

図2 健常者扁桃組織像 HE染色
(形浦¹⁾, 2005)

誘導で、その局在から経口外来抗原の初期免疫応答に関与している¹⁾。

口蓋扁桃は陰窩より外来抗原を取り込み、扁桃内部で生体に有利な免疫反応が進むことで生理的に肥大する。組織学的にはこの生理的肥大と、発熱などの臨床症状を伴う病的肥大の鑑別は困難である³⁾。口蓋扁桃は胎生4か月ごろに出現し、生後6か月までは小さく観察は困難であるが、生後6~9か月を過ぎると免疫グロブリンの産生が活発となり、生後1歳まで著しく発達する。その後の発育は個体差が大きいが、一般に2~3歳でリンパ濾胞の数と大きさを増し、4~5歳で急速にサイズが大きくなり、7~8歳ごろ最大に達し、それ以降、縮小していく。アデノイドの生理的肥大は口蓋扁桃に1~2年先行する³⁾。

Ⅲ. 原発性免疫不全症

生理的肥大の時期に口蓋扁桃が見えず、もしくは年齢に比して小さく、中耳炎、肺炎、副鼻腔炎を反復する場合は、リンパ組織の発育障害をきたす原発性免疫不全症が疑われる。表に示す日本における原発性免疫不全症の頻度⁴⁾を参考にする

表 原発性免疫不全症の中で頻度の高い疾患
(計1,240名中)

X連鎖性無ガンマグロブリン血症	182名
慢性肉芽腫症	147名
分類不能型免疫不全症	136名
選択的IgGサブクラス欠損症	66名
Wiskott-Aldrich症候群	60名

(Ishimuraら⁴⁾ 2011より一部改変)

と、生理的肥大の年齢に口蓋扁桃が観察できないことが診断の一助となる免疫不全症で、最も考えられるのはXLAである。XLAは*BTK*遺伝子の異常によりB細胞の分化が障害され、免疫グロブリンの産生障害をきたし、主にインフルエンザ桿菌、肺炎球菌などの莢膜を有する細菌や、エンテロウイルスによる感染の重症化、慢性化をきたす疾患である。診断には*BTK*遺伝子検査と、フローサイトメトリーによる単球細胞質内Btk蛋白の評価が有用である⁵⁾。口蓋扁桃、アデノイド、リンパ節などのリンパ組織は発育障害をきたし、図1のように口蓋扁桃は観察できない。組織学的には胚中心やリンパ濾胞を欠損している。XLAでは血清IgG、IgA、IgMは低値を示し、末梢血リンパ球中のCD19、CD20陽性細胞数は2%以下となる⁶⁾。しかし、まれに免疫グロブリンや、CD19、CD20陽性細胞数が正常に近い非典型的なXLA患者もいるため注意が必要である。われわれが経験した症例では、急性中耳炎、副鼻腔炎、focus不明の細菌感染疑いをくり返したが、血清IgGが400~800mg/dLで推移したため無ガンマグロブリン血症がなかなか疑われなかった。当科コンサルト後、CD19陽性リンパ球を調べたところ0.6%と低く、単球細胞質内Btk蛋白の発現が欠損し、*BTK*遺伝子に異常があったことからX連鎖性無ガンマグロブリン血症の診断にいたった。診断時の年齢は10歳であった⁷⁾。

年齢に比して扁桃が小さい、もしくは見えないときなど、免疫不全症を疑った場合はPIDJのホームページ (<http://pidj.rcai.riken.jp/index.html>)も参照していただきたい。そこには全国の相談施設や、「原発性免疫不全症を疑う10の徴候」、代表的な疾患や診断の手順など、臨床に非常に有用な情報が掲載されている。

まとめ

原発性免疫不全症は早期診断により予後を改善しうる疾患である。年齢に比して扁桃が小さい、または見えないとき、PIDJ ホームページに掲載されている「原発性免疫不全症を疑う 10 の徴候」を認めるときなどは、ぜひ相談施設にご連絡いただきたい。

Key Point

年齢に比して扁桃が小さいときは、リンパ組織の発育障害を念頭において診療すべきである。

文献

- 1) 形浦昭克著：二つの顔を持つ臓器 扁桃とその病気、南山堂、東京 2005

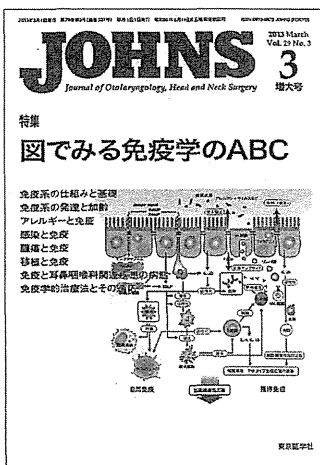
- 2) Wetmore R : Chapter 380 Tonsils and Adenoids. In Kliegman RM, et al (eds) : Nelson Textbook of Pediatrics, 18th ed, Saunders Elsevier, Philadelphia, p1756, 2004
- 3) 鈴木正樹：咽頭・扁桃のマネジメント, 山中 昇編, 医薬ジャーナル社, 東京, 2009
- 4) Ishimura M, Takada H, Doi T, et al : Nationwide survey of patients with primary immunodeficiency diseases in Japan. J Clin Immunol **31** : 968-976, 2011
- 5) Futatani T, Miyawaki T, Tsukada S, et al : Deficient expression of Bruton's tyrosine kinase in monocytes from X-linked agammaglobulinemia as evaluated by a flow cytometric analysis and its clinical application to carrier detection. Blood **91** : 595-602, 1998
- 6) Smith C, Satterthwaite A, Witte O : X-linked agammaglobulinemia. In Ochs H, Smith C, Puck J (eds) : Primary Immunodeficiency Diseases. Molecular and Genetic Approach. 2nd ed, Oxford University Press, pp279-303, 2007
- 7) Maekawa K, Yamada M, Okura Y, et al : X-linked agammaglobulinemia in a 10-year-old boy with a novel non-invariant splice-site mutation in *Btk* gene. Blood Cell Mol Dis **44** : 300-304, 2010

耳鼻咽喉科・頭頸部外科の臨床医のための専門誌 **JOHNS** 29巻3号増大号

特集 図でみる免疫学のABC

B5判 384頁
特別定価 5,250円
配送料 180円

耳鼻咽喉・頭頸部の診療に携わる臨床医必携!!



特集項目

序一免疫学を学ぼう

免疫系の仕組みと基礎：免疫とは/自然免疫/獲得免疫/免疫担当細胞とその分化/リンパ球の働き/抗体についての基礎知識/免疫寛容/サイトカインとケモカイン/細胞表面機能分子・CD分類/粘膜免疫と皮膚免疫/接着分子/細胞増殖因子/細胞内シグナル伝達経路/免疫における扁桃の役割/免疫・アレルギー疾患とゲノム解析

免疫系の発達と加齢：免疫系の系統発生/免疫系の発達/免疫系の加齢による変化
アレルギーと免疫：アレルギーとは/アレルギーの分類/アレルゲン/Th1/Th2 パラダイム/肥満細胞、好塩基球の機能と役割/好酸球の機能と役割/IgE抗体産生/化学伝達物質とアレルギー反応/上皮細胞とアレルギー/アナフィラキシー

感染と免疫：局所感染に対する生体防御機構/ウイルス感染に対する生体防御機構/細菌・真菌感染に対する生体防御機構/寄生虫感染に対する生体防御機構/感染とワクチン
腫瘍と免疫：腫瘍関連抗原/腫瘍に対する免疫応答/腫瘍に関する免疫療法、モノクローナル抗体療法

移植と免疫：血液型と輸血反応/組織適合抗原/造血幹細胞移植と免疫抑制療法

免疫と耳鼻咽喉科関連疾患の病態：気管支喘息/アスピリン喘息/アレルギー性鼻炎/好酸球性副鼻腔炎/好酸球性中耳炎/アレルギー性真菌性副鼻腔炎/口腔アレルギー症候群/薬剤アレルギー/ ANCA関連血管炎症候群/シェーグレン症候群/ベーチェット病/IgG4関連疾患/川崎病/IgA腎症/バセドウ病、橋本病/再発性多発性軟骨炎/天疱瘡、類天疱瘡/先天性免疫不全症候群/後天性免疫不全症候群/自己免疫性難聴/木村病/サルコイドーシス

移植と免疫：副腎皮質ステロイド/免疫抑制薬/生物学的製剤/免疫療法

東京医科学社 〒101-0051 東京都千代田区神田神保町2-20-13 Y'sコーラルビル TEL 03-3265-3551 FAX 03-3265-2750

原発性免疫不全症の最新国際分類 (2011)

今 井 耕 輔

金 原 出 版 株 式 会 社

診療

原発性免疫不全症の最新国際分類 (2011)

いまい こうすけ
今井 耕輔*

Key words

原発性免疫不全症
獲得免疫
自然免疫
自己炎症疾患

要旨 原発性免疫不全症の分類は、国際免疫学会連合の専門家委員会で2年ごとに改訂されており、2011年に最新分類が発表された。全体で200以上の遺伝子異常を含んでいるが、8つに大きく分類している。易感染を呈する、複合免疫不全症、抗体産生不全症、貪食細胞異常症、自然免疫不全症、補体欠損症、および易感染を必ずしも呈さない免疫制御異常症、自己炎症性疾患、そして免疫不全症を合併する症候群である。

I 原発性免疫不全症の分類

原発性免疫不全症 (primary immunodeficiency: PID) の分類は、国際免疫学会連合の専門家委員会で2年ごとに改訂されている。本稿では、2011年に発表された最新国際分類¹⁾について、紹介したい。

今回の分類も以前までと同様に、その障害細胞、分子により大きく8つに分類しているが、今回から表の順番が一部変わっている。免疫不全症を合併する症候群が表2になり、抗体産生不全症が表3になった。これは、免疫不全症を合併する症候群の多くが、複合免疫不全を伴っており、表1の疾患と類似しているからである。

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、PIDの各分類を配置すると図1のようになる。各構成細胞(好中球、T細胞、B細胞)、機能分子(抗体、補体)の数的、量的異常は、50年以上前からPIDとして記載されている(図1-a)。

一方、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型抗酸菌やBCGなどの細胞内寄生菌への易感染性を示す疾患 (mendelian susceptibility of mycobacterial disease: MSMD)、toll like receptor (TLR)などの病原体を認識する受容体のシグナル伝達に異常をきたす狭義の自然免疫不全症などは、限られた病原体に対して易感染性を示す新しい免疫不全症である(図1-b)。

さらに、先天性自己免疫疾患などの免疫制御異常症、周期性発熱症候群などの自己炎症性疾患、補体抑制成分欠損による非典型溶血性尿毒症性症候群などの易感染性を示さない新しい免疫不全症も、次第にその記載が増え、原因遺伝子も判明しつつある。

各分類別の同定された原因遺伝子数とその割合について図2に示す。個々の分類の疾患について、以下に概説する。

II 複合免疫不全症(表1)

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。

* 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科小児・周産期地域医療学講座
〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45

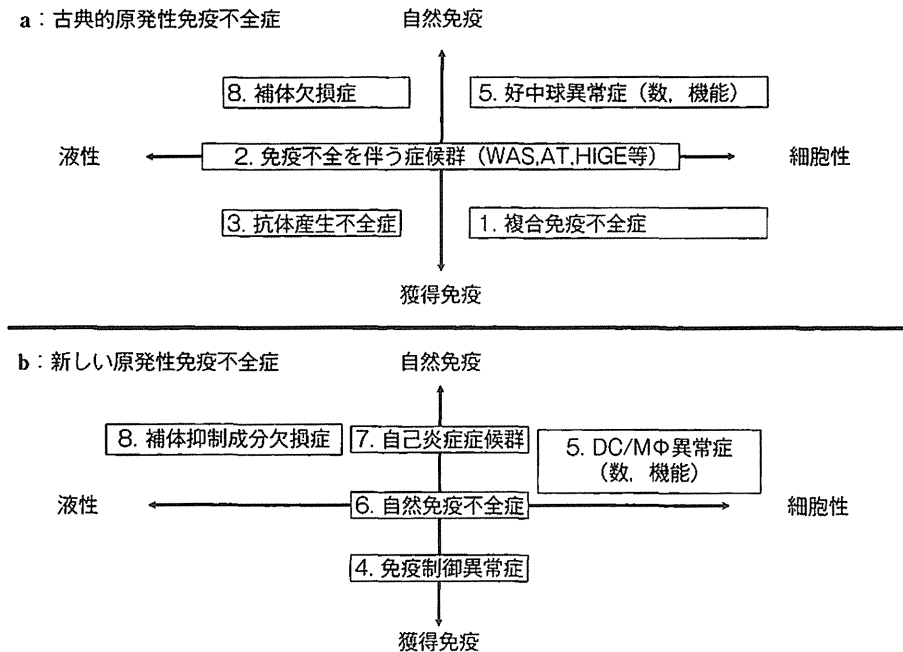


図1 原発性免疫不全症の分類
数字は、分類の表番号を示す。略称は本文参照。

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) とよぶ。なかでも、重篤な複合免疫不全をきたし、無治療の場合、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) とよぶ。

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3)。通常もっとも患者数が多いのは、伴性劣性遺伝を示す *IL2RG* 遺伝子異常症である。*IL2RG* 遺伝子は *IL2*, *4*, *7*, *9*, *15*, *21* に共通する γ 鎖 (γ c 鎖) をコードしており、*IL7* シグナル異常により T 細胞の発生が、*IL15* シグナル異常により NK 細胞の発生がみられず、 $B^+T^-NK^-$ 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 *IL2RG* 遺伝子異常症と同じである。また、*IL7R* 遺伝子の異常の場合は、T細胞のみを欠損し、 $B^+T^-NK^+$ の表現型をとる。

次に患者数が多いのは、*V(D)J* 再構成の異常のため $B^-T^-NK^+$ の表現型をとる遺伝子異常の一群で、*RAG1/2*, *Artemis*, *Cernunnos*, *DNAPKcs*, *LIG4* の異常症がその中に含まれる。遺伝子変異によっては、酵素活性等の分子機能が若干残存し、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 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。

T細胞受容体、pre T細胞受容体の構成成分やシグナル伝達分子に異常をきたすと、T細胞数のみに異常をきたす複合免疫不全となる。*CD3 γ / 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 (*ORAI1*, *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²⁾。

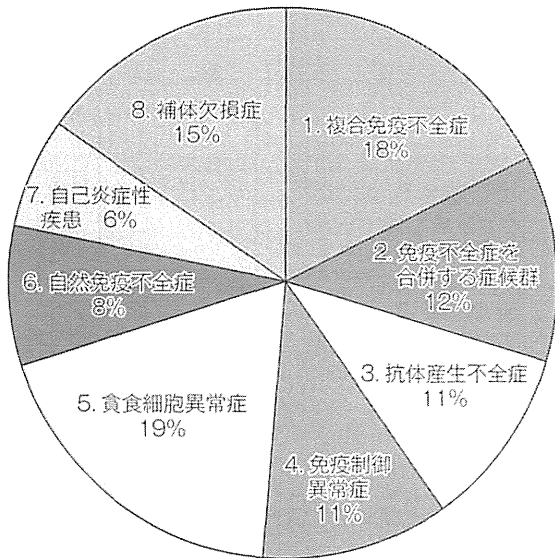


図2 各分類別の同定された原因遺伝子数 (2011年分類による)

また、胸腺上皮細胞の発生障害も T 細胞の発生障害につながるため、SCID/CID の表現型をとる。DiGeorge 症候群や Nude マウスと同じ *FoxP1* 遺伝子異常がその例である。

III 免疫不全症を合併する症候群 (表2)

Wiskott-Aldrich 症候群 (WAS) 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。WAS は、血小板減少、アトピー性皮膚炎様の難治性湿疹、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、蛋白を発現し、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) とよぶ。一方、恒常的に WASP 蛋白が活性化された場合、好中球減少症と骨髓異形成症を呈する X 連鎖性好中球減少症となり、血小板減少はみられない。*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。最近、WASP 結合蛋白である WIP (WASP interacting protein) 遺伝子に変異をもつ女性患者で WAS と同じ表現型をもつ例が報告された³⁾。WIP は WASP 蛋白の安定性に寄与しており、その変異により WASP 蛋白発現も低下する。

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

ICF 症候群は DNA のメチル化に関わる *DNMT3B* の異常による小奇形、染色体異常を伴う疾患である。リンパ球減少や低ガンマグロブリン血症を伴い、易感染を呈する。小奇形は非常に軽微であることも多く、特徴的な染色体異常 (ヘテロクロマチン領域の伸張、分枝染色体) は、検査会社に依頼するときには“ICF 症候群疑い”として依頼しないと診断してくれないので、注意が必要である。したがって、分類不能型免疫不全症 (common variable immunodeficiency: CVID) と臨床的に診断され、CD27 陽性細胞の欠損がある場合 ICF 症候群を疑い、染色体検査および遺伝子解析を行うことになる。最近、ICF 症候群を示す例で、*ZBTB24* 遺伝子異常が報告されたが、そのメカニズムはまだ不明である⁴⁾⁵⁾。

高 IgE 症候群は、IgE の上昇を伴う湿疹と、皮膚および肺のプロ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症を特徴とする免疫不全症である。

表1 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	OMIM
1. T ⁺ B ⁻ 重症複合免疫不全症 (SCID)							
(a) γ c 欠損症	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 Omenn 症候群を呈しうる	XL	<i>IL2RG</i>	300400
(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>	600173
(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>	146661
(d) CD45 欠損症*	著減	正常	低下	γ/δ T細胞正常	AR	<i>CD45</i>	151460
(e) CD3 δ [*] /CD3 ϵ [*] / CD3 ζ [*] 欠損症	著減	正常	低下	NK細胞正常 γ/δ T細胞欠損	AR	<i>CD3D/CD3E/ CD3Z</i>	186830 186740
(f) Coronin1A 欠損症*	著減	正常	低下	胸腺を認める	AR	<i>CORO1A</i>	605000
2. T ⁺ B ⁻ SCID							
(a) RAG 1/2 欠損症	著減	著減	低下	Omenn 症候群あるいは γ/δ T細胞増多自己免疫・肉芽腫症候群を呈しうる	AR	<i>RAG1/RAG2</i>	601457
(b) アルテミス/ DCLRE1C 欠損症	著減	著減	低下	VDJ再構成障害, 放射線感受性, Omenn 症候群を呈しうる	AR	<i>DCLRE1C</i>	602450
(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>	600899
(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: 部分欠損の場合遅発性あるいは軽症	AR	<i>ADA</i>	102700
(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>	103020
3. 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, DCLRE1C, IL7R, RMRP, ADA, LIG4, IL2RG</i>	603554
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, Omenn 症候群または遅発性を呈することあり	AR	<i>LIG4</i>	601837

表1 続き

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	OMIM
5. セルヌノス/NHEJ1 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>	611291
6. CD40 リガンド欠損症	正常, おそらく進行性減少	IgM ⁺ IgD ⁺ B細胞は存在するが, 他のアインタイプB細胞は欠損	IgM上昇または正常, 他のアインタイプは低下	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>	300386
7. CD40 欠損症*	正常	IgM ⁺ IgD ⁺ B細胞は存在するが, 他のアインタイプB細胞は欠損	IgM上昇または正常, 他のアインタイプは低下	好中球減少症, 消化管, 胆管, 肝疾患, 日和見感染症	AR	<i>CD40</i>	109535
8. プリンヌクレオシドホスホリラーゼ (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>	164050
9. CD3 γ 鎖欠損症*	正常だが, T細胞受容体 (TCR) 発現低下	正常	正常		AR	<i>CD3G</i>	186740
10. CD8 欠損症*	CD8 ⁺ T細胞, CD4 ⁺ T細胞正常	正常	正常		AR	<i>CD8A</i>	186910
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>	176947
12. カルシウムチャンネル欠損症							
(a) ORAI-1 欠損症*	正常 (T細胞受容体經由活性化欠損)	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>	610277
(b) STIM-1 欠損症*	正常 (T細胞受容体經由活性化欠損)	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>STIM1</i>	605921
13. MHC class 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, TAP2, TAPBP</i>	604571
14. MHC class 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, RFX5, RFXAP, RFXANK</i>	209920
15. Winged helix 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>	600838

表1 続き

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	OMIM
16. 完全 DiGeorge 症候群	著減	減少から正常	低下	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>	188400
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>	604260
18. ITK 欠損症*	中等度減少	正常	正常または低下		AR	<i>ITK</i>	613011
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>	300715
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>	243700

*：まれな疾患

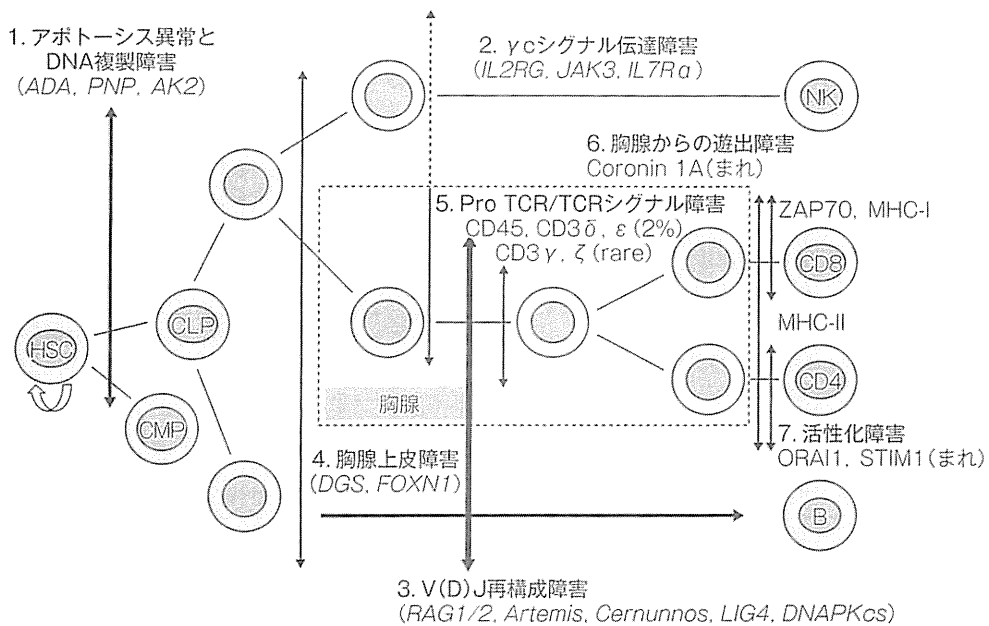


図3 T細胞の分化と複合免疫不全症の障害部位

表2 免疫不全症を合併する症候群

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	変異遺伝子	OMIM
1. Wiskott-Aldrich 症候群 (WAS)	進行性減少. 抗 CD3 抗体 に対するリン パ球反応の異 常	正常	IgM 低下: と くに抗多糖体 抗体低下: し ばしば IgA, IgE 上昇	小型血小板性血小板減少 症, 湿疹, リンパ腫, 自 己免疫疾患, IgA 腎症, 細菌性・ウイルス性感染 症, X連鎖性血小板減少 症は WAS の軽症型であ る. X連鎖性好中球減少 症は WASP の GTPase 結合領域のミスセンス変 異により生じる.	XL	WAS	301000
2. DNA 修復異常症 (表1以外の疾患)							
(a) 毛細血管拡張性運 動失調症	進行性減少	正常	IgA, IgE, IgG サブクラスし ばしば低下, IgM モノマー 増加: 抗体産 生能低下の程 度はさまざま	小脳失調, 毛細血管拡張, 肺炎, リンパ網内系ほか の悪性腫瘍, αフェトプ ロテインの増加, X線高 感受性, 染色体不安定性	AR	ATM	208900
(b) 毛細血管拡張性運 動失調症様疾患 (ATLD)*	進行性減少	正常	抗体産生能低 下の程度はさ まざま	軽度の小脳失調, 肺炎, 重度の放射線高感受性	AR	MRE11	604391
(c) Nijmegen 症候群	進行性減少	さまざまに 減少	IgA, IgE, IgG サブクラスし ばしば低下, IgM 上昇: 抗 体産生能低下 の程度はさま ざま	小頭症, 鳥様顔貌, リン パ腫, 固形がん, 放射線 イオン化放射線感受性, 染色体不安定性	AR	NBS1	251260
(d) Bloom 症候群	正常	正常	低下	低身長, 鳥様顔貌, 日光 過敏性紅斑, 骨髄不全, 白血病, リンパ腫, 染色 体不安定性	AR	BLM	210900
(e) ICF 症候群 (セントロメア不安 定性と顔面奇形を伴 う免疫不全症)	減少または正 常: PHA 芽 球化反応は低 下しているこ ともある	減少または 正常	低ガンマグロ ブリン血症, 抗体産生能低 下の程度はさ まざま	顔面奇形, 巨舌症, 細菌・ 日和見感染症, 吸収不良 症候群, 血球減少症, 悪 性腫瘍, 1番, 9番, 16番 の分枝染色体の DNA 損 傷	AR	DNMT3B, ZBTB24	242860
(f) PMS2 欠損症 (ミスマッチ修復障害 によるクラススイッ チ再構成障害による)	正常	B細胞減少	IgG, IgA 低 下, IgM 上昇, 抗体産生能異 常	反復感染, カフェオレ斑, リンパ腫, 大腸がん, 脳 腫瘍	AR	PMS2	600259
(g) Riddle 症候群*	正常	正常	IgG 低下	軽度の運動障害と学習障 害, 軽度の顔面奇形, 低 身長	AR	RNF168	611943

表2 続き

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	変異遺伝子	OMIM
3. 胸腺欠損症 DiGeorge 症候群 (22q11.2 欠失症候 群)	減少または 正常	正常	正常または 低下	副甲状腺機能低下症, 動 脈脈円錐幹奇形, 顔貌異 常, 22q11.2 (またはま れに 10p) の大規模欠失 (3Mb)	<i>de novo</i> defect または AD	22q11.2 ま たは 10p の大規模欠 失, <i>TBX1</i>	188400
4. 免疫骨異形成症 (a) 軟骨毛髪低形成症	減少または 正常 リンパ球増殖 障害	正常	正常または低 下, 抗体産生 能低下の程度 はさまざま	骨幹端骨形成不全を伴う 短肢小人症, 疎な毛髪, 骨髄不全, 自己免疫疾患, 易発がん性 (リンパ腫, ほか), 精子形成不全, 腸 管神経異形成	AR	<i>RMRP</i>	250250
(b) Schimke 症候群	減少	正常	正常	低身長, 脊椎骨端異形成 症, 子宮内発育遅延, 神 経疾患, 細菌・ウイルス・ 真菌感染症, SCID の病 型もある, 骨髄不全症	AR	<i>SMARCAL1</i>	242900
5. Comel-Netherton 症候群	正常	クラススイッ チ陽性, 陰性 メモリー B 細胞減少	IgE, IgA の上 昇, 抗体産生 能低下の程度 はさまざま	先天性魚鱗癬, 竹状毛, アトピー性体質, 易細菌 感染増加, 成長障害	AR	<i>SPINK5</i>	256500
6. 高 IgE 症候群 (HIES) (a) 常染色体優性型高 IgE 症候群 (Job 症候群)	正常 Th17 細胞減 少	正常 (クラス スイッチ陽 性, 陰性メモ リー B 細胞 減少, BAFF レベルの低 下)	IgE 上昇, 特 異抗体産生低 下	特徴的顔貌所見 (広い鼻 根), 湿疹, 骨粗鬆症, 病 的骨折, 脊椎側彎, 乳歯 脱落遅延・障害, 関節過 伸展, 細菌感染 (ブドウ 球菌による皮膚, 肺膿瘍, 肺嚢胞), カンジタ感染 症	AD Often <i>de</i> <i>novo</i> <i>de</i> <i>fect</i>	<i>STAT3</i>	147060
(b) 常染色体劣性型高 IgE 症候群 (i) Tyk2 欠損症*	正常だが, 多 系統のサイト カインシグナ ル伝達障害を 伴う	正常	IgE 上昇 (+/ -)	筋骨格系の異常なし, 肺 嚢胞なし, 細胞内寄生菌 への易感染性 (マイコバ クテリア, サルモネラ), 真菌, ウイルス	AR	<i>TYK2</i>	243700
(ii) DOCK8 欠損症	減少	減少	IgE 上昇 (+/ -), IgM 低 下	反復性呼吸器感染症, 重 症ウイルス・ブドウ球菌 感染症, がん発症リスク の増加, アナフィラキ シーを伴う重症アトピー	AR	<i>DOCK8</i>	611521
(iii) 原因不明型	正常	正常	IgE 上昇	中枢神経出血, 真菌・ウ イルス感染症	AR		611432

表2 続き

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	変異遺伝子	OMIM
7. 肝中心静脈閉塞症を伴う免疫不全症 (VODI)	正常 (メモリーT細胞減少)	正常 (減少メモリーB細胞)	IgG, IgA, IgM低下, 肝中心欠損, 組織形質細胞欠損	肝中心静脈閉塞症, カリニ肺炎, CMV・カンジダに対する易感染性, 血小板減少症, 肝脾腫	AR	<i>SP110</i>	235550
8. 先天性角化異常症 (DKC)							
(a) X連鎖性先天性角化異常症 (Hoyeraal-Hreidarsson 症候群)	進行性減少	進行性減少	さまざま	子宮内胎児発達遅延, 小頭症, 爪異形成, 反復感染症, 消化管症状, 汎血球減少, NK細胞数減少, NK活性低下	XL	<i>DKC1</i>	305000
(b) 常染色体劣性型先天性角化異常症	異常	さまざま	さまざま	汎血球減少, 疎な頭髮, まつ毛, 著明な眼窩周囲毛細血管拡張症, 低形成・異形成爪	AR	<i>NOLA2 (NHP2), NOLA3 (NOP10)</i>	224230
(c) 常染色体優性型先天性角化異常症	さまざま	さまざま	さまざま	皮膚の網状色素亢進症, 異形成爪, 骨粗鬆症, 口腔粘膜の前がん病変である白板症, 掌蹠角化症, 貧血, 汎血球減少	AD	<i>TERC, TERT, TINF2</i>	127550
9. IKAROS欠損症*	正常だがリンパ球増殖反応は不良	欠損	おそらく低下	貧血, 好中球減少, 血小板減少	AD <i>de novo</i>	<i>IKZF1</i>	603023

*: まれな疾患

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を伴い, 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, 上記の免疫系の異常を呈する. 一方, その上流の TYK2 の両アリの異常の場合, 筋骨格系の異常や肺嚢胞の形成はみられないが, IFN α/β の産生障害によりウイルスへの易感染を, IFN γ 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, CIDを合併しており, より重篤である⁶⁾. 日本ではまだ同定されていない.

IV 抗体産生不全症 (表3)

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, Igクラススイッチ不全症 (高IgM症候群 hyper-IgM syndrome: HIGM), CVIDに大きく分けられる (図4).

B細胞欠損症は, プレB細胞受容体のシグナル伝達に関わる分子の異常により, 骨髓プレB細胞の発生障害をきたし, それにより, 生下時より末梢血B細胞の欠損と免疫グロブリンの低下を示す. 伴性劣性遺伝を示すブルトン型無 γ グロブリン血症はBTK遺伝子変異による疾患で, もっとも多い. その他の異常 (μ 重鎖,

表3 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	OMIM
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>	<u>300300</u>
(b) μ 重鎖欠損症	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>	<u>147020</u>
(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>	<u>146770</u>
(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>	<u>112205</u>
(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>	<u>147245</u>
(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>	<u>604615</u>
(g) 胸腺腫を伴う免疫不全症	一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髄異形成症	一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	<i>ICOS</i>	<u>604558</u>
(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>	<u>107265</u>
(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	<i>CD81</i>	<u>186845</u>
(e) CD20欠損症*	IgG 低値。IgM, IgA : 正常または高値		AR	<i>CD20</i>	<u>112210</u>
(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	<i>TNFRSF13B</i>	<u>604907</u>
(g) BAFF受容体欠損症*	IgG および IgM 低値	臨床症状はさまざま	AR	<i>TNFRSF13C</i>	<u>606269</u>

$\lambda 5$, Ig α , Ig β , BLNK) は日本ではきわめてまれである。昨年、さらに PI3K-p85 α 異常が報告された⁷⁾。

HIGM は、免疫グロブリンのクラススイッチの異常により、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。

表3 続き

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	OMIM
3. 高 IgM 症候群 (IgG, IgA の低下, IgM の正常または上昇を伴い, B 細胞数正常)					
(a) CD40L 欠損症	IgG および IgA 低値: IgM 正常または高値: B 細胞数正常または高値	日和見感染症, 好中球減少症, 自己免疫疾患	XL	CD40LG	300386
(b) CD40 欠損症*	IgG および IgA 低値: IgM 正常または高値	日和見感染症, 好中球減少症, 自己免疫疾患	AR	CD40	109535
(c) AID 欠損症	IgG および IgA 低値: IgM 高値	胚中心腫大を伴うリンパ節腫大	AR	AICDA	605257
(d) UNG 欠損症	IgG および IgA 低値: IgM 高値	胚中心腫大を伴うリンパ節腫大	AR	UNG	191525
4. Ig アイソタイプまたは軽鎖欠損症 (B 細胞数正常)					
(a) Ig 重鎖変異と欠失	1 つ以上の IgG および/または IgA サブクラスおよび IgE の欠損	無症候性のこともある	AR	14q32 の変異または欠失	
(b) Igκ 鎖欠損症*	すべての免疫グロブリンが λ 鎖を軽鎖としてもつ	無症候性	AR	IGKC	147200
(c) 選択的 IgG サブクラス欠損症	1 つ以上の IgG サブクラスの低値	通常無症候性: 一部は特定の抗原に対する抗体産生不全と反復性ウイルス・細菌感染症を伴う	さまざま	不明	
(d) IgA, IgG サブクラス欠損症	IgA 低値, 1 つ以上の IgG サブクラス低値	大部分は反復性細菌感染症	さまざま	不明	
(e) 選択的 IgA 欠損症	IgA 低値/欠損	通常無症候性, 多糖類抗原に対する抗体産生不良による反復感染症をきたしうる: アレルギー, 自己免疫疾患の合併もみられる: ごく一部の症例で CVID への移行, あるいは家系内に CVID 患者を認める	さまざま	不明	
5. 特異抗体欠損症 (Ig 値正常, B 細胞数正常)	正常	特定の抗原に対する抗体産生不全	さまざま	不明	
6. 乳児一過性低ガンマグロブリン血症 (B 細胞数正常)	IgG および IgA 低値	ワクチン抗原に対する抗体産生は正常, 通常有意な感染症を伴わない	さまざま	不明	

*: まれな疾患

IgM 高値ではなく, 正常値の例も少なくないので注意が必要である. T 細胞上に発現する CD40L 遺伝子は, 伴性劣性 HIGM の原因遺伝

子であり, HIGM の半数を占める. CD40L は樹状細胞, 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

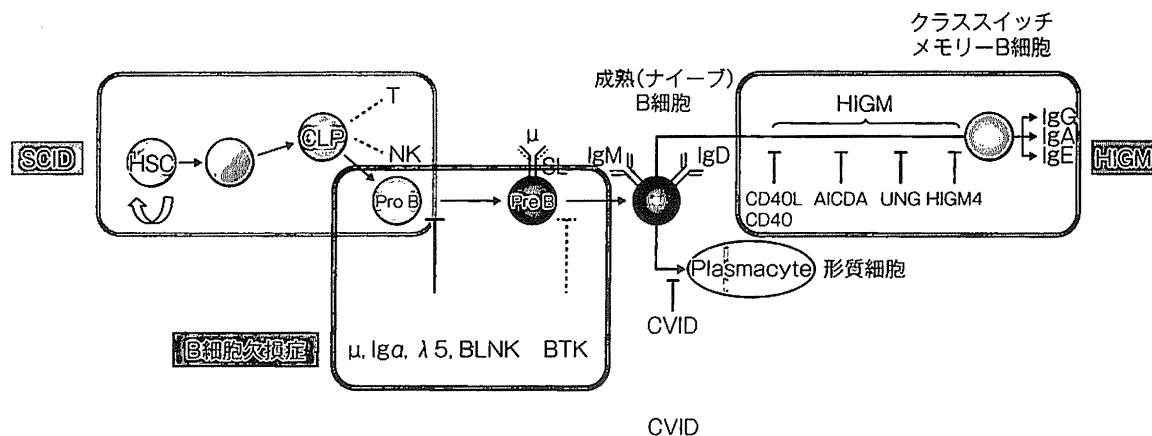


図4 B細胞の分化と抗体産生不全症の障害部位

どに働き、アポトーシスを誘導するためその欠損では日和見感染もみられ、予後不良である。AIDはCD40とサイトカインの刺激により、成熟B細胞のみで発現が誘導されるシチジン脱アミノ化酵素である。AIDは、特定のサイトカイン刺激により特定のクラスのスイッチ領域(定常領域の5'側のイントロン領域)のシチジンを脱アミノ化しウリジンにすることで、塩基除去修復系(UNG)、ミスマッチ修復系(MSH6, PMS2)を誘導し、DNA二重鎖切断とその修復によりクラススイッチを誘導する⁸⁾⁹⁾。DNA二重鎖切断の修復には、非相同末端結合(non-homologous end joining: NHEJ)修復に関わる分子が携わる。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。HIGMには、原因不明の例も少なくない(HIGM 4型)。

CVIDは、その名の通りきわめて多数の患者が存在するが、原因が判明しているのはその中の1/10以下に過ぎない。B細胞の活性化(CD19, CD20, CD81, CD27, PLCγ2)^{10)~12)}、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欠損症を認める場合もある。通常IgMは低値であり、さらにIgG, IgAともに低値を示すが、症例によるばらつきは大きい。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るが、成人例の中にはB細胞欠損を呈する例もある。*in vitro*で末梢血やB細胞をCD40とIL4などのサイトカインで刺激した場合、クラススイッチし、IgE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。

V 免疫制御異常症(表4)

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。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APECEDを呈する。自己免疫性内分泌疾患と慢性皮膚粘膜カンジダ症(chronic mucocu-

表4 免疫制御異常症

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	OMIM
1. 色素脱失 (白子症) を伴う免疫不全症							
(a) Chédiak-Higashi 症候群	正常	正常	正常	部分白子症, 反復感染症, 遅発型原発性脳症, リンパ腫増加, 好中球減少, 巨大リソソーム, NK・CTL 活性低下, 急性期蛋白上昇	AR	LYST	214500
(b) Griscelli 症候群, type 2	正常	正常	正常	部分白子症, 急性期蛋白上昇, 一部の患者で脳症, NK・CTL 活性低下	AR	RAB27A	607624
(c) Hermansky-Pudlak 症候群, type 2*	正常	正常	正常	部分白子症, 出血傾向, 好中球減少, NK・CTL 活性低下	AR	AP3BP1	608233
2. 家族性血球貪食リンパ組織球増多症候群 (FHL)							
(a) Perforin 欠損症 (FHL2)	正常	正常	正常	重症感染症, 遷延性発熱, 血球減少, 脾腫, 血球貪食, NK・CTL 活性低下	AR	PRF1	603553
(b) UNC13D (Munc13-4) 欠損症 (FHL3)	正常	正常	正常	重症感染症, 遷延性発熱, 血球減少, 脾腫, 血球貪食, NK・CTL 活性低下	AR	UNC13D	608898
(c) Syntaxin 11 欠損症 (FHL4)	正常	正常	正常	重症感染症, 遷延性発熱, 脾腫, 血球貪食, NK 活性低下・欠損	AR	STX11	603552
(d) STXBP2 (Munc 18-2) 欠損症 (FHL5)	正常	正常	正常または低下	重症炎症, 発熱, 脾腫, 血球貪食, 腸疾患の可能性, NK・CTL 活性低下, IL-2 投与による部分的代償	AR	STXBP2	613101
3. リンパ増殖症候群							
(a) SH2D1A 欠損症 (XLP1)	正常	正常または減少	正常または低下	EBV 感染に伴い引き起こされる, 臨床的, 免疫学的異常 (肝炎, 血球貪食症候群, 再生不良性貧血, リンパ腫), 異常あるいは低ガンマグロブリン血症, NKT 細胞低下あるいは減少	XL	SH2D1A	308240
(b) XIAP 欠損症 (XLP2)	正常	正常または減少	正常または低下	EBV 感染に伴い引き起こされる, 臨床的, 免疫学的異常 (脾腫, 肝炎, 血球貪食症候群, 腸炎)	XL	XIAP	300635

表4 続き

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	OMIM
4. 自己免疫疾患を伴う 症候群							
(a) 自己免疫性リンパ 増殖症候群 (ALPS)							
(i) ALPS-FAS	CD4 ⁺ CD8 ⁻ double nega- tive (DN) T 細胞増加	正常	正常または 上昇	脾腫, リンパ節腫脹, 自 己免疫性血球減少, リン パ腫の合併, リンパ球ア ポトーシスの障害	AD (AR はまれで 重症)	<i>TNFRSF6</i> (胚細胞性 変異, 体細 胞性変異)	601859
(ii) ALPS-FASLG	DN T細胞増 加	正常	正常	脾腫, リンパ節腫脹, 自 己免疫性血球減少, リン パ球アポトーシスの障害	AD, AR	<i>TNFSF6</i>	134638
(iii) ALPS-CASP10*	DN T細胞増 加	正常	正常	脾腫, リンパ節腫脹, 自 己免疫疾患, リンパ球ア ポトーシスの障害	AD	<i>CASP10</i>	603909
(iv) CASP8 欠損*	DN T細胞軽 度増加	正常	正常または 低下	脾腫, リンパ節腫脹, 反 復性細菌, ウイルス感染 症, リンパ球アポトーシ スと活性化の障害, 低カ ンマグロブリン血症	AD	<i>CASP8</i>	607271
(v) 活性化 N-Ras・ 活性化 K-Ras 異 常*	DN T細胞増 加または正常	CD5 ⁺ B細胞 増加	正常	脾腫, リンパ節腫脹, 白 血病, リンパ腫, IL-2 除 去後のリンパ球アポトー シスの障害	散発例	<i>NRAS</i> (胚 細胞性変 異)・ <i>KRAS</i> (体細胞性 変異)	164790
(vi) FADD 欠損症*	DN T細胞増 加	正常	正常	機能的脾機能低下症, 反 復性細菌, ウイルス感染 症, 反復性脳症, 肝機能 障害, リンパ球アポトー シスの障害	AR	<i>FADD</i>	613759
(b) APECED (APS-1) (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 分泌不全症)	正常	正常	正常	副甲状腺, 副腎, および それ以外の内分泌臓器を 主な標的とした自己免疫 疾患, 慢性カンジダ症, 歯牙エナメル低形成ほか	AR	<i>AIRE</i>	240300
(c) IPEX (多腺性内分泌 不全症, 腸疾患を伴 う伴性劣性免疫調節 異常)	CD4 ⁺ CD25 ⁺ FOXP3 ⁺ 制御 性 T 細胞欠 損 (および・ または機能異 常)	正常	IgA, IgE 上昇	自己免疫腸炎, 若年発症 糖尿病, 甲状腺炎, 溶血 性貧血, 血小板減少症, 湿疹	XL	<i>FOXP3</i>	304790
(d) CD25 欠損症	正常~軽度減 少	正常	正常	リンパ組織増殖症, 自己 免疫疾患, T細胞増殖障 害	AR	<i>IL2RA</i>	606367
(e) ITCH 欠損症*	不明 (Itch 欠 損マウスでは Th2 偏倚)	不明 (Itch 欠 損マウスでは B細胞機能不 全)	不明 (Itch 欠 損マウスでは 上昇)	多臓器自己免疫疾患, 慢 性性肺疾患, 成長障害, 発 達遅延, 大頭症	AR	<i>ITCH</i>	613385

* : まれな疾患

taneous candidiasis : CMC) がその症状である。APECED でみられる CMC は、IL17, IL23 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。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 (immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome) 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*) である自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS) では、自己免疫疾患 (とくに自己免疫性血球減少) と肝脾腫、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, K-Ras の体細胞性活性化型変異での報告もあるが、こちらの疾患 (Ras associated lymphoproliferative disease : RALD) では、CD4⁺CD8⁻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¹¹³⁾。

NK 細胞, CD8⁺ T 細胞は、感染防御等の際に、パーフォリン、グランザイム等を含む顆粒を放出することで、感染細胞等を傷害する。したがって、パーフォリンあるいは脱顆粒の機構に異常があると、さらに T 細胞等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症 (familial hemophagocytic lymphohistiocytosis : FHL) である。原因不明の例も少なくない。

NKT 細胞の欠失を伴うリンパ増殖症候群である伴性劣性リンパ増殖症候群 (X-linked

lymphoproliferative syndrome : XLP) 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、異常ガンマグロブリン血症 (低あるいは高ガンマグロブリン血症)、リンパ節腫脹、肝脾腫を認め、汎血球減少炎症性腸疾患をきたす例もある²¹⁴⁾。詳細なメカニズムは、まだ明らかではない。

VI 貪食細胞異常症 (表5)

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。

重症先天性好中球減少症 (severe congenital neutropenia : SCN) のうち、もっと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 Kostmann 症候群ともよばれてきたが、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。

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慢性肉芽腫症をきたす。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、細胞内寄生菌感染、および殺菌が不十分なため炎

表 5 貪食細胞異常症

疾患名	障害細胞	機能障害	合併所見	遺伝形式	遺伝子変異	OMIM
1. 好中球分化異常						
(a) 重症先天性好中球減少症1型 (SCN1) (ELANE 欠損症)	好中球	骨髄分化能	一部の症例で、骨髄異形成症	AD	ELANE	202700
(b) SCN2* (GFI1欠損症)	好中球	骨髄分化能	B/T リンパ球減少症	AD	GFI1	613107
(c) SCN3 (Kostmann 症候群)	好中球	骨髄分化能	一部の患者で高次脳機能、神経学的障害	AR	HAX1	610738
(d) SCN4 (G6PC3欠損症)	好中球、線維芽細胞	骨髄分化能、走化能、活性酸素産生能	先天性心疾患、尿路性器奇形、体幹、四肢の静脈拡張症	AR	G6PC3	612541
(e) 糖尿病 1b 型	好中球、単球-マクロファージ	骨髄分化能、走化能、活性酸素産生能	空腹時低血糖、乳酸アシドーシス、高脂血症、肝腫大	AR	G6PT1	232220
(f) 周期性好中球減少症	好中球	不明	他の白血球、血小板も周期性変動	AD	ELANE	162800
(g) X連鎖性好中球減少症/骨髄異形成症候群*	好中球、単球-マクロファージ	有糸分裂	単球減少	XL	WAS	300299
(h) P14欠損症*	好中球、リンパ球、メラニン産生細胞	エンドソーム産生能	低ガンマグロブリン血症、CD8 ⁺ T細胞細胞障害活性低下、部分白子症、成長遅滞	AR	ROBLD3	610389
(i) Barth 症候群	好中球	骨髄分化能	心筋症、成長遅滞	XL	Tafazzin (TAZ)	302060
(j) Cohen 症候群	好中球	骨髄分化能	網膜症、発達遅延、顔面奇形	AR	COH1	216550
(k) 好中球減少症を伴う多形皮膚萎縮症	好中球	骨髄分化能、活性酸素産生能	皮膚萎縮症、MDS	AR	C16orf57	604173
2. 遊走能異常						
(a) 白血球接着異常症1型 (LAD1)	好中球、単球-マクロファージ、リンパ球、NK細胞	接着能、走化能、エンドサイトーシス、T/NK細胞障害活性	臍帯脱落遅延、皮膚潰瘍、歯周炎、白血球増多症	AR	INTGB2	116920
(b) LAD2*	好中球、単球-マクロファージ	ローリング、走化能	LAD1と同様の症状の軽症型に加え、血液型 hh 型、精神成長発達遅滞	AR	FUCT1	266265
(c) LAD3	好中球、単球-マクロファージ、リンパ球、NK細胞	接着能、走化能	LAD1と同様の症状に加え、出血傾向	AR	KINDLIN3	612840
(d) Rac 2欠損症*	好中球	接着能、走化能、活性酸素産生能	創傷治癒遅延、白血球増多症	AD	RAC2	602049
(e) β-actin 欠損症*	好中球、単球-マクロファージ	移動能	精神発達遅滞、低身長	AD	ACTB	102630

表 5 続き

疾患名	障害細胞	機能障害	合併所見	遺伝形式	遺伝子変異	OMIM
(f) 局在性若年性歯肉炎	好中球	Formylpeptide 誘導走化能	歯周炎	AR	<i>FPR1</i>	<u>136537</u>
(g) Papillon-Lefèvre 症候群	好中球, 単球-マクロファージ	走化能	歯周炎, 一部の患者で掌蹠角化症	AR	<i>CTSC</i>	<u>245000</u>
(h) 特殊顆粒欠損症*	好中球	走化能	二裂細胞核をもつ好中球	AR	<i>C/EBPE</i>	<u>245480</u>
(i) Shwachman-Diamond 症候群	好中球	走化能	汎血球減少, 膵外分泌不全, 軟骨異形成症	AR	<i>SBDS</i>	<u>260400</u>
3. 活性酸素産生異常						
(a) X 連鎖性慢性肉芽腫症 (CGD)	好中球, 単球-マクロファージ	殺菌能 (活性酸素産生能)	Kell 式血液型遺伝子 XK を含む欠損例では, McLeod 表現型 (有棘赤血球を伴う舞蹈病) をとる.	XL	<i>CYBB</i>	<u>306400</u>
(b-e) 常染色体劣性 CGD	好中球, 単球-マクロファージ	殺菌能 (活性酸素産生能)		AR	<i>CYBA</i>	<u>233690</u> <u>233700</u> <u>233710</u> <u>601488</u>
4. メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症 (MSMD)						
(a) IL12・IL23R1 欠損症	リンパ球, NK 細胞	IFN- γ 分泌	細胞内寄生菌 (マイコバクテリア, サルモネラ) に対する易感染性	AR	<i>IL12RB1</i>	<u>601604</u>
(b) IL12p40 欠損症	単球-マクロファージ	IFN- γ 分泌	細胞内寄生菌 (マイコバクテリア, サルモネラ) に対する易感染性	AR	<i>IL12B</i>	<u>161561</u>
(c) IFN γ R1 欠損症	単球-マクロファージ, リンパ球	IFN- γ 結合とシグナル伝達	細胞内寄生菌 (マイコバクテリア, サルモネラ) に対する易感染性	AR, AD	<i>IFNGR1</i>	<u>107470</u>
(d) IFN γ R2 欠損症	単球-マクロファージ, リンパ球	IFN- γ シグナル伝達	細胞内寄生菌 (マイコバクテリア, サルモネラ) に対する易感染性	AR	<i>IFNGR2</i>	<u>147569</u>
(e) STAT1 欠損症 (常優型)*	単球-マクロファージ, リンパ球	IFN- γ シグナル伝達	細胞内寄生菌 (マイコバクテリア, サルモネラ) に対する易感染性	AD	<i>STAT1</i>	<u>600555</u>
(f) マクロファージ gp91phox 欠損症*	マクロファージのみ	殺菌能 (活性酸素産生能)	マイコバクテリアのみに対する易感染性	XL	<i>CYBB</i>	<u>306400</u>
(g) IRF8-欠損症 (常優型)*	CD1c ⁺ 骨髄系系樹状細胞	CD1c ⁺ 骨髄系系樹状細胞の分化	マイコバクテリアに対する易感染性	AD	<i>IRF8</i>	<u>601565</u>