

小児科診療 UP-to-DATE

2017年9月27日放送

メンデル遺伝型マイコバクテリウム易感染症とその原因

九州大学大学院 周産期・小児医療学
教授 高田 英俊

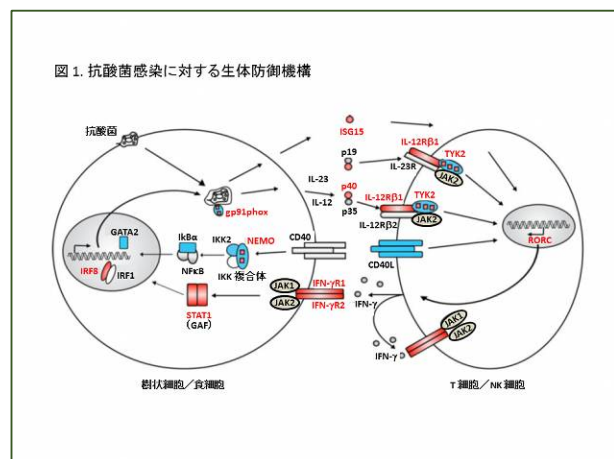
この疾患は、BCG や非結核性抗酸菌、サルモネラなどの、いわゆる細胞内寄生菌に特に感染しやすく、重症化しやすい、原発性免疫不全症です。他の病原体による感染症は、あまり起こらないことが、この病気の特徴だと言えます。

以前から、遺伝的に細胞内寄生菌に感染しやすい家系があることが知られていました。T 細胞の異常や、慢性肉芽腫症でもなく、原因が長く不明でした。しかし、1996年に、インターフェロン γ レセプター1欠損症が同定され、初めて原因の1つが明らかになりました。それ以降、様々な遺伝的な原因によって、この病気がおこることがわかってきました。

ヒトやマウスでは、抗酸菌などの細胞内寄生菌が感染すると、マクロファージ内に取り込まれます。マクロファージは取り込んだ細胞内寄生菌をどのようにして殺菌するのでしょうか。マクロファージ内の細胞内寄生菌を排除するためには、いくつかのステップが必要です。

まず、細胞内寄生菌が感染すると、その刺激によって、マクロファージからインターレューキン12 (IL-12) が産生されます。なお、この時、マクロファージが細菌のどのような構造を、どのような形で認識しているのかは、まだ、わかっていません。

IL-12がマクロファージから産生されると、



細胞内寄生菌の成分に反応する T 細胞が、IL-12 の刺激によって、T ヘルパー1 型細胞、いわゆる Th1 細胞に分化し、増殖していきます。Th1 細胞は、インターフェロン γ を産生し、インターフェロン γ はマクロファージ上のインターフェロン γ レセプターに作用します。インターフェロン γ で刺激を受けたマクロファージは、活性化して、活性酸素などの様々な活性物質を細胞内で産生し、これによって、細胞内寄生菌が殺菌されます。

このように、IL-12 とインターフェロン γ を介した、マクロファージと T 細胞の相互作用が、細胞内寄生菌の排除に極めて重要な役割を果たしています。

メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症では、IL-12 と IFN- γ を介した、マクロファージと T 細胞の相互作用、および、IFN- γ レセプターからのシグナル伝達による細胞内寄生菌の殺菌のプロセスのうちの、どこかに異常があつて、細胞内寄生菌感染症が重症化します。

具体的な原因にはどのようなものがあるのでしょうか。

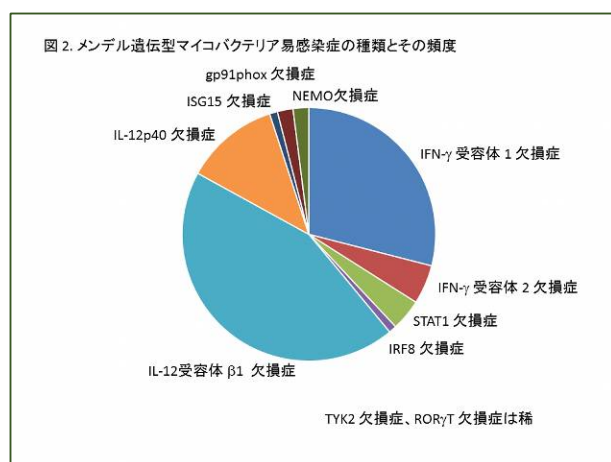
メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症には、現在までに、11 の責任遺伝子が同定されています。責任遺伝子によって、メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症は、IL-12 レセプター β 1 欠損症、IL-12p40 欠損症、IFN- γ レセプター 1 欠損症、IFN- γ レセプター 2 欠損症、STAT1 欠損症、gp91phox 欠損症、IRF8 欠損症、TYK2 欠損症、IGS15 欠損症、ROR γ T 欠損症、NEMO 欠損症の 11 の疾患に分類されています。このうち、IL-12 レセプター β 1 欠損症と、IFN- γ レセプター 1 欠損症の 2 つが頻度が高いことが知られています。

表 1. メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症

疾患	遺伝形式	特徴
IL-12 レセプター β 1 欠損症	AR	細胞表面の IL-12 レセプター β 1 の発現低下
IL-12p40 欠損症	AR	IL-12 産生低下
IFN- γ レセプター 1 欠損症	AR	細胞表面の IFN- γ レセプター 1 の発現低下
	AD	細胞表面の IFN- γ レセプター 1 の発現亢進
IFN- γ レセプター 2 欠損症	AR	細胞表面の IFN- γ レセプター 2 の発現低下
	AD	IFN- γ レセプター 2 ハプロ不全
STAT1 欠損症	AD	STAT1 リン酸化の低下
gp91phox 欠損症	XL	単球における活性酸素産生障害
IRF8 欠損症	AD	骨髄系樹状細胞の減少
TYK2 欠損症	AR	ウイルス感染症
IGS15 欠損症	AR	大脳基底核周辺部の石灰化
ROR γ T 欠損症	AR	Th17 の欠損・慢性皮膚粘膜カンジダ感染
NEMO 欠損症	XL	外胚葉形成不全

実際にどのような症状があるのでしょうか。

メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症で、感染症の重要な原因菌は、BCG です。もちろん、メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症と診断されている場合、BCG 接種は禁忌です。しかし、乳児期に、この疾患の診断を受けていることは少ないので、メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症の患者さんの多くは、BCG 接種を受けてしまいます。その結果、BCG 接種後半年から 1 年半後に骨髄炎や関節炎を発症します。



乳幼児の骨髄炎や関節炎の原因菌としては通常ブドウ球菌などが多いのですが、ブドウ球菌の

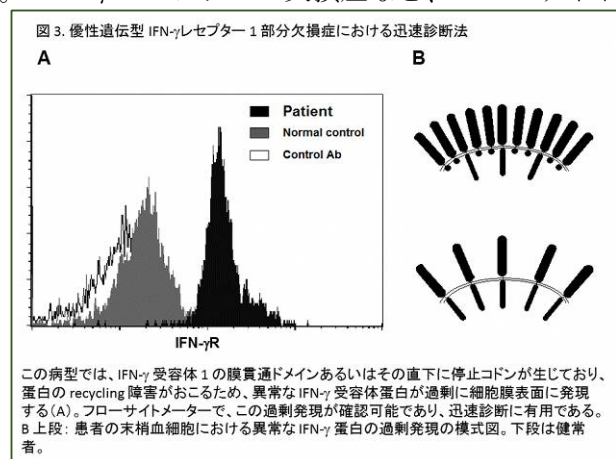
ような一般化膿菌以外に、BCG も起炎菌として考慮しておく必要がありますので、BCG 接種を受けている患者さんでは、細菌培養検査で、抗酸菌培養や PCR による抗酸菌検査を提出しておく必要があります。骨髄炎や関節炎以外では、皮下膿瘍、リンパ節炎、肺炎が多いようです。肝臓や脾臓に感染巣を形成する場合があります。

通常は、BCG による感染症が起こった場合、慢性肉芽腫症や重症複合免疫不全症をまず最初に疑う必要がありますから、好中球の活性酸素産生能やリンパ球サブセットを検査し、異常がない場合に、メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症を疑います。BCG 以外では、非結核性抗酸菌、サルモネラの感染症が多くみられます。小児期や成人期に、非結核性抗酸菌による多発性の骨髄炎を発症することもあります。サルモネラ感染症の場合、感染症が遷延しなかなか、治癒しません。特に抗酸菌感染症を起こしている場合、不明熱として、長く原因がわからないまま、通常の抗菌剤を長期的に使用されて、病状が悪化していくことがありますから、注意が必要です。

免疫不全の重症度、感染症の重症度は、疾患によって異なり、比較的軽症であるものから、造血幹細胞移植をしなければ救命できないものまで様々です。国内で最も多いのは、インターフェロン γ レセプター1欠損症で、比較的軽症で、抗酸菌感染症やサルモネラ感染症は、抗菌剤やインターフェロン γ 投与で治癒しやすい傾向がありますが、治療は長期間を要し、感染症が再発することもあります。

次に、メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症の診断はどのようにして行うのでしょうか。まず、BCG を含む抗酸菌感染症やサルモネラ感染症が重症化・遷延し、繰り返し起こるにも関わらず、細胞内寄生菌でない病原体による感染症はあまり起こらない場合、この疾患を疑う必要があります。通常の抗菌剤が有効でない感染症、特に骨髄炎や関節炎の場合や、不明熱の場合に、抗酸菌感染症ではないかと疑うことも重要です。IFN- γ レセプター1欠損症など、フローサイトメーターによる迅速診断が可能な場合がありますが、最終的には遺伝子検査で確定診断します。

次に、メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症患者の治療や管理の方針は、どのようにしていけばいいのでしょうか。まず、どのような病型であるのかを確認し、重症度に応じて、造血幹細胞移植が必要か、インターフェロン γ の投与が有効な病型かどうか、など、遺伝子検査の結果から、免疫不全の病態を正確に把握することが重要です。それを基に、感染症の治療や、長期的な治療方針を立てなければなりません。抗酸菌の感染症に対しては、有効な抗結核剤を選択する必要があります。通常、イソニアジ



ド、リファンピシン、ストレプトマイシンなどを併用して治療しますが、12ヵ月程度の治療期間を要することが多いようです。インターフェロン γ が有効なタイプでは、可能であればインターフェロン γ を追加します。一旦、抗酸菌感染症が治癒しても、予防的に抗結核剤を長期的に内服しなければならない事もあります。長期的に感染症のコントロールが困難であると判断された場合には、造血幹細胞移植を選択します。

メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症の予後は、病型によって異なります。国内で頻度の高い、IFN- γ レセプター1欠損症は、部分欠損症であり、IFN- γ による治療も有効であるため、比較的予後は良好です。他方、IFN- γ レセプター1の完全欠損症などの重症型では、造血幹細胞移植を受けなければ、長期的な生存は困難です。病型に応じた治療方針を適切にたてて治療することが大変重要です。

以上、メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症について、概説いたしました。

「小児科診療 UP-to-DATE」

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