

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
分担研究報告書

分担研究課題名:リジン尿性蛋白不耐症に関する研究

先天性代謝異常症に合併する血球貪食性リンパ組織球症(HLH)の後方視的調査研究

分担研究者: 野口篤子(秋田大学大学院医学系研究科 講師)

研究要旨

血球貪食性リンパ組織球症(hemophagocytic lymphohistiocytosis:HLH)は高サイトカイン血症を背景に、持続する発熱や血球減少、肝脾腫等、様々な症状を呈する疾患である。二次性 HLH の成因の中には先天性代謝異常症によるものが相当数含まれるが、その実数は多くなく、希少疾患故に疾患別の症例集積が難しいのが現状である。

今回、国内の先天代謝異常症に伴う HLH を合併する疾患の実態について、全国調査を立案した。本調査により代謝性疾患に合併する HLH の発症頻度や臨床像を明らかにすることは HLH の早期診断や HLH の発症予防につながる可能性があり、患者の予後改善につながると考えられる。

研究協力者氏名

松川幸弘(滋賀医科大学小児科 医員)
丸尾良浩(滋賀医科大学小児科 教授)
多賀崇 (滋賀医科大学小児科 准教授)
坂本謙一(滋賀医科大学小児科 助教)
古賀友紀 (九州大学大学院医学研究院周産期
小児医療学講座)

期間:倫理委員会承認日～2026 年 3 月 31 日
観察研究

学会員に限定して配布されるメーリングリストを利用し、本研究への参加を呼びかける。

実際には、メールでは研究の概要の周知を行い、詳細は学会 HP サイトの中に掲示する。

会員はサイトにある研究計画や調査概要を確認ののち、同じくサイト内に添付されているアンケートフォームへの回答を行う。

A. 研究目的

先天性代謝異常症では、ときに血球貪食性リンパ組織球症 (Hemophagocytic lymphohistiocytosis:HLH)を合併することがある。いずれの疾患頻度も低く、症例数は HLH 全体からすると少数であるが、リジン尿性蛋白不耐症や Wolman 病、プロピオン酸血症など一部の疾患では合併例が比較的多く報告されている。しかしその機序は未解明で、両病態の合併頻度や臨床像についても不明な点が多く存在する。

本研究では、先天性代謝異常症を有する症例で HLH を合併した症例の数とその臨床像を明らかにすることを目的とする。

【研究対象者の概要】

先天性代謝異常症(アミノ酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症など)と診断されている患者のうち、西暦 2000 年 4 月から 2022 年 3 月までの間に HLH を発症した症例(HLH 疑い症例を含む)。

B. 研究方法

本調査は日本小児血液・がん学会と日本先天代謝異常学会の承認を得た上で、両学会会員を対象に実施する。

＜共同研究機関における情報収集＞

診療録から研究対象となる患者をリストアップし
診療録から既存の情報を収集する。収集した情報は調査票に記入し、電子メールを用いて滋

賀医科大学に送付する。

<調査票の回収>

調査票に記載された情報(性別、生年月、診断日、原疾患名)から他調査票との重複が疑われる場合は、調査票を記入した学会会員にメールで確認を行い、重複症例を除外する。インターネットから隔離された記憶媒体に調査票が保存されたことを確認後、メールサーバーからメールを削除する。

<収集した情報の集計・解析>

収集した情報を集計し、解析を行う。

【適格基準】

先天性代謝異常症(アミノ酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症、ライソゾーム病など)かつ下記のいずれかを満たす者

1. HLH 診断基準*で HLH の診断基準を満たす
2. HLH 疑い症例(HLH 診断基準 b)項目で 3 項目異常を満たす者)
3. HLH 診断基準をみたさないものの担当医が HLH と診断した者

・年齢:問わず

HLH 診断基準(HLH-2004)

HLH の診断は下記の a)または b)を満たすことによりなされる。

a)HLH をきたす遺伝子異常を有する

b)下記の8つの診断項目のうち5つ以上を満たす

1. 発熱
2. 脾腫
3. 2系統以上の血球減少
ヘモグロビン<9.0g/dL、血小板<10万/ μ L、好中球<1,000/ μ L
4. 高トリグリセリド血症または低フィブリノゲン血症
空腹時トリグリセリド $\geq$ 265mg/dL、フィ

ブリノゲン $\leq$ 150mg/dL

5. 骨髄、脾臓、リンパ節での血球貪食像

6. NK 細胞活性の欠損または低下

7. フェリチン $\geq$ 500ng/ μ L

8. 可溶性 IL-2 受容体 $\geq$ 2,400U/mL

【観察・検査項目】

[既存の情報]

患者背景情報:

患者性別、生年月、既往歴

代謝疾患に関する情報:

疾患名、診断年月、遺伝子検査結果

HLH発症時の先天性代謝異常症の状態

HLH発症前・後の先天性代謝異常症に対する治療

HLHに関する情報:

HLH発症の原因

HLH診断日(年月)

HLH診断基準(HLH-2004)

HLH発症前・HLH診断時・HLH診断1ヶ月後の下記項目

発熱、肝腫大の有無、脾腫大の有無、骨髄における血液貪食像の有無、Hb(g/dL)、WBC(μ L)、好中球(μ L)、血小板(μ L)、AST(U/L)、ALT(U/L)、LDH(U/L)、中性脂肪(mg/dL)、フィブリノゲン(mg/dL)、血清可溶性IL2受容体、(U/mL)、フェリチン(ng/mL)

HLHに対する治療に関する情報:

HLH1次治療・2次治療の内容

HLH1次治療・2次治療の効果

HLHの転帰:

HLH再燃の有無(ある場合は再燃の年月)

最終転帰

(倫理面への配慮)

実施に際しては事前に滋賀医科大学・および秋田大学学内の倫理委員会承認を得た。

本研究で収集する臨床情報は、通常診療で収集するもののみを利用し、本研究のために新たに採取する試料や情報は存在せず、その後の検査や治療も規定しない観察研究であり研究対象者に負担・リスクは発生しない。

本研究では試料は用いず、収集する情報は既存情報のみであることから、オプトアウトによる拒否の機会を提供することとする。本研究について、各共同研究機関において本研究についての情報を掲示し、拒否の機会を与える（オプトアウト）。既存情報の提供のみを行う施設においては、「提供元の機関の長への申請・報告書」（添付資料）を作成し研究機関の長の許可を得て、情報を公開し対象者に拒否の機会を設ける。「提供元の機関の長への申請・報告書」の写しは本学に提供いただき、既存情報の提供のみを行う施設の状況を確認する。研究対象者が拒否の意思を示した場合は、その人数だけを研究結果の集積に用いる。

C. 研究結果

本年度は、企画、研究機関同士の打ち合わせおよび倫理申請の承認、学会承認の取得、およびHPへの掲載を行い、年度末(2024/2月)より調査が開始されたところである。現在までのところ数通の回答を得ている。

今後データの集積を待って、集計・解析に進む。

D. 考察

今後の集計結果を待つが、先天代謝異常症におけるHLHでは、先天代謝異常症の診断前にHLHが先行することがあり、また疾患特異的な治療がHLHの治療成績にも影響することが多い。代謝異常症においてHLH発症の背景となりうる病態、特徴的な臨床所見、リスク因子が推定できれば、HLH発症の予防的配慮や重症化回避につながると考えられる。

E. 結論

先天代謝異常症領域におけるHLHの疫学・臨床病態などについて、2学会の承認のもと全国調査を開始した。今後のデータ集積をまち、HLH診療の質の向上につなげていきたいと考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

・Kanegane H, Noguchi A, Yamada Y, Yasumi T. Rare diseases presenting with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Int* 65: e15516, 2023

・野口篤子 代謝異常症関連血球貪食症候群 日本臨床別冊 血液症候群第3版 p63-7. 2024 東京

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし