

平成 30 年度  
厚生労働科学行政推進調査事業費補助金  
障害者政策総合研究事業（身体・知的分野）

分 担 研 究 報 告 書

原発性免疫不全症候群の機能制限と医学的指標の関係に関する研究

研究分担者	森尾 友宏	（東京医科歯科大学 小児科）
研究協力者	金兼 弘和	（東京医科歯科大学 小児科）
研究協力者	今井 耕輔	（東京医科歯科大学 小児科）
研究分担者	上村 鋼平	（東京大学大学院 情報学環）
研究分担者	北村 弥生	（国立障害者リハビリテーションセンター）
研究分担者	今橋久美子	（国立障害者リハビリテーションセンター）
研究代表者	飛松 好子	（国立障害者リハビリテーションセンター）
研究協力者	寺島 彰	（日本障害者リハビリテーション協会）
研究協力者	山田 英樹	（国立障害者リハビリテーションセンター）

研究要旨：原発性免疫不全症候群（以下、PID）患者の実態の把握、生活機能制限と医学的指標の関係を明らかにすることを目的として、東京医科歯科大学に入院・通院するPID患者（児）に対して、担当医を介して調査票を94部配布し、80部回収した（回収率85%、2019年1月現在）。

平成30年度には、特に、生活機能制限と医学的指標の关系到注目して結果を分析した。医師の判断により、対象者の「生活機能の制限の程度」は「通学通勤をほぼ達成している」80名中59名(73.8%)、「免疫の機能の障害により社会での日常生活活動が著しく制限されている(合理的配慮なしには働くことは困難。体調に合わせて外出することはできる。)」17名(21.3%)、「免疫の機能の障害により日常生活がほとんど不可能である(ほとんど入院である)」3名(3.8%)に分類された。また、医師が判断したPID患者の「生活機能制限の程度」と症状・「生活の困難」について選択された項目数の間に有意な関連性があることが示された。しかし、「生活機能制限の程度」の分類は、設定した医学的指標(検査値が正常範囲外であることと症状・「生活の困難」から選択された項目数の合計)と対象者の42.5%でしか対応しなかった。PID患者の「生活機能制限の程度」を判定するには、疾患特性にあわせた単一の検査基準値だけでなく、HIVの障害認定基準と同様に、症状・「生活の困難」に加えて、複数の医学的検査値を採用すること、症状と「日常生活の困難」については患者から丁寧に聞き取りをすること、例外に対する基準を設定する必要があると考えられた。

## A．背景と研究目的

HIV による免疫不全症候群について身体障害の認定基準を策定する際に、原発性免疫不全症候群（以下、PID）についても障害認定基準策定が試みられた。しかし、疾患の多様性により医学的な障害認定基準を設定することができなかった。そこで、HIV の障害認定基準策定から約 20 年を経て、医学の発展により、明らかな医学的指標による障害認定基準が PID について設定できるか否かを明らかにすることを本分担研究の目的とする。

PID 患者の生活上の困難については、就労できない重度患者への年金、住居保障、感染および感染を予防するために必要となる医療費、就労に際しての配慮を求める記事が患者団体の会報に掲載されており<sup>1),2)</sup>、患者団体と医師により PID の障害認定基準案が厚労省に提出された。

PID 患者の日常生活や社会生活の困難についての先行研究では、治療に関する経済的負担ありは約半数、高校生において進路への影響ありは約 3 割、18 歳以上の就業率は約 6 割であったことなどが報告された<sup>3)</sup>。しかし、疾患の重症度と日常生活および社会生活の困難の関係は知られていない。

## B．研究方法

PID の診断を得ている患者（児）を対象とした質問紙法による調査を、東京医科歯科大学において担当医師を介して実施した。調査期間は平成 30 年 10 月から 12 月であった。同大学病院に入院・通院する PID 患者に調査票を配布し、患者または保護者が記入した後で研究協力者あてに郵送を依頼した。調査依頼の際に、成人患者と患者団体による障害認定基準案に該当しそうな患者は漏らさないように留意した。成

人患者を優先したのは、患者団体からの指摘が強い「不就労」について実態を明らかにするためであった。配布数 94 部、回収数 80 部（回収率 85%）であった。

調査項目は、「生活機能制限の程度」、医学的指標、社会生活とした。「生活機能制限の程度」は内部障害に共通して示されている「障害の程度」<sup>4)</sup>を参考にし、医師のみに対して調査した（医師用調査問 3、以下医 3 と省略）。

医学的指標は、患者団体と協力する医師が提案した PID の障害認定基準案を基にして、検査値、症状、医学的理由による生活の困難（以下、「生活の困難」）から構成した。検査値は 17 項目について測定値あるいは異常の有無を医師のみに調査した（医 1 ～ ）。検査値のうち、CD4 陽性 T 細胞・好中球・NK 細胞、単球あるいは樹状細胞・血小板数・治療前の IgG 値、IgG サブクラス値 あるいは IgA 値・先天性補体成分については基準値を示し、正常か異常かの判断を求めた。基準値は患者団体案を使用した（表 1-1 右列）指定難病研究班で作成中の診療ガイドラインと整合性がとられていた。

HIV 障害認定基準では CD4 だけについて基準値が示されたが、PID 認定基準案は複数の免疫不全状態の総称であるため、6 種類の基準値（表 1-1 右列（ア）～（カ））が示された。一方、HIV 認定基準では、CD4 基準値に該当しない場合は、a～d までの一つを基準値とすると設定されていたが、PID 認定基準案には相当する項目の設定はなかった。

PID 認定基準案の 1 級と 2 級に HIV 障害認定基準にはある症状を示す項目は 1 つ（表 1-1 右列 a）しかなかったため、HIV の生活機能制限を示す障害認定基準の 7 項目（表 3-1 ～ 、 ）をそのまま採用したほか、PID 障害認定基準案の a に相当する 1 項目（表 3-1 ）を

修正し、PID 障害認定基準案（3 級、4 級）で追加された咳についての 1 項目を採用した（表 3-1）。担当医師が患者の日常的な症状を十分に把握できていないこともあると推測し、症状は医師だけでなく患者にも調査した。

PID 障害認定基準案（1 級、2 級）に HIV 障害認定基準にはある「生活の困難」を示す項目はひとつもなかったため、先行研究<sup>3)</sup>と患者団体<sup>1),2)</sup>からの情報により、HIV の障害認定基準に新たに 7 項目（医 - 、患 - ）を追加した。

障害認定基準には直接に関係しないが、患者用調査項目には社会生活の制限に関する設問を含めた。患者用調査問 4 では難病および障害に関するサービスの利用状況を質問し、問 6 では WHO-DAS から他の設問と重複しない 8 項目を採用した。WHO-DAS の結果は、先行研究の結果と比較して PID の社会的な制約を示すことが期待される。「幼稚園・保育園・学校」（患 5）と「就労」（患 3）については、先行研究<sup>4)</sup>の調査項目を参考にした。

入力データは統計解析ソフト SAS (SAS Institute)により解析した。

#### (倫理面への配慮)

担当する研究分担者および研究協力者の所属機関（東京医科歯科大学、国立障害者リハビリテーションセンター）において研究倫理審査委員会の承諾を得た。

### C. 研究結果

#### (1) 対象者の属性など

##### 年齢・診断時年齢

調査対象集団 80 名（男 50 名、女 30 名）の年齢分布は 2~61 歳（2~19 歳が 31 名、20~39 歳が 32 名、40~61 歳が 17 名）であった。

PID の診断時年齢は 0~19 歳が 55 名、20~39 歳が 12 名、40 歳以上が 8 名であった。

#### 診断名・予防的治療・回復不能な合併症・通院頻度

80 名の疾患群および診断名を表 1-2 に示した。調査票に例示した 7 疾患群のうち 6 疾患群、52 疾患中 14 疾患と「その他」として 2 疾患が回答された。多かったのは「液性免疫不全を主とする疾患」41 名のうち分類不能型免疫不全症 23 名、「免疫不全を伴う特徴的な症候群」17 名のうち高 IgE 症候群 14 名であった。12 名は移植を受けたと回答した。

