

フジNIKKEI ■放送 毎週水曜日 21:00~21:15

# 小児科診療 UP-to-DATE

2016年1月13日放送

## 新しい生体防御異常症 IRAK4 欠損症と MyD88 欠損症

九州大学大学院 周産期・小児医療学

教授 高田 英俊

今日は、新しい生体防御異常症として、interleukin-1 receptor-associated kinase 4 欠損症、略して、IRAK4 欠損症、それから Myeloid differentiation primary response gene 88 欠損症、略して、MyD88 欠損症、について概説いたします。

IRAK4 欠損症と MyD88 欠損症は、先天的な免疫の異常である、原発性免疫不全症の1つです。原発性免疫不全症の中で、自然免疫の異常、即ち自然免疫不全症の代表的な疾患です。

### 【自然免疫について】

病原体が生体内に侵入した場合、病原体を非自己として認識し、排除する免疫系は、獲得免疫系と自然免疫系とから成り立っています。

獲得免疫系は、Bリンパ球やTリンパ球による免疫機構です。T細胞レセプターやB細胞レセプター、それから抗体によって、病原体の抗原が認識され、免疫反応がおこり、病原体を排除します。

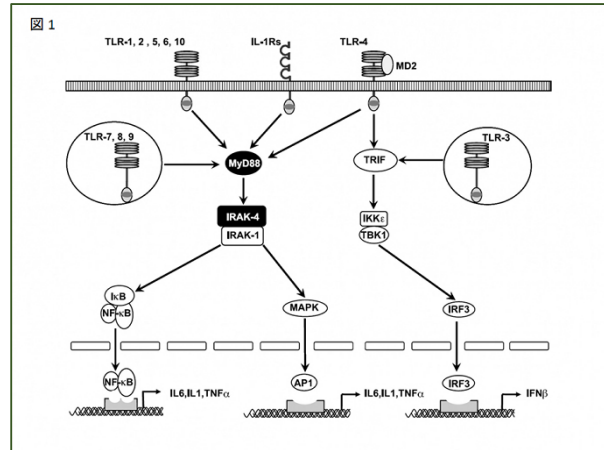
他方、自然免疫系は下等生物から高等生物まで共通に持つ基本的な免疫機構であり、マクロファージ、樹状細胞、好中球などの細胞が、自然免疫系の細胞です。自然免疫では、病原体関連分子構造といわれる、病原体に共通した分子構造を、自然免疫受容体で認識します。自然免疫受容体の代表的なものは、Toll-like receptor です。

IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症は、TLR からの細胞内シグナル伝達が障害される疾患であり、

自然免疫不全症の代表的な疾患です。また、炎症を惹起する IL-1 receptor や IL-18 receptor からの細胞内シグナル伝達にも障害が起こります。

IRAK4 欠損症の発見は、2002 年に IRAK4 欠損マウスが報告されたことに始まります。この結果をもとに、Picard らにより IRAK4 欠損症が 2003 年に初めて報告され、肺炎球菌などの重症感染症が起こることを明らかにしました。その後、多くの地域から症例が確認され、その臨床像がさらに明確になってきました。

MyD88 欠損症は、2008 年に明らかになり、その臨床像は IRAK4 欠損症と区別できないことがわかっています。



### 【IRAK4 欠損症と MyD88 欠損症の疫学】

IRAK4 欠損症と MyD88 欠損症は、いずれも常染色体劣性遺伝形式をとります。IRAK4 欠損症は、海外からは、49 名以上が報告されていますが、非常に稀な疾患であり、国内では、6 家系 10 名の患者さんが同定されているのみです。国内患者では IRAK4 遺伝子の Exon 2 の 1 塩基挿入によることがほとんどであり、日本人に特徴的な遺伝子異常です。MyD88 欠損症は、これまで 22 名程度が報告されていますが、国内からの報告はまだありません。ただし、この 2 つの疾患は、特異的症状や検査所見がなく、診断に至っていない場合が想定されていますので、実際には、頻度はこれより高いと考えられます。

表 1. IRAK4 欠損症の国内症例

家系	患者	発症年齢	感染症	原因菌	予後	継帯胎受生後(日)
1	1	1歳1か月	化膿性髄膜炎 / 股関節炎	<i>S. pneumoniae</i>	回復	39
	2	2歳4か月	化膿性髄膜炎	<i>S. pneumoniae</i>	死亡	37
	3					20
2	4	5か月	化膿性髄膜炎	<i>S. pneumoniae</i>	回復	
		10か月	化膿性髄膜炎	<i>S. pneumoniae</i>	回復	26
3	5	11か月	化膿性髄膜炎	<i>S. pneumoniae</i>	死亡	14
	6	3歳0か月	化膿性髄膜炎	<i>S. pneumoniae</i>	死亡	31
4	7	2歳2か月	敗血症 / 筋膜炎	<i>P. aeruginosa</i>	死亡	21
	8	1歳4か月	化膿性髄膜炎	GBS	回復	
5	8	1歳9か月	化膿性髄膜炎	<i>S. pneumoniae</i>	回復	21
	9	8か月	化膿性髄膜炎	<i>S. pneumoniae</i>	死亡	不明
6	10	3か月	化膿性髄膜炎	<i>S. pneumoniae</i>	回復	不明
			化膿性髄膜炎			

GBS: B 群溶連菌

### 【IRAK4 欠損症と MyD88 欠損症の病態】

IRAK4 や MyD88 は、TLR や IL-1 receptor 等からのシグナル伝達に必須の分子であり、IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症では、TLR や IL-1 receptor からのシグナル伝達が障害されてしまいます。その結果、肺炎球菌やブドウ球菌、溶血性連鎖球菌、緑膿菌などに対する自然免疫能が欠損し、侵襲性細菌感染症を起こすと考えられています。TLR や IL-1R などによる自然免疫機構は、獲得免疫が未熟である乳幼児期において、特に重要な役割を果たしていると考えられています。従って、IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症では、乳幼児期に重症感染症をおこしますが、乳幼児期をすぎると、重症感染症をおこすことはなくなってきます。これは、加齢とともに獲得免疫が発

達するからだと考えられています。

### 【臨床像と診断】

IRAK4 欠損症と MyD88 欠損症は、全く類似した臨床像を呈し、臨床上是区別できません。乳幼児期から化膿性髄膜炎や敗血症などの重症ないわゆる侵襲性細菌感染症がおりやすいのが特徴です。化膿性髄膜炎などの重症感染症を繰り返すことが多く、また感染症発症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、重症感染症により約半数が死亡しています。

起炎菌は肺炎球菌、ブドウ球菌、溶血性連鎖球菌、緑膿菌、の4菌種がほとんどを占め、特に肺炎球菌感染症は40%程度を占めます。感染性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ます。国内でのIRAK4欠損症では、肺炎球菌による化膿性髄膜炎が多く、化膿性髄膜炎を繰り返すことも少なくありません。

家族歴からIRAK4欠損症やMyD88欠損症と診断され、乳幼児期から感染症の予防を行った例では、感染症を予防することが可能であると報告されています。その際には、抗菌剤の予防内服や、肺炎球菌ワクチンが極めて重要です。

通常臨床検査では、診断を確定することはできません。急速に進行する侵襲性細菌感染症、肺炎球菌による化膿性髄膜炎や敗血症などを繰り返す場合、あるいは、家族歴がある場合に、この疾患を疑い遺伝子検査で確定診断します。

