

## 液性免疫不全を主とする疾患の診療ガイドラインの作成 (特異抗体産生不全症・乳児一過性低ガンマグロブリン血症・その他の液性免疫不全症)

研究分担者	森尾 友宏	東京医科歯科大学	発生発達病態学分野
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講座
研究協力者	谷田 けい	東京医科歯科大学	発生発達病態学分野

### 研究要旨

特異抗体産生不全症、乳児一過性低ガンマグロブリン血症の診療ガイドラインを作成した。さらに臨床症状ならびに検査値から液性免疫不全症が疑われるにも関わらず、X連鎖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、選択的IgA欠損症と診断されない患者も存在する。そのようなその他の液性免疫不全症の診療ガイドラインについても作成した。

### A. 研究目的

特異抗体産生不全症 (specific antibody deficiency: SAD) とは2歳以上で、血清免疫グロブリンならびにIgGサブクラスが正常であるにも関わらず、多糖体抗原に対するIgG抗体反応の欠如のため、反復性細菌感染症を呈する疾患である。乳児一過性低ガンマグロブリン血症 (Transient hypogammaglobulinemia of infancy: THI) とは6か月以降の乳児で血清IgG値が年齢相当の-2SD未満で、IgAおよびIgMが正常であり、その他の原発性免疫不全症が否定されたものである。さらに臨床症状ならびに検査値から液性免疫不全症が疑われるにも関わらず、X連鎖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、選択的IgA欠損症と診断されない患者も存在する。一部には原因遺伝子が明らかになったものも存在する。SAD、THI、その他の液性免疫不全症における診療ガイドライン作成を本研究の目的とする。

### B. 研究方法

診療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、わが国における現状を加味して作成した。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わが国の現

状に合わせて作成した。

(倫理面への配慮)  
該当なし

### C. 研究結果

診断基準、診断フローチャート、重症度分類を含む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ションとして、別紙に示すものを設定し、可能な限りエビデンスを収集し、回答を作成した。

### D. 考察

SAD、THI、その他の液性免疫不全症の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。

SADは2歳以上の小児において多糖体抗原に対する免疫反応が特異的に欠如するB細胞性免疫不全症であり、蛋白抗原に対する抗体反応は正常である。典型的SADは23価肺炎球菌多糖体ワクチン (pneumococcal polysaccharide vaccine: PPV; ニューモバックス) に対して免疫反応が得られないが、肺炎球菌多糖体結合型ワクチン (pneumococcal polysaccharide-conjugated vaccine: PCV; プレベナー) には正常な反応を示す。SADはPPV接種後の各血清型のIgG値 ( $>1.3 \mu\text{g/mL}$ ) によって重症度分類を行う。しかしながらPPV23接種後の各血清型のIgG値の測定は保険適用外であり、コマーシャルベースでの測定も困難であり、わが国においては診断

困難である。SADに対しては重症例では免疫グロブリン補充療法が考慮される。また十分な抗体価が得られない場合には追加接種が推奨される。

乳児の血清IgGは、胎盤を介して母体から移行し、出生後急激に低下する。児自身のIgG産生は生後3-4か月過ぎから認められるようになり、生後6か月から徐々に上昇する。THIは、この生理的低ガンマグロブリン血症が異常に高度となり、かつ遷延する疾患である。生後6か月以降で、血清IgG値が年齢別基準値の-2SD未満で、他の免疫不全症が否定され、4歳までに血清IgG値の回復が認められたものをTHIと定義する。THIではST合剤などの予防的抗菌薬内服にも関わらず、重症感染症に罹患する場合は、免疫グロブリン補充療法の適応となる。

B細胞欠損を伴う無ガンマグロブリン血症の男性の約85%はX連鎖無ガンマグロブリン血症であるが、残りの約15%あるいは女性の場合には常染色体劣性あるいは常染色体優性無ガンマグロブリン血症の可能性があり、一部では原因遺伝子 (*IGHM*, *IGLL1*, *CD79A*, *CD79B*, *BLNK*, *PIK3CD*, *PIK3R1*, *TCF3*, *SLC39A7*, *TOP2B*) が同定されている。このうち *PIK3CD*, *TCF3*, *SLC39A7*, *TOP2B* 変異がこの2年間に報告された。*PIK3CD* のヘテロ接合体変異は活性化PI3K  $\delta$  症候群の原因であり、常染色体優性遺伝形式をとるが、炎症性腸疾患を含む自己免疫疾患を合併した近親婚例で *PIK3CD* のホモ接合体変異が報告された。*TCF3* の点突然変異では dominant negative 効果により、常染色体優性遺伝形式をとる無ガンマグロブリン血症を発症することが知られていたが、近親婚の2家系で、*TCF3* のホモ接合体変異が認められ、常染色体劣性遺伝形式の無ガンマグロブリン血症が報告された。感染症に加えて、重症皮膚炎、成長障害、血小板減少を伴う5家系で *ZIP7* をコードする *SLC39A7* のホモまたは複合ヘテロ接合体変異を有する5家系が報告された。亜鉛のトランスポーターの異常によって発症し、ミスセンス変異のホモまたは複合ヘテロ接合体変異によってB細胞欠損をきたすことがマウスモデルで示された。わが国においても *SLC39A7* の複合ヘテロ接合体変異を有する1例が同定されており、現在機能解析を行っているところである。*TOP2B* 欠損症は反復性感染症に加えて、顔貌異常（アーチ状の眉、鼻翼低形成、耳介低位、眼間隔離、小顎症）や四肢異常（母指・母指球低形成、第2指・第5指の尺位）を伴う常染色体優性遺伝形式をとる特異な免疫不全症である。

今後わが国においても前述した稀少な無ガン

マグロブリン血症あるいは新規の無ガンマグロブリン血症が同定されるかもしれない。

## E. 結論

SAD、THI、その他の液性免疫不全症に対する診断基準、診断フローチャート、重症度分類を含む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