

第8回 免疫不全症

免疫不全症(immunodeficiency)とは、免疫系の構成要素のいずれかに欠損があるために、感染抵抗力や変異細胞(癌)の排除能が低下する疾患群。感染症のみならず、発癌率も健常者の100倍以上であり、また免疫系の変調によってアレルギー疾患や自己免疫疾患の合併も多い。免疫系の欠損部分によって感染する微生物の種類や臓器が異なるが、好中球や抗体産生の異常による疾患では細菌感染が多く、T細胞の異常ではウイルス感染が多い。

<原発性免疫不全症・先天性免疫不全症(congenital immunodeficiency)>

遺伝子異常による生まれつきの免疫不全症で、小児期に感染症を繰り返して発見されることが多い。頻度は、人口10万人に約2人で、内訳は抗体欠乏が50%、T細胞機能不全は約30%、食細胞機能不全は18%、補体欠損症は2%とされる。X染色体により連鎖する遺伝形式(**伴性劣性遺伝**:男子にのみ発症する)では、母親が保因者の場合、生まれてくる男児は2分の1の確率で発症し、女児は2分の1の確率で保因者となる。常染色体劣性遺伝の疾患では、男女差なく発症する。発症年齢は、抗体欠乏を主とする免疫不全症では胎盤移行抗体のIgGが欠乏し始める生後6ヶ月頃から発症するが、好中球やT細胞の機能異常では生後より早期から発症する傾向がある。

- X連鎖無 γ グロブリン血症(X-linked agammaglobulinemia)**…伴性劣性遺伝で**抗体産生不全**を起こし、母親由来のIgGが欠乏する生後半年以降に、主に細菌感染を中心に重症感染症をくり返す。血清蛋白の電気泳動で γ グロブリン分画の欠如により診断される。X染色体上にあるB細胞チロシンキナーゼ(Btk)の遺伝子に変異があり、B細胞の増殖・分化に関わるシグナル伝達が障害されるためにB細胞が欠如し、抗体産生ができず、すべてのアイソタイプの免疫グロブリンが低値となる。胸腺の発達とT細胞機能は正常である。治療には、ヒト免疫グロブリン製剤を用いるが、主成分のIgGは半減期が約1ヶ月であるため、通常1ヶ月ごとに定期的に静脈注射で補充する。
- 高IgM症候群(hyper IgM syndrome)**…血清IgMが高値となるがIgG、IgAが欠乏するため、細胞外寄生性細菌、真菌、カリニ原虫などに易感染性となる。B細胞でのIgMからIgG、IgAへのクラススイッチには、B細胞のCD40を介した活性化が必要であるが、本疾患では活性化T細胞上に発現される**CD40のリガンド(gp39:CD154)の遺伝子に変異**があるために、B細胞自体は正常であっても、T細胞依存性の免疫グロブリンH鎖のクラススイッチができない。治療には、ヒト免疫グロブリン製剤による補充療法が行われる。
- 重症複合免疫不全症(severe combined immunodeficiency: SCID)**…リンパ球のなかで特に**T細胞が著減**し、T細胞依存性の抗体産生や細胞性免疫の低下をまねくため、生後間もなく様々な病原体に易感染性となり、骨髄移植など根治的治療がなされない限り、多くが1歳前後までに死亡する最も重篤な免疫不全症。サイトカイン受容体 γc 鎖(IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15の受容体に共通の成分)の遺伝子異常か、その受容体からのシグナル伝達を担うチロシンキナーゼJAK3の遺伝子異常があり、T細胞の発生に不可欠なIL-7、NK細胞の発生に不可欠なIL-15に反応できないため、T細胞とNK細胞が欠如する。B細胞もIL-4受容体に異常があるため、抗体産生が障害される。治療は、健常者由来の骨髄移植などによりリンパ球系の再構築が必要であり、このほか、正常遺伝子をレトロウイルスを使用して患者の造血幹細胞やリンパ球に導入して患者に戻す遺伝子治療が成功している。
- アデノシンデアミナーゼ(ADA)欠損症(adenosine deaminase deficiency)**…プリン代謝系酵素である adenosine deaminase(ADA)の遺伝子変異によって毒性代謝産物が蓄積され、**T細胞、B細胞の発生が障害**される複合免疫不全症(combined immunodeficiency)で、あらゆる微生物に易感染性となる。治療としては、ADAの補充療法や骨髄移植が行われるが、この疾患に対し、1990年に米国で最初の遺伝子治療が実施され、以後実用化されている。
- 慢性肉芽腫症(chronic granulomatous disease: CGD)**…酸素分子(O_2)からスーパーオキシド($O_2^{\cdot-}$)を産生する**NADPH オキシダーゼの構成成分のいずれかに欠陥(遺伝子変異)**があるために、**活性酸素**を産生できず、食細胞(好中球、単球、マクロファージ、好酸球)の殺菌能が低下する疾患。細菌は自らの酸素代謝で過酸化水素(H_2O_2)を少量産生するため、カタラーゼ(H_2O_2 分解酵素)陰性菌はファゴリソソーム内で H_2O_2 とMPOにより生成される次亜塩素酸(hypochlorous acid:HOCl)などの活性酸素により殺菌されるが、カタラーゼ陽性菌(ブドウ球菌、大腸菌、緑膿菌、結核菌など)は H_2O_2 を分解してしまうため殺菌されずエスケープする。そのため、生後より細菌・真菌感染症を繰り返し、また感染組織ではCD4陽性T細胞が過剰に活性化されて肉芽腫が形成されることがある。確定診断は遺伝子診断によるが、末梢血好中球の活性酸素生成をみるNBT還元法、化学発光法などで患者は陰性反応を示す。治療には抗生剤の予防投与、IFN- γ が使用されるが、骨髄移植や遺伝子治療も一部成功している。
- ミエロペルオキシダーゼ(MPO)欠損症(myeloperoxidase deficiency)**…MPOは好中球アズール顆粒内に存在する酵素で、 H_2O_2 と塩素イオンの存在下に強力な殺菌物質であるHOClを生成して殺菌に寄与する。このMPOが欠損しても、NADPH オキシダーゼによる活性酸素産生は残されているが、好中球の殺菌能が低下するため本症では細菌、真菌に易感染性となる。

- **チェディアック・東 (Chediak-Higashi) 症候群**…メラニン色素の異常による白子症と好中球・単球・リンパ球などの白血球に巨大顆粒が現れる常染色体劣性遺伝の疾患。微小管機能に関与する Lyst 分子の遺伝子異常による。食細胞では、ファゴソームとリソソームの融合に異常があるため細胞内殺菌が障害される。NK 細胞や細胞傷害性 T 細胞では、パーフォリン・グランザイムの分泌が障害されて細胞傷害活性が欠如する。
- **白血球接着不全症 (leukocyte adhesion deficiency)**… β_2 インテグリンファミリーの接着分子を構成する CD18 が欠損し、リンパ球や食細胞系の機能が低下する疾患。LFA-1 (CD11a/CD18) 欠損のために、T 細胞の高内皮細静脈 (HEV) への接着・ホーミング、ヘルパー T 細胞の抗原提示細胞への接着ができず、細胞傷害性 T 細胞や NK 細胞も標的細胞に接着できないため細胞傷害活性が損なわれる。また Mac-1 (CD11b/CD18) 欠損のために、好中球の付着能・遊走能・貪食能が低下し、細胞外寄生性 (化膿性) 細菌感染症を起しやすくなる。
- **補体欠損症 (complement deficiency)**…補体活性化経路の成分が遺伝的に欠損する疾患。古典経路の初期成分 (C1, C4, C2 のいずれか) は、免疫複合体の除去作用もあるため、その欠損では細胞外寄生性細菌の感染症のみならず免疫複合体病 (全身性エリテマトーデスなど) も起しやすくなる。C3 欠損症は、C3 が補体中心成分であるため、易感染性が最も顕在化する。C5~C9 欠損症は、溶菌不全を起しナイセリア (髄膜炎菌、淋菌など) に易感染性となる。

< 続発性免疫不全症・後天性免疫不全症 (secondary immunodeficiency) >

もともと免疫系自体は正常であったものが、生後何らかの原因 (感染症、低栄養、老化、慢性疾患、悪性腫瘍、放射線、免疫抑制剤・抗癌剤などの薬物) によって二次的に免疫系が傷害されて生じる免疫不全状態。病原体の多くはエスケープ機構を有するが、免疫能を抑制するものもある。例えば麻疹 (measles) ウイルスの感染では、細胞性免疫が抑制されるため他の病原体による肺炎等の合併が多くみられ、NK 細胞活性の低下、T 細胞増殖反応の低下、遅延型過敏反応 (DTH) の抑制、IL-2、IFN- γ の産生低下 (Th1 < Th2) 等が報告されている。

< 後天性免疫不全症候群 >

1981 年に米国で最初に報告され、当初は原因不明であったためこのような病名がつけられたが、1983 年にヒト免疫不全ウイルス (HIV) が発見されて、その感染の終末期に生じる続発性免疫不全症であることが判明した。

- **ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus: HIV)**…RNA と逆転写酵素をもつレトロウイルス。CD4 に親和性があり、ヘルパー T 細胞やマクロファージに感染する。HIV の遺伝子 RNA が逆転写酵素により DNA となり、宿主細胞の DNA に組み込まれてしまうため、正常な細胞と感染した細胞の区別がつかず、免疫系の攻撃からエスケープする。一方、宿主細胞の転写・翻訳機能を利用してウイルス蛋白が複製され、細胞膜からウイルス粒子として出芽する。出芽後、ウイルス粒子内でウイルスのプロテアーゼがはたらき、感染性の成熟ウイルスになる。HIV は RNA から逆転写される際に高率に突然変異を起し、それに伴いウイルス表面の抗原性も変化するため、特異抗体の中和活性が低くなり、そのためワクチン開発が難航している。
- **HIV 感染症**…感染初期 (急性期) は発熱、リンパ節腫脹、発疹など感冒様症状を呈し、一過性のウイルス血症と血中 CD4 陽性 T 細胞の一時的減少が生じるが、HIV 特異的ヘルパー T 細胞と細胞傷害性 T 細胞の誘導によって血中からウイルスが排除されて無症候状態となる (無症状期)。なお HIV に対する特異抗体が陽性化するのには感染後 4~8 週以降であり、急性期にはウイルス血症はあるが、抗体は検出されない空白期間 (window period) があるため、感染の判定には注意を要する。HIV は数年から十数年持続感染するが、無症候期の間にもわずかながらウイルスの複製は持続し、血中の CD4 陽性 T 細胞も徐々に減少する。
- **後天性免疫不全症候群、エイズ (acquired immunodeficiency syndrome: AIDS)**…血中 CD4 陽性 T 細胞数 (正常値: 700~1300 個/ μ l) が 200 個/ μ l まで低下すると、細胞性免疫の低下に伴ってウイルス量が増加し始め、T 細胞の減少が加速し種々の日和見感染症を発症しやすくなるためエイズと診断される (AIDS 発症期)。エイズの免疫不全は、ヘルパー T 細胞の減少によってサイトカイン産生が低下して細胞性免疫が障害されるため、サイトメガロウイルス感染症、カリニ肺炎などの日和見感染やカポジ肉腫、悪性リンパ腫などの腫瘍が発生する。
- **治療**…エイズ発症以前の段階も含め、HIV 感染症として早期から薬物療法が必要である。逆転写酵素阻害剤やプロテアーゼ阻害剤などの抗 HIV 薬を 3 種類以上組み合わせる HAART 療法 (highly active antiretroviral therapy) が行われており、この治療により血中ウイルス量は著減し、CD4 陽性 T 細胞数の回復をみる。しかし、長期間治療を続けても、現段階では持続感染細胞を排除することが不可能であり、根治には至らない。