

クチン経路の分子欠損も易感染性とSLE様症状を示すが、それほど重症ではないものが多い。第2経路の分子欠損ではMAC形成障害が主体であり、髄膜炎による易感染性が主で自己免疫的症候は比較的少ない。経路の合流点であるC3欠損は莢膜を有する細菌に対しての易感染性と自己免疫疾患の両方の臨床像を示す。

2. 後期反応経路の異常

いずれの場合もMACの形成障害が想定され、ナイセリア属の髄膜炎菌と淋菌による易感染性、とくに髄膜炎菌による髄膜炎が重要な臨床像である。このことはナイセリア属に対する生体防御機構にMACの形成による溶菌作用が重要であることが示唆される。

3. 制御因子、受容体の欠損

個々の疾患によって特徴的な臨床像を示す。古典経路の制御因子；C1 inhibitor欠損では、反復する血管浮腫が特徴である。第2経路の制御因子欠損ではaHUS⁵⁾、慢性腎炎を呈する。C3の消費を伴う場合では易感染性も呈する。細胞膜上の補体受容体分子の欠損では溶血性貧血や重度の細菌、真菌に対する易感染性を示す。

検査異常⁶⁾

補体の検査（血清C3値、C4値、CH50）は日常でも比較的汎用されているが、CH50は補体系の異常のスクリーニングとして非常に重要な検査である。ヒツジ赤血球に対する抗体で反応させた感作ヒツジ赤血球を用い、血清を反応させ溶血反応で評価する。古典経路にかかわるすべての補体成分（C1～C9まで）のいずれが欠損してもC9欠損以外ではCH50は感度以下になる。また、例外的にC3欠損ではC4b2aがC5を活性化できるため正常の10%程度を示すこともあるといわれている。C3、C4の値は、それ自身の欠損で異常となるばかりでなく、他の分子の欠損によって二次的に消費して低下することがある。活動性のSLEで補体低値となることはよく知られているが、治療を

行ってもCH50の感度以下が続く場合には補体欠損も考慮すべきである。

代表的な補体欠損症⁷⁾

1. 古典経路分子の異常—C1欠損症（C1q, C1r, C1s欠損症）

C3種類の分子（C1q, C1r, C1s）がCa²⁺存在下において、1:2:2の比率で結合している高分子複合体であり、C1qはA, B, C3種類のポリペプチド鎖からなる6個のサブユニットから構成され、1本の柄と6個のチューリップ花様の構造をとり、柄頸部の部分で2分子のC1r, C1sが結合している。それぞれの欠損症がまれに存在し、いずれも常染色体劣性遺伝である。いずれもSLE様の症候を高頻度で合併するとともに莢膜を有する細菌に対して易感染性を示す。

2. レクチン経路の異常—MBL欠損症

あらゆる人種にまれならず認められる。日本人のMBL欠損アレル頻度が0.2との報告もある。細菌感染（とくに髄膜炎菌）をくり返すこともあるが、無症状の場合が多く、検出されない症例が多いと予想される。自己免疫疾患発症リスクとの関連も指摘されている。

3. 第2経路の異常

Factor D欠損症（常染色体劣性遺伝）、Properdin欠損症（X連鎖遺伝）が報告されている。Factor D欠損症はきわめてまれであるが、Properdin欠損症は100例以上の症例が報告されている。いずれの疾患も、ナイセリア属の髄膜炎菌による易感染性（とくに髄膜炎）が問題となる。Factor Bの異常では機能獲得型の変異が報告されており、後述する第2経路制御因子の欠損のときに見られるaHUSを発症する。

4. C3欠損症

C3は補体の前期活性化3経路の合流点に位置する分子であり、活性化したC3の断片（C3b）が他の分子と結合（C4b2a3b, C3bBb3bなど）してC5を活性化させ、後期補体経路を誘導する。C3欠

表 C3欠損症自験4症例のまとめ

性別	診断時 年齢	血清補体値		C3遺伝子異常	臨床症状	文献
		C3	CH50			
1 男性	7歳	< 5 mg/dL,	< 12 U/mL	3736_3737delTT (F1246X) ホモ	7歳の学校検尿で蛋白尿血尿を指摘され、精査でC3欠損症が検出される。呼 吸器感染は数回あるが重篤な感染なし。 現在18歳で蛋白尿が続き、腎生検で膜 性腎症の診断。アンジオテンシン受容 体拮抗薬投与で軽快、経過観察中	Fujioka H, et al.: Am J Med Genet 138A:399-400, 2005
2 男性	2歳	< 2 mg/dL,	< 12 U/mL	3176dupT (L1039LfsX67) C3243G (Y1081X)	幼少時より重症感染症(髄膜炎, 中耳 炎, 肺炎, 菌血症4回)の既往あり。自 己免疫的な症状はない	Kida M, et al.: Blood Cell Mol Dis 40:410-413, 2008
3 男性	4歳	0.7 mg/dL,	4.7 U/mL	IVS9 - 2 a > t (G335VfsX14) C1432T (R478X)	幼少時より重症感染症罹患。菌血症2 回, 肺炎, 中耳炎, 腸炎あり。6歳時 に左膝関節にリウマチ様関節炎(図2参 照)。プレドニゾロン, メトトレキササ ー, 非ステロイド系抗炎症薬で軽快	Okura Y, et al.: Pediatr Int 53:e16- e19, 2011 Okura Y, et al.: Scand J Rheumatol 41:405-406, 2012
4 男性	4歳	< 2 mg/dL,	16.1 U/mL 再検で< 12 U	VS 12 - 1 g > t IVS 11 + 5 g > a	幼少時より重症感染症。菌血症2回, 中耳炎, 副鼻腔炎あり。蝶型紅斑を含 めた全身の発疹の精査で抗核抗体, RF, 抗sm抗体, 抗RNP抗体, 抗カル ジオリピン抗体などが陽性。MTCDの 診断。腎生検で軽度の膜性腎症	unpublished

MTCD: mixed connective tissue disease

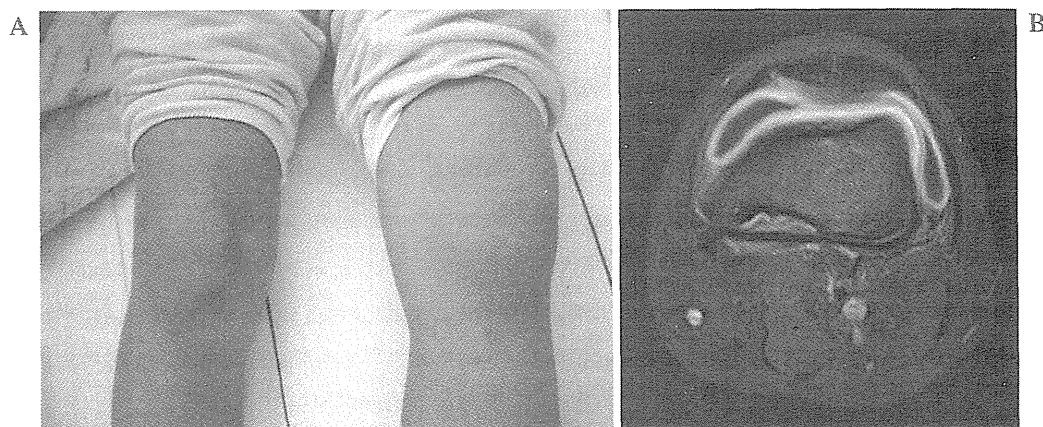


図2 関節炎を発症したC3欠損症
A: 左膝関節の腫脹, B: 左膝関節のガドリニウム造影MRI (T1) 所見

損症は常染色体劣性遺伝のまれな疾患である。われわれはC3欠損症を4例経験したが、これまでの4例を含めて27家系35症例が報告されている。われわれが経験した4症例をまとめて表に示した^{8)~11)}。C3欠損症の臨床像は重症細菌感染症、SLEまたはSLE様症状、腎炎、関節炎(図2)、皮

膚症状、などと整理できる。一方、aHUSを示した症例の中で、C3遺伝子の機能獲得型の変異も報告されており、MCPやFactor Hとの結合力の低下が示されている。

5. 後期経路の異常

1) C5, C6, C7, C8欠損症

いずれも常染色体劣性遺伝の疾患で、わが国では献血された14万5千人の検体を用いた解析の結果、C5, C6, C7, C8欠損症はそれぞれ0.0014%, 0.0027%, 0.0041%, 0.0027%の頻度で検出されている¹²⁾。C8は α , β , γ の異なった蛋白が α - γ 鎖と β 鎖を形成しており、CD8 α 欠損(実際にはCD8 α - γ 欠損)とCD8 β 欠損がある。共通した症状としてナイセリア属の細菌に対する易感染性(髄膜炎菌による髄膜炎)、播種性淋菌感染が特徴的である。SLEなどの自己免疫疾患も共通して認められるが頻度は多くない。

2) C9欠損症

常染色体劣性遺伝の疾患であるが、わが国では人口の0.1%近くに見られる頻度の高い疾患である¹³⁾。日本人に多い特有の変異(エクソン4のナンセンス変異)が認められている。C9分子は溶血反応や溶菌反応に必ずしも必須でないため、C9欠損症でもCH50値が軽度低下か正常を示すこともある。症状を示さないことが多いが、髄膜炎の罹患率は正常人よりも高いとされる。

6. 補体制御因子、受容体の異常

1) C1 inhibitor欠損症¹⁴⁾

常染色体優性遺伝の疾患で遺伝性血管浮腫と称される。5万人に1人の割合といわれる。C1 inhibitorは、補体古典経路の活性化(C1の活性化)とカリクレイン-ブラジキニン産生を制御しているセリンプロテアーゼインヒビターであり、この機能の欠陥によって特異な血管浮腫の臨床像を呈する。思春期すぎからさまざまなストレスなどの誘因によって、皮下浮腫、粘膜下浮腫、消化器症状(激しい腹痛、嘔吐・下痢)、喉頭浮腫などが発生する。とくに死因となりうる喉頭浮腫には注意が必要である。SLE様症状や腎炎の合併も散見する。血管浮腫の機序として当初はさまざまな補体分解成分(C4やC2の分解成分)が臨床像の責任分子と考えられていたが、最近の研究によると

血管浮腫の原因は、活性化血液凝固因子XIIaの制御不全が重要で、その結果、カリクレイン-ブラジキニン産生制御不全がおこり、血管透過性が亢進するためと考えられている。炎症の制御不全であり自己炎症症候群の1型とする考えもある。

2) 第2経路の制御因子欠損

補体活性化の第2経路では、C3の分子内にあるチオエステル部位が少量の水分子で加水分解を受け、つねに活性化のカスケードがおこりつつある状況にあり、それを制御するFactor I, Factor H, MCPなどの分子によってそのバランスを保っている。これらの欠損が補体活性化の暴走を局所でまねき、この群に特徴的なaHUSなどを含めた特異な臨床像を示す。156症例のaHUS解析で、CFI, CFH, MCPの変異をそれぞれ、4.5%, 30.1%, 12.8%の比率で検出したとの報告がある。

治療

補体欠損では根治的な治療法はなく、合併する感染症、自己免疫疾患に対しての治療が主体となる。肺炎球菌、インフルエンザ菌に対してはワクチンが可能になってきているが、髄膜炎菌に対するワクチンはわが国ではいまだ利用できない。SLE, SLE様の症状、腎炎、関節炎などにはステロイド、免疫抑制薬などが、補体欠損でない場合に準じて使われる。C1 inhibitor欠損症では発作時の治療としてヒト血漿由来のC1 inhibitor製剤の使用が可能である。予防的には蛋白同化ホルモンであるダナゾールが用いられるが、男性化、肝障害などの副作用がある。aHUSに対する治療は、初期治療として血漿交換、血漿投与などが実施されることが多い。aHUSは原因疾患によって予後が異なるが、いずれの場合でも無治療例と比較して予後に差がないとする報告もある¹⁵⁾。

文献

- 1) Walport MJ: Complement. First of two parts. *Advance in Immunology*. *N Engl J Med* 344:1058-

- 1066, 2001
- 2) 藤田禎三, 今井優樹, 岡田則子・他:補体活性化と制御. 大井洋之, 木下タロウ, 松下 操・編, 補体への招待. メジカルビュー社, 16-67, 2011
 - 3) Botto M, Kirschfink M, Macor P et al.:Complement in human diseases:Lessons from complement deficiencies. *Mol Immunol* 46:2774-2783, 2009
 - 4) Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL et al.:Primary immunodeficiency diseases:an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol* 54:1-26, 2011
 - 5) Hirt-Minkowski P, Dickenmann M, Schifferli J: Atypical hemolytic uremic syndrome:update on the complement system and what is new. *Nephron Clin Pract* 114:c219-c235, 2010
 - 6) 水野正司, 北村 肇, 吉田 浩・他:補体および関連物質. 広範囲 血液・尿化学検査 免疫学的検査—その数値をどう読むか—. 第7版, 日本臨牀68 (Suppl 3):49-104, 2010
 - 7) Degn SE, Jensenius JC, Thiel S:Disease-causing mutations in genes of the complement system. *Am J Hum Genet* 88:689-705, 2011
 - 8) Fujioka H, Ariga T, Yoda M et al.:A Case of C3 deficiency with a novel homozygous two-base deletion in the *C3* gene. *Am J Med Genet* 138:399-400, 2005
 - 9) Kida M, Fujioka H, Kosaka Y et al.:The first confirmed case with C3 deficiency caused by compound heterozygous mutations in the *C3* gene;a new aspect of pathogenesis for C3 deficiency. *Blood Cells Mol Dis* 40:410-413, 2008
 - 10) Okura Y, Yamada M, Takezaki S et al.:Novel compound heterozygous mutations in the *C3* gene: hereditary C3 deficiency. *Pediatr Int* 53:e16-e19, 2011
 - 11) Okura Y, Nawate M, Takahashi Y et al.:Rheumatoid factor-positive synovitis in a patient with C3 deficiency. *Scand J Rheumatol* 41:405-406, 2012
 - 12) Inai S, Akagaki Y, Noriyama T et al.:Inherited deficiencies of the late-acting complement components other than C9 found among healthy blood donors. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 90:274-279, 1989
 - 13) Fukumori Y, Yoshimura K, Ohnoki S et al.:A high incidence of C9 deficiency among healthy blood donors in Osaka, Japan. *Int Immunol* 1:85-89, 1989
 - 14) Sardana N, Craig TJ:Recent advances in management and treatment of hereditary angioedema. *Pediatrics* 128:1173-1180, 2011
 - 15) Caprioli J, Noris M, Brioschi S et al.:Genetics of HUS:the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood* 108:1267-1279, 2006

著者連絡先

〒060-8638 北海道札幌市北区15条西7
北海道大学大学院医学研究科小児科学分野
有賀 正

血液症候群(第2版)

—その他の血液疾患を含めて—

II

IV リンパ球の異常

リンパ球機能異常と類縁疾患

原発性免疫不全症候群

乳児一過性低ガンマグロブリン血症

有賀 正

IV リンパ球の異常

リンパ球機能異常と類縁疾患

原発性免疫不全症候群

乳児一過性低ガンマグロブリン血症

Transient hypogammaglobulinemia of infancy (THI)

Key words : 自然治癒, IgG サブクラス欠損症, IgA 欠損症, 反復性中耳炎, ガンマグロブリン補充療法

有 賀 正

IV

リンパ球の異常

はじめに

原発性免疫不全症(primary immunodeficiency: PID)には極めて多様な病態が含まれるが、最近の分子遺伝学の発展によって多くのPID疾患の原因遺伝子が検出され、その分子病態の解明も明らかになってきている。その中の一病態：低ガンマグロブリン血症をきたす疾患群においても、その病態解明は次稿のBruton型無ガンマグロブリン血症を代表として飛躍的に進んでいる。このような背景の中で、本疾患：乳児一過性低ガンマグロブリン血症(transient hypogammaglobulinemia of infant: THI)は様々な病態が含まれていることや、他の疾患との異同、更には生理的な低ガンマグロブリン血症との相違の判断が難しいこともあり、病態研究の発展に取り残されている感がある。

1. 概念・定義

GitlinとJanewayが1956年に‘Agammaglobulinemia: congenital, acquired and transient forms’として初めてTHIの臨床例を報告した¹⁾。乳児は生後3-4カ月ほどから生理的な低ガンマグロブリン血症を呈するが、本疾患はその状況が強調され、延長している状(病)態と考えられるが、標準化された定義はない。乳児の生理的な低ガンマグロブリン血症は、正常な経過では自分自身での産生増加でIgGが自然増加してくる(図1)。THIではその産生が遅れるため

IgGの値が同年齢平均値の2SD以下の状況であり、それが以後6カ月以上持続する。他の免疫グロブリン、IgAの低値(IgA欠損症など)を含む基準も提案されているが、正常の血清IgA値は分散が大きく、IgA低値の基準設定は難しいとする意見もある。他の免疫グロブリンの低値にこだわらなくてもよいのかもしれない。他の疾患として分類されているIgGサブクラス欠損症も大半が一過性であるが²⁾、一部には当初THIと診断されていた症例もあり、本疾患との異同に関する病態研究が望まれる。THIは、病名のとおり低ガンマグロブリン血症は永続せず、少なくとも数年以内に自然治癒することが永続する他の低ガンマグロブリン血症との本質的な相違である。したがって、THIは後方視的にのみ診断が確定する疾患である。

2. 疫 学

標準化された定義がないので正確な頻度は不明である。易感染症状を示さず、検査されなければ検出されない場合も想定される。そもそも正常者のバリエーションという考えもあり、例えば免疫グロブリンの数値で-2SD以下となる頻度とする考えもあるが、これまでの報告では1/1,000人以下とされている。

3. 病 因

THIの病因は極めて多様と推測されており、不明である。患者の家系内に様々な免疫異常を

Tadashi Ariga: Department of Pediatrics, Hokkaido University Graduate School of Medicine 北海道大学大学院医学研究科 小児科学分野

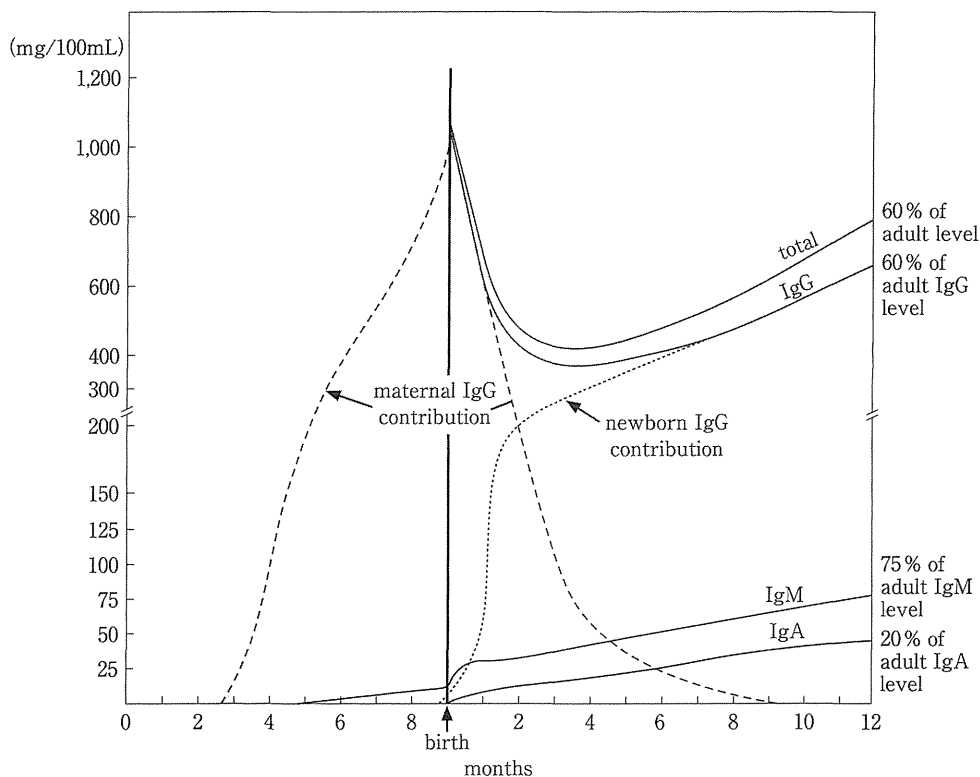


図1 胎児-生後1年までの乳児における血清免疫グロブリンの生理的推移

出生後、経過とともに母由来のIgGは減少し、新生児の産生するIgGが急増する。

(Immunologic Disorders in Infants and Children (ed by Stiem ER), 4th ed, W.B. Saunders, Pennsylvania, 1996. より引用)

示す症例がみられることもあり、更なる混乱を招いている³⁾。母由来のIgGに含まれる乳児のIgG(アロ抗原)に対する抗体の影響とする説⁴⁾、CD4陽性細胞数減少や機能的低下が報告⁵⁾されたがいずれも追認されていない。最近ではCD4+CD25+Foxp3+であるregulatory T(T_{reg})細胞数が一部のTHIで増加しているとの報告がある⁶⁾。その一群のTHIでは、経時的に認められた低ガンマグロブリン欠症の改善が T_{reg} 細胞数の正常化とともに認められたという。一方、B細胞数に関しては正常であるとの報告が多いが、メモリーB細胞数が減少しているという報告もある。T細胞機能を反映するレクチンなどに対するプラストは正常とされている。THIそのものは病的ではなく、正常者のまれな表現型とする考えも存在する。

4. 病 態

THIは繰り返す気道感染、中耳炎などがある乳児において免疫グロブリンが測定され、正常年齢相当の2SD以下のIgG値が検出されて診断に至る。IgAの低値やIgGサブクラスの低値を合併することもある。家族内に何らかの免疫不全患者が存在するため、症状がなくても免疫グロブリンを測定し、2SD以下のIgGが検出されて診断される場合もあるが、その場合の病的意義に関しては議論がある。病態は抗体不足に由来するため、化膿菌；レンサ球菌、肺炎球菌、インフルエンザ桿菌などによる感染が問題となるが、実際にはウイルス感染症と思われる気道感染が多く、重症な感染症の既往は少ない。症例によっては合併症として、アトピー性疾患、

表1 THIと鑑別を要する代表的な病態

原発性免疫不全症 ・X-連鎖無ガンマグロブリン血症(Btk欠損症) ・常染色体劣性型無ガンマグロブリン血症* ・common variable immunodeficiency ・病因遺伝子が同定された低ガンマグロブリン血症** ・高IgM血症を示す疾患***
二次的原因による低ガンマグロブリン血症 ・ネフローゼ症候群 ・タンパク漏出性胃腸炎 ・薬剤による低ガンマグロブリン血症 ・その他

* m鎖, λ5, *Iga*, *Igb*, *BLINK*などが病因遺伝子.
 ** *ICOS*, *CD1*, *CD81*, *CD20*, *TACI*, *BAFF*などが病因遺伝子.
 *** *CD40L*, *CD40*, *AID*, *UNG*などが病因遺伝子.

白血球の減少, 発達遅延などの報告もあるが, THIとの関連は不明である。

5. 診断と鑑別診断

THIは気道感染などを繰り返し, 二次的な要因がない乳児において, 血清のIgG値が同年齢平均値の2SD以下を示す症例で疑われ, 経過とともに低ガンマグロブリン血症が改善して初めての確定診断される疾患である。多くの症例は2-4年で改善するが, なかには改善に8年近く要した症例も報告されている⁷⁾。したがって, 経過とともに自然治癒するかどうかの判断; 永続する他の低ガンマグロブリン血症を示す疾患との鑑別が重要である。鑑別すべき代表的疾患として表1のような疾患が挙げられる。THIの多くはB細胞数が正常範囲であり, このことでほとんどの無ガンマグロブリン血症と鑑別が可能である。非典型例のX-連鎖型無ガンマグロブリン血症(XLA)ではB細胞や血清ガンマグロブリンが低値ながら認められる例もあり, その場合のTHIとの鑑別はBtkのタンパクレベル, または遺伝子解析で鑑別が可能である⁸⁾。また, THIではワクチンなどに対する特異抗体産生がおおむね正常で, 同種血球凝集素価も正常であ

り⁹⁾, common variable immunodeficiency(CVI)との鑑別に有用である。特異抗体産生の有無や血清IgM, IgA値などから経過/診断の試みがなされているが¹⁰⁾, あらかじめ確実に診断する方法はないため, 定期的に検査をしながら慎重に経過をみる必要がある。

6. 治療と予後

感染症の頻度が明らかに多ければ, 感染症の予防は必要である。ワクチン接種はむしろ推奨される。細菌感染の予防としてST合剤やペニシリン系の抗菌薬が試みられる。ガンマグロブリンの補充療法は, 一般には勧められない。ガンマグロブリン補充療法には副作用がありうること, ガンマグロブリン投与が自身のIgG産生開始を遅らせる可能性があること, ほとんどのTHIにみられる感染症が重症ではないことなどが挙げられる。しかし, 重症感染のエピソードがある症例や反復性中耳炎で聴力予後が心配な症例などには1歳半ぐらいまでをめぐりに補充が行われることがある¹¹⁾。実施する場合には, 保護者に十分な説明をしたうえでの同意を得ることが必要であろう。THIは経過とともに改善, 治癒する病態であり, 予後の良い疾患である。

■ 文 献

- 1) Gitlin D, Janeway CA: Agammaglobulinemia, congenital, acquired and transient forms. *Prog Hematol* 1: 318-329, 1956.
- 2) Atkinson AR, Roifman CM: Low serum immunoglobulin G2 levels in infancy can be transient. *Pediatrics* 120: e543-547.2007.
- 3) Soothill JF: Immunoglobulins in first-degree relatives of patients with hypogammaglobulinaemia. Transient hypogammaglobulinaemia: a possible manifestation of heterozygosity. *Lancet* 1: 1001-1003, 1968.
- 4) Fudenberg HH, Fudenberg BR: Antibody to hereditary human gamma-globulin (GM) factor resulting from maternal-fetal incompatibility. *Science* 145: 170-171, 1964.
- 5) Siegel RL, et al: Deficiency of T helper cells in transient hypogammaglobulinemia of infancy. *N Engl J Med* 305: 1307-1313, 1981.
- 6) Rutkowska M, et al: The number of circulating CD4+CD25highFox3+T lymphocytes is transiently elevated in the early childhood of transient hypogammaglobulinemia of infancy patients. *Clin Immunol* 140: 307-310, 2011.
- 7) Dalal I, et al: The outcome of patients with hypogammaglobulinemia in infancy and early childhood. *J Pediatr* 133: 144-146, 1998.
- 8) Kanegane H, et al: Clinical and mutation characteristics of X-linked agammaglobulinemia and its carrier identified by flow cytometric assessment combined with genetic analysis. *J Allergy Clin Immunol* 108: 1012-1020, 2001.
- 9) Tiller TL Jr, Buckley RH: Transient hypogammaglobulinemia of infancy: review of the literature, clinical and immunologic features of 11 new cases, and long-term follow-up. *J Pediatr* 92: 347-353, 1978.
- 10) Ozen A, et al: Outcome of hypogammaglobulinemia in children: Immunoglobulin levels as predictors. *Clin Immunol* 137: 374-383, 2010.
- 11) Cano F, et al: Absent specific viral antibodies in patients with transient hypogammaglobulinemia of infancy. *J Allergy Clin Immunol* 85: 510-513, 1990.

別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.22 (2013年3月20日発行) 別刷

血液症候群(第2版)

—その他の血液疾患を含めて—

II

IV リンパ球の異常

リンパ球機能異常と類縁疾患

原発性免疫不全症候群

Bruton型無ガンマグロブリン血症

有賀 正

IV リンパ球の異常

リンパ球機能異常と類縁疾患

原発性免疫不全症候群

Bruton型無ガンマグロブリン血症

Bruton-type agammaglobulinemia

Key words : *BTK* 遺伝子, ガンマグロブリン療法, X-連鎖遺伝, B細胞欠損, 正常T細胞機能

有賀 正

IV

リンパ球の異常

はじめに

Bruton型無ガンマグロブリン血症(X-連鎖無ガンマグロブリン血症: X-linked agammaglobulinemia: XLA)は, 1952年にBrutonが細菌感染症を繰り返していた8歳の男児において血清タンパクのガンマグロブリン分画が欠如していることを見だし, 更にガンマグロブリン投与が臨床的に有効であったという歴史的な論文として発表された¹⁾. XLAは, まれな原発性免疫不全症の中では頻度の高い疾患の一つであり, 今日では診断法, 治療法はほぼ確立している. しかし, いまだに診断されずに気管支拡張症を発症してから気づかれる症例も認められることから, XLA早期診断の重要性について一般小児科医への更なる周知の徹底が必要である.

1. 概念・定義, 疫学

XLAは, B細胞の発生に必須の分子: 非受容体型チロシンキナーゼでシグナル伝達分子のBtk(Bruton's tyrosine kinase)の遺伝的異常(欠損まれに機能異常)のためにB細胞が分化・成熟せず, すべてのクラスの免疫グロブリンが産生不全となるX-連鎖遺伝の原発性免疫不全症である. 正確な頻度は不明であるが, およそ10-50万人に1人とされており, 原則的に男子のみが罹患する. XLA患者は母由来の移行抗体が消失してくる3-6カ月頃から主として化膿菌に対する易感染性を示すことで診断に至る場

合が多い. 定期的なガンマグロブリンを十分量補充する治療(ガンマグロブリン療法)が導入されてきてからその予後は劇的に改善している.

2. 病 因

X染色体のXq21.3に位置するXLAの責任遺伝子*BTK*は, 1993年に異なったアプローチにて2つのグループからほぼ同時に単離された^{2,3)}. その発現はT細胞以外の血液細胞で認められる.*BTK*は19のエクソンから構成され, それぞれのエクソン, その周辺に, 大きな欠失や挿入, 重複, 逆位など極めて多彩な病因となる変異が報告されている⁴⁾. Btk分子はTec familyに属し, 5つのドメイン: N端からPH(pleckstrin homology), TH(Tec homology), SH3(Src homology 3), SH2, TK(tyrosine kinase)(SH1)があり, それぞれのドメインに様々な分子の会合が想定されている(図1)⁵⁾. Btkの欠損によって, B細胞の発生ではpro B細胞からpre B細胞へのレベルでの分化・成熟障害を認めるが(図2)⁶⁾, 常染色体劣性遺伝の無ガンマグロブリン血症(μ heavy chain, λ 5, $Ig\alpha$, $Ig\beta$, BLINKなど⁷⁾)のときの障害レベルとの区別は難しい.

3. 病 態

XLTはBtk分子の異常によってB細胞が欠損するためすべての抗体が産生されず, 抗体に依存している防御機構の破綻に基づく易感染性を示す. 満期の新生児では, 母由来の胎盤移行の

Tadashi Ariga: Department of Pediatrics, Hokkaido University Graduate School of Medicine 北海道大学大学院医学研究科 小児科学分野

Btk タンパク				
PH	TH	SH3	SH2	TK (SH1)
PI3→PIP3 BAP-135 Bam11 F-actin Fas Pin1 PKC α , β , ϵ , ζ PKC μ PKC PIP5K G α 12 and G $\beta\gamma$	Lyn Fyn Hck Zn ²⁺ C-Cbl G α q	C-Cbl Syk WASP Sab/SH3BP5	BLNK/SLP-65	BAP-135 (TFII-I) WASP Fas caveolin-1
BCAP, Bright/ARID3a/Drill, PLCg, MyD88, TLR2, TLR4, Ibtck, Sam68, Vav, EWS				

図1 Btk タンパクの基本ドメインと会合する分子群

(文献⁹⁾より引用)

上段に5つのドメインを表示した。

PH: pleckstrin homology, TH: Tec homology, SH3: Src homology 3, SH2: Src homology 2,

TK: tyrosine kinase, SH1: Src homology 1.

それぞれのドメインとの会合部位に会合する分子群を記載した。

下段枠内の分子は会合部位がまだ確定されていない分子を示す。

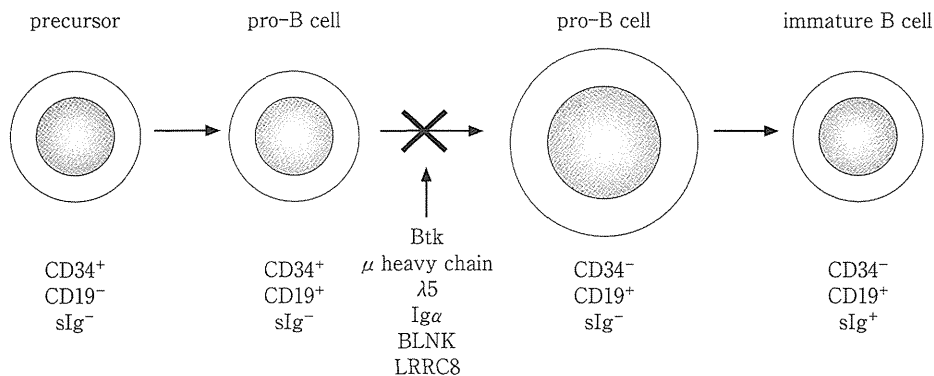


図2 B細胞の分化・成熟とXLAの障害レベル

(文献⁹⁾より引用)

×が障害部位。XLA 病因分子 Btk の異常だけでなく、他の無ガンマグロブリン血症の原因分子 (μ heavy chain, λ 5, Ig α , Ig β , BLINK, LRRRC8) の異常でも pro B cell→pre B cell のレベルで障害が起こる。

IgGがあるため抗体欠損はなく、症状が始めるのは移行抗体が消失してくる生後3-6カ月からである。1歳までに半分以上、5歳までにはほとんどすべての患者で何らかの感染症を発症する⁹⁾。抗体の役割としては細菌に結合してオプソニン化して食細胞に食菌を促すこと、補

体を介して溶菌させること、フリーのウイルスを中和することなどが挙げられる。これを反映してXLAの患者では化膿性中耳炎、副鼻腔炎、肺炎、皮膚化膿症、慢性の腸炎などが頻発し、敗血症や化膿性髄膜炎など重篤な感染にも罹患しやすい。特に莢膜をもった細菌；肺炎球菌、

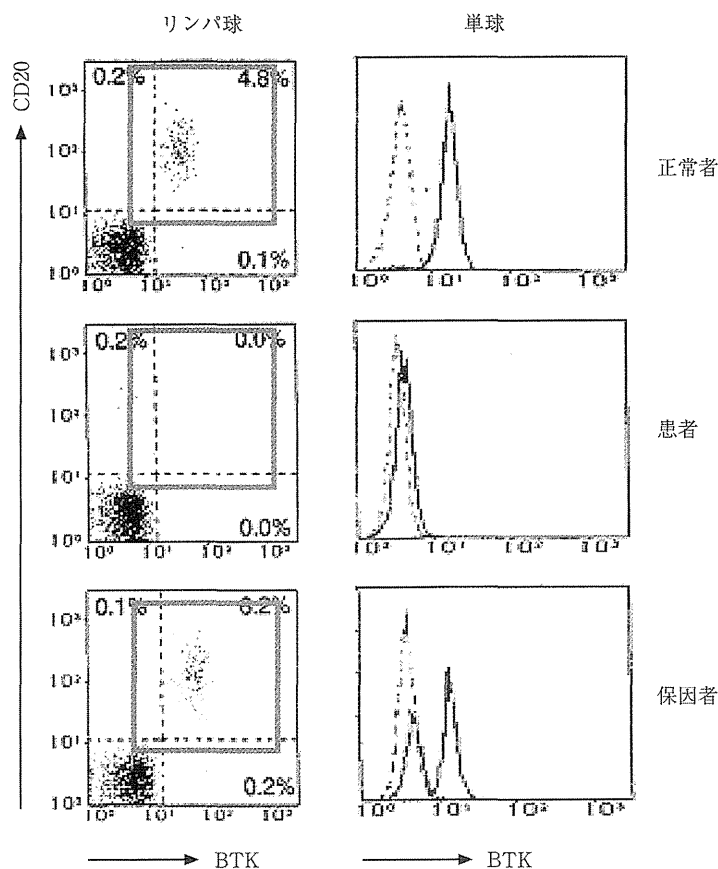


図3 フローサイトメトリーによるXLAの診断

細胞質内分子Btkをフローサイトメトリーで検索する。XLAではB細胞そのものが欠損しているためB細胞を対象としたBtkの評価は不能である。XLAでも単球は存在するので、単球のBtkを検索し、欠損していればXLAの診断は可能である。この方法でXLAの保因者も診断可能である。BTK: 細胞質内分子。

インフルエンザ桿菌などの感染に注意を要する。ウイルスではエンテロウイルスの遷延性感染や重症化(特に脳炎や髄膜炎)が重要である。原則としてT細胞機能は正常であるが、最近の研究によってBtk分子が極めて多彩な分子と会合することが判明してきたため、XLAにおいてもB細胞の分化・成熟障害以外のBtk分子欠陥に関連する病態が研究されている。XLAの10-26%には好中球の減少を認め、感染の重症化に関連するが、最近、これに関連してXLAの好中球では、Toll like receptors (TLRs)からの刺激によって活性酸素の産生が亢進しており、アポトーシスも亢進していることが示された⁹⁾。また、

抗体不全だけでは説明のできないニューモシチス肺炎が時にみられるが⁸⁾、これもBtk分子の多様な作用を反映するのかもしれない。一方、Btkを標的とした治療の臨床研究がリンパ系の悪性腫瘍¹⁰⁾や炎症性疾患¹¹⁾で注目を集めている。

4. 診断と鑑別診断

生後3-6カ月頃から化膿性中耳炎や肺炎などの細菌感染が頻発する症例に対し、血清免疫グロブリンとリンパ球サブセットを検査するという判断が重要である。そのような症例において血清免疫グロブリン(IgG, IgA, IgM)が極めて低値(多くは感度以下)で、B細胞リンパ球数

IV

リンパ球の異常

が極めて少なく(多くは1%以下), 二次的要因が除外できれば, 無ガンマグロブリン血症の診断となる。患者の扁桃腺は痕跡程度である。無ガンマグロブリン血症の約85%がXLAであり, 常染色体劣性の無ガンマグロブリン血症との鑑別としては, まず性別, 家族歴が重要であるが, 例外として女性のXLA症例も報告されている¹²⁾。XLAの確定診断は細胞質内Btk分子の検索とBTK遺伝子の変異同定で行われる。XLA患者では末梢血にB細胞がほとんど検出できないので, B細胞を対象としたBtk分子の評価は困難であるが, XLA患者の単球でBtkが欠損していないかをフローサイトメトリーで検査(図3)することで診断され¹³⁾, 保因者診断も可能である。まれに, 機能異常を示すBtkタンパクが病因となるXLA(5%)もあるため, 最終的には遺伝子解析が行われる。

5. 治療と予後

XLAは原則として抗体欠損による易感染性を呈する病態であるため, 診断確定後, 十分量のIgGを定期的に補充することで患者の予後は著明に改善する。一般にガンマグロブリンの補充量は, 3-4週ごと300-500mg/kgの静注補充を

行い, 補充直前のトラフ値を500mg/dL以上(症例によっては700mg/dL以上)とすることが推奨されている。近年, ガンマグロブリンを毎週皮下注投与する在宅治療法が欧米を中心に展開している。QOLの改善だけでなく, IgGトラフ値の改善にも有効で, 我が国への導入も目前である。ガンマグロブリンの補充による効果に関して, XLA患者のdendritic cell(DC)機能の改善にかかわるといふ報告もあり, ガンマグロブリンの多面的作用として興味深い¹⁴⁾。理論的には, 血液幹細胞移植, 遺伝子治療がXLAに対する根治治療として想定されるが, そのリスクを考えるとまだ現実的ではない。XLAの死亡原因としては, 慢性肺疾患と, エンテロウイルスなどによる全身感染の割合が多い⁸⁾。特にエンテロウイルスによる神経系の感染症は, 予後を規定する重大要素であり, その感染予防には細心の注意を要する。また, XLA患者では明確な感染のエピソードがなくても慢性気管支炎・気管支拡張症が進行することがあるため, 定期的な画像評価も重要である。まれであるがXLA患者にリンパ系や消化器系の悪性腫瘍の合併報告があり, その発生基盤や疫学的評価も含めた研究が必要である。

文献

- 1) Bruton OC: Agammaglobulinemia. *Pediatrics* 9: 722-728, 1952.
- 2) Tsukada S, et al: Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in human X-linked agammaglobulinemia. *Cell* 72: 279-290, 1993.
- 3) Vitrie D, et al: The gene involved in X-linked agammaglobulinemia is a member of the src family of protein-tyrosine kinases. *Nature* 361: 226-234, 1993.
- 4) Jouni Väliäho, et al: BTKbase: The mutation database for X-linked agammaglobulinemia. *HumMutat* 27: 1209-1217, 2006.
- 5) Mohamed AJ, et al: Bruton's tyrosine kinase(Btk): function, regulation, and transformation with special emphasis on the PH domain. *Immuno Rev* 228: 58-73, 2009.
- 6) Conley ME: Genes required for B cell development. *J Clin Invest* 112: 1636-1638, 2003.
- 7) 峯岸克行: BTK欠損を伴わない無ガンマグロブリン血症. *小児内科* 40(増刊号): 1271-1274, 2008.
- 8) Winkelstein JA, et al: X-linked agammaglobulinemia: Report on a United States registry of 201 patients. *Medicine* 85: 193-202 2006.
- 9) Honda F, et al: The kinase Btk negatively regulates the production of reactive oxygen species and stimulation-induced apoptosis in human neutrophils. *Nat Immunol* 13: 369-378, 2012.
- 10) Tai YT, et al: Bruton's tyrosine kinase inhibition is a novel therapeutic strategy targeting tumor in the bone marrow microenvironment in multiple myeloma. *Blood* 120: 1877-1887, 2012.
- 11) Chang BY, et al: The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 ameliorates autoimmune arthritis by inhibition of multiple effector cells. *Arthritis Res Ther* 13: R115, 2011. [http://

- arthritis-research. com/content/13/4/R115]
- 12) Takada H, et al: Female agammaglobulinemia due to the Bruton tyrosine kinase deficiency caused by extremely skewed X-chromosome inactivation. *Blood* **103**: 185-187, 2004.
 - 13) Futatani T, et al: Deficient expression of Bruton's tyrosine kinase in monocytes from X-linked agammaglobulinemia as evaluated by a flow cytometric analysis and its clinical application to carrier detection. *Blood* **91**: 595-602, 1998.
 - 14) Bayry J, et al: Natural antibodies sustain differentiation and maturation of human dendritic cells. *Proc Natl Acad Sci USA* **101**: 14210-4215, 2004.

IV

リンパ球の異常

別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.23 (2013年5月20日発行) 別刷

血液症候群(第2版)

—その他の血液疾患を含めて—

III

X 血漿タンパクの異常
その他の血漿タンパクの異常

IgG3 欠損症

有賀 正

X 血漿タンパクの異常

その他の血漿タンパクの異常

IgG3 欠損症

IgG3 deficiency

Key words : IgG サブクラス欠損症, IgA 欠損症, γ グロブリン補充療法,
気道感染, アレルギー症状

有賀 正

X

血漿タンパクの異常

1. 概念・定義

IgG には4種類のサブクラス(IgG1, G2, G3, G4)があり, それらの成人での比率は, IgG1: 65%, IgG2: 25%, IgG3: 6%, IgG4: 4%とされている. IgG 総量が正常であっても特定のサブクラスが欠損している病態があり, それぞれのサブクラス欠損症が存在する. IgG3 欠損症にはIgG3 単独の場合とIgAの欠損や他のIgG サブクラスの欠損が共存する場合とがある. 他のIgG サブクラス欠損症と同様に血清のIgG3 レベルが正常値の-2SD未満を示す場合にIgG3 欠損症と定義されるが, 小児では正常値が年齢で異なることも留意すべきである. IgG のサブクラスを測定しなければIgG3 欠損症を含めたIgG サブクラス欠損症は診断されないの, 総IgG 値が正常範囲でも気道感染などを繰り返す症例ではIgG サブクラスの測定を考慮すべきである. 一方, 全く症状を示さないIgG3 欠損症の存在も想定され, その病的意義に関してはいまだに議論のあるところである¹⁾.

2. 疫 学

IgG サブクラス欠損症はIgG2 欠損症を含めて小児の報告が多いがIgG3 欠損症の頻度は少なく, 正確な頻度は不明である. Oxeliusら²⁾によると, IgG3 欠損症のうち59.5%が単独の欠損症, 36%がIgG1とIgG3 欠損症の合併, 4.5%がIgG2とIgG3の合併で, IgG3 欠損症は慢性閉塞性肺疾患の症例で家系的に易感染性や喘

息などのアレルギー症状, 自己免疫疾患を呈する場合にはまれではないと報告している. 我が国のIgG3 欠損症の頻度に関しても不明である. IgG サブクラス欠損症の頻度は総じて人種間の差(北欧は頻度高い)が大きく, 性差に関しては, すべてのIgG サブクラス欠損症で女性が多く, IgG3 欠損症についても米国からの成人17人の報告³⁾によると3:1, 北欧からの33人の報告⁴⁾では4.5:1といずれも女性が多い. 定義を満たすものの無症状であるIgG3 欠損症がまれならず存在することも推測される.

3. 病 因

多くの症例における病因は不明である. まれに $\gamma 3$ 遺伝子が大きく欠失することで完全なIgG3 欠損症となる症例が存在するが, ほとんどの症例では $\gamma 3$ 遺伝子の異常が病因ではない. 免疫グロブリン遺伝子の配列は図1のようになっているが, 出生してから産生される免疫グロブリンがこの配列順に従って成人レベルに近づくため, 幼児で認めるIgG2 欠損の大部分(年長になると改善する)はこの配列に関連すると考えられている. しかし, IgG3 はIgG1 と並んで比較的早期から産生される免疫グロブリンであり, 単独欠損, あるいはIgAの欠損や他のIgG サブクラスの欠損と合併する機序は解明されていない. 何らかの複雑な免疫異常が基盤にあり, そのためにIgG3の欠損が起こり, それと並行して易感染性やアレルギー症状, 自己免疫疾患が発症することが想定される.

Tadashi Ariga: Department of Pediatrics, Hokkaido University Graduate School of Medicine 北海道大学大学院医学研究科 小児科学分野

0047-1852/13/¥60/頁/JCOPY

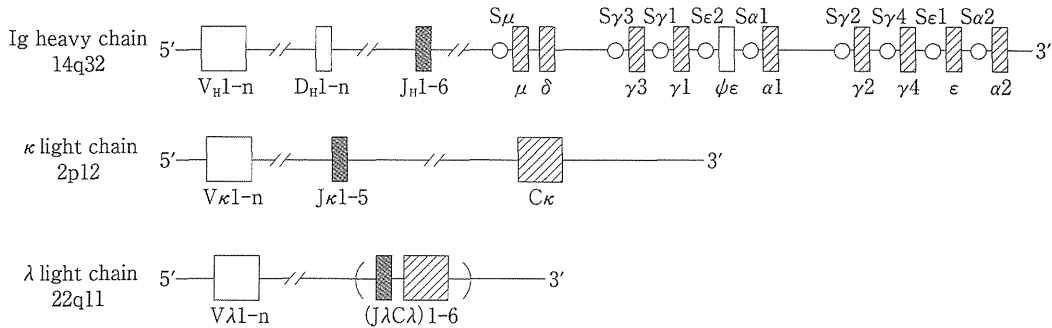


図1 ヒト免疫グロブリン遺伝子の配列

4. 病 態

IgG3は主としてタンパク抗原に対しての抗体が属する。IgG1同様に胎盤移行性は良い。その特徴としてタンパク分解を受けやすく、そのために半減期が他のIgGサブクラスでは21-23日なのに対し、7-9日と短いことが挙げられる。また、他のIgGサブクラスと異なり、ブドウ球菌のプロテインAに結合しないというのもIgG3の特徴である。IgG3は食細胞上などにあるFcレセプターへの結合能が強いため、補体の活性化、オプソニン化などの作用が強く、抗体依存性の貪食作用に貢献していると想定される。これらの特徴から、IgG3欠損症の症例が気道感染、副鼻腔炎などを繰り返し、易感染性を示すことは矛盾しないと考えられていた。また、多くのIgG3欠損症の症例では自己免疫疾患やアレルギー性鼻炎、喘息の合併が多く、その病態が単純ではないことも示唆されていた。最近、H1N1 pdm 09のインフルエンザ感染症が重症化したとする喘息をもつIgG3欠損症症例も報告されている⁹⁾。

一方、 $\gamma 3$ 遺伝子が両アリルともに欠失してIgG3が完全欠損している症例において、全く無症状の症例があること²⁾から、IgG3欠損そのものと易感染性の因果関係に疑義が生じている。症状のある多くのIgG3欠損症において、T細胞、B細胞機能に多様な異常があること³⁾、mannose binding lectin (MBL)の欠損症の合併例が含まれていること⁶⁾、更にIgG3が含まれて

いない γ グロブリン製剤補充療法で臨床改善が認められること⁷⁾などがこの疑義の論拠になっている。IgG3欠損そのものに病的意義があるわけではなく、易感染性となる他の免疫異常の指標であるとする考えもある⁸⁾。

5. 診断と鑑別診断

前述したように、繰り返す気道感染を示すものの総IgGレベルには異常のない症例に対してIgGサブクラスを測定し、IgG3が正常の-2SD未満であればIgG3欠損症として診断される。完全欠損している場合には、 $\gamma 3$ 遺伝子の欠失なども考慮すべきである。鑑別すべき疾患として、乳幼児であれば、一過性低 γ グロブリン血症⁸⁾、それ以降でT細胞機能異常のある場合はcommon variable immunodeficiency (CVI)が挙げられる。IgA欠損症や、他のIgGサブクラス欠損症の合併の有無も確認することが必要である。

6. 治療と予後

IgG3欠損症に対して γ グロブリン補充療法を行うかどうかは議論のあるところである。欠損症の定義が正常年齢値の-2SD未満であるので、当然であるが一定の比率(2.5%)でIgG3欠損症が存在する。何らかの理由で偶発的に発見された無症状のケースには、注意深い経過観察は必要であるが、その時点での治療の必要性はないと考えられる。しかし、まれではあるが、CVIへと展開する症例もあり、注意すべき

表1 γ グロブリン補充療法の効果(文献⁴⁾より改変)

サブクラス 欠損症	患者数*	客観的改善**			患者評価による改善***	
		>50%	<50%	なし	改善あり	改善なし
IgG1	36	23	10	3	26	10
IgG2	20	16	2	2	18	2
IgG3	33	23	6	4	28	5
混合型	43	30	10	3	37	6
総計	132	92(70%)	28	12	109(83%)	23

*1年間に4回以上抗生物質を要する気道感染があり、 γ グロブリン補充を100mg/kg/week必要な患者。

抗生物質を要する気道感染が減少した回数(半分以下になったかどうか)。*患者の主観的判断。

である。

気道感染などを繰り返すことがきっかけで診断された症例に対しては、まずST合剤、抗生物質などの予防投与を行い、その評価を経た後に γ グロブリン補充療法の是非を考慮すべきとされている。一方、北欧の報告では感染症を繰り返すIgG3欠損症に対しての γ グロブリン補充療法は極めて有効で、他のサブクラス欠損症症例より効果が明らかであることが示されている⁴⁾(表1)。我が国で用いられる各種 γ グロブリン製剤におけるIgGサブクラスの割合はおおむね差はないが、IgG3含有量には多少の差(2.0-

6.9%)があると報告されている⁹⁾。しかし、前述したようにIgG3欠損症に対しての γ グロブリン補充療法の有効性は、IgG3の補充によるものではなく、感染病原体に対する特異抗体の補充によることが推測されているので、IgG3含量にこだわる必要はないと推察される。

予後に関しては、IgG3欠損症が均一な疾患でなく、経過とともに改善する症例、CVIへ進行する症例もあり様々である。ワクチンなどに対する特異抗体も産生できる症例とそうでない症例がある³⁾。

X

血漿タンパクの異常

文献

- 1) Budkley RH: Immunoglobulin G subclass deficiency: fact or fancy? *Curr Allergy Asthma Rep* 2: 356-360, 2002.
- 2) Oxelius VA, et al: IgG3 deficiency: common in obstructive lung disease. Hereditary in families with immunodeficiency and autoimmune disease. *Monogr Allergy* 20: 106-115, 1986.
- 3) Abrahamian F, et al: Immunological and clinical profile of adult patients with selective immunoglobulin subclass deficiency: response to intravenous immunoglobulin therapy. *Clin Exp Immunol* 159: 344-350, 2009.
- 4) Olander-Nielsen AM, et al: Immunoglobulin prophylaxis in 350 adults with IgG subclass deficiency and recurrent respiratory tract infections: a long-term follow-up. *Scand J Infect Dis* 39: 44-50, 2007.
- 5) Sakai E, et al: IgG3 deficiency and severity of 2009 pandemic H1N1 influenza. *Pediatr Int* 54: 758-761, 2012.
- 6) Meyts I, et al: Isolated IgG3 deficiency in children: to treat or not to treat? Case presentation and review of the literature. *Pediatr Allergy Immunol* 17: 544-550, 2006.
- 7) Barlan IB, et al: Therapy for patients with recurrent infections and low serum IgG3 levels. *J Allergy Clin Immunol* 92: 353-355, 1993.
- 8) 有賀 正: 乳児一過性低ガンマグロブリン血症. 別冊日本臨牀 血液症候群(II), p223-226, 日本臨牀社, 2013.
- 9) 比留間 潔: 国内および国外静注用免疫グロブリン製剤の性状の比較研究. *Progress in Medicine* 30: 2425-2429, 2010.

<口>

扁桃が見えない

山崎康博* 有賀 正

見を図1に示す。

I. 症 例

3歳8か月男児。在胎39週2,570gで仮死なく出生した。BCGは接種しとくに問題はなかった。生後5か月にインフルエンザ桿菌type Bによる化膿性髄膜炎を発症した。血液検査で免疫グロブリンが低値 (IgM 9 mg/dL, IgG < 50 mg/dL, IgA < 10 mg/dL) であり、リンパ球分画でB細胞が1%と低いことからX連鎖性無ガンマグロブリン血症 (XLA) が疑われ、フローサイトメトリー検査での単球細胞質内Btk蛋白欠損と、BTK遺伝子 exon 16のGTTTの4塩基欠損から同疾患の診断となった。化膿性髄膜炎は硬膜下膿瘍を伴いドレナージ術を要したが、後遺症なく治癒した。以後ガンマグロブリンの定期補充を行い、重篤な感染症なく経過している。

患児の咽頭所見と、年齢の近い健常児の咽頭所

II. 口蓋扁桃

口蓋扁桃は、咽頭扁桃 (アデノイド)、耳管扁桃、舌扁桃とともにワルダイエル咽頭輪を形成するリンパ組織で、日常診療において視診で大きさを評価できる唯一のリンパ組織である。口蓋扁桃は図2に示すように陰窩とよばれる深い切れ込みが富み、多数のリンパ濾胞を有している¹⁾。構成するリンパ球は、末梢血に比べてB細胞が優位で、およそ65%がB細胞であり²⁾末梢血B細胞よりも活性化状態にある¹⁾。パイエル板や虫垂に構造が類似することから消化管関連リンパ組織に含める考えがあるが、末梢性リンパ組織に含まれるか中枢性リンパ組織に含まれるかは議論が別れている。扁桃の役割は defensin などの局所分泌免疫の誘導や、免疫グロブリン産生、また全身免疫の

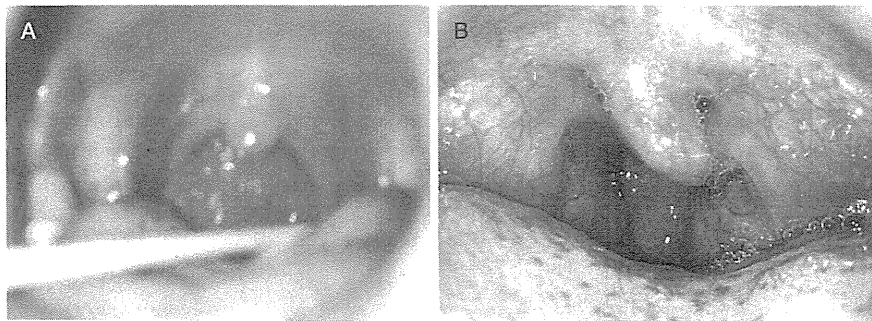


図1 咽頭所見

A: 3歳8か月 X連鎖性無ガンマグロブリン血症 B: 4歳 健常児

YAMAZAKI Yasuhiro ARIGA Tadashi

* 北海道大学大学院医学研究科小児科学分野 [〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目]
TEL 011-706-5954 E-mail: yamazaki@med.hokudai.ac.jp