

原発性免疫不全症患者の初発年齢別の初発症状に関する検討 ～全国アンケート調査からの解析結果～

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

研究要旨

2020年に行った全国調査のデータを用いて、原発性免疫不全症患者の初発年齢別の初発症状を505例の患者を対象として解析した。疾患ごとの初発症状の特徴を解析するとともに、「10 warning signs」の有用性を検討した。全体の67.3%の患者で「10 warning signs」が陽性であった。免疫制御異常症では陽性率が20.5%と低かった。生後3か月以下では「10 warning signs」陽性率は36.6%と低かったが、原発性免疫不全症の家族歴は26.8%と他の年齢層と比較して高かった。年齢による感染部位の特徴も明らかになった。原発性免疫不全症では、年齢や疾患ごとに初発症状が異なる点に留意が必要であることが明らかになった。

A. 研究目的

原発性免疫不全症は易感染性を契機として疑われる事が多いが、易感染性の定義が難しく、どのような症状や身体所見を契機に精査を進めるのか判断が難しい場合も少なくない。Jeffrey Modell Foundationから原発性免疫不全症を疑う「10 warning signs」が提唱されているが、易感染性のみ重点がおかれており、年齢を考慮されていない点などの問題点がある。

今回、2020年に行った原発性免疫不全症全国調査のデータ（Hosaka S et al. J Clin Immunity 2022;42:183-94）を基に、原発性免疫不全症の初発症状の特徴を解析するとともに、「10 warning signs」の有用性を検討した。

B. 研究方法

2020年に行った原発性免疫不全症全国調査のデータを用いて検討した。成人前後で発症することの多い自己炎症性疾患や補体欠損症では、初発症状の詳細が診療録等に記載されていないことが多かったため、解析対象から除いた。原発性免疫不全症の分類は、IUIS分類2017を用いた。

アンケート票は2506の国内の診療科に送付され、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。詳細な情報についての二次調査を行い、89の診療科から、790名の臨床像について解答が得られ、解析を行った。

初発症状を「10 warning signs」の項目と、それ以外の項目（自由記載の内容から項目を設定）とに分類して整理し、初発症状を以下のようなカテゴリーによって分類した。

1. 病態カテゴリー

初発症状の種類を「感染症」、「免疫制御異常」、「症候群関連の症状」、「悪性腫瘍」、「炎症」、「その他」に分類。

2. 発症部位カテゴリー

症状の出現部位を「全身」、「呼吸器」、「皮膚粘膜」、「消化器」、「血液」、「その他」に分類。

これらを発症年齢別（3か月未満、3か月～1歳未満、1歳から6歳未満、6歳以上）に解析を行った。

（倫理面への配慮）

この研究は厚生労働省の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則って行い、筑波大学における倫理審査承認を得て、さらに必要に応じて、各施設での倫理審査が行われ、承認を得られた上で行った。

C. 研究結果

初発症状が「10 warning signs」のいずれかに該当した患者は67.3%であった。年齢別にみ

て、上記の4つの年齢層いずれにおいても陽性率は60%を超えていた。自然免疫異常症では「10 warning signs」のいずれかの項目が該当する割合が最も高く83.3%に上った。対照的に免疫異常症では20.5%と低値であり、疾患カテゴリー別に該当率には有意差があった。「10 warning signs」のなかで最も該当する頻度が高かった項目は、「1年以内に2回以上肺炎にかかる」であった(26.8%)。「10 warning signs」の中の「家族歴」は3か月未満発症群で最も高く、26.8%であった。全体の10.3%は、無症状で、たまたま受けた検査を契機に診断されていた。

初発症状の病態カテゴリーでは「感染症」が、すべての年齢層で最も頻度が高く、75%を超えていた。また、すべての年齢層で、15%程度に「免疫制御異常」の臨床像がみられていた。発症部位カテゴリーでは、「呼吸器」が1歳以上では最も多かったが、1歳未満では頻度が低くなる傾向があった。

重症複合免疫不全症、慢性肉芽腫症、高IgE症候群、分類不能型免疫不全症の4つの代表的原発性免疫不全症を取り上げて解析した結果、重症複合免疫不全症と慢性肉芽腫症は発症年齢が低く、分類不能型免疫不全症の発症年齢は高かった。高IgE症候群の発症は4つの年齢層に同程度の頻度で認められた。重症複合免疫不全症は「全身」の症状で発症する頻度が高く、分類不能型免疫不全症では、「呼吸器」の症状で発症する頻度が高かった。

D. 考察

原発性免疫不全症には多くの種類の疾患が含まれ、その臨床像も疾患によって多彩である。今回の解析によって、初発症状は年齢、および疾患によって大きく異なること、感染症以外の症状で発症することも少なくないこと、低年齢での発症では家族歴の頻度が高いこと、などが明らかになった。現在使用されている「10 warning signs」は有用であるが、さらに早期診断率を高めるためには、これらのデータを基にして、年齢別のwarning signの設定が望ましいと考えられた。

E. 結論

「10 warning signs」は有用であるが、さらに早期診断率を高めるためには、初発年齢、あるいは年齢を考慮したwarning signの設定が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kido T, Hosaka S, Imagawa K, Fukushima H, Morio T, Nonoyama S, Takada H. Initial manifestations in Patients with Inborn Errors of Immunity Based on Onset Age: a Study from a Nationwide Survey in Japan. *J Clin Immunol.* 2023 Jan 20. doi: 10.1007/s10875-023-01434-6.
- 2) Matsukawa Y, Isshiki K, Osumi T, Fujiyama S, Fukushima H, Uchiyama T, Yamada M, Deguchi T, Imadome KI, Matsumoto K, Tomizawa D, Takada H, Onodera M, Kato M. Successful hematopoietic stem cell transplantation with reduced dose of busulfan for Omenn syndrome. *Blood Cell Ther.* 2022 May 27;5(3):75-78. doi: 10.31547/bct-2021-021.
- 3) Yamashita M, Eguchi S, Tomomasa D, Kamiya T, Niizato D, Mitsuiki N, Isoda T, Funakoshi H, Mizuno Y, Okamoto K, Nguyen TM, Takada H, Takagi M, Imai K, Morio T, Kanegane H. Case report: HLA-haploidentical hematopoietic cell transplant with posttransplant cyclophosphamide in a patient with leukocyte adhesion deficiency type I.
- 4) Morita A, Imagawa K, Asayama K, Terakado T, Takahashi S, Yaita K, Tagawa M, Matsubara D, Takada H. Immunological characteristics of severe acute hepatitis of unknown origin in a child post SARS-CoV-2 infection. *Clin Immunol.* 2022 Dec;245:109138. doi: 10.1016/j.clim.2022.109138.
- 5) Kozycki CT, Kodati S, Huryn L, Wang H, Warner BM, Jani P, Hammoud D, Abu-Asab MS, Jittayasothorn Y, Mattapallil MJ, Tsai WL, Ullah E, Zhou P, Tian X, Soldatos A, Moutsopoulos N, Kao-Hsieh M, Heller T, Cowen EW, Lee CR, Toro C, Kalsi S, Khavandgar Z, Baer A, Beach M, Long Priel D, Nehrebecky M, Rosenzweig S, Romeo T, Deutch N, Brenchley L, Pelayo E, Zein W, Sen N, Yang AH, Farley G, Sweetser DA, Briere L, Yang J, de Oliveira Poswar F, Schwartz IVD, Silva Alves T, Dusser P, Koné-Paut I, Touitou I, Titah SM, van Hagen PM, van Wijck RTA, van der Spek PJ, Yano H, Benneche A, Apalset EM, Jansson RW, Caspi RR, Kuhns DB, Gadina M, Takada H, Ida H, Nishikomori R, Verrecchia E, Sangiorgi E, Manna R, Brooks BP, Sobrin L, Hufnagel RB, Beck

D, Shao F, Ombrello AK, Aksentijevich I, Kastner DL; Undiagnosed Diseases Network. Gain-of-function mutations in ALPK1 cause an NF- κ B-mediated autoinflammatory disease: functional assessment, clinical phenotyping and disease course of patients with ROSAH syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2022 Oct;81(10):1453-1464. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-222629.

- 6) Hasegawa M, Fukushima H, Suzuki R, Yamaki Y, Hosaka S, Inaba M, Nakao T, Kobayashi C, Yoshimi A, Tsuchida M, Koike K, Fukushima T, Takada H. Effect of Germline MEFV Polymorphisms on the Prognosis of Japanese Children with Cancer: A Regional Analysis. *Oncology.* 2022;100(7):376-383. doi: 10.1159/000524833.
- 7) Morita A, Hosaka S, Imagawa K, Ishiodori T, Nozaki Y, Murakami T, Takada H. Time course of peripheral immunophenotypes of multisystem inflammatory syndrome in children. *Clin Immunol.* 2022 Mar;236:108955. doi: 10.1016/j.clim.2022.108955.
- 8) 高田英俊 リンパ球の発生と機能 ネルソン小児科学 エルゼビア・ジャパン 印刷中
- 9) 高田英俊 先天性免疫不全症 血液専門医テキスト 第4版 日本血液学会編集 南江堂印刷中
- 10) 高田英俊 易感染性 小児血液・腫瘍学(改定第2版) 日本小児血液・がん学会編集 診断と治療社 東京 37-39頁、2022年6月
- 11) 高田英俊 予防接種 小児血液・腫瘍学(改定第2版) 日本小児血液・がん学会編集 診断と治療社 東京 263-265頁、2022年6月
- 12) 高田英俊 自然免疫不全症・自己炎症性疾患 小児血液・腫瘍学(改定第2版) 日本小児血液・がん学会編集 診断と治療社 東京 435-438頁、2022年6月
- 13) 穂坂翔、高田英俊 補体と疾患 一補体受容体欠損症 日本臨床 2022.11(80), pp1809-1812, 日本臨床社

2. 学会発表

- 1) 高田英俊 疾患や治療により免疫不全状態にある小児へのワクチン接種 第54回日本小児感染症学会学術集会. ランチョンセミナー 2022年11月5-6日. 福岡
- 2) 高田英俊 自己炎症性疾患 インフラマ

ソーム関連疾患 第54回日本小児感染症学会学術集会. シンポジウム 自己炎症性疾患の最新知見 2022年11月5-6日. 福岡

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし