

図 1 世界における5歳未満の小児死亡の原因

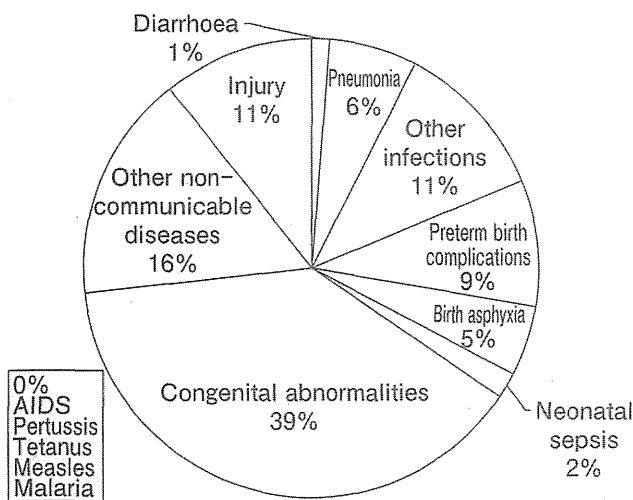


図 2 日本における5歳未満の小児死亡の原因

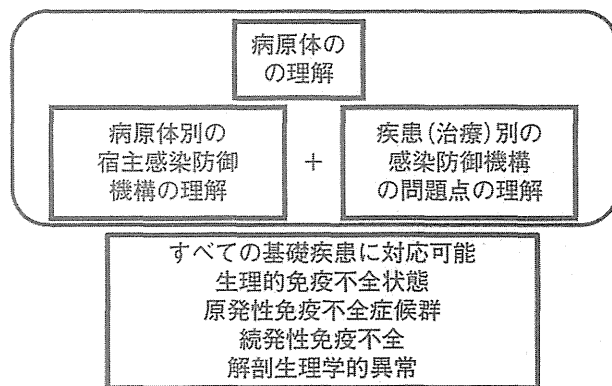


図 3 感染症は宿主と病原体の相互作用の総和として発症

は Toll-like receptors (TLR), C-type lectin receptors (CLR), RIG-I-like receptors (RLR), NOD-like receptors (NLR) などがあり、それぞれ病原体に特異的な分子パターンの認識をし、抗原特異的な認識ではない⁵⁾。例えば TLR の場合にはリポペプチド、核酸、糖、蛋白などそれぞれ認識するレセプターが異なる。NLR は 20 種類以上あり、それぞれ認識するものが異なるが、認識するものがわかっているのはごく一部である。

2. 病原体別の感染防御機構

ウイルス、細菌、真菌それぞれ病原体により感染防御機構が異なる (図 4)⁶⁾。このなかで特にブドウ球菌、肺炎球菌、髄膜炎菌などの細胞外寄生細菌、細胞内寄生細菌、ヘルペスウイルス、カンジダについて概説する。

図 5 に示すように、Th1 細胞は細胞内寄生細菌、Th2 細胞は寄生虫、産生される抗体は細胞外寄生細菌やウイルスに作用し、Th17 細胞は細胞外寄生細菌や真菌の感染防御に重要な役割を果た

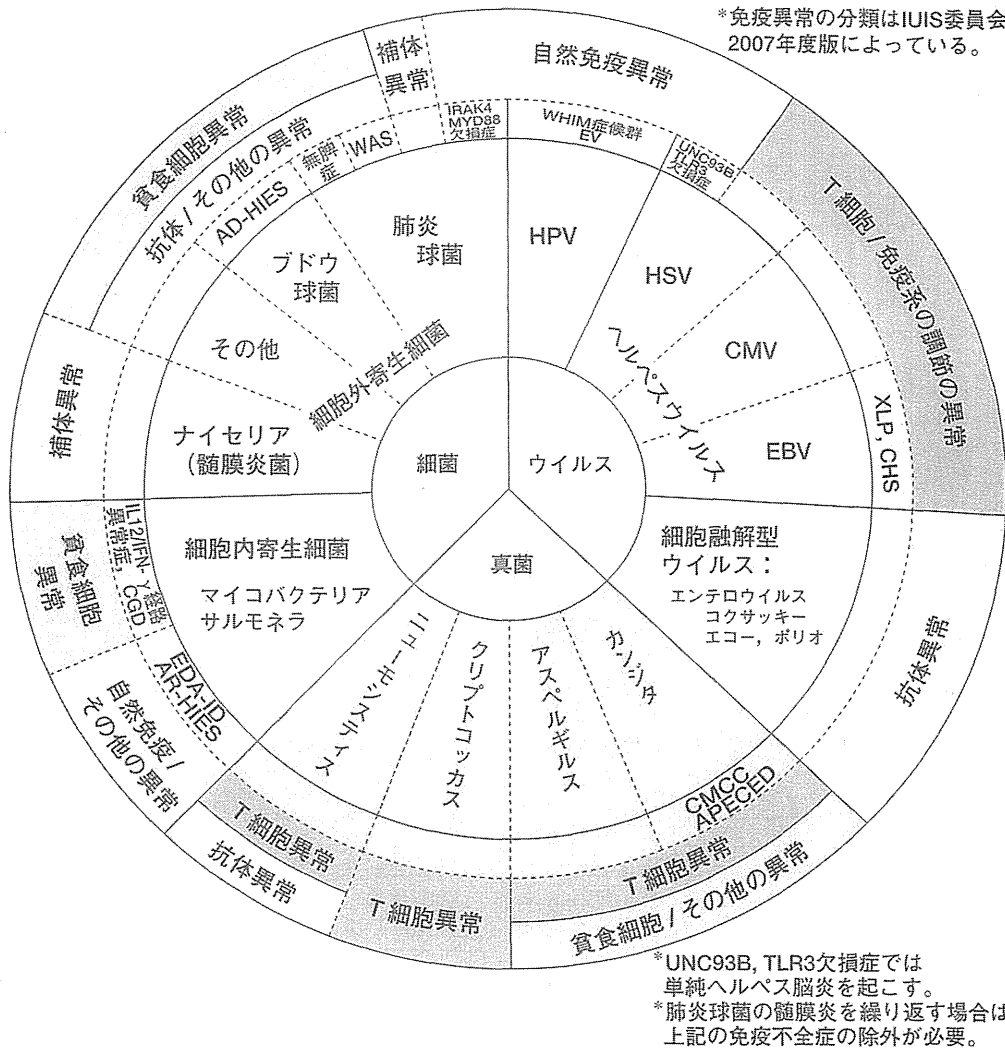


図 4 病原体別の感染防御機構

APECED : autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dystrophy, AD : 常染色体優性, AR : 常染色体劣性, CGD : 慢性肉芽腫症, CHS : Chediak-Higashi 症候群, CMCC : 慢性皮膚粘膜カンジダ症, EDA-ID : 無汗性外胚葉形成異常を伴う免疫不全症, EV : 疣贅状表皮異形成症, HIES : 高 IgE 症候群, HPV : Human papillomavirus, WAS : Wiskott-Aldrich 症候群, WHIM : Waris, hypogammaglobulinemia infections, myelokathexis, XLP : X-linked lymphoproliferative disorder
(厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業原発性免疫不全症候群調査研究班作成)

す⁷⁾.

1) 細胞外寄生細菌

表 1 に示すように、感染防御には抗体、Th17 細胞、好中球が重要で、ナイセリアの場合には補体が重要である。ブドウ球菌に対しての感染防御機構としては、自然免疫分子の IRAK4, MYD88, 貪食細胞、抗体、補体、それに Th17 細胞が働く。Th17 細胞は皮膚や肺で好中球を遊走させるケモカインや抗菌ペプチドの産生に重要である⁸⁾。肺炎球菌では同様に、自然免疫の分子である

IRAK4, MYD88, 貪食細胞、特に脾臓、抗体、補体、Th17 細胞は部分的に働く。脾臓摘出後重症感染症は、まれではあるが急速に進行し致死的となる。感染は莢膜を有する肺炎球菌などによる髄膜炎か敗血症で、大部分の感染症は最初の数年に起きるが、脾臓摘出後重症感染症の危険は一生続く。死亡率は 40~70%といわれている⁹⁾。

IRAK4, MYD88 欠損症は、TLR の下流に位置するシグナル分子の欠損症である (図 6)¹⁰⁾。IRAK4・MYD88 欠損症の臨床的特徴は非常に類

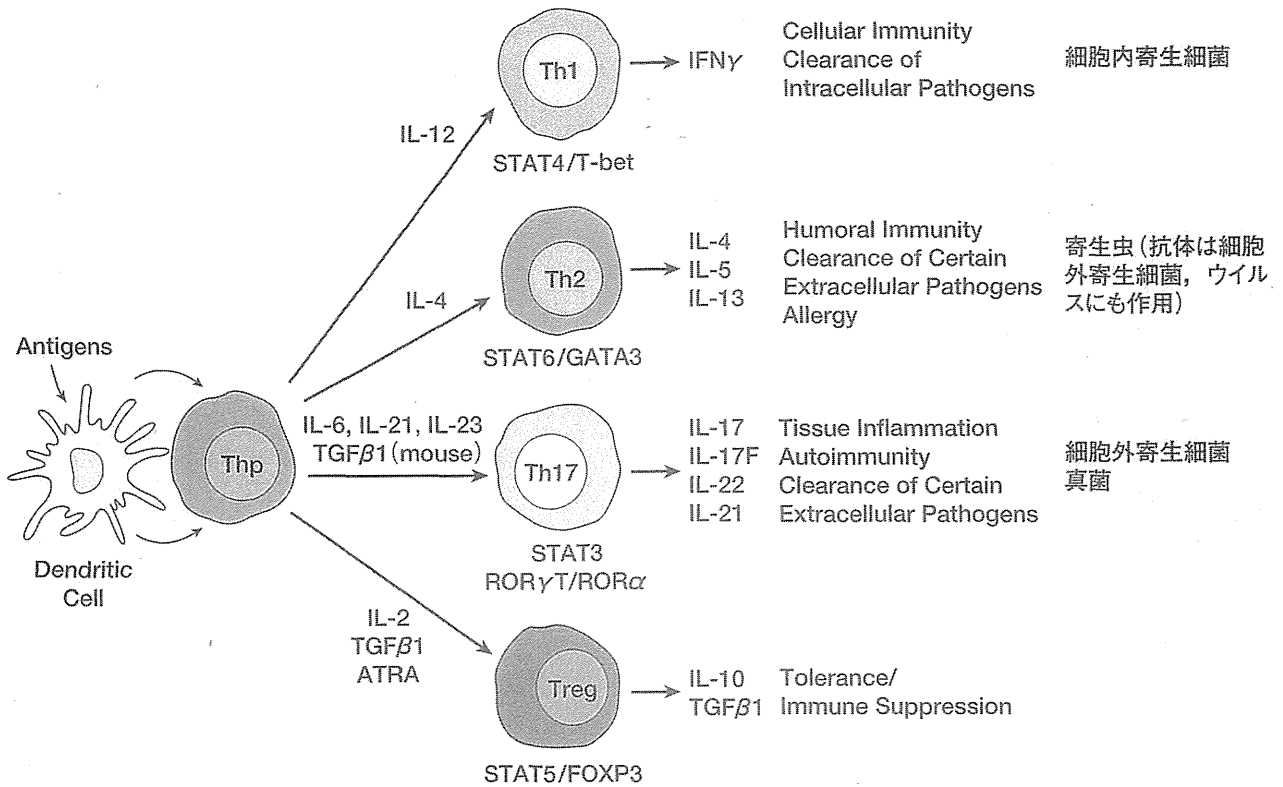


図 5 Th17 細胞 vs Th1/Th2 細胞 (文献 7) より引用)

表 1 病原微生物と感染防御機構

	抗体欠乏	T 細胞不全	Th17 細胞不全	補体欠損	好中球不全	単球不全
細胞外寄生細菌	++		++	++ (ナイセリア属)	++	++
細胞内寄生細菌		++	+			
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		++				
ニューモシステイス	+	++				

似し、感染症の種類としては、髄膜炎、敗血症、関節炎、骨髄炎、膿瘍などがあり、感染症全体としてはその他リンパ節炎、中耳炎、副鼻腔炎、肺炎もある。起炎菌の種類としては肺炎球菌が最も多く、ブドウ球菌、あるいは緑膿菌も主要な起炎菌である。初期には炎症反応が上がりにくい、急激に重症化する。感染症の発症年齢としては、ほとんど3歳未満で何らかの感染症が起っている。生存曲線では8歳以降の死亡例はないの

で、乳幼児期に注意しながらフォローすれば、あとは健康な生活が送れる(図7)。肺炎球菌などによる化膿性髄膜炎などの重症感染症を起こし、死亡率が高い。国内の IRAK4 欠損症 5 家系の患者 8 名中 4 名が死亡している。また、臍帯脱落の遅延が高頻度にみられる。臍帯脱落遅延の正確なメカニズムは不明であるが、好中球の関与が推定されている。臍帯脱落は2週間を超えると異常の可能性があり、3週間を超えると明らかに異常であ

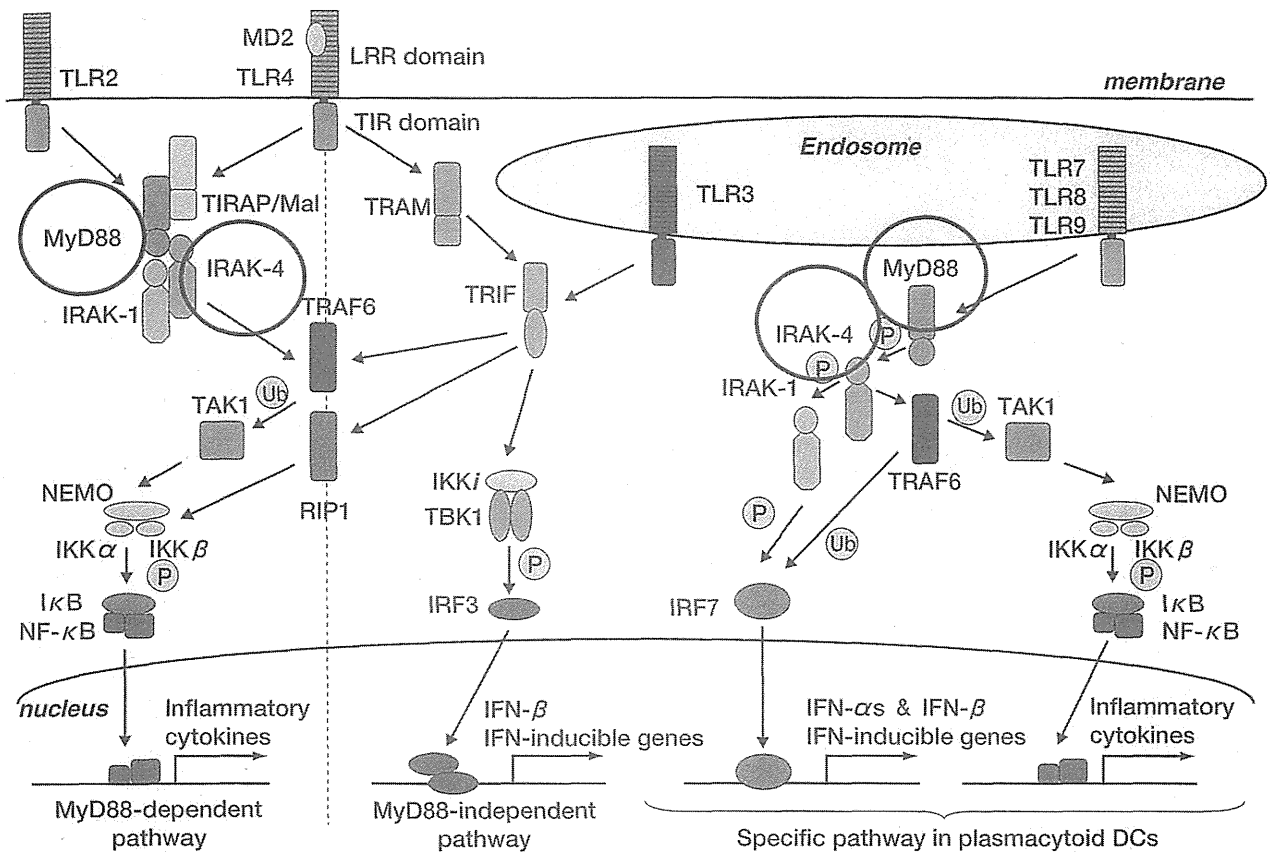


図 6 IRAK4 欠損症/MYD88 欠損症 (文献 10) より引用

る。LPS 刺激による単球の細胞内 $\text{TNF}\alpha$ 産生能の測定は早期診断に有用である (図 8)。発熱時の早期治療、肺炎球菌ワクチンや抗生剤予防投与などで感染症制御可能であることから早期診断が重要である。国内外の IRAK4 欠損症家系の調査では、4 例の IRAK4 欠損症が無症状で維持できており、そのなかで日本の 2 例が γ グロブリン、ワクチン、抗生剤投与で管理し生存している。早期診断と感染予防で正常な成長発達を期待することができるので、小児科医にとっては正確な診断は重要である^{11,12)}。

髄膜炎菌に関しては補体が感染防御機構で重要な役割を果たす。C5~9、あるいは Factor D, Properdin の異常でナイセリア感染が起きやすくなる。日本では C9 欠損症の頻度は、日本では 0.1% で非常に高頻度であるが、大部分は無症状である^{13~16)}。

2) 細胞内寄生細菌

感染防御には T 細胞と単球、特に Th1 細胞の $\text{IFN-}\gamma/\text{IL-12}$ 経路が重要であるが、Th17 細胞は

成熟肉芽形成に関与する^{17~19)}。 $\text{IFN-}\gamma/\text{IL-12}$ 経路のなかでは *IFNGR1*, *IFNGR2*, *STAT1*, *IL12B*, *IL12RB1* などの遺伝子異常と細胞内寄生細菌に対する易感染性が明らかになっている²⁰⁾。わが国におけるメンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症 (MSMD) の病原体と感染部位の検討では BCG が最も多く、骨髄炎、関節炎の頻度が高い。BCG ワクチン-BCG 感染の期間は、関節炎・骨髄炎は中央値で 11 カ月、皮下膿瘍は 3 カ月、リンパ節炎は 4 カ月である (図 9)。遺伝子変異を有する MSMD の患者は *IFNGR1* の遺伝子変異が最も高率で、遺伝子変異を認めた患者では抗酸菌感染症を多発し繰り返すという特徴がみられた (表 2)²¹⁾。

図 10 に細胞外・細胞内寄生細菌感染の基礎疾患の診断アルゴリズムを示す。

3) ウイルス

ヘルペスウイルス・肝炎ウイルス、細胞融解型ウイルスの感染防御機構はそれぞれ T 細胞主体、抗体主体であるが、今回はヘルペスウイルスについて概説する。

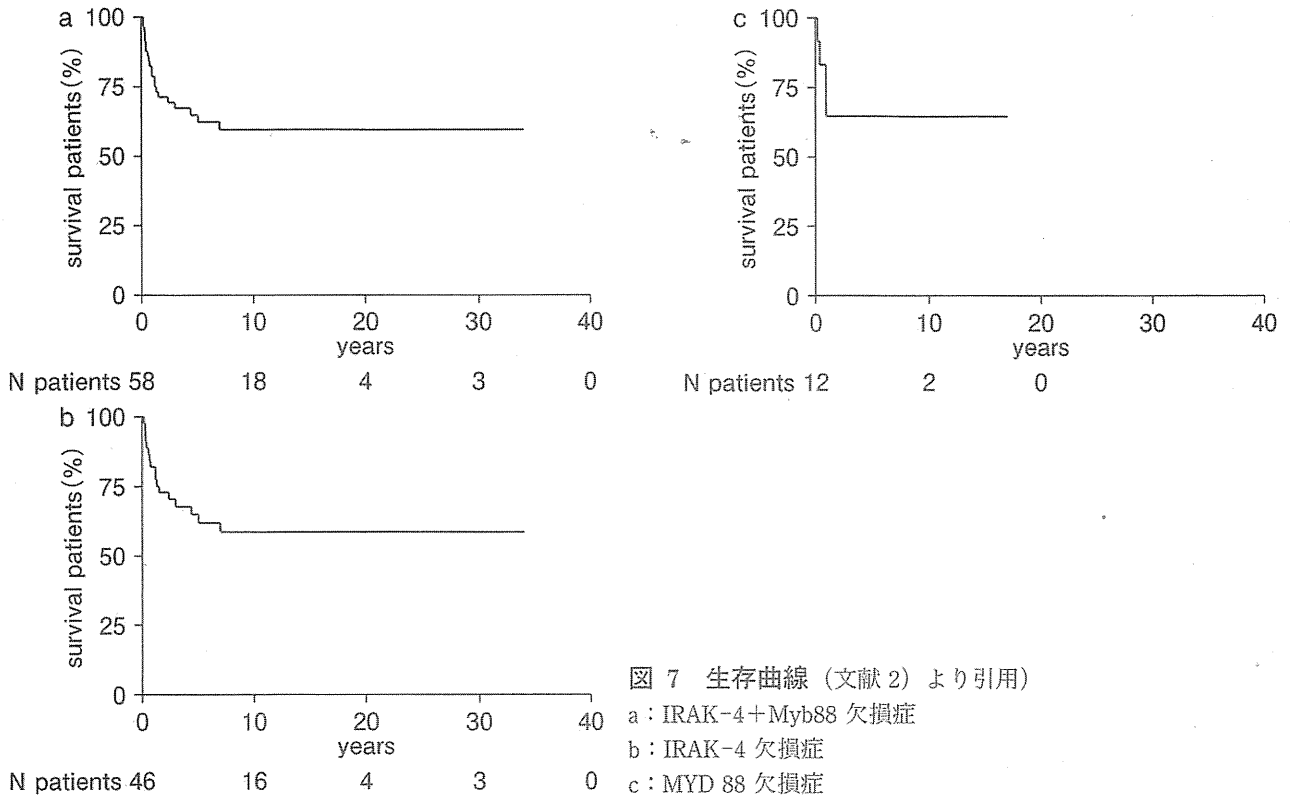


図 7 生存曲線 (文献 2) より引用
 a : IRAK-4+Myb88 欠損症
 b : IRAK-4 欠損症
 c : MYD 88 欠損症

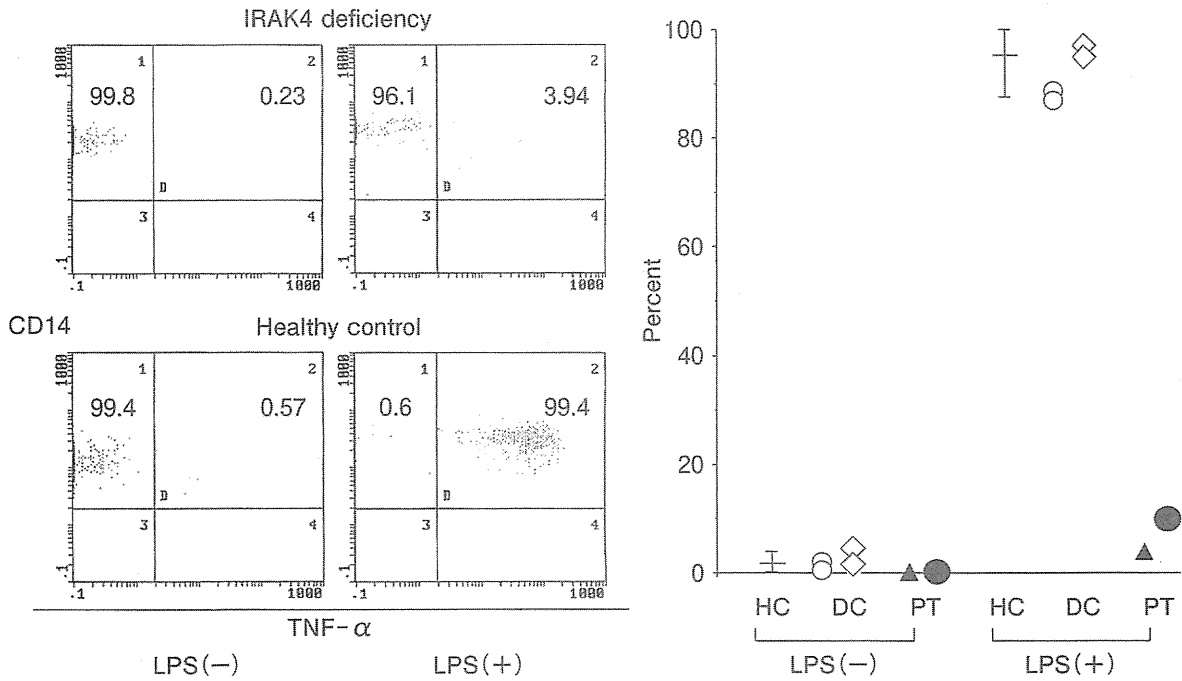


図 8 IRAK4 欠損症の迅速スクリーニング法

末梢血を LPS で 4 時間刺激し, 単球における細胞内 TNF- α 産生能を Fastimmune Intracellular Staining System (BD Bioscience Pharmingen) で検討.

HC : 健常小児 (10 名), DC : 疾患コントロール (○ : CGD 患者, ◇ : 高 IgE 症候群患者), Pt : IRAK4 欠損症患者 (▲ : Patient 2, ● : Patient 3) (文献 11) より引用

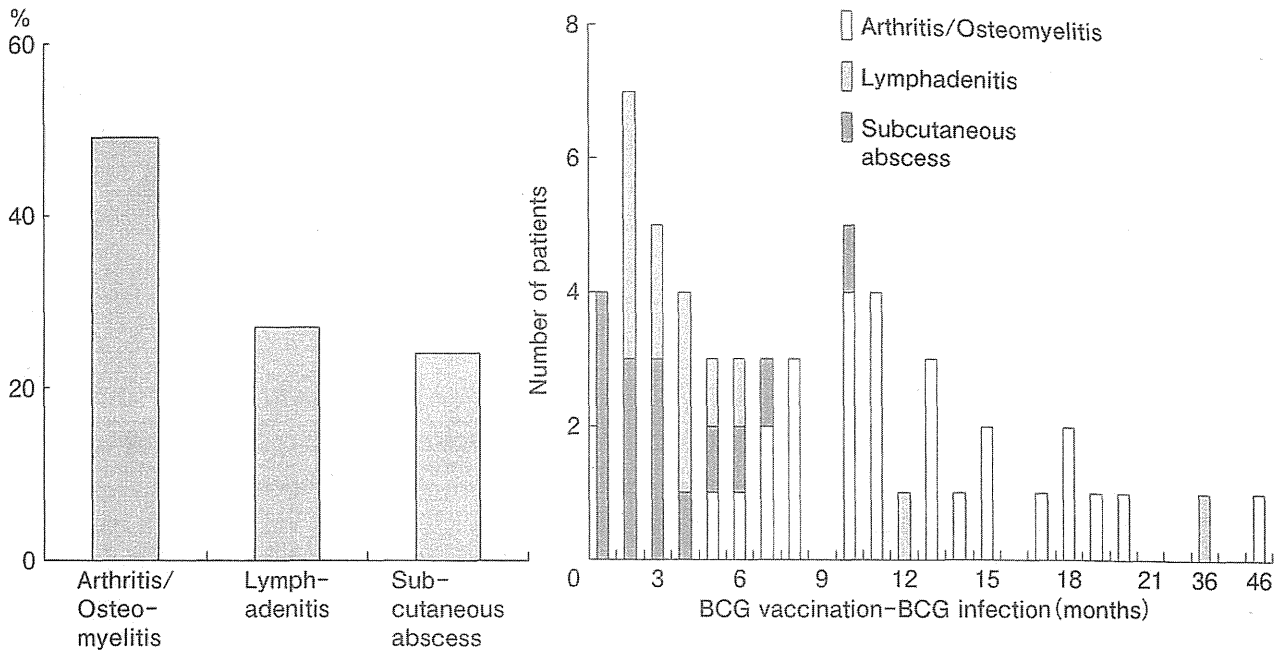


図 9 BCG 感染部位と BCG ワクチン-BCG 感染の期間

ワクチンと BCG 感染の期間は Median で骨髄炎・関節炎は 11 カ月、皮下膿瘍は 3 カ月、リンパ節炎は 4 カ月。(文献 21) より引用)

表 2 遺伝子変異の有無と臨床的特徴

	遺伝子変異 (+)	変異 (-)
発症年齢 (月)	10	14
男:女	2.5:1	1.6:1
家族歴あり	2	0
BCG ワクチン-BCG 感染 (月)	9.5	10
再発 (%)	85.7*	7.0
多発性骨髄炎・関節炎 (%)	100*	3.8

* $p < 0.001$

遺伝子変異を認めた患者では、抗酸菌感染症の再発と多発性骨髄関節病変が高頻度にみられた。(文献 21) より引用)

水痘、帯状疱疹ウイルスの感染防御機構としては、自然免疫、分子、NK 細胞、T 細胞が重要である。内臓播種性水痘・帯状疱疹ウイルス感染症は造血幹細胞移植 1 年以内の患者や免疫抑制剤投与中の患者が発症しやすく、腹痛が初期症状で皮疹はでないこともある。致死率は高く、発症から死亡まで 3~7 日と極めて進行が早いことが特徴で、劇症肝炎、DIC、脳炎などを併発して重篤化する。Common ALL の化学療法中で強化療法直後に上腹部痛で入院した 5 歳の女兒は、発熱も水

疱疹もなく意識も清明であったが、劇症肝炎、DIC で 3 日で死亡した。ウイルス学的検査では VSV 定量で 6×10^8 と極めて大量のウイルス DNA が検出され、Necropsy 所見では肝臓の広範な壊死、かつ VZV の抗体でウイルスが肝細胞に高濃度に染色された。水痘ワクチン接種の重要性が痛感された^{22,23)}。

単純ヘルペスウイルスの感染防御機構は同様に自然免疫の分子、NK 細胞、T 細胞が重要であるが、近年 *TLR3*, *TRIF*, *TRAF3*, *TBK1*, *UNC93B1* がヘルペスウイルス脳炎の原因遺伝子であるということが明らかになっている²⁴⁾。

4) 真菌

カンジダ、アスペルギルス、クリプトコッカス、ニューモシステイスなどそれぞれ感染防御機構が異なる。カンジダでは自然免疫、T 細胞、Th17 細胞が感染防御に重要である。乳児によくみられる口内カンジダ症は生理的な免疫系の未熟性によって起こると考えられるが、持続性の口内カンジダ症は T 細胞不全、エイズ、全身カンジダ症は免疫不全、好中球減少機能異常、高 IgE 症候群によるものは Th17 細胞欠損によるもの、カンジダ感染と外胚葉形成異常を伴う自己免疫性多腺性内分泌

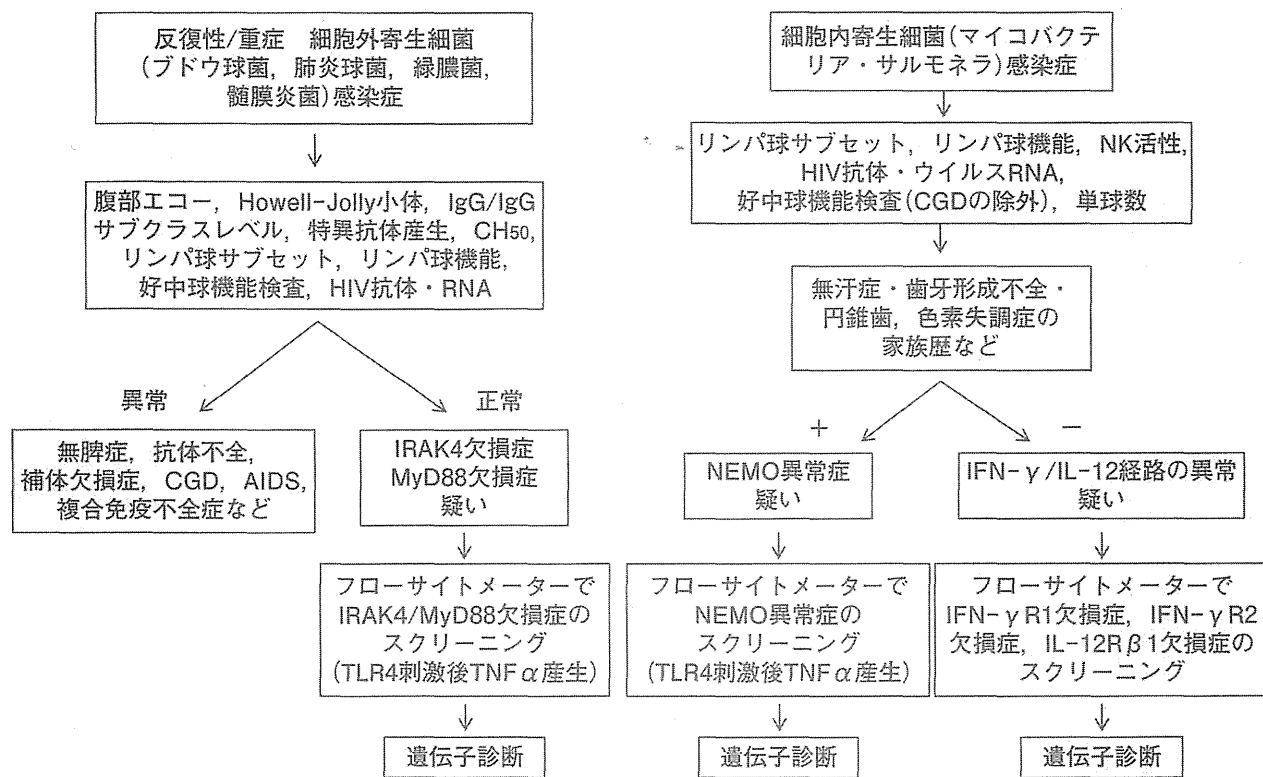


図 10 細胞外・細胞内寄生細菌感染の基礎疾患診断アルゴリズム

不全症 (APECED) では自己抗体, MSMD では *IL12*, *IL12R* の変異によるもの, 皮膚粘膜カンジダ症はさまざまなカンジダに関連する自然免疫分子の変異によるものが報告されている²⁵⁾.

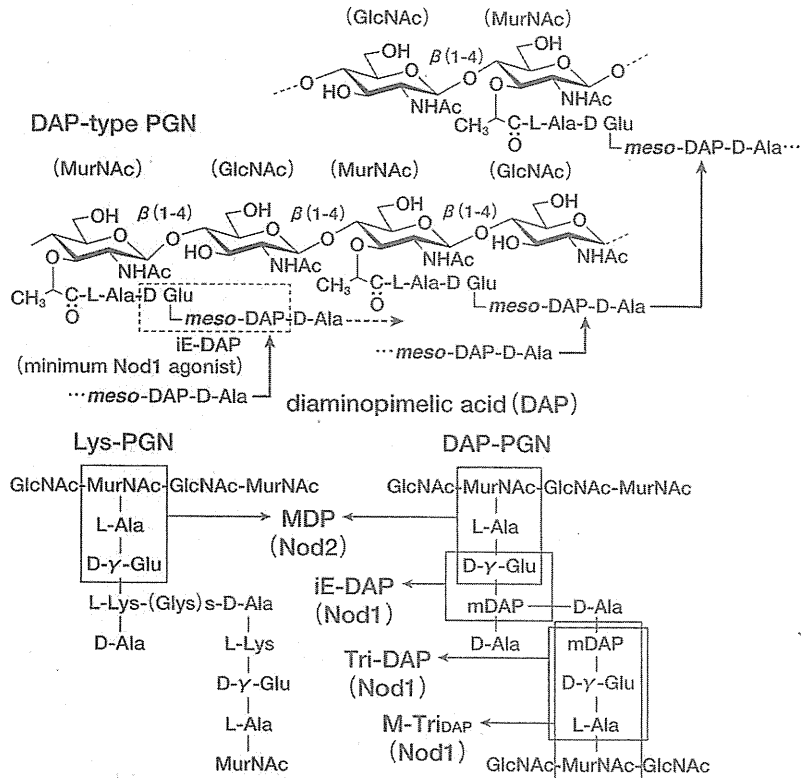
II. ヒト-微生物-環境相互作用と疾患

川崎病は急性の一過性炎症性疾患で, 短期間に再発し得る. 自然免疫を介すると考えられる自己炎症性疾患 PFAPA 症候群 (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome) を合併する^{26,27)}. 川崎病末梢血中では主に $\gamma\delta T$ 細胞, NK 細胞など自然免疫系の細胞が活性化抗原を発現している²⁸⁾. 川崎病末梢血単核球のマイクロアレイ解析で自然免疫分子の遺伝子発現の亢進がみられ, 川崎病の発症・病態に自然免疫の関与が推定される.

ヒト冠動脈内皮細胞に自然免疫受容体 TLR あるいは NLR のリガンドを添加すると, 活性化サイトカインを産生した. そこでマウスにこれらの物質を投与すると, Nod1 のリガンド (FK565) が冠動脈炎を惹起した²⁹⁾. この Nod1 のリガンド FK565 は分子量約 500 ダルトンで, その構造は

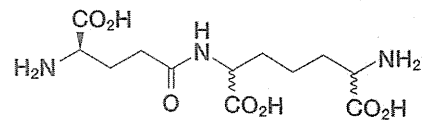
図 11 に示すようにアミノ酸 3 つの合成純品である.

病理学的には冠動脈あるいは大動脈弁に激しい炎症が起こり, 弾性線維も破壊される. また, SCID マウス, Nod1 KO マウスにおける冠動脈炎誘発を調べると, SCID マウスでは冠動脈炎が明らかで, エラスチンファイバーも破壊される. Nod1 KO マウスでは全く炎症は起きない (図 12, 13). 次に, 口腔内投与による冠動脈炎発症の有無をみると, 直接口に投与する方法と, 水のボトルのなかに入れて投与する方法どちらでも激しい冠動脈炎が起こる. また, その他の微生物由来 TLR4, TLR2 を刺激する物質を加えることによって増強された. 一方, 経口投与で消化管の炎症は全く起きない. Nod1 受容体の血管特異的な発現の差はみられないが, 冠動脈・大動脈には炎症が起き, 肺動脈には炎症は起きない. マウスに FK565 を *in vivo* で投与したあと, マイクロアレイで大動脈, 冠動脈, 肺動脈, 脾臓を調べると, ケモカインや Mmp の持続的高発現と炎症の程度が相関していた (図 14). 冠動脈特異的炎症の理由として血流の影響も考えられていたが, *ex vivo*



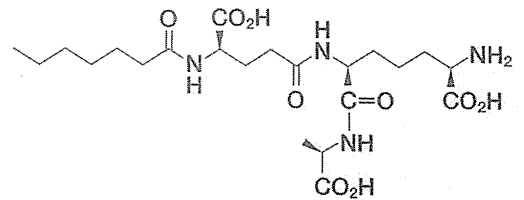
iE-DAP: a dipeptide with a molecular weight (M.W.) of 319.3 daltons, present in the PGN

gamma-D-Glu-DAP



FK565: a synthetic acyltripeptide with a M.W. of 502.6 daltons,

heptanoyl-gamma-D-glutamyl-L-meso-DAP-D-alanine



Schematic structure of Lys-PGN (found in Gram-positive bacteria) and DAP-PGN (found in Gram-negative bacteria)

図 11 NOD1 リガンドの構造

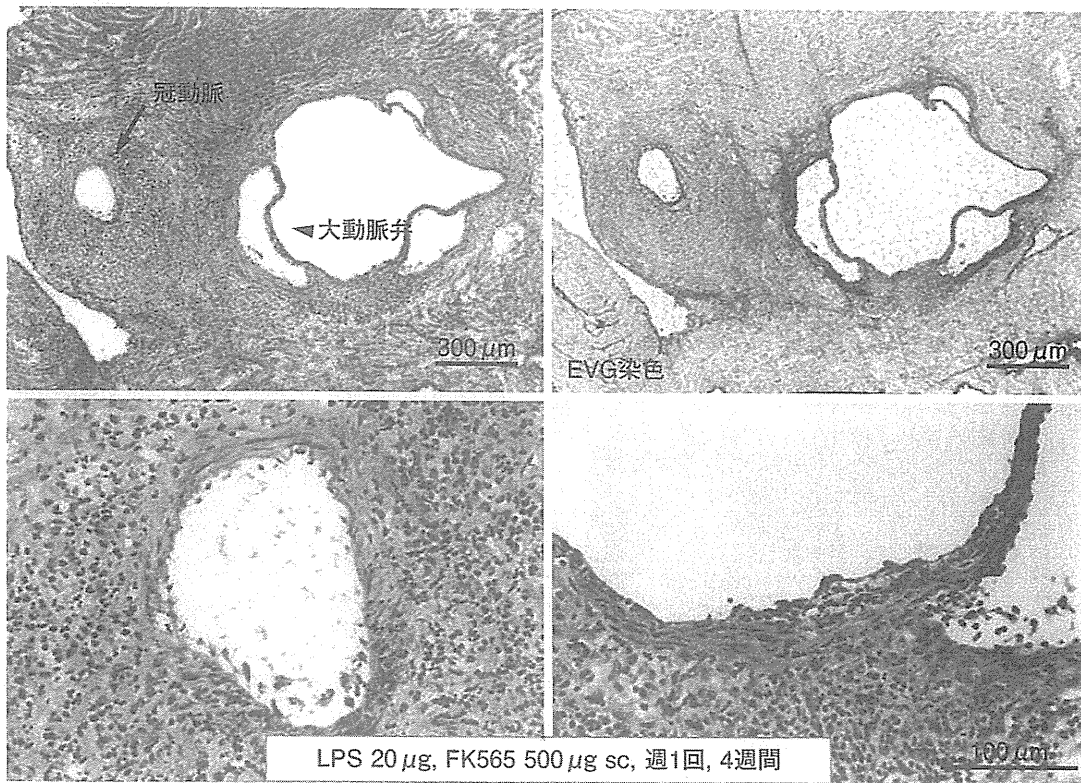


図 12 BALB/c での Nod1 リガンド投与後の病理組織学的変化

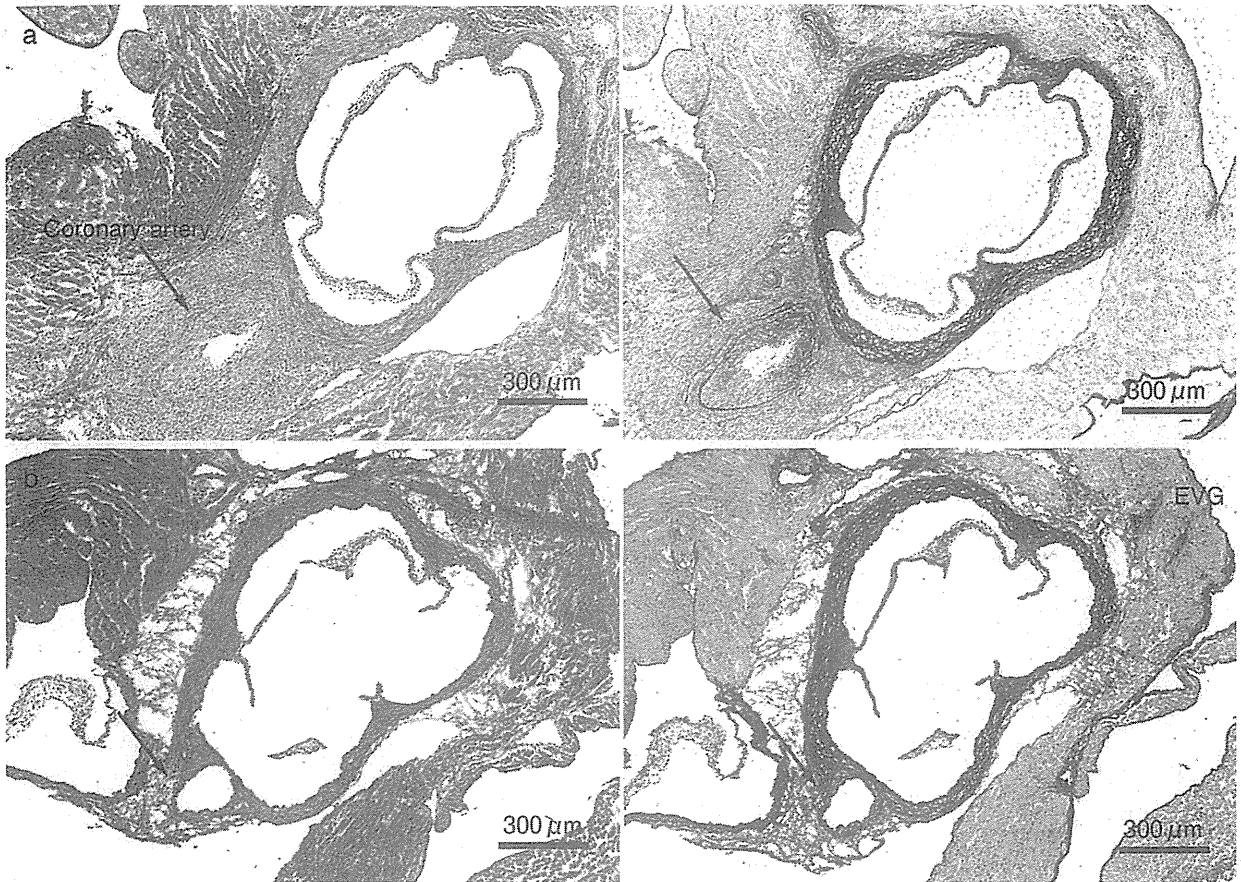


図 13 SCID マウス, Nod1 ノックアウト (KO) マウスでの Nod1 リガンド投与による冠動脈炎惹起の有無

a : SCID マウス, b : Nod1 KO マウス

でそれらを取り出して自然免疫受容体リガンドを加えてサイトカイン産生を調べてみると, 冠動脈で FK565 によるサイトカイン, ケモカイン産生が最も高く, この部位特異的血管炎症は血管細胞の内因的な因子によるものが推定された. このように NLR は病原体認識以外に神経細胞の生存, 消化管のホメオスタシス, 生殖細胞の発達など多彩な機能を有する³⁰⁾が, われわれが初めて血管炎を惹起することを明らかにした (図 15).

実際, われわれは川崎病患者に特異的な物質を同定している (未発表データ). この川崎病特異的物質の産生機序というものをいろいろ検討したところ, 環境因子や微生物相互作用, ヒト微生物相互作用が複雑に関与して特異的物質が産生されることがわかった. ヒトの口腔, 腸管, 皮膚などには総数にして 100 兆以上の微生物が棲み, その重量は成人 1 人当たり約 1 kg にもなる. すなわちヒ

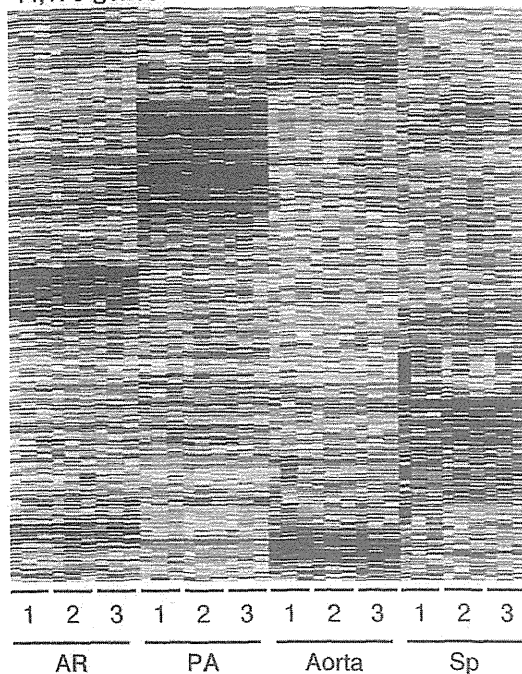
トはヒトの細胞と微生物細胞からなる“超有機体 (superorganism)”である. 共生している微生物は, 宿主の恒常性維持に働く有益な生理機能を有する一方, 疾患とも密接に関係し, 消化管のみならず宿主全身の恒常性の破綻にも関与する^{31,32)}.

おわりに

小児疾患の発症は, ヒト-微生物の相互作用, ホスト感染防御作用, 微生物-微生物相互作用, 環境因子などが複雑に関与して発症する疾患があることが徐々に明らかになりつつある (図 16). 従来, 一微生物で一疾患という疾患概念であったが, ヒト-微生物-環境の相互作用による小児疾患が, 今後徐々に明らかになってくるものと思われる.

謝辞: 今回の講演内容は下記の多くの先生方と

44,170 genes



Category	Symbol	Rank	Aortic root			Pulmonary artery			Aorta			Spleen		
			FK565			FK565			FK565			FK565		
			day2	day4	day7	day2	day4	day7	day2	day4	day7	day2	day4	day7
All	Ccl5	1	86.2	123.9	56.1	3.5	6.4	3.0	42.7	85.6	44.9	0.9	3.3	2.8
	Arg1	2	64.4	9.3	4.6	2.7	0.7	0.5	16.1	6.0	3.7	7.9	1.8	0.6
	Ccl2	3	34.4	36.7	15.2	10.1	11.6	8.2	20.3	26.2	12.7	2.6	3.1	1.3
	Cxcl13	4	32.1	8.2	17.0	0.7	2.8	0.3	4.7	8.0	6.2	1.8	1.2	3.4
	Ccl8	5	8.1	27.1	48.0	7.9	16.5	21.4	2.5	12.7	21.0	0.9	3.8	0.8
	Il6	6	2.8	12.9	15.3	0.8	0.9	0.5	1.3	7.7	4.2	0.5	0.6	0.4
	Serpina3n	7	25.4	17.6	14.5	42.1	6.7	9.9	4.3	3.3	4.0	3.6	5.9	2.1
	Saa3	9	35.8	25.5	20.6	24.0	11.4	16.1	28.9	25.1	42.2	21.3	15.7	9.8
	Cfb	10	22.4	24.2	21.8	7.4	7.8	8.5	1.9	2.4	2.3	1.5	0.9	2.2
	Lcn2	11	15.1	9.5	8.2	22.3	14.6	12.7	0.9	0.8	0.6	0.9	1.2	0.8
	Chemokine/cytokine	Ccl5	1	86.2	123.9	56.1	3.5	6.4	3.0	42.7	85.6	44.9	0.9	3.3
Ccl2		3	34.4	36.7	15.2	10.1	11.6	8.2	20.3	26.2	12.7	2.6	3.1	1.3
Cxcl13		4	32.1	8.2	17.0	0.7	2.8	0.3	4.7	8.0	6.2	1.8	1.2	3.4
Ccl8		5	8.1	27.1	48.0	7.9	16.5	21.4	2.5	12.7	21.0	0.9	3.8	0.8
Il6		6	2.8	12.9	15.3	0.8	0.9	0.5	1.3	7.7	4.2	0.5	0.6	0.4
Ccl7		16	12.0	12.7	13.8	6.7	4.8	1.9	2.1	12.1	4.6	1.7	2.4	1.8
Cxcl9		21	10.4	25.2	17.4	1.1	1.4	0.6	19.7	13.3	8.5	1.8	1.7	2.4
Cxcl10		22	17.2	18.8	11.4	7.6	6.5	2.6	45.1	42.7	17.5	3.0	1.6	2.6
Cxcl2		23	6.3	8.4	9.4	1.8	1.7	2.9	2.5	3.3	3.0	0.7	1.0	1.2
Ccl19		30	14.5	15.7	6.2	0.8	2.3	0.4	3.7	7.9	2.3	0.8	1.1	1.0
Mmp	Mmp3	29	4.6	14.2	10.4	2.3	1.4	0.7	4.1	4.5	3.4	3.0	5.3	2.8
	Mmp12	39	9.6	15.6	5.9	1.0	1.8	1.8	2.0	4.6	3.2	1.7	0.7	2.0

day2 day4 day7 1 : LPS 2 : FK565 3 : LPS+FK565 compared with no stimulation
 1, 2, or 3

図 14 マウス *in vivo* における自然免疫リガンド刺激による血管・免疫組織の遺伝子発現

の共同研究でなされたものである。細胞外寄生細菌感染の IRAK4 欠損症は高田准教授 (九州大学), 吉川先生, 今泉先生 (宮城県立こども病院), 鳥袋先生, 喜瀬先生 (沖縄県立南部医療センター), Casanova 教授 (Rockefeller 大学), C9 欠損症は永田, 吉良, Vahid, 井原准教授 (九州大学), 高 IgE 症候群・Th17 細胞は峯岸教授 (徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター), 細胞内寄生細菌感染 (BCG 感染, サルモネラ感染) は保科診療講師, 佐々木, 高田准教授 (九州大学), 楠原教授 (現 産業医科大学), 小林教授 (広島大学), 水野部長 (福岡市立こども病院), ヘルペスウイルス感染は, 石崎助教講師, 大賀教授, 古賀助教講師, 住江特任准教授, 松崎元教授 (九州大学), 川崎病/NOD1 は西尾, 池田, 楠田, 野崎, 神野, 村田, 中島 (九州大学), 齋藤特任准教授 (九州大学細菌学), 居石名誉教授 (九州大学病理), 厚生労働省「原発性免疫不全症候群に関する調査研究班班員の先生方, 特に今井准教授 (東京医科歯科大学), 野々山教授 (防衛医大), 平家教授 (京都大学), 宮脇教授 (富山大学), 小原部長 (理研) に深謝する。

文 献

- 1) Black RE, et al ; for the Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF : Global, regional, and national causes of child mortality in 2008 : a systematic analysis. Lancet 375 : 1969-1987, 2010
- 2) Picard C, von Bernuth H, Ghandil P, et al : Clinical features and outcome of patients with IRAK-4 and MyD88 deficiency. Medicine (Baltimore) 89 : 403-425, 2010
- 3) Lafaille FG, Pessach IM, Zhang SY, et al : Impaired intrinsic immunity to HSV-1 in human iPSC-derived TLR3-deficient CNS cells. Nature 491 : 769-773, 2012
- 4) Dranoff G : Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy. Nat Rev Cancer 4 : 11-22, 2004
- 5) Delgado MA, Deretic V : Toll-like receptors in control of immunological autophagy. Cell Death Differ 16 : 976-983, 2009
- 6) 原 寿郎 : 免疫不全症を疑うのはどんな時か? 日小児会誌 115 : 1880-1885, 2011
- 7) Jetten AM : Retinoid-related orphan receptors

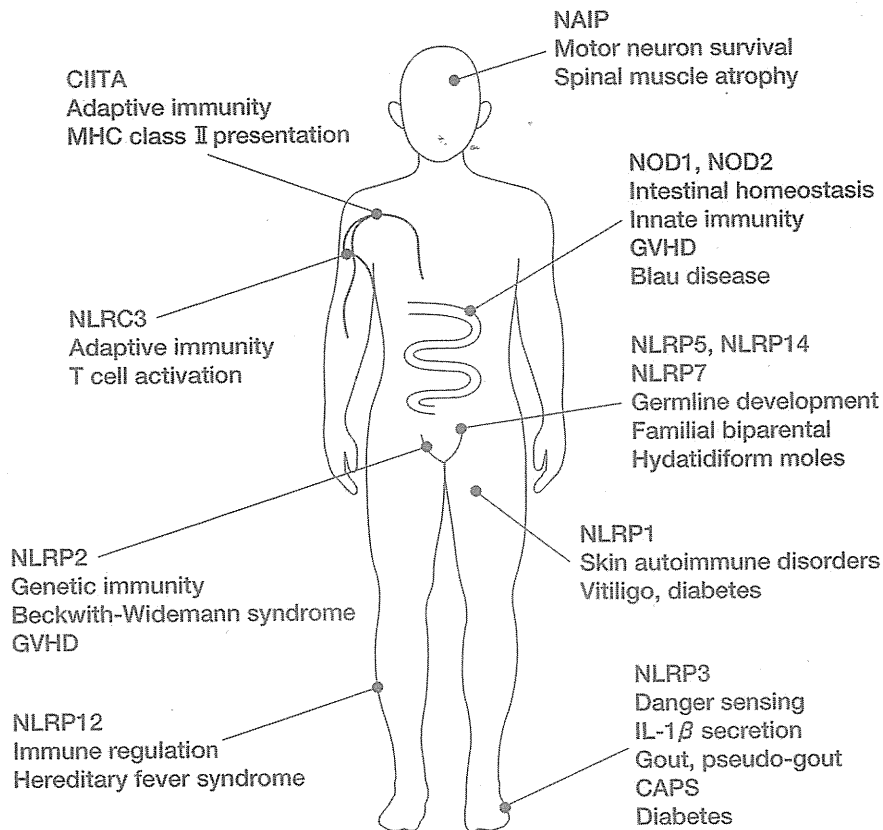


図 15 NLR は病原体認識以外に多彩な機能を有する (文献 30) より引用)

自然免疫受容体 NLR

- ・病原体認識による感染防御
- ・その他の機能

1. 炎症の惹起, 自己炎症, 血管炎など
2. 神経細胞の生存
3. 消化管のホメオスタシス
4. 生殖細胞の発達

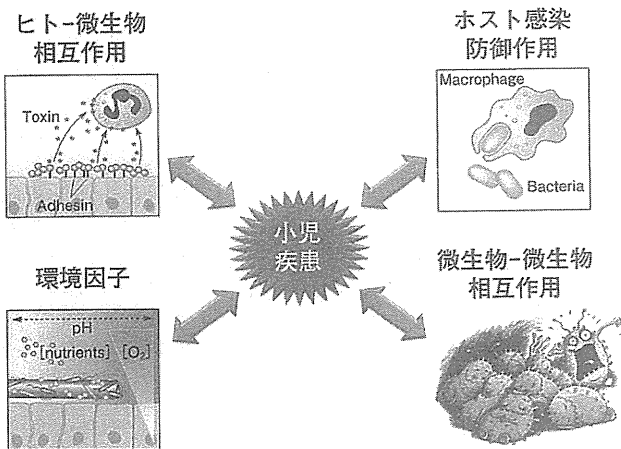


図 16 小児疾患とヒト-環境相互作用 (文献 32) より引用)

(RORs) : critical roles in development, immunity, circadian rhythm, and cellular metabolism. Nucl Recept Signal 7 : 1-32, 2009

- 8) Minegishi Y, Saito M, Nagasawa M, et al : Molecular explanation for the contradiction between systemic Th17 defect and localized bacterial infection in hyper-IgE syndrome. J Exp Med 206 : 1291-1301, 2009
- 9) Jones P, Leder K, Woolley I, et al : Postsplenectomy infection : Strategies for prevention in general practice. Aust Family Physician 39 : 383-386, 2010
- 10) Uematsu S, Akira S : Toll-like receptors and innate immunity. J Mol Med 84 : 712-725, 2006
- 11) Takada H, Yoshikawa H, Imaizumi M, et al :

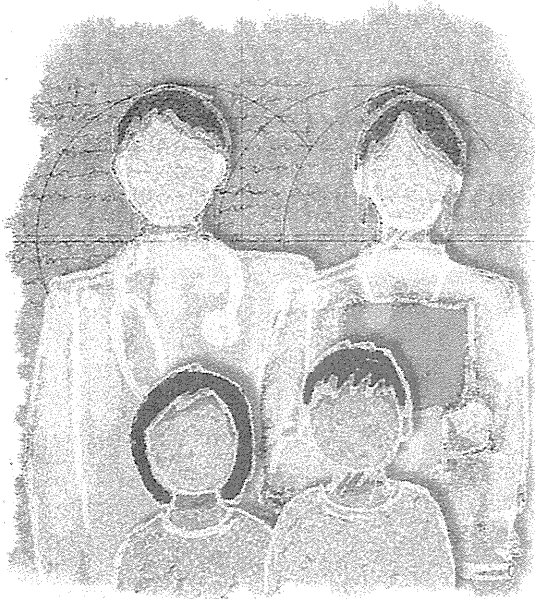
- Delayed separation of the umbilical cord in two siblings with Interleukin-1 receptor-associated kinase 4 deficiency : rapid screening by flow cytometer. *J Pediatr* 148 : 546-548, 2006
- 12) Ku CL, von Bernuth H, Picard C, et al : Selective predisposition to bacterial infections in IRAK-4-deficient children : IRAK-4-dependent TLRs are otherwise redundant in protective immunity. *J Exp Med* 204 : 2407-2422, 2007
 - 13) Nagata M, Hara T, Aoki T, et al : Inherited deficiency of ninth component of complement : an increased risk of meningococcal meningitis. *J Pediatr* 114 : 260-264, 1989
 - 14) Kira R, Ihara K, Takada H, et al : Nonsense mutation in exon 4 of human complement C9 gene is the major cause of Japanese complement C9 deficiency. *Hum Genet* 102 : 605-610, 1998
 - 15) Kira R, Ihara K, Watanabe K, et al : Molecular epidemiology of C9 deficiency heterozygotes with an Arg95Stop mutation of C9 gene in Japan. *J Hum Genet* 44 : 109-111, 1999
 - 16) Khajooe V, Ihara K, Kira R, et al : Founder effect of the C9 R95X mutation in Orientals. *Hum Genet* 112 : 244-248, 2003
 - 17) Hara T, Mizuno Y, Takaki K, et al : Predominant activation and expansion of $\gamma\delta$ T cell receptor-positive cells in Salmonella infection. *J Clin Invest* 90 : 204-210, 1992
 - 18) Mizuno Y, Takada H, Nomura A, et al : Th1 and Th1-inducing cytokines in Salmonella infection. *Clin Exp Immunol* 131 : 111-117, 2003
 - 19) Hoshina T, Kusuhara K, Saito M, et al : NKR P1A+ $\gamma\delta$ and $\alpha\beta$ T cells are preferentially induced in patients with Salmonella infection. *Hum Immunol* 73 : 623-628, 2012
 - 20) Sasaki Y, Nomura A, Kusuhara K, et al : Genetic basis of patients with Bacille Calmette-Guérin osteomyelitis in Japan : identification of dominant partial interferon- γ receptor 1 deficiency as a predominant type. *J Infect Dis* 185 : 706-709, 2002
 - 21) Hoshina T, Takada H, Sasaki-Mihara Y, et al : Clinical and host genetic characteristics of Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases in Japan. *J Clin Immunol* 31 : 309-314, 2011
 - 22) Ishizaki Y, Tezuka J, Ohga S, et al : Quantification of circulating varicella zoster virus-DNA for the early diagnosis of visceral varicella. *J Infect* 47 : 133-138, 2003
 - 23) Matsuzaki A, Suminoe A, Koga Y, et al : Fatal visceral varicella-zoster virus infection without skin involvement in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 25 : 237-242, 2008
 - 24) Herman M, Ciancanelli M, Ou YH, et al : Heterozygous TBK1 mutations impair TLR3 immunity and underlie herpes simplex encephalitis of childhood. *J Exp Med* 209 : 1567-1582, 2012
 - 25) Hanna S, Etzioni A : New host defense mechanisms against *Candida* species clarify the basis of clinical phenotypes. *J Allergy Clin Immunol* 127 : 1433-1437, 2011
 - 26) Broderick L, Tremoulet AH, Burns JC, et al : Recurrent fever syndromes in patients after recovery from Kawasaki syndrome. *Pediatrics* 127 : e489-e493, 2011
 - 27) Ninomiya T, Ikeda K, Nagatomo Y, et al : Development of Kawasaki disease in a patient with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. *Pediatr Int* 54 (S1) : 117, 2012
 - 28) Ikeda K, Yamaguchi K, Tanaka T, et al : Unique activation status of peripheral blood mononuclear cells at acute phase of Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol* 160 : 246-255, 2010
 - 29) Nishio H, Kanno S, Onoyama S, et al : Nod1 ligands induce site-specific vascular inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31 : 1093-1099, 2011
 - 30) Kufer TA, Sansonetti PJ : NLR functions beyond pathogen recognition. *Nat Immunol* 12 : 121-128, 2011
 - 31) Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, et al : The impact of the gut microbiota on human health : an integrative view. *Cell* 148 : 1258-1270, 2012
 - 32) Peters BM, Jabra-Rizk MA, O'May GA, et al : Polymicrobial interactions : impact on pathogenesis and human disease. *Clin Microbiol Rev* 25 : 193-213, 2012

* * *

シリーズ小児医療 第6回 原発性免疫不全症研究： 最近の進歩

原 寿郎 Hara Toshiro

九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 教授



はじめに

原発性免疫不全症（PID）とは、自然免疫系、獲得免疫系の発達成熟過程のどこかに先天性の欠陥が生じた疾患群である。自然免疫系、獲得免疫系の欠陥とは、好中球、マクロファージ、樹状細胞、補体、NK細胞、T細胞、B細胞のどこかの構成要素の欠損や機能不全を意味する。近年、免疫調節障害や易感染性を示さない自己炎症性疾患も原発性免疫不全症に組み入れられるようになり、現在200以上の遺伝子異常、異なった病型が知られている。

疫学と分類

PIDの個々の疾患によって頻度は1,000人に1人から100,000人に1人まで幅がある。日本でのPIDは図1に示すような疾患比率である。抗体不全症が37.6%、食細胞異常が17.5%と頻度が高く、疾患名ではブルトン型無ガンマグロブリン血症（XLA）、分類不能型免疫不全症（CVID）、慢性肉芽腫症（CGD）がトップ3である。内科（成人）では小児科（小児）よりさらに抗体不全症が多い¹⁾。

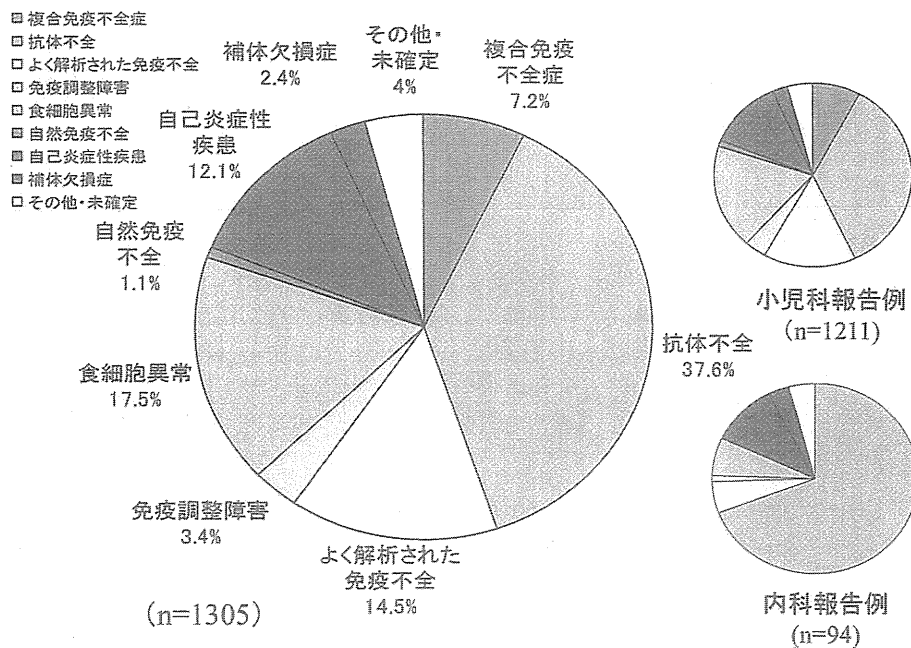


図1 疾患分類

国際免疫学会連合専門家委員会によるPIDの分類²⁾では①T細胞系とB細胞系双方の異常を示す複合免疫不全症、②免疫不全を伴う症候群、③主として抗体系の欠陥を示す免疫不全症、④免疫系の調節異常による疾患、⑤貪食細胞の数、機能、あるいは両方の先天的欠陥を示す疾患、⑥自然免疫系の欠陥を示す疾患、⑦自己炎症性疾患、⑧補体系の異常を示す疾患、の8つに分類されている。

自然免疫不全症の病因・病態解明³⁾

自然免疫は初期に働く生体防御機構で、病原体に特異的な分子パターンを認識する受容体 (pattern recognition receptor) によって細胞内にシグナルが伝達される。自然免疫系の欠陥を示す疾患は表1に示すように、NEMOやIKBA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9疾患が分類されているが、その中で特に注目すべき4疾患を詳述する。

○IRAK4欠損症

近年、自然免疫において病原体の認識に重要な働きをするToll-like receptor (TLR) のシグナル伝達機構を構成する蛋白の欠損によって、化膿菌に特異的に易感染性を呈する疾患が見出されてきた。2003年に、ヒトにおけるIRAK4欠損症が初めて報告され、乳幼児期にグラム陽性球菌に対する易感染性が見られ、特に肺炎球菌による化膿性髄膜炎で死亡する例が少なくないこと、加齢に伴って易感染性が軽減していくこと、各種のTLR リガンドやInterleukin (IL) -1に対する反応性が欠損すること等が示された。MyD88欠損症は2008年に最初に報告され、臨床像はIRAK4欠損症と同様であり臨床像からは区別できない。

IRAK4欠損症48例、MyD88欠損症12例を集計した報告では、急速に進行する肺炎球菌やブドウ球菌などのグラム陽性球菌感染症による重症感染症が特徴であるが、緑膿菌などのグラム陰性桿菌による感染症もみられる。重症感染症が繰り返し起こることが多い。IRAK4欠損症は24例が死亡しており、10例は最初の重症感染症の際に死亡している。IRAK4欠損症では新生児期に臍帯脱落遅延がみられることがあり、48名中10

表1 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葉形成異常 (EDA-ID)			
a.伴性劣性EDA-ID (NEMO欠損症)	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	無汗性外胚葉形成異常+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	UNC93B1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

名で観察されている。感染症の種類は、髄膜炎、敗血症、関節炎、骨髄炎などが多く、いわゆる侵襲感染症が多い。IRAK4欠損症やMyD88欠損症患者では、細菌感染症の初期には白血球数やCRPの上昇が乏しい場合があるので注意が必要である。免疫能の一般的検査では、特異的な異常を示さない。血清免疫グロブリン値、好中球機能などは正常である。診断はlipopolysaccharide (LPS) 刺激後の単球内 Tumor necrosis factor (TNF) - α 産生能をフローサイトメーターで測定する方法により迅速にスクリーニング可能である。抗菌剤やガンマグロブリン、肺炎球菌ワクチン等による感染予防、早期治療により重症感染症は予防可能である。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。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。

○単純ヘルペス脳炎 (Herpes simplex virus type 1 encephalitis: HSE)

単純ヘルペスウイルスはヒトヘルペスウイルス亜科に属する2本鎖DNAウイルスである。感染の多くは不顕性であり、症状を起こすものでは、局所に限局した再発(口唇ヘルペス、歯肉口内炎など)から致死性のものまで様々である。小児期から成人でHSEの原因となるのは1型が大半であるが、新生児期には2型によるものもみられる。HSEの発症年齢には2つのピークがあり、6ヶ月から3歳までは初感染が関与し、50~60代では再活性化が関与するとされている。初感染時のウイルスは嗅球または三叉神経を介して中枢神経系に侵入すると考えられている。症状は発熱、けいれん、意識障害など非特異的な症状であり、診断には病初期の髄液中のHSV-DNAの検出が現時点では最も確実な検査法である。アシクロビルが治療に使用されるようになってから致命率は10%程度に低下したものの、いまだ

3分の1の症例においては重度の後遺症を残す。以前より家族性発症のHSEが報告されており、遺伝的背景の存在が示唆されていた。Casanovaらのグループが、52家系86症例のHSE患者を集積し、HSE感受性に関わる単一遺伝子異常を明らかにした。

TLR3、TLR7、TLR8、TLR9は細胞内エンドソームに局在し、ウイルス核酸などを認識することが知られている。TLR7とTLR9は細胞内の小胞体で合成され、小胞体内にてUNC93B1と呼ばれる小胞体蛋白質と結合して局在している。そして、刺激が入るとTLR7とTLR9はUNC93B1とともにエンドソームに移動して、病原体成分を認識して活性化する。UNC93B1の機能欠損変異体マウス(3Dマウス)は、病原体の核酸成分に反応できないことから、まずUNC93B1欠損症が同定された。UNC93B1異常の患者でTLR3刺激に対するインターフェロン(IFN)応答が低下していること、HSV-1は二本鎖DNAウイルスであるが、複製の途中で二本鎖RNAの形態を取ること、また中枢神経系のmicrogliaにTLR3の発現がみられることからTLR3を候補遺伝子として調べ、TLR3欠損症が確認された。UNC93B1異常の患者と異なり、TLR3ヘテロ変異の患者では末梢血単核球のHSV-1に対するIFN産生は正常範囲であるが、線維芽細胞でのIFN産生は低下していた。TLR3は2本鎖RNAを認識する受容体であり、神経系での発現によってウイルスが中枢神経系へ侵入することを防衛する機能を有している。またTLR3のシグナル下流分子であるTRAF3、TRIF、TBK1の欠損症が同様に単純ヘルペス脳炎と関連する。

HSE合併の報告のある原発性免疫不全症であるSTAT1異常症では、TLR3依存性の1型インターフェロン産生が障害される。一方、自然免疫に関わるIRAK4欠損症やMyD88欠損症ではTLR3のシグナルは保たれるので、重症の細菌感染症は発症するが、HSEは合併しない。TLR3異常症では線維芽細胞ではTLR3刺激に対するIFN

原 寿郎
Hara Toshiro

応答の低下を示すが、末梢血単核球では正常である。自然免疫はほぼ全ての細胞が備える免疫機構であり、細胞特異的な自然免疫応答の低下が、UNC93B1、TLR3、TRAF3、TRIF、TBK1異常症でHSEが起こる原因である可能性があり、実際患者由来のinduced pluripotent stem (iPS) 細胞を使用して分化させた神経細胞などの中枢神経細胞においてTLR3刺激による応答の低下が報告されている⁴⁾。

○慢性皮膚粘膜カンジダ症 (CMC)⁵⁾

CMCは皮膚、爪、粘膜などの再発性、難治性カンジダ感染を特徴とする原発性免疫不全症である。様々な原因があるが、遺伝性のものには常染色体劣性遺伝のものと常染色体優性遺伝のものがある。最近T helper (Th) 17細胞の関与が明らかになっている。自己免疫性多内分泌腺症-カンジダ症-外胚葉ジストロフィー (autoimmune polyendocrinopathy- candidiasis- ectodermal dystrophy: APECED) /自己免疫性多内分泌腺症1型autoimmune polyendocrinopathy (APS) type 1) は、AIRE遺伝子変異により自己抗原に対する免疫学的寛容の障害がおき、自己免疫的機序による副甲状腺機能低下、副腎機能低下などの多内分泌腺症状を示す。Th17細胞が産生する種々のサイトカインに対する中和抗体産生が本疾患のCMC発症に関与している可能性が考えられている。真菌易感染症としてCARD9異常が、慢性皮膚粘膜カンジダ症を伴う自然免疫不全症としてIL-17RA、IL-17F、STAT1異常が明らかになった。

IL-17RA欠損症はモロッコ人の1家系1人のCMC患者において常染色体劣性遺伝形式の遺伝子変異を示し、IL17F欠損症はアルゼンチン人の1家系5人のCMC患者で常染色体優性遺伝形式の遺伝子変異を示した。このようにIL-17ファミリーの中でIL-17F、IL-17RAは皮膚粘膜におけるカンジダ防御機構に重要であることが明らかとなった。

STAT1遺伝子の機能喪失変異による常染色体優性遺伝形式をとる疾患として、マイコバクテリアやサルモネラ菌などの細胞内寄生菌に対して易感染性を示すメンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症 (Mendelian susceptibility to mycobacteria disease: MSMD) が以前から知られていた。新しくCMCの原因遺伝子として機能獲得変異による常染色体優性遺伝形式のSTAT1遺伝子のコイルドコイル領域のヘテロ接合性ミスセンス変異が報告され、これらの変異はTh1・Th17細胞の異常をもたらした。またSTAT1異常症の合併症として悪性腫瘍 (扁平上皮がん) の発症にも注意すべきである。

○真菌易感染症 (CARD9欠損症)

CARD9はカンジダ由来pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) を認識する自然免疫受容体Dectin-1の下流分子である。血族結婚のある同一家系7人のCMC患者において、常染色体劣性遺伝形式を示すCARD9遺伝子変異が見出され、有意にIL-17産生T細胞

の減少がみられ真菌に易感染症を示すことが報告された。CARD9遺伝子変異をもつCMC 7人中少なくとも2人は脳への侵襲性のカンジダ性髄膜 (脳) 炎により死亡しているため、CARD9欠損症はCMCとは別のカテゴリーに分類されている。また片側アレルのみ変異を有する1人が軽症カンジダ感染を成人期に発症している。

診断法の進歩

○新生児マススクリーニングによる原発性免疫不全症の診断^{6,7)}

重症複合免疫不全症 (SCID) では初回の感染症が致死的な場合、また重篤な後遺症を来す場合がある。SCID患者は感染症罹患前に造血幹細胞移植を受ければ予後良好であることから、欧米・アジアの一部の地域で乾燥濾紙血 (ガスリー血) 中のT-cell receptor excision circles (TRECs) (図2) 測定による重症複合免疫不全症のスクリーニングが行われている。また未診断のSCID患児にBCGワクチンやロタウイルス生ワクチンが接種された場合、重症化が懸念されることから、SCIDの新生児マススクリーニング法を確立する必要がある。T細胞受容体 (TCR) の α 鎖の形成過程でTCRの一部が切断、除去、修復される際にsignal joint TREC (sjTREC) が生じ、環状DNAとして染色体外に存在する。sjTRECはその後のT細胞の分化・増殖に伴って複製されず細胞死まで安定して保存されるため、増殖・分裂に伴って相対的に希釈される。乾燥濾紙血からsjTRECを定量することで、T細胞新生能を知ることができる。

Ig Kappa Deleting Recombination Excision Circles (KREC) はB細胞受容体の一部が切断、除去、修復される際に生じる環状DNAである。TRECと同様、細胞分裂時に複製されず希釈されていくため、B細胞の新生能のマーカーとして有用である。TRECとKRECと両者同時測定による新生児マススクリーニングにより新生T細胞と新生B細胞欠損症がマススクリーニング可能になることで両疾患の患児の予後の向上と費用対効果の向上が期待される⁸⁾。

○全ゲノムシーケンシング・全エクソンシーケンシング

次世代シーケンサーを用いたゲノム配列解析技術の高速化によって全ゲノムシーケンシング・全エクソンシーケンシングが可能となった。全エクソンは長さとしては全ゲノムの約1%を占めるに過ぎないが、タンパク質に翻訳される領域であることから機能的に最も重要なDNA配列である。原因不明のPIDを対象とし、全エクソンのシーケンスにより従来の表現型と異なるPIDや新しいPIDが明らかになりつつある。

治療の進歩

重症複合免疫不全症など多くの疾患では、造血幹細胞移植が有効な治療法であり、個々の疾患に対しその適応、移植方法などが確立されつつある。一方最近5年で遺伝子治療が急速に進んでいるので、遺伝子治療を中心に解説する。

○遺伝子治療⁹⁾

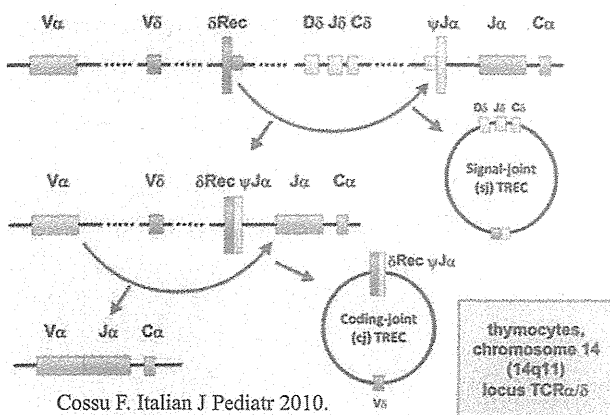
1990年に行われたAdenosine deaminase (ADA) 欠損症に対する遺伝子治療は末梢T細胞を標的としたもので十分な効果は得られなかった。2000年にイタリアのグループが前処置を用いて造血幹細胞遺伝子治療を行った。その結果効率良く生着しT細胞機能は回復した。現在のところイタリアで15名、英国で7名、米国で9名のADA欠損症患者が造血幹細胞遺伝子治療を受けて、31名中21名でpolyethylene glycol (PEG)-ADAの投与が中止できている。これまで白血病の発症はなく最も遺伝子治療の有効性が示された疾患である。X連鎖SCIDは1999年から10年間で20名の患者に対してレトロウイルスベクターと患者骨髄CD34陽性細胞を用いた遺伝子治療がなされ、20名中18名が生存し、17名で免疫能が回復している。しかし5名に治療後2~5年にT細胞性白血病が発症した。Wiskott-Aldrich症候群(WAS)もX連鎖SCIDと同様のレトロウイルスベクターを使用し前処置を用いた遺伝子治療がドイツのグループにより行われ、初期には有効性が認められた。その後遺伝子治療を受けた患者10名のうち4名においてT細胞白血病が発症した。このため、現在ではその安全性の観点からWASP発現に自身の promoter/

enhancerを用いたレンチウイルスベクターが開発されWASに対する遺伝子治療が行われている。慢性肉芽腫症(CGD)では、比較的強力な前処置を行っても遺伝子導入細胞の維持は一過性である。ドイツやスイスで行われたCGDでの遺伝子治療で骨髄異形成症候群を発症し死亡したとの報告から、ベクターを変えた新しい臨床研究が準備されている。

またSCID (IL7R α , RAG-1/RAG-2, JAK3, Artemis), SAP (signaling lymphocyte activation molecule-associated protein) 欠損症、Perforin欠損症、CD40L欠損症、Btk欠損症、Blnk欠損症、IPEX (immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome) などの遺伝子治療研究も進められている¹⁰⁾。

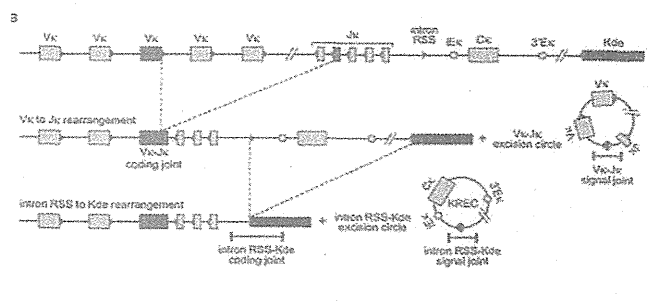
現在原発性免疫不全症候群では、ヒト遺伝子治療は、部分的に成功しているが、真の意味の遺伝子治療ではなく単に遺伝子を不定の場所に導入しているにすぎない。変異遺伝子自体を修復する遺伝子修復治療は世界的にも開発途上であり、臨床応用されていない。原発性免疫不全症候群の一部では、造血幹細胞の一部で変異遺伝子を修復し、かつそれが増殖優位性を獲得できれば疾患を根治できる可能性がある。現在 zinc finger nuclease を部位特異的に作用させる方法、トランスポゾンを利用する方法、Adeno-associated virus (AAV) -アデノウイルスベクターを用いる方法などが試みられている¹¹⁾。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。

T細胞新生のスクリーニング



TREC (T cell receptor excision circles) の定量

B細胞新生のスクリーニング



van Zelm MC, et al. Frontiers Immun. 2011.

KREC (Kappa-deleting recombination excision circles) の定量

図2 T細胞欠損とB細胞欠損のマスキング

○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。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。

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、2011年には慢性肉芽腫症患者由来iPS細胞の遺伝子修復が報告された¹²⁾。

終わりに

日本でもT細胞・B細胞欠損の新生児スクリーニングを行い、早期診断・早期治療を行える体制を構築する必要がある。造血幹細胞から分化する免疫細胞の欠陥による先天性免疫不全症は遺伝子レベルで多くは解明されたが、未だ不明の疾患もあり今後病因の解明と新規治療法の開発を期待したい。

参考文献

1. Ishimura M, et al. Nationwide survey of patients with primary immunodeficiency diseases in Japan. *J Clin Immunol* 31:968-976 2011.
2. 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.*, 08 November 2011 | doi: 10.3389/fimmu.2011.00054
3. Parvaneh N, et al. Primary immunodeficiencies: a rapidly evolving story. *J Allergy Clin Immunol.* 131:314-23, 2013.
4. Lafaille FG, et al. Impaired intrinsic immunity to HSV-1 in human iPSC-derived TLR3-deficient CNS cells. *Nature* 491:769-73, 2012.
5. Engelhardt KR, et al. Mendelian traits causing susceptibility to mucocutaneous fungal infections in human subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 129:294-305, 2012.
6. Verbsky J, et al. The Wisconsin approach to newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 129:622-7, 2012.
7. Nakagawa N, et al: Quantification of κ -deleting recombination excision circles in Guthrie cards for the identification of early B-cell maturation defects. *J Allergy Clin Immunol* 128: 223-225, 2011.
8. Borte S, et al: Neonatal screening for severe primary immunodeficiency diseases using high-throughput triplex real-time PCR. *Blood* 119: 2552-2555, 2012.
9. Ginn SL, et al. Gene therapy clinical trials worldwide to 2012-an update. *J Gene Medicine* 15:65-77, 2013.
10. Aiuti A et al. Gene therapy for primary immunodeficiencies: Part 2. *Curr Opin Immunol* 24:585-591, 2012.
11. Pessach IM, Notarangelo LD. Gene therapy for primary immunodeficiencies: looking ahead, toward gene correction. *J Allergy Clin Immunol* 127:1344, 2011.
12. 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* 117:5561-72, 2011.

感染症症候群(第2版)

症候群から感染性単一疾患までを含めて



臓器別感染症編

序文

- 敗血症(sepsis, セプシス), 心血管系感染症
- 中枢神経系感染症
- 呼吸器感染症
- 腹膜炎, 肝・胆道系感染症, 膵臓感染症, 消化管感染症
- 尿路感染症, 男性性器感染症
- 女性生殖器感染症(産婦人科領域感染症)
- 性感染症
- 皮膚軟部組織感染症
- 骨・関節感染症
- 眼感染症
- 耳鼻咽喉感染症
- 歯性・口腔内・頸部感染症
- 先天性・母子感染症
- 感染症特論
- 上巻の補遺

株式会社 日本臨床社

II 中枢神経系感染症

その他の中枢神経系感染症

急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)

Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)

原 寿 郎

Key words: 免疫疾患, ウイルス感染, 予防接種, 脳症, 多症候性神経症候

1. 概念・定義

急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) は、遺伝的な感受性を有する患者において環境因子からの刺激により惹起された中枢神経系の免疫疾患と考えられているので、感染症ではない。ADEM はすべての年齢で起こりうるが、小児に多い。多くはウイルス感染や予防接種後 1-3 週間を経て発症する。大部分は单相性で、急性あるいは亜急性の脳症と多症候性神経症候を呈する。

2. 疫 学

International Pediatric MS Study Group (IPMSSG) の疾患定義を用いた全国調査によると、我が国の 15 歳未満の ADEM の罹患率は、0.4 人/10 万人年であった。我が国の小児 ADEM 患者は男性に多い (男 : 女 2 : 1)。また、我が国の小児 ADEM 患者の平均発症年齢は 5.5 歳で、2-5 歳にピークを認めた。平均発症年齢は諸外国の調査でも 5-8 歳であり、大きな差は認められない。

ADEM は①特発性、②感染後/傍感染性、③ワクチン後、と分類されることが多い。秋から冬にかけて多いという季節性を示す報告がある。我が国の調査では 52% の小児 ADEM 例は感染後で、マイコプラズマ感染、ムンプス、インフルエンザ、単純ヘルペスなどの報告があった。この割合はこれまでの諸外国の報告 (46-100%) と同様で、多くの病原体との関連が報告さ

れている。一般的には気道・消化器感染症などの後に ADEM が起こることが多く、病原体を同定できない場合が多い¹⁾。また、ワクチン後 ADEM が 9% にみられ、インフルエンザワクチン、MR ワクチン、DPT ワクチンの報告があった。我が国での小児のワクチン後 ADEM の罹患率は年間 100 万人に約 0.3 人と推定される。

3. 病因・病態

ADEM の病因は、いまだ明らかではないが、中枢神経系の自己免疫疾患と考えられている²⁾。ADEM の病理所見は静脈周囲のリンパ球とマクロファージなどの細胞浸潤による炎症と脱髄である。ADEM の病変部位に存在する T 細胞は CD4 陽性のヘルパー T 細胞であり、病変部位では、ヘルパー T 細胞の産生するサイトカインがミクログリア、マクロファージやアストロサイトを活性化させ、炎症性サイトカインを介してオリゴデンドロサイトや髄鞘を傷害すると考えられている。

4. 診断と鑑別診断

1) 症 状

初発症状として発熱、頭痛、嘔吐、メニンギスムスなどが認められる。全国調査では、小児 ADEM 患者のうち初発症状として発熱を 68%、頭痛を 27%、嘔吐を 30% に認めた。脳症は特徴的な症状であるが嗜眠から昏睡まで様々な程度があり、しばしば多巣性神経学的異常とともに

Toshiro Hara: Department of Pediatrics, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University 九州大学大学院医学研究院 成長発達医学分野