

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))
分担研究報告書

自然免疫異常

その他の自然免疫不全症の診断基準・診断フローチャートの策定に関する研究

研究分担者 加藤 善一郎 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 教授
研究協力者 大西 秀典 岐阜大学医学部附属病院小児科
金子 英雄 国立病院機構長良医療センター臨床研究部

研究要旨

自然免疫異常による免疫不全症は、抗体産生能の欠損等が主症状である獲得免疫の異常とは異なり、主に病原体が生体内に侵入した際に通常発現すべきサイトカインネットワークの障害に起因して引き起こされる免疫不全症の総称である。代表的な疾患として IRAK4 欠損症では、Toll 様受容体による病原体分子パターンの認識により誘導される炎症性サイトカイン産生が障害されている。本研究では、主にウイルス感染症に対して易感染性を示す自然免疫異常の診断基準について作成した。対象とした疾患は、(家族性)単純ヘルペス脳炎、重症ウイルス感染症を示す免疫不全症(常染色体劣性遺伝 STAT1 欠損症, STAT2 欠損症, IRF7 欠損症, CD16 欠損症, MCM4 欠損症)、HPV 易感染症(疣贅状表皮発育異常症, WHIM 症候群)である。これらに加え、診断基準未策定の自然免疫不全症である、トリパノソーマ病、孤立性無脾症についても策定した。

A. 研究目的

原発性免疫不全症の分類のうち、“自然免疫不全症”に含まれる6疾患、(家族性)単純ヘルペス脳炎、重症ウイルス感染症を示す免疫不全症、WHIM 症候群、疣贅状表皮発育異常症、トリパノソーマ病、孤立性無脾症について診断基準及び診断フローチャートの作成を行った。

B. 研究方法

WHIM 症候群、疣贅状表皮発育異常症を除く4疾患については、責任遺伝子の同定が比較的最近であり、ほとんどが少数例の報告しか存在しないため、基本的には原著英語論文を参照し、臨床症状、検査所見、責任遺伝子情報を抽出し作成した。

C. 研究結果

各疾患の診断基準及び診断フローチャートを参照。

D. 考察

2015 年に発表された IUIS の原発性免疫不全症の分類では、(家族性)ヘルペス脳炎の責任遺伝子として *UNC93B1*, *TLR3*, *TRAF3*, *TRIF*, *TBK1* の 5 遺伝子が掲載されているが、2015 年に新たに *IRF3* が報告されたため診断基準に追加している。本疾患の病因は主に中枢神経系における TLR3 シグナル伝達経路の異常に起因すると想定されているが、既知疾患では皮膚線維芽細胞からの HSV-1 刺激により誘導される I 型 IFN 産生が低下することが知られており、ヘルペス脳炎罹患患者で前述の 6 遺伝子に新規変異が同定された場合、また病的変異が同定されない場合も含め、患者皮膚線維芽細胞を使用した検討が必要になる可能性がある。またヘルペス脳炎罹患患者全体では TLR3 シグナル伝達経路の遺伝子異常が発見される可能性は高くないことにも留意する。

重症ウイルス感染症を示す免疫不全症には、2013 年(2014 年)に発表された IUIS の原発性免疫不全症の分類では、MCM4 欠損症が含まれていたが、2015 年度版では“免疫不全を伴う特

徴的な症候群”に移動されている。今回の診断基準策定においては、MCM4 欠損症も含めて作成した。また IUIS 分類では STAT2 欠損症と病因が共通であり、弱毒麻疹ウイルス接種後に重症ウイルス感染をきたす疾患として IFNAR2 欠損症が 2015 年度に報告されているため、これも追加している。乳幼児期に重症ウイルス感染を示し、免疫不全症が疑われた場合、重症複合免疫不全症の場合、診断・治療を迅速に行わなければならないため、診断フローチャート上、優先的に鑑別するよう上位に記載している。

WHIM 症候群は、疣贅状表皮発育異常症 (EV)と同様に HPV に易感染性を示す疾患であるが、EV とは異なりコマーシャルベースの検査で異常(好中球減少、免疫グロブリン低下、骨髄でミエロカテキシス)を認め、HPV 以外の病原細菌に対しても易感染性を示す点に留意する必要がある。

トリパノソーマ病は、一般にヒトには病原性を有しないとされるトリパノソーマ原虫群による感染症を起こす遺伝性疾患であり、ヒトに病原性を有するトリパノソーマ原虫群による感染(アフリカ睡眠病、シャーガス病)は除外される。

孤立性無脾症は、IRAK4 欠損症と同様に化膿性細菌に対して易感染性を示すが、LPS 応答性は正常である。超音波検査等の画像検査で診断されるが、先天性心疾患等の他の内臓奇形を合併するものは除外される点に留意が必要である。

E . 結論

その他の自然免疫不全症(単純ヘルペス脳炎、重症ウイルス感染症を示す免疫不全症、WHIM 症候群、疣贅状表皮発育異常症、トリパノソーマ病、孤立性先天性無脾症)について診断基準及び診断フローチャートを策定した。

F . 研究発表

当研究に直接関連した発表はない。

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

- 1 . 特許取得
特になし

- 2 . 実用新案登録
特になし

- 3 . その他
特になし