

自然免疫異常

自然免疫不全症の診断基準の作成

石村匡崇¹、高田英俊^{1,2}

¹九州大学大学院医学研究院成長発達医学 ²九州大学大学院医学研究院周産期・小児医療学

研究要旨

自然免疫不全症のうち、MyD88 (Myeloid differentiation primary response gene 88) 欠損症の診断基準を作成した。MyD88 欠損症の臨床像は、Interleukin-1 receptor-associated kinase 4 (IRAK4) 欠損症と同様であり、また臨床像や通常の臨床検査では区別できないことから、IRAK4 欠損症に準じて作成した。Toll-like receptor からのシグナル伝達異常のある疾患の場合、フローサイトメーターを用いた LPS 刺激後の単球内 TNF- α 産生能を迅速診断法として取り入れた。MyD88 欠損症では、疾患特異的な臨床症状や検査所見がなく、診断には遺伝子診断が重要な位置を占める。

A. 研究目的

2015 年の International Union of Immunological Societies (IUIS) の分類では、自然免疫不全症には、1. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease、2. 疣贅状表皮発育異常症、3. Wart hypogammaglobulinemia immunodeficiency myelokathexis (WHIM) 症候群、4. 重症ウイルス感染症、5. ヘルペス脳炎、6. CARD9 欠損症、7. 慢性皮膚粘膜カンジダ症、8. TLR シグナル伝達欠損 (IRAK4 欠損症、MyD88 欠損症)、9. Isolated asplenia、10. Trypanosomiasis の 10 疾患が分類されている。これらの疾患の診断は臨床像や臨床検査所見のみでは困難なことが少なくない。また、早期診断が患者の予後や QOL に影響することも知られている。このなかで MyD88 欠損症の病態を基盤とした診断基準を作成した。

B. 研究方法

MyD88 欠損症の臨床像と臨床検査結果、分子生物学的病態や遺伝的背景を考慮して診断基準、診断フローチャートを作成した。

C. 研究結果

実際の診断フローチャートを別紙に示す。

MyD88 欠損症は常染色体劣性遺伝形式をとる。獲得免疫が未熟な時期である乳幼児期に、

侵襲性細菌感染症に罹患しやすく、死亡率も高い。MyD88 欠損症は、IRAK4 欠損症同様に、Toll-like receptor (TLR) や IL-1R などからの細胞内シグナル伝達障害がおり、肺炎球菌などに対する自然免疫農が欠損する。

乳幼児期から化膿性髄膜炎、敗血症、関節炎 / 骨髄炎、深部組織膿瘍などの重症ないわゆる侵襲性細菌感染症がおりやすい。化膿性髄膜炎などの重症感染症を繰り返す場合も少なくない。さらに早期から適切な治療をしているにも関わらず、急速に進行し、救命できない例もみられる。起炎菌は肺炎球菌、ブドウ球菌、緑膿菌、溶血性連鎖球菌の 4 菌種がほとんどを占め、特に肺炎球菌感染症は 40% を占める。他方、易感染症はしだいに軽くなり、8 歳以降の感染症での死亡や 14 歳以降での重症感染症はないと報告されている。

2010 年の Picard らによる国際共同研究結果の報告以降、22 名以上の患者が登録されているが、国内からの報告はまだない。

MyD88 欠損症と IRAK4 欠損症は、基本的には同じ病態であり、病態が類似し、臨床上区別できないとされている。

上記起炎菌による侵襲性細菌感染症を呈し、家族歴がある場合、急速に進行した場合、繰り返した場合には、低ガンマグロブリン血症や無脾症あるいは好中球異常によるものなどを鑑別する必要がある。末梢血を用いた

迅速スクリーニング法は IRAK4 欠損症と同様に有用であると考えられる。

IRAK4 欠損症では臍帯脱落遅延がおこるが、MyD88 欠損症では明確には記載されたものがない。しかし、この2つの疾患は基本的に同じ病態であると考えられるため MyD88 欠損症でも臍帯脱落遅延はおこるものと考えられる。

確定診断は、遺伝子検査で確認された場合とした。即ち診断基準を以下に示す。

診断基準：MyD88 欠損症は、TLR や IL-1R などからの細胞内シグナル伝達が障害されることに起因する侵襲性細菌感染症を特徴とする疾患であり、遺伝子検査で MyD88 の機能喪失型変異が確認された場合に MyD88 と診断する。

D. 考察

自然免疫不全症はまれな疾患である。また自然免疫不全症では、一般臨床検査、臨床免疫学的検査だけでは確定診断できない場合が多い。免疫学的病態を基盤とした迅速診断・スクリーニング検査、遺伝子検査を組み合わせることで診断することが重要である。

E. 結論

MyD88 欠損症の診断基準を作成した。今後、症例を蓄積し、海外の報告も参考にしながら、妥当性を検討していきたい。特に、臍帯脱落遅延、迅速診断法の有用性については、今後確認が必要である。

F. 研究発表

当研究に直接関連した発表はない。

G. 知的財産権の出願・登録状況

無し。