

## 抗体産生不全症診療ガイドラインの作成 (分類不能型免疫不全症・高IgM症候群・IgGサブクラス欠損症)

研究分担者	森尾 友宏	東京医科歯科大学	発生発達病態学
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
研究協力者	金兼 弘和	東京医科歯科大学	小児地域成育医療学
研究協力者	岡野 翼	東京医科歯科大学	発生発達病態学分野
研究協力者	岡本 圭祐	東京医科歯科大学	発生発達病態学分野
研究協力者	西村 聡	東京医科歯科大学	発生発達病態学分野
研究協力者	關中 佳奈子	防衛医科大学校	小児科学

### 研究要旨

抗体産生不全症は、B細胞欠損症、分類不能型免疫不全症、高IgM症候群、IgGサブクラス欠損症などからなる疾患群であり、それぞれについて、診療ガイドラインを作成した。これらの疾患群には、T細胞の異常による複合免疫不全症も含まれているため、漫然と免疫グロブリン補充のみを行う事なく、専門施設においてTREC、KREC測定、FACS解析、遺伝子検査などを行い、造血幹細胞移植の適応患者を見出すことも重要である。

### A. 研究目的

抗体産生不全症は、B細胞欠損症（無ガンマグロブリン血症）、分類不能型免疫不全症、高IgM症候群、IgGサブクラス欠損症、IgA欠損症などからなる疾患群である。

無ガンマグロブリン血症はB細胞の初期分化障害により、末梢血中のB細胞が2%未満となる疾患であり、別項に示す。高IgM症候群は免疫グロブリン（Ig）クラススイッチの異常による疾患である。

分類不能型免疫不全症（common variable immunodeficiency: CVID）は、不適切な和訳のために、分類ができない免疫不全症、という印象を与えてしまうが、命名の歴史と、近年の原因遺伝子の解明から、「記憶B細胞、あるいは抗体産生細胞である形質細胞の分化障害を伴う抗体産生不全症」と定義づけることができる。

また、IgGサブクラス欠損症も、近年まで、極めてまれなIgG2領域を含む欠失に伴う疾患しか、原因がわかっていなかったが、活性化PI3K $\delta$ 症候群（APDS）の発見により、その対象患者数も増加し、メカニズムについても解明が進むことが期待される。

一方、どの疾患においてもT細胞の新生能等を含む、分化、機能障害を伴う疾患が発見され

ており、漫然と免疫グロブリン補充のみを行う事なく、専門施設においてTREC、KREC測定、FACS解析、遺伝子検査などを行い、造血幹細胞移植の適応患者を見出すことも重要である。

### B. 研究方法

診断指針に関しては欧州免疫不全症学会（European society for immunodeficiency: ESID）のガイドラインをベースに、本邦における現状を加味し作成を行った。治療指針に関してはMINDSに準拠し過去の論文の検索からエビデンスの構築、またエキスパートオピニオンをベースとしたガイドラインを本邦の現状にあわせ作成した。

（倫理面への配慮）

該当なし

### C. 研究結果

診断フローチャート、診断基準、診療ガイドラインを作成し、MINDSに準拠した、クリニカルクエスチョンとして、別紙に示すものを設定し、エビデンスを収集した。

### D. 考察

抗体産生不全症の3病型について、診療ガイ

ドライン、クリニカルクエスションの作成を行った。抗体産生不全、特に IgA の欠損により、気道粘膜表面からの感染症への易感染性を示す点は共通する所見となるが、IgA 欠損症のみでは、易感染性を呈さないことも知られており、臨床症状については、IgG、およびそのサブクラス欠損の程度、IgM 産生障害の程度、B 細胞新生障害、記憶 B 細胞分化障害、形質細胞分化障害と抗体産生能の残存の有無に大きく左右される。さらに、T 細胞申請能低下、機能低下の合併の有無により、日和見感染症、ウイルス感染症の有無や、合併症（自己免疫疾患、皮膚疾患、リンパ増殖症など）の有無が異なってくる。そのため、TREC・KREC を用いた、抗体産生不全症の分類は、治療方針を決める上では有用であると考えられた。今回示した 3 病型の中にも原因遺伝子については、様々なものが含まれており、臨床経過、重症度が異なり、推奨される治療、予防なども異なる。特にヘテロ接合体型変異による常染色体優性遺伝性疾患の場合には、同じ原因遺伝子、同じ変異、同じ家族の中でも、臨床経過、重症度が異なることが明らかになってきているため、治療については、大枠として提示することは可能だが、個々の症例に併せた対応が必要である。この群の中では、CD40L 欠損による X 連鎖性高 IgM 症候群が、比較的早期に原因遺伝子が同定され、まとまった例の臨床経過の解析から、その自然予後が不良であることが示されたため、早期の造血幹細胞移植が施行され、その予後が劇的に改善された例としてあげられる。

一方、APDS は最近比較的まとまった数の臨床経過が日本でまとめられ、予後不良なことが示されたが、諸外国に比べて、ラパマイシンが使われてないことが、その原因の一つであることも指摘されている。また、移植も容易ではないことから、軽々に造血幹細胞移植を行う事を推奨することはできない。すなわち、免疫調節異常の側面をもつ原発性免疫不全症については、分子標的薬の適切な利用が、その予後を変える可能性も示唆された。ヒトの免疫グロブリンサブクラス産生のメカニズム、抗体産生細胞分化、記憶 B 細胞維持のメカニズムは、まだ十分には分かっておらず、こうした疾患群についての病態解析、原因遺伝子の特定を通して、そのメカニズムが明らかになることが期待される。

今回、APRIL 欠損症の発見から、単球・樹状細胞の抗体産生細胞分化における役割が明らかになった（論文準備中）。日本では、PIDJ（原発性免疫不全症データベース）を 2008 年

から運用し、遺伝子変異も含めた症例の蓄積が行われており、このレジストリを用いた観察研究、原因遺伝子の同定、および治療研究により、臨床的な診療ガイドラインに資することも可能かと思われる。

## E. 結論

抗体産生不全症に対する診断フローチャート、診断基準、診療ガイドラインを作成した。

## F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

## G. 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