最重度例 1 例を除いた全例が、免疫グロブリン製剤の補充（52 名）、感染予防や G-CSF 等の投与（48 名）、免疫抑制剤や生物学的製剤の投与（55 名）の 3 つのどれかの治療を受けていた。

医師による「回復不能な合併症」の回答は、あり 27 名で、内訳は、自己免疫疾患 5 名（6.3%）、感染症 3 名（3.8%）、がん 3 名（3.8%）、その他 13 名（16.3%）であった。一方、患者による「回復不能な合併症」の回答は、あり 16 名で、内訳は、自己免疫疾患 5 名（6.3%）、感染症 4 名（5.0%）、がん 3 名（3.8%）、その他 6 名（7.5%）であった。その他に挙げられた疾患名を下に挙げたが、医師と患者で回答が一致したのは角膜混濁の一例のみであった。（ ）の中には回答数を記載した。

#### < 医師の回答例 >

難治性下痢症、蛋白漏出性胃腸症

左角膜混濁、両側慢性中耳炎（難聴）

気管支拡張症(2)、中葉症候群、びまん性細気管支炎、多発肺嚢胞

関節リウマチ、乾癬、VC(2)

高血圧、慢性腎臓病、B 型肝炎

側彎症(2)

精神遅滞、てんかん、知的障害、うつ、適応障害

脳梗塞後遺症、高次脳機能障害

1型糖尿病(2)

<患者の回答例>

左耳が聴こえない、慢性副鼻腔炎、角膜の感染(将来的に、角膜移植が必要)

肺高血圧症、心不全、肺膿胞、気管支拡張症

ATCH 単独欠損

通院頻度は「1か月に1度」39名が最も多く、「1週間に1度」2名から「3か月に1度」6名が回答された。定期通院がない者も1名あった(表1-3)

## 社会生活

対象者の難病または障害に関するサービス利用状況では(表1-4)、全員が小児慢性特定疾患または指定難病疾患の医療費助成を受給していた。年金法による障害年金受給者7名(診断時年齢は平均23.8歳、幅1歳~34歳)であった。

しかし、指定難病疾患の雇用制度4種類の利用は1件、総合支援法のサービス利用は6件、支援区分を持つ者1名、障害者手帳所持者11名(肢体不自由1級3名、肢体不自由5級1名、呼吸機能3級2名、療育4名、精神2級1名)であった。

WHO-DASへの回答結果を表1-5に示した。社会生活での影響が大きかった順に、「家族の介助負担」28名、「感情的影響」14名、「地域活動の制限」10名、「家族での活動の制限」10名であった。

(2) 医師が判断した「生活機能制限の程度」

(医3)

分布状況

身体障害者福祉法による身体障害は「日常生活能力の制限」と規定されている<sup>5)</sup>。表2-1に、担当医師に患者の「生活機能制限の程度」を5段階(6項目)から選択するように依頼した結果を示した。

調査対象集団80名は、最重度「免疫の機能の障害により日常生活がほとんど不可能である(ほとんど入院である)」3名(3.8%)、第4段階「免疫の機能の障害により社会での日常生活活動が著しく制限されている(合理的配慮なしには働くことは困難。体調に合わせて外出することはできる。)」17名(21.3%)、第5段階「通学通勤をほぼ達成している」59名(73.8%)に分類され、第2段階と第3段階は該当者がなかった。第1段階に分類された3名は、障害者手帳を持っていなかった。

「生活機能制限の程度」と就労・結婚

成人対象者49名について、就労状況を表2-2に示した。重症者ほど常勤率は低かった(第1段階0%、第4段階27.3%、第5段階38.7%)。

対象者の婚姻状況を表2-3に示した。「生活機能制限の程度」に関わらず約半数が既婚で、既婚者の最低年齢は26才であった。

「生活機能制限の程度」と入院日数・治療日数

1年間の入院日数は、年によって変わると予想されたため、過去5年間の最小値と最大値を聞き、その平均値と中央値を表2-4に示した。設問では、「治療日数には入院日数を除く」と記載したが、治療日数だけを記入した回答はなく、同じ数値の記入が多く、0が記入された場合もあり、「治療日数」については正しく聞けなかった。また、0が記入された場合には最低入院日数が得られなかった。

第1段階の重症患者では、重症感染症と例示した一般的な感染症との入院日数平均値は同一であったが、第4・第5段階では一般的な感染症の名称を例示した場合の治療日数は長く回答された。

「生活機能制限の程度」が重度なほど入院日数の中央値は長くなった。すなわち、第1段階は62.5日、第4段階は13.4日、第5段階は7.5日であった。しかし、平均値では「生活機能制限の程度」がより重度の第4段階では第5段階よりも短くなり、第5段階の患者も長期入院をする場合があることを示した。

### (3) 症状・「生活の困難」と「生活機能制限」の程度

#### 医師による回答(医2)

HIVの身体障害認定基準では、基本的な検査値(CD4陽性Tリンパ球数)のほかに、一定期間継続する医学的検査値4項目(白血球数、Hb量、血小板数、ヒト免疫不全ウイルスRNA量)、症状6項目(安静、体重減少、発熱、下痢、嘔吐、感染症)と「生活の困難」2項目(生鮮食料品の摂取禁止、軽作業を超える作業の回避)の合計12項目うちの該当する項目数で等級が設定されている。例えば、1級で6項目、2級で3項目、3級で3項目、4級で1項目であった。1・2級と3/4級ではCD4の基準値が異なった。また、例外事例に対する基準も設定された。

HIVと同じ症状6項目と「生活の困難」2項目に対する医師による回答を、「生活機能制限の程度」の段階別に表3-1に示した。最も多く選択されたのは「頻回に繰り返す感染症の既往がある」34名(うち第5段階24名)で、他の7項目の選択数は5以下であった。新規に追加した「咳」は選択されなかった。第1段階(最

重度)で8項目中6項目選択者は3名中1名、第4段階で1項目選択者は17名中13名であった。

新たに設定した「生活の困難」6項目に対する医師による回答で多かったのは、「カビ全般に警戒しなければならないため、周囲の環境に厳重に注意しなければならない」18名(うち第5段階13名)、「公共のプールは入れない」17名(うち第5段階10名)、「温泉施設等には入れない」17名(うち第5段階10名)で、他の7項目の選択数は5以下であった。

「生活機能制限の程度」が第1段階でも、選択された項目数は、HIVの基準にある6以上にならず、第4段階と第5段階の項目選択数の差も顕著でなかった(表3-2)。

症状と「生活の困難」の項目選択数の合計は、「生活機能制限の程度」が第1段階の回答者1~11、第4段階0(17.7%)~6、第5段階0(37.3%)~4と幅があった(表3-5)。

「その他」を選択し内容を記載した7名中、症状・「生活の困難」に相当すると判断されたのは、股関節異常(歩行の困難)3名、感染症による食事1名、感染症による投薬1名であった。

#### 患者による回答と医師による回答の差

表3-3に症状9項目と「生活の困難」6項目に対する患者と医師の回答数を示した。症状9項目中8項目で患者の回答数が医師の回答数を上回った。「生活の困難」では、患者の回答数が医師の回答数を上回ったのは2項目であった(表3-3)。「咳」7名、「公共交通機関を利用できない」6名、「嘔吐」1名は患者のみから回答された。

その他を選択し内容を記載した24名の中には「土にさわらない」5名、「紫外線に注意す

る」3名などがあつた(表3-4)。

「生活機能制限の程度」と症状・「生活の困難」数の関係

「生活機能制限の程度」の分類は、基本となる検査値が正常範囲外であることと症状・「生活の困難」からの項目選択数の合計を基準としたのでは分別できなかった(表3-5, 表3-6)。すなわち、PIDの障害認定基準案による検査値・症状・「生活の困難」の組み合わせが「生活機能制限の程度」による分類と合致したのは80名中43名(42.5%) (第1段階0%、第4段階7.5%、第5段階58.1%)であつた(表3-6の太字)。

しかし、「生活機能制限の程度」が大きくなるほど症状(医2 - )および症状・「生活の困難」(医2 - )から選択される項目数が多くなるかのトレンドを評価したカイ二乗検定の結果、いずれの場合も $p < 0.0001$ となり統計的に高度に有意な差が検出された(表3-5, 表3-7)。

#### (4) 「生活機能制限の程度」と合併症

「生活機能制限の程度」はPIDそのものだけでなく、合併症(感染症、がん、自己免疫疾患等)があると重症になると推測される。そこで、「生活機能制限の程度」と合併症ありの関連性を解析した。合併症のうち感染症は一過性である点で、がん、自己免疫疾患と異なると考え、合併症ありの割合、合併症ありのうち感染症によるものの割合を分けて分析した。

「生活機能制限の程度」と合併症(患者の回答)

「生活機能制限の程度」が大きくなるほど、患1の合併症ありの割合が多くなるか、患1

の感染症ありの割合が多くなるかのトレンドを評価したカイ二乗検定の結果、 $p = 0.019$  (不明またはNAの症例は除く)、 $p < 0.0001$  (不明またはNAの症例は除く)となり統計的に有意あるいは高度に有意な差が検出された(表4-1, 表4-2)。

「生活機能制限の程度」と合併症(医師の回答)

「生活機能制限の程度」が大きくなるほど、医1の合併症ありの割合が多くなるかのトレンドを評価したカイ二乗検定の結果は、 $p = 0.0006$  となり統計的に高度に有意な差が検出された(表4-3)。

しかし、「生活機能制限の程度」が大きくなるほど、医1の感染症ありの割合が多くなるかのトレンドを評価したカイ二乗検定の結果では、 $p = 0.4338$  となり統計的に有意な差は検出されず、またその傾向も認められなかった(表4-4)。

## D. 考察

### (1) 「生活機能制限の程度」の分類

PID患者の「生活機能制限の程度」の分類は、HIVの障害認定基準に基づいて設定した医学的指標(検査値が正常範囲外であることと症状・「生活の困難」に関する選択項目数の合計)による判定と約4割しか一致しなかった。特に、最重度の第1段階を判定できず、健常と判断された第5段階の41.9%が第4段階と判定されたことは、今後の検討課題である。

しかし、PID患者について医師が判断した「生活機能制限の程度」と症状・「生活の困難」について選択された項目数の間に有意な差があることは示され、PIDの障害認定基準案の方向性は支持されたと考える。

これらから、PID患者の「生活機能制限の程度」を判定するには、疾患特性にあわせた単一の検査基準値だけでなく、HIVの障害認定基準と同様に、症状・「生活の困難」に加えて、複数の医学的検査値（表1-1左列のa~dに相当する項目）を採用すること、および、例外に対する別の基準を設定する必要があると考えられる。

## （2）「生活機能制限の程度」の分布

「生活機能制限の程度」と感染症状に関する症状の医師による項目選択数と高度な有意差を示した。このことは、症状に関する項目の表現は、医師が使用する際に感染症の程度を表す指標として有効であることを示すと考える。

本調査の対象者では、「生活機能制限の程度」が最重度の患者が3.8%、第4段階の患者が21.3%であり、治療を受けても感染症に限らずさまざまな合併症のコントロールに難渋し、日常生活に制限を受けていた。

本調査の対象者数は少なく、障害認定されそうな患者を漏れないように調査依頼をしたため、全国のPID患者の重症度の分布、年齢分布を反映していない。しかし、PID患者のうち障害認定されるのは多くても25%程度であることを示唆すると考える。PIDのように診断の専門性が高いために大学病院を介した調査をせざるを得ない場合には、重症例が多くなると推測されるためである。

本調査の結果からは、全国のPID患者数を4000人とすると、最大に見積もっても最重度は150人、第4段階は850人と推測された。患者数を4000人と推測したのは、人口10万人に対して2.3人と推計されてから<sup>6)</sup>約10年が経過し、疾患の認知度が上がっていると推測されるからである。

