

NFKB1 欠損症

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
研究協力者	井上 健斗	東京医科歯科大学発生発達病態学野

研究要旨

NFKB1 欠損症は 2015 年に分類不能型免疫不全症の原因遺伝子の一つとして報告された疾患である。疾患概念、分子病態、臨床所見、検査所見、診断基準と鑑別診断の進め方、合併症、重症度分類、治療・管理指針、予後と成人期の課題、診療上注意すべき点について検討し、CQ 策定を行い、診療ガイドラインを作成した。

A. 研究目的

NFKB1 欠損症は 2015 年に分類不能型免疫不全症（common variable immunodeficiency: CVID）の原因遺伝子の一つとして報告された疾患で、*NFKB1* 遺伝子のヘテロ接合性変異により生じる。本疾患の主症状は抗体産生不全に伴う繰り返す呼吸器感染症である。続いてリンパ増殖症、炎症性腸疾患症状や感染症などの消化管疾患、血球減少をはじめとした自己免疫疾患、アフタ性潰瘍や非感染性発熱などの免疫調節障害、悪性腫瘍を発症することが知られている。本症では、CVID に準じたフォローアップを行い、自己免疫疾患、免疫調節障害、悪性腫瘍合併例での病態の正確な評価と適切な治療介入も重要である。

本研究の目的は、NFKB1 欠損症の早期診断、早期かつ適切なタイミングでの治療介入、および合併症を念頭においたフォローアップを目的として、日常診療において有益となるガイドラインの策定をおこなうことである。

B. 研究方法

NFKB1 欠損症に関する論文検索をおこなった。なかでも 107 例をまとめた大規模コホート研究論文を中心に、臨床症状や検査所見、遺伝子変異、実際に行われている治療などの情報収集をおこなった。さらに症例報告も合わせて、ガイドライン策定に必要

な次の項目についてまとめた。（疾患概念、分子病態、臨床所見、検査所見、診断基準と鑑別診断の進め方、合併症、重症度分類、治療・管理指針、予後と成人期の課題、診療上注意すべき点。）

（倫理面への配慮）

なお本研究は患者検体を用いたり、治療介入を要するものではなく、またインフォームドコンセントは要さないものであり、倫理面の問題はないと判断した。

C. 研究結果

班会議（「原発性免疫不全症候群の診療ガイドライン改訂、診療提供体制・移行医療体制構築、データベースの確立に関する研究」）においてガイドライン案を発表した。特に分子病態、臨床所見、診断基準、診断フローチャート、治療・管理指針、CQ 策定に関して重点的に発表をした。

ガイドラインとしてより臨床に役立つものとするためには CQ 策定が重要であると考え、以下のような 2 項目に関して CQ を策定した。

CQ1. NFKB1 欠損症の診断に必要な検査は何か
推奨 NFKB1 欠損症の診断には遺伝子診断が必要となる。（根拠の確かさ C）

CQ2.NFKB1 欠損症の治療はなにか
推奨 免疫グロブリン補充療法に加えて臨床
症状に応じた抗微生物薬予防投与、免疫抑
制剤の投与を検討する。(根拠の確かさ C)

D. 考察

本ガイドラインはNFKB1欠損症の一般的
な疾患概念から病態、症状や検査所見、診断
基準のフローチャート、治療・管理指針、さ
らにCQ策定も行っており、日常診療におい
て有用なものである。本ガイドラインが早
期診断や適切なフォローアップによる予後
の改善にも寄与できるものと考えている。

一方、今回は症例報告を中心に、主に海外
で行われている成績から情報収集を行った。
本疾患は近年発見されたばかりであり、コ
ホートによる治療成績も本年に発表され
たばかりである。今後より最適な治療戦
略に向けて、今後は国内での臨床症状や
検査データ、実際に行われてきた治療
などについて、検討する必要があると考
えられる。

E. 結論

NFKB1欠損症の疾患概念、分子病態、臨
床所見、検査所見、診断基準と鑑別診断の進

め方、合併症、重症度分類、治療・管理指針、
予後と成人期の課題、診療上注意すべき点、
CQを含めたガイドラインを策定した。

ガイドラインの策定により、日常診療にお
いて本症を疑うべき重要な症状、確定診断
のための検査方法、各症状に対する治療戦
略をまとめることができた。このガイドラ
インを用いることで、本症の早期発見へつ
なげることができ、そして患者の感染予防
や自己免疫疾患合併に対する早期介入など、
診療において有益であると考えられる

F. 研究発表

現時点では未定

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他