

2020年8月4日放送

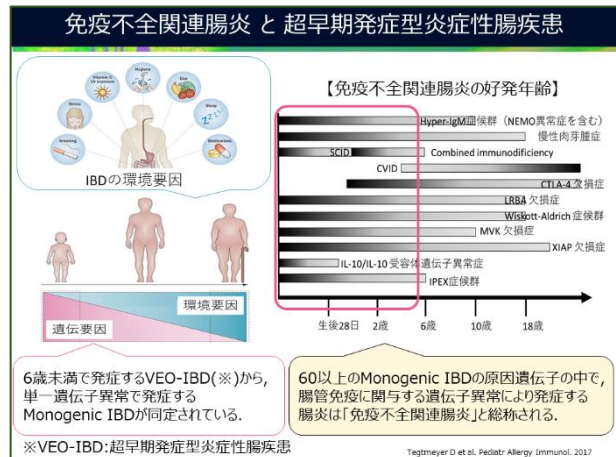
免疫不全関連腸炎と超早期発症型炎症性腸疾患

国立成育医療研究センター 消化器科
竹内 一郎

炎症性腸疾患 (IBD : Inflammatory bowel disease)

炎症性腸疾患は原因不明の腸炎が慢性的に生じる病気で、代表的な疾患として潰瘍性大腸炎とクローン病が挙げられます。英語の Inflammatory bowel disease の頭文字をとって、通称 IBD とも呼ばれています。患者数は世界的に増加傾向を示し、日本での潰瘍性大腸炎の患者数は 17 万人以上、クローン病では 4 万人以上といわれています。そのうちの約 20% が小児期に発症し、さらにそのうちの 5~15% は 6 歳未満で発症もしくは診断されます。この 6 歳未満の IBD は超早期発症型炎症性腸疾患: Very early onset IBD と呼ばれています。

一般的に、潰瘍性大腸炎やクローン病は多因子疾患であり、もって生まれた体質といわれるような遺伝要因に、生活習慣や腸内細菌叢の変化といった環境要因が加わることで発症すると言われています。一方で Very early onset IBD では、環境要因よりも遺伝要因が発症に大きく関与することが以前から想定されており、実際に近年の遺伝学の発展に伴い、その原因となる遺伝子異常が次々に同定されてきました。そして、たった一つの遺伝子の異常によって発症する IBD は、通常の IBD と区別するために、“Monogenic IBD” と呼ばれるようになりました。現在までに 60 以上もの“Monogenic

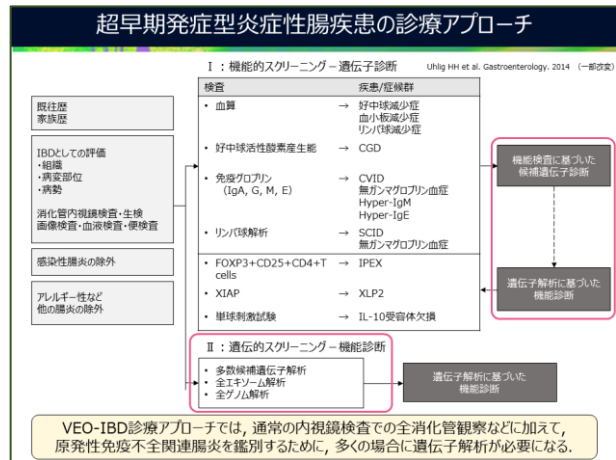


IBD”の原因遺伝子が同定されており、その多くは腸管の免疫システムに関連する遺伝子です。免疫システムの異常により発症する腸炎は「免疫不全関連腸炎」とも総称されます。この免疫不全関連腸炎は、潰瘍性大腸炎やクローン病といった通常の IBD に対する治療では、病気をコントロールできない重症な腸炎が多いという傾向がありますが、免疫システム全体を入れ替える「造血幹細胞移植」いわゆる「骨髄移植」によって、治癒が見込める疾患も存在します。そのため、Very early onset IBD 診療の中では、内視鏡検査などに加えて、免疫不全症のスクリーニングや遺伝子検査といった独自のアプローチで Very early onset IBD の中から「免疫不全関連腸炎」を速やかに診断し、病態に応じた適切な治療を行うことが重要です。

はじめに very early-onset IBD および免疫不全関連腸炎の診断に関して解説いたします。

IBD の診断

乳幼児の腹痛・下痢・血便の原因は、IBD の他にも感染性腸炎やミルクアレルギーなど多岐にわたり、一般小児診療で初診時に IBD と診断することは大変難しいです。ただ、他の疾患が否定的で、慢性的に症状が持続する場合には、IBD の精査を進める必要があります。小児期に発症する IBD の診断に当たっては、炎症の程度や病変の範囲を正確に評価するため、大腸内視鏡検査のみならず、食道や胃といった上部消化管や小腸全体を含めた全消化管を評価することが推奨されています。Very early onset IBD では体格の問題や鎮静・全身麻酔の必要性から、その実施は容易ではありませんが、カプセル内視鏡が飲み込めない患児に対しても、内視鏡挿入補助具を使用して挿入することで検査の実施が可能であり、事前に、消化管開通性評価用のカプセルをもちいて停滞リスクの評価を行うこともできます。



Very early onset IBD の中でも、家族の中に腸炎や免疫不全症を発症している方がいる場合や、感染症にかかりやすく血球貪食症候群などの重篤な状態に陥ったことがある場合、また自己免疫性疾患や内分泌疾患などにも罹患している場合には、免疫不全関連腸炎を積極的に疑い、精査する必要があるといわれています。腹痛や下痢・血便の他にも、肛門病変や体重増加不良、関節炎や皮疹といった消化器以外の症状を併発しやすく、毛髪や

免疫不全関連腸炎を疑うポイント

疑うポイント	注釈
M ultiple family members	多数の 家族内発症 や、男性発症が多い家系
A utoimmunity	関節炎や胆管炎など 自己免疫性疾患 を合併
T hriving failure	成長障害・発育不良
T reatment with conventional medication fails	IBDの標準治療による治療で改善なし
E ndocrine concerns	甲状腺炎などの 内分泌疾患 を合併
R ecurrent infections	易感染性 や重症化など一般臨床像から外れる
S evere perianal disease	生後早期発症の重症な痔瘻 や膿瘍
M acrophage activation syndrome	EBVやCMV感染などを契機に HLH発症
O bsturbation and atresia of the intestine	多発閉塞 や 狭窄病変 を呈する
S kin lesions, dental and hair abnormalities	湿疹や毛囊炎、 歯牙 や 毛髪 の異常を合併
T umors	リンパ腫 や皮膚・甲状腺腫瘍などを合併

Uhlirj HH et al. Gastroenterology. 2014 (一部改変)

↑ **“YOUNG AGE ONSET MATTERS MOST” (若年発症が最も大切)**

詳細な問診と腹部以外を含めた全身診察から、免疫不全関連腸炎を疑うことが大切

歯の異常を来す疾患もあります。詳細に病歴を聴き、腹部以外も十分に診察するとともに、免疫不全症をスクリーニングするため、各施設の実施可能な範囲で免疫学的評価を行います。

これらの過程で、免疫不全関連腸炎が強く疑われる場合は、積極的に遺伝子検査を行います。従来は研究の一環として、疾患ごとにひとつひとつ遺伝子を解析していましたが、現在では保険診療で、原因遺伝子 20 個をパネルで一度に解析することが可能です。対象となる遺伝子には、免疫不全関連腸炎を発症する代表的な疾患である慢性肉芽腫症や、IL-10 シグナル異常症、XIAP 欠損症の原因遺伝子が含まれます。約 2 か月程度で結果が得られるため、Very early onset -IBD 診療において極めて有用です。

保険診療での遺伝学的検査について

【遺伝学的検査（平成30年～）】
 原発性免疫不全症の中のIBDパネルで20の遺伝子が解析可能（令和2年現在）
 ※ 60日以内に結果が得られる
 ※ エクソンと両端のスプライス領域を解析
 ※ アレル頻度 1%以下の稀なバリエーションを同定

注）下記の対象遺伝子は令和2年8月に改訂予定

XIAP (XLP type2) FOXP3 (IPEX症候群) WAS (WAS症候群) IL10-IL10RA-IL10RB (IL10シグナル異常) CYBA-CYBB-NCF2-NCF4 (CGD) TNFAIP3 (A20/リポ不全) SLC02A1 (CEAS) TTC7A (TTC7A欠損症)	LRBA (CVID8) IL2RA (IL2RA欠損症) STAT1 (慢性皮膚粘膜カンジダ症) CTLA4 (CTLA4欠損症) MALT1 (MALT1欠損症) STAT5B (STAT5B欠損症) IL21 (IL-21欠損症)
---	--

検体 → 公益財団法人かずさDNA研究所 かずさ遺伝子検査室 → 解析結果 → JSIAD 日本自己免疫・自己炎症学会

← 病的意義に関するレポート

これまで遺伝子解析は研究で行われていたが、現在は主要な免疫不全関連腸炎の遺伝子診断が保険診療で行える体制が構築されている。

IBD の治療

続いて治療に関して解説いたします。

免疫不全関連腸炎の診断がついた際には、各疾患に準じて治療を行います。先に述べましたように、造血幹細胞移植によって重症な腸炎であっても治癒が見込める疾患も存在します。実際に当センターで診療した、IL-10 シグナル異常症や XIAP 欠損症の患児は、重症な腸炎のため食事がほとんどとれず、静脈栄養に依存している状態でしたが、造血幹細胞移植後わずか数か月で食事をとれるようになるまでに腸炎が改善しました。そして今まで使用していた免疫抑制薬を必要とすることなく、症状のない寛解状態を長期間維持しています。

既知の免疫不全関連腸炎の診断がつかない Very early onset -IBD に対する標準的な治療は確立されておきませんが、年長児の小児 IBD に準じて治療することが一般的です。た

だ、5ASA 製剤の他に、ステロイドや免疫調節薬、免疫抑制薬を使用することが多いため、感染症にかかりやすかったり、重篤化しやすいという経過がなく、薬剤の導入に耐えうる免疫状態かどうか十分に評価した上で使用する必要があります。免疫不全が強く疑われる症例には、小児クローン病の寛解導入療法の基本である成分栄養剤を用いた完全経腸栄養療法が良い適応となります。完全経腸栄養療法は、クローン病ではステロイドと同じくらい腸炎を改善する効果があると言われていますが、使用が長期間に及ぶと、成分栄養剤に含まれていない栄養素が欠乏したり、

免疫不全関連腸炎の診断がつくと、治療が変わる

【造血幹細胞移植が検討される免疫不全関連腸炎】
 ・IL10異常症 ・XIAP欠損症 ・慢性肉芽腫症 ・Wiskott-Aldrich症候群 ・IPEX症候群など

重症腸炎が移植数か月後に劇的に改善!!

IBDの標準治療であるTNFα阻害薬は重症感染症リスクになるため禁忌!!

【小児IBDの治療指針（2019年）】日本小児学会消化器病学会編 2019
Crowley E et al. Gastroenterol Clin North Am. 2015

■潰瘍性大腸炎		■クローン病	
軽症	中等症	軽症	中等症
寛解導入療法	寛解導入療法	寛解導入療法	寛解導入療法
5ASA製剤	5ASA製剤	完全経腸栄養療法	完全経腸栄養療法
ステロイド	ステロイド	ステロイド	ステロイド
血球成分製剤	血球成分製剤	抗TNFα抗体	抗IL-12/23p40抗体
抗TNFα抗体製剤	抗TNFα抗体製剤	血球成分製剤	血球成分製剤
タクロリムス	タクロリムス		
手術	手術		
寛解維持療法	寛解維持療法	寛解維持療法	寛解維持療法
5ASA製剤	5ASA製剤	部分栄養療法	部分栄養療法
アザチオプリン	アザチオプリン	手術 (セーンなど)	手術 (セーンなど)
抗TNFα抗体	抗TNFα抗体	抗TNFα抗体	抗TNFα抗体
抗IL-12/23p40抗体	抗IL-12/23p40抗体	狭窄：手術検討	狭窄：手術検討
		瘻孔：手術検討	瘻孔：手術検討
		術後再発予防	術後再発予防
		SASA製剤	SASA製剤
		アザチオプリン	アザチオプリン
		抗TNFα抗体	抗TNFα抗体
		抗IL-12/23p40抗体	抗IL-12/23p40抗体

免疫不全関連腸炎には、造血幹細胞移植で腸炎の治癒が見込まれる疾患が存在する。VEO-IBDでは、各診療科の連携と多職種で構成された“小児IBDチーム”での診療が望まれる。

租借・嚥下機能や味覚の発達が得られず、摂食障害や味覚障害に陥ることがあるため、注意しながら使用する必要があります。

炎症性腸疾患診療で使用する生物学的製剤には、インフリキシマブやアダリムマブといった TNF α 阻害薬の他にも、近年承認されたウステキヌマブやベドリズマブ、トファシチニブといった TNF α 阻害とは別の機序で炎症を抑える薬剤があります。Very-early onset IBD に対する生物学的製剤の使用経験は乏しく、有効性・安全性に関しては確立されておりませんが、今後、Very early onset -IBD の病態と薬物動態の解明が進むことで、症例ごとに生物学的製剤を使い分けられるようになることが期待されます。

内科治療抵抗例では、成長と QOL を守るために、人工肛門の造設や腸管切除といった外科治療が適応になることもあります。Very early onset -IBD の予後に関しては一定の見解が得られておりません。重要なことは、内服加療のみで腸炎の改善が維持できる軽症例から、難治な経過で手術が必要になる重症例まで、様々な重症度を呈し得ることを念頭に、疾患活動性を評価しながら症例ごとに適切な治療を選択することであると考えます。

Very early onset -IBD 診療では、治療に伴う食事制限や薬剤指導に加えて、在宅医療の提供や、就学支援、患児の成長に合わせた病状の説明、遺伝カウンセリングなどが必要になることがあります。小児消化器科や免疫科、血液科、遺伝科の医師の連携とともに、栄養士や薬剤師、医療ソーシャルワーカーやチャイルドライフスペシャリスト、臨床心理士といった多職種で構成された“小児 IBD チーム”で対応することが理想的であると考えます。

以上、Very early onset -IBD と免疫不全関連腸炎に関して述べましたが、Very early onset -IBD の患者数は増加傾向にあると言われていています。乳幼児であっても内視鏡検査を中心に正確に IBD を診断し、免疫学・遺伝学的なアプローチでその中から免疫不全関連腸炎を適切に同定することが重要です。そして、疾患活動性と病態に応じた適切な治療を行うことで、子どもたちの成長と QOL を維持することを目指します。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>