

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患政策研究事業)
分担研究報告書

自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS) の診療ガイドライン改訂について

研究分担者 和田 泰三 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、白橋 徹志郎、東馬 智子

研究要旨

免疫調節障害の代表的疾患である自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS) の診療ガイドライン案を改訂した。近年、遺伝子解析技術の進歩により、次々と新しい ALPS 様症状を呈する先天性免疫異常症が報告されている。一方で、ALPS 様症状を呈するものの遺伝子異常が見つからない、いわゆる ALPS-U の患者も依然として存在する。このような患者の中には、通常の遺伝子パネル検査では変異が見つからず、体細胞変異の解析や全エクソーム、全ゲノム解析などで変異が見つかる症例が存在する。先天性免疫異常症の遺伝子パネル検査が保険収載となったが、依然として先天性免疫異常症の診断における問題点が存在しており、2020 年度に作成した診療ガイドライン案をもとに、新たな診断基準および診療ガイドラインを作成した。国内でも ALPS に有効とされる mTOR 阻害薬の特定臨床研究が進んでおり、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、ALPS 症例の集積、研究を進める必要がある。本診療ガイドラインの作成によって、最新の知見にもとづいた質の高い診療が臨床医に幅広く普及するものと期待される。

A. 研究目的

免疫調節障害ではその免疫制御機構の欠陥により、過剰な全身性炎症や多様な自己免疫疾患の発症が主体となる。その代表的疾患が ALPS であり、リンパ増殖症や自己免疫疾患などの多彩な症状を呈する。ALPS で最も重要な疾患である ALPS-FAS 患者では同一家系内で同じ変異を有する症例であってもその表現型が大きく異なることがある。近年、このような症例において、対立遺伝子に体細胞変異やアポトーシスに関連する他の遺伝子変異などが存在することが発症に関与していることが報告されており、病態解明が進んでいる。mTOR 阻害薬などの ALPS に有効な治療法も明らかとなっており、適切に診断、治療を行うことは患者の QOL 改善にとって重要である。そこで、本研究では、臨床医に幅広く ALPS やその類縁疾患を周知し、エビデンスに基づいた質の高い診療を普及するために、2020 年度に作成し Minds に準拠した診療ガイドライン案の改訂を試みた。

B. 研究方法

国内外で新たに報告されている知見をもとに、2020年度に作成したALPS診療ガイドライ

ン案を本研究班で統一された形式で改訂を行った。

(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

ALPS診療ガイドライン案 (2023年度改訂)

1) 疾患背景

自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS: autoimmune lymphoproliferative syndrome) は、免疫系の制御機構の1つであるアポトーシス機構の障害により起こる疾患である。自己反応性T細胞、あるいは自己抗体産生B細胞の増殖により、リンパ組織の増殖 (リンパ節腫大、肝脾腫) や多様な自己免疫疾患 (溶血性貧血や血小板減少などの血球減少症など) を合併することを特徴とする。さらに、ホジキンリンパ腫や非ホジキンリンパ腫などの悪性腫瘍の発症頻度が高いことも知られている。

ALPSの原因として、最初に報告され、最も良く知られたアポトーシス機構の障害はFAS (TNFRSF6) の生殖細胞系列の変異によるALPS (ALPS-FAS) である。その後、FASリガンド (FASL) の異常 (ALPS-FASLG) やカスパーゼ10の異常 (ALPS-CASP10) など、FASが誘導す

るアポトーシス機構に関わるさまざまな蛋白の異常によって同様の病態を引き起こすことが明らかとなった。このほか、2022年に発表された先天性免疫異常症の国際分類では、免疫調節障害のALPSの項にカスパーゼ8の異常によるALPS-Caspase8 (CEDS: Caspase eight deficiency state) とFADD欠損症が、制御性T細胞障害の項にALPS-VとしてCTLA4欠損症が分類されている。さらに、先天性免疫異常症の表現型をとる疾患の中にFAS体細胞突然変異によるALPS-sFAS、KRASあるいはNRASの体細胞突然変異によるRAS関連自己免疫性リンパ増殖症候群様疾患 (RALD) がある。また、遺伝子変異が同定されていないALPS (ALPS-U) も多く存在するが、LRBA欠損症やSTAT3機能獲得型変異などのALPSに類似した症状を呈する疾患 (ALPS類縁疾患) が次々と報告されており、これらの単一遺伝子疾患がALPS-Uに含まれていることが想定される。ALPSおよびALPS類縁疾患の一覧を表に示す。本ガイドラインでは、特にALPS-FASに代表されるFASのシグナル伝達経路の異常によって引き起こされるALPSを中心に記載する。

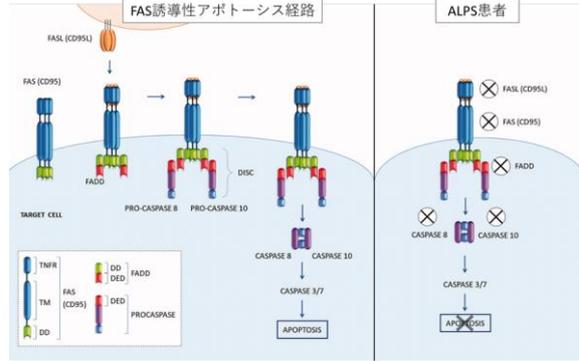
ALPSの患者数は全世界で300家系、500例程度と推測されている。わが国での正確な疾患頻度は不明であるが、20例以上の患者が診断され、未診断例も多いことが推測される。海外の報告によると、ALPS-FASがALPS全体の70%以上と最も多く、ALPS-sFASが15-20%、遺伝子変異が同定されないALPS-Uが10-15%を占め、その他のものはまれである。

2) 病因・病態

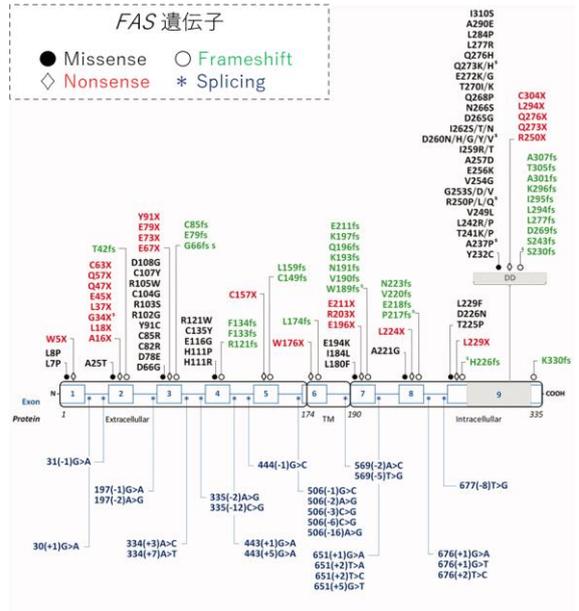
先天性免疫異常症の多くは、免疫担当細胞の機能異常によって易感染性の特徴を示す。一方、免疫調節障害に分類される疾患の一部では、免疫制御機構の欠陥により、多様な自己免疫疾患・自己炎症性疾患を合併することが知られている。その代表的疾患がALPSである。通常、抗原に応答して活性化され、増殖したリンパ球は、抗原が排除された後には速やかに不活化され、排除される必要がある。アポトーシスは、そのような巧みな免疫制御機構の1つとして機能し、活性化Tリンパ球の細胞表面に発現したFAS三量体に活性化Bリンパ球、あるいはTリンパ球表面のFASLが結合することによってアポトーシスシグナルが伝達される。その結果、細胞内のカスパーゼ経路が活性化され、細胞死が誘導される。しかし、ALPS患者では、アポトーシスシグナルの伝達が障害され細胞死が誘導されず、リンパ増殖症や自己免疫疾患の臨床像を呈する。図にFAS遺伝子の生殖細胞系列の変異を示す。ALPS-FAS患者で報告されている変異は、70%が細胞内ドメインの変異であり、およそ50%がデスドメインに位置する。これらの変異では、ドミナントネガティブ効果を示し、常染色体顕性遺伝形式をしめす。一方で、変異が細胞外もしくは膜貫通ドメインに存在する

場合、ハプロ不全によってALPSを発症する。ハプロ不全を呈する症例では浸透率が低く、対立遺伝子の体細胞変異や他の遺伝子の生殖細胞系列の変異などのセカンドヒットが発症に関与していることが示唆されている。

FAS誘導性アポトーシス経路とALPS



FAS遺伝子における生殖細胞系列の変異



3) 臨床症状と重症度分類

a) 臨床症状

ALPSにおける最も特徴的な症状は、持続的なリンパ節腫大、肝腫大および脾腫と自己抗体や自己反応性Tリンパ球増殖による自己免疫疾患の合併である。特に、血球系細胞に対する自己抗体が産生されることにより、自己免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP)、自己免疫性溶血性貧血 (AIHA)、自己免疫性好中球減少症 (AIN) など、一系統あるいは複数系統の血球減少症をしばしば認める。頻度は低いですが、腎炎、肝炎、ぶどう膜炎、関節炎など、他の臓器においても自己免疫性の炎症を合併することが知られている。

b) 身体所見

ALPS患者では、リンパ増殖症にともない肝脾腫やリンパ節腫大などが確認される。

c) 検査所見

ALPS患者では、末梢血においてTCR $\alpha\beta$ 鎖発現ダブルネガティブT (DNT) 細胞の増加を認め、ALPSに特徴的な所見である。ALPSの特徴的な臨床症状を認めるにもかかわらず、DNT細胞の増加を認めない場合には、経過中にDNT細胞比率が変動する可能性があるためDNT細胞数を繰り返し測定しつつ、ALPS類縁疾患を中心とした他疾患の鑑別を行う。末梢血のIL-10の増加、IL-18の増加、ビタミンB12の増加は、ALPSの補助診断として有用である。また、可溶性FASL (sFASL) の増加はALPS-FASを強く疑う所見である。ALPSの特徴的な症状やDNT細胞の増加を認めた際には、FAS遺伝子をはじめとするALPS関連遺伝子解析を行う。FAS経路の異常によるALPSに加えて、ALPS類縁疾患を含めた遺伝子パネル検査 (検索遺伝子: FAS (TNFRFS6)、FASLG、CASP8、CASP10、NRAS、KRAS、AIRE、FOXP3、IL2RA、CTLA4、LRBA、SH2D1A、STAT3、IKZF1、PIK3CD、PIK3R1、PRKCD、TNFAIP3が保険適用となっている。また、ALPS-sFASの診断にはDNT細胞におけるFAS遺伝子変異の体細胞モザイクを同定する必要がある。体細胞モザイクの同定には、セルソーターなどでDNT細胞を選択的に濃縮した上で、サンガーシーケンシングを行う方法が従来用いられてきたが15、近年、次世代シーケンサーを用いたアンプリコンシーケンシング解析16や、CD57陽性DNT細胞のFAS発現をフローサイトメトリーで解析する方法なども報告されている。特徴的な症状やDNT細胞の増加を認めるにもかかわらず、ALPS関連遺伝子に病的変異を認めない症例も存在する。そのような症例ではリンパ球のFAS誘導性アポトーシスの障害を確認する。FAS誘導性アポトーシスの評価が可能な施設は限定されるが、ALPSの病態の本質に関わる有用な検査である。一方で、RALDではFAS誘導性アポトーシスの障害が認められず、IL-2依存性アポトーシスの評価を検討する必要がある。

d) 鑑別診断

リンパ節腫大や脾腫は、急性感染症、悪性腫瘍などでしばしば認められる所見であり、これらの疾患を厳密に除外することが重要である。また、ゴーシェ病は肝脾腫や血球減少症を呈するライソゾーム病であり、DNT細胞の増加やFAS誘導性アポトーシスの障害を認める場合もあるため、ALPSの鑑別疾患として重要である。免疫調節障害に分類される疾患の中で、FAS経路の異常によるALPSのほか自己免疫疾患やリンパ増殖症を呈する先天性免疫異常症として、IPEX症候群、CD25欠損症、CTLA4ハプロ不全症、LRBA欠損症、STAT3機能獲得型変異、PRKCD欠損症、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) などが知られている。RALDもALPS類似の症状を呈するため、鑑別疾患として重要である。他にも複合免疫不全症 (IKAROS異常症など)、抗体産生不全症 (活性化PI3K-delta症候群 (APDS) など) や自己炎症疾患 (A20ハプロ不全症など) に分類される疾患の中にもALPS

様症状を呈する疾患がある。これらの代表的疾患については、ALPS関連遺伝子パネル検査にて網羅的に検索することが可能である。また、全エクソーム解析技術の進歩によって、RASGRP1欠損症、RelAハプロ不全症、TET2欠損症24などがALPS様症状を呈する先天性免疫異常症が次々と報告されており、これまでALPS-Uに分類されていた疾患の原因遺伝子が明らかとなってきている。

e) 重症度分類

臨床症状を有するALPS患者は長期管理を要する例が多く、基本的に重症と考えられる。一方で、同一家系内で患者と同じFAS遺伝子変異を有し、FAS誘導性アポトーシスの障害が認められるにもかかわらず、臨床症状を示さない症例の存在が知られている。そのような症例は軽症と考えられるが、後に悪性腫瘍が発生した症例も報告されており、慎重な経過観察が必要と考えられる。

4) 合併症

ALPS患者において、生命予後に関与する最も重要な合併症は悪性腫瘍である。ホジキンリンパ腫や非ホジキンリンパ腫などの悪性リンパ腫の合併が最も多く、ALPS患者における正常対照と比較した発症リスクは、ホジキンリンパ腫で51倍、非ホジキンリンパ腫で14倍と非常に高リスクであることが知られており、その発症年齢の中央値は18歳 (5-60歳) と報告されている。

5) 診断

持続的なリンパ節腫大、脾腫または肝腫大、自己免疫疾患などのALPSに特徴的な臨床症状を認める場合、2009年のALPS国際ワークショップで提唱されたALPS診断基準、ならびに下記の診断フローチャートを参考に診断する。また、2019年に欧州免疫不全症学会から別の診断基準が示されている。国際ワークショップの診断基準との相違点として、DNT細胞の増加が必須項目ではなくなり、TCR $\alpha\beta$ + CD3+ T細胞中の6%に基準が変更となっている。ALPS患者において、生命予後に関与する最も重要な合併症は悪性腫瘍である。ホジキンリンパ腫や非ホジキンリンパ腫などの悪性リンパ腫の合併が最も多く、ALPS患者における正常対照と比較した発症リスクは、ホジキンリンパ腫で51倍、非ホジキンリンパ腫で14倍と非常に高リスクであることが知られている。

ALPS診断基準 (ALPS国際ワークショップ2009)

○必須項目

- 1) 6ヶ月以上続く慢性の非悪性・非感染性のリンパ節腫大または脾腫、もしくはその両方
- 2) CD3+ TCR $\alpha\beta$ + CD4- CD8- T細胞 (DNT細胞) の増加 (末梢血リンパ球数が正常また

A(8)別添 4

は増加している場合で、リンパ球全体の1.5%以上またはCD3+ T細胞の2.5%以上)

○補助項目

・一次項目

- ① リンパ球のFAS誘導性アポトーシスの障害
- ② FAS, FASLG, CASP10のいずれかの遺伝子における体細胞もしくは生殖細胞系列での変異

・二次項目

- ① 血漿sFASLの増加 (> 200 pg/mL)
- ② 血漿IL-10の増加 (> 20 pg/mL)
- ③ 血清または血漿ビタミンB12の増加 (> 1500 pg/mL)
- ④ 典型的な免疫組織学的所見 (傍皮質T細胞過形成)
- ⑤ 自己免疫性血球減少 (溶血性貧血、血小板減少または好中球減少)
- ⑥ 多クローン性IgG増加
- ⑦ 自己免疫の有無に関わらず非悪性/非感染性のリンパ増殖症の家族歴がある

必須項目2つと補助項目の一次項目1つ以上を満たした場合にALPSと診断する。
必須項目2つと補助項目の二次項目1つ以上を満たせば、ALPSが疑われる。

ALPS臨床診断基準 (欧州免疫不全症学会2019)

○ 項目A

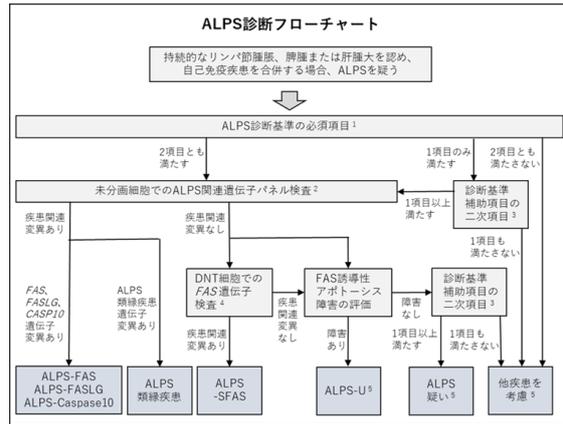
- ・脾腫
- ・リンパ節腫大 (3か所以上、3か月以上持続、非感染性、非悪性)
- ・自己免疫性血球減少症 (2系統以上)
- ・悪性リンパ腫の既往
- ・家族歴

○ 項目B

- ・TCRαβ + CD3+ T細胞中のTCRαβ + CD3 + CD4- CD8- 細胞 > 6%
- ・下記のバイオマーカーの異常が2項目以上
 1. 可溶性FASL > 200 pg/mL
 2. ビタミンB12 > 1500 pg/mL
 3. IL-10 > 20 pg/mL
 4. FAS依存性アポトーシス低下

項目A、項目Bをそれぞれ1項目以上満たす場合、臨床的にALPSと診断する

ALPS診断フローチャート



1. ALPS診断基準における必須項目
 - ① 6ヶ月以上続く慢性的非悪性・非感染性のリンパ節腫大または脾腫、もしくはその両方
 - ② CD3+ TCRαβ+ CD4- CD8- T細胞 (ダブルネガティブT細胞) の増加 (末梢血リンパ球数に正常または増加している場合で、リンパ球全体の1.5%以上またはCD3+ T細胞の2.5%以上)
2. ALPS関連遺伝子パネル検査に含まれる遺伝子: FAS, FASLG, CASP8, CASP10, NRAS, KRAS, AIRE, FOXP3, IL2RA, CTLA4, LRBA, STAT3, IKZF1, PIK3CD, PIK3RI, PRKCD, TNFAIP3 (2021年1月現在)
3. ALPS診断基準における補助項目の二次項目
 - ① 血漿sFASLの増加 (> 200 pg/mL)
 - ② 血漿IL-10の増加 (> 20 pg/mL)
 - ③ 血清または血漿ビタミンB12の増加 (> 1500 pg/mL)
 - ④ 典型的な免疫組織学的所見 (傍皮質T細胞過形成)
 - ⑤ 自己免疫性血球減少 (溶血性貧血、血小板減少または好中球減少)
 - ⑥ 多クローン性IgG増加
 - ⑦ 自己免疫の有無に関わらず非悪性/非感染性のリンパ増殖症の家族歴がある
4. DNT細胞を選択的に濃縮した検体で遺伝子解析を行う必要がある
5. FAS-FASLを介したアポトーシス障害以外の原因によって引き起こされるALPS類縁疾患の鑑別を含む

6) 治療

治療の中心は、過剰なリンパ増殖の制御と自己免疫性血球減少症に対する治療の二つに大別される。気道閉塞をきたすようなリンパ増殖症や脾機能亢進による血球減少症を認めた場合には、まず副腎皮質ステロイドによる治療が考慮される。近年、ステロイド治療抵抗例に対してmTOR阻害薬の有効性が報告されているが、本邦では保険適用外である。脾機能亢進がコントロールできない場合や脾破裂のリスクを伴う場合には、脾臓摘出も適応となるが、ALPS-FASでは莢膜を有する細菌に対する易感染性を示し、低年齢時に脾摘が施行された症例で、致死的な敗血症を合併した例も報告されているため、脾摘については可能な限り回避すべきである。

自己免疫性血球減少症に対しても、第一選択薬として副腎皮質ステロイド投与が有効と報告されており、免疫グロブリン大量療法が併用される場合もある。ステロイドの有効性は高いものの、治療が長期化する 경우가多く、免疫抑制薬の併用が必要となる。海外では、mTOR阻害薬、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)、リツキシマブなどによる治療が試みられており、特にmTOR阻害薬の高い有効性が報告されている。本邦では、リツキシマブが慢性ITPに対して保険適応となっているものの、自己免疫性血球減少症に対するMMF、mTOR阻害薬の使用は保険適用外である。

基本的に生命予後は良好な疾患であり、造血細胞移植が治療の第一選択となることはない。ただし、ALPS-FASのホモ接合型変異を有するFAS蛋白完全欠損症例では、生後間もなくから極めて重症の臨床経過を示し、造血細胞移植が有効であった症例が報告されている。

7) フォローアップ指針

小児期に発症した自己免疫疾患は成長に伴って自然軽快していくものが多いが、成人期まで多様な自己免疫疾患の合併を認める症例もあり、定期的な評価が望ましい。また、ALPSの長期予後にとって、悪性腫瘍の合併は重要な問題であり、長期的な悪性腫瘍のモニタリングを十分に行う必要があると考えられる。発端者の家族などのALPS疾患関連遺伝子変異をもつが無症状である症例においても、後に悪性腫瘍を発症した報告もあるため、長期的なフォローアップが必要である。

8) 診療上注意すべき点

ALPS患者の死因として、脾摘後の敗血症と悪性腫瘍の合併が多いことが報告されている。ALPS患者において、脾腫や血球減少症のコントロールが不十分な場合に脾摘が検討されるが、重症感染症のリスクが高く、可能な限り回避すべきである。また、脾摘が施行された症例に対しては、肺炎球菌などの莢膜を有する細菌に対して易感染性を示すため、肺炎球菌ワクチンや抗菌薬予防内服などの十分な感染対策が必要である。

9) 予後・成人期の課題

治療によってリンパ増殖症や自己免疫疾患などの臨床症状がコントロールされている場合には、ALPS患者の生命予後は比較的良好である。ALPS-FASの50歳までの生存率は約85%と報告されている。一方で、長期的な悪性腫瘍のモニタリングが必要となるため、成人期においては内科との連携を行うことが望ましい。

10) 社会保障

・小児慢性特定疾患
細分類 33, 告示番号 42 自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS)
・指定難病
65番 原発性免疫不全症候群

11) クリニカルクエスション (CQ)

CQ1. ALPSにおけるリンパ増殖症や脾腫に対する治療は必要か？

推奨)

ALPSにおけるリンパ増殖症や脾腫は全例が治療の適応とはならない。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 1

推奨)

気道閉塞や高度の脾機能亢進を認める重症例に対して、副腎皮質ステロイドによる治療が検討される。

エビデンスレベル C、推奨の強さ 2

要約)

ALPSにおけるリンパ増殖症や脾腫に対する治療は自然軽快する例も多いことから、全例に治療を行うことは推奨されない。ただし、リンパ増殖症による気道閉塞を疑う症例や、著明な

脾腫大、あるいは脾機能亢進による血球減少が疑われる症例ではステロイド治療が考慮される。脾摘は摘出後の敗血症のリスクが増大するため、その適応は慎重に検討すべきである。
解説)

ALPSにおいて、リンパ増殖症、脾腫は診断基準の必須項目にも上げられる重要な合併症であり、患者の97%にリンパ増殖症を、95%に脾腫を認めると報告されている。リンパ増殖症は脾種と比べると、経年的に増大する傾向は少なく、自然軽快する例が多い。脾腫に関しても、程度の違いはあるものの脾破裂に至る症例は非常にまれであり、全例に治療介入が必要であるとはいえない。気道閉塞や高度の脾機能亢進を認める重症例で、副腎皮質ステロイドによる治療が行われているが、リンパ増殖症や脾腫に対する有効性は明らかとなっていない。最近、mTOR阻害薬を使用したALPS12例の全例にリンパ増殖症の改善を認めたとの報告があり、重症例に対してその有効性が期待される(本邦では保険適用外)。また、著明な脾腫や血球減少症合併例に対して脾摘が施行された報告があるが、脾摘を行ったALPS症例のうち41%が敗血症を発症し、うち22%が死亡したと報告されており、その適応は十分に検討されるべきである。

CQ2. ALPSにおける自己免疫性血球減少症に対する有効な治療法はなにか？

推奨)

ALPSにおける自己免疫性血球減少症に対する初期治療として副腎皮質ステロイド治療が推奨される。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 2

推奨)

ステロイド療法が長期となる場合には、免疫抑制薬の使用が推奨される。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 2

要約)

ALPSに合併した自己免疫性血球減少症に対する初期治療として、まずは副腎皮質ステロイド療法が推奨される。症状は経過で改善することが多いものの、長期的な免疫抑制療法を必要とする例も多く、副腎皮質ステロイドに加えて複数の免疫抑制療法が併用される。免疫抑制薬として、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)、リツキシマブ、mTOR阻害薬などが検討される。そのなかでもmTOR阻害薬は有効性・忍容性が高いことから、その有用性が期待されている(本邦では保険適用外)。

解説)

ALPSにおいて、自己免疫性血球減少症のコントロールはその予後をきめる重要な因子である。ALPS-FAS患者では、平均5.6歳(0-53歳)から血球減少症を発症し、再発性の多系統におよぶ血球減少症を認める症例が全体の69%

におよぶことが報告されている。年齢が大きくなるにつれ軽快する症例も多いが、一方で成人期まで免疫抑制療法を必要とする症例も存在する。ALPSにおける自己免疫性血球減少症の初期治療として、副腎皮質ステロイド療法がよく用いられており、Raoらの報告では90%の症例に有効であったと報告されている。ただし、これらの症例では年齢が高くなるにつれ、治療の必要性は減少するものの、長期の免疫抑制療法が必要となる場合が多く、他の免疫抑制薬を併用する必要性が高い。免疫抑制薬としては、MMF、リツキシマブ、mTOR阻害薬などの有効性の報告がある。MMFについては、以前から有効性の報告が散見され、ALPS-FAS 64例中60例(94%)に有効で、44例(69%)に長期的な効果を認めたと報告されている。リツキシマブについては、ALPSに合併したITP 9例中7例に有効であったとの報告もあるが、免疫抑制の副作用に注意が必要である。mTOR阻害薬については、自己免疫性血球減少症に対して非常に有効、かつ副作用が少ない薬剤として注目されており、自己免疫性血球減少症を合併したALPS症例12例に対して、mTOR阻害薬単剤使用によって全例に有効性を認め、副作用も限定的だったと報告されている。

CO3. ALPSの治療として造血細胞移植は適応となるか？

推奨)

ALPSの標準的な治療として、造血細胞移植は推奨されない。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 2
要約)

ALPSの生命予後は比較的良好であり、重症複合免疫不全症をはじめとする他の先天性免疫異常症と異なり、標準的治療として造血細胞移植が推奨されることはない。悪性腫瘍合併例や自己免疫性血球減少症などのALPSに付随する合併症が重篤な症例に対し、慎重にその適応を検討する。

解説)

ALPSの生存率は50歳までで85%とその生命予後は決して悪くない。また、自己免疫性血球減少症に対する免疫抑制剤の有効性は高く、そのために積極的な造血細胞移植を必要とする場面はほとんどない。悪性腫瘍合併例やFAS蛋白の完全欠損による重症例に対して造血細胞移植を施行した例などが少数報告されている。

D. 考察

ALPSおよびALPS類縁疾患について、ALPSを網羅的に診断可能な遺伝子パネル検査が保険適用となり、診断例が増加しているものの、依然として遺伝子変異を有しないALPS患者が多く存在する。このような患者の中には、研究で行われている体細胞遺伝子解析や全エクソーム・全ゲノム解析によって診断に至る症例もあり、ALPSを適切に診断するための遺伝子検査をはじめとする検査体制の確立が今後

も必要である。また、治療についてもmTOR阻害薬の有効性が海外から報告されているものの、本邦では保険適用外である。診断、治療の体制整備に、診療ガイドラインの整備が重要であり、診断、治療の標準によって、ALPS患者の予後改善に期待できるものと考えられる。

今回、ALPSの診療ガイドラインの改訂を行ったが、前回ガイドラインを作成した2020年度と比較して、診断方法や治療について新たな知見が増えていた。今後も最新の知見をガイドラインに反映することで、より高い医療水準を確保し、社会に貢献できることが期待される。

E. 結論

免疫調節障害の代表的疾患であるALPS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た基盤が整備された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Tasaki Y, Tsujimoto H, Yokoyama T, Sugimoto N, Kitajima S, Fujii H, Hidaka Y, Kato N, Maruyama S, Inoue N, Wada T. Case report: A family of atypical hemolytic uremic syndrome involving a CFH:CFHR1 fusion gene and CFHR3-1-4-2 gene duplication. *Front Immunol.* 2024 8:15:1360855.

2) Yokoyama T, Sakumura N, Inoue N, Ohta K, Wada T. Oligomeganephronia with PAX2 gene deletion diagnosed at the third renal biopsy: a case report. *J Nephrol.* 2023.

3) Mizuta M, Inoue N, Shimizu M, Sakumura N, Yokoyama T, Kuroda R, Ikawa Y, Sugimoto N, Harada K, Yachie A, Wada T. Distinct roles of IL-18 and IL-1 β in murine model of macrophage activation syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2023 ;152(4):940-948.e6.

4) Sakumura N, Yokoyama T, Usami M, Honono Y, Inoue N, Matsuda Y, Tasaki Y, Wada T. CD169 expression on monocytes as a marker for assessing type I interferon status in pediatric inflammatory diseases. *Clin Immunol.* 2023; 250:109329.

5) 和田泰三. 血液症候群(第3版)-その他の血液疾患を含めて-】リンパ球の異常 リンパ球機能異常と類縁疾患 原発性免疫不全症候群 複合免疫不全症(CID)重症複合免疫不全症
日本臨床別冊, 血液症候群II 2023; 274-278.

6) 宮澤 英恵, 和田 泰三. 【血液症候群(第3版)-その他の血液疾患を含めて-】白血球(顆粒球)の異常(悪性腫瘍を除く) 好中球の異常 好中球機能異常症 先天性好中球機能異常症 好中球二次顆粒欠損症. 日本臨床別冊 血液症候群II 2023; 82-86.

7) 松田 裕介, 和田 泰三. 【血液症候群(第3版)-その他の血液疾患を含めて-】白血球(顆粒球)の異常(悪性腫瘍を除く) 好中球の異常 好

A(8)別添 4

中球機能異常症 先天性好中球機能異常症
ミエロペルオキシダーゼ欠損症. 日本臨牀別
冊 血液症候群II 2023, 78-81.

2. 学会発表

- 1) 水谷 祐大, 松田 裕介, 宮澤 英恵, 白橋 徹志郎, 伊川 泰広, 東馬 智子, 酒井 清祥, 八木 真太郎, 坂口 大俊, 河合 利尚, 和田 泰三.
内科的治療に抵抗性の多発肝膿瘍に対して膿瘍核出術を施行したX連鎖性慢性肉芽腫症の一例 (口演) 2023/11/25-26, 名古屋 (第55回日本小児感染症学会総会・学術集会)
- 2) 松田裕介、宇佐美雅章、三村卓也、宮澤英恵、白橋徹志郎、横山忠史、東馬智子、和田泰三. 当科における慢性肉芽腫症腸炎の臨床像と内視鏡所見 (口演) 2024/3/22-24, 東京. 第7回日本免疫不全・自己炎症学会学術集会・第5回APSID学術集会
- 3) 宇佐美雅章、松田裕介、三村卓也、宮澤英恵、白橋徹志郎、横山忠史、東馬智子、和田泰三. 大腸の広範囲にリンパ濾胞過形成を認めたHA20. (口演) 2024/3/22-24, 東京. 第7回日本免疫不全・自己炎症学会学術集会・第5回APSID学術集会

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

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