



2018年9月5日放送

「免疫不全とEBウイルス感染症」

東京医科歯科大学大学院 小児地域成育医療学教授 金兼 弘和

はじめに

本日は「免疫不全とEBウイルス感染症」というテーマでお話します。

まず免疫不全についてお話します。免疫とは自分と自分以外を見分ける働きですので、免疫不全とは自分以外を見分けられなくなる状態を指します。具体的には外来からの異物である細菌やウイルスなどの微生物を認識できないために、感染症にかかりやすくなります。これを易感染性と呼びます。重症感染症や反復感染のみならず、適切な抗菌薬治療にも関わらず感染症が遷延化あるいは難治である場合です。さらには健康な人では病気にならないような弱い微生物による感染症、たとえばニューモシスチス肺炎やサイトメガロウイルス感染症にかかりやすくなります。免疫不全のイメージとしてはエイズがあると思いますが、エイズはエイズウイルス感染によって後天的にヘルパーT細胞が減少して、免疫不全となる病気です。一方で生まれつき免疫を司るさまざまな細胞に異常があるために免疫不全になることがあり、原発性あるいは先天性免疫不全症といいます。免疫を司る細胞には好中球、Tリンパ球、Bリンパ球などがありますが、異常をきたす細胞の種類や遺伝子により300以上の病気が知られています。免疫不全で見分けなくなる自分以外とは微生物に限りません。自己抗体やがん細胞などを見分けられなくなるために、自己免疫疾患、悪性腫瘍、自己炎症性疾患、アレルギーなどもしばしば認められます。ここでは易感染性を示す原発性免疫不全症にフォーカスを当ててお話します。

原発性免疫不全症の分類

原発性免疫不全症は異常をきたす細胞や遺伝子によって300以上ありますが、大きく9つに分類されています。①複合免疫不全症、②複合免疫不全症を伴う特徴的な症候群、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先天障害、⑥自然免疫異常、⑦自己炎症性疾患、⑧補体欠損症といった従来の分類に加えて、⑨原発性免疫不全症の表現型をとる疾患が新たに加えられました。原発性免疫不全症は疾患によって易

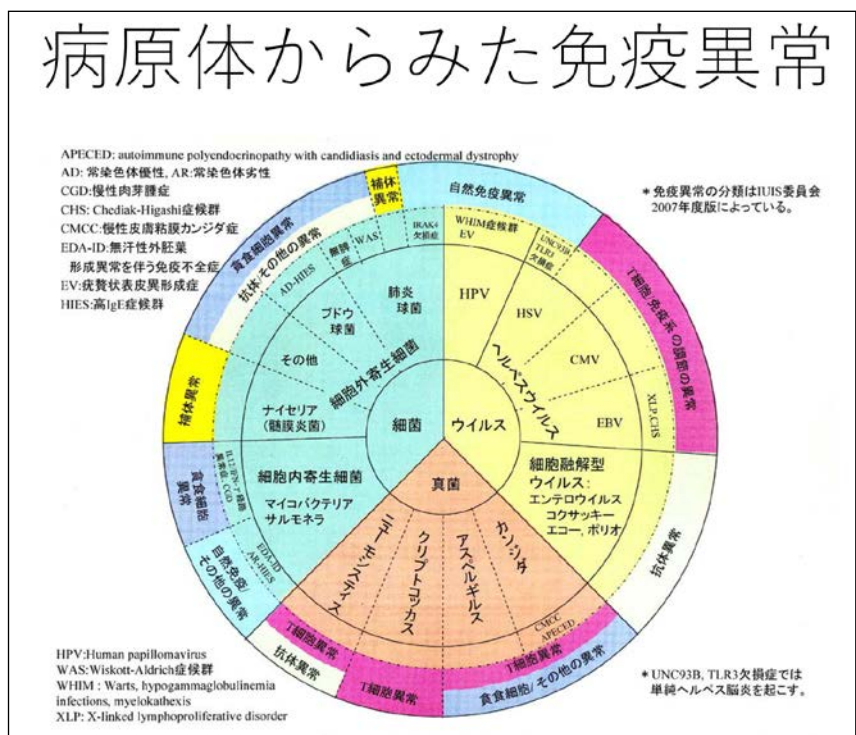
感染性を示す病原体が異なります。

- 原発性免疫不全の分類**
- ① 複合免疫不全症
 - ② 複合免疫不全症を伴う特徴的な症候群
 - 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先天障害
 - ⑥ 自然免疫異常
 - ⑦ 自己炎症性疾患
 - ⑧ 補体欠損症
 - ⑨ 原発性免疫不全症の表現型をとる疾患

免疫系の欠陥内容と易感染性の原因微生物

	抗体産生不全	T細胞不全	補体欠損	食細胞異常
化膿菌	++	+	+	++
細胞内寄生菌		++		
真菌		++	+	+
一般ウイルス		++		
細胞融解型ウイルス	++	+		
肝炎ウイルス	+	++		
原虫	+	++		

