

—— 症例報告 ——

カリニ肺炎を契機に診断された X-連鎖重症複合型 免疫不全症の 1 例

渡 邊 庸 平, 山 本 克 哉, 斉 藤 由 佳
佐 古 恩, 早 坂 薫, 今 井 香 織
中 山 東 城, 北 沢 博, 植 松 貢
近 岡 秀 二, 高 柳 勝, 村 田 祐 二
大 竹 正 俊, 久間木 悟*, 土 屋 滋*
遠 藤 幹 也**

はじめに

X-連鎖重症複合型免疫不全症 (X-linked severe combined immunodeficiency 以下 X-SCID) は、遺伝子異常に基く複合免疫不全、すなわち細胞性免疫と液性免疫の両者が障害されている伴性劣性遺伝形式を示す先天性疾患のひとつである。生後数ヶ月以内から呼吸器系や腸管の重症感染症を繰り返し、骨髄移植などの根本的治療を施さなければ乳児期に死の転帰をとる¹⁾。X-SCID は重症複合型免疫不全症全体の約半数を占め、発症頻度は約 10～15 万人に一人といわれている。今回われわれは、Pneumocystis carinii (以下 Pc) による肺炎で発症し、これを契機に X-SCID と診断された症例を経験したので報告する。

症 例

症例: 5ヶ月男児

主訴: 発熱, 咳嗽

家族歴: 特記事項なし

既往歴: 易感染の兆候なく、発育も順調であった。生後3ヶ月時に BCG の接種を受けたが、副反応を認めなかった。

現病歴: 2002 年、10 月初旬から咳嗽が出現し

た。2 週間後、38℃ の発熱、喘鳴も出現し、哺乳力も低下したため、その 4 日後に当科外来を受診した。胸部レントゲン写真にて浸潤影が認められたため急性肺炎として入院となった。

現症: 胸部聴診上ラ音は聴取しなかった。咽頭中等度発赤あり。外表奇形は認めなかった。

入院時血液検査所見 (表 1)、胸部 X 線写真 (図 1): 白血球の軽度増多、トランスアミナーゼおよび LDH の上昇を認めた。CRP は陰性であった。胸部 X 線写真にて両肺門部に浸潤影を認めた。

入院後経過 (図 2): 入院翌日早朝、多呼吸、チアノーゼを認めた。酸素投与 (FiO₂ 0.3) にて、酸素飽和度 96% に回復した。胸部レントゲン写真にて両肺浸潤影の増強、胸部 CT にて上肺野のスリガラス状陰影と下肺野における肺泡性陰影が混在する所見を認めた (図 3, 4ab)。間質性肺炎と診断し、methylprednisolone パルス療法を開始したところ、一旦症状改善傾向となったが、入院 6 日目から再び発熱と呼吸障害の増悪を認め、吸引刺激などで容易に酸素飽和度 80% 台まで低下するため人工換気療法を開始した。肺炎の起因菌として Pc の可能性も考え 11 日目鼻腔拭い液の鏡検を施行したところ、トルイジン・ブルー染色にて黒色に染まる Pc の嚢子を認め (図 5)、モノクローナル抗体による蛍光染色にて Pc 陽性と判定された。このことから先天性免疫不全症を疑い、患児の免疫能について検索した (表 2)。免疫グロブリン

仙台市立病院小児科

*東北大学加齢医学研究所発達病態研究分野

**岩手医科大学医学部小児科

表 1. 入院時検査結果

WBC	10,000/ μ l	(Neu 66.1%, Lymph 23.8%)	
Hb	13.9 g/dl	Na	140 mEq/l
Plt	42.2×10^4 / μ l	K	5.5 mEq/l
GOT	47 IU/l	Cl	104 mEq/l
GPT	41 IU/l		
ALP	407 IU/l		
LDH	908 IU/l	尿所見	異常なし
γ -GTP	19 IU/l	鼻腔培養	Neisseria sp.
T-Bil	0.2 mg/dl		
CRP	≤ 0.22 mg/dl		
Mycoplasma 抗体	40 倍		

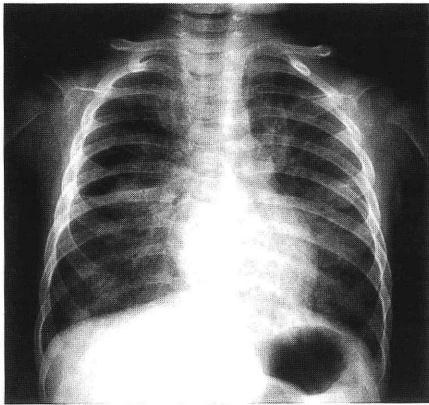


図 1. 入院時胸部 X 線写真 両肺門部に浸潤影を認める

ン IgG, IgA, IgM はすべて低値を示し、末梢血リンパ球の殆どは B リンパ球であった。リンパ球幼弱化試験にてもマイトジェンに対する反応の著減を認め、また胸部 CT において胸腺は著しい低形成を示した。NK 細胞は著減し、NK 細胞活性は認めなかった。液性、細胞性両免疫能の欠失から SCID が疑われ、そのなかでも B リンパ球が存在する X-SCID, JAK-3 欠損症のどちらかであると考えられた。X-SCID の原因となる γ c 鎖遺伝子の異常について、東北大学加齢医学研究所発達病態研究分野に精査依頼したところ γ c 鎖遺伝子の変異が確認され X-SCID と診断が確定した。Pc に対して、sulfamethoxazole-trimethoprim 合剤

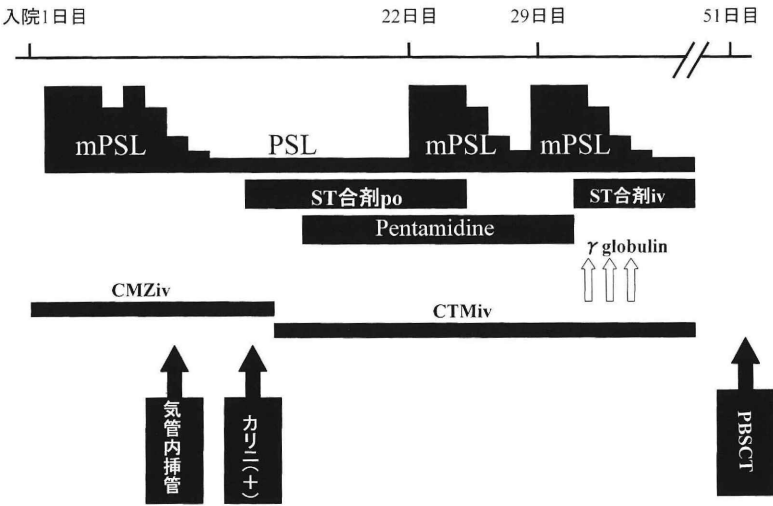


図 2. 入院後経過 本文参照

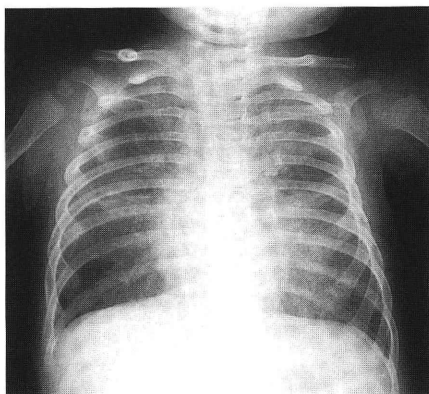
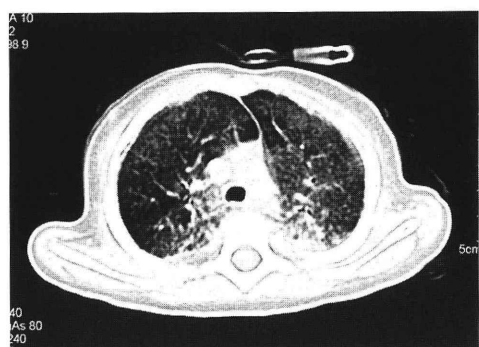
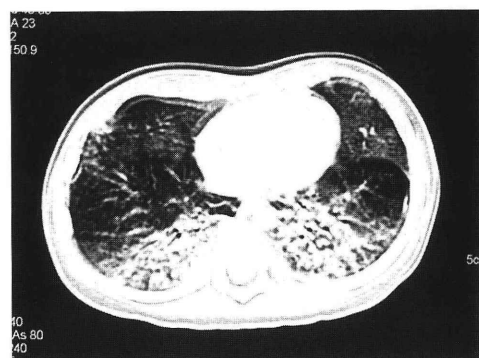


図 3. 入院翌日胸部 X 線写真 両肺野に浸潤影の増悪を認める



a



b

図 4a, b. 入院翌日胸部 CT 写真 本文参照

(ST 合剤), pentamidine の投与を行い, また肺炎の改善を期待して計 3 回の methylprednisolone パルス療法 (30 mg/kg/day×3 days) を施行した。



図 5. 鼻腔拭い液トルイジンブルー染色所見 本文参照

これらの治療によって呼吸状態は幾分改善傾向を示した。根治療法の目的にて入院 38 日目岩手医科大学小児科に転院となった。51 日目母親をドナーとした HLA ハプロ一致造血幹細胞移植が施行された。一過性の皮膚急性移植片対宿主病 (GVHD) と軽度の肝機能障害を認めたが順調に経過し、東北大学加齢医学研究所発達病態分野に通院中である。

考 察

X-SCID だけでなく先天的に免疫能を欠如するか、後天性免疫不全症候群 (AIDS), 免疫抑制剤の投与を受けたものにとっての感染症は致命的となりうる。Dominique によると²⁾, 15 名の SCID と 8 名の AIDS の患者において 11 名 (43%) が Pc による肺炎を発症しており, 死因として最も多かったという。Leggiadro による³⁾, 115 人の SCID 患者のうち 27% が Pc による肺炎を発症したという報告もあり, 免疫不全状態にある患者において本症は比較的多い疾患である。

診断は, 本症例のように鼻腔拭い液や, 喀痰・気管支肺胞洗浄液・肺生検など気道分泌物中の虫体・特有の組織像を証明すれば比較的容易であるが, 日常的には見られない疾患であるので, 如何に早い段階でカリニ肺炎を疑うかが肝要となる。カリニ肺炎はその臨床症状と経過から, 亜急性型と急性～劇症型に分けられ, 原発性免疫不全症の大部分, 化学療法中の悪性腫瘍患者の一部, AIDS

表 2. 免疫能に関する検査結果

1) 免疫グロブリン	
	IgG $\leq$ 146 mg/dl, IgA $\leq$ 23 mg/dl, IgM $\leq$ 18 mg/dl
2) T 細胞 B 細胞百分率 (リンパ球数約 700/ μ l)	
	T cell 3%, B cell 87%
3) リンパ球幼若化試験	
	PHA* ¹ : 265 cpm(SI; 0.4), Con-A* ² : 196 cpm(SI; 0.3)
	正常対照 51,224~189,756 cpm 正常対照 44,013~89,222 cpm
4) NK 細胞	
	CD16 2.0%, CD56 4.5%
	基準値 5~37% 基準値 10~38%
5) NK 細胞活性	
	0%

*¹phytohemagglutinin, *²concanavalin A

の多くにおいて、今症例のような亜急性型⁴⁾の経過をとる。今症例は咳嗽出現後約 3 週間後に入院となったように、亜急性型では活気、食欲の低下、下痢などの不定症状で発症し、やがて多呼吸・発熱・チアノーゼを呈するようになる。咳嗽は一般に軽く、乾性咳嗽が多い。1~2 週間後には呼吸障害が増強するようになる。検査所見にて CRP 陽性化や赤沈亢進を伴わないことはカリニ肺炎を示唆する所見のひとつである。画像上特徴的な所見はないが⁵⁾、今症例は肺胞性陰影とスリガラス陰影が混在した所見となっており、カリニ肺炎患者の X 線所見ステージ分類を記載した Mones⁶⁾らの分類によると Grade 2~3 (間質性の変化に加えて何か所にも肺胞性 consolidation の斑状陰影がみられる~肺胞性 consolidation が随所で融合し、急性呼吸窮迫症候群<ARDS>類似の所見となる) にあたり、このような所見があれば本症も念頭に置く必要がある。

治療に関しては、一般に勧められている方法に従い^{7~9)} ST 合剤をまず使用し、次いで pentamidine を追加した。pentamidine 開始後、乏尿、BUN の上昇が見られたが、その他重篤な副作用は見られなかった。しかしこれらの投与にても明らかな効果は得られなかった。Bye⁹⁾らの報告にあるように本症例の治療においては、ステロイド剤が重要な役割を果たしたと思われる。本症例は計 3 回の methylprednisolone パルス療法を施

行し、呼吸状態の改善を得た。

X-SCID の根治療法として現在確立されているのは骨髄移植である。血縁者に HLA が一致した者がいれば長期予後は 90% 以上と良好であるが、家族内に HLA 一致ドナーが得られない症例に対する骨髄移植の長期予後は 50~70% 台とされている^{10,11)}。本症例は家族内に HLA 一致ドナーが得られなかったため、母親をドナーとした HLA ハプロ一致造血幹細胞移植が前処置なしで施行された。その結果、早期に T 細胞の生着を認め、また CD4⁺CD45RA⁺ のナイーブ T 細胞も出現した。これらの細胞表面上には γ c 鎖の発現が認められた。免疫グロブリンは正常値まで回復し補充の必要性はなくなった。

X-SCID は、インターロイキン(IL)2, IL4, IL7, IL9, IL15, IL21 の受容体の一部として共有されている γ c 鎖の遺伝子異常にて発症する。その異常は T 細胞および NK 細胞の発生を障害し、さらに B 細胞も機能的に異常となるため特異的抗体も産生できず重症複合型免疫不全症を発症する。その診断には γ c 鎖に対するモノクローナル抗体 (TUGh4) による細胞表面染色と γ c 鎖の遺伝子解析で行う。本症例では γ c 鎖遺伝子解析にて γ c 鎖の細胞内領域にあたる exon7 に変異が認められたが、そのため細胞表面染色では γ c 鎖の発現がわずかにみられた。久間木ら¹²⁾によると 27 人の X-SCID 症例の解析では、84% の症例が γ c 鎖

の発現がみられなかったと報告しており、細胞内領域に変異を来たしているものは少数である。また遺伝子変異については本邦特異的なものは見られず、 γc 鎖遺伝子のほぼ全長にわたり存在していることが明らかになっている。このため一概にひとつの病態で X-SCID 患者を理解することはできず、症例ごとの解析が必要である。

ま と め

1) カリニ肺炎の発症を契機に診断された X-SCID の一例を経験した。

2) カリニ肺炎の治療には ST 合剤, pentamidine の投与に加え methylprednisolone パルス療法を施行した。

3) 根治療法として母親をドナーとした HLA ハプロ一致造血幹細胞移植が施行され、免疫能の構築が得られた。

謝 辞

稿を終えるにあたり、本症例の精査と末梢血幹移植を行って頂いた東北大学加齢医学研究所発達病態研究分野の土屋 滋先生、久間木 悟先生、岩手医科大学医学部小児科の遠藤幹也先生に深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) Fischer A: Severe combined immunodeficiencies (SCID). *Clin Exp Immunol* **122**: 143-149, 2000
- 2) Dominique Lauzon et al: Pathogens in children with severe combined immunodeficiency or AIDS. *CMAJ* **135**: 33-38, 1986
- 3) Leggiadro RJ et al: Prevalence of *Pneumocystis carinii* pneumonitis in severe combined immunodeficiency. *J pediatr* **99**: 96-98, 1981
- 4) 鳥羽 剛: ニューモシスチス カリニ肺炎. *小児内科* **28**: 77-81, 1996
- 5) 野間恵之 他: カリニ肺炎とサイトメガロウィルス感染症. *臨床画像* **17**: 1232-1241, 2001
- 6) Mones JM et al: Dignosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. Roentgenographicpathologic correlates based on fiberoptic bronchoscopy specimens from patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Chest* **89**: 522-526, 1986
- 7) 周 明志 他: カリニ肺炎の診断と治療. *Modern Pysician* **22**: 327-329, 2002
- 8) 三戸克彦 他: 副腎皮質ステロイド薬で治療されていた AIDS 合併カリニ肺炎の 1 例と考察. *日胸* **60**: 647-653, 2001
- 9) Bye MR et al: *Pneumocystis carinii* pneumonia in young children with AIDS. *Pediatr Pulmonol* **9**: 231-242, 1995
- 10) Buckley RH et al: Hematopoietic stem-cell transplanntnation for the treatment of severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* **340**: 508-516, 1999
- 11) Haddad E et al: Longterm immune reconstitution and outcome after HLA-nonidentical T-cell-depleted bone marrow transplanntnation for severe combined immunodeficiency, a European retrospective study of 116 patients. *Blood* **91**: 3646-3653, 1998
- 12) 久間木悟 他: Characterization of the γc chain among 27 unrelated Japanese patients with X-linked severe combined immunodeficiency. *Hum Genet* **107**: 406-408, 2000