

#### 4-1-5-6 膠原病・感染症科

##### 1.概要、特色

###### 1.1 先天性免疫不全症候群

膠原病・感染症科の治療対象疾患は3群に分けられ、そのひとつは先天性免疫不全症候群である。先天性あるいは原発性免疫不全症候群は厚生労働省特定疾患治療研究事業の対象で、一般には難病と呼ばれ、重症複合型免疫不全症、X連鎖無ガンマグロブリン血症、高IgM血症、分類不能型低ガンマグロブリン血症、Wiskott-Aldrich症候群、Ataxia Teleangiectasia、DiGeorge症候群、高IgE血症、慢性皮膚粘膜カンジダ症、慢性肉芽腫症などが含まれている。研究班の調査によれば、わが国におけるこの症候群の患者数は30年間で約1600名が登録されており、国立小児病院以来当科ではこれまで全体の約4%に当たる本症候群患者を治療してきた。先天性免疫不全症候群の患者数は多くはないが、合併した難治性感染症による臓器障害の解析や治療法の改善、さらには免疫機序の解明など、本症候群を治療管理する過程で得られる知見は一般の小児科診療で見られる感染症の治療でも基本となるものである。当科ではこの経験を生かして免疫不全症候群の早期診断と治療のみならず、一般の難治性感染症の治療に関しても適切に支援できるよう努力している。かつて本症候群では特定の疾患毎に生存可能な期間は限定されていたが、環境の改善や抗生薬の発展により長期生存が可能になったため、感染症の治療に加えてQOLの改善にも配慮した日常生活の感染予防のマニュアルが必要となった。現在他施設と共同でマニュアルの作成をすすめており、これが本症候群の亜型や易感染性を持つ一般小児にも利用できることを期待している。現時点で重症複合型免疫不全症や慢性肉芽腫症の根治療法は骨髄移植である。重症複合型免疫不全症は3例、慢性肉芽腫症には5例に実施してきたが、幸い全例で成着が確認されている。慢性肉芽腫症の治療管理について他院からの紹介も多く、今後も移植例の増加が予想される。また当研究センターで計画中の本疾患に対する遺伝子治療も大変有望な治療法として期待されている。重症複合型免疫不全症の一種であるアデノシンデアミナーゼ欠損症に対する遺伝子治療が北海道大学遺伝子治療講座で実施されたが、患者への定期的な酵素補充療法など臨床面で協力している。

###### 1.2 小児の膠原病

国立成育医療センターはリウマチの指導医・認定医3名を有する日本リウマチ学会の教育認定施設であり、当科のもう一つの治療対象は小児の膠原病である。若年性関節リウマチが主体であるが、難病である全身性エリテマトーデスや皮膚筋炎も含め多くの小児リウマチ性疾患患者を診療している。この部門の治療法も進歩しており、特に生物学的製剤の効果は、これまでのどの抗リウマチ剤よりすぐれていると思われる。当科においてもすでに6例に使用し、このうち5例では著効であった。このように予後は以前と比較し格段に改善しているが、多剤の治療に抵抗する症例もあるため、さらなる進歩が望まれる。問題としては、リウマチ性疾患に対しては使用される多くの薬剤は小児患者には適応がなく、これら疾患の治療に携わっている小児リウマチ医の悩みである。国立成育センターの諸機能を活かし、リウマチ性疾患に対して開発されている有用な治療法をわが国の小児医療体制に組み入れていかねばならないと努力している。小児期に発病した膠原病患者には疾患自体の管理に加えて、長期の闘病生活を支援する心理的支援が必須であるなど、生涯にわたる長期的かつ多方面からの治療が必要である。総合的治療計画に基づいた治療を目指して成育医療センター各

部門との連携をすすめている。

### 1.3 その他の発熱性疾患

小児期には炎症局所の所在が明確でないため診断出来ない発熱性疾患が一時的に不明熱として治療されている。一般に小児期の不明熱は特異的な経過をとった感染症が大部分であり、膠原病や腫瘍性疾患がその次に多い原因とされている。これらの疾患は対症的な治療で緩解もしくは治癒すること多いが、中には腫瘍性疾患など診断治療を急がねばならない疾患もある。最近、不明熱のなかで周期性発熱症候群に属する疾患の診断が確立し、一部で遺伝子診断もなされるようになってきた。当科でも本症候群と診断した症例がこれまで4例あり、さらに疑わしい症例も数例経過観察中である。確定診断は、多くは遺伝子診断で行われるが、疾患ごとに各大学病院などに依頼しているのが現状である。当センターは多くの研究者や専門医がいるため、当センターで本症候群の中の遺伝子診断が確立している疾患の遺伝子検査スクリーニングが可能かどうかを検討したい。

### 1.4 ICTとしての活動

膠原病・感染症科は感染対策委員会の実働部隊である Infection Control Team: ICTのメンバーであり、毎週の院内感染監視、血液培養検査に基づくサーベイランス、環境監視、院内感染に関する講習会の立案と実行、種々諮問事項への答申と提言を行っている。また起こりうる可能性のあったSARSや新型トリインフルエンザの蔓延に対して種々の準備態勢を調えた。

## 2. 診療活動

### 2.1 感染症の診療に関して

ひとは誰でも感染症に対して強力かつ普遍的な抵抗力である免疫という機能を持っているが、その程度は同じではなく、同じ感染症に罹患しても臨床経過は必ずしも同じにはならない。先天性免疫不全症候群では傷害された免疫機構によって病名が分けられ、問題となる病原微生物や経過も異なるが、全体的に易感染性と呼ばれる臨床症状は共通している。膠原病・感染症科ではこれまでの経験を生かして先天性免疫不全症候群でなくても表1.に示すような易感染性を持ち、感染症にかかったときに他の子と比較的異なる経過を取りやすい小児を診療している。

表1. 免疫不全を考える易感染性

- 他の子よりも感染症に多くかかる
- 他の子よりも感染症が治りにくい
- 他の子よりも感染症が長く続く
- 他の子よりも感染症が重くなる
- 珍しい原因の感染症になる

これらの症状がかかりつけの先生によって認められあるいは指摘されれば、それまでにかかった感染症について詳しく状況を調べ、種々の免疫検査をおこない、今後のワクチン接種計画、注意すべき感染症、予防方法となる対応などについて考慮する必要が出てくる。

先天性免疫不全症は、いくつかの疾患で遺伝子治療が行われているが、まだ成功例も少なく、確立した方法とはいえない。現時点では、造血幹細胞移植はすでに多くの症例で行われ良好な成績が得られている。当科では、血液腫瘍科の協力のもとで、重症複合型免疫不全症、慢性肉芽腫症の移植をそれぞれ1例づつ行い成功した。さらに移植予定の患者も数人がいる状況であり、今後もよ

りよい移植方法を確立して実践していくつもりである。

## 2.2 膠原病の診療に関して

膠原病に含まれる疾患はいずれも診断を確定する検査がないため、診断基準と呼ばれる症状と検査結果の組み合わせによって診断される。小児期の膠原病は成人よりも症状や検査結果がそろわないのが特徴で、この場合は疑い例や非典型例と診断されることがある。実際膠原病でよく見られる症状で、原因が明確でない表2.の症状が持続し、あるいは繰返した場合にご紹介いただくことが多い。

表2. 膠原病が疑われる症状

咳や鼻水のない発熱

持続するだるさ

手足の痛み

色々な皮膚の変化

このような場合に検査が行われるが、このとき炎症の存在を示す検査(炎症反応)が陽性で、体の成分に対する抗体(自己抗体)が認められれば膠原病を疑うことになる。

このような状況でご紹介いただいた患者さんが、実際に膠原病に発展することは多くはないが、その後の経過はきちんと管理することが必要となる。患者さんの家族には注意すべき症状や観察方法を説明して理解していただき、またかかりつけの先生と連絡を取りあって、経過を見ていくことが大切である。

## 2.3 平成17年度入院患者疾患内訳(2006年4月1日から2007年3月31日)

計47名(同一患者の重複を含む)

1)膠原病 29名

JRA 14名、SLE 4名、Wever-Christian病 3名、クローン病 2名、大動脈炎症候群 1名、好酸球増加症 1名、皮膚筋炎 1名、シェーグレン 1名、自己免疫性肝炎 1名、その他 1名

2)先天性免疫不全 17名

CGD 6名(BMT 2名)、大理石病 5名、無グロブリン血症 1名、重症複合型免疫不全症 3名(BMT 3名)、高IgE症候群 2名、

3)その他 3名

慢性活動性EBウイルス感染症 1名、不明熱精査 2名