

(16) 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 シグナルが低下することで発症し、NF- κ B essential modulator (NEMO) や I κ B α 遺伝子異常が原因であるが、その大半は NEMO 遺伝子異常。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て重症化し、死亡する例も多い。また、炎症性腸疾患の合併頻度が高く、約半分の患者で炎症性腸疾患を発症し、短腸症候群や吸収不良症候群にて発達発育不全をきたす。一部の症例では破骨細胞の機能低下による大理石病も発症する。

2. 疫学

全世界では 100 名を超す患者が報告され、我が国で 14 名の報告がある。

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による。炎症性腸疾患に関しては TNFa の関与が示唆され、抗 TNFa 抗体が著効する。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

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

5. 合併症

感染症: 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

免疫異常: 特異抗体産生不全、低ガンマグロブリン血症、関節リウマチ、溶血性尿毒症症候群、血球貪食症候群。

腸管形成異常: 短腸症候群、腸管狭窄、腸管閉鎖、過敏性腸症候群、炎症性腸炎

6. 治療法

感染症に対する予防投薬としてガンマグロブリン補充療法や ST 合剤投与。感染時には速やかな抗菌剤の投与。BCG 接種の回避。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、免疫抑制剤が投与され、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難治性腸炎に関する研究班