一方、調査対象者の73.8%はPIDの診断後は免疫グロブリン補充療法や抗菌薬の予防内服によって通勤・通学を果たしていたが、「生活機能制限の程度」がより重度な第4段階の対象者よりも入院日数平均・治療日数平均・治療日数中央値は長かった。これは、外出頻度が多く感染機会が多いこと、長期入院・長期治療を経験した患者がいたことによると推測される。また、症状・「生活の困難」の選択項目数は第5段階と判定された対象者の4割は第4段階の対象者と同じで、日常生活における配慮の必要性が示唆された。

## （3）医師と患者の回答の差

ただし、「生活の困難」の項目選択数は、患者が医師よりも多かったことから、医師は患者の日常的な感染症の罹患・症状およびPIDと直接に関係する生活の困難について、留意して聞き取る必要があると考える。本調査でも、PIDのための通院頻度で最も多いのは1か月に1回であったことから、患者の日常生活および日常的な感染について、担当医師は十分に情報を得ていない可能性があるためである。

また、医師は合併症の内訳に「その他」を多く選択し、「その他」の記載内容は、医師と患者でほとんど一致せず、何を合併症と認識するかに差があった。ただし、例示した合併症（がん、自己免疫性疾患、感染症）の回答数には医師と患者の差はほとんどなく全国調査の結果（がん2.5%、自己免疫疾患8.5%）とも近い値であった<sup>6)</sup>。

## （4）対象者・対象疾患の偏り

PIDの実態を知り、安定した障害認定基準を考案するには、PID患者に関するデータを追加することが望まれる。すなわち、疾患の程度、

年齢、診断などの分布が実態を反映することが望まれる。

第一に、本調査では、医師が判断した「生活機能制限の程度」の第2段階・第3段階の対象者を欠いた。

第二に、未成年患者の比率は本調査(38.8%)では全国調査(70.6%)<sup>6)</sup>に比べて有意に低かった。障害があると認定される患者数を推計するには、重症度だけでなくPID患者の全国平均と年齢の偏りが多くない疫学調査が望ましい。

認定基準を作成するために、患者数の少ない疾患について何例の検証が必要かは今後の課題である。国際免疫学会連合の定義によるとPIDには約400の疾患が含まれる。しかし、全国調査<sup>6)</sup>では31疾患の患者数が84%を占め、患者数が1%以上を占めたのは14疾患であった。本調査の対象疾患数は16で全国調査での患者数上位5疾患のうち4疾患を含んだ。これらのことから、本調査の対象疾患数は少ないものの患者数の多い疾患は漏らしていないと推測される。

#### E. 結論

PID患者について医師が判断した「生活機能制限の程度」と症状・「生活の困難」について選択された項目数の間に有意な差があることが示された。しかし、「生活機能制限の程度」

の分類は、設定した医学的指標(検査値が正常範囲外であることと症状・「生活の困難」項目数の合計)との対応は42.5%であった。PID患者の「生活機能制限の程度」を判定するには、疾患特性にあわせた単一の検査基準値だけでなく、HIVの障害認定基準と同様に、症状・「生活の困難」に加えて、複数の医学的検査値を採用すること、症状と「日常生活の困難」については患者から丁寧に聞き取りをすること、例外に対する基準を設定する必要があると考えられた。

#### F. 引用文献

1. PID つばさの会会報. 10号, 2011.
2. PID つばさの会会報. 5号, 2009.
3. 欧州製薬団体連合会(EFPIA Japan) バイオロジクス委員会血液製剤部会. PID患者の受診環境並びにQOLの実態調査. 2019.
4. 厚生労働省. 身体障害者障害程度等級表(身体障害者福祉法施行規則別表第5号).
5. 厚生労働省. 身体障害認定基準. 平成15年.
6. Ishimura, M. et. Al. Nationwide survey of patients with primary immunodeficiency diseases in Japan. J. Clin. Immunol. 31:968-976, 2011.