

32 及び 33 に掲げるもののほかの、免疫調節障害の診療ガイドラインに関する研究

研究分担者 和田 泰三 金沢大学 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、宮澤 英恵、東馬 智子、谷内江 昭宏

研究要旨

2019年にIUISが発表した原発性免疫不全症の疾患分類では、免疫調節障害として45疾患が分類されており、年々増加傾向となっている。免疫調節障害に分類される疾患の中で、自己免疫性リンパ増殖症候群(ALPS)、Chediak-Higashi症候群(CHS)、X連鎖リンパ増殖症候群(XLP)の診療ガイドラインについてはすでに本研究班で検討されており、今回はそれ以外の免疫調節障害に分類される疾患について診療ガイドラインを作成した。免疫調節障害に分類される疾患は、易感染性などの古典的な免疫不全の臨床像を認めない疾患も多く、多彩な臨床症状を呈し、自己免疫疾患や炎症性腸疾患などの既存の疾患に潜在している可能性が示唆されている。これらの疾患の啓発によって、未診断例や難治例が適切な診断、治療を受けることが可能となることから、診療体制の基盤確立は重要な課題であり、今回の診療ガイドラインに関する研究が大きく寄与するものと考えられた。

A. 研究目的

免疫調節障害に分類される原発性免疫不全症(PID)は、家族性血球貪食性リンパ組織球(FHL)症候群、色素脱失を伴うFHL症候群、制御性T細胞障害、自己免疫とリンパ組織増殖、炎症性腸疾患を伴う免疫調節異常症、自己免疫性リンパ増殖症候群(ALPS)、EBウイルス(EBV)易感染性とリンパ増殖症に細分類される。これらの疾患の臨床像は、血球貪食性リンパ組織球(HLH)や自己免疫疾患、炎症性腸疾患など多彩であり、同一疾患の中でもその臨床像に幅がある。診断のきっかけとなる症状も多様であり、かつ新しく定義された疾患も多いため、免疫調節障害における診断基準や診断指針はいまだ定まっていない。しかし、これらの疾患で経験する一つ一つの症状は臨床的によく見かける症状も多く、診療ガイドラインの整備は急務である。また、治療においても、症例数が限られており、施設ごとの経験に基づいた治療が行われており、その標準化も求められている。これらの背景をふまえて、これまでこの研究班で取り扱っていなかった免疫調節障害に分類されるPIDについて、診療フローチャート、クリニカルクエスチョンをふくめたMindsに準拠した診療ガイドラインを作成した。

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、そのほかの免疫調節障害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

32及び33に掲げるもののほかの、免疫調節障害のガイドライン

1) 疾患背景

2019年にIUIS(International Union of Immunological Societies)が発表した原発性免疫不全症の疾患分類では、免疫調節障害をきたすPIDとして45疾患が分類されている。免疫調節障害をきたすPIDはさらに、家族性血球貪食性リンパ組織球(FHL)症候群(perforin欠損症(FHL2)、UNC13D/Munc13-4欠損症(FHL3)など)、色素脱失を伴うFHL症候群(Chediak-Higashi症候群(CHS)、Griscelli症候群、2型(GS2)など)、制御性T細胞障害(多腺性内分泌不全症、腸疾患を伴うX連鎖性免疫調節障害(IPEX)、CTLA4欠損症など)、自己免疫とリンパ組織増殖(カンジダ感染と外胚葉異形成を伴う自己免疫性多腺性内分泌不全症(APECED)など)、炎症性腸疾患を伴う免疫調節異常症(IL-10受容体異常症など)、自己免疫性リンパ増殖症候群(ALPS)(ALPS-FASなど)、EBウイルス(EBV)易感染性とリンパ増殖症(SH2D1A欠損症(X連鎖リンパ増殖症候群1型:X

LP1)、XIAP欠損症 (X連鎖リンパ増殖症候群2型: XLP2) など) に細分類される。

この中で、色素脱失を伴うFHL症候群、EBV易感染性とリンパ増殖症、ALPSに関してはすでに本研究班でガイドライン作成が進められており、今回はそれ以外の疾患の診療ガイドラインについて概説する。

2) 診断

免疫調節障害に分類される各疾患ごとに認めるそれぞれの臨床的特徴を参考に疾患を疑い、最終的に遺伝子検査にて確定診断を行う。FHLやXLPなど一部の疾患ではフローサイトメトリー (FCM) などを用いたスクリーニング検査の有用性が報告されている。診断のながれについて、FHL、IPEX症候群の診断フローチャートを作成した。

3) 重症度

治療 (補充療法、G-CSF療法、除鉄剤の投与、抗凝固療法、ステロイド薬の投与、免疫抑制薬の投与、抗腫瘍薬の投与、再発予防法、感染症予防療法、造血細胞移植(SCT)、腹膜透析又は血液透析など) を要する例は基本的に重症である。

4) 治療

感染症、HLH、悪性腫瘍など、疾患ごとの多彩な臨床症状に対して、抗菌薬治療や免疫抑制療法などの個別の治療が必要となる。FHLやIPEX、IL-10受容体異常症などの疾患では根治療法としてのSCTの有効性が示されている。また、本項で取り扱う疾患は、同一疾患であっても表現型に幅あり、症例数も非常に少ない疾患を多く含むため、その診療に際してPID診療の経験が豊富な施設に相談することが望ましい。

5) 長期予後

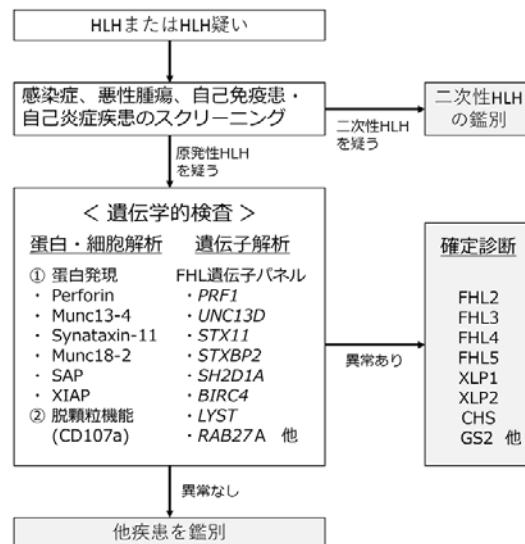
FHLのようにほとんどの症例が乳児期から発症し致命的となる疾患から、ALPSのように疾患関連遺伝子変異を認めても生涯発症しない例が存在する疾患まで、疾患ごとに様々である。

6) 予防接種

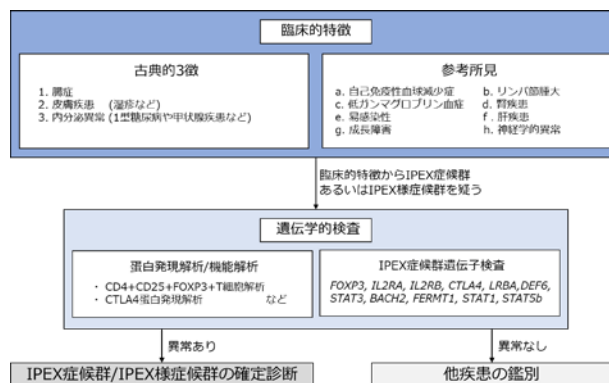
FHLにおいては、細胞性免疫の低下を認め、かつ予防接種がHLH発症のトリガーとなる可能性があり、生ワクチン、不活化ワクチンともに積極的に推奨されない。IPEX症候群やAPEC EDなどの自己免疫疾患では不活化ワクチンの安全性は報告されているが、自己免疫疾患の発症への影響は不明である。生ワクチンに関しては報告が少なく、今のところ積極的には推奨さ

れない。その他の疾患では症例も少なく、現時点での予防接種の影響は不明である。各症例における感染予防に対する利益と、細胞性免疫能、合併症発症のリスクを鑑み、適応について個別に判断する。

FHL診断フローチャート



IPEX診断フローチャート



7) クリニカルクエスション

CQ1. 臨床症状や一般検査所見から原発性HLHと二次性HLHを鑑別できるか。

推奨: 臨床症状から原発性HLHと二次性HLHを鑑別することは困難である。したがって、一般検査 (リンパ球比率高値や血清sIL-2R/フェリチン比高値など) を参考にしつつ、原発性HLHが疑われる場合には早期から遺伝学的検査 (蛋白・細胞解析、遺伝子検査) を考慮すべきである。

根拠の確かさ: C

背景:HLHは原発性HLHと二次性HLHに大別される。HLHを診断した際には、二次性HLHの原因となる感染症や悪性腫瘍、自己免疫疾患、自己炎症疾患などの基礎疾患の検索が必要である。しかし、感染症の存在は必ずしも原発性HLHを否定するものではなく、基礎疾患が同定されない症例も多いため、その鑑別に難渋する。しかし、原発性HLHと二次性HLHでは造血細胞移植の必要性などその治療方針が異なることから、速やかに鑑別を行うことが望まれる。

科学的根拠:白皮症を伴うFHL症候群(CHSやGS2など)を除き、FHLをはじめとする原発性HLHでは、HLHが唯一の症状であり、その臨床症状から疾患を推測することは困難である。1歳未満に発症したHLHの中ではFHLの頻度が多いが、幼児期～学童期では本邦ではEBV-HLHの頻度が多い。また、血液検査所見では、他のHLHと比較してFHLでは、リンパ球比率高値、血清sIL-2R/フェリチン比高値、血清ビリルビン高値などの特徴を認めることが報告されており、その鑑別に有用である。ただし、これらのバイオマーカーは病状によって変化するため、その解釈には注意が必要である。しかし、いずれの報告も単施設の報告であり、HLHでは検査時期によって検査値が変動することからその有用性については一定の見解を得ていない。NK活性については、原発性HLHのほとんどの症例で低下するが、二次性HLHでも低下を認める場合があり、そのみで鑑別を行うことは困難である。HLH症例の中からFHLを鑑別する際にはNK活性(AUC 0.690)よりもperforin発現解析と脱顆粒機能解析(CD107a)を組み合わせた評価(AUC 0.838)の方が有用であると報告されている。

解説:原発性HLHでは、今のところ臨床症状から原発性HLHと二次性HLHを鑑別することは困難である。近年、鑑別に有用とされるバイオマーカー(リンパ球比率高値、血清sIL-2R/フェリチン比高値など)が報告されており、これらの所見を参考にFHLが疑われる場合には造血細胞移植にむけて速やかに準備を進める必要があり、躊躇せず蛋白発現解析や脱顆粒機能解析などの特殊検査や遺伝子検査に進むべきである。

CQ2. 造血細胞移植はFHLの治療として適応となるか。

推奨:FHLと確定診断した場合、HLHの炎症鎮静後速やかに造血細胞移植を施行すべきである。

根拠の確かさ:B

背景:古典的FHLでは、未治療で経過観察した場合の生命予後は2カ月といわれている。今のところ造血細胞移植(SCT)は本疾患における唯一の根治療法であり、SCTの成否が生命予後

に直結する。HLH未発症例や成人発症例に対する移植の適応は明らかでない。

科学的根拠:海外からの報告では、HLH-2004のプロトコールにて治療されたFHL患者の5年生存率は59%(FHL以外のHLH患者64%)であったのに対し、79%のFHL患者にSCTが施行され、その後の5年生存率は70%(FHL以外のHLH患者54%)と移植施行例で予後の改善を認めていた¹。本邦からの報告でも同様に、3年生存率がFHLで66.7%(EBV-HLH 85.3%)であったのに対し、FHL9例中7例にSCTが施行され、その後の3年生存率はFHL例で85.7%(EBV-HLH 66.7%)であったと報告されており²、SCTの有無はFHLの長期予後に大きく影響していた。

また、造血細胞移植未施行のHLH死亡例の解析では治療開始120日以降に死亡した16例のうち8例がFHL症例で、すべての症例で原疾患の再燃が原因と考えられており、FHL症例に対する早期のSCTの必要性が示唆されている。また、SCT前の炎症の鎮静化が移植の成否に影響し、寛解例の移植後3年生存率が83.3%であったのに対し、非寛解例は54.5%と報告されている。

未発症例に対するSCTの有効性に関しては、いまだエビデンスは少ないものの、HLH発症前にSCTを施行した症例の生存率が93%であったのに対し、HLH発症後にSCTを施行した症例の生存率は64%と発症前のSCTの有効性を示唆する報告がある。

解説:FHLに対する治療は、HLH-2004のプロトコールを参考にまずはHLHの炎症を鎮静化し、鎮静後早期にSCTを施行することが重要である。未発症例においても、よいドナーがいればHLH発症前にSCTを施行することも考慮される。

CQ3. 造血細胞移植はIPEX症候群の治療として適応となるか。

推奨:IPEX症候群では造血細胞移植は唯一の根治療法であり、難治性腸症やコントロール不良な自己免疫疾患を合併している場合に、ドナーや臓器障害の有無などを考慮し、適切な時期に造血細胞移植を施行することが推奨される。

根拠の確かさ:C

背景:IPEX症候群では免疫抑制療法(IS)の有効性が報告されているが、その効果は短期的であり、徐々に感染症や臓器障害などの治療に伴う合併症や自己免疫疾患の再燃により長期的な効果は期待できない。造血細胞移植(SCT)はIPEX症候群の唯一の根治療法であり、その有効性が報告されている。

科学的根拠:骨髄非破壊的前処置を用いたSCTの導入によってIPEX症候群に対するSCTの成績は大幅に改善した¹。SCTの有無によって生存

率を比較した海外の報告では、10年生存率はSCT施行群が72.8%であったのに対し、未施行群は57.3%であり、有意にその生命予後が改善されたと報告されている (p=0.02) 2。また、ISと比較した別の報告でも、10年生存率では差はなかったものの (SCT群 73.2% vs IS群 86.8%)、30年生存率ではIS群が65.1%と低下しているのに対し、SCT群では移植施行2.5年後以降は死亡例を認めず、長期的な予後が改善される可能性が示唆された3。また、SCT群では新たな自己免疫疾患の発症が17%とIS群 51%と比較して有意に少なく (p=0.01)、寛解維持に有効であると考えられる3。移植時期としては、移植時点での臓器障害が少ないほうがその成績は良好であり3、自己免疫疾患や免疫抑制剤によって臓器障害が進む前の適切な時期にSCTを考慮すべきである。

解説：IPEX症候群では、短期的な予後はSCT施行例とIS施行例で明らかな差を認めないものの、難治例においては、自己免疫疾患をコントロールし長期的予後を改善するために、適切な時期にSCTを施行することが検討される。

D. 考察

免疫調節障害に分類されるPIDにおいては、診断手順ならびに治療方針に関して確立されたものはなく、疾患の存在が医療者に周知されているとはいいがたい。したがって、既存の疾患の難治例や非典型例として多数の患者が潜在していることが想定される。診療ガイドラインの作成によって診断をスムーズに行うことが可能となり、これらの疾患が集積されることでさらに知見が深まることが期待される。

また、治療においても、疾患ごとの骨髄移植の必要性や、適切な時期に関して結論がでておらず、今後も本研究班を中心に診療基盤の整備を続けていくことが重要と考えられる。

E. 結論

その他の免疫調節障害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) Muraoka M, Akagi T, Ueda A, Wada T, Koeffler H.P, Yokota T, Yachie A. C/EBP ϵ Δ RS derived from a neutrophil-specific granule deficiency patient interacts with HDAC1 and its dysfunction is restored by trichostatin A. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019;516:293-299
- 2) Hoshino, A., Nishimura, A., Naruto, T., Okano, T., Matsumoto, K., Okamoto, K., Shintaku, H., Tokoro, S., Okamoto, H., Wada, T., Takagi, M., Imai, K., Kanegane, H., Morio, T. (2020).

High-throughput analysis revealed the unique immunoglobulin gene rearrangements in plasmacytoma-like post-transplant lymphoproliferative disorder. *Br J Haematol*. 2020; article in press

- 3) 和田泰三. 【小児科医に必要な免疫の知識】総論 サイトカインとケモカイン 知識の整理. *小児内科*. 2019; 51(8): 1108-1114
- 4) 村岡正裕, 和田泰三. 免疫不全症の診断に必要な検査. *小児科診療*. 2020; 83(3): 307-314

2. 学会発表

- 1) 村岡正裕, 和田泰三, 白橋徹志郎, 松田裕介, 岡本浩之, 東馬智子, 小原收, 谷内江昭宏. p67phox欠損型慢性肉芽腫症におけるp67phox発現と活性酸素産生能 (口演). 2019/4/19-21, 金沢 (第122回日本小児科学会学術集会)
- 2) 宮澤英恵, 小泉瑛子, 松田裕介, 白橋徹郎, 東馬智子, 和田泰三, 谷内江昭宏. 血清IL-18高値を認めたメバロン酸キナーゼ欠損症 (口演). 2019/9/29, 東京 (第10回関東甲越免疫不全症研究会)
- 3) 村岡正裕, 赤木紀之, 上田篤, 和田泰三, Koeffler H. Phillip, 横田崇, 谷内江昭宏, 好中球二次顆粒欠損症で認めた変異型転写因子C/EBP ϵ Δ RSのHDAC阻害剤による機能回復の可能性 (口演). 2019/10/17-19, 札幌 (第47回日本臨床免疫学総会)
- 4) 白橋徹志郎, 宮澤英恵, 小泉瑛子, 松田裕介, 村岡正裕, 梅暁子, 岡本浩之, 東馬智子, 和田泰三, 谷内江昭宏. NFKB1遺伝子の新規変異が同定された分類不能型免疫不全症の成人例 (口演). 2019/10/26-27, 旭川 (第51回日本小児感染症学会総会・学術集会)
- 5) 白橋徹志郎, 宮澤英恵, 小泉瑛子, 松田裕介, 村岡正裕, 梅暁子, 東馬智子, 谷内江昭宏, 和田泰三. NFKB1遺伝子の新規変異を認めた分類不能型免疫不全症の一例 (口演). 2020/2/15-16, 東京 (第3回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会)

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