

# 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。令和元年度は、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21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。システム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成に協力した。

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  
発生発達病態学分野 教授  
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  
成育遺伝研究部 部長  
大西 秀典 岐阜大学医学部附属病院新生児集中治療部 准教授  
村松 秀城 名古屋大学医学部附属病院小児科 助教  
和田 泰三 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  
岡田 賢 広島大学大学院医系科学研究科小児科学 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  
免疫アレルギー学分野 教授  
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  
西小森隆太 久留米大学医学部医学科小児科学講座 准教授  
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  
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医歯学総合研究科  
発生発達病態学分野 准教授

## 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

令和元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21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。システム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成に協力した。

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。令和元年度は、7細分類ごとに21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、可能な限りシステム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21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
  - ZAP-70 欠損症
  - MHC クラス I 欠損症
  - MHC クラス II 欠損症
  - 1 から 9 までに掲げるもののほかの、複合免疫不全症
- 2) 免疫不全を伴う特徴的な症候群
  - PMS2 異常症
  - RIDDLE 症候群
  - シムケ (Schimke) 症候群
  - ネザートン (Netherton) 症候群
  - 肝中心静脈閉鎖症を伴う免疫不全症
  - 先天性角化異常症
- 3) 液性免疫不全を主とする疾患
  - 特異抗体産生不全症
  - 乳児一過性低ガンマグロブリン血症
  - 23 から 29 までに掲げるもののほかの、液性免疫不全を主とする疾患
- 4) 免疫調節障害
  - 32 及び 33 に掲げるもののほかの、免疫調節障害
- 5) 原発性食細胞機能不全症および欠損症
  - 白血球接着不全症
  - シュワッハマン・ダイヤモンド (Shwachman-Diamond) 症候群
  - ミエロペルオキシダーゼ欠損症
  - 38 から 42 に掲げるもののほかの、白

血球機能異常

35 及び 36 に掲げるもののほかの、慢性の経過をたどる好中球減少症

6) 自然免疫異常

44 から 47 に掲げるもののほかの、自然免疫異常

7) 先天性補体欠損症

49 及び 50 に掲げるもののほかの、先天性補体欠損症

また、新たな診断法の確立に活用を目指して、プロテオミクス解析による原発性免疫不全症候群の新生児スクリーニング法、iPS 細胞からのNK細胞分化法などの開発を行った。

## 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426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393遺伝子を解析する体制であったが、新規に見出された原因遺伝子も含め、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。この遺伝子は、国際免疫学会が原発性免疫不全症候群の原因遺伝子として2019年に公開した分類(IUIS分類)(資料3、<https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/wp-iuis/app/uploads/2019/12/20113228/IUIS-IEI-list-for-web-site-December-2019-003.xlsx>)に掲載されている遺伝子である。

また、原発性免疫不全症候群原因遺伝子の解析は保険診療で可能となったが、一般医が検査依頼を出しやすいように病型に応じたパネルを作製した。総数で202遺伝子の23パネルで、1パネルは最大で20遺伝子までとした(資料4)。これらの遺伝子は、IUIS分類の中で国内発症が多く、検査室での遺伝子解析の妥当性があり、当研究班が保険診療による遺伝子検査が必要であると判断した遺伝子である。

さらに、遺伝子検査の結果の解釈について一般医が判断出来るようにコメントを記載

した。令和元年度はかずさDNA研究所内のかずさ遺伝子検査室の行った遺伝子解析結果の解釈について455件にコメントを作成した。令和元年3月の事業開始からでは合計510件となった。

## 3) PIDJ登録の推進・症例相談体制の構築

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。日本全国から176症例の症例相談を受け回答した。令和元年3月の事業開始からでは合計197件となった。また、どの遺伝子解析パネルを選ぶべきかについての相談もあり、遺伝子検査に当たり支援した。

以上のように、一般医からの相談に専門医が対応する体制の構築ができた。

## 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、令和元年5月26日、令和元年11月30日に、患者家族会であるPIDつばさの会と連携し開催した(資料5、資料6)。

## 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、問診票の改訂、事務連絡の策定に協力した（資料7）。

さらに、全国の病院（内科 1,170、小児科 464、皮膚科 489、リウマチ科 258、血液内科 125の全2,506科）にアンケート調査を行い、原発性免疫不全症候群患者における予防接種副反応の実態調査を開始した（資料8）。また、改訂された問診票で見出された疑い症例や、誤接種患者への対応などへの診療支援体制、本症候群に対する予防接種の相談体制を構築した。

#### 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 21 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。

遺伝子診断体制を確立し、PIDJ データベースへの患者登録を構築した。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。

さらに、予防接種対応策の策定も行った。原発性免疫不全症候群患者への予防接種の実態調査を開始した。本研究班内にワーキンググループを作り、相談体制の構築を行った。

#### E. 結論

原発性免疫不全症候群のうち代表的な 21 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