

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

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

原発性免疫不全症(PID)の管理において重要な課題である感染予防の実態について、アンケートによる全国調査を実施した。一次調査では 705 診療科、1,199 人分の PID 患者の情報を得た。患者数は全国で 2,700 人と推計された。二次調査で、この中の 731 人(61%)について、詳細な情報を得た。感染予防策の現状や予防接種副反応の実態が明らかになった。

A. 研究目的

PID 患者に対する、予防接種を始めとした感染管理の実態に関する国内のまとまった報告は無い。また、予防接種の有害事象が散発的に報告されており、その対策を進めるための基盤となる国内データが必要である。感染管理の現状および予防接種の問題点、改善すべき点などを明らかにするため、今回全国の PID 患者について医療機関へのアンケート調査を行った。

B. 研究方法

全国の病院の、PID 患者を担当することが多い 5 つの診療科（小児科、内科、血液内科、リウマチ科、皮膚科）を研究対象とした。「難病疫学調査マニュアル」に準じ、全体の約 20% の層別化無作為抽出を行い、PID の各疾患の頻度に関する調査を中心とした一次調査を行った。一次調査で、診療中の PID 患者数が 1 人以上いる」と回答があった診療科に対し、患者情報の詳細な調査を行った（二次調査）。

調査の内容は、① 2018 年中に、各施設で診療した記録のある患者のうち、「当該施設の担当医が診療方針を決定している患者」についての診断および感染管理の内容、②これまでに当該施設で経験した PID 患者に対する予防接種副反応に関する詳細、の 2 項目とした。

（倫理面への配慮）

本調査は筑波大学における倫理審査承認を

得て行い、必要に応じて、各施設での倫理審査が行われ、承認を得られた上で調査を行った。

C. 研究結果

一次調査では、小児科から 1002 名、リウマチ科から 171 名、血液内科から 39 名、内科から 46 名、皮膚科から 40 名、合計 1298 名が登録された。この結果から、全国の PID 患者数は、推計 2,794 名（95% 信頼区間 2,334 - 3,019 名）であり、人口 10 万人当たり 2.21 人（1.84 - 2.38 人）であることがわかった。人口 10 万人当たりの罹患率を地域ごとにみると、北海道 1.62 人、東北 1.27 人、関東 1.88 人、中部 1.66 人、近畿 1.84 人、中国四国 2.34 人、九州・沖縄 3.60 人であり、若干の地域差が認められた。

二次調査の結果、自己炎症性疾患、特に家族性地中海熱が多くを占め、活性化 PI3K-δ 症候群や A20 ハプロ不全症などの比較的新しい疾患も登録された。PID 患者の年齢中央値は前回調査では 12.8 歳であったが、今回の調査では 17 歳であった。他方、発症年齢の中央値は 1.0 歳であった。診断の契機は、Jeffrey-Modell Foundation の「PID を疑う 10 の徴候」が全体の 50% をしめており、その中で、「年 2 回以上肺炎に罹患する」という項目が 13.8% を占めていた。

感染予防として抗菌薬が使用される場合、ST 合剤が多いことが明らかになった。他方、真菌感染症を予防する目的では、イトラコ

ナゾールが最も多く使用されていた。定期的免疫グロブリンの補充が行われている場合、目標トラフ値を 800mg/dL 以上に設定されてる場合が約半数を占めていた。トラフ値を 800mg/dL 以上さらには 1000mg/dL 以上に設定した方が感染症の頻度は少ないとされているが、今回の調査では、トラフ値が 800mg/dL 以上に設定されている場合と 400～800mg/dL 未満に設定されている場合とを比較しても、感染症の頻度には有意差は認められなかった。ただし、トラフ値が 400mg/dL 未満に設定されている場合、明らかに感染症の頻度が高い傾向が認められた。

予防接種副反応は、重症複合免疫不全症、慢性肉芽腫症、NEMO 欠損症、メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症 (MSMD) 、A20 ハプロ不全症などで認められ、BCG の副反応が 25 例、ロタウイルスワクチンの副反応が 2 例、その他のワクチンの副反応が 6 例認められた。その中で、重症の副反応は、重症複合免疫不全症でロタウイルスワクチン 2 名、BCG 1 名、慢性肉芽腫症で BCG 3 名、NEMO 欠損症で BCG 1 名、MSMD で BCG 7 名であった。家族歴で PID が疑われる場合でも予防接種を受け、その副反応が生じている例も認められた。

D. 考察

今回の調査における PID の頻度の推計値は、前回の全国調査とほぼ同じ値であり、海外でのアンケート調査と同様の値である。また、PID の頻度の地域差についても前回の調査と同様の傾向が認められたが、これは PID を専門とする医療機関の数の地域差や、アンケート調査の回収率の差などによるものと考えられる。しかし実際に発生頻度が異なる可能性も否定できない。PID 患者の年齢中央値が上昇した事については、長期生存例の増加および学童期以降あるいは成人期に診断される症例が増加していることが示唆される。他方、発症年齢の中央値は 1.0 歳であり、長期的な管理を要する疾患であることが再認識された。PID の診断に関して、「PID を疑う 10 の徴候」を参考にすることが重要である事が再認識されたが、これ以外が診断の契機となることも多いことに注意が必要であることも明らかに

なった。

感染症の予防については、疾患の種類あるいは必要に応じて ST 合剤や抗真菌薬を中心として感染予防がなされている事がわかり、さらに免疫グロブリンの補充においては、トラフ値を比較的高く設定されていることが多いことも明らかになった。他方、予防接種では、生ワクチンの副反応が、重症複合免疫不全症や慢性肉芽腫症、NEMO 欠損症、MSMD などで認められている。特に、重症複合免疫不全症や慢性肉芽腫症では重症な副反応が生じている。PID の早期診断の重要性が確認できたものと考えられる。家族歴がありながら予防接種副反応を回避できていない PID 患者が認められる点は、今後その対策が急務である。新たにロタウイルスワクチン接種が定期接種化したが、今回のデータは定期接種化以前に得られたものであるため、その影響は正確には評価できない。しかし、重症複合免疫不全症ではロタウイルスワクチンによる重症副反応例が確認されており、海外で進められている重症複合免疫不全症の新生児スクリーニングが国内で広く進められることを期待したい。

E. 結論

PID の国内における現状、感染予防法の概要、予防接種がどのように進められているか及び予防接種の副反応についての詳細を明らかにすることができた。この研究成果を基に PID 患者の感染症対策、特に適切な予防接種対策を進めていく必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

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
特記すべきことなし