

感染症 TODAY

塩野義製薬株式会社



2012年5月30日放送

「先天性免疫不全症」

富山大学附属病院 小児科講師
金兼 弘和

はじめに

先天性免疫不全症は別名原発性免疫不全症とも言いますが、免疫細胞の異常により免疫機能の破綻を来す病気で、さまざまな微生物による反復感染と感染症の長期化が認められます。これを易感染性と言い、先天性免疫不全症の大きな特徴です。先天性免疫不全症は速やかに診断し、適切に治療すればほとんどの場合は救命することができますが、診断が遅れると、死に至ったり、重篤な後遺症を残したりすることがあります。まれな病気ですが、一般の先生にもこの病気を知ってもらいたいと思い、本日はお話をさせていただきます。

易感染性

先天性免疫不全症の可能性をまず疑う易感染性とはどういうものかというのと、①反復感染、②重症感染、③持続感染、④日和見感染のいずれかが存在する場合を指します（表1）。反復感染とは中耳炎、副鼻腔炎などの細菌感染症に罹患し、抗菌薬の投与によっていったん軽快しても治療の中止によって再発したり、新たな部位に感染症が発症したりする場合です。重症感染とは細菌性髄膜炎、敗血症などの重篤な細菌感染症やウイルスによる重篤な肺炎、神経系感染症や全身播種などです。持続感染とは十分な抗菌薬の投与にも関わらず、炎症所見の改善が認められない場合や、通常は一過性感染で終わり、速やかに体内から排除あるいは抑制されるべきウイルス感染による場合です。日和見感染は健康な人に対しては感染性の低い微生物、ニューモシスチス・イエローベシ（カリニ）、サイトメガロウイルス、カンジダやアスペルギルスなどの真菌（カビ）、緑膿菌などのグラム陰性菌などによる感染です。特に乳児で日和見感染をみた場合には重症複合免疫不全症（以下、SCIDと略します）の可能性があり、緊急を要し、専門施設への搬送を急ぐべきです。九州大学医学部小児科の原 寿郎教授を班長とする原発性免疫

不全症調査研究班では日常診療の中で原発性不全症を疑う 10 の徴候についてパンフレットを作成していますので、ぜひ参考にしてもらいたいと思います（図 1）。また先天性免疫不全症は病気によっては易感染性の他に特徴的な所見を認め、それがきっかけとなって診断に至ることもまれではありません（表 2）。病気によっては好発年齢が異なり、先天性の病気ですが、大人になってから発症する場合があります。

表 1 易感染性

反復感染	明らかな感染症に罹患後、抗菌薬の治療によって一旦軽快するにもかかわらず、治療の中断により再燃や新たな部位の感染症が出現する機会をさす。
重症感染	細菌性髄膜炎、敗血症、膿胸、化膿性関節炎、骨髄炎などの重篤な細菌感染症、あるいはウイルスによる重篤な肺炎、神経系感染症や全身播種などをさす。
持続感染	十分な抗菌薬の投与にもかかわらず、炎症所見の改善が得られない場合や通常であれば一過性感染で体内から排除あるいは抑制されるべきウイルスによる持続感染が認められる場合をさす。
日和見感染	通常健康人では感染性の低い微生物による感染をさす。

図1



原発性免疫不全症を疑う10の徴候

— 患者・プライマリーケア医師へ向けて —

表 2 先天性免疫不全症における特徴的な臨床所見

所見	疾患
新生児期～乳児期後半 (0～6 か月)	
低カルシウム血症、心奇形、顔貌異常	DiGeorge 症候群
臍帯脱落遅延、白血球増多	白血球接着不全症
間質性肺炎、鷺口瘡、哺乳不良	重症複合免疫不全症
紅皮症、肝脾腫、好酸球増多、高 IgE 血症	Omenn 症候群
血便、耳漏、アトピー様湿疹	Wiskott-Aldrich 症候群
重症下痢症、皮膚炎、糖尿病	IPEX 症候群
乳児期後半～幼児期 (6 か月～5 歳)	
致死的伝染性単核症	X 連鎖リンパ増殖症候群
経口ポリオワクチン後の麻痺性疾患	X 連鎖無ガンマグロブリン血症
反復性ブドウ球菌感染症、粗な顔貌	高 IgE 症候群
遷延性鷺口瘡、爪萎縮、内分泌疾患	慢性皮膚粘膜カンジダ症
部分的白子症、リンパ球巨大顆粒	Chédiak-Higashi 症候群
肛門周囲膿瘍、リンパ節炎、皮膚炎、骨髄炎	慢性肉芽腫症
年長児 (5 歳以上) ～成人	
慢性エンテロウイルス脳炎	X 連鎖無ガンマグロブリン血症
副鼻腔肺感染症、小脳失調、毛細血管拡張	Ataxia telangiectasia
髄膜炎菌による反復性髄膜炎	C6, C7 または C8 欠損症
副鼻腔肺感染症、脾腫、自己免疫疾患	分類不能型免疫不全症

Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA. Immunodeficiency disorders: General considerations. In: Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA editors. Immunologic disorders in infants & children. Elsevier, Philadelphia, p.289-355, 2004.より引用。一部改変。

先天性免疫不全症は免疫細胞の分化や成熟に必要な遺伝子の異常によって生ずると考えられています。近年、次々と原因遺伝子が見つかり、新たな病気も加わり、少なくとも 200 種類以上の先天性免疫不全症が知られています。現在 8 つの病気群に分類されています。①複合免疫不全症、②免疫不全を伴う症候群、③抗体産生不全症、④免疫調節障害、⑤食細胞の数または機能の異常症、⑥自然免疫不全症、⑦自己炎症性疾患、⑧補体欠損症です (表 3)。

表3 先天性免疫不全症の分類

1	T細胞およびB細胞免疫不全症（複合免疫不全症）
2	免疫不全を伴う症候群
3	抗体産生不全症
4	免疫調節障害
5	食細胞の数または機能の異常症
6	自然免疫不全症
7	自己炎症性疾患
8	補体欠損症

ほとんどで原因遺伝子が見つかっていて、遺伝子診断による確定診断が可能です。遺伝子診断が欠かせませんので、主治医の先生はPIDJの患者相談フォームを通じて専門医に相談するとよいでしょう（図2）。インターネットで”PIDJ”と入力すると最初にサイトがでできます。

図2



感染対策

最初に先天性免疫不全症における感染対策についてお話したいと思います。一般的事項として、健康な人と同様に手洗い、うがい、歯磨き、人ごみでのマスク着用といった基本的な感染予防対策を怠らないことがまず大切です。自宅のみならず学校や職場における環境についても注意を払う必要があります。投薬のあるなしに関わらず定期的に外来を受診し、日常生活における自らの感染対策を常に意識させるように教育することが大切です。また感染症にかかった時にはすぐに受診させ、病気の特徴を考えて早期から積極的に治療介入を行います。

主な病気に対する具体的な感染対策についてお話します。まず複合免疫不全症では、ニューモシスチス肺炎予防のための ST 合剤（バクタ）の内服が必須です。その他、皮膚粘膜カンジダ症に対するフルコナゾール、単純ヘルペス感染症に対するアシクロビルの予防内服を適宜行います。液性免疫不全を合併していれば免疫グロブリン定期補充も併用します。

複合免疫不全症の多くは造血幹細胞移植の適応となるので、移植までの間はさまざまな病原体からの感染を予防する必要があります。慢性下痢や発育障害を認めることもまれではなく、中心静脈栄養などで栄養状態の改善を図ることも大切です。

次に抗体産生不全症についてです。X連鎖無ガンマグロブリン血症や分類不能型免疫不全症などの低または無ガンマグロブリン血症では免疫グロブリン定期補充療法を行います。目安として2から4週間毎に体重あたり300から500mgを投与し、投与前のIgGトラフ値を少なくとも500mg/dl以上に保つようにします。IgGトラフ値を十分に上げても易感染性のコントロールがつかない場合にはマクロライドやST合剤の予防内服を考慮します。

免疫グロブリン定期補充療法をきちんと行っていれば、健康な人と変わらず通園、通学、就業が可能ですが、一般的な感染予防対策を怠ってはいけません。いつの間にか気管支拡張症などの慢性肺疾患の合併を認めることがあり、その後の生活の質に大きく関わってきます。思春期以降は特に注意が必要です。喫煙ならびに受動喫煙も避けて下さい。

最後は食細胞機能異常症についてです。慢性肉芽腫症（以下、CGDと略します）ではST合剤ならびに抗真菌薬イトラコナゾールの予防内服を行います。これらの予防内服を行えば、日常生活の制限はありませんが、気をつけるべき問題がいくつかあり、日常生活の手引きは宮崎大学小児科のホームページにあります（図3）。特に真菌感染の危険は日常の思わぬところにありますので、この手引きを参考にするとよいでしょう。

先天性好中球減少症では ST 合剤の予防内服に加え、顆粒球コロニー刺激因子製剤が有用です。

感染症治療

まずは細菌感染症に対する治療です。先天性免疫不全症に発症した細菌感染症は重症化・難治化しやすいので、各種培養を行ってから、培養結果を待たずに速やかに抗菌薬療法を開始すべきです。一般に広域スペクトラムのペニシリン系あるいはセフェム系抗菌薬を使用します。またエコー、

CT、MRI などの画像により病変の拡がり进行评估します。耐性菌の出現に注意しながら、治療は長期間に及ぶことも稀ではありません。

次にウイルス感染症に対する治療についてお話しします。複合免疫不全症ではしばしば重症ウイルス感染症、特にヘルペスウイルス属による感染が多くみられます。EB ウイルスによるリンパ増殖症に対しては抗 CD20 モノクローナル抗体、サイトメガロウイルスに対してはガンシクロビル、単純ヘルペスウイルスや水痘帯状疱疹ウイルスに対してはアシクロビルやバラシクロビルを投与します。

複合免疫不全症や CGD では真菌に対して易感染性を示しやすいことが知られています。真菌感染症の診断は遅れがちであり、その結果として治療に難渋することもしばしばです。菌の同定が困難なこともあり、病気の特徴と画像を参考に速やかに抗真菌薬を使用すべきです。

多くのカンジダではフルコナゾールが有用ですが、近年フルコナゾール耐性のカンジダの検出も増えており、ポリコナゾールやミカファンギンによる治療を必要とすること

図3

もあります。

侵襲性アスペルギルス感染症ではイトラコナゾールやミカファンギンも有用ですが、ボリコナゾールあるいはリポソーム化アムホテリシンによる治療を必要とすることもあり、時には2剤あるいは3剤併用を行うこともあります。

ニューモシスチス肺炎はST合剤内服による予防が第一ですが、発症した場合にはステロイドを併用しながら、ST合剤あるいはペンタミジンの経静脈的投与を行うことも躊躇しないで下さい。

先天性免疫不全症の患者さんは目に見えない感染症と闘っていて、感染症が致命的になることも時にあります。できるだけ早く診断し、感染予防を行うことで健康な人と同じように日常生活を送ることができます。本日のお話では感染症における留意点を中心にお話しましたが、自己免疫疾患や悪性腫瘍の合併も高く、これらに対する留意も必要です。先天性免疫不全症の管理はさまざまな工夫が必要であり、わからないことがあれば、PIDJの相談フォームを利用して専門医にコンサルトすることを勧めます。