

外胚葉形成不全免疫不全症

1. 概要

サイトカイン等の刺激伝達系である NF- κ B シグナルの低下により発症する疾患で、NEMO 遺伝子や I κ B 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。症状として、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、遷延化し、死亡する例も多い。また、炎症性腸疾患の合併頻度が高く、本邦では半分以上の患者が炎症性腸疾患を発症しており、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

約 20 人。

3. 原因の解明

本疾患には、X 連鎖型をとる NEMO 遺伝子異常症と常染色体優性遺伝の I κ B 遺伝子異常があるが、いずれの場合も 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、また、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が報告され、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、破骨細胞が原因と考えられており、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. 主な症状

- (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. 主な合併症

- (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. 主な治療法

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 合剤投与があり、BCG 接種により重篤な BCG 感染をきたす場合があるため、早期発見による BCG 接種の回避が必要である。また、感染時には速やかに適切な抗菌剤の投与を行う。

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、免疫抑制剤の投与を行い、難治性の場合は抗ヒト TNF モノクローナル抗体も考慮する。過去に数例幹細胞移植が行われているが、移植関連合併症や移植による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