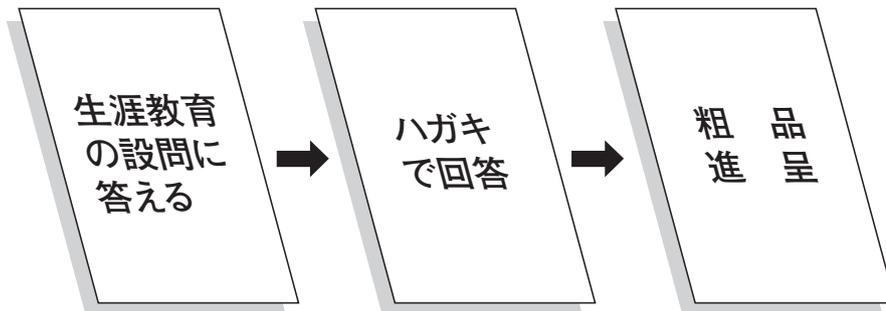


沖縄県医師会報 生涯教育コーナー

当生涯教育コーナーでは掲載論文をお読みいただき、各論文末尾の設問に対し、巻末はがきでご回答された方の中で高率正解上位者に、粗品(年に1回)を進呈いたします。

会員各位におかれましては、多くの方々にご参加くださるようお願い申し上げます。

広報委員



●掲載論文を読み設問に答える

●県医師会にハガキで回答する

●高申告率、高正解率の方へ粗品進呈



重症複合免疫不全症

(severe combined immunodeficiency: SCID) とは

～新生児拡大マススクリーニングによる早期診断、治療介入へ向けて～

琉球大学病院 小児科 浜田 聡

【要旨】

重症複合免疫不全症 (severe combined immunodeficiency : SCID) は T 細胞の分化障害を主たる原因として、乳児期早期に重症感染症で発症し、根治的療法が行われない場合は生後 1 年以内に致死的となる原発性免疫不全症である。造血細胞移植が標準的治療であり、重症感染症発症前や生ワクチン接種前の早期移植により大きく予後が改善する。2023 年 6 月より沖縄県内にて SCID に対する拡大新生児スクリーニング検査が開始された。同検査により早期診断が可能となり、感染症の合併なく安全な造血細胞移植を施行できる体制を構築していく。

はじめに

原発性免疫不全症候群は免疫系に關与する遺伝子の変異により発症する症候群である。障害される免疫担当細胞に基づき、T 細胞、B 細胞の両者 (複合) の機能低下により液性、細胞性免疫不全を引き起こす群を複合免疫不全症と呼び、その最重症型が重症複合免疫不全症 (severe combined immunodeficiency : SCID) である。SCID は新生児期～乳児期に致死的な重症・反復感染症 (細菌、ウイルス、真菌、BCG、ニューモシスチスなど) を発症し、根治療法が行われなければ生後 1 年以内に致死的となる。SCID の約半数は X 染色体上の IL2RG 遺伝子変異による共通 γ 鎖 (common gamma chain : γ c, CD132) 欠損による X 連鎖 SCID (X-linked SCID) である。 γ c はリンパ球の発達と機能に重要な複数のサイトカイン受容体のサブユニッ

トであり T 細胞欠損、NK 細胞欠損、B 細胞の機能不全を引き起こす¹⁾。SCID の頻度は、米国での新生児スクリーニングの結果、5 万 8,000 人に 1 人と報告され²⁾、本邦における X-SCID の頻度は約 10 万～30 万出生に 1 人と考えられる¹⁾。

米国では 2008 年より、T リンパ球が産生される際につくられる T-cell receptor excision circle (TREC) および B リンパ球が産生される際に作られる Kappa-deleting recombination excision circle (KREC) の定量 PCR を用いた新生児スクリーニング (Newborn screening : NBS) が始まり、予後の向上に貢献している。本邦では 2017 年より愛知県で開始となり、2023 年 7 月より沖縄県にて開始となった。当院で経験した SCID の 2 症例を提示し、今後の SCID に対する治療体制を考えたい。



