

高 IgM 症候群の診療ガイドライン作成について

研究協力者 今井耕輔 東京医科歯科大学茨城県小児・周産期地域医療学講座
研究協力者 関中佳奈子 防衛医科大学校小児科学講座

研究要旨

高 IgM 症候群 (HIGM : Hyper-IgM Syndrome) は、繰り返す感染症を呈し、血清 IgG, IgA, IgE の低下を伴うが、血清 IgM は正常～高値を特徴とする疾患である。免疫グロブリンクラススイッチを誘導する分子の異常が基本病態であり、原因遺伝子である *CD40L*, *AICDA*, *CD40*, *UNG* によりそれぞれ HIGM1, 2, 3, 5 型に分類される (HIGM4 : 原因遺伝子不明)。抗体産生不全に対しては免疫グロブリン補充療法が有効であるが、HIGM1, 3 型では T 細胞機能不全を伴うため、各種日和見感染症を合併し、重症である。このため、HIGM1, 3 型では抗菌薬の予防投与を含めた各種感染予防が重要であるほか、根治療法としての造血細胞移植療法の適応がある。

鑑別診断や診療上の注意点を含め、診療ガイドラインを作成した。

A. 研究目的

原発性免疫不全症の分類のうち、液性免疫不全を主とする疾患に含まれる、高IgM症候群の診療ガイドラインの作成を目的とする。

B. 研究方法

高IgM症候群に関する過去の原著論文や症例報告をもとに、診療ガイドラインを本研究で統一された形式で作成した。

(倫理面への配慮) 文献的考察であり、倫理的に重大な問題は生じない。

C. 研究結果

以下のように診療ガイドラインを作成した。

疾患名：高IgM症候群 (Hyper IgM syndrome)
OMIM番号：308230 (HIGM1: CD40LG)、605258 (HIGM2: AICDA)、606843 (HIGM3: CD40)、608184 (HIGM4)、608106 (HIGM5: UNG)

a) 疾患概要

高IgM症候群 (HIGM) は、繰り返す細菌感染症を呈し、血清IgG, IgA, IgEの低下を伴うが、血清IgMは正常～高値を特徴とする。原因遺伝子はさまざまである。(図参照)

b) 疫学

まれな疾患であり、正確な有病率は不明。2016年までに遺伝子診断された国内のHIGM1

は約60例で、高IgM症候群全体の約50%を占めるとされる最多の病型である。

c) 診断方法

臨床症状

1. 繰り返す細菌感染症を呈する
2. HIGM1は男児に発症し、家族歴（兄弟、母方従兄弟またはおじ）を有することがある (X連鎖劣性遺伝形式)
3. HIGM1/3はしばしばニューモシスチス肺炎 (PCP)、クリプトスポリジウム感染などの日和見感染症を発症する

検査所見

1. 血清IgG, IgA, IgEの低下を伴う
2. 血清IgMは正常または高値
3. HIGM1はしばしば好中球減少を伴う
4. *CD40L*, *AICDA*, *CD40*, *UNG* 遺伝子変異を有することがある
5. In vitroで免疫グロブリンのクラススイッチ異常がある (参考所見)

各責任遺伝子の蛋白発現解析 (FACS、ウェスタンブロット)

鑑別診断

1. *PMS2*, *MSH6*, *INO80*, *NEMO*, *ATM*, *XLF*, *NBN* などの遺伝子変異でも高IgM血症を呈することがある
2. *PIK3CD*の機能獲得型変異及び*PIK3R1*の機能喪失性変異によるactivated PI3K-delta syndrome

(APDS1/2)も高IgM血症を呈することがある
診断の進め方 (フローチャート参照)

感染症を反復し、血清IgG, IgA, IgEの低下を伴うが、血清IgMは正常～高値を示し、その他の免疫不全症が否定された場合には、本症の可能性が高い。*CD40LG, AICDA, CD40, UNG*遺伝子変異があるか、*in vitro*で免疫グロブリンのクラススイッチ異常が証明されれば、本症と確定診断される。

診断基準

臨床症状と検査所見を満たし、他の免疫不全症が否定された場合にHIGMと診断する。

d) 合併症

HIGM1の約半数の患者で好中球減少を伴うほか、自己免疫疾患や悪性腫瘍の発生も報告されている。また、HIGM1におけるクリプトスポリジウム感染は、抗菌薬(アジスロマイシンなど)では治癒困難で持続感染をきたし、下痢の遷延から中心静脈栄養を必要とすることもある。さらに上行性に胆管に到達し、硬化性胆管炎、肝硬変、肝不全、胆管癌、肝細胞癌をおこす。HIGM2,4及び5では自己免疫疾患を合併することがある。

e) 重症度分類

ガンマグロブリン定期補充が必要なほか、感染予防、合併症対策が必要な疾患である。全例重症に分類する。

f) 管理方法 (フォローアップ指針)、治療

免疫グロブリン補充療法

抗体産生不全による易感染性は、免疫グロブリン製剤の定期補充により改善が得られることが多い。

感染予防

1. HIGM1/3でみられるT細胞機能不全に対しては免疫グロブリン補充のみでは易感染性を解決できない。感染予防が重要であり、ST合剤の予防内服のほか、必要に応じて抗真菌薬、抗ウイルス薬の予防投与を検討する。
2. HIGM1のクリプトスポリジウム感染症の予防策として、水道水からの感染が散発しているため、患者は煮沸した水やフィルターでろ過した水を飲むことが推奨される。
3. 好中球減少症を合併するHIGM1に対してG-CSF投与を行うことがあるが、効果・必要量はさまざまである。

各種感染症罹患時の治療

細菌感染症罹患時は適切な抗菌薬による早期治療介入が必要である。

造血幹細胞移植療法

HIGM1,3はT細胞機能不全を呈する予後不良な疾患であり、HLA一致の血縁者がいる場合に

は早期の造血幹細胞移植が推奨される。また、非血縁者間移植や臍帯血移植も施行されている。(参照: CD40L欠損症に対する造血幹細胞移植ガイドライン) HIGM1では、5歳以上になると臓器障害や合併症の頻度が増すため、5歳以下での造血幹細胞移植が望ましいとする報告もある。

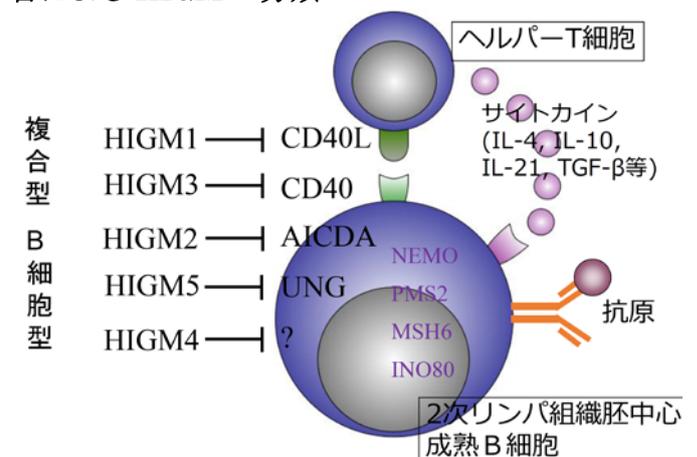
g) 予後、成人期の課題

HIGM2は、免疫グロブリン補充を継続することで長期予後は良好であるが、T細胞機能不全を呈するHIGM1の予後は不良である。国内HIGM1患者56例において、生存年齢中央値は23歳で、40歳での全生存率は31.6%であった。死因は感染症が最多で、次いで肝不全、悪性腫瘍となっており注意が必要である。現時点で根治療法は造血幹細胞移植のみであるが、成人例では移植後合併症が問題になるケースが多く、臓器障害のため移植を断念せざるを得ないこともある。一方で、造血幹細胞移植を施行し長期生存を得ている症例も、晩期合併症のフォローアップは必須である。

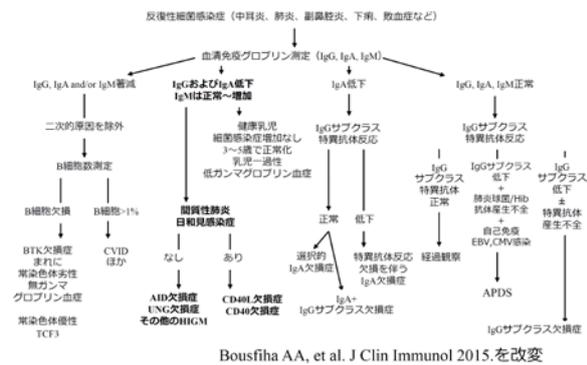
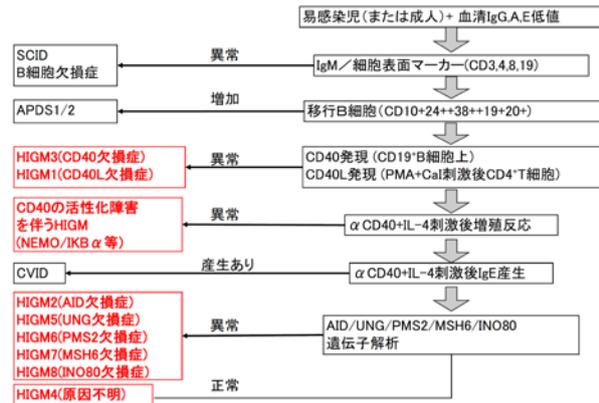
h) 診療上注意すべき点

HIGM1/3では、T細胞機能不全を伴うため、各種日和見感染症の罹患が報告されており、臨床的に重症なことが多い。HIGM1に好発するPCPや、クリプトスポリジウム感染による硬化性胆管炎・肝不全は致命的である。特に乳児期にPCPを初発症状とする患者が多い。

図 クラススイッチに必要な刺激とその障害による HIGM の分類



フローチャート



D. 考察

高IgM症候群はまれな免疫不全症であるが、臨床的に重症な疾患であり、早期診断と適切な治療介入が重要である。また、原因遺伝子が不明なものも含め、多くの鑑別疾患が存在し、治療方法も多岐にわたることから、本診療ガイドラインが果たす役割は大きいと考えられる。

E. 結論

高IgM症候群の診療ガイドラインを作成した。症例の蓄積により、本診療ガイドラインの妥当性を評価するとともに、最新の知見を反映させる必要がある。

F. 研究発表

当研究に直接関連した発表はない。

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし