

総説／第 57 回日本小児感染症学会総会・学術集会：会長講演

子どもたちの明るい未来のために
— 遺伝子・感染・免疫を理解して症例から学ぶ —松 原 知 代¹⁾

はじめに

症例との出会いは一期一会である。日常診療では common disease がほとんどだが、稀な症例に時に遭遇する。今はネット環境があればどこでも文献検索が可能で、図書館に通い、棚から雑誌を探してコピーしていた時代がなつかしくさえ感じる。学術集会参加は、新しい知識が得られディスカッションの格好の場である。川崎病発見者の故川崎富作博士は、川崎病の第一症例をみた際に、無理に既存の病名をつけずにあえて「診断不明」とサマリーに記載したと述べている¹⁾。それが1年後の2例目の出会いを引き寄せて新しい病気の発見に結びついた。

小児のさまざまな疾患のなかで感染症はもっともポピュラーな疾患の一つで、病原体感染自体でなくそれによって引き起こされる宿主の免疫反応が病態を形成する。宿主の反応は遺伝子の影響を受けている。感染症専門医にとっても免疫を理解することは重要である。

本学術集会では、感染症に関わる免疫疾患として「川崎病のすべて一甘く見てはいけない川崎病」「症例から学ぶ最新原発性免疫不全症」「発熱と発疹で見逃してはいけない自己炎症性疾患」のシンポジウムを企画した。会長講演ではイントロダクションとして筆者の経験を中心に述べた。

I. 川崎病

川崎博士の最初の論文は1967年で、1970年から2年ごとに全国調査が実施され、最新は2023～2024年の報告である(図1)²⁾。新規患者数は累計約47万人で、新型コロナウイルスパンデミック開始前までは毎年増加しており、パンデミック中は多くの感染症と同様に川崎病患者数は減少した。しかしその減少率は他の感染症ほど大きくなく2023～2024年はパンデミック直前と同程度になった。年齢階級別では5～9歳児の罹患率上昇が著明で病因を考える上で興味深い。

疫学調査から何らかの感染を契機に川崎病は発症すると考えられてきた。家族集積性(同胞例と親子例)があること、日本を中心にアジア人に多いなどの人種差があることから、発症に遺伝素因の関与が疑われ、ゲノムワイド関連解析などにより罹患感受性や重症化に関連する複数の遺伝子的バリエント(*ITPKC*, *CASP3*, *FCGR2A*, *BLK*, *ORAI1*, *CD40*, *IGHV3-6*など)が報告されている³⁾。川崎病は全身の中小動脈の血管炎である。筆者らは1988年に川崎病では急性期に末梢血CD14陽性モノサトが増加し血清中TNF- α が高値を示すことを報告⁴⁾して以来、末梢血の免疫担当細胞とさまざまな血清サイトカインについて報告し、川崎病が何らかの感染を契機に引き起こさ

1) 獨協医科大学埼玉医療センター小児科
連絡先：〒343-8555 越谷市南越谷2-1-50

患者数の年次推移 (1970-2024年 : n=474,429*)

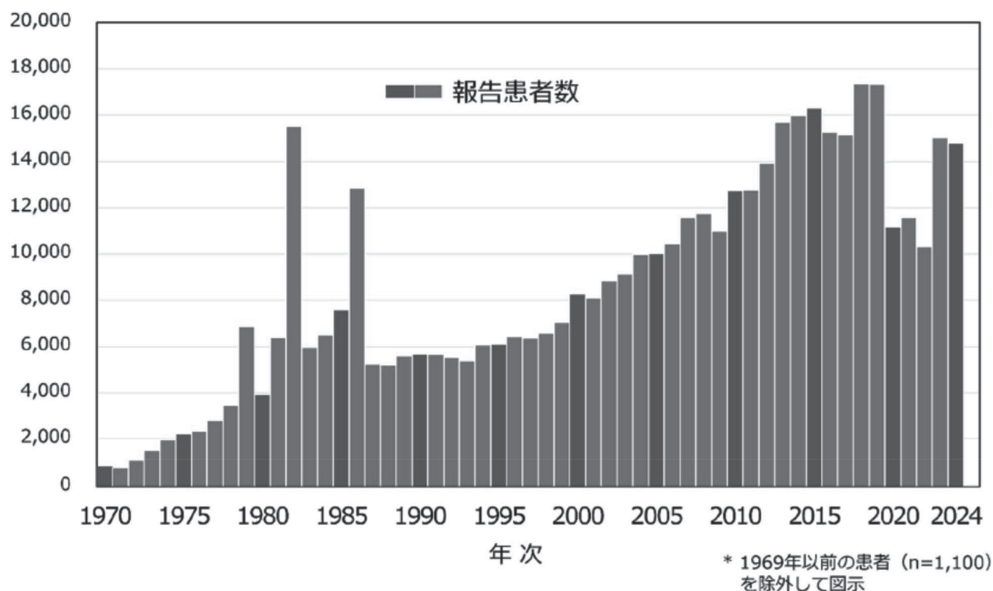


図1 川崎病新規患者数の年次推移

(文献2より引用)

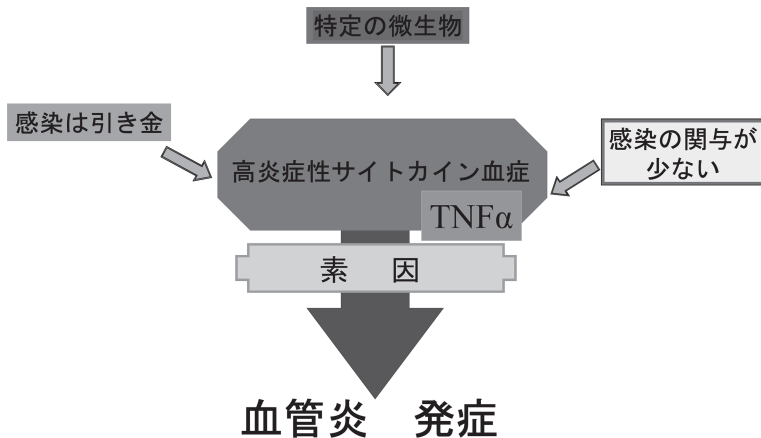


図2 川崎病の病態

(文献5より引用)

れた高炎症性サイトカインによって起こる血管炎であること、その発症には遺伝的素因が関わっているという説(図2)を2008年に述べた⁵⁾。鍵となるサイトカインはTNF- α で抗TNF- α 抗体であるインフリキシマブも現在治療に使用されている。その後のさまざまな研究成果からは臨床症状や免

疫学的にも異なるサブグループが存在する可能性がある。

契機となる病因には、①細菌感染説(細菌そのもの、スーパー抗原、毒素、微生物由来産物など)、②ウイルス説(パラインフルエンザ、EB、アデノ、レトロウイルス、ヒトコロナウイルスなど)、

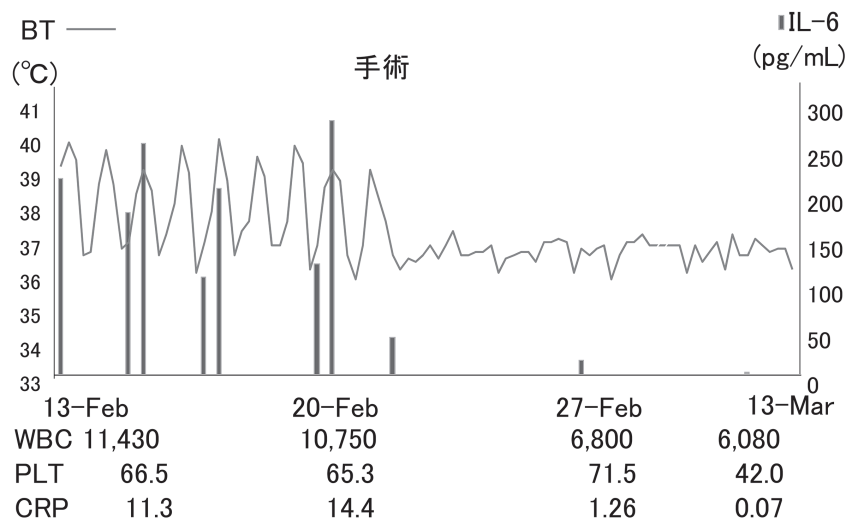


図3 4歳女児 (IMT) の発熱と血清中 IL-6 値の推移

(文献7より引用)

③ 自然免疫説 (自然免疫の過剰活性化, 病原微生物由来の病原体関連分子パターン (PAMPS), 自己細胞由来のダメージ関連分子パターン (DAMPs) など), ④ 非病原体説 (ワクチン, 火傷, 外傷, 手術など) などが報告されてきた. 近年では単独の病原体ではなく多因子説が有力である.

急性期治療は免疫グロブリン療法に追加してプレドニゾロン, インフリキシマブ, シクロスポリン, 血漿交換が使用されている⁶⁾. 治療の進歩に関わらず冠動脈後遺症は2~3%から低下せずに巨大冠動脈瘤例もなくなっていない. 診断時の冠動脈病変が予後に最も大きく関与すると報告されている. 川崎病典型例男児が, 第8病日の入院時にすでに巨大冠動脈瘤 (左起始部 10 cm, Z score +9.9) があり, 免疫グロブリンとシクロスポリン併用で速やかに解熱し炎症も改善したが, 冠動脈瘤は最大 17.3 cm まで拡大し冠動脈内血栓と心筋梗塞を発症した症例を昨年经验した. クリニックで鼻腔ぬぐい液病原体迅速検査だけで一度も血液検査をされずに診断の遅れがあった. 拡大しはじめた冠動脈瘤の治療は現在の抗炎症薬では不十分で新たな治療戦略が必要である.

II. 炎症性筋線維芽細胞性腫瘍 (inflammatory myofibroblastic tumor : IMT)

感染症ではないが炎症性サイトカインの役割を考える上で興味深い症例に遭遇した⁷⁾. 1週間持続する間欠熱と腹部腫瘤 (左腎と腹部大動脈の間に直径約 4 cm) を主訴に関連病院から転院した 4 歳女児である. 白血球増加, 貧血, CRP 高値, フェリチン上昇, 高ガンマグロブリン血症がみられた. これらはすべて IL-6 の作用を反映している. Castleman 症候群を疑って摘出術を実施した. 摘出した腫瘤は直径 6 cm 大で, 線維芽細胞, 筋線維芽細胞様紡錘形細胞および炎症細胞の浸潤がみられ, ALK 陽性で IMT と診断された. 術前は間欠熱で毎日午後 1 時頃に 40°C の高熱がでた. ルート確保してサンプリングし血清中 IL-6 と末梢血単核球の NF- κ B 活性化を測定し, IL-6 は高熱時に高値で解熱時にやや低くなった (図 3). 一方, 末梢血単核球 NF- κ B 活性化は逆であった. 腫瘍細胞が IL-6 を周期的に産生していることが推測された.

III. クリオピリン関連周期熱症候群 (cryopyrin associated periodic syndrome : CAPS)

CAPS は NLRP3 (cryopyrin) をコードする

表1 CINCA 症候群の男児 (CIAS1 G307V) の臨床所見

①発熱・発疹：	生後3時間から持続
②肺病変：	新生児期 陥没呼吸持続, SpO ₂ : 100%
	7か月時 肺炎→胸部X線で浸潤影持続
③CNS病変：	10か月 脳萎縮
	1歳2か月 無熱性けいれん
④眼病変：	1歳 両視神経乳頭浮腫
	1歳11か月 網膜動脈の狭小化
⑤関節病変：	1歳 左脛骨骨幹端の成長軟骨の陥凹
⑥難聴：	2歳2か月 中等度難聴 (ABR)

(文献10より引用)

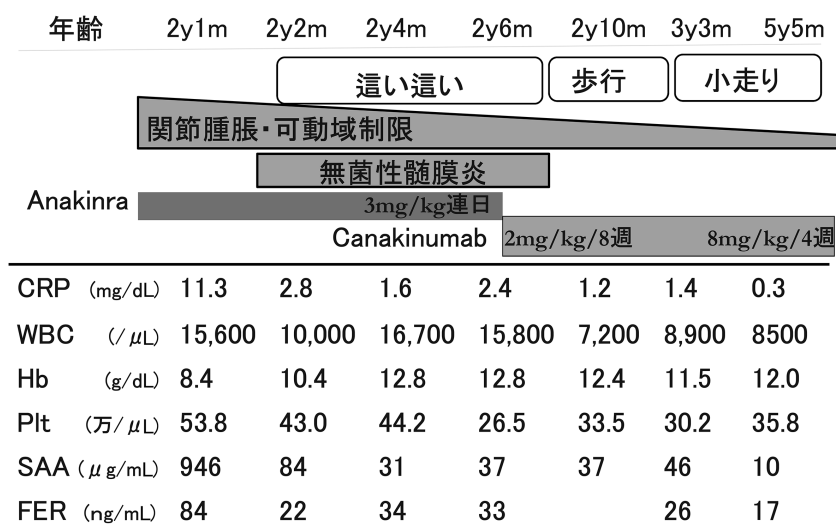


図4 CINCA 症候群男児 (D303H モザイク変異) の治療後の経過

2歳1か月でアナキンラ, 2歳6か月時にカナキヌマブの治療が開始され, 速やかに改善した. 現在18歳で通常の生活を送っている.

NLRP3 遺伝子の機能獲得型ヘテロ変異や体細胞モザイク変異により発症する遺伝性自己炎症性疾患である⁸⁾. 変異の種類により多彩な臨床像を呈する. 同じ遺伝子変異で, 軽症の家族性寒冷自己炎症性 (familial cold autoinflammatory syndrome : FCAS), 最重症の慢性乳児神経皮膚関節症候群 (chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome : CINCA), その中間のマックル・ウェルズ症候群 (Muckle-Wells syndrome : MWS) の3病型に分類される. NLRP3 は活性化すると NLRP3 インフラマソーム複合体を形成し炎症性サイトカインの IL-1 β を産生する. 機能獲得型変異による IL-1 β 過剰産生が CAPS の主たる病態で抗 IL-1 β 治療が CAPS に対して有効である.

経験した CINCA 症候群1例目は出生直後から発熱と皮疹が続いている2歳男児であった (表1). 当時短期留学していたカリフォルニア大学サンディエゴ校で, FCAS の原因遺伝子が1番染色体の CIAS1 にあること⁹⁾ を発見したばかりの Hal Hoffman 先生の講義を偶然に聞いたあとだったので, Hofmann 先生に依頼し遺伝子 CIAS1 の G307V 変異がみられ CINCA 症候群と診断していただいた. さまざまな症状を呈した重症例で, 当時カナキヌマブはなかったので救命できなかった¹⁰⁾. 2例目も NICU の入院男児で, 出生後すぐの発熱, 皮疹, 炎症反応高値で皮疹の生検で好中球主体の炎症細胞のみの浸潤がみられ, CIAS1 遺伝子 Exon3 の 907G>C (D303H) がみられ

<経過>

1歳 気管支喘息と肺炎で他院にて入院を数回

3歳 当院受診 IgG2低下 (42.1 mg/dL)、T cell 71%、B cell 23%、リンパ球幼若化反

応正常で「IgG2欠乏症」と診断し、γグロブリン補充を開始

(吸入ステロイド、ロイコトリエン受容体拮抗薬、去痰薬、DSCG吸入)

肺炎と喘息発作で7回入院、反復性中耳炎、副鼻腔炎合併あり

6歳 気管支拡張症 発熱と喘鳴、CRP上昇でほぼ毎週抗菌薬点滴

肺出血で緊急入院

7歳 免疫不全症と診断、東京医科歯科大学に転院し造血幹細胞移植

<免疫不全症診断時検査所見>

(リンパ球数減少 1,499/mm ³)		リンパ球幼若化試験	6y3m	7y3m	
CD3+Tcells	38.4%	PHA	26,700	14,600	cpm
CD4+Tcells	19.7%	ConA	28,900	13,300	cpm
CD4+CD45RO+Tcells	15.1%	Control	161	106	cpm
CD8+Tcells	14.2%	TREC 0 / μgDNA			
CD16+CD56+NKcells	13.5%	sjKREC 91,355 / μgDNA			
CD20+Bcells	19.2%	cjKREC 139,997 / μgDNA			

図5 APDS 男児 (PIK3CD E1021K) の臨床経過と診断時検査所見

CINCA 症候群と診断された症例である。後に京都大学小児科の検査で約12%のモザイク変異の症例と判明した。2歳時に横浜市立大学小児科でアナキンラ (IL-1 受容体拮抗薬) とカナキマブ (抗 IL-1βモノクローナル抗体) で治療してから、発熱、皮疹、発達の遅れ、無菌性髄膜炎および感音性難聴がすべて改善した (図4)。カナキマブ皮下注を16年間継続中で高校卒業して普通の日常生活を送っている。ただ、膝や肘の長管骨末端肥大は残存し、歩行や自転車に乗るなどは問題なくできるが軽度の運動障害はある。日本のCAPS101例の臨床症状と治療効果のまとめが報告され、カナキマブは有効だが改善しない症例や炎症性腸疾患併発例があることが報告され¹¹⁾。モザイク変異例では、early onset と late onset の2つのタイプが存在し、early onset ではすべての細胞の変異が一定で出生時から変化しないが、late onset では骨髓系細胞で変異が多くみられ、年齢があがるとその変異率が増加する¹²⁾。1つの遺伝子変異で臨床症状が多彩な理由と思われる。

IV. 活性化 PI3K δ 症候群 (Activated PI3K-δ syndrome : APDS)

APDS は PIK3CD (phosphatidylinositol 3-kinase の p110δ サブユニットをコードする遺伝

子) の機能獲得型変異による抗体産生不全を呈する新しい原発性免疫不全症である^{13, 14)}。PI3K δ は免疫細胞 (T リンパ球, B リンパ球, 好中球) および TCR, TLR などの多くの受容体にも発現しているためこの変異でさまざまな免疫異常を呈する。

経験した症例は、気管支喘息を1歳で発症して肺炎と喘息発作で頻回に入院していた男児である (図5)。3歳時の免疫スクリーニングでIgG値正常でIgG2サブクラスのみ低下しており、選択的IgG2低下症と診断してグロブリン補充療法を4週ごとに実施していたが、肺炎・中耳炎と喘息発作で入院を反復した。6歳時に気管支拡張症と肺出血が出現、1年前には正常だったPHAとConAによるリンパ球幼若化反応低下とリンパ球数減少がみられ、東京医科歯科大学小児科 (現東京科学大学) でTREC 0/μg DNA が判明し、免疫不全症と診断され造血細胞移植をしていただいた。2013年に新しい原発性免疫不全症の原因遺伝子として報告されたPI3K δを解析しAPDSと診断され¹⁵⁾。進行性に免疫異常が明らかとなり、免疫グロブリン値やワクチンに対する抗体が正常なだけでは判断できないことを痛感した。2017年に世界で53例のまとめ (表2, 表3) が報告され¹⁶⁾。PI3K δ 阻害薬であるレニオリシブが2023年に海

表 2 APDS53 例の臨床症状

	頻度 (%)
感染症	反復性呼吸器感染症
	肺炎
	気管支拡張症 (CT の診断)
	慢性鼻副鼻腔炎
	反復性中耳炎
	(恒久的な難聴併発)
	重症または持続性ヘルペスウイルス感染症
	EB ウイルス
	サイトメガロウイルス
	単純ヘルペス および 水痘・帯状疱疹
	扁桃炎
	(扁桃摘出術)
	眼感染症
非感染症	リンパ節腫脹 (3 か月以上)
	脾腫
	肝腫大
	自己免疫疾患
	結節性粘膜リンパ様増殖症
	腸症
	発達遅滞
	リンパ腫

(文献 16 より引用, 改変)

表 3 APDS の免疫学的特徴

	頻度 (%)
免疫グロブリン	IgG 低値
	IgA 低値
	IgM 高値
	肺炎球菌ワクチン反応低下
リンパ球サブセット	CD3+CD4+cell 減少
	CD3+CD4+CD45RA+CD31+cell 減少
	CD3+CD8+cell 減少
	CD3+CD8+CCR7-CD45RA+/-cell 増加
	CD4/CD8 比低下
	CD19+cell 減少
	CD19+IgM++CD38++cell 増加
	CD19+IgD+CD27+cell 減少
	CD19+IgD-CD27+cell 減少
	NK cell
	CD16+CD56+減少

(文献 16 より引用, 改変)

外で臨床試験の成績が報告され¹⁷⁾, 日本でも最近 APDS の治療薬として承認された。今後の診療が大きく変わると期待される。

おわりに

小児科の日常診療では幅広い分野でさまざまな

疾患に遭遇する。原因遺伝子がわかっている疾患では治療薬がある疾患が増えているので、早期診断・治療が予後を左右する。日々の出会った症例一つ一つを大切に、文献検索だけでなく学術集会などに参加して相談できる人の縁を大切にしていけることが重要と考える。

文 献

- 1) 川崎富作, 今田義夫, 中村好一: 歴史と疫学. 川崎病学 改訂第2版, 日本川崎病学会 (編). 診断と治療社, 東京, 2021, pp1-24
- 2) 一般社団法人日本川崎病学会, 特定非営利活動法人日本川崎病研究センター, 自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門: 川崎病全国疫学調査 2023-24 成果報告書. https://www.jichi.ac.jp/dph/wp-content/uploads/2025/10/JNSKD_2023-24_Survey_Report_ver.2.0.pdf (2026年2月18日アクセス)
- 3) 尾内善広: 病因 遺伝子研究. 日本臨牀 83 : 307-313, 2025
- 4) Furukawa S, Matsubara T, Jujoh K, et al : Peripheral blood monocyte/macrophages and serum tumor necrosis factor in Kawasaki disease. Clin Immunol Immunopathol 48 : 247-251, 1988
- 5) 古川 漸, 松原知代, 市山高志: 川崎病と炎症性サイトカイン. 日本臨牀 66 : 258-264, 2008
- 6) 日本小児循環器学会学術委員会, 川崎病急性期治療ガイドライン作成委員会: 川崎病急性期治療のガイドライン (2020年改訂版). 日本小児循環器学会雑誌 36 (Suppl 1) : S1.1-S1.29, 2020
- 7) Fukano R, Matsubara T, Inoue T, et al : Time lag between the increase of IL-6 with fever and NF-kappaB activation in the peripheral blood in inflammatory myofibroblastic tumor. Cytokine 44 : 293-297, 2008
- 8) Booshehri LM, Hoffman HM : CAPS and NLRP3. J Clin Immunol 39 : 277-286, 2019
- 9) Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, et al : Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. Nat Genet 29 : 301-305, 2001
- 10) Matsubara T, Hasegawa M, Shiraishi M, et al : A severe case of chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome treated with biologic agents. Arthritis Rheum 54 : 2314-2320, 2006
- 11) Miyamoto T, Izawa K, Masui S, et al : Clinical Characteristics of Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome and Long-Term Real-World Efficacy and Tolerability of Canakinumab in Japan: Results of a Nationwide Survey. Arthritis Rheumatol 76 : 949-962, 2024
- 12) Kato K, Honda Y, Kamatani T, et al : Longitudinal Analysis of Somatic Mosaicism and Clonal Hematopoiesis in Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome. Arthritis Rheumatol 78 : 231-242, 2026
- 13) Angulo I, Vadas O, Garçon F, et al : Phosphoinositide 3-kinase δ gene mutation predisposes to respiratory infection and airway damage. Science 342 : 866-871, 2013
- 14) Lucas CL, Kuehn HS, Zhao F, et al : Dominant-activating germline mutations in the gene encoding the PI (3) K catalytic subunit p110 δ result in T cell senescence and human immunodeficiency. Nat Immunol 15 : 88-97, 2014
- 15) Okano T, Imai K, Tsujita Y, et al : Hematopoietic stem cell transplantation for progressive combined immunodeficiency and lymphoproliferation in patients with activated phosphatidylinositol-3-OH kinase δ syndrome type 1. J Allergy Clin Immunol 143 : 266-275, 2019
- 16) Coulter TI, Chandra A, Bacon CM, 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, 2017
- 17) Rao VK, Webster S, Šedivá A, et al : A randomized, placebo-controlled phase 3 trial of the PI3K δ inhibitor leniolisib for activated PI3K δ syndrome. Blood 141 : 971-983, 2023

* * *