

# 10 免疫疾患

---

## 概要

大分類ごとの概要は下記の通りである。

### 1. 複合免疫不全症 (CID)

T細胞系、B細胞系両者の免疫不全を伴った疾患の総称である。重症複合免疫不全 (SCID) もこの疾患群に含まれる。2014年のIUIS分類の段階では40以上のCID責任遺伝子が明らかになっており、今後もさらに増えることが予想される。多くのCIDは、リンパ球やそれぞれのリンパ球分画の減少の有無等によってある程度鑑別は可能である。

### 2. 免疫不全症を伴う特徴的な症候群

免疫系の異常に加えて、血球系の異常、放射性高感受性、皮膚症状、臓器症状、小奇形等、特徴的な所見を有する疾患群である。特にDNA損傷修復異常を呈する疾患群は多彩な症状を呈し、診療上も注意を要する。多くの疾患が内包されているが、多くは責任遺伝子が明らかになっており、診断基準も明確である。

### 3. 液性免疫不全を主とする疾患

液性免疫不全症は中耳炎、肺炎、副鼻腔炎、下痢、敗血症等の細菌感染症を反復し、血清免疫グロブリン値 (IgG、IgA、IgM) の測定が行われ、いずれかが低値であった場合に診断される。症例数は原発性免疫不全症の約半数を占める。

### 4. 免疫調節障害

免疫調節障害は、原発性免疫不全症のうち、過剰な全身性炎症や自己免疫疾患の合併が病態の中心となる疾患群である。チェディアック・東症候群のほか、X連鎖リンパ増殖症候群 (XLP) や自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS) が代表的疾患である。本疾患群は、細胞障害活性の異常に伴うリンパ球の過剰活性化、アポトーシスの障害によるリンパ球の過剰増殖、自己反応性リンパ球の除去や制御不全等により引き起こされると考えられている。

### 5. 原発性食細胞機能不全症および欠損症

食細胞の数的、機能的異常により発症する疾患群である。食細胞は、細菌、真菌、抗酸菌に対する宿主免疫反応に重要であり、患者ではそれらの外来抗原に対し易感染性を示す。一方

で、ウイルスに対する免疫能は保たれていることが多い。多くの疾患群で責任遺伝子が明らかになっており、診断基準も明確である。

## 6. 自然免疫不全症

自然免疫において重要な役割を果たす分子の先天的な欠損あるいは機能異常によっておこる疾患である。免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症、IRAK4 欠損症、MyD88 欠損症、慢性皮膚粘膜カンジダ症等の疾患が含まれる。

## 新規追加疾病

番号	疾病名
1	自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS)

### ・自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS)

本症の特徴であるダブルネガティブ T 細胞の検討では、TCR  $\gamma$   $\delta$  型 T 細胞の混入を防ぐため、CD3+ CD4- CD8-細胞として解析しないことが重要である。必ず、CD3+ TCR  $\alpha$   $\beta$  + CD4- CD8-細胞として測定する。また、FAS 遺伝子変異がダブルネガティブ T 細胞優位にモザイクに存在する場合には、通常の遺伝子解析では必ずしも変異が発見されない点に注意が必要である。

## 申請で注意を要する点

- ◆ 複合免疫不全症の病型診断には専門的な検討が必要であることが多く、Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ) (<http://pidj.rcai.riken.jp/>) の患者相談フォームを利用するとよい。また、疾患概要、診断の手引き等を参考にする。
- ◆ 診断は各疾病の主要な臨床症状や検査所見から疑い、タンパク発現解析で支持する所見を得、最終的には遺伝子診断にて確定する。該当する分子の欠損や遺伝子異常が認められない場合、あるいは原因が解明されていない場合には、該当疾患の病態の基盤となる現象を免疫学的あるいは分子生物学的手法を用いて証明することが望ましい。いずれにせよ、専門施設への相談及び同施設での検査データ提供が重要である。
- ◆ 液性免疫不全を主とする疾病は、X連鎖無ガンマグロブリン血症、分類不能型免疫不全症、高 IgM 症候群、IgG サブクラス欠損症、選択的 IgA 欠損症、特異抗体産生不全症、乳児一過性低ガンマグロブリン血症に細分類されるが、治療を必要としないものもある。

- ◆ 原発性食細胞機能不全症および欠損症では、診断は臨床症状や検査所見から各疾病を疑う。慢性肉芽腫症における活性酸素産生能の低下、先天性好中球減少症における骨髓球段階での分化停止、といった疾患毎の特徴的な所見を捉えることが重要である。専門施設への相談し、確実に診断を行うことが重要で、最終的には遺伝子診断にて確定することが望ましい。
- ◆ 自然免疫不全症では、遺伝子解析等の方法で、自然免疫に関連する分子の欠損あるいは機能異常があることが証明されていることが原則である。臨床像が多彩であったり、臨床検査データに異常を認めない疾病があったりすることに注意を要する。
- ◆ CID に属する免疫不全疾患群では、リンパ球の表面マーカー、芽球化反応、免疫グロブリン値、特異抗体、TREC 等を参考に、緊急の対応を常に念頭に置いて診断を進める。
- ◆ X-SCID は X連鎖性劣性遺伝の疾病である。共通  $\gamma$  鎖の変異により、T リンパ球、NK 細胞数は欠損または著減し (<300/ $\mu$ l)、B 細胞数は正常である。主な症状は種々の重症難治性感染症で、男児が罹患する。
- ◆ その他の複合免疫不全には他の SCID、CID が存在する。診断の端緒は、T 細胞の絶対数が重要である。SCID では 300/ $\mu$ l 以下、多くの CID では 1000/ $\mu$ l 以下となる。

## 制度改正前との比較で注意を要する点

- ◇ 制度改正に伴い、血液疾患と免疫疾患は各々別の疾患群に整理された。
- ◇ 制度改正前後で病名が変更となっている疾病がある。小児慢性特定疾病の病名は、原則一般臨床現場で用いられている名称に準拠するように改められた。制度改正前後の疾病名の関係が不明な場合には、小児慢性特定疾病情報センターウェブサイト (<http://www.shouman.jp>) にて対応を確認することができる。

## 制度改正に伴い対象外となった疾病

- ・ 本態性高ガンマグロブリン血症
  - … 近年では使われなくなった名称・概念のため。
- ・ 良性単クローン性免疫グロブリン異常症（良性（本態性）M 蛋白血症）
  - … 近年になり、長期にわたり生命を脅かす疾病ではないと考えられるようになったため。

## その他（個別疾病の詳細など）

### 1. ウィスコット・オルドリッチ（Wiskott-Aldrich）症候群（WASP）

血小板減少（小型血小板）は全例で認められる。易感染性、難治性湿疹を加えたものが3主徴であるが、その程度は様々である。WASP タンパク発現をフローサイトメータ法で検出する。

### 2. 毛細血管拡張性運動失調症（ATM）

歩行開始と共に明らかになる歩行失調（体幹失調）は必発であり、平均6歳前後で毛細血管拡張が明らかになる。IgA 低下等を含め、免疫不全症を呈するものも多い。α-fetoproteinの上昇（乳児以降）も重要である。

### 3. 胸腺低形成（DiGeorge 症候群、22q11.2 欠失症候群）

低カルシウム血症、胸腺低形成、心流出路奇形、特異的顔貌等を主要な症状とし、低カルシウム血症、T細胞数の低下、心奇形等で疑う。染色体 22q11.2 の微細欠失を fluorescence in situ hybridization (FISH) 等で同定する。

### 4. 高IgE 症候群（STAT3, DOCK8, (TYK2)）

黄色ブドウ球菌を中心とする細胞外寄生細菌による皮膚膿瘍と肺炎、新生児期から発症するアトピー性皮膚炎、血清IgEの高値を3主徴とする。特有の顔貌を呈し、病的骨折や乳歯脱落遅延等、骨軟部組織の異常を合併する。冷膿瘍と呼ばれるように感染症があっても炎症反応が低値であることも特徴である。スコアリングシステムを参考にする。

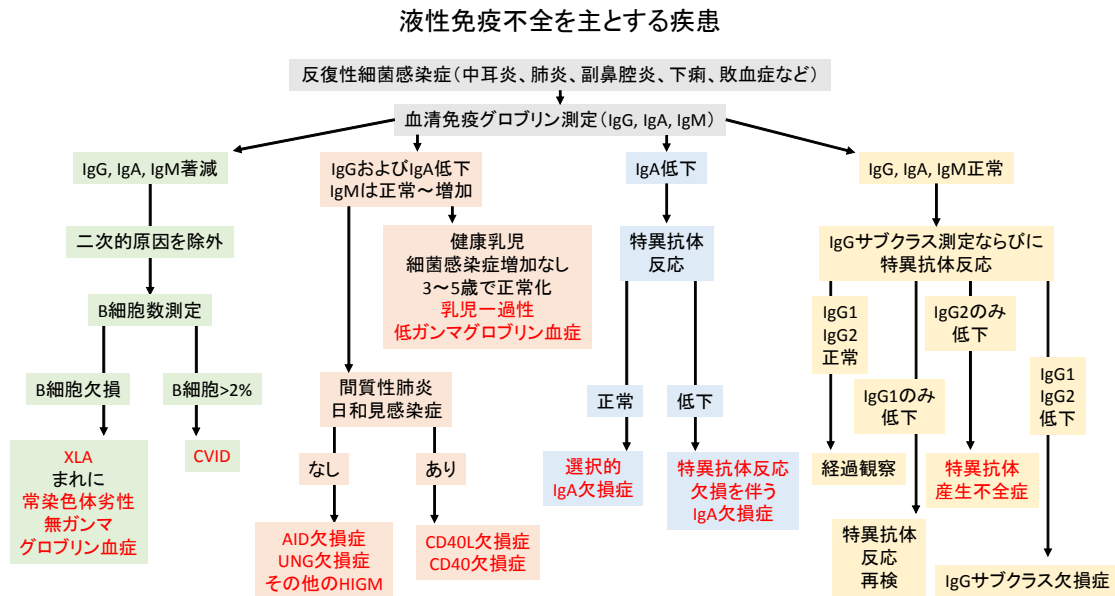
### 5. 先天性角化異常症（TERC, TERT, DKC1, DKC2, DKCA3, DKCB2, DKCB3, DKCB5, RTEL1, TINF1 など）

テロメア長の維持機能の障害を背景とし、主に皮膚、爪、口腔粘膜に特徴的な所見を有する遺伝性骨髄不全症候群である。汎血球減少を呈し、網状色素沈着、爪の萎縮、口腔粘膜白斑症のうちの1つ以上を示し、さらに低身長、小頭症、造腫瘍性等いくつかの症状を呈する。テロメア長の短縮を証明し、遺伝子異常を認めることが確定診断となるが、半数では遺伝子異常が同定されない。

液性免疫不全症では、反復性細菌感染症にて本症を疑い、血清IgG、IgA、IgM、IgGサブクラス（保険適応外）、特異抗体反応、B細胞数によって診断を行う。疾患によって蛋白欠損あるいは遺伝子変異による確定診断が求められる。

## 6. X連鎖リンパ増殖症候群

XLP1 (*SAP*欠損症)、XLP2 (*XIAP*欠損症)ともにフローサイトメトリーを用いた蛋白発現解析によるスクリーニング検査が可能である。



## 7. 重症先天性好中球減少症 (*ELANE*, *GF11*, *HAX1*, *G6PC3*, *VPS45*, *JAGN1*)

慢性の重症好中球減少 ( $500/\mu\text{l}$  未満) を認める。骨髓検査における顆粒球系細胞の成熟障害が診断に有用であるが、確定診断、病型分類には遺伝子変異の同定が必要となる。*ELANE* 異常を代表とする遺伝子異常が8~9割の患者で同定される。

## 8. 周期性好中球減少症 (*ELANE*)

14~35日周期 (多くは21日周期) で好中球が減少し、その際、感染症に罹患するが3~5日で回復する。好中球減少時には単球増加を認め、両者が相反した周期を示す特徴がある。ほぼ全例で *ELANE* 異常を認める。

## 9. 35 及び 36 に掲げるもののほか、慢性の経過をたどる好中球減少症 (*G6PT1*, *WAS*, *TAZ*, *COH1*, *C16ORF57* など)

慢性の好中球減少を呈する症候群に、糖原病1b型 (低血糖、乳酸アシドーシス)、X連鎖性好中球減少症 (単球減少、MDS)、*P14*欠損症 (限局性白皮症、成長障害、低ガンマグロブ

リン血症)、Barth 症候群(心筋症、成長遅滞)、Cohen 症候群(特異顔貌、網膜症、精神運動発達遅滞)、好中球減少を伴う Clericuzio 型多形皮膚萎縮症(多形皮膚萎縮、爪肥厚症、掌蹠角化症、低身長)等がある。特徴的な臨床所見を手がかりに診断を行うが、診断確定に際して遺伝子診断が行われることが望ましい。近年の遺伝子解析技術の向上で、今後もこの細分類に分類される疾病が増えてくることが予想される。

## 10. 白血球接着不全症 (*ITGB2, SLC35C1, FERMT3*)

新生児期に臍帯脱落遅延を認め、細菌、真菌による難治性皮膚炎、中耳炎、副鼻腔炎を発症する。白血球増多が特徴で、感染症時のみならず、非感染症時も高く保たれる。*SLC35C1* 異常では精神発達遅滞を、*FERMT3* 異常では出血傾向を合併する。

## 11. シュワツハマン・ダイヤモンド (Shwachman-Diamond) 症候群 (*SBDS*)

膵外分泌の異常と血球減少、骨格異常を特徴とする。患者は膵外分泌不全に伴う消化不良、脂肪便を呈し、それらに伴う体重増加不良を認め、平均診断年齢が1歳頃と比較的早期に診断される。血清トリプシノーゲン・膵アミラーゼの低下、1,500/ $\mu$ l未滿の好中球減少、単球増加が特徴。

## 12. 慢性肉芽腫症 (*CYBB, CYBA, NCF1, NCF2, NCF4*)

食細胞における活性酸素産生が障害により、 $H_2O_2$ 非産生・カタラーゼ陽性のブドウ球菌、セラチア、クレブシエラ、緑膿菌等の細菌感染と、カンジダ、アスペルギルス等の真菌感染を発症する。過剰な炎症反応が遷延し肉芽腫形成や肉芽腫性腸炎をきたす。フローサイトメトリーを用いた活性酸素産生能の測定が診断に有用。原発性免疫不全症でも頻度が高く、3/4の症例が*CYBB*異常を有し、伴性劣性遺伝を呈する。

## 13. ミエロペルオキシダーゼ欠損症 (*MPO*)

MPO (myeloperoxidase) は好中球に発現しており、診断は抗体を用いたフローサイトメトリーで行う。カンジダ感染を反復することがある。希にカンジタによる重症感染症が認められるが、多くの場合糖尿病と関連して発症する。

## 14. メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症 (*IFNGR1, STAT1, IFNGR2, IL12RB1, IL12B, ISG15, IRF8, TYK2, NEMO*など)

抗酸菌、サルモネラ等の細胞外寄生菌に対して選択的に易感染性を示す。他の細菌、真菌、ウイルスに対する宿主免疫は原則的には正常である。乳幼児期にBCGリンパ節炎、播種性BCG

感染症を呈することが多く、抗酸菌による多発性骨髄炎が特徴的な臨床所見。約半数の患者で遺伝子異常が同定できず、特徴的な臨床像を持って診断、申請が可能である。

### **15. 38 から 42 までに掲げるもののほか、白血球機能異常 (*GATA2*, *CSF2A* など)**

上記の疾病以外にも、白血球の機能異常を呈する疾病が報告されている。*GATA2*異常では、単球、樹状細胞、NK細胞、B細胞減少を認めパピローマウイルスに対する易感染性を合併、肺胞蛋白症では肺胞のマクロファージが障害され肺胞蛋白症を合併する。近年の遺伝子解析技術の向上で、今後もこの細分類に分類される疾病が増えてくることが予想される。

### **16. 免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症**

外胚葉形成不全や免疫不全の程度が多彩である。自然免疫以外の細胞性免疫や液性免疫にも種々の程度に異常があるため、感染症の原因となる病原体が多彩である。炎症性腸疾患の合併も多く、大理石病やリンパ浮腫等を合併することがある。

### **17. IRAK4 欠損症、MyD88 欠損症**

獲得免疫が未熟である乳幼児期に肺炎球菌等による侵襲性細菌感染症、特に化膿性髄膜炎や敗血症等を起こす。発端者は重症感染症発症後やそれによる死亡後に診断されることが多い。常染色体劣性遺伝形式であり、発端者の同胞についてはできるだけ早期に診断し、確認されれば無症状でも申請可能である。

### **18. 慢性皮膚粘膜カンジダ症**

*IL17F*, *IL17RA*, *STAT1*, *ACT1*等の遺伝子異常が原因であるが、まだ原因がすべて解明されていないので、特徴的な臨床像を呈する場合には診断可能であり申請できる。

### **19. 孤立性先天性無脾症**

敗血症等の侵襲性細菌感染症をおこしやすい。原因は一部しか解明されていないので、脾臓が先天性に欠損していることが確認され、心疾患等、他の先天性な異常を伴っていない場合には、申請できる。