

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指定難病および小児慢性特定疾患に指定されている稀少難病であり、300種類以上の疾病がある。平成30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52疾患の中から、各細分類ごとに19疾患を選びMinds準拠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、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を用い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。システマティックレビューも可能な限り行った。CQも推奨度を加えて策定した。

また、PIDJ事業を推進し、遺伝子診断体制の確立、レジストリへの患者登録を行った。患者向け勉強会も行った。患者実態調査を患者会と連携して行った。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。

予防接種対応策を策定するために、ワーキンググループを構築し、厚労省予防接種室の事務連絡作製に協力した。

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

山田 雅文 北海道大学大学院医学研究院小児科学教室 講師
 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
 高田 英俊 筑波大学医学医療系小児科学 教授
 小原 収 公益財団法人かずさ DNA 研究所ゲノム事業推進部 副所長・部長
 森尾 友宏 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 教授
 発生発達病態学分野
 小野寺雅史 国立研究開発法人国立成育医療研究センター研究所 部長
 成育遺伝研究部
 大西 秀典 岐阜大学医学部附属病院小児科 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 京都大学大学院医学研究科発達小児科学 名誉教授
 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
 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
 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 教授
 免疫アレルギー学分野
 大賀 正一 九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 教授
 堀内 孝彦 九州大学病院別府病院内科 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小児地域成育医療学講座 教授
 今井 耕輔 東京医科歯科大学大学院 准教授
 小児・周産期地域医療学講座寄付講座
 高木 正稔 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 准教授
 発生発達病態学分野
 岡田 賢 広島大学大学院医歯薬保健学研究科小児科学 講師

A. 研究目的

原発性免疫不全症候群に対する診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの策定を目的とした。原発性免疫不全症候群は指定難病および小児慢性特定疾患に指定されている稀少難病であり、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、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、もって適切な診断、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。また予防接種の禁忌になっている疾患を含むため、問診などで疑われた場合や、誤接種の場合の対応も行う。

B. 研究方法

平成30年度は指定難病である原発性免疫不全症候群7細分類52疾患の中から各細分類ごとに19疾患を選びMinds準拠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、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を用い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。システマティックレビューも可能な限り行った。

また、PIDJ事業を推進し、遺伝子診断体制の確立、レジストリへの患者登録を行った。患者向け勉強会も行った。患者実態調査を患者会と連携して行った。予防接種対応策を策定するために、ワーキンググループを構築し、厚労省予防接種室の事務連絡作製に協力した。

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。

(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

1) 診療ガイドラインの策定

300以上の疾病を含む原発性免疫不全症候群を、指定難病では国際免疫学会の分類に準拠して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細分類している。平成30年度は、7細分類ごとに19疾病を選び、診療ガイドラインを策定した(資料1)。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。

策定した19疾病とその細分類は以下の通りである。

1) 複合免疫不全症

細網異形成症

オーメン(Omenn)症候群

プリンヌクレオシドホスホリラーゼ欠損症

CD8欠損症

2) 免疫不全を伴う特徴的な症候群

毛細血管拡張性運動失調症

ナイミーヘン染色体不安定(Nijmegen breakage)症候群

ICF症候群

3) 液性免疫不全を主とする疾患

分類不能型免疫不全症

高IgM症候群

IgGサブクラス欠損症

選択的IgA欠損

4) 免疫調節障害

チェディアック・東(Chédiak-Higashi)症候群

X連鎖リンパ増殖症候群

5) 原発性食細胞機能不全症および欠損症

周期性好中球減少症

メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症

6) 自然免疫異常

IRAK4欠損症

MyD88欠損症

慢性皮膚粘膜カンジダ症

7) 先天性補体欠損症

遺伝性血管性浮腫 (C1 インヒビター欠損症)

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。

2) 遺伝子診断体制の確立

日本免疫不全・自己炎症学会及び、かずさDNA 研究所と連携し、遺伝子診断体制を確立した。すなわち原発性免疫不全症候群の原因となる 393 遺伝子を遺伝子解析する体制を構築した (資料 2)。昨年度は 162 遺伝子を解析する体制であったが、今年度は原発性免疫不全症候群原因遺伝子を全て解析できる体制となった。平成 30 年度は 503 症例 6,170 遺伝子を解析した。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約 30% で診断を確定できた。

3) PIDJ 登録の推進・患者相談体制の構築

全国から患者紹介を受け、FACS 解析、遺伝子解析を行い、本研究班により構築した原発性免疫不全症候群患者データベース Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ) に確定診断名、臨床データ、解析データを登録した。生体試料保存も行った。533 人が新規登録され、PIDJ 構築を行った平成 9 年からの累計で 5,600 例の患者が登録された。患者登録に難病プラットフォームを用いる事とし、AMED 研究班と連携して登録項目の設定等を行った。過去データの登録も進める事とした。

日本免疫不全・自己炎症学会ホームページに症例相談を開き、医師からの原発性免疫不全症候群に関する診断と治療についての相談を受ける体制を構築した。相談症例は、学会 PIDJ 委員全員が議論し、回答する事とした。多くの症例相談が寄せられた。

4) 患者向け勉強会の開催

患者向け勉強会 (医療講演、個別医療相談) を、平成 30 年 5 月 27 日、平成 30 年 11 月 4 日に、患者家族会である PID つばさの会と連携して開催した (資料 3, 資料 4)。

さらに、PID つばさの会が会員に対して行ったアンケート” 原発性免疫不全症候群 (PID) 患者様の治療及び QOL に係る実態調査” の作成に協力し、有用なアンケート結果が得られた (資料 5)。

5) 予防接種対応策の策定

原発性免疫不全症候群患者に禁忌である予防接種の実施を防ぐため、禁忌患者の実態把握、問診での疑い症例や誤接種患者への対応、原発性免疫不全症候群に対する予防接種に関する相談体制の構築が、本研究班に対して厚労省健康局健康課予防接種室から求められた。そこで、本研究班にワーキンググループを作り活動を開始した。事務連絡の作成に協力した (資料 6)。

D. 考察

原発性免疫不全症候群の 7 つの細分類ごとに、代表的な 19 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。システマ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する。

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構築した。

E. 結論

原発性免疫不全症候群のうち代表的な 19 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