

第37回日本小児感染症学会 ミートザエキスパート

どのような時に免疫不全症を疑うか？*

金 兼 弘 和**

はじめに

免疫不全症とは生体防御機構が破綻した状態をいい、種々の微生物による反復感染と感染症の長期化、すなわち易感染性を特徴とする。一方で易感染性のみならず自己免疫疾患や悪性腫瘍の危険性が増大することも忘れてはならない。速やかに診断し、的確に治療を行えば救命可能であるが、診断の遅れが致死経過となることもあり、pediatric emergencyのひとつである。数少ない疾患であるが、小児科医として基本的知識は押さえておきたい。本稿ではどのような時に免疫不全症を疑うか、あるいはどのようにして免疫不全症を診断するかをテーマに解説したい。

I. 免疫不全症とは

免疫不全症を疑うきっかけとなる易感染性とはどのようなものであるか。易感染性とは反復感染、重症感染、持続的感染、日和見感染のうちのいずれかが存在する場合を指す。反復感染とは明らかな細菌性肺炎、中耳炎、副鼻腔炎などに罹患後、抗菌剤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発や新たな部位の感染が出現する場合をいう。重症感染とは細菌性髄膜炎や敗血症、膿胸、化膿性関節炎、骨髄炎など重篤な細菌感染症、あるいはウイルスによる重篤な肺炎、神経系感染や全身播種などを示す。持続的感染とは十分な抗生剤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、例えばエンテロウイルスや水痘ウイルスなどによる持続的感染が認められる場合である。日和見感染とは通常健康人では感染性の低い微生物、例えば真菌やニューモシスチス・カリニ、グラム陰性菌、サイトメガロウイルスなどによる感染を示す。小児の免疫系は成人に比べると未発達であり、日常診療において小児では反復感染や重症感染はしばしば認められる。それらの感染症即免疫不全症とはいえないが、通常と異なる場合には免疫不全症を考えたい。持続的感染や日和見感染をみた場合にはまず免疫不全症を疑ってほしい。

免疫不全症は、他の要因によって生体システムのバランスが乱された結果、二次的に免疫系の機能が障害されて生じる場合があり、二次的あるいは続発性免疫不全症という。具体的には種々の慢性代謝性疾患（低栄養、亜鉛欠乏症、蛋白漏出症候群も含む）や染色体異常による奇形的発育、ウイルス感染症（HIV、麻疹など）、悪性腫瘍、医原性（薬剤、骨髄移植）などがある。世界中、特にアジアやアフリカでは毎日多くの子どもたちが感染症のため亡くなっている。それらの子どもたちが罹る感染症は、麻疹や下痢症などの通常の感染症がほとんどである。貧困国に住む子どもたちは低栄養のため二次的免疫不全状態にあり、通常の感染症でも致死性となる。決してエイズだけが致

* When do you suspect primary immunodeficiency?

Key words : 免疫不全症, 易感染性, T細胞, B細胞, 食細胞

** 富山大学医学部小児科 Hirokazu Kanegane
〔〒930-0194 富山市杉谷2630〕

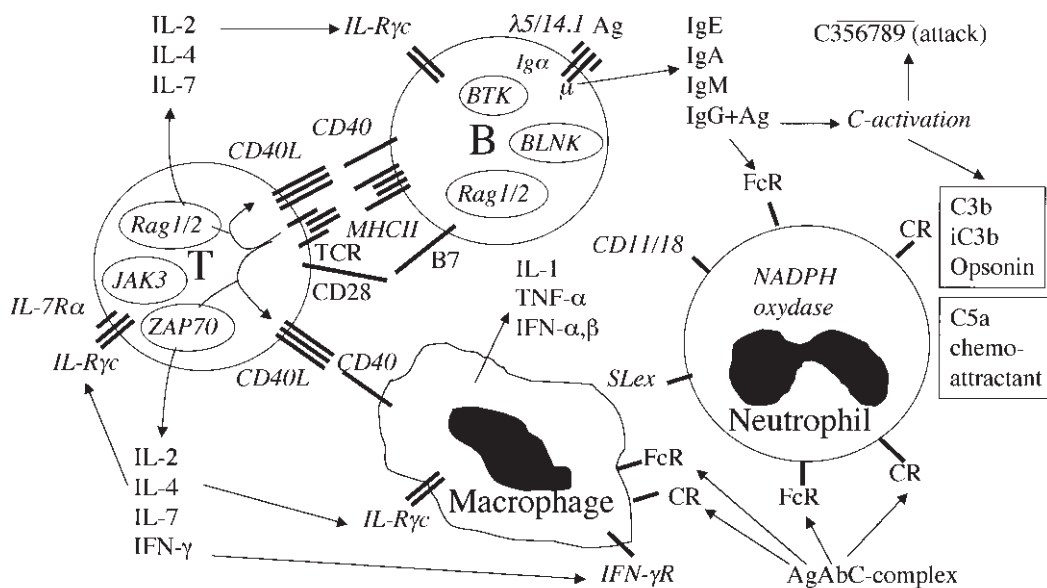


図1 T細胞, B細胞, 食細胞(マクロファージ, 好中球)に関わる分子
原発性免疫不全症の原因遺伝子は斜体で示す(文献2より引用, 一部改変)。

死的感染症ではない。したがって世界でもっとも多い病気は低栄養による二次的免疫不全症といえよう。

二次的免疫不全症はさまざまな要因が重なって生じており, 病態が複雑であるために, 理解が困難である。免疫不全症を理解するには, 疾患として数少ないが, 原発性(先天性)免疫不全症を理解するのがよい。原発性免疫不全症とは免疫不全状態が免疫担当細胞自体の内因的な欠陥によって生じる場合であり, 免疫担当細胞自体の分化成熟において必須の遺伝子の機能を失わせる変異(loss of function)によるものが大部分である。原発性免疫不全症は現在120種類以上が知られ, 欠陥細胞や分子の種類によって大きく8つに区分されている¹⁾。すなわち, ① T細胞およびB細胞免疫不全症(複合免疫不全症), ② 主として抗体不全症, ③ 他のよく定義された免疫不全症, ④ 免疫調節不全の疾患, ⑤ 食細胞の数, 機能, 両方の先天性障害, ⑥ 自然免疫系の障害, ⑦ 自己炎症性疾患, ⑧ 補体欠損症である。そのうちの約7割で原因遺伝子が同定されている。図1にT細胞, B細胞, 食細胞(マクロファージおよび好中球)の分化成熟に関わる機能分子を示し, 原発性免疫不全

症の原因遺伝子として同定されているものを斜体で示す²⁾。免疫不全症の原因遺伝子であるということは, その遺伝子がヒトの免疫系にとって必須であることを示唆する。免疫不全症の祖であるGood博士は免疫不全症をExperiment of natureと称したが, まさにその通りである。

II. 免疫不全症の診断

現在では免疫不全症の最終診断は遺伝子診断によるところが多いが, 原因遺伝子を網羅的に調べるのは時間と労力の無駄である。特徴的な臨床症状から冒されている機能部位を類推することは可能であり, まずは臨床症状から疾患を絞り込むべきである。反復性気道感染症, 重症細菌感染症, 気管支拡張症, 膿皮症, 化膿性リンパ節炎, 遷延性下痢をみた場合には主に抗体産生不全, すなわちB細胞機能異常を疑う(図2)。一方, 遷延性下痢, 難治性口腔カンジダ症, ニューモシスチス・カリニ肺炎, ウイルス感染の遷延・重症化をみた場合には主に細胞性免疫不全, すなわちT細胞機能異常を疑う。両者に特徴的な臨床症状をみた場合にはT細胞とB細胞の機能異常, すなわち複合免疫不全症を疑う。

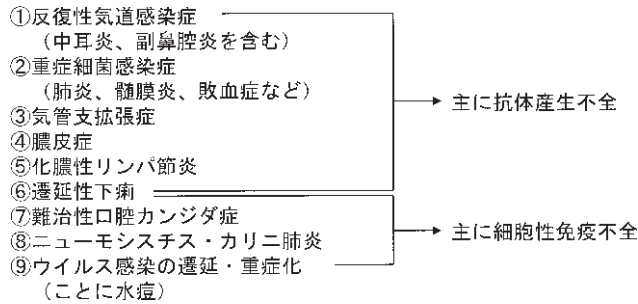


図 2 臨床症状から疑う免疫不全症

免疫不全症では図に示す感染症症状がさまざまな組み合わせで見られる。

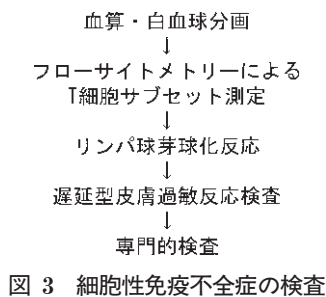


図 3 細胞性免疫不全症の検査

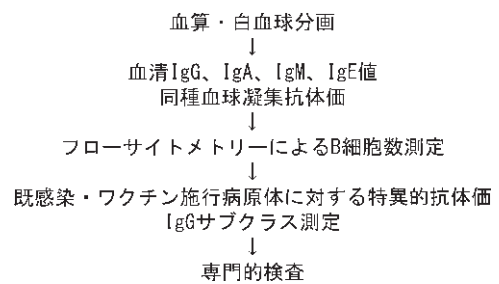


図 4 液性免疫不全症の検査

臨床症状から T 細胞あるいは B 細胞機能異常を疑ったら、次に日常診療で可能な臨床検査を行う。T 細胞機能異常、すなわち細胞性免疫不全症を疑った場合の検査を示す (図 3)。まず血算・白血球分画を調べ、次にフローサイトメトリーによる T 細胞サブセット、PHA などのリンパ球芽球化反応、ツ反などの遅延型皮膚過敏反応検査を行う。検査値の異常より T 細胞機能異常が強く疑われる場合には専門的検査を行う。B 細胞機能異常、すなわち液性免疫不全症を疑った場合にもまず血算・白血球分画を調べ、次に血清免疫グロブリン値 (IgG, IgA, IgM, IgE 値) や同種血球凝集抗体価を調べる (図 4)。さらにフローサイトメトリーによる B 細胞数測定、既感染・ワクチン施行病原体に対する特異的抗体価や IgG サブクラスを測定し、B 細胞機能異常が明らかとなれば専門的検査へと進める。

もう少し具体的な疾患アプローチについて解説する。日和見感染、難治性下痢、重症ウイルス感染症より細胞性免疫不全症が疑われた場合、末梢

血リンパ球数を調べる (図 5)。リンパ球数が減少していた場合には重症複合免疫不全症 (severe combined immunodeficiency: SCID) が疑われる。SCID にはさまざま病型があるが、約半数を占めるのは T (-) B (+) NK (-) の X 連鎖 SCID である。さらに末梢血の T 細胞、B 細胞、NK 細胞の存在の組み合わせによって図 1 に示すように分類され、最終的には遺伝子診断によって確定する。リンパ球数が正常であった場合には活性化 T 細胞の CD 40 リガンド (ligand: L) の発現を調べ、CD 40 L 発現の低下をみた場合には X 連鎖高 IgM 症候群 (X-linked hyper IgM syndrome: X-HIGM) と診断され、正常であった場合にはその他の細胞性免疫不全症を疑う。

反復下気道感染、中耳炎より液性免疫不全症が疑われた場合には血清免疫グロブリン (immunoglobulin: Ig) 値を測定する (図 6)。すべてのクラスの Ig が低下していた場合には B 細胞数を調べる。B 細胞数が正常の場合には分類不能型免疫不全症 (common variable immunodeficien-

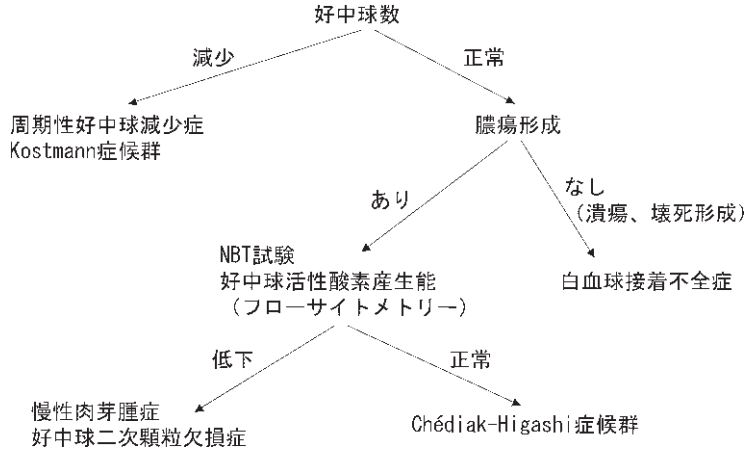


図 7 食細胞機能異常症が疑われた場合のフローチャート

表 原発性免疫不全症における特徴的な臨床所見

所見	診断
新生児期より乳児期前半 (0~6 カ月)	
低カルシウム血症, 心奇形, 顔貌異常 臍帯脱落遅延, 白血球增多, 反復性感染 下痢, 肺炎, 鷺口瘡, 哺乳不良 紅皮症, リンパ節腫脹, 肝脾腫, 好酸球增多, 高 IgE 血症 血便, 耳漏, 湿疹 口腔内潰瘍, 好中球減少, 反復性感染 重症下痢症, 皮膚炎, 糖尿病	DiGeorge 症候群 白血球接着不全症 重症複合免疫不全症 Omenn 症候群 Wiskott-Aldrich 症候群 X 連鎖高 IgM 症候群 X-linked immune dysregulation and polyendocrinopathy (IPEX)
乳児期後半より幼児期 (6 カ月~5 歳)	
重症進行性伝染性単核症 経口ポリオワクチン後の麻痺性疾患 反復性皮膚・全身のブドウ球菌感染症, 粗な顔貌 遷延性鷺口瘡, 爪萎縮, 内分泌疾患 部分的白子症, 反復性感染 リンパ節腫脹, 皮膚炎, 肺炎, 骨髓炎	X 連鎖リンパ増殖性疾患 X 連鎖無ガンマグロブリン血症 高 IgE 症候群 慢性皮膚粘膜カンジダ症 Chédiak-Higashi 症候群 慢性肉芽腫症
年長児 (5 歳以上) から成人	
慢性エンテロウイルス脳炎を伴う進行皮膚筋炎 副鼻腔肺感染症, 中枢神経障害, 毛細血管拡張 髄膜炎菌による反復性髄膜炎 副鼻腔肺感染症, 吸収不全, 脾腫, 自己免疫疾患	X 連鎖無ガンマグロブリン血症 Ataxia telangiectasia C6, C7 または C8 欠損症 分類不能型免疫不全症

(文献 7 より引用, 一部改変)

Chédiak-Higashi 症候群などが疑われる。

原発性免疫不全症においては疾患によっては易感染症のほかに特徴な臨床所見を有するものがある(表)⁷⁾。しかも年齢によって好発する疾患も異

なるので, これらの特徴的な臨床所見をキーワードに診断に至ることもまれではない。新生児期より乳児期前半において, 例えば易感染性に加えて低カルシウム血症, 心奇形, 顔貌異常を有する場



図 8 Omenn 症候群における紅皮症

合には DiGeorge 症候群が強く疑われる。紅皮症、リンパ節腫脹、肝脾腫、好酸球増多、高 IgE 血症をみた場合には SCID の一病型である Omenn 症候群が疑われるが、蛋白漏出を伴う重症アトピー性皮膚炎との鑑別が必要である (図 8)。新生児から始まる重症下痢症、皮膚炎、糖尿病といった特異な臨床症状の組み合わせをみた場合には IPEX が疑われる。乳児期後半より幼児期において重症進行性伝染性単核症の男児をみた場合には X 連鎖リンパ増殖性疾患を考えたい。年長児から成人においても原発性免疫不全症は発症しうる。易感染性に加え、副鼻腔肺感染症、中枢神経障害、毛細血管拡張を認めた場合には Ataxia telangiectasia が疑われる (図 9)。疾患の詳細は教科書等を参考にしてもらいたいが、ここにあげた疾患の特徴的な臨床所見については是非覚えてもらいたい。

おわりに

原発性免疫不全症はまれな疾患であるが、診断の遅れは致命的経過となることがあり、速やかに診断することが重要である。確定診断はフローサイトメトリーや遺伝子解析によるが、臨床症状や一般検査所見、家族歴から診断することは可能である。本稿が原発性免疫不全症の診断の助けになることを願い、疑わしい症例があれば専門施設



図 9 Ataxia telangiectasia における眼球結膜の毛細血管拡張

(<http://www.toyama-mpu.ac.jp/md/pedi/men-nHp/body/hospital.html>) へ紹介、あるいは筆者 (kanegane@ms.toyama-mpu.ac.jp) に相談していただければ幸いである

(謝辞：稿を終えるにあたりご助言いただきました防衛医科大学校小児科 野々山恵章教授、富山大学医学部小児科 宮脇利男教授に深謝いたします。)

文 献

- 1) Notarangelo L, et al : J Allergy Clin Immunol 114 : 677-687, 2004
- 2) Smith CIE, et al : Primary immunodeficiency diseases. (ed by Ochs H, et al), Oxford University Press, New York, 1999, 3-22
- 3) Grimbacher B, et al : Nat Immunol 4 : 261-268, 2003
- 4) Salzer U, et al : Nature Genet 37 : 820-828, 2005
- 5) Castigli E, et al : Nature Genet 37 : 829-834, 2005
- 6) Durandy A, et al : Int Arch Allergy Immunol 136 : 217-229, 2005
- 7) Stiehm ER, et al : Immunologic disorders in infants & children. (ed by Stiehm ER, et al), Elsevier, Philadelphia, 2004, 289-355

*

*

*