

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

松田裕介¹⁾、和田泰三¹⁾、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の手引きをもとに、新たに診断フローチャート、重症度分類、診療フローチャートを作成した。診断においては、ALPS 様症状を引き起こす単一遺伝子疾患が近年次々と報告されており、疾患群としての広がりを見せている。それらを画一的に診断・治療することは困難であり、本研究では特に FAS 依存細胞死経路の異常が関連する ALPS を中心に取り扱うこととした。また、我が国における ALPS 患者数は 20 例程度と非常に稀な疾患であり、本邦での治療に関するまとまった報告はない。診療フローチャートにおいては、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治療指針の作成を試みた。特に高度のリンパ節腫脹および自己免疫性血球減少症に対する治療、悪性腫瘍のモニタリング、脾臓摘出のリスク、骨髄移植の適応等について検討し、新たに Clinical Question を作成した。

今後も引き続き本研究班ならびに全国の専門施設と協力し、ALPS 症例の集積、研究を進めることが ALPS 診療体制の確立に向けた基盤形成に寄与するものと考えられた。

A. 研究の目的

原発性免疫不全症の多くは、免疫担当細胞の機能異常のため、反復感染や重症感染などの易感染性の特徴を示す。一方で、免疫調節障害ではその免疫制御機構の欠陥により、過剰な全身性炎症や多様な自己免疫疾患の発症が主体となる。

その代表例が ALPS であり、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、自己免疫性血球減少症をはじめとするさまざまな症状を引き起こすと考えられている。本邦における推定患者数は、20 例程度と稀な疾患であり、多数例を診療した施設は少なく、施設によってその診断・診療方針にばらつきがある。そこで本研究では、ALPS 診療体制の確立に向け、Minds に準拠した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、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

ALPS 診療ガイドライン

1) 疾患概要

ALPS は、免疫系の制御機構の 1 つであるアポトーシス誘導能が欠損しているために起こる疾患である。自己反応性 T 細胞、あるいは自己抗体産生 B 細胞の増殖により、リンパ組織の増殖（リンパ節腫脹、肝脾腫）や多様な自己免疫疾患（自己免疫性血球減少症など）を合併することを特徴とする。

アポトーシス機構の障害として、Fas に関連するアポトーシス経路の障害がよく知られている。2017 年の IUIS 分類では、免

疫調節障害の自己免疫疾患を伴う症候群の項に、FAS 異常による ALPS-FAS、FAS リガンド異常による ALPS-FASLG、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 欠損症が分類されている。ALPS-FAS、ALPS-Caspase10 は常染色体優性遺伝形式、ALPS-FASLG、ALPS-Caspase8、FADD 欠損症は常染色体劣性遺伝形式をとる。これらは、 $CD3^+ TCR\alpha\beta^+ CD4^- CD8^-$ のダブルネガティブ T (double negative T: DNT) 細胞の増加を特徴とするが、DNT 細胞の増加がない疾患として CTLA4 欠損症 (ALPS V) 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 (RALD) が分類されている。近年、STAT3 の機能獲得型変異や RASGRP1 遺伝子変異、RELA 遺伝子変異などの ALPS 様症状を呈する単一遺伝子疾患が次々と報告されており、ALPS は疾患群としての広がりを見せている。これらを画一的に診療を行うことは困難であり、本ガイドラインでは特に FAS 経路の異常に関連する ALPS を中心に取り扱うこととする。

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。

3) 診断

A. 臨床症状

症状を呈したほとんどの症例でリンパ節腫大や肝脾腫を伴う。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、診断のためにはこれらの疾患を厳密に除外することが重要である。また、ALPS 患者では、健常者と比較してホジキ

ンリンパ腫のリスクが 51 倍、非ホジキンリンパ腫のリスクが 14 倍であったと報告されており、悪性腫瘍の発生についても注意を要する。さらに、ALPS ではアポトーシス障害による自己免疫性疾患の合併を認め、特に血球系細胞に対する自己抗体が産生されることで、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の合併がしばしば認められる。その他の自己免疫疾患として、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. 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 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、TC $\alpha\beta$ 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か認められない。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。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 の増加などが補助的診断に有用であることがわかってきた。今回、2009 年の国際ワークショップで改訂された ALPS の診断基準をもとに新たに診断基準を作成した。(表 1)

C. 遺伝子検査

ALPS が疑われる場合、原因となる候補遺伝子の変異が検索される。(TNFRSF6, TNFSF6, CASP10, CASP8, FADD など) 近年、ALPS 症状を呈する症例で上記の遺伝子変異以外でも様々な疾患関連遺伝子変異が報告されており、遺伝子検査を行う際に

は専門医へのコンサルトが望ましい。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。このような診断の流れを新たに診断フローチャートに示した。(図 1)

D. 特殊検査

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。

ALPS 診断基準 (表 1)

必須項目

- 1) 6ヶ月以上続く慢性の非悪性・非感染性のリンパ節腫脹または脾腫、もしくはその両方
- 2) CD3⁺ TCR α β ⁺ CD4⁻ CD8⁻ T細胞 (ダブルネガティブ T細胞) の増加 (末梢血リンパ球数が正常または増加している場合で、リンパ球全体の 1.5%以上または CD3⁺ T細胞の 2.5%以上)

補助項目

一次項目

- ① リンパ球の FAS 誘導性アポトーシスの障害
- ② *TNFRSF6*, *TNFSF6*, *CASP10*, *CASP8*, *FADD* のいずれかの遺伝子における体細胞もしくは生殖細胞系列での変異

二次項目

- ① 血漿 sFASL の増加 (> 200 pg/mL)
- ② 血漿 IL-10 の増加 (> 20 pg/mL)
- ③ 血清または血漿ビタミン B12 の増加 (>1500pg/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、血小板減少または好中球減少)
- ⑥ 多クローン性 IgG 増加
- ⑦ 自己免疫の有無に関わらず非悪性/非感染性のリンパ球増殖症の家族歴がある

必須項目 2つと補助項目の一次項目 1つ以上を満たした場合に ALPS と診断する。

必須項目 2つと補助項目の二次項目 1つ以上を満たせば、ALPS が疑われる。

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) 重症度分類

臨床症状を有する ALPS 患者は長期管理を要する例が多く、基本的に重症と考えられる。一方で、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。

本ガイドライン作成に伴い、スコア化した新たな重症度分類を作成した。(表 2)

