

X連鎖無ガンマグロブリン血症の診療ガイドライン案について

研究分担者	森尾友宏	東京医科歯科大学発生発達病態学分野
研究協力者	金兼弘和	東京医科歯科大学発生発達病態学分野
	谷田けい	東京医科歯科大学発生発達病態学分野
	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

研究要旨

X連鎖無ガンマグロブリン血症（XLA）は男児に発症し、乳児期から繰り返す細菌感染症を呈し、血清免疫グロブリン値低下と末梢血 B 細胞欠損を特徴とする。原因遺伝子は Xq25 に局在する *BTK* である。生後 3 か月頃から細菌感染症に罹患しやすくなり、扁桃やリンパ節は痕跡程度にしか認められない。家族歴（兄弟、母方いとこまたはおじ）があれば診断に有用であるが、家族歴を有するのは約 1/3 である。細胞性免疫能は正常であり、*BTK* 遺伝子変異または *BTK* 蛋白欠損によって確定診断する。女児においても無ガンマグロブリン血症は発症し、臨床像や検査所見から区別しがたい常染色体劣性無ガンマグロブリン血症が存在し、その原因遺伝子として μ 重鎖、 $\lambda 5$ 、*Iga* β 、*BLNK*、*PIK3R1* などが報告されている。治療は免疫グロブリン補充療法であり、静注療法と皮下注療法があり、皮下注療法は在宅での治療が可能である。IgG トラフ値はできれば 700mg/dL 以上が望ましい。免疫グロブリン補充療法のみで治療困難な合併症を伴い、HLA 一致ドナーがいれば、造血細胞移植を治療の選択肢として考慮してもよい。

A. 研究目的

X連鎖無ガンマグロブリン血症（X-linked agammaglobulinemia: XLA）は 1952 年にアメリカの小児科医 Bruton によって報告された。細菌感染症を反復する 8 歳男児について蛋白電気泳動法を行ったところ、血清の γ グロブリン分画が消失していることを発見した。さらに γ グロブリン分画を多く含む血漿成分を補充することによって感染頻度が著明に減少することを報告した。ヒトの感染防御を司る蛋白（抗体）が γ グロブリン分画に存在することを明らかにし、治療法として免疫グロブリン補充療法を実践し、原発性免疫不全症の歴史的発見である。1993 年に独立した 2 つのグループから XLA の原因遺伝子 Bruton tyrosine kinase (*BTK*) が同定された。本研究では昨年度作成された XLA の診療ガイドラインの改訂を行った。

B. 研究方法

国内外で集められた知見をもとに、昨年度作成された XLA の診療ガイドラインの改訂を行った。

（倫理面への配慮）

本研究においては特に必要としない。

C. 研究結果

1) 臨床症状

胎盤を通じて母親からの移行抗体が消失する生後 3 か月頃より中耳炎や肺炎などの細菌感染症を反復するようになり、血清免疫グロブリン値の低値によって気づかれる。学童期または思春期に突然の重症細菌感染症を契機に診断されることもあり、成人になって初めて診断される例も少なくない。一般にウイルス感染に対して易感受性はないが、エンテロウイルス感染に対しては易感受性を示す。家族歴（兄弟、母方従兄弟またはおじ）があれば、臨床診断は容易であるが、わが国では家族歴を有するのは約 1/3 に過ぎない。

2) 身体所見

扁桃、リンパ節が痕跡程度にしか認められない。

3) 検査所見

血清免疫グロブリン値は典型的には IgG 200mg/dL 以下、IgA および IgM は感度以下であるが、IgG が 300mg/dL 以上の症例もまれではない。末梢血 B 細胞数は抗 CD19 または CD20 モノクローナル抗体による評価を行い、通常 2% を超えることはない。細胞性免疫能は正常である。約 20% の症例で診断前に好中球減少症を合併し、感染症の重症化に関わっている。

4) 特殊検査

確定診断は *BTK* 遺伝子解析によるが、フローサイトメトリーにて単球内 *BTK* 蛋白の発現を調べることによって、*BTK* 患者・保因者診断を行うことができる (図 1)。

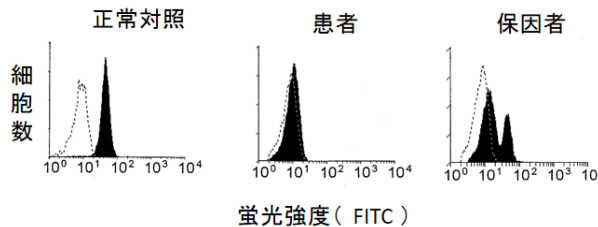


図 1 単球における *BTK* 蛋白発現

XLA 患者単球における *BTK* 蛋白の発現は低下しているが、保因者では陽性と陰性の二峰性を示す。

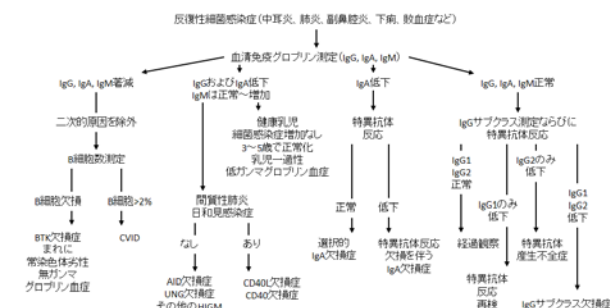


図 2 液性免疫不全症における診断のフローチャート

5) 鑑別診断

易感染性を伴った低または無ガンマグロブリン血症の患者をみた場合における診断のフローチャートを図 2 に示す。臨床的に XLA と区別しがたい臨床表現型をとりながら、*BTK* 変異の見つからない症例は少なからず存在し、これには女兒例も含まれ、常染色体劣性無ガンマグロブリン血症 (autosomal recessive agammaglobulinemia: ARA) と称される。ARA の原因遺伝子として μ 重鎖、 $\lambda 5$ (*IGLL1*)、*Ig α* (*CD79A*)、*Ig β* (*CD79B*)、*BLNK*、*PIK3R1* などがある。

6) 合併症

思春期以降になるとさまざまな合併症を伴うことがある。気管支拡張症、副鼻腔炎、慢性気管支炎といった慢性呼吸器感染症が比較的多いが、胃がんや大腸がんなどの上皮系悪性腫瘍、慢性脳炎、蛋白漏出性胃腸症、*Helicobacter* 感染症などの合併症も少なからず認められ、患者 QOL を妨げ、時に致死的合併症となる。

7) 管理方法(フォローアップ指標)、治療

XLA に対する治療の基本は、感染症に対する抗菌薬治療と免疫グロブリン定期補充療法である。補充前に血清 IgG 値 (IgG トラフ値) を 700mg/dL 以上に保つべきであるが、合併する感染症によっては個人によって必要とされる IgG トラフ値 (生物学的 IgG トラフ値) は異なる。健常人と同程度に肺炎の発症率を低下させるためには 1,000mg/dL 以上が必要とされる。従来は 3-4 週間毎に病院で静注用製剤を投与していたが、現在は週に 1 回在宅で皮下注製剤を投与する方法も保険適用となっており、患者 QOL の向上が期待される。免疫グロブリン定期補充療法を続ける限りは他の原発性免疫不全症と比べると比較的予後良好とされているが、気管支拡張症などの慢性呼吸器感染症や上皮系悪性腫瘍の合併により、決して予後良好とは言えない。HLA 一致ドナーがいれば、造血幹細胞移植を考慮してもよいかもしれない。

D. 考察

成人 XLA で合併症がなく一見健常人と変わらない例もあるが、思春期以降は合併症 (特に呼吸器合併症) に留意したフォローが必要である。特に問題となる慢性呼吸器感染症の早期診断のためには胸部エックス線、胸部 CT、呼吸機能検査の定期的検査が重要と思われる。その他に *Helicobacter* 感染症、慢性神経疾患、消化器がんといった致死的合併症も少なからず見られるため、漫然と免疫グロブリン補充療法を続けることなく、さまざまな合併症に留意しながら、フォローすべきである。一人の患者さんがいくつもの合併症を抱えることもまれではなく、管理に難渋することもある。

E. 結論

XLA の診療ガイドラインの改訂を行った。本ガイドラインによって XLA が早期診断され、適切な治療が行われ、患者 QOL の向上につながる事が期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kadowaki T, Ohnishi H, Kawamoto N, et al. Haploinsufficiency of A20 causes autoinflammatory and autoimmune disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Dec 11. [Epub ahead of print]
- 2) Okano T, Nishikawa T, Watanabe E, et al. Maternal T and B cell engraftment in two cases of X-linked severe combined immunodeficiency with IgG1 gammopathy. *Clin Immunol*. 2017 Oct;183:112-120.
- 3) Kanegane H, Hoshino A, Okano T, et al. Flow cytometry-based diagnosis of primary immunodeficiency diseases. *Allergol Int*. 2018 Jan;67(1):43-54.
- 4) Petersheim D, Massaad MJ, Lee S, et al. Mechanisms of genotype-phenotype correlation in autosomal dominant anhidrotic ectodermal dysplasia with immune deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Mar;141(3):1060-1073.e3.
- 5) Takashima T, Okamura M, Yeh TW, et al. Multicolor Flow Cytometry for the Diagnosis of Primary Immunodeficiency Diseases. *J Clin Immunol*. 2017 Jul;37(5):486-495.
- 6) Hoshino A, Okada S, Yoshida K, et al. Abnormal hematopoiesis and autoimmunity in human subjects with germline IKZF1 mutations. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Jul;140(1):223-231.
- 7) Takagi M, Ogata S, Ueno H, et al. Haploinsufficiency of TNFAIP3 (A20) by germline mutation is involved in autoimmune lymphoproliferative syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Jun;139(6):1914-1922.

2. 学会発表

特になし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし