第 54 回 日本小児感染症学会

教育講演

原発性免疫不全症の最新知見

金 兼 弘 和[1)]

はじめに

原発性免疫不全症（primary immunodeficiency disease；PID）は当初は易感染性を示す疾患として認識されていたが，1990 年代からその原因遺伝子が同定されるようになり，PID は易感染性にとどまらず，自己免疫疾患，自己炎症性疾患，アレルギー，骨髄不全，悪性腫瘍の合併も少なからず存在し，広く免疫異常をきたす疾患として 2017 年からは先天性免疫異常症（inborn errors of immunity；IEI）とも称されるようになってきた[1)]．2010 年頃から遺伝子解析に次世代シーケンサーが広く利用されるようになり，IEI の原因遺伝子が飛躍的に同定されるようになってきた．国際免疫学連合（IUIS）では 2 年ごとに分類を行っており，2022 年版のアップデートでは 485 の IEI がエントリーされ，10 の Table（複合免疫不全症，特徴的な徴候を有する複合免疫不全症，抗体産生不全，免疫調節障害，食細胞機能異常，自然免疫異常，自己炎症性疾患，補体欠損症，骨髄不全，IEI を模倣する疾患）に分類されているが，分類困難な IEI も存在する[2)]．感染症専門医はしばしば IEI に遭遇するが，通常の感染症診療と同様に原因となる病原体の同定が重要である．細菌だけでなく，ウイルスや真菌に易感染性を示すこともあり，一部には特定の病原体（肺炎球菌，非定型抗酸菌，EB ウイルスなど）にのみ易感受性を示す IEI も存在するので，通常の治療に対する反応性が異なる場合には IEI を疑う姿勢が重要である．

Ⅰ．IEI を疑う 10 の徴候

前述したように IEI は 10 の Table に分類されているが，そのうち複合免疫不全症，複合免疫不全を伴う症候群，抗体産生不全，食細胞数・機能の先天障害，補体欠損症は易感染性を契機に発見されることが多いので，小児感染症認定医・専門医であれば是非知っておきたい IEI といえる．Jeffery Modell Foundation（http://www.info4pi.org/）は「10 Warning Signs of Primary Immunodeficiency」を作成し，世界的に PID/IEI の知識普及に努めている．厚生労働省原発性免疫不全症候群調査研究班では日本語改訂版として「原発性免疫不全症を疑う 10 の徴候」を作成している（**図 1**）．日常診療でこれらのうちの 1 つでもあれば IEI の可能性がないかを専門医に相談するように啓発している．しかし，これらの症状があっても必ずしもすべてが IEI というわけではなく，IEI の可能性を考える姿勢が大切であることを示していることに留意する．

1．乳児で呼吸器・消化器感染を繰り返し，体重増加不良や発育不良がみられる

この徴候が 1 番最初に記載されているのは，IEI でもっとも緊急性を要する重症複合免疫不全症（severe combined immunodeficiency；SCID）を疑う重要な徴候のためである．SCID の患児では呼吸器・消化器感染による哺乳不良や下痢を認め，

1）東京医科歯科大学小児地域成育医療学講座 〔〒 113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45〕

図 1　原発性免疫不全症を疑う 10 の徴候（http://pidj.rcai.riken.jp/10warning_signs.html から引用）

体重増加不良の原因となるが，SCID における代謝亢進自体が体重増加不良に関与しているとの報告もある[3]．

2. 1 年に 2 回以上肺炎にかかる

肺炎は小児においてしばしば認められる疾患である．しかし，肺炎を年に複数回認めることはまれであり，ここで IEI を疑う．さらに細菌，ウイルス，マイコプラズマなどの起炎菌の同定が極めて重要である．ここでいう肺炎は主に細菌性肺炎を指すと考えてよい．さまざまな IEI で肺炎に罹患しやすいが，特に X 連鎖無ガンマグロブリン血症（X-linked agammaglobulinemia；XLA）や分類不能型免疫不全症（common variable immunodeficiency；CVID）などの抗体産生不全症は肺炎に罹患しやすい．解剖学的異常，異物，線毛機能不全症候群などの IEI 以外の疾患もきちんと鑑別すべきである．

3. 気管支拡張症を発症する

気管支拡張症は慢性の下気道感染の結果として発症すると考えられており，免疫グロブリン補充療法が不十分な抗体産生不全症の成人患者ではしばしば認められるが，小児期における発症は明らかに異常である．特に抗体産生不全あるいは複合免疫不全を基礎疾患とすることが多いが，活性化 PI3K δ 症候群では低年齢であっても高頻度に気管支拡張症を合併する[4, 5]．Kartagener 症候群を含む線毛機能不全症候群や嚢胞性線維症も鑑別すべきである．

4. 2 回以上，髄膜炎，骨髄炎，蜂窩織炎，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

これらの重症感染症は小児でもまれであるが，2 回以上罹患した場合には積極的に IEI を含めた基礎疾患を考えるべきである．通常は XLA などの抗体産生不全症や慢性肉芽腫症（chronic granulomatous disease；CGD）などの食細胞機能異常症を基礎疾患とすることが多い．自然免疫系の異常である IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症は重症肺炎球菌感染症の反復を契機に診断されることが多い．反復性化膿性髄膜炎では，外傷後髄液漏や Mondini 型内耳奇形などの解剖学的異常を基礎疾患とすることもまれではないので，注意すべきである．骨髄炎では，起炎菌の同定が重要である．BCG 菌による反復性あるいは重症骨髄炎をみた場合にはメンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症（mendelian susceptibility to mycobacterial disease；MSMD）を鑑別すべきである．

5. 抗菌薬を服用しても 2 か月以上感染症が治癒しない

小児の感染症の多くはウイルス感染症であり，抗菌薬を必要とすることは少ない．細菌感染を疑い抗菌薬を投与する場合には起炎菌の検出に努め，漫然と抗菌薬を投与することがないようにしたい．通常であれば細菌性肺炎などは数日〜 1 週間で治癒するが，抗菌薬投与にもかかわらず感染症が治癒しない場合には IEI を念頭にスクリーニング検査を行う．

6. 重症副鼻腔炎を繰り返す

XLA などの抗体産生不全症ではしばしば副鼻腔炎を合併する．Kartagener 症候群を含む線毛機能不全症候群でも副鼻腔炎の合併は多い．

7. 1 年に 4 回以上，中耳炎にかかる

小児，特に乳児では中耳炎に罹患しやすく，反復することもまれではない．しかしながら，一つの目安として 1 年に 4 回以上の頻繁な細菌性中耳炎の罹患を認める場合には IEI を疑う．主に抗体産生不全症が鑑別にあがるが，その他の IEI でも反復性中耳炎を認める．乳児における IgG サブクラス欠損症では中耳炎に罹患しやすいが，一過性のことがほとんどである．

8. 1 歳以降に，持続性の鵞口瘡，皮膚真菌症，重度・広範な疣贅（いぼ）がみられる

鵞口瘡，皮膚真菌症，重度・広範な疣贅は T 細胞機能不全を示す感染症であり，複合免疫不全症の可能性がある．鵞口瘡は口腔内カンジダ症であり，1 歳前には健康な乳児においてしばしば認められるが，頑固な鵞口瘡を認める場合には 1 歳未満であっても，IEI を疑う．皮膚や粘膜を中心にカンジダに易感染性を示す場合には，慢性皮膚粘膜カンジダ症（chronic mucocutaneous candidiasis disease；CMCD）を考える．疣贅はヒトパピローマウイルスによる皮膚感染症であり，健常児においてもしばしば認められる．しかし，重度・広範な疣贅をみた場合には IEI を始めとするさま

表 1　全身性疣贅を合併する疾患

疾患	特徴	遺伝子変異
疣贅性表皮異形成（EV）	多発する扁平疣贅または癜風様疣贅，悪性化	***EVER1, EVER2***
WHIM 症候群	疣贅，低ガンマグロブリン血症，易感染，ミエロカテキシス	***CXCR4***
重症複合免疫不全症（SCID）	繰り返す感染，重症致死的感染	***IL2RG, ADA, JAK3*** など
分類不能型免疫不全症（CVID）	繰り返す細菌性，ウイルス性感染	***ICOS, TACI***
X 連鎖高 IgM 症候群	繰り返す化膿菌感染，日和見感染	***CD40L***
高 IgE 症候群	アトピー様皮疹，ブドウ球菌性皮膚感染，肺空洞を伴う肺炎	***STAT3, TYK2, DOCK8***
Wiskott-Aldrich 症候群	血小板減少，湿疹，化膿菌感染，悪性腫瘍（とくにリンパ腫）	***WAS***
HIV	日和見感染	HIV レトロウイルス
臓器移植患者	感染ならびに非メラノーマ皮膚がん	免疫抑制剤による
特発性 $CD4^+$ T リンパ球減少症	日和見感染	不明
慢性リンパ性白血病（CLL）	易疲労性，体重減少，寝汗，発熱，リンパ節腫大	不明
アトピー性皮膚炎	湿疹性皮膚炎，皮膚感染	不明
Netherton 症候群	曲折線状魚鱗癬，アトピー性皮膚炎，重積烈毛症	***SPINK5***

太字は IEI を示す．
EV：epidermodysplasia verruciformis, WHIM：warts, hypogammaglobulinemia, infections, myelokathexis, SCID：severe combined immunodeficiency, CVID：combined immunodeficiency, HIV：human immunodeficiency virus, CLL：chronic lymphocytic leukemia　（文献 6）より引用し一部改変）

ざまな疾患を鑑別すべきである（**表 1**）[6]．

9．BCG による重症副反応（骨髄炎など），単純ヘルペスウイルスによる脳炎，髄膜炎菌による髄膜炎，EB ウイルスによる重症血球貪食症候群に罹患したことがある

BCG 接種後には左腋窩リンパ節炎などの副反応は，ときに認められるが，骨髄炎などの重度副反応を認める場合には CGD はもちろんのこと MSMD を鑑別すべきである．単純ヘルペスウイルスによる脳炎の一部（特に家族歴を有する場合）では IEI を基礎疾患とすることがあり，ウイルスを認識する Toll 様レセプター（TLR）シグナル異常（*UNC93B1*，*TLR3* など）によって発症するとされている．髄膜炎菌は *Neiserria* 属のグラム陰性球菌であり，髄膜炎菌による髄膜炎はわが国ではまれであり，もし患者をみた場合には C9 欠損症などの補体欠損症の存在を疑う．EB ウイルス（EBV）は通常不顕性感染あるいは伝染性単核症を発症するが，ときに血球貪食症候群，別名血球貪食性リンパ組織球症（hemophagocytic lymphohistiocytosis；HLH）を発症する．致死的あるは家族歴を有する EBV 関連 HLH をみた場合には X 連鎖リンパ増殖症候群（X-linked lymphoproliferative syndrome；XLP）をまず鑑別する．XLP 以外には EBV に関連して HLH やリンパ腫などを発症する IEI がいくつか知られている．EBV 感染に関係なく，乳児期に重症 HLH を発症した場合には，家族性血球貪食性リンパ組織球症（familial hemophagocytic lymphohistiocytosis；FHL）を鑑別する．

10．家族が乳幼児期に感染症で死亡するなど，原発性免疫不全症を疑う家族歴がある

もっとも診断に直結するのは 10 の家族歴である．IEI の小児を同定するための最低限の臨床基準として，家族歴，抗菌薬の静脈投与，体重増加不良を比較したところ，家族歴がもっとも感度がよいとされた[7]．たとえ感染症に罹患した小児をみた場合でも，両親，祖父母のみならず広く血縁者を含めた家族歴の聴取を心掛ける．

易感染性とは反復感染，重症感染，持続的感染，日和見感染のいずれかが存在する場合である．「10 の徴候」のうち，2，4，6，7 は反復感染，1，9 は重症感染，3，5 は持続的感染，8 は日和見感染の具体例を示しており，「10 の徴候」が易感染性の存在に気づくきっかけになれば幸いである．

表 2　IEI 診断のための 4 段階検査

ステップ	4 段階検査
0	病歴（感染歴，家族歴），身長，体重，身体所見（リンパ節腫大，肝脾腫）
1	血算，白血球分画（好中球，リンパ球絶対数） IgG/A/M/E 値 補体価（CH50, CD3, C4） TREC/KREC（新生児スクリーニング）
2	IgG サブクラス（IgG2） 特異抗体産生（血液型ウラ試験，B 型肝炎，百日咳，麻疹，風疹，水痘） リンパ球表面抗原（CD3, CD4, CD8, CD19, CD16/CD56）
3	T：リンパ球増殖能（PHA, ConA） B：肺炎球菌に対する抗体産生（3 歳以上） NK：NK 活性，K562 細胞をターゲットとした ^{51}Cr release 法 好中球：殺菌能（DHR123 法が望ましい）
4	詳細なリンパ球サブセット（ナイーブ・メモリー分画，double-negative T） 原因蛋白の FACS 解析（γc, CD40L, BTK, WASP, SAP, XIAP, gp91phox） 好中球解析（CD11/CD18，抗好中球抗体） 遺伝子解析（かずさ DNA 研究所）

（Jeffrey Modell Foundation 4 Stages of Testing（https://info4pi.org/library/educational-materials/）より引用し一部改変）

Ⅱ．IEI を疑った場合に行う検査

Jeffery Modell Foundation では，IEI を疑った場合に行う検査として 4 Stages of Testing（https://info4pi.org/library/）を推奨している．日本語改訂版を**表 2** に示す．ステップ 0 として感染歴や家族歴といった病歴聴取がもっとも重要であるのはいうまでもない．一般小児科医であれば，まずステップ 1 の検査を行ってもらいたい．拡大新生児マススクリーニングが始まれば，SCID ならびに B 細胞欠損症をスクリーニングする TREC/KREC 検査もステップ 1 に含まれる．感染症認定医であれば，ステップ 2 までは検査してもらいたい．いずれも保険診療内で検査可能である．感染症専門医であれば，ステップ 3 までの検査が望まれる．一部は保険収載外であるが，必要とあれば検査すべきである．IEI の確定診断のためにはステップ 4 の検査が必要であり，全国に 80 施設以上存在する PIDJ 連携施設で検査可能である．

IEI の診断においてはフローサイトメトリーが極めて有用である．ステップ 2 にある通常のフローサイトメトリーで T/B/NK 細胞の増減を知ることができるが，可能であればステップ 4 にあるようにナイーブ・メモリー T/B 細胞や double-negative T（DNT）細胞も評価できるような詳細なリンパ球サブセットが望ましい．通常は研究室レベルでの検査であるが，BML 社に「免疫スクリーニング FCM」オーダー可能である（ただし保険収載なし）（**図 2**）．たとえば通常は T 細胞欠損を認める SCID におけるメモリー T 細胞の増加は母親由来 T 細胞の存在を示し，CVID 患者におけるメモリー T 細胞増加は遅発発症複合免疫不全症の可能性を示唆する．$\alpha\beta$-DNT 細胞の増加は自己免疫性リンパ増殖症候群に特徴的な所見である．また，CVID では B 細胞が存在していてもメモリー B 細胞の低下を認めることが多い．

前述のフローサイトメトリーで IEI としての診断はついても具体的診断にまで至らないことも多い．細胞表面あるいは細胞内における IEI の責任蛋白に対するモノクローナル抗体を利用して蛋白を直接検出することで，それぞれの IEI の診断が可能である．具体的には X 連鎖 SCID（CD132 欠損症），X 連鎖高 IgM 症候群（CD40L 欠損症），XLA（BTK 欠損症），Wiskott-Aldrich 症候群などの 40 以上の IEI が診断可能である[8]．一両日で結果も判明するため，それぞれの IEI が疑われ，

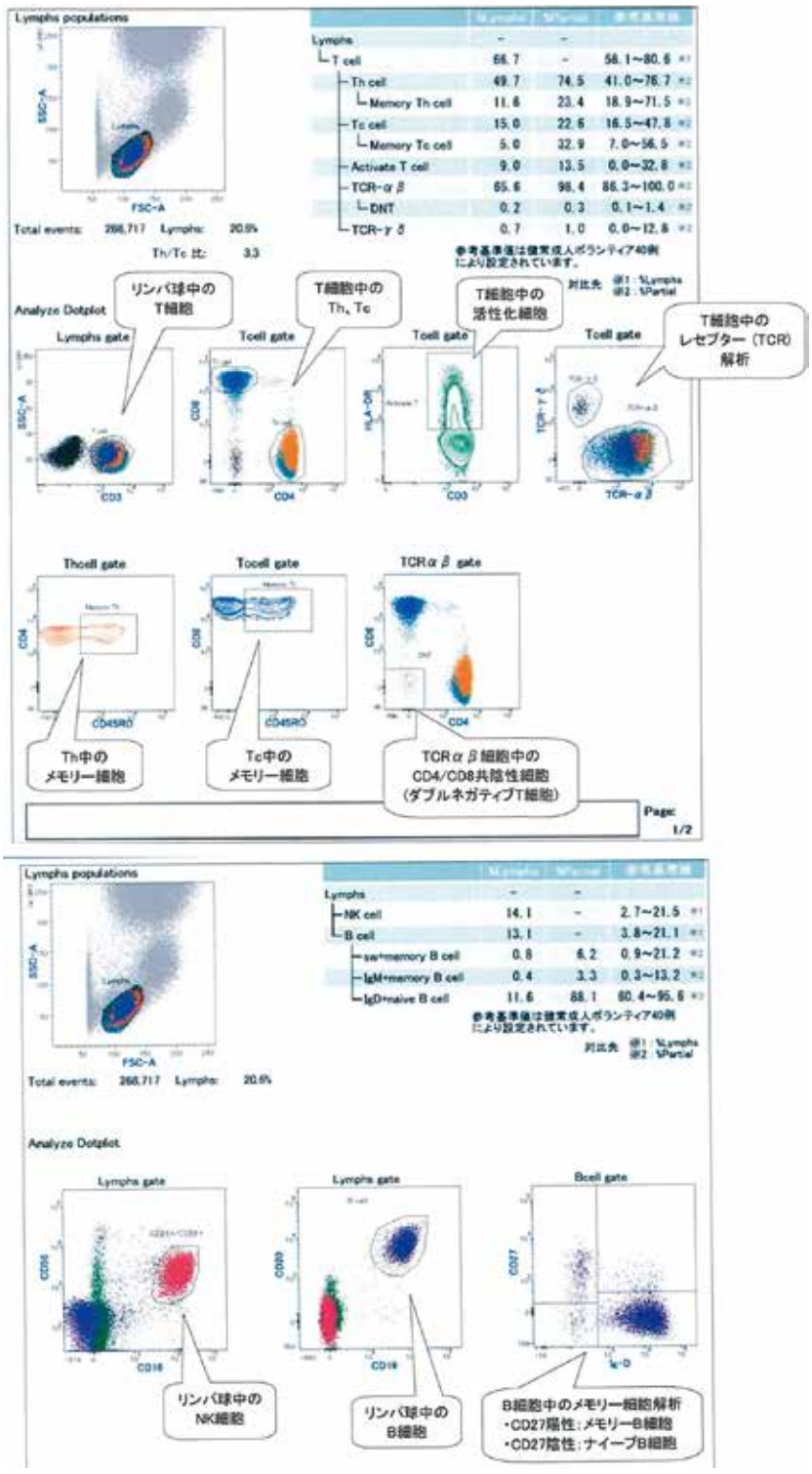

図 2　免疫スクリーニング FCM

表 3　新生児マススクリーニングの対象としての SCID

マススクリーニングの基準	SCID は基準を満たすか？
疾患が重篤である	治療しなければ 1 年以内に死亡する
通常の診察では発見されない	SCID の新生児は健康に見える
ある程度の発症頻度がある フェニールケトン尿症　1/1 万人 ガラクトース血症　1/6 万人	1/5 万人と推定される
確立された診断法がある	末梢血 T 細胞数，血清免疫グロブリン値，遺伝子診断
効果的治療法ある	造血細胞移植（骨髄ならびに臍帯血） 酵素補充療法（PEG-ADA），遺伝子治療
早く治療した方が効果的である	感染症を合併する前に治療すると生存率が高い
診断ならびに治療することができる	造血細胞移植が可能な専門施設がある PIDJ のサポートが得られる
費用対効果のあるスクリーニング検査がある	TREC テスト 欧米ですでに実施されている

SCID：severe combined immunodeficiency, PEG-ADA：polyethylene glycol-modified adenosine deaminase, TREC：T-cell receptor excision circles

迅速な診断を求める場合には検査可能な施設に依頼するとよい．

ほとんどの IEI の確定診断は遺伝子診断によるが，IEI の原因遺伝子は 400 以上にわたり，同一の疾患でも複数の原因遺伝子を有することがある．そこで，IUIS の分類を参考に約 20 の原因遺伝子をそれぞれパネル検査として，かずさ DNA 研究所遺伝子検査室（https://www.kazusa.or.jp/genetest/）で受託している．施設基準を満たせば保険診療（8,000 点）として検査可能である．基本的には JSIAD 連携施設（全国に約 80 施設）からの検査依頼が望ましい．

IEI は致死的になったり，後遺症を残したりすることがあるので，早期診断ならびに早期治療が大切であることはいうまでもない．診断は前述した「10 の徴候」を参考にしながら行うが，それでも診断が難しいことがしばしばである．感染症に罹患する前に IEI，特に SCID を診断することができればとすべての医療者が考えていた．現在わが国では代謝性疾患を中心に 20 の疾患が新生児マススクリーニング（newborn screening；NBS）の対象となっているが，SCID も NBS の対象となり得るかが長らく議論されてきた．TREC テストという費用対効果の優れたスクリーニング検査が開発されたことで，SCID も NBS の対象疾患として世界中で組み入れられるようになってきた（**表 3**）．TREC とは T 細胞受容体 α 鎖の VDJ 遺伝子再構成の過程で生じる環状 DNA のことであり，T 細胞の分化や増殖によって複製されず，血液中に安定して存在するため，新生 T 細胞のマーカーとして利用可能である．Morinishi ら[9] は，SCID 患者の末梢血のみならず，濾紙血から抽出した DNA でも TREC が感度以下となり，NBS に利用可能であると報告している．また，新生 B 細胞のマーカーである KREC を定量することで，XLA などの B 細胞欠損症も NBS の対象となる[10]．東京都では 2023 年 4 月から SCID ならびに B 細胞欠損症も含む拡大 NBS（https://www.yobouigaku-tokyo.or.jp/baby/optional/）が開始となった．先行して拡大 NBS を行っていた愛知県では，すでに 2 例の SCID（X 連鎖 SCID ならびに細網異形成症）が診断され，臍帯血移植で救命されている[11]．まだ一部の府県では拡大 NBS が行われていないが，今後すべての都道府県で拡大 NBS が行われることが望まれ，さらには公費負担での普及が望まれる．

SCID は通常 3 ～ 4 か月で診断されるが，一方でロタウイルスワクチンの初回接種は通常生後 2 か月である．そのため，初回接種は SCID 患者が無症状の時期に行われることとなる．これまで，わが国で 5 例の SCID 患者が発症前にロタウイル

スワクチンを接種され，ワクチン株による下痢を発症している[12]．幸い致死例はなく，全例造血細胞移植によって治癒しているが，ワクチン株によるロタウイルス胃腸炎のアウトブレイクをみた例もあり[13]，ロタウイルスワクチン接種前，すなわち NBS による SCID の早期診断が望まれる．

Ⅲ．IEI に対する治療

IEI に対する治療原則は，①合併しやすい細菌，真菌，ウイルス感染症に対して，抗微生物薬による治療ならびに予防内服，②低ガンマグロブリン血症に対する免疫グロブリン補充療法，③ T 細胞あるいは食細胞機能不全症に対する根治療法としての造血細胞移植（骨髄移植や臍帯血移植）あるいは遺伝子治療である．IEI においても，感染症診療の基本原則は健常者のそれと変わらない．すなわち，患者背景をもとに感染臓器，微生物，抗菌薬の三角形で考える．そのなかでも原因微生物の同定が IEI 患者では健常者以上に重要である．IEI の種類によって罹患しやすい微生物に特徴があるため，原因微生物の同定によって IEI を類推することも可能である（**図 3**）．特に注目すべき原因微生物として，肺炎球菌，非定型抗酸菌，ニューモシスチス，アスペルギルス，カンジダ，EBV，サイトメガロウイルスがあげられる．

IEI は疾患によって合併しやすい感染症が異なるため，IEI と診断後は，発症予防のために抗微生物薬による予防投与を行う（**表 4**）．多くの IEI で感染予防に ST 合剤内服が行われる．しかし，ST 合剤の使い方には注意が必要である．たとえば，ニューモシスチス肺炎の予防には週 3 回投与で十分であり，SCID や NEMO 欠損症では週 3 回投与を行う．一方，他の微生物に対する感受性も考えて連日投与が必要な IEI もある．CGD や STAT3-LOF（高 IgE 症候群）では黄色ブドウ球菌感染予防のために連日投与が必要であり，CD40L 欠損症（X 連鎖高 IgM 症候群）ではニューモシスチス肺炎以外にもトキソプラズマ症予防のために連日投与が必要である．その疾患がどのような感染症に罹患しやすいかを考えて，予防内服の方法を考える．

CGD は XLA や CVID に次いで患者数が多く，さまざまな感染症をきたすため，感染症専門家としてその対応を理解しておくべきである．ブドウ球菌，セラチア菌，クレブシエラ菌，バークホルデリア属菌などのカタラーゼ産生菌に易感染性を示すため，ST 合剤の連日投与が必須である．また，アスペルギルスやカンジダといった真菌にも易感染性を示すため，イトラコナゾール投与も必要である．イトラコナゾールは内用液，錠剤，カプセルがあるが，推奨されるのは内用液である．内用液の方が錠剤やカプセルに比べて bioavailability が高い．イトラコナゾール予防内服にもかかわらずアスペルギルスのブレイクスルー感染が生じた場合にはボリコナゾールで治療を行い，その後の予防内服を行う．ボリコナゾール投与にあたっては，血中濃度を測定し，その投与量を調節する．また CGD は肉芽腫性肺炎や肝膿瘍をときに合併する．まずは病原微生物に応じて適切な抗菌薬を十分量投与したうえで，プレドニゾロン 1 mg/kg/ 日を 2 〜 3 週間併用し，数か月かけで漸減する[14, 15]．安易なプレドニゾロン投与は感染症を隠蔽するため，専門医の管理下での投与に限られる．また，肉芽腫性病変が消失しない場合には外科治療が必要となるため，外科医との連携も欠かせない．肉芽腫性病変が寛解した際には造血細胞移植の適応と考えて，移植治療可能な施設への紹介をすべきである．CGD 患者の感染予防においては抗菌薬や抗真菌薬による予防内服だけでなく，環境中のカビをできるだけ避けるような生活指導も重要である（http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/pediatrics/former/patient/cgd2.html）．たとえば工事現場，土いじり，ブルーチーズなどの食品を避けるように指導を行う．

低ガンマグロブリン血症を伴う場合には免疫グロブリン補充療法の適応となる．免疫グロブリン製剤には静注用製剤（intravenous immunoglobulin；IVIG）と皮下注用製剤（subcutaneous immunoglobulin；SCIG）の 2 種類あるが，それぞれ一長一短がある（**表 5**）[16]．IVIG と SCIG の治療効果に優劣はなく，感染予防に必要な血清 IgG トラフ値をキープする．投与直前の血清 IgG 値を IgG トラフ値と称し，免疫グロブリン補充療法中は定期的に測定する．目標とする IgG トラフ値は感染症

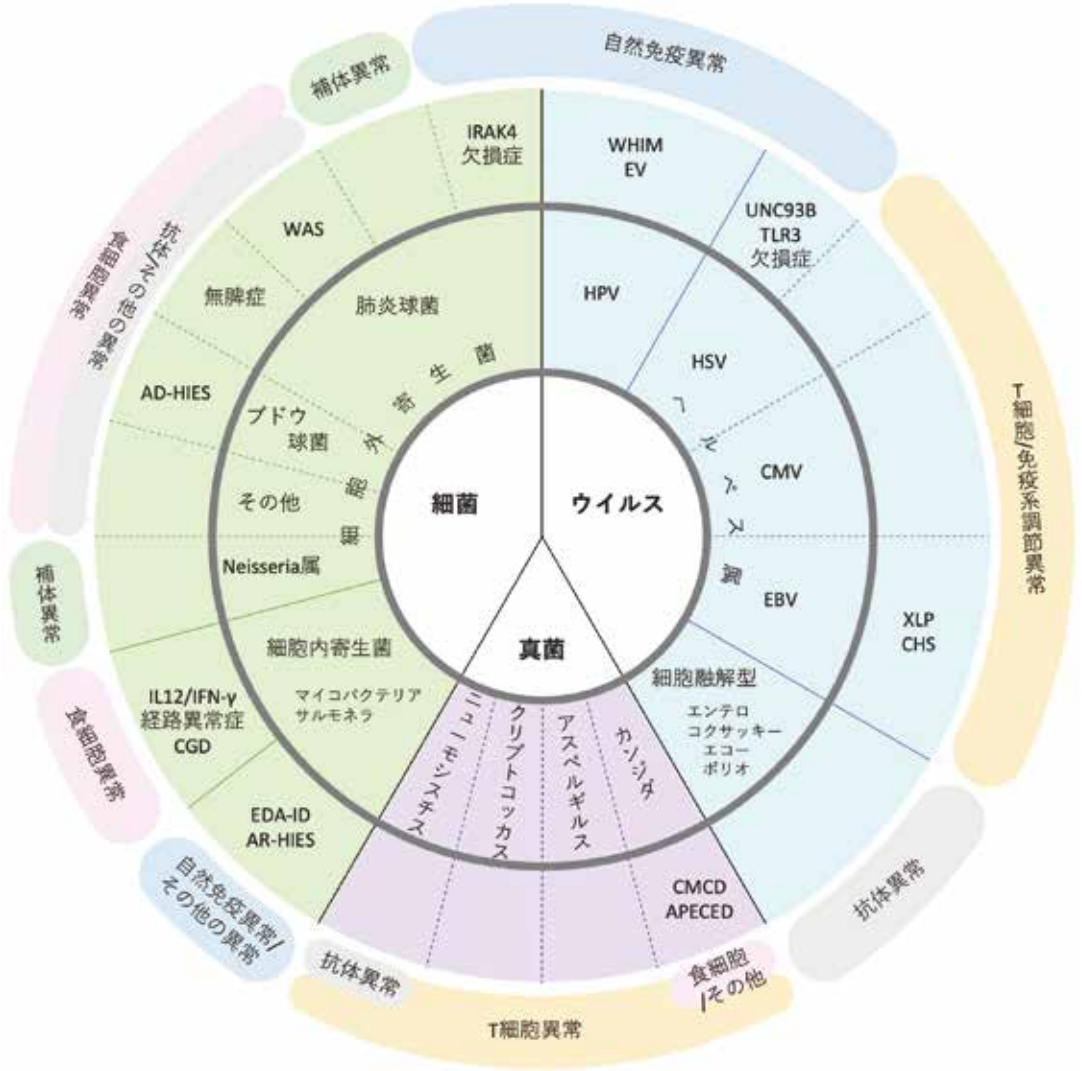

図 3　病原体からみた免疫異常

免疫異常の分類は IUIS2007 に基づく.
APECED：autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dystrophy, AD：常染色体顕性（優性）, AR：常染色体潜性（劣性）, CGD：慢性肉芽腫症 , CHS：Chediak-Higashi 症候群 , CMCC：慢性皮膚粘膜カンジダ症, EDA-ID：無汗性外胚葉形成異常を伴う免疫不全症, EV：疣贅状表皮異形成症, HIES：高 IgE 症候群, HPV：human papillomavirus, WAS：Wiskott-Aldrich 症候群, WHIM：warts, hypogammaglobulinemia, infection, and myelokathesis, XLP：X 連鎖リンパ増殖症候群

を合併しないレベルあるいは CRP が陰性となるレベルであり，個人差があり，生物学的 IgG トラフ値と称する．概ね 700 ～ 900 mg/dL 以上である．IgG トラフ値と肺炎発症率を評価したメタアナリシスでは IgG トラフ値が 1,000gm/dL となると肺炎発症率は健常者と同レベルとされ，目標とすべき IgG トラフ値といえるかもしれない[17]．また，別のメタアナリシスでは IgG トラフ値は 960 mg/dL までは有意に感染症発症率を低下させるが，それ以上に IgG トラフ値を上げても発症率は低下

表 4　IEI 患者に対する抗微生物薬の予防投与

IEI	予防投与
慢性肉芽腫症	ST 合剤，イトラコナゾール
XLA	ST 合剤またはアモキシシリン（気管支拡張症があればマクロライドを考慮）
CD40L 欠損症	ST 合剤
重症複合免疫不全症	ST 合剤，フルコナゾール（アシクロビルも考慮）
DiGeorge 症候群	不完全型では不要
STAT3 LOF （高 IgE 症候群）	ST 合剤（気管支拡張症があればマクロライドを考慮，慢性カンジダ感染症があればフルコナゾールを考慮，pneumatoceles があればイトラコナゾール）
DOCK8 欠損症	ST 合剤（アシクロビルまたはバラシクロビルも考慮）
STAT1 GOF	フルコナゾール（HSV/VZV 感染があればアシクロビルまたはバラシクロビルを考慮）
IL-12/IFNγR 変異	マクロライド
GATA2 欠損症	マクロライド
NEMO 欠損症	ST 合剤，マクロライド
補体欠損症，無脾症	ペニシリンまたはアモキシシリン

XLA：X-linked agammaglobulinemia（X 連鎖無ガンマグロブリン血症），LOF：loss-of-function（機能喪失変異），GOF：gain-of-function（機能獲得変異）　（Stiehm's Immune Deficiencies より引用し一部改変）

表 5　静注用免疫グロブリン製剤と皮下注用免疫グロブリン製剤の特徴の比較

		IVIG	SCIG
投与	場所	医療機関	自宅など
	実施者	医療従事者	患者，家族など
	頻度	3〜4 週間に 1 回	1〜2 週に 1 回
	時間	1 回 3 時間程度	1 回 30〜60 分
	静脈路確保	必要	不要
	1 回投与量	400〜600 mg/kg	50〜200 mg/kg
薬物動態	血清 IgG 値	急激に上昇	緩徐に上昇
	トラフとピーク値の差	大きい	小さい
有害事象	全身性の副反応	まれでない	ほとんどない
	局所反応	ほとんどない	多いが徐々に消失

IVIG：intravenous immunoglobulin, SCIG：subcutaneous immunoglobulin

しない[18]．したがって，IgG トラフ値を 1,000mg/dL 以上に上げてもそれほど効果は期待できないと思われる．

Ⅳ．COVID-19 と IEI

2020 年初頭から世界中に SARS-CoV-2（COVID-19）ウイルスが蔓延し，パンデミック状態となった．多くは軽症ないしは無症状で経過するが，一部には重篤な経過をとる COVID-19 患者が存在する．総じて高齢者ならびに男性が重症化しやすく，若年者は重症化しにくいことが疫学的に明らかになってきた．若年にもかかわらず重症化する背景に IEI の存在を疑い，国際共同研究グループである CVID Human Genetic Effort consortium が探索を行ったところ，*IFNAR1*，*IRF7*，*TLR3* などの I 型 IFN 経路の遺伝子変異が重症化にかかわっていることが明らかになった[19]．さらに，重症化した COVID-19 患者では I 型 IFN に対する中和抗体を有する患者が多く，これは男性患者に多いことも明らかとなった[20]．わが国においても COVID-

19最重症例の10.6%がI型IFNに対する中和抗体を有し，中和抗体を有する患者がすべて50歳以上であり，男性が92.3%を占め，高齢，男性で重症となるリスクが高いことが証明された[21]．また，重症COVID-19患者の一部には*TLR7*にバリアントを有する患者が少なからず存在する[22〜24]．*TLR7*はX染色体上に局在することから，男性患者でCOVID-19が重症化しやすい原因の一つともいえる．以上の知見を踏まえ，IUISでは重症COVID-19感染症をIEIの一つとして分類している[2]．

おわりに

IEIは基本的には単一遺伝子の異常によって発症し，常染色体潜性やX連鎖以外にも常染色体顕性の遺伝形式をとるものがある．同じ遺伝子の変異を有しても，異なる機能変化を認め，臨床表現型が異なることもまれではない．たとえば，同じ常染色体顕性を示す原因遺伝子でもハプロ不全，優性阻害，機能獲得変異の場合があり，それぞれに臨床像が異なる．このように，IEIを理解するうえでは感染症学のみならず，遺伝学や免疫学に関する正しい知識を持って診療にあたる必要がある．また，IEIにおける感染症治療と感染予防の詳細については拙著の総説を参照してもらえれば幸いである[25]．さらに，診断や治療で困ったことがあれば，日本免疫不全・自己炎症学会の症例相談（https://jsiad.org/consultation/）を利用するか，著者に相談していただければ幸いである．

謝辞

IEIの診療にあたり森尾友宏教授をはじめとする東京医科歯科大学小児科の免疫・血液・腫瘍グループのご協力に感謝する．

文　献

1) Picard C, et al：International Union of Immunological Societies：2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. J Clin Immunol 38：96-128, 2018
2) Tangye SG, et al：Human Inborn Errors of Immunity：2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Clin Immunol 42：1473-1507, 2022
3) Barron MA, et al：Increased resting energy expenditure is associated with failure to thrive in infants with severe combined immunodeficiency. J Pediatr 159：628-632.e1, 2011
4) Angulo I, et al：Phosphoinositide 3-kinase δ gene mutation predisposes to respiratory infection and airway damage. Science 342：866-871, 2013
5) Coulter TI, et al：Clinical spectrum and features of activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome：A large patient cohort study. J Allergy Clin Immunol 139：597-606.e4, 2017
6) Sri JC, et al：Generalized verrucosis：a review of the associated diseases, evaluation, and treatments. J Am Acad Dermatol 66：292-311, 2012
7) Subbarayan A, et al：Clinical features that identify children with primary immunodeficiency diseases. Pediatrics 127：810-816, 2011
8) Kanegane H, et al：Flow cytometry-based diagnosis of primary immunodeficiency diseases. Allergol Int 67：43-54, 2018
9) Morinishi Y, et al：Identification of severe combined immunodeficiency by T-cell receptor excision circles quantification using neonatal guthrie cards. J Pediatr 155：829-833, 2009
10) Nakagawa N, et al：Quantification of κ-deleting recombination excision circles in Guthrie cards for the identification of early B-cell maturation defects. J Allergy Clin Immunol 128：223-225.e2, 2011
11) Wakamatsu M, et al：TREC/KREC Newborn Screening followed by Next-Generation Sequencing for Severe Combined Immunodeficiency in Japan. J Clin Immunol 42：1696-1707, 2022
12) Tanita K, et al：Case Report：Rotavirus Vaccination and Severe Combined Immunodeficiency in Japan. Front Immunol 13：786375, 2022
13) Miura H, et al：Nosocomial Infection With Rotavirus Vaccine Strain in Paediatric Patients With Immunodeficiency. J Hosp Infect 121：9-13, 2022
14) Freeman AF, et al：Corticosteroids in the treatment of severe nocardia pneumonia in chronic

granulomatous disease. Pediatr Infect Dis J 30：806-808, 2011
15) Leiding JW, et al：Corticosteroid therapy for liver abscess in chronic granulomatous disease. Clin Infect Dis 54：694-700, 2012
16) 足洗美穂，他：低または無ガンマグリン血症50例に対する皮下注用人免疫グロブリン製剤導入．日本小児科学会雑誌 120：1772-1781, 2016
17) Orange JS, et al：Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency：A meta-analysis of clinical studies. Clin Immunol 137：21-30, 2010
18) Lee JL, et al：A Systematic Review and Meta-regression Analysis on the Impact of Increasing IgG Trough Level on Infection Rates in Primary Immunodeficiency Patients on Intravenous IgG Therapy. J Clin Immunol 40：682-698, 2020
19) Zhang Q, et al：Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. Science 370：eabd4570, 2020
20) Bastard P, et al：Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. Science 370：eabd4585, 2020
21) Eto S, et al：Neutralizing Type I Interferon Autoantibodies in Japanese Patients with Severe COVID-19. J Clin Immunol 42：1360-1370, 2022
22) van der Made CI, et al：Presence of Genetic Variants Among Young Men With Severe COVID-19. JAMA 324：663-673, 2020
23) Asano T, et al：X-linked recessive TLR7 deficiency in ~1% of men under 60 years old with life-threatening COVID-19. Sci Immunol 6：eabl4348, 2021
24) Abolhassani H, et al：X-Linked TLR7 Deficiency Underlies Critical COVID-19 Pneumonia in a Male Patient with Ataxia-Telangiectasia. J Clin Immunol 42：1-9, 2022
25) 金兼弘和，他：先天性免疫異常症における感染症治療と感染予防．JSIAD Journal（日本免疫不全・自己炎症学会雑誌）1：13-23, 2022

＊ ＊ ＊