

## 原発性免疫不全成人症例診療の問題点

高田 英俊<sup>1)</sup>

### はじめに

原発性免疫不全症は、免疫を担う細胞や分子の内因的な機能異常を原因とし、易感染性など種々の臨床像を呈する疾患群である。原発性免疫不全症の多くは単一遺伝子病であり、免疫能に関連する分子をコードする遺伝子の生殖細胞系列遺伝子変異 (germline mutation) によって起こる。これまで300種類以上の疾患が同定されているが、新たな疾患が次々と同定されており今後も疾患数は増加するものと考えられている。原発性免疫不全症では、小児期に発症する疾患が多いが、成人期に発症する場合もあり、また最近の治療・感染予防法などの進歩によって成人患者が増加している。しかし成人診療科で原発性免疫不全症を専門とする医師が少ないため、原発性免疫不全症成人患者は小児科で診療を受けることが多い。成人患者では、がんや自己免疫病などの長期的合併症や成人病などへの適切な対応が必要であり、成人診療科との綿密な連携が重要な課題である。

### I. 原発性免疫不全症の種類と臨床像

原発性免疫不全症は、もともとは免疫能の異常によって感染症を起こしやすい (易感染性を呈する) 疾患群を指していた。その後、免疫制御機構の異常による免疫調節障害や自己炎症性疾患も原発性免疫不全症に含まれるようになった。さらに、2015年のInternational Union of Immuno-

logical Societies (IUIS) の分類によると、原発性免疫不全症は、①複合免疫不全症、②他の徴候あるいは症候群を伴う複合免疫不全症、③抗体産生不全症、④免疫調節障害、⑤食細胞の数・機能の異常、⑥自然免疫異常、⑦自己炎症性疾患、⑧補体欠損症、⑨原発性免疫不全症の表現型をとる疾患、の9つのカテゴリーに分類され、9つ目のカテゴリー「原発性免疫不全症の表現型をとる疾患」が新たに追加された<sup>1)</sup>。

原発性免疫不全症は易感染性を呈することが多い。易感染性は、以下の5つの項目の1項目以上を呈する場合であり、免疫能が正常な場合には起こりにくい感染症の状態を指す。

- 1) 感染症を頻繁に反復する。
- 2) 感染症が長期間持続する。
- 3) 感染症が重症化する。
- 4) 感染症に対する治療効果が乏しい。
- 5) 通常弱毒性である病原体による感染症が起こる。

ただし、易感染性には原発性免疫不全症の場合以外に、解剖学的な異常、生体内異物、環境要因、薬剤、HIVなどのウイルス感染症、他の疾患に続発する場合等がある事に十分留意する必要がある。原発性免疫不全症の9つのカテゴリーのうち、④免疫調節障害および、⑦自己炎症性疾患では、通常易感染性ではなく、免疫制御異常によるリンパ球の異常活性化やリンパ球の組織浸潤、自己免疫や自己炎症などの臨床像を呈する。また、⑧補

1) 九州大学大学院医学研究院周産期・小児医療学  
〔〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1〕

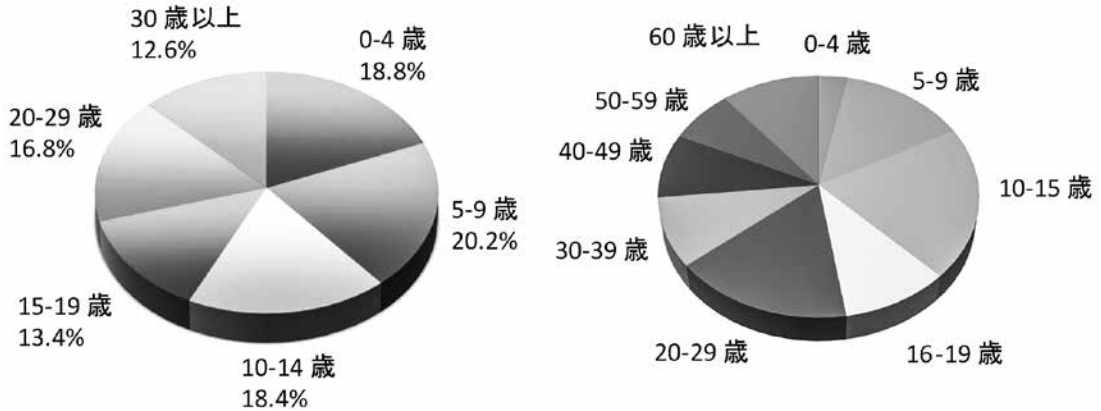


図 1 国内 (左) とヨーロッパ (右) における原発性免疫不全症患者の年齢分布

左：文献 2 より引用

右：ESID ホームページより引用

体欠損症には、易感染性のみを示す疾患だけでなく、易感染性と自己免疫性疾患の両方を呈する疾患があり、さらに、遺伝性血管浮腫をきたす C1 inhibitor 欠損症や非典型溶血性尿毒症症候群も含まれる。

## II. 原発性免疫不全症の疫学および成人の原発性免疫不全症の特徴

European Society for Primary Immunodeficiencies (ESID) の登録事業の最新の情報 (<https://esid.org/Working-Parties/Registry/ESID-Database-Statistics>) によると、フランスでは人口 10 万人あたり原発性免疫不全症患者数は 6.2 人である。国内では、平成 20 年に全国調査が行われ、人口 10 万人あたり有病率 2.3 人、男女比 2.3 対 1、年齢中央値 12.8 歳 (15 歳以上が 42.8%) という結果であったが、回収率などの問題もあり、実際にはこれよりも患者数は多いものと考えられる<sup>2)</sup>。年齢分布を図 1 に、頻度の高い原発性免疫不全症を表 1 に示す。ヨーロッパでは 20 歳以上の患者が 52.5% と多いが、国内では 29.4% である。国内調査では成人診療科からの回答が少なかったことを考慮すれば、実際には国内の成人患者の割合はヨーロッパに近い状況であろうと考えられる。また、原発性免疫不全症の治療、管理方法・成績の向上によって、成人患者は増加しているものと考えられる。

表 1 各疾患の頻度

疾患名	報告数
Bruton 無ガンマグロブリン血症 (XLA)	181
慢性肉芽腫症 (CGD)	139
分類不能型免疫不全 (CVD)	136
重症複合免疫不全症 (SCID)	75
Wiskott-Aldrich 症候群	60
選択的 IgG サブクラス欠損症	59
高 IgE 症候群	56
選択的 IgA 欠損症	49
家族性地中海熱 (FMF)	44
重症先天性好中球減少症	41
DiGeorge 症候群	38
CAPS (CINCA/MWS)	21
高 IgM 症候群	20
慢性皮膚粘膜カンジダ症 (CMCC)	15
毛細血管拡張性小脳失調症 (AT)	13
周期性好中球減少症	13
TRAPS	13

症例数 10 例以上の疾患

厚生労働省平成 20 年度全国調査結果

国内の 20 歳以上の原発性免疫不全症では、抗体産生不全症がかなりの割合を示している (図 2)。これは、小児期から成人期に発症する分類不能型免疫不全症が成人症例の多くを占めていることが一因である (表 2)。15 歳以降に発症した原発性免疫不全症患者の内訳をみると、発症年齢が遅い分類不能型免疫不全症や Good 症候群以外に、Bruton 無ガンマグロブリン血症や周期性好中球

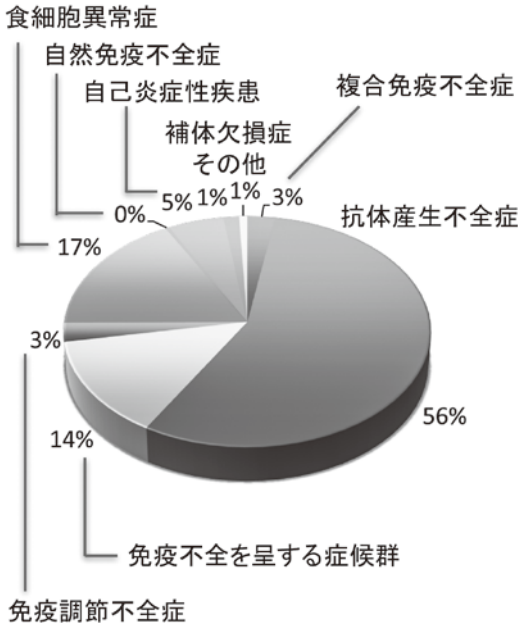


図 2 国内の成人原発性免疫不全症患者の疾患カテゴリー別内訳  
20歳以上の患者を疾患カテゴリー別に分類した (n=263).

表 2 国内における 20 歳以上の原発性免疫不全症患者の疾患別頻度

診断名	人数
分類不能型免疫不全	65
Bruton 無ガンマグロブリン血症	45
慢性肉芽腫症	32
高 IgE 症候群	14
WAS	11
高 IgM 症候群	9
選択的 IgA 欠損症	9
(重症) 複合免疫不全症	7
重症先天性好中球減少症	7
家族性地中海熱	7
IgG サブクラス欠損症	5
Good 症候群	5
毛細血管拡張性小脳失調症	5
補体欠損症	5

平成 20 年厚生労働省調査結果より引用

減少症, 家族性地中海熱, 高 IgM 症候群, Chediak-東症候群など, 通常は小児期に発症する疾患であっても, 中には 15 歳以降に発症する非典型的な経過をとるものがあることがわかる (表 3).

表 3 15 歳以降に発症した原発性免疫不全症患者の疾患内訳

診断名	人数
分類不能型免疫不全症	29
選択的 IgA 欠損症	5
Good 症候群	5
補体欠損症	3
Bruton 無ガンマグロブリン血症	2
周期性好中球減少症	2
家族性地中海熱	2
高 IgM 症候群	1
その他の抗体産生不全	1
Chediak-東症候群	1

平成 20 年厚生労働省調査結果より引用

このように, 成人期に発症する原発性免疫不全症は, 小児期に発症する場合と比較して疾患の種類が異なる。また, 通常は小児期に発症する疾患でも成人期に発症する場合がある。これらの点は, 原発性免疫不全症を診断する上で十分考慮しておかなければならない。

### III. 原発性免疫不全症成人症例診療の問題点

このように, 原発性免疫不全症では, 成人患者がかなりの割合を占めてきている。他方, 原発性免疫不全症患者を診療・管理している成人診療科は極めて少ない。原発性免疫不全症を診療する小児科医は, 成人の原発性免疫不全症をどのように診療していくかについて, 様々難しい問題に直面する事が少なくない。原発性免疫不全症成人症例診療の問題点は大きく分けると, 1. 診断の問題と, 2. 治療・管理の問題になると考えられる。

#### 1. 原発性免疫不全症成人症例の診断

Jeffrey Modell Foundation から, 10 Warning Signs of Primary Immunodeficiency for Adults として, 成人で原発性免疫不全症を疑う 10 の徴候が挙げられている (<http://www.info4pi.org/library/educational-materials/10-warning-signs>) (表 4)。同様に, ESID から, 6 Warning Signs for Adult Primary Immunodeficiency Diseases として, 1. 1 年間に 4 回以上抗菌薬を必要とする感染症 (中耳炎, 気管支炎, 副鼻腔炎, 肺炎) に罹患する, 2. 感染症の治療に長期間の抗菌薬投与

表 4 10 Warning Signs For Adults

- 1 1年間に2回以上の中耳炎に罹患する
2. アレルギー性疾患がないのに1年間に2回以上の副鼻腔炎に罹患する
3. 1年間に1回以上肺炎に罹患したことが2年以上ある
4. 体重減少を伴う慢性下痢
5. ウイルス感染を繰り返す(上気道炎, ヘルペス, 疣贅, 尖圭コンジローマなどを含む)
6. 感染症の治療のために抗菌薬の静脈内投与がたびたび必要である
7. 皮下組織や臓器などの深部感染症を繰り返す
8. 皮膚や他の組織の真菌感染症が難治性である
9. 通常弱毒性である抗酸菌による感染症を発症する
10. 原発性免疫不全症の家族歴がある

Jeffrey Modell Foundation ホームページ: <http://www.info4pi.org/library/educational-materials/10-warning-signs> より引用, 改変

を要する, 3. 重症細菌感染症(骨髄炎, 髄膜炎, 敗血症, 蜂窩織炎)が2回以上みられる, 4. 3年間に胸部X線撮影で確認された肺炎が2回以上みられる, 5. 通常見られない部位の感染症あるいは通常感染症の原因にならない微生物による感染症に罹患する, 6. 原発性免疫不全症の家族歴がある, の6項目があげられている(<https://esid.org/Working-Parties/Clinical/Resources/6-Warning-Signs-for-PID-in-Adults>). これらを参考にしながら, 原発性免疫不全症を疑う必要がある. 診断に関してさらに注意すべき点を以下に挙げる.

#### 1) 非典型的な経過によって成人期まで原発性免疫不全症の診断に至っていない場合

前述したように, 原発性免疫不全症では非典型的な経過をとることがあり, 通常は小児期に発症する疾患でも, 小児期には無症状あるいは極めて軽症で経過し, 成人期に顕在化する場合がある. 時には, 成人期に診断された原発性免疫不全症患者には, 病歴をよく聴取すると小児期に既に易感染性がみられていることもある. この場合, 感染症の診断と治療のみに重点がおかれ, その背後にある原発性免疫不全症の診断になかなかとり着いていない. 他方, 非典型的な経過をとっている成人患者が小児科を受診した際には, 適切に診断することがしばしば困難であることにも留意する必要がある. 例えば, Bruton 無ガンマグロブリン血症でも成人期以降に診断される例もある. 家族性血球貪食性リンパ組織球症は乳児期に発症することが多いが, 15歳以降に発症する例も報告されている. 家族性血球貪食性リンパ組織球症が鑑別

診断に挙げられなければ, リンパ球の組織浸潤によって悪性リンパ腫などと誤って臨床診断されかねない. 病理診断上も詳細な解析を行わない限り, 家族性血球貪食性リンパ組織球症の診断は困難である. また, アデノシンデアミナーゼ欠損症は, 部分欠損症の場合比較的軽症の免疫不全となる. T細胞, B細胞, NK細胞いずれも低値となるが, 血清IgGは正常範囲内の場合もある. このように, 易感染性や免疫制御異常を呈する場合, 成人であっても原発性免疫不全症の可能性を考慮しておくことが必要である. また遺伝性疾患の場合, 正しく診断し, 発端者以外の家系内患者の早期診断, 早期治療につなげることも重要である.

#### 2) 学童期～成人期に発症しやすい原発性免疫不全症

この代表的な例は, 分類不能型免疫不全症と Good 症候群である. 分類不能型免疫不全症は, 小児期に発症することが多いが, 成人期に発症したり, 成人期に初めて診断されることも少くない. 細菌性肺炎や気管支炎・副鼻腔炎などを反復している場合, 血清免疫グロブリン値をチェックすることが早期診断につながる. 分類不能型免疫不全症では気管支拡張症を合併する事が多く, 予後に関連する. 早期に診断して適切な血清IgGトラフ値を維持することが重要である<sup>3)</sup>. Good 症候群は基本的に成人発症と考えてよい<sup>4)</sup>. 平均発症年齢は59.1歳と報告されている. この疾患は胸腺腫を伴う低ガンマグロブリン血症と定義され, 胸腺腫と血清ガンマグロブリン値を測定することによって診断は比較的容易である. 胸腺腫が低ガン

マグロブリン血症や感染症に先行することもある(3カ月～18年:42.4%)が、ほぼ同時である場合(37.9%)、低ガンマグロブリン血症や感染症が胸腺腫に先行する場合(3カ月～15年:19.7%)もある。胸腺腫の病理像は様々である。この疾患では、液性免疫不全による易感染性以外に、細胞性免疫不全による感染症も起こることに留意する必要がある。すなわち、種々の細菌性気道感染症などの液性免疫不全による易感染性以外に、抗酸菌感染症やサイトメガロウイルス感染症、水痘・帯状疱疹ウイルス感染症などのヘルペスウイルス科ウイルス感染症、アスペルギルス感染症やカンジダ感染症などの真菌感染症も起こりやすい。実際にT細胞数が減少している例もみられる。Good症候群では、赤芽球癆、重症筋無力症、口腔扁平苔癬、再生不良性貧血、巨赤芽球性貧血、自己免疫性溶血性貧血など、自己免疫疾患や血液疾患を合併しやすい事にも留意しておく必要がある。

成人期に発症しやすい疾患の中で、最近同定された疾患については、成人診療科だけでなく小児科でも診断が困難であり、ある程度の専門的な知識が要求されてくる場合があるかもしれない。MonoMac症候群や活性化PI3キナーゼ $\delta$ 症候群などがこれに該当すると考えられるが、MonoMac症候群では、単球の欠損や抗酸菌に対する易感染性/骨髄異形成症候群、活性化PI3キナーゼ $\delta$ 症候群では、IgG値の異常/IgGサブクラス欠損などが診断の契機になることが多い。

### 3) 病態が加齢によって変化したことによって成人期に発症する原発性免疫不全症

X連鎖劣性遺伝形式の原発性免疫不全症では、遺伝子変異のヘテロ接合体であれば、通常女性では発症しない。しかし、血液細胞のX染色体不活化は、加齢とともに偏っていく傾向がある。すなわち、加齢とともに、異常である遺伝子をコードしているX染色体が不活化している細胞の割合が著しく減少した場合(言い換えれば、責任遺伝子が正常であるX染色体が不活化している細胞の割合が著しく高くなった場合)、成人期にX連鎖劣性遺伝性の原発性免疫不全症を発症することがあり、実際に慢性肉芽腫症などで報告されている<sup>5)</sup>。これは実際には極めてまれな状態ではある。

## 2. 原発性免疫不全症成人症例の治療・管理の問題

原発性免疫不全症患者は、大人になっても小児科で継続して診療することが多い。成人期になると、学校(大学)、仕事、妊娠・出産、育児などが大きな問題となる。これらの問題は、一個人では解決しにくい問題である。しかし社会的な対策は現時点では不十分と言わざるを得ず、今後の改善が望まれる。無あるいは低ガンマグロブリン血症に対しては、ガンマグロブリン皮下注製剤を家庭で自己注射することが可能になり、成人患者では良い適応となるであろう。できるだけ病院で診療を受ける時間を減らす工夫も必要であり、ガンマグロブリン10%製剤を用いてガンマグロブリンの投与時間を短縮することも考慮する必要がある。

原発性免疫不全症の長期的合併症として、発がんや自己免疫疾患の発症などが挙げられる。成人症例では、長期的合併症を早期に診断し、適切に治療する必要がある。また、成人病に対する管理の問題など、成人科との密接な連携が必須である。原発性免疫不全症では、急速な感染症の進行により緊急入院が必要な場合が多い。施設によっては小児科病棟へ成人が入院することに制約があることから、入院が必要な際に施設内のどの病棟で治療をするのか、成人診療科と事前によく相談しておく必要がある。成人診療科医師に、事前に原発性免疫不全症の病態について詳細に説明し、十分理解してもらう必要がある。外来診療では、小児科と平行して、同じ病院内の成人科(内科)の医師、それから患者のかかりつけ医にも定期的に診療してもらうような工夫が必要であり、うまく連携して診療していく必要がある。

## 文 献

- 1) Picard C, et al: Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol* 35(8): 696-726, 2015
- 2) Ishimura M, et al: Nationwide survey of patients with primary immunodeficiency diseases in Japan. *J Clin Immunol* 31(6): 968-976, 2011

- 3) Gathmann B, et al : Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 134(1) : 116-126, 2014
- 4) Kelesidis T, et al : Good's syndrome remains a mystery after 55 years : A systematic review of the scientific evidence. *Clin Immunol* 135(3) : 347-363, 2010
- 5) Rosen-Wolff A, et al : Increased susceptibility of a carrier of X-linked chronic granulomatous disease (CGD) to *Aspergillus fumigatus* infection associated with age-related skewing of lyonization. *Ann Hematol* 80(2) : 113-115, 2001

\* \* \*