

「免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症」 診療ガイドラインの作成

研究分担者 高田 英俊 九州大学大学院医学研究院周産期・小児医療学講座
研究協力者 石村 匡崇 九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野

研究要旨

免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症は、外胚葉形成異常（歯牙欠損／萌出不全・円錐状歯、発汗低下や無汗症、粗な頭髪や眉毛）を特徴とする原発性免疫不全症候群である。自然免疫、細胞性免疫、液性免疫のいずれにも異常が認められるが、その臨床像は症例により多彩である。合併症として難治性の炎症性腸疾患の合併頻度が高く、まれに重症例でリンパ浮腫や大理石病の合併が報告されている。本疾患は重症例を除くと、他の複合型免疫不全症や抗体産生不全と異なり、一般的な免疫学的検査では所見に乏しい場合も少なくない。診断基準および診断フローチャートは、臨床症状や免疫学的な検査所見および末梢血単核球のLPSに対するTNF- α の産生障害、遺伝子検査などを盛り込んだ形で作成した。

A. 研究目的

2018年のInternational Union of Immunological Societies (IUIS)の分類では、免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症は、他の徴候を伴うあるいは症候群を呈する複合免疫不全症に含まれている。この疾患の臨床像は幅広く、個人差が大きい。この疾患は稀な疾患であるが、適切に診断し、感染予防などを適切に行っていかなければ長期的生存は困難であり、QOLも悪い。また乳幼児期に急速に侵襲性感染症を起こし死亡する事もある。この疾患が、正確に早期に診断されるように、正しく病像が説明され、容易に確定診断に至るような診断基準や診断フローチャートを作成する事、それに加えて、適切な感染予防や疾患コントロール法がわかりやすく記載されている様な診療ガイドラインを作成する事、が本研究の目的である。診断や治療において重症度を勘案しながら、注意すべき点を挙げる事にも工夫する必要がある。さらにできるだけ遺伝学的検査以外の方法でも確定診断ができるように工夫する必要があると考え、ガイドラインに反映させる事も大きな目的である。

B. 研究方法

診療ガイドラインでは、疾患背景、原因・病態、臨床像、診断（診断基準、診断基準、診断フローチャート、重症度分類）、治療、長期予

後、予防接種、の項目別に国内外のこれまでの知見を総合してわかりやすく記載する事とした。

C. 研究結果

作成した診療ガイドラインを別紙に示す。工夫した点などを以下に記載した。

疾患背景ではこの疾患が、主に男児におこる疾患である事、発生頻度は出生男児25万人に1人と、非常にまれな疾患である事を説明した。原因・病態について説明し、*IKBKG*遺伝子異常によるもの（X連鎖劣性遺伝）と、*NFKBIA*遺伝子の異常による場合（常染色体優性遺伝）とがある事を説明したが、*IKBKG*遺伝子異常の場合、X染色体不活化の偏りによって女性にも発症し得る点を記載した。病態の説明では、具体的に図を作成し、NF- κ B経路のシグナル伝達異常が起こる事が、どのようにこの臨床像に結びつくのかが、理解しやすい様に工夫した。臨床像の説明は、外胚葉形成異常の定義を記載し、外胚葉形成異常の具体的な徴候を詳細に記載することで、臨床像をイメージしやすい様にした。臨床像における免疫不全症状については、BCG接種の副反応が起こりやすい事などを含め具体的にり患しやすい感染症を記載し、自然免疫・細胞性免疫・液性免疫のいずれについても異常がある点について言及した。重症な場合

には造血幹細胞移植が必要である事も記載した。各臨床所見およびその頻度に関して記載されている論文を引用し、表として提示する事により理解しやすいようにした。

診断では、鑑別診断について記載し、特に最近 *ORAI1* 遺伝子異常によっても類似の臨床像を呈する事が報告されてきており、この点についても記載した。

診断基準は、外胚葉形成異常の定義に合致し、NF- κ B経路のシグナル伝達異常が証明された場合あるいは、遺伝子検査によって病的な関連遺伝子異常が確認された場合に確定診断する、という形にした。この事によって遺伝子検査を希望しない、という場合にも確定診断できる方法を示す事ができた。診断フローチャートでは、臨床像からNF- κ B経路のシグナル伝達異常の証明や遺伝子検査に至る流れを明確にした。重症度分類は、他の疾患の場合と公平性が保てるようにした。

治療は、この疾患の臨床像が多彩である事を考慮し、適切な感染予防、合併症予防・管理が行えるようにわかりやすく記載した。予防接種についても重要な内容があるため、追記した。

次に、Clinical Questionとして、

1. ST合剤は感染に予防に使用するべきか
 2. 抗真菌剤は感染予防に使用するべきか
 3. ガンマグロブリンの定期投与は感染予防として必要か
 4. 造血幹細胞移植はこの疾患の治療として適応となるか
 5. 合併症としての炎症性腸疾患に対する抗TNF阻害療法は適応となるか
- という5つを設定し、現在までの知見に即した内容を記載した。

D. 考察

この疾患は稀な疾患であるが、臨床像を十分に把握し、免疫学的な病態を基盤とした、迅速診断・スクリーニング検査、遺伝子検査を組み合わせる事が重要である。臨床像や合併症が多彩であるため、重症度を適切に把握して治療・管理方針を決定していく事も重要である。今回の診療ガイドラインが患者のQOL向上に寄与する事が期待できると考えている。

E. 結論

この疾患が早期に適切に正しく診断され、適切に治療・管理され、QOLをできるだけ高く維持できるように、多くの医師に参照していただきたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

当研究に直接関連した発表はない。

2. 学会発表

当研究に直接関連した発表はない。

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。