

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

チェディアック・東症候群の診療ガイドラインの改訂に関する研究

研究分担者 和田 泰三 金沢大学 小児科学講座

研究協力者 松田 裕介、宮澤 英恵、白橋 徹志郎、東馬 智子 金沢大学 小児科学講座

研究要旨

白皮症を伴う家族性血球貪食性リンパ組織球（FHL）症候群の代表的疾患であるチェディアック・東症候群（Chédiak-Higashis syndrome; CHS）の診療ガイドラインの改訂を行った。すでに作成した診療ガイドラインをもとに、新たな知見をふまえて既存の項目を改訂するとともに、フォローアップ指針、診療上の注意など新たな項目を作成した。また、他の白皮症を伴うFHL症候群との鑑別についても、Hermansky-Pudlak症候群2型・10型、Griscelli症候群2型を中心に詳細な記載を追加した。CHSはまれな疾患であるが、最近、本邦の遺伝性対麻痺患者の中に、免疫異常が目立たない非典型的CHSが潜在していることが報告された。CHSは、乳幼児期に易感染性やAccelerated phaseを認め、早期の造血細胞移植を必要とする症例から、免疫異常を伴わず、成人期に神経症状をはじめとする他の特徴的な症状で診断される非典型例まで、その臨床像は多彩である。患者ごとの適切な診療を実現するために、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 *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。乳幼児期に血球貪食性リンパ組織球症（HLH）を高率に合併し、致死的となりうるため、迅速な診断・治療が必要となる。一方で、免疫異常に伴う症状が乏しく、成人期に診断される症例もあり、その実態は明らかとなっていない。また、多彩な臨床像を呈するために、診断に難渋する例も多く、その診療基盤の確立は急務である。治療に関しても臨床像に幅がある疾患であり、確立された治療は存在せず、患者ごとの適切な治療方針の決定において診療ガイドラインの整備は重要である。そこで、本研究では、研究班で作成した Minds に準拠した診療ガイドラインについて、新たな知見を加えて、診療ガイドラインの改訂を試みた。

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（改訂）

1) 疾患概要

CHSは、細胞内蛋白輸送にかかわる *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。常染色体潜性（劣性）遺伝の疾患で、2019年に発表された原発性免疫不全症の国際分類では、免疫調節障害の中の、色素脱失を伴う家族性血球貪食性リンパ組織球（FHL）症候群の一つに分類されている。世界で500例以下、本邦では15例程度の報告にとどまるまれな疾患である。

2) 診断

a) 臨床症状

① 皮膚、毛髪、眼における部分的白皮症

典型的なCHS症例において皮膚は部分的に色素脱失を認める。毛髪は銀色の特異な光沢を示し、光学顕微鏡下でメラニン色素の特徴的な分布異常が観察される。虹彩ならびに網膜色素上皮でも色素脱失が認められ、視力障害を引き起こす場合もある。

② 一般化膿菌に対する易感染性

乳児期から頻繁に重症感染症を合併する。中でも、ブドウ球菌や連鎖球菌などの細菌感染症が多く、皮膚や呼吸器が標的となる。頻度は少ないが、ウイルス感染症や真菌感染症の合併も知られている。さらに、歯周囲炎の合併もしばしば認められ、診断のきっかけとなる場合もある。一方で、非典型例では、易感染性が目立た

ない症例も存在する。

③ 神経症状

知能障害、痙攣、小脳失調、末梢神経障害等の進行性の神経症状を認める。造血細胞移植 (SCT) を施行した患者においても、進行性の神経障害が発症することが知られており、これらの異常は血球系の機能異常によるものではなく、神経細胞自体の機能障害によるものであることが推測されている。

④ 出血傾向

CHSでは、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まれである。

b) 身体所見

毛髪ならびに皮膚の部分的白皮症を認める。眼科的診察では虹彩や網膜色素上皮の異常が観察される。

c) 検査所見

① 白血球内の巨大顆粒

白血球細胞質内にミエロペルオキシダーゼや酸フォスファターゼ陽性の巨大顆粒を認め、CHSの診断において重要な根拠となる。主として顆粒球で認められることが多いが、リンパ球でも確認される。急性白血病や骨髄異形成症候群などでもPseudo Chédiak-Higashi顆粒と呼ばれる巨大顆粒が確認されるが、CHSと異なり一部の顆粒球に認めるのみである。

② NK細胞、CTLの機能障害

LYST 蛋白は多様な局面でNK細胞やCTL機能と深く関わっていることが明らかとされており、この異常であるCHSでは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。また、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 (Lamp-1) 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ている。

③ 毛髪の顕微鏡所見

毛髪は銀色の特異な光沢を示し、顕微鏡でメラニン色素の集塊 (pigment clumping) が観察される。

④ LYST遺伝子変異

LYST遺伝子はCHSの責任遺伝子であり、変異箇所は遺伝子内に幅広く存在し、多くの症例では両アレルに変異を認める。一方で、変異部位の特定ができない症例も報告されている。本邦では原発性免疫不全症候群遺伝子解析が保険適用となっており、家族性血球貪食性リンパ組織球症パネル (PRF1, UNC13D, STX11, STXBP2, FAAP24, SLC7A7, LYST, RAB27A, AP3B1, AP3D1, SH2D1A, XIAP) にLYST遺伝子が含まれており (2022年1月現在)、C

HSの確定診断、ならびに他のFHL症候群との鑑別に有用である。

d) 鑑別診断

鑑別疾患として、Hermansky-Pudlak症候群 (HPS)、Griscelli症候群 (GS) があげられる。特にHSP2型 (HPS2)、HPS10型 (HPS10)、GS2型 (GS2) はいずれも部分的白皮症を特徴とし、NK細胞機能低下などの免疫異常を伴う疾患であり、CHSの鑑別疾患として重要である。

HPS2は、adaptor-related protein complex 3 (AP-3) の β 3AサブユニットをコードするAP3B1遺伝子異常による常染色体潜性 (劣性) 遺伝の疾患である。世界で33例、本邦からも1例の報告がある。AP-3は細胞内顆粒の輸送を担う構成分子であり、この異常によって分泌顆粒の輸送に障害を認め、CHS同様に部分的白皮症、出血傾向、易感染性、好中球減少、血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) を呈する。肺線維症の合併も報告されている。白血球細胞質内の巨大顆粒は認めず、CHSとの鑑別に有用である。

AP-3の δ サブユニットをコードするAP3D1遺伝子の異常によるHPS10は、世界でも数例の報告にとどまる非常にまれな疾患である。HPS2同様に、部分的白皮症や易感染性・好中球減少などの免疫異常を認める一方で、てんかん、発達遅滞、聴力障害などの異なる臨床症状を呈することが報告されている。

GS2は、RAB27A遺伝子がコードし、細胞内顆粒の融合、移送に関連するRab27a蛋白の異常によって、部分的白皮症に加えて、易感染性とHLHの合併を認める。色素減少はCHSと比較して軽度な場合が多い。

e) 重症度分類

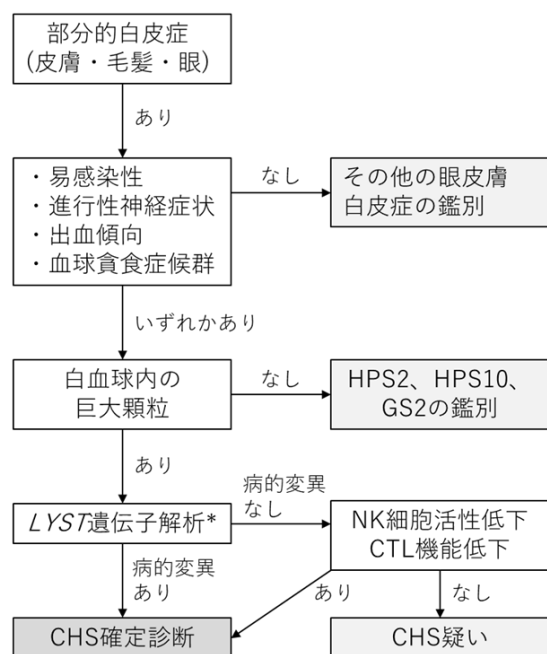
感染症や神経症状が認められれば重症である。LYST遺伝子の機能喪失型変異の場合、重症型を示す場合が多い。一方、ミスセンス変異で機能が一部残存するような場合には、臨床症状が比較的軽微となる。しかし、易感染性がほとんどなく、HLHを合併しない症例においても、思春期以降に神経症状が進行することが多く、CHSと診断されれば基本的に重症として経過観察が必要と考えられる。

f) 診断フローチャート

部分的白皮症に加えて、CHSに特徴的な臨床像 (易感染性、進行性神経症状、出血傾向、HLHなど) を認める場合、末梢血で白血球内の巨大顆粒の有無を評価する。巨大顆粒を認める場合、CHSの可能性が高く、LYST遺伝子検査にて確定診断する。ただし、LYST遺伝子変異を認めないCHS症例も存在し、そのような

症例では他の白皮症を伴う症候群を鑑別するとともに、NK活性やCTL機能評価などの免疫学的評価を行い、総合的に診断する。以下の診断フローチャート（図1）を参考に診断を進める。

CHS診断フローチャート（図1）



3) 合併症

CHSではNK細胞数は正常であるが、NK細胞機能ならびにCTL機能は低下しているため、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。HLHの合併はCHSにおける最も重要な死亡原因となる。

4) 治療

SCTが唯一の根治療法である。Accelerated phaseに進展する前に施行されることが望ましく、同phaseで行うと予後不良となる。Accelerated phaseに対してはHLHに準じた治療を行い、症状が改善してから移植を行う。SCTを受けた35例の海外の成績では、5年生存率は62%と報告されている[15]。SCTにより血液あるいは免疫学的な症状は改善されるが、神経学的予後の改善は見込めないとされる。

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。

<クリニカルクエスト (CQ) >

CQ1 Accelerated phaseはどのように治療すべきか？

推奨: Accelerated phaseに対する治療は、HLH-94 プロトコールに準じた治療が推奨される。根拠の確かさ: B

解説: CHSでは、NK細胞やCTLの活性低下が認められ、感染症等を契機に高率に“Accelerated phase”と呼ばれるHLHを発症する。他のFHL症候群と同様に、HLH-94やHLH-2004プロトコールによる治療は本疾患のaccelerated phaseに対して有用であると報告されている。HLH-2004プロトコールではシクロスポリンが併用されているが、腎毒性やPRES (posterior reversible encephalopathy syndrome) の発症リスクが懸念され、最近ではHLH-94がHLHの治療として推奨されている。また、EBウイルス感染症はしばしばaccelerated phase発症の契機になることが知られているが、その場合にリツキシマブを併用することで治療効果を高める可能性が報告されている。

CQ2 造血細胞移植はCHSの根治療法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: B

解説: CHSでは、SCTが唯一の根治療法とされ、血液あるいは免疫学的症状は改善する。海外の成績では、5年全生存率は60～70%と報告されている。移植の方法については、本邦より強度減弱前処置を用いた移植が骨髄破壊的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報告されている。また、最近、移植後シクロフォスファミドを使用したハプロ移植の報告も散見される。易感染性を有する症例は基本的にSCTの適応となり、Accelerated phaseに移行するまでに施行することが望ましいが、そ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でない。SCTにより神経学的予後の改善は見

込めないとされるが、移植後に神経系異常の悪化がみられなくなり、頭部MRI所見が改善したとの報告があり、今後のさらなる検討が望まれる。

5) フォローアップ指針

免疫学的異常を認めない、あるいは軽微な非典型例でも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) 診療上注意すべき点

CHSをはじめとする色素脱失を伴うFHL症候群では、症例ごとに部分的白皮症の程度に幅があり、白皮症がない、もしくは目立たない症例も存在するため、診断の際には注意が必要である。また、CHSが疑われ、LYST遺伝子変異を認めない症例では、臨床症状や検査所見（白血球内の巨大顆粒や脱顆粒障害など）から総合的に判断する必要がある。

NSAIDは出血傾向を助長する可能性があり、使用は避ける。典型例では、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、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。

7) 予後、成人期の課題

典型的なCHSでは、SCTを施行しなければその予後は不良である。一方で、白皮症や易感染性、出血傾向などの症状が目立たず、Accelerated phaseに移行しない非典型例も存在する。そのような例では思春期、成人期に神経症状などから診断される場合もある。近年、本邦における遺伝性対麻痺患者387例の遺伝子解析によって、6例のCHS患者が見出されており、CHS非典型例が潜在していることが示唆されている。

D. 考察

CHSでは、Accelerated phaseへの移行が生命予後に大きく関与し、早期の診断、SCTを前提とした早期の治療介入が重要である。そのうえで、まれな本疾患の啓発は重要な課題であり、診療ガイドラインを用いた診療体制の確立が求められる。また、免疫異常を伴わないCHSが想定以上に潜在していることが近年明らかとなるなど、新しい知見が次々と蓄積されており、診療ガイドラインを適切に改訂し、疾患の啓発につなげることは重要である。また、治療についても、CHSは多彩な臨床像を呈するために患者ごとに適切な治療選択を行うことが必要となるが、SCTの適応など結論は得られていない部分も多く、引き続き症例を蓄積すると

もに、診療ガイドラインの改訂によって、疾患の最新の情報について啓発するとともに、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の改訂を行った。診療体制確立に向けて、さらなる基盤整備が行われた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Miyashita K, Matsuda Y, Okajima M, Toma T, Yachie A, Wada T.

Role of E148Q in familial Mediterranean fever with an exon 10 mutation in MEFV.

Pediatr Int. 2022;64:e14696.

2) Katsuta T, Shimizu N, Okada K, Tanaka-Taya K, Nakano T, Kamiya H, Amo K, Ishiwada N, Iwata S, Oshiro M, Okabe N, Kira R, Korematsu S, Suga S, Tsugawa T, Nishimura N, Hishiki H, Fujioka M, Hosoya M, Mizuno Y, Mine M, Miyairi I, Miyazaki C, Morioka I, Morishima T, Yoshikawa T, Wada T, Azuma H, Kusuvara K, Ouchi K, Saitoh A, Moriuchi H.

The clinical characteristics of pediatric coronavirus disease 2019 in 2020 in Japan. Pediatr Int. 2022;64:e14912.

3) Toyohara M, Kajiho Y, Toyofuku E, Takahashi C, Owada K, Kanda S, Harita Y, Ohnishi H, Wada T, Imai K, Kanegane H, Morio T, Oka A.

An infant with X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency presenting with Pneumocystis pneumonia: A case report.

Clin Case Rep. 2021;9:e05093.

4) Miyazawa H, Wada T.

Reversion Mosaicism in Primary Immunodeficiency Diseases.

Front Immunol. 2021;12:783022.

5) Miyazawa H, Matsuda Y, Sakai S, Kami K, Wada T.

Mesenteric abscess caused by coinfection with Bacillus Calmette-Guérin and Phlebotomus sp. in chronic granulomatous disease. IDCases. 2022;27:e01375.

2. 学会発表

1) 松田 裕介、吉田 瑛子、白橋徹志郎、東馬智子、和田泰三. Acidomonas methanolica による皮下膿瘍を認めた慢性肉芽腫症の一例 2021/10/9-10, 東京 (第 53 回日本小児感染症学会・学術集会)

別添 4

2) 松田 裕介、作村 直人、横山 忠史、東馬 智子、和田 泰三. 国内 MIS-C 症例のサイトカインプロファイル解析 - 川崎病との相違点- 2022/2/11-12, Web 開催 (第 5 回日本免疫不全・自己炎症学会)

3) 宮澤 英恵、吉田 瑛子、松田 裕介、村岡 正裕、白橋 徹志郎、東馬 智子、和田 泰三. B 細胞欠損、高 IgA 血症、進行性低 IgG 血症を認めた E47 転写因子欠損症の 1 例

2022/2/11-12, Web 開催 (第 5 回日本免疫不全・自己炎症学会)

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