

# 小児科診療 UP-to-DATE

2022年6月14日放送

## 小児科医が知っておかなければならない原発性免疫不全症

防衛医科大学校 小児科  
教授 今井 耕輔

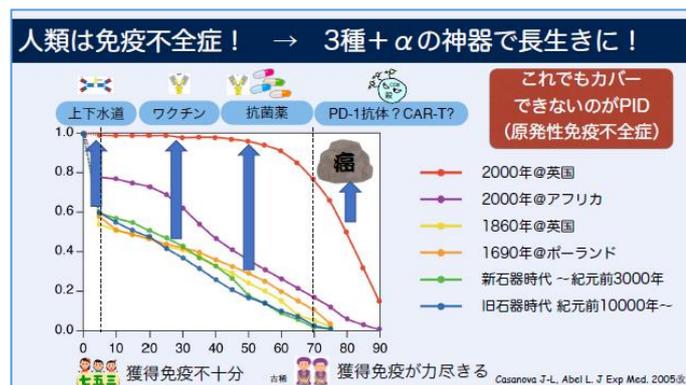
感染症に罹患しやすい、すなわち、「易感染性」を示すヒトを免疫不全症と呼ぶのであれば、実は、人類はもともと免疫不全症、です。

というのも、150年前までの1万年間、その平均余命は、20歳であったことがわかっています。5歳までに40%が命を落とし、その後、直線的に生存率が下がっていき、70歳を越えられる人類はいませんでした。その死因のほとんどは、感染症です。

七五三で、獲得免疫系が発達する前に命を落とさなかったことを祝い、古稀で、獲得免疫系が尽きても生きていることを祝うというわけです。

この人類を助けてくれたのが、「IgAの発達を待つ時間稼ぎのための上下水道」と「IgGの誘導により感染症の重症化を防ぐワクチン」と「IgG2の低下による莢膜形成菌による感染を治す抗菌薬」、という3種の神器になります。

現在、50歳以降亡くなっていく病気は癌ですが、これも獲得免疫系の老化による部分もあります。癌に対しては、本庶先生が見つけたPD1抗体で免疫を若返らせることや、標的抗原に対する抗体を組み込んだT細胞であるCAR-Tを使って、克服しようとしているところです。



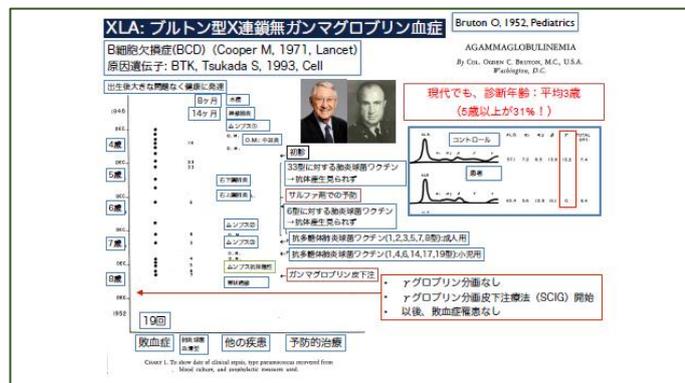
このような、3種の神器でもカバーできない患者さんたちが、70年前ごろに、原発性免疫不全症として、認識されるようになりました。

## 無 $\gamma$ グロブリン血症

小児科医のブルトンが会ったのは、8歳の男の子です。彼は、8ヶ月で水痘にかかり、14ヶ月で麻疹肺炎にかかりましたが、その後は他の子と変わりなく育っていました。しかし、4歳で肺炎球菌による敗血症になり、以後の4年間で、19回罹患したとされています。その間、同定された肺炎球菌の血清型に合わせたワクチンを4種類受け、抗菌薬による予防投薬も行いましたが、効果は不十分で、肺炎に2回、中耳炎にも5回、おたふくかぜに3回かかり、帯状疱疹にもなっています。

ブルトンは、この子の血清タンパク電気泳動をしたところ、グロブリンの $\gamma$ 分画が欠損していることに気づき、無 $\gamma$ グロブリン血症と名づけました。さらに、 $\gamma$ グロブリン分画を精製したものの皮下投与を開始したことで、以後は感染に罹患しなくなりました。

この疾患は、のちにMax Cooper博士により、B細胞欠損症(BCD)であることが発見され、大阪大学の塚田先生らによって、X染色体上の原因遺伝子BTKが、突き止められました。ただ、現在でも平均診断年齢は3歳で、5歳以上が31%を占めています。



## 重症複合免疫不全症

一方、スイスでは、グロブリン投与でも救うことができない、スイス型無 $\gamma$ グロブリン血症が報告され、その後の研究で、これがT細胞欠損による重症複合免疫不全症、Severe Combined Immunodeficiency: SCIDであることが明らかになりました。ウイルス、細菌、だけでなく、真菌や寄生虫にまで易感染性を示す疾患で、無治療では、空気中のカビによるニューモシチス肺炎や、母乳由来のサイトメガロウイルスによる網膜炎、肺炎、さらには、水由来のノロ、ロタ、アデノウイルスによる重症下痢症により、1歳までに命を落とすこととなります。

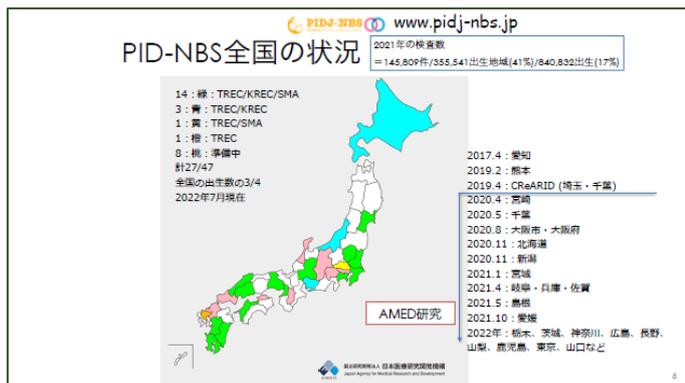
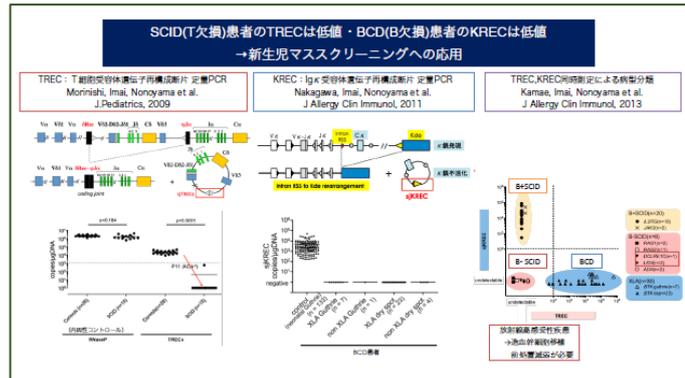
根治治療は、骨髄移植が、50年以上前に成功しており、20年前から海外では、遺伝子治療も成功している疾患です。現在では、感染症にかかる前の早期の臍帯血移植により、80%以上の生存率であることが示されていますが、移植時に活動性の感染症がある場合には、いまだに半数近くが命を落とします。さらに、2020年に定期接種化されたロタウイルスワクチンや、BCG、麻疹、風疹、水痘ワクチンで重症化の危険があるため、感染症罹患前の発見、すなわち新生児スクリーニングが必要であることが示唆されていました。



