

## NFκB2 欠損症

研究分担者 笹原 洋二 東北大学小児病態学分野  
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 満生 紀子 東京医科歯科大学発生発達病態学分野

### 研究要旨

NFκB2 欠損症は 2013 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

NFκB2 欠損症は 2013 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、*NFKB2* 遺伝子のヘテロ接合性変異により生じる。本疾患は抗体産生不全による呼吸器感染症などの易感染性を主症状とし、さらに自己免疫疾患・日和見感染症を含む T 細胞機能不全、ACTH 欠損症による副腎不全などを高頻度に発症することが知られている。本症では、分類不能型免疫不全症に準じたフォローアップを行い、加えて、副腎不全を疑う徴候を見逃さずに的確なタイミングでの治療介入を行うこと、および自己免疫疾患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、NFκB2 欠損症の早期診断および合併症を念頭においたフォローアップや、早期かつ適切なタイミングでの治療介入につなげることを目的として、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

NFκB2欠損症に関する論文検索をおこなった。なかでも50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。

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。

班会議の中で、わかりやすいガイドラインの策定のために以下の点をより詳細に行う必要があることを議論し、今回のガイドライン作成に至った。

- ・進行性にB細胞欠損を示すことが多いという点を記載する
- ・*NFKB2*遺伝子変異の図を加えることでC末およびそれ以外部位の変異分布を可視化する
- ・機能解析に関して、C末のtruncation以外の診断は難しいが、蛋白が存在してもスプラ

イスの異常・シグナル低下の確認が必要ではないかという意見もだされ議論をおこなった。

- ・治療として用いられている免疫抑制薬に関して具体的な薬剤を記載する
- ・遺伝形式および浸透率を記載する
- ・診断フローをより明確化する

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3項目に関してCQを策定した。

CQ1. NFκB2欠損症の診断に必要な検査はなにか

→NFκB2欠損症の診断には遺伝子診断が必要である。(根拠の確かさ B)

CQ2. NFκB2欠損症の治療は何か

→

① 定期的な免疫グロブリン補充療法、抗微生物薬の予防投与や、感染症発症時に抗微生物薬による治療や免疫グロブリン製剤の追加投与を行う(根拠の確かさ B)

② 自己免疫疾患の合併時には免疫抑制剤の投与を検討する(根拠の確かさ B)

CQ3. NFκB2欠損症に対し、造血細胞移植は推奨されるか

→

十分な免疫グロブリン補充療法、感染予防・免疫抑制療法などで治療困難な感染症や合併症を伴う場合、造血細胞移植が考慮される。

(根拠の確かさ D)

NFκB2欠損症の臨床症状は、ウイルス感染症や日和見感染症、自己免疫疾患を合併し、T細胞機能不全が報告されている。したがって十分な免疫グロブリン補充療法、感染予防・免疫抑制療法などで治療困難な感染症や合併症を伴う場合には、造血細胞移植が考慮される。これまでのところ造血細胞移植は1例の報告があるが、治療関連合併症にて移植後早期に死亡している。移植ドナーや移植前処置など、検討すべき点は依然として多く、現時点ではNFκB2欠損症に対する造血細胞移植は標準治療とは言えず議論の余地がある。

## D. 考察

本ガイドラインはNFκB2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。今後は国内での臨床症状(副腎不全の合併などを含む)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ことで、より日本国内での検査や治療を念頭においたガイドラインとして活用することも検討していく必要があると考えられる。

## E. 結論

NFκB2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

現時点では未定

2. 実用新案登録

現時点では未定