

## 慢性肉芽腫症ガイドライン作成に関する研究

研究分担者 小野寺 雅史 国立成育医療研究センター遺伝子細胞治療推進センター  
研究協力者 河合 利尚 国立成育医療研究センター生体防御系内科部免疫科

### 研究要旨

慢性肉芽腫症は食細胞機能異常症で、NADPH オキシダーゼ複合体を構成する蛋白の異常により発症し、6つの病型に分類される。臨床症状では、乳児期から難治性の深部感染症を繰り返す易感染性と、過剰炎症反応による肉芽腫形成を特徴とする。ガイドラインでは、疾患概念および臨床症状、検査所見の概要を示した。

### A. 研究目的

慢性肉芽腫症（chronic granulomatous disease: CGD）は、国内では約300名が登録され、発症割合は16万人あたり約1人と推定される希少疾患で、地域による分布の偏りはない。そのため、各地域および各施設あたりの患者数は少数で、さまざまな医師によって診療が行われる。

そこで、実臨床において、科学的根拠に基づき診療方針を決定するための判断材料として利用されることを目的とし、CGDの診療ガイドラインを作成した。

### B. 研究方法

PubMedデータベースを用いて、慢性肉芽腫症、感染症、肉芽腫症、炎症性腸疾患、遺伝子治療などのキーワードにより文献検索を行った。そこから、以下の項目に該当するデータを抽出し、一般的な診療方法のガイドラインを作成した。

- 1) 疾患背景
- 2) 病因・病態
- 3) 臨床像と重症度分類
- 4) 診断、診断フローチャート
- 5) 治療
- 6) フォローアップ指針
- 7) 診療上注意すべき点
- 8) 予後、成人期の課題
- 9) 社会保障

さらに、しばしば臨床現場で判断が必要な場面について、Q&A方式で推奨および根拠の確かさを示した。

今回、データベースを用いた文献検索に基づく研究であった。また、当科で行ったCGD患者に対するBCGワクチン接種に関する調査研究では、倫理面への配慮として、対象患者個人のプライバシーと人権擁護を最優先とし、危険性の排除や説明と理解（インフォームドコンセントおよびアセント）を徹底した。インフォームドコンセントを得られた場合のみ本研究を実施した。

### C. 研究結果

主な検索文献数は以下のとおりであった。

- 1) CGD : 4,630件
- 2) CGD + Infection : 2,359件
- 3) CGD + granuloma : 414件
- 4) Inflammatory bowel disease (IBD) : 48,485件
- 5) CGD + IBD : 84件
- 6) CGD + Treatment : 1,966件
- 7) CGD + Gene Therapy : 250件
- 8) CGD + BCG : 89件
- 9) CGD + Interferon gamma : 406件

また、ヨーロッパ免疫不全症学会 European Society for Immunodeficiencies ホームページで公開されるガイドラインにも、CGD

について指針が示されていた。

ガイドラインでは、疾患背景として、CGDの発症機序、頻度、主な症状、診断に用いられる検査、治療、移行期などを記載した。病因・病態では、2018年に、CGDの原因となる新たな遺伝子として*CYBC1*が報告されたため、疾患関連遺伝子に追加し、従来の5つの病型から6つの病型とした。

臨床像と重症度分類では、主な症状として感染症と肉芽腫病変を挙げ、病原体、罹患する臓器を中心に、実臨床に即した項目とした。診断と診断フローチャートでは、臨床症状と好中球検査、遺伝子検査に基づき診断を進める手順を示した。治療は、実臨床で判断を要する、感染症予防、対症療法、根治療法に分類した。

現在もCGDの長期的予後は不良だが、医療技術の進歩によって、成人期に達する患者も増えている。そこで、フォローアップ指針や成人期の課題など、成人期医療へのトランジションに係る推奨も示した。

Q&A方式の推奨では、BCGワクチンが禁忌であることを示した。一般的なBCGワクチンによる有害事象の頻度は0.02%だが、当科の調査では、ワクチンを接種したCGD患者では、70%以上でBCG感染症を発症した。また、CGDの家族歴がある患者でも、33%でBCGワクチン接種が行われていた。そこで、患者家族へさらに注意を促すために、本ガイドラインに明記した。

#### D. 考察

次世代シーケンスの医療への応用が加速し、CGDでも新たな疾患関連遺伝子(*CYBC1*)が発見され、CGDの病型が追加された。また、CGDの根治療法として、レンチウイルスベクターを用いた遺伝子治療の開発が進められ、欧米では高い有効性が報告されている。今後も、新しい技術や治療法の開発が進むことが予想されるため、本疾患

の診療ガイドラインも継続的にアップデートされる必要があると考える。

また、成人期へ達する患者が増えており、成人期医療へのトランジション、遺伝カウンセリング時期の検討、妊娠/出産など、新たな課題が注目される。さらに、CGD患者は日常生活において直接的な病気の症状だけでなく、就学や就労など社会保障の面でも課題は残されている。今後は、医療従事者や患者とともに、行政にも働きかけることで、CGD患者の身体的、精神的、社会的向上につながると思う。

#### E. 結論

実臨床において、科学的根拠に基づき診療方針を決定するための判断材料として、医師と医療関係者を対象としたCGDの診療ガイドラインを作成した。医療の進歩に伴い、今後も診療ガイドラインの改訂を継続することが期待される。また、今後、患者や患者家族、行政など、医療関係者以外にも活用されるガイドラインの作成が、医療の向上につながると思う。

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし