

X連鎖無ガンマグロブリン血症の移行期ガイドライン策定について

研究分担者 山田雅文 北海道大学大学院医学研究院 小児科学教室
研究分担者 保田晋助 東京医科歯科大学大学院医歯学総合膠原病・リウマチ内科学分野

研究要旨

今回、X連鎖無ガンマグロブリン血症 (XLA)の成人期における診療内容、課題、社会支援について検討し、移行期ガイドラインの策定を行なった。

XLAは、責任遺伝子 *Bruton's tyrosine kinase (BTK)* の変異により主に pre-B 細胞レベルでの分化障害が生じる疾患であり、大部分の例では血清免疫グロブリン IgG, IgA, IgM すべてのクラスの値が著しく低下する。乳児期から肺炎球菌やインフルエンザ桿菌などに対する易感染性を呈するため、早期の診断に基づく免疫グロブリン定期補充療法の導入が必要である。成人期においては、感染症以外にも気管支拡張症などの慢性肺疾患 (CLD) や、炎症性腸疾患、非感染性関節炎、胃がん、大腸がんなどの合併率が上昇する傾向がみられるため、スムーズな主診療科の移行とともに、複数の診療科による継続的な診療が必要である。

A. 研究目的

本研究では X連鎖無ガンマグロブリン血症 (XLA)に関して、移行期ガイドラインを策定することが目的である。

B. 研究方法

原発性免疫不全症 (PID)全体に共通する移行期医療に関する手引きと、XLA についての移行期ガイドラインを策定した。

(倫理面への配慮)

本研究は文献に基づいた診療ガイドライン作成であり、患者臨床情報や検体を取り扱うものではないため、倫理的に問題を伴うものではない。

C. 研究結果

以下のように調査検討結果をまとめた。

疾患名(日本語): X連鎖無ガンマグロブリン血症

疾患名(英語): X-linked agammaglobulinemia

OMIM 番号: 300755

1. 原発性免疫不全症 (PID)全体に共通する移行期医療に関する手引き

原発性免疫不全症候群は、単一遺伝子異常

疾患であるが、疾患の認知と治療法の進歩により予後が改善し、小児期に診断後に成人期に移行する症例が増加しつつある。移行期医療とは、「子供中心の医療制度から成人向けの医療制度への、慢性的な身体的および医学的状態の青年および若年成人の意図的で計画的な移動」と定義される。原発性免疫不全症候群においても医療の移行は重要であり、これは小児と成人の医療提供者間のケアの移転であり、患者の成長に伴う身体的、心理社会的、教育的、職業的ニーズが満たされるようにするプロセスを含むものである。原発性免疫不全症候群患者の移行期医療においては、以下の事項が検討されることが望ましい。

- (1) 原発性免疫不全症候群の患者は、医療専門家、患者およびその家族とのパートナーシップを通じて提供される質の高い移行ケアにアクセスし、患者毎のニーズに対応できる機会があることが重要である。
- (2) 移行プロセスは早めに開始することが望ましい。思春期初期または思春期に発症した場合には診断直後に移行プロセスを準備することで、必要なセルフ

ケアスキルを身に着け、教育および就職の達成が可能となる。

- (3) 移行の過程で、主要な関係者の間で（患者本人、親などの家族、および小児および成人の専門医チームのメンバーを含む）対面などでの密接なコミュニケーションが重要である。思春期の医療に興味と知識を持つ成人の専門医のネットワークを形成し、小児科医と連携することが望ましい。
- (4) 成人原発性免疫不全症候群患者において可能な最適な診療体制は、施設と地域ごとに異なっており、診療体制は施設と地域の状況に合わせて構築されることが望ましい。移行期支援では、日常生活指導に加えて、進学・就職・結婚の際のサポート、遺伝についての十分な説明および遺伝診療科の連携が必要である。成人診療科では、感染症内科、免疫内科、血液内科、呼吸器内科、皮膚科、歯科、整形外科、産婦人科（女性）の連携が重要である。免疫不全症の多くは報告数が少なく、長期予後は不明であることから、その専門知識を持つ小児科医のコミットメントは非常に重要である。その一方で、患者及び家族からの診療の軸となる医師へのニーズは非常に高く、病状に関連する分野の成人診療科の専門医が中心となって、受診その他の診療の軸となることが望ましい。
- (5) 社会支援については、多くの免疫不全症は、小児慢性特定疾患として認定されているため、18歳未満（引き続き治療が必要であると認められる場合は、20歳未満）の児童には、医療費の自己負担分の一部が助成される。また、多くの免疫不全症は難病法の定める指定難病であるため、認定基準に該当する場合には、年齢にかかわらず医療費の自己負担分の一部が助成される。詳細については小児慢性特定疾病情報センター <https://www.shouman.jp/> を参照。

2. XLA移行期ガイドライン

疾患名ならびに病態（小慢対策での疾病名を含む）

X連鎖無ガンマグロブリン血症（XLA）の責任遺伝子は、X染色体長腕上に存在するブルトンチロシンキナーゼ（*Bruton's*

tyrosine kinase: BTK）である。*BTK* 遺伝子がコードする *BTK* は B 細胞の分化や増殖に重要な働きを持つ分子である。*BTK* 遺伝子変異により、B 細胞の前駆細胞である pre-B 細胞レベルでの分化障害が生じ、末梢血 B 細胞比率が 2%未満、多くは 1%未満となる。成熟 B 細胞が欠損するために、大部分の例では低または無ガンマグロブリン血症となり、血清免疫グロブリン IgG、IgA、IgM すべてのクラスの値が著しく低下する。

小児期における一般的な診療（概略）

原則男児におこる疾患で、血清免疫グロブリン値（IgG、IgA、IgM）が著しく低下するため、乳幼児期から中耳炎、副鼻腔炎、皮膚炎、下痢などの感染症を繰り返す。時に、初発症状として肺炎や髄膜炎、敗血症、化膿性関節炎など重症感染症を発症することもある。主な病原体は、肺炎球菌やインフルエンザ桿菌であり、しばしば緑膿菌も報告される。また、エンテロウイルスによる重症感染症を合併することがある。

乳幼児期に診断されることが多いが、思春期以降に診断に至ることもある。血清 IgG 値が低下し、末梢血 B 細胞が 1%以下の男児では、本疾患が疑われる。遺伝子検査で、*BTK* 遺伝子に疾患関連変異を認めた場合、確定診断となる。感染症を予防するため、免疫グロブリン定期補充療法を行い、血清 IgG 値（トラフ）を 700~900 mg/dL 以上に維持する。現在、免疫グロブリン製剤は、静注製剤と皮下注製剤が承認されており、皮下注製剤は主に在宅で投与が行われている。

本疾患では抗体を産生することができず、予防接種の効果はないため、ワクチン接種の適応はない。特に、生ワクチンの接種は避ける。ただし不活化ワクチンであるインフルエンザワクチンについては推奨する。

XLA の疾患背景、病因・病態、臨床像と重症度分類、診断治療、様々なクリニカルクエストに対する検討は”XLA 診療ガイドライン”に詳細が記載されており、参照されたい。

成人期以降も継続すべき診療（長期フォローアップ計画等を含む）

本疾患は、リンパ球の一つである B 細胞が欠損するために感染症を繰り返し、特に呼吸器感染症が多い。大部分の例では小児期に診断され、治療を開始されるが、成人期には血液内科、呼吸器内科、感染症科、合併症によっては膠原病科等への移行が考慮される。ま

た、難治性の副鼻腔炎を合併することが多いため、成人期以降も耳鼻科での診療を継続することが重要である。長期的には、気管支拡張症などの慢性肺疾患（CLD）を合併することが問題であり、40歳以上では約半数でCLDを合併したという報告がある。したがって、思春期以降では胸部画像検査や呼吸機能検査を定期的に行うことが推奨される。

Giardia lamblia 感染を含む感染性腸炎に加えて炎症性腸疾患の合併もみられ、また非感染性関節炎などの自己免疫疾患の合併の頻度も比較的高く、胃がんや大腸がんの合併率も上昇する傾向がある。ほかにも、肝臓、肺癌、甲状腺癌などが報告されている。最近では、*Helicobacter bilis* による壊疽性膿皮症様の潰瘍や化膿性胆管炎をきたした例や、

Helicobacter cinaedi による蜂窩織炎や菌血症をきたした例も報告されている。Non-*Helicobacter pylori Helicobacter* による感染症は診断・治療が困難なことが多いため、留意が必要である。さらには、ガイドラインを基にした診療を行なっても感染の反復や遷延がみられる場合などに免疫不全症を専門とする小児科医（または内科医）へコンサルトできる体制の維持も重要である。近隣のJSIAD 理事施設については

<https://www.jsiad.org/about/#officer> を参照されたい。主要な診療科、および連携が必要な診療科と、各科におけるその具体的な内容を表1に示す。

表1 主要な診療科、診療連携と具体的な診療内容

	小児期	成人期	具体的な診療内容
主要な診療科	血液内科	血液内科	
	小児科	膠原病内科 総合診療科 など	感染予防：免疫グロブリン補充療法：静注、皮下注、抗菌剤 感染症や合併症の早期診断、治療、コンサルト
診療連携	呼吸器内科		呼吸器感染症、気管支拡張症などの慢性肺疾患（CLD）の早期診断、治療と管理 呼吸機能評価、肺癌
	膠原病内科		非感染性関節炎、自己免疫疾患などの早期診断、治療と管理
	消化器内科		感染性腸炎（ <i>Giardia lamblia</i> 感染も含む）、非感染性腸炎、肝炎、消化器癌などの早期診断、治療と管理
	感染症科		腸炎：感染性腸炎（ <i>Giardia lamblia</i> 感染も含む）、膿皮症（ <i>Helicobacter</i> 感染も含む）などの早期診断、治療と管理
	皮膚科		膿瘍、蜂窩織炎、壊疽性膿皮症などの皮膚病変の早期診断、治療と管理
	耳鼻咽喉科		副鼻腔炎、中耳炎、甲状腺癌などの早期診断、治療と管理
	整形外科		関節炎の早期診断、治療と管理
	遺伝診療科		遺伝カウンセリング
免疫専門医		特に免疫不全症を専門とする医師（小児科または内科）や近隣のJSIAD理事施設へのコンサルト： https://www.jsiad.org/about/#officer	

成人期の課題

皮下注免疫グロブリン製剤を用いた在宅療法によって、従来の医療施設での3-4週毎に長時間に及ぶ点滴静注を受けることが不要になり、患者のQOLが改善し、就労への影響が軽減してきた。2020年4月の診療報酬改訂により、2か月に一度の受診でも2か月分の注入ポ

ンプ加算請求が可能になっている。

また、難病は障害者総合支援法の対象に追加されたが、現行の制度では、原発性免疫不全症の診断だけでは障害者手帳を取得できないという課題が残っている。

社会支援（小児期、成人期）

本疾患は、小児慢性特定疾患として認定されているため、18歳未満（引き続き治療が必要であると認められる場合は、20歳未満）の児童には、医療費の自己負担分の一部が助成される。また、本疾患は難病法の定める指定難病であるため、認定基準に該当する場合には、年齢にかかわらず医療費の自己負担分の一部が助成される。詳細については小児慢性特定疾病情報センター <https://www.shouman.jp/> を参照。

参考文献

1. Lougaris V, et al. Long-term follow-up of 168 patients with X-linked agammaglobulinemia reveals increased morbidity and mortality. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 146:429-437.
2. Chen XF, Clinical characteristics and genetic profiles of 174 patients with X-linked agammaglobulinemia: Report from Shanghai, China (2000-2015). *Medicine (Baltimore).* 2016; 95:e4544.
3. Barmettler S, et al. Gastrointestinal manifestations in X-linked agammaglobulinemia. *J Clin Immunol.* 2017; 37:287-294.
4. Inoue K, et al. *Helicobacter cinaedi*-associated refractory cellulitis in patients with X-linked agammaglobulinemia. *J Clin Immunol.* 2020; 40:1132-1137.
5. Hill A, et al. *Helicobacter cinaedi* bacteremia mimicking eosinophilic fasciitis in a patient with X-linked agammaglobulinemia. *JAAD Case Rep.* 2018; 4:327-329.
6. Degand N, et al. *Helicobacter bilis*-associated suppurative cholangitis in a patient with X-linked agammaglobulinemia. *J Clin Immunol.* 2017; 37:727-731.
7. Murray PR, et al. Pyoderma gangrenosum-like ulcer in a patient with X-linked agammaglobulinemia: identification of *Helicobacter bilis* by mass spectrometry

analysis. Arch Dermatol. 2010; 146:523-526.

D. 考察

XLAは乳幼児期から重症細菌感染を発症することが多い疾患である。早期の診断と免疫グロブリン補充療法を中心とした治療の継続により、予後の改善がみられているが、それに伴い、成人期における様々な合併症や診断が困難な稀な感染症を呈する例が多いことも明らかになってきてきた。移行期医療においては、免疫不全を専門とする小児科医や、様々な専門領域の内科医を中心とする診療科の間で情報を共有しながら、診療にあたっていくことが重要

である。

E. 結論

XLAについて、移行期ガイドラインを作成した。

F. 研究発表

本研究に関係した研究発表はない。

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし。