

小児科診療 UP-to-DATE

2018年5月2日放送

原発性免疫不全症候群の現状

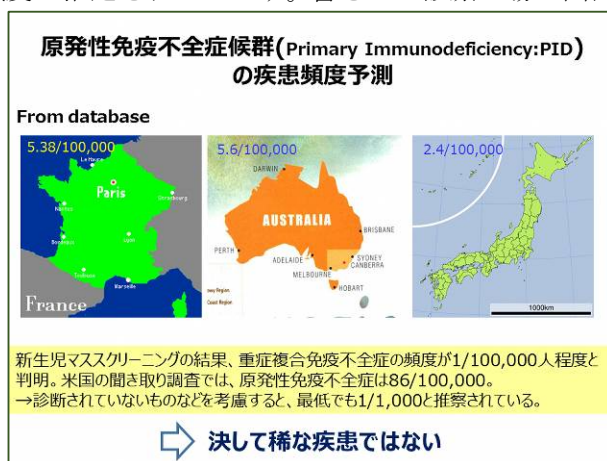
東京医科歯科大学大学院 発生発達病態学分野
教授 森尾 友宏

原発性免疫不全症候群という疾患は、なかなか遭遇しない稀な病気と思っていられる先生が多いかもしれません。しかしその範疇に入るものは数多く、昨年までに 330 の疾患が知られており、312 の責任遺伝子が原因として同定されています。データベース上は 10 万人に数名程度の有病率ですが、実際には 1000 人に 1 人程度の頻度と推定されています。皆さんが診療の場でお会いする機会も決して少なくないものと思われま

す。
原発性免疫不全症、というのは Primary Immunodeficiency の和訳で、略して PID などと呼称しています。国際的な組織である国際免疫学会連合の中の、原発性免疫不全症コミッティーでは、Inborn Errors of Immunity、「生まれつきの免疫系の異常」と呼びましようということになっています。

「免疫」は身体を護る仕組みのことですが、免疫をつかさどる分子の生まれつきの異常によって、免疫系が正常に機能しなくなる疾患が原発性免疫不全症候群です。生まれつきということは、遺伝疾患ということになります。

典型的な症状としては易感染性があります。これは、感染症を反復したり、感染症が重症化したり、弱毒菌に感染したり、なかなか抗菌薬が切れなかったりするようなことを指しています。

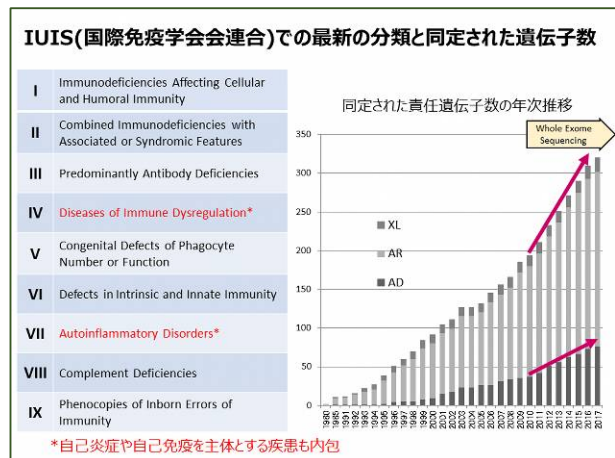


現在、患者さんやプライマリーケア医師向けに、「原発性免疫不全症を疑う 10 の徴候」が作成され、Webなどで掲示されています。例えば1年に2回以上肺炎にかかる、1歳以降に持続性の驚口瘡、皮膚感染症、重度・広汎ないぼがみられる、など具体的な項目があがっています。1つでも当てはまるものがあれば受診を勧めています。乳児で感染症や下痢を繰り返し、体重増加不良を呈する場合は、緊急に検査を進める必要があります。例えば細胞性免疫と液性免疫の両方が犯される、重症複合免疫不全症では、乳児期早期からニューモシチス肺炎やサイトメガロウイルス感染症、感染性腸炎などにかかります。

原発性免疫不全症を疑う10の徴候：日本

01  乳児で呼吸器・消化器感染症を繰り返し、体重増加不良や発育不良がみられる。	06  重症割傷肺炎を繰り返す。
02  1年に2回以上肺炎にかかる。	07  1年に4回以上、中膜炎にかかる。
03  気管支拡張症を発症する。	08  1歳以降に、持続性の驚口瘡、皮膚真菌症、重度・広汎ないぼがみられる。
04  2回以上、髄膜炎、骨髄炎、結核肺炎、敗血症や、皮下膿瘍、臓器内膿瘍などの深部感染症にかかる。	09  BCGによる重症割傷に症(特異的など)、特異的ヘルペスウイルスによる肺炎、髄膜炎など、免疫不全症による感染症の発症頻度が異常に高いことがある。
05  抗生物質を服用しても2か月以上感染症が治癒しない。	10  家族が乳児期前に感染症で死亡するなどの、家族性免疫不全症候群を疑う家族歴がある。

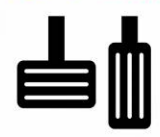
さて、「免疫」には様々な細胞や分子が関与していますが、アクセル役とブレーキ役があります。アクセル役が欠損したり、その機能が低下したりすると、免疫不全/免疫能の低下に至ります。例えば、B細胞が欠損して抗体を産生しなくなると、オプソニン化の異常によって、主に莢膜多体抗原をもつ細菌、例えば肺炎球菌や、インフルエンザ桿菌などによる感染症に弱くなります。X連鎖無ガンマグロブリン血症などがその例になります。慢性肉芽腫症では、細菌を殺すのに重要な活性酸素を産生できません。このようにして好中球の機能が低下すると、化膿菌感染症を起こしやすくなります。これらは古典的な免疫不全症です。



ブレーキ役が壊れたり、アクセル役が強すぎたりするために発症する免疫不全症があり、最近注目を集めています。このような病気では自己免疫疾患が発症します。ブレーキ役が壊れる代表的な病気の1つが、IPEX 症候群です。免疫調節異常によって、I型糖尿病や甲状腺機能低下症などの内分泌異常や、自己免疫性腸炎を起こします。調節性 T 細胞のマスター遺伝子である FOXP3 の異常が原因です。

他の例として CTLA4 欠損症をあげましょう。CD28 は T 細胞の共刺激分子で、抗原提示細胞や B 細胞に発現する CD80、CD86 と会合して、T 細胞に正の刺激を入れますが、免疫反応が十

免疫のアクセル役とブレーキ役の破綻

<p>免疫抑制系の破綻</p> <p>(例) IPEX症候群 CTLA4欠損症</p>	<p>ブレーキ アクセル</p> 	<p>免疫過剰反応</p> <p>(例) PI3K活性化症候群 RAS関連ALPS様症候群</p>
		<p>免疫能低下</p> <p>(例) 重症複合免疫不全症 X連鎖無γグロブリン血症 慢性肉芽腫症 IKZF1異常症 NFKB1異常症</p>

分起きた段階になると、T細胞にはCTLA4という分子が発現し、CD80、CD86と強く結合して、T細胞に負のシグナル、抑制シグナルを入れるようになります。CTLA4をコードする遺伝子の片アレルでの異常があると、ブレーキがきかなくなり、リンパ組織が増殖したり、炎症性腸疾患を起したりします。また長い間T細胞が活性化し続け、その結果としてB細胞も活性化し続けると、T細胞、B細胞ともについには疲弊して、機能不全に陥ります。

