臨床神経 2024;64:157-162
doi: 10.5692/clinicalneurol.cn-001895

原　著

免疫グロブリン大量静注療法後はB型肝炎抗体や各種の自己抗体が一過性に偽陽性を示す

白石 渉[1)2)]*，稲森 有貴子[1)]，松吉 彩乃[1)]，橋本 哲也[1)3)]

1）小倉記念病院脳神経内科
2）白石内科医院
3）藤田医科大学医学部脳卒中科

要旨：免疫グロブリン大量静注療法（intravenous immunoglobulin，以下 IVIg と略記）後の抗体価の変動について検討した．2020 年 4 月 1 日から 2022 年 8 月 31 日の間に当院で IVIg を受け，投与前後に抗体測定を行った 15 例を後方視的に検討した．IVIg 後には，抗 SS-A 抗体，抗サイログロブリン抗体，抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体，抗グルタミン酸脱炭酸酵素抗体，HBs，HBc 抗体が一過性に上昇した．リウマチ因子，抗核抗体，抗好中球細胞質抗体は上昇しなかった．上昇した抗体は 3 か月後に陰性化した．IVIg 後は製剤由来の自己抗体や B 型肝炎関連抗体が一過性に上昇し，偽陽性を呈する．

Key words：自己抗体，偽陽性，B 型肝炎，免疫治療，免疫グロブリン大量静注療法

前　文

免疫グロブリン製剤は，無ガンマグロブリン血症，川崎病，慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー，重症筋無力症，ギラン･バレー症候群，重症感染症など様々な疾患に対して使用され，国内での使用が徐々に拡大している[1)]．脳神経内科領域では，主に免疫グロブリン大量静注療法（intravenous immunoglobulin，以下 IVIg と略記）として用いられ，本邦でのグロブリン製剤の使用量は脳神経内科が最も多い[2)]．免疫グロブリン製剤は，献血者の血漿から IgG を冷エタノール分画法で分離し，精製・濃縮して製造される[3)]．IVIg 後の症例において，B 型肝炎ウイルス（hepatitis B virus，以下 HBV と略記）関連抗体や，抗 SS-A 抗体などが一過性に上昇することが報告されているが[4)~6)]，どのような抗体が，どの程度の期間上昇するかについて多数例で詳細に検討された報告はない．献血ヴェノグロブリン®-IH や献血グロベニン®-I のインタビューフォームにも，「抗グルタミン酸脱炭酸酵素（以下 GAD と略記）抗体などの自己抗体が検出されたとする報告がある」との記載があるものの[7)8)]，詳細な内容は明記されていない．今回我々は，IVIg 後にどのような自己抗体が，どの程度の期間上昇し，偽陽性を示すのかを調べるため，IVIg 治療前後において，リウマチ因子，抗核抗体，抗甲状腺抗体，抗 SS-A 抗体，抗好中球細胞質抗体（anti-neutrophil cytoplasmic antibody，以下 ANCA と略記），HBs 抗体，HBc 抗体を測定した症例について，後方視的に検討した．

対象・方法

本研究では，2020 年 4 月 1 日から 2022 年 8 月 31 日までの期間に，小倉記念病院脳神経内科で IVIg を受けた免疫性神経筋疾患の症例の中で，投与前後に抗体測定を行った症例に対して後方視的に検討を行った．この時期は新型コロナウイルス感染症が拡大していた時期であり，当時は新型コロナウイルス感染に伴って自己抗体が出現するという報告[8)]もあったため，複数種の自己抗体を測定している症例が多かった．期間中に測定した抗体として，抗核抗体，リウマチ因子，抗 SS-A 抗体，抗 SS-B 抗体，抗サイログロブリン抗体（以下，抗 TG 抗体と略記），抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体（以下，抗 TPO 抗体と略記），抗 GAD 抗体，ミエロペルオキシダーゼ（以下 MPO と略記）-ANCA，プロテイナーゼ 3（以下 PR3 と略記）-ANCA，抗アセチルコリン受容体抗体，抗筋特異的チロシンキナーゼ抗体，抗HBs 抗体，抗 HBc 抗体があり，その中で，IVIg 前後に測定した抗核抗体，リウマチ因子，抗 SS-A 抗体，抗甲状腺抗体，ANCA，HBs 抗体，HBc 抗体を評価対象とした．また，その後の抗体価の推移を追えた症例については，一過性に上昇した抗体価のその後の低下について検討した．各種の抗体価は，LSI メディエンスに委託して測定した．統計解析はリウマチ因子，抗甲状腺抗体，ANCA，HBs 抗体，HBc 抗体については t 検定を用い，抗核抗体と抗 SS-A 抗体には Mann–Whitney の U 検定を用い，検定は両側とし，$P < 0.05$ を有意とした．統計解析にはエクセル統計（Ver. 4.04）を用いた．本研究は，小倉記念病院の倫理審査を受けている（承認番号 22092802，承認日 2022

（Received June 14, 2023; Accepted November 14, 2023; Published online in J-STAGE on February 17, 2024）
This article is available in Japanese with an abstract in English at www.jstage.jst.go.jp/browse/clinicalneurol.
©2024 Japanese Society of Neurology

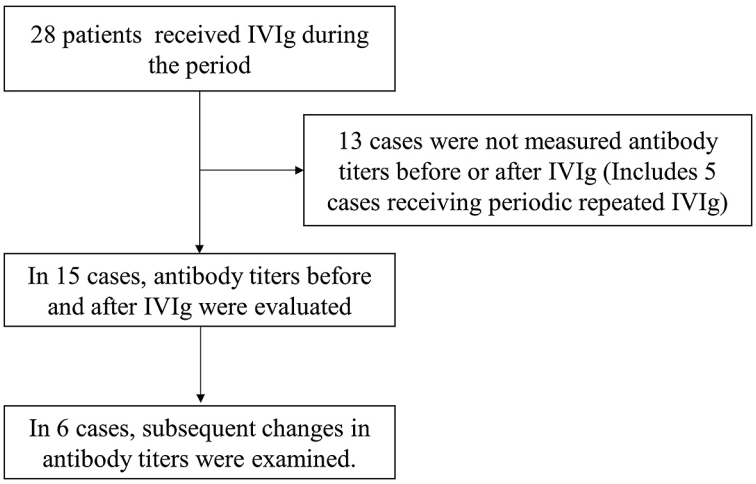

Fig. 1　Flowchart of case selection.
IVIg; intravenous immunoglobulin.

年 10 月 5 日）．研究の同意については，当院倫理審査委員会を経て，ホームページ上に情報公開を行うことで，オプトアウト方式を用いた．

結　果

期間中に当科で IVIg を施行した 28 例中，施行前後に抗体価を測定したのは 15 例であった．定期的な IVIg 治療を行っている症例は，IVIg 由来の自己抗体が持続的に上昇している可能性があるため，除外し，初回の IVIg 治療を受けたものに限定した．使用した製剤は献血ヴェノグロブリン®-IH が 12 例，献血グロベニン®-I が 3 例であった．男性 8 例，女性 7 例で，平均年齢は 58.8 ± 15.5 歳であった．疾患としては重症筋無力症が 5 例，慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーが 4 例，ギラン・バレー症候群と脳炎が 2 例，神経痛性筋萎縮症と多発筋炎が各 1 例であった．抗体価測定値は，IVIg 開始 2 日前から開始当日の間と，IVIg 終了後 3 日以内に施行されていたものを使用した（Fig. 1）．

それぞれの抗体価の中で，代表的なものの投与前後での変化を Fig. 2 に示す．リウマチ因子については，IVIg 前後での抗体価の有意な変動はみられなかった（$P = 0.20$）（Fig. 2A）．抗核抗体は，14 例で測定し，IVIg 前に陰性だった 8 例中 2 例が，IVIg 後に 40 倍の弱陽性を示したものの，全体として統計学的に有意な上昇は認めなかった（$P = 0.52$）．抗 TG 抗体は，10 例で測定しており，投与前は 2 例のみ陽性で，10 例の平均値は 8.19 ± 12.98 IU/m/ であったが，IVIg 後の平均値は 56.32 ± 22.95 IU/m/ に上昇し，全例がカットオフ値を超え，有意な上昇を示した（$P < 0.001$）（Fig. 2B）．抗 TPO 抗体も 10 例で測定しており，IVIg 前の抗体陽性は 1 例のみで，10 例の IVIg 前の平均値は 6.67 ± 9.58 IU/m/ であったが，IVIg 後は，65.09 ± 23.37 IU/m/ に上昇し，全例が陽性となり，抗 TG 抗体と同様に有意な上昇を認めた（$P < 0.001$）．MPO-ANCA は，13 例で測定しており，IVIg 前に陽性であったものが 2 名で，2.5 U/m/ と 1.3 U/m/ であったが，投与後にはそれぞれ 2.3 U/m/ と 1.4 U/m/ となり，変動はなかった．そのほか，1 名が IVIg 前は測定感度以下であったが，IVIg 後に 1.4 U/m/ と陽性化した者がいた．そのほかの症例は，IVIg 前後で検出感度以下のままで，有意な上昇はなかった（$P = 0.17$）（Fig. 2C）．PR3-ANCA は 13 例で測定し，IVIg 前に検出されたものが 2 名で，それぞれ 1.3 U/m/ と 9.0 U/m/ であったが，投与後には 1.0 U/m/ 未満と 7.7 U/m/ となり，低下していた．そのほかの 11 例は，IVIg 前後ともに検出感度以下で，MPO-ANCA と同様に有意な上昇は認めなかった（$P = 0.38$）．抗 SS-A 抗体は 12 例で測定したが，IVIg 前に測定感度以下だった 10 例のうち，7 例が IVIg 後に 1 倍に上昇したが，3 例は検出感度以下のままであった．他の 2 例は IVIg 前にそれぞれ 1 倍，16 倍だったが，IVIg 後も同じ値であり，抗 SS-A 抗体は，IVIg 後に有意に上昇していた（$P = 0.014$）．抗 GAD 抗体は，6 例で測定したが，IVIg 前は全例で 5 U/m/ 未満であったが，IVIg 後には 89.9 ± 50.8 U/m/ と，全例で陽性化し，有意な上昇を認めた（P, 0.001）（Fig. 2D）．HBV 関連抗体として，HBs 抗体を 7 例で，HBc 抗体を 5 例で測定した．HBs 抗体は，IVIg 前には 1 例のみ陽性で，平均値は 6.57 ± 12.97 mIU/m/ であったものが，IVIg 後には 104.04 ± 34.79 mIU/m/ と有意に上昇し（$P < 0.001$），全例で陽性となっていた（Fig. 2E）．HBc 抗体も，1 例は IVIg 前から陽性で，抗体価の平均は 1.23 ± 2.71 S/CO であったが，IVIg 後は 2.90 ± 2.15 S/CO となり，全例が陽性となっていた（Fig. 2F）．IVIg 前から陽性であった症例を除外して解析を行うと，$P = 0.0097$ と有意に上昇していた．

IVIg 後に陽性化した自己抗体が再度陰転化するまでの期間についても検討した．少数例ではあるが，IVIg 前に抗体が陰性で，かつ，IVIg 後一定期間を開けて抗体を測定した 6 症例を用いた．抗 TG 抗体を 5 例，抗 TPO 抗体を 3 例，抗 GAD 抗体を 4 例，HBs 抗体と HBc 抗体を 3 例で測定した（Fig. 3A〜E）．IVIg 後 38 日の時点でも抗 TPO 抗体が弱陽性（5.89 IU/m/ > 5.61 IU/m/）であったものが 1 例（Fig. 3B 矢印），IVIg 後 71 日でも，抗 GAD 抗体が弱陽性（14.4 U/m/ > 5 U/m/）であったものが 1 例存在した（Fig. 3C 矢頭）．HBs 抗体と HBc 抗体は，38 日後以降には

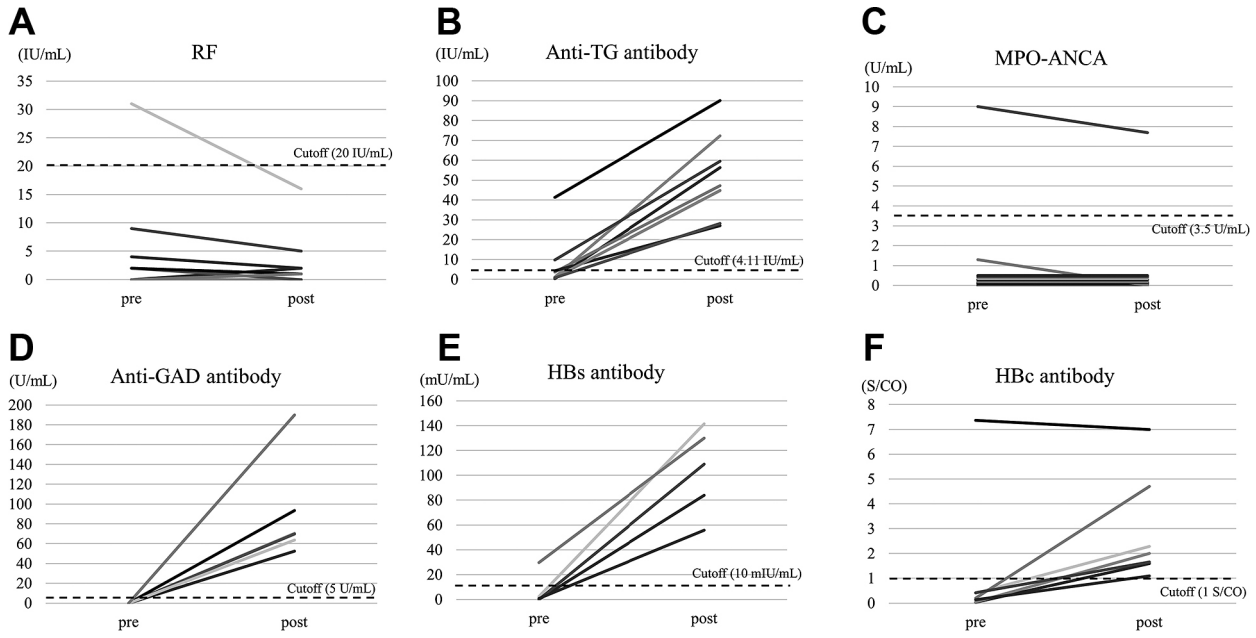

Fig. 2　Antibody titers pre- and post-intravenous immunoglobulin administration.
ANCA, anti-nuclear cytoplasmic antibody; GAD, glutamate decarboxylase antibody; HB, hepatitis B; IU, international Units; MPO, myeloperoxidase; TG, thyroglobulin; RF, rheumatoid factor.

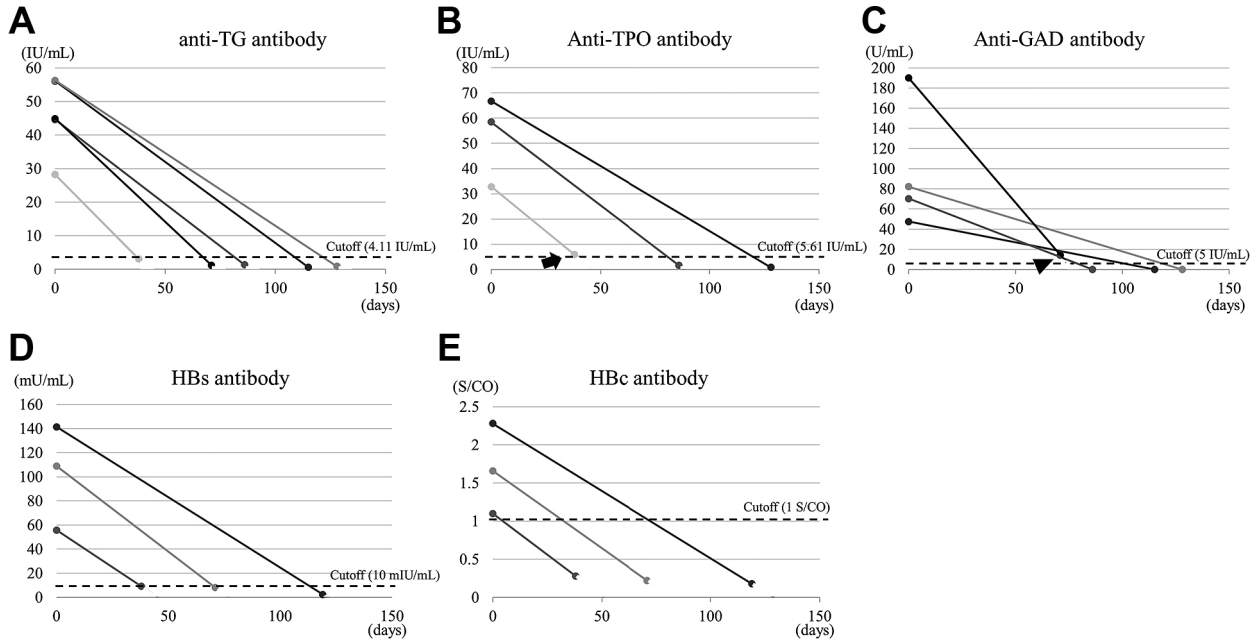

Fig. 3　Time course of the decrease in antibody titers after intravenous immunoglobulin administration.
At 38 days after IVIg, one patient was weakly positive for anti-TPO antibody (arrow). At 71 days after IVIg, one patient was weakly positive for anti-GAD antibody (arrowhead). GAD, glutamate decarboxylase antibody; HB, hepatitis B; IU, International Units; IVIg, intravenous immunoglobulin; TG, thyroglobulin; TPO, thyroid peroxidase.

全例で陰性化していた（Fig. 3D, E）．IVIg 後に一過性に上昇していた抗体は，IVIg 後 91 日以降にはすべて陰性化しており，偽陽性だったことが確認された．

さらに，この中の 2 例については，それぞれ 5 か月後と 6 か月後に IVIg を再投与したが，一旦陰性化した HBs 抗体と HBc 抗体が再度陽転化したことが確認された．さらに 3 か月後に再検査した際には，すべて陰性化しており，IVIg による一過性の抗体陽性化には再現性があることが示された．

考　察

日本赤十字社によると，本邦の献血の基準として，免疫抑制剤や抗体医薬品，インスリン製剤などを使用している者は献血できないことになっている[9]．このため，抗 GAD 抗体陽性の 1 型糖尿病患者や，治療中の自己免疫性疾患患者などの血液が献血製剤に使用される可能性は低いと考えられる．グロブリン製剤は，健康な献血者の血液から製造されており，これらのうち，無症候に抗体を有する者の自己抗体が混入していると考えられ，今回の IVIg 後の各種抗体価の上昇は，これらの抗体を検出していることが考えられた．さらに，IVIg 投与による B 細胞や形質芽細胞の活性化を介した自己抗体産生機序の可能性も考えられた．グロブリン製剤使用後の抗体上昇に関する報告として，Yasuda らは，8 例の検討で，IVIg 後に抗 SS-A 抗体，抗 GAD 抗体，抗 TG 抗体，抗 TPO 抗体が上昇すること，グロブリン製剤中の各種抗体の含有量では，抗甲状腺抗体，抗 SS-A 抗体，抗 GAD 抗体の含有量が多かったことを報告している[6]．さらに Yasuda らの報告では，グロブリン製剤投与後の抗 GAD 抗体価は，グロブリン製剤内の GAD 抗体量よりも高値になっており，IVIg による抗体移行のみならず，何らかの抗体産生能が一過性に上昇した可能性も考えられる．基礎研究では，グロブリン製剤により，B 細胞が IgG 産生型に誘導されることが示されており[10]，さらに，Brem らは，ギラン・バレー症候群に対する IVIg が，患者の B 細胞と形質芽細胞の活性化を起こし，特に IgG2 の産生が増加することを報告している[11]．今回の検討でも，IVIg により IgG2 型の抗体産生が増加することで，抗 GAD 抗体[12] や抗 TPO 抗体[13] 等の IgG2 優位型の抗体が上昇した一方，IgG3 が優位である抗核抗体[14] や，IgG1 と IgG3 が優位の ANCA[15] は上昇しなかった可能性が考えられた．また，この IVIg による抗体産生上昇は，4 週間後には消失するとされている[11]．抗体価の上昇に関しては，そのほか，IVIg 後に抗 SS-A 抗体が上昇したとする症例報告[4] や，HBV 抗体が上昇するとする報告[5] がある．この中で，Pruessmann らは，IVIg 後は抗 HBs 抗体，HBc 抗体がともに上昇するため，無用な HBV-DNA 測定を行うことにつながる可能性を指摘しているが，彼らは，これらの抗体価がどのくらいの期間で再度陰性化するかについては言及していない．

健常人における各種自己抗体の陽性率については様々な報告がある．本邦における抗 TG 抗体と抗 TPO 抗体はそれぞれ健常人の 16.0%，9.5%で陽性とされていることから[16]，抗甲状腺抗体は健常人でも陽性者が多く，これらの抗体がグロブリン製剤に混入し，IVIg 後の陽転化を起こしたと考えられた．同様に，ノルウェーからの報告では，糖尿病のない健常人における抗 GAD 抗体陽性率は 1.7%とされ，さらに，その中で最も抗体価の高いものはカットオフ値の 30 倍と高値だったと報告されている[17]．これらの，抗 GAD 抗体価の高い者の免疫グロブリンが，IVIg 後の抗 GAD 抗体の陽転化に影響したと考えられた．また，HBs 抗体，HBc 抗体に関し，本邦では，HBc 抗体が陽性の既感染者と思われる者であっても，抗 HBs 抗体価が 200 mIU/m/ 以上の場合，感染性のない HBV 既感染者として，グロブリン製剤への献血使用が可能である[18]．このため，IVIg 後に HBs 抗体と HBc 抗体が検出されたと考えられた．

次に，IVIg で上昇しなかった抗体について考察する．リウマチ因子は，IgM 抗体であるため[19]，IgG を抽出して製造されるグロブリン製剤には含まれておらず，IVIg 後の影響がなかったと考えられた．抗核抗体に関しては，本邦での健常人の抗核抗体陽性率は 9.0%とされ[20]，IVIg 後に上昇するのではないかと考えられたが，我々の検討では，有意な上昇を認めなかった．この理由として，抗核抗体は加齢とともに陽性率が高まる[21] が，本邦の献血者は基本的に 65 歳以下の若年者が多いため，抗核抗体陰性の献血者が多い可能性が考えられた．また，Yasuda らは，グロブリン製剤投与後に抗リボヌクレオ蛋白抗体，抗 Sm 抗体，抗二重鎖 DNA 抗体，抗一本鎖 DNA 抗体の測定を行っているが，IVIg 後のこれらの自己抗体の上昇は軽微であったことを報告している[6]．今回の検討では，半定量的である蛍光抗体法により抗核抗体を測定したため，IVIg 後の抗核抗体の軽微な上昇は検出できなかったものと考えた．

IVIg で一過性に上昇した抗体価のその後の推移については，Yasuda らは抗 SS-A 抗体が 30 日後に陰転化したと報告している一方[6]，Pruessmann らは，HBs 抗体，HBs 抗体は 8 週間後も一部の症例で陽性であったことを報告している．これは，IgG1，IgG2，IgG4 の半減期は 21 日であるのに対して，IgG3 の半減期は 7 日間と短いことから，IgG 抗体のサブクラスによって，半減期にばらつきがあるためと考えられている[6)22]．我々の検討は少数例ではあるものの，IVIg 後 91 日以降では，一過性に上昇した抗体はすべて陰性化していた．IVIg 後，一過性に上昇した IgG 値は，12 週間後に正常化することが報告されていることからも[23]，IVIg から 3 か月が経過すれば，偽陽性となった IgG 型の抗体はほぼ消失すると考えられた．

結　論

神経免疫疾患に対する IVIg 後は，抗 TG 抗体，抗 TPO 抗体，抗 SS-A 抗体，抗 GAD 抗体，HBs 抗体，HBc 抗体，抗 SS-A 抗体が一過性に上昇した．リウマチ因子，抗核抗体，ANCA は上昇しなかった．これらの上昇した抗体は，IVIg から 3 か月後には陰性化した．IVIg 後は製剤由来の自己抗体や HBs 抗体，HBc 抗体が一過性に上昇するため，臨床医は検査結果の解釈に注意が必要である．特に，HBs 抗体や HBc 抗体が陽性であると，HBV 既感染と判断され，不必要なウイルス量モニタリングを行うことにつながる可能性がある．IVIg 後の血中抗体価に疑問のある場合には，IVIg 後 3 か月以上の間隔を空けて，各種抗体の再検査を行うことが望ましいと考えられた．

文　献

1）菅河真紀子，佐川公矯，大山功倫ら．Increased use of immunoglobulin preparations and its factors in Japan．日輸血細胞治療会誌 2021;67:9-20.
2）中林恭子，松田和樹，小林博人ら．東京女子医科大学病院における静注用免疫グロブリン（IVIG）製剤の使用状況について．日輸血細胞治療会誌 2018;64:21-27.
3）尾鳥勝也，猪腰淳嗣，矢後和夫ら．静注用人免疫グロブリン製剤の品質比較検討．医療薬学 2014;40:433-440.

4) van der Molen RG, Hamann D, Jacobs JF, et al. Anti-SSA antibodies are present in immunoglobulin preparations. Transfusion 2015;55:832-837.
5) Pruessmann JN, Langan EA, Rupp J, et al. Challenge of hepatitis B testing following intravenous immunoglobulin therapy in patients with autoimmune skin diseases. J Dermatol 2022;49:1049-1051.
6) Yasuda N, Nishikawa M, Shimosaka H, et al. Effect of administration of immunoglobulin preparations on the results of tests for autoantibodies. Mod Rheumatol 2022;32:946-952.
7) 献血ヴェノグロブリン®IH　インタビューフォーム．2022.
8) 献血グロベニン®ーI　インタビューフォーム．2022.
9) 献血をご遠慮いただく場合［Internet］．日本赤十字社．Available from: https://www.jrc.or.jp/donation/about/refrain/［cited 2023 Jun 10］.
10) de Grandmont MJ, Racine C, Roy A, et al. Intravenous immunoglobulins induce the in vitro differentiation of human B lymphocytes and the secretion of IgG. Blood 2003;101:3065-3073.
11) Brem MD, Jacobs BC, van Rijs W, et al. IVIg-induced plasmablasts in patients with Guillain-Barre syndrome. Ann Clin Transl Neurol 2019;6:129-143.
12) Couper JJ, Harrison LC, Aldis JJ, et al. IgG subclass antibodies to glutamic acid decarboxylase and risk for progression to clinical insulin-dependent diabetes. Hum Immunol 1998;59:493-499.
13) Kotani T, Kato E, Hirai K, et al. Immunoglobulin G subclasses of anti-thyroid peroxidase autoantibodies in human autoimmune thyroid diseases. Endocrinol Jpn 1986;33:505-510.
14) Zeng Y, Zhang Y, Chen Q, et al. Distribution of IgG subclass anti-nuclear antibodies (ANAs) in systemic lupus erythematosus. Lupus 2021;30:901-912.
15) Segelmark M, Wieslander J. IgG subclasses of antineutrophil cytoplasm autoantibodies (ANCA). Nephrol Dial Transplant 1993;8:696-702.
16) 志村浩己，宮崎朝子，小林哲郎．【潜在性甲状腺疾患「Subclinical hypothyroidism の実態調査と治療手引き」】潜在性甲状腺機能低下症　人間ドックにおける潜在性甲状腺機能低下症と潜在性甲状腺機能亢進症の頻度．ホルモンと臨 2008;56:673-678.
17) Sorgjerd EP, Thorsby PM, Torjesen PA, et al. Presence of anti-GAD in a non-diabetic population of adults; time dynamics and clinical influence: results from the HUNT study. BMJ Open Diabetes Res Care 2015;3:e000076.
18) 日本血液製剤機構．献血ヴェノグロブリン IH 製剤中の B 型肝炎関連抗体について．2014.
19) Suresh E. Laboratory tests in rheumatology: a rational approach. Cleve Clin J Med 2019;86:198-210.
20) 渡邉奈緒美，永友利津子，大久保滋夫ら．蛍光酵素免疫測定法による抗核抗体スクリーニングの基礎および臨床性能評価．臨床病理 2014;62:315-323.
21) 桑名正隆．【膠原病・リウマチ性疾患診療のより深い理解を目指して】診断を的確に下すために　自己免疫を示す検査異常とその対処．日内会誌 2009;98:2446-2452.
22) Stapleton NM, Andersen JT, Stemerding AM, et al. Competition for FcRn-mediated transport gives rise to short half-life of human IgG3 and offers therapeutic potential. Nat Commun 2011;2:599.
23) 野村恭一．神経疾患に対する免疫グロブリン療法．日内会誌 2007;96:2046-2053.

COI：著者全員に本論文に関連し，開示すべき COI 状態にある企業，組織，団体はいずれも有りません．
***Corresponding author：**白石渉
小倉記念病院脳神経内科〔〒 802-8555　福岡県北九州市小倉北区浅野 3 丁目 2-1〕

Altered antibody titers in patients with neuromuscular diseases after high-dose intravenous immunoglobulin therapy

Wataru Shiraishi, M.D., Ph.D. [1)2)], Yukiko Inamori, M.D. [1)], Ayano Matsuyoshi, M.D. [1)] and Tetsuya Hashimoto, M.D., Ph.D. [1)3)]

1) Department of Neurology, Kokura Memorial Hospital
2) Shiraishi Internal Medicine Clinic
3) Department of Comprehensive Strokology, Fujita Health University School of Medicine

Abstract: We investigated the changes in antibody titers after intravenous immunoglobulin (IVIg) administration in patients with neuromuscular diseases. Among patients who received IVIg from April 1, 2020, to August 31, 2022, we retrospectively evaluated 15 patients with antibody measurements before and after IVIg administration for any rise in the following antibody levels and examined the data for subsequent changes of false positive results to negative ones. The levels of anti SS-A, anti-thyroglobulin, anti-thyroid peroxidase, anti-glutamic acid decarboxylase, HBs, and HBc antibodies transiently increased after IVIg administration and showed false-positive results. However, levels of rheumatoid factor and anti-nuclear and antineutrophil cytoplasmic antibodies were not elevated. The false-positive results became negative after 3 months. Here, we report on the changes in antibody levels before and after IVIg administration and note that levels of hepatitis B virus-related antibodies and various autoantibodies transiently rise after IVIg administration.

Key words: autoantibody, false positive, hepatitis B virus, immunotherapy, intravenous immunoglobulin

Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2024;64:157-162
doi: 10.5692/clinicalneurol.cn-001895