

症例報告

X連鎖無 グロブリン血症の1例

木澤 敏毅* 大崎 雅也* 依田弥奈子*
 吉村 英敦* 今野 直樹** 崎山 幸雄***
 金兼 弘和****

A Case of X-linked Agammaglobulinemia

Toshitaka KIZAWA, Masaya OHSAKI, Minami YODA
 Hideatsu YOSHIMURA, Naoki KONNO, Yukio SAKIYAMA
 Hirokazu KANEGANE

Key Words : X-linked agammaglobulinemia 免疫不全
 フローサイトメトリー 遺伝子解析

はじめに

X連鎖無 グロブリン血症(X-linked agammaglobulinemia;以下 XLA)は1952年に Bruton¹⁾によって報告された液性免疫不全を呈する原発性免疫不全症の一つである。近年その原因遺伝子である Bruton's tyrosine kinase(以下 Btk)が同定され、フローサイトメトリー及び遺伝子解析にて診断されるようになってきた。今回我々は低 グロブリン血症及び末梢血B細胞の著明な減少を認め、フローサイトメトリー、遺伝子解析にてXLAと診断された一例を経験したので、文献的考察を含め報告する。

症例 5歳 男児。

主訴 発熱、咳嗽。

家族歴、既往歴に特記すべきことなし。

現病歴

~第一回目入院~

平成12年11月16日より発熱・咳嗽を認め、11月17日こんの小児科を受診し内服薬の処方を受けていた。しかし高熱が持続し、胸部X-pにて右上葉に肺炎像を認めたため、11月20日当院紹介入院した。

入院時、白血球 1,600/ μ l(好中球 2%,リンパ球 64%,単球 34%),CRP 38.3mg/dlと著明な炎症反応及

び好中球減少を認めた。CTX・PIPCの2剤併用にて、全身状態、胸部写真とも著明に改善し、11月27日には白血球 10,000/ μ l,CRP 4.1mg/dlと炎症所見の改善も認めた。外来観察可能と考え同日退院とした。

~第二回目入院~

平成12年12月26日より再び発熱、12月27日には嘔吐を認めるようになり、前医受診した。嘔吐は改善したが、高熱が持続するため、平成13年1月10日当院紹介入院となった。

入院時現症

肺音清、咽頭の軽度発赤を認めた。

胸部X-pでは前回入院時と同部位の右上葉に肺炎像を認めた。(写真1)



写真1

*市立函館病院 小児科

**こんの小児科医院

***北海道大学大学院医学研究科遺伝子治療

****富山医科薬科大学医学部小児科

入院時検査結果 (表1)

入院時白血球 40,400/ μ l (好中球 89%, リンパ球 9%, 単球 2%), CRP 22.9mg/dl と再び著明な炎症反応を認めた。免疫不全を疑い, 各種検査を施行したところ, 免疫グロブリンの著明な低値を認めた。

表の結果と患児が男児であることから, XLA を強く疑い, 両親の同意のもと児及び児の母の単球における Btk 蛋白の発現の有無及び Btk 遺伝子解析を行うこととした。Btk 蛋白の発現の検索はフローサイトメトリーを用いて行った。

表1 入院時検査結果

WBC 40,400/ μ l	LDH 278 IU/l	IgG 220 mg/dl
Neu 89 %	γ GTP 24 IU/l	IgA <10 mg/dl
Lym 9 %	AMY 35 IU/l	IgM 28 mg/dl
Mo 2 %	TCHO 169 mg/dl	IgD <0.6 mg/dl
RBC 434x10 ⁴ / μ l	Na 134 mEq/l	IgE 15 mg/dl
Hb 10.2g/dl	K 3.7 mEq/l	CD19 0.4 %
Hct 31.3 %	Cl 96 mEq/l	CD20 0.5 %
Plt 60.1x10 ⁴ / μ l	BUN 14 mg/dl	B cell 0 %
	Cr 0.4 mg/dl	T cell 94 %
T.B 0.5 g/dl	Ca 9.1 mg/dl	
T.P 6.0 g/dl	CPK 25 IU/l	抗核抗体<40 倍
Alb 3.9 g/dl	CRP 22.9 mg/dl	マイコプラズマ抗体<40倍
GOT 19 IU/l		咽頭、尿培：陰性
GPT 6 IU/l	ADA 17.5 IU/l	血培：肺炎球菌検出

患児及び患児の母のフローサイトメトリー (図1 - 図3)

正常者 (図1) では Btk 蛋白の強い発現を認めるが, 患児 (図2) ではほとんど発現していなかった。また, 患児の母 (図3) は二峰性のパターンを示し保因者と考えられた。

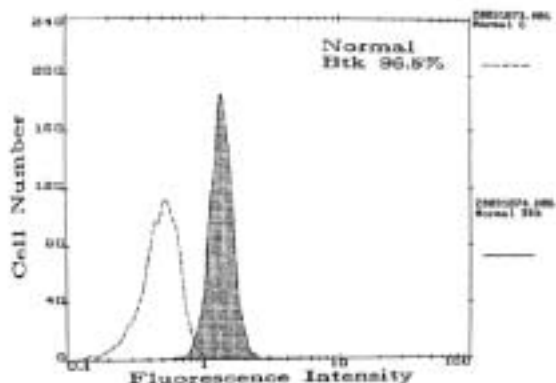


図1

点線はコントロール抗体で, 灰色の部分が抗 Btk モノクローナル抗体による染色を示す。

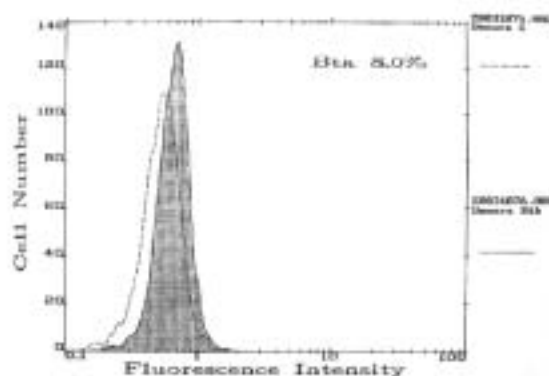


図2

点線はコントロール抗体で, 灰色の部分が抗 Btk モノクローナル抗体による染色を示す。

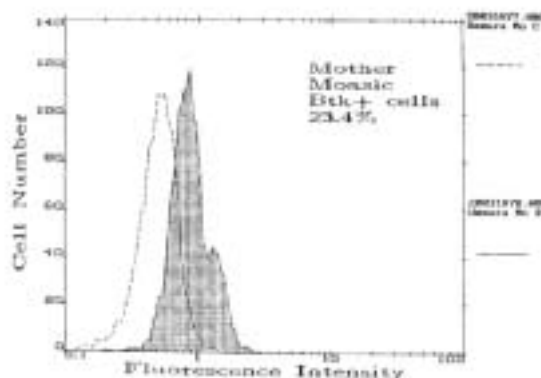


図3

点線はコントロール抗体で, 灰色の部分が抗 Btk モノクローナル抗体による染色を示す。

患児の Btk 遺伝子解析 (図4)

Btk cDNA のシーケンスにて AG の 2 塩基の欠失が認められた。その結果フレームシフトを起こし, premature stop codon が生じ, Btk 蛋白が発現していないと推測された。



図4

患児の家系図 (図5)

患児及び母以外の患者及び保因者は明らかではない。
なお患児の同胞の保因者診断については家族が希望されなかったため未施行である。

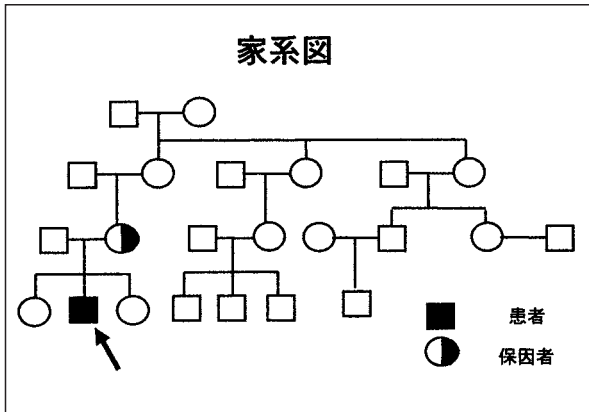


図5

入院後前回入院時と同様 CTX・PIPC の 2 剤併用を行い、全身状態、胸部写真とも著明に改善した。そのため、1月15日に退院とした。現在児に対し、感染予防目的に補充前の IgG 値 (trough level) 500mg/dl を目標に グロブリン 5g を約 4 週間ごとに定期投与中である。グロブリン製剤は児が IgA 欠損であったことから、乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン (ガンマガード) を選択した。

現時点では、感染症を認めず、また抗 IgA 抗体の発生も認めていない。

考 察

XLA は、B細胞の分化がその初期段階で停止されているため起こるとされており、そのため、末梢血中 B細胞はほとんど欠損し、免疫グロブリンは極端な低値を示す²⁾。また、Btk は成熟 B細胞の分化に必須の蛋白であり、この異常が XLA の原因とされている。

典型例では母体からの移行抗体が消失する生後 6 ヶ月頃から中耳炎、肺炎などの比較的重症な感染症を繰り返すようになるが、時にそれまでほとんど易感染性に気づかれていなかった児が、成長してから重症感染症にて入院した際に免疫グロブリンの低値をきっかけに診断される例も少なからず存在する。本症例でも、5 歳になって初めて重症肺炎を繰り返し、XLA が明らかになった。

1993年に Tsukada ら³⁾、Vetrie ら⁴⁾ によって Btk 遺伝子が同定され、数多くの XLA 患者の Btk 遺伝子異常が報告されてきた。Btk 遺伝子は X 染色体長腕の 22 に位置し、pleckstrin homology (PH) domain, techomology (TH) domain, Src homology 3 (SH3) domain, SH2

domain, SH1 domain (kinase domain) からなっている。この遺伝子のミスセンス変異、ナンセンス変異、欠失等により Btk 蛋白の減少を引き起こす^{5,6)}。

今回の症例では PH domain にて AG の 2 塩基の欠失が認められた。その結果フレームシフトを起こし、XLA を発症した。

XLA の診断は最終的には Btk 遺伝子解析によるが、遺伝子解析は時間と労力を有し、低 グロブリン血症を対象にしたスクリーニング検査には不向きである。

近年、Btk 蛋白が B細胞のみならず単球系にも発現することに注目し、単球における Btk 蛋白の発現をフローサイトメトリーにて調べる方法が開発された⁷⁾。問題点は、Btk 遺伝子の変異はあるにもかかわらず、Btk 蛋白が正常に発現している例が存在することであるが、低グロブリン血症で B細胞が 1% 未満のケースでのスクリーニングには有用と思われた。

一般に XLA は乳児期に重症感染を繰り返し発見されるが、本症例のような年長発症例も散見されており、年長児でも重症感染を繰り返す症例では鑑別疾患として考慮する必要があると思われた。

現在児に対し、補充前の IgG 値 (trough level) 500mg/dl を目標に グロブリン 5g を 4 週間ごとに定期投与中である。trough level を 500mg に設定した場合の予後は明らかではないが、trough level を 200mg に設定した際に成人期における慢性気管支炎による気管支拡張症の合併などが報告されていることから、慎重に経過観察していく予定である^{8,9)}。

最後に今回の症例に際し、御助言、フローサイトメトリー及び遺伝子解析を実施いただいた北海道大学大学院医学研究科遺伝子治療 崎山幸雄先生及び富山医科薬科大学医学部小児科 金兼弘和先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Bruton OC: Agammaglobulinamia. *Pediatrics*, 1952; 9: 722-727.
- 2) 金兼弘和, 宮脇利男: X 連鎖無 グロブリン血症. *臨検*, 1999; 43(4): 425-428.
- 3) Tsukada S, Saffran DC, Rawlings DJ, et al: Deficient expression of a B cell tyrosine kinase in human X-linked agammaglobulinamia. *Cell*, 1993; 72: 279-290.
- 4) Vetrie D, Vorechovsky I, Sideras P, et al: The gene involved in X-linked agammaglobulinamia is a member of the src family of protein-tyrosine kinases. *Nature*, 1993; 361: 226-234.
- 5) Kanegane H, Futatani T, Wang Y, et al:

- Clinical and mutational characteristics of X-linked agammaglobulinemia and its carrier identified by flow cytometric assessment combined with genetic analysis. *J Allergy Clin Immunol*, 2001 ; 108 : 1012-1020.
- 6) Kanegane H , Tsukada S , Iwata T , et al : Detection of Bruton's tyrosine kinase mutations in hypogammaglobulinaemic males resistered as common variable immunodeficiency (CVID) in the Japanese Immunodeficiency Registry. *Clin Exp Immunol*, 2000 ; 120 : 512-517.
- 7) Futatani T , Miyawaki T , Tsukada S , et al : Deficient expression of Bruton's tyrosine kinase in monocytes from X-linked agammaglobulinemia as evaluated by a flow cytometric analysis and its clinical application to carrier detection. *Blood*, 1998 ; 91(2) : 595-602.
- 8) 金兼弘和 , 宮脇利男 : X連鎖無グロブリン血症 , 別冊日本臨牀 領域別症候群 32.
- 9) 野村恵子 , 金兼弘和 , 宮脇利男 : 伴性無ガンマグロブリン血症の病因・病態と治療 . *小児内科* , 2000 ; 32(11) : 1992-1995.