患者・家族のための

原発性免疫不全症候群 疾患概説書



厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 「原発性免疫不全症候群に関する調査研究」班

編著 原 寿郎

(九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 教授)

はじめに

原発性免疫不全症候群とは、自然免疫系、獲得免疫系の発達成熟過程のどこかに先天的な欠陥が生じた状態であり、たくさんの種類の病気が含まれます。近年、病気の原因の解明が急速に進み、新しい病気も追加されています。免疫調節障害や、易感染性を示さない自己炎症症候群も原発性免疫不全症候群も含めることになり、原発性免疫不全症候群には現在までに200以上の病気が知られ、その原因として140以上の責任遺伝子(原因遺伝子)が明らかになっています。

このたび 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服事業「原発性免疫不全症候群に関する調査研究班」の研究協力者の皆さまのご協力で、原発性免疫不全症候群の代表的な疾患についての、患者・家族のための疾患概説書を作製いたしました。この書がご自分の病気を正しくご理解いただく上でお役にたてば幸いです。

この書はそれぞれの専門家により最新の情報が書かれています。しかし医学は日進月歩ですので必要に応じて今後追加改訂していきたいと思っています。この書は患者さんがご自身の病気の理解を深め、主治医とのコミュニケーションを促進していただくことを目的に作製しました。患者さんやご家族による自己流の診断や勝手な治療方針の決定はせず、診断や治療に関する疑問がありましたらこの知識をもとに主治医の先生、あるいは原発性免疫不全症候群に関する調査研究班の先生にご相談下さい。

最後にこの本の作製にご尽力いただきました原発性免疫不全症候群に関する調査研究班班員の先生方、NPO法人PIDつばさの会の皆さま、またThe Jeffrey Modell Foundationに深謝いたします。

編著

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服事業 原発性免疫不全症候群に関する調査研究班 研究代表者 原 寿郎

2012年5月

次

総論 原発性免疫不全症候群原 寿郎 九州大学大学院医学研究院成長発達医学 教授第1章 重症複合型免疫不全症 (SCID)小島 勢二 名古屋大学大学院発育•加齢医学講座小児科学 教授

第2章 Wiskott-Aldrich 症候群 (WAS)

笹原 洋二 東北大学大学院医学系研究科小児病態学 講師

第3章 毛細血管拡張性運動失調症(Ataxia telangiectasia) 森尾 友宏 東京医科歯科大学大学院発達病態小児科学 准教授

第4章 DiGeorge**症候群(22q11.2欠失症候群)** 平家 俊男 京都大学大学院医学研究科小児科学 教授

第5章 高IgE症候群(HIES) 高田 英俊 九州大学大学院医学研究院成長発達医学 准教授

第6章 X連鎖無ガンマグロブリン血症 (XLA) 宮脇 利男 富山大学大学院医学薬学研究部小児科学 教授

第7章 分類不能型免疫不全症 (CVID) 上松 一永 信州大学大学院医学研究科移植免疫感染症学 准教授

第8章 高IgM症候群 (HIM) 野々山恵章 防衛医科大学校医学研究科小児科学 教授

第9章 選択的IgA欠損症 近藤 直実 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学分野 教授

第10章 Chediak-Higashi症候群 横田 俊平 横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学 教授

第11章 家族性血球貪食症候群 (FHL) 谷内江昭宏 金沢大学大学院医学系研究科血管発生発達病態学 教授

第12章 重症先天性好中球減少症 小林 正夫 広島大学大学院病態情報医科学講座小児科学 教授

第13章 慢性肉芽腫症 布井 博幸 宮崎大学医学部生殖発達医学講座小児科学 教授

第14章 慢性皮膚粘膜カンジダ症 (CMCC) 有賀 正 北海道大学大学院医学研究科小児科学 教授

第15章 家族性地中海熱 (FMF) 上松 一永 信州大学大学院医学研究科移植免疫感染症学 准教授

第16章 高IgD症候群 平家 俊男 京都大学大学院医学研究科小児科学 教授

第17章 クリオピリン関連周期性発熱症候群 (CAPS) 横田 俊平 横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学 教授

第18章 TNF受容体関連周期熱症候群(TRAPS) 近藤 直実 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学分野 教授

第19章 先天性補体欠損症 原<u>寿郎</u>九州大学大学院医学研究院成長発達医学 教授

総論 原発性免疫不全症候群

1. 総論

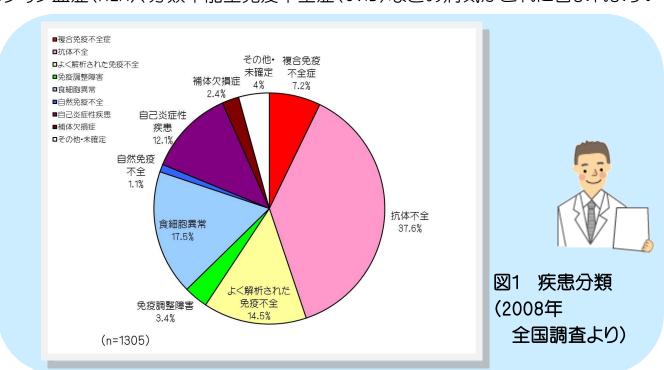
免疫不全症は生体免疫系の先天的(遺伝的)あるいは二次性の欠陥によって発症する疾患群で、それぞれ原発性(先天性)免疫不全症、続発性免疫不全症と呼ばれています。感染防御機構の異常が存在すると考えられた場合、①原発性免疫不全症候群、② 続発性免疫不全症候群のどちらであるのかを診断します。原発性免疫不全症全体の頻度は稀ですが、続発性免疫不全症候群はよく遭遇しますのでまずこちらを除外することが重要です。

原発性免疫不全症候群とは、自然免疫系、獲得免疫系の発達成熟過程のどこかに先天性の欠陥が生じた疾患群です。自然免疫系、獲得免疫系の欠陥とは、好中球、マクロファージ、樹状細胞、補体、NK細胞、T細胞、B細胞のどこかの構成要素の欠損や機能不全を意味します。近年、免疫調節障害や易感染性を示さない自己炎症症候群も原発性免疫不全症候群に組み入れられるようになり、現在140以上の遺伝子異常、200以上の原発性免疫不全症候群の異なった病型が知られています。

2.分類•疫学

原発性免疫不全症候群は①T細胞系とB細胞系双方の異常を示す複合免疫不全症、②主として抗体系の欠陥を示すもの、③その他のよく解析された免疫不全症、④免疫系の調節異常による疾患、⑤貪食細胞の数、機能、あるいは両方の先天的欠陥を示す疾患、⑥自然免疫系の欠陥を示すもの、⑦自己炎症性疾患、⑧補体系の異常を示す疾患、の8つに大きく分類されています。

日本では図1に示すように、抗体不全症が約40%で最も多く、ブルトン型無ガンマグロブリン血症(XLA)、分類不能型免疫不全症(CVID)などの病気がこれに含まれます。



食細胞異常の大部分は慢性肉芽腫症(CGD)です。内科(成人)では小児科(小児)よりもさらに抗体不全症の割合が多くなります。

3.感染防御機構と病原微生物(表1)

一般化膿菌(ブドウ球菌、肺炎球菌、大腸菌、緑膿菌など)などの細胞外寄生性細菌は、貪食細胞(好中球、単球)により貪食されて処理されます。その過程でオプソニン化に関与する抗体や、走化因子や免疫溶菌に関与する補体も重要です。同じ細菌でも細胞内寄生性細菌(結核、癩、サルモネラ、ブルセラ、レジオネラなど)では主に T 細胞が感染防御に働きます。

表1.	病原微學	生物と感染防御	即機構	
	抗体 欠乏	T 細胞 不全	補体欠損	好中球 不全
一般化膿菌	++	(+)	+	++
			(特にナイセリア属)
細胞内寄生細菌(結核、サ ルモネラ)		++(貪食細胞と共 に関与)		+ (CGDでは 単球不全も伴う)
ヘルペスウイルス等		++		
肝炎ウイルス	+	++		
細胞融解型ウイルス	++	+		
真菌				
カンジダ		++	+	+
アスペルギルス		++		++
クリプトコッカス		++		
ニューモシスティス	+	++		

ウイルスではヘルペスウイルス(水痘、サイトメガロ、単純ヘルペス)、麻疹ウイルスなどでは T 細胞が感染防御の主体ですが、細胞融解型ウイルスであるエンテロウイルス(ポリオ、コクサッキー、エコー)、日本脳炎、デング熱などでは、ウイルスが細胞外に遊離されるため、抗体がより重要です。

真菌の感染防御では T 細胞が主体ですが、アスペルギルスなどには好中球も重要です。病原体からみた免疫異常を図2に示します。

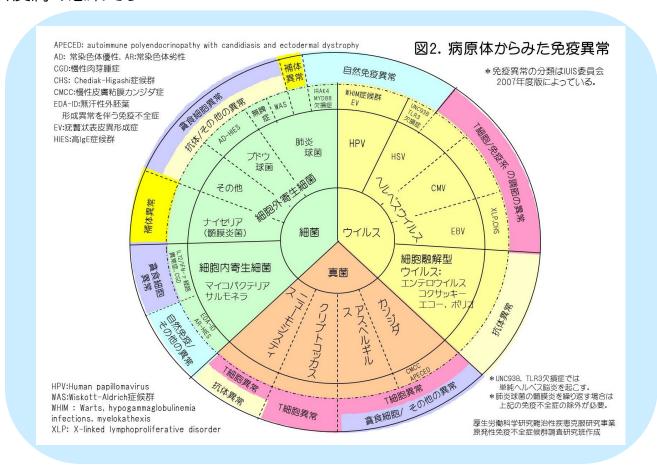
4. 免疫不全を疑う感染の特徴とその症状

(1)原発性免疫不全症を疑う10の徴候;2010年原発性免疫不全症候群調査研究班が Jeffrey Modell Foundationの10 警告徴候を改訂した日本版を図3に示します。

精査を要する感染として、まず1). 反復する感染があげられます。一般小児における単なる上気道炎の頻度は、2才以下では平均年8回、小児期で6~8回(10%以上の小児で年間12回以上)、思春期で3~4回とされています。検査を要するのは、たとえば小児期で上気道炎の頻度が月1回以上の場合、他の部位の感染の合併がある場合などです。CATCH 22 (partial DiGeorge 症候群)では乳幼児期の頻回のウイルス感染のみが症状の場合があり注意を要します。2). 重症化する感染、3). 遷延化する感染、4).

日和見感染も含め稀な病原体による感染、などの場合は精査を要します。稀な病原体である髄膜炎菌による髄膜炎菌性髄膜炎では1回のみの感染でも補体欠損である場合があります。5). 感染により予期しないような、あるいは重度の合併症が起こった場合も精査を要します。

免疫不全を疑う症状として、しばしば認められる症状は、外界と接した呼吸器、消化器、皮膚の感染です。



- ①呼吸器感染では中耳炎、副鼻腔炎、気管支炎、肺炎、気管支拡張症などがあり、特に抗体欠乏の免疫不全でよくみられます。適切な治療が行われないと、反復する中耳炎は慢性耳漏を生じ、慢性気管支炎は気管支拡張症となるなど進行性であることが特徴です。細胞性免疫不全では、そのほかに間質性肺炎、ニューモシスティス肺炎などが多くみられます。
- ②消化器症状では反復性下痢、難治性下痢、吸収不全が細胞性、抗体欠乏性免疫不全共にみられます。細胞性免疫不全では、特に口内カンジダ症がみられます。
- ③皮膚病変では発疹、湿疹、膿皮症、毛細血管拡張、膿瘍、脱毛、皮膚真菌症、広範な疣贅などがみられます。
- ④深部感染症では髄膜炎、敗血症、臓器内膿瘍、蜂窩織炎、皮下膿瘍などがみられます。
- ⑤感染の全身症状として発育不全(体重増加不良)がみられる場合もあります。 感染以外の症状として、免疫機構の欠陥•免疫調節の異常によるリンパ網内系の悪性 腫瘍、自己免疫疾患、アレルギー疾患が重要です。



その他ときに認められる症状として血液疾患(再生不良性貧血、溶血性貧血、好中球減少、血小板減少)、リンパ節および扁桃の発達不良、体重減少、発熱、慢性結膜炎、歯周囲炎、リンパ節炎、肝脾腫、重症ウイルス感染症(特にサイトメガロウイルス、単純ヘルペスウイルス脳炎など)、慢性肝疾患、吸収不全、関節炎、慢性脳炎、反復性髄膜炎、敗血症、胆管炎、肝炎、尿路感染症、慢性口内炎、ワクチンの副作用出現(BCG接種後全身播種など)などがあります。

5. 合併症

(1)悪性腫瘍

原発性免疫不全症候群では、T細胞不全、NK細胞不全を伴う場合が多く、いろいろながん、特にリンパ腫・白血病が起き易くなります。抗体不全だけの場合には、がんのような消化管のがんが増える場合があります(表2)。

抗体不全で胃がんが起こり易い理由は、抗体不全で分泌型IgAが欠損することでヘリコバクターピロリ、つまり有名なピロリ菌が住み着きやすいためと考えられています。ピロリ菌が持続感染すると慢性萎縮性胃炎が起こり胃がんに結びつく可能性がありますので、早期に駆除する必要があります。

	表2. 原	発性免疫	不全犯	定と悪性腫瘍
疾患名	登録症例数	悪性疾患 合併症	%	内訳
(重症)複合免疫不全症	72	2	2.8	non-Hodgkinリンパ腫(EBV+)、乳癌
分類不能型免疫不全症	93	7	7.5	ホジキンリンパ腫2例、悪性リンパ腫2例(疑い1例)、 ALL、皮膚基底細胞癌、子宮頸癌
Good症候群	4	1	25.0	乳癌•大腸癌の重複癌
Wiskott-Aldrich症候群	57	5	8.8	non-Hodgkinリンパ腫4例、Hodgkinリンパ腫、 LPD(EBV-)※1例HL/NHLのdouble cancer
Ataxia Telangiectasia	13	2	15.4	T-ALL、MDS(RA)
MSMD	7	1	14.3	手指扁平上皮癌(IFNyR2)
ALPS	6	2	33.3	Hodgkinリンパ腫(EBV+)、脳腫瘍
XLP	5	2	40.0	Burkittリンパ腫2例
重症先天性好中球減少症	35	3	8.6	MDS2例(うちmonosomy7 1例), monosomy7
at		25		

(2)その他

合併する免疫関連疾患としては、炎症性腸疾患、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)が多いので、何か普段と変わった事があったら主治医の先生と相談する必要があります。

6. PID患者さんの日常生活における注意点

(1) 一般的注意点



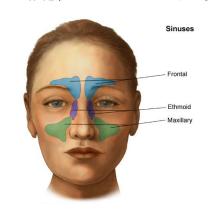
PID患者さんの一般的注意点として、①栄養:バランスのとれた食事、栄養を十分摂る、②衛生:うがい、手洗い、虫歯・歯周炎になり易いということがありますので歯磨きをきちんとする、皮膚・肛門周囲を清潔にする、人混みを避けて感染症患者に近づかない、③睡眠:十分な睡眠、④運動:適度な運動(免疫力を高める)、⑤ストレス(免疫力を低下させる)を避けるなどです。

(2) 特定の疾患の際の注意点

特定の疾患の際のケアとしてどういうことがあるかといいますと、①視覚系:結膜炎

は細菌・ウイルス・化学物質で起こり易いのでそれぞれの治療が必要です。②聴覚系:中耳炎も細菌・ウイルスで起きますが、穿孔すると痛みがとれてかえって良くなったように誤解しますが、きちんと治療しないと難聴になることがあるので、注意が必要です。③呼吸器系:副鼻腔は右下の図のところにあって、こういう所が痛い場合には副鼻腔炎の可能性があります。鼻腔に、膿が溜まると、夜寝ている間にそこから膿が流れて行って、気管支拡張症を起こす場合があります。このように副鼻腔炎はきちんとした治療を受ける必要がある病気です。クループは、呼吸困難を起こしますから、犬の吠えるような咳をする場合にはすぐ病院に行って治療を受けてください。気管支炎・肺炎はしっかり治療せずに慢性化してしまうと呼吸不全(呼吸困難)になることがあるので注意が必要です。④消化器系:細胞性免疫が低下している高IgM症候群の患者さんは、クリ

プトスポリジウムという原虫が重症な難治性、再発性、致死性の下痢症を発症させることがありますので注意が必要です。この原虫は、水道水に入っていることもあるようですし、公共プールでも感染の恐れがありますので気を付けてください。⑤予防接種:自分の主治医の先生によく相談してください。抗体不全症の場合ポリオの生ワクチンは禁忌で、慢性肉芽腫症の場合BCGは禁忌です。



(3) 感染対策

主に慢性肉芽腫症(CGD)や、細胞性免疫不全、著しい好中球減少症の患者さんではカビ(真菌)に弱くなります。カビの生えた食品(チーズも含む)は食べない方が無難です。アスペルギルスというのは道路工事や建設現場、土の中にも多いので園芸などの穴掘りも避ける必要があります。掃除機もアスペルギルスを拡散させますので、特にカビが沢山付着しているカーペット掃除は注意してください。敷きわら、枯れ葉、木片、稲、庭仕事、木片を下に敷いてある遊び場、牛や馬の納屋、洞窟や鍾乳洞、湿っぽい所、補修建造物や新しく改造された建物なども、カビが多いので注意してください。室内に観葉植物を持ち込まない、生け花をする時はブリーチなどの塩素系漂白剤を花瓶に加えてカビが生えるのを防ぐ、加湿器はカビが飛散しないようするなど注意が必要です。

ペットもできるだけ飼わない方が良いと思いますが、必ずしも禁止ということではありません。仔亀はサルモネラを持っている場合があります。温泉については、常にお湯が流れているような所はいいですが、お湯を溜めているような所はもともと普通の人でも菌に感染する場合がありますから注意が必要です。公共のプールも色々な病原体、例えばエンテロウイルスなどが、プールの利用者から入っている場合があるので注意が必要です。

(4)禁煙教育•指導

ブルトン型無ガンマグロブリン血症(XLA)など抗体不全症の患者さんで特に注意しないといけない合併症として、慢性気管支炎、気管支拡張症から呼吸不全になる場合があるということです。成人のXLAの患者さんでは、能動喫煙、受動喫煙の両方とも、肺機能を低下させてしまうことが分かっています。ですから子どもの時から禁煙を教育をしておかないといけません。またご家族がたばこを吸う場合も屋外で吸っていただくということを是非お願いしたいと思います。

第1章 重症複合型免疫不全症(SCID)

どんな病気ですか?

重症複合型免疫不全症(SCID)は、いろいろな免疫不全症のなかでも、一番重症なタイプです。免疫を担当するリンパ球の中で一番の働き者であるT細胞とB細胞が、なんらかの理由で両方とも働かなくなってしまい、あらゆる感染症に罹患しやすくなってしまう病気が、SCIDです。稀な病気で、出生10万人のうち1人か2人しかこの病気の方はおられません。慢性の下痢、繰り返す重症感染症(肺炎など)、体重増加不良などの症状が赤ちゃんのうちからみられる場合に疑わなければならない病気です。この病気はできるだけ早く造血幹細胞移植などの治療が必要です。

どうして病気になるのですか?

SCIDの原因は、いろいろなものが知られています。その多くは、たった1つの遺伝子の異常でT細胞とB細胞が両方働かなくなってしまうために、いろいろな感染症をおこし、重症化します。SCIDの原因になる遺伝子の異常はいくつもありますが、B細胞、NK細胞が残っているかいないかで、ある程度遺伝子異常の種類を予想することができます(表1)。遺伝子異常を確認することで、確定診断となりますが、一部の患者さんでは遺伝子がまだわかっていないこともあるので、遺伝子変異が見つからなくてもきちんと治療をすることが大切です。

表1. 重症複合型免疫不全症の分類

表現型	原因遺伝子			
T-B+NK+SCID				
IL-7Rα欠損症	IL7-R			
CORO1A欠損症	CORO1A			
CD3 chain component欠損症				
CD3y欠損症	CD3G			
CD38欠損症	CD3D			
CD3e欠損症	CD3E			
CD3ζ欠損症	CD3Z			
CD45欠損症	PTPRC			
T-B+NK-SCID				
X-linked SCID, yc 欠損症	IL2RG			
JAK3 欠損症	JAK3			
T-B-NK+SCID				
RAG1欠損症	RAG1			
RAG2欠損症	RAG2			
Artemis欠損症	DCLRE1C			
DNA-PKcs欠損症	PRKDC			
T-B-NK-SCID				
ADA欠損症	ADA			
Reticular dysgenesis	AK2			

遺伝(いでん)は関係がありますか?

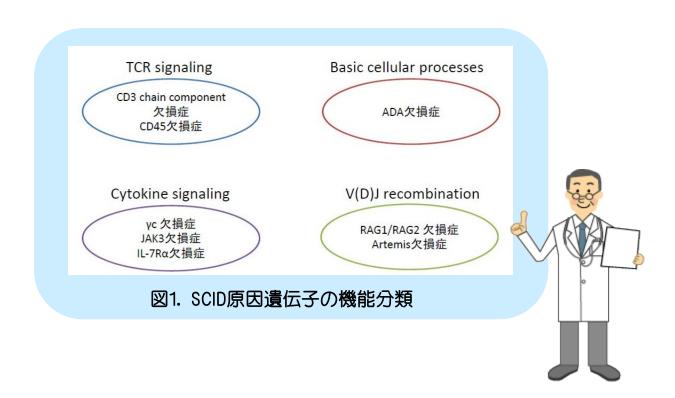
SCIDのおよそ半分の患者さんは、IL2RGという一つの遺伝子の異常で発症し、これはX染色体劣性遺伝という男の子にしか発症しない遺伝形式をとります。ほかのほとんどのSCIDは、常染色体劣性遺伝という遺伝形式をとります。多くの場合は、遺伝が関係ある病気といえます。

治療法

SCIDであることが疑われたら、できるだけ早く原発性免疫不全症候群の専門医に診断をお願いするのが大切です。すぐに、感染の治療、ガンマグロブリンの補充、造血幹細胞移植の準備を始める必要があります。遺伝子異常を含めた確定診断が得られたら、速やかに造血幹細胞移植を施行します。「遺伝子治療」も研究されていますが、現時点では、SCIDを治すことができる唯一の治療法は、HLA(白血球の型)が一致した家族あるいは他人からの骨髄血や臍帯血(赤ちゃんの「へそのお」の血)を患者さんに移植する、造血幹細胞移植しかありません。

予防接種

SCIDの患者では、生ワクチンは接種してはいけません。けれども、診断される前にBCGを接種してしまう可能性があり得ます。もしもBCGを接種したあとにSCIDであると分かった場合には、BCG菌による重症の全身感染症がおこる可能性があるため、特に症状がなくても抗結核薬をすぐに使う必要があります。これから、日本でもロタウイルスに対する生ワクチンが乳幼児期に接種されるようになるため、こちらも注意が必要です。



第2章 Wiskott-Aldrich 症候群(WAS)

はじめに

Wiskott-Aldrich症候群(以下WASと略)は、血小板減少、湿疹、易感染性を3主徴とし、通常は男児のみに発症するX染色体劣性遺伝の原発性免疫不全症です。その原因遺伝子はWASPと呼ばれています。ここではWASの病因、臨床症状と合併症、確定診断法、根治療法とQOL(生活の質)改善のための治療法、長期予後、病態に関する最近の知見につきまとめています。

WASの病因と重症度分類

X染色体上(Xp11.22)にあるWASP遺伝子変異がWASの根本的な病因です。WASP遺伝子は501個のアミノ酸からなり、図1がその構造です。現在まで多くの遺伝子異常が報告されており、変異はWASPのどこにでも生じます。WASP異常症の中で免疫不全(易感染性)がなく血小板減少のみを症状とするX連鎖性血小板減少症(X-linked thrombocytopenia、以下XLTと略)があり、治療にて改善しない特発性血小板減少性紫斑病や他の血小板減少を伴う疾患との鑑別が重要となっています。

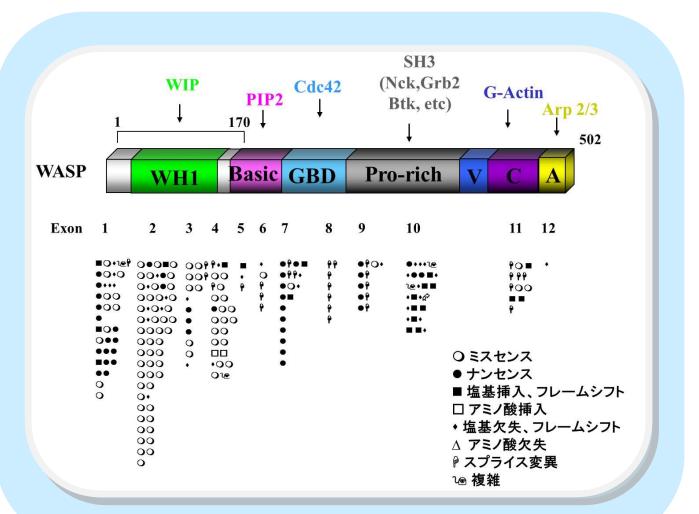


図1 WASP遺伝子の構造とWASP遺伝子変異の分布

症状の重症度とは、リンパ球におけるWASP蛋白質の発現の有無が相関し、重症例はWASP蛋白が発現しておらず、逆にXLTを含む軽症例はWASP蛋白が発現している例が多くなっています。現在、表1のような重症度分類が提唱されています。

表1 Wiskott-Aldrich症候群の重症度分類

クラス1 (XLT)	血小板減少のみ
クラス2(XLT)	血小板減少+軽症一過性の湿疹±軽症感染症
クラス3(WAS)	血小板減少+持続性の湿疹and/or反復性感染症
クラス4(WAS)	血小板減少+持続性難治性湿疹+反復性重症感染症
クラス5(WAS)	血小板減少+湿疹and/or反復性感染症+
	自己免疫疾患あるいは悪性腫瘍の合併

臨床症状と合併症

1. 血小板減少

ほぼ全例で見られ、出生直後から見られることが多く、初発症状の約8割を占めています。血便、皮下出血が多く、頭蓋内出血は注意を要します。小型血小板が特徴とされています。

2. 易感染性と免疫不全

易感染性の程度は各々の患者さんにより異なるのが特徴です。XLTを除き、古典的WASでは乳幼児期から中耳炎、肺炎、副鼻腔炎、皮膚感染症、髄膜炎などを繰り返します。原因菌としては肺炎球菌やブドウ球菌が多く、真菌感染ではカンジダ、アスペルギルスが、原虫ではニューモシスティス肺炎が少数で見られます。ウイルス感染では、ヘルペス属ウイルス感染症(単純ヘルペスウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、サイトメガロウイルス、EBウイルス)が多いのが特徴です。

免疫の検査では、T細胞の働きは低下例が26%で、正常例は46%です。NK細胞の働きは半数で正常ですが、低下例が多いとの報告もあります。免疫グロブリンは従来から、IgG正常~低下、IgM低下、IgA上昇、IgE上昇とされていますが、症例や年齢、感染の合併により異なります。抗多糖類抗原に対する抗体産生は一般に低下します。

3. 湿疹

湿疹はアトピー性湿疹様で、一般に難治性です。湿疹の原因についてはまだよくわかっていません。

4. 自己免疫疾患の合併

古典的WASの約40%に見られ、自己免疫性溶血性貧血、血管炎、IgA腎症、関節炎、炎症性腸疾患の合併が報告されており、自己免疫疾患の合併は本疾患の特徴になっています。

5. 悪性腫瘍の合併

ほとんどが悪性リンパ腫で、EBウイルス関連を含むB細胞性腫瘍が多いのが特徴的です。稀に脳腫瘍の報告もあります。クラス3以上の古典的WASでの合併率は13%とされ

確定診断法



1. WASP蛋白質発現のスクリーニング

臨床症状は患者さんによって様々であることから、確定診断にはWASP遺伝子の異常を確認することが必須になります。男児で乳児期からの血小板減少症がある場合、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)や他の先天性血小板減少症との鑑別が必要になりますが、難治例あるいは家族歴がある場合や血小板サイズから小型血小板を認める場合は、WASPの異常をスクリーニングする必要があります。

現在、フローサイトメトリー法による細胞内WASP蛋白質発現を、末梢血単核球(リンパ球、単球、NK細胞)を用いて定量する方法が確立しており、もっとも迅速であり、スクリーニングとして有用です。WASP抗体を用いた、委託検査が可能になっています(図2)。まだ保険適応外の検査ですが、WASP蛋白発現がないか減少している場合は、確定診断のために遺伝子診断が必要になります。

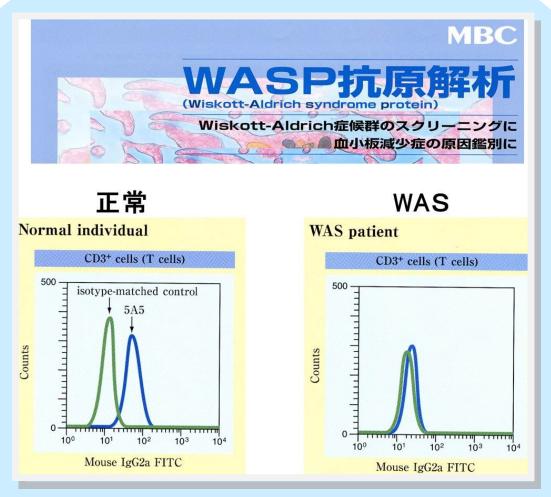


図2 WASP蛋白質発現のフローサイトメトリー法による迅速診断法

2. WASP遺伝子異常の同定

通常の採血による末梢血を用いてWASP遺伝子の変異解析を行います。国内ではPIDJにて解析可能になっています。WASP遺伝子変異がある場合、WASあるいはXLTと確定診断されます。また保因者診断も技術的にほぼ可能です。しかし出生前診断は、治療法が確立され決して致死的疾患ではないことから、国内では一般的には行われておりません。

根治療法と00L(生活の質)改善のための治療法

1. 根治療法

根治的治療としては同種造血幹細胞移植が挙げられます。重症度は様々であるため、いつ、どの造血幹細胞で行うかという点が問題になります。症状の強い古典的WASの場合では早期に移植を考慮すべきと考えられます。血小板減少のみのXLTでも、重篤な出血、自己免疫疾患、悪性腫瘍、腎炎を合併することがあります。5歳以下では約80%の移植後長期生存率であるが、5歳以上では様々な合併症により成功率が低くなる点に留意すべきとの報告があります。また最近は移植技術の向上に伴い、臍帯血移植や骨髄非破壊的前処置法あるいは年長児における移植成功例も報告されていますので、移植の適応と時期については大変重要ですので、主治医とよく御相談下さい。

近年、遺伝子治療の基礎研究が報告されています。WASPのないマウスの症状の改善を得た報告や、患者さんの末梢血T細胞にWASP遺伝子を導入し、T細胞機能の改善を得たとの報告がなされています。最近は造血幹細胞に正常WASP遺伝子を導入した遺伝子治療の報告がなされました。T細胞性白血病発症のリスクが今後の重要な課題ではありますが、将来的に本邦でも遺伝子治療が治療法の選択肢になりうることが期待されます。

2. QOL(生活の質)改善のための治療法

血小板減少による重大出血(特に頭蓋内出血)は注意が必要です。血小板減少に対する脾臓摘出術については、多くの場合に血小板増加が得られますが、経過とともに減少することもあり、また、感染症のリスクが増加することから適応は慎重に考慮する必要があります。ガンマグロブリン大量療法やステロイド剤は通常効果に乏しいのですが、一過性に効果を認める場合があります。血小板輸血は、重大出血、手術時はやむを得ず行いますが、頻回輸血による血小板不応性に注意する必要があります。

出血症状の程度は、患者さんによって異なります。頭蓋内出血や出血を予防するため、日頃から怪我には十分注意しましょう。

湿疹は治療に難渋しますが、一般的なアトピー性皮膚炎治療に準じた治療を行います。湿疹がある場合は、皮膚を清潔に保ち、処方の外用薬や内服薬を使用します。アレルギー症状がある場合、原因食物の摂取は控えます。

感染症の予防と治療としては前述の如く化膿菌、ヘルペス属ウイルス群、真菌が多いため、症状に応じて、ST合剤(抗菌薬)、抗真菌剤、抗ウイルス剤投与を考慮します。

ガンマグロブリンの定期的補充は、IgG値が500-600mg/dl以下の場合や重症感染時には考慮すべきです。ヘルペス属ウイルス感染症のリスクが高いため、EBウイルスとサイトメガロウイルスのモニタリングも重要です。

感染症の頻度や重症度も患者さんによって異なります。発熱や咳など、感染の徴候があったら早めに受診しましょう。感染予防の薬はきちんと飲みましょう。食べ物や生活上の注意点については具体的に主治医と相談しましょう。

予防接種は、生ワクチンは、特に古典的WASの患者さんで免疫力が低下している場合は原則禁忌と考えられます。免疫不全のないXLTの患者さんでは、抗体を作る働きやリンパ球の働きがどうかなどの免疫の検査を十分行ってから接種可能かどうかを判断します。接種に当たっては、専門家に相談されることをお勧めします。

不活化ワクチンは、特に古典的WASの方でリンパ球の働きや抗体を作る働きが低下している場合には効果が得られない場合が多いのですが、注射部位の出血に注意して接種する事が可能です。XLTの方は抗体産生が期待できる場合が多いため接種が可能です。特に、脾臓摘出術は原則的には勧められないものの、出血症状の管理のために行う場合は、その前に7価結合型肺炎球菌ワクチン、23価肺炎球菌ワクチンおよびHibワクチンを接種し、抗体ができたかを確認することが必要です。

ガンマグロブリン補充療法を受けられている場合は、ワクチンの効果は乏しくなります。また、移植予定時期によってもワクチン施行の是非が考慮されます。免疫不全の程度やワクチンの種類により適応は様々ですので、主治医とよく御相談下さい。



長期予後

本邦における免疫不全合併を伴う古典的WASでは、感染症、出血、悪性腫瘍が予後を悪くする主な要因です。保存的治療を十分行い、適切な時期に造血幹細胞移植を行う事が重要になります。易感染性を伴わないXLTの予後は古典的WASよりも良好ですが、経過とともに出血、IgA腎症からの腎不全、自己免疫疾患や悪性腫瘍などの合併率が上昇しますので、移植の是非と時期について主治医とよく相談する事が重要です。

病態に関する最近の知見

現在までWASPの機能に関して数多くの報告がなされています。WAS患者さんのT細胞では、T細胞受容体シグナル活性化後のアクチン重合化とIL-2産生は低下しており、WASPは細胞骨格系、T細胞活性化を司る重要な分子であることがわかってきました。

WIPは、WASPと結合する蛋白質であり、WASP蛋白質の安定性に不可欠な分子ですが、近年、常染色体性WAS(男女とも発症します)としてのWIP欠損症の報告あります。性別を問わずWAS様の臨床経過が認められ、WASP蛋白質発現が低下していながら、WASP遺伝子異常が見つからない場合にWIP欠損症の可能性が考慮されます。

おわりに

WASP遺伝子の発見以来17年の間に、WASの診断と治療法には多くの進歩がみられました。WASP異常症の迅速診断系、遺伝子診断系は確立し、迅速で確実な診断が可能になっています。根治療法である造血幹細胞移植技術の進歩によりその予後は改善しつあります。今後は遺伝子治療も選択肢に入るかもしれませんが、長期的予後や白血病発症のリスクが今後の重要課題となっています。治療法の選択には、各々の患者さんの経過によって異なりますので、具体的には主治医とよく相談していきましょう。



第3章 毛細血管拡張性運動失調症 (Ataxia telangiectasia)

はじめに

毛細血管拡張性運動失調症(A-T)は稀な退行性疾患であり、初期症状は小児のときに現れます。複雑な病気で、体の色々なところに影響を与えますが、特に脳と免疫系への影響が明らかです。A-Tは時間の経過とともに病状が悪化する進行性の病気です。最終的にはほとんどのA-T患者は車椅子の生活を余儀なくされ、日常生活に介護を必要とするようになります。

兆候と症状

A-Tの一連の兆候および症状には特徴があります。患者によりその重さにはかなりの差がみられ、これもA-Tの特徴となっています。A-Tによる症状は年を追うごとに確実に悪くなります。しかし、悪くなるペースや症状出現の予測は今のところ大変難しいのです。

A-Tのもっとも特徴的な症状はバランスをとったり、円滑に動いたりすることができなくなること(運動失調症)と、眼球結膜(白目)の部分の血管が太くなってみえる目の充血(毛細血管拡張症)です。その他、以下のような兆候、症状も現れます。

1) 歩行の異常(運動失調症)と姿勢異常

A-Tの子供は一般的に歩き始めるまでは、特に異常を示しません。1歳から2歳ころ、座位や立位での姿勢が不安定になり、歩行時のふらつきがみられるようになります。体をうまく動かすことができなくなり、しだいに歩行ができなくなります。手足が勝手にねじるような不規則な動きをしたり(舞踏病アテトーゼ)、目的とする位置に指や手、足を動かそうとする際に激しい震え(企図振戦)がみられるようになります。これらの症状は患者さんごとに症状の強さや、進行が異なります。

2)不明瞭な発語(構音障害)と流涎(よだれ)

A-Tの小児はごく早期からことばが不明瞭であり、のちになって多くの場合はより症状が悪くなっていきます。発語は不明瞭ですが、意思の疎通は可能です。ただし会話には努力を必要とします。

3)目の動きの問題(眼球運動失行)

視力は正常ですが、ほとんどのA-T患者は眼球の制御、動きがうまくいきません。最終的に多くの患者は読むことが困難になり、動いているものを目で追うこともできなくなります。

4)物をうまく飲み込めない(嚥下障害)

ほとんどのA-T小児は10代までに、食物をうまくかみ砕くことができなくなり、また飲み込めなくなります。誤って気管に食物や飲み物が入ってしてしまうこともあります。

5)知能

知能の測定は難しいのですが、一般のテストで同年代の子供と比較すると、低い結果になる場合があります。病気によっては、脳内の処理速度が遅くなり、思考に時間を要してしまうためだと考えられます。加えて、A-Tは顔の表情を緩慢にさせるので、ぼっっとしていて集中力に欠けるという印象を周りに与えます。一般の学校に通い続ける患者もいますが、ある時間だけ特殊学校へ通ったり、また完全に特殊学校だけに通ったりする患者もいます。

6)皮膚

血管の拡張(毛細血管拡張症)は通常、患者が5歳から8歳までの間に、眼球の白目部分に現れます。しかしその年齢を過ぎても症状がでない場合もありますし、生涯症状を示さない患者もいます。白目に血管の拡張ができると、目の充血または感染(はやり目)のような症状になります。皮膚、特に日にさらされる箇所、は早期老化の症状(早老症)を示してきます。顔、手、および脚の皮膚にしみのような斑点ができる人が多く、特に年齢を重ねるにしたがい目立ってきます。子供の白髪も少なくありません。

7)免疫系

80%以下の患者は免疫不全(免疫グロブリンおよび白血球が低値である)の兆候があり、その結果感染症にかかりやすくなります。免疫不全の程度は患者により大きく異なり、軽度の場合もありますが、深刻なケースもあります。通常は免疫不全の程度は生涯変わりませんが、悪化する場合もあります。

8) がんにかかりやすい

患者が生涯でがんになる確率は約30%です(3人に1人)。この確率は同年齢の一般と比べ約1,000倍にもなります。免疫系(リンパ腫)を含む、ほとんどすべてのがんにかかりやすく、また異常なA-T遺伝子の影響で、一般の人と比べてがん治療はわずかですが難しくなります。

9) 成長および内分泌系

他の子供と比べ、多くのA-Tの小児の成長は遅くなります。身長の伸びに比較して体重の増加は、年齢とともに少なくなります。理由のひとつとして、通常の食事、飲み込みが難しくなることがあげられます。思春期が遅れたり、また完全になかったりすることもあります。

A-Tの診断方法

非常に少ない病気であるため、A-Tであると診断を下すことは簡単ではありません。A-Tの小児はしばしば脳性麻痺や他の神経の病気と思われてしまうことがあります。A-Tの診断は、医学的検査や臨床検査により行われます。ひとつの重要な検査方法は血清アルファ・フェトプロテイン(AFP)の数値を調べることです。A-Tの患者は一般的にこの数字が高いからです。

現在では原因となる遺伝子を調べたり、その遺伝子が作るタンパク質を調べたりすることで診断がつきます。

確率

A-Tは非常に珍しい病気でが、男女ともにすべての人種で、世界中のすべての国で発症することが知られています。米国内でA-Tは30万人から40万人にひとりの割合で発症すると見積もられています。日本でもだいたい10万人に1人程度ではないかと考えられています。

原因

A-Tは11番染色体の遺伝子の欠陥が引き起こす、常染色体の劣性疾患です。A-Tが発生するには、両親からそれぞれ欠陥のある遺伝子をひとつずつ継承しなくてはなりません。A-Tの責任となる遺伝子は ATM (Ataxia-Telangiectasia Mutated) と呼ばれます。ATM 遺伝子は ATM タンパク質と呼ばれる大きなタンパク質を生産します。

病気の経過

もっとも最初に現れる症状は姿勢の維持や体の制御に困難を生じることです。A-T は歩行を学び始めるときに明らかになってくることがしばしばです。子供はみんな、歩き始めは不安定なのものですから、両親はただ歩行の上達が遅いものと思いがちです。普通はA-Tの小児も普通の人と同様に歩き始めます。しかしバランスを維持できないので立っているだけで前後にふらつき、しゃがみこみ、あるいは大抵はつまずいてしまいます。

A-Tでは神経的な障害の経過は個人により大きく異なります。多くの患者で学校に上がる前の一時期、改善が見られますが、しかしそれはゆっくりとしたペースです。これは脳性麻痺でもよくあることで、この時期はしばしば脳性麻痺と間違われます。また就学前ときには就学後、ある運動機能の一部に悪化が見られます。子供により、歩行困難、バランスの悪化、字が書けない、不自然な目の動き、発語困難などの症状を発症します。さらに眼球に毛細血管拡張症が現れ、これを検査することによりA-Tの診断が下ることが少なくありません。さらなる時間の経過とともに、病状はより顕著になり、手足や胴体の制御が難しくなるといった問題も発生します。

A-T患者は副鼻腔(副鼻腔炎) および肺(気管支炎、肺炎) への感染症に対する抵抗力が弱い場合がほとんどです。また悪性腫瘍やがんの発症リスクも高く、特にリンパ腫のような免疫系へのリスクは高くなります。

A-Tの進行経過は人により大きく異なります。大学に通ったり、自活した生活を送ったり、ときには50代、さらに60代まで生存する患者もいますが、まれなケースです。

治療

現在のところ、A-Tに対する治療法はありません。できることは健康を保ち、感染症や他の病気にかからないようにすること。また周りの人ができるだけ日常生活を支援し、身体機能を維持することです。

手足の動きを円滑にするために薬物が処方される場合もあります。しかし症状を軽くしたり、今後の合併症を抑えたりするのに有効な薬物療法はまだありません。神経症状の進行を抑えるためにステロイドが用いられ有効であったとの報告がありますが、この治療については現在、日本国内でも臨床研究(本当に効果があるか、副作用がないかをはっきりさせる研究)が行われているところです。両親や病院のスタッフは副鼻腔や肺に対する感染症への注意を怠ることなく、また迅速な処置を心がけてください。栄養に気遣い、また嚥下の際のトラブルを防ぐことは患者の健康を維持するために効果的です。

A-T患者の機能を維持するために、理学療法や作業療法は効果があります。言語治療は患者のコミュニケーション能力を高めます。色々な適応技術があり、教室や家庭で運動機能を高めるのに役立ちます。患者ができるだけ自分の運動機能をうまく使えるよう支援する実践的な運動療法は概して効果を示します。また運動失調の場合でも"次善策"として少しでも運動機能を高めるよう努めるべきです。しかしながら集中的に療法を施しても、潜在的な神経系疾患の発症を抑えるための治療法は今のところ存在しません。

免疫に関しては、免疫グロブリンが低ければ、ガンマグロブリンを補う方法をとります。また免疫グロブリンを作れる場合には、担当の先生とよく相談の上で、予防接種は積極的に行って良いでしょう。



(AT-Chileren's Project:家族のためのハンドブックから抜粋・改変) http://www.tmd.ac.jp/med/ped/atcp/family/handbook 01.html

第4章 DiGeorge症候群(22q11.2欠失症候群)

概要

DiGeorge症候群は、生まれつき副甲状腺と胸腺が無い為、低Ca血症による痙攣や免疫力の低下による感染を繰り返す疾患です。心臓や顔面の奇形を伴う事が多いのですが、大部分の症例で22番染色体の一部(長腕q11.2領域)の欠失が認められ、現在は22q11.2欠失症候群と呼ばれています。これまで円錐動脈幹異常顔貌症候群や軟口蓋帆・心臓・顔症候群として別々に報告されてきた症例も同じ疾患の一部である事が判明しています。発生頻度は1人/4,000~6,000人であり、臨床症状から22q11.2欠失症候群を疑われる症例の90%にこの部位の欠失を認めますが、残りの10%には認められず、他の染色体異常などが原因として考えられています。

基本病態

この症候群に認められる22q11.2欠失領域には35以上の遺伝子が存在していますが、マウスを用いた研究から TBX1 遺伝子が本症候群の主要な原因遺伝子と考えられています。しかし、欠失の範囲と臨床症状が相関しない為、様々な因子による調節や他の遺伝子の関与が推測されています。

診断

多くの症例では、特徴的な顔貌(眼瞼裂狭小、耳介低形成、特徴的な鼻など)、先天性心疾患、痙攣、発達の遅れ、易感染性などの症状から本疾患を疑われ、血液を用いた染色体検査で診断が確定されます。しかし、症状が軽い場合には成長するまで診断が遅れる事があり、子供の診断を含っかけに、ほぼ無症状であった両親が診断される場合もあります。

臨床症状と治療•管理

本疾患では顔面や胸部に存在する複数の臓器の障害を認めますが、症状と重症度の組み合わせは様々です。

①先天性心疾患

約75%の症例で先天性心疾患が認められます。Fallot四徴症、大動脈離断症、心室中隔欠損症、総動脈幹症などが多く通常の内科的・外科的治療が必要となります。

②免疫異常

約70%の症例である程度の検査異常が認められますが、臨床的に問題となる重症の 免疫不全の合併は1%以下です。中耳炎や副鼻腔炎などの合併は多いものの、殆どの 場合、喉の機能や喉頭軟化症などの要因による部分が大きい。重症の免疫不全を呈する例に対しては、胸腺移植や造血幹細胞移植が行われ、気道感染を繰り返したり、ワクチンに対する反応が障害されている場合には、抗生剤による予防や免疫グロブリンの補充療法が行われます。自己免疫疾患の合併も比較的多く、若年性特発性関節炎、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、バセドウ病、橋本病などが報告されています。

③内分泌障害

およそ50%に副甲状腺低形成による低Ca血症を認め、Caの補充と活性型ビタミンDの投与を必要とする場合がありますが、成長とともに多くの症例で改善されます。

④□蓋•顔貌異常

約70%に喉の機能不全や口蓋裂を認め、哺乳障害や構音障害の原因となります。形成外科や耳鼻咽喉科による治療と言語・摂食療法によるサポート医療が行われます。

⑤発達•神経•精神

およそ2/3の症例で軽度から重度の精神運動発達遅滞を認め、発語が遅れる事が多いと言われています。構音障害が言語発達に影響する事もある為、必要に応じて外科的治療を行います。小児期以降では自閉症や注意欠陥多動症、成人では統合失調症・うつ病などの合併が問題となります。

6腎障害

腎臓は胸部の臓器では無く原因不明ですが、腎低形成、多嚢胞性腎、重複尿管など を約1/3の症例で認めます。しかし、実際に治療が必要となる事は殆ど有りません。

予防接種について

不活化ワクチンの接種に関しては特に問題有りませんので、積極的に接種を受けてください。ほとんどの症例では問題になりませんが、免疫力の極端に低い患者さんに対する生ワクチンの接種は危険である為、血液検査を施行し、その結果に応じて接種を検討する必要があります。詳しくは担当の医師にご相談下さい。



第5章 高IgE症候群(HIES)

高IgE症候群(HIES)は、生後すぐあるいは数か月後くらいに始まる湿疹、黄色ブドウ球菌による皮膚、肺、関節、軟部組織などの感染症、高IgE血症の3つを特徴とするまれな病気です。生まれながら抵抗力が弱い、いわゆる原発性免疫不全症の1つです。高IgE症候群の原因として常染色体優性遺伝であるSTAT3遺伝子異常によるもの、常染色体劣性遺伝であるTYK2遺伝子異常によるもの、常染色体劣性遺伝であるDOCK8遺伝子異常によるものの3つがわかっていますが(表1)、原因を調べてもわからないものもあります。

表1 高IgE症候群の分類					
遺伝形式	s. U	各病型に特徴的な症状 (3主徴等主要症状は除く)	原因遺伝子		
散発生 常染色体	優性	骨・軟部組織・歯牙の異常 (特有の顔貌、脊椎の側彎、病的骨折、 骨粗鬆症、関節過伸展、乳歯脱落遅延) 肺嚢胞	STAT3		
常染色体	多性	細胞内寄生細菌に対する易感染性 (抗酸菌、サルモネラ) 重症ウイルス感染症 (単純ヘルペスウイルス、伝染性軟属種)	TYK2		
常染色体	劣性	中枢神経系合併症(高い死亡率) 重症ウイルス感染症 (単純ヘルペスウイルス、伝染性軟属種)	DOCK8		

STAT3遺伝子異常による高IgE症候群

常染色体優性遺伝形式ですが、突然変異のことが多いようです。免疫能、骨格、結合組織、血管系などの多系統の病気です。

1-1. 症状(表2)

ほとんどの場合、新生児期から皮疹がみられます(図1A)。最初は新生児ざ瘡(にきび)と診断されている場合もあります。その後全身性の湿疹となり(図1B)黄色ブドウ球菌感染があると悪化します。黄色ブドウ球菌による皮膚の膿瘍がおこりやすく、熱感や発赤、痛みを伴わない、いわゆる寒冷膿瘍(cold abscess)のこともあります。

副鼻腔炎、中耳炎、肺炎を繰り返すことが特徴です。肺炎は初期の症状が軽く、重症化してはじめて診断されることも多いようです。肺炎をおこすことがきっかけとなり、肺膿疱や気管支拡張症を残すことがあります(図2)。肺炎の予防、早期治療はこれらの合併症予防のために重要なポイントです。

表2 高IgE症候群の臨床症状

臨床症状	頻度(国内)	Grimbacher S
湿疹	94%	100%
肺炎 肺嚢胞 寒性皮下膿瘍 皮下膿瘍 リンパ節炎 カンジダ症 口内,口角 爪 中耳炎	89% 24% 75% 69% 68% 68% 56% 44% 55%	87% 77% 87% 83%
抗酸菌感染症 顔貌異常 骨折 乳歯脱落遅延 側彎 関節過伸展	0% 77% 34% 22% 16% 6%	83% 57% 72% 63% 68%







図1. 高IgE症候群(STAT3遺伝子異常によるもの)にみられる皮疹

A 生後5日目の患者にみられた顔の皮疹、B 顔や体の皮疹、C 爪のカンジダ感染症



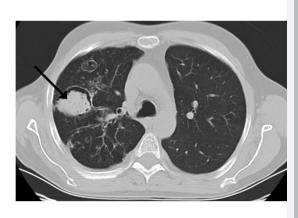


図2. 高IgE症候群(STAT3遺伝子異常によるもの)患者の肺病変

左:巨大な肺嚢胞の胸部単純X線像。右:48歳の患者の胸部CT像。肺膿疱、気管支拡張症が認められる。矢印は膿疱に発生した真菌(アスペルギルス)感染症。

皮膚粘膜カンジダ症はほとんどの患者でみられます(図1C)。気管支喘息や食物アレルギーの頻度が高いわけではありませんが、いろいろな食物などに対する特異的IgE 抗体は高値となりますが、必ずしもそれに対するアレルギー症状があるとは限りません。

この病気の患者さんは、額の突出、肉付きの良い鼻など、顔つきに特徴があると言われていますが思春期くらいにならないとはっきりしません。乳歯の脱落がおこりにくく、歯並びが不正となります(図3)。



図3. 高IgE症候群(AD-HIES)患者の乳歯の残存

骨粗鬆症、骨折、側弯症、脊椎や頭蓋骨の病気が起こりやすい特徴があります。関節が伸展方向に過剰に曲がることも特徴です。

悪性リンパ腫、白血病、外陰部癌、肝癌、肺癌などの悪性腫瘍が少しおこりやすい傾向があります。主治医の先生とよく相談して検診を受けるようにして下さい。

1-2. 感染予防、治療

感染予防のための抗菌剤、抗真菌剤投与が極めて重要です。気管支拡張症や肺嚢胞の発症予防は特に重要な点です。肺嚢胞がある場合、アスペルギルス感染に注意が必要です。造血幹細胞移植の成功例が増えてはいますが、通常は造血幹細胞移植を受ける必要はありません。

この病気ではBCG感染症が重症になる場合があります。またリンパ球の働きが弱いので、生ワクチンは禁忌です(生ワクチンの接種を受けてはいけません)。不活化ワクチン(DPT、インフルエンザワクチンなど)は積極的に受けてください。

DOCK8欠損症

2-1. 症状

常染色体劣性遺伝形式をとります。AD-HIESと同様、湿疹、副鼻腔炎、肺炎、高IgE血症、好酸球増多がみられます。現在までに日本でこの病気の報告はありません。肺炎は黄色ブドウ球菌が特に多い訳ではなく、いろいろな細菌やウイルスの感染症が繰り返しおこり、重症になりやすい傾向があります。この病気では皮膚のウイルス感染症が特徴的です。特にヒトパピローマウイルスによる疣贅(いぼ)や、伝染性軟属腫(みずいぼ)が広範にみられます(図4)。単純ヘルペスウイルス感染症や帯状疱疹もよくおこります。





図4. 高IgE症候群(DOCK8欠損症) 患者の皮疹

左:広範な伝染性軟属腫(みずいぼ)右: 疣贅(いぼ) 歯牙の異常や顔つきの特徴は特にありません。扁平上皮癌や悪性リンパ腫がおこりやすい傾向がありますから、よく主治医の先生と相談してください。

2-2. 感染予防、治療

湿疹は治りにくく、ステロイド内服が必要な場合もありますが、ステロイドの減量が難しく、ウイルス感染症のきっかけともなり得るので注意が必要です。

造血幹細胞移植によって伝染性軟属腫が軽快した報告もあり、考慮すべき治療法かもしれませんが、十分なデータがありません。

予防接種は、生ワクチンは禁忌です(ワクチン接種を受けてはいけません)。不活化ワクチンの接種は積極的に受けるべきですが、効果は弱い可能性があります。

Tyk2欠損症

湿疹、副鼻腔炎、肺炎、カンジダ感染症、高IgE血症、伝染性軟属腫、ヘルペス感染症がみられます。この病気の特徴は抗酸菌(結核菌の種類)感染症が重症化することです。 生ワクチンであるBCGが感染症を起こし重症になることもあります。

予防接種は、生ワクチンは禁忌です(ワクチン接種を受けてはいけません)。特にBCG接種を受けると、BCGの重症感染症がおこる可能性があります。不活化ワクチンの接種は積極的に受けるべきですが、効果は弱い可能性があります。

第6章 X連鎖無ガンマグロブリン血症(XLA)

はじめに

X連鎖無ガンマグロブリン血症(英文名はX-linked agammaglobulinemiaといい、XLAと略します)は男の子におこる病気で、小さい頃から中耳炎、副鼻腔炎、下痢、皮膚の化膿創などの細菌による感染症を繰り返します。すぐに治療しないと命に関わるような肺炎、髄膜炎、敗血症、化膿性関節炎で見つかることもまれではありません。原因となる細菌として肺炎球菌やインフルエンザ菌が多いですが、緑膿菌などもあります。この病気の原因はX染色体の長腕にあるブルトン・チロシンキナーゼ(英文名はBruton's tyrosine kinaseといい、BTKと略します)という遺伝子に異常(変異)があることがわかっています。

どのように診断するか

小さいときから細菌による感染症を繰り返す、すべての血清免疫グロブリン値(IgG など)が低い、血液中のB細胞のほとんどない(1%以下;通常は10%程度あります)を認めた男の子ではXLAが強く疑われます。ときに思春期の男の子や大人になってから発症する患者さんもいますし、一部の血清免疫グロブリン値の低下しか認めない患者もいます。お母さんのおじさんやいとこに同じXLAの患者さんがいる可能性は1/3程度です。遺伝的な病気ですが、必ずしも家族歴があるとは限りません。確定診断はBTK遺伝子に変異がないかをみることですが、フローサイトメトリー法という方法で簡単に調べることができます。いずれも5~10mlほどの血液があれば十分に検査できます。XLAと同じ症状をもつ男の子の約10%ではBTKに異常がなく、常染色体劣性無ガンマグロブリン血症などの別の病気の可能性があります。

どのように管理するか

基本的な治療は免疫グロブリン(ガンマグロブリン)を定期的に補充することです。 具体的には体重(kg)あたり200~600mgの免疫グロブリン製剤を2~4週間毎に点滴し、lgGトラフ値(補充直前の値)を500mg/dl以上に保つようにします。慢性呼吸器感染症を合併している場合には抗菌薬の予防的な内服が勧められます。

長期的には気管支拡張症などの慢性肺疾患の合併が問題となります。思春期を過ぎたら定期的に胸部し線、胸部CT、呼吸機能検査、喀痰培養を行うことが勧められます。エンテロウイルスによる脳炎の合併も時にみられるので注意が必要です。また20歳以降における胃がんや大腸がんの合併率も健常な人に比べると高いようです。

予防接種についてですが、生ワクチンは基本的にはしてはいけません。特に経口ポリオワクチンはXLAと診断された人や疑いのある人は内服してはいけません。患者さんのきょうだいなども経口ポリオワクチンはできたら内服しないで下さい。便から出たポリオウイルスが患者さんにうつる可能性があるためです。

不活化ポリオワクチンを含む不活化ワクチンは接種しても大丈夫ですが、抗体がうまく作られないこともあり、不活化ワクチンは必要ありません。免疫グロブリン定期補充療法をきちんと受けることが重要です。

遺伝について

XLAは名前の通りX連鎖劣性の病気であり、ほとんど母親は保因者ですが、約15-20%は突然変異で病気になります。母親が保因者の場合、男の子は1/2の確率でXLA、女の子は1/2の確率で保因者となります。XLAの男性と健康な女性の間で生まれた男の子は正常、女の子は保因者となります。XLAは治療法があるので、出生前診断は基本的には行ないません。女の子の保因者診断は本人が大人になって自分で考えられるようになってから行います。



第7章 分類不能型免疫不全症(CVID)

分類不能型免疫不全症(Common variable immunodeficiency:以下CVIDと略します)は血清中の免疫グロブリン値(抗体値)が低く、細菌感染症を反復する病気です。20歳くらいの人や小学生が突然熱を出しやすくなり、細菌感染が直りにくくなるような病気です。病院で調べるとIgG、IgM、IgAといった抗体がきわめて低くなっていますが、末梢血のB細胞数や他の免疫担当細胞数には異常はありません。原発性免疫不全症候群のなかでも比較的よくみられる疾患です。原因は不明で、ほとんどの例で責任遺伝子は見出されていないため、臨床症状や検査所見が診断に重要になります。おそらくCVIDはひとつの責任遺伝子異常によって発症するのではなく、さまざまな遺伝子異常が組み合わさっておこる可能性が高いと考えています。

診断

抗体欠乏を主徴とする他の免疫不全症との鑑別が必要です。X連鎖無ガンマグロブリン血症との鑑別が特に重要です。X連鎖無ガンマグロブリン血症は女性には通常みられませんが、CVIDでは性差はありません。CVIDは末梢血B細胞数は正常ですが、X連鎖無ガンマグロブリン血症においては、B細胞の割合は末梢血リンパ球数の1%を越えることはありません。X連鎖無ガンマグロブリン血症の確定診断のため、責任遺伝子であるBruton tyrosine kinase (Btk)蛋白の発現がないことをフローサイトメーターを用いて単球上で確認し、Btk遺伝子変異を調べています。

高IgM症候群との鑑別は、高IgM症候群では血清IgM値が加齢に伴い上昇してくることが指標となります。高IgM症候群ではT細胞機能不全があるため、ニューモシスチスやクリプトスポリジウムといった正常人ではかからない感染症を伴うことがありCVIDとは感染症の種類が少し異なります。乳児一過性低ガンマグロブリン血症との鑑別は困難な場合がありますが、乳児一過性低ガンマグロブリン血症では加齢に伴い免疫グロブリン値が上昇し、1-2歳で正常化するのに対し、乳児期発症のCVIDでは改善しません。

病気の原因

ほとんどが弧発例でCVIDの病因については不明です。これまでにCVIDの病因についてさまざまな検討と研究がなされてきました。きわめて例数は少ないですが一部に遺伝子異常が見出されています。家族内発生や同胞例がある場合は遺伝子解析が有用でです。CVIDの原因として大きくB細胞自体の異常とT細胞の機能異常が考えられています。

治療と予後

CVIDの基本的な治療は、感染時の抗生物質の投与と免疫グロブリンの補充療法による感染の予防です。易感染性を正確に評価して免疫グロブリンの補充療法の適応を決

めます。感染を繰り返すことによって気管支拡張症などを併発するので補充療法を続けることが必要です。Cunningham-Rundlesら報告では、CVIDの20年生存率は男女でそれぞれ64%と67%(正常は92%と94%)であり、積極的な治療が望まれます。現在は、充分な免疫グロブリンの補充によって、生存率はとてもよくなっています。また、IgA欠損症と同様にCVID患者は正常人に比べ自己免疫疾患、消化器がん、悪性リンパ腫の合併率が高いといわれています。こうしたことも念頭に置いてその徴候を見逃さないことが重要であると思います。

予防接種について

生ワクチンは接種しないでください。

しかし、原発性免疫不全症候群の専門家による免疫能の精密検査の結果次第では、可能な場合もあります。不活化ワクチンの接種に関しては特に問題有りませんので、積極的に接種を受けてください。しかし効果が十分でないことがあります。



第8章 高IgM症候群(HIM)

高IgM症候群とはどういう病気か

ガンマグロブリン(免疫グロブリン、抗体と同じ意味です)は、IgM, IgA, IgG, IgE, IgD の5種類からなっています。IgMは病原体(細菌、ウイルスなど)が体の中に侵入してきたときに、まず始めに上昇し、初期免疫に関与しています。その後数週で、より病原体の排除に効果があるIgGに変化します。このように、IgMから、他のクラスの免疫グロブリン(IgG, IgA, IgD, IgE)に変わることを、抗体のクラススイッチと呼びます。クラススイッチにより、抗体は抗原特異性は変化せずに、機能を変えることが出来ます。

高IgM症候群は、このクラススイッチ機構に問題があり発症する免疫不全症です。血液中の IgG,IgA が低下する一方、IgMは正常ないし高値を示します。

高IgM症候群は大きく二つのタイプに分けられます。一つは液性免疫(抗体)の低下が主体のもので、AID欠損症、UNG欠損症が知られています。国内の患者さんは、ほとんどがAID欠損症で、ここでは、常染色体劣性高IgM症候群として解説します。もう一つは、液性免疫の低下に加え、細胞性免疫の低下を伴うもので、CD40 ligand 欠損症、CD40 欠損症がしられています。ほとんどがCD40 ligand欠損症であり、ここではX連鎖高IgM症候群として解説します。なお、原因不明の高IgM症候群の患者さんも知られていますが、ここでは述べません。

常染色体劣性高IgM症候群について

B細胞がクラススイッチできない病気です。常染色体劣性遺伝です。原因遺伝子としてはAIDがほとんどですが、UNGによる場合も知られています。

特徵•症状

抗体産生不全による症状が見られます。症候としては、抗体(IgG、IgA)欠乏による易感染性です。すなわち、細菌感染の重症化がみられ、上気道、下気道感染、膿皮症、中耳炎、化膿性リンパ節炎、大腸菌性腸炎、敗血症などに繰り返しかかります。これは、親和性が高く、中和抗体,オプソニン抗体のほとんどが属する IgG や、局所免疫で重要な働きをしているIgAが欠如しているため、IgMだけでは代償できず、IgMが正常ないし高値であっても、感染防御に破綻をきたすためと考えられています。

AID欠損症では、IgMが非常に高値を取る事が特徴的です。また、扁桃肥大、リンパ節腫大も起きえます。

診断

採血して、AID, UNGの遺伝子診断を行います。

予防接種

生ワクチンは中和抗体の主体であるIgG産生が不良であるため、ワクチンに用いる弱毒ウイルスが排除できずに持続感染し、ワクチン株が持続感染することにより毒性を獲

得する可能性があるため、ポリオ、ロタウイルスなどの経口生ワクチンも含め、接種を受けてはいけません。ただし、T細胞免疫は保たれているので、たとえ接種してしまっていても、多くの場合はT細胞免疫でワクチン株のウイルスを排除出来ると考えられます。副反応が心配な場合は、主治医に相談して下さい。

不活化ワクチン(Hib, 小児用および成人用肺炎球菌、3種混合(ジフテリア、百日咳、破傷風)、2種混合(ジフテリア、破傷風)、日本脳炎、インフルエンザ、A型肝炎、B型肝炎、ヒトパピローマウイルスワクチンなど)は接種しても副反応が強くなることはありませんが、特異抗体上昇が得られるかどうか確実でないので、接種する意義は低いと考えられます。ただし、特異的なIgM抗体や、軽症例では特異的IgGを誘導できる可能性はあります。主治医の先生とよく相談して下さい。

予防接種の代わりにガンマグロブリン定期補充で、麻疹、風疹、水ぼうそう、肺炎球菌、Hibなどに対する中和抗体を補充し、感染予防を行います。B型肝炎、破傷風、水ぼうそうなどに対して特に抗体価が高いガンマグロブリン製剤も発売されています。

治療法

液性免疫の異常が主体で、細胞性免疫の異常は通常は伴わないので、XLAと同様の治療を行います。静注用ガンマグロブリンを3-4週に一回、トラフレベル(最低値)を少なくとも500mg/dl、可能ならば1,000 mg/dlを保つように定期的に投与します。感染予防にST合剤(バクタ)の予防内服、マクロライド系抗生剤の少量長期療法を行う場合もあります。

肺炎を繰り返し、気管支拡張症になった場合には、喀痰の排出のためにフラッターという器具を使うことがあります。血痰を誘発することがあるので使用には主治医の先生から十分説明を聞いて下さい。気管支拡張症で血痰が出る場合は、主治医の先生に必ず相談して下さい。

X連鎖高IgM症候群について

X連鎖高IgM症候群は、CD40 ligand (CD154)欠損症のことです。原因遺伝子である CD40 ligandがX染色体上にあるため、X連鎖と呼び、伴性劣性遺伝の先天性免疫不全症です。伴性劣性遺伝では、男性しか発症しません、女性は保因者であることがありますが、通常は発症しません。抗体のクラススイッチの異常に加え、T細胞機能不全(細胞性免疫不全)が伴います。

特徴•症状

低ガンマグロブリン血症の症状

低ガンマグロブリン血症による症状は、全てのタイプの高IgM症候群で見られます。症候としては、抗体(IgG、IgA)欠乏による易感染性です。化膿菌感染の重症化があり、上気道、下気道感染、膿皮症、中耳炎、化膿性リンパ節炎、大腸菌性腸炎、敗血症などに反復罹患します。これは、中和抗体やオプソニン抗体として働く病原体への親和性の高いIgGが低いためであり、また、局所免疫で重要な働きをしているIgAが欠如していることも影響しています。なお、X連鎖高IgM症候群では、血清IgMが高値を取らない場合

もあるので注意が必要です。IgMは反復感染の結果起きる上昇であり、感染を繰り返していない場合や、ガンマグロブリン製剤を定期的に補充して抗体産生不全による感染症がコントロールされている場合はIgMが上昇しない場合がありますので、診断の時に間違えないように注意が必要です。

T細胞機能不全の症状

ニューモシスティス肺炎、クリプトスポリジウムによる重症下痢、真菌感染、ウイルス感染、結核感染などの易感染性があります。

好中球減少症

好中球減少を伴うことが約50%程度で見られます。肺炎、中耳炎を繰り返したり、ひ どい口内炎を繰り返すこともあります。

診断

T細胞を活性化して、CD40 ligandが発現するか検査します。血液検査で可能です。数mlを採血して、専門の施設でリンパ球に分離して、刺激を加えてCD40 ligandの発現をフローサイトメーターという機械で調べることができます。また、CD40 ligand遺伝子解析も血液検査で行うことができます。

予防接種

細胞性免疫不全があるため、生ワクチンは、MR(麻疹、風疹)、水痘(水ぼうそう)、流行性耳下腺炎(おたふくかぜ)、BCG、経口ポリオ、ロタウイルスワクチンを含め、全て接種しません。不活化ワクチン(Hib, 小児用および成人用肺炎球菌、3種混合(ジフテリア、百日咳、破傷風)、2種混合(ジフテリア、破傷風)、日本脳炎、インフルエンザ、A型肝炎、B型肝炎、ヒトパピローマウイルスワクチン、不活化ポリオワクチンなど)は接種しても副反応が強くなることはありませんが、効果が得られるかどうか確実でないので、接種する意義は低いと考えられます。主治医の先生とよく相談して下さい。

予防接種の代わりにガンマグロブリン定期補充で、麻疹、風疹、水ぼうそう、肺炎球菌、Hibなどに対する中和抗体を補充し、感染予防を行います。B型肝炎、破傷風、水ぼうそうなどに対して特に抗体価が高いガンマグロブリン製剤も発売されています。

治療

感染予防

ST合剤(バクタ)を予防内服します。ニューモシスティス肺炎の予防のために必ず内服して下さい。肝障害、好中球減少、皮疹が出ることがありますが、定期的な診察と血液検査を行ってもらい、たとえ副反応が出ても量を減らすことで内服が続けられることもあります。また代替薬もあります。

真菌(カビ)に対しても抵抗力が低下していますので、工事現場などカビの多い場所には近づかない、マスクをするなどの感染予防が必要です。カビに対する抗真菌剤の予防内服を行うこともあります。

クリプトスポリジウムという寄生虫に感染すると、持続感染により重症で難治の下痢が続きます。生水やペットなどから感染するので、煮沸した水を飲む様にして下さい。またペットや動物との接触には、手を良く洗う、口を付けないなどの注意をして下さい。プールの水や温泉の湯は汚染されている可能性があるので、飲用しないで下さい。またペットボトルの水については、クリプトスポリジウムを除去できるフィルターを通していれば、飲用しても大丈夫です。

メーカーによってはフィルターを通していない可能性があるので、メーカーに問い合わせて下さい。

ウイルス感染は細胞性免疫が低下しているため重症化しやすいので、人混みを避ける、手洗い、うがい、マスクをするなど、一般的な感染予防を行います。特に麻疹、水痘は重症化しやすいので感染予防が重要です。麻疹や水痘などの病気にかかった人と接触した場合は、ガンマグロブリン投与により発症予防する場合もありますので、主治医に相談して下さい。抗ウイルス薬の

ガンマグロブリン定期補充

予防内服を行うこともあります。

静注用ガンマグロブリンを3-4週に一回、トラフレベル(最低値)を少なくとも500 mg/dl、可能ならば1,000mg/dlを保つように投与する。

G-CSF投与

好中球減少がある場合は、好中球が最低で500-1,000 /μlを維持するように定期的にG-CSFという注射薬を皮下注射します。在宅での自己注射も認められています。週2回から場合によっては毎日皮下注射する必要がある場合もあります。

造血幹細胞移植

長期予後が不良であり、造血幹細胞移植(骨髄移植、臍帯血移植、末梢血幹細胞移植)の適応です。造血幹細胞移植により根治することが出来ます。一見元気にみえても、感染を繰り返し、その結果、慢性肺疾患、肝硬変などの臓器障害を起こすため、造血幹細胞移植を受ける必要があります。ニューモシスティス肺炎での乳幼児期の死亡や、持続感染を抱えての造血幹細胞移植では様々な問題が生じることから、可能ならば感染症に罹患する前の移植や、できるだけ感染症をコントロールした状態での移植をお勧めします。

第9章 選択的IgA欠損症

はじめに

免疫は白血球の一つ、リンパ球が作るタンパク質であるガンマグロブリン(免疫グロブリン)により担われています。ガンマグロブリンは、IgM, IgG, IgA, IgD, IgEの5種類があります。ガンマグロブリンを作ることができない場合を、抗体産生不全といいます。IgMは病原体に対して最初に作られるガンマグロブリンです。IgGは血液中で最も多く、感染防御の主役です。IgAは、のど、鼻、気管支、肺、消化管に分泌されており、粘膜の感染防御に重要です。このうち、IgAの産生が低下するものをIgA欠損症とよびます。IgAには、IgA1とIgA2の二つのサブクラスとよばれる種類があります。IgGにはIgG1, IgG2, IgG3, IgG4,の4つのサブクラスがあります。それぞれのサブクラスは少しずつ他と形がかわっていることで、たくさんの働きを有することができるようになっています。IgA欠損症は、原発性免疫不全症の中でも、最も、頻度の多いものです。約2000人に一人が、IgA欠損症といわれています。IgA欠損症は、IgAのみが欠損する場合と、IgAに加えてIgG2, IgG4といったサブクラスの欠損を伴う場合があります。

IgA欠損症の原因

IgA欠損症の多くは、その原因がわかっていません。一部のIgA欠損症では、IgAの遺伝子が欠損しています。その場合、同時にIgG2やIgG4の遺伝子も欠損していることがあり、これが、IgA欠損にIgGサブクラス欠損が合併しやすい理由の一つです。また、18番染色体の異常がある場合に、IgA欠損が合併します。他にもB細胞の分化に関係するTACIとよばれる遺伝子の異常が原因として報告されています。理由はよくわかっていませんが、てんかんの薬によりIgA欠損が発症することが知られています。以上のように、一口にIgA欠損症といってもその原因は、さまざまです。

IgA欠損症の症状

IgAは、粘膜の免疫に重要な役割をしていますので、IgAがないと、副鼻腔炎(蓄膿症)、気管支炎、肺炎、胃腸の感染などを繰り返します。クローン病や、気管支喘息、鼻炎の合併も報告されています。IgA欠損の原因は、さまざまであると言いましたが、IgAが全くなくても、感染にかかりすいといった症状を示さない人たちもいます。

最初は、IgA欠損症だったのが、次第にIgA以外にIgMやIgGの低下をきたし、Common variable immunodeficiency (CVID)とよばれる免疫不全症に変化することがあります。

IgA欠損症の合併症

高率に自己免疫疾患(関節リウマチ、甲状腺疾患)が合併することが知られています。胃がん、悪性リンパ腫などの癌腫の合併も報告されています。

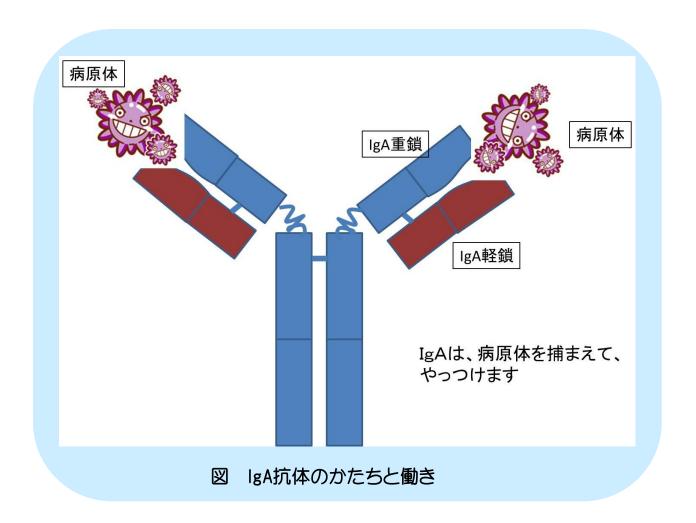
治療

細菌感染がおきた場合は、十分量の抗生剤を投与します。感染の予防のために抗生剤の内服をする場合もあります。

ガンマグロブリンの補充は基本的には行いません。その理由は、ガンマグロブリン製剤には、IgAがほとんど含まれておらず、また、IgA欠損の患者さんは、抗IgA抗体を有している場合があり、ガンマグロブリンを投与すると製剤中にわずかに含まれているIgAに対して反応し、アナフィラキシーをおこす危険性があるからです。同じ理由で、輸血が必要な場合は、抗IgA抗体の有無を調べてから行うようにします。

予防接種

IgA欠損症だからといって予防接種を控える必要はないと考えられます。ただ、ワクチンがつきにくいといったことも報告されていますので、主治医の先生とよく御相談ください。



第10章 Chediak-Higashi症候群

どんな病気ですか?

チェデイアック-東症候群は、細菌感染に際して細菌を貪食する好中球に機能異常があり、貪食した後に細菌を溶解する機能が生まれつき欠けている病気です。したがって、細胞内での病原体処理に不全が生じて、種々の感染症を繰り返す起こすことになります(易感染性)。その原因は、細胞内の蛋白輸送を調節する遺伝子の変異により引き起こされることから、その他の細胞、例えば皮膚のメラニン形成細胞や神経のシュワン細胞、赤血球や血小板にも蛋白輸送に障害が生じ、そのために易感染性の他に汎血球減少症、血小板の機能低下による出血、メラニン細胞の色素顆粒異常による白斑や白髪、光線過敏症、神経学的変化などが引き起こされます。

病気の経過中に約85%の患者さんが、突然、病状悪化することが知られています。 「急性転化」と呼ばれており、ウイルス関連血球貪食症候群や遺伝性リンパ球増殖性組 織球症などと同様の病態です。現在では治療法もほぼ確立しています。

どれくらいの患者さんがいますか?

チェデイアック-東症候群は原発性免疫不全症のひとつに分類される病気で、きわめて稀な病気です。原発性免疫不全症には約200種類の病気のタイプがあり、そのうち免疫調整障害に分類されます。2004年から2008年までの4年間にヨーロッパ39か国で集計された7,430名の原発性免疫不全症のうち、チェデイアック-東症候群と診断された例は15例(0.20%)でした。ただし、軽症例が存在することも判ってきており、診断されないで過ごしている人も少なくないと考えられています。

原因はなんですか?遺伝しますか?

チェデイアック-東症候群の原因は、LYST(ライソソーム移送調節蛋白)遺伝子の変異によるものです。この遺伝子は常染色体劣性遺伝子で、両親ともにこの遺伝子を片方の染色体にもっていると、生まれる子どもの25%は発症し、50%はキャリアとなり、25%はまったく問題がありません。

伝染する病気ですか?

病気そのものは、伝染はしません。しかし、繰り返し細菌感染症に罹患することから、 伝染する感染症への対処を心がけねばなりません。

主な症状にはどんなものがありますか?

チェヂアック-東症候群の臨床症状は、眼球の色素脱失と子どもであるのに頭髪が

白色~つやのある銀色になり(眼球皮膚白子症)、感染症を繰り返し、血小板にも病変が及んで出血傾向を生じることにあります。そして約85%は急性転化を起こして突然高熱が続き、肝脾腫、漿膜炎などとともに、血球減少症、凝固線溶系の異常活性化、組織傷害、播種性血管内凝固症候群、多臓器不全を起こし、予後不良となる場合も少なくありません。骨髄では多くの血球貪食像が観察されます。

感染症は乳児期から始まり、重症化することが多いといわれています。細菌感染症がもっとも多く、とくに溶連菌とブドウ球菌感染をしばしば認めますが、ウイルス感染や真菌感染の場合もあります。感染部位としては、皮膚と気道感染がもっとも多く、歯周炎は本症に特徴的な感染症です。出血傾向は軽症のことが多く、治療を要することはすくないようです。

神経症状は、骨髄移植で他の症状が改善しても思春期までには出現してくる症状です。症状は認知能力の低下、平衡感覚の異常、麻痺、振戦、深部腱反射の低下などがあります。

診断はどのようにされるのですか?

小さい頃から感染症を繰り返し、頭髪は白髪かややグレーで、眼球の色素脱失、出血傾向、神経症状の進行、"急性転化"の既往などの臨床所見に、血液の検査で白血球中に巨大顆粒を認めると本症の可能性が考えられます。ついで、遺伝子診断を行い、 LYST遺伝子の変異を検出すれば診断は確定します。

どんな治療がありますか?

免疫機構と血液学的な改善のためには骨髄移植が必要です。ただし、急性転化の状態に至る以前に行うべきでしょう。目を紫外線から守るためにサングラスの装着は必要です。神経学的な変化は、年齢が進むにつれて起こるので早い段階からリハビリテーションを受けることが勧められます。

骨髄移植の前には、予防的な抗生物質の投与は効果がないとする報告がある一方で、一般的にはマクロライド系抗生物質の少量内服が行われています。ワクチン接種は安全に行われています。ワクチンで予防できる感染症はできるだけワクチン接種を行うべきでしょう。事故などで出血を起こした場合には、血小板輸注が必要な場合があります。光線過敏症に対しては、メラニン色素の沈着低下の程度により異なりますが、皮膚がんを予防する見地からすべての患者さんは紫外線をブロックするためにサンスクリーン剤(日焼け止めクリームや乳液など)を常時用いることが勧められています。

予後はどうなるのでしょうか?

急性転化を経験しないうちに骨髄移植がうまくいった場合には、予後は良いといえるでしょう。神経障害のコントロールとリハビリテーションを積極的に進めることになります。

第11章 家族性血球貪食症候群(FHL)

血球貪食症候群とは?

血球貪食症候群とは、血球(白血球、赤血球、血小板のこと)を貪食する白血球がみられることから名付けられた症候群で、血球貪食性リンパ組織球症とも呼ばれます。本来なら体を守るべき免疫担当細胞である白血球が、何らかの原因により暴走し、サイトカインの嵐と呼ばれる過剰な免疫応答を引き起こす結果、発症すると考えられています。症状としては、高熱、肝臓や脾臓の腫大、血球の減少、肝機能の障害、血を固める凝固系の異常など、全身にわたる症状がみられます。血球貪食症候群は、様々な原因により起こりますが、遺伝的素因による原発性と、感染症・悪性腫瘍や膠原病に続発する二次性の2つに分類されます。原発性の血球貪食症候群には、家族性血球貪食症候群(FHL)と一部の原発性免疫不全症(生まれつき免疫系に異常のある病気)が含まれます。

家族性血球貪食症候群(FHL)とは?

FHLは、原発性の血球貪食症候群の代表です。その原因は、細胞傷害性T細胞やナチュラルキラー細胞という白血球が司る「細胞傷害活性」の生まれつきの異常に関連していることが明らかにされています。細胞傷害活性は、体内からウイルス感染に伴って活性化されたT細胞やNK細胞などを取り除くのに必要不可欠ですので、FHLでは、除去されるべき有害な細胞が除去されないことになります。その結果、白血球の異常活性化、サイトカインの過剰分泌が引き起こされ、血球貪食症候群を発症すると考えられています。

FHLは、細胞傷害活性が低下する原因の違い(= 責任遺伝子の違い)により、さらに FHL1~FHL5まで細かく分類されています(表1)。また、まだ原因のよくわかっていない FHLも存在します。

表1. 家族性血球貪食症候群の分類

疾患	責任遺伝子	蛋白	機能	
FHL1	不明	不明	不明	
FHL2	PRF1	Perforin	標的細胞膜の孔形成	
FHL3	UNC13D	Munc-13-4	顆粒のプライミング	
FHL4	STX11	Syntaxin11	顆粒の融合	
FHL5	STXBP2	Munc18-2	顆粒の融合	?



FHLは、いずれの病型も発症するまでは無症状であり、ウイルス感染などを契機として血球貪食症候群として発症します。けいれんなどの中枢神経症状をしばしば示すことが特徴です。発症は、1歳までに70~80%、3歳までにほぼ全例とされますが、年長児や成人で発症する場合も報告されています。

診断について

急性期に対する治療を行いながら、診断を進めていきます。ただし、臨床症状や一般検査から原発性の血球貪食症候群と二次性の血球貪食症候群を区別することは困難で、特殊な検査を組み合せる必要があります。専門的な施設へコンサルトし、最終的には遺伝子解析を行い、確定診断を行います。血球貪食症候群の原因は多岐にわたること、特殊な検査が必要なこと、非典型的な例が存在することから、FHLの診断は必ずしも容易ではありません。

治療について

血球貪食症候群の急性期の治療では、過剰な免疫応答を抑えることが重要で、誘因となっている感染症などの治療、適切な全身のケアも必要です。実際には、HLH-2004などの治療プロトコールを参考に、ステロイド、免疫抑制剤、抗がん剤などによる治療が行われます。FHLと診断されれば、先天的な欠陥を根本的に治療するために造血幹移植が必要となります。

第12章 重症先天性好中球減少症

はじめに

重症先天性好中球減少症は慢性好中球減少、特に末梢血好中球絶対数(白血球数に好中球パーセントをかけ算した数)が200/μl未満。骨髄検査で前骨髄球まではあるが骨髄球から成熟好中球が著明に減少し、生まれて1~6か月くらいから感染症を繰り返すことを特徴とした先天性の病気です。この病気は重症の感染症を繰り返すことから、乳幼児期に死亡することが多かったのですが、1990年代にG-CSFが開発され、この病気で好中球を増やすことがわかってから、多くの患者さんがG-CSFの治療で感染を予防することが出来るようになり、普通の生活をおくることが可能となっています。

原因

この病気の原因は長い間不明でしたが、1999年に好中球エラスターゼ遺伝子の変異がこの病気の原因のひとつであることがわかり、本邦では約75%の患者さんで、この遺伝子の変異がみつかります。約10%にHAX1遺伝子の変異がわかっています。HAX1変異では好中球エラスターゼの変異とは異なり、発達障害や神経系の病気を同時に持つことが多いことがわかっています。その他10-15%の患者さんでは原因がわかっていません。日本における重症先天性好中球減少症の患者さんは60-70例くらいかと推測されます。年間数例の新しい患者さんがみつかっています。

症状

症状の特徴は好中球数が少ないことによる感染症ですので、発熱,扁桃の腫れ,咳(肺炎),皮膚の化膿(とびひ),肛門周囲の化膿を繰り返したり,治りにくかったりします。このような症状で受診されますと多くの病院、医院では血液検査をされますので、好中球が少ないことに気づかれます。1回の検査では好中球減少と断定はできませんが、3~4回検査を繰り返すと好中球減少が明らかとなります。この病気が疑われた場合には専門の医療機関で血液検査や骨髄検査を受けることにより、ほぼ診断が可能です。その後原因となる遺伝子検査を専門の施設で行うことになるでしょう。

診断

重症先天性好中球減少症の診断がなされたら、現在おこっている感染症の治療と、その後の感染予防が重要です。感染症の予防としてST合剤(0.1 g/Kg)の内服とイソジン含嗽による口腔内ケアが必要です。時に真菌感染予防に抗真菌薬の投与が必要になります。多くの症例で、口内炎を繰り返したり、歯肉の腫脹や発赤がみられます。歯肉が厚く、赤くなり、歯みがきの際に出血するような症状は慢性歯肉炎です。慢性歯肉炎(歯周病)については小児歯科の先生と協力した口腔ケアによる治療、予防が大事ですので、口の中の変化に対しての観察を十分にする必要があります。慢性歯肉炎が悪化

すると、永久歯がうまく維持できなくなります(ぐらぐらしたり抜ける)ので、注意が必要です。

感染症にかかると好中球が少ないので、普通のお子さんと同じようには治りません。入院での抗生剤投与を中心とした治療が必要となる場合が多くなります。感染症にかかった時にはなるべく早い時期に受診し、適切な治療を受けられることが最も重要です。一般的には抗生剤の点滴で治療が開始されますが、これでよくならない場合には好中球を増やす目的でG-CSFが使用されます。静脈注射か皮下注射です。G-CSFを使うと約95%の患者さんでは好中球が増えてきますが、すぐに増える場合から、増えるまでに1-2週間以上かかる場合まで、患者さんでまちまちです。また効果がでるまでのG-CSFの量にも個人差があります。しかし、一部の患者さん(5%くらい)ではG-CSFで全く好中球が増えません。この場合には抗生剤で感染症を治癒させることが必要となりますので、感染が長引くこととなります。

予防

感染症の予防を目的としてG-CSFを定期的(持続的)に使用することもあります。G-CSFをどれくらいの量で、どれくらい投与するかは好中球数の増え方をみながら決めることになります。多くは1回に体重1 Kgあたり3-10 mgで、週に3-5日の投与が必要となります。好中球数を最低でも500/μl以上に保つように調整されれば、普通のお子さんと同じように考えて良いでしょう。日本におけるG-CSFの治療は、①G-CSFを定期的に使用されている患者さんが約60%、②感染症を起こしたときだけに使用される場合が20%、③全く使用されていない患者さんが約20%の比率です。①から③までのG-CSF治療についての選択は非常に難しいですが、感染症の頻度や患者さんの00Lを考慮した選択が必要でしょう。一般的に、G-CSFの投与が行われないか効果が認められない場合には、約10-15%の患者さんが重症感染症(敗血症)で亡くなられています。患者さんの長期予後、00Lを保つためにはG-CSFの定期投与を行い、感染症の頻度を減らすこと、慢性歯肉炎などの慢性感染症による00Lの低下を避けるほうが良いでしょう。

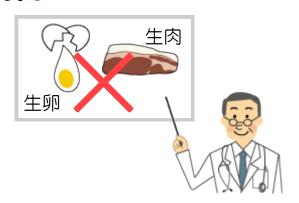
しかし、G-CSFの定期投与により感染症の頻度と感染症による死亡は激減しますが、長期の使用は他の血液の病気(急性骨髄性白血病や骨髄異形成症候群)をおこすことが明らかとなってきました。約10年間投与を続けると1回に8 mg/Kg以上を使った例では40%の患者さんが白血病になることが報告されています。8 mg/Kg 以下ですと約10%ですので、いずれにしましても10%以上の患者さんにその可能性があると考えられます。従って、G-CSFの定期的投与をはじめた場合には骨髄検査を年に1回は行い、注意深い観察が必要です。

治療

重症先天性好中球減少症を完全に治すには造血幹細胞移植を行います。造血細胞としては骨髄,臍帯血,末梢血が利用されますが、骨髄が一般的です。患者さんとヒト白血球抗原(HLA)が一致するきょうだいや家族がいらっしゃればドナー候補の一番手です。

それ以外は骨髄バンクや臍帯血バンクで非血縁のドナーを探すことになりますが、約90%の患者さんにはバンクからドナーが見つかると思います。造血幹細胞移植の前処置、移植の時期などはまだ確立されたものはありません。日本では約20例の造血幹細胞移植が行われていますが、移植に伴った合併症や生着不全が数例は認められています。前処置としては少しでも副作用の少ない骨髄非破壊的前処置が望ましいのですが、その場合には生着不全が見られることがあります。急性骨髄性白血病や骨髄異形成症候群に進展してからの移植の成績は悪く、造血幹細胞移植を安全に行うには急性骨髄性白血病や骨髄異形成症候群に進展する前で、重症感染症による臓器障害を認めない時期が良いでしょう。G-CSFを定期的に使用するようになった場合には造血幹細胞移植をどの時期に行うかを考えておく必要があるでしょう。患者さんおひとりおひとりで感染症の頻度や経過が異なりますので、G-CSFの使用、造血幹細胞移植をどの時期にどのように行うかは非常に難しい判断です。主治医の先生や専門の先生とよく相談されることをおすすめします。

日常生活では、外出からの帰宅時に手洗い、うがいが重要です。最近は手洗いのあとにアルコールを含んだゲルで消毒、乾燥させることが勧められます。湿ったタオル等は使用しない方が良いでしょう。毎日の入浴と肛門周囲や陰部の清潔は大切です。食事は基本的には生肉、生卵は禁止した方が良いでしょう。



予防接種

予防接種は基本的にはすべて可能です。特にはしか、水ぼうそう、おたふくかぜ、風疹、インフルエンザなどのウイルス感染は重症化しませんが、予防しておくことが重要です。多くの場合で、この病気が診断される時期にはBCGの接種が終わっています。時にBCG接種部位が膿んだりすることがありますが、的確な治療がなされれば問題ないでしょう。

第13章 慢性肉芽腫症

はじめに

慢性肉芽腫症は乳児期に始まる反復性の細菌・真菌感染症および感染巣の肉芽腫形成により特徴づけられる。臨床症状、数世代にわたる詳しい家族歴の聴取と、細菌や真菌をとりこむ食細胞での活性酸素(02⁻¹)産生能の欠損で診断されます。現在日本に280名以上の患者が登録されております。将来の出生前診断や遺伝子治療に備えるために遺伝子解析を行うこともあります。

現在の慢性肉芽腫症患者さん達の臨床的な問題は、細菌感染症については、ある程度ST合剤やインターフェロン-γ(IFN-γ)の予防投薬で対処できていますが、抗生物質耐性菌が増加しており、外来だけでの治療が十分でなく、長期の入院を要することが多くなっています。一方、真菌感染症については種々の抗真菌剤の開発がすすみ、臨床の場でも利用可能となったため、腎障害を起こさないように予防や治療ができる様になってきています。一方で過剰炎症症候群として、肉芽腫形成も臨床像の1つと考えられますが、慢性腸炎(CGD colitis)の存在が明らかになってきており、その診断と治療法が問題となっています。

病態

活性酸素は細胞膜に存在するNADPHオキシダーゼという酵素により産生され、殺菌に使われます(図1)。活性酸素としてはスーパーオキシド(0_2 -)や過酸化水素(H_2O_2 :消毒に使うオキシドール)、次亜塩素酸(HOCI-;お風呂掃除にカビキラー)などがよく知られています。

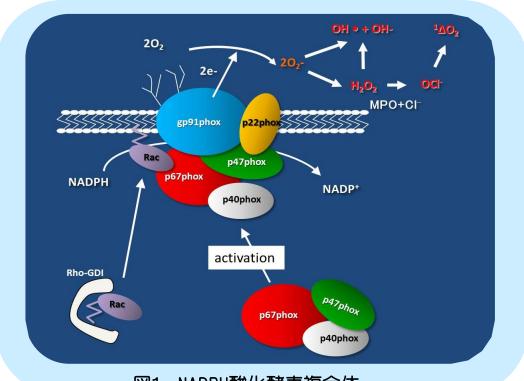


図1 NADPH酸化酵素複合体

少し詳しくなりますが、この酵素(NADPHオキシダーゼ)は膜蛋白であるチトクローム b558(gp91-phoxとp22-phoxからなる)と4つの細胞質蛋白(p47-, p67-、p40-phoxとRac p21) から構成されています。gp91-phox蛋白はX染色体上にコードされており、X連鎖劣性遺伝形式を示します。他の因子は常染色体劣性遺伝形式を示します(図1)。細胞質因子は膜蛋白質であるチトクロームb558の活性を調節しており、刺激が伝達された時のみ、盛んに活性酸素を産生する仕組みになっています。その他細胞内ではp40-phoxは食胞内で活性亢進に関わっています。

統計

これまでの慢性肉芽腫症の統計ですが、2010年11月現在204家系285名の慢性肉芽腫症患者さんが登録されています(表1)。22万出生人口当たり1名の発生していることになります。平均余命は25-30歳で、日本全体では発生頻度に偏りは認められません。型別分類が出来ている患者さんは表2のとおりです。

表1 病型分類

欠損蛋白	遺伝子	遺伝子座	患者数	割合
gp91 ^{phox}	СҮВВ	Xp21	166	80.2%
p22 ^{phox}	CYBA	16q24	16	7.7%
p47 ^{phox}	NCF1	7q11	11	5.3%
p67 ^{phox}	NCF2	1q25	14	6.8%
p40 ^{phox}	NCF4	22q13	0	0.0%
不明			78	
合計			285	

(宮崎大学小児科把握分, 2010年11月1日現在)

表2 世界のgp91phox欠損患者の遺伝子変異

	家系	変異
欠失変異	281(22.2%)	242(35.6%)
挿入変異	89(7.0%)	54(7.9%)
欠失·挿入	19(1.5%)	19(2.8%)
スプライス変異	247(19.5%)	120(17.6)
ミスセンス変異	246(19.4%)	145(21.3%)
ナンセンス変異	377(29.4%)	96(14.1%)
プロモーター変異	8(0.6%)	5(0.7%)
合計	1267 D. Roos et al. / Blood C	681 ells, Molecules, and Diseases 45 (20)

遺伝子解析

gp91-phoxについては遺伝子解析も進み、世界の症例が解析され、1415患者1267家 系変異が集計され、1エクソンを超える欠失症例をのぞくと681変異が見つかり、うち 498(73%)がユニークな変異でした。変異の内訳は表2のようでした。

家族および患者さんの日常生活管理

CGDの患者さん達が安全な日常生活を送るためには、患者にとって最も重要なアスペルギルが生活の中でどこに多いかを知り、それを避ける知識が必要だと考え、2003年食細胞機能異常症研究会によって「日常生活の手引き」を発刊することになりました。ここでは、アスペルギルスだけでなく、ちょっと知っておいておけば、それほど神経質にならずに感染もするなく生活できるよう、工夫したつもりです。ホームページ(http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/pediatrics/miyazaki_ped/index.html)を参照いただけたら幸いです。その他、CGD生活日記(主治医との連絡簿:毎日の体温や調子をまとめたもの)などを書いてもらい日常生活管理に役立てておられるところもあります。

治療法

- [1] 普段の注意としては、感染源から身を守るように努め、ワクチンは早く完了させましょう。しかし、BCG接種は禁忌です。
- [2] ST合剤(バクタ)の予防投与、IFN- γ の予防的治療が行われ、予後に貢献しています。今回のアンケート結果ですが、206名に郵送して71名の患者さんから回答いただきました(回収率34.5%)。それによりますと、ST合剤内服者が62名(93.9%)、IFN- γ 使用者が26名(40%)でした。
- [3] 抗真菌薬(イトラコナゾール(ITCZ))の予防投与が39名の比較対照試験により、真菌感染予防に有効であることが報告されています。
- [4] 急性感染時の治療には抗生物質の投与、顆粒球輸血、抗真菌剤による内科的治療で病勢を押さえることが優先されます。外科的切除が必要な場合もありますが傷が治りにくいので慎重に考える必要があります。
- [5] 造血幹細胞移植が、日本では1992年から年々増加し2006年末までに32例のCGD 患者34に実施されていますが、そのうちで死亡者7名が報告されています。骨髄移植例のうちCY+Flu前処置では死亡例は有りませんでした。今後前処置だけではなく、ドナーとのマッチング、合併症の有無との関係などさらに詳しい解析がされると思います。この間骨髄移植以外で死亡された方は我々が知る範囲では9例でした。最近骨髄

移植の適応や方法も進歩し、より安全に慢性肉芽腫症の骨髄移植が可能になってきています。

[6] 遺伝子治療については、骨髄移植自身による危険性と移植出来ずに亡くなられた症例が実際おられることから、より一時的な軽快を得ようとする試みも、現時点では選択肢の一つとして重要な方法ではないかと考えています。欧米で遺伝子治療が95年から2000年に行われたが、まだ研究段階でした。しかし、2001年から4年にかけて、英国のInstitute of Child HealthのA.Thrasherらや、ドイツ・フランクフルト大学の0tt博士らはGrez博士の作製したSF7gp91phoxを用いてブズルファン前処置を加えた遺伝子治療を開始し、数年間の活性改善を得ています。ただMDS/Evi1を含むクローンや染色体検査でモノソミー7を認めたため、一時再考されていましたが、再び新しいレンチウイルスベクターを用いた試みが計画されています。

現在日本では、これらの一連の遺伝子治療治験から現在の前処置の程度や造血幹細胞採取法では一過性の活性上昇は得られそうであることから、骨髄移植に耐えられない様な症例について、現在行われている遺伝子治療が緊急時の治療として適応になると考えており、成育医療センターでHLAが一致するドナーが見つからない症例を対象に実施する予定になっています。

日常生活の手引き ホームページ

http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/pediatrics/miyazaki_ped/index.html

第14章 慢性皮膚粘膜カンジダ症(CMCC)

はじめに

慢性皮膚粘膜カンジダ症 (CMC)は病原体に対する抵抗力が弱くなる病気(免疫不全症)の中で、皮膚、爪や口の中の粘膜にカビの一種であるカンジダの感染を繰り返す病気で、いくつかの種類があることがわかってきています。詳しい事は、主治医を通して免疫不全症を専門にしている小児科医に相談して下さい。

CMCの原因

CMCはヒトが生まれながらに持っている遺伝子(体の設計図のようなもの)の特定の ところが健康な人と違っていて、そのために病気になると考えられています。これまで CMCがどうしておこるのか(どこが違っているのか)ほとんどわかっていませんでした。 この10年の間にどのように体がカビの感染を防ぐのかが徐々にわかってきて、その事 を基にしてどうしてCMCがおこるのかが少しずつわかってきました。体がカビの感染を 防ぐしくみには、まず①体がカビをみつけて、②カビを食べて殺す細胞(食細胞)をそ の場所に集める働きをする細胞(その細胞の主なものがTh17細胞と呼ばれるリンパ球 だとわかってきました)が増え、③Th17細胞が食細胞を集めてその働きを強める化学 物質(サイトカイン)を出し、④最後に食細胞がカビを食べて殺すという順番が考えら れています。しかしなぜ粘膜のみに、しかもカンジダだけに感染が多いのかは詳しく分 かっていません。カンジダは、ヒトの粘膜に共生しているのが普通であり、カビに対する 抵抗力が弱くなると、バランスが崩れて粘膜のカンジダが増えてしまうのかもしれま せん。実際、上に書いたしくみの①、②、③が正しく働かない患者さんがそれぞれ見つ かりました。しかし同じような症状のあるCMC患者さんを調べても、ごく一部にしか同じ 異常はみつかりませんでした。2011年6月にSTAT1という遺伝子に異常のあるCMC患者 さんが多数報告され、この中には家族内でCMCを発症していない患者さんや甲状腺機 能が低下している患者さんが含まれています。今までどの遺伝子に原因があるのか はっきりしていなかったCMC患者さんにも同様の遺伝子に異常がある可能性がありま す。なぜSTAT1に異常があるとCMCを発症するかについては、おそらく②が上手くいか ないためと考えられていますが、正確にはまだはっきり分かっていません。

症状

CMCの患者さんは皮膚、爪や口の粘膜にカビの一種であるカンジダの感染を繰り返します。普通の人の場合よりも治りにくい事が多い様です。カンジダ以外のカビの感染がおきたり、カンジダが全身に波及したりすることは、ふつうはありません。カンジダ感染は1歳までに始まることがほとんどですが、遅れて20歳代で症状が始まることもあります。感染が重いときには粘膜病変が口から食道を含む消化管にカンジダの感染症がひろがることもあり、胃食道逆流症や重症の下痢をおこすことがあります。また一部の

患者ではホルモンのバランスがくずれたり(副甲状腺・副腎・甲状腺の機能に異常)、糖尿病や脱毛症、永久歯のエナメル質が弱かったり、通常の爪が生えないといった他の病気を合併することがあります。また脳動脈瘤や扁平上皮癌で亡くなったCMC患者さんがいます。

治療

CMCの根本的な治療はありませんが、命に関わる事は極めて珍しいといわれています。カンジダの感染に対して抗真菌剤の軟膏塗布や必要に応じて抗真菌剤の内服が必要です。抗真菌剤であるイトラコナゾールを飲んで感染を予防することが有効といわれています。合併症を発症したときには、それぞれの合併症に対する治療も必要です。

ワクチン接種

特別な制限は不要で、健常児と同様の接種をうけてもかまいませんが、飲み薬との関係もありますので主治医の先生に相談して下さい。

予後

CMCはカンジダに対する抵抗力が弱くなる病気の一つですが、重い感染症になることは稀です。そのため、感染があった時にカンジダに対しての抗真菌剤をそのつど使う事で日常生活に支障はなく、また命に関わるような事は少ないと考えられていますが、脳動脈瘤や扁平上皮癌で亡くなったCMC患者さんがいた事も事実ですので注意が必要です。

おわりに

特にこの数年間で、CMCがおこるしくみが徐々にわかってきました。しかし、脳動脈瘤や扁平上皮癌で亡くなった患者さんが偶然なのか、またなぜ合併症がおこるのか、根本的な治療は本当に不要なのかなど、まだわかっていないことがあります。まだ、どの遺伝子に原因があるのか分からない患者さんも多くいると思われます。今後CMCがさらに詳しく研究され、わからない事がどんどんと解明されることが待たれています。





第15章 家族性地中海熱(FMF)

概要

月に1回ほどの発熱を繰り返し起こしている人はいませんか?発熱期間は数日以内で、発熱に伴って激しいお腹か胸の痛みがあります。発熱時には、お医者さんで血液検査をして炎症があるかどうか調べると、CRP(炎症マーカーです)が10以上と高値になり、驚かれます。発作がないときには、その値は正常化する、といった奇妙な疾患です。これは、炎症をコントロールする物質の異常によって発症する自己炎症疾患の中で代表的な、家族性地中海熱(Familial Mediterranean fever: FMFと英語の頭文字をとって略します)の典型的な症状です。また、最近では、家族性地中海熱の非典型例があることがわかり、この場合は、発熱が1週間くらい続き、関節の痛み、お腹の症状、などを伴います。

原理

免疫疾患の主な疾患として、免疫不全症、アレルギー、自己免疫疾患(膠原病)がありますが、自己炎症疾患は、炎症が持続したり反復する病気で、多種多様なものがあり、感染症、癌、自己免疫疾患などは除外されます。炎症を繰り返しますが、易感染性、発癌や自己免疫疾患などの頻度が高いわけではありません。この病気を起こす原因が、ある種の遺伝子異常であることがわかってきています。

特徵•症状

家族性地中海熱の発症年齢は5歳から20歳が多いですが、幼児期に徴候がみられることがあります。また、おとなで発症することがあります。全国には300人ほど存在すると推定しています。

症状は、突然高熱を認め、典型例では半日から3日間持続します。発熱期間が短いことが特徴ですが、発熱期間中は動けなくなり、ベットレストを余儀なくされます。また、腹痛は激痛で、胸の痛みは、串でさされたような痛みが特徴的です。胸痛や腹痛は、好中球が漿膜へ浸潤することでおこります(漿膜炎)。この膜は、胸、心膜、腹などの体腔の壁の内面、および肺、心臓、腸などに収納されている器官をおおっている薄い膜です。胸痛時には呼吸が浅くなり、全身倦怠感を生じるのが、典型例の特徴です。関節痛を伴うことがあります。

発熱は2-6週間間隔で、4週間毎が多いようです。なぜ周期性に発熱するのかは不明ですが、女性患者では約半数が生理時に一致します。腹痛と胸痛は同時に起こることは余りなく、どちらかの症状であることがほとんどです。腹痛は激痛で盲腸と誤診されやすく、背中の痛みを訴えることもあります。非典型例では、発熱が1週間くらい続き、随伴症状として、いろいろな部位の関節痛、腹痛(激痛ではない)や嘔吐などのお腹の症状、発疹などを伴います。

診断

症状でほぼ診断がつきます。検査では、腹部CT(画像診断)で腹膜の炎症がみられることがあります。検査所見では、IL-6(炎症に関わるサイトカイン)、CRP、血清アミロイドA(CRPの前駆物質)が著しい高値であることが多く、間歇期にこれらは劇的に陰性化します。CRPは10-20 mg/mlほどの高値になります。

家族性地中海熱の原因は、パイリンという分子の異常です。この分子は、好中球に発現しています。パイリンは、炎症反応を抑える働きを持っており、その遺伝子異常によって、抑制効果が低下していると考えられています。パイリンの遺伝子を調べることによって、確定診断が可能です。典型例では、この分子の端に変異があり、非典型例では分子の中央に変異があるといった特徴があります。

治療法

一般的にこのような炎症が主体の病気は、炎症をあらゆる面から抑える副腎皮質ホルモン薬が有効ですが、家族性地中海熱では、副腎皮質ステロイド薬に反応しない、効かないといった特徴があります。痛風に使用するコルヒチンが約90%でよく効きます。コルヒチンは成人で、0.5-1.0 mg/日、一日1回から2回の毎日の内服を行い、下痢、嘔吐、腹痛などの副作用が出現した場合は減量します。発作時のみの内服では効果がないため、毎日飲むことが必要です。アミロイドというものが蓄積するアミロイドーシスという病気を合併すると予後不良です。妊婦さんのコルヒチン内服は、影響がないとの報告がありますが、症状の程度や発作による胎児への影響なども考慮した総合的な判断が望まれます。

表1 家族性地中海熱の臨床的診断基準(Tel-Hashomer criteria)

Major criteria

- 1-4. 典型的発作
 - 1. 腹膜炎(非限局性)
 - 2. 胸膜炎(片側性),または心膜炎
 - 3. 单関節炎(股関節,膝関節,足関節)
 - 4. 発熱のみ(38℃以上)

Minor criteria

- 1-2. 不完全な発作は、下記の部位の1つ以上を含む
 - 1. 胸膜炎,または心膜炎
 - 2. 単関節炎(股関節,膝関節,足関節)
- 3. 労作後の下肢痛
- 4. コルヒチンの良好な反応性
- ※ major criteriaの1項目以上,または,minor criteriaの2項目以上で診断.
- ※ 典型的FMF発作は、38度以上の発熱を伴う発作が12時間-3日間続き、同じ型の発作を3回以上繰り返す不完全な発作とは、以下の1ないし2項目において典型的な発作とは異なる. 発熱が38度未満2.発作期間が6時間から1週間 3.腹痛発作の間に、腹膜炎所見がないか、限局性の腹膜炎 4.上記の関節以外に関節炎を認める

表2 家族性地中海熱の診断基準(典型例)(Tel-Hashomer criteriaを改変)

- 1. 12時間から3日間続く38度以上の発熱を3回以上繰り返す
- 2. 発熱時の随伴症状として、
 - a 非限局性の腹膜炎による腹痛
 - b 胸膜炎による胸背部痛
 - c 関節炎(股関節、膝関節、足即関節)
 - d 心膜炎
 - e 精巣漿膜炎
 - f 髄膜炎による頭痛
 - a~fのいずれかを伴う
- 3. 発熱時にCRPや血清アミロイドA(SAA)など炎症検査所見の著明な上昇を認めるが、 発作間歇期にはこれらは消失する
- 4. コルヒチンの予防内服によって発作が消失する

必須項目の1と、2から4項目のいずれかを1項目以上認める場合に診断



第16章 高IgD症候群

概要

高IgD症候群は、乳児期早期からに始まる周期性発熱症候群の1つです。現在までに原因遺伝子は判明しており、両親からの遺伝によって(多くの場合は両親ともに半分ずつ原因となる遺伝子変異を持ち、1/4の確率でその変異が両者とも子供に伝わった時に)ごく稀に生じる病気であることがわかっています。遺伝子変異の結果、メバロン酸キナーゼという酵素の欠乏がその病因とされています。

症状

高IgD症候群は、オランダなど欧州圏の症例が多数報告されていますが、日本においても2008年より数家系が順次診断報告されています。症状は乳児期早期より見られる原因不明の周期性発熱です。これらはワクチンや外傷、軽微な感冒などにより誘発されることが知られています。発熱発作に伴って皮疹や腹部症状(腹痛・嘔吐・下痢)、関節痛や関節炎、リンパ節腫脹、アフタ性口内炎などの症状が見られることがあります(患者さんによって併発症状は差があります)。

診断

一般的な血液検査では、発熱発作の時の炎症マーカーである白血球数やCRPは著しく高値となります。熱がない時でもCRPが陰性化しない例も多数です。診断のための検査は一般施設ですぐに施行可能なものはなく、検査会社で行える検査もありません。尿や血液を専門施設に送付することで検査が可能です。尿中のメバロン酸という脂質が高値になっていないかどうか、血液細胞のメバロン酸キナーゼという酵素活性が落ちていないか、などで検査をします。遺伝子が判明していますので、ご本人もしくはご家族の同意が頂ければ遺伝子検査も可能です。

治療法

本疾患でまだこれと決まった治療方針はありません。発熱時の副腎皮質ホルモンの短期間の投与は多くの症例で有効とされ、またメバロン酸キナーゼの近縁で作用する酵素を阻害する薬(スタチン)についても、常時内服することで一部の症例で効果が認められています。スタチンは成人などでコレステロールが高い時によく処方されるお薬で、まず考慮する治療となり得ます。また、炎症を起こすサイトカインという物質の働きを抑える治療も報告されるようになっており、代表的なものとしてアナキンラやエタネルセプトといったお薬が有効だった報告があります。海外においては、造血幹細胞移植が行われた報告も1例あります。

予防接種

本疾患は免疫不全症という病気の枠組みからは若干異なるので、予防接種で禁じられているものはありません。ただし、予防接種を受けることが発熱発作の引き金になることが多くありますので、それぞれの予防接種のメリット・デメリットを、特に月齢の小さい時期はよく考慮して行う必要があります。出来ればかかりつけの医院・病院での接種が望ましいと思われます。



第17章 クリオピリン関連周期性発熱症候群(CAPS)

クリオピリン関連周期性発熱症候群(CAPS)とはどんな病気ですか?

CAPSは新生児期、幼児期から周期的に発熱や皮疹などを繰り返す慢性炎症性疾患の1つです。病気の発症時期や重症度により、家族性寒冷自己炎症症候群(FCAS)、マックル・ウェルズ症候群(MWS)、新生児期発症多臓器系炎症性疾患(NOMID)の3つの病気に分類します。NOMIDはCINCA症候群とも呼ばれています。

長い経過の中で発熱と発疹だけでなく、慢性髄膜炎による頭痛、聴覚障害、視力障害、また大腿骨などの末端部の骨が異常な発達を遂げ関節炎を起こし歩行困難となる患者さんもいます。長期間にわたる炎症により肝臓でつくられるアミロイドが腎臓、肝臓、消化器に蓄積し、アミロイドーシスを起こしてこれらの臓器に障害をもたらします。

なぜ炎症が持続するかについて医学的研究が急速に進歩し、現在では炎症を起こす分子に傷がついていることが判りました。しかもこの傷は、分子をつくる遺伝子に傷がついたために生じていることが判り、治療法の開発につながりました。

どれくらいの患者さんがいますか?

CAPSの患者さんは欧米では100万人に1名ほど、わが国では全国で約50名の患者さんがいます。最近は診断方法が発達したために、未診断の方々も診断されるようになってきましたので、数年のうちには100名ほどになると思われます。

原因はなんですか?遺伝しますか?

ヒトのからだの中では毎日約10億個の細胞がリニューアルを繰り返しています。古い細胞は自分から壊れていくのですが、この際に細胞内の蛋白、酵素、核酸などが周囲に散らばることになります。しかし、からだはこのような事態に対処できるようになっていて、直ちに細胞から放出された物質は処理されてしまいます。また、ヒトはつねに細菌やウイルスなどの病原体に晒されていますが、このような病原体を処理する機構も備えています。細胞が壊れて放出された蛋白や核酸を、またからだに侵入してきた病原体を、まずは認知する必要がありますが、その代表的なものがクリオピリンと呼ばれるものです。これは、からだの細胞の中でセンサーとして働き、病原体や細胞放出物を認知し、インターロイキン-1 β (IL-1 β)を放出し、炎症を起こして異物を撃退し、からだを守ろうとしています。CAPSの患者さんでは、このクリオピリン蛋白に異常があるために、つねにIL-1 β を放出することになってしまい、繰り返し発熱や発疹など炎症症状を呈することになるのです。本来はからだを守るはずのIL-1 β が、過剰につくられるためにつねに炎症状態が続き、そのことが病気を発症させているのです。CAPSの患者さんは、クリオピリン蛋白をつくる遺伝子を構成しているNLRP3(CIAS1)遺伝子に異常が生じていることが判りました。そこでCAPSの診断は最終的にはこの遺伝子の異常を検出す

ることで行われています。しかし、臨床症状はCAPSでも、この遺伝子に異常が認められない患者さんも約40%はおり、今後の研究課題となっています。

伝染する病気ですか?

病気そのものは、伝染はしません。この病気は、患者さんのNLRP3遺伝子異常による病気であり、伝染する性質の病気とは違います。

主な症状にはどんなものがありますか?

CAPSの症状は、症状の比較的軽いFCASからMWS、NOMIDまでさまざまな症状を呈します。共通の症状として発熱と発疹があり、CAPS患者のうちNOMIDでは出生時ないし出生後間もなくより発疹や発熱が現れますが、MWSおよびFCASの患者さんでは、一般に乳児期以降に発疹や発熱が現れます。発疹は特徴的で、発熱の前触れのようにじんま疹に似た盛り上がりのある赤みを帯びた大小さまざまな発疹が全身にみられます。炎症が強いときには発疹もひどくなります。発疹には、じんま疹のようなかゆみはありません。しかし、患者さんによってはかゆみを訴え、灼熱感を訴えることもあります。多くの患者さんでは、発疹はほぼ毎日みられ、とくに症状の悪化時にきわだってみられます。

1) 家族性寒冷自己炎症性症候群 (FCAS) の特徴

FCASの患者さんは寒さや冷水に曝されると、その1~2時間後に発熱、発疹、関節痛、結膜炎などの症状がでます。症状の程度はさまざまですが、少なくとも12~24時間は続きます。ただし、FCASの患者さんは、発熱や炎症に伴うだるさや食欲低下など衰弱性の合併症に悩まされることはありません。また、20歳を過ぎると、数は少ないですがアミロイドーシスを併発する患者さんも増えてきます。FCASの患者さんは、周囲の環境温度の低下により炎症がおこるので、このような原因となるものを避けることに注意を払う必要があります。

2) Muckle-Wells症候群 (MWS) の特徴

MWSの患者さんは発疹、発熱、関節痛、嘔気、腹痛、頭痛、倦怠感、結膜炎などの症状が1~3日持続することを特徴とします。原因は寒さや冷水のほか、ストレス、運動、偶発的な因子なども挙げられます。

さらに思春期になると、深刻な進行性の難聴を来すことが多くあります。また、MWS 患者さんの約25%は、中年期以降に慢性炎症によるアミロイドーシスが進み、腎臓、肝臓、消化器などの臓器に障害が進行します。

3) NOMIDの特徴

NOMIDの患者さんは、新生児期から全身の多くの臓器に炎症が続くため、CAPSの三疾患の中では最も重い症状を示すことになります。繰り返し起こる発熱、持続する発疹を

主な症状として、さらに慢性無菌性髄膜炎により頭痛、脳圧の上昇、視神経乳頭浮腫、難聴などが徐々にすすんでいきます。認知障害や精神な障害とともに慢性炎症による中枢神経系の症状を伴うようになります。なお、NOMIDの患者さんは、中枢神経系の症状が認められても、その全例に精神的障害が認められるわけではありません。また、関節痛を訴える患者さんもいる一方で、膝の関節部分が大きくコブのように肥大し、生活にさまざまな支障を来たすことがあります。その他の身体症状として筋緊張の低下、膝の外反ないし内反位変形、ばち状指や関節の拘縮・変形を認めることがあります。さらに一部の患者さんでは、慢性炎症が何年にも渡って続くことにより、アミロイドーシスによる肝臓、腎臓、消化器など全身の臓器障害が進行します。

診断はどのようにされるのですか?

CAPSの患者さんでは、周期的な発熱と発疹は新生児期から乳幼児期にかけて始まりますが、一般的な血液検査では炎症反応のみで特徴的な検査結果を示すことはありません。そのため多くの患者さんは、感染症や小児リウマチ性疾患など他の診断を受けている可能性がまだまだあります。CAPSの診断のためには、まずCAPSを疑う症状、すなわち、乳児期からの発熱と発疹を繰り返していないか、膝関節が大きく腫れて痛がるあるいは立ったり歩いたりすることをいやがるようになっていないか、眼の充血、頭痛などはないかなどを確認します。いくつか他の病気ではないことを確かめ、診断を確定するためにNLRP3遺伝子の検査を行います。ただし、CAPSの患者さんの一部にはNLRP3遺伝子の異常を検出できない患者さんがいます。このような場合には、発病からの経過を慎重に検討し、同時に検査値の変化の経過についても吟味します。診断には、周期的に炎症を繰り返しているかどうかがなによりも重要な点になります。

どんな治療がありますか?

CAPSの患者さんでは、クリオピリン蛋白に異常があるために体内で過剰な $IL-1\beta$ が作られることで炎症が繰り返し起こり、様々な症状を引き起こすことがわかっています。したがって、CAPSの治療は、この $IL-1\beta$ を中和し、からだの中で炎症を起こさせないようにする方法が考えられます。このために開発された薬剤がカナキヌマブ(イラリス®)です。カナキヌマブは $IL-1\beta$ に対するモノクローナル抗体です。皮下注射で用いられますが、吸収された後にからだ中の $IL-1\beta$ だけに結合し、その働きを中和してしまいます。欧米に続いてわが国でも2011年12月にCAPSに対する治療薬として使用が認められました。

カナキヌマブ以外では、これまではステロイドや免疫抑制薬が使用されることもありますが、炎症を完全に鎮めることはできません。

CAPSは多くの患者さんでクリオピリン遺伝子に変異を認めることから、カナキヌマブで症状の改善が得られた場合、その治療を継続する必要があります。ただし、症状の比較的軽いFCASの患者さんでは、症状のない時期にも治療をする必要があるかどうかは、現在のところ決まっていません。

予防接種について

カナキヌマブなどの抗サイトカイン療法による治療を受けていない場合には、予防接種の制限はありません。

抗サイトカイン療法による治療を受けている場合は、生ワクチンの接種を受けることはできません。不活化ワクチンは安全に接種することができますが、十分な効果が期待できない場合があります。主治医や専門医にご相談ください。

予後はどうでしょうか?

CAPS患者さんは、全身の炎症が幼小期より続くことで、中枢神経系の慢性炎症に伴い難聴、視力障害を生じ、骨や関節の変形・拘縮により歩行障害をきたす他、長期的には腎臓や肝臓のアミロイドーシスにより多臓器不全を起こして亡くなることもあります。いずれの症状も全身の炎症が長い間続くことによって生じるため、早期にCAPSと診断し適切な治療を行うことで症状の進行や発症を抑えることが必要で、治療薬としてカナキヌマブが承認されたことで、長期間の治療は必要ではありますが、子どもさんたちは普通の生活を行うことが今後は可能になると考えられます。

患者家族会などはありませんか?

CAPSの患者さんと家族の方たちは、「CAPS患者・家族の会」をつくり、病気や治療の相談の中継点として、またCAPSの子どもさんの日常生活上の注意点などについて情報交換を行い、また社会に対してCAPSという病気の認知を求めて啓発活動を行なっています。

CAPS患者・家族の会 ホームページ http://www.caps-family.com/



第18章 TNF受容体関連周期熱症候群(TRAPS)

TRAPSとは発熱や皮膚、関節などさまざまな全身の炎症を持続または繰り返し認める自己炎症性症候群という疾患群のひとつです。繰り返す発熱を認め、いったん発熱すると1週間から3週間続くことが特徴です。

原因は

炎症反応に関係する物質であるTNFR-1というタンパク質の異常が原因で引き起こされると言われています。そのため過剰な炎症反応が起こり、体のいたるところに障害をもたらします。

頻度は

稀な疾患ですが、世界中のさまざまな人種や民族にみられます。日本でも少数の報告があります。

遺伝性は

TRAPSは優性遺伝するとされています。これは一つの家系でそれぞれの世代に一人以上の患者がいることを示します。

発症年齢は

乳児から成人までさまざまですが、多くは小児期に発症します。



症状は

主な症状は繰り返す1週間から3週間続く発熱です。筋肉痛、皮疹、腹痛、結膜炎、目の周りのむくみを伴うことがあります。そのなかでも発熱とともに繰り返す筋肉痛が特徴的です。長期的には、腎アミロイドーシスが最も注意すべき合併症で、腎不全を引き起こすことがあります。

診断は

症状と家族歴から疑います。いくつかの血液検査では炎症反応の程度をみることができます。遺伝子検査が診断の確定に有効です。

治療法は

発作時にはステロイド剤が有効とされていますが、長期的にステロイドのみでコントロールすることは難しく、副作用の心配もあります。

抗TNF-α抗体製剤という生物学的製剤が有効です。

予防接種は

治療中でなければ特に制限はありませんが、発熱発作を起こす可能性は否定できません。

抗TNF- α 抗体製剤や大量ステロイドによる治療を受けている場合には、生ワクチンの接種はできません。

不活化ワクチンは安全に接種することができますが、十分な効果が期待できない場合があります。主治医や専門医にご相談ください。

予後は

長期に炎症が続けば腎アミロイドーシスにより、腎不全に移行することがあります。

第19章 先天性補体欠損症

補体とは?

補体(Complement)は、からだの中に侵入した病原体の排除と破壊にかかわる一群の蛋白質の総称です。もともと「抗体を補佐する」という意味から「補体」と名付けられましたが、その後、抗体が介在しなくても免疫反応を生じることが明らかになりました。

補体には①病原体の溶解(溶菌)、②白血球、マクロファージによる貪食能の亢進(オプソニン化)、③活性化産物による炎症反応の誘導など様々な働きがあります。この反応系は30種類以上の血清および細胞膜タンパクから構成されています。

どんな病気ですか?

先天性補体欠損症はこの補体成分、あるいは補体制御因子のどれかが先天的に欠損、あるいは機能異常を示す病気で、表にあるように多くの種類が報告されています。 遺伝性の病気であり、多くは常染色体劣性遺伝形式を示しますが、X連鎖劣性遺伝、常染色体優性遺伝を示すものもあります。症状は大きく感染症(特に肺炎球菌、髄膜炎菌、インフルエンザ菌)と免疫複合体病(全身性エリテマトーデスなど)の2つに分けることができます。

補体系は大きく①前期反応成分、②後期反応成分、③補体制御因子・受容体、に分けることができます。それぞれの異常によって生じる疾患を以下に概説します。

1、前期反応成分の異常

前期反応成分には①古典経路、②第二経路、③レクチン経路の3つの経路があります。微生物の表面上にある糖タンパク質や抗原を認識した自然抗体が引き金となってこれらの経路が活性化します。いずれの経路も最終的には補体成分の1つであるC3を活性化します。

(1) 古典経路の異常

古典経路は、C1q、C1r、C1s、C2、C4で構成されています。これら補体成分の先天性欠損症では免疫複合体病の1つである全身性エリテマトーデスやそれに類似した症状を発症することが知られています。また肺炎球菌やインフルエンザ菌などの莢膜をもつ細菌に感染しやすく("易感染性"と呼びます)、これらの感染症が重症化しやすいことが知られています。

(2)第二経路の異常

第二経路はB因子、D因子、P因子(プロペルジン)などから構成されています。ほとんどが白人例であり、日本人での報告はまだありません。髄膜炎菌などによる重感染症を起こしますが、免疫複合体病の合併は少ないとされています。

(3)レクチン経路の異常

レクチン経路は微生物の表面上にある糖蛋白質を認識するマンノース結合レクチン (MBL) やフィコリンと、これらに結合するセリンプロテアーゼ (MASP-1、MASP-2および MASP-3) などから構成されています。

MBL欠損症(MBP欠損症)はすべての人種に欠損症が報告されており、小児では再発性感染症(特に髄膜炎菌)がみられ、成人でも細菌、真菌、ウイルス感染がみられることが報告されていました。しかし最近は、MBL欠損症の成人では感染症の頻度が明らかに増加していなかったという報告により原発性免疫不全症候群から除外されています。

(4)C3

C3は古典経路、第二経路、レクチン経路の合流点であるため、C3欠損症ではすべての補体活性経路がブロックされます。幼小児期より細菌感染症を繰り返し、肺炎球菌やインフルエンザ菌、髄膜炎菌などによる肺炎、中耳炎、副鼻腔炎などの気道感染や髄膜炎がみられます。C3欠損症では易感染性と免疫複合体病の両者が高率にみられます。

2、後期反応成分の異常

後期反応成分はC5、C6、C7、C8、C9より構成されます。これらの補体成分が複合体を 形成し細菌細胞壁に膜侵襲複合体(MAC)を形成して細菌を破壊します。我が国では MBL以外の前期反応成分の異常はまれですが、後期反応成分の欠損症は多く認められ ます。後期反応成分の欠損症では髄膜炎菌や淋菌といったナイセリア属の細菌に対し て易感染性を認めます。

C9欠損症は我が国において最も頻度の高い先天性補体欠損症であり、頻度は人口の0.1%です。しかし海外ではわずか数例の報告があるのみで、極めてまれな病気です。C9欠損症の多くの方は健康ですが、髄膜炎菌性髄膜炎を発症しやすい傾向があります。遺伝形式は常染色体劣性遺伝形式を示します。

3、補体制御因子・受容体の異常

補体を制御する因子としては、古典経路を制御するものとしてC1インヒビターとC4 結合蛋白質、第二経路ではI因子、H因子があります。I因子欠損症ではC3欠損症と同様の病態となるため再発性重症感染症がみられることが多く、さらに非典型溶血性尿毒症症候群がみられることもあります。H因子欠損症では膜性増殖性糸球体腎炎や溶血性尿毒症性症候群を合併することが知られています。

C1インヒビター欠損症は遺伝性血管浮腫としても知られている病気です。症状としてストレスや運動、感染、妊娠などをきっかけとして発作的に顔、頭、手足、のどや胃腸に浮腫(むくみ)が出現します。遺伝形式は常染色体優性遺伝であり、異常は多彩であることが知られています。この病気を知っていれば診断は比較的簡単であり、有効な治療を受けることができます。



治療方法

治療としては合併する感染症、免疫複合体病の治療が中心となります。肺炎球菌や 髄膜炎菌に対して易感染性を示ため肺炎球菌ワクチンや髄膜炎菌ワクチン(日本では 未認可)が感染予防に対して有効な場合もあります。

補体制御蛋白欠損症のなかのC1インヒビター欠損症(遺伝性血管浮腫)では、発症の 予防に男性ホルモン剤(テストステロン、ダナゾール)が有効です。またC1(補体第1因 子)インヒビター濃縮製剤(ベリナートPP)は日本でも使用できます。

ワクチン接種

すべての生ワクチンも不活化ワクチンも接種可能で効果的と考えられています。

肺炎球菌ワクチンや髄膜炎菌ワクチンが感染予防に対して有効だと考えられていますが、我が国ではまだ髄膜炎菌ワクチンは利用できません。

表主な先天性補体欠損症

 疾患	合併する所見
C1q欠損症	
C1r欠損症	SLE様症状、リウマチ様症状、感染
C4欠損症	SLE様症状、リウマチ様症状、感染
C2欠損症	SLE様症状、血管炎、多発筋炎、化膿性感染
C3欠損症	反復性化膿性感染
C5欠損症	ナイセリア感染、SLE
C6欠損症	ナイセリア感染、SLE
C7欠損症	ナイセリア感染、SLE、血管炎
C8 α 欠損症	ナイセリア感染、SLE
C8 β 欠損症	ナイセリア感染、SLE
C9欠損症	ナイセリア感染
C1 inhibitor 欠損症	遺伝性血管浮腫
Factor I欠損症	反復性化膿性感染
Factor H欠損症	溶血性尿毒症症候群、膜性增殖性糸球体腎炎
Factor D欠損症	ナイセリア感染
Properdin欠損症	ナイセリア感染
MBP欠損症	極めて低頻度に化膿性感染、多くは無症候性
MASP2欠損症	SLE症候群、化膿性感染