

2021年3月16日放送

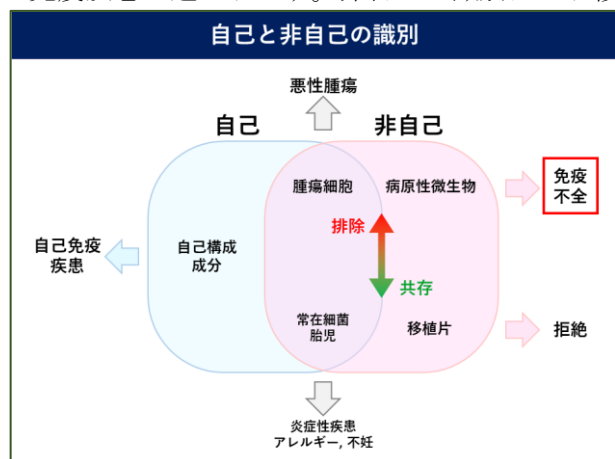
## 先天性免疫不全の疑うポイント

広島大学大学院 小児科学  
教授 岡田 賢

体内に病原体が侵入すると、これを排除する防衛反応が生じます。この仕組みを、免疫系と呼びます。本日紹介します原発性免疫不全症（PID）は、先天的に免疫系のいずれかの部分に欠陥がある疾患の総称で、障害される免疫細胞の種類により様々な症状を示します。PIDの多くは単一の遺伝子が障害されることにより発症しますが、原因となる遺伝子や病態の違いにより400を超える疾患に分類されています。本日は、PIDを疑うポイントと、この疾患についての最近の話題を紹介します。

### 自己と非自己の選別

免疫系が正常に働くためには、自己と非自己を適切に区別する必要があります。もしも免疫系が、自己の構成成分を標的にしてしまうと、自己免疫疾患が起こります。非自己の識別はより複雑です。たとえば細菌やウイルスのような病原体は、適切に識別して排除する必要があります。一方、妊娠中の胎児や、腸内細菌など、共存が必要な非自己も存在します。また悪性腫瘍などは、自己成分ではありますが排除すべき標的となります。そのため我々が健康でいることができるのは、免疫系が自己と非自己を判断し、適切に排除・共存の選択をしているからと言えます。PIDでは、病原体を適切に



排除できないため様々な感染症を起こします。我々は、この病原体により感染症を起こしやすい状態を『易感染性』と呼んでいます。易感染性を持つ患者は、病原体により重症感染、反復感染、日和見感染、持続感染を起こします。このうち重症感染、反復感染は、健常小児でも認めることがあります。そのため私自身は、日和見感染と持続感染が易感染性を判断する重要な所見と考えています。日和見感染は、健常人では感染性の低い微生物による感染症を発症する状態で、ニューモシスチス肺炎や、全身性の真菌感染症などが該当します。一方、持続感染は、一過性の感染症の後に排除されるべき病原体が持続的に感染症を起こす状態です。サイトメガロウイルスやEBウイルスなど、健常人では自然治癒する病原体が持続的に感染症を起こす状態が該当します。日和見感染や持続感染のような易感染性を強く示唆する感染症を認めた場合、PIDの可能性を念頭に入れた診療が必要になります。

原発性免疫不全症の代表症状『易感染性』	
<b>重症感染</b> Severe infection	細菌性髄膜炎、敗血症、膿胸、骨髄炎などの重篤な細菌感染症、あるいはウイルスによる重篤な肺炎、神経系感染症や全身播種など
<b>反復感染</b> Recurrent infection	感染症に罹患後、抗菌薬の治療によっていったん軽快するが、治療の中断により再燃や新たな部位の感染症が出現する
<b>日和見感染</b> Opportunistic infection	健常人では感染性の低い微生物による感染
<b>持続感染</b> Persistent infection	十分な抗菌薬の投与にもかかわらず改善しない場合や、通常であれば一過性感染で体内から排除あるいは抑制されるべきウイルスが持続感染する

## PIDの診断

PIDを診断するためには、易感染性の存在に気付き、本症を疑うことが重要となります。PIDについて様々な活動をしている国際的な団体、Jeffery Model Foundation (JMF) (<http://www.info4pi.org/>) は、『PIDを疑う10の警告』というパンフレットを作成し、PID診断の重要性を啓蒙しています。原発性免疫不全症調査研究班は、この改訂日本語版として『PIDを疑う10の徴候』を作成しています。([http://pidj.rcai.riken.jp/10warning\\_signs.html](http://pidj.rcai.riken.jp/10warning_signs.html)) 具体的には、1) 乳児で呼吸器・消化器感染症を繰り返し、体重増加不良がみられる。2) 1年に2回以上肺炎にかかる。3) 気管支拡張症を発症する。4) 2回以上、髄膜炎、骨髄炎、蜂窩織炎、敗血症や、皮膚膿瘍、臓器内膿瘍などの深部感染症にかかる。5) 抗菌薬を服用しても2ヶ月以上感染症が治癒しない。6) 重症副鼻腔炎を繰り返す。7) 1年に4回以上、中耳炎にかかる。8) 1歳以降に、持続性の鵝口瘡、皮膚真菌症、重度・広範な疣贅(いぼ)がみられる。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。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。これら10項目が、PIDを疑う徴候とされています。これらのうち1つでもあればPIDの可能性がないか専門医に相談するように勧められてはいますが、これらの兆候があれば即PIDというわけではなく、これらの徴候を

**原発性免疫不全症を疑う10の徴候**

01 乳児で呼吸器・消化器感染症を繰り返し、体重増加不良がみられる。

02 1年に2回以上肺炎にかかる。

03 気管支拡張症を発症する。

04 2回以上、髄膜炎、骨髄炎、蜂窩織炎、敗血症、皮膚膿瘍、臓器内膿瘍などの深部感染症にかかる。

05 抗菌薬を服用しても2ヶ月以上感染症が治癒しない。

06 重症副鼻腔炎を繰り返す。

07 1年に4回以上、中耳炎にかかる。

08 1歳以降に、持続性の鵝口瘡、皮膚真菌症、重度・広範な疣贅(いぼ)がみられる。

09 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。

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。

これらの所見のうち1つ以上当てはまる場合は、原発性免疫不全症の可能性が高い(中等度の疑念)を感じて下さい。この中で、乳児期発症し、発症したことが、重症免疫不全症の発症につながる可能性があります。

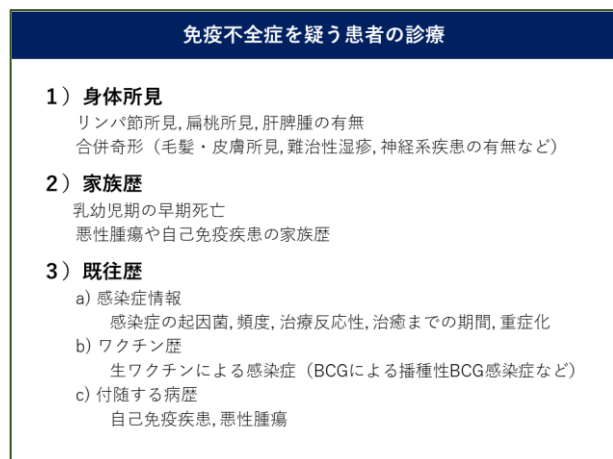
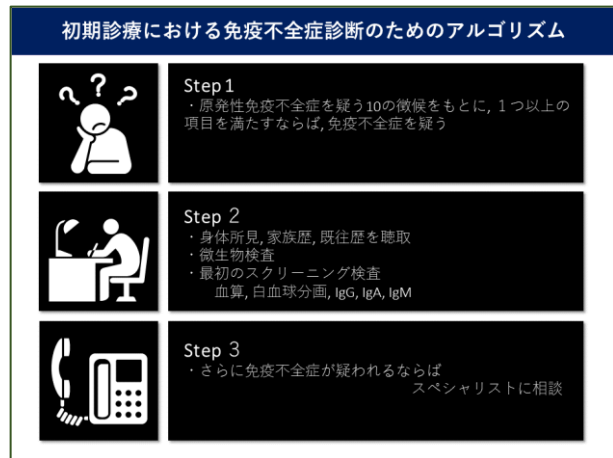
●詳しくはインターネット上で、資料をダウンロードして下さい。  
<http://pidj.rcai.riken.jp/public.html>

きっかけとして PID と診断されることがあるので注意が必要、というメッセージとお考えください。これらの中で特に私が重要視しているのは、PID を疑う家族歴がある、乳児で呼吸器・消化器感染症を繰り返す、体重増加不良がみられる、1 歳以降に持続性の驚口瘡、皮膚真菌症がみられる、BCG による重症副反応を認める、という 5 つの所見です。通常の小児科診療で、このような所見に遭遇することは稀であり、『いつもと違う、何か変だ』という臨床的な感覚を大切に、易感染性を見逃さないようにして欲しいと考えています。

PID を疑ったときには、身体所見、家族歴、既往歴をチェックします。身体診察で、扁桃・リンパ節の異常、肝脾腫、合併奇形の有無を確認します。感染症や、ワクチンによる副反応の既往についても聴取します。臨床検査としては、血算ならびに血液像を検討します。T 細胞、B 細胞、好中球の数的異常の有無、また血球の形態異常の有無を確認します。抗体産生不全症を疑うときには IgG、IgA、IgM の検討を行います。IgG が正常であっても、臨床的に抗体産生不全が疑われる場合は IgG サブクラスを検討します。また、化膿性リンパ節炎など化膿性病変を認める場合は、好中球の活性酸素産生能を測定します。これらの検査で PID が疑われる場合は専門家に相談してください。日本免疫不全・自己炎症学会では、症例相談窓口 (<https://www.jsiad.org/consultation/>) を準備していますので、お困りの際はご活用ください。2018 年から PID の遺伝子解析が保険適応となり、遺伝専門医が在籍する施設において検査可能になっています。

### 重症複合免疫不全症 (SCID)

最後になりますが、PID の分野では最近、重症複合免疫不全症 (SCID) の新生児マス・スクリーニング検査が話題になっています。SCID は、生後早期から致死性の重症感染症を呈する疾患で、救命には迅速な診断と造血幹細胞移植が必要となります。SCID で有名なのは、1971 年に米国テキサスで生まれた David 少年です。彼は生まれてすぐに無菌室に入れられ、12 歳まで外界から隔離された空間で生活しました。彼はマスコミに広く取り上げられ、“Bubble boy”と呼ばれています。12 歳時に姉から骨髄移植を受けましたが、残念ながら亡くなっており、David 少年は、兄が 7 ヶ月の時に SCID で亡くなっていたことから出生直後に診断されました。しかし家族歴のない SCID 患者の大部分は、重症感染症を契機に発見されます。これらの患者は、免疫能の著し



い障害のため病原体を排除することができず、感染症を抱えた状態での造血幹細胞移植を余儀なくされるため、その成功率は低くなります。一方、感染症を発症する前に診断された SCID 患者は、造血幹細胞移植により 90%近い長期生存が期待できます。そのため、米国、カナダ、ドイツなどでは、濾紙血を利用した SCID の新生児マス・スクリーニング検査が全面的に実施されています。本邦でも、2017 年 4 月から愛知県で有料の任意検査として開始されたのを皮切りにして、SCID の新生児マス・スクリーニングが拡大しつつあります。2020 年 10 月に生ワクチンであるロタウイルスワクチンの定期接種が始まったこともあり、この流れは今後も続くと考えています。

本日は、PID を疑う 10 の徴候を中心に、PID を疑うポイントを概説しました。PID は 1 万人当たり 1 名程度と稀少疾患ですが、適切に診断することで造血幹細胞移植による根治療法も含めた治療法の選択が可能になります。PID を疑うためには、易感染性を見逃さないことが重要で、『いつもと違う、何か変だ』という臨床的な感覚を大切にして、日常診療に臨んで頂ければ幸いです。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>