

I 総括研究報告

原発性免疫不全症候群の診断基準・重症度分類 および診療ガイドラインの確立に関する研究

研究代表者 野々山 恵章 防衛医科大学校小児科学講座 教授

研究要旨

原発性免疫不全症候群は希少難病であり、かつ 300 種類以上の疾病がある。本研究では、疾病ごとの診断基準・重症度分類および診療ガイドラインを策定する事を目的とした。

平成 28 年度は、国際免疫学会による原発性免疫不全症候群の分類から、分類ごとに代表的な 26 疾病を選び、診療ガイドライン案を策定した。策定方法は、論文検索、国際的な診断基準・診療ガイドラインを参考にし、本研究班で構築したデータベース PIDJ の臨床データも活用した。新規診断法、高速かつ網羅的な診断法も開発し、診療ガイドラインに反映した。

本研究により原発性免疫不全症候群の適切な診療が可能になり、難病診療レベルの向上および難病支援の構築に貢献した。

研究代表者		
野々山 恵章	防衛医科大学校医学教育部医学科小児科学講座	教授
研究分担者		
高田 英俊	九州大学大学院医学研究院周産期・小児医療学	教授
有賀 正	北海道大学大学院医学研究科小児科学分野	教授
森尾 友宏	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 発生発達病態学分野	教授
村松 秀城	名古屋大学医学部附属病院小児科	助教
谷内江 昭宏	金沢大学医薬保健研究域医学系小児科	教授
平家 俊男	京都大学医学部小児科学講座	教授
小林 正夫	広島大学大学院医歯薬保健学研究院小児科学	教授
布井 博幸	宮崎大学医学部生殖発達医学講座小児科学分野	教授
中畑 龍俊	京都大学 iPS 細胞研究所 臨床応用研究部門疾患再現研究分野	特定拠点教授
峯岸 克行	徳島大学先端酵素学研究所プロテオゲノム領域 免疫アレルギー学分野	教授
小野寺 雅史	国立成育医療センター研究所成育遺伝研究部	部長
笹原 洋二	東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野	准教授
小原 收	公益財団法人かずさ DNA 研究所	副所長
大西 秀典	岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学分野	講師
堀内 孝彦	九州大学別府病院免疫・血液・代謝内科	教授
研究協力者		
加藤 善一郎	岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学分野	教授
金兼 弘和	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 発生発達病態学分野	准教授
今井 耕輔	東京医科歯科大学大学院 小児・周産期地域医療学講座寄付講座	准教授
高木 正稔	東京医科歯科大学大学院 小児・周産期地域医療学講座寄付講座	准教授

A. 研究目的

原発性免疫不全症候群は希少難病であり、かつ300種類以上の疾病がある。本研究では、疾病ごとの診断基準・重症度分類および診療ガイドラインを策定し、適切な診断、診療による難病診療レベルの向上、患者QOL向上、難病支援策の構築に貢献する事を目的とした。平成28年度は頻度が多くかつ重要な26疾病の診療ガイドラインを策定した。

B. 研究方法

国際免疫学会(International Union of Immunological Societies, IUIS)の原発性免疫不全症候群専門委員会は300以上の疾病を原発性免疫不全症候群として分類している。この中から、平成26年度、27年度に、重要かつ頻度が多い56疾病を選び、その診断基準を策定した。平成28年度は、56疾病の中から26疾病の診療ガイドラインを策定した。26疾病は国際免疫学会により原発性免疫不全症候群と分類された疾病から、9つの大分類の中の他に研究班がある自己炎症性疾患を除き、それぞれ代表的な疾病を選んだ。

診療ガイドライン案の策定方法は、各疾病の専門家が論文、国際的な診療ガイドラインを参考にし、さらに本研究班で構築したデータベース Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ)に保存されているデータも活用した。PIDJは2009年に構築され、患者臨床情報、FACS解析、遺伝子解析、細胞やDNA保存がなされ、4,940患者が登録されている。

診療ガイドライン案を、班会議の研究代表者および研究分担者全員により検討し承認した。策定した案は、日本免疫不全症研究会で承認を受けた。診療ガイドラインに活用できる研究も合わせて行った。

(倫理面への配慮)

データは匿名化して取り扱った。遺伝子

解析、細胞分化実験などは、各施設の倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

1) 診療ガイドラインの策定

平成26年度、27年度に診断基準、重症度分類を策定した原発性免疫不全症候群56疾病のうち、平成28年度は26疾病について診療ガイドラインを策定した。

指定難病では国際免疫学会の分類に準拠して、300以上の疾病を含む原発性免疫不全症候群を、1)複合免疫不全症、2)免疫不全を伴う特徴的な症候群、3)液性免疫不全を主とする疾患、4)免疫調節障害、5)原発性食細胞機能不全症および欠損症、6)自然免疫異常、7)先天性補体欠損症に分類している。今回の診療ガイドラインを策定した疾病は、この分類の中の頻度が多くかつ重要な疾病である。

診療ガイドラインを策定した26疾病は以下の通りである。

- 1) X連鎖重症複合免疫不全症
- 2) その他の複合型免疫不全症
- 3) アデノシンデアミナーゼ欠損症
- 4) ウィスコット・オルドリッチ症候群
- 5) 毛細血管拡張性運動失調症(AT)
- 6) ブルーム症候群
- 7) 胸腺低形成 (DiGeorge 症候群, 22q11.2欠失症候群)
- 8) 先天性角化不全症
- 9) 高IgE症候群
- 10) X連鎖無ガンマグロブリン血症
- 11) 分類不能免疫不全症 (CVID)
- 12) IgGサブクラス欠損症
- 13) 高IgM症候群
- 14) チェディアック・東症候群
- 15) 自己免疫性リンパ増殖症候群 16) X連鎖リンパ増殖症候群 (XLP)
- 17) 重症先天性好中球減少症
- 18) 周期性好中球減少症
- 19) 慢性肉芽腫症
- 20) メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症 (MSMD)
- 21) 免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症 (EDA-ID)
- 22) IRAK4欠損症

- 23) MyD88 欠損症
- 24) 慢性皮膚粘膜カンジダ症
- 25) 先天性補体欠損症
- 26) 遺伝性血管性浮腫 (C1 インヒビター欠損症)

2) 指定難病の認定基準・臨床調査個人票および小児慢性特定疾病の医療意見書の策定、公開

診断基準、重症度分類、診療ガイドラインをもとにして、指定難病である原発性免疫不全症候群の認定基準・臨床調査個人票を策定した。また小児慢性特定疾病免疫疾患の医療意見書を策定した。難病情報センター、小児慢性特定疾病情報センターで公開した。

3) 責任遺伝子の同定

3年間の研究で、以下の疾病の原因遺伝子を同定した。抗体産生不全症の原因遺伝子 *IKZF1*、慢性皮膚粘膜カンジダ症の原因遺伝子 *STAT1*、MSMD の原因遺伝子 *RORC*、リンパ増殖性疾患の原因遺伝子 *TNFAIP3 (A20)*、APDS 様免疫不全の原因遺伝子 *PTEN*、分類不能型免疫不全症の原因遺伝子として *Rag1*、*FANCD*、*FANCA* を同定した。

これにより、これまで原因不明とされていた原発性免疫不全症候群の遺伝子診断が可能になり、診断基準の策定、診療ガイドラインの策定に活用できた。

4) APDS の FACS による迅速診断法の開発

activated PI3K δ syndrome (APDS) の FACS による迅速診断法を確立した。本疾病は分類不能型免疫不全症と診断されることが多いが、本方法の確立により、診断が容易になり、遺伝子診断により確定診断することが可能になった。

5) 原発性免疫不全症候群の高速遺伝子診断法の開発

原発性免疫不全症候群の原因遺伝子を、ABI3130/3730 キャピラリーシーケンサー (Life Technologies, Applied

Biosystems®) での解析、次世代シーケンサー (Roche, GS Junior; Illumina, MiSeq) を用いたパネル診断で行った。520 症例の解析依頼を受け、解析した述べ遺伝子数は 3,000 を越えた。この作業効率向上には次世代シーケンサーシステムの導入が大きく貢献した。

6) iPS 細胞を用いた希少免疫疾患の遺伝的診断法の開発

希少疾患においては、iPS 細胞の技術が正確な診断に役立つこと、体細胞モザイクの新たな診断方法となること、および iPS 細胞を用いた遺伝子探索が孤発症例の遺伝子診断に有用であることを示した。

7) 患者家族や医療者への継続的情報提供、意見交換の体制づくり

患者家族会である PID つばさの会患者会と、密に連携を取り、会報で病気について寄稿している。年2回の総会では、講演会、個別医療相談会も行い、十分な情報提供を行った。個別医療相談会は、総会に加え、北海道、東北、関東甲越、信州東海、中国四国、九州地区で別途行った。

医療者には PIDJ ネットワークで密接な連携をとった。非専門医に十分な情報提供、診断、治療、診療について専門医がアドバイスを行う体制が構築できた。また、日本免疫不全症研究会学術集会で医療者と継続的な情報提供、意見交換を行った。

また、本研究班で策定し日本免疫不全症研究会で承認された診断基準、重症度分類、診療ガイドライン、一般医療者向けおよび医療従事者向けの病気の解説を、難病情報センター、小児慢性特定疾病情報センター、PIDJ ホームページで公開した。さらに、本研究会の成果を、“原発性免疫不全症候群診療の手引き (日本免疫不全症研究会編)” として出版した。

成人症例については、血液内科、感染症内科、膠原病内科、耳鼻咽喉科、眼科、皮膚科などの成人科から PIDJ などを通じて紹介が増えている。紹介患者の約 30% が成

人患者であった。紹介患者患者について、本研究班が原発性免疫不全症候群の診断、重症度、診療ガイドラインについて十分な情報提供を行い、成人科担当医が適切な診療をできるようにした。

D. 考察

平成 26 年度、27 年度に、指定難病である原発性免疫不全症候群のうち、疾病名が明記されている 47 疾病全てと、疾病名が明記されていない”そのほかの免疫不全症”のうちの代表的な疾病(GATA2 欠損症、CSF2RA 異常症、孤立性先天性無脾症、トリパノソーマ感染症、好酸球増加症、後天的な免疫系障害による免疫不全症、慢性移植片対宿主病)について、診断基準を策定した。

平成 28 年度は、この中から 26 疾病を選び、診療ガイドラインを策定した。策定方法は、論文検索による情報収集および国際的な診断基準を参考にし、さらに本研究班で構築したデータベースを活用した。

これにより、国際免疫学会による大分類の中のそれぞれ代表的な疾病について診療ガイドライン案を策定できた。診療ガイドラインは、日本免疫不全症研究会により認証を得た。策定した診療ガイドラインを単行本として出版した。

また臨床所見、検査データ、免疫学的データをもとにして、遺伝子診断ができる体制も整えた。診断と治療について、専門医が助言できる体制を構築し、十分な運用ができた。

以上、本研究により、原発性免疫不全症候群の診療レベルの全国的な向上に貢献した。

今後の課題は、以下の通りである。診療ガイドラインは 26 疾病で策定したが、未策定の疾病についても策定する必要がある。また、エビデンスレベルの明示、クリニカルクエスチョンの策定の上、Minds による認証が必要である。希少疾患であり、エビデンスレベルの高い研究は少ないが、

今後検討したい。さらに、原発性免疫不全症候群は、希少疾患であり非典型例も多く、専門的な医療も必要であることが多いため、診断や診療には専門医の関与が必要であると考えられる。現在、専門医への相談窓口を on line で公開しているが、今後も専門医の関与を維持拡充するための方策の検討が必要である。

E. 結論

国際免疫学会により 9 種に分けられた大分類から、自己炎症性疾患を除き、代表的な疾病を選び、26 疾病について診療ガイドラインを策定した。患者診療に役立ち、患者 QOL の向上、難病医療の向上に貢献する十分な成果が得られた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

論文発表、および学会発表
巻末参照。

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