

平成 25 年度報告書
厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書
Pier と PIDJ の連携による患者情報把握の構築

研究分担者 野々山 恵章
防衛医科大学 小児科学講座 教授
NPO 法人 PID つばさの会 理事

研究要旨

Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ) を介して当科に紹介を受けた原発性免疫不全症148症例の詳細なFACS解析、およびT細胞新生能のマーカーであるTREC、B細胞新生能のマーカーであるKRECを解析した。遺伝子解析も行った。抗体不全症が83例(56%)と最多で、複合免疫不全症20例(14%)、WAS6例、HIGE5例、食細胞異常症9例で、臨床診断未確定が14例(10%)だった。19歳以上の症例は26例(18%)、1歳以下の症例は43例(29%)だった。

また、CVID患者42例について、T cell receptor recombination excision circles (TREC)、およびsignal joint Kappa chain recombination excision circles (sjKREC)の定量と、FACSを用いたリンパ球サブセット解析を組み合わせ、CVIDの分類を行った。その結果TREC、sjKRECともに正常が19例(A群)、sjKRECのみ陰性が3例(B群)、TRECのみ陰性が5例(C群)、TREC、sjKRECともに陰性が4例(D群)の4群に分類できた。TREC、sjKRECとも陽性のA群は グロブリン定期補充療法により予後が良かった。一方、TREC、sjKRECとも陰性のD群は、臨床的に易感染性が強く、悪性腫瘍の合併もあり重症例が多く認められた。臨床的重症度はA群、B群、C群、D群の順に悪化した。以上の結果から、TREC、sjKREC、FACS解析の組み合わせにより、CVIDが大きく4群に分けられ、臨床像も異なることが示された。PIDJを介して紹介された患者の解析を以上のように行い、主治医に対し、感染症対策、移植適応を含め、治療法について随時アドバイスを行った。

専門医と主治医をつなぐシステムとしてPIDJは有効であるが、患者の問題をよりの確に把握するシステムが必要と考えられた。そこで、Pier システムについて患者に周知し、患者が抱えている問題点を明らかにし、経時的な変化を患者がデータ含め入力することにより、詳細な内容が得られるようにした。こ Pier データをPIDJに移行し、PIDJのデータベースとしての内容をより充実させた。PIDJは3000例程度の症例が登録され、原発性免疫不全症の診断と治療について、一般医からの需要が大きいこと、PIDJプロジェクトの枠組みが有効に活用されていることが示された。PIDJにPierを連結させることで、より有効な患者レジストリーや患者情報の把握が構築できると考えられた。

A. 研究目的

原発性免疫不全症の中央診断登録システム(Primary Immunodeficiency Database in Japan, PIDJ)を活用して、日本における患者の実態を明らかにし、診断と治療に貢献すること、また新規に開発した TREC、KREC が臨床的な重症度マーカーとして活用できるかについて検討する事を目的とした。

B. 研究方法

Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ) を介して当科に紹介を受けた原発性免疫不全症148症例を、無償でリンパ球および樹状細胞の詳細なFACS解析、およびT細胞新生能のマーカーであるTREC、B細胞新生能のマーカーであるKRECを解析した。遺伝子解析もかすDNA研究所ないし当科で行った。

また、CVID 患者 42 例について、T cell receptor recombination excision circles

(TREC)、および signal joint Kappa chain recombination excision circles (sjKREC) の定量と、FACS を用いたリンパ球サブセット解析を組み合わせ、CVID の分類を行った。

(倫理面への配慮)

データは匿名化して取り扱う。臨床研究、遺伝子解析、PIDJ への登録に関しては、本人ないし親権者からの同意書を得た。

また、本研究は、小児感染症学会、防衛医大、理化学研究所、かずさ DNA 研究所で倫理委員会を通過している。

C. 研究結果

Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ) を介して当科に紹介を受けた原発性免疫不全症148症例の概要を報告する。抗体不全症が83例(56%)と最多で、複合免疫不全症20例(14%)、WAS6例、HIGE5例、食細胞異常症9例で、臨床診断未確定が14例(10%)だった。19歳以上の症例は26例(18%)、1歳以下の症例は43例(29%)だった。

当科にて、無償でリンパ球および樹状細胞の FACS 解析、T細胞新生能のマーカーである TREC、B細胞新生能のマーカーである KREC を測定している。遺伝子解析も行っている。

当科にて、FACS 111例 (T細胞50%以下13例、メモリー T > 70%18例、CD4/8比逆転38例、B細胞系異常79例、NK細胞2%以下21例)、T細胞・B細胞新生能(TREC・KREC)の解析144例 (異常所見64例)、CD40L発現11例 (発現低下5例)、in vitro class switch 17例 (異常所見7例)の解析を行った。また、RCAI、かずさDNA研究所に78例の原因遺伝子検索を依頼し、35例 (23.6%) で遺伝子変異(15遺伝子)が同定された。

また、CVID患者42例について、T cell receptor recombination excision circles (TREC)、および signal joint Kappa chain recombination excision circles (sjKREC) の定量と、FACSを用いたリンパ球サブセット解析を組み合わせ、CVIDの分類を行った。その結果TREC、sjKRECともに正常が19例(A群)、sjKRECのみ陰性が3例(B群)、TRECのみ陰性が5例(C群)、TREC、sjKRECともに陰性が4例(D群)の4群に分類できた。TREC、sjKRECとも陽性のA群は グロブリン定期補充療法により予後が良かった。一方、TREC、sjKRECとも陰性のD群は、臨床

的に易感染性が強く、悪性腫瘍の合併もあり重症例が多く認められた。臨床的重症度はA群、B群、C群、D群の順に悪化した。以上の結果から、TREC、sjKREC、FACS解析の組み合わせにより、CVIDが大きく4群に分けられ、臨床像も異なることが示された。

PIDJを介して紹介された患者の解析を以上のように行い、主治医に対し、感染症対策、移植適応を含め、治療法について随時アドバイスをを行った。

Pierに患者が自ら記録したデータをPIDJに移行し、主治医、専門医が患者の経時的な状況を把握できるようにした。

D. 考察

原発性免疫不全症の診断と治療について、一般医からの需要が大きいこと、PIDJプロジェクトの枠組みが有効に活用されていることが示された。

PierのデータはPIDJに移行可能である。Pierに患者自身が入力したデータを見ることにより、患者の抱える問題点を主治医、専門医が的確に把握することができるようになると考えられる。

PIDJ、Pierによる患者レジストリーを通じて、より良い医療を提供できる体制構築につながると考えられた。

E. 結論

PIDJは、患者の病態と診断について、主治医にアドバイスし、これをもって患者治療、生活指導などの改善に有益なシステムである。すでに100例以上の原発性免疫不全症の解析を行っている実績もある。

PIDJと、患者自身が情報を入力できるPierを連結させることにより、患者、主治医、専門医のネットワークが構築でき、患者状況の把握とより良い医療の提供に貢献できると考えられた。

F. 研究危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kamae C, Nakagawa N, Sato H, Honma K, Mitsuiki N, Ohara O, Kanegane H, Pasic S, Pan-Hammarström Q, van Zelm MC, Morio T, Imai K, Nonoyama S. Common variable immunodeficiency classification by quantifying T-cell receptor and immunoglobulin k-deleting recombination excision circles. J Allergy

Clin Immunol. 131:1437-1440, 2013.

- 2) Kakiuchi S, Nonoyama S, Wakamatsu H, Kogawa K, Wang L, Kinoshita-Yamaguchi H, Takayama-Ito M, Lim CK, Inoue N, Mizuguchi M, Igarashi T, Saijo M. Neonatal herpes encephalitis caused by a virologically confirmed acyclovir resistant herpes simplex virus type 1. J. Clin. Microbiol. 51:356-359, 2013.
- 3) Kojima R, Fujiwara T, Matsuda A, Narita M, Matsubara O, Nonoyama S, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K. Factors Associated with Steroid Phobia in Caregivers of Children with Atopic Dermatitis. *Pediatr Dermatol.*, 30:29-35, 2013.
- 4) Kojima R, Matsuda A, Nomura I, Matsubara O, Nonoyama S, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K. Salivary Cortisol Response to Stress in Young Children with Atopic Dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 30:17-22, 2013.
- 5) Bousfiha A, Jeddane L, Ailal F, Al-Herz, Conley M.E., Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Fischer A, Franco J.L., Geha R.S., Hammarström L, Nonoyama S, Ochs H.D., Roifman C, Seger R, Tang M.L.K., Puck J.M., Chapel H, Notarangelo L.D., Casanova J.L. A Phenotypic Approach for IUIS PID Classification and Diagnosis: Guidelines for Clinicians at the Bedside. *J Clin Immunol.* 33:1078-1087, 2013.
- 6) Kojima R, Ohno T, Iikura M, Niki T, Hirashima M, Iwaya K, Tsuda H, Nonoyama S, Matsuda A, Saito H, Matsumoto K, Nakae S. Galectin-9 enhances cytokine secretion, but suppresses survival and degranulation, in human mast cell line. *PLoS One.* 9:e86106, 2014.
- 7) Horiuchi K, Imai K, Mitsui-Sekinaka K, Yeh ZW, Ochs HD, Durandy A, Nonoyama S. Analysis of somatic hypermutation in the IgM switch region in human B cells. *J Clin Allergy Immunol.* (in press)

2. 学会発表

- 1) Nonoyama S. Common variable immunodeficiency classification by quantifying T-cell receptor and immunoglobulin kappa deleting

recombination excision circles.

ICI 2013 (International Congress of Immunology). Milano, Italy. Aug. 2013.

- 2) Nonoyama S. KRECS assay for detecting Bcell deficiencies and other Primary Immunodeficiencies. Jeffery Modell Centers Summit. Berlin, Germany. July 2013.
- 3) Nonoyama S. Primary immunodeficiency electronic record (Pier) for the PID patients. Invited speaker. International Primary Immunodeficiency Congress. Estoril, Portugal, Nov. 2013

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし