

X連鎖リンパ増殖症候群の診療ガイドライン案について

研究分担者	森尾友宏	東京医科歯科大学発生発達病態学分野
研究協力者	金兼弘和 今井耕輔	東京医科歯科大学発生発達病態学分野 東京医科歯科大学 茨城県小児・周産期地域医療学

研究要旨

X連鎖リンパ増殖症候群（XLP）はEBウイルス（EBV）に対する特異的免疫応答の欠陥を有する原発性免疫不全症として同定され、現在 *SH2D1A* 変異による1型（SAP欠損症）と *XIAP* 変異による2型（XIAP欠損症）がある。血球貪食性リンパ組織球症（HLH）と異常ガンマグロブリン血症に加えて、XLP1では悪性リンパ腫、再生不良性貧血、血管炎、XLP2では脾腫、炎症性腸疾患を有する。EBV感染を伴わない場合もある。リンパ球におけるSAPならびにXIAP蛋白の発現低下または *SH2D1A* ならびに *XIAP* 遺伝子変異によって確定診断するが、末梢血においてiNKT細胞の低下を認める。XLP様の原発性免疫不全症としてITK欠損症、CD17欠損症、CD70欠損症、XMEN病などが知られる。治療はHLHに対する免疫化学療法と異常ガンマグロブリン血症に対する免疫グロブリン補充療法であるが、根治的治療としては造血細胞移植である。Flu+Mel+low dose TBIを基本とした治療強度を弱めた前処置により、良好な成績が得られている。

A. 研究目的

X連鎖リンパ増殖症候群（X-linked lymphoproliferative syndrome: XLP）はEpstein-Barr virus（EBV）に対する特異的免疫応答の欠陥を有する原発性免疫不全症である。現在2つの原因遺伝子が知られ、SLAM-associated protein（SAP）をコードする *SH2D1A* 遺伝子変異によるSAP欠損症をXLP1、X-linked inhibitor of apoptosis（XIAP）をコードする *XIAP/BIRC4* 遺伝子変異を有するXIAP欠損症をXLP2と称する。*SH2D1A* ならびに *XIAP/BIRC4* 遺伝子はいずれもX染色体長腕Xq25に局在し、XLPはその名の通りX連鎖劣性遺伝形式をとる。本研究ではXLPの診療ガイドラインの作成を行った。

B. 研究方法

国内外で集められた知見をもとに、XLPの診療ガイドラインを作成した。

（倫理面への配慮）

本研究においては特に必要としない。

C. 研究結果

1) 臨床症状

原則として男児のみに発症するが、XLP2ではX染色体不活化の異常による女性例が複数例報告されている。臨床症状は多彩であり、EBVによる致死的伝染性単核症、血球貪食性リンパ組織球症（hemophagocytic lymphohistiocytosis: HLH）、異常ガンマグロブリン血症が特徴である。XLP1では、その他に悪性リンパ腫、再生不良性貧血、血管炎などが認められ、XLP2に特徴的な症状として、脾腫や炎症性腸疾患（inflammatory bowel disease: IBD）があげられる（表1）。HLHはEBV以外に、サイトメガロウイルスやHHV6感染を契機に発症する場合や、原因微生物が同定されない場合もあり、XLP2ではEBV以外の原因で反復して発症することが多い。XLP2におけるIBDはHLHを発症する以前に初発

症状として現れることがあり、しばしば難治である。

表 1 XLP1 と XLP2 の症状

症状	XLP1 (SAP 欠損症)	XLP2 (XIAP 欠損症)
EBV 関連 HLH	45%	49%
EBV 以外による HLH	7%	24%
悪性リンパ腫	26%	0%
低または異常ガン マグロブリン血症	38%	28%
脾腫 (HLH 非罹 患時)	7%	88%
炎症性腸疾患	0%	19%

2) 身体所見

HLH を発症すると、高熱、肝脾腫が認められる。XLP2 では HLH に罹患していない場合にも脾腫が認められることがある。

3) 検査所見

HLH を発症すると、汎血球減少、肝障害、凝固障害、骨髄での血球貪食像が認められる。EBV-HLH の急性期には高 IgA/M 血症が認められ、回復期以降に低ガンマグロブリン血症が認められる。XLP1 では EBV 感染の既往が明らかでなく、低ガンマグロブリン血症を呈することがある。

4) 特殊検査

確定診断は *SH2D1A* または *XIAP/BIRC4* 遺伝子解析による。フローサイトメリーによるスクリーニングも有用であり、XLP1 では CD8⁺T 細胞ならびに NK 細胞における SAP 蛋白の発現低下、XLP2 ではリンパ球における XIAP 蛋白の発現低下が認められる (図 1)。Vα24⁺Vβ11⁺CD3⁺T 細胞である invariant NKT (iNKT) 細胞は XLP で著減するとされているが、XLP2 では正常な場合もある。XLP2 ではリンパ球のアポトーシス亢進ならびに NOD2 刺激での TNF-α 産生低下が認められる。

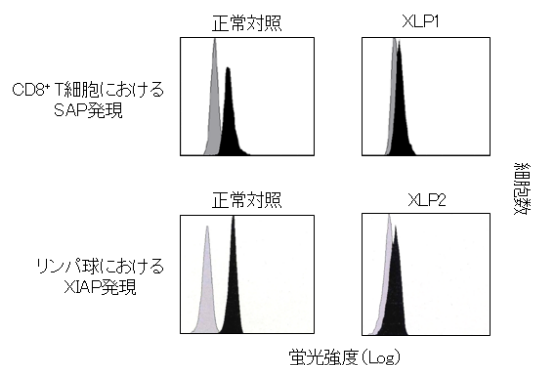


図 1 フローサイトメリーによる細胞内 SAP・XIAP 蛋白の検出

灰色塗りはコントロール抗体、黒塗りは抗 SAP および XIAP モノクローナル抗体による染色を示す。

5) 鑑別診断

XLP1 と XLP2 はお互い鑑別が必要であるが、家族性 HLH (familial HLH: FHL) も鑑別すべきである。ただし典型的 FHL は XLP より発症年齢が早く、EBV 感染を契機に発症することは少ない。また近年 EBV 感染を契機にリンパ増殖症を発症する原発性免疫不全症が次々と明らかにされている。ITK 欠損症、CD27 欠損症、Coronin-1A 欠損症、MAGT1 欠損症などである。HLH、リンパ腫、異常ガンマグロブリン血症といった臨床的特徴に加えて慢性 EBV 血症ならびに iNKT 細胞の低下を伴うことがある。ほとんどが常染色体劣性遺伝形式をとるため、まれな疾患であるが、今後はこれらの遺伝性 EBV 関連リンパ増殖症も含めた網羅的診断が必要となってくる。XLP1 では低ガンマグロブリン血症のみを呈し、分類不能型免疫不全症と誤診されていることがある。

6) 合併症

XLP1 に伴う悪性リンパ腫は病理学的には Burkitt リンパ腫やびまん性大細胞性 B 細胞リンパ腫で EBV 関連のものがほとんどであるが、まれに EBV 非関連のものもある。XLP2 に伴う IBD は免疫抑制剤や生物学的製剤による治療にしばしば抵抗性である。

7) 管理方法 (フォローアップ指標)、治療

臨床病型に応じた治療が必要とされる。致死性的伝染性単核症あるいは重症 HLH に対しては、診断後は速やかにシクロスポリン A やエ

トポシドを中心とした免疫化学療法を行う。特に XLP1 では死亡率が高いので、早急な対応が必要である。XLP2 でしばしば経験する軽症 HLH に対してはステロイド投与にて対応可能である。XLP に生じる EBV 関連 HLH における EBV 感染細胞は B 細胞と考えられており、抗 CD20 モノクローナル抗体(リツキシマブ)の有効性が報告されている。悪性リンパ腫に対しては通常の化学療法が奏功する。低ガンマグロブリン血症に対しては免疫グロブリン補充療法を定期的に行う。XLP2 における IBD はステロイドやアザチオプリンなどの免疫抑制剤や抗 TNF- α 抗体などの生物学的製剤が必要なことが多いが、それでも抵抗性で腸瘻などの外科的介入を必要とすることもまれではない。

唯一の根治療法は造血細胞移植である。XLP1では骨髄破壊的前処置と非破壊的前処置による移植成績に差はないが、移植関連合併症を抑えるためには骨髄非破壊的前処置による移植が望ましい。XLP2では骨髄破壊的前処置による移植成績は不良であり、骨髄非破壊的前処置が推奨されている。また骨髄非破壊的前処置による造血細胞移植によってXLP2に合併したIBDの治癒が望める。現段階でXLP1は全例移植適応、XLP2は治療抵抗性のHLHあるいはIBD合併例は移植適応と考えられる。

D. 考察

一見 XLP1 に比べて XLP2 の方が軽症だが、長期予後は変わらないとされている。XLP1 においては造血細胞移植を行った場合と行わなかった場合の生存率はそれぞれ 81.4%と 62.5%とされる。わが国では造血細胞移植を行わなかった XLP1 患者における長期生存例はない。

E. 結論

XLPの診療ガイドラインの作成を行った。本ガイドラインによってXLPが早期診断され、適切な治療が行われ、患者QOLの向上につながる事が期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Ono S, Okano T, Hoshino A, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for XIAP Deficiency in

Japan. *J Clin Immunol.* 2017;37(1):85-91.

2. 学会発表

特になし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし