

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

特異抗体産生不全症ならびに乳児一過性低ガンマグロブリン血症の
診療ガイドライン案について

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

特異抗体産生不全症ならびに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。

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かかわらず、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。SADならびにTHI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ならびにTHI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 μg/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。

E. 結論

SADならびにTHI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

- 1) Kido T, Hosaka S, Imagawa K, et al. Initial manifestations in Patients with Inborn Errors of Immunity Based on Onset Age: a Study from a Nationwide Survey in Japan. **J Clin Immunol**. 2023 Jan 20. doi: 10.1007/s10875-023-01434-6. Epub ahead of print.
- 2) Inoue K, Miyamoto S, Tomomasa D, et al. Clinical and Genetic Characterization of Patients with Artemis Deficiency in Japan. **J Clin Immunol**. 2022 Nov 16. doi: 10.1007/s10875-022-01405-3. Epub ahead of print.
- 3) Leiding JW, Vogel TP, Santarlas VGJ, et al. Monogenic early-onset lymphoproliferation and autoimmunity: Natural history of STAT3 gain-of-function syndrome. **J Allergy Clin Immunol**. 2022 Oct 11:S0091-6749(22)01182-4.
- 4) Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, et al. The 2022 Update of IUIS Phenotypic Classification for Human Inborn Errors of Immunity. **J Clin Immunol**. 2022 Oct;42(7):1508-1520.
- 5) Eto S, Nukui Y, Tsumura M, et al. Neutralizing Type I Interferon Autoantibodies in Japanese Patients with Severe COVID-19. **J Clin Immunol**. 2022 Oct;42(7):1360-1370
- 6) Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. **J Clin Immunol**. 2022 Oct;42(7):1473-1507.
- 7) Manry J, Bastard P, Gervais A, et al. The risk of COVID-19 death is much greater and age dependent with type I IFN autoantibodies. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 2022 May 24;119(21):e2200413119.
- 8) Yamashita M, Morio T. AIOLOS Variants Causing Immunodeficiency in Human and Mice. **Front Immunol**. 2022 Apr 4;13:

866582.

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