別添 4

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

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	東京医科歯科大学小児地域成育医療学講座
	谷田　けい	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（XLP）は EB ウイルス（EBV）に対する特異的免疫応答の欠陥を有する先天性免疫異常症の一つであり、*SH2D1A* 変異による 1 型（SAP 欠損症）と *XIAP* 変異による 2 型（XIAP 欠損症）がある。血球貪食性リンパ組織球症（HLH）と低ガンマグロブリン血症に加えて、XLP1 では悪性リンパ腫、再生不良性貧血、血管炎、XLP2 では脾腫、炎症性腸疾患を認めることがある。EBV 感染を伴わない場合もある。*SH2D1A* ならびに *XIAP* 遺伝子変異あるいはリンパ球における SAP ならびに XIAP 蛋白の発現低下によって診断する。XLP 様の先天性免疫異常症として ITK 欠損症、CD27 欠損症、CD70 欠損症、XMEN 病などが知られる。治療は HLH に対する免疫化学療法と低ガンマグロブリン血症に対する免疫グロブリン補充療法の他に、根治的治療として造血細胞移植がある。治療強度を弱めた前処置により、比較的良好な成績が得られているが、前処置法の工夫によって、さらなる治療成績の向上が望まれる。

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先天性免疫異常症である。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。本研究では平成 30 年度に作成された 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、平成30年度に作成された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による致死的伝染性単核症、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IBDがあげられる。HLHはEBV以外に、サイトメガロウイルスやHHV-6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

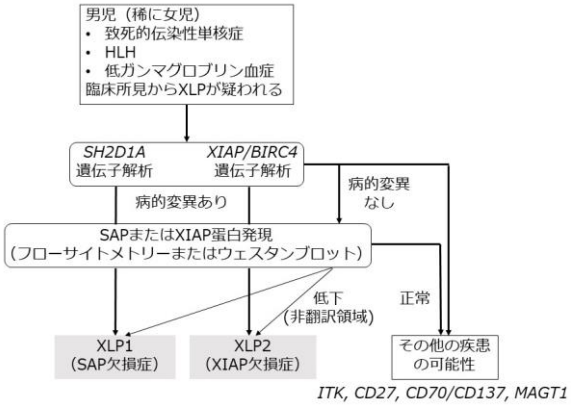
XLP1 と XLP2 はお互い鑑別が必要であるが、家族性 HLH（familial HLH: FHL）も鑑別すべきである。ただし典型的 FHL は XLP より発症年齢が早く、EBV 感染を契機に発症することは少ない。また近年 EBV 感染に易感染性をきたしリンパ増殖症を発症する先天性免疫異常症が次々と明らかにされている。ITK 欠損症、CD27 欠損症、CD70/CD137 欠損症、MAGT1 欠損症などがある。HLH、リンパ腫、異常ガンマグロブリン血症といった臨床的特徴に加えて慢性 EBV 血症ならびに iNKT 細胞の低下を伴うことがある。ほとんどが常染色体潜性（劣性）遺伝形式をとるため、まれな疾患であるが、今後はこれらの疾患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。致死的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[19]。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-□抗体などの生物学的製剤が必要なことが多いが、それでも抵抗性で腸瘻などの外科的介入を必要とすることもまれではない。

唯一の根治療法は造血細胞移植である。治療強度を弱めた前処置による造血細胞移植の方が成績良好である。

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が期待される。

F．研究発表

1.　論文発表

1) Miyamoto S, Umeda K, Kurata M, et al. Hematopoietic Cell Transplantation for Inborn Errors of Immunity Other than Severe Combined Immunodeficiency in Japan: Retrospective Analysis for 1985-2016. **J Clin Immunol.** 2022 Jan 4. doi: 10.1007/s10875-021-01199-w. Epub ahead of print.
2) Kuehn HS, Chang J, Yamashita M, et al. T and B cell abnormalities, pneumocystis pneumonia, and chronic lymphocytic leukemia associated with an AIOLOS defect in patients. **J Exp Med.** 2021 Dec 6;218(12):e20211118.
3) Miyamoto S, Umeda K, Kurata M, et al. Hematopoietic Cell Transplantation for

Severe Combined Immunodeficiency Patients: a Japanese Retrospective Study. **J Clin Immunol.** 2021 Nov;41(8):1865-1877.
4) Bastard P, Gervais A, Le Voyer T, et al. Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in ~4% of uninfected individuals over 70 years old and account for ~20% of COVID-19 deaths. **Sci Immunol.** 2021 Aug 19;6(62):eabl4340.
5) Yamashita M, Morio T. Inborn errors of IKAROS and AIOLOS. **Curr Opin Immunol.** 2021 Oct;72:239-248.
6) Ono S, Takeshita K, Kiridoshi Y, et al. Hematopoietic Cell Transplantation Rescues Inflammatory Bowel Disease and Dysbiosis of Gut Microbiota in XIAP Deficiency. **J Allergy Clin Immunol Pract.** 2021 Oct;9(10):3767-3780.
7) Yamashita M, Kuehn HS, Okuyama K, et al. A variant in human AIOLOS impairs adaptive immunity by interfering with IKAROS. **Nat Immunol.** 2021 Jul;22(7):893-903.
8) Magg T, Okano T, Koenig LM, et al. Heterozygous *OAS1* gain-of-function variants cause an autoinflammatory immunodeficiency. **Sci Immunol.** 2021 Jun 18;6(60):eabf9564.
9) Egg D, Rump IC, Mitsuiki N, et al. Therapeutic options for CTLA-4 insufficiency. **J Allergy Clin Immunol.** 2022 Feb;149(2):736-746.
10) Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. The Ever-Increasing Array of Novel Inborn Errors of Immunity: an Interim Update by the IUIS Committee. **J Clin Immunol.** 2021 Apr;41(3):666-679.
11) Nishimura A, Aoki Y, Ishiwata Y, et al. Hematopoietic Cell Transplantation with Reduced Intensity Conditioning Using Fludarabine/Busulfan or Fludarabine/Melphalan for Primary Immunodeficiency Diseases. **J Clin Immunol.** 2021 Jul;41(5):944-957.
12) Tanita K, Sakura F, Nambu R, et al. Clinical and Immunological Heterogeneity in Japanese Patients with Gain-of-Function Variants in STAT3. **J Clin Immunol.** 2021 May;41(4):780-790.

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

2. 実用新案登録
特になし

3. その他
特になし