

## 主題 ○子どもの感染症, 現在 (いま)

## 感染症から先天性免疫不全症を考える\*

金 兼 弘 和\*\*

## はじめに

小児の特性の一つとして、成人に比べて感染症が多いことがあげられる。感染防御に必要な主たる抗体である IgG は新生児期には母親からの移行抗体によって成人と変わらないレベルにあるが、いったん減少し、生後 4~6 カ月頃には最低となり、その後徐々に成人レベルに達する。また新生児期の T 細胞はほとんどがナイーブ T 細胞で占められ、リコール抗原に速やかに反応するメモリー T 細胞はほとんど存在しない。以上のような免疫の未熟性によって、小児一般は感染症に罹患しやすいが、なかでも感染症にかかりやすい病態 (易感染性) を示す場合には免疫不全症を疑う必要がある。易感染性とは反復感染、重症感染、持続感染、日和見感染のいずれかが存在する場合である。特に通常の健常児では感染性の低い微生物である真菌、ニューモシスチス、グラム陰性菌、サイトメガロウイルスなどによる感染、すなわち日和見感染をみた場合には積極的に免疫不全症を疑いたい。

先天性あるいは原発性免疫不全症とは免疫不全状態が免疫細胞自体の内因的な欠陥により生じる免疫不全症であり、ほとんどが単一遺伝子病として同定されている。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、いわゆる loss of function による変異がほとんどであ

る。先天性免疫不全症は 150 以上の疾患が知られているが、International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Disease Classification Committee によって欠陥細胞や分子の種類によって大きく 8 つに区別されている<sup>1)</sup>。① T 細胞および B 細胞免疫不全症、いわゆる複合免疫不全症、② 主として抗体産生不全症、③ 他によく定義された免疫不全症候群、④ 免疫調節不全の疾患、⑤ 食細胞の数または機能、あるいは両方の先天性障害、⑥ 自然免疫系の障害、⑦ 自己炎症性疾患、⑧ 補体欠損症に分類される。そのうち 120 以上の疾患において責任遺伝子が同定されており、確定診断における遺伝子解析の重要性が高まっている (図 1)。しかし先天性免疫不全症が疑われるからといって網羅的に遺伝子診断を行うことは、時間的にも労力的にも無駄が多い。先天性免疫不全症ではさまざまな感染症状がみられるが、感染症状の特徴から侵されている障害部位を類推することは臨床的に可能であり、またそのようにアプローチすべきである。すなわち中耳炎、副鼻腔炎を含む反復性気道感染症、肺炎、髄膜炎、敗血症などの重症細菌感染症、気管支拡張症、膿皮症、化膿性リンパ節炎、遷延性下痢が認められた場合には主に抗体産生不全である B 細胞機能不全を疑う (図 2)。また遷延性下痢、難治性口腔内カンジダ症 (鵝口瘡)、ニューモシスチス肺炎、ウイルス

\* Infectious diseases and primary immunodeficiencies

Key words : 感染症, 易感染性, 先天性免疫不全症, 獲得免疫, 自然免疫

\*\* 富山大学大学院医学薬学研究所小児科学  
〔〒 930-0194 富山市杉谷 2630〕



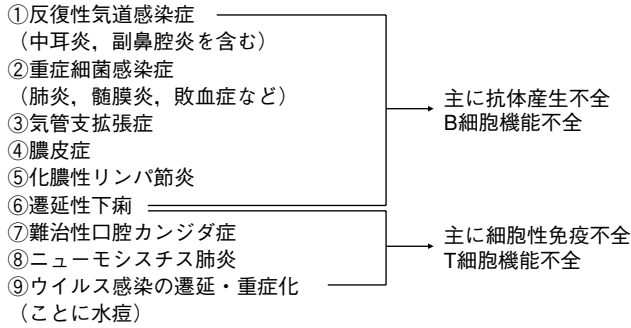


図 2 臨床症状から疑う免疫不全症

感染, ことに水痘感染の遷延・重症化が認められた場合には主に細胞性免疫不全である T 細胞機能不全を疑う。両者の感染症状が認められた場合には複合免疫不全症を疑う。感染症状と一般的な臨床検査所見から疾患を絞り込むことは可能であり, 次項では具体的な症例を提示して感染症からいかにして先天性免疫不全症を診断するか, そのアプローチを示したい。

### I. 症例提示

**症例 1:** 7 歳, 男児。

**診断:** 右胸水を伴う肺炎。

**入院時検査:** 白血球 32,300/ $\mu$ l (桿状球 17%, 分節球 74%, 単球 3%, リンパ球 6%), CRP 27.1 mg/dl, ESR 89 mm/hr, IgG < 50 mg/dl, IgA < 10 mg/d, IgM < 5 mg/dl

**既往歴:** 5 歳時に急性気管支炎 (白血球 4,900/ $\mu$ l, CRP 8.8 mg/dl), 6 歳時に急性肺炎 (白血球 25,300/ $\mu$ l, CRP 10.5 mg/dl), 急性肺炎 (白血球 35,200/ $\mu$ l, CRP 19.1 mg/dl) での入院歴あり。

**症例 2:** 6 か月, 男児。

**出生歴:** 37 週 5 日, 3,144 g。

**家族歴:** 特記すべきことなし。

**既往歴・発達歴:** 特記すべきことなし。

**現病歴:** 1 週間前より咳嗽が出現し, 3 日前より高熱が出現し, 咳嗽が悪化した。哺乳不良, 睡眠不良を認め, A 病院に入院となった。

**胸部 X 線:** 両側中肺野に浸潤影を認める。

**入院時検査:** 白血球 10,700/ $\mu$ l (好中球 0%, 単球 47%, リンパ球 52%, 異型リンパ球 1%), CRP 31.6 mg/dl, IgG 52 mg/dl, IgA 1 mg/dl, IgM 8 mg/dl

dL, リンパ球サブセット (T 細胞 95%, B 細胞 2%)

それぞれの症例の診断のためのキーワードは下線で示すように, 症例 1 では男児, 重症肺炎, 低  $\gamma$  グロブリン血症であり, 症例 2 では男児, 好中球減少, 低  $\gamma$  グロブリン血症, B 細胞欠損である。症例 1, 2 ともに先天性免疫不全症の家族歴はないが, 低  $\gamma$  グロブリン血症の男児であることから, まず X 連鎖無  $\gamma$  グロブリン血症 (X-linked agammaglobulinemia: XLA) が疑われる。XLA の診断においてはフローサイトメトリーにて単球における BTK 蛋白の発現を調べることが迅速かつ有用である<sup>2,3)</sup>。症例 1, 2 ともに BTK 蛋白の発現低下を認め, XLA と診断された (図 3)。その後 BTK 遺伝子変異もそれぞれ確認された。XLA は教科書的には反復あるいは重症感染症を機会に 2 歳未満で診断されるとされるが, わが国の XLA の診断時年齢を検討したところ 2 歳未満は 30% 余りにすぎない (図 4)。また家族歴を有する XLA は欧米でも半分くらいであり, わが国においては約 3 割とさらに少ないので, 家族歴がないからといって XLA でないと判断はできない。したがって低  $\gamma$  グロブリン血症を呈する男児あるいは男性で, 末梢血 B 細胞が欠損している場合には家族歴や発症年齢にかかわらず, まず XLA を疑い, BTK 蛋白の発現についてスクリーニングすることを勧めたい。

