手指に浮腫あり。乾燥肌。甲状腺は触知せず。問診により，数年前から寒がりて動作が緩慢になるなどの症状が明らかとなった。

●検査所見

甲状腺刺激ホルモン (thyroid stimulating hormone: TSH) 622 μ IU/mL，遊離サイロキシン (free thyroxine: FT₄) 0.06 μ g/dL と原発性甲状腺機能低下症あり。抗甲状腺ペルオキシダーゼ (thyroid peroxidase: TPO) 抗体陽性。甲状腺超音波検査で甲状腺の著明な萎縮があり，放射性ヨード摂取率は低値であった。AST 137 IU/L，ALT 159 IU/L，LDH 885 IU/L と肝逸脱酵素の上昇を認め，抗核抗体 (antinuclear antibodies: ANA) 陽性 (160 倍)，抗平滑筋抗体陰性，抗ミトコンドリア抗体陰性であった。

患者 22 歳の再検査時には，抗肝腎マイクロゾーム抗

体陰性，IgG 1,947 mg/dL，各種肝炎ウイルスマーカーは陰性，肝生検で piecemeal necrosis を認め，病理学的に慢性活動性肝炎の所見を有し，自己免疫性肝炎の国際診断基準スコアリングシステムにおける確診例であった。

●経過・診断・治療

CMC 症状に対しては抗真菌薬の外用・内服，原発性甲状腺機能低下症に対してはレボチロキシナトリウムの内服，肝炎に対してはプレドニゾロン，アザチオプリンなどの内服加療を行った。CMC，肝炎の病状はこれらの治療で比較的良好なコントロールを得ている。また甲状腺機能の改善に伴い，甲状腺機能低下症に関する諸症状や身長増加不良は改善した。

2011 年に，常染色体優性遺伝形式の CMC の原因遺伝子として STAT1 (signal transducer and activator of transcription 1) 遺伝子が報告された。本症例の家系で同遺伝子の解析を行ったところ，患者，ならびに父親の保存されていた組織から抽出した DNA において c.821 G>A，p.Arg274Gln 変異をヘテロ接合性に認め，STAT1 異常症と診断した。

●診断のポイント

臨床症状から CMC を疑った場合，遺伝形式や各種合併症の有無を検索することで疾患群を推定できる場合があり，本症例においても家族歴・合併症が診断に至る重要な手掛かりとなった [STAT1 異常症を含めた各種合併症などの詳細は「慢性皮膚粘膜カンジダ症を伴う免疫不全症 (CARD9, IL-17RA, IL-17F, STAT1 異常)」(p. 127)，ならびに「カンジダ感染と外胚葉異形成を伴う自己免疫性多腺性内分泌不全症 (APECED)」(p. 169) を参照されたい]。

確定診断には遺伝子診断が必要である。また，

interleukin (IL)-17 や interferon (IFN)- γ などのサイトカイン産生パターンの分析も診断の助けになる。

● 治療管理のポイント

STAT1 異常症は、CMC 症状だけでなく全身に多彩な合併症を呈しうることに留意する必要がある。とくに本患者の父親のように、口腔内悪性腫瘍（扁平上皮がん）の発症は生命予後に直結する重大な合併症であり、生涯にわたり慎重な観察を要する。

● 本症例から学ぶこと

本症例は、CMC に甲状腺機能低下症、慢性活動性肝炎を合併しており、当初はカンジダ感染と外胚葉異形成を伴う自己免疫性多腺性内分泌不全症〔autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dystrophy : APECED, 自己免疫性多腺性内分泌不全症 1 型 (autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1 : APS-1)〕を考えたが、主要三徴候〔CMC, 副甲状腺機能低下症, 副腎皮質機能低下症 (Addison 病)〕のうち CMC 以外の二徴候を認めず、AIRE 遺伝子解析でも明らかな病因となる変異は指摘できなかった。また、APECED は常染色体劣性遺伝形式であるが、本症例では父親も CMC を発症していたことから常染色体優性遺伝形式が推測されていた。

「慢性皮膚粘膜カンジダ症を伴う免疫不全症 (CARD9, IL-17RA, IL-17F, STAT1 異常)」(p. 127) に記載されているように、近年、CMC についての遺伝学的病因の報告が相次いでおり、本症例においても常染色体優性遺伝形式 CMC の原因として 2011 年に報告された STAT1 の機能獲得型遺伝子変異を、患者、ならびに父親の保存されていた組織から抽出した DNA から検出することができた。

STAT1 異常症には比較的、高率に甲状腺機能低下症が合併することが報告されている。また、本症例の父親のように、口腔内悪性腫瘍などの扁平上皮が

んの発症の報告も多い。その発症は生命予後にかかわる重要な因子であるため、本症の的確な診断と対処（つまりは口腔内カンジダ症の適切なケアと注意深い経過観察）が求められる。

一方、STAT1 異常症における肝炎の合併の報告は現時点において少なく、まれな合併症であると考えられる。その病態として、本患者の肝炎の活動期に AST, ALT 値と並行して血清 IL-18 値が上昇しており、肝生検細胞の免疫染色で IL-18 の発現が確認されたことから、この病態に反復するカンジダ感染による IL-18 の産生過剰が関与していることが推測された。本症例では ANA は陽性であるが、既知の自己免疫性肝炎関連抗体は検出されておらず、STAT1 遺伝子変異に起因するサイトカイン制御の障害が本質的に存在すると推測される。

また、本症例の父親は、口腔内悪性腫瘍の発症以前には CMC の症状のみを有しており、甲状腺機能低下症やその他の合併症を認めておらず、同一家系内（同一遺伝型）でも臨床症状が異なる可能性があることが示唆された。

📖 参考文献

- ・ Hori T, et al. Autosomal-Dominant Chronic Mucocutaneous Candidiasis with STAT1-Mutation can be Complicated with Chronic Active Hepatitis and Hypothyroidism. J Clin Immunol 2012 [Epub ahead of print]
- ・ van de Veerdonk FL, et al. STAT1 mutations in autosomal dominant chronic mucocutaneous candidiasis. N Engl J Med 2011 ; 365 : 54-61
- ・ Liu L, et al. Gain-of-function human STAT1 mutations impair IL-17 immunity and underlie chronic mucocutaneous candidiasis. J Exp Med 2011 ; 208 : 1635-1648
- ・ Takezaki S, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis caused by a gain-of-function mutation in the STAT1 DNA-binding domain. J Immunol 2012 ; 189 : 1521-1526

(堀 友博, 大西秀典)

肺炎球菌易感染症

肺炎球菌感染と自然免疫異常症

肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) は、インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) に次いで頻度の高い、乳幼児期における細菌性髄膜炎の起炎菌である。この肺炎球菌に対する易感染症が注目されている。

旧来から選択的 IgG サブクラス欠損症などの原発性免疫不全症においては、肺炎球菌などの化膿性細菌に対して比較的限定的な易感染性を示す疾患が知られているが、本書で取り上げられている自然免疫の異常に起因する免疫不全症〔とくに IL-1 受容体関連キナーゼ 4 (interleukin-1 receptor associated kinase 4 : IRAK4) 欠損症, myeloid differentiation factor 88 (MyD88) 欠損症〕においても、肺炎球菌に対する易感染性が問題となる。これらの疾患患者では侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal disease : IPD)、とくに肺炎球菌性化膿性髄膜炎による死亡例がもっとも多い¹⁾。

IRAK4 欠損症, MyD88 欠損症は、抗体産生不全症のようにコマーシャルベースの検査で診断することができないため、診断のためには主治医が臨床症状から疑い、IRAK4 欠損症, MyD88 欠損症を想定した検査を行う必要がある。

IRAK4 欠損症が否定された場合

厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服事業 IRAK4 欠損症研究班では、IRAK4 欠損症, MyD88 欠損症が疑われる症例の迅速診断スクリーニング、遺伝子診断を受け入れている。興味深いことに、本研究班に診断依頼のあった事例のうち、もっとも頻度の高い検査依頼事由は、当然のことながら肺炎球菌敗血症や化膿性髄膜炎といった IPD であったが、最終的に自然免疫不全症ではなかった症例の中に複数の解剖学的異常を伴う IPD 症例がみられた。それらについて、以下に概説する。

