

I 総合研究報告

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ため、適切な診断および診療が困難である。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。

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疾病を選び、56 疾病の診断基準を策定した。可能な限り診断フローチャートも加えた。重症度分類は治療の継続的な必要性をもとに策定した。26 疾病の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、さらに本研究班で構築したデータベース PIDJ から得られる臨床データ、新規に開発した FACS による迅速診断法、アンプリコン PCR・次世代シーケンサーによる迅速遺伝子診断法、新規同定した原因遺伝子情報も活用した。策定した診断基準・重症度分類および診療ガイドラインは、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。また、指定難病の認定基準、臨床調査個人票、小児慢性特定疾病の医療意見書の策定に活用した。

本研究により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の策定と周知がなされ、難病診断及び診療レベルの向上、患者 QOL 向上、難病支援体制の構築に貢献した。

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		
原 寿郎	九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野	教授
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
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
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
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
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

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。

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。そこで、この中から、重要かつ頻度の高い 56 疾病を選び診断基準を策定した。また、これらの疾病の重症度分類を策定した。診療ガイドラインは、国際免疫学会による分類から代表的な疾病を選び、26 疾病で策定した。

方法としては、各疾病の専門家により成り立つ作業グループが、診断基準案、重症度分類案、診療ガイドライン案を策定した。策定は、論文、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 Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ) から得られる臨床情報、新規に開発した FACS による迅速診断法、アンプリコン PCR・次世代シーケンサーによる既知原因遺伝子の迅速遺伝子診断法、新規原因遺伝子などのデータを活用した。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。策定した診断基準案、重症度分類案、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、さらに日本免疫不全症研究会で承認を受けた。

診断基準、重症度分類、診療ガイドライン策定のために、責任遺伝子同定、FACS による迅速診断法、iPS 細胞を用いた新規遺伝的診断法の開発、次世代シーケンサーによる高速遺伝子診断法の開発、診断補助ツール策定、TREC 測定による新生児スクリーニング法および早期診断法の確立を行った。また、策定した診断基準、診療ガイドライ

ンを活用するために、患者家族や医療者への継続的情報提供および意見交換体制の構築も合わせて行った。患者データベース維持拡充も行った。また、診断基準、重症度分類をもとに、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等を策定した。

(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) 診断基準の策定

300 以上ある原発性免疫不全症候群の中で、重要かつ頻度の高い 56 疾病について診断基準を策定した。これにより、指定難病である原発性免疫不全症候群に記載されている 52 疾病のうち、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” (複合免疫不全症、液性免疫を主とする疾病、免疫調節障害、白血球機能障害、自然免疫異常、先天性補体欠損症) 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。これにより小児慢性特定疾病免疫疾患に指定されている疾病についても全て対象となった。自己炎症性疾患は、他に研究班が存在するため、本研究班では対象外とした。

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。今回の診断基準策定では、この分類の中の代表的な疾病を網羅した。

診断基準を策定した 56 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) 細網異形成症

- 3) アデノシンデアミナーゼ (ADA) 欠損症
- 4) オーメン (Omenn) 症候群
- 5) プリンヌクレオシドホスホリラーゼ欠損症
- 6) CD8 欠損症
- 7) ZAP-70 欠損症
- 8) MHC クラス I 欠損症
- 9) MHC クラス II 欠損症
- 10) Wiskott-Aldrich 症候群
- 11) 毛細血管拡張性運動失調症 (AT)
- 12) ナイミーヘン染色体不安定 (Nijmegen breakage) 症候群
- 13) ブルーム (Bloom) 症候群
- 14) ICF 症候群
- 15) PMS2 異常症
- 16) RIDDLE 症候群
- 17) シムケ (Schimke) 症候群
- 18) ネザートン症候群
- 19) 胸腺低形成 (DiGeorge 症候群, 22q11.2 欠失症候群)
- 20) 高 IgE 症候群
- 21) 肝中心静脈閉鎖症を伴う免疫不全症
- 22) 先天性角化異常症
- 23) X連鎖無ガンマグロブリン血症
- 24) 分類不能型免疫不全症
- 25) 高 IgM 症候群
- 26) IgG サブクラス欠損症
- 27) 選択的 IgA 欠損
- 28) 特異抗体産生不全症
- 29) 乳児一過性低ガンマグロブリン血症
- 30) Chédiak-Higashi 症候群
- 31) X連鎖リンパ増殖症候群
- 32) 自己免疫性リンパ増殖症候群
- 33) 重症先天性好中球減少症
- 34) 周期性好中球減少症
- 35) 白血球接着不全症候群
- 36) Shwachman-Diamond 症候群
- 37) 慢性肉芽腫症
- 38) ミエロペルオキシダーゼ欠損症
- 39) メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症
- 40) GATA2 欠損症
- 41) CSF2RA 異常症
- 42) 免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症
- 43) IRAK4 欠損症

- 44) MyD88 欠損症
- 45) 慢性皮膚粘膜カンジダ症
- 46) 家族性単純ヘルペス脳炎
- 47) 家族性重症ウイルス感染症
- 48) 疣贅状表皮発育異常症
- 49) WHIM 症候群
- 50) 孤立性先天性無脾症
- 51) トリパノソーマ感染症
- 52) 先天性補体欠損症
- 53) 遺伝性血管性浮腫 (C1 インヒビター欠損症)
- 54) 好酸球増加症
- 55) 後天的な免疫系障害による免疫不全症
- 56) 慢性移植片対宿主病

2) 重症度分類の策定

重症度分類を、以下のように策定した。重症は、治療で、補充療法（阻害薬等の代替治療薬の投与を含む）、G-CSF 療法、除鉄剤の投与、抗凝固療法、ステロイド薬の投与、免疫抑制薬の投与、抗腫瘍薬の投与、再発予防法、感染症予防療法、造血幹細胞移植、腹膜透析、血液透析のうち、1つ以上を継続的に実施する（断続的な場合も含めて概ね6か月以上）場合とした。中等症は、上記治療が継続的には必要でない場合、軽症は上記治療が不要な場合とした。

3) 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。26疾病は国際免疫学会の分類の中のそれぞれ代表的な疾病である。

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)

4) 責任遺伝子の同定

3年間の研究で、以下の疾患原因伝子を同定した。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 *P TEN*、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。

5) 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ていることが多いが、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。

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解析が孤発性の症例の診断に有用であることを示した。

7) 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。

8) 診断補助ツールの策定と Web 上の公開

臨床症状、検査所見を入力すると、考えられる原発性免疫不全症候群が可能性の高い順に掲示される診断補助ツールを策定し、Web 上に公開した。
(<http://web16.kazusa.or.jp/OAS/OAS.html>)
原発性免疫不全症候群の診断に貢献した。

9) TREC 測定による新生児スクリーニング法および早期診断法の確立

現在、欧米では重症複合型免疫不全症 (SCID) に対する新生児マススクリーニングの導入が進められている。そこで、新生児マススクリーニングの本邦での導入の可否を検討した。パイロットスタディとして 303 例の新生児の TREC を測定したところ、2 例で異常値を示した。このことから、開発した TREC 測定系により、定量的に大量検体を測定することが可能であることが示された。今後、TREC 測定による SCID の新生児マススクリーニング国内への導入に関する基礎データとなる。また、新生児スクリーニングにより、免疫不全症の早期診断が可能になると考えられる。

10) 患者家族や医療者への継続的情報提供および意見交換体制構築

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解説し、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を行う事ができた。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。診療ガイドラインは、日本免疫不全症研究会での承認後に公開する。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。また、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。

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。

11) 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

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。以上を、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。

D. 考察

指定難病である原発性免疫不全症候群の中の、疾病名が明記されている47疾病全て、及び疾病名が明記されていないそのほかの免疫不全症候群の中の代表的な疾病（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）、合計56疾病の診断基準を策定した。

策定方法は以下の通りである。各疾病の専門家が、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、本研究班で構築したデータベースPIDJ から得られた臨床データ、新規に開発したFACSによる迅速診断法、アンプリコンPCR・次世代シーケンサーによる高速かつ網羅的な遺伝子診断法、新規責任遺伝子同定などを活用して、診断基準案、重症度分類案、診療ガイドライン案を策定した。全体班会議で主任研究者および研究分担者全員による議論の上、診断基準を承認した。研究班で承認した案を、日本免疫不全症研究会等関連諸学会により認証を得た。

策定した診断基準・重症度分類および診療ガイドラインを、難病情報センターや各学会のホームページでの公開、学会講演会、一般医への印刷物の配布などで周知した。

また診断基準策定と並行して、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、確定診断ができる体制を整えた。

以上、多数の疾病について、診断基準、重症度分類、診療ガイドラインを策定した。この研究により、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。

今回策定した診断基準では、専門医による総合的な判断が必要である。一方、難病審査で使用するために、各疾病で診断基準の各項目を点数化し、総点数により診断する方式が可能であるか検討が必要である。すなわち、非典型例については専門医による診断が必須であるが、典型例を診断することが、点数化により可能にならないか検討する必要がある。また、診断手順を示すために全ての疾

病において診断フローチャートを策定することも必要であろう。さらに、策定した診断基準の検証も必要である。

重症度分類は、継続的な治療の必要性により分類した。疾病ごとの重症度分類の策定も検討が必要である。

上記の通り、原発性免疫不全症候群は稀少疾病であり疾病の種類も 300 以上と多く、さらに非典型例も多い。また専門的な医療も必要であることが多い。そのため診断や診療には専門医の関与が求められる。現在、専門医への相談窓口を on line で公開しているが、今後も専門医が関与する体制を維持拡充する事も必要である。

診療ガイドラインを 26 疾病で策定したが、未策定の疾病について策定する必要がある。また、Minds による認証、エビデンスレベルの明示、クリニカルクエスションの策定が必要である。稀少疾患でありエビデンスレベルの高い研究は少ないが、今後検討すべき課題である。

E. 結論

国際免疫学会による原発性免疫不全症候群の分類から代表的な疾病を選び、56 疾病について、診断基準、重症度分類を策定した。26 疾病で診療ガイドラインを策定した。新規診断法も確立した。原発性免疫不全症候群の適切な診断、診療が可能になり、診療レベルの向上および難病医療支援に貢献した。

F. 研究発表

論文発表、および学会発表

巻末参照。

G. 知的財産権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし