

表 4 免疫系の調節異常による疾患

疾患	合併する所見	遺伝形式	遺伝的欠陥 / 病因
白子症を伴う免疫不全症			
a. Chediak Higashi 症候群	部分白子症, 巨大リソゾーム, NK およびキラー T 細胞活性低下, 急性期反応, 脳症様症状を示す急性増悪相	AR	LYST の変異, リソゾーム移動障害
b. Grisceli 症候群 2 型	部分白子症, NK およびキラー T 細胞活性低下, 急性期反応, 脳症合併の可能性	AR	RAB27A : secretory vesicle 中の GTPase の遺伝子変異
c. Hemansky-Pudlak 症候群	部分白子症, NK およびキラー T 細胞活性低下, 好中球減少, 出血傾向	AR	AP3B1 遺伝子変異
家族性血球貪食 リンパ組織球増殖症 (FHL)			
a. Perforin 欠損症	重症の炎症, 発熱, NK およびキラー T 細胞活性低下	AR	PRF1 : パーフォリン, 主要な細胞溶解性蛋白の遺伝子変異
b. Munc13-D 欠損症	重症の炎症, 発熱, NK およびキラー T 細胞活性低下	AR	MUNC13D : Unc-like priming of vesicles for fusion の遺伝子変異
c. Syntaxin11 欠損症	重症の炎症, 発熱, NK およびキラー T 細胞活性低下	AR	STX11 : vesicle trafficking and fusion に関係する遺伝子変異
d. STXBP2 欠損症	重症の炎症, 発熱, NK およびキラー T 細胞活性低下	AR	STXBP2 変異
X連鎖リンパ増殖症候群 (XLP)			
a. XLP1	EB ウイルス感染により惹起される臨床的免疫学的異常所見; 肝炎; 再生不良性貧血; リンパ腫	XL	SH2D1A : adaptor protein regulating intracellular signals の変異
b. XLP2	EB ウイルス感染により惹起される臨床的免疫学的異常所見; 肝炎; 再生不良性貧血; HPS, リンパ腫	XL	XIAP の変異
自己免疫を伴う症候群			
a. 自己免疫性 リンパ増殖症候群 (ALPS)			
i) ALPS-FAS	リンパ球アポトーシスの欠陥, 脾腫, リンパ節腫脹, 自己免疫性血球減少, リンパ腫発生リスクの増加	AD (稀に重症 AR)	TNFRSF6 : cell-surface apoptosis receptor の変異
ii) ALPS-FASG	リンパ球アポトーシスの欠陥, 脾腫, リンパ節腫脹, 自己免疫性血球減少, ループス	AD, AR	TNFRSF6 : ligand for CD95 apoptosis receptor の変異
iii) ALPS-CASP10	リンパ節腫脹, 脾腫, 樹状細胞増加, リンパ球アポトーシスの欠陥, 自己免疫疾患	AD	CASP10 : intracellular apoptosis pathway の変異
iv) Caspase 8 欠損症	リンパ節腫脹, 脾腫, リンパ球アポトーシスならびに活性化の欠陥, 細菌感染・ウイルス感染の反復	AD	CASP8 : intracellular apoptosis and activation pathways の変異
v) 活性化 NRas 欠損症 活性化 KRas 欠損症	リンパ節腫脹, 脾腫, 白血病, リンパ腫, IL-2 除去後のリンパ球アポトーシスの欠陥	AD	NRAS の遺伝子変異
vi) FADD 欠損症	機能的脾機能低下, 反復性細菌・ウイルス感染, 反復性脳症・肝障害, リンパ球アポトーシスの欠陥	AR	FADD 変異
b. APECED, autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dystrophy	副甲状腺, 副腎, および他の臓器の自己免疫疾患, カンジダ症, 歯牙エナメル質低形成, その他の異常を伴う	AR	AIRE : encoding a transcription regulator needed to establish thymic self-tolerance の変異
c. IPEX, immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy (X-linked)	自己免疫性下痢, 早期発症糖尿病, 甲状腺炎, 溶血性貧血, 血小板減少, 湿疹	XL	FOXP3 : encoding a T-cell transcription factor の変異
d. CD25 欠損症	リンパ増殖, 自己免疫	AR	IL-2R α 鎖の欠陥
e. ITCH 欠損症	多臓器自己免疫, 慢性肺疾患, 体重増加不良, 発達遅滞, 大頭症	AR	ITCH 変異

4.5 食細胞の数, 機能, あるいは両方の先天的欠陥を示す疾患 (表 5)

食細胞とくに好中球の遺伝的異常があり, 細菌, 真菌感染を反復する。原発性免疫不全症の約 20% を占める。代表的な疾患を詳述する。

表 5 食細胞の数, 機能, あるいは両方の先天的欠陥を示す疾患

疾患	症状・所見	遺伝形式	遺伝的欠陥/病因
好中球分化異常			
a. 重症先天性好中球減少症 1 型	一部骨髓異形成症の合併	AD	ELANE 変異
b. 重症先天性好中球減少症 2 型	B/T 細胞減少	AD	GFI1 変異
c. 重症先天性好中球減少症 3 型 (Kostmann 症候群)	一部に神経疾患	AR	HAX1 変異
d. 重症先天性好中球減少症 4 型	G-CSF 不応性好中球減少	AD	G 6PC3 変異
e. 糖尿病 I b 型	低血糖, 肝腫大	AR	G6PT1 変異
f. 周期性好中球減少症	他の白血球, 血小板の変動	AD	ELA2: mistrafficking of elastase 変異
g. 伴性好中球減少症/骨髓異形成症	単球減少	XL	WASP 変異 (loss of autoinhibition)
h. p14 欠損症	好中球減少, 低 γ グロブリン血症, CDS 細胞傷害性低下, 部分白血症, 成長障害	AR	MAPBPIP 変異
i. Barth syndrome	心筋症, 成長遅滞	XL	TAZ 変異
j. Cohen syndrome	網膜症, 発達遅滞, 顔貌異常	AR	COH1 変異
k. Poikiloderma with neutropenia	MDS, Poikiloderma	AR	C16orf57 変異
運動性の異常			
a. 白血球接着障害 1 型	臍帯脱落遅延, 皮膚潰瘍, 歯周囲炎, 白血球増多	AR	ITGB2: adhesion protein 変異
b. 白血球接着障害 2 型	白血球接着障害 type1 の表現型に加えて hh 血液型および精神発達遅滞	AR	FUCT1: GDP-fucose transporter 変異
c. 白血球接着障害 3 型	白血球接着障害 type1 の表現型に加えて出血傾向	AR	Cal DAG-GEF1 変異 インテグリンの Rap1 活性化障害
d. Rac2 欠損症	創傷治癒遅延, 白血球増多	AD	RAC2: regulation of actin cytoskeleton 変異
e. β -Actin 欠損症	精神発達遅延, 低身長	AD	ACTB: cytoplasmic actin 変異
f. 局在性若年性歯周囲炎	歯周囲炎のみ	AR	FPR1: chemokine receptor 変異
g. Papillon-Lefevre 症候群	歯周囲炎, 手掌, 足趾の角化症	AR	CTSC: cathepsin C (activation of serine proteases) 変異
h. 特殊顆粒欠損症	二分核の好中球	AR	C/EBPE: myeloid transcription factor 変異
i. Shwachman-Diamond 症候群	汎白血球減少, 膵臓外分泌不全, 軟骨形成	AR	SBDS 変異
Respiratory burst の異常			
a. 伴性型慢性肉芽腫症 (CGD)	サブグループ: Mcleod 表現型	XL	CYBB: electron transport protein (gp91phox) 変異
b. 常染色体型 CGDs		AR	CYBA: electron transport protein (p22phox), NCF1 (p47phox), NCF2 (p67phox, NCF4 (p40 phox)) 変異
4. MSMD			
a. IL-12&IL-23 受容体 β 1 欠損症	Mycobacteria と Salmonella に対する易感染性	AR	IL-12R β 1: IL-12 and IL-23 receptor β 1 chain 変異
b. IL-12p40 欠損	Mycobacteria と Salmonella に対する易感染性	AR	IL-12p40: subunit of IL12/IL-23 (IL-12/IL-23 産生に関与) 変異
c. IFN- γ 受容体 1 欠損症	Mycobacteria と Salmonella に対する易感染性	ARAD	IFN- γ R1; IFN- γ R binding chain 変異
d. IFN- γ 受容体 2 欠損症	Mycobacteria と Salmonella に対する易感染性	AR	IFN- γ R2; IFN- γ R signaling chain 変異
e. STAT1 欠損 (2 型あり)	Mycobacteria と Salmonella およびウイルスに対する易感染性	AR	STAT1 変異
f. Macrophage gp91 phox 欠損症	Mycobacteria に対する易感染性	XL	CYBB 変異
g. IRF8 欠損症	Mycobacteria に対する易感染性	AD	IRF8 変異
5. その他の異常			
a. IRF 8 欠損症	Mycobacteria, カンジダに対する易感染性	AR	IRF8 変異
b. GATA2 欠損症	Mycobacteria, パピローマウイルス, ヒストプラズマに対する易感染性, 肺胞タンパク症, MDS/AML/CMML	AD	GATA2 変異
c. 肺胞タンパク症	肺胞タンパク症	偽優性遺伝子の両アレル変異	CSF2RA 変異

4.5.1 慢性肉芽腫症

【定義】慢性肉芽腫症 chronic granulomatous disease (CGD) は食細胞の細胞内殺菌機構の障害のため反復・遷延感染症を呈する原発性免疫不全症である。

【成因】X 連鎖型では gp91 cytochrome b 遺伝子変異, 常染色体劣性型では p22 cytochrome b, p47 または p67 cytosol factor 遺伝子変異により活性酸素の産生に欠陥を生じることにより細胞内殺菌機構が障害され発症。

【病態生理】食細胞の主な殺菌機構である活性酸素の産生を触媒する酵素 (NADPH オキシダーゼ) は, 膜分画のシトクロム b558 を構成する gp91, p22 蛋白と細胞質分画の p67, p47 の 4 つの phox 蛋白と低分子 GTP 結合蛋白質から構成される。4 つの phox 蛋白質のうちの 1 つの異常により CGD が発症する。伴性劣性遺伝型式をとる gp91 欠損症の頻度が最も高い (75%)。

【臨床症状】典型例では乳児期より始まる反復性・難治性の感染症である。初発症状は肛門周囲膿瘍, リンパ節炎, 肺炎, 皮膚化膿症, 口内炎などの頻度が高く, 肝膿瘍も好発する。起炎菌はカタラーゼ陽性・ H_2O_2 非産生の細菌 (ブドウ球菌, グラム陰性桿菌, 結核菌) や真菌 (アスペルギルス, カンジダ) などによる。細菌自体が産生する H_2O_2 が分解されないカタラーゼ陰性菌に対しては正常の殺菌効果が認められる。

【診断】

- ・食細胞活性酸素産生測定: NBT (nitroblue tetrazolium) 色素還元試験, 化学発光 (ケミルミネセンス) 法, シトクロム c 還元法, フローサイトメーター法などがある。
- ・病型診断: フローサイトメーター法, ウェスタンブロット法, 遺伝子解析により診断。

【治療】

- ・予防投与: ST 合剤, IFN- γ
- ・感染治療: 抗生剤・抗真菌剤投与, 顆粒球輸注, 外科治療
- ・根治療法: 骨髄移植の成功例がある。遺伝子治療は未だ実験段階。
- ・BCG 接種は播種するので禁忌。

【予後】細菌・真菌感染で死亡し平均寿命は 30 歳前後。

4.6 自然免疫系の欠陥を示す疾患 (表 6)

NEMO や I κ B α 遺伝子異常による免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成不全症 (EDA-ID), IL-1 receptor-associated kinase 4 (IRAK4) 欠損症, 単純ヘルペス脳炎, 慢性粘膜皮膚カンジダ症などは自然免疫に重要なシグナル伝達の異常がある。

4.7 自己炎症性疾患 (表 7)

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。

4.8 補体欠損症 (表 8)

補体系は生体内へ侵入した病原体に対する初期生体防御機構のみならず, 免疫複合体の除去にも重要な役割を果たしている。したがって補体欠損に関連する臨床所見は, 大きく, 感染症と膠原病・血管疾患 collagen-vascular disease の 2 つに分けられる。

- 1) 古典経路の前期反応成分である C1, C4 および C2 欠損症では免疫複合体の除去が悪くなるため主に膠原病・血管疾患の頻度が高くなると考えられている。
- 2) C3 は補体活性化の中心的役割を果たしており, オプソニン作用をもつ C3b, iC3b, 走化活性を有する C5a が生成されないため, C3 欠損症では易感染性と膠原病・血管炎の両者が高率にみられる。
- 3) 後期補体成分 C5-C9 に関係する異常ではナイセリア感染が起こりやすく, わが国では特に C7/C9 欠損症に伴う髄膜炎菌性髄膜炎の頻度が高い。C9 欠損症は日本全国でほぼ 0.1% の頻度で存在し, 日本で最も頻度が高い補体

欠損症である。大多数は健康であるが、正常人より有意に髄膜炎菌性髄膜炎に罹患しやすい。

- 4) C1 インヒビター欠損症は、常染色体優性遺伝型式をとり遺伝性血管神経浮腫（HANE）が起こる。本症では C3 は正常で C4 の減少がみられる。急性期治療に濃縮 C1 インヒビター製剤が使用される。予防にダナゾールが有効。

表 6 自然免疫系の欠陥をしめす疾患

疾患	症状・所見	遺伝形式	病因
免疫不全症を伴う無汗性外胚形成異常（EDA-ID）			
a. 伴性劣性 EDA-ID（NEMO 欠損症）	無汗性外胚形成異常＋特異抗体欠損（多量抗体に対する抗体産生不全）＋種々の感染（Mycobacteria と化膿菌）	XR	NEMO 変異
b. 常染色体優性 EDA-ID	無汗性外胚形成異常＋T 細胞不全＋種々の感染	AD	IKBA 変異
IL-1 receptor-associated kinase 4（IRAK4）欠損症	細菌感染症（化膿菌）	AR	IRAK4 変異
MyD88 欠損症	細菌感染症（化膿菌）	AR	MyD88 変異
Warts, hypogammaglobulinemia infections, myelokathexia（WHIM）症候群	低ガンマグロブリン血症，B 細胞数減少，好中球数著明に減少，疣贅 /HPV 感染	AD	CXCR4 機能亢進変異
疣贅状表皮異形成症	HPV（group B1）感染および皮膚癌	AR	EVER1, EVER2 変異
単純ヘルペス脳炎			
a. TLR3 欠損	ヘルペス（HSV1）型脳炎	AD	TLR3 変異
b. UNC-93B1 欠損	ヘルペス（HSV1）型脳炎	AR	UNC93B 1 変異
c. TRAF3 欠損	ヘルペス（HSV1）型脳炎	AD	TRAF3 変異
CARD9 欠損症	侵襲性カンジダ症	AR	CARD9 変異
慢性粘膜皮膚カンジダ症			
a. IL-17RA 欠損症	慢性皮膚粘膜カンジダ症	AR	IL17RA 変異
b. IL-17F 欠損症	慢性皮膚粘膜カンジダ症	AD	IL17F 変異
c. STAT1 gain-of-function	慢性皮膚粘膜カンジダ症	AD	STAT1 変異
APOL1 欠損症	トリパノソーマ症	AD	APOL1 変異

表 7 自己炎症性疾患

疾患	合併する所見	遺伝形式	欠損遺伝子
インフラマソーム異常			
家族性地中海熱	反復性発熱，漿膜炎とコルヒチン反応性炎症；血管炎および炎症性腸疾患に罹患しやすい	AR	MEFV
Hyper-IgD syndrome	周期性発熱，白血球増多，IgD 高値	AR	MVK
Cryopyrin-associated periodic syndrome（CAPS） 重症型 Neonatal onset multisystem inflammatory disease（NOMID）または chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome（CINCA）* 中等症 Muckle-Wells syndrome* 軽症 家族性寒冷自己炎症症候群（FCAS）1 型*	重症型 新生時期発症の発熱を伴う発疹，慢性髄膜炎，および関節症，IL-1R 受容体アンタゴニスト（Anakinra）反応性の炎症 中等症 蕁麻疹，神経性難聴（SNHL），アミロイドーシス 軽症 寒冷蕁麻疹，関節炎，悪寒，発熱	AD	CIAS1（also called PYPAF1 or NALP3）
NLRP12 異常症（家族性寒冷自己炎症症候群 2 型）	周期性発熱，腹痛，筋痛，関節痛，リンパ節腫脹，蕁麻疹	AD	NLRP12
インフラマソームに関連しない異常			
TNF receptor-associated periodic syndrome（TRAPS）	反復性発熱，漿膜炎，発疹，眼や関節の炎症	AD	TNFRSF1A
Early onset inflammatory bowel disease	乳児期発症腸炎，腸管ろうこう，肛門周囲膿瘍	AR	IL10, IL10RA, IL10RB
Pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, acne（PAPA）syndrome	破壊性関節炎，炎症性皮疹，筋炎	AD	PSTPIP1（also called CD2BP1）
Blau syndrome	ブドウ膜炎，肉芽腫性髄膜炎，結核病，発疹，脳神経のニューロパチー，クローン病	AD	NOD2（also called CARD15）
Majeed 症候群	Chronic recurrent multifocal osteomyelitis 輸血依存性貧血，皮膚炎症性疾患	AR	LPIN2
IL-1 受容体アンタゴニスト欠損症（DIRA）	新生児期発症無菌性多発性骨髓炎	AR	IL1RN

表 8 補体系の異常を示す疾患

疾患	病像
C1q 欠損症	SLE 様症候群, リウマチ様疾患, 感染
C1r 欠損症*	SLE 様症候群, リウマチ様疾患, 感染
C1s 欠損症	SLE 様症候群, 多様な自己免疫疾患
C4 欠損症	SLE 様症候群, リウマチ様疾患, 感染
C2 欠損症†	SLE 様症候群, 血管炎, 多発性筋炎, 化膿性感染
C3 欠損症	反復性化膿性感染
C5 欠損症	ナイセリア感染, SLE
C6 欠損症	ナイセリア感染, SLE
C7 欠損症	ナイセリア感染, SLE, 血管炎
C8 α 欠損症†	ナイセリア感染, SLE
C8 β 欠損症	ナイセリア感染, SLE
C9 欠損症	ナイセリア感染
C1 inhibitor 欠損症	遺伝性血管浮腫
Factor D 欠損症	ナイセリア感染
Properdin 欠損症	ナイセリア感染
Factor I 欠損症	反復性化膿性感染
Factor H 欠損症	溶血性尿毒症症候群, 膜増殖性糸球体腎炎
MASP1 欠損症	顔貌異常, 口唇口蓋裂, 学習障害, 生殖器・四肢・泌尿器奇形
3MC 症候群 (COLEC11 欠損症)	顔貌異常, 口唇口蓋裂, 学習障害, 生殖器・四肢・泌尿器奇形
MASP2 欠損症	SLE 症候群, 化膿性感染
CR3 欠損症	表 6 の白血球接着障害 1 型と同一
CD46 欠損症	糸球体腎炎, 非典型的 HUS
CD59 欠損症	溶血製貧血, 血栓
夜間発作性血色素尿症	反復性溶血
Ficolin 3 欠損症に伴う免疫不全症	反復性重症細菌性感染, 壊死性肺炎, 選択的肺炎球菌多糖体に対する抗体産生不全

5. 治療の現状と問題点

5.1 複合免疫不全症

重症複合免疫不全症では、診断後早期の造血幹細胞移植が有効な治療法である。ADA 欠損症、共通受容体 γ 鎖変異 X 連鎖型 SCID などに対し遺伝子治療が行われ有効性が認められているが未だ臨床実験段階である。

5.2 主として抗体系の欠陥を示すもの

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

5.3 その他のよく解析された免疫不全症

それぞれの疾患に応じて治療を行うが、造血幹細胞移植が有効なもの、遺伝子治療が行われているもの、有効な根治的治療法がないものなどさまざまである。

5.4 免疫系の調節異常による疾患

治療として造血幹細胞移植が必要となる疾患が多い。

5.5 食細胞の数、機能、あるいは両方の先天的欠陥を示す疾患

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

重症先天性好中球減少症ではG-CSF投与を行うが、長期投与により発がんのリスクがあり、造血幹細胞移植の適応である。

5.6 自然免疫系の欠陥を示す疾患

十分な感染症対策が必要であり、個々の疾患に応じて治療を行う。

5.7 自己炎症性疾患

TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) では、ステロイド、Etanercept (TNF- α 阻害剤)、anakinra、家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever, FMF) ではコルヒチンの有効性が報告されている。Cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) ではIL-1レセプター拮抗剤 (Anakinra)、抗IL-1 β モノクローナル抗体が著効を示す。

5.8 補体欠損症

C1インヒビター欠損症では、急性期治療に濃縮C1インヒビター製剤が使用される。発作性夜間血色素尿症では抗C5抗体が終末補体機能を阻害し溶血抑制に有効である。

6. 治療法、診断法開発の動向

6.1 診断法の開発

フローサイトメーターを用いたX-SCID, JAK3(-) SCID, XLA, X-HIGM, WAS, FHL, XLP, IPEX, CGD, IFN- γ R1欠損症, IL-12R β 1欠損症, IRAK4欠損症, MyD88欠損症, UNC-93B1/TLR3欠損症, NEMO異常症, Ataxia-telangiectasia (AT), 好中球二次顆粒欠損症の迅速診断法の開発が進んでいる。AT患者のEBV-LCL, 活性化T細胞, 末梢血単核球を用いて放射線照射, あるいは過酸化水素刺激し, 細胞内リン酸化ATM (pATM) をFACSにて解析する本法はDNA損傷修復機能まで検証している点が優れているが, 他のDNA修復異常症でも異常値の可能性もある。また血小板を用いたフローサイトメーター法による家族性血球貪食症候群3型, 単球を用いたCINCA症候群の新たな迅速診断法, 乾燥濾紙血 (ガスリー血) 中のTRECs測定による重症複合免疫不全症, KRECs測定による無 γ グロブリン血症の新生児スクリーニング法の開発が行われている。

6.2 治療法の開発

6.2.1 造血幹細胞移植治療

慢性肉芽腫症とWiskott-Aldrich症候群の造血幹細胞移植法を2008年に、重症複合免疫不全症の造血幹細胞移植法を2010年に公表した。IgM症候群, CD3 delta欠損症, 重症先天性好中球減少症, Chediak-Higashi症候群, 高IgE症候群の造血幹細胞移植法の検討も行っている。

X-SCIDやJAK3欠損症においては、前処置なしで造血幹細胞移植を行う事も可能であるが、結果として抗体産生能が回復しないことがほとんどである。この点を解決するため、骨髄非破壊的前処置による造血幹細胞移植法を提示している。前処置の種類については、最善の方法を模索するため、FLU + L-PAMを用いる方法と、FLU + BUを用いる方法の両者を記載している。ただし、HLA完全一致の同胞ドナーからの移植の場合は、前処置なしで移植しても抗体産生能が回復する場合が多いため、前処置はしないこととしている。また、前処置の安全性を考慮し、生後3か月以内に移植する場合、重症の合併症がある場合などには前処置は控えるべきである旨記載している。

重症先天性好中球減少症 (SCN) は重症細菌感染症を反復する難治性遺伝性疾患であるが、G-CSF投与により95%

以上の症例で感染予防が可能となった。しかし長期投与により約 20% の症例で MDS/AML への移行がみられ、重症感染症とともに生命予後に影響を与えている。現在のところ MDS/AML 進展前の骨髄移植における前処置、移植時期等について明確な基準は示されていない。G-CSF に反応不良である症例、G-CSF の長期投与が必要な症例、重症感染症を反復する症例では、MDS/AML 進展前に中等度骨髄破壊的前処置による骨髄移植を行うことが有用であると考えられ、今後、この疾患に対する造血幹細胞移植の開発に向けて検討を行う。

6.2.2 遺伝子治療

原発性免疫不全症候群の中で、ADA 欠損症、X-SCID、LAD、JAK3/RAG2/Artemis の欠損による SCID、WAS のヒト遺伝子治療が行われある程度成功している。しかし X-SCID のレトロウイルスを用いた遺伝子治療では T 細胞性白血病の発症が高率に認められた³⁻⁷⁾。

7. 今後求められる治療

7.1 遺伝子修復治療

現在原発性免疫不全症候群では、ヒト遺伝子治療は、部分的に成功しているが、真の意味の遺伝子治療ではなく単に遺伝子を不定の場所に導入しているにすぎない。変異遺伝子自体を修復する遺伝子修復治療は世界的にも開発途上であり、臨床応用されていない。原発性免疫不全症候群の一部では、造血幹細胞の一部で変異遺伝子を修復し、かつそれが増殖優位性を獲得できれば疾患を根治できる可能性がある。現在 zinc finger nuclease を部位特異的に作用させる方法、トランスポゾンを利用する方法、AAV- アデノウイルスベクターを用いる方法などが試みられている⁸⁾。遺伝子変異があるゲノム領域を相同組換えなどにより変異修復を行えることが可能となれば多くの疾患を治癒させることが可能である。

7.2 iPS 細胞を用いた遺伝子治療

2009 年 7 月の Nature でスペインの研究者らは、世界で初めてファンコニー貧血患者由来 iPS 細胞を用いて疾患を修正できる可能性を報告した⁹⁾。この報告で興味深い点は正常遺伝子を導入していない患者由来体細胞からは iPS 細胞がほとんどできなかった点である。原発性免疫不全症にもファンコニー貧血のように遺伝子修復に関与する遺伝子の異常による疾患が多数知られており、iPS 細胞作成後のみならず、iPS 細胞作成前に安全に遺伝子修復する系を確立することは重要である。

2009 年 9 月には iPS 細胞において zinc finger nuclease を用いて効率よくターゲティングする方法が報告された¹⁰⁾。2011 年には sickle cell anemia 患者、慢性肉芽腫症患者由来 iPS 細胞を zinc finger nuclease を用いて修復した報告、サラセミア患者由来 iPS 細胞をレンチウイルスベクターを用いての遺伝子修復、osteogenesis Imperfecta 患者由来 iPS 細胞を AAV ベクターを用いての遺伝子修復が報告された¹¹⁻¹⁴⁾。

7.3 新規抗体療法

自己炎症性疾患において未だ良い治療法がないものが多く、新規の抗体療法の開発が望まれる。

7.4 低分子薬剤

自己炎症性疾患において、リウマチ性疾患において開発されているような低分子薬剤の開発が望まれる。

文 献

- 1) Ishimura et al. Nationwide Survey of Patients with Primary Immunodeficiency Diseases in Japan. *J Clin Immunol* 2011 ; 31 : 968-976
- 2) Al-Herz 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 : 1-26
- 3) Kohn DB. Update on gene therapy for immunodeficiencies. *Clin Immunol* 2010 ; 135 : 247
- 4) Fischer A, Hacein-Bey-Abina S, Cavazzana-Calvo M, Cavazanna-Calvo M. Gene therapy for primary immunodeficiencies. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010 ; 30 : 237
- 5) Fischer A, Hacein-Bey-Abina S, Cavazzana-Calvo M. Gene therapy for primary adaptive immune deficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2011 ; 127 : 1356
- 6) Hacein-Bey-Abina S, Hauer J, Lim A, et al. Efficacy of gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 355
- 7) Aiuti A, Cattaneo F, Galimberti S, et al. Gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 447
- 8) Pessach IM, Notarangelo LD. Gene therapy for primary immunodeficiencies: looking ahead, toward gene correction. *J Allergy Clin Immunol* 2011 ; 127 : 1344
- 9) Raya et al. Disease-corrected haematopoietic progenitors from Fanconi anaemia induced pluripotent stem cells. *Nature* 2009 ; 460 : 53-59
- 10) Hockemeyer D, Soldner F, Beard C, et al. Efficient targeting of expressed and silent genes in human ESCs and iPSCs using zinc-finger nucleases. *Nature Biotechnology*. 2009 ; 27 (9) : 851-857
- 11) Zou et al. Oxidase deficient neutrophils from X-linked chronic granulomatous disease iPS cells: functional correction by zinc finger nuclease mediated safe harbor targeting. *Blood* Prepublished online March 16, 2011
- 12) Zou, et al. Site-specific gene correction of a point mutation in human iPS cells derived from an adult patient with sickle cell disease. *Blood*, 2011 ; DOI : [10.1182/blood-2011-02-335554](https://doi.org/10.1182/blood-2011-02-335554)
- 13) Papapetrou EP, Lee G, Malani N, et al. Genomic safe harbors permit high β -globin transgene expression in thalassemia induced pluripotent stem cells. *Nature Biotech.* 2011 ; 29 (1) : 73-78
- 14) Deyle et al. Normal Collagen and Bone Production by Gene-targeted Human Osteogenesis Imperfecta iPSCs. *Mol Ther.* 2011 Oct 25. doi : 10.1038/mt.2011.209

標準小児科学

第8版

監修

内山 聖

編集

原 寿郎・高橋孝雄・細井 創

A 生体防御機構

ヒトの身体は皮膚や粘膜に覆われており、かつ腸管粘膜の表面はリゾチームやディフェンシンなどの非特異的体液性因子(抗菌物質)を含む厚いムチン層に覆われている。このようにヒトは通常では病原体が侵入しにくい防御機構を有する。

病原体が体内に侵入した際の免疫応答は、自然免疫 innate immunity と獲得免疫 acquired immunity に大別される。自然免疫は抗原による前感作を必要とせず、生まれながらに生体に備わっている防御機構である。これに対し獲得免疫は、生体が生後抗原と接触することにより後天的に獲得する免疫状態をいう。自然免疫では微生物に共通して存在する分子を認識して防御反応が誘導されるが、獲得免疫ではそれぞれの微生物に固有の分子を認識して抗原特異的な防御反応が起こる。

自然免疫は、好中球やマクロファージなどの貪食細胞、ウイルス感染細胞を傷害するナチュラルキラー(NK)細胞が主体となる。一方、獲得免疫で主役を担うのは抗原特異的レセプターを保持するT細胞やB細胞などのリンパ球である。自然免疫と獲得免疫はそれぞれ異なった役割を担う防御機構であるが、両者は密接に連携して作用する。

B 免疫系の発達・分化

(図 12-1, 12-2)

免疫系の細胞は多分化能をもつ造血幹細胞から分化する。造血幹細胞は胎生3週に卵黄嚢に出現し、胎生5週には胎児肝に移動する。その後骨髄に移動し、生涯にわたり骨髄に存在する。造血幹

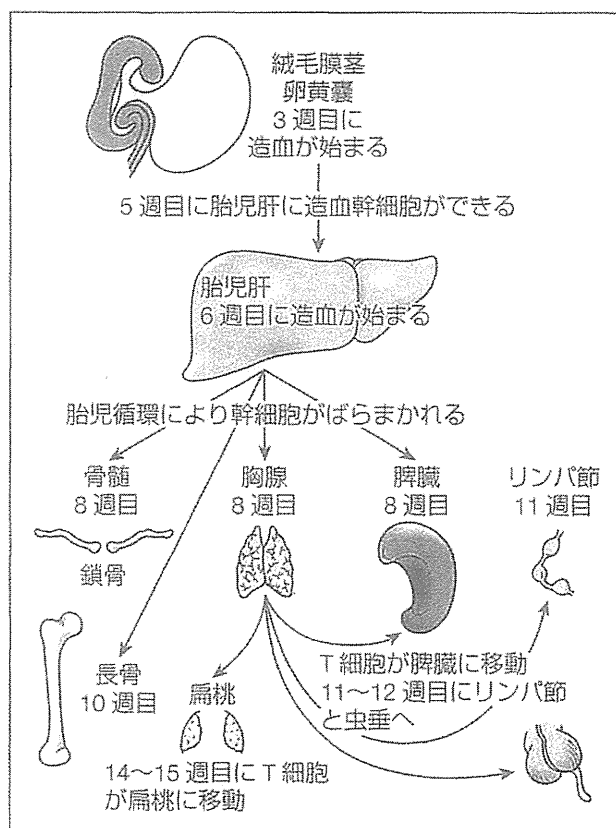


図 12-1 ヒト胎児発達時の造血幹細胞と成熟リンパ球の移動

[Haynes BF, et al: Lymphopoiesis. In Stamatoyannopoulos G, et al (eds): Molecular Basis of Blood Diseases, 2nd ed. WB Saunders, 1994]

細胞から分化したリンパ系幹細胞は、さらにT細胞、B細胞、NK細胞に分化する。胸腺と骨髄がまず発生し、二次リンパ組織(脾、リンパ節、扁桃、Peyer板など)はその後発生する。

A T細胞の発達・分化

胸腺は胎生4週より第3鰓嚢から形成されはじめ、胎生8~9週までにはリンパ球の胸腺への流入がはじまり、12週には胎児の胸腺は成熟器官と同じになる。pro T細胞は胎生8週には胸腺内

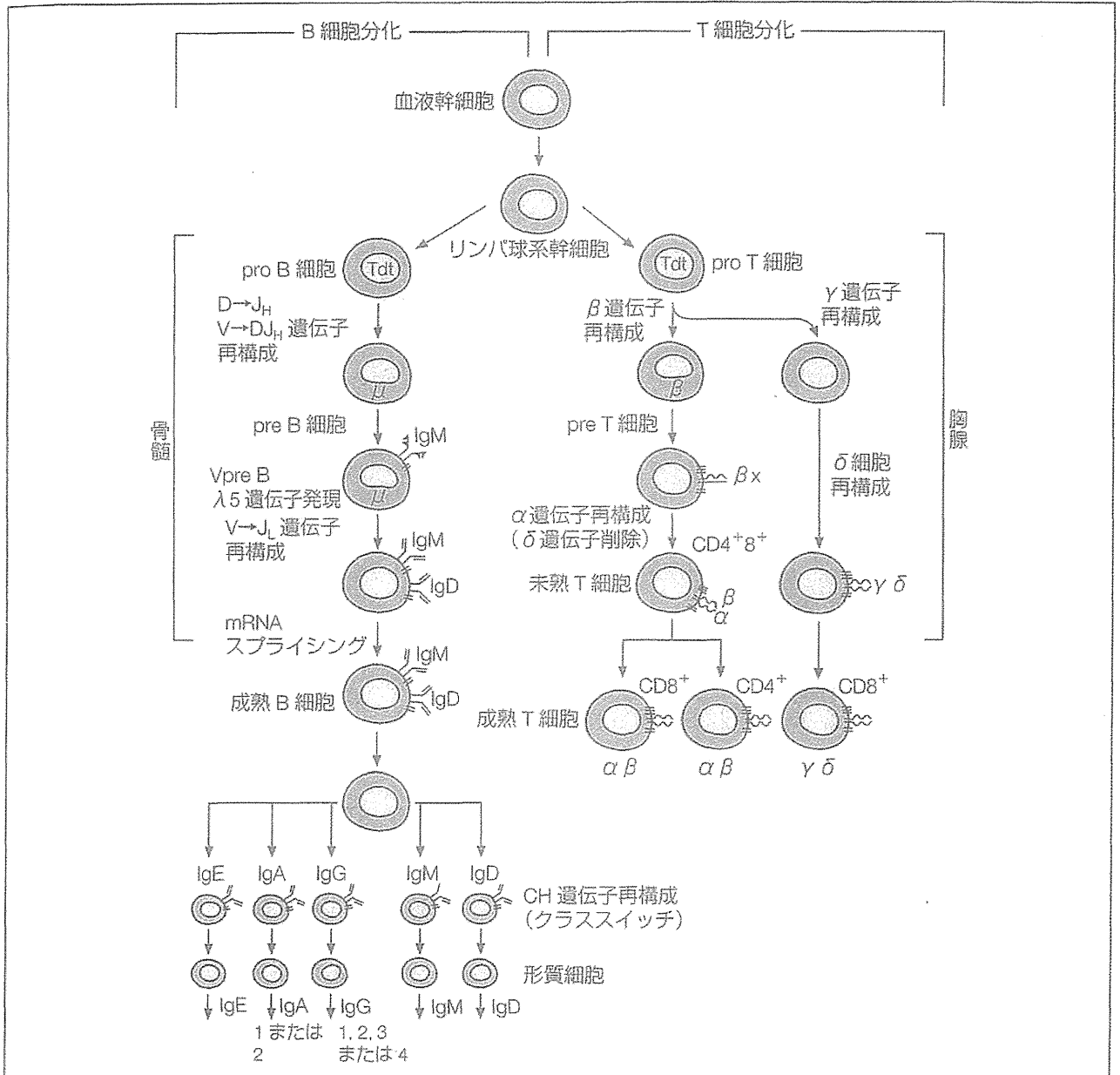


図 12-2 T 細胞と B 細胞の分化

(WHO Scientific Group)

にみられる。pre T 細胞、未熟 T 細胞から成熟した T 細胞では T 細胞レセプターは α と β 、あるいは γ と δ 鎖のように 2 種類のヘテロダイマーで存在し、CD3 と同時に発現する。

T 細胞は胎生 11~12 週には胸腺から脾、リンパ節(傍皮質部)、虫垂、また胎生 14~15 週には扁桃に移動する。

B 細胞の発達・分化

B 細胞の発達は胎生 7 週には胎児肝ではじまる。B 細胞については多分化能をもつ造血幹細胞

からリンパ球系幹細胞へ分化し、その後 B 細胞系へコミットしているとみられる pro B 細胞(B 細胞への分化がはじまっているが免疫グロブリン遺伝子の再構成がまだ完了していない)、次いで pre B 細胞(遺伝子の再構成が完成し IgM の H 鎖が作られ、代替 L 鎖と IgM の H 鎖の会合分子が表出された分化段階の細胞)を経て、未熟 B 細胞(膜表面に IgM をもつが IgD は欠く)、成熟 B 細胞(膜表面に IgM と IgD を同時にもつ)、形質細胞(Ig 分泌細胞)へと分化する。

表 12-1 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	++	(+)	+	++
細胞内寄生性細菌		++	(特にナイセリア属)	
ヘルペスウイルスなど		++		
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		++		
ニューモシスチス	+	++		

C 感染防御機構 (表 12-1)

病原微生物の種類により、ヒト感染防御機構の主要4因子であるT細胞系、B細胞系(抗体)、補体系、食細胞系のいずれが主に反応するかが異なる。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、貪食されて処理される。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性細菌(結核、らい、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)、日本脳炎ウイルス、デングウイルスなどでは、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。真菌の感染防御にはT細胞が主体に働くが、アスペルギルスでは好中球も重要である。

D 発育に伴う免疫能の変化

未熟児は高度の免疫不全状態であり、一方、学童・思春期にはリンパ系は成人レベル以上に達する(図12-3, 12-4)。

新生児のT細胞の同種細胞やウイルス感染細胞に対する細胞傷害活性は、成人レベルよりやや低下している。リンホカインの産生についてもIL-2の産生は良好であるが、IFN- γ は成人に比

し新生児で数%と著減し、1歳で50%、3歳で成人レベルに達する。

一方、新生児は部分的に母親からの移行抗体により保護されている。移行は主に妊娠第三期に起こるが、IgGサブクラスにより胎盤移行が異なる。胎児のIgG濃度は、34週以降は母親と等しいか高くなる。母体由来のIgGの半減期は1か月であり、新生児のIgG産生は出生後より徐々に認められるようになることから、児のIgG値は生後4~6か月で成人値の30%近くまで減少する(図12-5)。この時期から乳児一過性低 γ -グロブリン血症を呈する場合がある。早産児や子宮内胎児発育遅延(IUGR)児など、出生時のIgG値が低値を示す症例では、生後長期間にわたって低 γ -グロブリン血症が存続し、新生児期、乳児期にわたって易感染性を示す。一方、母体IgMは胎盤を通過しないが、感染に対して胎児は反応してIgMを産生する。臍帯血中のIgM値が20mg/dl以上であると胎内感染の指標となり、また病原体特異的IgM抗体の存在は、胎児感染の重要な指標である。

学童・思春期前後には、新生児・乳児期にはほとんど起こらない溶レン菌感染後のリウマチ熱、急性糸球体腎炎の発症がみられ、またマイコプラズマによる肺炎やEBウイルスによる典型的な伝染性単核球症なども起こり、免疫系の発達と関連している可能性が示唆されている。

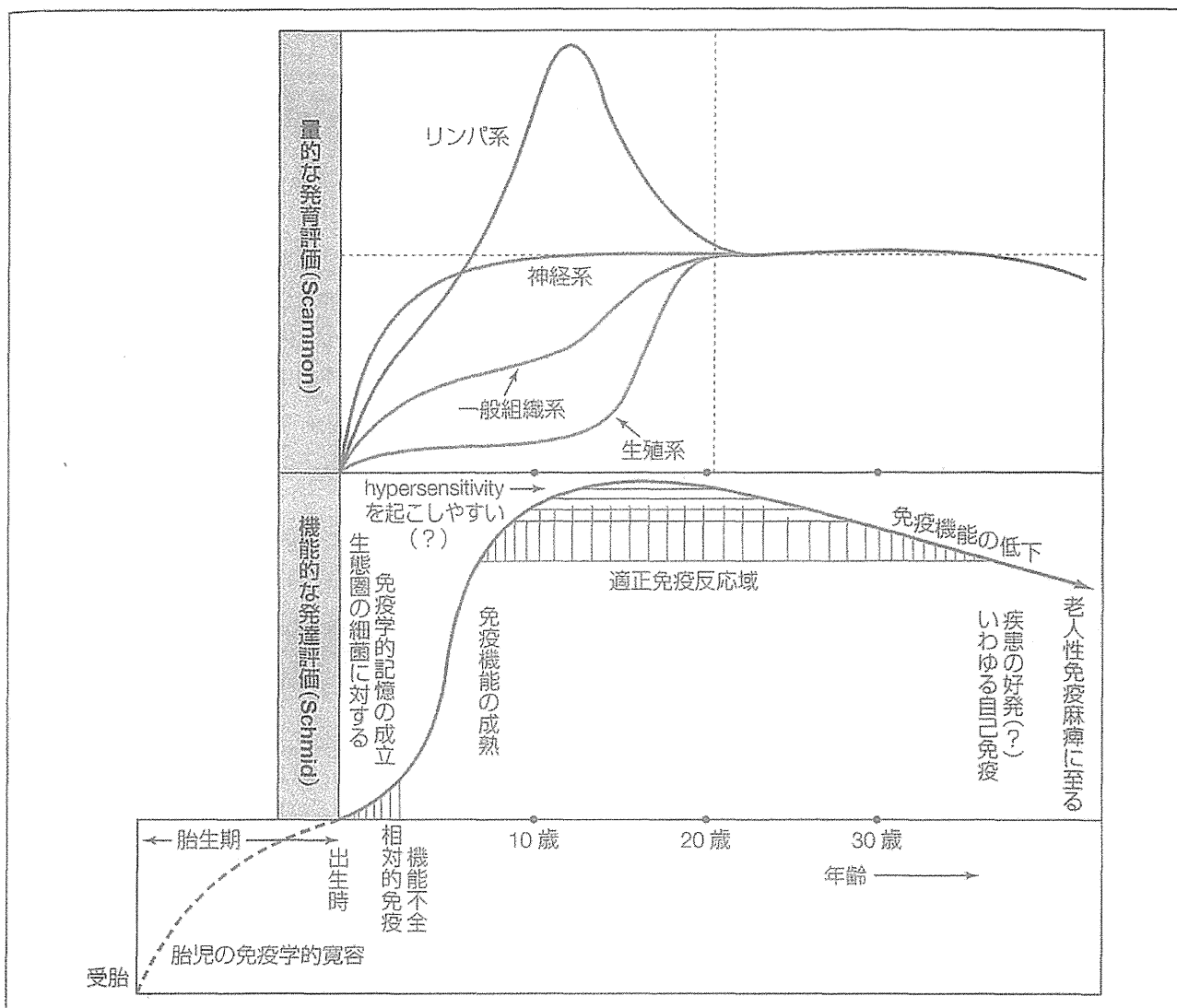


図 12-3 生体免疫系の発育と発達

〔小林登：発達免疫学，山田尚達，遠城寺宗徳，他（監）：現代小児科学大系（補遺 1），pp255-308，中山書店，1971〕

E 免疫不全総論

1 はじめに

免疫不全症は生体免疫系の遺伝的あるいは二次性の欠陥によって発症する疾患群で，それぞれ原発性（先天性）免疫不全症候群 primary (congenital) immunodeficiency syndrome，続発性免疫不全症候群 secondary (acquired) immunodeficiency syndrome と呼ばれる．感染防御機構の異常が存在すると考えられた場合，まず，①原発性免疫不全症候群，②続発性免疫不全症候群のどちらであるのかを診断する．

原発性免疫不全症とは免疫系に遺伝的欠陥をも

つ症候群で，140 以上の遺伝子異常，200 以上の異なった病型が知られている．根底にある免疫調節障害のため自己免疫疾患，アレルギー疾患，悪性腫瘍の発症が高頻度となる．多くは単一遺伝子の異常によるが，複数の遺伝子の異常，あるいは遺伝子と環境因子の相互作用によるものもある．これらの疾患の発症頻度は，1,000～10 万人に 1 人である．

易感染性を示すものとして次のような解剖生理学的異常による場合があり除外を要する．

a 先天奇形・異常

①線毛不動症候群 immotile cilia syndrome など線毛運動の異常により異物の排除がうまくいかない疾患では，副鼻腔炎や気管支炎を起こしやすい．②外胚葉性形成異常 ectodermal dysplasia に

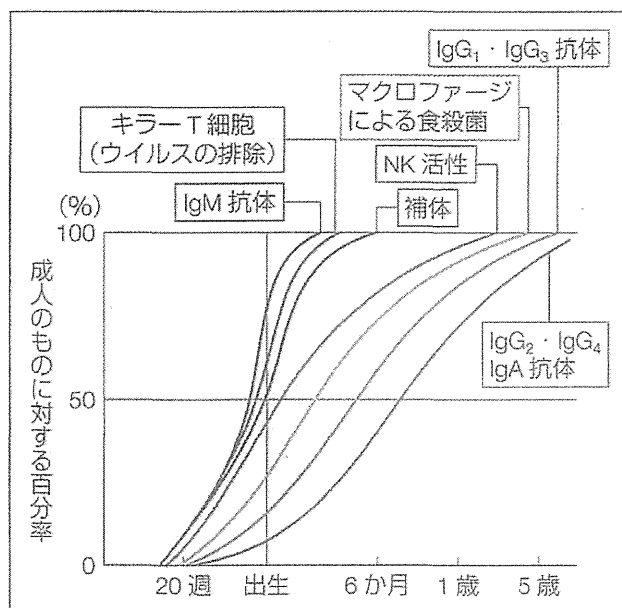


図 12-4 模式的にみた各免疫機能の発達過程
成人のものを 100 とした場合の相対値。

(矢田純一：医系免疫学改訂 2 版，p392，中外医学社，1991)

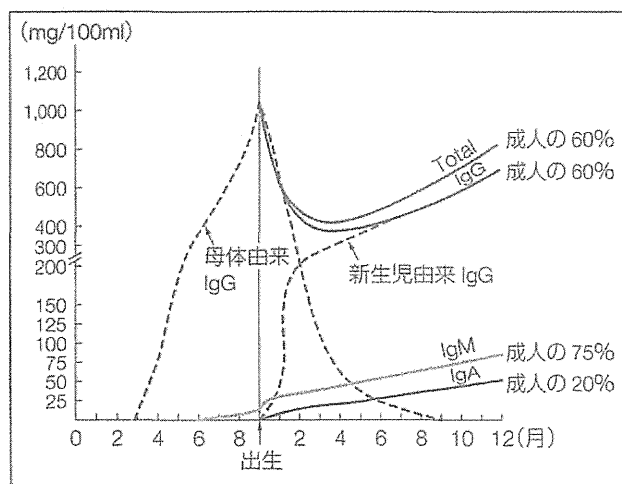


図 12-5 胎児・新生児の血清免疫グロブリン

(Lewis DB, et al: The physiologic immunodeficiency of immaturity. In Stiehm ER, et al(eds): Immunologic disorders in infants and children, 5th ed. p687, Elsevier Saunders, 2004)

より粘液腺が欠如する場合は，気管支炎・肺炎を繰り返す。③その他，先天性心疾患，肺分画症，皮膚髄膜洞，食道気管瘻，尿路奇形など。

b 生理学的異常

気管支喘息，重症心身障害児。

c 外傷，異物，結石

d 医原性

時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。

2 免疫不全症の診断

A 免疫不全を疑う感染の特徴とその症状

①反復する感染，②重症化する感染，③遷延する感染，④日和見感染も含めまれな病原体による感染，⑤感染により予期しないあるいは重度の合併症が起こった場合は，免疫不全を疑う。

免疫不全を疑う症状として，しばしば認められる症状は，外界と接した呼吸器，消化器，皮膚の感染である。

a 呼吸器症状

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に多い。反復する中耳炎は慢性耳漏を生じ，慢性気管支炎は気管支拡張症となるなど，進行性であることが特徴であり，適切な治療が必要である。そのほかに間質性肺炎，ニューモシスチス肺炎などが多い。

b 消化器症状

反復性・難治性の下痢や吸収不全が，細胞性・抗体欠乏性免疫不全ともにみられる。細胞性免疫不全では，特に口内カンジダ症がみられる。

c 皮膚症状

発疹，湿疹，膿皮症，毛細血管拡張，膿瘍，脱毛。

d その他

感染の全身症状として発育不全(体重増加不良)がみられる場合もある。感染以外の症状としては，免疫機構の欠陥・免疫調節の異常によるリンパ網内系の悪性腫瘍，自己免疫疾患，アレルギー疾患が重要である。

e 時に認められる症状

血液疾患(再生不良性貧血，溶血性貧血，好中球減少，血小板減少)，リンパ節および扁桃の発達不良，体重減少，発熱，慢性結膜炎，歯周囲炎，リンパ節炎，肝脾腫，重症ウイルス感染症(特にサイトメガロウイルス，ヘルペスウイルスなど)，慢性肝疾患，吸収不全，関節炎，慢性脳炎，反復性髄膜炎，敗血症，胆管炎，肝炎，尿路感染症，慢性口内炎，ワクチンの副作用出現(BCG 接種後全身播種など)など。

B 病歴聴取のポイント

出生歴(臍帯脱落遅延)，栄養法，家族歴(血族

表 12-2 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 <i>in vitro</i> 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 リンパ球幼若化反応 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 など) 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(MPO, G6PD など) 遺伝子解析
補体異常	CH ₅₀ C3 C4	オプソニン活性 補体各成分の測定	alternative pathway 活性 chemotactic factor などの活性測定 遺伝子解析

(Stiehm ER, et al: Immunologic Disorders in Infants & Children, p305, Elsevier Saunders, 2004 より一部改変)

免疫疾患

結婚), 既往歴(麻疹, 風疹, 水痘などの経過, 易感染性の有無, アレルギー, 自己免疫疾患), 予防接種歴(生ワクチン後の経過)のすべてを確認する。特に 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。また T 細胞機能不全, あるいは慢性肉芽腫症で BCG 感染が重症化する。

◎ 身体所見

発育不良, 皮膚の異常(発疹, 出血斑, 毛細血管拡張, 湿疹, 膿皮症), 毛髪 of 異常, 顔貌 of 異常[22q11.2 欠失症候群(CATCH22)], 眼球結膜の毛細血管拡張, 扁桃の発達不良, 歯周囲炎, 口内・爪カンジダ症の有無, リンパ節腫大または発達不良, 心奇形, 肝脾腫, 無脾など胸腹部の症状, 失調, 精神運動発達遅滞, 骨・関節変形などがポイントである。

◇ 検査(表 12-2)

ポイントを次に示すが, 年齢別基準値により判断する必要がある点に注意する。検査の時期, 病期によっては異常を示さない例もある。また, 生後数か月は母体から移行した IgG により, 低 γ -グロブリン血症の診断は困難である。

a スクリーニング検査

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。

b 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, 身体所見, 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。

F 原発性免疫不全症各論

従来は WHO Scientific Group による分類が行われていたが, 最近では IUIS PID Classification Committee による分類が数年おきに提示されている。2011 年度の改訂で, ①T 細胞・B 細胞複合免疫不全症, ②抗体欠乏を主徴とする免疫不全症, ③特徴的な症状を呈する免疫不全症, ④免疫調節異常の疾患, ⑤食細胞の数・機能・両方の先天性障害, ⑥自然免疫系の障害, ⑦自己炎症性疾患, ⑧補体欠損症の 8 群に大別されている。

1 T細胞・B細胞複合免疫不全症

(表 12-3)

T細胞、B細胞双方に欠陥があり、細胞性免疫の異常と抗体産生不全を合併する。代表的な疾患を挙げる。頻度は原発性免疫不全症の約10%である。

A 重症複合免疫不全症

severe combined immunodeficiency (SCID)

定義

細胞性・液性免疫の両方が高度に障害され、重篤な易感染症状を呈する。免疫機能が再建されなければ、乳児期に致死性的となる原発性免疫不全症である。

病因

T・B細胞の有無により、以下の3型に分けられる。

[T⁺B⁺重症複合免疫不全症]

SCIDの約50%がB細胞を有するX連鎖型SCID(サイトカイン共通受容体 γ 鎖変異)であり、最も頻度が高い。常染色体劣性型(JAK3の変異、IL-7受容体の変異)もある。

[T⁺B⁻重症複合免疫不全症]

RAG 1/2 遺伝子変異のためV(D)J再構成障害によるSCIDが約25%、アデノシンデアミナーゼ(ADA)遺伝子変異によるADA欠損症が約15%を占める。

[その他]

Omenn症候群などの特殊型である。

病態生理

[T⁺B⁺重症複合免疫不全症]

B細胞を有するX連鎖型SCIDでは、サイトカイン(IL-2, 4, 7, 9, 15, 21)共通受容体 γ 鎖変異のため、T細胞分化に必要なIL-7のシグナルが入らずT細胞の分化障害が起こる。共通受容体 γ 鎖からのシグナルを伝達するJAK3の異常によりB細胞を有する常染色体劣性遺伝型SCIDが起こる。

[T⁺B⁻重症複合免疫不全症]

RAG 1/2 遺伝子変異では、T・B細胞ともに分化が障害される。また、ADA欠損におけるSCID発症のメカニズムはいまだ十分明らかでないが、その欠損によりdeoxyadenosine(dAo),

deoxyadenosine triphosphate(dATP)の細胞内蓄積を来す。dATPの蓄積はDNA合成、dAoの蓄積は蛋白合成を阻害することにより、T細胞傷害性に働く可能性が考えられている。

症状

生後間もなく肺炎(間質性肺炎)、難治性下痢症、^{がこうそう}驚口瘡(口腔カンジダ症：図12-6)などを発症し、体重増加不良も顕著である。一般細菌、細胞内寄生性細菌(BCG菌を含む)、ウイルス、真菌などすべての病原体に対し易感染性を示し、自然経過では2年以内に死亡する。ADA欠損症では臨床症状が軽く、発症時期が遅いものがある。

診断

[現症]

全身リンパ組織の低形成。表在リンパ節は触知せず、扁桃は認められない。

[画像検査]

胸部X線、CT、MRIで胸腺の欠損を確認する。ADA欠損症では、約半数に肋骨先端のcuppingを認める(図12-7)。

[一般検査]

リンパ球絶対数は著減(<1,000~100/ μ l)する。B細胞を有するSCIDでは正常のこともある。

[免疫検査]

T細胞数は著減、B細胞数は著減~正常である。IgG、IgA、IgM値はすべて低値~欠損で、特異抗体産生は欠如する。遅延型皮膚反応欠如、リンパ球幼若化反応、細胞傷害活性、サイトカイン産生能、サイトカイン(IL-2)反応性などに、一般的T細胞機能の欠如を認める。

[フローサイトメータ解析]

共通受容体 γ 鎖に対する単クローン性抗体により診断できる。

[ADA活性測定]

ADA欠損症ではADA活性の欠如を認める。

[遺伝子解析]

原因遺伝子の解析を行い診断を確定する。

治療・予後

[造血幹細胞移植]

第一選択はHLA一致同胞からの骨髓移植であり、約90%が治癒する。一方、HLA不一致ドナーからの場合の生存率は約60%である。

[酵素補充療法]

ADA欠損症には、ポリエチレングリコール

表 12-3 T および B 細胞免疫不全症

疾患	末梢血 T 細胞	末梢血 B 細胞	血清免疫 グロブリン	合併する所見	遺伝 形式	病因
1. T ⁺ B ⁺ SCID						
a) γ c 欠損症	著減	正常/増加	減少	著減した NK 細胞	XL	IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21 受容体の γ c 鎖変異
b) JAK3 欠損症	著減	正常/増加	減少	著減した NK 細胞	AR	JAK3 変異
c) IL-7R α 欠損症	著減	正常/増加	減少	NK 細胞正常	AR	IL7RA 変異
d) CD45 欠損症	著減	正常	減少	γ/δ T 細胞正常	AR	CD45 変異
e) CD3 δ /CD3 ϵ /CD3 ζ 欠損症	著減	正常	減少	NK 細胞正常	AR	CD3D, CD3E, CD3Z 変異
2. T ⁺ B ⁺ SCID						
a) RAG1/2 欠損症	著減	著減	減少	VDJ 組換えの欠陥	AR	RAG1/2 変異
b) DCLRE1C (Artemis) 欠損症	著減	著減	減少	VDJ 組換えの欠陥	AR	Artemis 変異
c) ADA 欠損症	進行性に減少	進行性に減少	進行性に減少	肋軟骨末端カッピング, 難聴	AR	ADA 変異
d) 細網異形成症	著減	減少/正常	減少	顆粒球減少, 血小板減少, 難聴	AR	幹細胞の欠陥
3. Omenn 症候群	存在	正常/減少	減少, IgE 増加	紅皮症, 好酸球増多, 肝脾腫	AR	RAG1/2 ミスセンス変異, Artemis, IL-7RA, RMRP 変異
4. DNA ligase IV 欠損症	減少	減少	減少	小頭症, 放射線感受性顔面ジストロフィー	AR	DNA ligase IV 変異
5. Cernunnos/XLF 欠損症	減少	減少	減少	小頭症, 放射線感受性 IUGR	AR	Cernunnos 変異
6. CD40 ligand 欠損症	正常	表面 IgM- および IgD- 陽性細胞存在, ほかは欠損	IgM 増加または正常, ほかは減少	好中球減少, 血小板減少, 溶血性貧血, 胆管および肝の異常, 日和見感染	XL	CD40 ligand 変異
7. CD40 欠損症	正常	表面 IgM- および IgD- 陽性細胞存在, ほかは欠損	IgM 増加または正常, ほかは減少	好中球減少, 血小板減少, 溶血性貧血, 胃腸管および肝の異常, 日和見感染	AR	CD40 変異
8. PNP 欠損症	進行性に減少	正常	正常/減少	自己免疫性溶血性貧血, 神経系の症状	AR	PNP 変異
9. CD3 γ 欠損症	正常	正常	正常		AR	CD3G 変異
10. CD8 欠損症	CD8 欠損, CD4 正常	正常	正常		AR	CD8A 変異
11. ZAP-70 欠損症	CD8 減少, CD4 正常	正常	正常		AR	ZAP-70 変異
12. Ca ⁺⁺ チャネル欠損症	数は正常	正常	正常	自己免疫, 無汗性外肺葉形成異常, 筋症	AR	Oral-1 変異
13. MHC クラス I 欠損症	CD8 減少, CD4 正常	正常	正常	血管炎	AR	TAP1, TAP2, TAPBP 変異
14. MHC クラス II 欠損症	CD4 減少	正常	正常/減少		AR	C2TA, RFX5, RFXAP, RFXANK 変異
15. Winged helix 欠損症	著減	正常	減少	脱毛, 胸腺上皮の異常	AR	FOXN1 変異
16. CD25 欠損症	正常/減少	正常	正常	リンパ節腫大, 肝脾腫自己免疫	AR	IL2RA 遺伝子変異
17. STAT5b 欠損症	減少	正常	正常	GH 不応性小人症, 湿疹	AR	STAT5B 変異

XL = 伴性劣性遺伝, AR = 常染色体劣性遺伝.

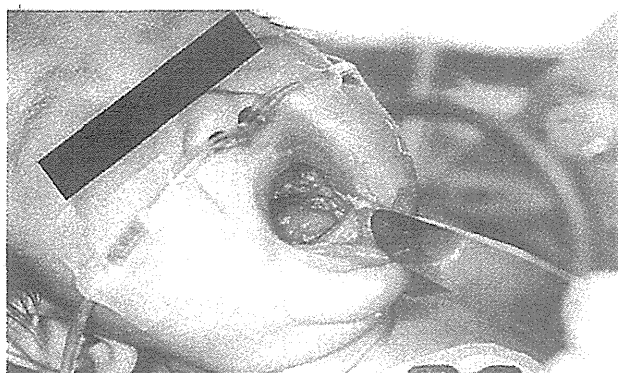
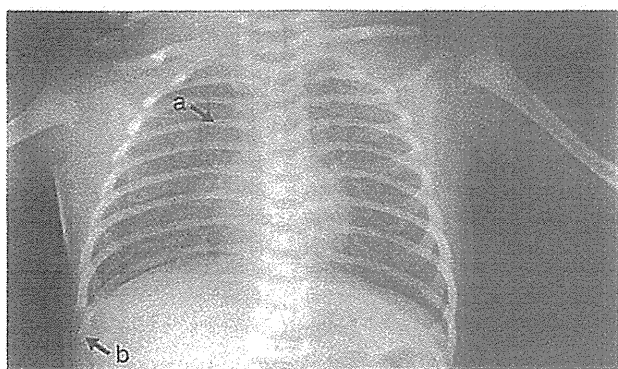


図 12-6 鵝口瘡(口腔カンジダ症)

図 12-7 ADA 欠損症
胸腺の欠損(a)と肋骨先端の cupping(b)を認める。

polyethyleneglycol(PEG)で修飾した PEG-ADA による酵素補充療法が有効である。

[遺伝子治療]

ADA 欠損症に対して世界ではじめての遺伝子治療が行われたが、有効性は明確でなかった。その後、共通受容体 γ 鎖変異 X 連鎖型 SCID に明らかな有効性が認められたが、高率に白血病が発症した。

2 抗体欠乏を主徴とする免疫不全症 (表 12-4)

B 細胞の内因性欠陥または T-B 細胞相互間の異常により、抗体産生が障害された疾患群である。原発性免疫不全症の約 45% を占め、最も頻

度が高い。代表的な 5 疾患を詳述する。

A X 連鎖無 γ -グロブリン血症 X-linked agammaglobulinemia(XLA)

定義

報告者 Bruton(1952)にちなみ **Bruton 型無 γ -グロブリン血症**ともいわれる。本症は伴性劣性遺伝で、*Btk*(Bruton's tyrosine kinase)遺伝子の変異により B 細胞の分化障害が起こり、すべての γ -グロブリン産生が著減し、そのためさまざまな感染症が起こる疾患である。

成因

XLA の原因遺伝子は、*Btk* と呼ばれる非受容体型チロシンキナーゼをコードしている。XLA 患者はこの遺伝子変異により、*Btk* 活性が消失もしくは著減する。また本症でみられる pro B 細胞から pre B 細胞への分化障害の理由は、いまだ明らかでない。

病態生理

B 細胞の分化が初期段階で停止するため、B 細胞数および γ -グロブリン産生が著減する。

症状

移行抗体が消失する乳児期後半より細菌感染症〔主に呼吸器感染(肺炎、気管支炎、中耳炎)、皮膚感染(膿皮症)、重症全身感染(骨髓炎、髄膜炎、敗血症)など〕を反復する。起炎菌は黄色ブドウ球菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌などが主体となる。抗体が感染防御に重要なウイルス(エンテロウイルスなど)に感受性が高く、ポリオワクチンによるポリオ様麻痺、エコーウイルスによる慢性脳炎、ロタウイルスによる慢性下痢症などが起こる。

診断

①乳幼児期からの易感染性、現症では扁桃低形成、咽頭 X 線でアデノイド組織の低形成を確認する。胸腺は正常。②典型例では血清 IgG 値が 200 mg/dl 未満、IgM、IgA 値も著減(例外あり)、特異抗体産生能の低下、同種血球凝集素が欠損する。③フローサイトメータによる単球の *Btk* 蛋白を検査する。保因者診断も可能である。④*Btk*

NO! やってはいけないこと

一般的に細胞性免疫不全症(特に重症複合免疫不全症、完全型 DiGeorge 症候群など)にすべての生ワクチン接種は禁忌。

NO! やってはいけないこと

抗体産生不全症にポリオ生ワクチンを接種することは禁忌。

表 12-4 主として抗体欠乏を示す免疫不全症

疾患	血清免疫グロブリン	合併する所見	遺伝形式	病因
1. 全免疫グロブリンアイソタイプの著減と B 細胞欠損				
a) Btk 欠損症	すべて減少	重症細菌感染症, pro B 細胞数正常	XL	Btk 変異
b) μ heavy chain 欠損症	すべて減少	重症細菌感染症, pro B 細胞数正常	AR	μ 重鎖変異
c) λ 5 欠損症	すべて減少	重症細菌感染症, pro B 細胞数正常	AR	λ 5 変異
d) IgG α 欠損症	すべて減少	重症細菌感染症, pro B 細胞数正常	AR	IgG α 変異
e) IgG β 欠損症	すべて減少	重症細菌感染症, pro B 細胞数正常	AR	IgG β 変異
f) BLNK 欠損症	すべて減少	重症細菌感染症, pro B 細胞数正常	AR	BLNK 変異
g) 免疫不全を伴う胸腺腫	すべて減少	感染症, pro B 細胞数減少	none	不明
h) myelodysplasia	すべて減少	感染症, pro B 細胞数減少	さまざま	染色体異常を伴うことも
2. 低 γ-グロブリン血症(2 アイソタイプ以上, B 細胞数正常または低下)				
a) 分類不能型免疫不全症 (CVID)	IgG および IgA および/または IgM 低値	臨床症状はさまざま, 多くは反復性感染, 一部は多クローン性リンパ増殖症, 自己免疫性血球減少, 肉芽腫を合併	さまざま	
b) ICOS 欠損症	IgG および IgA および/または IgM 低値		AR	ICOS
c) CD19 欠損症	IgG および IgA および/または IgM 低値	糸球体腎炎の合併	AR	CD19
d) CD81 欠損症	IgG および IgA および/または IgM 低値	糸球体腎炎の合併	AR	CD81
e) CD20 欠損症	IgG 低値, IgM, IgA: 正常または高値		AR	CD20
f) TACI 欠損症	IgG および IgA および/または IgM 低値	臨床症状はさまざま	AD または AR または complex	TNFRSF13B
3. IgG, IgA 減少, 正常/増加した IgM, 正常 B 細胞数				
a) CD40L 欠損症	IgG と IgA 減少, IgM は正常/増加	日和見感染, 好中球減少, 自己免疫疾患	XL	CD40L 変異
b) CD40 欠損症	IgG と IgA 減少, IgM は正常/増加	日和見感染, 好中球減少	AR	CD40 変異
c) AID 欠損症	IgG と IgA 減少, IgM 増加	リンパ節腫大	AR	AICDA 変異
d) UNG 欠損症	IgG と IgA 減少, IgM 増加	リンパ節腫大	AR	UNG 変異
4. アイソタイプまたは軽鎖欠損, B 細胞数正常				
a) Ig heavy chain 欠損症	IgG/IgA サブクラス, IgE 欠損	無症状	AR	染色体 14q32 欠失
b) κ 鎖欠損	すべての免疫グロブリンが λ 軽鎖	無症状	AR	κ 鎖変異
c) 単独 IgG サブクラス欠損症	IgG サブクラスの欠損	無症状	さまざま	不明
d) IgA/IgG サブクラス欠損症	IgA/IgG サブクラス欠損	再発性細菌感染	さまざま	不明
e) 選択的 IgA 欠損症	IgA ₁ および IgA ₂ 減少	自己免疫, アレルギー疾患, あるものは易感染性	さまざま	不明
5. 特異抗体欠損症	正常	特異抗体の産生障害	さまざま	不明
6. 乳幼児一過性低 γ-グロブリン血症	IgG および IgA 減少	細菌感染	さまざま	分化障害, ヘルパー機能の成熟遅延

遺伝子解析. ⑤末梢血中のB細胞数(CD20 陽性, CD19 陽性)は1%未満, 骨髄中のpro B細胞増加, pre B細胞は少数存在する.

治療

静注用免疫グロブリンによる補充療法で血清IgG値を500 mg/dl以上に保つ.

予後

気道感染が十分予防されないと, 進行性の気管支拡張症を生じ呼吸不全で死亡する. 補充療法を行っていてもエコーウイルスによる慢性脳炎を発症することがある. まれに悪性腫瘍が発症する.

B IgA 欠損症

定義・分類

[IgA 単独欠損症]

血清IgAが5 mg/dl以下でIgG, IgMの異常を示さないものである. 血清中IgA, 分泌型IgAのどちらか, あるいは両方が欠損する.

[IgA・IgG サブクラス欠損症]

IgA 欠損症にIgG サブクラス, 特にIgG₂やIgG₄などの欠損を合併するもの.

成因

表面(Sm)IgA 保有B細胞はSmIgM/IgDを保有し未熟な段階でとどまっていることにより, SmIgA 保有B細胞自身が原因である分化障害, あるいはIgA 特異的ヘルパーT細胞の機能低下などが考えられている. 続発性として, 薬剤(抗てんかん薬), ウイルス感染症, 自己免疫疾患, リンパ系悪性腫瘍などがあり, 病因は多彩である.

病態生理

IgA は分泌型IgA として, 消化管・気道などの外界と接する局所免疫を担当するため, 約半数で感染症が問題になる. また成因の根底にある免疫調節障害により, 自己免疫疾患・アレルギー疾患の合併, 分泌型IgA が防御している組織における悪性腫瘍の発症の報告がある.

症状

[感染症]

反復性呼吸器感染を起こしやすいが, 無症状である場合も多い. そのほか, 反復性大腸炎, 慢性下痢などが報告されている.

[アレルギー疾患]

局所免疫の障害により過剰な抗原が侵入し, アトピー性免疫反応を呈する. 喘息, じんま疹, ア

レルギー性鼻炎などが報告されている.

[自己免疫疾患]

[悪性腫瘍]

胃がん, 大腸がん, 肺がん, 子宮がんなど分泌型IgA が防御している組織における腫瘍の発症, また悪性リンパ腫発症の報告もみられる.

診断

血清IgA が5 mg/dl 未満であれば本症と診断し, さらに分泌型IgA, IgG・IgM, IgG サブクラス, 合併症の有無などを調べ診断する.

治療・予後

対症療法のみで, IgA の補充療法は行われないう. γ -グロブリン製剤投与や輸血などにより, IgA に対するIgG 抗体が産生されると, ショックを起こすことが知られている. 感染に対し γ -グロブリン製剤を使用する際は, IgA がほとんど含有されない製剤を選択し注意して使用する. 予後は一般に良好である.

C IgG サブクラス欠損症

ヒトIgG は, 4つのサブクラスに分類され(表12-5), サブクラス間には, 構造上の違いだけでなく, 感染防御機構にサブクラス特異性がある. 原因は不明であるが, 免疫系の未熟性に起因するものや一部にH鎖恒常領域遺伝子(CH)の変異・部分欠失の報告がある.

症状

臨床症状としては, 反復する副鼻腔炎, 気管支炎, 肺炎, 中耳炎, 髄膜炎, 敗血症が特徴的である. 細菌, 特に肺炎球菌やインフルエンザ菌の多糖体抗原に対する抗体はIgG₂に含まれることが多く, IgG₂ 欠乏症は, 肺炎球菌やインフルエンザ菌による反復気道感染の主要な原因である.

診断

小児のIgG サブクラス欠乏症は, 同年齢の平均値-2SD 未満で診断する.

治療

免疫グロブリン療法が有効である.

D 分類不能型免疫不全症

common variable immunodeficiency (CVID)

定義

分類不能な抗体不全を示す原発性免疫不全症の総称で単一の疾患ではない. ほかの原発性免疫不