

【図3】 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

A：重症感染症の発生，B：生存率，おのおの左は月齢，右は年齢で示す

(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)

予後

国内の症例，国外の症例とも，約 50% の患者が重症感染症で乳幼児期に死亡している (図 3)⁵⁾。感染症発症早期から適切な治療を開始しても，改善がみられないまま進行し死亡している例があるのも事実である。しかし，次第に易感染性がなくなっていくことがこの疾患の特徴であり，14 歳以降は感染予防をしなくても重症感染症はみられない (図 3)。

文献

1) 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

2) Yamamoto M, et al. Current views of toll-like receptor signaling pathways. *Gastroenterol Res Pract* 2010 ; **2010** : 240365

3) Picard C, et al. Pyogenic bacterial infections in humans with IRAK-4 deficiency. *Science* 2003 ; **299** : 2076-2079

4) von Bernuth H, et al. Pyogenic bacterial infections in humans with MyD88 deficiency. *Science* 2008 ; **321** : 691-696

5) Picard C, et al. Clinical features and outcome of patients with IRAK-4 and MyD88 deficiency. *Medicine (Baltimore)* 2010 ; **89** : 403-425

6) Takada H, 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* 2006 ; **148** : 546-548

(高田英俊)

II 各論

㊦ 食細胞機能異常症

5. Mendel 遺伝型マイコバクテリア 易感染症 (IL-12, IFN- γ 系の異常)

概念

複合免疫不全症、慢性肉芽腫症、ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus : HIV) 感染症などの免疫不全症がないにもかかわらず、マイコバクテリアやサルモネラ (*Salmonella*) などの細胞内寄生菌感染症が重症化することがある。他の病原体に対する易感染性はなく、家族性がみられ、特発性播種性 BCG 感染症 (idiopathic disseminated BCG infection)、家族性播種性非定型マイコバクテリア感染症 (familial disseminated atypical mycobacterial infection)、Mendel 遺伝型マイコバクテリア易感染症 (Mendelian susceptibility to mycobacterial disease : MSMD) などとよばれてきた。近年、この疾患は、IFN- γ 受容体 1 (interferon-gamma receptor 1 : IFN- γ R1)、IFN- γ R2, interleukin (IL)-12, IL-12R, signal transducers and activators of transcription 1 (STAT1) などの欠損によっておこる原発性免疫不全症候群であることが明らかになった。

細胞内寄生菌の刺激により、マクロファージは IL-12p35 と IL-12p40 のヘテロダイマーである IL-12p70 を産生し、IL-12R を発現した T 細胞や NK 細胞に作用する (図 1)¹⁾。IL-12R からの刺激は tyrosine kinase 2 (TYK2) や Janus kinase 2 (JAK2) を介して STAT4 のリン酸化および核内移行をおこし、その結果、IFN- γ の産生が誘導される。IFN- γ が有核細胞に発現する IFN- γ R1 に結合すると IFN- γ R1 の二量体が形成され、さらに IFN- γ R2 がこれに結合する。IFN- γ R1 と JAK1, IFN- γ R2, JAK2 との transphosphorylation により、STAT1 のリン酸化と核内移行がおこる。これによって、食細胞ではさらに IL-12 の産生が誘導されるとともに種々の遺伝子発現が誘導

され、細胞内寄生菌の殺菌や増殖抑制が発揮される。MSMD の多くはこの経路の異常による¹⁾。

分類

これまで MSMD の責任遺伝子として 9 遺伝子が同定されているが^{1)~6)}、MSMD の臨床像を呈しているも、これらの遺伝子に異常がみられないものも多い⁷⁾。

1. IFN- γ R1 欠損症 (OMIM : 107470)

IFN- γ R1 をコードする *IFNGR1* 遺伝子は七つのエクソンから構成され、エクソン 6 は膜貫通領域を、エクソン 7 は細胞内領域をコードしている。細胞内領域には JAK1-binding site, endocytosis/recycling domain, STAT1-binding site がある。

1) 常染色体劣性遺伝型 IFN- γ R1 完全欠損症

細胞表面に IFN- γ R1 が発現していない場合と、IFN- γ と結合できない異常な IFN- γ R1 が発現している場合とがある。これらは重症の BCG あるいは非定型マイコバクテリア感染症を発症し、死亡率が高い。ツベルクリン反応は陽性である。マイコバクテリアによる感染巣は成熟した肉芽腫を作らない。IFN- γ に対する反応性はほとんど認められない。マイコバクテリア感染症に対しては強力な治療が必要であり、治療を中止することは困難である。IFN- γ は無効であり、造血幹細胞移植の適応である。

2) 常染色体優性遺伝型 IFN- γ R1 部分欠損症

MSMD のうち、国内ではこの病型がもっとも多い⁷⁾。IFN- γ R1 遺伝子膜貫通領域あるいはその下流エクソン 6 内に heterozygous な small deletion による異常があり、フレームシフトによる stop codon を生じる結果、truncated receptor を発現している。IFN- γ R1 遺伝子の塩基 818 が変異のホットスポットであ

る。この異常な受容体は細胞内ドメインの JAK1 や STAT1 が結合する領域を欠くため、シグナルを伝達することができない。さらに、細胞内の recycling site を欠いているため受容体が細胞表面に蓄積し(図2)⁷⁾、ドミナントネガティブに作用する。高濃度の IFN- γ に対しては反応性が認められる。マイコバクテリア感染巣は成熟した肉芽腫を形成する。完全欠損型と比較すると易感染性は軽く、死亡率も低い。抗結核薬の予防投与によりマイコバクテリア感染は予防できる。治療は抗結核薬に加え、IFN- γ が有効である。

3) 常染色体劣性遺伝型 IFN- γ R1 部分欠損症

IFNGR1 遺伝子細胞外ドメインの homozygous な一塩基置換によるアミノ酸変異により生じる。IFN- γ R1 は単球表面に発現しているが、IFN- γ が高濃度の場合のみに反応がみられる。BCG 感染症やサルモネラ感染症は良好な経過を示し、臨床的には軽症である。抗結核薬や IFN- γ による治療は最終的に中止できる。予防的抗結核薬投与や造血幹細胞移植は必要ではない。

2. IFN- γ R2 欠損症 (OMIM: 147569)

IFN- γ R2 をコードする遺伝子は七つのエクソンか

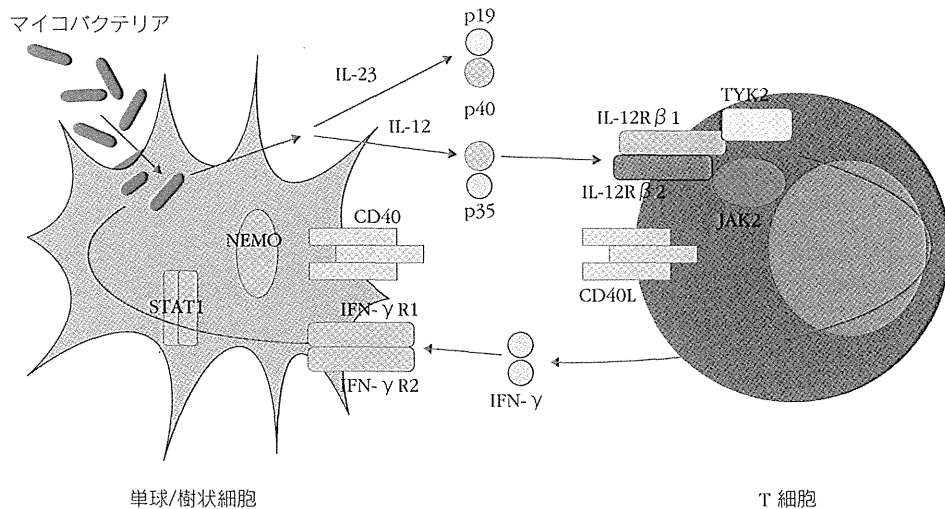
らなり、五つのエクソンが細胞外領域をコードし、エクソン 6 が膜貫通領域を、エクソン 7 が細胞内領域をコードしている。IFN- γ の IFN- γ R への結合は IFN- γ R1 によるので、IFN- γ R2 完全欠損症の診断に IFN- γ binding assay は有用ではない。

1) 常染色体劣性遺伝型 IFN- γ R2 完全欠損症

IFNGR2 遺伝子変異により IFN- γ R2 が欠損するタイプと IFN- γ R2 の N-glycosylation site の homozygous なミスセンス変異によるタイプが報告されている。重症な非定型マイコバクテリア感染症が早期からおこる。感染巣は成熟した肉芽腫を形成しない。治療法は IFN- γ R1 完全欠損症に準じる。

2) 常染色体劣性遺伝形式型 IFN- γ R2 部分欠損症

IFNGR2 遺伝子の細胞外ドメインの homologous な変異による 1 アミノ酸置換があり、細胞表面に IFN- γ R2 を弱く発現している。IFN- γ に対する反応性は完全に欠損してはいない。治療は抗結核薬の投与に加えて、IFN- γ も適応となる。長期的な感染予防は不要である。



【図1】 マイコバクテリアに対する生体防御機構

病原体の刺激により単球や樹状細胞は IL-12 を産生する。IL-12 は T 細胞に作用し、TYK2、JAK2 による T 細胞内へのシグナル伝達の結果、T 細胞から IFN- γ が産生される。活性化した T 細胞は CD40L を発現する。IFN- γ は IFN- γ R1 や IFN- γ R2 と結合し、STAT1 を介する単球内へのシグナル伝達および CD40 からのシグナルの結果、単球の活性化がおこりマイコバクテリアの増殖を抑制する

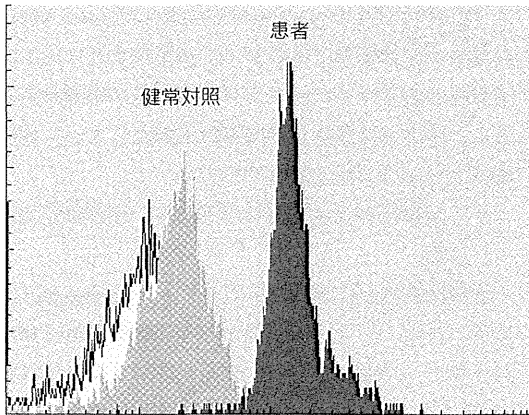
(Al-Muhsen S, et al. The genetic heterogeneity of mendelian susceptibility to mycobacterial diseases. J Allergy Clin Immunol 2008; 122: 1043-1051)

3. IL-12p40 欠損症 (OMIM : 161561)

IL-12 は IL-12p40 と IL-12p35 からなるヘテロ二量体であり、マクロファージや好中球から産生される。

この疾患は常染色体劣性遺伝形式をとる。患者末梢血単核球の phytohemagglutinin (PHA) や BCG 刺激に対する IFN- γ 産生能の低下が認められ、BCG 刺

激での末梢血単球系細胞による IL-12 産生が認められない。臨床像は比較的軽症であることが多い。感染は抗菌薬で治癒が期待でき、IFN- γ は有効である。IL-12p40 欠損症患者 13 名のうち 5 名が死亡、8 名は生存し抗菌薬投与も受けていないと報告されている²⁾。



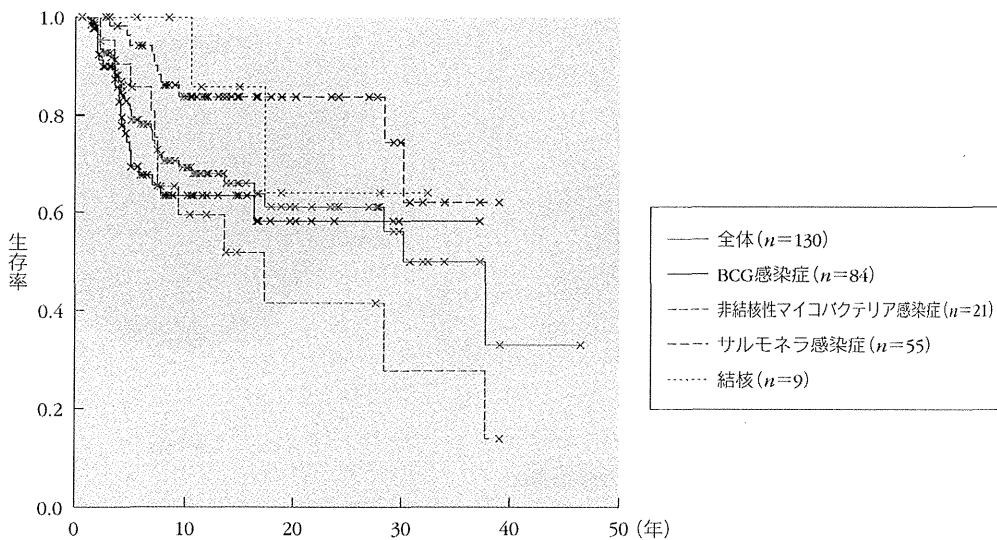
【図2】 常染色体優性遺伝形式をとる IFN- γ R1 部分欠損症における IFN- γ R1 発現の亢進

IFN- γ R1 遺伝子変異により truncated な蛋白となった受容体は、細胞内の recycling site を欠いているため細胞表面に蓄積する (Hoshina T et al. Clinical and host genetic characteristics of Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases in Japan. J ClinImmunol 2011 ; 31 : 309-314)

4. IL-12 と IL-23 受容体 $\beta 1$ 鎖欠損症 (IL-12R $\beta 1$ 欠損症)

IL-12R は主として T 細胞と NK 細胞に発現しており、IL-12R $\beta 1$ と IL-12R $\beta 2$ からなる。また IL-23 受容体は、IL-12R $\beta 1$ と IL-23 固有の IL-23 受容体からなるヘテロダイマーであることから、International Union of Immunological Societies (IUIS) 分類ではこの疾患を“IL-12 and IL-23 receptor $\beta 1$ chain deficiency (IL-12 と IL-23 受容体 $\beta 1$ 鎖欠損症)”と記載している。

IL-12R $\beta 1$ 欠損症では IL-12R $\beta 1$ が細胞表面に発現しておらず、K562 に対する細胞傷害性が IL-12 によって増強しない。IL-12R $\beta 1$ 欠損症は海外ではもともと頻度が高いが、国内では少ない。比較的軽症であることが多く無症状の例もあるが、細胞内寄生菌感染症で死亡することもある。de Beaucoudrey ら³⁾の IL-12R $\beta 1$ 欠損症 141 例の報告はほとんどが海外の症



【図3】 IL-12R $\beta 1$ 欠損症の生存率

患者全体での生存率と患者が有する感染症別の生存率を示す (de Beaucoudrey L et al. Revisiting human IL-12R $\beta 1$ deficiency : a survey of 141 patients from 30 countries. Medicine (Baltimore) 2010 ; 89 : 381-402)

例であるが、発症年齢は平均 2.4 歳（生後 2 週～32 歳）であり、BCG 感染症を契機に診断されることが多い。BCG 接種を受けた IL-12R β 1 欠損症患者の 78% に BCG 感染症が発症している。BCG を接種していない国（北米やオーストラリアなど）ではこの疾患はほとんど確認されていない。サルモネラ感染症は 43% におこっており、再発しやすく、死亡に至る場合もある。IL-12R β 1 欠損症では、他の MSMD の病型と比較してサルモネラ感染症の頻度が高い。

感染は抗菌薬で治癒が期待でき、IFN- γ も有効である。BCG 接種によって BCG 感染症をおこすことが多いが、非結核性マイコバクテリア感染症の発症は減少する。IL-12R β 1 欠損症患者の生存率を図 3³⁾ に示す。

5. STAT1 欠損症

STAT1 は I 型 IFN (IFN- α/β) と II 型 IFN (IFN- γ) の両方のシグナル伝達に重要な分子である。IFN- γ の刺激により STAT1 の Tyr701 がリン酸化され、ホモ二量体を形成する。この STAT1 ホモ二量体は GAF (gamma-activating factor) を形成し、種々の遺伝子発現を誘導する。他方、IFN- α/β の刺激は GAF に加えて、STAT1、STAT2 および p48 からなるヘテロ三量体 [インターフェロン活性化遺伝子因子 3 (IFN stimulated gene factor-3: ISGF3)] を形成する。

STAT1 遺伝子変異によって細胞内寄生菌に易感染性を示す三つの病型があり、さらに、機能獲得型変異によって慢性皮膚粘膜カンジダ症がおこる。

1) 常染色体優性型 STAT1 部分欠損症

臨床像は MSMD である。これまでに 6 例が報告されており、いずれもミスセンス変異で、変異部位は STAT1 分子の、①DNA 結合ドメイン、②SH2 ドメイン、③Tyr701 部位、であり変異蛋白がドミナントネガティブに働く。患者は BCG や非結核性マイコバクテリア感染症、結核に罹患している。ただし、浸透率は 100% ではなく、遺伝子変異がありながら無症状の場合もある。これらの遺伝子変異は ISGF3 の機能には影響しないため、ウイルス感染に対する易感染性は認められない。

2) 常染色体劣性型 STAT1 完全欠損症

STAT1 の完全欠損では I 型 IFN (IFN- α/β) と II 型 IFN (IFN- γ) の両者が機能しないため、細胞内

寄生菌感染症と種々のウイルス感染症の重症化がおこる。したがって、臨床像は MSMD ではない。この病型は 2003 年に報告されているが、2011 年の IUIS 分類には認められない。BCG や非結核性マイコバクテリア、単純ヘルペスウイルス、サイトメガロウイルス、ライノウイルス、パラインフルエンザウイルスなどに易感染性を呈する。これまで報告されている 6 名中 5 名がマイコバクテリア感染症あるいはウイルス感染症で生後 3～16 カ月の間に死亡している。1 名は造血幹細胞移植を受け生存している。

3) 常染色体劣性型 STAT1 部分欠損症

細胞内寄生菌と種々のウイルスに対して易感染性を呈するため、臨床像は MSMD ではない。STAT1 完全欠損症と比較するとマイコバクテリア感染やウイルス感染症は軽症であり、そのほとんどは治療に反応し治癒する。これまで報告されている 5 名のうち、1 名はマイコバクテリア感染症の後に敗血症で死亡しているが、それ以外は生存している。この病型も同様に、2011 年の IUIS 分類には認められない。

6. マクロファージ gp91^{phox} 欠損症 [gp91^{phox} (CYBB) 遺伝子異常による MSMD (X 連鎖性 MSMD2 型), OMIM : 306400]

gp91^{phox} はニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate: NADPH) オキシダーゼを構成する蛋白であり、gp91^{phox} の欠損により慢性肉芽腫症がおこる。しかし、Q231P および T178P の遺伝子変異の場合、細胞内寄生菌のみに易感染性を呈する⁴⁾。この疾患では好中球活性酸素産生能は正常である。マクロファージにおける gp91^{phox} の発現低下により、マクロファージの活性酸素産生能が障害され、MSMD の病態を呈する。IFN- γ /IL-12 経路は正常である。

7. interferon regulatory factor (IRF8) 欠損症

IRF8 欠損により播種性 BCG 感染症がおこる⁵⁾。IRF8 は顆粒球、マクロファージ、樹状細胞の分化に関与し、顆粒球系細胞において種々の IFN 受容体や TLR からのシグナル伝達に関与している。

1) 常染色体劣性型 IRF8 欠損症

播種性の BCG 感染症が特徴である。末梢血好中球の著しい増加があり、CD14 陽性細胞、CD16 陽性細胞、樹状細胞の欠損が認められる。IRF8 遺伝子に

homozygous な K108E 変異が認められ、この変異によって IRF8 の DNA 結合能が欠損する。単球や樹状細胞が欠損することがマイコバクテリアに対する易感染性の主要な原因である。さらに、T 細胞からの IFN- γ や IL-17 の産生能が低く、易感染性に影響している可能性がある。

2) 常染色体優性型 IRF8 部分欠損症 (OMIM : 601565)

Heterozygous な T80A 変異で、軽症の MSMD を呈する。単球や形質細胞様樹状細胞は正常に認められるが、骨髄系樹状細胞が欠損する。IRF8 の DNA 結合能が障害され、ドミナントネガティブに作用する。

8. NEMO 遺伝子異常による MSMD (X 連鎖性 MSMD1 型)

NEMO 遺伝子は X 染色体上にコードされる NF- κ B の活性化に重要な分子である。NEMO 遺伝子の欠損する男児は胎生致死であるが、女性では色素失調症がおこる。NEMO 遺伝子の hypomorphic な変異によって外胚葉形成不全免疫不全症候群がおこる。起炎菌は肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) が多い。外胚葉形成不全の症状を認めず、易感染性のみがみられる場合もある。

これらの病態と対照的に、NEMO 遺伝子の E315A あるいは R319Q の hypomorphic 変異のある男児では MSMD がおこる。外胚葉形成不全の症状はないか、あっても軽度である。この二つの変異は NEMO 遺伝子の leucine zipper domain の salt bridge 形成の異常をきたし、蛋白の高次構造の変化をきたす。これにより、CD40 からの NEMO を介する NF- κ B 活性化へのシグナル伝達が障害される (図 1)。他の NEMO 遺伝子異常症の場合と異なり、CD40 以外のシグナル伝達は障害されていないため、細胞内寄生菌以外には易感染性を示さない。この疾患は NEMO 遺伝子異常症の特殊な病型であり、2011 年の IUIS 分類には記載されていない。

9. ISG15 欠損症

Interferon stimulated gene, 15 kDa (ISG15) は IFN- α/β で誘導されるユビキチン様蛋白である。この蛋白の欠損によって MSMD を呈する⁶⁾。BCG 感染症を発症するが抗結核薬で治癒し、比較的軽症である。ウイルスに対する易感染性はない。ISG15 の欠損に

よって、患者の末梢血 NK 細胞や T 細胞からの IFN- γ 産生が障害される。この疾患は最近、新しく同定されたものであり 2011 年の IUIS 分類には記載されていない。

症 状

マイコバクテリア感染症、とくに BCG 感染症が主体で、なかでも骨髄炎・関節炎が多い。多発性病変があることが多く、感染症を繰り返し治癒しにくい。他にサルモネラやリステリア (*Listeria*) などのいわゆる細胞内寄生菌に対して特異的に易感染性を呈することが特徴であり、他の微生物の感染に対しては易感染性を呈しない。発症年齢は病型によるが、重症の MSMD では BCG 接種後早期に BCG 感染症がおこる。

国内での調査では、7 例中 IFN- γ R1 部分欠損症が 6 例、他の 1 例は NEMO 遺伝子異常症であり、IFN- γ R1 完全欠損症などの重症型は確認できなかった⁷⁾。国内で報告のあった 7 例の発症年齢は生後 4 カ月～3 歳であり、BCG 感染症 (BCG 骨髄炎・関節炎、BCG リンパ節炎) に罹患するものが多い。

IFN- γ R1, IFN- γ R2, STAT1, IRF8 の完全欠損は細胞内寄生菌に対する著しい易感染性を有し、抗結核薬を中止することが困難で、造血幹細胞移植の適応である。

検査所見

BCG 感染症は多発性であることが多く、BCG 感染症が確認された場合、他の部位にも存在するかどうかガリウムシンチグラムなどで確認する必要がある。病理所見は重要な情報であり、IFN- γ R1 完全欠損症などでは BCG 感染巣に成熟した肉芽腫を形成しない。

In vitro での IFN- γ や IL-12 に対する反応性の検討が重要である。IFN- γ R1 完全欠損症では IFN- γ にまったく反応がみられないが、IFN- γ R1 部分欠損症では IFN- γ の大量刺激により反応がみられる。

鑑別診断と確定診断

細胞内寄生菌のみに対する易感染性かどうかについて確認する必要がある。ただし、BCG 接種側の腋

下リンパ節炎のみの症状であれば、MSMDなどの免疫不全がなくても発症することがある。

国内では優性遺伝型IFN- γ R1部分欠損症が多いので、IFN- γ R1の発現亢進の有無をフローサイトメータで検討することが重要である。同時に、IFN- γ R1やIL-12R β 1の欠損の有無を確認する。IFN- γ やIL-12に対する対する *in vitro*での反応性を検討することにより、完全欠損や部分欠損を確認することが可能である。

最終的には遺伝子解析で診断を確定する。

治療

BCG感染症に対してはイソニアジド (INH) + リファンピシン (REP) + ストレプトマイシン (SM) による治療を行うが、その選択はMSMDの重症度や感染症の経過による。最低3カ月間の治療が必要である。非結核性マイコバクテリア感染症や結核では、3~4剤を使用する必要がある。重症型では抗結核薬の投与を中止すると増悪することが多い。IFN- γ R1部分欠損症は比較的軽症であるが、抗結核薬を中止できないこともある。サルモネラ感染症についても長期的な治療を要することが多い。

IFN- γ R1、IFN- γ R2の完全欠損症ではIFN- γ による治療は無効である。IFN- γ R1部分欠損症、IL-12p40欠損症、IL-12R β 1欠損症ではIFN- γ は有効である。

IFN- γ R1、IFN- γ R2、STAT1、IRF8の完全欠損は造血幹細胞移植の適応である。

予後

IFN- γ R1欠損症では抗結核薬による感染予防や治

療によって長期生存が可能であるが、一部にはBCG感染症のコントロールが困難な場合もある。サルモネラ感染症に対しても早期からの治療および十分な抗菌薬投与によって一般的には治癒することが多い。IL-12R β 1欠損症は比較的予後のよい病型とはいえ、長期的な観察では死亡率は決して低くない(図3)。MSMDに対する造血幹細胞移植の具体的な成績はまとまった報告がない。マイコバクテリア感染症に対する治療を継続しながら、造血幹細胞移植を行わざるを得ない場合もある。

文献

- 1) Al-Muhsen S, et al. The genetic heterogeneity of mendelian susceptibility to mycobacterial diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2008 ; **122** : 1043-1051
- 2) Picard C, et al. Inherited interleukin-12 deficiency : IL12B genotype and clinical phenotype of 13 patients from six kindreds. *Am J Hum Genet* 2002 ; **70** : 336-348
- 3) de Beaucoudrey L, et al. Revisiting human IL-12R β 1 deficiency : a survey of 141 patients from 30 countries. *Medicine (Baltimore)* 2010 ; **89** : 381-402
- 4) Bustamante J, et al. Germline CYBB mutations that selectively affect macrophages in kindreds with X-linked predisposition to tuberculous mycobacterial disease. *Nat Immunol* 2011 ; **12** : 213-221
- 5) Hambleton S, et al. IRF8 Mutations and Human Dendritic-Cell Immunodeficiency. *N Engl J Med* 2011 ; **365** : 127-138
- 6) Bogunovic D, et al. Mycobacterial disease and impaired IFN- γ immunity in humans with inherited ISG15 deficiency. *Science* 2012 ; **337** : 1684-1688
- 7) Hoshina T, et al. Clinical and host genetic characteristics of Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases in Japan. *J Clin Immunol* 2011 ; **31** : 309-314

(高田英俊)

III 症 例

Case 8 IL-1 受容体関連キナーゼ 4 (IRAK4) 欠損症

●年齢・性別

2歳女児。

●主 訴

発熱。

●家族歴

4人きょうだいの第3子。長男は、生後11カ月時に肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) による化膿性髄膜炎にて死亡。臍帯脱落が生後25日目にみられていた。次男(4歳)は特記すべきことなし。臍帯脱落は生後5日にみられた。四男(3カ月)は健康だが、臍帯脱落が生後34日目にみられていた(図1)。

●既往歴

生後28日目に臍帯脱落がみられた。

1歳2カ月時、肺炎球菌による化膿性髄膜炎に罹患。約4週間の入院治療で後遺症なく治癒した。

●現病歴

午前1時頃から発熱し、嘔吐が3回みられ、ぐったりしたため、当日朝9時に受診。悪心が持続し、水分が摂取できずぐったりしているため入院。

●入院時身体所見

体温39.0℃。傾眠傾向。項部硬直なし。

●入院時検査所見

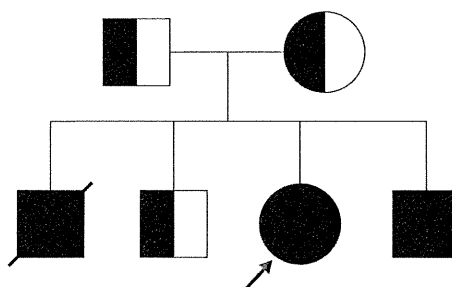
血算、生化学、免疫学的検査では、白血球増多はないがCRPの高値、FDPの上昇を認めた(表)。

好中球貪食能正常、好中球殺菌能正常。リンパ球サブセットCD3 77.1%、CD19 11.2%、phytohemmagglutinin (PHA) によるリンパ球幼若化反応正常、concanavalinA (ConA) によるリンパ球幼若化反応正常。

腹部超音波検査で脾臓は認められる。

●経過・診断・治療

化膿性髄膜炎と診断し、入院当日から抗菌薬静注による治療を開始した。髄液培養から肺炎球菌が検



【図1】 家系図

出された。

入院翌日も発熱が持続し、全身性けいれんが出現。ジアゼパム、ミダゾラムなどにより40分後にけいれんが消失した。その後、意識が回復せず、入院2日目に播種性血管内凝固 (disseminated intravascular coagulation: DIC) が進行。入院4日目に脳浮腫が確認された。入院19日目にDIC、頭蓋内出血により死亡した。

IL-1 受容体関連キナーゼ 4 (interleukin-1 receptor associated kinase 4: IRAK4) 欠損症を疑い、家族の同意を得て遺伝子解析を行った。IRAK4のエクソン2に homozygous な1塩基挿入を認め(図2)、フレームシフトによりそのすぐ後に stop codon が生じており IRAK4 欠損症と診断した。

