

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（primary immunodeficiency disease: PID）のより良い診療提供体制・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実施することを目的とした。

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。令和元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・追補の必要性があると考えられた。3 年間に 52 疾患すべてと新たに PID として報告された疾患を含む診療ガイドラインを作成した。

難病プラットフォームでの登録項目の設定を完了し、PIDJ 休止後のデータの整理を開始し、PIDJ ver.2（PIDJ2）と難病プラットフォームとの統合を行った。

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。

成人で頻度の多い PID について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。

患者会理事と年に数回のミーティングを行い、患者が医療に求めるものについて情報収集を行い、年 1 回医療相談会を行うことで、患者の抱える不安が少しでも改善するように心がけた。

予防接種についてのアンケート調査を取りまとめ、BCG 接種に伴う副反応について報告し、PID 患者に対する予防接種ガイドライン策定の礎となる。

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、患者 QOL の向上および難病支援の構築に貢献した。

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 発生発達病態学分野	教授
研究分担者		
今井 耕輔	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系研究科	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	久留米大学医学部医学科	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
研究協力者		
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

A. 研究目的

原発性免疫不全症候群（primary immunodeficiency disease: 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指定難病であり、400種以上の疾患が含まれる。

本研究では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実施する。

以上により、PIDの適切な診療が可能になり、難病診療レベルの向上、患者QOLの向上および難病支援の構築に貢献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 Society: IUIS）の原発性免疫不全症候群専門医委員会は400以上の疾患をPIDあるいは先天性免疫異常症（inborn errors of immunity: IEI）として10細分類している。そこで、このなかから重要かつ頻度が高い7細分類52疾患が指定難病および小児慢性疾患の対象となっており、平成元年に診断基準、重症度分類、診療ガイドラインが策定された。IUISから新たにPIDと報告された疾患もあることから、本研究班では従来の診療ガイドラインについて、見直し、update、CQの設定・追補の必要性があると考えた。なお自己炎症性疾患は、IUISではPID/IEIに含めているが、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、本研究班の分担研究者が各疾患の専門家として、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て、従来の診療ガイドラインを見直した。最新の文献も含めてシステマティックレビューも可能な限り行った。全疾患に対してCQの推奨度やエビデンスの強さを策定した。

PIDのデータベースであるPIDJ事業を推進するために、難病プラットフォームにおけるPIDの登録項目を設定し、PIDJ休止後のデータの整理を開始し、PIDJ ver.2(PIDJ2)と難病プラットフォームとの統合を行う。

かずさDNA研究所遺伝子検査室と協力して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う。

PIDは成人患者が1/3～半数を占めるが、成人診療科における専門医が少ない。そこで成人でも比較的頻度の高いPIDについて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。

患者QOLの向上のためには患者からのニーズを知ることが重要である。そこでPIDの患者会（NPO法人PIDつばさの会）との連携が欠かせない。患者会理事と年に数回のミーティングを行い、年1回医療相談会を行った。

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、予防接種についてのアンケートを取りまとめ、副反応の発生状況等についてまとめた。

（倫理面への配慮）

データは匿名化して取り扱った。遺伝子解析や細胞分化実験などは、東京医科歯科大学や分担研究者の所属する各施設の倫理委員会の承認を得て、行った。

C. 研究結果

1) 診療ガイドラインの改訂と学会承認

400以上の疾患を含むPIDを、指定難病ならびに小児慢性特定疾患ではIUIS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。IUIS分類では自己炎症性疾患、骨髄不全症、PIDを模倣する疾患もPID/IEIに含まれるが、自己炎症性疾患ならびに骨髄不全症はそれぞれにこれらの疾患を扱う研究班が存在するため、本研究班では取り扱わなかった。

本研究班では、重要かつ頻度が高く、指定難病ならびに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見直すとともに、新たに1疾患（さまざまなカテゴリーに属する疾患群）についても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、

最新の文献も含めてシステマティックレビューを行い、CQも推奨度ならびにエビデンスの強さを加えた。診断フローチャートも可能な限り策定した。

診断基準・重症度分類・診療ガイドラインを策定した53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53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 プリンス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・オールドリッチ (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
- ⑭ さまざまなカテゴリーに属する疾患群

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 (JSIAD)、日本臨床免疫学会、日本小児感染症学会、患者会からのパブリックコメントを得たのちに、2023年夏までにJSIADのホームページに掲載し、周知する予定である。また主なPIDについては移行期ガ

イドラインも含めて出版物として 2023 年夏頃発刊予定である。

2) 患者データの収集・解析、難病プラットフォームへの格納

PID データベース (PIDJ) は PID 患者の確定診断名、臨床データ、解析データが含まれ、これまで 5000 例以上の登録がある。現在は PIDJ ver.2(PIDJ2)が運用されている。令和 2 年度からは、登録項目設定が行われている難病プラットフォームの本格利用による患者データの登録を開始し、令和 3 年度に全参加施設からの新規登録を開始した。また平行して PIDJ にある過去データの登録・移行、欠落データの補充等も開始した。

3) 診療体制の構築、診断方法・重症化指標の確立

JSIAD およびかずさ DNA 研究所と連携し、PID の遺伝子診断体制を確立している。PID 原因遺伝子解析は施設基準を満たせば保険診療で可能となったが、一般医が検査依頼をしやすくように病型に応じたパネルを作製した。対象となる原因遺伝子 200 余りを 23 パネルに分類し、1 パネルは原則 20 遺伝子までとしている。これらの遺伝子は、IUIS 分類で国内発症例が多く、検査室での遺伝子解析の妥当性があり、JSIAD の PIDJ 委員会で保険診療による遺伝子解析が必要であると判断したものに限定されている。

4) 移行医療ガイドライン策定

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、眼科医、皮膚科などの成人診療科から PIDJ の症例相談 (<https://jsiad.org/consultation/>) などを通じて紹介が増えており、紹介患者の約 30% が成人患者であった。また成人にキャリアオーバーする患者さんも増えており、現在は PID 患者の約半数が成人である。一方で PID 診療を専門とする成人診療科の医師は少ない。そこで成人でも比較的多くみられる高 IgE 症候群、X 連鎖無ガンマグロブリン血症、分類不能型免疫不全症、慢性肉芽腫症、複合免疫不全症造血細胞移植後、慢性皮膚粘膜カンジダ症の 6 疾患について移行医療ガイドラインを小児科と成人診療科が協力して作成した。一部の疾患は 2023 年夏頃発刊予定の「PID 診療の手引き」の補遺に掲載予定である。

5) 患者相談体制

患者家族会である NPO 法人 PID つばさの会と密に連携を取り、年に数回患者会理事とミーティングを行なった。会報 (Wing) で病気についての解説し、年 2 回の総会では患者向けの勉強会 (医療講演ならびに個別医療相談) を行い、十分な情報提供を行った。

6) 予防接種相談体制構築

PID 患者の一部では予防接種が禁忌とされる。そこで PID 患者における禁忌患者の実態把握、問診での疑い症例やご接種患者への対応、PID に対する予防接種に関する相談体制の構築が、厚生労働省から本研究班に求められた。そこでワーキンググループを作り、活動を開始している。

全国の病院にアンケート調査を行い、PID 患者における予防接種反応の実態調査を開始した。わが国の PID 患者の BCG 副反応について英文誌 (J Clin Immunol. 2022 Jan;42(1):183-194.) に報告した。

D. 考察

PID の 7 細分類 52 疾患に新たに 1 疾患を加えて、本研究班の分担研究者が可能な限り修正行い、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の改訂ならびに策定を行った。CQ に推奨度とエビデンスの強さも加えた。

この診療ガイドラインは JSID だけでなく、日本臨床免疫学会、日本小児感染症学会、患者会からもパブリックコメントを求め、2023 年夏頃 2023 年夏頃 JSIAD の HP への掲載ならびに「診療の手引き」発刊として発刊予定である。広く一般医に周知する。

遺伝子診断体制を維持し、PIDJ2 への患者登録を難病プラットフォームと連携して構築した。PID 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少ない。PIDJ2 を活用し、エビデンスレベルの高い研究を推進する。

また PID は稀少疾患であり非典型例も多く、診断や診療には専門医の関与が必要不可欠である。本研究班の専門医への相談体制を構築した。

PID 患者への予防接種は有害事象を認めることがり、予防接種対応策が必要である。アンケート調査による PID 患者に対する予防接種の実態を把握し、今後の対応策を構築した。

E. 結論

A(10)別添 3

PID の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 1 疾患を加えた 53 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、難病プラットフォームと連携した患者登録事業、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、PID 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

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