厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

X-linked agammaglobulinemia(XLA)を除く B 細胞欠損症の診療ガイドラインの改訂に関する研究

研究分担者　峯岸克行　徳島大学　先端酵素学研究所　免疫アレルギー学分野

研究要旨

B 細胞欠損症は、生後早期より発症する中耳炎、副鼻腔炎、肺炎等の気道への細菌感染症の反復罹患を特徴とする液性免疫不全症である。血清免疫グロブリン IgG が 200mg/dl 以下、IgA と IgM が 20mg/dl 以下であることが多い。B 細胞欠損症では末梢血中の B 細胞の割合が 2%以下と著減していることより後期の B 細胞分化障害による疾患群と鑑別される。B 細胞欠損症の約 85%は X 染色体上に存在する Bruton's tyrosine kinase（BTK）の機能喪失型変異で発症することが明らかにされたが、BTK 以外の遺伝子異常が原因で発症する B 細胞欠損症の存在が多数報告されている。これらの新規の原因遺伝子 IGHM, IGLL1, CD79A, CD79B, BLNK, PIK3CD, PIK3R1, TCF3, SLC39A7, TOP2B に対応するため、診療ガイドラインの改訂を実施した。

A. 研究目的

B 細胞欠損症は、生後早期より中耳炎、副鼻腔炎、肺炎等の気道への細菌感染症の反復罹患を特徴とする液性免疫不全症である。血清免疫グロブリンが、IgG 200mg/dl 以下、IgA と IgM が 20mg/dl 以下であることが多い。B 細胞欠損症では末梢血中の B 細胞の割合が 2%以下と著減していることより、後期の B 細胞分化障害による疾患群と鑑別される。B 細胞欠損症の約 85%は X 染色体上に存在する BTK の機能喪失型変異で発症することが明らかにされたが、BTK 以外の原因遺伝子が次々と明らかになってきている。新規の原因遺伝子 IGHM, IGLL1, CD79A, CD79B, BLNK, PIK3CD, PIK3R1, TCF3, SLC39A7, TOP2B に対応するため、診療ガイドラインの改訂が必要になった。

B. 研究方法

これまでの報告と自験例の臨床経過の systematic review より、高 IgE 症候群の重要臨床課題を抽出し、Clinical Questions (CQ)を考案した。先行ガイドラインを NGC(National Guideline Clearinghouse)、NICE（National Institute for Health and Care Excellence)から検索した。PubMed/MEDLINE、The Cochrane Library、医中誌 Web を CQ に関連したキーワードで検索した。ヒットした論文から重要臨床課題と CQ に関連した情報を抽出して検討した。

C. 研究結果

XLA を除く B 細胞欠損症の疾患概要、病因・病態、臨床像と重症度分類、診断、診療ガイドラインを記す。

1. 疾患概要

B 細胞欠損症は、伴性無ガンマグロブリン血症(X-linked agammaglobulinemia; XLA)を典型とする液性免疫不全症である。XLA を含む B 細胞欠損症の患児は、生後早期より中耳炎、副鼻腔炎、肺炎等の細菌感染症に反復罹患する。感染症の反復罹患により B 細胞欠損症が疑われ、血清免疫グロブリンが定量されると IgG が 200mg/dl 以下、IgA と IgM が 20mg/dl 以下であることが多い。さらに、B 細胞欠損症では末梢血中の B 細胞の割合が 2%以下と著減している。この B 細胞欠損症の約 85%は X 染色体

上に存在する Bruton's tyrosine kinase (BTK)の機能喪失型変異で発症することが明らかにされたが、BTK 以外の遺伝子異常が原因で発症する B 細胞欠損症が存在することが明らかになってきている。これが本診療ガイドラインの対象疾患である『XLA を除く B 細胞欠損症』である。この中には、プレ B 細胞レセプターの発現とその下流のシグナル伝達異常が原因で発症する疾患群とこれとは異なるメカニズムで発症する疾患群が存在する [1]。

2.　病因・病態

B 細胞は、骨髄において造血幹細胞からプロ B 細胞、プレ B 細胞と分化し、未熟 B 細胞となって末梢血中に移動、さらに成熟 B 細胞へと分化する。プロ B 細胞からプレ B 細胞に移行する段階において、その細胞表面に IGHM, CD79A, CD79B, IGLL1, VPREB の 5 個の遺伝子により構成されるプレ B 細胞レセプターを発現し、これを介するシグナルがプロ B 細胞からプレ B 細胞への分化に必須であることが明らかになった。この異常が XLA を含む B 細胞欠損症の主要な発症メカニズムである[1]。。

3. 臨床像と重症度分類

1）臨床症状

本症の患児では、母親からの移行抗体の減少する生後２カ月頃より、通常は５才頃までに発症する。中耳炎、副鼻腔炎、肺炎など細菌感染症の反復罹患を特徴とする。エンテロウイルスの感染症が重症化、慢性化することも本症の特徴である。起炎菌としては、莢膜を有するインフルエンザ桿菌や肺炎球菌が多く、これは血清中の免疫グロブリンによるオプソニン化がこれらの感染症の防御に重要であるためと考えられている。その他の臨床的に重要な感染症の原因因子としては、エンテロウイルス、カンピロバクター、ヘリコバクターなどがある。

2）身体所見

身体所見では、リンパ節を触知しないこと、口蓋扁桃が著明に小さいことが特徴である。

3）検査所見

典型的には、血清 IgG が 200mg/dl 以下、IgA と IgM は 20mg/dl 以下であるが、血清 IgG が 200mg/dl 以上の症例が一定数見られる。免疫学的には感染症罹患後やワクチン接種後の特異抗体の産生不全を認める。また、同種凝集素価の低値を認める。フローサイトメトリーによる解析で、末梢血単核球中のＣＤ１９陽性 B 細胞は 2%以下と減少している。T 細胞、好中球、補体等は正常である。約 20%の症例で好中球減少症を合併する。

4) 鑑別診断

患児が男児の場合には、頻度の高い XLA の原因遺伝子 BTK の遺伝子異常を除外する必要がある。患児が女児の場合でも、まれに本来は保因者になるはずの BTK 片アレルの遺伝子異常を有する女児が X 染色体不活化の異常により B 細胞欠損症を発症することがある。

4　診断

生後早期より、中耳炎、副鼻腔炎、肺炎等の細菌感染症に反復罹患する患児の免疫グロブリン値が各年齢の正常値の-２SD 未満の場合の本疾患を考慮する。末梢血単核球中の CD19 陽性 B 細胞の割合が 2%以下(ESID 2%, IUIS には 1%との記載あり)の場合無ガンマグロブリン血症が強く疑われる。T 細胞、好中球、補体が正常であることを確認し、男児においては BTK の遺伝子検査を実施する。BTK の遺伝子検査に異常の無い男児と女児全例に常染色体性無ガンマグロブリン血症の原因遺伝子パネル検査(IGHM, IGLL1, CD79A, CD79B, BLNK, PIK3CD, PIK3R1, TCF3, SLC39A7, TOP2B)を実施する。女児には BTK 遺伝子の検討を含める。

4. 診療ガイドラインの作成

4A. Clinical questions

1) XLA を除く B 細胞欠損症の確定診断に必要な検査は何か？

2) XLA を除く B 細胞欠損症に免疫グロブリン補充療法は推奨されるか？

3) XLA を除く B 細胞欠損症に予防的抗菌薬投与は必要か？

4) XLA を除く B 細胞欠損症に予防接種を実施してよいか？

上記 4 個の Clinical questions に対して、システマティックレビューを実施した。論文の全アブストラクトと一部の本文の内容より情報を入手して検討を行った。

CQ1XLA を除く B 細胞欠損症の確定診断に必要な検査は何か

推奨 XLA を除く B 細胞欠損症の確定診断には遺伝子診断が必要である。

根拠の確かさ　B　推奨の強さ　1

要約 XLA を除く B 細胞欠損症は、通常 2 歳までに発症する細菌性の中耳炎、副鼻腔炎、肺炎への罹患を特徴とする原発性免疫不全症で、その確定診断には遺伝子診断が必要である。

解説 XLA を除く B 細胞欠損症の原因遺伝子には、IGHM, CD79A, CD79B, BLNK, IGLL1, TCF3, PIK3R1, PIK3CD, SLC39A7, TOP2B が報告されている。

CQ2XLA を除く B 細胞欠損症に免疫グロブリン補充療法は推奨されるか？

推奨 XLA を除く B 細胞欠損症に対して免疫グロブリン補充療法は推奨される。XLA を除く B 細胞欠損症において、無作為試験等の強いエビデンスは存在しないが、XLA におけるデータを参考に、免疫グロブリン補充療法を推奨する。血清 IgG トラフ値は 700mg/dl 以上が望ましいが、必要とされる血清 IgG トラフ値には、個人差が存在するためそれに対応した免疫グロブリン補充量を投与する必要がある[1]。

根拠の確かさ　B　推奨の強さ　1

要約一般的に血清 IgG トラフ値は 700mg/dl 以上が望ましいと考えられている。肺炎発症のレベルを健常人と同等にするためには、血清 IgG トラフ値は 1000mg/dl が必要とのメタ解析の報告がある[2]。

解説より頻度の高い XLA においても、免疫グロブリン補充療法の必要性・用量を検討する無作為試験は実施されていないが、XLA の場合と同様に、XLA を除く B 細胞欠損症に対してもその病態の類似性に基づき、免疫グロブリン補充療法は必要と考える十分な根拠がある。

検索式 "agammaglobulinemia" AND "immunoglobulin replacement" 184 件 2021/12/14
"B cell deficiency" AND "immunoglobulin replacement" 6 件 2021/12/14

参考文献

1) Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, at al. J Allergy Clin Immunol 2008；122, 210-212
2) Orange JS, Grossman WJm Navickis RJ, at al. Clin Immunol 2010;137, 21-30

CQ3XLA を除く B 細胞欠損症に予防的抗菌薬投与は必要か？

推奨免疫グロブリン補充療法のみでは十分な感染症のコントロールができない場合には、予防的抗菌薬投与を考慮すべきである。

根拠の確かさ　C　　推奨の強さ　1

要約慢性の中耳炎による聴力障害等の合併症を予防するため、免疫グロブリン補充療法で十分に感染症をコントロールできない症例においては、予防的抗菌薬投与を考慮すべきである。

解説免疫グロブリン補充療法下の B 細胞欠損症の約半分に耳鼻科的合併症が存在し、予防的抗菌薬投与により聴覚障害や滲出性中耳炎の発症率を低下できるとの報告がある[1]。呼吸器感染症に対してはマクロライド系抗菌薬、その他の感染症に対しては ST 合剤が投与されることが多い。

検索式 "agammaglobulinemia" AND "prophylaxis" 73 件　2021/12/14
"B cell deficiency" AND "prophylaxis" 3 件 2021/12/14

参考文献

1) Tavakol M, Kouhi A, Abolhassani H, et al, Iran J Allergy Asthma Immunol 2014;13, 166-173

CQ4XLA を除く B 細胞欠損症に予防接種を実施してよいか？

推奨 XLA を除く B 細胞欠損症に BCG を除く生ワクチンは禁忌である。

根拠の確かさ　B　　推奨の強さ　1

mRNA ワクチンを含む不活化ワクチンは接種しても良いが、その有効性は不明である。

根拠の確かさ　C　　推奨の強さ　2

要約 XLA を含む B 細胞欠損症に BCG を除く生ワクチンは禁忌である。これまでに多くの B 細胞欠損症に BCG が接種されているが、副反応の報告はない。

解説 XLA を除く B 細胞欠損症に mRNA ワクチンを含む不活化ワクチンは接種しても良いが、患児に十分な発症予防効果、重症化予防効果があるかどうかは現時点では不明である。

検索式　“agammaglobulinemia” AND “vaccine” 143 件　2021/12/14
“B cell deficiency” AND “vaccine” 8 件 2021/12/14

D.考察と 結論

XLA を除く B 細胞欠損症の診療ガイドラインの改訂の実施した。特に診療ガイドラインに関して、これまでの研究ではレベルの高いエビデンスが得られていないことが明らかになった。症例数が少ないことと倫理的な理由からランダム化比較試験が行いにくいことを考慮に入れながらも、今後さらに症例を蓄積し同時コントロールまたは過去のコントロールを伴う前向き研究、ケースコントロール研究等のより高いエビデンスレベルの診療ガイドラインを作成できるよう検討を続けていく必要があると考えられた。

E. 研究発表

当研究に直接関連した発表はない。

F. 知的財産権の出願・登録状況

無し。

文献

1) Conley ME. Autosomal recessive agammaglobulinemia.: Primary Immunodeficiency Diseases: A Molecular and Genetic Approach. New York: Oxford University Press 1999. 285-291
2) Yel, L., Minegishi, Y., Coustan-Smith, E., Buckley, R. H., Trubel, H., Pachman, L. M., Kitchingman, G. R., Campana, D., Rohrer, J., Conley, M. E. Mutations in the mu heavy-chain gene in patients with agammaglobulinemia. New Eng. J. Med. 335: 1486-1493, 1996.
3) Lopez Granados, E., Porpiglia, A. S., Hogan, M. B., Matamoros, N., Krasovec, S., Pignata, C., Smith, C. I. E., Hammarstrom, L., Bjorkander, J., Belohradsky, B. H., Casariego, G. F., Garcia Rodriguez, M. C., Conley, M. E. Clinical and molecular analysis of patients with defects in mu heavy chain gene. J. Clin. Invest. 110: 1029-1035, 2002.
4) Minegishi, Y., Coustan-Smith, E., Rapalus, L., Ersoy, F., Campana, D., Conley, M. E. Mutations in Ig-alpha (CD79a) result in a complete block in B-cell development. J. Clin. Invest. 104: 1115-1121, 1999.
5) Wang, Y., Kanegane, H., Sanal, O., Tezcan, I., Ersoy, F., Futatani, T., Miyawaki, T. Novel Ig-alpha (CD79a) gene mutation in a Turkish patient with B cell-deficient agammaglobulinemia. Am. J. Med. Genet. 108: 333-336, 2002.
6) Ferrari, S., Lougaris, V., Caraffi, S., Zuntini, R., Yang, J., Soresina, A., Meini, A., Cazzola, G., Rossi, C., Reth, M., Plebani, A. Mutations of the Ig-beta gene cause agammaglobulinemia in man. J. Exp. Med. 204: 2047-2051, 2007.
7) Dobbs, A. K., Yang, T., Farmer, D., Kager, L., Parolini, O., Conley, M. E. Cutting edge: a hypomorphic mutation in Ig-beta (CD79b) in a patient with immunodeficiency and a leaky defect in B cell development. J. Immun. 179: 2055-2059, 2007.
8) Minegishi, Y., Rohrer, J., Coustan-Smith, E., Lederman, H. M., Pappu, R., Campana, D., Chan, A. C., Conley, M. E. An essential role for BLNK in human B cell development. Science 286: 1954-1957, 1999.

9) Pappu, R., Cheng, A. M., Li, B., Gong, Q., Chiu, C., Griffin, N., White, M., Sleckman, B. P., Chan, A. C. Requirement for B cell linker protein (BLNK) in B cell development. Science 286: 1949-1954, 1999.

10) Minegishi Y, Coustan-Smith E, Wang Y-H, Cooper MD, Campana D, Conley ME Mutations in the human lambda-5/14.1 gene result in B cell deficiency and agammaglobulinemia. J. Exp. Med. 187: 71-77, 1998.

11) Moens, L. N., Falk-Sorqvist, E., Asplund, A. C., Bernatowska, E., Smith, C. I. E., Nilsson, M. Diagnostics of primary immunodeficiency diseases: a sequencing capture approach. PLoS One 9: e114901, 2014.

12) Ben-Ali M, Yang J, Chan KW, Ben-Mustapha I, Mekki N, Benabdesselem C, Mellouli F, Bejaoui M, Yang W, Aissaoui L, Lau YL, Barbouche MR. Homozygous transcription factor 3 gene (TCF3) mutation is associated with severe hypogammaglobulinemia and B-cell acute lymphoblastic leukemia. J Allergy Clin Immunol. 2017;140:1191-1194

13) Qureshi S, Sheikh MDA, Qamar FN. Autosomal Recessive Agammaglobulinemia - first case with a novel TCF3 mutation from Pakistan. Clin Immunol. 2019;198:100-101.

14) Conley, M. E., Dobbs, A. K., Quintana, A. M., Bosompem, A., Wang, Y.-D., Coustan-Smith, E., Smith, A. M., Perez, E. E., Murray, P. J. Agammaglobulinemia and absent B lineage cells in a patient lacking the p85-alpha subunit of PI3K. J. Exp. Med. 209: 463-470, 2012.

15) de la Morena, M., Haire, R. N., Ohta, Y., Nelson, R. P., Litman, R. T., Day, N. K., Good, R. A., Litman, G. W. Predominance of sterile immunoglobulin transcripts in a female phenotypically resembling Bruton's agammaglobulinemia. Euro. J. Immun. 25: 809-815, 1995.

16) Sogkas, G., Fedchenko, M., Dhingra, A., Jablonka, A., Schmidt, R. E., Atschekzei, F. Primary immunodeficiency disorder caused by phosphoinositide 3-kinase delta deficiency. J. Allergy Clin. Immun. 142: 1650-1653.e2, 2018.

17) Cohen, S. B., Bainter, W., Johnson, J. L., Lin, T.-Y., Wong, J. C. Y., Wallace, J. G., Jones, J., Qureshi, S., Mir, F., Qamar, F., Cantley, L. C., Geha, R. S., Chou, J. Human primary immunodeficiency caused by expression of a kinase-dead p110-delta mutant. J. Allergy Clin. Immun. 143: 797-799.e2, 2019.

18) Anzillotti C, Swan DJ, Boisson B, Deobagkar-Lele M, Oliveira C et al, An essential role for the Zn2+ transporter ZIP7 in B cell development. Nat Immunol 20: 350-361, 2019

19) Boisson, B., Wang, Y.-D., Bosompem, A., Ma, C. S., Lim, A., Kochetkov, T., Tangye, S. G., Casanova, J.-L., Conley, M. E. A recurrent dominant negative E47 mutation causes agammaglobulinemia and BCR- B cells. J. Clin. Invest. 123: 4781-4785, 2013.

20) Broderick, L., Yost, S., Li, D., McGeough, M. D., Booshehri, L. M. et al, Mutations in topoisomerase II-beta result in a B cell immunodeficiency. Nature Commun. 10: 3644, 2019.

21) Erdos, M., Lanyi, A., Balazs, G., Casanova, J.-L., Boisson, B., Marodi, L. Inherited TOP2B mutation: possible confirmation of mutational hotspots in the TOPRIM domain. J. Clin. Immun. 41: 817-819, 2021.

表１　XLA を除く B 細胞欠損症の病因

Autosomal recessive; AR

1. Mu heavy chain deficiency (IGHM-LOF homo)
2. Ig□ deficiency (CD79A-LOF homo)
3. Ig□ deficiency (CD79B-LOF homo)
4. BLNK deficiency (BLNK-LOF homo)
5. □5 deficiency (IGLL1-LOF homo)
6. TCF3/E2A deficiency (TCF3-LOF homo)
7. p85 deficiency (PIK3R1-LOF* homo)
8. p110d deficiency (PIK3CD-LOF homo)
9. ZIP7 deficiency (SLC39A7-LOF/hypomorphic homo)

Autosomal dominant; AD

1. TCF3/E2A deficiency (TCF3-DN hetero)
2. Hoffman syndrome (TOP2B-DN hetero)

LOF: Loss-of-function, DN: dominant negative, Hypomorphic: null 変異では異なる表現型をとる

別添 4

診断フローチャート

臨床症状
　生後早期より細菌性の中耳炎・副鼻腔炎・肺炎に反復罹患
　起炎菌はインフルエンザ桿菌、肺炎球菌等の莢膜を有する菌が多い

臨床検査
　血清免疫グロブリン定量検査：IgG IgA IgMが各年齢の正常値の-2SD未満

免疫学的検査
　末梢血中のCD19陽性B細胞数の検査で B細胞数が末梢血単核球の２％以下
　T細胞・好中球・補体等は正常

遺伝子検査
　BTKを含むB細胞欠損症/無ガンマグロブリン血症の原因遺伝子パネル検査
　（BTK, IGHM, IGLL1, CD79A, CD79B, BLNK, PIK3CD, PIK3R1, TCF3, SLC39A7, TOP2B）