**症例 3:** 5 か月, 男児。

**家族歴:** 4 歳兄は異常なし。

**周産期:** 37 週 0 日, 3,172 g で出生。

**予防接種歴:** ポリオ, BCG 済み。

**現病歴:** 2 か月前頃より上気道炎症状があり, 治りにくい状態が続いていた。17 日前に気管支喘

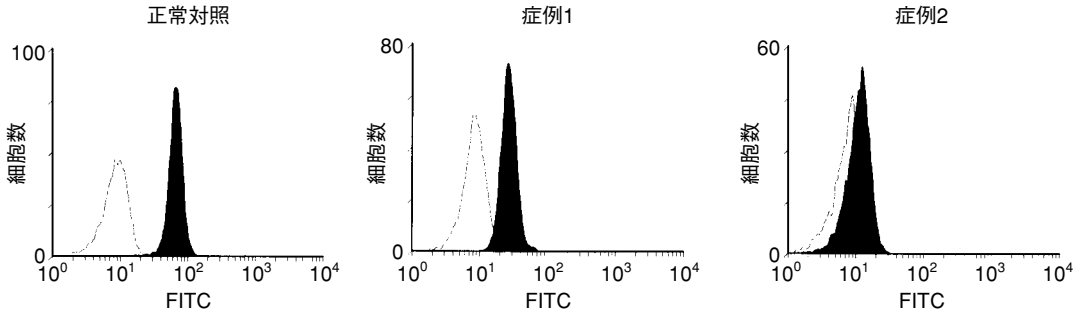


図 3 単球における BTK 蛋白の発現

フローサイトメトリーにて単球内における BTK 蛋白の発現を調べた。点線はコントロール抗体、黒塗りは抗 BTK モノクローナル抗体による染色を示す。正常対照では BTK 蛋白の発現を認めるが、症例 1, 2 ともに BTK 蛋白の発現が低下している。

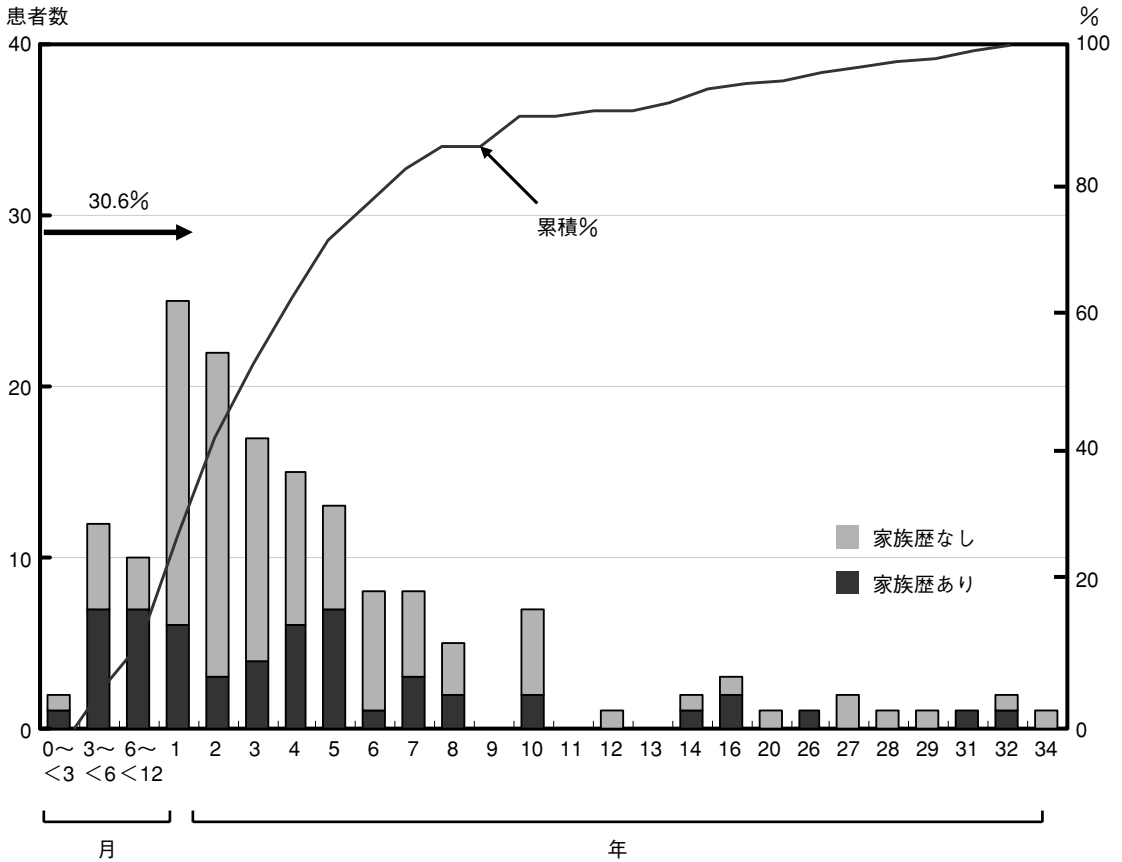


図 4 わが国における XLA の診断時年齢

息と診断され、加療されていた。3 日前に発熱、チアノーゼ、哺乳不良を主訴に某病院に肺炎ならびに気管支喘息の診断で入院となった。抗生剤静注、プレドニゾン投与、酸素投与で加療が行わ

れたが、喘ぎ様呼吸が出現し、SpO<sub>2</sub> 70%、心拍数 200/分となり、気管内挿管を行い、人工呼吸管理を開始した。右気胸も合併し、トロッカーにて脱気を行った (図 5)。集中治療が必要と考えら

れ、N 病院 PICU に搬送入院となった。

**検査所見：**赤血球 410 万/ $\mu$ l, ヘモグロビン 10.5 g/dl, ヘマトクリット 33.1%, 血小板 67.2 万/ $\mu$ l, 白血球 4,830/ $\mu$ l (好中球 52.2%, リンパ球 44.3%, 好酸球 0.3%, 単球 2.3%), CRP 0.6 mg/dl, IgG < 100 mg/dl, IgA 23 mg/dl, IgM 21 mg/dl

リンパ球表面マーカー (CD3 2.1%, CD4 3.0%, CD8 0.3%, CD56 1.3%, CD16 1.1%, CD19 97.9%, CD20 98.3%)

新生児期, 乳児期に重症間質性肺炎をみた場合にはニューモシスチス, サイトメガロウイルス, 真菌, アデノウイルスなどが鑑別にあげられ, 治療の遅れは致命的となるため, 診断を進めながら, empiric な治療開始を躊躇してはならない. 一見健康な乳児が重症間質性肺炎に罹患することはまれであり, 家族歴がなくても重症複合免疫不全症 (severe combined immunodeficiency : SCID) をまず鑑別すべきである. 一般検査所見では, 血算に異常なく, リンパ球数も正常であったが, 血清免疫グロブリンの低値を認め, リンパ球表面マーカーではほとんどが CD19, CD20 陽性の B 細胞で占められ, B+SCID が強く疑われる. B+SCID のほとんどは X 連鎖 SCID であり, 共通  $\gamma$  鎖 ( $\gamma$ c) の欠損による.  $\gamma$ c の発現はフローサイトメトリーにより評価することにより, 迅速診断が可能である. 事実この症例はフローサイトメトリーにて  $\gamma$ c の発現欠損を認め,  $\gamma$ c の遺伝子変異も確認された. SCID に対する根治療法は造血幹細胞移植である. この症例でも直ちに臍帯血移植が行われたが, 移植後合併症のため, 残念ながら救命し得なかった. SCID の移植成績を左右する最大の要因は移植前の感染症のコントロールである. したがって乳児期の重症感染症をみた場合にいかに SCID を診断するかが大切である. SCID では BCG 接種後に BCG 敗血症を発症する危険があるため, BCG 接種前に SCID を診断したい. SCID はまれな疾患と考えられているが, わが国においても年間 10 名以上出生していると予想されており, 決してまれではない. SCID の移植成績は比較的良好であることから, 致命的感染症を発症する前にいかに SCID を診断するかが, 予後を決定するうえで重要である. SCID においては新生 T 細胞数の低下がみら



図 5 胸部単純 X 線像

両側肺野に間質影を認め, 右肺の気胸を合併している.

れるため, T 細胞受容体 (T cell receptor : TCR) の遺伝子再構成の過程で生じる環状 DNA である TCR excision circles (TREC) が低下する. よってこの TREC をリアルタイム PCR で定量することによってスクリーニングが可能である<sup>4)</sup>. アメリカの一部の州ではすでに乾燥濾紙血を用いた TREC 定量のマススクリーニングが始まっている. わが国においても導入されることを希望して止まない.

**症例 4：**3 歳, 男児.

**主訴：**発熱, リンパ節腫脹.

**現病歴：**半年前から発熱, 全身リンパ節腫脹を繰り返すため, 某病院に入退院を繰り返していた. 精査目的で N 病院に紹介入院となった.

**家族歴：**母方叔父が頻回の感染症を繰り返し, 18 歳で全身性播種性非定型抗酸菌血症にて死亡.

入院後, 咽頭ファイバーを施行したところ, 腫瘍性病変を認め, 同部位の生検を行った. 生検組織の Ziehl-Nielsen 染色にて結核菌と思われる大量の抗酸菌が認められた.

生検を含めた精査の結果, 患児の発熱, リンパ節腫脹は抗酸菌感染症によるものと判明した. 健康な小児では抗酸菌感染症はまれであり, また家族歴で母方叔父にも抗酸菌感染症を認めたことから, 遺伝的に抗酸菌に易感染性を示す病態が考えられる. 抗酸菌は食細胞や樹状細胞で貪食され, IFN- $\gamma$ /IL-12 経路によって排除されるが, この経



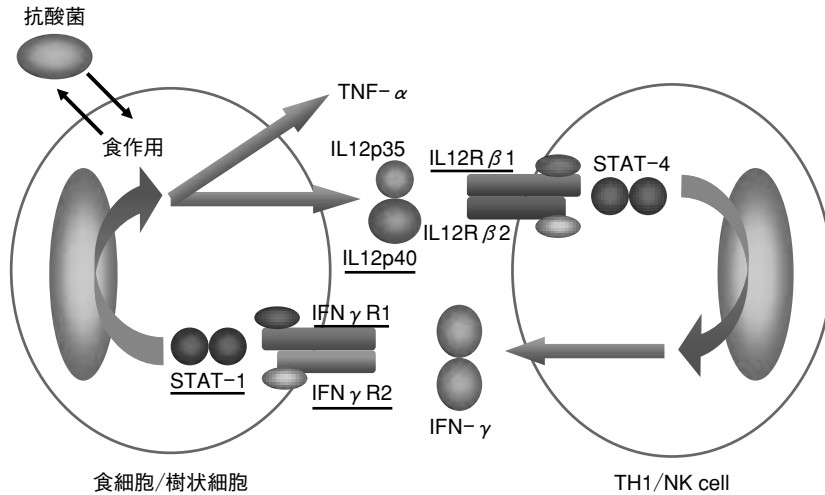


図 6 IFN- $\gamma$ /IL-12 シグナル伝達経路

下線で示した分子は免疫不全症の責任遺伝子として同定されている。

路の分子の異常によって抗酸菌に易感染性を示す先天性免疫不全症が近年明らかになっている (図 6)<sup>5)</sup>。この経路における IFN $\gamma$ R1, IFN $\gamma$ R2, STAT-1, IL12R $\beta$ 1, IL12p40 遺伝子変異による疾患が知られている。NEMO 欠損症でも抗酸菌に易感染性を示すことが知られており<sup>6)</sup>、この症例では NEMO 遺伝子変異が同定された。わが国においては BCG 接種後の BCG リンパ節炎や骨髄炎を契機に IFN $\gamma$ R1 欠損症が数例みつかったので<sup>7,8)</sup>、感染源が明らかでないような抗酸菌感染症をみた場合には IFN- $\gamma$ /IL-12 シグナル異常症を鑑別したい。

## II. 獲得免疫と自然免疫

免疫とは病原体などの外部異物の生体内への侵入を非自己と感知し、それを排除するシステムであり、この破綻によって免疫不全症が生じ、感染症に罹患しやすくなる。免疫は従来から獲得免疫と自然免疫に分けて考えられている。獲得免疫は T 細胞や B 細胞を主体とした抗原特異的な反応であり、この免疫応答の異常によるさまざまな古典的免疫不全症が知られている。一方自然免疫とは樹状細胞やマクロファージを主体とした非特異的免疫反応とされていたが、Toll 様受容体 (Toll-like receptor: TLR) の発見により、TLR を介する特

異的な反応が明らかになりつつある。TLR は細胞外領域に蛋白質間の相互作用にかかわるモチーフであるロイシンリッチリピートをもち、細胞内領域はインターロイキン 1 レセプター (IL-1R) の細胞内領域と相同性をもつ Toll/IL-1R 相同領域 (TIR ドメイン) を有する。哺乳類の TLR は、病原体で保存された特徴的な構造 (pathogen-associated molecular patterns: PAMPs) を認識して細菌、真菌、寄生虫、ウイルスなどのさまざまな病原体の侵入を感知する。TLR は現在まで TLR10 の除く TLR1-11 が知られ、それぞれ特有のリガンドを有している。

TLR がリガンドを認識するとアダプター分子である MyD88 が TIR ドメインを介して TLR と結合し、IL-1R associated kinase (IRAK)-1 と IRAK-4 に結合し、活性化させる (図 7)。その後 IRAKs は TNF receptor associated factor 6 (TRAF6) と相互作用し、I $\kappa$ B kinase (IKK) 複合体を活性化させる。IKK 複合体は I $\kappa$ B をリン酸化して degradation を誘導し、NF- $\kappa$ B 転写因子を核内に移行させ、IL-6 や TNF- $\alpha$  といった炎症性サイトカインを産生させる。これらは MyD88 依存的経路であるが、TLR3 からのシグナル伝達はアダプター分子として TRIF を介する MyD88 非依存的経路である。これらの TLR シグナリング伝達にかかわる分子の

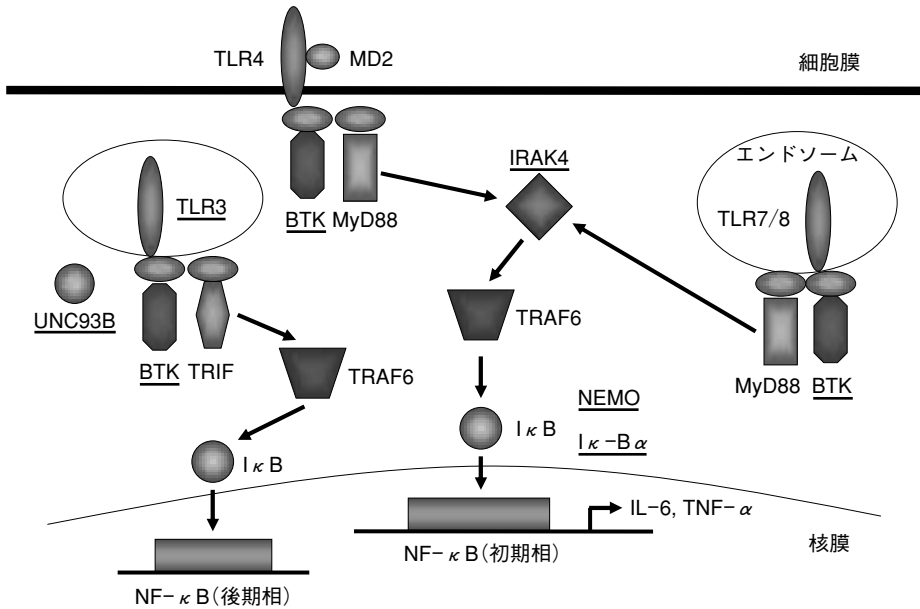


図 7 TLR シグナル伝達経路

下線で示した分子は免疫不全症の責任遺伝子として同定されている。

異常による先天性免疫不全症がいくつか知られるようになってきた<sup>9,10</sup>。IRAK4 欠損症では肺炎球菌やブドウ球菌による反復または重症感染症がみられ、TLR3 および UNB3 欠損症では単純ヘルペス脳炎をきたしやすい。NEMO および IκBα 欠損症では肺炎球菌やインフルエンザ菌のほか、非定型抗酸菌やヘルペスウイルス属による易感染性を認める。また非定型抗酸菌に易感染性を示す高 IgE 症候群 2 型の 1 例で Tyk2 欠損症が同定され<sup>11</sup>、この症例の発見を契機に高 IgE 症候群 1 型の責任遺伝子が STAT3 と同定された<sup>12</sup>。このように自然免疫の仕組みの理解とともに自然免疫の異常による免疫不全症が次々と同定されるようになってきた。

おわりに

先天性免疫不全症は 150 以上存在するが、代表的な疾患は特徴的な臨床症状と一般検査から障害部位を類推し、性別や発生頻度を鑑みたうえで、疾患をある程度絞り込むことは可能である。確定診断にあたっては遺伝子解析が欠かせないため、専門医へのコンサルタントを躊躇しないことが重要である。また従来の獲得免疫に加えて、自然免

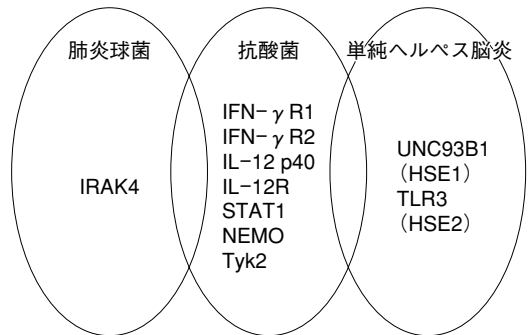


図 8 特定の感染症に易感染性を示す新たな先天性免疫不全症

疫の仕組みの理解とともに自然免疫の重要性が認識され、自然免疫の異常による先天性免疫不全症が次々と同定されている。自然免疫の異常では特定の感染症に特異的に易感染性を示すこともしばしばである。図 8 に示すように従来の先天性免疫不全症の概念とは異なり、肺炎球菌、抗酸菌、単純ヘルペス脳炎などの特定の感染症をきたしやすい先天性免疫不全症の存在が明らかとなり、診断にあたっては注意が必要と思われる。さらに獲得免疫異常の代表的疾患である XLA の責任遺伝子 BTK が TLR シグナル伝達経路にもかかわってい

ることが明らかとなり、XLA では TLR7/8 リガンド刺激によるサイトカイン産生能の低下が示された<sup>13,14)</sup>。自然免疫の異常が XLA におけるエンテロウイルス感染に対する易感染性と関係あるのではないかと考察されている。したがって先天性免疫不全症の病態を考えるうえでは獲得免疫のみならず自然免疫にも注目すべきであろう。診断や治療でお困りのことがあれば、PID Japan (<http://pidj.rcai.riken.jp/medical.html>) の相談フォームあるいは筆者までご連絡いただければ幸いです。

謝辞：本稿の要旨は第 39 回日本小児感染症学会学術集会（平成 19 年 11 月 10 日，横浜市）にて発表した。貴重な症例をご紹介いただきました市立半田病院小児科 篠原修先生，愛染橋病院小児科 高尾大士先生，長野県立こども病院 笠井正志先生，新潟大学医学部小児科 今井千速先生ならびにご高閣を賜りました富山大学大学院医学薬学研究部小児科学宮脇利男教授に深謝いたします。

## 文 献

- 1) Geha RS, et al : Primary immunodeficiency diseases : an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J Allergy Clin Immunol* 120 : 776-794, 2007
- 2) Futatani T, et al : Deficient expression of Bruton's tyrosine kinase in monocytes from X-linked agammaglobulinemia as evaluated by a flow cytometric analysis and its clinical application to carrier detection. *Blood* 91 : 595-602, 1998
- 3) Kanegane H, et al : Clinical and mutational characterization of X-linked agammaglobulinemia and its carrier identified by flow cytometric assessment combined with genetic analysis. *J Allergy Clin Immunol* 108 : 1012-1020, 2001
- 4) Puck JM : Neonatal screening for severe combined immunodeficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 7 : 522-527, 2007
- 5) Rosenzweig SD, et al : Defects in the interferon- $\gamma$  and interleukin-12 pathways. *Immunol Rev* 203 : 38-47, 2005
- 6) Filipe-Santos O, et al : X-linked susceptibility to mycobacteria is caused by mutations in NEMO impairing CD40-dependent IL-12 production. *J Exp Med* 203 : 1745-1759, 2006
- 7) Sasaki Y, et al : Genetic basis of patients with bacilli Calmette-Guerin osteomyelitis in Japan : identification of dominant partial interferon- $\gamma$  receptor 1 deficiency as a predominant type. *J Infect Dis* 185 : 706-709, 2002
- 8) Okada S, et al : The novel IFNGR1 mutation 774del4 produces a truncated form of interferon- $\gamma$  receptor 1 and has a dominant-negative effect on interferon- $\gamma$  signal transduction. *J Med Genet* 44 : 485-491, 2007
- 9) Ku CL, et al : Inherited disorders of human Toll-like receptor signaling : immunological implications. *Immunol Rev* 203 : 10-20, 2005
- 10) Zhang SY, et al : Human Toll-like receptor-dependent induction of interferons in protective immunity to viruses. *Immunol Rev* 220 : 225-236, 2007
- 11) Minegishi Y, et al : Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity. *Immunity* 25 : 745-755, 2006
- 12) Minegishi Y, et al : Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature* 448 : 1058-1062, 2007
- 13) Sochorova K, et al : Impaired Toll-like receptor 8-mediated IL-6 and TNF- $\alpha$  production in antigen-presenting cells from patients with X-linked agammaglobulinemia. *Blood* 109 : 2553-2556, 2007
- 14) Taneichi H, et al : Toll-like receptor signaling is impaired in dendritic cells from patients with X-linked agammaglobulinemia. *Clin Immunol* 126 : 148-154, 2008