次に、アクセルをふかしすぎる病気をあげましょう。PI3キナーゼというのは、B細胞受容体やT細胞受容体からのシグナルを伝える重要な酵素で、免疫のアクセル役です。PI3キナーゼの中のδ鎖の機能獲得型変異では、リンパ増殖や、血球減少、T細胞、B細胞の機能不全が起きてきます。患者さんで認められる胚細胞変異は、リンパ腫においては体細胞変異として報告されています。さて、最近までは分子が欠損する、機能がなくなる、といった形の病気が多く見つかってきました。それらは主に常染色体潜性遺伝形式や、X連鎖潜性遺伝形式をとっています。最近では常染色体顕性遺伝を示す疾患が多く同定されています。今述べたCTLA4やPI3Kδ鎖の異常症はその例になります。その他にも、B細胞やT細胞の分化に重要な転写因子である、IKZF1（イカロス）のヘテロ異常症や、炎症反応の鍵となる転写因子であるNFκB1のヘテロ異常症などが報告されています。これらの疾患では低免疫グロブリン血症が認められます。このようなヘテロ異常症では、欠損型の病気に比べて、一般的に症状が比較的遅くなってから出てくると理解して良いと思います。また最初は自己免疫疾患で発症し、その後に免疫不全症になる（免疫能が低下する）ということも稀ではありません。

免疫には獲得免疫と自然免疫がありますが、今までお話してきた原発性免疫不全症は、獲得免疫系の異常症です。獲得免疫は、B細胞やT細胞が主体となり、特定の外来抗原に対して免疫の記憶が確立して、それが生涯続く免疫のことです。

自然免疫系の異常症も知られています。自然免疫は侵入してきた微生物や、壊れてしまった自分の細胞などをパターンで認識して、いち早く反応するシステムです。外界からの侵入者と共に、死んだ自己細胞を認識して、炎症を起し、処理に繋げることが大切な役割です。小さい子どもでは、微生物に対する反応は、自然免疫系が主体となっています。病原体に感染したり、ワクチンを受けたりして、免疫が確立すると、今度は獲得免疫系が主体となります。

さてその自然免疫系の病気の例についてお話しします。RNAウイルスは細胞内センサーであるRIG-I（アイ）やMDA5などによって認識され、シグナルが伝わり、インターフェロンα、βなどの、タイプ1インターフェロンが産生されます（因みにインターフェロンγはタイプ2です）。MDA5に異常があり、3、4歳までに何度も何度もカゼウイルス感染症を反復した例が報告されています。このお子さんは大き



くなって獲得免疫が確立すると、普通の経過をたどるようになっていきます。

自然免疫系は壊れた細胞（そこから生じる DNA）にも反応します。DNA の認識には cGAS-STING 経路や TREX1 といった分子が重要です。これらの分子の機能が亢進すると、壊れた細胞から出る DNA に過剰に反応し、つねにタイプ 1 インターフェロンが過剰産生された状態になります。Aicardi Goutieres 症候群といった主に皮膚や神経の症状を呈する疾患や、SLE に類似したような症状を呈する疾患で、このような分子の異常が報告されています。詳しく説明する時間がなく申し訳ありませんが、興味のある方は個別にお調べいただくと良いと思います。

これらの病気は感染症がなくても勝手に炎症を起こしてしまう、自己炎症性疾患という病気の範疇には入っています。この自己炎症性疾患も原発性免疫不全症の 1 つです。家族性地中海熱が代表的な病気です。ピリンという分子の異常によって、インターロイキン 1 の過剰産生を起こし、周期性発熱や、漿膜炎、関節炎などを呈します。

今までお話してきたように、原発性免疫不全症は、易感染性のみならず、自己免疫疾患、炎症性腸疾患、悪性腫瘍、自己炎症性疾患などの発症に関与し、またアレルギーにも関係しています。そしてそれら根底に遺伝子異常があります。近年の高速大量並列型塩基配列決定法の導入と進歩によって、その遺伝子異常が徐々に明らかになっています。原発性免疫不全症は単一遺伝子異常ですが、ここで得られた知見は、膠原病や炎症性腸疾患、腫瘍、アレルギーなどの理解に繋がるものと期待されています。小さいお子さんの反復発熱、重症アレルギー、膠原病などでは、もしかして遺伝子異常が根底にあるのではと疑ってみることが大切です。

免疫不全症を疑う患者さんに遭遇され、診療にお困りのこともあると思います。2017 年には、一般社団法人として、日本免疫不全・自己炎症学会という学会が設立されました。この学会では、学術的な活動や、データ収集、患者会との連携に加え、疾患についての情報提供や診断のお手伝いなども行っていきます。是非ご活用いただければと思います。

「小児科診療 UP-to-DATE」

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