

Chédiak-Higashi 症候群と自己免疫性リンパ増殖症候群（ALPS） の診療ガイドライン作成について

和田泰三¹⁾、松田裕介¹⁾、東馬智子¹⁾、谷内江昭宏¹⁾、野々山恵章²⁾

1) 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科小児科

2) 防衛医科大学校医学研究科小児科学

研究要旨

免疫調節障害の代表的疾患である、Chédiak-Higashi 症候群（CHS）と自己免疫性リンパ増殖症候群（ALPS）の診療ガイドライン案を作成した。昨年度までに作成した診断基準をもとに、管理方法、治療、予後、成人期の課題、診療上注意すべき点についても記載した。我が国における患者数は、CHS で 15 例、ALPS で 20 例程度と推定されている。どちらも指定難病であるが、稀少疾患であり、多数例を診療した施設は少なく、施設によって診断・診療方針がまちまちなのが現状と考えられる。本研究では、国内外でこれまでに集められた知見をもとに、本研究班の統一した意見としての指針の作成を試みた。CHS では、神経症状への対応や根治療法としての造血幹細胞移植の確立などが課題と考えられた。ALPS では、疾患スペクトラムの広がりに対応できる効率のよい診断体制、脾摘を避けた治療、合併症の管理等が重要と考えられた。以上、本研究は各疾患の診療体制の確立に向けた基盤形成に寄与すると考えられた。また、本研究により見出された課題の解決に向けて、今後も本研究班と全国の専門施設との協力・連携が重要と考えられた。

A. 研究の目的

免疫調節障害は、原発性免疫不全症のうち、過剰な全身性炎症や自己免疫疾患の合併が病態の中心となる疾患群で、細胞障害活性の異常に伴うリンパ球の過剰活性化、アポトーシスの障害によるリンパ球の過剰増殖、自己反応性リンパ球の除去や制御不全等により引き起こされると考えられている。Chédiak-Higashi 症候群（CHS）や自己免疫性リンパ増殖症候群（ALPS）が代表的疾患である。しかし、本邦における推定患者数は、CHS で 15 例、ALPS で 20 例程度と稀少である。したがって、多数例を診療した施設は少なく、施設によって診断・診療方針がまちまちなのが現状と考えられる。そこで本研究では、診療体制の確立に向け、診療ガイドラインの作成を試みた。

B. 研究方法

国内外でこれまでに集められた知見をもとに、CHS と ALPS の診療ガイドライン案を本研究班で統一された形式で作成した。

C. 研究結果

1. CHS 診療ガイドライン

1) 疾患概要

CHS は、細胞内蛋白輸送にかかわる CHS1/LYST 遺伝子の異常により引き起こされる先天性免疫不全症である。常染色体劣性遺伝形式をとる。最近では、色素脱失を伴う家族性血球貪食性リンパ組織球症（FHL）の一つに分類されている。

CHS1/LYST 蛋白は、ライソゾームの細胞内生成や輸送に関わり、細胞内顆粒輸送や微小管機能調節に重要な役割を果たしている。このため CHS では、NK 細胞や細胞傷害性 T 細胞（cytotoxic T lymphocyte: CTL）の細胞傷害活性や脱顆粒の低下を認めるほか、食細胞、特に好中球の減少や機能異常を示す。また白血球内には、ミエロペルオキシダーゼや酸フォスファターゼが陽性の巨大顆粒が出現する。メラニン細胞の色素顆粒異常により部分的白子症が引き起こされる。

2) 疫学

非常にまれである。過去 20 年間において世界で 500 例以下であるとされる。最近の全国調査によると、本邦の患者数は 15 例と報告されている。

3) 診断基準、診断の手引き

A 臨床症状

a. 皮膚、毛髪、眼における部分的白子症：典型的な CHS 症例において皮膚は部分的に脱色する。毛髪は銀色の特異な光沢を示し、光学顕微鏡下でメラニン色素の特徴的な分布異常が観察される。虹彩ならびに網膜色素上皮の色素脱失も認められ、これにより視力障害が起こる場合も知られている。

b. 一般化膿菌に対する易感染性：乳児期から頻繁に重症感染症を合併する。中でも、ぶどう球菌や連鎖球菌などの細菌感染症が多く、皮膚や呼吸器が標的となる。頻度は少ないが、ウイルス感染症や真菌感染症の合併も知られている。さらに、歯周囲炎の合併もしばしば見られ、診断のきっかけとなることもある。

c. 知能障害、痙攣、小脳失調、末梢神経障害等の神経系の異常（ただし幼少期には目立たず、進行性）：血液学的・免疫学的異常の治療を目的に造血幹細胞移植を施行した患者においても、進行性の神経障害が発症することが知られている。したがって、これらの異常は血球系の機能異常によるものではなく、神経細胞自体の機能障害によるものであることが推測されている。

d. 出血傾向：血小板機能異常により、CHS では鼻出血、歯肉・粘膜出血、紫斑など、様々な程度の出血傾向を認めることが知られている。しかし、重篤な出血傾向を伴うことは少ない。

e. 血球貪食症候群 (HPS) /血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) の合併：CHS では NK 細胞数は正常であるが、LYST 遺伝子変異により NK 細胞機能ならびに CTL 機能は低下している。およそ 85% の症例では、発熱、リンパ節腫脹、肝脾腫、血球減少などを伴う “accelerated phase” と呼ばれる HPS/HLH を経験する。様々な感染症が HPS/HLH の契機となることが知られており、特に EB ウイルス感染症はしばしばその要因となる。HPS/HLH の合併は CHS における最も重要な

死亡原因となる。

B. 身体所見

毛髪ならびに皮膚の色素脱失が見られる。眼科的診察では虹彩や網膜色素上皮の異常が観察される。原因不明の進行性神経症状にこれらの所見を認める場合は、CHS を疑うきっかけとなる。

C. 検査所見

a. 白血球内の巨大顆粒 (ミエロペルオキシダーゼや酸フォスファターゼが陽性)：細胞質内に巨大な封入体を認め、CHS 診断の重要な根拠となる。主として顆粒球で認められることが多いが、リンパ球でも認められる。骨髄での分化段階の顆粒球でも特徴的な顆粒が認められる。

b. NK 細胞活性の低下：LSYT は多様な局面で NK 細胞や CTL 機能と深く関わっていることが明らかとされており、この異常である CHS では NK 細胞活性の著明な低下が起こることが知られている。

c. CTL の機能障害：NK 細胞活性と同様に CTL による細胞傷害活性も低下している。

d. CHS1/LYST 遺伝子変異：CHS1/LYST が CHS の原因とされる唯一の遺伝子であり、多くの症例では CHS1/LYST 遺伝子の両アレルに変異を認める。しかし変異部位の特定ができない症例も報告されている。

D. 特殊検査

a. NK 細胞や CTL の脱顆粒障害：NK 細胞機能の一般的な評価法としては、K562 を標的とした ⁵¹Cr 遊離試験が良く知られている。脱顆粒障害を直接評価する方法として、顆粒膜抗原である CD107a (Lamp-1) の細胞表面への発現をフローサイトメトリーにより評価する方法が用いられるようになってきた。

b. 毛髪の顕微鏡所見：毛髪は銀色の特異な光沢を示し、顕微鏡でメラニン色素の集塊 (pigment clumping) が観察される。

E. 鑑別診断

鑑別疾患として Gricelli 症候群 (GS) 2 型、Hermansky-Pudlak 症候群 (HPS) 2 型があげられる。いずれも部分白子症を特徴し NK 細胞機

能の低下を伴う疾患であり CHS に類似する。HPS 2 型は部分白子症や出血傾向に加えて、好中球減少、くりかえす細菌感染症、発達障害・失調症状・震戦などの神経症状をとまなうことから、最も CHS と臨床像が類似する。末梢白血球内に特徴的な巨大顆粒を認める場合、CHS の可能性が高い。さらに、病的な CHS1/LYST 遺伝子変異が認められれば、確定診断される。Gricelli 症候群において血小板機能は正常であり、出血傾向は認められない。しかし RAB27A の変異による GSII は、部分白子症に加えて、免疫不全症とリンパ組織球症を合併することが知られている。

4) 合併症

悪性腫瘍を合併しやすい。Accelerated phase には、発熱・肝脾腫・血球減少などを伴う HPS/HLH を引き起こし予後不良となる場合がある。

5) 重症度分類

感染症や神経系の異常が認められれば重症である。CHS1/LYST 遺伝子の機能喪失型変異の場合、重症型を示す場合が多い。一方、ミスセンス変異で機能が一部残存するような場合には、臨床症状が比較的軽微となる。しかし、易感染性がほとんどなく、HPS/HLH を合併しない症例においても、思春期以降に神経症状が進行することが多く、CHS と診断されれば基本的に重症として経過観察が必要と考えられる。

6) 管理方法（フォローアップ指針）、治療

造血幹細胞移植が唯一の根治療法である。Accelerated phase に進展する前に施行されることが望ましく、同 phase で行うと予後不良となる。Accelerated phase に対しては HLH に準じた治療を行い、寛解を得てから移植を行う。造血幹細胞移植を受けた 35 例の海外の成績では、5 年生存率は 62%と報告されている。造血幹細胞移植により血液あるいは免疫学的な症状は改善されるが、神経学的予後の改善は見込めないとされる。

感染症に対しては適切な抗菌薬・抗真菌薬・抗ウイルス薬治療を行う。また、反復感染を予防するための抗菌薬予防投与や歯科治療や侵襲的処置の前の抗菌薬予防投与を検討する。生ワクチンは、細胞性免疫不全を伴うため禁忌である。不活化ワクチンも疾患活動性に影響する可能性が否定できないため、基本的に行わない

方がよいが、患者の免疫能などをもとにして、患者ごとに決定する。

部分的白子症に対しては、日焼けと皮膚癌を予防するため紫外線対策を行う。眼を守るためサングラスを使用する。神経症状は進行性であり、年長の患児はリハビリテーションを早期から開始することが望まれる。

侵襲的処置を行う前の出血傾向のコントロールに、デスマプレシンの経静脈的投与が有効とされる。また出血傾向を助長する可能性があり、NSAIDs の使用は避ける。

7) 予後、成人期の課題

神経症状の進行や悪性腫瘍の合併を認めることがあり、長期的な診療および支援対策が必要である。

8) 診療上注意すべき点

易感染性が目立たず思春期や成人で診断される非典型型が存在する。また、CHS1/LYST 遺伝子変異が同定されない症例が報告されており、他の遺伝子異常が原因の CHS が存在する可能性がある。

2. ALPS 診療ガイドライン

1) 疾患概要

ALPS は、アポトーシス（細胞死）の障害によりリンパ球増殖をきたし、リンパ節腫脹や肝脾腫、自己免疫疾患を示す症候群である。FAS 依存の細胞死経路にかかわる FAS、FAS リガンド、カスパーズ 10 等の遺伝子異常が認められる。CD3⁺ TCRαβ⁺ CD4⁻ CD8⁻ のダブルネガティブ T（double negative T: DNT）細胞の増加が特色である。

近年、ALPS のスペクトラムは広がりを見せている。2015 年の IUIS 分類では免疫調節障害の ALPS の項に、FAS 異常による ALPS-FAS、FAS リガンド異常による ALPS-FASL、カスパーズ 10 異常による ALPS-Caspase10、カスパーズ 8 異常による ALPS-Caspase8、FADD 欠損症、PRKC δ 欠損症の 6 疾患が分類されている。また免疫調節障害の別の項目に ALPS V として CTLA4 欠損症が記載されている。さらに、原発性免疫不全症の表現型をとる疾患の中に、FAS 体細胞突然変異による ALPS-SFAS、RAS 関連自己免疫性リンパ増殖症候群様疾患（RAS-associated ALPS-like disease: RALD）が分類されている。遺伝子変異が同定されていない ALPS も存在する。

2) 疫学

ALPS-FAS の患者数は、全世界で 500 例近く報告され、本邦では 20 例程度と推定されている。海外の報告によると、ALPS 全体の 72%が ALPS-FAS で最も多く、遺伝子変異が同定されない ALPS が約 20%を占め、その他のものはまれである。また、ALPS-FAS の発症年齢は平均 2.7 歳、50 歳までの生存率は約 85%とされている。

3) 診断基準、診断の手引き

A. 臨床症状

血球系細胞に対する自己抗体が産生され、自己免疫性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性好中球減少症がしばしば認められる。その他の自己免疫異常として、腎炎、肝炎、ぶどう膜炎、関節炎などが知られる。自己免疫病態は主として乳児期に目立ち、成長とともに軽快するものが多いとされるが、一部の症例では成人してからも多様な自己免疫疾患の合併が認められる。

B. 身体所見

持続的なリンパ節腫脹、脾腫ならびに肝腫大が特徴的である。リンパ節腫大や脾腫は多様な急性感染症、あるいはリンパ系悪性腫瘍でしばしば認められる症状であることから、これらの疾患を厳密に除外することが重要である。自己免疫性脾炎を伴う IgG4 関連疾患を合併した成人症例や HLH と誤診された小児症例の報告は、アポトーシス異常が予想外に多様な病態と関連する可能性を示唆しており、リンパ節腫脹を伴う疾患の鑑別疾患として常に ALPS ならびに関連疾患を念頭に置く必要性を示している。

C. 検査所見

上記に示した特徴的な臨床症状や多様な自己免疫病態の合併に加えて、ALPS 症例で特異的に観察されるのが、末梢血中のいわゆる DNT 細胞の増加である。TCR $\alpha\beta$ 鎖を発現する成熟 T 細胞は、原則として CD4 抗原あるいは CD8 抗原を発現することが知られている。通常 CD4⁺CD8⁻T 細胞は TCR $\gamma\delta$ 鎖発現 T 細胞であり、TCR $\alpha\beta$ 鎖発現 DNT 細胞は正常対照の末梢血中には極めてわずかしら認められない。一方、ALPS 患者では特徴的に DNT 細胞の増加が認められ、診断の有力な根拠の 1 つとなる。最近では、このような細胞解析所見に加えて、血清 IL-10、ビタミン B12、血漿 FasL、IgG などの増加に診断的

価値が高いことがわかってきた。表 1 に 2009 年の国際ワークショップで改訂された ALPS の診断基準について、Price らによりさらに改変されたものを示す。

表 1. ALPS 診断基準

必須項目
1. (6ヶ月以上持続する) 慢性的、非悪性、非感染性のリンパ節腫脹/脾臓腫大
2. 末梢血リンパ球数が正常ないし増加しており、CD3 ⁺ TCR $\alpha\beta$ ⁺ CD4 ⁻ CD8 ⁻ DNT 細胞が増加 (リンパ球全体の 1.5% 以上、あるいは CD3 ⁺ リンパ球の 2.5% 以上)
補助項目
一次項目
1. FAS 誘導アポトーシスの障害
2. FAS、FASL、FADD あるいは CASP10 遺伝子の胚細胞あるいは体細胞変異
二次項目
1. 血漿 sFAS の増加 (>200 pg/mL)
2. 血漿 IL-10 の増加 (>20 pg/mL)
3. 血清あるいは血漿ビタミン B ₁₂ の増加 (>1500 pg/mL)
4. 典型的な免疫組織学的所見 (傍皮質 T 細胞過形成)
5. 自己免疫性血球減少 (溶血性貧血、血小板減少、好中球減少)
6. 多クローン性 IgG 増加
7. 自己免疫合併の有無に関わらず、非悪性/非感染性リンパ球増殖症の家族歴がある

診断確定：必須項目を両方満たし、一次補助項目の 1 つを満たす場合。
診断疑い：必須項目を両方満たし、二次補助項目の 1 つを満たす場合。

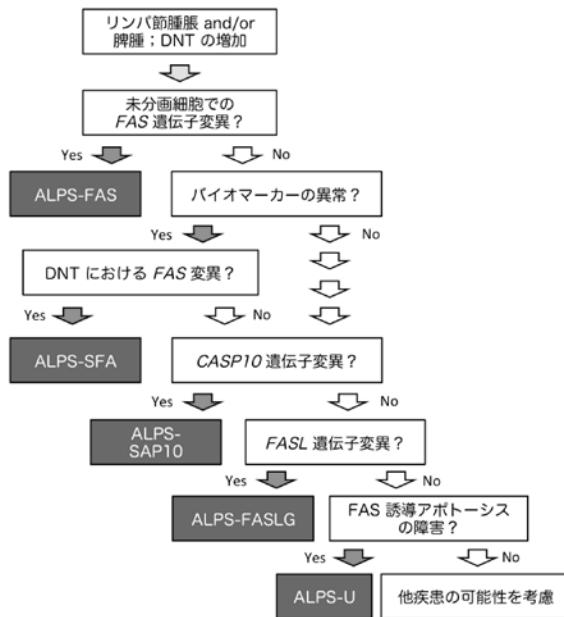
D. 特殊検査

a. アポトーシスの障害：ALPS の病態の本質に関わる、最も有用な検査は *in vitro* での Fas 誘導アポトーシスの低下である。Fas 関連蛋白の異常に基づく ALPS であれば、Fas シグナル経路の活性化によるアポトーシスが欠如ないし、著しく低下していることが示される。ただし、NRAS の異常など、RAS 異常による ALPS 関連病態の場合は、Fas 経路によるアポトーシスの障害が認められず、IL-2 依存性の細胞死を検討する必要がある。このような NRAS 変異による病態は、必ずしも DNT 細胞の増加を伴わず、リンパ節の病理所見が典型的でない、骨髄系の細胞の異常増加を認めるなど、ALPS としては非典型的な臨床像を呈することから、RALD として別に分類されている。RALD において臨床的に重要な点は、若年性骨髄単球性白血病との関連であり、今後の症例蓄積による検討が必要である。

b. 遺伝子検査：ALPS が強く疑われる場合、原因となる候補遺伝子 (FAS, FASLG, CASP10, NRAS) の変異が検索される。最近はこれに加えて、KRAS の変異が関与した病態があることが

指摘されており、同様に検索対象に加える必要がある。また、Fas 遺伝子の体細胞突然変異による ALPS-sFAS の場合は、末梢血中 DNT 細胞をソーティングにより選択的に濃縮して遺伝子解析を行う必要がある。このような診断の過程は、最近の優れた総説にフローチャートとして示されている（図 1）。

図 1. ALPS 診断フローチャート



E. 鑑別診断

持続的なリンパ節腫脹、脾腫ならびに肝腫大を認め、自己免疫疾患を合併する場合、ALPS の可能性を考慮する。ALPS の病態の本質に関わる、最も有用な検査は *in vitro* での Fas 誘導アポトーシスの低下である。ALPS の候補遺伝子を解析し診断を確定する。また、最近報告された STAT3 機能獲得型変異によるリンパ増殖・自己免疫も鑑別にあがる。原因不明の自己免疫疾患に悪性リンパ腫を合併した場合には、ALPS および ALPS 関連疾患を鑑別する必要がある。

4) 合併症

悪性腫瘍が最も重要な合併症である。悪性リンパ腫などのリンパ系の悪性腫瘍の発症頻度が高いが、白血病や他臓器の固形腫瘍の合併も起こることが報告されている。ALPS における非ホジキンリンパ腫ならびにホジキンリンパ腫の発症リスクは、対照に比べそれぞれ 14 倍、51 倍と著明に高いことが知られている。リン

パ腫のほとんど全ては B 細胞由来であり、発症リスクは加齢とともに増加する。

5) 重症度分類

FAS 遺伝子変異をホモ接合性にもつ症例は最重症の症状を示す。ALPS と診断され、主要な症状や合併症が認められれば重症である。同一家系内で患者と同一の FAS 遺伝子変異を有し、Fas 誘導アポトーシスの低下が認められるにもかかわらず、臨床症状を示さない症例の存在が知られている。そのような症例は軽症と考えられるが、後に悪性腫瘍が発生したとの報告があり、慎重な経過観察が必要と考えられる。

6) 管理方法（フォローアップ指針）、治療

A 薬物療法

過剰なリンパ増殖の制御と、合併する自己免疫症状に対する治療が中心となる。リンパ増殖、特に脾腫は脾機能亢進による血球減少の進行や、脾破裂の合併などが摘出術の適応となる。しかし、低年齢時に脾摘をされた症例で、致死的な敗血症を合併した報告があり、慎重な対応が必要である。血球減少症に対しては、副腎皮質ステロイドや免疫グロブリン大量療法が用いられる。一部の難治例に、シクロスポリンなどの免疫抑制剤、メルカプトプリン水和物などの抗腫瘍薬が試みられてきたが、最近では、ミコフェノール酸モフェチル、ラパマイシンやリツキシマブの投与が有効とされる。脾摘は、敗血症を起こす危険性が高いため、以前と比べ行われなくなっている。

B. 造血幹細胞移植

治療により合併する症状がコントロールされる症例では、生命予後は決して悪くない。リンパ節腫大や脾腫も加齢とともに軽快することが知られている。したがって、造血幹細胞移植が治療の第 1 選択となることはない。ただし、Fas 蛋白の完全欠損症例では、生後間もなくより極めて重症の臨床経過を示すことがあり、造血幹細胞移植が施行された例が報告されている。

7) 予後、成人期の課題

自己免疫疾患や悪性腫瘍の合併を認めることがあり、長期的な診療および支援対策が必要である。

8) 診療上注意すべき点

ALPS ならびに類似疾患を疑う症例は数多く経験する。しかし、アポトーシス関連遺伝子の網羅的解析によっても遺伝子変異が特定できず、確定診断が困難な症例が多い。アポトーシスを評価する機能解析による診断も簡便とは言えず、より優れた診断法の開発が望まれる。

D. 考察

これまでの本研究班の活動により、CHS、ALPS 等の診断基準の整備が行われてきた。しかし、より良い医療を提供するためには、標準的な治療方法を含む、診療ガイドラインの作成が望まれていた。

今回、本研究班により CHS、ALPS の診療ガイドラインが作成された。これらの疾患は稀少疾患とはいえ、免疫調節障害の中では比較的多数を占める重要な疾患であり、本ガイドラインが果たす役割は大きいと考えられる。稀少疾患においても、医療の標準化、効率化は喫緊の課題であり、今後は、他の免疫調節障害においても同様なガイドライン策定が望まれる。今後、当研究班を中心に診断基準・重症度分類および診療ガイドラインが確立されることにより、医療水準の向上、患者やその家族の生活の質の向上がさらに得られるものと期待される。

E. 結論

免疫調節障害の代表的疾患である CHS、ALPS の診療ガイドライン案の作成を行った。診療体制確立に向けた基盤が整備された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Wada T, Miyamoto S, Okamoto H, Matsuda Y, Toma T, Imai K, Takagi M, Morio T, Yachie A. Prolonged neutropenia due to antihuman neutrophil antigen 2 (CD177) antibody after bone marrow transplantation. *Pediatr Blood Cancer*. in press.
- 2) Mizuta M, Shimizu M, Inoue N, Kasai K, Nakagishi Y, Takahara T, Hamahira K, Yachie A. Serum ferritin levels as a useful diagnostic marker for the distinction of systemic juvenile idiopathic arthritis and Kawasaki disease. *Mod Rheumatol*. 2016;19:1-4.
- 3) Inoue N, Shimizu M, Tsunoda S, Kawano M,

Matsumura M, Yachie A. Cytokine profile in adult-onset Still's disease: Comparison with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol*. 2016;169:8-13.

2. 学会発表

- 1) Wada T, Toma T, Matsuda Y, Yachie A, Itami S, Taguchi Y-h, Murakami Y. Microarray analysis of microRNA expression in familial Mediterranean fever. 2016/9/21-24, Barcelona, Spain, 17th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies.
- 2) 谷内江昭宏. 感染症と免疫異常 第 53 回日本小児アレルギー学会 (2016 年 10 月 8-9 日, 前橋,)

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし