

## 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 谷田けい	東京医科歯科大学小児地域成育医療学講座 東京医科歯科大学発生発達病態学分野

### 研究要旨

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* 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* 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。XLP では血球貪食性リンパ組織球症（HLH）の合併頻度が高く、時に致死性的となる。XLP 患者に対して、早期に抗 CD20 モノクローナル抗体を投与することで、HLH の発症率ならびに発症後の死亡率を低減させる可能性がある。治療困難な合併症を有する XLP 患者では根治的治療として造血細胞移植が適応となる。その際には骨髄非破壊的前処置による造血細胞移植が推奨される。

### 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* 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* 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。本研究では昨年度作成された XLP の診療ガイドラインの改訂を行った。

### B. 研究方法

国内外で集められた知見をもとに、昨年度作成された XLP の診療ガイドラインの改訂を行った。

（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 による致死性的伝染性単核症、血球貪食性リンパ組織球症（HLH）、低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（IBD）があげられる。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。

#### 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) 鑑別診断

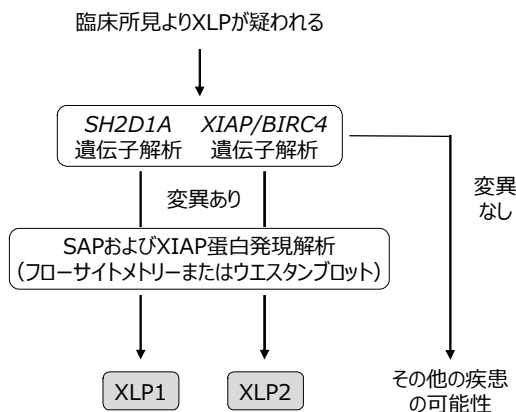
XLP1 と XLP2 はお互い鑑別が必要であるが、家族性 HLH (familial HLH: FHL) も鑑別すべきである。ただし典型的 FHL は XLP より発症年齢が早く、EBV 感染を契機に発症することは少ない。また近年 EBV 感染を契機にリンパ増殖症を発症する原発性免疫不全症が次々と明らかにされている。ITK 欠損症、CD27 欠損症、Coronin-1A 欠損症、MAGT1 欠損症などである。HLH、リンパ腫、異常ガンマグロブリン血症といった臨床的特徴に加えて慢性 EBV 血症ならびに iNKT 細胞の低下を伴うことがある。ほとんどが常染色体劣性遺伝形式をとるため、まれな疾患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

### 5) 重症度分類

XLP1 ならびに XLP2 のいずれの病型でも長期生存例はまれである。免疫グロブリン補充療法や化学療法を行っている患者や造血細胞移植の適応となる患者は重症とする。

### 6) 診断

下記の診断フローチャート (案) に従って診断する。



### 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- $\alpha$ 抗体などの生物学的製剤が必要なが多いが、それでも抵抗性で腸瘻などの外科的介入を必要とする場合もまれではない。

XLP1 は HLH を発症すると致死性になることがあるので、無症状でも適切なドナーがいれば造血細胞移植を考慮してもよい。XLP2 に合併する IBD は難治であり、IBD を合併した XLP2 は造血細胞移植の適応となる。

### D. 考察

重症EBV関連HLH、EBV陽性悪性リンパ腫、EBV感染後の低ガンマグロブリン血症の男児ではXLP1の可能性があり、反復性HLH、乳児期発症の難治性IBDで特にHLHを合併する男児ではXLP2の可能性があるため、XLPのスクリーニングを行うべきである。唯一の根治療法は造血細胞移植であり、適応を慎重に鑑みて造血細胞移植を行う。

### E. 結論

XLPの診療ガイドラインの改訂を行った。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の向上につながることを期待される。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

1) Kamae C, Imai K, Kato T, et al. Clinical and Immunological Characterization of ICF Syndrome in Japan. *J Clin Immunol*. 2018 Nov;38(8):927-937.

2) Hoshino A, Yang X, Tanita K, et al. Modification of cellular and humoral immunity by somatically reverted T cells in X-linked lymphoproliferative syndrome type 1. *J Allergy Clin Immunol*. 2019

Jan;143(1):421-424.e11.

3) Cardinez C, Miraghadzadeh B, Tanita K, et al. Gain-of-function IKBKB mutation causes human combined immune deficiency. **J Exp Med.** 2018 Nov 5;215(11):2715-2724.

4) Hoshino A, Tanita K, Kanda K, et al. High frequencies of asymptomatic Epstein-Barr virus viremia in affected and unaffected individuals with CTLA4 mutations. **Clin Immunol.** 2018 Oct;195:45-48.

5) Okano T, Imai K, Tsujita Y, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Progressive Combined Immunodeficiency and Lymphoproliferation in Activated PI3K $\delta$  Syndrome Type 1. **J Allergy Clin Immunol.** 2019 Jan;143(1):266-275.

6) Hoshino A, Takashima T, Yoshida K, et al. Dysregulation of Epstein-Barr virus infection in hypomorphic ZAP70 mutation. **J Infect Dis.** 2018 Jul 24;218(5):825-834.

7) Okano T, Tsujita Y, Kanegane H, et al. Droplet Digital PCR-Based Chimerism Analysis for Primary Immunodeficiency Diseases. **J Clin Immunol.** 2018 Apr;38(3):300-306.

8) Kadowaki T, Ohnishi H, Kawamoto N, et al. Haploinsufficiency of A20 causes autoinflammatory and autoimmune disorders. **J Allergy Clin Immunol.** 2018 Apr;141(4):1485-1488.

## 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