

慢性肉芽腫症診療の手引

研究分担者 布井 博幸 宮崎大学医学部発達泌尿生殖医学講座
研究協力者 西村 豊樹 同上

研究要旨

慢性肉芽腫症は、食細胞の活性酸素産生能低下により、食細胞殺菌能が低下し、反面炎症刺激シグナルを抑制できずに過剰炎症病態を示し、肉芽腫形成を主体とした臨床の特徴を持つ食細胞機能異常症であることが明らかになっている。同疾患における過剰炎症の機構に関しての機能解析が進み、予防、治療、根治療法などその対処方法が開発され、臨床応用も試み始めて

A. 研究目的

慢性肉芽腫症 (Chronic Granulomatous Disease; CGD) は、好中球、マクロファージを含む食細胞の活性酸素 (Reactive Oxygen Species; ROS) 産生能低下により、食細胞殺菌能が低下し、表皮および深部臓器感染症に罹患しやすく、肉芽腫形成を主体とした臨床の特徴を持つ食細胞機能異常症である。

CGD の病態は、ROS 産生ができず、殺菌と溶菌が進まないため、非 H₂O₂ 産生カタラーゼ陽性菌や、結核菌、マイコバクテリウム菌などの細胞内寄生菌にも感染しやすく、難治性深部感染症が惹起されることになる。また、ROS が産生されないと NETosis が惹起されず、アスペルギルスなどに対する殺菌の効率が落ちることになる³⁾。

予防的投薬を受けていても、肉芽腫形成や難治性腸疾患など過剰炎症が徐々に進行することがある。この過剰炎症の誘因については、Dectin などのリセプターを介し、種々のシグナルが活性化⁴⁾、ROS が産生されないため、Caspase-1 の失活⁵⁾、Keap1/Nrf2 による抗酸化酵素の誘導、Scramblase の活性化 (phosphatidylserin の細胞表面表出に関わる) などの細胞内の抗炎症機構が発揮されず⁶⁾、過剰炎症状態が進行することによって考えられる。

診療においては、上記の病態を知った上で対処することになる。以下にこれまで培われた予防・診療・治療法について述べる。

B. 研究方法

宮崎大学での慢性肉芽腫症登録事業及び PIDJ に検査依頼を受けて実施した結果に基づいて、慢性肉芽腫症診療の手引を作成した。

(倫理面への配慮)

この CGD 登録事業は宮崎大学倫理委員会で「先天性免疫不全症候群の遺伝子診断と病態形成機序の解明」について審議の上許可を得たものである。

C. 研究結果

1) 日常生活の知識、

CGD 患者は不用意に細菌や真菌感染症にかからないように、安全な環境を確保することが重要である。病気のために何事も受け身になりやすいが、環境に注意し、予防薬の定期内服のもと、積極的姿勢で対処できることを願っている。2003 年に行った日本の患者へのアンケート調査を元に作成した「慢性肉芽腫症日常生活の手引き」と英国の CGD society, 米国の CGD manual を参考にしていきたい。

2) 予防薬

定期的な予防投薬と検査で、重症化を未然に防ぐことが重要である。

バクター (スルファメトキサゾール・トリメトプリム; ST 合剤) は、CGD では、無作為化比較試験こそないものの、複数の後ろ向き研究で ST 合剤による細菌感染頻度の減少が報告されている。^{2,7)} 米国では、ST 合剤として 5mg/kg から 320mg/日を 1 日 2 回、または、1 週

間に連続 3 日間, または 1 日 2 回、1 週間毎日もしくは隔日などがある。

抗真菌剤による感染予防については、イトリゾール 5mg/kg(最大 200mg)/日 で明らかな予防効果を示している⁸⁾。

インターフェロン- γ (IFN- γ) の皮下注射による感染予防について、日本では全国的な投与試験が行われ、約 1/3 の患者で CRP 低下や感染減少効果が認められ、イムノマックス- γ を一日 1 回 25 万国内標準単位/m²を週 1～3 回皮下注射している。¹¹⁾

3) 細菌感染

CGD では、生後数カ月から非 H₂O₂ 産生カタラーゼ陽性菌である黄色ブドウ球菌やセパシア菌、セラチア菌などの細菌に感染しやすい。初期の対応としては、経験的治療として抗生剤を用いるが、培養の結果で抗生剤の選択が必要である。ブドウ球菌感染では「MRSA 感染症ガイドライン」を参考にする。

4) BCG 接種

日本での BCG 接種の接種期間が 5～8 ヶ月 (1 歳未満) に変更されている。BCG 接種部位の局所のみ (BCGitis) の病巣の治療については INH を 3-6 ヶ月、所属リンパ節腫大を伴う場合 INH と RFP 併用を 3-6 ヶ月間、播種性 BCG に重症化した場合、INH, RFP に加え SM を 6-12 ヶ月間投与する。播種性の場合、IFN- γ の併用も考慮する。

<http://pidj.rcai.riken.jp/CGD-BCG.pdf>

5) 真菌感染症

CGD で感染しやすい真菌としてアスペルギルスやカンジダが知られている。予防投与としては、「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014」に従って、フルコナゾール、イトラコナゾール、ボリコナゾールが副作用を考慮の上で使用されている。 β -D グルカン、カンジダマンナン抗原、アスペルギルス GM 抗原などの検査が重要である。

6) 過剰炎症症候群への対応

肉芽腫が生じた症例の内科的治療としては明確な指針は無く、まだ試行錯誤の治療となっている。十分な抗生剤投与後増悪がないことを確認し、抗生剤、抗真菌剤を投与しながら、プレドニゾン 1mg/Kg の短期投与 (1 週間) その後漸減投与による報告がなされている²⁾。

最近、CGD 腸炎に関しては、ステロイドが有効であるが、長期使用での副作用 (肥満、骨粗鬆症、発育障害、易感染性) が問題である。プレドニゾン 1mg/Kg/日 を 1-2 週、その後 1-2 ヶ月で 0.1-0.25mg/kg/日 まで減量する。加えて、ペンタサ (5-aminosalicylates) を中心とした炎症性腸疾患と同等の治療 (azathioprine, 腸管切除など) が試みられている。¹⁰⁾

また、生物学的製剤も試みられており、Uzelらは TNF- α 抑制 (Infliximab) にて腸穿孔部の回復はできたが、重症感染を併発している¹¹⁾。Veerdonkらは IL-1R 抑制 (anakinra) が autophagy を回復させる事により過剰炎症を抑制できて有用だと述べている¹²⁾。Pioglitazone などミトコンドリア ROS を利用した療法¹³⁾ や ROS を炎症局所で促す酵素補充療法^{1,2)} が試みられている。その他、サリドマイドによる NF- κ B 抑制効果を成育医療センターが中心に治験中である。

7) 骨髄移植と遺伝子治療

a. 骨髄移植: 日本では 14 施設で骨髄移植が行われている。柳町らは 2014 年度までの TRUMP データを基に 92 名の CGD の骨髄移植について報告している (柳町ら TRUMP 報告 2016)。骨髄移植治療例は 2000 年以降年間約 5 例づつなされ、3 年間の生存率は 78% であった。欧州からの 56 例の CGD 患者の骨髄移植報告 (2003-2012 年) によるとフルダラビンをを用いた RIC 前処置で 21 ヶ月生存率が 90% を超えている¹⁴⁾。

b. CGD 遺伝子治療: Retrovirus による遺伝子治療で、多くの試みがなされ、確かに初期の治療効果は確認されるものの、遺伝子導入された造血幹細胞に growth advantage がなく、効果が持続できないことが問題となっていた。しかし、Lentivirus ベクターにより、増殖期に誘導することなく遺伝子導入ができることによる効果が確認されてきており、大いに期待されている。

8) 予後、成人期の課題²⁾

予後は以下の要因が影響している。

a. 残存 ROS 活性が最も予後に関わっている。NCF1 変異は比較的予後が良い (40 歳以上の生存率 >80%)、CYBB ミスセンス変異で残存 ROS 活性がある症例も同等である。残存活性のない CYBB 変異では 40 歳以上の生存率は約 55% である。

b. アゾール系抗真菌薬の予防投与でこの 20 年で予後の改善が認められる。

c. 感染後の肝臓における結節性再生性過形成、

肝膿瘍に伴う門脈血管症（門脈圧亢進症）は予後が悪い。炎症性腸疾患は予後に関与しない。

D. 考察

慢性肉芽腫症の日常生活の手引き、予防投薬、感染症への対応などについてはほぼ完成して来たように思われる。しかし過剰炎症症候群対策についてはまだ十分理解が進んでおらず、種々の治療法の試みがなされている段階である。根治療法については、骨髄移植、遺伝子治療とも十分な成果が得られておらず、さらに移植時期の検討や治療法の開発が必要である。PT-CY療法によるHaplo移植が試みられている。

E. 結論

慢性肉芽腫症における種々の病態、特に過剰炎症の機構に関しての機構解析が進み、予防、治療、根治療法などその対処方法が開発されて来ている。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 布井博幸 慢性肉芽腫症臨床研究 日本小児科学会雑誌 120; 8-19, 2016

2) Kuribayashi F, **Nunoi H**, Wakamatsu K, Tsunawaki S, Sato K, Ito T, Sumimoto H. The adaptor protein p40phox as a positive regulator of the superoxide-producing phagocyte oxidase. *EMBO J*. 2016 Feb 1;35(3):369-70.

3) Moritake H, Takagi M, Kinoshita M, Ohara O, Yamamoto S, Moriguchi S, **Nunoi H**. Autoimmunity Including Intestinal Behçet Disease Bearing the KRAS Mutation in Lymphocytes: A Case Report. *Pediatrics*. 2016 Mar;137(3):e20152891.

2. 学会発表

1) 布井博幸 CGD登録事業から学んだこと 第24回食細胞機能異常研究会 2016年

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特に無し

2. 実用新案登録

特に無し

3. その他