

## 原著

# IVIG 補充療法にて副作用を生じている、 成人期に診断のついた抗 IgA 抗体を有する X 連鎖性無 $\gamma$ -グロブリン血症

志村 優<sup>1)</sup> 森地 振一郎<sup>1)</sup> 呉 宗憲<sup>1)</sup>  
柏木 保代<sup>1)</sup> 河島 尚志<sup>1)</sup>

**要旨** 免疫グロブリン補充療法 (intravenous immunoglobulin : IVIG) は、抗体産生不全症においては必須の治療法であるが、IVIG は副作用を生じることがあり、免疫不全症例での報告も多くみられる。今回われわれは、抗 IgA 抗体を有する X 連鎖性無  $\gamma$ -グロブリン血症 (X-linked hypogammaglobulinemia : XLA) と診断され、IVIG 定期補充のたびに IVIG によると思われる副作用を生じている症例を経験した。免疫不全症では重篤な副作用は生じにくいとされているが、IVIG 継続困難な症例の対応策の検討が必要と考えられた。

## はじめに

免疫グロブリン補充療法 (intravenous immunoglobulin : IVIG) の副作用としては悪寒、発熱、嘔気、嘔吐、めまい、無菌性髄膜炎、ショック・アナフィラキシー様症状などが 10~18% の頻度で生じると報告されている<sup>1)</sup>。X 連鎖性無  $\gamma$ -グロブリン血症などの抗体産生不全症では、感染コントロールのため IVIG を定期的に補充する必要がある。免疫不全症においては IVIG に伴う副作用は軽度であり、まれであると考えられているが<sup>2)</sup>、IVIG による強い副反応をきたし、継続困難な症例も存在する。今回、IVIG 療法のたびに副作用を生じ、抗 IgA 抗体を有する XLA (X-linked hypogammaglobulinemia) の成人例にて、IgA 成分の混入の少ない製剤に変更し副作用の軽減を試みた症例を経験したので報告する。

## I. 症例提示

**症例** : 45 歳, 男性.

**現病歴** : 幼少時より月に 1 回程度の発熱を繰り返していた (数回 IVIG 投与の既往あり)。免疫不全症候群が疑われ、8 歳頃、他院にて精査するも明らかな診断には至らなかった。発熱の頻度は徐々に減少し、15 歳以降は年に 1 回程度の発熱を認めるのみであった。しかし、42 歳時に化膿性髄膜炎を 2 回、左化膿性股関節炎 1 回、43 歳時に化膿性脊椎炎 1 回、44 歳時に化膿性髄膜炎 1 回と感染を繰り返したため、免疫不全症を疑われ、45 歳時に当院紹介となった。感染症以外の既往歴に特記すべきことはなく、喫煙歴はなく、飲酒は機会飲酒程度であった。理学的には体格は中等度で神経学的所見に異常はなかった。

**検査結果** : 免疫学的検査では IgG 667 mg/dl と

**Key words** : X 連鎖性無  $\gamma$ -グロブリン血症, XLA,  $\gamma$ -グロブリン, 副作用, 抗 IgA 抗体

1) 東京医科大学病院小児科

[〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1]

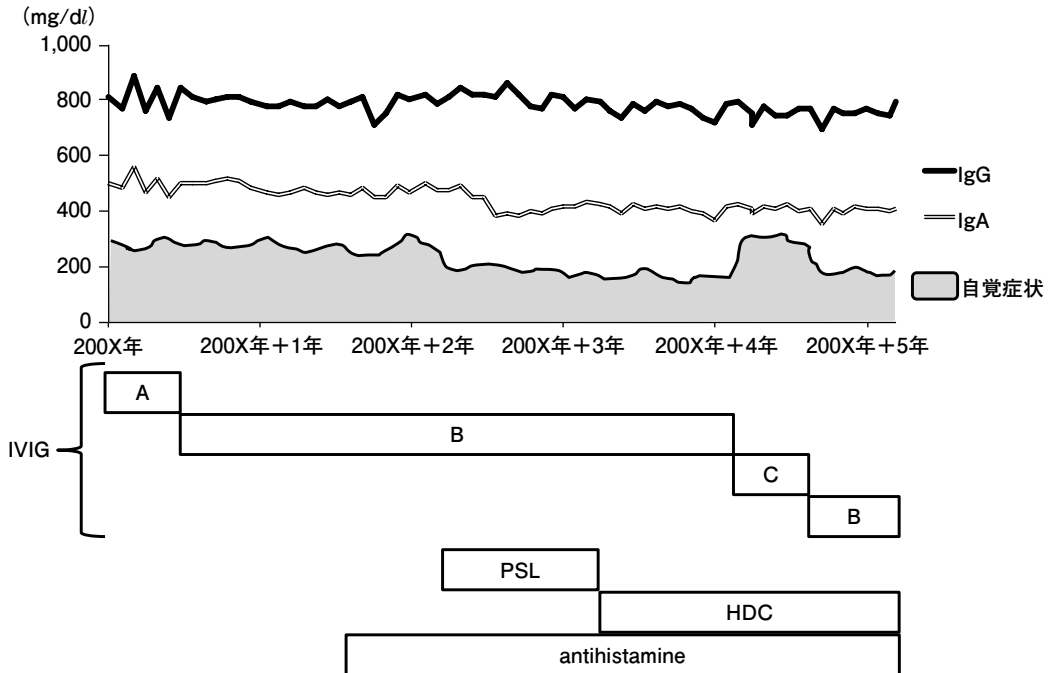


図 1 治療経過

A: 献血ヴェノグロブリン<sup>®</sup> IH 5% 静注用, B: 献血ベニロン<sup>®</sup>-I 静注用, C: サングロポール<sup>®</sup> 点滴静注用  
 PSL (prednisolone): 10 mg/回, HDC (hydrocortisone): 100 mg/回

低下, IgA 592 mg/dl と高値, IgM は測定感度以下, B 細胞百分率は 1% と低下していた. BTK 蛋白の発現低下を認め, *Btk* 遺伝子解析では 637 番目の G が T (637G>T) へのナンセンス変異 (E169X) を認めた. cDNA レベルでは exon6 のスキッピングを認め, XLA の診断となっていた<sup>3)</sup>.

**治療経過 (図 1):** XLA の診断後, 4 週間隔,  $\gamma$ -グロブリン 80 mg/kg/回 (投与速度 50 ml/h) で補充を開始した. 経過中使用した  $\gamma$ -グロブリン製剤は A: 献血ヴェノグロブリン<sup>®</sup> IH 5% 静注用, B: 献血ベニロン<sup>®</sup>-I 静注用, C: サングロポール<sup>®</sup> 点滴静注用である. IVIG 開始後, IgG は 700~900 mg/dl の間を推移し, 感冒症状は 2~3 カ月に 1 回程度みられるが, 肺炎, 髄膜炎などの重症感染症には罹患しなくなった. しかし, 初回補充より, IVIG によると思われる副作用が出現するようになった. 症状として嘔気, めまい, 倦怠感, 四肢の痺れ, 構音障害, 霧視, 味覚障害, 紅斑, 微熱があり, これらの副作用は  $\gamma$ -グロブリン投与中から投与後 10 日間程度続いた. IVIG 製剤を献血

ヴェノグロブリン<sup>®</sup> IH 5% 静注用から献血ベニロン<sup>®</sup>-I 静注用へ変更したが, 症状は改善しなかった. その後も症状が持続するため, 抗ヒスタミン薬内服, IVIG 後の Prednisolone (PSL) 内服, また Hydrocortisone (HDC) の前投与を開始, 若干の改善は認められたが症状は消失しなかった. 献血ベニロン<sup>®</sup>-I 静注用からサングロポール<sup>®</sup> 点滴静注用へさらに変更したところ, IVIG 後の頭頸部痛, 手首のふるえ, 指先の痛みなどの自覚症状が悪化, 持続期間が延びるなどの変化があり, 現在は献血ベニロン<sup>®</sup>-I 静注用へ戻している. 経過中, 頭部・脊髄 MRI を施行しているが, 明らかな異常所見は認めていない.

本症例では, 副作用の原因検索として抗 IgA 抗体の測定を行った. 日本赤十字社, 中央血液研究所にて抗 IgA 抗体の検索を依頼した. 文献 4) の方法に従い, 精製ヒトプール血漿由来 IgA, 精製ヒトミエローマ IgA1( $\lambda$ ), IgA2m1( $\lambda$ ), および IgA2m2( $\lambda$ ) を抗原として患者血清のウエスタンブロット法を行ったところ, IgG 型抗 IgA1 抗体

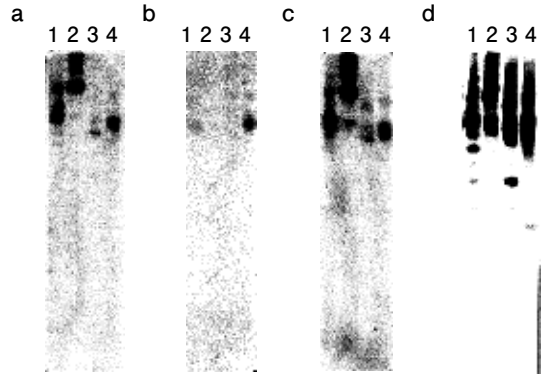
が検出された (図 2)。

## II. 考 察

IVIG は重症感染症, 川崎病, 特発性血小板減少性紫斑病, ギラン・バレー症候群, 原発性免疫不全症など多くの疾患で使用されているが, 副作用の報告も多くみられる. 原発性免疫不全症に対する IVIG 療法は 20 年以上前から行われており, 感染症の罹患率, 重症度を軽減し, QOL を改善してきた. 原発性免疫不全症に対する IVIG 療法では, 副作用の発生率は一般的に低いとされているが, それでも報告は散見される<sup>2,5)</sup>. Dashti-Khavidaki ら<sup>5)</sup>の原発性免疫不全症例を対象とした IVIG 療法の副作用を検討した報告によれば, IVIG 総投与数 3,004 回中 216 回, 7.1% の頻度で副作用が発生し, IgG サブクラス欠損症が 17.4% と最も多く, X 連鎖性無  $\gamma$ -グロブリン血症は 3.35% と最も副作用の頻度が少なかったとしている. また, 副作用としては悪寒, 発熱, 背部痛, 頭痛, 嘔気など軽症と考えられるものがほとんどであり, 中止を必要とする症例はなかったとし, 原因としては推奨よりも早すぎる投与速度が最も多く, 感染症を合併している症例への投与, IVIG 製剤の変更などが関与していたとしている.

本症例の IVIG 投与速度は開始時より 50 ml/h と一定の流速で点滴を行っていた. 使用製剤の至適投与速度と比較すると, 本症例の IVIG 投与速度は極端に早くはなかった. 投与中に強く副反応が発生した際に, 投与速度を緩徐にして行ったが悪寒, 発熱, 頭痛, 嘔気などの副作用は同様に生じた. このため, 本症例では投与速度の問題とは関連は否定的であった.

IgA 欠損症例では抗 IgA 抗体を保有しているため, IVIG 製剤中に存在する微量の IgA が抗原となり, ショックを引き起こす可能性がある. 原則 IVIG は禁忌であることはよく知られている. 本症例は比較的 IgA, IgG が保たれている成人期に診断がついた XLA であり, IgG 型抗 IgA1 抗体を有していた. 抗 IgA 抗体の保有率を検討した報告<sup>6)</sup>では, IgA 非欠損症例でも抗 IgA1 抗体のみを保有する割合は 4.5%, 抗 IgA2 抗体のみを保有する割合は 1.0%, 抗 IgA1 および抗 IgA2 抗体の両



### 泳動サンプル (SDS-PAGE)

- 1: プールヒト血漿由来 精製 IgA
- 2: ミエローマ IgA1 ( $\lambda$ )
- 3: ミエローマ IgA2m1 ( $\lambda$ )
- 4: ミエローマ IgA2m2 ( $\lambda$ )

図 2 ウェスタンブロット法による IgG 型抗 IgA1 抗体の検出

a: 患者検体, b: 健康人血清, c: 抗 IgA 同種抗体陽性血清, d: 蛋白染色 (参考)

者を保有する割合は 0.5% と, IgA 非欠損症例においても IgA 抗体を保有することが知られている. IgA が存在するにもかかわらず, 抗 IgA 抗体が存在するメカニズムは不明とされている<sup>7)</sup>. 免疫グロブリン製剤は微量ながら, IgA を含有している. 比留間<sup>8)</sup>は, 国内で使用されている免疫グロブリン製剤の IgA 含有量を測定しており, 今回使用した製剤中では, サングロポール<sup>®</sup>点滴静注用が最も IgA 含有量が多く, 治療経過中に自覚症状の悪化した時期は, 同製剤へ変更した時期と一致していた.

IgA 含有量の少ない免疫グロブリン製剤では, IgA 抗体を有する症例に投与しても, IgG-IgA 免疫複合体が作られにくく, 副作用が出現しづらいたとする報告がある<sup>9)</sup>. 今後 IgA 含有量の最も少ないガンマガード<sup>®</sup>静注用への変更を予定している. また, IgE 型抗 IgA 抗体は今回検索を行っていないが, Burk ら<sup>10)</sup>, Ferreira ら<sup>11)</sup>が IgE 型抗 IgA 抗体陽性の IVIG 後にアナフィラキシーをきたした症例をそれぞれ報告しており, 本症例でも測定が必要かもしれない.

近年, 皮下注用免疫グロブリン製剤が開発され, 皮下注製剤では IgA 欠損症症例や, 抗 IgA 抗

体を有する症例に対して使用しても重篤な副作用が出現したという報告は現在までない<sup>12)</sup>。これらの機序として、IVIG投与後の急激なIgG血中濃度の上昇が関与する頭痛や発熱と関連し、皮下注製剤では緩徐に上昇することから副作用が少ないとされている<sup>13)</sup>。このため、本症例においても副作用の解消の可能性とともに、QOLの改善も期待できる。皮下注製剤の在宅治療が可能になれば変更を検討している。

免疫不全症例に対する免疫グロブリン補充療法での副作用の発現率は比較的まれで、ほとんどが軽微なものであるとされているが、IVIG投与ごとに出現し、強い副作用症状が長時間持続する場合には、コンプライアンス、QOLの低下につながりかねない。特に本症例のように比較的IgG、IgAが保たれ、IgA抗体を有する患者においては、必要補充量や皮下注製剤を含めての副作用解析の蓄積が望まれる。

なお、本論文の要旨は第6回日本免疫不全症研究会（東京）にて報告した。

謝辞：BTK蛋白、遺伝子解析をしていただいた富山大学大学院医学薬学研究部小児科学 金兼弘和先生、抗IgA抗体を測定していただいた日本赤十字社 関東甲信越ブロック血液センター検査部検査一課 常山初江先生に深謝いたします。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

## 文 献

- 1) Ballou M : Safety of IGIV therapy and infusion-related adverse events. *Immunol Res* 38 : 122-132, 2007
- 2) Brennan VM, et al : Prospective audit of adverse reactions occurring in 459 primary antibody-deficient patients receiving intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* 133 : 247-251, 2003
- 3) Fujioka T, et al : Atypical case of X-linked agammaglobulinemia diagnosed at 45 years of age. *Pediatr Int* 53 : 611-612, 2011
- 4) 嶋田英子, 他 : 非溶血性輸血副作用惹起患者より検出された同種抗IgA抗体について. *日輸血会誌* 42 (3) : 96-102, 1996
- 5) Dashti-Khavidaki S, et al : Adverse reactions of prophylactic intravenous immunoglobulin ; A 13-year experience with 3004 infusions in Iranian patients with primary immunodeficiency diseases. *J Investig Allergol Clin Immunol* 19 : 139-145, 2009
- 6) Petty RE, et al : Anti-IgA antibodies in pregnancy. *N Engl J Med* 313 (26) : 1620-1625, 1985
- 7) 安村 敏, 他 : 抗IgA抗体保有者の抗体価測定の意義と輸血上の対応. *日輸血会誌* 49 (5) : 646-653, 2003
- 8) 比留間潔 : 国内および国外静注用免疫グロブリン製剤の性状の比較研究. *Prog Med* 30 : 2425-2429, 2010
- 9) Rachid R, et al : The role of anti-IgA antibodies in causing adverse reactions to gamma globulin infusion in immunodeficient patients. *J Allergy Clin Immunol* 129 : 628-634, 2011
- 10) Burks AW, et al : Anaphylactic reactions after gamma globulin administration in patients with hypogammaglobulinemia. Detection of IgE antibodies to IgA. *N Engl J Med* 314 : 560-564, 1986
- 11) Ferreira A, et al : Anti-IgA antibodies in selective IgA deficiency and in primary immunodeficient patients treated with gamma-globulin. *Clin Immunol Immunopathol* 47 : 199-207, 1988
- 12) Eijkhout HW, et al : Substitution therapy in immunodeficient patients with anti-IgA antibodies or severe adverse reactions to previous immunoglobulin therapy. *Neth J Med* 61 : 213-217, 2003
- 13) 山田雅文 : 免疫グロブリン補充療法の新たな展開. *小児臨* 66 : 1047-1051, 2013

---

**Adverse reactions to gamma globulin infusion in an atypical case of X-linked agammaglobulinemia with anti-IgA antibody diagnosed during adulthood**

Masaru SHIMURA, Shinichiro MORICHI, Souken GO,  
Yasuyo KASHIWAGI, Hisashi KAWASHIMA

*Department of Pediatrics, Tokyo Medical University*

Intravenous immunoglobulin replacement therapy is necessary for primary antibody deficiencies, but it has the risk of potential side effects. A number of adverse reactions have been reported as primary immunodeficiency diseases. We reported a case of X-linked hypogammaglobulinemia with anti-IgA antibody diagnosed suffered from side effects on each IVIG. In immunodeficiencies patients, it has been considered that the reaction rate is very low. It is necessary to discuss countermeasures for cases with adverse reactions.

(受付：2013年10月21日，受理：2014年7月3日)

\* \* \*