

# I 総合研究報告



## 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希少難病であり、かつ 300 種類以上の疾患があるため、適切な診断および診療が困難である。本研究では、疾患ごとの診断基準・重症度分類および診療ガイドラインを策定する事を目的とした。

国際免疫学会による原発性免疫不全症候群の分類から、分類ごとに代表的な疾患を選び、7 細分類 52 疾患の診断基準、重症度分類、診療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。診断フローチャートも策定した。CQ も推奨度を加えて策定した。策定した診断基準・重症度分類および診療ガイドラインは、難病情報センター、小児慢性特定疾患情報センターで公開した。また、指定難病の認定基準、臨床調査個人票、小児慢性特定疾患の医療意見書の策定に活用した。

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、問診票の改訂、厚労省予防接種室の事務連絡作製に協力した。予防接種禁忌患者の実態把握のための全国アンケート調査も行った。

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、難病診断及び診療レベルの向上、患者 QOL 向上、難病支援体制の構築に貢献した。

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		
有賀 正	北海道大学大学院医学研究院小児科学教室	教授
山田 雅文	北海道大学大学院医学研究院小児科学教室	准教授
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	国立成育医療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	講師
谷内江昭宏	金沢大学医薬保健研究域医学系小児科	教授
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
小林 正夫	広島大学大学院医系科学研究科小児科学	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種類以上の疾患がある。

本研究では、疾患ごとの診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの策定、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、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。また原発性免疫不全症候群には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を行う体制の構築も行う。

以上により、原発性免疫不全症候群の診療体制の確立・患者 QOL 改善を行い、難病医療水準の向上および厚生労働政策への貢献を達成することを目的とした。

## B. 研究方法

国際免疫学会 (International Union of Immunological Societies, IUIS) の原発性免疫不全症候群専門委員会は 300 以上の疾患を原発性免疫不全症候群として 7 細分類に分類している。そこで、この中から重要かつ頻度が高く、指定難病および小児慢性特定疾患の対象となっている 7 細分類 52 疾患を選び診断基準、重症度分類、診療ガイドラインを策定した。自己炎症性疾患は、他に研究班が存在するため、本研究班では対象外とした。

策定方法は、本研究班の各疾患の専門家が、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て行った。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。

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。

また、診断基準、重症度分類をもとに、指定難病の認定基準・臨床調査個人票および小児慢性特定疾患の医療意見書等を策定した。

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。

(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、防衛医大や分担研究者各施設の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 以上の疾患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。

本研究班では、重要かつ頻度が高く、指定難病および小児慢性特定疾患の対象となっている 7 細分類 52 疾患の診断基準・重症度分類を含む診療ガイドラインを策定した (資料 1)。

診断基準を含む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。診断フローチャートも可能な限り策定した。重症度分類については、以下のように策定した。重症は、治療で、補充療法 (阻害薬等の代替治療薬の投与を含む)、G-CSF 療法、除鉄剤の投与、抗凝固療法、ステロイド薬の投与、免疫抑制薬の投与、抗腫瘍薬の投与、再発予防法、感染症予防療法、造血幹細胞移植、腹膜透析、血液透析のうち、1 つ以上を継続的に実施する (断続的な場合も含めて概ね 6 か月以上) 場合とした。中等症は、上記治療が継続するには必要でない場合、軽症は上記治療が不要な場合とした。

診断基準・重症度分類・診療ガイドラインを策定した 52 疾患は以下の通りである。

原発性免疫不全症候群 (7 細分類 52 疾患)

1) 複合免疫不全症

① X 連鎖重症複合免疫不全症

- ② 細網異形成症
- ③ アデノシンデアミナーゼ (ADA) 欠損症
- ④ オーメン (Omenn) 症候群
- ⑤ プリンヌクレオシドホスホリラーゼ欠損症
- ⑥ CD8 欠損症
- ⑦ ZAP-70 欠損症
- ⑧ MHC クラス I 欠損症
- ⑨ MHC クラス II 欠損症
- ⑩ 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

- ① ウィスコット・オルドリッチ (Wiskott-Aldrich) 症候群
- ② 毛細血管拡張性運動失調症
- ③ ナイミーヘン染色体不安定 (Nijmegen breakage) 症候群
- ④ ブルーム (Bloom) 症候群
- ⑤ ICF 症候群
- ⑥ PMS2 異常症
- ⑦ RIDDLE 症候群
- ⑧ シムケ (Schimke) 症候群
- ⑨ ネザートン (Netherton) 症候群
- ⑩ 胸腺低形成 (DiGeorge 症候群, 22q11.2 欠失症候群)
- ⑪ 高 IgE 症候群
- ⑫ 肝中心静脈閉鎖症を伴う免疫不全症
- ⑬ 先天性角化異常症

#### 3) 液性免疫不全を主とする疾患

- ① X 連鎖無ガンマグロブリン血症
- ② 分類不能型免疫不全症
- ③ 高 IgM 症候群
- ④ IgG サブクラス欠損症
- ⑤ 選択的 IgA 欠損
- ⑥ 特異抗体産生不全症
- ⑦ 乳児一過性低ガンマグロブリン血症
- ⑧ 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

- ① チェディアック・東 (Chédiak-Higashi) 症候群
- ② X 連鎖リンパ増殖症候群
- ③ 自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS)

- ④ 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

- ① 重症先天性好中球減少症
- ② 周期性好中球減少症
- ③ 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
- ④ 白血球接着不全症
- ⑤ シュワッハマン・ダイヤモンド (Shwachman-Diamond) 症候群
- ⑥ 慢性肉芽腫症
- ⑦ ミエロペルオキシダーゼ欠損症
- ⑧ メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症
- ⑨ 38 から 42 に掲げるもののほかの、白血球機能異常

#### 6) 自然免疫異常

- ① 免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症
- ② IRAK4 欠損症
- ③ MyD88 欠損症
- ④ 慢性皮膚粘膜カンジダ症
- ⑤ 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

- ① 先天性補体欠損症
- ② 遺伝性血管性浮腫 (C1 インヒビター欠損症)
- ③ 49 及び 50 に掲げるもののほかの、先天性補体欠損症

策定した診療ガイドラインは、日本免疫不全・自己炎症学会ホームページに掲載し周知した。診断基準、重症度分類、一般医療者向けおよび医療従事者向けの病気の解説を難病情報センター、小児慢性特定疾患情報センターホームページに掲載した。

## 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。すなわち新規に見出された原因遺伝子も含め、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)。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) 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くする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令和元年 3 月の事業開始から合計 510 件行った。

### 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。

成人症例については、血液内科、感染症内科、膠原病内科、耳鼻咽喉科、眼科、皮膚科などの成人科から PIDJ などを通じて紹介が増えてい

る。紹介患者の約 30% が成人患者であった。紹介患者患者について、本研究班が原発性免疫不全症候群の診断、重症度、診療ガイドラインについて十分な情報提供を行い、成人科担当医が適切な診療をできるようにした。

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

患者家族会である PID つばさの会患者会と密に連携を取り、会報で病気について解説し、年 2 回の総会では患者向け勉強会 (医療講演、個別医療相談) も行い、十分な情報提供を行った (資料 5)。個別医療相談会は、総会に加え、北海道、東北、関東甲越、信州東海、中国四国、九州地区で別途行った。

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 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 52 疾患について、本研究班の専門家が診断基

準、重症度分類、診断フローチャートおよび診療ガイドラインを策定した。CQ も推奨度を付けて策定した、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日本免疫不全・自己炎症学会のホームページで公開した。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行った。

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指定難病および小児慢性特定疾患の対象となっている 7 細分類 52 疾患について、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。遺伝子診断体制の確立、患者登録事業、患者相談体制の構築、患者向け勉強会の開催、予防接種対応策策定も行った。

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。

## 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