症例 1：生後 5 ヶ月、男児

主訴：咳嗽

現病歴：生後 4 ヶ月ごろより乾性咳嗽が出現した。近医にて百日咳疑いにてエリスロマイシン内服が開始され、家族歴より免疫不全が疑われ当科へ紹介入院となった。

予防接種歴：

生後 1 ヶ月時に BCG 接種、生後 2 ヶ月、3 ヶ月時に DPT（三種混合ワクチン）接種

家族歴：異父母兄弟の兄が生後 7 ヶ月時に肺炎にて死亡。難治性口腔内カンジダ症を認めていた。

入院時現症：

身長 68cm (0.8SD)、体重 8.1kg (0.5SD)、体温 36.9 度、脈拍数 144 回/分、呼吸数 30 回/分、血圧 90/45mmHg、酸素飽和度 99% (室内気)、全身状態良好、口腔内は咽頭発赤なく、白苔なし、表在リンパ節腫脹なし、BCG 接種痕ははっきりせず、肺音は清、心音は整、腹部は肝脾腫なし

胸部レントゲン：

胸腺の欠失をみとめる (図 1)



図 1 胸部レントゲン

血液検査 (表 1)

臨床経過：

T-B+NK+SCID (T 細胞が少数存在し、Leaky SCID) と診断し、フルダラビン、メルファランによる強度減弱前処置を用いて HLA 一致非血縁臍帯血移植を施行した。BCG 接種歴があり、移植中は抗結核薬を投与した。生着時に発熱とともに BCG 接種痕の発赤がみとめられた。同時期にドナーキメラリズム (ドナー細胞の割合) の低下を認めたため、免疫抑制剤を中止することで完全ドナーキメラリズム

血算			生化学			生化学		
WBC	10900	/mm ³	TP	5.5	g/dl	IgG	61	mg/dl
Stag 0%, Seg 70%			Alb	3.8	g/dl	IgA	23	mg/dl
Ly 23%, Mono 7%			Glu	103	mg/dl	IgM	33	mg/dl
Hb	11.0	g/dl	T-Bil	0.2	mg/dl	IgD	8	mg/dl
MCV	71.0	fl	GOT	55	IU/dl	IgE	17	mg/dl
MCH	22.6	pg	GPT	32	IU/dl	QFT検査	判定不可	IU/mL
MCHC	31.7	%	LDH	478	IU/dl	CRP	0.1	mg/dl
C	34.7	%	ALP	745		凝固		
Hct			yGTP	14		APTT-S	30.9	秒
Plt	51.8	/μl	BUN	2	mg/dl	PT-INR	1.05	
リンパ球サブセット			Cre	0.19	mg/dl	Fib	340	mg/dl
T、B、NK細胞			Na	141	mEq/l	AT-III	111	%
0%、97%、3.0%			K	4.4	mEq/l	DD	1.2	μg/ml
			Cl	107	mEq/l	FDP	4	μg/ml
			Ca ²⁺	10.0	mEq/l			
			P	5.2	mEq/l			

T-B+NK+SCIDと診断

表 1 血液検査所見

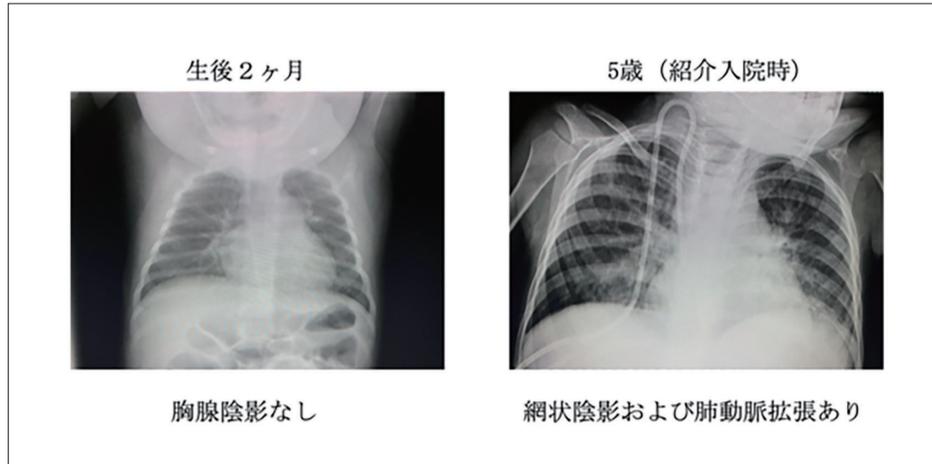


図2 胸部レントゲン

ムを達成した。抗結核薬はドナーリンパ球の回復後に中止した。現在、混合キメリズム（ドナー細胞割合 40%）状態であるが、移植後ワクチン接種後の抗体価も獲得でき、大きな感染症に罹患することなく無病生存中（15年）である。

症例2：5歳6ヶ月、男児

現病歴：乳児期早期より気道感染症、乳児喘息を反復しており、3歳時より肛門周囲膿瘍、慢性下痢が出現した。4歳7ヶ月時に胸部CT画像にて胸腺欠損を指摘され、リンパ球減少が認められたことより免疫不全症疑いとして遺伝子検査を施行した。IL-2RG 遺伝子異常をみとめ、SCIDと診断された。4歳8ヶ月時に慢性気管支炎および喘息に対して在宅酸素療法が導入された。5歳時に低栄養に対して中心静脈栄養が開始された。

今回、非血縁者骨髄移植目的で当科へ紹介入院となる。

家族歴：特記事項なし

予防接種歴：

BCG、DPT、経口ポリオ、MR（麻疹風疹ワクチン）

入院時現症：

身長 94.6cm (-3.4SD)、 体重 15.1Kg (-1.3SD)、体温 36.2度、脈拍数 110回/分、呼吸数 28回/分、血圧 105/80mmHg、SPO2 100%（室内気）、全身状態良好、表在性リンパ節腫大なし、肺音は清、心音は整、右季肋部に肝臓 2cm 触知あり

胸部レントゲン：

網状陰影および肺動脈拡張をみとめる（図2）

血液検査（表2）

臨床経過：

T-B+NK+SCID（T細胞が少数存在し、Leaky SCID）と診断した。ブスルファン、フルダラビンによる強度減弱前処置を用いてHLA一致非血縁骨髄移植を施行した。生着前に *Stenotrophomonas maltophilia* 感染症をみとめ、感受性示す抗生剤を投与するも、致命的肺胞出血を引き起こし死亡となった。

考察

SCID患者に対する生ワクチン接種は重篤な感染症を引き起こす可能性があり、禁忌であるが、症例1は免疫不全の家族歴が見過ごされて、BCG接種が行われた。少数のリンパ球サブセットが保持されており、患児の細胞性免疫が欠如の結果、外来抗原への拒絶反応を喪失し、母親

血液検査所見			生化学			生化学	
血算			TP	7.4	g/dl	静脈血液ガス	
WBC	5000	/ μ L	Alb	3.3	g/dl	pH	7.32
Stag 9%, Seg 64%			Glu	83	mg/dl	pCO ₂	39
Ly 8 %, Mono 15%			T-Bil	0.3	mg/dl	pO ₂	33
Hb	7.7	g/dl	GOT	64	IU/dl	HCO ₃	19
MCV	74	fl	GPT	23	IU/dl	BE	-5.9
MCH	21	pg	LDH	338	IU/dl	Lac	15
MCHC	28	%	ALP	452	U/L	生化学	
Hct	26.4	%	γ GTP	31	IU/dl	IgG	1965 mg/dL
Plt	72	$\times 10^4/\mu$ L	BUN	5	mg/dl	IgA	637 mg/dl
リンパ球サブセット			Cre	0.19	mg/dl	IgM	204 mg/dl
T、B、NK細胞			Na	136	mEq/l	リンパ球刺激試験	
10%、42%、23%			K	3.5	mEq/l	PHA+	Contr.
CD3、CD4、CD8			Cl	108	mEq/l	リンパ球刺激試験	533 cpm
10%、8%、1%			Ca ²⁺	8.2	mEq/l		21000 cpm
CD3、CD4、CD8細胞数			P	3.0	mEq/l		
38、30、4 / μ l			CPR	0.66	mg/dl		

表2 血液検査所見

の末梢血由来のメモリー T 細胞(CD45RA-CD4 陽性 T 細胞) が移行、生着する現象がみられた (leaky SCID)。本症例では SCID 診断前に BCG 接種が行われたが、Leaky SCID であったため、重篤な感染症にはいたらなかったが、移植後の免疫抑制期に BDG 感染症を引き起こす可能性があり抗結核薬投与を行い予防することができた。症例 2 は移植実施までの期間が長く、移植時は慢性消化管感染症による慢性下痢に伴う低栄養状態をみとめ、また慢性呼吸感染症による呼吸予備能低下があり、移植後に S. maltophilia 肺炎による肺胞出血を合併し、重篤な転帰となった可能性が示唆された³⁾。

SCID 症例では移植時に活動性感染症があると予後不良であり、さらに生後 4 ヶ月未滿に移植した症例の成績は良好であることが報告されている⁴⁾。

SCID に対する新生児マススクリーニング

新生児マススクリーニングは未診断で経過をみると生命に関わる重篤な疾患を、症状が出現する以前に見つけて予防が可能となる。早期に診断することで感染予防策を講じ、未感染のいい状態で根治的治療である造血幹細胞移植を行

うことで、移植後合併症を減らし治療成績向上につながり、健常な新生児と同じような生活を送ることができるようになる。

T リンパ球が産生される際に作られる T-cell receptor excision circle (TREC) や B リンパ球が産生される際につくられる Kappa-deleting recombination excision circle (KREC) を新生児乾燥濾紙血からの DNA を採取し、定量 PCR にて測定することで SCID を診断することができる。SCID に対する新生児マススクリーニングの有効性については、米国からの報告にて、2010 年以降の新生児スクリーニングで SCID と診断された患児の 5 年全生存率は 92.5% であり、家族歴や臨床症状より診断した患児と比較して予後が良好であったとされている¹⁾。

本邦では愛知県の SCID に対する新生児マススクリーニングにて 137,484 例で行われ、145 例 (0.11%) で TREC/KREC 値の異常が認められ、その内 2 例が SCID と診断 (X 連鎖 SCID 細網異形成症) された。診断後、すみやかに感染予防を行い生後 4、5 ヶ月時に造血細胞移植 (非血縁臍帯血移植) が施行され、2 例とも生着し、感染症なく生存中である⁵⁾。

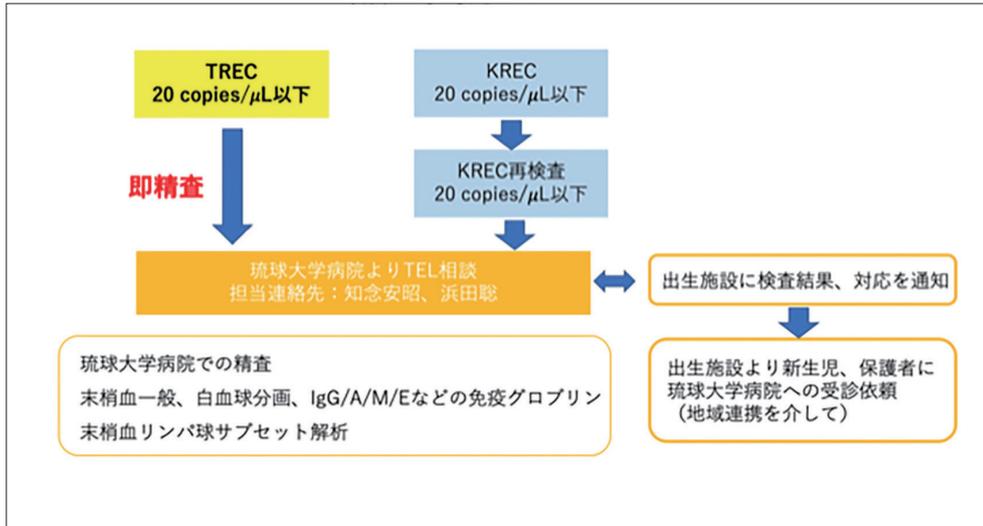


図3 沖縄県における SCID 新生児スクリーニング陽性時対応フロー

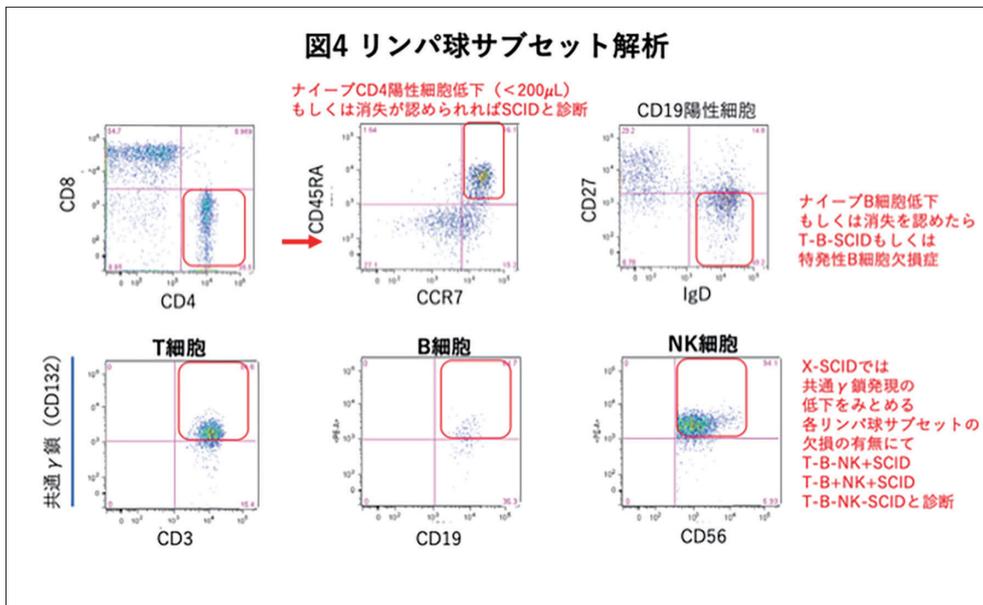


図4 リンパ球サブセット解析

沖縄県における SCID 新生児スクリーニング

沖縄県では 2023 年 4 月に関連 5 団体（沖縄県医師会・沖縄県産婦人科医会・沖縄産科婦人科学会・沖縄県小児科医会・沖縄小児科学会）により沖縄こども先進医療協議会（Okinawa Children's Advanced Clinical Research Association [O-CHART]）が設立され、CReARID [クレアリッド] の連携のもと、同年 6 月より SCID を含む 9 疾患の新生児オプションスクリーニングが開始された。TREC/KREC 低値の際は、琉球大学小児科へ連絡が入り、とくに TREC 低値では急ぎ、SCID の迅速検査を進め、診断を行う（図 3）。

フローサイトメトリー機器を用い、末梢血中リンパ球サブセット解析を行い、各リンパ球における共通 γ 鎖（CD132）の発現およびナイーブ CD4 陽性細胞（CD4+CD45RA+CCR7+）数の低値（ $< 200/\mu\text{L}$ ）、ナイーブ B 細胞（CD19+IgD+CD27-）数の低値（ $< 100/\mu\text{L}$ ）にて迅速診断を行う（図 4）。SCID が疑われた際は、遺伝子診断による確定診断を行い、根治的治療である同種造血細胞移植を行う。KREC 低値のみであった時は、2 歳までは B 細胞数の生理的な変動があるため、経時的に IgG 値も同時にフォローする必要がある⁶⁾。



まとめ

2023年7月より沖縄県内にて SCID に対する拡大新生児マスキリーニング検査が開始された。同検査の導入により SCID の早期診断が可能となり、重症感染症発症前や弱毒生ワクチン接種（BCG、ロタウイルスワクチン）前に早期移植を行うことで、予後の改善が期待できる。



文献

1. 金兼弘和, 今井耕輔, 森尾友宏: 重症複合免疫不全症～その発見から今後の展望～, 日本臨床免疫学会誌. 2017; 40(3): 145-54.
2. Kwan A, Bonagura VR. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. JAMA. 2014 Aug 20;312(7):729-38.
3. Tada K, Fukuda T et.al. Stenotrophomonas maltophilia infection in hematopoietic SCT recipients: high mortality due to pulmonary hemorrhage. Bone Marrow Transplant. 2013 Jan;48(1):74-9.
4. Miyamoto S, Morio T et.al. Hematopoietic Cell Transplantation for Severe Combined Immunodeficiency Patients: a Japanese Retrospective Study. J Clin Immunol. 2021 Nov;41(8):1865-77.
5. Wakamatsu M, Kojima D, Muramatsu H, Okuno Y, Kataoka S, Nakamura F, Sakai Y, Tsuge I, Ito T, Ueda K, Saito A, Morihana E, Ito Y, Ohashi N, Tanaka M, Tanaka T, Kojima S, Nakajima Y, Ito T, Takahashi Y. TREC/KREC Newborn Screening followed by Next-Generation Sequencing for Severe Combined Immunodeficiency in Japan. J Clin Immunol. 2022 Nov;42(8):1696-1707.
6. Piątoś B, Bernatowska E. et.al. B cell subsets in healthy children: reference values for evaluation of B cell maturation process in peripheral blood. Cytometry B Clin Cytom. 2010 Nov;78(6):372-81.

お知らせ

文書映像データ管理システムについて（ご案内）

さて、沖縄県医師会では、会員へ各種通知、事業案内、講演会映像等の配信を行う「文書映像データ管理システム」事業を平成 23 年 4 月から開始しております。

また、各種通知等につきましては、希望する会員へ郵送等に併せてメール配信を行っております。

なお、「文書映像データ管理システム」（下記 URL 参照）をご利用いただくにはアカウントとパスワードが必要となっており、また、メール配信を希望する場合は、当システムからお申し込みいただくことにしております。

アカウント・パスワードのご照会並びにご不明な点につきましては、沖縄県医師会事務局（TEL098-888-0087 担当：宮城・國吉）までお電話いただくか、氏名、医療機関名を明記の上 omajimusyo@okinawa.med.or.jp までお問い合わせ下さいませようお願いします。

○「文書映像データ管理システム」

URL : <https://www.documents.okinawa.med.or.jp/Dshare/header.do?action=login>

※ 当システムは、沖縄県医師会ホームページからもアクセスいただけます。





問題

次の設問 1～5 に対して、○か×でお答え下さい。

- 問 1. 重症複合免疫不全症とは液性、細胞性免疫不全を引き起こす疾患である。
- 問 2. 重症複合免疫不全症の根治療法は造血幹細胞移植である。
- 問 3. 重症複合免疫不全症の早期診断は困難である。
- 問 4. 沖縄県における新生児オプショナルスクリーニング（9 疾患）に重症複合免疫不全症が組み入れられている。
- 問 5. 重症複合免疫不全症においては未感染の状態です造血細胞移植を行うことが、治療成績向上につながる。



6月号 (Vol.60)
の正解

睡眠障害が心身に与える影響

問題

次の設問 1～5 に対して、○か×でお答え下さい。

- 問 1. 筋弛緩作用のある睡眠薬の服用で閉塞性睡眠時無呼吸が悪化する。
- 問 2. 日中の眠気の原因として最も多いのが睡眠不足である。
- 問 3. むずむず脚症候群は飲酒や喫煙などで気分転換すると症状が改善する。
- 問 4. レム睡眠行動障害は高齢者よりも若年者に多い。
- 問 5. 夢遊病は夢の内容が行動化されるパラソムニアである。

正解 1.○ 2.○ 3.× 4.× 5.×

