

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患政策研究事業)
分担研究報告書

原発性免疫不全症候群の全国診療体制確立、移行医療体制構築、診療ガイドライン確立に関する研究

「診療ガイドライン改訂、成人診療体制構築、患者会連携」

X連鎖無ガンマグロブリン血症

研究分担者 金兼弘和

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科小児地域成育医療学講座 寄附講座教授

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。2021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γグロブリン分画が消失していることを発見した。さらにγ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γ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、倫理面の問題はない。

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(エビデンスレベル B 根拠の確かさ 1)。
- 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(エビデンスレベル B 根拠の確かさ 1)。

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って決定される (エビデンスレベル B 根拠の確かさ 1)。

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 (エビデンスレベル C 根拠の確かさ 1)

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う場合には、造血細胞移植を治療の選択肢として考慮してもよい (エビデンスレベル C 根拠の確かさ 1)

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 (エビデンスレベル C 根拠の確かさ 1)。
- ② 生ワクチンは禁忌であるが、BCG は接種してもよい (エビデンスレベル C 根拠の確かさ 1)。
- ③ SARS-CoV-2 ワクチンは接種してもよい (エビデンスレベル C 根拠の確かさ 1)。

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的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

原著論文

- 1) Wada S, Namiki T, Ebata A, Takeichi T, Akiyama M, Yamada M, Hijikata A, Shimomura Y, **Kanegane H**, Okiyama N. Generalized pustular psoriasis that developed in a patient with an NFKB2 variant. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2024 Jan;22(1):118-120.
- 2) Takagi M, Hoshino A, Bousset K, Röddecke J, Martin HL, Folcut I, Tomomasa D, Yang X, Kobayashi J, Sakata N, Yoshida K, Miyano S, Ogawa S, Kojima S, Morio T, Dörk T, **Kanegane H**. Bone Marrow Failure and Immunodeficiency Associated with Human RAD50 Variants. *J Clin Immunol.* 2023 Nov;43(8):2136-2145
- 3) Nishimura A, Uppuluri R, Raj R, Swaminathan VV, Cheng Y, Abu-Arja RF, Fu B, Laberko A, Albert MH, Hauck F, Bucciol G, Bigley V, Elcombe S, Kharya G, Pronk CJH, Wehr C, Neven B, Warnatz K, Meyts I, Morio T, Gennery AR, **Kanegane H**. An International Survey of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for X-Linked Agammaglobulinemia. *J Clin Immunol.* 2023 Nov;43(8):1827-1839.
- 4) **金兼弘和**. 成人における先天性免疫不全症の診察. 臨床血液. 2023 Aug; 64(8): 772-81.

総説

- 1) Moriya K, Mitsui-Sekinaka K, Sekinaka Y, Endo A, **Kanegane H**, Morio T, Imai K, Nonoyama S. Clinical practice guideline for activated phosphatidyl inositol 3-kinase-delta syndrome in Japan. *Immunol Med.* 2023 Dec;46(4):153-157.

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

- 1) **Kanegane H**. Flow cytometry use in Primary Immunodeficiency disorders. Mini-symposium: Inborn errors of immunity. 2023 Oct. 27. 香港.
- 2) **金兼弘和**, 遠藤明史, 岡田賢, 大西秀典, 石村匡崇, 西小森隆太, 村松英城, 和田泰三, 今井耕輔, 野々村恵章, 久我敦, 坂本航, Russo-Schwarzbaum Sharon, Liang-Hui Chu, McCoy Barbara, Li Zhaoyang, Yel Leman. 原発性免疫不全症候群(PID)日本人患者を対象に 20%皮下注免疫グロブリン製剤を毎週または遠隔

A(8)別添 4

投与した第三相試験. 第 55 回日本小児感染症学会・学術集会. 2023 Nov. 26. 名古屋.

- 3) 小林杏珠, 友政弾, 佐倉文祥, 浅野孝基, 土方敦司, 内山徹, 岡田賢, 森尾友宏, 高木正稔, 金兼弘和. 成人期に診断された ADA 欠損症. 第 14 回関東甲信越免疫不全症研究会. 2023 Sept. 24. 東京.
- 4) 星野顕宏, 高木正稔, 友政弾, 小林純也, 坂田尚己, 森尾友宏, 金兼弘和. RAD50 欠損症による骨髄不全と免疫異常症. 第 162 回小児血液腫瘍免疫懇話会. 2023 Sept. 8. Web 開催.

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

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