厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患政策研究事業)
分担研究報告書

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ついて

研究分担者　高田英俊　　研究協力者　穂坂　翔
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。歯牙形成異常や粗な頭髪などの外胚葉形成異常に加え、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。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。令和5年度には、令和2年度に策定したガイドラインを最新のエビデンスをもとに改訂した。

A．研究目的

原発性免疫不全症の2022 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（原因遺伝子）が含まれている。いずれも希少疾患であるため、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、令和2年度に作成したガイドラインをもとに最新のエビデンスを踏まえて改訂作業を行った。

B．研究方法

免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症に関する文献をPubMedで渉猟し、臨床所見、検査所見を取りまとめガイドラインを作成した。
これまでの報告例を参考に診断、治療、問題になりうる点を抽出しクリニカルクエスチョン（CQ）とその回答を作成した。
（倫理面への配慮）
該当する事項はない。

C．研究結果

改訂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 連鎖潜性遺伝）、*NFKBIA* 遺伝子の異常によるもの（常染色体顕性遺伝）、*IKBKB* 遺伝子異常によるもの（常染色体顕性遺伝）が含まれるが、これら3疾患の病態はNF-κB 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であり、他の2 疾患は極めてまれであるため、*IKBKG*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-κB 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、複数の診療科で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、遺伝性に配慮した説明が必要な点、特に家系内の色素性失調症の症状を有する女性への遺伝カウンセリングが重要である点について記載した。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。
CQとして、① ST合剤を感染予防に使用すべきか、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、④ 造血幹細胞移植は適応となるか、

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スクリーニング検査、遺伝子検査を組み合わせて診断する事が重要である。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。

免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症に関するCQとして5項目を作成したがいずれもエビデンスが乏しく、前回の令和2年版ガイドライン以降で新たに発表されたエビデンスはなかった。そのためCQについてはいずれもエキスパートオピニオンの意味合いが強く、これらは研究班での討議を経て確定した。

今後も最新のエビデンスをCQに反映させていくことが望ましい。特に本症に合併することが多い炎症性腸疾患に関しては近年多くの分子標的薬が開発されていることもあり、感染リスクが高い本症に対して今後多くのエビデンスが蓄積されていくことを期待する。

E．結論

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（令和5年版）を作成した。今後も最新の知見をガイドラインに反映させることで、この疾患が早期に正しく診断され、適切な治療・管理によりQOL を高く維持できることを期待する。

F．研究発表

1.　論文発表

Sonoda M, Ishimura M, Inoue H, Eguchi K, Ochiai M, Sakai Y, Doi T, Suzuki K, Inoue T, Mizukami T, Nakamura K, Takada H, Ohga S. Non-conditioned cord blood transplantation for infection control in athymic CHARGE syndrome. Pediatr Blood Cancer. 2024 Mar;71(3):e30809.

Kido T, Hosaka S, Imagawa K, Fukushima H, Morio T, Nonoyama S, Takada H. Initial manifestations in Patients with Inborn Errors of Immunity Based on Onset Age: a Study from a Nationwide Survey in Japan. J Clin Immunol. 2023 May;43(4):747-755.

2.　学会発表

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

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