

「原発性免疫不全 (PID) 患者の管理における感染予防の実践と 予防接種副反応に関する全国調査」

研究分担者 高田 英俊 筑波大学医学医療系小児科
研究協力者 城戸 崇裕 筑波大学附属病院小児科

研究要旨

PID 患者の感染管理や予防接種副反応の現状を明らかにし、管理についての提言を行うことを目的として全国調査を行い、これまでに得られたデータを解析した。令和2年2月現在、一次調査が終了し、報告されたPID患者数は1,306名、推計される全国のPID患者数は2,743.3名であった。人口10万人対有病率は2.16(95%信頼区間:1.81-2.52)で、地域による差が見られた(幅:東北1.3-九州沖縄3.6)。疾患内訳は、小児科では抗体産生不全が30%で最多であった。小児科以外では自己炎症性疾患と補体欠損で約3/4を占めていた。予防接種副反応例は、55例/29診療科の報告があった。二次調査にて詳細情報を加えた上で検討したい。

A. 研究目的

PID 患者全般に関し、感染管理の実態について国内のまとまった報告が無い。特に、PID 患者への予防接種による重篤な有害事象が散見され、複数の生ワクチンの定期接種化を鑑みても、早急に対応策を検討する必要がある。PID 患者の感染管理の現状を明らかにし、管理についての提言を行うことを目的とし、全国調査を実施する。

B. 研究方法

先行研究を参考に、PID患者が多い5診療科(小児科、内科、血液内科、リウマチ科、皮膚科)を対象とした。全国の病院診療科より約20%を層別化無作為抽出し、書面で調査票を郵送した。一次調査の項目は以下の通り。

調査A; 2018年中に、自施設にて診療した記録のある患者のうち、「主科として方針決定を行っている」患者について、疾患群と患者数

調査B; これまでに自施設で経験された、PID患者に対する予防接種副反応の経験数

統計学的な処理は厚生労働省「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル」に準じた。

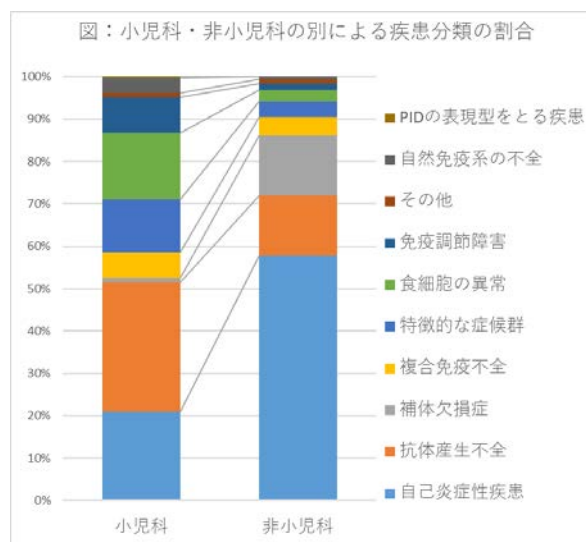
(倫理面への配慮)

厚生労働省「臨床研究のための倫理指針ガイドダンス」に準拠し、匿名化による個人情報の保

護を行った。

C. 研究結果

令和2年2月現在、一次調査が終了している。全国の前記5診療科(12,517科)より2,491科(19.9%)を抽出して一次調査を行い709科(28.5%)より返送を得た。報告患者数は1,306名、推計される全国のPID患者数は2,743.3名で、診療科別では小児科が最多(52.6%)であ



った。人口10万人対有病率は2.16(95%信頼区間:1.81-2.52)で、地域による差があった(幅:

東北 1.3-九州沖縄 3.6)。

疾患内訳は小児科では抗体産生不全が 30%で最多だが、ばらつきが大きい。一方、非小児科では自己炎症性疾患と補体欠損で約 3/4 を占め、その他の疾患は少数という偏りがあった(図)。

またB項目については、55例/29診療科の報告があった。

D. 考察

一次調査の結果、PIDの総患者数は過去の国内報告(2.3/10万人)と同等に推計された。この数字は、他の先進国と比べても大差がない。全体の返送率が30%弱だが、PID診療において主要な科(大学病院の小児科など)からの返送率は高く、全国調査として十分な悉皆性を担保できていると推察する。既報よりも非小児科の患者割合が増加しているが、成人診療科へのトランジションが機能しているのかどうか、二次調査にて年齢等の詳細情報も加えた上で検討したい。

報告された1,306名の患者について二次調査を実施中である。患者の病歴情報に加え、原疾患への加療内容、特に感染予防策についての詳細を聴取しており、今後のPIDの診療指針を検討するにあたって有益な情報が得られると考える。特にB項目で予防接種については副反応の詳細を聴取している。生ワクチン(ロタ、水痘)の定期接種化が進められる現状で、PID患者を適切に守るための対策が急がれる。

E. 結論

PID患者の感染予防に関わる全国調査を実施中であり、一次調査の結果について報告した。十分な患者数の報告を受けており、二次調査を進めて、分析に進みたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

① Kido, T., Iwagami, M., Yasunaga, H., Abe, T., Enomoto, Y., Matsui, H., Fushimi, K., Takada, H., & Tamiya, N. (2020). Outcomes of paediatric out-of-hospital cardiac arrest according to hospital characteristic defined by the annual number of paediatric patients with invasive mechanical ventilation: A nationwide study in Japan. *Resuscitation*, 148, 49-56. Advance online publication.

② Saeki, S., Enokizono, T., Imagawa, K., Fukushima, H., Kajikawa, D., Sakai, A., Tanaka, M., Ohto, T., Suzuki, H., Uehara, T., Takenouchi, T., Kenjiro, K., & Takada, H. (2019). A case of autism spectrum disorder with cleft lip and palate carrying a mutation in exon 8 of APTS2. *Clinical case reports*, 7(11), 2059-2063.

③ Nakashima, Y., Sakai, Y., Mizuno, Y., Furuno, K., Hirono, K., Takatsuki, S., Suzuki, H., Onouchi, Y., Kobayashi, T., Tanabe, K., Hamase, K., Miyamoto, T., Aoyagi, R., Arita, M., Yamamura, K., Tanaka, T., Nishio, H., Takada, H., Ohga, S., & Hara, T. (2019). Lipidomics links oxidized phosphatidylcholines and coronary arteritis in Kawasaki disease. *Cardiovascular research*, cvz305. Advance online publication.

④ Hitaka, D., Morisaki, N., Miyazono, Y., Piedvache, A., Nagafuji, M., Takeuchi, S., Kajikawa, D., Kanai, Y., Saito, M., & Takada, H. (2019). Neonatal outcomes of very low birthweight infants born to mothers with hyperglycaemia in pregnancy: a retrospective cohort study in Japan. *BMJ paediatrics open*, 3(1), e000491.

⑤ Kurata, H., Ochiai, M., Inoue, H., Kusuda, T., Fujiyoshi, J., Ichiyama, M., Wakata, Y., & Takada, H. (2019). Inflammation in the neonatal period and intrauterine growth restriction aggravate bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics and neonatology*, 60(5), 496-503.

⑥ Ueno, Y., Enokizono, T., Fukushima, H., Ohto, T., Imagawa, K., Tanaka, M., Sakai, A., Suzuki, H., Uehara, T., Takenouchi, T., Kosaki, K., & Takada, H. (2019). A novel missense PTEN mutation identified in a patient with macrocephaly and developmental delay. *Human genome variation*, 6, 25.

⑦ Kato, W., Nishio, M., To, Y., Togashi, H., Mak, T. W., Takada, H., Ohga, S., Maehama, T., & Suzuki, A. (2019). MOBI regulates thymocyte egress and T-cell survival in mice in a YAP1-independent manner. *Genes to cells : devoted to molecular & cellular mechanisms*, 24(7), 485-495.

⑧ Hosaka, S., Kobayashi, C., Saito, H.,

- Imai-Saito, A., Suzuki, R., Iwabuchi, A., Kato, Y., Jimbo, T., Watanabe, N., Onodera, M., Imadome, K. I., Masumoto, K., Nanmoku, T., Fukushima, T., Kosaki, K., Sumazaki, R., & Takada, H. (2019). Establishment of immunity against Epstein-Barr virus infection in a patient with CHARGE/complete DiGeorge syndrome after peripheral blood lymphocyte transfusion. *Pediatric transplantation*, 23(4), e13424.
- ⑨ Tanita, K., Hoshino, A., Imadome, K. I., Kamiya, T., Inoue, K., Okano, T., Yeh, T. W., Yanagimachi, M., Shiraishi, A., Ishimura, M., Schober, T., Rohlf, M., Takagi, M., Imai, K., Takada, H., Ohga, S., Klein, C., Morio, T., & Kanegane, H. (2019). Epstein-Barr Virus-Associated $\gamma\delta$ T-Cell Lymphoproliferative Disorder Associated With Hypomorphic IL2RG Mutation. *Frontiers in pediatrics*, 7, 15.
- ⑩ Nakashima, Y., Nanishi, E., Yamamura, K., Uike, K., Terashi, E., Hirata, Y., Nagata, H., Morihana, E., Tanaka, T., Honjo, S., Takada, H., & Ohga, S. (2019). Procalcitonin levels predicting the infliximab response of immunoglobulin resistant Kawasaki disease. *Cytokine*, 114, 26-31.
- ⑪ Iida, Y., Wakiguchi, H., Okazaki, F., Nakamura, T., Yasudo, H., Kubo, M., Sugahara, K., Yamashita, H., Suehiro, Y., Okayama, N., Hashimoto, K., Iwamoto, N., Kawakami, A., Aoki, Y., Takada, H., Ohga, S., & Hasegawa, S. (2019). Early canakinumab therapy for the sensorineural deafness in a family with Muckle-Wells syndrome due to a novel mutation of NLRP3 gene. *Clinical rheumatology*, 38(3), 943-948.
- ⑫ Okano, T., Imai, K., ..., Takada H., ---, Morio, T. (2019). Hematopoietic stem cell transplantation for progressive combined immunodeficiency and lymphoproliferation in patients with activated phosphatidylinositol-3-OH kinase δ syndrome type 1. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 143(1), 266-275.
2. 学会発表
- ① Nihira H, Izawa K, Yasumi T, Ito M, Iwaki-Egawa S, Sasahara Y, Kanegane H, Yasu T, Kubota T, Takei S, Keino D, Nanishi E, Takada H, Oga S, Kajikawa S, Nakano N, Ohara O, Heike T, Takita J, Nishikomori R. Multi-omics analysis of ADA2 deficiency in Japanese cohort. ISSAID 10th International Congress 2019, March, 31 - April 3, Genoa
- ② 高田英俊：緊急対応を要する原発性免疫不全症 診断への最短コースと初期対応 第122回日本小児科学会学術集会 2019年4月19日 金沢
- ③ 高田英俊：小児と成人の免疫不全症 第10回中四国免疫不全症研究会 2019年7月13日 岡山

G. 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