

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

原発性免疫不全症は希少でありかつ 300 種類以上あるため、適切な診断や診療が困難であり、専門医による診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの作成は、患者の診断、重症度にあった難病支援等に必要である。本研究では国内専門家の意見を集約し、診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの策定を行い、難病患者 QOL の向上と厚生労働省政策への貢献を果たす事を目的とした。遺伝子診断体制の確立、患者レジストリへの登録、患者向け勉強会の開催を行い、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 29 年度は、国際免疫学会による分類に準拠した原発性免疫不全症候群の 7 細分類から 12 疾患を選び Minds 準拠の診療ガイドライン案を策定した。12 疾患は以下の通りである。

- 1) 複合免疫不全症
X 連鎖重症複合免疫不全症
アデノシンデアミナーゼ (ADA) 欠損症
- 2) 免疫不全を伴う特徴的な症候群
ウィスコット・オルドリッチ (Wiskott-Aldrich) 症候群
Bloom 症候群
胸腺低形成 (DiGeorge 症候群, 22q11.2 欠失症候群)
高 IgE 症候群
- 3) 液性免疫不全を主とする疾患
X 連鎖無ガンマグロブリン血症
- 4) 免疫調節障害
自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS)
- 5) 原発性食細胞機能不全症および欠損症
重症先天性好中球減少症
慢性肉芽腫症
- 6) 自然免疫異常
免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症
- 7) 先天性補体欠損症

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。また、FACS を活用した新規診断法や次世代シーケンサーを用いた迅速かつ網羅的な診断法を確立し、診療ガイドラインに反映した。可能な限りシステマティックレビューを行い、CQ も推奨度を加えて策定した。また、遺伝子診断体制の確立、患者レジストリへの登録、患者向け勉強会も行った。

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院小児科学教室 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 特任教授

小林 正夫 広島大学大学院医歯薬保健学研究科小児科学 教授

中畑 龍俊 京都大学 iPS 細胞研究所創薬技術開発室 特定拠点教授

峯岸 克行 徳島大学先端酵素学研究所
プロテオゲノム研究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

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 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

原発性免疫不全症は希少でありかつ 300 種類以上あるため、適切な診断や診療が困難であり、専門医による診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの作成は、患者 QOL 向上や重症度にあった難病支援に必要である。本研究では、迅速で正確な診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの作成を行い、患者 QOL の向上と厚生労働省政策への貢献を果たす事を目的とした。

B. 研究方法

国際免疫学会による分類に準拠して原発性面癩不全症候群を 7 つに分類し、各分類から代表的な疾患を選び、平成 29 年度は計 12 疾患を対象としてガイドラインを策定した。

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。また、FACS を活用した新規診断法や次世代シーケンサーを用いた迅速かつ網羅的な診断法を確立し、診療ガイドラインに反映した。

またガイドラインを活用できるように、遺伝子診断体制の確立を行った。稀少疾患である原発性免疫不全症候群の臨床データ、患者実態、治療反応性などを把握し診療ガイドラインに反映させるために、患者レジストリへの登録を進めた。また患者向け勉強会も行い、診療ガイドラインを活用した。

(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、防衛医大倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

複合免疫不全症は T 細胞系、B 細胞系両者の機能不全による疾患の総称である。

複合免疫不全症の臨床診断基準案を、米国における重症複合免疫不全症の診断基準

(Shearer et al. J Allergy Clin Immunol. 2013)、欧州における複合免疫不全症・重症複合免疫不全症の診断基準 (<http://esid.org/Working-Parties/Registry/Diagnosis-criteria>) を参考にし、過去の論文や PIDJ レジストリのデータを活用し、X 連鎖重症複合免疫不全症、ADA 欠損症の診断の進め方、診断基準を作成した。

X-SCID、ADA 欠損症の診断は最終的には遺伝子検査によるところが大きく、複合免疫不全症・重症複合免疫不全症の臨床診断基準を満たした患者のうち、それぞれの遺伝子検査を行う患者の目安を設け、診断の進め方とした。

免疫不全症を伴う特徴的な症候群について、エビデンスレベルの高い論文やデータをもとに、システマティックレビューも行い、診断基準を策定した。平成 29 年度は、Wiskott-Aldrich 症候群、Bloom 症候群、胸腺低形成 (DiGeorge 症候群、22q11.2 欠失症候群)、高 IgE 症候群を対象とした。これらの疾患においては特徴的な症状があり、臨床症状や検査データが重要であり、それらに十分に配慮を行った上で、診断フローチャートを策定した。

液性免疫不全症を種とする疾患は中耳炎、肺炎、副鼻腔炎、下痢、敗血症などの反復性細菌感染症を契機に血清免疫グロブリン値の測定を行い、いずれかが低値であった場合に診断される。液性免疫不全症の代表的な疾患である X 連鎖無ガンマグロブリン血症を対象として、診断基準・重症度分類および診療ガイドラインを策定した。FACS を用いた BTK タンパク発現の解析による迅速診断、BTK 遺伝子診断、診断フローチャートが示され、γ グロブリン定期補充療法の施行法として至適 IgG トラフレベルや在宅治療が可能な皮下注療法についても紹介されている。

免疫調節障害は、原発性免疫不全症のうち、過剰な全身性炎症や自己免疫疾患の合併が病態の中心となる疾患群である。チェディア

ック・東症候群 (CHS) のほか、X 連鎖リンパ増殖症候群 (XLP) や自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS) が代表的疾患である。免疫調節障害は、細胞障害活性の異常に伴うリンパ球の過剰活性化、アポトーシスの障害によるリンパ球の過剰増殖、自己反応性リンパ球の除去や制御不全等により引き起こされると考えられている。本分野は、毎年新しい原因遺伝子や疾患が見出される進歩の著しい領域である。また、既知の疾患に完全に一致しない免疫調節障害も知られており、その病態や診断には常に専門的な検討が必要である。また、免疫調節障害の診断は、稀少疾患であること、専門的な検討が必要なことから必ずしも容易ではない。本年度は自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS) の診療ガイドラインの策定が行われた。必須項目として、末梢血 DN T 細胞の存在、補助項目として、FAS 誘導性アポトーシスの障害、TNFRSF6, TNFSF6, CASP10, CASP8, FADD の遺伝子変異、二次項目として血漿 sFASL の増加、血漿 IL-10 の増加などが示された。

原発性食細胞機能不全症および欠損症では、重症先天性好中球減少症、慢性肉芽腫症の診療ガイドラインを策定した。

重症先天性好中球減少症については、小児期好中球減少症の診断フローチャートを作成した。遺伝子変異の解説、重症度、G-CSF 投与、造血幹細胞移植などの治療について専門医の意見を示した。

慢性肉芽腫症では、診断法は、食細胞活性酸素産生能を評価後、最も患者の多い細胞膜蛋白 (gp91/p22phox) の有無を 7D5 モノクローナル抗体で検査する。細胞質蛋白については Western blot 法または p47-, p67-phox 抗体を用いて FACS 解析により診断する。次に各々の欠損蛋白による遺伝子解析を行い、病型の確認をする。さらに予後不良であるため造血幹細胞移植の適応となるが、その至適治療法についての検討がなされ、診療ガイドラインに示された。

自然免疫不全症として、免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症の診療ガイドラインを策定した。外胚葉形成異常の定義に合致し、NF- κ B 経路のシグナル伝達異常が証明された場合あるいは、遺伝子検査によって病的な関連遺伝子異常が確認された場合に確定診断するとした。遺伝子としては、*IKBKG* (X 連鎖劣性遺伝) と、*NFKB1A* 遺伝子 (常染色体優性遺伝) があることを示した。また、Clinical Question として、

1. ST合剤は感染に予防に使用するべきか
2. 抗真菌剤は感染予防に使用するべきか
3. ガンマグロブリンの定期投与は感染予防として必要か
4. 造血幹細胞移植はこの疾患の治療として適応となるか
5. 合併症としての炎症性腸疾患に対する抗TNF阻害療法は適応となるか

という5つを設定し、現在までの知見に即した内容を記載した。

先天性補体欠損症として、30 余りある補体タンパクのほぼ全てで欠損が報告されている。そこで診断フローチャートを作成して診断の手順を示した。また、様々な臨床症状を示すため、参考となる身体所見を記載した。また、予防接種の推奨、抗菌剤の予防内服、などについて Clinical Question を作成した。

以上の診療ガイドライン策定では、可能な限りシステマティックレビューを行い、CQ も推奨度を加えて策定した。

また、FACS を活用した新規診断法や次世代シーケンサーを用いた迅速かつ網羅的な診断法を確立し、診療ガイドラインに反映した。

また診断に必要な遺伝子診断体制を確立した。原発性免疫不全症候群の原因となる 162 遺伝子を遺伝子解析する体制を構築した。754 症例の解析を行い、総解析遺伝子数は 15, 662 遺伝子になった。本研究班による遺伝子解析体制により、紹介のあった症例の 30%で診断を確定できた。

患者レジストリへの登録を進め、1,056人が新規登録され、PIDJ レジストリが開始された平成9年からの累計で5,067例の患者が登録された。

こうした成果を周知するために、学会発表に加え、患者向け勉強会も行った。

D. 考察

原発性免疫不全症候群の6つの細分類ごとに、代表的な12疾患について専門家により診断基準、重症度分類案、診断フローチャート案および診療ガイドライン案を作成した。システムティックレビューも可能な限り行った。

この診療ガイドラインは日本免疫不全・自己炎症学会により認証を得た後に、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さらに広く周知する予定である。

原発性免疫不全症候群は希少疾患であり、エビデンスレベルの高い研究は国際的に少ない。これまでの患者登録データを活用するなどの方法で、本研究班でエビデンスを高める研究を検討したい。また、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。本研究班の専門医への相談体制を拡充するための方策の検討が必要であると考えられた。

E. 結論

原発性免疫不全症候群のうち代表的な12疾患を選び、その診断基準、重症度分類、診断フローチャート、診療ガイドラインを策定した。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。

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