

二次性低ガンマグロブリン血症におけるグロブリン補充療法

—どのような患者にどのように対応するか—

三原圭一朗¹⁾ 石井 智徳²⁾ 花本 仁³⁾ 藤 重夫⁴⁾ 松丸 昌幸⁵⁾

二次性低ガンマグロブリン血症（低 IgG 血症）は様々な原因により引き起こされるが、これに伴い感染症のリスクが上昇することが知られており、低 IgG 血症の治療である免疫グロブリン補充療法 (immunoglobulin replacement therapy ; IgRT) を考慮することは重要である。本邦では静注用ヒト免疫グロブリン (intravenous immunoglobulin ; IVIG) と皮下注用ヒト免疫グロブリン (subcutaneous immunoglobulin ; SCIG) が薬事承認されている。

二次性低 IgG 血症治療に IgRT を用いた、複数の無作為化比較試験 (RCT) によって IgRT の有効性は示されているが、これらの多くは 20 年以上前に実施されたものであり、近年の治療環境下における有効性や安全性に関する情報は不足している。

本論文では、これまでに実施された IgRT に関する RCT および B 細胞標的治療などによる低 IgG 血症のプロファイルや危険因子等を紹介し、近年の治療環境下における IgRT の様々な問題点、その最新の考え方および今後の課題を詳説したい。

キーワード：二次性低ガンマグロブリン血症（低 IgG 血症）、グロブリン補充療法 (IgRT)

1. 背 景

低ガンマグロブリン血症（低 IgG 血症）患者は感染症のリスクが高く、いつどのような支持療法を行うのが極めて重要である。低 IgG 血症を伴う患者に対する感染管理を目的として、本邦では静注用ならびに皮下注用ヒト免疫グロブリン (intravenous immunoglobulin ; IVIG・subcutaneous immunoglobulin ; SCIG) が使用可能である。これまで前者を使ったグロブリン補充療法 (immunoglobulin replacement therapy ; IgRT) の無作為化比較試験の報告はあるが、慢性リンパ性白血病 (chronic lymphocytic leukemia ; CLL) と多発性骨髄腫 (multiple myeloma ; MM) を対象として 20 年以上前に実施されたものであり、試験デザインにやや難があった。つまり、慢性リンパ性白血病では IgG が 600mg/dl を超えるような症例が約 15% も占めていたり、多発性骨髄腫患者においては正常 IgG が測定されなかったりした患者にも免疫グロブリンの補充療法が行われていた。さらに B 細胞を標的とする治療として抗 CD20 抗体、抗 CD38 抗体の使用、および新規

のキメラ型抗原受容体を用いた遺伝子改変 T 細胞 (chimeric antigen receptor T cell ; CAR-T) 療法に伴う低 IgG 血症における IgRT の無作為化試験の報告もない。そこで、我々はこれまでの IgRT に関連するエビデンスを PubMed にて 2020 年 4 月までの期間で検索し (キーワード : hypogammaglobulinemia [MeSH Terms], secondary immunodeficiency, immunoglobulin replacement, intravenous immunoglobulins [MeSH Terms], subcutaneous immunoglobulin), その結果 114 報の原著論文を抽出した。支持療法 (予防的投与) における感染症例数やそのリスクについての研究結果が述べられた論文を網羅的に見つけ出す検索式を設定することができなかったため、得られた論文から (1) タイトル、(2) 要旨の順で目視によって選択し、35 報の論文を選択した。また総説等の引用文献で、上記検索に含まれなかった 28 報を追加した。これらを合わせた 63 報の論文の内容を全て確認し、最終的に支持療法感染症リスクに関連した論文 39 報を得た。これらを元に、標準的・先進的と考えられる治療における様々な問題点、

1) 藤田医科大学国際再生医療センター TR 研究部

2) 東北大学病院臨床研究推進センター臨床研究実施部門

3) 近畿大学奈良病院血液内科

4) 地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪国際がんセンター血液内科

5) CSL ベーリング株式会社メディカルアフェアーズ本部

〔受付日：2021 年 6 月 7 日，受理日：2021 年 9 月 7 日〕

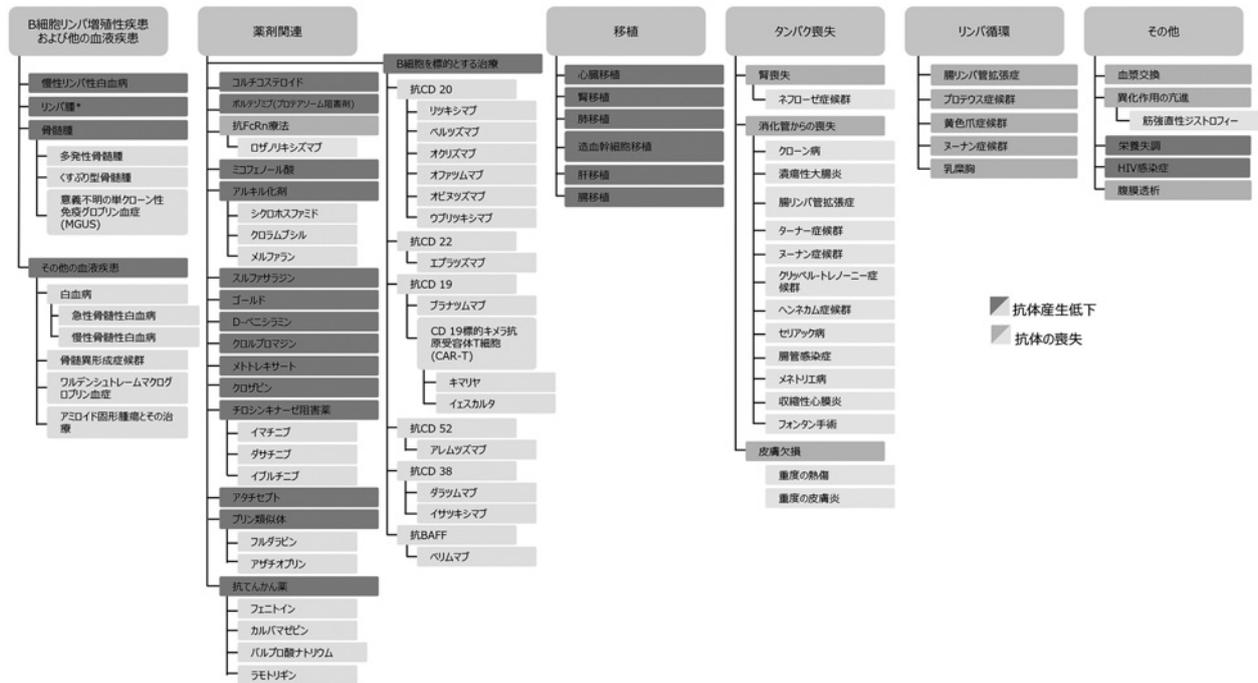


図1 二次性低IgG血症の原因 (文献³⁾より転載・日本語訳)

Copyright © 2019 Patel, Carbone and Jolles. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY).

* 非ホジキンリンパ腫, ホジキンリンパ腫, びまん性大細胞型B細胞リンパ腫, 濾胞性リンパ腫, マントル細胞リンパ腫, 辺縁帯リンパ腫, バーキットリンパ腫を含む

IgRTの最新の考え方および今後の課題を詳説したい。

2. 低IgG血症の病態およびそのリスク

2.1 低IgG血症の原因

免疫グロブリンはB細胞で産生され,特に液性免疫の75%を占めるIgGは形質細胞で合成・分泌される。IgGは中和作用,補体の活性化,オプソニン作用そして抗体依存性細胞障害(antibody dependent cellular cytotoxicity:ADCC)により,感染防御の中核を担う¹⁾。健康な日本人成人の血清IgG濃度の分布は検査法により違いがあるが880~2,270mg/dl程度と報告されており²⁾,低IgG血症は血清IgG濃度が正常より低下した状態であると漠然ととらえられている。これは低IgG血症の定義自体がないか曖昧であり,ましてや明確な重症度分類もなく,低IgG血症という原因・病態そのものにこれまで焦点があまり当てられていなかったためと思われる。二次性低IgG血症(二次性抗体産生不全症(secondary antibody deficiency:SAD)あるいは続発性免疫不全症(secondary immunodeficiency:SID)^{3,4)}は一次性低IgG血症(原発性免疫不全症(primary immunodeficiency:PID))の約30倍の頻度で存在するといわれていることから³⁾,低IgG血症のほとんどはSIDであると考えられる。PIDの原因は遺伝子異常がほとんどであり,解析が進んでいるが⁵⁾,SIDの原因として

は,B細胞性悪性腫瘍や薬物療法,タンパク質の喪失など多種多様であることが報告されている(図1)³⁾。そこで,PIDに関しては他の優れた論文を参照していただき,本論文では主にSIDに絞って考えてみたい。

前述(図1)の通り,低IgG血症の原因は多岐に渡るため,低IgG血症の患者全体数を把握することは困難である。低IgG血症の発症率についてのコホート研究が各国から報告されているが,そのほとんどは薬物療法に関するものである。たとえば,抗CD20モノクローナル抗体であるリツキシマブを投与された非ホジキンリンパ腫(non-Hodgkin's lymphoma:NHL)症例の39%に低IgG血症(<600mg/dl)を認めたとの米国からの報告⁶⁾,同種造血幹細胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation:Allo-HSCT)1年後の低IgG血症(<400mg/dl)の累積発症率が24%だったとの日本からの報告⁷⁾,初回リツキシマブ投与を受けた自己免疫性疾患(autoimmune diseases:AID)症例の13%に低IgG血症(<600mg/dl)を認めたとの英国からの報告⁸⁾,リツキシマブ投与中の多発血管炎を伴う好酸球性肉芽腫症(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis:GPA)の28%において低IgG血症が原因でリツキシマブ投与中止に至ったとのオーストラリアからの報告⁹⁾,そして全身性エリテマトーデス症例の8%に低IgG血症(<600mg/dl)を認めたとの英国から

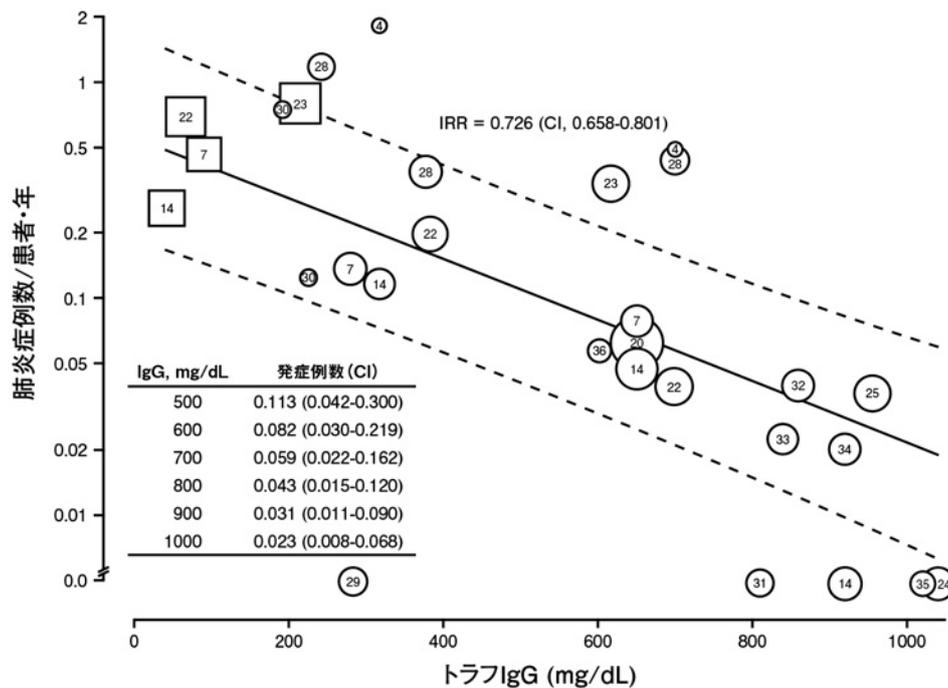


図2 血清 IgG 濃度と肺炎発症率との関連 (文献¹⁴⁾より転載・日本語訳)

Reprinted from Clin Exp Immunol, 169, Orange, J. S. et al., Evaluation of correlation between dose and clinical outcomes in subcutaneous immunoglobulin replacement therapy, 172-81, Copyright © (2012), with permission from Elsevier.

らの報告¹⁰⁾などがある。

2.2 血清 IgG 値低下に伴う感染症リスクの上昇のエビデンス

血清 IgG 濃度が低下した患者群では感染症の発症率が高くなることから、複数の疾患で報告されている。CLL の経過中に感染による入院もしくは静注抗生薬治療を必要とした群の血清 IgG 濃度は発症しなかった群に比べて有意に低かったという報告¹¹⁾や、低 IgG 血症 (<600 mg/dl) を有するネフローゼ症候群の感染症発症リスクはそうでない患者群よりも有意に高かったという報告がある¹²⁾。また、リツキシマブを投与された SID 患者において初回投与時の血清 IgG 濃度 (<600mg/dl) は重症感染症の独立した予測因子として特定された¹³⁾。血清 IgG 濃度と感染症の発生率との相関については、SID を対象に実施された報告はなく、唯一、PID を対象としたメタ解析が実施されたのみである。この報告では、血清 IgG 濃度が 100mg/dl 上昇するごとに肺炎発症率が 27% 減少するという有意な負の相関が認められた (図 2)¹⁴⁾。血清 IgG 濃度の低値を示す患者は健康人に比べて感染症のリスクが高いため、後述するが、実臨床では抗生薬、抗真菌薬又は抗ウイルス薬による予防的措置がしばしば行われる。しかし、抗生薬の長期投与による細菌の薬剤耐性化のリスク、抗生薬不応あるいは副作用患者の存在などから、免疫グロブリンの補充による低 IgG 血症の支持療法である IgRT も臨床重

要なオプションの一つと考えられる。

3. 低 IgG 血症の支持療法—IgRT

無又は低ガンマグロブリン血症患者を対象として、国内では IVIG と SCIG がそれぞれ 2010 年 5 月と 2013 年 9 月に承認されており、現在は患者の医学的、社会的背景に合わせた選択が可能である。低 IgG 血症の患者全てに IgRT を行うのではなく、その背景に合わせて行うことが極めて重要である。

3.1 主な診療ガイドラインで推奨される IgRT 治療法

NCCN ガイドラインでは、CLL/ Small Lymphocytic Leukemia において、血清 IgG 濃度が 500mg/dl 以下で気道感染が再発する症例に IVIG を投与することが推奨されている¹⁵⁾。また、Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections では、Allo-HSCT で重度の低 IgG 血症 (<400mg/dl) を合併する症例には IVIG の予防投与が推奨されている一方、これ以外の患者群および Allo-HSCT を受けた症例に対する画一的な IVIG の使用は推奨していない旨が記載されている¹⁶⁾。

日本では、複数の診療ガイドライン等において関連する記載がある。造血細胞移植ガイドライン・造血細胞移植後の感染管理 (第 4 版) によると、移植前に高度の低 IgG 血症 (IgG <400mg/dl) を認める場合や移植後の免疫グロブリンの回復が遅延する場合には IgRT を考慮してもよいとする一方、全ての移植患者に免疫

表 1A 主な IgRT の RCT (B 細胞性悪性腫瘍)

著者, 年 (実施国・地域)	対象	介入	主な感染症関連アウトカム	文献
CLL				
Cooperative Group, 1988 (ヨーロッパ, 米国)	血清 IgG 濃度 : 施設下限値 50 % 以下 and/or 重症感染症 (血清 IgG 濃度で層別化)	IVIg : 400mg/kg 3 週毎 (n=41) プラセボ : (n=40)	細菌感染症 : IVIg で有意に減少 (IVIg 23 件, プラセボ 42 件, p<0.01) ウイルス感染症 : 有意差なし (IVIg 40 件, プラセボ 37 件)	21)
Griffith, 1989 (英国)	血清 IgG 濃度 : <3.5g/l and 重症感染症	IVIg : 400mg/kg 3 週毎 プラセボ : (n=12, クロスオーバー)	感染症非発症 : IVIg で有意に増加 (IVIg 6 例, プラセボ 1 例, p=0.033) 重症細菌感染症 : IVIg で有意に減少 (IVIg 0 件, プラセボ 9 件, p=0.001)	22)
Chapel, 1994 (ヨーロッパ)	血清 IgG 濃度 : 施設下限値 and 重症感染症	IVIg : 500mg/kg 4 週毎 (n=16) IVIg : 250mg/kg 4 週毎 (n=18)	感染症 : 有意差なし (500mg 23 件/180 患者・年, 250mg 22 件/198 患者・年) 重症感染症非発症 : 有意差なし (500mg 11 例 vs 250mg 10 例)	23)
Boughton, 1995 (英国)	血清 IgG 濃度 : <5.5g/l and 繰り返す感染症 : ≥ 2 回/年	IVIg : 18g 3 週毎 (n=24) プラセボ : (n=18)	感染症非発症 : IVIg で有意に増加 (IVIg 17 例, プラセボ 7 例, p=0.04) 重症感染症非発症 : IVIg で有意に増加 (IVIg 19 例, プラセボ 8 例, p=0.02)	24)
Molica, 1996 (イタリア)	血清 IgG 濃度 : <600mg/dl and/or 重症感染症	IVIg : 300mg/kg 4 週毎 無治療 : (n=42, クロスオーバー)	感染症非発症 : IVIg で有意に増加 (無感染症 IVIg 20/30 例, 無治療 9/30 例, p<0.01)	25)
MM				
Chapel, 1994 (英国)	病勢安定 (正常血清 IgG 濃度で層別化)	IVIg : 400mg/kg 4 週毎 (n=42) プラセボ : (n=41)	敗血症, 肺炎 : IVIg で有意に減少 (IVIg 0 件, プラセボ 10 件, p=0.002) 重症感染症 : IVIg で有意に減少 (IVIg 19 件/449 患者・年, プラセボ 38 件/470 患者・年, p=0.019)	26)
Vacca, 2018 (イタリア)	正常血清 IgG 濃度 : <500mg/dl	SCIG : 0.1 ~ 0.2g/kg 毎週 (n=24) 無治療 : (n=22)	感染症年間発症率 : SCIG で有意に低下 (p<0.001) 重症感染症年間発症率 : SCIG で有意に低下 (p<0.001)	27)

CLL, chronic lymphocytic leukemia ; NHL, non-Hodgkin's lymphoma ; MM, multiple myeloma

IVIg, intravenous immunoglobulin ; SCIG, subcutaneous immunoglobulin

グロブリンの予防的投与を行うことは推奨していない¹⁷⁾。多発性骨髄腫の診療指針 (第 5 版) では, IVIg の画一的な使用は推奨していない。重症感染症を反復する低 IgG 血症患者に対しては IVIg を考慮し, SCIG はさらなる評価が必要であると記載されている¹⁸⁾。これらのことから CLL, MM, Allo-HSCT 患者において, 画一的な IgRT を行うべきではなく, 患者を絞って行うことを推奨していると考えられる。

3.2 実臨床における IgRT による血清 IgG 濃度および感染症発現への影響

実臨床における IgRT の有効性, 安全性について, これまでに複数の論文が報告されている。これらにより, IgRT による血清 IgG 濃度の上昇および感染症の減少が認められるとともに, その安全性プロファイルが確認された。以下に主な報告の内容を概説する。

PID および悪性腫瘍や AID 患者に併発した SID 患者 1,313 例 (うち 61.5% は悪性腫瘍に併発した SID) に対して, IVIg による IgRT の安全性を検討した前向き観察研究では 277 例 (21.1%) に有害事象を認め, 主なものは悪寒・貧血・発熱・白血球減少症であった。一

方で IVIg 投与期間中, 血清 IgG 濃度は安定的に推移した¹⁹⁾。

低 IgG 血症 (<600mg/dl) を併発した 61 例の CLL, NHL 患者に対して IVIg 又は SCIG による IgRT を施行し, 血清 IgG 濃度・有効性・安全性を検討した後ろ向き試験では IgRT 実施前に比べ実施後に血清 IgG 濃度の有意な上昇, 感染症の減少が確認されている。なお, 安全性プロファイルは製剤間で異なり, IVIg では主に発熱・全身性発疹・呼吸困難・悪寒・頭痛等が, SCIG では主に局所性皮膚反応や発熱等が認められた²⁰⁾。

3.3 主な IgRT の検証試験

後ろ向き試験ばかりではなく, CLL, NHL および MM において IVIg による IgRT の有効性を検証するための複数の無作為化比較試験 (randomized controlled trial ; RCT) が実施された。これらの試験では, 低 IgG 血症又は感染症 (重症感染症あるいは繰り返す感染症) の既往又はこの両者を有する症例が対象に含まれていたが, 対照群に比べ IgRT 群で感染症関連事象の減少が認められた (表 1A)^{21)~26)}。SCIG については正常な血清 IgG 濃度が 500mg/dl 未満の MM 患者を対象に RCT が実施

表 1B 主な IgRT の RCT (Allo-HSCT)

著者, 年 (実施国・地域)	対象	介入	主な感染症関連アウトカム	文献
Allo-HSCT				
Sullivan, 1990 (米国)	Allo-HSCT (90%) or auto-HSCT	IVIG : 500mg/kg 毎週 (n = 191) 無治療 : (n = 191)	敗血症 : IVIG で有意に減少 (IVIG 0.29 件/ 100 例・日, プラセボ 0.49 件/100 例・日, p = 0.002) 菌血症 : 有意差なし (IVIG 1.33 件/100 例・日, プラセボ 1.25 件/100 例・日) 局所感染症 : IVIG で有意に減少 (IVIG 0.70 件/100 例・日, プラセボ 1.04 件/100 例・日, p = 0.029)	²⁸⁾
Winston, 2001 (米国)	Allo-HSCT	IVIG : 100mg/kg 毎週 (n = 206) IVIG : 250mg/kg 毎週 (n = 208) IVIG : 500mg/kg 毎週 (n = 204)	感染症 : 有意差なし (100mg 0.52 件/100 例・ 日, 250mg 0.32 件/100 例・日, 500mg 0.37 件/100 例・日) 感染症による死亡 : 有意差なし (100mg 0.06 件/100 例・日, 250mg 0.06 件/100 例・日, 500mg 0.03 件/100 例・日)	²⁹⁾
Cordonnier, 2003 (フランス)	HLA 適合ドナーからの Allo-HSCT (血清 IgG 濃 度 : <400mg/dl を除外)	IVIG : 50mg/kg 毎週 (n = 53) IVIG : 250mg/kg 毎週 (n = 49) IVIG : 500mg/kg 毎週 (n = 48) プラセボ : (n = 50)	感染症 : 有意差なし (50mg 131 件, 250mg 109 件, 500mg 119 件, プラセボ 111 件)	³⁰⁾

Allo-HSCT, allogenic hematopoietic stem cell transplantation
IVIG, intravenous immunoglobulin ; SCIG, subcutaneous immunoglobulin

表 2 SCIG を用いた RCT 期間中に発症した感染症関連事象の発
現件数 (SCIG 投与期間中央値 : 18 カ月 (範囲 : 10 ~ 28 カ月))
(文献²⁷⁾ より転載)

	患者群	
	Arm-A : SCIG	Arm-B : コントロール
主な感染症		
敗血症	—	24
細菌性肺炎	—	18
敗血症を伴う気管支炎	—	43
敗血症を伴う咽頭気管炎	2	24
急性副鼻腔炎	—	5
丹毒	—	12
敗血症を伴う尿路感染症	1	32
原因不明の発熱	13	32
気管支炎	32	64
細菌性皮膚感染症	11	16
細菌性口内炎	6	12
下部尿路感染症	19	36
帯状疱疹	1	15

SCIG, subcutaneous immunoglobulin
Reprinted from Clin Immunol, 191, Vacca, A. et al., Subcutaneous immunoglobulins in patients with multiple myeloma and secondary hypogammaglobulinemia : a randomized trial, 110-115, Copyright © (2018), with permission from Elsevier.

され, SCIG 群では補充療法をしない群に比べ, 重症感
染症等の感染症関連事象が有意に減少したほか(表 2),
生活の質 (quality of life ; QOL) が有意に改善したと報
告されている²⁷⁾.

Allo-HSCT を施行された症例に対して, これまでに
IVIG を用いた IgRT の有効性を検証するための RCT
が複数実施されたが, 補充療法をしない対照群と比較

して IgRT による明らかな感染症関連事象の低下は証明
されていない(表 1B)^{28)~30)}. なお, これらの Allo-HSCT
患者を対象とした RCT では, 低 IgG 血症や感染症の既
往が対象に含まれておらず, この点においては CLL
および MM 患者の臨床試験とは大きく異なっていた.
このことが有意差をもって感染症発症抑制が認められ
なかった原因である可能性があると思われる.

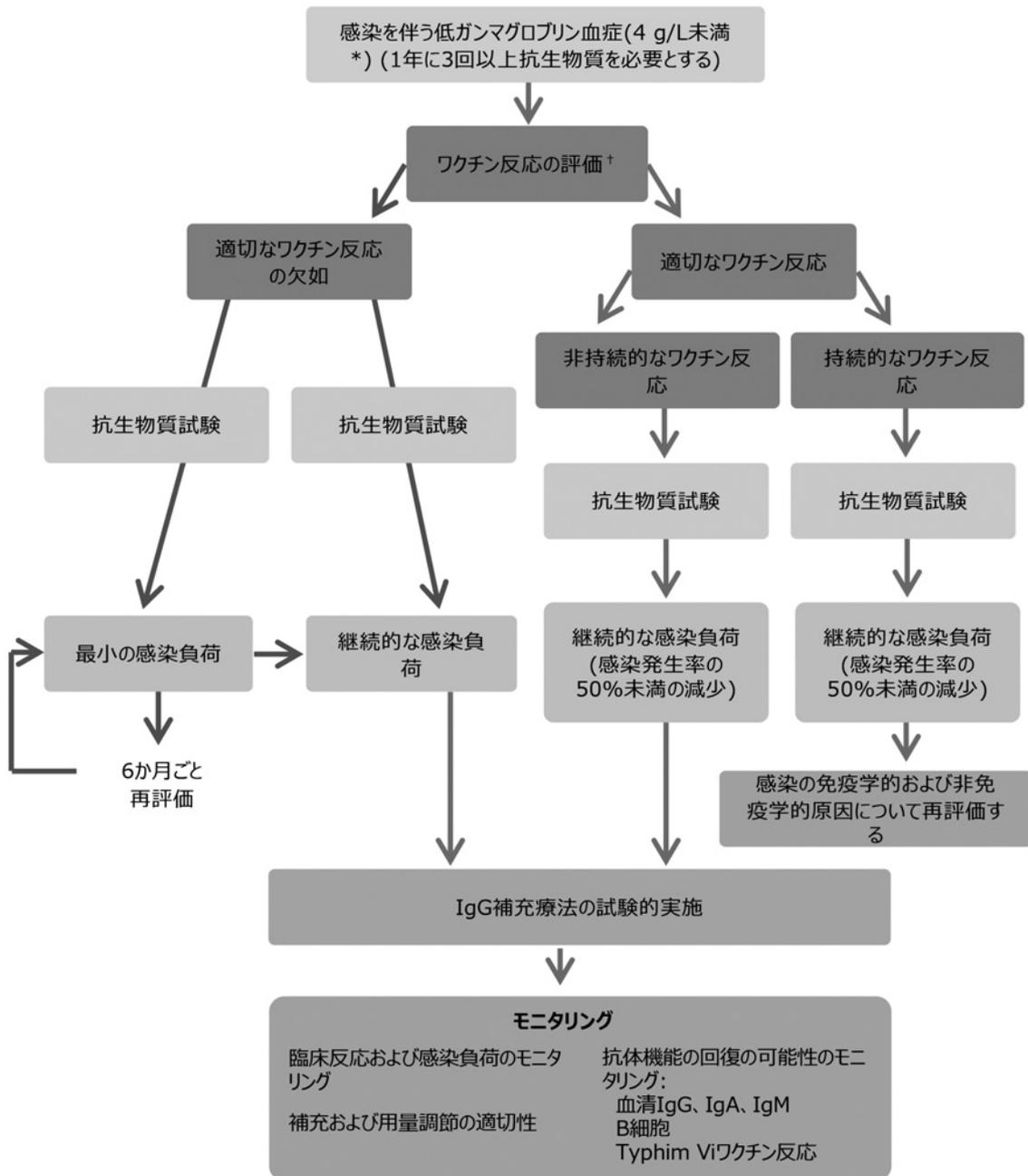


図3 海外における二次性低IgG血症管理のアルゴリズム (文献³⁾より転載・日本語訳)

Copyright © 2019 Patel, Carbone and Jolles. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY).

† 固形臓器移植後6カ月以降のみ。CSMB, クラススイッチメモリーBセル; IgA, 免疫グロブリンA; IgG, 免疫グロブリンG; IgM, 免疫グロブリンM; SOT 固形臓器移植

CLL, NHL, MMを対象としたIgRTのRCTは20年以上前に多く実施されたものである(表1A)²¹⁾²²⁾²⁵⁾。2000年代以降, B細胞を標的とする, 抗CD20モノクローナル抗体や抗CD38モノクローナル抗体, CD19-CAR-T療法などが開発され, 現在のこれらの各種疾患の治療は1990年代の治療とは大きく異なっている。リツキシマブによる低IgG血症の発現率は前述の通りであり, 抗CD38モノクローナル抗体を投与されたMM

患者の61%で低IgG血症(<math>< 600 \text{ mg/dl}</math>)を認め³¹⁾, また, CD19-CAR-T療法を受けたびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者の30%が, 治療中にIgRTが実施されたとの報告もあるが³²⁾, これらの薬剤による低IgG血症患者を対象としたRCTは行われていない。したがって, これまでのRCTは, 限られた疾患症例に対してのみの報告にとどまっていると言わざるを得ず, 今後のさらなる検証がもたれる。

表3 これまでに報告された低IgG血症の危険因子

原因分類	疾患分類	低IgG血症の危険因子	文献
	GPA	男性	9)
原疾患	CLL	Binet 分類における高ステージ	9) 36)
治療薬	Indolent NHL	リツキシマブとフルダラビンの併用 (vs フルダラビン単独)	7) ~9) 38) 39) 40)
	Allo-HSCT	Allo-HSCT の実施歴 ミコフェノール酸モチフェルによるGVGDの予防	
	AID	シクロフォスファミド投与および累積投与量の増加 経口プレドニゾロン総投与量の増加	
	GPA	リツキシマブ 1g の年 2 回投与レジメン シクロフォスファミド累積投与量の増加*	
	気管支喘息	経口プレドニゾロン 12.5mg/日以上の投与 (vs 吸入ステロイド)	
	血清IgG濃度	Allo-HSCT	Allo-HSCT 前の低IgG血症 (<800mg/dl) の併発 急性GVHD (グレード 2~4) の既往
	AID	リツキシマブ投与前の血清IgG濃度低下	
	関節リウマチ	リツキシマブ投与前の低IgG血症 (<800mg/dl) の併発	

GVHD (移植片対宿主病, graft-versus-host disease)

*: 低IgG血症によるリツキシマブ中止の危険因子

4. IgRT の課題と将来展望

本項では、これまでに報告された多くの研究より筆者が考える、二次性低IgG血症患者に対するIgRTの課題を述べる。

4.1 IgRT を必要とする患者群, 血清IgG濃度

これまでに多くのRCTが実施されてきたが、試験によっては、IgRTを実施しても重症感染症あるいは感染症の発症抑制が認められなかったものがある。そのため、すべての症例にIgRTを実施すべきではなく、適切な抗菌薬投与等による感染管理をしてもなお、更なる感染管理が必要な患者において、低IgG血症を併発していれば、IgRTは考慮されてもよいと考える。しかしながら、重症感染症は一旦発症すると、患者に身体的・精神的にダメージを残すばかりでなく、患者によっては、職場や学校を休むなど、社会的・経済的損失をも引き起こす。IgRTを実施された患者のQOLが向上したとの報告もあり²⁷⁾、社会的・経済的損失を避けたい症例には、より積極的なIgRTの実施は有用なオプションの一つとなり得る。

一方で、IgRTに用いられるIVIgおよびSCIGは、ヒト血液を原料として製造された血漿分画製剤であることも鑑み、これを真に必要とする症例の絞り込みも極めて重要な課題である。

SID患者マネジメントに関するアルゴリズムが海外より報告されており(図3)、「過去1年間で3回以上の感染症があり、血清IgG濃度が400mg/dl未満の場合、一般的に抗菌薬による予防的措置を経て、IgRTの導入を試みる」ことが提唱されている³⁾。我が国においては同様のアルゴリズムは構築されておらず、その構築が

またれる。

4.2 低IgG血症の定義と認知

IgRTの導入を考慮するにあたって、真に必要な患者の絞り込みが必要であることは前述の通りである。しかしながら、各種ガイドラインにおいてIgRTの導入を考慮する血清IgG濃度は現在、統一されていない¹⁶⁾¹⁷⁾³³⁾。さらに、有害事象統一基準であるCommon Terminology for Adverse Events(CTCAE), version 5では、低IgG血症に関しては項目自体が存在しない³⁴⁾。これらより、低IgG血症に対する認識は低いと言わざるを得ない。実臨床では、主治医が患者毎にIgRT導入の可否を検討しており、将来、関連する統一基準が作成されることが期待される。

リツキシマブを投与された患者における低IgG血症の発現率を検討した報告において、約85%の患者がリツキシマブ投与前に血清IgG値が測定されていないことが示されている³⁵⁾。このことは、基準統一の必要性に加えて、血清IgG濃度測定的重要性に対する認知向上の余地があることを示唆している。これまでに、低IgG血症の発症に対する複数の危険因子(表3)が報告されている^{7)~9)36)~41)}。これらの因子を有する患者においては、血清IgGを含めて、患者をより注意深く観察し、必要に応じてIgRTが考慮されてもよいと考える。

4.3 MMにおける正常な血清IgG濃度の測定

MMは形質細胞の腫瘍であり、骨髄腫細胞はM蛋白を産生すると同時に、正常なIg産生は抑制される。そのため、特にIgG型MMでは、見かけ上血清IgG濃度が高値を示すが、正常な血清IgG濃度はむしろ低値であると推測される。このことは、MMにおいて見

かけ上の血清 IgG 濃度と感染症のリスクが必ずしも相関しないことを意味する。現在、正常血清 IgG 濃度を測定する方法として heavy light chain immunoassay (Hevlylite[®]), マススペクトロメトリー法などがあるが、簡便に測定する方法は限られており、しかもいずれも保険収載されていない。MM 患者について、正常血清 IgG 濃度測定のために Hevlylite[®]を用いた RCT があり²⁷⁾、これによれば血清 IgG 濃度が 500mg/dl 未満の患者では、IgRT 群では有意差をもって上気道感染症および敗血症などを抑制できることが報告されている。今後、MM において、正常血清 IgG 濃度を簡便に測定する方法の確立も重要な課題である。

5. 総括

低 IgG 血症を有する症例に対して実施された複数の RCT において、IgRT の実施により感染症が減少したこと、実臨床下において IgRT の忍容性と有効性が再確認されたことから、低 IgG 血症を呈する患者に対して IgRT を考慮することは妥当と考えられる。一般に、感染管理は適切な抗菌薬、抗真菌薬又は抗ウイルス薬の投与を中心に行われるべきであるが、B 細胞を標的とする薬剤を投与された患者などでは、宿主側の免疫状態、具体的には血清 IgG 濃度を考慮しながら、低 IgG 血症を伴う患者に対しては、IgRT の実施を含めた総合的な感染管理を行うことを考慮しても良いと考える。IgRT については、cost-benefit の考え方からもさらなるエビデンスの構築が必要と考えられるが、医療システムは各国で違いがあることから、日本独自の低 IgG 血症および IgRT の分野での、研究の蓄積が必須と考えられる。

著者の COI 開示：三原 圭一郎は、サノフィ株式会社、ヤンセンファーマ株式会社から講演料を、タカラバイオ株式会社から研究費を得た。石井 智徳はグラクソ・スミスクライン株式会社、中外製薬株式会社、ヤンセンファーマ株式会社、アステラス製薬株式会社から講演料を、旭化成ファーマ株式会社から研究費を得た。藤 重夫は CSL ベーリング株式会社から研究助成を受けた。花本 仁に申告すべき COI はない。松丸 昌幸は CSL ベーリング株式会社の社員である。inScience Communications の岡本仁子が本総説論文作成を支援した。論文作成支援費用は全て CSL ベーリング株式会社が負担した。

謝辞：本総説論文にかかわる文献検索において、CSL ベーリング株式会社の福島卓が多なる貢献をした。

文献

- 1) 菅守 隆, 佐藤圭創: γ グロブリン. 化学療法の領域, 12: S1—S11, 1996.

- 2) 岸本 進, 上床 周, 伊藤幸治, 他: 日本人成人における血清 IgG サブクラスの正常値. 日本臨床免疫学会誌, 17: 535—545, 1994.
- 3) Patel S. Y., Carbone J., Jolles S.: The Expanding Field of Secondary Antibody Deficiency: Causes, Diagnosis, and Management. *Frontiers in immunology*, 10: 33, 2019.
- 4) Bousfiha A., Jeddane L., Picard C., et al: Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol*, 40: 66—81, 2020.
- 5) Thaventhiran J. E. D., Lango Allen H., Burren O. S., et al: Whole-genome sequencing of a sporadic primary immunodeficiency cohort. *Nature*, 583: 90—95, 2020.
- 6) Casulo C., Maragulia J., Zelenetz A. D.: Incidence of hypogammaglobulinemia in patients receiving rituximab and the use of intravenous immunoglobulin for recurrent infections. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*, 13: 106—111, 2013.
- 7) Arai Y., Yamashita K., Mizugishi K., et al: Risk factors for hypogammaglobulinemia after allo-SCT. *Bone marrow transplantation*, 49: 859—861, 2014.
- 8) Marco H., Smith R. M., Jones R. B., et al: The effect of rituximab therapy on immunoglobulin levels in patients with multisystem autoimmune disease. *BMC musculoskeletal disorders*, 15: 178, 2014.
- 9) Besada E., Koldingsnes W., Nossent J. C.: Serum immunoglobulin levels and risk factors for hypogammaglobulinaemia during long-term maintenance therapy with rituximab in patients with granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology (Oxford, England)*, 53: 1818—1824, 2014.
- 10) Cuadrado M. J., Calatayud I., Urquiza-Padilla M., et al: Immunoglobulin abnormalities are frequent in patients with lupus nephritis. *BMC rheumatology*, 3: 30, 2019.
- 11) Visentin A., Compagno N., Cinetto F., et al: Clinical profile associated with infections in patients with chronic lymphocytic leukemia. Protective role of immunoglobulin replacement therapy. *Haematologica*, 100: e515—e518, 2015.
- 12) Ogi M., Yokoyama H., Tomosugi N., et al: Risk factors for infection and immunoglobulin replacement therapy in adult nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis*, 24: 427—436, 1994.
- 13) Md Yusof M. Y., Vital E. M., McElvenny D. M., et al: Predicting Severe Infection and Effects of Hypogammaglobulinemia During Therapy With Rituximab in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*, 71: 1812—1823, 2019.

- 14) Orange J. S., Grossman W. J., Navickis R. J., et al: Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. *Clinical immunology (Orlando, Fla)*, 137: 21—30, 2010.
- 15) Wierda W. G., Byrd J. C., Abramson J. S., et al: Chronic Lymphocytic Leukemia / Small Lymphocytic Lymphoma, Version 4. 2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*, 18: 185—217, 2020.
- 16) Baden L. R., Swaminathan, S., Almyroudis, N., et al: Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, version 2, 2020. *NCCN Guidelines®*, 2020.
- 17) 日本造血細胞移植学会：造血細胞移植後の感染管理, 造血細胞移植ガイドライン, 第4版, 2017.
- 18) 日本骨髄腫学会編：多発性骨髄腫の診療指針 第5版, Bunkodo Co.Ltd., 2020.
- 19) Bauhofer A., Dietrich R. L., Schmeidl R.: Safety monitoring of the intravenous immunoglobulin preparation Intratect® in primary and secondary immunodeficiencies: a prospective non-interventional study. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*, 53: 21—31, 2015.
- 20) Compagno N., Cinetto F., Semenzato G., et al: Subcutaneous immunoglobulin in lymphoproliferative disorders and rituximab-related secondary hypogammaglobulinemia: a single-center experience in 61 patients. *Haematologica*, 99: 1101—1106, 2014.
- 21) Gale R. P., Chapel H. M., Bunch C., et al: Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia. A randomized, controlled clinical trial. *The New England journal of medicine*, 319: 902—907, 1988.
- 22) Griffiths H., Brennan V., Lea J., et al: Crossover study of immunoglobulin replacement therapy in patients with low-grade B-cell tumors. *Blood*, 73: 366—368, 1989.
- 23) Chapel H., Dicato M., Gamm H., et al: Immunoglobulin replacement in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a comparison of two dose regimes. *British journal of haematology*, 88: 209—212, 1994.
- 24) Boughton B. J., Jackson N., Lim S., et al: Randomized trial of intravenous immunoglobulin prophylaxis for patients with chronic lymphocytic leukaemia and secondary hypogammaglobulinaemia. *Clinical and laboratory haematology*, 17: 75—80, 1995.
- 25) Molica S., Musto P., Chiurazzi F., et al: Prophylaxis against infections with low-dose intravenous immunoglobulins (IVIg) in chronic lymphocytic leukemia. Results of a crossover study. *Haematologica*, 81: 121—126, 1996.
- 26) Chapel H. M., Lee M., Hargreaves R., et al: Randomised trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. The UK Group for Immunoglobulin Replacement Therapy in Multiple Myeloma. *Lancet (London, England)*, 343: 1059—1063, 1994.
- 27) Vacca A., Melaccio A., Sportelli A., et al: Subcutaneous immunoglobulins in patients with multiple myeloma and secondary hypogammaglobulinemia: a randomized trial. *Clinical immunology (Orlando, Fla)*, 191: 110—115, 2018.
- 28) Sullivan K. M., Kopecky K. J., Jocom J., et al: Immunomodulatory and antimicrobial efficacy of intravenous immunoglobulin in bone marrow transplantation. *The New England journal of medicine*, 323: 705—712, 1990.
- 29) Winston D. J., Antin J. H., Wolff S. N., et al: A multicenter, randomized, double-blind comparison of different doses of intravenous immunoglobulin for prevention of graft-versus-host disease and infection after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone marrow transplantation*, 28: 187—196, 2001.
- 30) Cordonnier C., Chevret S., Legrand M., et al: Should immunoglobulin therapy be used in allogeneic stem-cell transplantation? A randomized, double-blind, dose effect, placebo-controlled, multicenter trial. *Annals of internal medicine*, 139: 8—18, 2003.
- 31) Paul Y., Aguirre L.E., Basher F., et al: Hypogammaglobulinemia and Its Implications in Patients Treated with Daratumumab: A Single Institution Experience. *Blood*, 134: 3131, 2019.
- 32) Schuster S. J., Bishop M. R., Tam C. S., et al: Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *The New England journal of medicine*, 380: 45—56, 2019.
- 33) Wierda W. G., Byrd, J. C., Abramson, J.S., et al: Chronic Lymphocytic Leukemia / Small Lymphocytic Leukemia, version 1, 2021. *NCCN Guidelines®*, 2020.
- 34) Division of Cancer Treatment & Diagnosis National Cancer Institute. Common Terminology for Adverse Events (CTCAE), version 5, 2017.

- 35) Barmettler S., Ong M. S., Farmer J. R., et al: Association of Immunoglobulin Levels, Infectious Risk, and Mortality With Rituximab and Hypogammaglobulinemia. *JAMA network open*, 1: e184169, 2018.
- 36) Freeman J. A., Crassini K. R., Best O. G., et al: Immunoglobulin G subclass deficiency and infection risk in 150 patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & lymphoma*, 54: 99—104, 2013.
- 37) De Angelis F., Tosti M. E., Capria S., et al: Risk of secondary hypogammaglobulinaemia after Rituximab and Fludarabine in indolent non-Hodgkin lymphomas: A retrospective cohort study. *Leukemia research*, 39: 1382—1388, 2015.
- 38) Roberts D. M., Jones R. B., Smith R. M., et al: Rituximab-associated hypogammaglobulinemia: incidence, predictors and outcomes in patients with multi-system autoimmune disease. *Journal of autoimmunity*, 57: 60—65, 2015.
- 39) Boleto G., Avouac J., Wipff J., et al: Predictors of hypogammaglobulinemia during rituximab maintenance therapy in rheumatoid arthritis: A 12-year longitudinal multi-center study. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 48: 149—154, 2018.
- 40) Srivastava S., Wood P.: Secondary antibody deficiency — causes and approach to diagnosis. *Clinical medicine (London, England)*, 16: 571—576, 2016.
- 41) Kawano T., Matsuse H., Obase Y., et al: Hypogammaglobulinemia in Steroid-Dependent Asthmatics Correlates with the Daily Dose of Oral Prednisolone. *International Archives of Allergy and Immunology*, 128: 240—243, 2002.

PATIENTS WITH SECONDARY HYPOGAMMAGLOBULINEMIA APPROPRIATE FOR ADMINISTRATION AND METHODS OF USE OF IMMUNOGLOBULIN REPLACEMENT THERAPY

*Keichiro Mihara*¹⁾, *Tomonori Ishii*²⁾, *Hitoshi Hanamoto*³⁾, *Shigeo Fuji*⁴⁾ and *Masayuki Matsumaru*⁵⁾

¹⁾Department of International Cancer for Cell and Gene Therapy, Fujita Health University

²⁾Clinical Research, Innovation and Education Center, Tohoku University Hospital

³⁾Hematology, Kinki Kindai University Nara Hospital

⁴⁾Hematology, Osaka International Cancer Institute

⁵⁾Medical Affairs, CSL Behring K.K.

Keywords:

secondary hypogammaglobulinemia, immunoglobulin replacement therapy (IgRT)