

IRAK4 欠損症、MyD88 欠損症および慢性皮膚粘膜カンジダ症の 診療ガイドラインの作成

研究分担者 高田英俊 筑波大学医学医療系小児科学

研究要旨

IRAK4 欠損症、MyD88 欠損症および慢性皮膚粘膜カンジダ症の診療ガイドラインを作成した。IRAK4 欠損症と MyD88 欠損症は臨床像や病態が類似しており遺伝子検査以外では鑑別できないことから、1つにまとめた形で作成した。この2つの疾患は、乳幼児期に侵襲性細菌感染症が起りやすく、急速に進行し死亡率も高いこと、新生児期に臍帯脱落遅延がおこること、学童期以降易感染性が次第に軽くなり最終的に重症な感染症は起こらなくなることを臨床上的特徴としてあげ、Toll 様受容体からのシグナル伝達が障害されることを利用した補助診断が有効であることなどを診療ガイドラインに組み入れた。クリニカルクエスションは、① どのような場合に IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症が疑われるか、② 抗菌薬予防投与や免疫グロブリンの定期補充、肺炎球菌ワクチン接種は必要か、という2点を取り上げた。次に、慢性皮膚粘膜カンジダ症の診断ガイドラインでは、責任遺伝子によって臨床像が異なる事を示し、STAT1 機能獲得型変異では、古典的慢性皮膚粘膜カンジダ症の臨床像だけではなく、侵襲性真菌感染症や細菌感染、および種々のウイルス感染症も起りやすく、重症化しやすい事を示した。クリニカルクエスションでは、抗真菌薬を使用するべきか、造血幹細胞移植は適応になるか、という2点を取り上げた。

A. 研究目的

IRAK4 および MyD88 は Toll-like receptor (TLR) や IL-1、IL-18 からの細胞内シグナル伝達に必須な分子である。IRAK4 欠損症および MyD88 欠損症では、乳幼児期に、肺炎球菌、ブドウ球菌、連鎖球菌、緑膿菌による侵襲性細菌感染症を起こしやすい。また、侵襲性細菌感染症が急速に進行することが多く、死亡率が高い。臨床像の特徴、TLR からのシグナル伝達障害の検出、遺伝子検査などから、どのように診断を進めるか、感染症の治療でどのような注意が必要か、感染予防はどのように行うか、等の解説を中心に診療ガイドラインを作成した。

慢性皮膚粘膜カンジダ症は、表在性のカンジダ感染を基本病態とする疾患として認識されてきたが、その原因として5つの責任遺伝子が解明された結果、その臨床像がさらに明確になってきている。特に、STAT1 機能獲得型変異では、侵襲性真菌感染症や細菌感染症、ウイルス感染症も起りやすいことなど、

最新の知見に基づいて診療ガイドラインを作成した。

B. 研究方法

IRAK4 欠損症、MyD88 欠損症および慢性皮膚粘膜カンジダ症に関する最新の知見を含め、これまでの報告を網羅する形で診療ガイドラインを作成した。臨床像を表をまじえてできるだけ具体的に提示し、診断フローチャートをわかりやすく作成した。治療・管理法は具体的に解説した。クリニカルクエスションは、診療上問題になる点を抽出し、その回答には、これまでのデータを含めた根拠を具体的に示した。

C. 研究結果

実際の診療ガイドラインを別紙に示す。3疾患について以下に概略を述べる。

1. IRAK4 欠損症と MyD88 欠損症

疾患背景で、いずれも常染色体劣性遺伝形式をとり稀な疾患であること、それに加えて臨床像や病態の概略を記載した。

原因・病態で、IRAK4 および MyD88 はいずれ

れも TLR シグナル伝達に必須な分子であることを図をまじえて明記し、IRAK4 欠損症および MyD88 欠損症の基本的病態をわかりやすく記載した

臨床像では、侵襲性細菌感染症をおこしやすく死亡率が高い事、侵襲性細菌感染症の起炎菌は、肺炎球菌などの4菌種がほとんどを占めること、臍帯脱落遅延がみられる事、乳幼児期に易感染性が強く、次第に感染症を起こさなくなることなどを記載した。この2疾患は病態が類似しており、臨床像からは区別ができないことを記載した。表1に IRAK4 欠損症と MyD88 欠損症の臨床像の特徴を示し、表2に国内の IRAK4 欠損症患者の臨床像を提示した。検査所見では一般臨床検査で特徴的な所見がないこと、TLR シグナル伝達の欠損を呈することを記載した。診断では、鑑別診断として重要な疾患を示し、診断基準および診断フローチャートを示した。IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症をどのような場合に疑うか、具体的に記載し、迅速診断法を活用し、最終的には遺伝子検査で確定診断する流れを記載した。重症度分類は、この疾患の特徴である、乳幼児期にのみ易感染性が強い点を考慮した内容にした。

治療では、患者管理方法、特に感染予防法を具体的に記載し、侵襲性細菌感染症を起こした場合に、早期に十分な治療を行うことが極めて重要である点などを記載した。予防接種に関しては、特に肺炎球菌ワクチン接種の重要性を記載している。

クリニカルクエスチョン (CQ) は、① どのような場合に IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症が疑われるか、② 抗菌薬予防投与や免疫グロブリンの定期補充、肺炎球菌ワクチン接種は必要か、という点を取り上げた。上記の内容をさらに詳細に、最も適切な内容を推奨文、背景、解析にわけて記載した。

2. 慢性皮膚粘膜カンジダ症

疾患背景で、慢性皮膚粘膜カンジダ症の病像を明記し、その原因としてこれまで5つの責任遺伝子が解明されていること、そのうち STAT1 機能獲得型変異は国内でも頻度が高く、国際的にもその臨床像が詳細に解明されてきたことを述べた。

原因・病態で、この疾患における Th17 およびそれが産生する IL-17 の意義を説明し、具体的に図でわかりやすく提示した。

臨床像では、古典的慢性皮膚粘膜カンジダ症と、STAT1 機能獲得型変異の場合との違いを詳細に記載した。検査および特殊検査では、この疾患に特徴的な所見に乏しいため、簡潔に記

載した。

診断では、症候性慢性皮膚粘膜カンジダ感染症を鑑別する事の重要性、診断基準、診断フローチャートを示し、最終的には遺伝子検査が重要であること、しかし遺伝子異常がない場合もあり、典型的な臨床像をとり除外診断がなされている場合には遺伝子異常がなくても確定診断とすることなどを記載した。

治療では、抗真菌薬の使用法、合併症対策について記載した。また重症例では造血幹細胞の適応になる場合もあるが、現時点では成績があまり良くないことから、適応を慎重に考える必要があることを記載した。予防接種では、STAT1 欠損症では BCG が禁忌であることを記載した。

CQ は、① 皮膚粘膜や爪、食道などの病変に対して抗真菌薬を使用すべきか、② 造血幹細胞移植は適応になるか、を挙げ、これまでの知見をもとに詳細に記載した。

D. 考察

IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症は、重症侵襲性細菌感染症を起こしやすく、死亡率も高いた、適切に感染予防がなされれば、全く普通の生活を送ることが可能である。そのために、どのような場合にこれらの疾患を疑い、適切に診断するかが大変重要であり、この点について十分な考察を行い現時点では最善のものになったと考えられるが、さらに今後何らかの診断技術の開発が必要であると考えられる。慢性皮膚粘膜カンジダ症では、抗真菌薬の長期的使用法の確立、および STAT1 機能獲得型変異の合併症を含めた長期的管理法の開発が必要であると考えられた。

E. 結論

IRAK4 欠損症、MyD88 欠損症、慢性皮膚粘膜カンジダ症について、できるだけわかりやすい形で診療フローチャートを作成した。希少疾患であり十分なエビデンスに乏しいため、疾患の病態や症例報告等を基盤としてエビデンスレベルを設定した。この疾患が早期に適切に正しく診断され、適切に治療・管理され、QOL をできるだけ高く維持できるように、多くの医師に参照していただきたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

特になし

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