

表 12-5 血清の IgG サブクラスの基準値

年齢(月)	IgG <sub>1</sub>		IgG <sub>2</sub>		IgG <sub>3</sub>		IgG <sub>4</sub>	
	平均 (mg/dl)	範囲	平均 (mg/dl)	範囲	平均 (mg/dl)	範囲	平均 (mg/dl)	範囲
臍帯血	877.6	528.4~1,457.6	362.3	173.5~756.7	50.4	19.4~131.2	23.5	3.9~140.9
0~1	476.2	281.7~804.3	203.8	111.3~373.3	25.2	6.9~92.1	9.6	2.2~41.2
2~3	277.3	159.1~483.4	100.3	34.5~291.8	23.1	6.3~83.8	2.4	0.3~22.0
4~6	261.1	136.9~497.8	82.1	42.3~159.6	29.8	8.3~107.5	1.8	0.3~10.0
7~11	440.8	234.0~830.6	106.7	50.8~224.0	42.2	18.7~95.4	2.2	0.3~16.5
12~23	489.4	291.8~820.7	130.8	62.2~275.1	40.5	15.4~106.8	4.0	0.2~76.2
24~47	610.5	390.2~955.2	130.8	58.5~292.1	33.6	11.4~98.8	9.6	1.2~76.7
48~71	709.7	390.5~1,289.8	201.6	106.4~381.9	34.3	12.8~92.5	13.3	2.7~66.3
72~95	778.7	476.2~1,233.3	202.8	110.4~412.5	39.3	9.3~146.6	12.1	2.3~83.3
96~119	724.3	401.8~1,305.4	260.7	147.7~459.9	38.2	10.9~134.1	14.8	2.4~89.5
120~143	738.6	496.2~1,009.5	308.9	190.3~501.7	40.3	11.4~142.4	16.3	2.6~104.0
144~167	750.3	438.3~1,284.3	334.6	190.7~587.1	38.0	13.6~106.4	19.0	3.0~122.4
168~191	684.1	411.1~1,138.4	256.4	181.5~700.0	39.7	13.1~120.2	15.3	1.6~143.2

範囲: mean ± 1.96 SD (logarithm)

(Hayashibara H. et al: Normal levels of IgG subclass in childhood determined by a sensitive ELISA. Acta Paediatr Jpn35: 113-117, 1993)

全症を除外することによって診断される。各 Ig アイソタイプの低下の型と程度はさまざまで、血清 IgG 値の低下を中心に IgM, IgA の低下が種々の程度にみられる。特異抗体産生は低下ないし欠如している。

**病態**

B 細胞の欠陥による低  $\gamma$ -グロブリン血症を主病態とするが B 細胞の欠陥部位は単一ではなく、また T 細胞に異常がみられる場合もある。

**症状**

主症状は、免疫不全状態のために生ずる易感染性である。気道感染(上気道炎、肺炎)、中耳炎、副鼻腔炎などの頻度が高く、また結膜炎、髄膜炎、敗血症、皮膚化膿症などもみられる。反復する気道感染の結果、気管支拡張症がみられることもある。起因菌としては、グラム陽性球菌(ブドウ球菌、肺炎球菌・髄膜炎菌など)やインフルエンザ菌などが主体である。消化器症状として、難治性下痢、吸収不全などを、また関節症状を認めることがある。表在リンパ節や扁桃腺の大きさは B 細胞の障害の程度により種々である。

**診断**

CVID の診断を下すためには、少なくとも WHO 分類のほかの原発性免疫不全症を除外しなければならない。

**治療**

$\gamma$ -グロブリン置換療法の適応である。

**E 乳児一過性低  $\gamma$ -グロブリン血症**

乳幼児期に一過性の血清免疫グロブリン(Ig)欠乏を主徴とする原発性免疫不全症である。生後 3~6 か月時には生理的な低  $\gamma$ -グロブリンの状態となる(図 12-5)が、本症では Ig 産生量の増加が著明に遅滞し、このために低  $\gamma$ -グロブリン血症が生じると考えられている。幼児期後半ごろには自然治癒する。

生後 6 か月以降に肺炎球菌、インフルエンザ桿菌、黄色ブドウ球菌などの細菌感染による反復する急性中耳炎、気管支炎、肺炎、慢性副鼻腔炎などの気道感染が主体となる。多くの症例で血清 IgG 値は 250 mg/dl 未満に欠乏し、一部の患児にはヘルパー T 細胞機能の成熟遅延が見出されている。反復感染を繰り返す症例では静注用免疫グロブリン製剤による一時的な置換療法の適応となる。

**3 その他の明確に定義された免疫不全症(表 12-6)**

特徴的な臨床症状を呈する疾患が含まれ、原発免疫不全症の約 20% を占める。代表的な 4 疾患を詳述する。

表 12-6 その他の明確に定義された免疫不全症

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. Wiskott-Aldrich 症候群	進行性 に減少	正常	IgM 減少, 特に抗多糖 類抗体減少, しばしば IgA および IgE 増加	血小板減少, 小血小板, 湿疹, リンパ腫, 自己免 疫疾患	XL	WAS 変異
2. DNA 修復の欠陥 a) ataxia-telangiectasia	進行性 に減少	正常	しばしば IgA, IgE, IgG サブクラス減少, 単量 体 IgM 増加, 抗体はさ まざまな程度に減少	小脳失調, 毛細血管拡 張, $\alpha$ -フェトプロテイン 増加, リンパ細網系そ の他の悪性腫瘍, 放射線 感受性亢進	AR	ATM 変異 染色体不安定性
b) ataxia-telangiectasia-like 症候群	進行性 に減少	正常	しばしば IgA, IgE, IgG サブクラス減少, 単量 体 IgM 増加, 抗体はさ まざまな程度に減少	中等度の失調, 放射線感 受性高度に亢進	AR	MRE11 変異
c) Nijmegen(切断)症候群	進行性 減少	正常	しばしば IgA, IgE, IgG サブクラス減少, 単量 体 IgM 増加, 抗体はさ まざまな程度に減少	小頭症, 鳥様顔貌, リン パ腫, イオン化放射線感 受性, 染色体不安定性	AR	NBS1 (Nibrin) 変 異
d) Bloom 症候群	正常	正常	減少	染色体不安定性, 骨髓不 全, 白血病, リンパ腫, 低身長, 鳥様顔貌, 日光 過敏性, 毛細血管拡張	AR	BLM の変異
3. 胸腺の欠損 a) DiGeorge anomaly	減少/ 正常	正常	正常/減少	副甲状腺機能低下, 動脈 円錐幹奇形, 顔貌異常, ある患者では 22q11- pter または 10p の部分 モノソミー	de novo defect or AD	90% 隣接遺伝子 異常による 一部に TBX1 変 異
4. immuno-osseous dysplasia a) 軟骨毛髪低形成症	減少/ 正常	正常	正常	四肢短縮小人症, me- taphyseal dysostosis, 毛 髪異常, 貧血, 好中球減 少	AR	RMRP 変異
b) Schimke 症候群	減少	正常	正常	低身長, spondyloepiphy- seal dysplasia, IUGR, 腎症		SMARCAL1 変異
5. 高 IgE 症候群(HIES) a) Job 症候群	正常	正常	IgE 上昇	反復性皮膚感染, 湿疹, 顔貌異常, 歯牙放出異 常, 関節過伸展	AD de novo	STAT3 変異
b) マイコバクテリア・ウイ ルス感染を伴う AR HIES	正常	正常	IgE 上昇	細胞内寄生性細菌, ウイ ルス, 真菌に易感染性, 骨格・結合組織の異常な し	AR	TYK2 変異
c) ウイルス感染と CNS 血 管炎・出血を伴う AR HIES	正常	正常	IgE 上昇	細胞内寄生性細菌, ウイ ルス, 真菌に易感染性, CNS 血管炎, 出血, 骨 格・結合組織の異常なし	AR	不明
6. 慢性皮膚粘膜カンジダ症	正常	正常	正常	慢性皮膚粘膜カンジダ	AD, AR	不明
7. 免疫不全を伴う肝静脈閉塞 症	正常	正常	減少	肝静脈閉塞症, ニューモ シスチス肺炎, 血小板減 少, 肝脾腫	AR	SP110 変異
8. Hoyerall-Hreidarsson 症候群	進行性 に減少	進行性 に減少	さまざま	IUGR, 小頭症, 汎血球 減少	XL	Dyskerin 変異

AD: 常染色体優性遺伝.

## A Wiskott-Aldrich 症候群 (WAS)

### 定義

血小板減少, 湿疹, 易感染性を三主徴とする原発性免疫不全症である。

### 成因

伴性劣性遺伝型式をとる WAS が大部分を占め, WAS 遺伝子の異常により生じる。伴性劣性遺伝形式をとり, 小型血小板性血小板減少のみを呈する X 連鎖性血小板減少症 X-linked thrombocytopenia (XLT) も同じ WAS 遺伝子異常症である。常染色体遺伝の WAS は原因不明である。

### 病態生理

WAS 遺伝子産物である WAS 蛋白は, 主に細胞質に存在し, 細胞骨格へのシグナル伝達とその制御に関与する可能性が考えられている。

### 症状

#### [血小板減少症]

出生直後・早期からみられ, 血便・皮下出血などの出血症状を呈する。

#### [難治性の湿疹]

#### [易感染性]

呼吸器・皮膚・消化管感染症が多く, 髄膜炎・敗血症もみられる。細菌(特に肺炎球菌), 真菌, ウイルス感染が重症化・遷延する。

#### [合併症]

- ①自己免疫疾患: 自己免疫性溶血性貧血・腎炎・血管炎・関節炎・炎症性腸疾患の合併が報告されている。
- ②悪性腫瘍: ほとんどが悪性リンパ腫である。WAS 遺伝子異常症では, (1) 小型血小板性血小板減少は共通症状で, (2) 湿疹, (3) 易感染性の程度, (4) 悪性腫瘍・自己免疫疾患の合併の有無により臨床スコアが提唱されている。スコア 1~2 は XLT, 3~4 は WAS, 5 は悪性腫瘍・自己免疫疾患の合併を呈するものとする。

### 診断

#### [血小板検査]

全例で血小板減少がみられ, かつ小型である。骨髓検査では巨核球数は正常である。

#### [免疫検査]

- ①T 細胞機能: T 細胞数減少, T 細胞機能低下が進行性にみられる。
- ②免疫グロブリン: IgM 低下, IgA・IgE 上昇。

- ③特異抗体産生: 多糖体抗原に対する抗体反応の低下が進行性にみられる。そのため同種血球凝集素価, 肺炎球菌抗体価は低値である。

#### [特異検査]

- ①フローサイトメータによる細胞内 WAS 蛋白の検出: 末梢血単核球を用いて行う。
- ②WAS 遺伝子の変異解析
- ③WAS 蛋白のウエスタンブロット法による検出

### 治療

根治療法は, 造血幹細胞移植, 特に骨髄移植である。摘脾は感染の危険を増加させるためあまり行われぬが, 出血傾向のコントロールとして有効である。

### 予後

死因は乳幼児期の出血・感染がほとんどである。長期生存例では自己免疫疾患, リンパ網内系悪性腫瘍の合併が高頻度となる。

## B 毛細血管拡張性運動失調症 ataxia-telangiectasia (AT)

### 定義

ATM 遺伝子の異常による, 常染色体劣性の疾患である。小脳失調, 眼球結膜と皮膚の毛細血管拡張, 免疫不全による易感染性, 悪性腫瘍の合併などを主症状とする。Louis-Bar 症候群とも呼ばれる。

### 成因

ATM 遺伝子変異による。

### 病態生理

責任遺伝子は PI-3 キナーゼファミリーに属し, ほかの生物の細胞周期チェックポイント遺伝子と相同性の高い部分を有する。ATM 蛋白は, 細胞周期制御, DNA 修復に関与すると考えられている。患者細胞は放射線高感受性, 細胞周期の異常, 染色体脆弱性を認める。

### 症状

#### [神経症状]

幼児期に進行性の小脳失調, 時に錐体外路症状で発症することが多い。進行性であり, MRI にて小脳虫部の著明な萎縮, 組織学的に小脳皮質 Purkinje 細胞の著しい脱落を認める。

#### [眼球結膜・皮膚の毛細血管拡張]

神経症状出現の後, 3~6 歳で出現してくる(図 12-8)。



図 12-8 毛細血管拡張性運動失調症  
眼球結膜の毛細血管拡張。

#### [易感染性]

肺炎、気管支炎、気管支拡張症などの呼吸器感染が多い。病原体は細菌とウイルスが多い。

#### [悪性腫瘍の合併]

原発性免疫不全症の中では AT に最も高率にみられる。女性保因者の乳がん発生率も高い。

#### 診断

##### [検査所見]

- ①免疫検査：末梢血 T 細胞数の減少と機能低下、血清 IgA・IgE、時に IgG<sub>2</sub>・IgG<sub>4</sub> の欠損。
- ②血清 α-フェトプロテイン (AFP) の上昇
- ③放射線照射による患者細胞の DNA 修復障害
- ④染色体脆弱性：染色体切断や転座が高頻度に認められることより、染色体切断症候群とされている。

##### [ATM 蛋白のイムノプロット解析]

##### [ATM 遺伝子解析]

#### 治療

根治的な治療法はない。

#### 予後

反復気道感染による気管支拡張症、呼吸不全と悪性腫瘍の合併が予後を決定する。

## C DiGeorge 症候群

#### 定義

胸腺の低または無形成による T 細胞不全、副

甲状腺の低または無形成による低 Ca 血症、心・大血管系の異常、顔貌異常を伴う原発性免疫不全症である。

#### 成因

内因として 22 番染色体 (22q11.2) の部分欠失、10 番染色体 (10p) の部分欠失、外因として催奇因子 (アルコール、カフェイン) など複数の原因による発生過程の障害が考えられている。

#### 病態生理

内因・外因による発生過程の障害により、第 1・2 鰓弓から発生する上下顎・外耳・鼻隆起、第 3・4・6 鰓弓から発生する胸腺・副甲状腺、大動脈・肺動脈などに異常を生じる。

#### 症状

##### [胸腺無・低形成]

細胞性免疫不全の程度によって完全型・部分型に分けられる。感染症としては口内カンジダ症、下痢、副鼻腔炎、肺炎、髄膜炎、敗血症などが報告されている。部分型では、易感染性は年齢とともに軽快傾向を示す場合がある。

##### [特異な顔貌]

眼間開離、眼裂斜下、耳介変形、小顎症、上口唇の人中短絡、鼻根部扁平。

##### [心血管系の異常]

右側大動脈弓、大動脈弓離断、総動脈幹遺残、Fallot 四徴などが高頻度。

##### [副甲状腺の欠如]

新生児テタニーを初発症状とする場合がある。

#### 診断

##### [症状]

上記の 4 つの主要症状中 3 つ以上あるものを DiGeorge 症候群と診断する。

##### [検査所見]

新生児期の胸部 X 線写真・CT により胸腺低形成、血液検査で T 細胞減少・T 細胞機能低下。

##### [FISH (fluorescence in situ hybridization) 法]

22q11.2 の欠失は大部分の症例で見出されるが、必要条件ではない。

#### 治療

完全欠損型では、胸腺移植・骨髄移植。

#### 予後

免疫不全の程度、心血管奇形の重症度に依存する。

NOI  
X

#### やってはいけないこと

毛細血管拡張性運動失調症患者への大量の放射線照射や抗がん薬投与は禁忌。

**D** 高 IgE 症候群**定義**

慢性皮膚炎，黄色ブドウ球菌を主とする細菌の反復感染症(皮膚，肺)，歯牙萌出・骨の異常，特有な顔貌，血清 IgE 値高値を主徴とする原発性免疫不全症候群である。常染色体優性遺伝形式をとる **STAT3 異常症**が多いが，常染色体劣性遺伝形式をとる型もある。

**診断****[主要項目]**

①血清 IgE の著増(特に黄色ブドウ球菌・カンジダ特異的 IgE が高値)，②乳幼児期にはじまる慢性皮膚炎，③小児期早期にはじまる反復性重症気道感染症。

**[参考条項]**

寒冷膿瘍，pneumatocele，慢性カンジダ感染症，そのほか粗な顔貌，骨の異常(易骨折性)，日和見感染などがみられる。好中球走化能の低下は不定である。

**治療**

特異的な治療法は確立されていない。ST (SMX/TMP) 合剤，抗真菌薬の有効性が報告されている。悪性腫瘍の合併にも注意が必要である。

**4** 免疫調節異常の疾患(表 12-7)**A** Chédiak-Higashi 症候群

(⇒535 ページも参照)

**定義**

白血球原形質のペルオキシダーゼ陽性巨大顆粒，部分白子症，易感染性を特徴とする原発性免疫不全症である。

**成因**

**CHSI** 遺伝子異常による常染色体劣性遺伝の疾患である。

**病態生理**

**CHSI** 蛋白は細胞内蛋白輸送の調節に関与し，その異常により細胞原形質に巨大顆粒(図 12-9)が形成され，かつ殺菌性蛋白質・溶菌酵素の食胞内放出が障害されていると推定される。

**症状****[易感染性]**

好中球機能不全症(粘着能，走化能，殺菌能の低下)と NK 細胞活性低下。

**[部分的白子症]**

メラノソームの成熟異常による白子症(皮膚，毛髪，網膜，虹彩)を特徴とする(図 12-10)。

**[神経症状]**

運動失調，感覚障害，精神症状。

**[増悪期 accelerated phase]**

大部分の患者が **VAHS**(ウイルス関連血球貪食症候群)様の病態(発熱，肝脾腫，リンパ節腫脹，汎血球減少)を呈し死亡する。

**診断**

臨床症状，検査所見(巨大顆粒が白血球，メラニン細胞，神経細胞，筋細胞などの細胞でみられる)から，診断は容易である。**CHSI** 遺伝子解析で確定する。

**治療**

免疫不全の根治療法として，骨髄移植がある。増悪期に対しては，**VAHS**と同様の治療を行う。

**予後**

多くが感染症，**VAHS**様増悪で死亡する。

**5** 食細胞の数・機能・両方の先天性障害(表 12-8)

食細胞，特に好中球の遺伝的異常により，細菌感染を反復する。原発性免疫不全症の約 15% を占める。代表的な 2 疾患を挙げる。

**A** 慢性肉芽腫症

chronic granulomatous disease (CGD)

**定義**

食細胞の細胞内殺菌機構の障害により反復・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 シトクローム *b* 遺伝子変異，常染色体劣性型では p22 シトクローム *b*，細胞質因子 p47，p67 の遺伝子変異により，活性酸素の産生に欠陥が生じて細胞内殺菌機構が障害されることにより発症する。

**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

免疫疾患

表 12-7 免疫調節異常

疾患	合併する所見	遺伝形式	病因に関する遺伝的欠陥
1. 白子症を伴う免疫不全症 a) Chédiak-Higashi 症候群	部分白子症, NK およびキラーT細胞活性低下, 巨大リソソーム, VAHS 様急性増悪	AR	CHS1 (LYST) 変異, リソソーム移動障害
b) Griscelli 症候群 2 型	部分白子症, NK およびキラーT細胞活性低下, 重症例では脳症	AR	RAB27A 変異
c) Hermansky-Pudlak syndrome 2 型	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 変異
2. 家族性血球貪食リンパ組織球増殖症 a) perforin 欠損症	発熱, 炎症, NK およびキラーT細胞活性低下	AR	PRF1 変異
b) Munc 欠損症	発熱, 炎症, NK およびキラーT細胞活性低下	AR	MUNC13D 変異
c) syntaxin 11 欠損症	発熱, 炎症, NK およびキラーT細胞活性低下	AR	STX11 変異
3. XLP (X 連鎖リンパ球増殖症候群) a) XLP1	EB ウイルス感染にて惹起される臨床的免疫学的所見, 肝炎, 再生不良性貧血, リンパ腫	XL	SH2D1A 変異
b) XLP2	EB ウイルス感染にて惹起される臨床的免疫学的所見, 肝炎, 血球貪食症候群, リンパ腫	XL	XIAP 変異
4. 自己免疫を伴う症候群 a) ALPS (自己免疫性リンパ球増殖症候群) i. CD95 (Fas) 欠損, ALPS type 1a	リンパ節腫脹, 脾腫, リンパ球アポトーシスの欠陥, 自己免疫性血球減少, リンパ腫発生リスクの増加	AR	TNFRSF6 変異
ii. CD95L (Fas リガンド) 欠損, ALPS type 1b	リンパ節腫脹, 脾腫, Fas リガンドを介するアポトーシスの欠陥, 自己免疫性血球減少, ループス	AR	TNFSF6 変異
iii. caspase 10 欠損, ALPS type 2a	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	AR	CASP10 変異
iv. caspase 8 欠損, ALPS type 2b	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	AR	CASP8 変異
v. activating N-Ras 欠損	リンパ節腫脹, 脾腫, 白血病・リンパ腫, リンパ球アポトーシスの欠陥	AD	NRAS 変異
b) APECED (autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dysplasia)	自己免疫性疾患, 特に副甲状腺, 副腎, その他の内分泌器官, カンジダ症, 外胚葉性ジストロフィー	AR	AIRE 変異
c) IPEX (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked)	自己免疫性下痢, 糖尿病, 甲状腺炎, 溶血性貧血, 血小板減少, 湿疹	XL	FOXP3 変異

触媒する酵素 (NADPH オキシダーゼ) は, 膜分画のシトクローム 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 結合蛋白から構成される. 4 つの phox 蛋白のうちの 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%).

**症状**

[典型例]

乳児期よりはじまる反復性・難治性の感染症である.

[初発症状]

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.

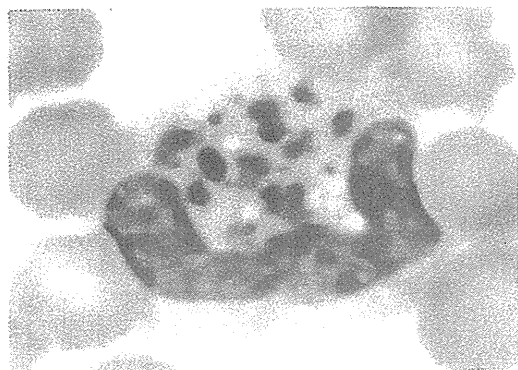


図 12-9 Chédiak-Higashi 症候群  
白血球原形質のペルオキシダーゼ陽性巨大顆粒。

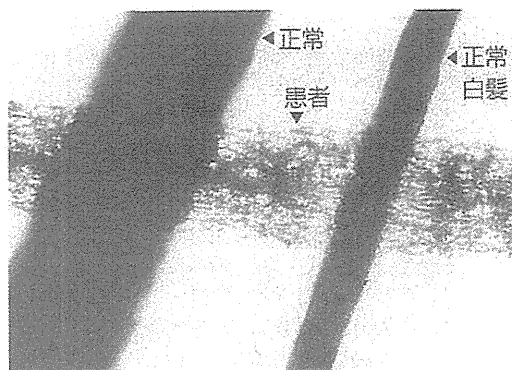


図 12-10 Chédiak-Higashi 症候群(毛髪)  
水平に走るのが患者毛髪, 左の上下斜めに走るのが正常黒髪, 右の上下斜めに走るのが正常白髪の中央の軸。

表 12-8 貪食細胞の数, 機能, もしくは双方の異常

疾患	合併する所見	遺伝形式	病因に關与する遺伝的欠陥
重症先天性好中球減少症	サブグループとして骨髓異形成症の合併 B/T 細胞減少 G-CSF 不応性好中球減少	AD	ELA2 変異 GFI1 変異 G-CSFR 変異
Kostmann 病		AD	HAX1 変異
周期性好中球減少症	ほかの白血球, 血小板の変動	AD	ELA2 変異
伴性好中球減少症/骨髓異形成症	—	XL	WASP 変異
P14 欠損症	好中球減少, 低γ-グロブリン血症, 部分白子症, 成長障害	AR	MBPAPIP 変異
白血球接着不全症 I 型	臍帯脱落遅延, 皮膚潰瘍, 歯周囲炎, 白血球増多	AR	ITGB2 変異
白血球接着不全症 II 型	白血球接着不全症 I 型の表現型に加えて hh-血液型および精神発達遅滞	AR	FUCT1 変異
白血球接着不全症 III 型	白血球接着不全症 I 型の表現型に加えて出血傾向	AR	Cal DAG-GEF1 変異
Rac2 欠損	創傷治癒遅滞, 白血球増多	AD	RAC2 変異
β-actin 欠損	精神発達遅滞, 低身長	AD	ACTB 変異
局在性若年性歯周囲炎	歯周囲炎のみ	AR	FPR1 変異
Papillon-Lefèvre 症候群	歯周囲炎, 手掌, 足蹠の角質過形成	AR	CTSC 変異
特殊顆粒欠損症	二分核の好中球	AR	C/EBPE 変異
Shwachman-Diamond 症候群	汎白血球減少, 膵臓外分泌不全, 軟骨異形成	AR	SBDS 変異
慢性肉芽腫症 (CGD)			
a) 伴性型 CGD	サブグループ: Mcleod 表現型	XL	CYBB (gp91phox) 変異
b) 常染色体型 CGDs		AR	CYBA (p22phox), NCF1 (p47phox), NCF2 (p67phox) の各変異
好中球 G-6PD 欠損	溶血性貧血	XL	G-6PD 変異 (NADPH 産生)
ミエロペルオキシダーゼ欠損	正常人にもみられることがある	AR	MPO 変異
IL-12 and IL-23 受容体欠損	マイコバクテリアとサルモネラに対する易感染性	AR	IL-12Rβ1 変異
IL-12p40 欠損	マイコバクテリアとサルモネラに対する易感染性	AR	IL-12 p40 変異
IFN-γ1 受容体欠損	マイコバクテリアとサルモネラに対する易感染性	AR, AD	IFN-γ R1 変異
IFN-γ2 受容体欠損	マイコバクテリアとサルモネラに対する易感染性	AR	IFN-γ R2 変異
STAT 1 欠損 (2 型あり)	マイコバクテリアとサルモネラおよびウイルスに対する易感染性	AR, AD	STAT1 変異

[起炎菌]

カタラーゼ陽性・H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 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. 細菌自体が産生する H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 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.

**NO** やってはいけないこと

慢性肉芽腫症児へのBCG接種は播種するので禁忌。

**診断**

## [食細胞活性酸素産生測定]

NBT 色素還元試験(患者で陰性), 化学発光(ケミルミネセンス)法, シトクローム c 還元法, フローサイトメータ法などがある。

## [病型診断]

フローサイトメータ法, ウエスタンブロット法, 遺伝子解析。

**治療**

## [予防投与]

ST 合剤, IFN- $\gamma$ 。

## [感染治療]

抗菌薬・抗真菌薬投与, 顆粒球輸注, 外科治療。

## [根治療法]

骨髄移植の成功例がある。遺伝子治療はいまだ実験段階。

**予後**

細菌・真菌感染で死亡し平均寿命は30歳前後である。

**B** 白血球接着不全症

leukocyte adhesion deficiency (LAD)

**定義**

白血球が炎症部位へ遊走していくためには, 白血球-血管内皮細胞間のローリングと粘着が重要であり, 粘着・ローリングに必要な分子の異常による接着障害を白血球接着不全症と呼ぶ。

**成因・分類**

## [白血球接着不全症 I 型]

接着に必要な  $\beta_2$  インテグリン(CD11/CD18)の先天的な欠損による接着障害。

## [白血球接着不全症 II 型]

$\beta_2$  インテグリンは正常で, ローリングに必要なセレクチン型接着分子のリガンドであるシアリルルイス型糖鎖に異常を認める接着障害。II型はきわめてまれであるので以降はI型のみ詳述する。

**病態生理**

接着に重要な  $\beta_2$  インテグリンは LFA-1 (CD11a/CD18), Mac-1 (CD11b/CD18), p150/95 (CD11c/CD18) と呼ばれる 3 分子から構

成される。共通の  $\beta$  鎖 (CD18) をもつため  $\beta$  鎖の異常があると,  $\beta_2$  インテグリンに含まれる 3 分子すべてが膜表面に発現しない。リンパ球, 好中球, 単球・マクロファージなどの白血球膜に存在する細胞接着性膜蛋白が欠損または減少することにより, 好中球, リンパ球, NK 細胞の機能が障害されて易感染性を呈する。

**臨床症状**

主な症状は臍帯脱落遅延, 非膿瘍形成の重症皮膚化膿症, 肺炎, 歯肉炎・歯周囲炎, 中耳炎, 創傷治癒の遅延などである。細菌(ブドウ球菌, 緑膿菌などが主体), 真菌感染を反復する。

**診断**

特徴的な臨床症状と検査所見(末梢白血球・好中球数の異常高値, 好中球機能(粘着能, 遊走能, 貪食能)の低下, 細胞傷害性 T 細胞活性・NK 細胞活性の低下)が有用。フローサイトメータで  $\beta_2$  インテグリン(LFA-1, Mac-1)の解析により確定診断を行う。

**治療**

根治療法は造血幹細胞移植。

**予後**

対症療法のみでは感染で死亡する。

**6** 自然免疫系の障害(表 12-9)

toll-like receptor (TLR3) やそのシグナルに関係する分子の異常 (IRAK4, UNC93B) が次々と明らかになってきている。

**7** 自己炎症性疾患(表 12-10)

周期性発熱症候群の中に家族性地中海熱, TRAPS (TNF-receptor-associated periodic syndrome), 高 IgD 症候群, NOMID (neonatal onset multisystem inflammatory disease) などがわが国でも診断されている。

**8** 補体欠損症(表 12-11)

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



表 12-9 自然免疫系の障害

疾患	合併する所見	遺伝形式	欠損遺伝子
無汗性外胚葉形成異常を伴う免疫不全症 (EDA-ID)	無汗性外胚葉形成異常+特異抗体欠損(多糖類に対する抗体不全)+種々の感染 (mycobacteria と化膿菌)	XL	NEMO
無汗性外胚葉形成異常を伴う免疫不全症 (EDA-ID)	無汗性外胚葉形成異常+T細胞不全+種々の感染	AD	IKBA
IL-1 receptor-associated kinase4 (IRAK4) 欠損	細菌感染症(化膿菌)	AR	IRAK4
WHIM(warts, hypogammaglobulinemia, infections, myelokathexis)症候群	低γ-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
疣贅状表皮異形成症	HPV(group B1)感染および皮膚がん	AR	EVER1, EVER2
単純ヘルペス脳炎	脳炎, 髄膜炎	AR	UNC93B1
単純ヘルペス脳炎	脳炎, 髄膜炎	AD	TLR3

表 12-10 自己炎症性疾患

疾患	合併する所見	遺伝形式	欠損遺伝子
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
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
hyper-IgD syndrome	周期性発熱, 白血球増多, IgD 高値	AR	MVK
Muckle-Wells syndrome *	じんま疹, 神経性難聴 (SNHL), アミロイドーシス	AD	CIAS1 (NLRP3)
familial cold autoinflammatory syndrome *	非癢痒性じんま疹, 関節炎, 悪寒, 発熱, 寒冷曝露後の白血球増多	AD	CIAS1
neonatal onset multisystem inflammatory disease (NOMID) または chronic infantile neurologic cutaneous articular syndrome (CINCA) *	新生児期発症の発熱を伴う発疹, 慢性髄膜炎, および関節症, IL-1 受容体アンタゴニスト (anakinra) 反応性の炎症	AD	CIAS1
pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, acne (PAPA) syndrome	破壊性関節炎, 炎症性皮疹, 筋炎	AD	PSTPIP1 (CD2BP1)
Blau 症候群	ブドウ膜炎, 肉芽腫性滑膜炎, 屈指症, 脳神経のニューロパチー, 30% に Crohn 病発症	AD	NOD2 (CARD15)
Majeed 症候群	慢性再発性多巣性骨髄炎, 輸血依存性貧血, 皮膚炎症性疾患	AR	LPIN2

\*これらの3疾患は同じ CIAS1 変異による。

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。
- ②C3 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, chemotactic 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。

④C1 インヒビター欠損症は, 常染色体優性遺伝形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

表 12-11 補体欠損症

疾患	合併する所見	遺伝形式	欠損遺伝子
C1q 欠損症	SLE 様症候群, リウマチ様疾患, 感染	AR	C1q
C1r 欠損症	SLE 様症候群, リウマチ様疾患, 感染	AR	C1r
C1s 欠損症	SLE 様症候群, 自己免疫疾患	AR	C1s
C4 欠損症	SLE 様症候群, リウマチ様疾患, 感染	AR	C4
C2 欠損症	SLE 様症候群, 血管炎, 多発性筋炎, 化膿性感染	AR	C2
C3 欠損症	反復性化膿性感染	AR	C3
C5 欠損症	ナイセリア感染, SLE	AR	C5
C6 欠損症	ナイセリア感染, SLE	AR	C6
C7 欠損症	ナイセリア感染, SLE, 血管炎	AR	C7
C8 $\alpha$ 欠損症	ナイセリア感染, SLE	AR	C8 $\alpha$
C8 $\beta$ 欠損症	ナイセリア感染, SLE	AR	C8 $\beta$
C9 欠損症	ナイセリア感染	AR	C9
C1 インヒビター欠損症	遺伝性血管神経浮腫	AD	C1
FactorI 欠損症	反復性化膿性感染	AR	Factor I
FactorH 欠損症	反復性化膿性感染	AR	Factor H
FactorD 欠損症	ナイセリア感染	AR	Factor D
Properdin 欠損症	ナイセリア感染	XL	Properdin
MBP 欠損症	化膿性感染, きわめて低頻度	AR	MBP
MASP2 欠損症	SLE 症候群, 化膿性感染	AR	MASP2
CR3 欠損症	表 12-8(⇒275 ページ)の白血球接着不全症 I 型を参照	AR	ITGB2
CD46 欠損症	腎炎, 非定型的 HUS	AD	MCP
CD59 欠損症	溶血性貧血, 血栓症	AR	CD59
夜間発作性血色素尿症	再発性溶血	X-linked 後天性	PIGA

C1r の多くは, C1s 欠損症を合併する。C8 $\alpha$  欠損症は常に C8 $\gamma$  欠損症を合併する。  
MBP : mannose binding protein, MASP-2 : MBP-associated serine protease 2.

使用される。予防にダナゾールが有効。

## G 続発性免疫不全症 secondary (acquired) immunodeficiency syndrome

続発性免疫不全症は、表 12-12 に示すように薬剤、放射線などの外因、あるいは栄養障害、悪性腫瘍、ウイルス感染などの疾病によって起こる。その病態は複雑であり、原発性免疫不全症のように明確ではない。代表的な疾患である後天性免疫不全症候群(AIDS)を詳述する。

### A 後天性免疫不全症候群 acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)

#### 定義

ヒト免疫不全ウイルス(HIV)が、母子感染あるいはそれ以外の経路により感染し、免疫能低下によるさまざまな日和見感染、臓器障害、悪性疾患、成長発達障害などを引き起こす疾患。

#### 原因

レトロウイルス科の Lentivirus に属する HIV による感染症で、HIV は遺伝子の相違により HIV-1 と HIV-2 に分類される。母子感染、性的接触または注射などの血液、精液を介して感染する。

#### 病態生理

HIV は、細胞表面抗原 CD4 およびケモカイン受容体(CXCR4 または CCR5)を介し、主に CD4<sup>+</sup>T 細胞または CD4<sup>+</sup>単球・マクロファージに感染する。HIV は CD4<sup>+</sup>T 細胞を死滅させることによって重篤な T 細胞機能不全を起こす。単球・マクロファージに関しては貪食能・走化能・サイトカイン産生能の低下が起こる。一方、抗体産生能は保たれむしろ多クローン性 B 細胞活性化のため抗体産生の増加がみられる。

#### 症状

HIV 感染から AIDS 発症までの経過は急性期、無症候期(リンパ節腫大のみ)、症候期(口腔内カンジダ症、帯状疱疹、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)など)、AIDS の 4 期に分けられる。

HIV 初感染 2~4 週後、非特異的な感冒様感染