

免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症の診断ガイドラインの作成

研究分担者 高田 英俊 筑波大学医学医療系小児科

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、難治性の炎症性腸疾患を呈する事もあり、その臨床像は症例により多彩である。病態や臨床症状、検査所見、治療・管理法などを、図表を交えた形で診療ガイドラインを作成し、重要なポイントをCQとして組み入れた。

A. 研究目的

原発性免疫不全症の診療ガイドライン作成において、今回、免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症を担当した。原発性免疫不全症の2019年のInternational Union of Immunological Societies (IUIS)の分類によると、免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症には3つの疾患が含まれており、その中で*IKBKB* 遺伝子異常を原因とする疾患は、近年新たに報告されたものである。これを含めて、この疾患が、見逃されることなくできるだけ早期に正しく診断され、適切な治療・管理を受ける事ができるように工夫した。

B. 研究方法

免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症の診療ガイドライン作成においては、多くの総説を参照するとともに、症例報告に記載された臨床像から特徴的なもの、診断につながりやすい徴候など、できるだけ具体的内容を抽出した。身体所見からこの疾患ができるだけイメージできるように、特徴的な点を詳細に記載した。できるだけ図や表を用いて、わかりやすい形にした。

（倫理面への配慮）

該当する事項はない。

C. 研究結果

作成した診療ガイドラインを別紙に示す。免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症には、*IKBKG* 遺伝子異常によるもの（X連鎖劣性遺伝）、*NFKB1A* 遺伝子の異常による

もの（常染色体優性遺伝）に加えて、新たに*IKBKB* 遺伝子異常によるもの（常染色体優性遺伝）が明らかになり、その原因は3つになったが、これら3疾患の病態はNF- κ B経路の異常であることで共通している。しかし実際には、免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症のほとんどは、*IKBKG* 遺伝子異常によるもの（X連鎖劣性遺伝）であり、他の2疾患は極めてまれであるため、*IKBKB* 遺伝子異常による免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症を中心に、その臨床像、診断・治療についてわかりやすく説明した。臨床像の説明として、表1に、主な症状と検査所見を示し、各々が見られる頻度を総説から引用して記載し、見やすい形で提示した。特に身体所見では、外胚葉形成異常症の代表的所見を詳細に記載し、身体所見からすぐにこの疾患が想起されるように工夫した。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。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。特に造血幹細胞移植については、現時点では必ずしも良い成績ではない事を考慮し、その適応を充分考慮すべきであると記載した。フォローアップ指針では、皮膚科や歯科など、いくつかの診療科と連携して診療していく必要がある点を記載した。診療上注意すべき点として、遺伝性に配慮した家族への説明が必要な点と、予防接種に関する注意事項を記載した。予後、成人期の課題とし

て、炎症性腸疾患など予後に大きく影響する点に関する管理の重要性を記載した。

次に、Clinical Question として、① ST 合剤を感染予防にしようすべきか、② 抗真菌剤を感染予防に使用すべきか、③ 免疫グロブリンの定期投与は感染予防として必要か、という感染管理の基本について取り上げ、さらに、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 炎症性腸疾患に対して TNF 阻害薬は適応となるか、という合計 5 つの CQ を設け、これまでの知見を基に、総合的かつ客観的に記載した。

D. 考察

免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症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
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。