

I. 総括研究報告

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）
総括研究報告書

原発性免疫不全症候群の診療ガイドライン改訂、診療提供体制・移行医療体制
構築、データベースの確立に関する研究

研究代表者 森尾 友宏 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 教授

研究要旨

原発性免疫不全症候群（PID）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、400種類以上の疾患がある。前年度までに策定された7再分類52疾患の診療ガイドラインについて、見直し、update、CQの設定・追補の必要性があり、体系的な追記と改訂を行った。令和2年度は13疾患（細分16疾患）について整理を行った。

難病プラットフォームでの登録項目の設定を完了し、令和2年度から各分担施設において、PIDJ休止後のデータの整理を開始した。

PIDの原因となる全責任遺伝子を体系的に解析できる体制を維持し、診療ガイドラインへの掲載や、細分類・疾患毎の解析遺伝子についての確認を行った。

X連鎖無ガンマグロブリン血症と高IgE症候群の移行医療ガイドラインを小児科、成人診療科が合同で策定した。

令和2年10月に患者会とkick offミーティングを行い、12月6日に相談会を行った。

予防接種についてのアンケート調査を取りまとめた。一次調査で1,199人分のPID患者の情報を得て、二次調査では731人（61%）の患者について詳細な情報を得た。

本研究によりPID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。

研究分担者

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
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研究科	准教授
平家 俊男	京都大学大学院医学研究科	名誉教授
西小森 隆太	久留米大学医学部小児科学教室	教授
高田 英俊	筑波大学医学医療系	教授
小野寺 雅史	国立成育医療研究センター遺伝子細胞治療推進センター	センター長
和田 泰三	金沢大学医薬保健研究域医学系小児科	教授
大西 秀典	岐阜大学大学院医学系研究科	教授
村松 秀城	名古屋大学医学部附属病院小児科	講師
八角 高裕	京都大学大学院医学研究科発達小児科学	准教授
岡田 賢	広島大学大学院医学系科学研究科	教授
峯岸 克行	徳島大学先端酵素学研究所免疫アレルギー学	教授
大賀 正一	九州大学大学院医学研究院	教授
堀内 孝彦	九州大学病院別府病院内科	教授
保田 晋助	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科	教授
藤尾 圭志	東京大学医学部附属病院	教授

A. 研究目的

原発性免疫不全症候群のより良い診療体制・移行期医療の構築を目的として、診療ガイドラインの改訂・追補・学会承認、移行医療ガイドラインの策定・学会承認と移行医療の推進、疾患データベースの構築と運用、患者診療体制の構築と維持、患者交流・相談会の開催、予防接種相談体制の確立を本研究の目的とする。

B. 研究方法

令和2年度は原発性免疫不全症候群7細分類52疾患の診療ガイドラインのうち13疾患（細分16疾患）について、Mindsに準拠して診療ガイドライン案を策定した。

さらに患者データの収集・解析、難病プラットフォームへの格納、診療・連携体制の構築、診断方法・重症化指標の確立、移行医療ガイドライン策定、患者相談体制構築、予防接種相談体制構築を行った。

（倫理面への配慮）

データは匿名化して取り扱った。遺伝子解析等の研究は、東京医科歯科大学ならびに各研究分担者の所属する施設の倫理審査委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

1) 国際免疫連合 (IUIS) 2019 分類に基づく診療ガイドラインの改訂と学会承認

診療ガイドライン策定では、Mindsに準拠して可能な限りシステマティックレビューを行い、CQも推奨度を加えて策定した。

令和2年度は、7細分類ごとに16疾病を選び、診療ガイドラインを改訂した。改訂した16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
 - X連鎖重症複合免疫不全症
 - アデノシンデアミナーゼ欠損症
- 2) 免疫不全を伴う特徴的な症候群
 - ウィスコット・オルドリッチ症候群
 - ブルーム症候群
 - 胸腺低形成 (DiGeorge 症候群、22q11.2 次失症候群)
 - 高 IgE 症候群
- 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
 - 24 から 30 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
 - (活性化 PI3D δ 症候群、IKAROS 異常症、NF κ B1 異常症、NF κ B2 異常症)
- 4) 免疫調節障害
 - 自己免疫性リンパ増殖症候群
- 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
 - 慢性肉芽腫症
- 6) 自然免疫異常
 - 免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症
- 7) 先天性補体欠損症
 - 先天性補体欠損症
 - これらの診療ガイドラインについて日本免疫不全・自己炎症学会にて学会承認を得る予定としている。

2) 患者データの収集・解析と難病プラットフォームへの格納

難病プラットフォームでの登録項目の設定はすでに完了し、令和2年度から各分担施設において、2016年度まで稼働していたデータベースである Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ) 休止後のデータの整理を開始した。また過

去データの登録・移行、欠落データの補完の検討を行った。

3) 診療・連携体制の構築、診断方法・重症化指標の確立

原発性免疫不全症候群の原因となるすべての責任遺伝子を体系的に解析できる体制を維持し、診療ガイドラインへの掲載や、細分類・疾患毎の解析遺伝子についての確認を行った。この遺伝子解析施設を核にして、全国の原発性免疫不全症候群の診断・診療ネットワークを構築した。また AMED 成育疾患克服等総合研究事業「原発免疫不全症候群に対する新生児マススクリーニング法の開発」(代表者 今井耕輔)との連携(スクリーニング陽性後の診断体制)について協議を行った。

4) 移行医療ガイドライン策定

X 連鎖無ガンマグロブリン血症と高 IgE 症候群の移行医療ガイドラインを小児科と成人診療科が合同で策定した。

5) 患者相談体制の構築

令和2年10月に患者会(NPO 法人PIDつばさの会)とkick off ミーティングを開催し、12月6日には相談会(患者向け勉強会、交流会の開催)を行った。令和3年2月の班会議においても患者会と交流を行った。

6) 予防接種相談体制構築

ワーキンググループ(グループ長 高田英俊)が中心となり、令和2年度にアンケート調査を取りまとめた。一次調査では705診療科、1199人分のPID患者の情報を得ることで、二次調査ではうち731人(61%)

の患者について、詳細な情報を得た。本調査の結果を踏まえて、予防接種相談体制の構築を行った。

D. 考察

原発性免疫不全症候群7細分類52疾患のうち13疾患(細分16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。可能な限り Minds に準拠してシステムティックレビューを行った。今回作成した診療ガイドラインは日本免疫不全・自己炎症学会から認証を得たのちに、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広く周知する予定である。

原発性免疫不全症候群は稀少疾患であり、エビデンスレベルの高い研究は国際的にみても少ない。これまでの患者登録データ(PIDJ など)を活用するのみならず、従来データに加えて新規データを難病プラットフォームに格納することによりよりエビデンスレベルの高い疫学研究高め、国際協調を推進する。

原発性免疫不全症候群は、稀少疾患であるのみならず非典型例も多く、専門的な医療を必要とし、診断や診療には専門医の関与が欠かせない。専門医への相談体制の構築・維持を行った。また原発性免疫不全症候群の約半数は成人患者でありながら、成人診療科での専門医が極めて少ない。そこで成人患者が多い X 連鎖無ガンマグロブリン血症ならびに高 IgE 症候群患者における移行医療ガイドラインを作成し、成人診療科でも安心して診療が受けられる体制を作る。患者会と密な連携を図り、患者が抱える

不安を拾い上げ、払拭できるような相談体制を構築する。

一部の予防接種は原発性免疫不全症候群患者に対して禁忌であり、問診での疑い症例や誤接種患者への対応、予防接種に関する相談体制の構築を図る。

E. 結論

原発性免疫不全症候群のうち13疾患(細分16疾患)の診療ガイドラインの改訂ならびに策定を行った。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となり、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

1. 論文発表

- 1) Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, Klein C, **Morio T**, Oksenhendler E, Picard C, Puel A, Puck J, Seppänen MRJ, Somech R, Su HC, Sullivan KE, Torgerson TR, Meyts I. The Ever-Increasing array of novel inborn errors of immunity: an interim update by the IUIS committee. *J Clin Immunol.* 41:666-679,2021.
- 2) 2. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco JL, Holland SM, Klein C, **Morio T**, Ochs HD, Oksenhendler E, Picard C, Puck J, Torgerson TR, Casanova

JL,Sullivan KE.Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the international union of immunological societies expert committee. *J Clin Immunol.* 40:24-64, 2020.

2. 学会発表

- 1) **森尾友宏**. 希少疾患と再生医療 (Rare Diseases and Regenerative Medicine). 第20回日本再生医療学会. 2021/3/12, Web開催
- 2) **森尾友宏**. COVID-19とヒトゲノム研究:免疫応答関連分子の関与.第65回日本人類遺伝学会(大会長緊急企画).2020/11/18,Web開催
- 3) 岡本圭祐、今井耕輔、**森尾友宏**. 先天性免疫異常症(原発性免疫不全症)の国際分類 up-to-date. 第48回日本臨床免疫学会総会.2020/10/16,Web開催
- 4) **森尾友宏**. 疾患の本質を見抜く免疫学. 第48回日本臨床免疫学会総会.2020/10/16,Web開催

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