裏を返すと、同定された病原体の種類によって想定される原発性免疫不全症が異なります。原発性免疫不全症のなかには EB ウイルスに易感染性を示す疾患があり、本日はそれらの疾患についてお話を続けます。



X連鎖リンパ増殖症候群

EB ウイルスは主として B 細胞に感染し、異常な免疫応答として伝染性単核症を発症することがありますが、ほとんどは不顕性感染です。成人の 90%以上が既感染であり、生涯にわたり、潜伏感染します。EB ウイルスによって伝染性単核症以外に血球貪食性リンパ組織球症 (今後 HLH と称します) や悪性リンパ腫といったリンパ増殖症を発症することがありますが、これらのリンパ増殖症はしばしば原発性免疫不全症で認められます。その代表的疾患が X連鎖リンパ増殖症候群 (今後 XLP と称します) です。

XLP は 1975 年に Purtilo らによって Duncan 家における 6 例の男児がいずれも EB ウイルス感染後に致死経過をとったことから、X連鎖劣性遺伝形式をとる免疫不全症として提唱し、のちに XLP と命名されました。1998 年に XLP の原因遺伝子 SH2D1A が同定され、SAP 蛋白をコードしていることが分かりました。遺伝子診断も可能となり、病気

の理解も進みました。しかし臨床的に XLP と考えられても SH2D1A 変異が見つからない患者さんが約 20%いることがわかり、2006 年に XIAP が原因遺伝子であることが分かりました。そのため SH2D1A 変異によるものを XLP1 または SAP 欠損症、XIAP 変異によるものを XLP2 または XIAP 欠損症と命名するようになりました。

XLP1 と XLP2 の特徴

XLP という EB ウイルス感染による重症 HLH のイメージがありますが、そのような患者さんは約 60%です。悪性リンパ腫が約 30%、低ガンマグロブリン血症が約 30%で認められ、重複して認められることもあります。ほとんどが EB ウイルス感染を契機に発症しますが、約 10%は EB ウイルス感染が関係しません。これら

地域/国	XLP1			XLP2		
	世界	ヨーロッパ	日本	アメリカ	ヨーロッパ	日本
症例数	91	33	33	10	30	9
家族歴	17%	70%	52%	40%	83%	67%
HLH	40%	55%	55%	60%	76%	67%
反復性HLH	ND	29%	ND	60%	61%	83%
EBV関連HLH	79%	92%	89%	30%	84%	67%
脾腫	ND	7%	ND	90%	87%	50%
低ガンマグロブリン血症	22%	67%	36%	20%	33%	25%
悪性リンパ腫	14%	30%	21%	0	0	0
炎症性腸疾患	0	0	0	0	17%	22%

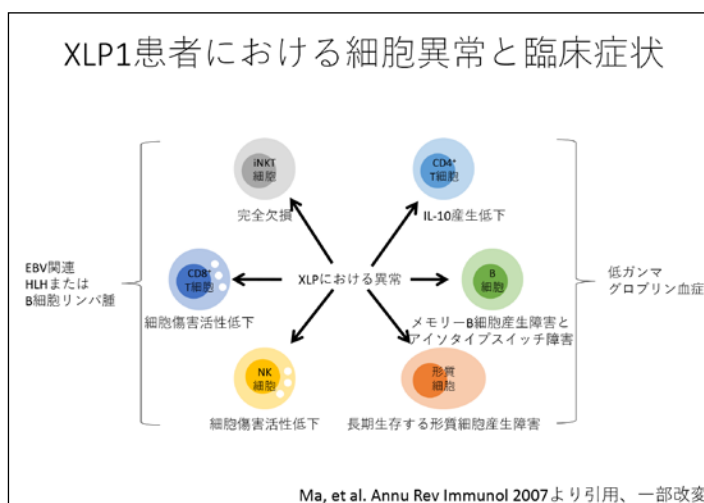
HLH: hemophagocytic lymphohistiocytosis, ND: no data.

Yang, et al. Pediatr Int 2012より引用、一部改変

の症状は XLP1 の特徴であり、XLP2 は XLP1 とは少し異なります。XLP2 でも HLH はしばしば認められますが、EB ウイルス関連のものは少なく、軽症かつ反復する特徴があります。また低ガンマグロブリン血症は一過性のことがしばしばです。悪性リンパ腫は XLP2 では認められません。XLP1 にない XLP2 の特徴は脾腫と Crohn 病に似た炎症性腸疾患の合併が多いことです。したがって XLP1 と XLP2 は臨床的に異なる病気と考えられます。

XLP の病気の仕組み

次に XLP の病気の仕組みについてお話します。SAP 蛋白は当初 SLAM というレセプターの細胞内ドメインに結合するアダプター分子として同定されましたが、SLAM 以外にも SLAM ファミリーとよばれるさまざまなレセプターのアダプター分子として働くことがわかり、多様なシグナル伝達に関わっています。CD8 陽性 T 細胞や NK