両親および次男は heterozygote であった。四男は現在まで健康であったが、遺伝子解析の結果、発端者と同様、IRAK4 欠損症と診断した。

●診断のポイント

家族歴や臍帯脱落遅延、肺炎球菌によって繰り返す化膿性髄膜炎、経過が急速であったこと、一般的な免疫学的検査に異常がなく腹部超音波検査にて無脾症も否定されたことから、IRAK4 欠損症が疑われ

表 入院時検査所見

血算		髄液検査		免疫学的検査	
WBC	8,900/ μ L	白濁		IgG	713 mg/dL
Stab	2.2%	細胞数	251/ μ L	IgG ₁	453 mg/dL
Seg	74.5%	好中球	88%	IgG ₂	180 mg/dL
Ly	10.8%	リンパ球	12%	IgG ₃	48 mg/dL
Mo	8.5%	蛋白	120 mg/dL	IgG ₄	30 mg/dL
Eo	1.0%	糖	0 mg/dL	IgA	80 mg/dL
血清学的検査		髄液塗抹検査		IgM	140 mg/dL
CRP	6.5 mg/dL	グラム陽性球菌を検出		C3	122 mg/dL
FDP	198 mg/dL			C4	32 mg/dL
血液培養		髄液培養		CH ₅₀	43 U/mL
肺炎球菌を検出		肺炎球菌を検出			

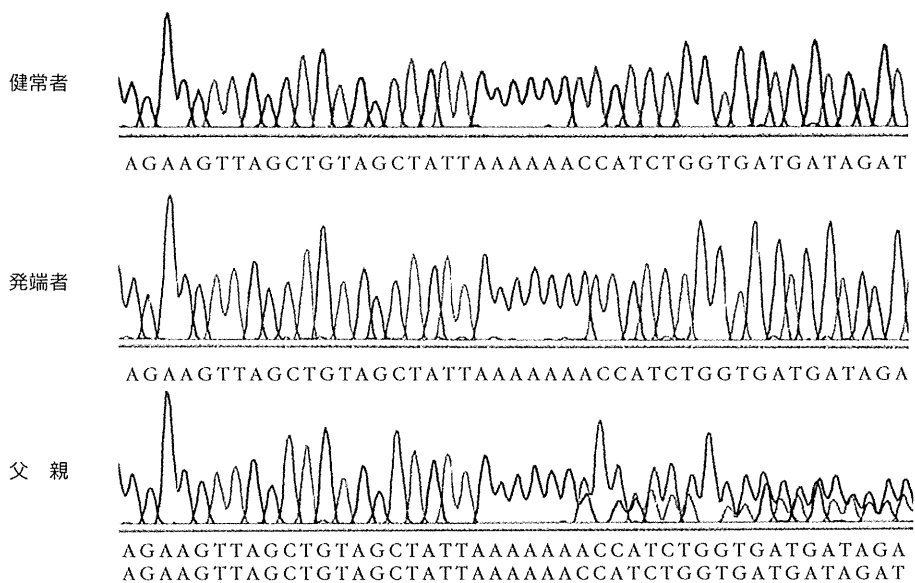


図2 IRAK4 遺伝子解析結果 (エクソン2) [口絵カラー17]

た。

長男はすでに亡くなっていたが、肺炎球菌による化膿性髄膜炎で死亡していること、臍帯脱落遅延があったことを考慮すると IRAK4 欠損症であったと考えられる。

●治療・管理のポイント

この発端者については、化膿性髄膜炎の発症早期から適切な治療がなされていたにもかかわらず、治療に反応がみられず死亡した。

四男に対しては感染予防のためペニシリン系抗菌薬の予防内服を開始した。また、肺炎球菌ワクチンの接種を行った。発熱時には早めに抗菌薬の静注に

よる治療を行い、現在まで重症感染症には罹患していない。

●本症例から学ぶこと

IRAK4 欠損症患者の同胞は IRAK4 欠損症かどうかを早期に確認し、IRAK4 欠損症であれば十分な感染予防・対策が必要である。対照的に、発端者は重症感染症をおこして初めて診断されることがほとんどである。重症感染症で発症する発端者を救命するためには臍帯脱落遅延が重要なサインになると考えられ、臍帯脱落遅延ではこの疾患を疑う必要がある。

(高田英俊)