## SCID に対する新生児スクリーニング

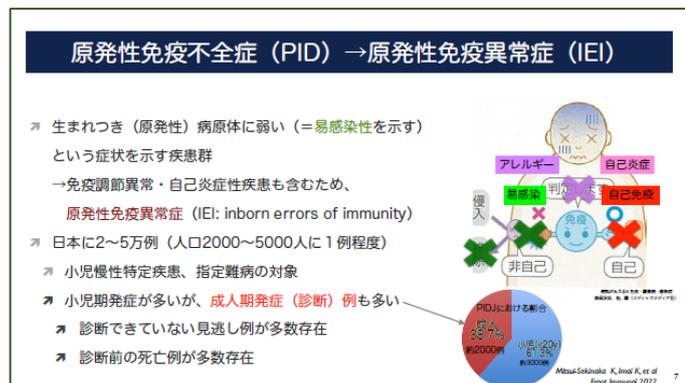
そこで我々は、2004 年からこの SCID に対する新生児スクリーニングに取り組み始めました。T 細胞受容体の遺伝子再構成の際に生じる環状 DNA である TREC を、新生児マススクリーニングの時の濾紙血からの DNA 抽出により定量できることを示し、国内の SCID 患者では、この TREC が測定感度以下であることを示しました。さらに、免疫グロブリン κ 鎖の遺伝子再構成産物である KREC が B 細胞分化の過程で生じることから、ブルトン型の X 連鎖無ガンマグロブリン血症：XLA などの BCD では感度以下であることを示し、SCID と BCD が同時に新生児スクリーニング検査で発見可能であり、SCID の病型診断にも有用であることを示してきました。

現在この免疫不全症に対する新生児スクリーニングは、全国各地で任意検査として導入されてきており、昨年は 15 万人近くの赤ちゃんが検査を受けることができました。今年も多くの自治体での導入が計画されています。そうした自治体では、SCID、BCD 患者さんが発見され、グロブリンの補充、予防投薬、そして臍帯血移植などで、命が救われるようになってきました。また、多くの自治体で、脊髄性筋萎縮症：SMA のスクリーニング検査も同時におこなわれ、核酸医薬や遺伝子治療により早期治療を受けられるようになっています。



## 原発性免疫異常症

さて、PID は、生まれつき病原体に弱いという症状を示す疾患群として、知られてきましたが、近年では、獲得免疫系、自然免疫系の制御異常である免疫調節異常症・自己炎症性疾患の原因遺伝子も判明し、これらの疾患も含むようになったことから、原発性免疫異常症 (IEI: inborn errors of immunity) と呼ばれるようになりました。これらの中には、自己を見極められず攻撃する自己免疫疾患、病原体でない



ものを攻撃するアレルギー、病原体がないのに炎症や発熱が周期性におきる自己炎症疾患に加え、リンパ増殖性疾患、炎症性腸疾患などを示す患者さんたちが含まれます。

この15年間に登録事業を進めてきましたが、日本で約5,000例が登録されていますので、2万～5万例が存在すると考えられています。小児期発症だけでなく、成人期発症、診断例も多く、登録例のうち、2,000例が成人例でした。このように、診断できていない見逃し例が多数存在すること、診断前の死亡例も多数存在すると考えられています。

## 原発性免疫不全症の病型

原発性免疫不全症は、国際分類により、10個の病型に分かれています。

先ほどのSCIDは、獲得免疫系の細胞性免疫不全症による疾患であり、全ての病原体に易感染性を示します。

BCDは獲得免疫系の液性免疫不全による疾患であり、エンベロップのない腸管感染性ウイルスや、莢膜形成菌、寄生虫などに易感染性を示します。

一方、慢性肉芽腫症や先天性好中球減少症などの貪食細胞異常症や、ファンconi貧血などの骨髄不全症は、自然免疫系の細胞性免疫不全症であり、細菌や真菌、さらに抗酸菌に易感染性を示します。

日本人に多いC9欠損症、欧米白人に多いC2欠損症などの補体欠損症は、自然免疫系の液性免疫不全であり、グラム陰性桿菌、特に髄膜炎菌などのナイセリア属に易感染性を示します。

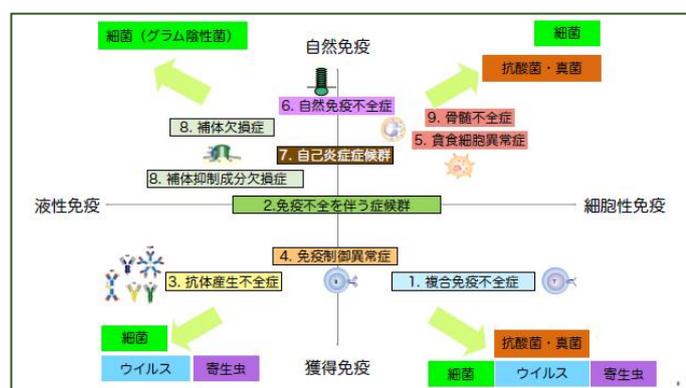
また、近年発見されてきた自然免疫不全症では、病原体を認識する受容体やサイトカイン、細胞内のシグナル伝達物質に異常があることが多く、単一病原体に易感染性を示したり、家系内で症状が異なることが知られています。最近では、I型インターフェロン経路の異常やTLR7の遺伝子異常で、新型コロナウイルス感染症が重症化することが発見されました。

自己免疫性リンパ増殖症候群：ALPSや、制御性T細胞の欠損によるIPEX症候群などの免疫制御異常症は、獲得免疫系の免疫異常症です。

また、家族性地中海熱、家族性寒冷蕁麻疹、エカルディグティエール症候群などの自己炎症性疾患は、自然免疫系の免疫異常症であり、この両者は、一部の細胞の機能亢進型体細胞変異やモザイク変異でも発症することが知られています。さらに、I型インターフェロンに対する抗体を持つ例では、新型コロナウイルスが重症化することも明らかになりました。症候群の中には、その遺伝子の働きにより、さまざまな程度の免疫不全症、免疫異常症をきたすことも知られています。

## 原発性免疫不全症の特徴

さて、これらの易感染性を示す免疫不全症に気づくために、10の徴候というのが国際患者会ジェフリーモデル財団により示されています。そのうちの5つは、最も患者数の多い抗体産生不



全症に気づくための気道の易感染性に関する項目です。

1年に4回以上、中耳炎にかかる、重症副鼻腔炎を繰り返す、1年に2回以上肺炎にかかる、気管支拡張症を発症する、そして、抗菌薬を服用しても2ヶ月以上、感染症が治癒しない、です。

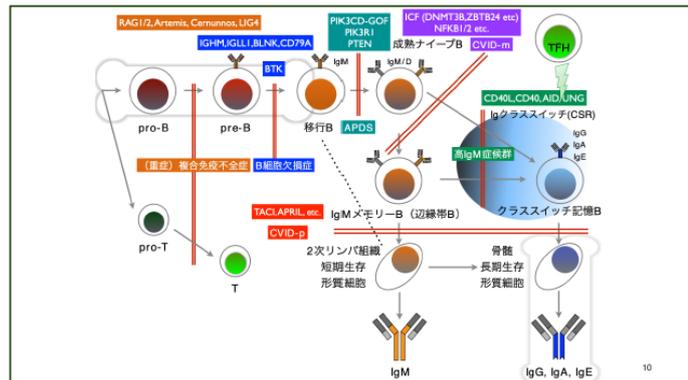
そのほかにも、SCID、Th17、食細胞、自然免疫不全を見分ける項目があり、最後に家族歴があること、というのがあり

ますが、遺伝子異常によるとはいえ、少子化の日本では、家族歴がなくて当たり前ですし、常染色体潜性（劣性）遺伝性疾患では、そもそも家族歴はありません。

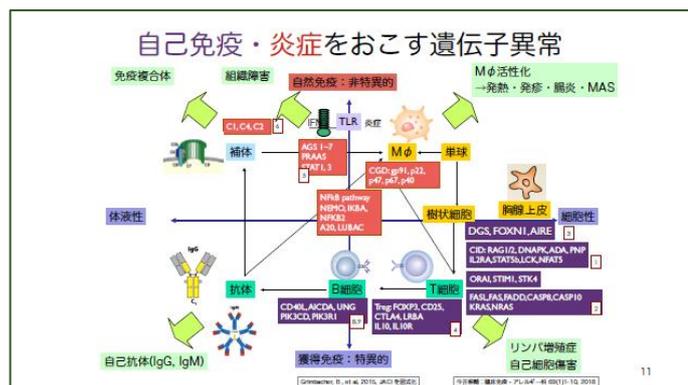


### 遺伝子の異常

抗体産生不全症には、先ほど述べた、SCID、BCD 以外に、免疫グロブリンのクラススイッチ異常による高 IgM 症候群と、Common Variable Immunodeficiency : CVID、日本語では、分類不能型免疫不全症、があります。CVID は、成人例が多くみられるのも特徴で、記憶 B 細胞あるいは形質細胞の分化障害による疾患で、10 個以上の原因遺伝子がありますが、9 割は原因不明です。



さて、免疫寛容は、胸腺上皮細胞で T 細胞に伝えられ、B 細胞に伝達されます。従って、この経路の遺伝子異常により、自己反応性リンパ増殖症、自己細胞傷害、自己抗体の産生につながり、自己免疫疾患を発症します。例として、胸腺上皮細胞障害による DiGeorge 症候群や、Aire 遺伝子異常による自己免疫性多内分泌腺症候群 : APECED、あるいは、RAG1、RAG2 などの T 細胞分化障害による Omenn 症候群、Fas 経路の異常による ALPS、さらに IPEX や CTLA4 ハプロ不全症などの腸炎を伴う疾患、また、活性化 PI3 キナーゼデルタ症候群などの高 IgM 症候群などが自己免疫性疾患をきたす IEI ということになります。



一方、遺伝子異常による自然免疫系の活性化により、炎症性疾患につながります。

また、NFκB 系の異常では、一部獲得免疫系にも関わっているため、炎症と自己免疫の両方の

症状が見られます。

易感染性を示さない ALPS と、易感染性を示す自己免疫性リンパ増殖原発性免疫不全症、すなわち ALPID の多くは、PI3Kδ-AKT-mTOR-S6 経路が活性化しているため、シロリムス、別名ラパマイシンが有効であることが示されていますが、日本では、現在保険適用になっていませんので、医師主導治験として、現在全国5大学で取り組んでいます。

さて、免疫不全症・免疫異常症を疑ったときには、まず、4段階検査に従って、検査をしていきます。その前に、感染歴、家族歴、は極めて重要ですし、身体所見が大きなヒントになることも多々あります。1段階目の検査としては、血算、白血球分画に加えて、IgG<sub>2</sub>測定が重要です。また、TREC,KREC 測定も簡便かつ有用です。補体価の測定もやっておくといいでしょう。

2段階目の検査には、IgG<sub>2</sub>、ワクチンに対する抗体、リンパ球表面抗原検査があげられます。特に CD19 x 27、CD4 x 45RA をやっておくといいでしょう。

遺伝子検査は保険適用になりましたので、3段階目として行う事が可能です。ただし、パネルの選定等には基礎知識が必要になりますので、できるだけ、全国に100カ所ほどある日本免疫不全・自己炎症学会連携施設で遺伝カウンセリングを併用しつつ、施行するようにしてください。

4段階目は、網羅的な Exome 解析や蛋白発現解析など、研究的な検査になりますので、全国の専門施設、にご紹介いただければと思います。

以上、PID/IEI について、概説してきました。時間の関係で、多くの疾患について解説できていませんが、またの機会に、と思います。

PID診断のための4段階検査	
0	病歴（感染歴、家族歴）、身長、体重、身体所見
1	血算、白血球分画（好中球、リンパ球数） IgG <sub>2</sub> 測定 TREC、KREC測定（新生児マススクリーニング） 補体価測定（CH50、C3、C4）
2	IgGサブクラス測定（IgG <sub>2</sub> ：保険適用） 特異抗体産生（血液型ウラ試験、百日咳、麻疹、風疹、EBVなど） リンパ球表面抗原分子解析（CD3x19,4x8,19x27,16x56,4x45RA, IgDx27→BML） JSIAD連携施設での遺伝子解析（保険適用）
3	T：リンパ球増殖能解析（PHA刺激） B：肺炎球菌ワクチンに対する抗体産生（3歳以上、BML） NK：NK活性（腫瘍細胞障害活性）
4	Exome解析 詳細なリンパ球サブセット解析 原因遺伝子蛋白発現のFACS解析（rc, CD40L, BTK, WASP, SAP, XIAP, foxP3, gp91phox等） 好中球解析（CD11, CD18などの表面糖タンパク、遊走能、貪食能、自己抗体） stage 1は保険適用内検査中継施設、一部保険適用外 stage 2は総合病院レベル（一部保険適用外） stage 3は大学病院、専門病院レベル（一部保険適用外） stage 4は研究施設レベル

「小児科診療 UP-to-DATE」

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