

慢性皮膚粘膜カンジダ症の 移行期ガイドライン

研究分担者	藤尾 圭志	東京大学大学院医学系研究科アレルギー・リウマチ学
研究分担者	岡田 賢	広島大学大学院医系科学研究科 小児科学
研究協力者	河野 正憲	東京大学大学院医学系研究科アレルギー・リウマチ学
研究協力者	溝口 洋子	広島大学大学院医系科学研究科 小児科

研究要旨 慢性皮膚粘膜カンジダ症（CMCD）は、*Candida albicans*による反復性及び持続性の皮膚、爪、口腔、膣粘膜などの感染を特徴とする原発性免疫不全症である。合併症と併発する自己免疫疾患の管理を同時に行うことが成人期以降の診療の中核となる。感染症内科、呼吸器内科、内分泌内科、糖尿病内科、膠原病内科、血液内科、消化器内科、皮膚科、女性診療科と適宜相談して加療を行う。移行期支援では、日常の生活指導に加えて、進学・就職・結婚の際のサポート、遺伝についての十分な説明が必要である。

A. 研究目的

慢性皮膚粘膜カンジダ症（Chronic mucocutaneous candidiasis disease, CMCD）は、*Candida albicans*による反復性及び持続性の皮膚、爪、口腔、膣粘膜などの感染を特徴とする原発性免疫不全症である。疾患の認知と進歩により、小児期に診断後に成人期に移行する症例が増加しつつある。そのため、小児医療から成人医療への移行をスムーズに行うことは極めて重要である。本研究ではCMCDの移行期ガイドライン策定を目的とした。

B. 研究方法

成人期におけるCMCD診療の課題について、小児科医と内科医が協議を行い、論点を整理した。さらに文献考察をもとにガイドライン作成を行なった。

（倫理面への配慮）

該当せず

C. 研究結果

1. 疾患名ならびに病態（小慢対策での疾病名を含む）

疾患名：慢性皮膚粘膜カンジダ症

病態：慢性皮膚粘膜カンジダ症（Chronic mucocutaneous candidiasis disease, CMCD）は、*Candida albicans*による反復性及び持続性の皮膚、爪、口腔、膣粘膜などの感染を特徴とする原発性免疫不全症である。カンジダに対する全身性の感染防御においてはT細胞と食細胞の活性化が重要である。一方、皮膚粘膜局所のカンジダ排除にはTh17細胞と、それが産生するIL-1

7が重要な役割を果たしている。CMCの病態として、Th17細胞の分化増殖障害、Th17細胞が産生するIL-17サイトカインの障害、IL-17シグナル伝達障害の3つの病態が想定されている¹。Th17細胞を含む広範なT細胞障害を示す重症複合型免疫不全症（SCID）などの患者でも、症状の一部としてCMCが認められる。そのため、CMCは様々な先天性免疫異常によってもたらされるheterogenousな疾患と言える。従って、CMCを主要な感染症状とする場合は古典的CMC（CMCDは古典的CMCに相当）、主要な症状であるCMCに加えて他の病原体に対する易感染性や臓器症状の合併を認める場合は症候性CMCに分類される。責任遺伝子として古典的CMCにおいては*IL17RA*、*IL17RC*、*IL17F*、*TRAF3IP2*が、症候性CMCにおいては*STAT1*、*STAT3*、*AIRE*、*TYK2*、*CARD9*、*RORC*などが挙げられる。2019年のIUIS分類では、predisposition to mucocutaneous candidiasisとしてIL-17RA欠損症、IL-17RC欠損症、IL-17F欠損症、STAT1機能獲得型変異、ACT1欠損症が記載されており²、されに2021年に発表された中間報告（Interim）³に追加されたJNK1欠損症の計6疾患が含まれる。

2. 小児期における一般的な診療（概略）

診断：口腔粘膜、消化管、外性器、皮膚や爪に、慢性、非侵襲性のカンジダ症が認められる場合、CMCを疑う。CMCは1歳までに発症することが多いとされるが、遅発例の報告もあり、成人まで診断されていない場合もある。最終的な診断には遺伝子検査が必要である。約半数以上の症例で*STAT1*の機能獲得型変異（GOF）が同定される⁴。その他の免疫学的な評価として、リンパ球及び各サブセットの細胞数やT細胞機能解析が診断の一助となる。低ガンマグロブリン血症、低IgG2及びIgG4血症やワクチンへの抗体産生

不応が認められる場合もある。自己免疫異常を合併する場合も多く、内分泌的な評価も重要である。CMCに加えて侵襲性カンジダ症を呈する場合は、症候性CMCのみならず、SCIDなどのより広範囲のT細胞機能異常を呈する疾患の鑑別も必要となる。

CMCのうち最も頻度が高いGOF変異によるSTAT1異常症 (STAT1-GOF) では、約10%の患者が侵襲性真菌感染症を合併する⁴。3割以上の本症患者が自己免疫性疾患を合併し、甲状腺機能低下 (22%)、1型糖尿病 (4%)、血球減少 (4%)、自己免疫性肝炎 (2%) などを認め、それらの多くで自己抗体が検出される⁴。他に気管支拡張症 (14-21%)、長期の胃食道カンジダ症により嚥下障害 (6.9%)、頭蓋内動脈瘤 (6%) や扁平上皮癌の合併 (4%) も認める⁴。

治療：基本的に責任遺伝子毎の病態に合わせた治療を行う必要がある。古典的CMCでは、CMCに対してはフルコナゾール内服と抗真菌薬の塗布が、皮膚感染症や上下気道炎に対してはST合剤などの抗菌薬が有効であるが、感染症を完全にコントロールすることは難しい。反復性及び持続性の上部消化管粘膜、皮膚、爪のCandida albicans感染症は抗真菌薬に反応が乏しく、治療の中断により再発する。

症候性CMCでは、カンジダだけでなく、マイコバクテリウムを含む細菌感染症や他の真菌感染症にも易感染性を示すため、病原菌の同定と抗菌剤の選択が重要となる。STAT1-GOFの一部の患者においてはカンジダと脳動脈瘤との関連が報告されている⁵。STAT1-GOFの最新のreview文献によると、74%の患者で長期の抗真菌薬投与が行われている⁴。フルコナゾールの使用頻度は最も高く、イトラコナゾールが続き、効果不十分な症例に対してはボリコナゾール、リポ化アンホテリシンBなどが使用される。約24%の症例が抗菌薬の予防投与を受けており、約14%の症例で免疫グロブリン補充療法が行われている。STAT1-GOFでは、上記のように3割以上の患者が自己免疫性疾患を合併するため、自己免疫疾患に対する治療も必要である。造血細胞移植が唯一の根治的治療であるが、二次性生着不全の頻度が高く、移植例の予後は不良である⁴。近年海外では新たなCMCの治療薬としてJAK阻害薬の有効性が報告されており、国内での承認が期待されている⁴。

3. 成人期以降も継続すべき診療(長期フォローアップ計画等を含む)

STAT1-GOFの予後不良因子として重篤な感染症、癌、大動脈瘤による脳出血が報告されている⁶。そのためこれらの合併症を管理していくことが重要である。合併する自己免疫疾患の管理も同時に行うことが成人期以降の診療の中核となる (表1)。

小児期と同様に、成人期にも非侵襲性、侵襲性カンジダ症に罹患する他、黄色ブドウ球菌による皮膚、上下気道感染を発症しやすい。抗真菌薬の長期予防投与に加えてST合剤の予防投与を検討する必要がある。

STAT1-GOFでは内分泌系を主体とした自己免疫疾患の合併頻度が高い。定期的に甲状腺ホルモン、血糖測定を行い、異常を認めた場合は内分泌内科、糖尿病内科と連携して診療を行う。副甲状腺機能低下症を認めることもあり血清Caの確認も行うことが望ましい。

溶血性貧血、自己免疫性血小板減少症については膠原病内科、血液内科と適宜相談して加療を行っていく。全身性エリテマトーデス、全身性強皮症合併例の報告もあり、疑わしい場合には抗核抗体の測定も行いつつ膠原病内科と連携して診療を行う。炎症性腸疾患合併の可能性についても念頭に置き、有症状時は上下部消化管内視鏡の実施も検討する。

STAT1-GOFについては脳動脈瘤の合併頻度が健常者と比較して高いことが知られている。脳動脈瘤破裂による脳出血は予後不良因子であり、頭部MRIでの脳動脈瘤フォローアップが必要である。

粘膜におけるカンジダ持続感染症のため、皮膚、消化管、咽頭の扁平上皮癌の頻度が高いことが知られており、定期的な悪性腫瘍スクリーニングを行う必要がある。

表1 成人期に注意すべき症状・兆候

注意すべき症状・兆候	想定すべき疾患・病態	追加すべき検査項目
全身倦怠感、非圧性浮腫、徐脈、食欲低下	甲状腺機能低下症	TSH, FT3, FT4
口周囲や手足の疼れ、テタニー、全身痙攣	副甲状腺機能低下症	血清Ca, intact PTH
易出血性、動悸、息切れ	溶血性貧血、自己免疫性血小板減少症	血算
鏡形紅斑、脱毛、日光過敏、全身性エリテマトーデス、発熱・倦怠感、息切れ、浮腫、口腔内潰瘍、手指皮膚疹	全身性強皮症	抗核抗体、補体(C3, C4, CH50)
手指腫脹、皮膚硬化、レイノー現象、息切れ	全身性強皮症	抗核抗体
下痢、血便、腹痛、発熱、体重減少	炎症性腸疾患	上下部消化管内視鏡
頭痛(無症状のことも多い)	脳動脈瘤	頭部MRI, CT

4. 成人期の課題

疾患の認知と進歩により、小児期に診断後に成人期に移行する症例が増加しつつあり、小児医療から成人医療への移行をスムーズに行うことは重要である。CMCDに限らず原発性免疫不全症候群患者の移行プロセスにおいては、下記の事項を検討することが望ましい^{7,8}。

- (1) 質の高い移行ケアを通じて患者ごとのニーズを満たすこと
- (2) 成人診療への以降プロセスを早い時期から開始すること
- (3) 移行の過程で、主要な関係者の間で (患者本人、親などの家族、および小児および成人の専門医チームのメンバーを含む) 対面などでの密接なコミュニケーションをとること
- (4) 日常生活指導に加えて、進学・就職・結婚・妊娠の際のサポート、遺伝についての十分な説明および遺伝診療科と連携すること
- (5) 免疫不全症の多くは報告数が少なく、長期予後は不明であることから、その専門知識を持

つ小児科医との連携をとること
CMCDにおいては罹患臓器が多岐に渡るため複数の専門医がケアに関わることが多い。成人期の主治医は小児科主治医、患者本人、家族と連携をとるとともに、複数の診療科を受診する必要性についても説明を行い、十分な理解を得る必要がある。また、特に妊娠・出産計画については遺伝専門医、産婦人科医とも密接な連携をとって検討していく必要がある。

5. 社会支援(小児期、成人期)

慢性皮膚粘膜カンジダ症は小児慢性特定疾患として認定されているため、18歳未満(引き続き治療が必要であると認められる場合は、20歳未満)の児童には、医療費の自己負担分の一部が助成される。また、多くの免疫不全症は難病法の定める指定難病であるため、認定基準に該当する場合には、年齢にかかわらず医療費の自己負担分の一部が助成される。

参考文献

1. 岡田賢. 慢性皮膚粘膜カンジダ症. 日本臨床免疫学会会誌. 2017;40: 109-117
2. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity:2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* 2020;40(1):24-64.
3. 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;41(3):666-679.
4. Okada S, Asano T, Moriya K, Boisson-Dupuis S, Kobayashi M, Casanova JL, Puel A. Human STAT1 Gain-of-Function Heterozygous Mutations: Chronic Mucocutaneous Candidiasis and Type I Interferonopathy. *J Clin Immunol*. 2020;40(8):1065-1081.
5. Marazzi MG, Bondi E, Giannattasio A, Strozzi M, Savioli C. Intracranial aneurysm associated with chronic mucocutaneous candidiasis. *Eur J Pediatr*. 2008; 167(4):461-463.
6. Toubiana J, Okada S, Hiller J, Oleastro M, Lagos Gomez M, Aldave Becerra JC, et al. Heterozygous STAT1 gain-of-function mutations underlie an unexpectedly broad clinical phenotype. *Blood*. 2016;127(25):3154-3164.
7. Nizar M, Klaus W, Alison J, Sarita W, Andrew C. Advances in the care of Primary Immunodeficiencies (PIDs): from Birth to Adulthood. *J Clin Immunol* (2017) 37:452-460.
8. Foster HE, Minden K, Clemente D, et al. EULAR/PreS standards and recommendat

ions for the transitional care of young people with juvenile-onset rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2017;76:639-646.

D. 考察

慢性皮膚粘膜カンジダ症の移行期ガイドライン策定を行った。策定にあたって小児および成人診療科での協議を踏まえ、病態、治療、フォローアップ方針について記載した。

E. 結論

慢性皮膚粘膜カンジダ症の移行期ガイドライン策定を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Transcriptome Profiling of Immune Cell Types in Peripheral Blood Reveals Common and Specific Pathways Involved in the Pathogenesis of Myositis-Specific Antibody-Positive Inflammatory Myopathies. Sugimori Y, Iwasaki Y, Takeshima Y, Okubo M, Kobayashi S, Hatano H, Yamada S, Nakano M, Yoshida R, Ota M, Tsuchida Y, Nagafuchi Y, Shimane K, Yoshida K, Kurosaka D, Sumitomo S, Shoda H, Yamamoto K, Okamura T, **Fujio K.** *ACR Open Rheumatol*. 2023 Feb;5(2):93-102.

2) Distinct transcriptome architectures underlying lupus establishment and exacerbation.

Nakano M, Ota M, Takeshima Y, Iwasaki Y, Hatano H, Nagafuchi Y, Itamiya T, Maeda J, Yoshida R, Yamada S, Nishiwaki A, Takahashi H, Takahashi H, Akutsu Y, Kusuda T, Suetsugu H, Liu L, Kim K, Yin X, Bang SY, Cui Y, Lee HS, Shoda H, Zhang X, Bae SC, Terao C, Yamamoto K, Okamura T, Ishigaki K, **Fujio K.** *Cell*. 2022 Sep 1;185(18):3375-3389. e21.

2. 学会発表

1)

2)

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

3. その他