

常による奇形や神経障害, V(D)J再構成異常による SCID/CID を呈しうる。

3 ● 分類不能型抗体産生不全症

CVID(⇒NOTE)は, B細胞を末梢血中に認める抗体産生不全症で, 通常 IgM は低値であり, さらに IgG, IgA ともに低値を示す。メモリーB細胞, 抗体産生細胞(形質細胞)の分化障害によると考えられ, *in vitro* で末梢血やB細胞を CD40 と IL-4 などのサイトカインで刺激した場合, クラススイッチし, Ig 産生は可能なことが多い。

発症年齢のピークは小児期(6歳前後)と成人期(20歳代)にみられる。原因遺伝子はごく少数の例で判明している。B細胞の活性化(CD19, CD20, CD81), および CD40L を介さないクラススイッチを誘導する分子(TACI, BAFFR, ICOS)がその原因として同定されている。TACI 遺伝子変異をもつ患者の家族には, IgA 欠損症(⇒NOTE)を認める場合もある。

B 抗体産生不全症の治療

ここまで述べた抗体産生不全症に対しては, 免疫グロブリン製剤の経静脈的補充療法 intravenous immunoglobulin substitution (IVIG) が有効であり, 投与直前値が 700 mg/dL を超えるように定期的に補充される。欧米では, 在宅でも可能な皮下注射による補充療法 subcutaneous immunoglobulin substitution (SCIG) も行われている。

NOTE 分類不能型抗体産生不全症(CVID)診断基準

【疾患概念】 記憶B細胞あるいは形質細胞への分化障害による低γグロブリン血症のため, 易感染性を呈する先天性免疫不全症候群。

- ① IgG 低値(年齢を考慮し 2SD 以下)
- ② IgM が IgA, あるいは両者が低値(年齢を考慮し 2SD 以下)
- ③ 2歳以降の発症
- ④ 末梢血 B細胞 > 1.0%
- ⑤ CD27 陽性記憶B細胞への分化異常: 記憶B細胞/全B細胞 < 10%
- ⑥ 形質細胞への分化異常
- ⑦ T細胞増殖能正常
- ⑧ 既知の免疫不全症, 悪性腫瘍, 化学療法, 感染症に伴う二次性免疫不全症ではないもの

【CVIDの原因遺伝子として同定されているもの】 ICOS, TACI, BAFFR, CD19, CD81

E 免疫制御異常症(付録2C)

免疫系は自己と非自己の認識を行い, 自己に対しては免疫寛容を誘導することで, 自己を攻撃しないようにしている。免疫寛容には, 胸腺でのT細胞の教育による中枢性と, 制御性T細胞と Fas を用いた末梢性があるが, それぞれの機能不全により免疫系の制御異常が生じる。

A 中枢性免疫寛容の異常

転写因子 AIRE は胸腺上皮細胞における自己抗原発現による T細胞教育により, 中枢性免疫寛容に寄与しているが, その遺伝子異常により APS-1(1型多腺性自己免疫性内分泌疾患)を呈する(自己免疫疾患の遺伝因子⇒367頁参照)。自己免疫性内分泌疾患と慢性皮膚粘膜カンジダ症 chronic mucocutaneous candidiasis disease (CMCD) がその症状であるが, APS-1 では, IL-17, IL-23 に対する自己抗体により, 局所免疫を担う Th17 の機能不全を生じることがその原因であることが明らかにされている。

B 末梢性免疫寛容の異常

末梢性の免疫寛容の破綻は, 制御性T細胞の発生を司る転写因子 FOXP3 の変異による IPEX 症候群 (immune dysregulation polyendocrinopathy enteropathy, X-linked syndrome, 自己免疫疾患の遺伝因子⇒367頁参照) でみられる。また, 自己反応性のリンパ球は, Fas-FasL を介したアポトーシスにより死滅するが, この経路の異常 (Fas, FasL, CASP8, CASP10, FADD 遺伝子異常) である自己免疫性リンパ増殖症候群 autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) では, 自己免疫疾患(特に自己免疫性血球減少)と肝脾

NOTE IgA 欠損症診断基準

4歳以上であり, IgA が 7mg/dL 以下(あるいは-2SD 以下)だが, IgG, IgM が正常値を示し, 他の低γグロブリン血症が否定されているもの (ワクチンに対する IgG 抗体産生能は正常である)

IgA 欠損症は, 通常上気道炎の頻度増加, アレルギー, 自己免疫疾患を起こしうる。多くの IgA 欠損症患者は無症状であるが, 一部には, 持続感染, 反復感染をきたす例があり, CVID に移行する例も存在する (TACI 異常症など)。

腫、リンパ節腫脹がみられる。この症候群は、胚細胞変異での報告が多いが、Fasの体細胞変異でもALPSがみられることがわかっている。また、同様の症状を呈する疾患として、N-Rasの胚細胞変異、K-Rasの体細胞変異での報告もみられているが、こちらの疾患(Ras associated lymphoproliferative disease: RALD)では、CD4⁺CD8⁻T細胞の増加が必ずしも認められない点でALPSと異なっている。

C 細胞傷害分子の脱顆粒の異常

NK細胞、CD8 T細胞は、感染防御などの際にパーフォリン、グランザイムなどを含む顆粒を放出することで、感染細胞などを傷害する。したがって、脱顆粒の機構に異常があると、さらにT細胞などを活性化させるべく、マクロファージから、炎症性サイトカインが放出され続け、それにより、リンパ球がさらに活性化することで、発熱、毛細血管漏出症候群 capillary leak syndrome、肝脾腫、リンパ節腫脹、血球貪食症候群をきたすという悪循環に陥る。これが、家族性血球貪食リンパ組織球増多症候群 familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL)である。パーフォリン、*Munc13-4*、*Syntaxin 11*、*Munc18-2*がその原因遺伝子として同定されているが、原因不明の例も少なくない。また、チェディアック-東 Chédiak-Higashi 症候群 (*LYST* 遺伝子異常)、グリセリ Griscelli 症候群 2型 (*Rab27a* 遺伝子異常)、ヘルマンスキー・ブドラック Hermansky-Pudlak 症候群 2型 (*AP3* 遺伝子異常)は、メラニン細胞でも脱顆粒にかかわる分子の異常であるため、部分白子症を合併する。

D リンパ増殖症候群

NKT細胞の欠失を伴うリンパ増殖症候群であるX連鎖性リンパ増殖症候群 X-linked lymphoproliferative (XLP) syndrome は、*SAP*、*XIAP* 遺伝子の異常による疾患である。EBウイルスによる伝染性単核症の重症化などの日和見感染と、異常γグロブリン血症(低あるいは高γグロブリン血症)、リンパ節腫脹、肝脾腫を認め、汎血球減少をきたす例もある。詳細なメカニズムは、まだ明らかではない。

E 免疫制御異常症の治療

以上の疾患では、免疫抑制薬、ステロイドホルモンを用いた炎症反応、免疫反応の抑制と、必要に応じてIVIGによる治療を行い、根治療法としては造血幹細胞移植が行われる。

F 貪食細胞異常症(付録2D)

貪食細胞には、大きく分けて好中球などの顆粒球と単球・マクロファージがあり、疾患分類もそれに沿って行われている。

A 好中球の減少症・機能異常

1 ● 重症先天性好中球減少症

顆粒球のうち、好中球の減少症は免疫不全として認識される。重症先天性好中球減少症 severe congenital neutropenia (SCN)のうち、最も多いのは好中球エラスターゼ(*ELA2/ELANE*)の異常症である。常染色体優性遺伝あるいは*de novo*の片アレル変異で発症する。初発症状として、新生児期の細菌感染症や臍帯脱落遅延、肛門周囲膿瘍や皮下膿瘍、中耳炎がみられる。変異部位によっては軽症型の周期性好中球減少症となる。約3週間隔で好中球減少症を生じ、それによって細菌感染症をきたす。

SCNは、最初の報告例からコストマン Kostmann 症候群とも呼ばれてきたが、その原因遺伝子は*HAXI*であることが判明した。*HAXI* 遺伝子異常をもつ場合、神経病変(てんかん、精神運動発達遅滞、発達障害など)を合併する例が多いこともわかった。*HAXI*は、ミトコンドリアの機能に関係しており、その異常により、発生中の細胞にアポトーシスが起きやすくなるために種々の症状が生じると考えられている。

その他少数例のSCN患者で原因遺伝子がいくつか同定されている。

B 好中球・マクロファージの機能異常

1 ● 白血球接着異常症 1型

好中球機能には大きく、遊走能、貪食能、殺菌能があり、どの機能異常によっても免疫不全症をきたす。遊走能異常としては、接着因子である

15

原発性免疫不全

$\beta 2$ インテグリンの異常により生じる白血球接着異常症1型が知られている。接着能の異常のため末梢血白血球数は増多するが、主に細菌への易感染性を示す。その他の類縁疾患では、多系統の臓器に影響が出るため、多彩な合併症がみられる。

2 ● 慢性肉芽腫症

貪食能単独の異常は知られていない。好中球、マクロファージにおける殺菌には、活性酸素産生複合体が用いられており、それぞれの分子異常により免疫不全症である慢性肉芽腫症(⇒NOTE)をきたす。慢性肉芽腫症では、好中球機能低下による細菌感染症とマクロファージ機能低下による真菌感染、抗酸菌感染と、殺菌が不十分なことによる炎症反応の持続に伴う炎症性腸疾患、肉芽腫形成などがみられる。反応性に免疫グロブリンの増多がよくみられる。予防、治療には抗菌薬が用いられるが、根治療法としては骨髄移植が行われる。遺伝子治療も海外では臨床研究として行われており、国内でも計画されている。

マクロファージの機能異常は抗酸菌をはじめとする細胞内寄生菌(サルモネラ、リステリアなど)に対する易感染性を示し、メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症 mendelian susceptibility to mycobacterial disease (MSMD) と呼ばれる。IFN γ とそのレセプター、およびその下流の STAT1、あるいは IL-12 とそのレセプターに異常があると、細胞内寄生菌に対しては十分な殺菌ができず、持続感染症、あるいは重症感染症をきたすが、その他の病原体には易感染性を示さない。

NOTE 慢性肉芽腫症診断基準

NBT (nitrogen blue test) にて異常値を示す。あるいは、活性化好中球でコントロールの5%以下の活性酸素産生を示し、下記のうち1つを満たすもの

- *gp91*, *p22*, *p47*, *p67* 遺伝子のいずれかの遺伝子変異
- 上記のいずれかの遺伝子の mRNA 発現の欠損(ノーザンプロットによる)
- 母方のいとこ、叔父、おいに NBT テスト異常あるいは活性酸素産生異常
- 黄色ブドウ球菌、セラチア、カンジダまたはアスペルギルスによる深部感染症(肝臓、直腸周囲、肺、リンパ節、骨髄)
- 呼吸器系、消化器系、非尿生殖系のびまん性肉芽腫
- 肝脾腫、リンパ節腫脹を伴う発育不全

G マクロファージ、樹状細胞の欠損症

マクロファージ、樹状細胞が欠損する疾患も MSMD と同様の症状をきたす。転写因子 IRF8 はヘテロ変異の場合、骨髄球系樹状細胞 myeloid dendritic cell (mDC) の欠損をきたし、MSMD を呈するが、ホモ変異では形質細胞様樹状細胞 plasmacytoid dendritic cell (pDC)、単球の欠損も合併し、カンジダへの易感染性や骨髄増殖症候群をきたすことが報告されている。また GATA2 のヘテロ変異では、mDC、pDC に加え、単球、組織マクロファージ、B細胞、NK細胞も欠損し、半数程度の症例では骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病を発症する。MSMD に加え、ウイルスに対する易感染性を呈するのが特徴である。エンベルガー Emberger 症候群(骨髄異形成を伴う原発性リンパ浮腫)を呈する例もあり、易感染性を示さず、骨髄異形成・白血病を呈する症例も報告されている。

G 自然免疫不全症(付録2E)

貪食細胞は、細胞性の自然免疫を、補体は体液性の自然免疫を担い、病原体に対する即時の非特異的な防御を担っているが、病原体やその構成成分を直接認識するレセプター(TLR など)とそのシグナル伝達の異常、および局所免疫を担うヘルパー T細胞の一群である Th17 の異常により、炎症反応を十分に惹起できず、比較的限られた病原体に対する易感染性を呈することが知られるようになった。これらの疾患が自然免疫不全症に分類される。

A パターン認識レセプターのシグナル伝達の異常

1 ● TLR1, 2, 4, 5, 6 経路の異常

TLR1, 2, 4, 5, 6 に共通するシグナル伝達分子である *MyD88* および *IRAK4* の異常により、肺炎球菌、緑膿菌などの化膿菌に対する易感染性を示し、致命的髄膜炎、敗血症をきたしうる(TLRによる認識⇒63頁参照)。しかし、8歳以降は比較的感染症への罹患が減ってくる。このことから、自然免疫系が幼少期により必須であり、獲得免疫

系の発達により補完されていくことがわかる。さらに下流の NEMO, I κ B α の異常では, 外胚葉の形成にかかわる EDA レセプターのシグナルも障害されるため, 円錐菌, 毛髪減少, 発汗低下によるうつ熱, 爪の異形成, 部分白子症などの外胚葉形成不全による症状も認める。

2 ● TLR3 経路の異常

細胞内病原体由来の二重鎖 RNA のレセプターである TLR3, およびその下流の分子である UNC93B1, TRAF3, TRIF, TBK1 の異常により, 単純ヘルペス脳炎(HSE)に罹患しやすくなる。これは, TLR3 経路の異常により, 神経細胞特異的に単純ヘルペスウイルス(HSV)を認識することができなくなり, 神経細胞での IFN α/β の分泌が不良となるため, 増殖を抑えられなくなることによる。他の細胞では, 側副経路の存在のため, 播種性 HSV 感染症にならないとされる。

3 ● Dectin-1 経路の異常

真菌を認識する Dectin-1 の下流分子である CARD9 の異常により真菌に対する易感染性を呈する。

B Th17 の異常

Th17 が分泌する IL-17 は, 炎症性サイトカインである, IL-1, IL-6, TNF α などの分泌や IL-8 などのケモカインの分泌を促し, 好中球の遊走を含む炎症を皮膚, 粘膜局所で惹起するサイトカインである。そのため IL-17F とそのレセプターである IL-17R の異常により, 皮膚粘膜表面の常在菌であるカンジダに対する易感染性を示す CMCD をきたす。また, STAT3 の異常による高 IgE 症候群(後述)では, Th17 の発生の障害がみられるが, 皮膚粘膜のカンジダに対する易感染性を示すことで知られている。STAT1 は, STAT3 の活性化を抑えるため, その恒常的活性化により Th17 の発生が阻害され, やはり CMCD の原因となることが報告されている。

C ケモカインレセプターの異常

ケモカインレセプターである CXCR4 の変異は, 好中球, B 細胞の遊走を阻害し, 好中球減少, 低 γ グロブリン血症をきたす WHIM 症候群(いば

warts, 低 γ グロブリン血症 hypogammaglobulinemia, 感染 infection, 骨髄性細胞貯留 myelokathexis) を呈する。WHIM 症候群では HPV に対する易感染性を呈するが, EVER1/2 の異常では, 表皮側の異常により HPV に対する易感染性が生じ, 疣贅状表皮異形成症となる。

H 自己炎症性疾患(付録 2F)

自己炎症性疾患は, 病原体の存在なしに, 炎症反応が周期的あるいは持続的に起きる疾患群であり, 比較的新しい疾患概念であるが, 疾患としての記載は 100 年以上前に遡る。自己炎症性疾患は, インフラマソーム関連とそれ以外の大きく 2 つに分類されている(自己炎症症候群→344 頁参照)。

インフラマソーム(NLR によるインフラマソーム活性化→67 頁参照)は, 病原体あるいは細胞内外のストレスによって生じる物質を認識するパターン認識レセプターと, 炎症性サイトカイン前駆体を活性化させる酵素を含むタンパク質複合体である。

パターン認識レセプターであるクリオピリン cryopyrin をコードする *NLRP3* 遺伝子の異常は, その程度により 3 種類の疾患の原因となる。最重症は, 新生児期発症型多臓器炎症疾患 neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID) または慢性乳児神経皮膚関節症候群 chronic infantile neurological cutaneous articular syndrome (CINCA 症候群, →345 頁参照) と呼ばれる。乳児期からの不明熱と持続性髄膜炎に皮膚症状を合併する症候群である。マックル・ウェルズ Muckle-Wells 症候群(→345 頁参照)は, 神経性難聴, 持続する炎症によるアミロイドの沈着によるアミロイドーシスがみられる。皮膚症状としては, 慢性蕁麻疹様発疹がみられる。主に皮膚症状のみみられる家族性寒冷蕁麻疹も *NLRP3* 遺伝子変異による疾患である。クリオピリンは, ピリンを介して, カスパーゼ 1 を活性化し, IL-1 などの炎症性サイトカインの産生を誘導する。このピリンをコードする *MEFV* 遺伝子の変異による疾患が, 家族性地中海熱である。ピリンの産生減少はインフラマソームの恒常的活性化につながる。また, 高 IgD 症候群の原因はコレステロールの代謝にかかわるメバロン酸キナーゼ(MVK, →346 頁参

照)であることが明らかになっているが、その機序は明らかではない。

TNF α レセプター、IL-1 レセプター、IL-10、IL-10Rの変異や、シグナル伝達物質の変異によっても、インフラマソームを介さない自己炎症性疾患(若年性関節リウマチや炎症性腸疾患類似)が生じる。

治療には、コルヒチン、抗ヒスタミン薬の他、IL-1 レセプター阻害薬、TNF α 阻害薬などが用いられている。

I 補体欠損症(付録 2G)

補体の主な働きは、古典経路、第二経路、あるいはレクチン経路を介して、膜侵襲複合体 membrane attack complex(MAC)によりグラム陰性桿菌を溶菌させることにある(補体⇒77頁参照)。そのため、各成分(C1～C9)の欠損により、グラム陰性桿菌、特に髄膜炎菌への易感染性をきたす。また、補体の活性化成分はオプソニン化にかかわり、好中球によるグラム陽性球菌の貪食を助ける役割もしているため、グラム陽性球菌への易感染性も生じうる。さらに、補体抑制成分は、補体の過度な活性化を抑える働きをしているため、その欠損により自己免疫様疾患(SLE 様疾患、糸球体腎炎、非典型溶血性尿毒症など)や遺伝性血管性浮腫(C1INH 異常症)をきたす。補体欠損症に対しては、髄膜炎菌ワクチンや抗菌薬の予防投薬が、遺伝性血管性浮腫に対しては、発作時に C1 イン

NOTE ウィスコット・オールドリッチ症候群診断基準

男性の先天性微小血小板性血小板減少症患者(血小板数 < 7万/ μ L)で、下記のうち、1つを認めるもの

- (1) WAS 遺伝子変異
- (2) リンパ球での WAS 遺伝子 mRNA の欠如(ノーザンブロットによる)
- (3) リンパ球における WASP タンパク質欠損
- (4) 母方いとこ、叔父、おおいに小型血小板性血小板減少症を認めるもの。

あるいは、下記のいずれかを合併するもの

- (1) 湿疹
- (2) 多種体抗原に対する抗体反応の欠如
- (3) 反復性細菌、真菌感染
- (4) 自己免疫性疾患
- (5) 悪性リンパ腫、白血病、脳腫瘍

ヒビター補充療法を用いる。

J 免疫不全を伴う症候群(付録 2H)

免疫不全症以外に特徴的な症状を呈する症候群がこのカテゴリーに分類される。

A ウィスコット・オールドリッチ症候群

ウィスコット・オールドリッチ Wiskott-Aldrich 症候群(WAS) (⇒NOTE)は、アクチン細胞骨格をコントロールし、多くの細胞内シグナル伝達分子の足場となる機能をもつ WASP をコードする WAS 遺伝子の異常による疾患である。WASP タンパク質は、造血幹細胞をはじめとする血球系の細胞でのみ発現している。WAS は、血小板減少、アトピー性皮膚炎用の難治性湿疹、免疫不全症を3主徴とし、悪性腫瘍、自己免疫性疾患の合併が多いことでも知られる。ただ、タンパク質を発現し、機能の低下をきたすような変異の場合、血小板減少のみ、あるいは、軽い湿疹、一過性の感染症にとどまる場合もあり、その場合、X連鎖性血小板減少症(XLT)と呼ぶ。WASP タンパク質は通常、C末端がGタンパク質結合領域(GBD)に結合し、不活化しているが、活性化型Gタンパク質(Cdc42-GTP)により、C末端にアクチンが結合可能となり、アクチン重合化による運動や、貪食、免疫シナプス形成、膜レセプターからのシグナル伝達などの活性化が行われる。このGBD領域のミスセンス変異により、恒常的にWASP タンパク質が活性化された場合、好中球

NOTE 毛細血管拡張性運動失調症(AT)診断基準

【確定診断】 培養細胞における放射線による染色体断裂の増加、または進行性の小脳失調症患者で、両アリルにATM 遺伝子の機能喪失変異を認める場合

進行性小脳失調症患者で、下記の4つのうち3つの所見を認める場合、ATが疑わしい。

- (1) 眼球あるいは顔面の毛細血管拡張症
- (2) 血清 IgA 低下(年齢正常値 < -2SD)
- (3) α フェトプロテインの高値 > 2SD
- (4) 培養細胞における放射線による染色体断裂の増加

【鑑別診断】 Nijmegen(ナイミーヘン)症候群、Bloom(ブルーム)症候群

減少症と骨髄異形成症を呈する X連鎖性好中球減少症となる(WASにみられる症状はみられない)。したがって、WAS遺伝子変異は、その変異部位により異なる表現型を示す。

B DNA 損傷修復異常症

奇形や神経系の異常、あるいは骨異常を合併する免疫不全症は、多くは免疫系のみならず多系統の臓器の発生やDNA損傷修復などに影響を与える分子の遺伝子異常によるものである。

DNA損傷修復にかかわるタンパク質の異常症の場合、その多くが神経系の発達障害、あるいは奇形を合併する。毛細血管拡張性運動失調症 ataxia telangiectasia(AT)[→NOTE(前頁)]は、DNA損傷修復、細胞周期の制御を司る ATM 遺伝子に変異をきたすために生じる疾患である。小脳失調、眼球結膜などの毛細血管拡張は少し年長になってから生じることがあり、易感染性が先にみられることもある。易感染性は V(D)J 再構成異常、クラススイッチ異常、リンパ球減少などにより生じると考えられている。

ATM がリン酸化する *Mre11*, *NBS1* の変異により、AT類似の疾患である毛細血管拡張性運動失調症様疾患(ATLD)、ナイミーヘン症候群をきたす。この2疾患の免疫不全の程度はさまざまである。PMS2欠損症、リドル Riddle 症候群(*RNF168* 遺伝子異常による)は、クラススイッチに伴うDNA損傷の修復障害により生じる疾患であり、その他の経路のDNA損傷修復にもかかわっているため、発がんの増加や発達障害などの症状をきたす。

C DNA メチル化異常症

ICF 症候群はDNAのメチル化にかかわる *DNMT3B*, *ZBTB24* の異常による小奇形、染色体異常、を伴う疾患である。リンパ球減少や、低γグロブリン血症を伴い、易感染を呈する。

D 免疫骨異形成症

免疫骨異形成症には、軟骨毛髪低形成症 cartilage hair hypoplasia(CHH)とシムケ Schimke 症候群がある。ミトコンドリアDNA合成時に生じるRNAおよび核内の前リボソームRNAを切断するエンドヌクレアーゼであるRNase MRPを構

成するRNA成分をコードする *RMRP* 遺伝子の異常により、低身長、細胞性免疫の低下、がんの多発を示すCHHをきたす。

E 先天性角化異常症

先天性角化異常症 dykeratosis congenita は、小頭症、爪異形成を呈する疾患で、*DKCI* 遺伝子の異常が最も多いが、それ以外のテロメラーゼ複合体の構成成分(*TERC*, *TERT* など)の異常によっても発症する。重症例で汎血球減少を呈するものをホイエール・レイダーソン Hoyeraal-Hreidarsson 症候群と呼ぶ。*DKCI* によるものもあるが、原因不明の場合もある。

F 高 IgE 症候群

高 IgE 症候群は、IgEの上昇を伴う湿疹と、皮膚、および肺のブドウ球菌による炎症反応を伴わない細菌感染症(冷膿瘍)、カンジダに対する易感染性を特徴とする免疫不全症である。*STAT3* 遺伝子のヘテロ異常の場合、特徴的な顔貌所見、病的骨折、骨粗鬆症、脊椎側彎、乳歯脱落遅延、関節過伸展といった骨格異常や肺嚢胞の形成を伴い、*de novo* の片アレルの変異あるいは、常染色体優性遺伝形式を示す。*STAT3* 遺伝子の異常により、Th17細胞の発生が障害されることにより、上記の免疫系の異常を呈する。一方、その上流の *TYK2* の両アレルの異常の場合、筋骨格系の異常や肺嚢胞の形成はみられないが、*IFNα/β* の産生障害によりウイルスへの易感染を、*IFNγ* の産生障害により細胞内寄生菌への易感染を呈する。*DOCK8* 遺伝子の異常では、重症アトピー性皮膚炎に加え、T、Bリンパ球の減少、Tリンパ球機能の低下やIgMの低下を認め、より重篤である。

K まとめ

1. 原発性免疫不全症(PID)とは、特定の遺伝子異常のために先天的に免疫系担当細胞や機能分子の数的、機能的欠損により、免疫系の機能障害を来す疾患群である。
2. 多くの疾患で易感染性を示すが、易感染を示さない免疫制御異常症も含め、200を超える疾患が記載され、170を超える遺伝子の異常が明らか

15

原発性免疫不全

かになっているが、原因不明の疾患も依然存在している。

3. 複合免疫不全症はT細胞の数的、機能的障害を伴う疾患であり、日和見感染を特徴としている。治療には造血細胞移植が用いられる。
4. 抗体産生不全症には、その分化段階の違いにより、B細胞欠損症、高IgM症候群、分類不能型抗体産生不全症に大きく分けられる。免疫グロブリン補充療法が主な治療である。
5. 免疫制御異常症では、過剰な免疫反応により生体が傷害されるため、免疫抑制剤、ステロイド治療が必要になり、造血細胞移植もしばしば必要となる。
6. 貪食細胞不全症には、好中球異常がメインのも

のと、マクロファージ活性化障害がメインのもの、双方の殺菌能障害によるもの、が挙げられる。

7. 自然免疫不全症では、主に単一病原体への易感染性を示し、獲得免疫系が発達してくると、軽症化する例もあるが、それまでに重症化し、致死的になる例もあり、注意が必要である。
8. 自己炎症性疾患の解明により、多数の患者の遺伝子異常が同定されつつあるが、そのメカニズムについてはまだ不明な点も多い。
9. 補体欠損症では、細菌への易感染を示すが、抑制因子の欠損では自己免疫様疾患を呈する。
10. さまざまな免疫系以外の合併症を伴う疾患が記載されている。

CD番号	対応抗原	機能
CD319	CRACC, SLAMF7	T, NK細胞の制御
CD320	8D6A, 8D6	B細胞増殖
CD321	JAMI	タイトジャンクションの結合に関与
CD322	JAM2, VE-JAM	細胞接着
CD324	E-cadherin	細胞接着
CD325	N-cadherin	細胞接着
CD326	Ep-CAM	
CD327	SIGLEC6	細胞接着
CD328	SIGLEC7	シアル酸依存性細胞接着, NK細胞の活性化を阻害
CD329	SIGLEC8	シアル酸依存性細胞接着
CD331	FGFR1	FGFのレセプター
CD332	FGFR2	FGFのレセプター
CD333	FGFR3	FGFのレセプター
CD334	FGFR4	FGFのレセプター
CD335	NKp46, Ly-94	NK細胞活性化
CD336	NKp44, Ly-95	NK細胞活性化
CD337	NKp30, LY117	NK細胞活性化
CD338	ABCG2, BCRP	多剤薬剤耐性トランスポーター
CD339	Jagged-1, JAG1	Notchに結合, 造血に関与

付録 2 : 原発性免疫不全症

A 複合免疫不全症

疾患名	末梢血 T 細胞数	末梢血 B 細胞数	血清免疫グロブリン	合併所見	遺伝形式	遺伝子変異
1. T-B⁺SCID						
(a) γ C 欠損症 (XSCID)	著減	正常または増加	低下	NK 細胞著減. T・NK 細胞数減少～正常の軽症例またはオーメン Omenn 症候群を呈しうる	XL	<i>IL2RG</i>
(b) JAK3 欠損症	著減	正常または増加	低下	NK 細胞著減. さまざまな数の T・NK 細胞数をもつ軽症例を呈しうる	AR	<i>JAK3</i>
(c) IL7R 欠損症	著減	正常または増加	低下	NK 細胞数正常	AR	<i>IL7R</i>
(d) CD45 欠損症*	著減	正常	低下	$\gamma\delta$ T 細胞正常	AR	<i>CD45</i>
(e) CD3 δ^+ /CD3 ϵ^+ / CD3 ζ^+ 欠損症	著減	正常	低下	NK 細胞正常 $\gamma\delta$ T 細胞欠損	AR	<i>CD3D,</i> <i>CD3E,</i> <i>CD3Z</i>
(f) コロニン A 欠損症*	著減	正常	低下	胸腺を認める	AR	<i>CORO1A</i>
2. T-B⁻SCID						
(a) RAG-1/2 欠損症	著減	著減	低下	オーメン症候群あるいは $\gamma\delta$ T 細胞増多自己免疫・肉芽腫症候群を呈しうる	AR	<i>RAG1/</i> <i>RAG2</i>
(b) アルテミス欠損症	著減	著減	低下	VDJ 再構成障害. 放射線感受性. オーメン症候群を呈しうる	AR	<i>DCLRE1C</i>
(c) DNA-PKcs 欠損症	著減	著減	低下	scid マウスと同じ表現型	AR	<i>PRKDC</i>
(d) アデノシンデアミナーゼ (ADA) 欠損症	出生時から欠損(機能喪失変異)または進行性減少	出生時から欠損(機能喪失変異)または進行性減少	進行性低下	NK 細胞数減少. 肋軟骨移行部のフレア. 神経学的症状. 聴力障害. 肺疾患. 肝疾患; 部分欠損の場合選発性あるいは軽症	AR	<i>ADA</i>
(e) 細網異形成症 (AK2 欠損症)	著減	減少または正常	低下	T, B, NK 細胞欠損症および顆粒球減少症. 難聴	AR	<i>AK2</i>
3. オーメン Omenn 症候群						
	存在(多様性の低下)	正常または減少	IgG, IgA, IgM, IgD 低下, IgE 増加	紅皮症. 好酸球増多症. リンパ節腫脹. 肝脾腫	AR	<i>RAG1/2,</i> <i>DCLRE1C,</i> <i>IL7R, RMRP,</i> <i>ADA, LIG4,</i> <i>IL2RG</i>
4. DNAリガーゼIV欠損症						
	減少	減少	低下	小頭症. 顔面小奇形. 放射線感受性. オーメン症候群または選発性を呈することあり	AR	<i>LIG4</i>
5. セルヌノス欠損症*						
	減少	減少	低下	小頭症. 子宮内発育不全. 放射線感受性	AR	<i>NHEJ1</i>
6. CD40 リガンド欠損症 (XHIGM)						
	正常, おそらく進行性減少	IgM ⁺ IgD ⁺ B 細胞は存在するが, 他のアイソタイプ B 細胞は欠損	IgM 上昇または正常, 他のアイソタイプは低下	好中球減少症. 血小板減少症. 溶血性貧血. 胆管, 肝疾患. 日和見感染症	XL	<i>CD40LG</i>
7. CD40 欠損症*						
	正常	IgM ⁺ IgD ⁺ B 細胞は存在するが, 他のアイソタイプ B 細胞は欠損	IgM 上昇または正常, 他のアイソタイプは低下	好中球減少症. 消化管, 胆管, 肝疾患. 日和見感染症	AR	<i>CD40</i>
8. プリンヌクレオソドホスホリラーゼ (PNP) 欠損症						
	進行性減少	正常	正常または低下	自己免疫性溶血性貧血. 神経学的障害	AR	<i>PNP</i>
9. CD3γ 欠損症*						
	正常だが, T 細胞レセプター (TCR) 発現低下	正常	正常		AR	<i>CD3G</i>
10. CD8 欠損症*						
	CD8 ⁺ T 欠損, CD4 ⁺ T 細胞正常	正常	正常		AR	<i>CD8A</i>
11. ZAP-70 欠損症						
	CD8 ⁺ T 細胞減少, CD4 ⁺ T 細胞正常	正常	正常		AR	<i>ZAP70</i>

付

付録 2 … 原発性免疫不全症

疾患名	末梢血 T 細胞数	末梢血 B 細胞数	血清免疫グロブリン	合併所見	遺伝形式	遺伝子変異
12. カルシウムチャネル欠損症	正常(T細胞レセプター経路活性化欠損)	正常	正常	自己免疫疾患, 無汗性外胚葉形成異常症, 非進行性ミオパチー	AR	<i>ORAI1</i> / <i>STIM1</i>
13. MHC クラス I 欠損症	CD8 ⁺ T 細胞減少, CD4 ⁺ T 細胞正常	正常	正常	血管炎	AR	<i>TAP1</i> , <i>TAP2</i> , <i>TAPBP</i>
14. MHC クラス II 欠損症	CD4 ⁺ T 細胞低下, CD8 ⁺ T 細胞正常	正常	正常または低下	成長障害, 下痢症, 呼吸器感染症	AR	<i>CIITA</i> , <i>RFX5</i> , <i>RFXAP</i> , <i>RFXANK</i>
15. FOXP1 欠損症 (Nude)*	著減	正常	低下	白子症, 胸腺上皮異常, T細胞成熟障害(ヌードマウス様)	AR	<i>FOXP1</i>
16. 完全ディジョージ DiGeorge 症候群	著減	減少から正常	低下	副甲状腺機能低下症, 心奇形, 小奇形, 精神発達障害, リンパ増殖症候群(リンパ節腫脹, 肝脾腫), 自己免疫疾患(IPEX 症候群類似の場合もあり T細胞増殖不良)	AD	22q11.2 または 10p 欠失, <i>TBX1</i>
17. STAT5b 欠損症*	中等度減少	正常	正常	成長ホルモン不応性小人症, 小奇形, 湿疹, リンパ性間質性肺炎, 自己免疫疾患	AR	<i>STAT5B</i>
18. ITK 欠損症*	中等度減少	正常	正常または低下		AR	<i>ITK</i>
19. MAGT1 欠損症*	CD4 ⁺ T 細胞減少	正常	正常	EBV 感染症, リンパ腫, ウイルス感染症, 呼吸器, 消化器感染症	XL	<i>MAGT1</i>
20. DOCK8 欠損症	減少	減少	IgM 低下, IgE 上昇	NK 細胞減少, 好酸球増多症, 反復性感染症, 重症アトピー性皮膚炎, 重症ウイルス性・細菌性(ブドウ球菌性)皮膚感染症, 発がん感受性	AR	<i>DOCK8</i>

*患者数が極めて稀なものを示す

B 抗体産生不全症

疾患名	血清免疫グロブリン	合併所見	遺伝形式	変異遺伝子
1. B 細胞欠損を伴う低ガンマグロブリン血症				
(a) BTK 欠損症	ほとんどの患者ですべてのアイソタイプ低値, 中には検出可能な例もある。	重症細菌感染症, pro-B 細胞数正常	XL	<i>BTK</i>
(b) μ heavy chain 欠損症	すべてのアイソタイプ低値	重症細菌感染症, pro-B 細胞数正常	AR	<i>IGHM</i>
(c) $\lambda 5$ 欠損症*	すべてのアイソタイプ低値	重症細菌感染症, pro-B 細胞数正常	AR	<i>IGLL1</i>
(d) Ig α 欠損症*	すべてのアイソタイプ低値	重症細菌感染症, pro-B 細胞数正常	AR	<i>CD79A</i>
(e) Ig β 欠損症*	すべてのアイソタイプ低値	重症細菌感染症, pro-B 細胞数正常	AR	<i>CD79B</i>
(f) BLNK 欠損症*	すべてのアイソタイプ低値	重症細菌感染症, pro-B 細胞数正常	AR	<i>BLNK</i>
(g) 胸腺腫を伴う免疫不全症	1つ以上のアイソタイプの低値	細菌, 日和見感染症, 自己免疫疾患, pro-B 細胞数減少	なし	不明
(h) 低ガンマグロブリン血症を伴う骨髓異形成症	1つ以上のアイソタイプの低値	感染症; pro-B 細胞数減少	さまざま	不明
2. 低ガンマグロブリン血症(2 アイソタイプ以上, B 細胞数正常または低下)				
(a) 分型不能型抗体産生不全症 (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	<i>ICOS</i>
(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	<i>CD19</i>