

## X連鎖無ガンマグロブリン血症

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。生後 3 か月頃から細菌感染症に罹患しやすくなり、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半数以下である。原因遺伝子は Xq25 に局在する *BTK* 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。治療は静注あるいは皮下注による免疫グロブリン補充療法であり、IgG トラフ値をできれば 700-900mg/dL 以上を保つ。2017 年に本研究事業において XLA の診療ガイドラインを作成したが、今年度は最新のエビデンスに基づいて改訂を行った。

### 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  $\gamma$  グロブリン分画が消失していることを発見した。さらに  $\gamma$  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  $\gamma$  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 2017 年に作成した XLA の診療ガイドラインの改訂を行った。

### B. 研究方法

XLAに関する文献をPubMedで渉猟し、診療ガイドラインを作成した。

（倫理面への配慮）

なお本研究は患者検体を用いたり、治療介入を要するものではなく、インフォーム

ドコンセントを要さないため、倫理面の問題は無い。

### C. 研究結果

いくつかのCQを策定し、それらに関する文献検索を行い、エビデンスに基づいた推奨文を作成した。

**CQ1.** 免疫グロブリン補充療法において推奨とされる血清IgGトラフ値はどれくらいか。

#### 推奨

① 700mg/dL以上が望ましいが、必要とされるIgGトラフ値は個人差がある（根拠の確かさ B）。

② 肺炎発症のリスクを健常者レベルに近づけるには 1,000mg/dL以上が必要である（根拠の確かさ B）。

**CQ2.** 免疫グロブリン補充療法において静注用製剤と皮下注用製剤のどちらがよいか。

#### 推奨

製剤による治療効果の差はないので、製剤の選択は個人の好みや必要性による（根拠の確かさ B）。

**CQ3.** 予防的抗菌薬投与は必要か。

#### 推奨

慢性感染症を合併している場合には、予防的抗菌薬投与を行う（根拠の確かさ C）

**CQ4.** XLAに対して造血細胞移植は適応となるか。

**推奨**

免疫グロブリン補充用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（根拠の確かさ D）

**CQ5.** XLAに対して予防接種は行うべきか。

**推奨**

- ① 予防接種は不要であるが、不活化ワクチンは接種してもよい（根拠の確かさ C）。
- ② 生ワクチンは禁忌であるが、BCG は接種してもよい（根拠の確かさ C）。

**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の向上に繋がることが期待される。

**F. 研究発表**

- 1. 論文発表
  - 1) Inoue K, Sasaki S, Yasumi T, et al. *Helicobacter cinaedi*-Associated Refractory Cellulitis in Patients with X-Linked Agammaglobulinemia. **J Clin Immunol.** 2020;40:1132-1137.
  - 2) El-Sayed ZA, Abramova I, Aldave J C, et al. X-linked agammaglobulinemia (XLA): Phenotype, diagnosis, and therapeutic challenges around the world. **World Allergy Organ J.** 2019;12:100018.

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