

表 12-12 続発性免疫不全症の成因と主に冒される免疫能

成因	T細胞	抗体	好中球
I. 薬剤			
副腎皮質ステロイド	↓	(長期使用) ↓	機能 ↓
シクロスポリン	↓		
A・FK506	↓		
イムラン®(アザチオプリン)	↓	↓	↓
エンドキサン®(シクロホスファミド)	↓	↓	↓
抗腫瘍薬一般	↓	↓	↓
II. 感染			
ウイルス(HIV, 麻疹)	↓		↓
らい腫らい	↓		
原虫(トリパノゾーマ, マラリア)	↓		
真菌(重症)	↓		
結核(重症)	↓		
III. 腫瘍			
Hodgkin 病	↓		
骨髄腫		↓	
一般のがん	↓		
IV. 栄養障害			
蛋白エネルギー栄養障害	↓		機能 ↓
亜鉛欠乏症	↓	↓	機能 ↓
V. 腎疾患			
ネフローゼ	↓	↓	
慢性腎不全	↓		
VI. 外傷			
熱傷	機能 ↓	↓	機能 ↓
外科手術	機能 ↓		
VII. 代謝異常			
糖尿病	機能 ↓		機能 ↓

(矢田純一：医系免疫学改訂2版, p228, 中外医学社, 1991)

症状が出現するが多くは一過性である。急性期を過ぎると数年から数十年に及ぶ無症候期に入る。CD4⁺T細胞が著明に減少すると細胞性免疫不全が顕著となり、さまざまな感染症を併発する(症候期)。AIDS 指標疾患を発症したとき、AIDS 発症と定義する。主な疾患として、①真菌症(カンジダ症, クリプトコッカス症, ニューモシチス肺炎など), ②原虫症(トキソプラズマ脳症), ③細菌感染症(化膿性細菌感染症, サルモネラ菌

NO やってはいけないこと

AIDS 患者への BCG やポリオ生ワクチン接種は禁忌。

血症, 非結核性抗酸菌症), ④ウイルス感染症(サイトメガロウイルス感染症, 単純ヘルペスウイルス感染症, 進行性多巣性白質脳症), ⑤悪性腫瘍(悪性リンパ腫, Kaposi 肉腫など), ⑥その他(HIV 脳症, HIV 消耗性症候群, リンパ性間質性肺炎, 反復性肺炎)などが挙げられる。

診断

[HIV 抗体の検出]

スクリーニングは酵素抗体法, ゼラチン凝集法で, 確認試験は蛍光抗体法, ウエスタンブロット法で行われる。

[HIV 核酸の RT-PCR 法による検出・定量]

[免疫検査]

CD4⁺T細胞数, 細胞性免疫能。

治療

適切な抗レトロウイルス薬の組み合わせと量の選択, 日和見感染の予防, HIV の定量, 薬剤服薬状況の十分な評価により予後が改善した。

[抗 HIV 薬]

抗 HIV 薬の投与開始基準として, 小児では臨床症状の出現, CD4⁺T細胞数の減少, 血中ウイルス量が 10 万コピー/ml 以上の場合, 乳児では全例治療。

抗 HIV 療法の原則は, 早期から強力な多剤併用療法 highly active antiretroviral therapy (HAART) を継続的に行うことである。現在市販されている抗 HIV 薬は, ①逆転写酵素阻害薬の核酸誘導体系薬剤と非核酸誘導体系薬剤, ②プロテアーゼ阻害薬がある。HAART の実施に際しては副作用の軽減と良好な服薬状況の確保のための工夫が重要である。

[日和見感染対策]

ニューモシチス肺炎: ST 合剤の予防投与。

予後

完全な HIV の除去はできないが, HAART 療法により, 長期寛解を維持できるようになった。

今日の治療指針

私はこう治療している

監修 山口 徹 北原光夫
総編集 福井次矢 高木 誠 小室一成

TODAY'S
THERAPY 2014

医学書院

ノシン), d4T (スタブジン) などはミトコンドリアへの障害が大きく, 使用しない。

〔R〕処方例) 1) + 2) に 3) または 4) のいずれかを併用する。

〔逆転写酵素阻害薬 (NRTI)〕

- 1) レトロビルシロップ (ZDV) 480 mg/m² 分3 (保外)
- 2) エピビルシロップ [3TC (ラミブジン)] 8 mg/kg 分2 (保外)

〔非核酸系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI)〕

- 3) ストックリン錠 [EFV (エファビレンツ)] (新生児/乳児に対する投与は認められていない)

3歳以上の小児には, 体重10 kg以上15 kg未満: 200 mg, 15 kg以上20 kg未満: 250 mg, 20 kg以上25 kg未満: 300 mg, 25 kg以上32.5 kg未満: 350 mg, 32.5 kg以上40 kg未満: 400 mg, 40 kg以上: 600 mg 分1

〔プロテアーゼ阻害薬 (PI)〕

- 4) カレトラ内用液 [LPV (ロピナビル) 80 mg + RTV (リトナビル) 20 mg/mL] (修正在胎期間42週未満かつ生後14日未満では毒性が高く禁忌)

乳児 (14日以上12か月未満): LPVで300 mg/m² 1日2回 [EFV, NVP (ネビラピン), FPV (ホスアンプレナビル), NFV (ネルフィナビル) との併用は勧められない]

小児 (12か月以上18歳以下): LPVで230 mg/m² 1日2回 (最大量400 mg 1日2回). NVP, EFV, FPV, NFVを併用する場合は, LPV換算で300 mg/m² 1日2回 (最大量600 mg 1日2回)

PIとNNRTIを比較すると, NNRTIは服用のコンプライアンスを上げることが期待できるが, 定期的に服用しないと耐性を生じやすい。

⑤ 日和見感染予防

1. ニューモシスチス肺炎の予防 児のCD4数が200/μL未満以下の場合, またはCD4の割合が15%未満の場合, ニューモシスチス肺炎に対するST合剤の予防投与を考慮する。

〔R〕処方例)

バクタ配合顆粒 [TMP (トリメトプリム) 80 mg + SMZ (スルファメトキサゾール) 400 mg] TMP量として5 mg/kg 分1 週3日 (3投4休) 回

2. 非結核性抗酸菌の予防 児のCD4数が50/μL未満の場合, 非結核性抗酸菌 (*Mycobacterium avium* complex: MAC) に対するマクロライド系

抗菌薬の予防を考慮する。

〔R〕処方例)

クラリスドライシロップ (10%) 15 mg/kg (成分量として) 分1回

原発性免疫不全症候群

primary immunodeficiency syndrome

原 寿郎 九州大学大学院教授・成長発達医学分野

病態と診断

① 病態

原発性免疫不全症候群は, 遺伝的要因によって生じる免疫機構の異常を特徴とする疾患群で, 200以上の異なった病型が知られている。易感染性, 反復感染, 感染症の重症化・遷延, 日和見感染, 発癌などを主な特徴とするが, 種々の自己免疫疾患, アレルギーなどの免疫調節障害を呈することもある。現在, ①複合免疫不全症, ②抗体不全症, ③明確に定義された免疫不全症, ④免疫調節異常症, ⑤食細胞異常, 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。

② 診断

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。それに加え免疫不全を疑う10の徴候に注意する [PIDJ (日本原発性免疫不全症データベース) ホームページ <http://pidj.rcai.riken.jp>]. 出生歴 (臍帯脱落遅延), 家族歴 (血族結婚), 既往歴 (麻疹, 風疹, 水痘などの経過), 予防接種歴 (生ワクチン後の経過), 診察所見を参考に鑑別診断を挙げ, 血液検査 (血算, CRP, 一般生化学, 免疫グロブリン, 補体), 特殊検査, 遺伝子解析などで診断する。

治療方針

原発性免疫不全症候群は, 前述のように多くの病型が知られているので, 個々の疾患, 症例に応じた治療が必要である。生活指導, 感染予防が主体で, 疾患によっては根治療法がある。

① 生活指導

一般的, 特定の疾患の注意点, 感染対策, 禁煙教育などの生活指導は重要である。予防接種についても疾患によって注意が必要であるので, 厚生労働省研究班で作成した「患者・家族のための原発性免疫不全症候群疾患概説書」(PIDJ ホームページから印刷可能) を参照していただきたい。

② 感染予防

1. γグロブリン補充療法 対象疾患は無/低γグロ

ブリン血症を呈する原発性免疫不全症である。静注用 γ グロブリン製剤に含まれるIgGの生体内での半減期は約3週で、 γ グロブリン補充療法は3-4週ごとに200-600 mg/kgの点滴静注が行われる。血清IgGのトラフ値(投与直前の値)を500 mg/dL以上に保つことが重要で、症例ごとに投与量・投与期間を設定する。定期的補充は気管支拡張症、脳炎を防ぐ観点から重要であり、補充していても感染が多いときはトラフ値を上げる。皮下注による γ グロブリン補充はトラフ値を上げられるなどの長所がある。

〔処方例〕 6歳, 20 kg, X連鎖無 γ グロブリン血症の場合。

献血ヴェノグロブリンIH注(2,500 mg) 1回
7.5 g 3時間で点滴静注 4週間ごと

2. 抗菌薬予防投与

a. ST合剤の投与 T細胞系の欠陥がある症例ではニューモシス肺炎予防を目的として、また食細胞機能の欠陥がある症例では細菌感染予防を目的としてバクタ配合顆粒またはバクタ配合錠 0.05-0.1 g/kg(製剤量として)が投与される。

〔処方例〕 慢性肉芽腫症(CGD), 体重20 kg, 体表面積0.8 m²の場合。

バクタ配合顆粒または配合錠 1g(製剤量として) 分2 朝, 夕 回

b. 抗真菌薬 重篤なT細胞系の欠陥がある場合やCGDには深部真菌感染を予防するためにイトリゾールカプセル(50 mg) 3-5 mg/kgを投与する。

〔処方例〕 CGD, 体重20 kg, 体表面積0.8 m²の場合。

イトリゾールカプセル(50 mg) 100 mg 分1 朝 回

3. サイトカイン投与 CGDやIFN- γ 経路の異常症に対してはIFN- γ , 好中球減少症に対しては顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)の投与によって感染症の頻度を減少させる。

a. CGDに対して

〔処方例〕

イムノマックス- γ 注 1回 25万単位/m² 週
1-3回 皮下注

b. 重症先天性好中球減少症に対して

〔処方例〕 下記のいずれかを用いる。

1) ノイトロジン注 1回 2 μ g/kg 1日1回 皮下注

2) グラン注 1回 10 μ g/kg 1日1回 皮下注

◎ 根治療法

1. 造血幹細胞移植 重症複合免疫不全症では、診

断後早期に造血幹細胞移植が必要である。PIDJのホームページに、①Wiskott-Aldrich(WAS)症候群治療ガイドライン、②慢性肉芽腫症に対する造血幹細胞移植ガイドライン、③X-SCIDおよびJak3欠損症に対する同種臍帯血移植療法ガイドラインが掲載されている。

2. 遺伝子治療 欧米ではアデノシンデアミナーゼ欠損症, X連鎖重症複合免疫不全症, CGD, WASなどで造血幹細胞を用いて実施されている。レトロウイルスベクターの使用で白血病の発生が報告され、レンチウイルスベクターもその安全性に関しては完全には解決されていない。

小児の気管支喘息

bronchial asthma in childhood

浜崎雄平 佐賀大学教授・小児科学

⊕ 治療のポイント

- ・ 正確に重症度を判定する。
- ・ 症状が完全にコントロールできる必要最小限の抗炎症薬を使用する。
- ・ コントロール状態に合わせたステップアップ、ステップダウンを行い、症状の完全コントロールを目指す。
- ・ 吸入手技の指導と確認を行う。
- ・ 「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン(JPGL 2012)」に準拠して治療を継続する。

病態と診断

小児の喘息は成人と同様に気道の慢性炎症が本態である。遺伝的なアトピー素因と、感染、喫煙、アレルギー曝露、大気汚染などの環境要因(誘発・増悪因子)との相互作用により発症・増悪すると考えられている。成人に比べて、小児では食物抗原(卵やミルク)やダニなどに対する特異的IgE抗体陽性の患者(アトピー喘息)の比率が高いことが特徴である。

喘息の主な症状である咳嗽、喘鳴、呼気延長、呼吸困難は、可逆的であるが反復する気道平滑筋収縮、粘液分泌亢進、粘膜下浮腫に起因する気流制限により生ずる。喘息発作を繰り返すことにより気道に慢性炎症が引き起こされ、活性化した好酸球、マスト細胞、リンパ球などの炎症細胞が浸潤する。これらの炎症の発現・進展にはTh2サイトカイン(IL-4, IL-5, IL-13)が重要な役割を果たしている。気道炎症が一定の期間持続すると気道過敏性を獲得し、小児においても基底膜下網状層の肥厚、平滑筋細胞の肥大・増殖、粘膜下腺過形成を特徴と

A 原発性免疫不全症とは？

原発性免疫不全症 primary immunodeficiency (PID)は、先天性 congenital の特定の遺伝子異常のために、免疫系の分子の数的・機能的欠損をきたし、それによって免疫系の機能に障害をもつ疾患群である。

免疫系の機能とは、一言でいうと、「自己と非自己を見極め、非自己を排除すること」である。非自己を外来からの病原微生物と考え、病原微生物を見極められない、あるいは排除できない場合、免疫不全状態である、ということが出来る。免疫不全症は「易感染性」を示すが、表 15-1 に示すように感染症の反復、重症化、難治化、遷延化、および日和見感染症への罹患の5つの特徴をもつ(表 15-1)。

また、非自己を変異した自己である悪性腫瘍と考えると、その排除にも支障が生じるようになる。そのため、免疫不全症患者では悪性腫瘍の罹患率が健常者より高かったり、早期に罹患したりすることが多い。

一方、自己の見極めに異常があり、敏感になりすぎてしまうと、自己を非自己と考え、自己に対する免疫反応を惹起することになり、自己免疫疾患の発症につながる。

また、本来は無害であり、病原体ではない非自己に対して過剰な免疫反応を生じると、アレルギー疾患や自己炎症性疾患の発症に至る。

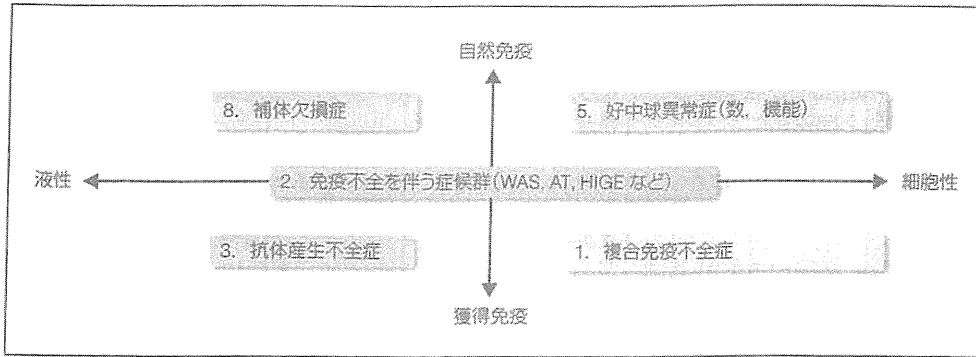
免疫系を、自然免疫、獲得免疫の軸と、細胞性免疫、液性免疫の軸に分けると、各構成細胞(好中球、T細胞、B細胞など)、機能分子(抗体、補体)の数的、量的異常は、古くから原発性免疫不全症として記載されている(図 15-1A: 古典的原発性免疫不全症)。一方、先天性の自己免疫疾患、などの免疫制御異常症、貪食細胞の中でもマクロファージの機能異常による非定結核性抗酸菌やBCGへの易感染性を示す疾患 mendelian susceptibility to mycobacterial disease (MSMD、→400頁)、Toll様レセプター(TLR)などの病原体を認識するレセプターのシグナル伝達に異常をきたす狭義の自然免疫不全症、周期性発熱や関節炎を特徴とする自己炎症性疾患、補体抑制因子の欠損による非典型溶血性尿毒症症候群などは、新しい免疫不全症として次第にその記載が増え、原因遺伝子も判明しつつある(図 15-1B)。

B 原発性免疫不全症の分類

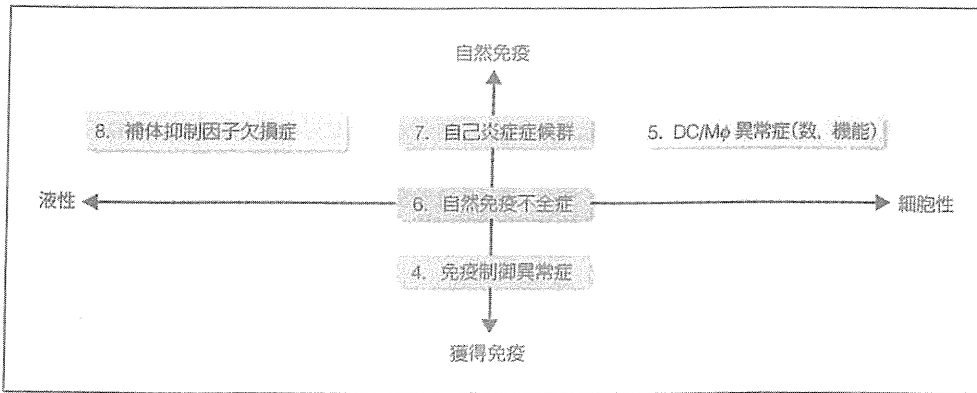
原発性免疫不全症の分類は、1970年に世界保健機関(WHO)の専門委員会から発表され、1999

表 15-1 易感染性を示す5つの徴候

キーワード	感染症のタイプ	例
1. 「繰り返す」	反復性感染症	繰り返す中耳炎・肺炎など
2. 「治りにくい」	難治性感染症	重症副鼻腔炎、皮膚化膿症など
3. 「長引く」「消えない」	遷延性・持続性感染症	アスペルギローマ、CMV、EBV持続感染など
4. 「要入院、致命的」	重症感染症	重症肺炎球菌感染症、水痘重症化など
5. 「普通じゃない病原体にかかる」	日和見感染症	ニューモシスチス肺炎、BCG骨髄炎など



A: 古典的原発性免疫不全症(数字は、表 15-2 の分類の大項目を示す)
 古典的原発性免疫不全症の多くは、細胞やタンパク質の欠損によるものであり、その記載は 50 年以上前にさかのぼる。



B: 新しい原発性免疫不全症(数字は、表 15-2 の分類の大項目を示す)
 新しい原発性免疫不全症の中には、免疫制御異常症、補体抑制因子欠損症、自己炎症症候群のように、易感染を伴わない疾患も含まれる。また、主に単一の病原体に易感染を示す。自然免疫不全症、DC(樹状細胞)/Mφ(マクロファージ)異常症も含まれる。

図 15-1 原発性免疫不全症の分類

15
 原発性免疫不全

年からは国際免疫学会連合(IUIS)の専門家委員会
 で 2 年ごとに改訂され、その間に原因遺伝子が
 同定されたり、新しい記載がなされた疾患が追加
 されている。表 15-2 に示すように、その障害細胞、
 分子などにより大きく 8 つに分類される。

乳児期に致死的である一群を重症複合免疫不全症
 severe combined immunodeficiency(SCID)と呼
 ぶ(→NOTE)。

C 複合免疫不全症(付録 2A)

特異的液性免疫、すなわち抗体の産生には T
 細胞の存在が不可欠であるため、T 細胞の数的、
 機能的異常をきたす場合、細胞性免疫不全と抗体
 産生不全を生じる。そのため、T 細胞の数的、機
 能的不全症を複合免疫不全症(CID)と呼ぶ。中
 でも、重篤な複合免疫不全をきたし、無治療の場合、

NOTE 重症複合免疫不全症(SCID)診断基準

2 歳以下で、経胎盤的母由来 T 細胞の生着、あるいは、
 CD3⁺T 細胞が 20%以下、リンパ球数 3,000/μL 以下で、
 IL2RG, IL7R, JAK3, RAG1, RAG2, ADA 遺伝子変異を合併
 している患者: ADA(アデノシンデアミナーゼ)活性が対
 照の 2%以下の場合、ADA 欠損症である。マイトジェン
 に対する刺激反応は通常、対照の 10%以下である。

表 15-2 原発性免疫不全症の分類のまとめ

主に障害される免疫系

分類	英語名	代表的な疾患	自然免疫が獲得免疫か	細胞性免疫が液性免疫か
1 複合免疫不全症	combined immunodeficiencies	重症複合免疫不全症(SCID), オーメン Omenn 症候群	獲得免疫	両方
2 免疫不全を伴う症候群	well-defined syndromes with immunodeficiency	ウィスコット・オールドリッチ Wiskott-Aldrich 症候群(WAS), 毛細血管拡張性運動失調症(AT), ティジョージ DiGeorge 症候群, 高 IgE 症候群	両方	両方
3 抗体産生不全症	predominantly antibody deficiencies	X連鎖無 γ グロブリン血症(XLA), 分類不能型免疫不全症(CVID), X連鎖高 IgM 症候群(XHIGM)	獲得免疫	液性免疫
4 免疫制御異常症	diseases of immune dysregulation	チェディアック・東 Chediak-Higashi 症候群, 家族性血球貪食リンパ組織球増多症候群(FHL), 自己免疫性リンパ増殖症候群(ALPS)	獲得免疫	両方
5 食細胞の数, 機能の異常症	congenital defects of phagocyte number, function, or both	重症先天性好中球減少症(SCN), 白血球接着異常症(LAD), 慢性肉芽腫症(CGD), メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症(MSMD)	自然免疫	細胞性免疫
6 自然免疫不全症	defects in innate immunity	免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症(EDA-ID), IRAK4 欠損症, 遺伝性単純ヘルペス脳炎, 慢性粘膜皮膚カンジダ症(CMCD)	自然免疫	両方
7 自己炎症性疾患	autoinflammatory disorders	家族性地中海熱, 高 IgD 症候群, 乳児慢性神経皮膚関節症候群(CINCA), TNF レセプター関連周期性症候群(TRAPS), 早期発症型炎症性腸疾患(IBD)	自然免疫	両方
8 補体欠損症	complement deficiencies	C1q 欠損症, C3 欠損症, C9 欠損症, 遺伝性血管神経性浮腫(HAE), factor H 欠損症, 発作性夜間血色素尿症(PNH)	自然免疫	液性免疫

A 重症複合免疫不全症の病型

SCID は, その障害部位によっていくつかの病型に分けることができる(図 15-2). 通常最も患者数の多いのは, X連鎖性 SCID(XSCID)と呼ばれる γ c 欠損症である.

1 ● γ c シグナル伝達の障害

IL2RG 遺伝子は *IL-2*, *-4*, *-7*, *-9*, *-15*, *-21* に共通する γ 鎖(γ c 鎖)をコードしており, γ c 欠損症では, *IL-7* シグナル異常により T 細胞の発生が, *IL-15* シグナル異常により NK 細胞の発生がみられず, B 細胞陽性型($T-B^+NK^-$)の表現型をとる. γ c の下流分子である *JAK3* 遺伝子異常の場合は, 常染色体劣性の遺伝形式をとるが, 表現型は γ c 欠損症と同じである. また, *IL-7* レセプター α 鎖をコードする *IL7R*, および *STAT5b* 遺伝子の異常の場合は, T 細胞のみを欠損し, $T-B^+NK^+$ の表現型をとる.

2 ● V(D)J 再構成の障害

次に患者数の多いのは, V(D)J 再構成の異常のため B 細胞欠損型($T-B^-NK^+$)の表現型をとる遺伝子異常の一群で, *RAG-1/2*, アルテミス, セルヌノス, *DNA-PKcs*, *LIG4* の異常症がその中に含まれる(V(D)J 組換えに関与する酵素→96 頁参照). 遺伝子変異によっては, 酵素活性などの分子機能が若干残存することで, T 細胞が残存し, 乳児期以降に複合免疫不全症として診断される例や, オリゴクローナルな T 細胞, B 細胞の活性化によるオーメン Omenn 症候群(発熱, 紅皮症, リンパ節腫脹, 肝脾腫, 好酸球増多症)を呈する場合もある.

3 ● アポトーシス異常と DNA 複製障害

細網異形成症は, 好中球系細胞とリンパ球系細胞の両方の異常をきたし, 最重症の SCID の病型をとる. アポトーシスの抑制にかかわる分子である *AK2* の遺伝子異常によることが示されている

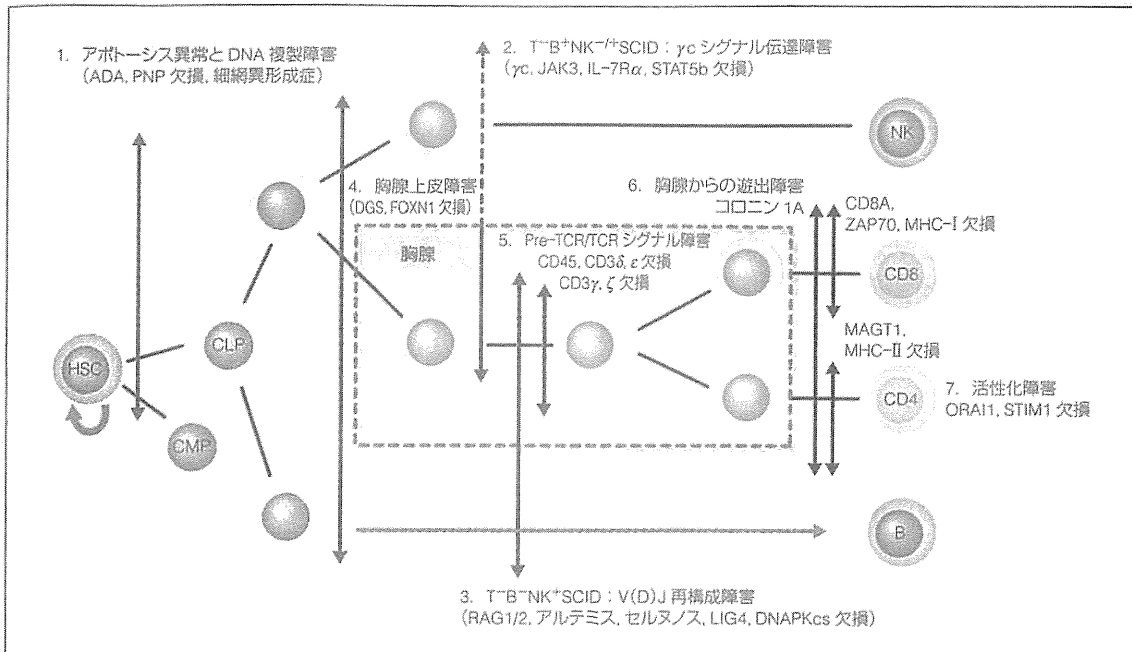


図 15-2 T細胞の分化と複合免疫不全症の障害部位

造血幹細胞(HSC)からのT細胞を中心としたリンパ球の分化とその障害による複合免疫不全症について図に示す。矢印は遺伝子異常による分化障害を示し、大きく7つの異常に分けられる。各々の疾患、遺伝子異常については、付録2Aおよび本文を参照。CMP：ミエロイド系前駆細胞 common myeloid progenitor, CLP：リンパ球系前駆細胞 common lymphoid progenitor。

が、その機序は明らかではない。感音性難聴を伴うのが特徴である。

また、アデノシンデアミナーゼ(ADA)、プリンヌクレオシドホスホリラーゼ(PNP)の異常により毒性物質の蓄積に伴うDNAの複製障害が生じ、分裂の減少するT細胞を中心に、B、NKも含むリンパ球減少による免疫不全を示す。

4 ● 主にT細胞のみに異常をきたす免疫不全

T細胞レセプター、プレT細胞レセプターの構成成分や、シグナル伝達分子に異常をきたすと、T細胞のみに異常をきたす複合免疫不全となる。CD3γ/ε/δ/ζ, CD8, CD45分子の異常に伴うのがその例である。

最近では、Ca⁺⁺チャンネル(Orail, STIM1)や、Mg⁺⁺チャンネル(MAGT1)異常によるT細胞活性化障害によるSCID/CIDの報告もみられる。

また、胸腺上皮細胞の発生障害もT細胞の発生障害に繋がるため、SCID/CIDの表現型をとる。ディジョージ DiGeorge 症候群(→NOTE)や、ヌードマウスと同じFoxN1遺伝子異常がその例であ

る(胸腺発生と転写因子→152頁参照)。主要組織適合抗原(MHC)クラスI分子の異常はCD8 T細胞の、クラスII分子の異常はCD4 T細胞の減少につな

NOTE ディジョージ症候群 診断基準

完全型

CD3⁺T細胞欠損(<50/μL)を認め、下記の①～③のすべてを認める場合

- ①胸腺無形成症：CD45RA⁺CD62L⁺CD3⁺胸腺移出T細胞 recent thymic emigrants<50/μLあるいは、TREC* <100コピー/10万T細胞

*T cell receptor excision circle：胸腺でTCR再構成が行われる際に生じる環状DNA。T細胞集団におけるTREC定量により、胸腺のTリンパ球産生能を評価できる

- ②副甲状腺機能低下症に伴う低カルシウム血症
- ③先天性心疾患(総動脈幹遺残症、ファロー四徴症、大動脈弓離断症、など)

不完全型

3歳までにCD3⁺T細胞減少(<500/μLあるいは<1,500/μL)を認め、下記のうち2つ以上の組み合わせを認める場合

- 先天性心疾患
- 低カルシウム血症
- 22q11.2の染色体欠失

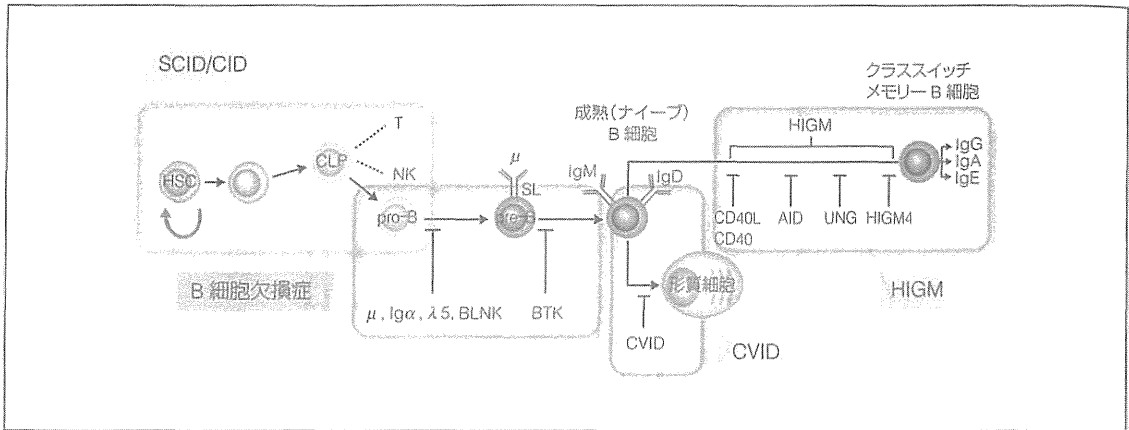


図 15-3 B 細胞の分化と抗体産生不全症の障害部位

造血幹細胞(HSC)からのB細胞を中心としたリンパ球の分化と、抗体産生不全症における遺伝子異常による分化障害部位について示す。各々の疾患、遺伝子異常については、付録2Cおよび本文を参照。CLP：リンパ球系前駆細胞 common lymphoid progenitor。SCID：重症複合免疫不全症。CID：複合免疫不全症。CVID：分類不能型免疫不全症。HIGM：高IgM症候群。

がり、SCID/CIDの表現型を呈する。

B 重症複合免疫不全症でみられる感染症

SCID/CID患者に感染する病原体としては、Th1機能の低下によるマクロファージ活性化障害とキラーT細胞機能低下に伴う日和見感染が代表的である。空気中を浮遊するニューモシスチス・イロヴェチ *Pneumocystis jiroveci*、アスペルギルスなどによる肺炎、BCG、非結核性抗酸菌の播種性感染、粘膜に常在するカンジダによる鰐口瘡、サイトメガロウイルスによる肺炎や肝炎、網膜炎、ロタウイルス、アデノウイルスによる腸炎などが、その例として挙げられる。また、抗体産生不全を伴うため、抗体産生不全症でみられる感染症(オプソニン化障害による反復性中耳炎、肛門周囲膿瘍などの細菌感染症、細菌、ウイルスによる髄膜炎、など)もみられる。

C 重症複合免疫不全症の治療

典型的なSCIDでは1年以内に致死の感染症により死亡する可能性が高いため、根治治療である造血幹細胞移植(骨髄移植、末梢血幹細胞移植、臍帯血移植のいずれか)の絶対適応である。ドナーとしては、HLA一致同胞、あるいは非血縁者(骨髄バンク、臍帯血バンク)が用いられる。海外では、親のHLA半合致骨髄からCD34陽性造血幹細胞を選択、あるいはT細胞を除去し、移植する方

法も用いられている。また、 γ c欠損症あるいはADA欠損症の場合には、HLA一致ドナーが見つからない症例で、重症感染症に罹患し、同種移植を受けるのが危険と考えられる場合、自家造血幹細胞に対して、レトロウイルスあるいはレンチウイルスベクターを用いて正常遺伝子を導入する遺伝子治療が、海外(フランス、イギリス、アメリカ、イタリア)では臨床研究として行われている。

診断後、上記の根治療法を行うまでの間、感染症の予防、治療のための抗菌薬、抗ウイルス薬の投与、真菌予防のためのヘパフィルターによるクリーンルームでの管理、 γ グロブリン製剤による免疫グロブリンの補充療法を行う。ADA欠損症では酵素補充療法を行う。

D 抗体産生不全症(付録2B)

A 抗体産生不全症の病型

B細胞の発生異常、機能異常により、抗体産生不全をきたすが、その障害部位により、B細胞欠損症、高IgM症候群 hyper-IgM syndrome(HIGM)、分類不能型抗体産生不全症 common variable immunodeficiency(CVID)(→398頁NOTE)に大きく分けられる(図15-3)。

1 ● B 細胞欠損症

B 細胞欠損症は、プレ B 細胞レセプターのシグナル伝達にかかわる分子の異常により、骨髄プレ B 細胞の発生障害をきたし、それにより末梢血 B 細胞の欠損と免疫グロブリンの低下を示す疾患の一群である。X 連鎖性無 γ グロブリン血症 X-linked agammaglobulinemia (XLA) (⇒NOTE) は *BTK* 遺伝子変異による疾患で、その中で最も多い。その他に、IgM 定常領域 (μ 鎖) をコードする *IGHM*、代替軽鎖の 1 つである $\lambda 5$ 、B 細胞レセプターと複合体を形成し、シグナル伝達に関わる *Ig α* 、*Ig β* 、細胞内シグナル伝達分子である *BLNK* が、B 細胞欠損症の原因遺伝子として同定されている (プレ B 細胞への分化⇒169 頁参照)。

2 ● 高 IgM 症候群

HIGM は、免疫グロブリンのクラススイッチ障害により、IgM、IgD 産生は可能であるが、IgG、IgA、IgE の産生ができない疾患である。「高」IgM 症候群と呼ばれるが、IgM 正常値の例も少なくないので注意が必要である。

CD40LG 遺伝子は X 染色体上にあり、X 連鎖性 HIGM (XHIGM) の原因遺伝子である (⇒NOTE)。CD40L は活性化したヘルパー T 細胞上に発現し、B 細胞上の CD40 に結合することでクラススイッチを誘導する。また、樹状細胞、マクロファージに働き、その活性化を誘導したり、寄生虫に感染した胆管上皮細胞などに働き、アポトーシスを誘導する。したがって、その欠損では、

クラススイッチ障害に起因する抗体産生不全に伴う感染症に加え、ウイルス、真菌、原虫などに対する日和見感染もみられ、予後不良の理由となっている。CD40 欠損症は極めて稀だが、CD40L 欠損と同様の表現型をとる。

AID は CD40 とサイトカインの刺激により、成熟 B 細胞にて発現が誘導されるシチジン脱アミノ化酵素である (クラススイッチ⇒101 頁参照)。特定のサイトカイン刺激により、IgM と特定のクラスの定常領域の 5' 側のスイッチ領域が転写され、クロマチンがオープンになる。スイッチ領域のゲノム DNA のシチジンが AID により脱アミノ化されウリジンになる。ウリジンの塩基であるウラシルは UNG (ウラシル DNA グリコシラーゼ) により取り除かれる。UNG により生じた無塩基部位を認識するエンドヌクレアーゼにより DNA 二重鎖の切断が生じる。IgM スイッチ領域と IgG、IgA、IgE スイッチ領域との間で DNA 二重鎖切断が修復されるとクラススイッチが成立する。DNA 二重鎖切断の修復には、非相同末端結合 non-homologous end joining (NHEJ) 修復にかかわる分子が携わる。これらの分子は、免疫系以外でも働いているため、その障害は臓器発生異

NOTE X 連鎖性無 γ グロブリン血症 (XLA) 診断基準

CD19⁺B 細胞 < 2% の男性で、以下のうち 1 つを認めるもの

- *BTK* 遺伝子変異
 - 好中球、単球における *BTK* mRNA 欠損 (ノーザンブロットによる)
 - 単球、血小板における *BTK* タンパク質欠損
 - 母方のいとこ、叔父、おいに CD19⁺B 細胞 < 2% の患者がいること
- あるいは、以下の 4 項目すべてを満たすもの
- 反復性細菌感染症を 5 歳までに認める
 - 血清 IgG、IgA、IgM が年齢正常値の -2SD 以下
 - 同種血球凝集素欠損、あるいは、ワクチンに対する反応不良
 - 他の低 γ グロブリン血症の原因が除外できている

NOTE X 連鎖性高 IgM 症候群 (XHIGM) 診断基準

男児で、血清 IgG が年齢正常値の -2SD 以下であり、次のうち 1 つを認めるもの

- *CD40LG* 遺伝子に変異を認める
- 母方のいとこ、叔父、おいに XHIGM と診断された患者がいる

あるいは、男児で、血清 IgG が年齢正常値の -2SD 以下であり、以下の①~④の 4 項目すべてを満たすもの

- ① T 細胞数正常であり、PHA などのマイトジェンに対する T 細胞増殖反応が正常である
- ② B 細胞数が正常か増多しているが、抗原特異的な IgG が認められない
- ③ 以下のうち 1 つ以上の感染症、合併症を認める
 - 5 歳未満での反復性細菌感染症
 - 1 歳未満でのニューモシスチス肺炎
 - 好中球減少症
 - クリプトスポリジウム下痢症
 - 硬化性胆管炎
 - パルボウイルスによる再生不良性貧血
- ④ 活性化 CD4⁺T 細胞上の CD40L 発現の欠損 (可溶性 CD40 あるいは CD40L 抗体を用いる)

[注意] 「高」IgM 症候群ではあるが、IgM は低値、正常値、高値のいずれもとらる。