肺炎球菌性髄膜炎を反復する症例で IRAK4 欠損

症が否定された場合、後述する疾患を含め、解剖学的な異常に留意する必要がある。

1. 先天性無脾症 (congenital asplenia)

解剖学的な異常を伴う原発性免疫不全症としてもっとも有名なものは DiGeorge 症候群と思われるが、同様にリンパ組織の先天性な欠落を伴う疾患として先天性無脾症がある。脾摘患者での易細菌感染症と同様、本疾患でも肺炎球菌をはじめとする細菌感染症罹患が問題となる。無脾症の多くは心奇形を合併していることから気づかれるが、まれに心奇形を伴わない孤発性先天性無脾症 (isolated congenital asplenia : ICA) も存在する。最近、無脾を示すノックアウトマウスの解析により、ICA の責任遺伝子として *NKX2-5* が報告された²⁾。すなわち、単一遺伝子異常に起因する免疫不全症であり、今後、原発性免疫不全症の 1 疾患として定義される可能性がある。

2. Mondini 型内耳奇形 (Mondini dysplasia)

Mondini 型内耳奇形は蝸牛に生じる先天性の解剖学的異常のひとつであり、肺炎球菌やインフルエンザ菌による細菌性髄膜炎を繰り返し発症する例が報告されている³⁾。Mondini 型内耳奇形の多くは先天性難聴で気づかれることが多く、また 10 歳前後で発症する甲状腺腫を合併する例は Pendred 症候群とよばれる。本疾患は、*SLC26A4* (*PDS*) 遺伝子の変異と関連することが報告されている常染色体劣性遺伝形式の疾患である⁴⁾。

3. 脳脊髄漏 (cerebrospinal fluid leakage)

その名称のとおり、外傷性あるいは非外傷性の理由 (前述の Mondini 型内耳奇形も含め先天性のものや下垂体腫瘍、水頭症、脳髄膜瘤などの圧迫など) により生じた外部との交通 (瘻孔) より脳脊髄液が漏れだすことを脳脊髄漏とよぶ。この状況を放置すれば必然的に化膿性髄膜炎の原因となる。したがって、明らかな頭部外傷のエピソードがなくとも、反復性髄膜炎症例に対しては脳脊髄漏を想定した画像

検索（頭部だけでなく脊髄部も）が重要である。

肺炎球菌易感染症の対策

肺炎球菌は侵襲性の強い病原細菌であるため、高齢者での免疫能低下症例も含め、免疫不全症例における致死性の感染症のリスクとして十分留意する必要がある。肺炎球菌は90種以上の莢膜血清型が同定されており、それらのうち同定される頻度の高い莢膜抗原が選択され、複数含有する肺炎球菌ワクチンが開発されている。

近年、7価の莢膜抗原（4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F）を含有する小児用肺炎球菌ワクチン（7-valent pneumococcal conjugate vaccine：PCV7, 商品名：プレベナー[®]）が、国内で認可され使用されており、これにより約75%のIPDをカバーできるとされている⁵⁾。欧米では、さらにカバー率の高いPCV13もすでに導入されている。健常者では当然のことながら、IRAK4欠損症患者においてもPCV7接種により肺炎球菌特異的抗体価の上昇が得られてお

り、かつ化膿性髄膜炎の発症を予防できている。

PCV7接種は自然免疫不全症患者にとって有効な治療方法と考えられる。

文献

- 1) Picard C, et al. Clinical features and outcome of patients with IRAK-4 and MyD88 deficiency. *Medicine* 2010 ; **89** : 403-425
- 2) Koss M, et al. Congenital asplenia in mice and humans with mutations in a Pbx/Nkx2-5/p15 module. *Dev Cell* 2012 ; **22** : 913-926
- 3) Yilmaz Ciftdogan D, et al. A case of Mondini dysplasia with recurrent *Streptococcus pneumoniae* meningitis. *Eur J Pediatr* 2009 ; **168** : 1533-1535
- 4) Everett LA, et al. Pendred syndrome is caused by mutations in a putative sulphate transporter gene (PDS). *Nat Genet* 1997 ; **17** : 411-422
- 5) Chiba N, et al. Serotype and antibiotic resistance of isolates from patients with invasive pneumococcal disease in Japan. *Epidemiol Infect* 2010 ; **138** : 61-68

(大西秀典)

II 各論

㊦ 自然免疫不全症

3. Myddosome 異常症 (IRAK4 および MyD88 欠損症)

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が原因となる原発性免疫不全症も明らかになってきた。2011年の IUIS (International Union of Immunological Societies) の分類によると、自然免疫不全症として9疾患が分類され、それらの責任遺伝子として15遺伝子が同定されている¹⁾。

本稿では、IL-1受容体関連キナーゼ4 (interleukin-1 receptor associated kinase 4: IRAK4) 欠損症 (OMIM: 607676) および、IRAK4欠損症と病態および臨床像が類似する疾患である myeloid differentiation factor 88 (MyD88) 欠損症 (OMIM: 612260) について述べる。

概念

1. Toll様受容体 (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受容体 (pattern recognition receptor: PRR) によってこれらの細胞内にシグナルが伝達される²⁾。Toll様受容体 (Toll-like receptor: TLR) 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からのシグナル伝達経路はTLRの種類によって異なり、MyD88依存的経路とTIR domain-containing adaptor inducing IFN- β (TRIF) 依存的経路の二つがある (図1)²⁾。MyD88依存的経路では、TLRがリガンドを認識するとMyD88のToll/interleukin-1 receptor (TIR) ドメインがTLRに会合する。その際、MyD88の六量体に対してIRAK4の4分子がMyD88のデスドメインに結合し、さらに、これにIRAK1またはIRAK2が4分子結合することに

よって、いわゆるMyddosomeといわれるシグナル複合体が形成されシグナルが伝達される。IRAK4とMyD88のいずれの欠損においても、このシグナル経路に障害をきたすことになる。IRAK4やMyD88は、IL-1やIL-18のシグナル伝達にも関与している。

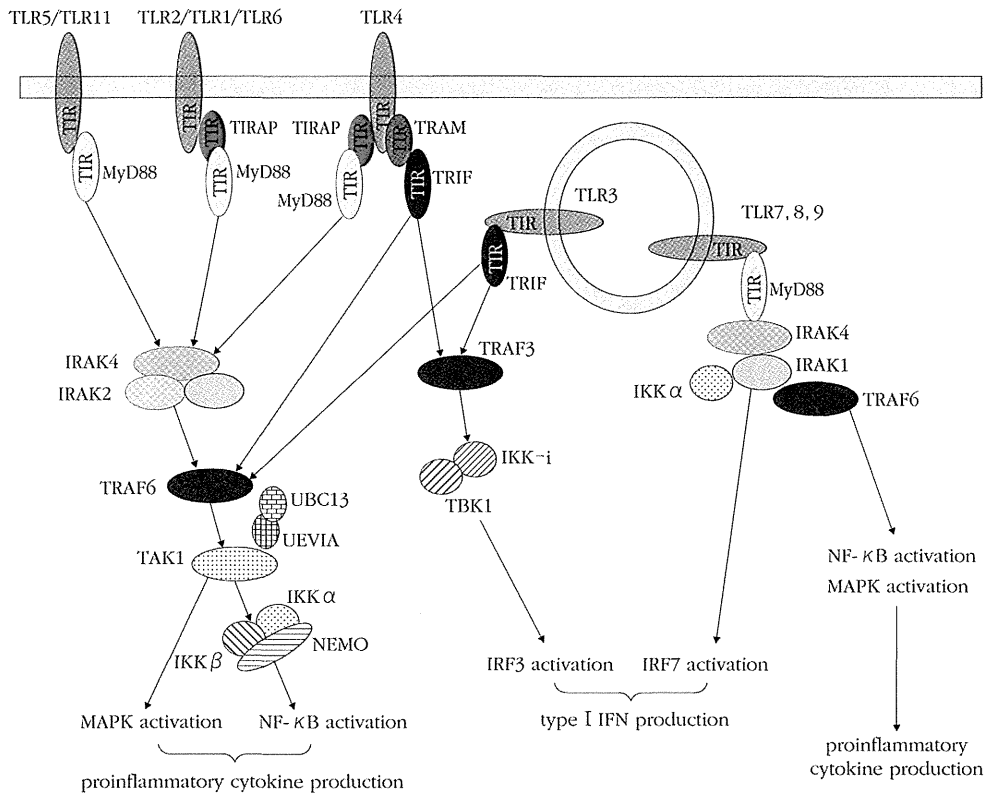
2. IRAK4欠損症とMyD88欠損症

IRAK4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された。この結果をもとに、ヒトにおけるIRAK4欠損症が報告され、グラム陽性球菌、とくに肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) 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リガンドやIL-1に対する反応性が欠損することなどが示された³⁾。2008年に、同じくTLRからのシグナル伝達に関与するMyD88欠損症が報告された⁴⁾。いずれも常染色体劣性遺伝形式をとる。

症状

細菌感染症、とくに肺炎球菌などのグラム陽性球菌感染症による重症感染症が特徴であるが、緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) などのグラム陰性桿菌による感染症もみられる。

Picardら⁵⁾は、31家系48人のIRAK4欠損症とMyD88欠損症の臨床像を詳細に報告し、IRAK4欠損症とMyD88欠損症の臨床像は類似しており臨床像では区別できないことを示した。Picardらの報告によると、IRAK4欠損症患者における感染症の種類は、髄膜炎、敗血症、関節炎、骨髄炎など invasive bacterial infection (本来、無菌状態である臓器や組織への感染症) が多く (図2-A)⁵⁾、これらの重症感染



【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。MyD88依存経路とTRIF依存経路がある

TLR: Toll-like receptor, TIR: Toll/interleukin-1 receptor, TIRAP: Toll-/IL-1 receptor domain-containing adaptor protein, TRAM: TIR domain-containing adaptor inducing interferon- β -related adaptor molecule, MyD88: myeloid differentiation factor 88, UBC13: ubiquitin carrier protein 13, UEV1A: ubiquitin E2 variant 1a, TAK1: TGF- β -activated kinase-1, NEMO: nuclear factor-kappaB essential modulator, MAPK: mitogen-activated protein kinase, TRIF: TIR domain-containing adaptor inducing IFN- β , TRAF3: tumour necrosis factor receptor-associated factor 3, IRAK: interleukin-1 receptor associated kinase, IFN: interferon

(Yamamoto M, et al. Current views of toll-like receptor signaling pathways. Gastroenterol Res Pract 2010; 2010: 240365 より引用、一部改変)

症が予後を左右する。起炎菌はこれまで報告されていたように肺炎球菌や黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) が多いが、緑膿菌や、それ以外のグラム陰性菌も起炎菌になることは注目すべき点である(図 2-B)。化膿性髄膜炎などの重症感染症が急速に進行して死亡した患者の経過からはじめて、IRAK4欠損症やMyD88欠損症が疑われることもある。

検査所見

IRAK4欠損症やMyD88欠損症患者では、細菌感染症の初期には白血球数やCRPの上昇が乏しい場

合があるので注意が必要である。

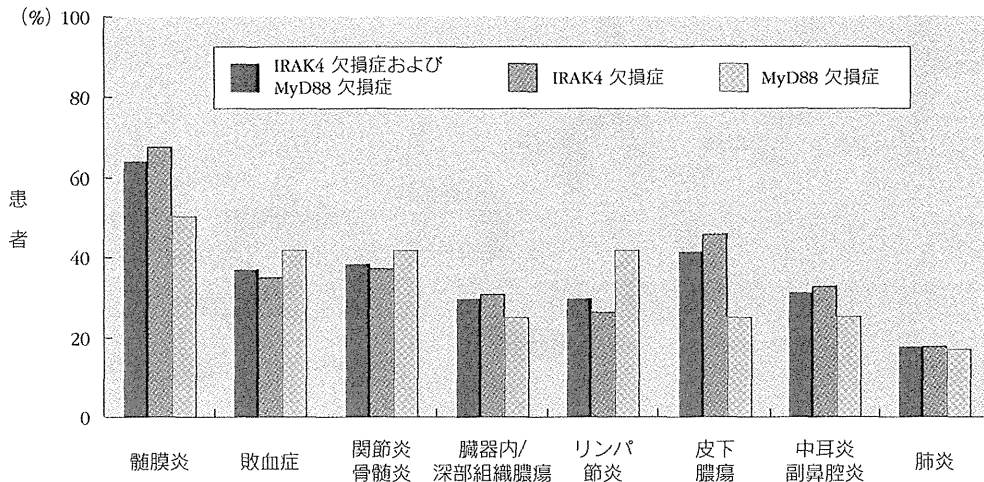
免疫能の一般的検査では、特異的な異常を示さない。血清免疫グロブリン値、好中球機能などは正常である。