細胞における細胞傷害活性の低下は HLH の発症に関わっていますし、細胞傷害活性の低下に加えて、invariant NKT 細胞の欠損が EB ウイルス関連悪性リンパ腫の発症に関わっています。また CD4 陽性 T 細胞における IL-10 産生低下、濾胞性ヘルパー T 細胞数低下、メモリー B 細胞や長期生存する形質細胞の産生障害が低ガンマグロブリン血症の発症に関わっていると考えられています。

一方 XIAP はアポトーシス抑制蛋白の一つであり、XIAP の異常によりアポトーシスが後進され、このことが HLH の発症に関与すると考えられています。詳細なメカニズムはよくわかっていません。また XIAP は Crohn 病発症に重要な NOD2 経路に関与することが明らかとなったことから、XLP2 で炎症性腸疾患が発症するメカニズムが明らかとなりました。

XLP の診断と治療

次に XLP をどのように診断するかについてお話します。XLP はその名の通り X 連鎖劣性遺伝ですので、兄弟や母方おじに同様の症状の患者さんがいれば、その診断は簡単です。家族歴がない場合には臨床症状や検査値から XLP を疑います。致死性あるいは重症 EB ウイルス関連 HLH、EB ウイルス感染後の低ガンマグロブリン血症、EB ウイルス陽性悪性リンパ腫の男児例では XLP1 を疑います。EB ウイルス感染と関係なく、HLH を反復する症例や小児期発症の難治性炎症性腸疾患の男児例では XLP2 を疑います。確定診断は遺伝子診断によりますが、原発性免疫不全症の遺伝子診断は専門施設において保険診療で行うことができるようになりましたので、専門施設にご相談下さい。

XLP に対する根本的治療は造血細胞移植となります。しかしまずはそれぞれの病型に対して治療を行い、状態が安定化してからの移植となります。HLH に対してはデキサメタゾン、エトポシド、シクロスポリン A による免疫化学療法をまず行います。またリツキシマブも有効です。低ガンマグロブリン血症に対しては免疫グロブリン補充療法を行います。悪性リンパ腫に対しては病型に応じて化学療法を行います。造血細胞移植は骨髄非破壊的前処置が薦められ、わが国ではフルダラビン、メルファラン、低線量放射線照射が標準的治療となっています。

おわりに

ここまで XLP についてお話をしてきましたが、EB ウイルス関連リンパ増殖をきたす原発性免疫不全症は XLP に限りません。最近の研究では ITK 欠損症、CD27 欠損症など多くの疾患が知られてきています。臨床的な特徴として HLH、悪性リンパ腫、低ガンマグロブリン血症がありますので、疑い例をみたら積極的に診断が必要と思います。免疫学的には invariant NKT 細胞の低下を認めることが多く、invariant NKT 細胞が EB ウイルスに対する免疫応答に重要であることを示唆するデータと考えられます。このように原因遺伝子がたくさんありますので、網羅的な遺伝子解析が有用と思います。

EB ウイルス感染症は比較的よくみられますが、その中に稀ながら原発性免疫不全症が存在します。原発性免疫不全症は難治ですが、早期診断と造血細胞移植によって予後が改善してきています。日常診療の中でその存在を疑うのは難しいかもしれませんが、本日のお話が皆さんの明日からの診療にお役に立てば幸いです。

遺伝性EBウイルス関連リンパ増殖症

疾患	遺伝	遺伝子	HLH	EBV血症	リンパ腫	異常γ	INKT細胞
XLP1	XL	<i>SH2D1A</i>	+	-	+	+	↓
XLP2	XL	<i>XIAP</i>	+	-	-	+	正常/↓
ITK欠損症	AR	<i>ITK</i>	+	+	+	+	↓
CD27欠損症	AR	<i>CD27</i>	+	+	+	+	正常/↓
CD70欠損症	AR	<i>CD70</i>	-	+	+	+	↓
MAGT1欠損症	XL	<i>MAGT</i>	-	+	+	+	正常
STK4欠損症	AR	<i>STK4</i>	-	+	+	+	?
Coronin-1A欠損症	AR	<i>CORO1A</i>	-	+	+	+	↓
RASGRP1欠損症	AR	<i>RASGRP1</i>	-	-	+	+	↓
APDS	AD	<i>PI3KCD</i>	-	+	+	+	正常
CTLA4欠損症	AD	<i>CTLA4</i>	+	+	+	+	正常
CTPS1欠損症	AR	<i>CTPS1</i>	-	+	+	-	↓
ALPS	AD	<i>FAS</i>	+	+	+	+	?
ZAP70欠損症	AR	<i>ZAP70</i>	-	+	+	+	↓

XL: X-linked, AR: autosomal recessive, AD, autosomal dominant

Parvaneh, et al. Br J Haematol 2013より引用、一部改変