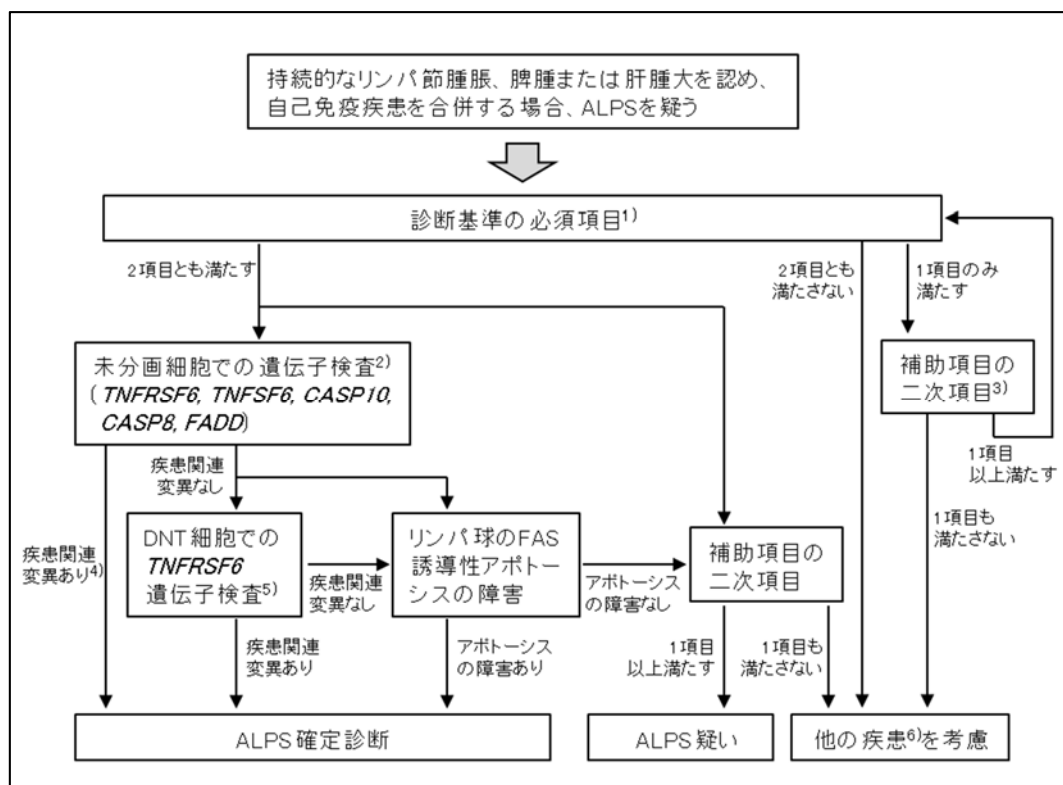
5) 治療

A. 薬物療法

治療の中心は、過剰なリンパ増殖の制御と、自己免疫性血球減少症に対する治療の大きく二つに分けられる。

気道閉塞をきたすようなリンパ増殖や、脾機能亢進による血球減少を認めた場合にはまず副腎皮質ステロイド投与が考慮される。しかし、その有効性は明らかになっておらず、mTOR 阻害薬などの免疫抑制剤が有効であったとの報告もある。脾機能亢進がコントロールできない場合や脾破裂のリスクを伴う場合には、脾臓摘出も適応となる。ただし、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。

ALPS 診断フローチャート (図 1)



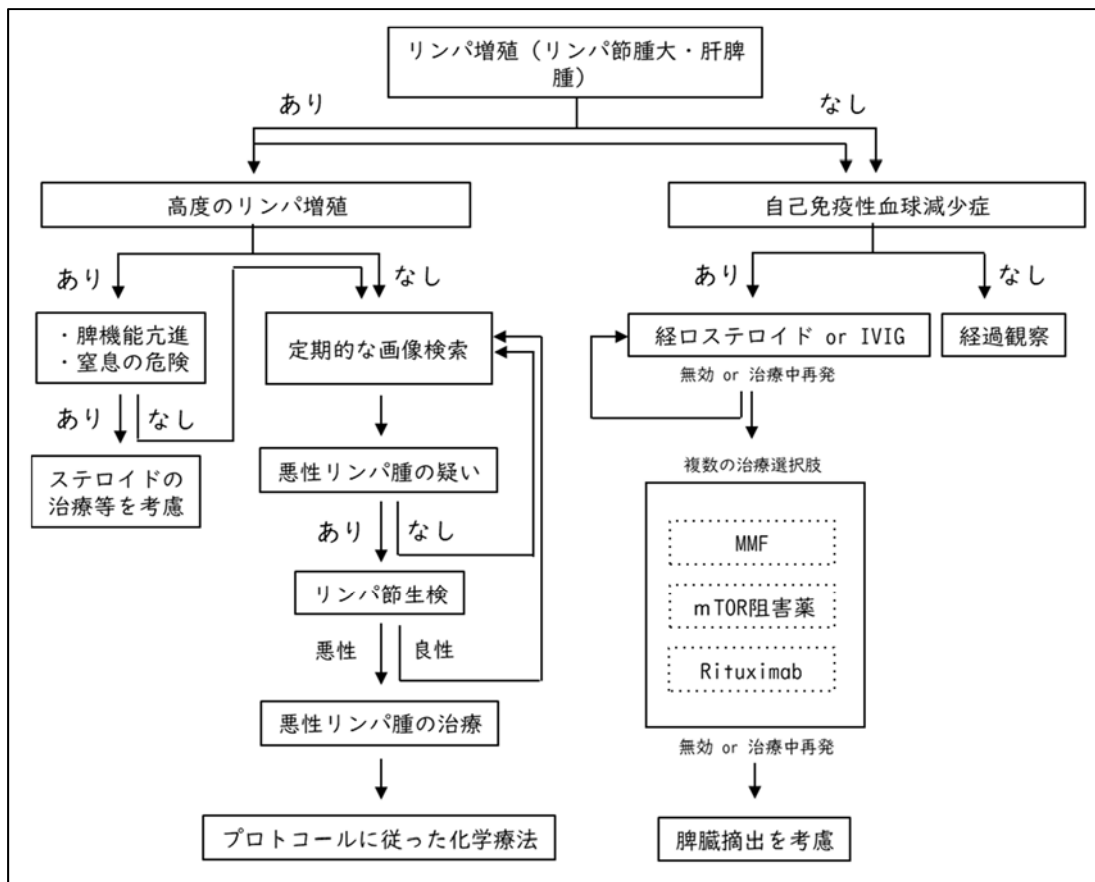
- 1) 必須項目；① 6ヶ月以上続く慢性の非悪性・非感染性のリンパ節腫脹または脾腫、もしくはその両方、
② CD3+ TCR $\alpha\beta$ + CD4- CD8- T細胞 (ダブルネガティブT細胞) の増加 (末梢血リンパ球数が正常、または増加している場合で、リンパ球全体の1.5%以上またはCD3+ T細胞の2.5%以上)
- 2) モザイク変異を含む
- 3) 補助項目の二次項目；① 血漿 sFASL の増加 (> 200 pg/mL)、② 血漿 IL-10 の増加 (> 20 pg/mL)、③ 血清または血漿ビタミン B12 の増加 (> 1500 pg/mL)、④ 典型的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、血小板減少または好中球減少)、⑥ 多クローン性 IgG 増加、⑦ 自己免疫の有無に関わらず非悪性/非感染性のリンパ球増殖症の家族歴がある
- 4) 疾患関連変異とは疾患関連が確定された変異をさす
- 5) DNT (ダブルネガティブT) 細胞をソーティングにより選択的に濃縮して行う必要がある
- 6) FAS-FASL を介したアポトーシス障害以外の原因によって引き起こされる ALPS 様疾患を含む

ALPS の重症度分類 (表 2)

	あり	なし
ダブルネガティブT細胞の増加	1点	0点
sFASL、IL-10、またはビタミンB12の増加	1点	0点
リンパ節腫脹、脾腫、または肝腫大	3点	0点
自己免疫疾患	4点	0点
悪性腫瘍	4点	0点

軽症 0~1点、中等症 2~3点、重症 4点~

ALPS 治療フローチャート (図 2)



IVIg: 免疫グロブリン療法、MMF: ミコフェノール酸モチフェル

Clinical Question (表 3)

-
- CQ1 ALPS の治療方針決定に有用な予後因子は何か？
 - CQ2 症状が軽微もしくは認めない場合の ALPS に治療介入は必要か？
 - CQ3 ALPS のリンパ増殖症に有用な治療法は何か？
 - CQ4 ALPS の自己免疫性血球減少症にステロイド療法は推奨されるか？
 - CQ5 ALPS の自己免疫性血球減少症に免疫抑制剤投与は推奨されるか？
 - CQ6 ALPS の自己免疫性血球減少症に mTOR 阻害薬は推奨されるか？
 - CQ7 ALPS の自己免疫性血球減少症にリツキシマブは推奨されるか？
 - CQ8 ALPS の自己免疫性血球減少症に脾臓摘出は推奨されるか？
 - CQ9 治療抵抗性の ALPS に造血幹細胞移植は推奨されるか？
-

自己免疫性血球減少症に対しては、1st line therapy としてステロイド投与が有効と報告されており、免疫グロブリン大量療法が併用される場合もある。ステロイドの有効性は高いものの、治療が長期化し副作用が問題となる場合がある。そのような症例に免疫抑制剤（ミコフェノール酸モチフェル(MMF)、mTOR 阻害薬など）やリツキシマブでの治療が試みられている。ALPS に合併した自己免疫性血球減少症に対して、MMF 60 例/64 例、mTOR 阻害薬 12 例/12 例、Rituximab 7 例/9 例に有効であったとの報告もあるが、国内外含めて十分なエビデンスは存在せず、いまだ定まった治療指針はない。その中でこれまでの知見をもとに診療フローチャート(図 2)、ならびに Clinical Question (表 3)を作成した。

B. 造血幹細胞移植

基本的に生命予後は良好であり、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、ALPS-FAS のホモ接合型変異を有する Fas 蛋白完全欠損症例では、生後間もなくから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

治療により合併する症状がコントロールされている場合には生命予後は比較的良好で、ALPS-FAS の 50 歳までの生存率は約 85%と報告されている。一方で、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。

既報告では、ALPS 患者 257 症例中 13 例が死亡し、その死因は 9 例が脾臓摘出後の敗血症、4 例が悪性腫瘍の合併によるものであったと報告されている。ALPS 患者においては脾臓摘出の適応は慎重に考慮し、悪性腫瘍のモニタリングを十分に行う必要があると考えられる。

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。

また、本ガイドラインでは FAS 経路の異常による ALPS を中心に取り扱っており、CTLA4 欠損症をはじめとする ALPS 症状を呈する各疾患の診断、治療には個別の対応が必要となる。

D. 考察

これまでに本研究班によって原発性免疫不全症の診断基準の整備が進められてきたが、標準化したより質の高い医療を提供するために、各疾患における診療ガイドラインの作成は急務であった。

ALPS は稀少疾患ではあるものの、特発性自己免疫性血球減少症をみとめる症例の中に潜在的な ALPS 患者が多数存在している可能性が示唆されている。そのような背景の中で、稀少疾患である ALPS に対する医療の標準化ならびに疾患の啓発は重要な課題であり、本ガイドラインの占める役割は大きい。よって、早期に今回作成した Clinical Question に対する推奨を、研究班で統一した意見、形式で作成することが求められる。

また、今回は ALPS に関するガイドラインを作成したが、今後さらに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必須と考えられ、当研究班を中心に今後も幅広い原発性免疫不全症において各疾患の診断基準・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、より高い医療水準を確保し、社会に貢献できることが期待される。

E. 結論

免疫調節障害の代表的疾患である 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, Toma T, Matsuda Y, Yachie A, Itami S, Taguchi Y-h, Murakami Y. Microarray analysis of circulating microRNAs in familial Mediterranean fever. Mod Rheumatol. 2017;27: 1040-46
- 2) Shimizu M, Ikawa Y, Mizuta M, Takakura M, Inoue N, Nishimura R, Yachie A. FDG-PET in macrophage activation syndrome associated with systemic juvenile idiopathic arthritis. Pediatr Int. 2017; 59:509-11.
- 3) Shimizu M, Inoue N, Mizuta M, Nakagishi Y, Yachie A. Characteristic elevation of soluble TNF receptor II : I ratio in macrophage activation syndrome with systemic juvenile idiopathic arthritis. Clin Exp Immunol. 2018;191:349-55
- 4) Wada T, Toma T, Miyazawa H, Koizumi E, Shirahashi T, Matsuda Y, Yachie A. Longitudinal analysis of serum interleukin-18 in patients with familial Mediterranean fever carrying MEFV mutations in exon 10. Cytokine. 2018 ;104:143-146.

2. 学会発表

- 1) Wada T, Toma T, Miyazawa H, Koizumi E, Shirahashi T, Matsuda Y, Yachie A. Longitudinal analysis of circulating interleukin-18 in patients with familial Mediterranean fever carrying MEFV mutation in exon 10. 2017/10/29-11/2. Kanazawa, Japan, The 5th Annual Meeting of the International Cytokine and Interferon Society
- 2) 松田裕介, 小泉瑛子, 村岡正裕, 白橋徹志郎, 三谷裕介, 和田泰三, 東馬智子, 谷内江昭宏. 先天性十二指腸閉鎖を認めた XL-EDA-ID の一例. 2017/4/14-4/16, 東京, 第 120 回日本小児科学会学術集会
- 3) 松田裕介, 宮澤英恵, 小泉瑛子, 村岡正裕, 白橋徹志郎, 和田泰三, 東馬智子, 谷内江昭宏. BCG 菌による腸間膜膿瘍を認めた慢性肉芽腫症の一例. 2017/10/21/-22, 金沢, 第 49 回小児感染症学会総会・学術集会
- 4) 小泉瑛子, 宮澤英恵, 松田裕介, 白橋徹志郎, 和田泰三, 東馬智子, 谷内江昭宏. 繰り返す頸部腫脹を契機に高 IgE 症候群と診断された一例. 2017/10/21/-22, 金沢, 第 49 回小児感染症学会総会・学術集会
- 5) 岡本浩之, 和田泰三, 宮澤英恵, 小泉瑛子, 松田裕介, 白橋徹志郎, 東馬智子, 谷内江昭宏. 当科で解析を行った乳幼児自己免疫性好中球減少症の臨床的検討. 2017/10/21/-22, 金沢, 第 49 回小児感染症学会総会・学術集会

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし