

令和 2 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

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 3

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	上村 鋼平	東京大学大学院	情報学環
研究協力者	今井 耕輔	東京医科歯科大学	小児科
研究協力者	河合 利尚	国立成育医療研究センター	生体防御内科部
研究協力者	八角 高裕	京都大学医学研究科	小児科学
研究協力者	岡田 賢	広島大学大学院医系科学研究科	小児科
研究協力者	石村 匡崇	九州大学大学院医学研究院	成長発達医学分野
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	
研究分担者	伊藤 利之	横浜市総合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	

研究要旨：原発性免疫不全症候群（以下、PID）患者の実態を把握し、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、平成 30 年度に、東京医科歯科大学に入院・通院する PID 患者（児）に対して、担当医を介して質問紙法による調査を実施した。しかし、対象者の診断種別と年齢は全国調査(2011)の結果と異なっていた。また、患者の「生活の困難」は予想よりも少なく回答された。そこで、令和 2 年度は、調査機関を増やし、5 機関における調査を実施した。

また、平成 30 年度の調査では、患者の「生活の困難」が予想よりも少なく回答されたために、調査票を一部修正した。すなわち、①治療日数に「自宅での安静日を含む」を追加した、②「生活の困難」の選択肢に 4 つの注を追加して具体的に説明した。

その結果、PID の診断のある患（児）者合計 79 名の回答を得た。対象者について PID による生活機能制限があると医師が判断した者は、第一段階 1 名（1.3%）、第二段階 1 名（1.3%）、第三段階 2 名（2.5%）、第四段階 13 名（16.5%）、生活機能制限なし 57 名（72.2%）であった。

A. 背景と研究目的

ヒト免疫不全ウイルス (HIV) による免疫機能障害は、身体障害者福祉法に定める障害として認定されている。しかし、同様の免疫機能障害を示す原発性免疫不全症候群 (以下、PID) については、認定の対象外となっている。

障害認定において重要な要素の一つは、科学的な根拠に基づく公平な障害認定基準を設定できることである。そこで、本分担研究では、近年の医学の発展を踏まえ、明快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研究目的とする。

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^{1,2)}、患者団体と医師により PID の身体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、①治療に関する経済的負担ありは約半数、②高校生において進路への影響ありは約 3 割、③18 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³⁾。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。

そこで、PID 患者の実態を把握し、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、平成 30 年度に、東京医科歯科大学に入院・通院する PID 患者 (児) に対して、担当医を介して質問紙法による調査を実施した。「生活機能制限」は、身体障害者福祉法で規定した「障害」を示すから

である。しかし、平成 30 年度の調査対象者の診断種別と年齢は、全国調査の結果⁴⁾ と異なっていた。また、患者の「生活の困難」は予想よりも少なく回答された。これらの課題を解決するために、新たな調査を実施した。

B. 研究方法

PID 患者が多い 5 医療機関 (東京医科歯科大学、国立成育医療研究センター、京都大学、広島大学、九州大学) において、PID の診断のある患 (児) 者を対象とした質問紙法による調査を、担当医師を介して実施した。医療機関に入院・通院する PID 患者に担当医師が調査の説明を行い、協力の同意を得られた場合に、コード番号をつけた患者用調査票を患者に配布した。また、担当医師は、医師用調査票にコード番号と当該患者についての回答を記入した。患者または保護者は記入した後で病院内の回収箱に、調査票を投函した。

調査項目は、「生活機能制限の程度」、バーセルインデックスおよび ADL/IADL、医学的指標、社会生活であった。使用した調査票を資料に示した。

HIV の認定基準案をもとに PID の認定基準案 (暫定案) を表 1 のごとく作成し、医師が判断した「生活機能制限の程度」と対応関係があるか否かを対応させた。

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。また、研究協力者が所属する4機関での研究倫理審査の承諾を得た。

C. 研究結果

5機関において79名から回答を得た。対象者の診断名と全国調査⁴⁾との比較を表2に示す。平成30年度の調査対象者の診断種別には偏りがあったが、今回の調査では対象者の疾患カテゴリーの割合は全国調査の割合と類似しており、今回の調査は妥当と考えられる。慢性肉芽腫症(20名)が最も多く、次いで分類不能型免疫不全症(13名)、高IgE症候群(8名)、X連鎖無ガンマグロブリン血症(7名)であった。

対象者についてPIDによる生活機能制限があると医師が判断した者は、第一段階1名(1.3%)、第二段階1名(1.3%)、第三段階2名(2.5%)、第四段階13名(16.5%)、生活機能制限なし57名(72.2%)であった(表3)。PIDの患者数を全国で5,000人とするとそれぞれの推定患者数は65人、65人、125人、825人、3,610人であり、「生活機能制限がある」と専門医から判断される患者数は1,080人と推定される。性別、年齢別に生活機能制限があると判断された者をみると、男性(11/42, 26.2%)、女性(5/26, 19.2%)と男性患者数が多いものの、性別による差は認められなかった。19歳未満、20-39歳、40-64歳に分けてみるとそれぞれ6/39(15.4%)、7/16(43.8%)、3/13(23.1%)であり、若年成人で「生活機能制限がある」と専門医から判断された患者が多く認められた。

表4に医師の回答による「生活機能制限の程度」段階別の症状選択数を示す。生活機能制限の程度は症状の選択数との明らか

な相関は見いだせなかった。

D. 結論

5機関における調査は平成30年度の調査よりも、調査対象者の年齢分布と疾患分布は全国調査⁴⁾の結果に近づき、対象者の偏りは解消されたと考えられたが、対象者数は79名と前年度と同程度しか得ることができなかった。診断は大学病院で受けても通院は最寄りの医療機関を使っているためCOVID-19の流行の影響ではないと推測された。

PIDによる生活機能制限があると医師が判断した患者は全体の3割未満であり、推定患者数は1,000人前後と考えられた。しかしながら、症状選択数や異常検査値数から客観的に生活機能制限を評価することが困難であることが判明した。これはPIDが400疾患以上あり、個々の疾患の特徴が異なるためと考えられる。特に検査値はPIDの種類によって異常値の現われ方が異なる。食細胞機能異常症や液性免疫不全症といったカテゴリー別に評価方法を構築することも必要かもしれない。

PIDにおいて生活機能制限を有する患者が少なからず存在することが明らかとなったが、客観的評価方法の作成にあたってはさらなる工夫が必要と考えられる。

E. 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, 9.
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. Ishimura, M. et. Al. Nationwide survey of patients with primary immunodeficiency diseases in Japan. *J Clin Immunol* 31:968-976, 2011.

表1 調査票作成のために作成したPIDの認定基準案

1 級	2 級	3 級	4 級
認定後に造血幹細胞移植や遺伝子治療等により下記基準を満たさなくなった場合には、再認定を行う。	認定後に造血幹細胞移植や遺伝子治療等により下記基準を満たさなくなった場合には、再認定を行う。	認定後に造血幹細胞移植や遺伝子治療等により下記基準を満たさなくなった場合には、再認定を行う。	認定後に造血幹細胞移植や遺伝子治療等により下記基準を満たさなくなった場合には、再認定を行う。
等級表 1 級に該当する障害は、原発性免疫不全症候群と確定診断され、(ア) から (キ) のいずれかに該当するものをいう。	等級表 2 級に該当する障害は、原発性免疫不全症候群と確定診断され、(ア) から (カ) のいずれかに該当するものをいう。	等級表 3 級に該当する障害は、原発性免疫不全症候群と確定診断され、(ア) から (カ) のいずれかに該当するものをいう。	等級表 3 級に該当する障害は、原発性免疫不全症候群と確定診断され、(ア) から (カ) のいずれかに該当するものをいう。
(ア) リンパ球数が 500/ μ L 以下あるいは芽球化反応がみられない機能異常があり、次の項目(a~n)のうち 5 項目以上が認められるもの。	(ア) リンパ球数が 500/ μ L 以下あるいは芽球化反応がみられない機能異常があり、次の項目(a~n)のうち 4 項目以上が認められるもの。	(ア) リンパ球数が 1000/ μ L 以下あるいは芽球化反応がみられない機能異常があり、次の項目(a~n)のうち 2 項目以上が認められるもの。	(ア) リンパ球数が 1000/ μ L 以下あるいは芽球化反応がみられない機能異常があり、次の項目(a~n)のうち 1 項目以上が認められるもの。
(イ) 好中球数が 200/ μ L 以下あるいは殺菌能が見られず、かつ、次の項目(a~n)のうち 5 項目以上が認められるもの。	(イ) 好中球数が 200/ μ L 以下あるいは殺菌能が見られず、かつ、次の項目(a~n)のうち 4 項目以上が認められるもの。	(イ) 好中球数が 500/ μ L 以下あるいは殺菌能が見られず、かつ、次の項目(a~n)のうち 2 項目以上が認められるもの。	(イ) 好中球数が 500/ μ L 以下あるいは殺菌能が見られず、かつ、次の項目(a~n)のうち 1 項目以上が認められるもの。
(ウ)NK 細胞あるいは単球の数的低下あるいは機能的異常（キラー活性の低下もしくは抗原提示機能不全など）があり、次の項目(a~n)のうち 5 項目以上が認められるもの。	(ウ)NK 細胞あるいは単球の数的低下あるいは機能的異常（キラー活性の低下もしくは抗原提示機能不全など）があり、次の項目(a~n)のうち 4 項目以上が認められるもの。	(ウ)NK 細胞あるいは単球の数的低下あるいは機能的異常（キラー活性の低下もしくは抗原提示機能不全など）があり、次の項目(a~n)のうち 2 項目以上が認められるもの。	(ウ)NK 細胞あるいは単球の数的低下あるいは機能的異常（キラー活性の低下もしくは抗原提示機能不全など）があり、次の項目(a~n)のうち 1 項目以上が認められるもの。
(エ) 血小板数が 2 万/ μ L 以下で、	(エ) 血小板数が 2 万/ μ L 以下で、	(エ) 血小板数が 5 万/ μ L 以下で、	(エ) 血小板数が 5 万/ μ L 以下で、

次の項目(a~n)のうち5項目以上が認められるもの。	次の項目(a~n)のうち4項目以上が認められるもの。	次の項目(a~n)のうち2項目以上が認められるもの。	次の項目(a~n)のうち1項目以上が認められるもの。
(オ) 治療前の IgG 値の標準値以下または抗体産生不全があり、次の項目(a~n)のうち5項目以上が認められるもの。	(オ) 治療前の IgG 値の標準値以下または抗体産生不全があり、次の項目(a~n)のうち4項目以上が認められるもの。	(オ) 治療前の IgG 値の標準値以下または抗体産生不全があり、次の項目(a~n)のうち2項目以上が認められるもの。	(オ) 治療前の IgG 値の標準値以下または抗体産生不全があり、次の項目(a~n)のうち1項目以上が認められるもの。
(カ) 先天性補体成分の欠損があり、次の項目(a~n)のうち5項目以上が認められるもの。	(カ) 先天性補体成分の欠損があり、次の項目(a~n)のうち4項目以上が認められるもの。	(カ) 先天性補体成分の欠損があり、次の項目(a~n)のうち2項目以上が認められるもの。	(カ) 先天性補体成分の欠損があり、次の項目(a~n)のうち1項目以上が認められるもの。
(キ)回復不能な PID の合併症(感染症)のため介助なくしては日常生活がほとんど不可能な状態のもの。			
e 1日1時間以上の安静臥床を必要とするほどの強い倦怠感及び易疲労が月に7日以上ある	e 1日1時間以上の安静臥床を必要とするほどの強い倦怠感及び易疲労が月に7日以上ある	e 1日1時間以上の安静臥床を必要とするほどの強い倦怠感及び易疲労が月に7日以上ある	e 1日1時間以上の安静臥床を必要とするほどの強い倦怠感及び易疲労が月に7日以上ある
f 健常時に比し 10%以上の体重減少がある	f 健常時に比し 10%以上の体重減少がある	f 健常時に比し 10%以上の体重減少がある	f 健常時に比し 10%以上の体重減少がある
g 月に7日以上 of 不定の発熱(38°C以上)が2か月以上続く	g 月に7日以上 of 不定の発熱(38°C以上)が2か月以上続く	g 月に7日以上 of 不定の発熱(38°C以上)が2か月以上続く	g 月に7日以上 of 不定の発熱(38°C以上)が2か月以上続く
h 1日に3回以上の泥状ないし水様下痢が月に7日以上ある	h 1日に3回以上の泥状ないし水様下痢が月に7日以上ある	h 1日に3回以上の泥状ないし水様下痢が月に7日以上ある	h 1日に3回以上の泥状ないし水様下痢が月に7日以上ある
i 1日に2回以上の嘔吐あるいは30	i 1日に2回以上の嘔吐あるいは30	i 1日に2回以上の嘔吐あるいは30	i 1日に2回以上の嘔吐あるいは30

分以上の嘔気が月に7日以上ある	分以上の嘔気が月に7日以上ある	分以上の嘔気が月に7日以上ある	分以上の嘔気が月に7日以上ある
j 頻回に繰り返す感染症の既往がある	j 頻回に繰り返す感染症の既往がある	j 頻回に繰り返す感染症の既往がある	j 頻回に繰り返す感染症の既往がある
k 生鮮食料品の摂取禁止等の日常生活活動上の制限が必要である	k 生鮮食料品の摂取禁止等の日常生活活動上の制限が必要である	k 生鮮食料品の摂取禁止等の日常生活活動上の制限が必要である	k 生鮮食料品の摂取禁止等の日常生活活動上の制限が必要である
l 軽作業を越える作業の回避が必要である	l 軽作業を越える作業の回避が必要である	l 軽作業を越える作業の回避が必要である	l 軽作業を越える作業の回避が必要である
m 睡眠障害を伴う咳が月に7日以上ある	m 睡眠障害を伴う咳が月に7日以上ある	m 睡眠障害を伴う咳が月に7日以上ある	m 睡眠障害を伴う咳が月に7日以上ある
n 公共交通機関・公共施設利用の禁止等の日常生活活動上の制限が必要である	n 公共交通機関・公共施設利用の禁止等の日常生活活動上の制限が必要である	n 公共交通機関・公共施設利用の禁止等の日常生活活動上の制限が必要である	n 公共交通機関・公共施設利用の禁止等の日常生活活動上の制限が必要である

表2 対象者の診断名と全国調査との比較

カテゴリー	診断名	度数	例数	割合 (%)	全国調査 (%)
① 複合免疫不全症	ADA 欠損症	1	2	2.5	7
	その他の複合免疫不全症	1			
② 免疫不全を伴う特徴的な症候群	Wiskott-Aldrich 症候群	1	12	15.2	16
	Bloom 症候群	1			
	ICF 症候群	1			
	Schimke 症候群	1			
	高 IgE 症候群	8			
③ 液性免疫不全を主とする疾患	X連鎖無ガンマグロブリン血症	7	25	31.7	40
	分類不能型免疫不全症	13			
	高 IgM 症候群	1			
	その他の液性免疫不全症	4			
④ 免疫調節障害	X連鎖リンパ増殖症候群	3	7	8.9	4
	その他の免疫調節障害 (CTLA4 ハプロ不全症を含む)	3			
⑤ 原発性食細胞機能不全症 および欠損症	重症先天性好中球減少症	1	24	30.3	19
	慢性肉芽腫症	20			
	メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症	3			
⑥ 自然免疫異常症	免疫不全を伴う無汗腺外胚葉形成異常症	1	5	6.3	1
	IRAK4 欠損症	1			
	慢性皮膚粘膜カンジダ症	3			
⑦ 自己炎症性疾患	ADA2 欠損症	2	3	3.8	9
	中条西村症候群	1			

⑧ その他	DKC1 異常症	1	1		
	合計	1			

表3 医師からみた患者の日常生活状態

日常生活状態	例数	割合(%)	推定患者数*
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 (在宅で、ほとんど寝たきりである)	0	0	0人
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)	1	1.3	65人
免疫の機能の障害により日常生活が極度に制限されている (外出はできない。付き添いありで何とか外来受診できる)	1	1.3	65人
免疫の機能の障害により日常生活が著しく制限されている、 ただし、社会での日常生活のみが著しく制限されている場合は除く (家庭内の軽作業に限られる。外来に来ると後が辛い)	2	2.5	125人
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。)	13	16.5	825人
通学・通勤をほぼ達成している。	57	72.2	3610人
無回答	5	6.3	
計	79		

*PIDの患者数を全国で5,000人とする。

表4 「生活機能制限の程度」段階別の症状選択数（医師の回答）

		段階						
		合計	第1	第2	第3	第4	第5	NA
①	1日1時間以上の安静臥床を必要とするほどの強い倦怠感及び易疲労が月に7日以上ある	4	0	1	1	1	1	0
②	発症前に比し10%以上の体重減少がある。（成長期においては、発症前に比し体重増加を認めない）	2	0	0	1	1	0	0
③	月に7日以上の上の不定の発熱(38°C以上)が2か月以上続く	2	1	0	1	0	0	0
④	1日に3回以上の泥状ないし水様下痢が月に7日以上ある	5	0	0	0	2	3	0
⑤	1日に2回以上の嘔吐あるいは30分以上の嘔気が月に7日以上ある	0	0	0	0	0	0	0
⑥	頻回に繰り返す感染症の既往がある	43	0	0	1	8	34	0
⑦	生鮮食料品の摂取禁止等の日常生活活動上の制限が必要である	23	0	0	0	6	17	0
⑧	軽作業を越える作業の回避が必要である	6	0	1	0	3	2	0
⑨	睡眠障害を伴う咳が月に7日以上ある	2	0	0	1	1	0	0
	①から⑧までが6個以上選択されている	0	0	0	0	0	0	0
	①から⑧までが3個以上選択されている	6	0	0	1	2	3	0
	①から⑧までが1個以上選択されている	50	1	1	1	10	37	0