

チェディアック・東症候群の診療ガイドラインに関する研究

研究分担者 谷内江 昭宏 金沢大学医薬保健研究域医学系 小児科
研究協力者 松田 裕介、白橋 徹志郎、和田 泰三、東馬 智子

研究要旨

免疫調節障害を呈する代表的疾患であるチェディアック・東症候群（Chédiak-Higashi syndrome; CHS）の診療ガイドライン案を作成した。これ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、Clinical Question (CQ) を作成した。診断においては、部分的白皮症を認める他疾患との鑑別を中心に、CHSに特徴的な臨床症状ならびに検査所見をまとめ、診断に至るまでのフローチャートを作成した。また、CHSは本邦で15例程度しか報告されていないまれな疾患であり、治療に関するまとまった報告はない。そのため、国内外で現在収集可能である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CHSのAccelerated phaseに対する対応や骨髄移植の適応に関しては、患者の予後に大きく関与するため、これらに対して新たにClinical Questionとその推奨を作成した。ただし、骨髄移植の適応や時期に関してはいまだ明らかとなっておらず、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、CHS症例の集積、研究を進めることが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. 研究目的

チェディアック・東症候群（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原発性免疫不全症である。血球貪食性リンパ組織球症（HLH）を高率に合併し、致命的となりうるため、迅速な診断・治療が必要となる。しかし、CHSはこれまで世界で500例以下、本邦では15例程度の報告しかないまれな疾患であり、診断に難渋する場合も多く、その診療基盤の確立は急務である。

また、治療に関しても確立された治療はなく、施設間でもその方針にばらつきがある。そこで、本研究ではCHS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、CHS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。

（倫理面への配慮）

情報収集は、既存の公開データあるいは他の研究で行われたデータを用いるもので、倫理的な問題はない。

C. 研究結果

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り、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。

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）の細胞傷害活性低下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。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。また、メラニン細胞の色素顆粒異常により部分的白皮症が引き起こされる。

2) 診断

a) 臨床症状

CHSの臨床像は特徴的であり、皮膚、毛髪、眼における部分的白皮症、易感染性、進行性神経障害、出血傾向、HLHの合併などの多彩な臨

床症状を呈する。

典型的なCHS症例においては部分的白皮症を認め、毛髪は銀色の特異な光沢をもつ。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。易感染性を持つ症例も多く、乳児期から頻繁に重症感染症を合併する。知能障害や痙攣、小脳失調、末梢神経障害等の神経障害は進行性であり、幼少期に認めない症例でもその後発症する場合があります。神経障害に対する骨髄移植の有効性は明らかでない。血小板機能異常により、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。

CHSで最も生命予後に関連する症状は、HLHの発症である。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。そのため、およそ85%の症例で、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HLHを経験する。様々な感染症が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。

b) 検査所見

白血球内の巨大顆粒はCHSに特徴的な所見である。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。

CHSではLYST蛋白の異常により、NK細胞活性の著明な低下が起こることが知られている。また、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。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いる。

臨床症状や検査所見からCHSを疑った場合、CHS1/LYST遺伝子解析が行われる。多くの症例では両アレルに変異を認めるが、変異部位の特定ができない症例も報告されている。

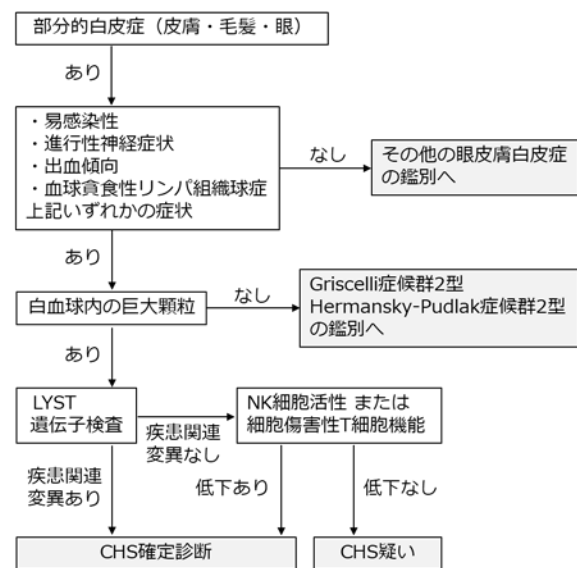
c) 鑑別診断

鑑別疾患としてHermansky-Pudlak症候群2型(HPS2)、Griscelli症候群2型(GS2)があげられる。いずれも部分的白皮症を特徴とし、NK細胞機能の低下を伴う疾患である。HPS2は部分的白皮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・失調症状な

どの神経症状をとまなうことから、臨床像が最もCHSに類似する。GS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GS2は、部分的白皮症に加えて、免疫不全症と血球貪食症候群を合併することが知られている。

上記の所見を参考に診断フローチャートを作成した。(図1)

CHS診断フローチャート (図1)



3) 重症度分類

感染症や神経症状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、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。

4) 治療

CHSに対する唯一の根治療法は造血幹細胞移植である。Accelerated phaseに対する対応も含めて、CHSの生命予後に大きくかわる部分であり、Clinical Question (CQ) とその推奨を作成した。

CQ1. Accelerated phaseに対する治療はHLHに準じた治療でよいか?

推奨：Accelerated phaseに対する治療は、血球貪食性リンパ組織球症の治療ガイドラインに準じて行うことが推奨される。

根拠の確かさ：C

解説：CHS患者の85%がAccelerated phaseを経験し、そのうち90%以上の患者が10年以内に死亡すると報告されており、CHS患者にとってその対応は重要である。Accelerated phaseへの治療は、これまでHLH-94やHLH-2004に準じたプロトコールで治療されている報告が散見され、有効性が確認されている。EBウイルス感染症は、Accelerated phaseへの移行に大きく関与していることが知られており、リツキサン併用の有効性が示唆されている。

CQ2. 造血細胞移植はこの疾患の治療として適応となるか？

推奨：易感染性が目立たない非典型例を除けば、根治療法として造血細胞移植は推奨される。Accelerated phaseに進展する前に施行されることが望ましい。

根拠の確かさ：C

解説：造血細胞移植は現在のところ、CHSに対する唯一の根治療法であり、海外からの報告では5年生存率は62%と報告されている。また、Accelerated phase発症例の生命予後は不良であり、Accelerated phase発症前に造血細胞移植を行うことが推奨される。強度減弱前処置を用いた移植は、骨髄破壊の前処置を用いた移植と同様に有効であり、移植関連合併症を軽減できる可能性があるとして本邦から報告されている。ただし、CHSの症例数は少なく、臨床症状も多彩であるため、造血細胞移植の適応に関する具体的に明確な指標や、最適なタイミングは明らかとなっていない。

CHSは多彩な症状を呈するため、多角的な対応が必要である。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。部分的白皮症に対しては、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、非ステロイド性抗炎症薬の使用は避ける。

5) 長期予後

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。

6) 予防接種

生ワクチンは、細胞性免疫不全を伴うため基本的には推奨されない。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行わない方がよいと考えられるが、患者の免疫能などをもとにして患者ごとに決定する必要がある。

D. 考察

CHSでは、Accelerated phaseへの移行と骨髄移植の適応が生命予後に大きく関与し、早期の診断、治療介入が重要となる。一方で、まれな疾患であり、臨床症状が多彩であるため、しばしばその診断に難渋する。昨年から本研究班によって原発性免疫不全症の診療ガイドラインの整備が進められてきたが、CHSにおいても標準化された質の高い医療を提供するために、診療ガイドラインの作成は急務である。また、CHSは希少疾患であり、治療に関しても検討すべき課題が存在する。特に骨髄移植をどういった患者にどのような時期に行うべきかはいまだ十分なエビデンスは存在せず、患者の予後に直結する重要な課題である。診療ガイドラインが作成されることで、疾患の啓発につながり、質の高いエビデンスが蓄積されることが期待される。

E. 結論

CHS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. 研究発表

1. 論文発表

1) 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;191:349-355.

2) 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.

3) Koga T, Migita K, Sato T, Sato S, Umeda M, Nonaka F, Fukui S, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Ueki Y, Masumoto J, Agematsu K, Yachie A, Yoshiura KI, Eguchi K, Kawakami A. MicroRNA-204-3p inhibits lipopolysaccharide-induced cytokines in familial Mediterranean fever via the phosphoinositide 3-kinase γ pathway. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57:718-726.

4) Koga T, Kawashiri SY, Migita K, Sato S, Umeda M, Fukui S, Nishino A, Nonaka F, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Ueki Y, Masumoto J, Agematsu K, Yachie A, Eguchi K, Kawakami A. Comparison of serum inflammatory cytokine concentrations in familial Mediterranean fever and rheumatoid arthritis patients. *Scand J Rheumatol*. 2018 ;47:331-333.

5) Sakumura N, Shimizu M, Mizuta M, Inoue N, Nakagishi Y, Yachie A. Soluble CD163, a unique biomarker to evaluate the disease activity, exhibits macrophage activation in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Cytokine*. 2018 ;110:459-465.

6) Mitani Y, Wada T, Matsuda Y, Sakai S, Yachie A. XL-EDA-ID Presenting with Congenital Duodenal Atresia and Perforations. *J Clin Immunol*. 2018 ;38:733-735.

7) Takakura M, Shimizu M, Yakoyama T, Mizuta M, Yachie A. Transient natural killer cell dysfunction associated with interleukin-18 overproduction in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Int*. 2018 60:984-985.

8) Endo Y, Koga T, Ishida M, Fujita Y, Tsuji S, Takatani A, Shimizu T, Sumiyoshi R, Igawa T, Umeda M, Fukui S, Nishino A, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Agematsu K, Yachie A, Masumoto J, Migita K, Kawakami A. Musculoskeletal manifestations occur predominantly in patients with later-onset familial Mediterranean fever: Data from a multicenter, prospective national cohort study in Japan. *Arthritis Res Ther*. 2018;20:257.

9) 谷内江昭宏. 狭義の自己炎症性疾患 家族性地中海熱/MEFV 関連炎症性疾患. *日本臨床*. 2018; 76:1763-1769.

2. 学会発表

1) 松田裕介、宮澤英恵、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. XL-EDA-ID における revertant 細胞の特徴 (口頭). 2018/1/20-21, 東京 (第1回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会)

2) 遠藤友志郎、古賀智裕、梅田雅孝、右田清志、上松一永、谷内江昭宏、増本純也、川上純. Late-Onset Familial Mediterranean Fever (FMF) における臨床像の検討 (口頭) 2018/1/20-21, 東京 (第1回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会)

3) 古賀智裕、右田清志、上松一永、谷内江昭宏、増本純也、川上純. 2018/1/20-21, 東京 (第1回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会)

4) 小泉遼、飯野志郎、笠松宏至、本多美貴、尾山徳孝、長谷川稔、東馬智子、和田泰三、谷内江昭宏. PAPA 症候群を疑った1例:PSTPIP1 遺伝子変異の評価と TNF 阻害薬の効果 (口頭). 2018/1/20-21, 東京 (第1回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会)

5) 松田裕介、宮澤英恵、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. XL-EDA-ID における revertant 細胞の特徴 (口演). 2018/4/20-22, 福岡 (第121回日本小児科学会学術集会)

6) 松田裕介、西田圭吾、小泉瑛子、神川愛純、井上なつみ、久保達哉、中村美穂、中山祐子、伊川泰広、和田泰三、東馬智子、谷口巧、谷内江昭宏. ニューモシスチス肺炎による続発性肺胞蛋白症を発症した CD40L 欠損症の一例 (口頭) 2018/11/10-11, 福岡 (第50回日本小児感染症学会総会・学術集会)

7) Wada T, Matsuda Y, Shirahashi T, Mitani Y, Toma T, Ohara O, Tanita K, Kanegane H, Yachie A. Characterization of revertant cells in a patient with X-linked ectodermal dysplasia and immunodeficiency. 2018/10/24-27, Lisbon, Portugal (18th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies)

8) Muraoka M, Wada T, Shirahashi T, Matsuda Y, Toma T, Ohara O, Yachie A. Clinical significance of residual p67phox expression and ROS production in patients with

p67phox-deficient chronic granulomatous disease. 2018/11/10-12, Fukuoka. (The 9th Asian Congress of Pediatric Infectious Diseases)

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