

免疫疾患小児慢性特定疾患治療研究事業のあり方に関する研究

研究分担者：野々山 恵章 (防衛医科大学校小児科学講座 教授)

研究要旨 原発性免疫不全症の中で、小児慢性特定疾患制度の対象となる疾患の疾患概要、診断の手引き、医療意見書を作成した。疾患概要、診断の手引きの作成により、原発性免疫不全症の正確な診断が可能になり、診断漏れや誤診を防ぐ事ができるようになった。

また、血液疾患と同一の疾患群であったが、今回の改訂で、免疫疾患を独立させることになった。そこで、免疫疾患として医学的に重要と思われる事項を入れるように医療意見書を全面的に改変した。これにより、免疫疾患の実態がデータベースとして得られるようになり、病態解析などに活用できるようになった。

免疫疾患の小児慢性特定疾患治療研究において、以上の成果をあげ、厚生労働省の小児慢性特定疾患事業に貢献した。

A. 研究目的

原発性免疫不全症は希少でありかつ 200 種類以上あるため、適切な診断や診療が困難であり、専門医による診断基準・重症度分類および診断の手引きの作成は、患者 QOL 向上や重症度にあった患者支援に必要である。本研究では、疾患概要、診断基準、重症度分類および診断の手引きの作成を代表的な疾患で行い、患者 QOL の向上と厚生労働省政策への貢献を果たす事を目的とした。

B. 研究方法

国際免疫学会による原発性免疫不全症の分類で 9 種に分けられた大分類を網羅するように検討した。他疾患との関係で、国際免疫学会で免疫不全に分類されている自己炎症疾患については、膠原病に分類し、

免疫不全症からははずした。また、好酸球増多症、慢性活動性 EB ウイルス感染症、慢性移植片対宿主病については、免疫疾患として大分類に加えた。その結果、計 11 の大分類とした。

各大分類から代表的な疾患を選び、計 56 疾患を対象とした。これ以外については、その他の免疫不全症とした。

方法としては、大分類ごとに専門家により成り立つ作業グループを作成し、大分類の中の代表的な疾患について、疾患概要、診断の手引き、医療意見書を作成すべく、検討した。作業グループによる疾患概要、診断の手引き、医療意見書の作成方法は、論文検索、国際的な診断基準を参考にした。作業グループによる素案が出来た段階で、全体会議を開催し、各作業グループからの素案に対し議論を行い、修正が必要な所は修正し、全体の承認を得て最終案とした。

C. 研究結果

a) 疾患概要、診断の手引きの作成

1. 複合免疫不全症

複合免疫不全症は T 細胞系、B 細胞系両者の機能不全による疾患の総称で、2014 年の IUIS 免疫不全症分類では、複合免疫不全症として、41 疾患、そのうち重症複合免疫不全症として 14 疾患が掲載されている。

疾患頻度などから 9 疾患を選び、また複合免疫不全症は毎年原因遺伝子が同定され疾患が増えていることから、1 から 9 までに掲げるもののほかの、複合免疫不全症も 10 に加えた。

複合免疫不全症の疾患概要、診断の手引きを、米国における重症複合免疫不全症の診断基準(Shearer et al. J Allergy Clin Immunol.2013)、欧州における複合免疫不全症・重症複合免疫不全症の診断基準<<http://esid.org/Working-Parties/Registry/Diagnosis-criteria>>を参考にして作成した。

作成した疾患は以下の 10 疾患である。

- 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) プリンヌ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、複合免疫不全症

2. 免疫不全を伴う特徴的な症候群

以下の疾患群について疾患概要、診断の手引きを策定した。これらのガイドライン作成にあたっては、エビデンスレベルの高い論文を参照し、また PIDJ に蓄積したデータを活用した。

- 11) ウィスコット・オルドリッチ(Wiskott-Aldrich)症候群
- 12) 毛細血管拡張性運動失調症
- 13) ナイミーヘン(Nijmegen)染色体不安定症候群
- 14) ブルーム(Bloom)症候群
- 15) ICF 症候群
- 16) PMS2 異常症
- 17) RIDDLE 症候群
- 18) シムケ(Schimke)症候群
- 19) 胸腺低形成(DiGeorge)症候群、22q11.2 欠失症候群
- 20) 高 IgE 症候群 s
- 21) 肝中心静脈閉鎖症を伴う免疫不全症
- 22) 先天性角化異常症

3. 液性免疫不全を主とする疾患

以下の疾患群について、疾患概要、診断の手引きを作成した。

- 23) X連鎖無ガンマグロブリン血症
- 24) 分類不能型免疫不全症
- 25) 高 IgM 症候群
- 26) IgG サブクラス欠損症
- 27) 選択的 IgA 欠損
- 28) 特異抗体産生不全症
- 29) 乳児一過性低ガンマグロブリン血症
- 30) 23 から 29 までに掲げるもののほか、液性免疫不全を主とする疾患

分類不能型免疫不全症は、現時点では確定診断が困難な低 γ グロブリン血症を多数含んでいる。今後の研究の進展で、新規の免疫不全症が見いだされると考えられる。30にこうした23-29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を入れた。

4. 免疫調節障害

以下の疾患群について、疾患概要、診断の手引きを作成した。

- 31) チェディアック・東(Chédiak-Higashi)症候群
- 32) X連鎖リンパ増殖症候群
- 33) 自己免疫性リンパ増殖症候群(ALPS)
- 34) 31及び33に掲げるもののほか、免疫調節障害

IPEXなどの多くの免疫不全障害が存在するが、34を加え、漏れが無いようにした。

5. 原発性食細胞機能不全症および欠損症

以下の疾患群について、疾患概要、診断の手引きを作成した。

- 35) 重症先天性好中球減少症
- 36) 周期性好中球減少症
- 37) 35及び36に掲げるもののほか、慢性の経過をたどる好中球減少症
- 38) 白血球接着不全症
- 39) シュワッハマン・ダイヤモンド(Shwachman-Diamond)症候群
- 40) 慢性肉芽腫症
- 41) ミエロペルオキシダーゼ欠損症
- 42) メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症
- 43) 38から42に掲げるもののほか、白血

球機能異常

食細胞異常は多数存在するが、43で漏れが無いようにした。

6. 自然免疫異常

以下の疾患群について、疾患概要、診断の手引きを作成した。

- 44) 免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症
- 45) IRAK4欠損症
- 46) MyD88欠損症
- 47) 慢性皮膚粘膜カンジダ症
- 48) 44から47に掲げるもののほかの、自然免疫異常
自然免疫異常には多数の疾患があるが、48で漏れが無いようにした。

7. 先天性補体欠損症

以下の疾患群について、疾患概要、診断の手引きを作成した。補体制御因子の欠損による補体異常活性化による疾患（遺伝性血管性浮腫など）も、制御因子は補体関連分子である事から、免疫疾患に含めて良いと考えられる。補体制御因子はC1インヒビター以外にも複数あるため51にほかの先天性補体欠損症を入れた。

- 49) 先天性補体欠損症
- 50) 遺伝性血管性浮腫(C1インヒビター欠損症)

51) 49 及び 50 に掲げるもののほか、先天性補体欠損症

8. 好酸球増加症

以下の疾患群について、疾患概要、診断の手引きを作成した。

52) 好酸球増加症

9. 慢性活動性 EB ウイルス感染症

以下の疾患群について、疾患概要、診断の手引きを作成した。IUIS の分類には含まれていないが、日本に多く難治性であり、免疫異常により EB ウイルスの持続感染が起きると考えられるため、免疫疾患に含めることが妥当であると考えられる。

53) 慢性活動性 EB ウイルス感染症

10. 後天性免疫不全症

以下の疾患群について、疾患概要、診断の手引きを作成した。後天的な免疫障害による免疫不全は、後天的に遺伝子変異が入ることにより起きる疾患と、後天的に抗体が産生され免疫障害が起きる疾患がある。

54) 後天性免疫不全症候群（HIV 感染によるものに限る）

55) 後天的な免疫系障害による免疫不全症

11. 慢性移植片対宿主病

以下の疾患群について、疾患概要、診断の手引きを作成した。造血細胞移植学会による診断ガイドラインがあるので、整合性を取った。

56) 慢性移植片対宿主病

b) 医療意見書の作成

免疫疾患の医療意見書を作成した。これまで血液疾患と同一の医療意見書であったが、免疫疾患として独立したため、免疫疾患として重要な臨床症状、検査所見を加え、免疫疾患として重要ではない項目は省いた。

例えば、免疫疾患で重要な臨床所見である易感染性、自己免疫疾患の合併、悪性腫瘍の合併などを加えた。感染症としては、ニューモシスティス肺炎、皮膚粘膜カンジダ症、ウイルス感染（水痘など）の重症化、抗酸菌感染を加えた。

臨床検査としては、IgG, IgA, IgM, IgG サブクラス、ウイルス特異抗体価、補体値、CD4/8 比、PHA 反応、リンパ球機能検査などを加えた。

これにより免疫疾患の病態を知る上で重要なデータが得られると考えられる。

D. 考察

小児慢性特定の対象となる免疫不全症の疾患診断の手引きを作成した。

公的な診断の手引きはこれまで存在しなかったもので、有意義だと思われる。また、免疫疾患として重要な臨床症状、臨床検査、治療、治療に対する反応性などの情報を、医療意見書から得られるように改変した。この医療意見書から得られるデータをデータベース化することにより、免疫疾患の実態把握、病態解明が進むと考えられる。

一方、今回の研究により以下の問題点が明らかになった。

免疫不全症は200以上あり、また毎年新し

い疾患が見いだされている。今回作成したのは代表的な疾患のみであり、この疾患名を厳密に適応すると、対象から漏れる疾患が出る。今回は、例えば複合免疫不全症では、1から9までに掲げるもののほか、複合免疫不全症という形で認定される事になり、この問題は解決されるが、今後もこうした問題があるという認識を持つ必要があると考えられる。

国際免疫学会では2年に1回原発性免疫不全症の分類を更新している。今年度から、web上では毎月更新することが検討されている。また、ICD-10からICD-11への変更も現在進行中である。上記の自己炎症疾患も新しく見いだされた疾患であるため、今回の改訂まで、小児慢性特定疾患対象にならないという問題があったので、こうした新しい分類、新しく見いだされた疾患に、迅速に対応する方法が必要であると考えられる。

また、免疫不全というと、免疫系の機能低下があることが疾患概念としてとらえられがちだが、免疫系の異常な活性化による疾患（XLP、IPEX、C1インヒビター欠損症など）も、国際免疫学会では原発性免疫不全症と定義している。今回は認められたが、今後も共通認識としたい。同様に、自己炎症疾患も国際免疫学会での分類では原発性免疫不全症に含まれているが、炎症が亢進しているという病態から免疫不全に含まないという考え方もありうる。小慢では膠原病で新たに指定されたため、小児慢性特定疾患対象に含まれ、対象漏れにならなかった。

また、免疫不全症と血液疾患などの境界にある疾患（Bloom症候群など）を、小慢制度で漏れてしまわない仕組みが必要である。今回のように各分野の専門家が集まって対象疾患を議論することが、対象から漏れてしまう疾患をなくすために必要であると考えられた。

また、原発性免疫不全症では、遺伝子解析が確定診断となる疾患がほとんどである。しかし遺伝子解析に対し、保険適応がない。この問題は解決すべき問題として浮かび上がった。

原発性免疫不全症にはPIDJ（7年間で2879例、それ以前の500例を加えると3386例、遺伝子解析実績が1000例、原因が判明している例は約30%）、日本小児血液学会（30例/年前後）、造血細胞移植学会（509例）などの複数のデータベースがあるので、データを統合できるようにすることが必要であろう。難病克服事業でもデータベース作製を考えているので、リンクできるようにする必要がある。また、データベースを活用するために、誰が、どこまで、データを見ることができるかについてのルール作りも必要である。

成人以降問題として、PIDJでは、原発性免疫不全症の42%、1429例が成人例として含まれている。患者会とも連携しているが、移行期問題は重要と考えている。

小児慢性特定疾患制度対象疾患と難病克服事業対象疾患との整合性を考えることが必要であろう。

E. 結論

小児慢性特定疾患対象疾患のうち、免疫疾患について疾患概要、診断の手引き、医療意見書を作成した。免疫疾患が血液疾患から独立したこと、対象疾患が増えた事は大きな進歩である。一方、新規に見いだされた免疫疾患に迅速に対応して対象漏れにならないようにする工夫が必要であることなど、解決すべき問題も浮かび上がった。

診断の手引きの活用により、より確実に疾患が疑われ診断漏れが無くなる事、より確実な診断につながる事が期待される。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mitsui-Sekinaka K, Imai K, Sato H, Tomizawa D, Kajiwara M, Nagasawa M, Morio T, Nonoyama S. Clinical features and hematopoietic stem cell transplantations for CD40 ligand deficiency in Japan. *J Allergy Clin Immunol*. 2015, in press.
- 2) Kato T, Crestani E, Kamae C, Honma K, Yokosuka T, Ikegawa T, Nishida N, Kanegane H, Wada T, Yachie A, Ohara O, Morio T, Notarangelo L.D, Imai K, Nonoyama S. RAG1 deficiency may present clinically as selective IgA deficiency. *J Clin Immunol*. 2015, in

press.

- 3) Oshima K, Imai K, Albert M.H, Bittner T.C, Strauss G, Filipovich A.H, Morio T, Kapoor N, Dalal J, Schultz K.R, Casper J.T, Notarangelo L.D, Ochs H.D, Nonoyama S. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for X-Linked Thrombocytopenia With Mutations in the WAS gene. *J Clin Immunol*. 2015, in press.
- 4) Nakatani K, Imai K, Shigeno M, Sato H, Tezuka M, Okawa T, Mitsui N, Isoda T, Tomizawa D, Takagi M, Nagasawa M, Kajiwara M, Yamamoto M, Arai A, Miura O, Kamae C, Nakagawa N, Honma K, Nonoyama S, Mizutani S, Morio T. Cord blood transplantation is associated with rapid B cell neogenesis compared with bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2014, 49:1155–1161.
- 5) Horiuchi K, Imai K, Mitsui-Sekinaka K, Yeh ZW, Ochs HD, Durandy A, Nonoyama S. Analysis of somatic hypermutation in the IgM switch region in human B cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2014, 134:411-419.
- 6) Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco JL, Boby Gaspar H, Holland SM, Klein C, Nonoyama S, Ochs HD, Oksenhandler E,

- Picard C, Puck JM, Sullivan KE, Tang ML. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *Front Immunol.* 2014, 5:1-33.
- 7) Kanegane H, Imai K, Yamada M, Takada H, Ariga T, Bexon M, Rojavin M, Hu W, Kobayashi M, Lawo JP, Nonoyama S, Hara T, Miyawaki T. Efficacy and Safety of IgPro20, a Subcutaneous Immunoglobulin, in Japanese Patients with Primary Immunodeficiency Diseases. *J Clin Immunol.* 2014, 34:204-211.
2. 学会発表
- 1) Takashima T, Tsujita Y, Yeh T.W, Mitsui K, Kanegane H, Kracker S, Durandy A, Nonoyama S, Morio T, Imai K. Clinical and immunological features of patients with Gain-of-Function PIK3CD mutations in Japan. 16th Biennial Meeting of the European Society of Immunodeficiencies. 2014 Oct.29-Nov.1
- 2) Kanegane H, Imai K, Yamada M, Takada H, Ariga T, Hara T, Rojavin M, Hu W, Hubsch A, Nonoyama S. Safty and tolerability of hizentra in patients with primary immunodeficiency in Japan, Europ, and Us. 16th Biennial Meeting of the European Society of Immunodeficiencies. 2014 Oct.29-Nov.1
- 3) Imai K, Tsujita Y, Mitsui K, Takashima T, Okano T, Aoki Y, Kimoto F, Inoue M, Iwasaki F, Kaneko T, Waragai T, Sano H, Kikuta A, Morio T, Nonoyama S. Hematopoietic stem cell transplantation for the patients with activated PI3K-DELTA syndrome. 16th Biennial Meeting of the European Society of Immunodeficiencies. 2014 Oct.29-Nov.1
- 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