

免疫系疾患分野

外胚葉形成不全免疫不全症

1. 概要

NF- κ B シグナルの低下により発症する疾患で、NEMO 遺伝子 (*IKBK*G) や *I κ B α* 遺伝子が原因遺伝子として同定されているが、その大部分は NEMO 遺伝子異常である。外胚葉形成不全 (歯牙欠損、発汗低下、毛髪が粗) や免疫不全症を発症し、特にヘルペス属感染症や抗酸菌感染症に対し重症化、遷延化し、死亡する例もある。また、炎症性腸疾患の合併頻度が高く、本邦では 20% 以上の患者が炎症性腸疾患を発症し、短腸症候群や吸収不良症候群により発達発育不全をきたし、完全静脈栄養の必要性から QOL は著しく低下する。一部の NEMO 異常症では破骨細胞の機能低下にともない大理石病を発症する。

2. 疫学

現在、NEMO 異常症は全世界で 100 名程度で、我が国で 10 名余名である。ただ、症状が多岐なため、遺伝子診断に至っていない症例もあり、その数は不明である。NEMO 異常症は X 連鎖劣性遺伝であるが、NEMO 遺伝子が完全に欠損した女児では、優性遺伝として色素失調症 (Bloch-Sulzberger 症候群) を発症する。

3. 原因

X 連鎖型 NEMO 遺伝子異常症と常染色体優性遺伝 *I κ B α* 遺伝子異常があるが、いずれも NF- κ B シグナル低下による細胞障害のために様々な病状を呈する。特に、外胚葉の形成不全や免疫不全症が特徴であり、腸管の形成異常のため腸管狭窄や短腸症候群も見られる。炎症性腸疾患に関しては、ノックアウトマウスで炎症性腸炎が自然誘発されることから、NF- κ B シグナル低下に伴う腸管上皮細胞のアポトーシス亢進、腸管バリアの機能破綻等が原因と考えられている。大理石病に関しては、破骨細胞が原因であり、特に、遺伝子変異が NEMO 遺伝子の Zinc Finger ドメイン部位に集中していることから、他の遺伝子との関連が示唆される。

4. 症状

- 1) 外胚葉形成不全 歯牙の欠損、粗な毛髪、発汗不全
- 2) 易感染性 発熱、疼痛、咳嗽、嘔吐、下痢
- 3) 腸管の形成不全、腸管自己炎症 食思不振、嘔吐、下痢、血便、成長障害
- 4) 骨形成異常による大理石病 病的骨折。

5. 合併症

- 1) 外胚葉形成不全 歯牙の欠損、粗な毛髪、無汗症
- 2) 感染症 細菌性肺炎、抗酸菌感染症、ニューモシスチスカリニ肺炎、ヘルペス脳炎、サイトメガロウイルス血症、髄膜炎、敗血症、皮膚膿瘍
- 3) 免疫異常 特異的抗体産生不全、高 IgM 血症、高 IgD 血症、高 IgA 血症、関節リウマチ、溶血性尿毒症症候群、血球貪食症候群
- 4) 腸管形成異常、腸管機能異常、腸管炎症 短腸症候群、腸管狭窄、腸管閉鎖、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患
- 5) 破骨細胞機能低下 大理石病

6. 治療法

感染症に対する予防投薬としてのガンマグロブリン補充療法や ST 合剤投与。BCG 接種により重篤な BCG 感染をきたすため、早期発見による BCG 接種の回避。また、感染時には速やかにかつ適切な抗菌剤の投与。炎症性腸疾患に対してはサラゾスルファピリジン、メサラジン、副腎皮質ステロイド、免疫抑制剤の投与。難治の場合は抗ヒト TNF α モノクローナル抗体を考慮する。数例幹細胞移植が行われているが、移植関連合併症や炎症性腸炎の悪化など、その効果・安全性は確立されていない。

7. 研究班

自然免疫異常による感染症及び難治性腸炎に関する研究班