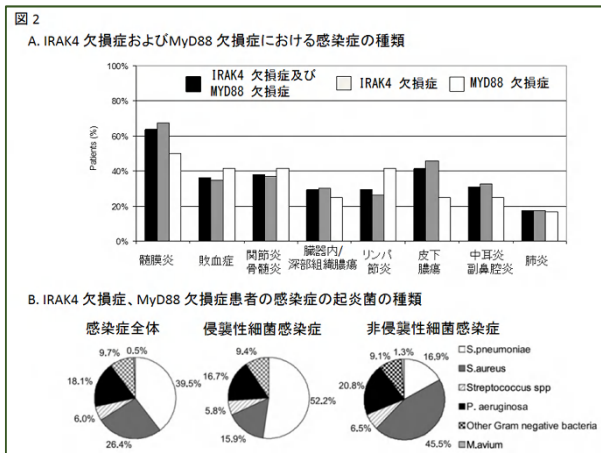
この疾患ではスクリーニング方法があります。末梢血をリポポリサッカライドで刺激し、単球が活性化したかどうかを調べます。実際には、単球内のTNF- $\alpha$ 産生をフローサイトメータで調べて、単球が活性化されたかどうかを調べます。単球が活性化しない場合には、この疾患が疑われ、迅速スクリーニングが可能です。

また、新生児期に臍帯脱落遅延を認めることが多く、診断に重要だと考えられています。ただし、臍帯脱落は個人差が大きく、他の要因で脱落遅延を呈することもあり、臍帯脱落遅延のみでは免疫不全症にはつながらない事が多いようです。

鑑別診断としては、無脾症が重要であり、補体欠損症や外胚葉形成不全免疫不全症候群も類似の臨床像をとりますので、鑑別が必要です。

### 【治療と予後】

既にIRAK4欠損症やMyD88欠損症の診断が確定している場合、発熱などの初発症状発現早期



には、軽微な感染症によるものか、重症感染症につながるものかが判断しにくいいため、早期から抗菌剤の静脈内投与を行って、感染症を重症化させないことが重要です。

重症感染症、侵襲性細菌感染症に罹患した場合には、できるだけ早期から積極的な治療を開始することが救命のために必須です。起炎菌を考慮した上で有効な抗生剤を投与し、ガンマグロブリン投与も必要です。また、最初は軽微な皮下膿瘍でも、急速に筋膜炎や敗血症に進行する場合がありますから、注意が必要です。

ただし、既に述べたように、早期から積極的な治療を行っても救命できないこともあります。感染症の予防としては、抗菌剤の予防内服、肺炎球菌ワクチン、ガンマグロブリンの定期的投与などが行われていますが、いずれも有効です。ただし、感染症予防をしていたにも関わらず、重症侵 7 歳の時に、襲性細菌感染症で死亡した患者さんも報告されていますので、細心の注意が必要です。

表 1. IRAK4 欠損症の国内的症例

家系	患者	発症年齢	感染症	原因菌	予後	顕帯脱着 生後(日)
1	1	1歳1か月	化膿性髄膜炎 / 股関節炎	<i>S. pneumoniae</i>	回復	39
	2	2歳4か月	化膿性髄膜炎	<i>S. pneumoniae</i>	死亡	37
	3					20
2	4	5か月	化膿性髄膜炎	<i>S. pneumoniae</i>	回復	26
		10か月	化膿性髄膜炎	<i>S. pneumoniae</i>	回復	
3	5	11か月	化膿性髄膜炎	<i>S. pneumoniae</i>	死亡	14
	6	3歳0か月	化膿性髄膜炎	<i>S. pneumoniae</i>	死亡	31
4	7	2歳2か月	敗血症 / 筋膜炎	<i>P. aeruginosa</i>	死亡	21
	8	1歳4か月	化膿性髄膜炎	GBS	回復	21
5	9	1歳9か月	化膿性髄膜炎	<i>S. pneumoniae</i>	回復	
		9か月	化膿性髄膜炎	<i>S. pneumoniae</i>	死亡	不明
	10	3か月	化膿性髄膜炎	<i>S. pneumoniae</i>	回復	不明

GBS: B 群溶連菌

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>