鑑別診断と確定診断(遺伝子診断)

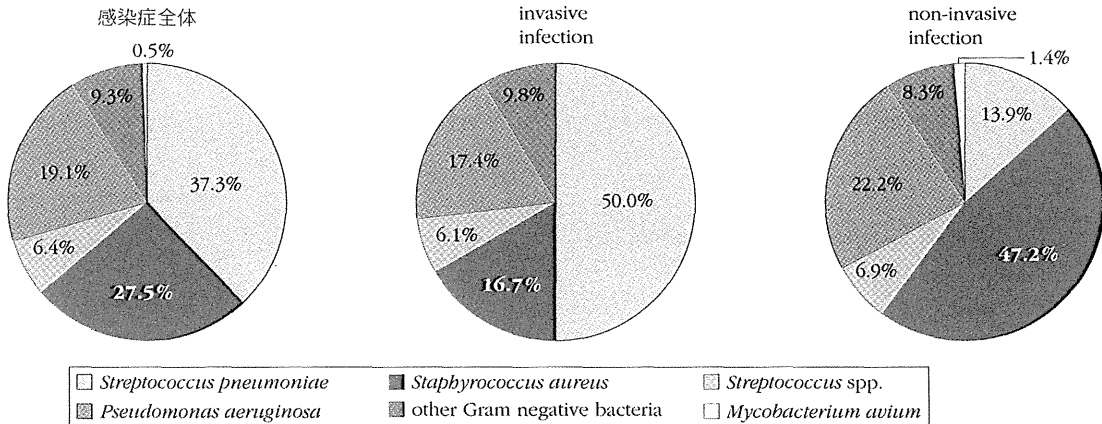
早期診断がきわめて重要である。肺炎球菌や黄色ブドウ球菌、緑膿菌などの感染症に罹患する頻度が高いため、無ガンマグロブリン血症や補体欠損症、無脾症(とくにisolated asplenia)、Wiskott-Aldrich症候群、高IgE症候群などの鑑別が必要である。

B 自然免疫不全症

A



B



【図2】 IRAK4欠損症およびMyD88欠損症の臨床像

A: 感染症の種類を示す

B: IRAK4欠損症およびMyD88欠損症における起炎菌の種類

(Picard C, et al. Clinical features and outcome of patients with IRAK-4 and MyD88 deficiency. Medicine (Baltimore) 2010; 89: 403-425 より引用, 一部改変)

IRAK4欠損症では臍帯脱落遅延が認められることがある。Picardらは21%と報告しているが、国内の8症例では臍帯脱落は14~39日で中央値は28日である。ほとんどの正常新生児が生後10日以内に臍帯脱落がおこることを考慮すれば、きわめて重要な徴候であるといえる。家族歴や感染症の経過からIRAK4欠損症やMyD88欠損症が疑われる場合、フローサイトメトリーによるスクリーニングが有効である⁶⁾。遺伝子診断で診断を確定する。

治療

IRAK4欠損症と診断された場合、予防的抗菌薬内服、肺炎球菌ワクチンの接種による感染症予防を行う。乳幼児期の感染予防がきわめて重要である。とくに、肺炎球菌による化膿性髄膜炎を高率におこしている点に注意が必要であり、化膿性髄膜炎の進行が急速であることを考慮すれば、細菌感染症の症状がみられたら、できるだけ早期に抗菌薬静注による治療を開始することが必要である。