

小児科診療 UP-to-DATE

2014年2月19日放送

先天性免疫不全と新生児マススクリーニング

防衛医科大学校 小児科
教授 野々山 恵章

先天性免疫不全症は、T細胞やB細胞などの免疫担当細胞が分化障害などにより欠損し、その結果感染防御機構が低下し、易感染性を呈する疾患です。代表的な疾患として、重症複合型免疫不全症 (Sever Combined Immunodeficiency, SCID), 伴性劣性無 γ グロブリン血症 (X-linked agammaglobulinemia, XLA)があります。いずれも早期発見すれば有効な治療法が確立しています。しかし現状では、見逃し例が多く、診断と治療の遅れから、重症化、難治化し、死亡することもあります。したがって、早期発見により適切な治療を行う事が、重要であります。

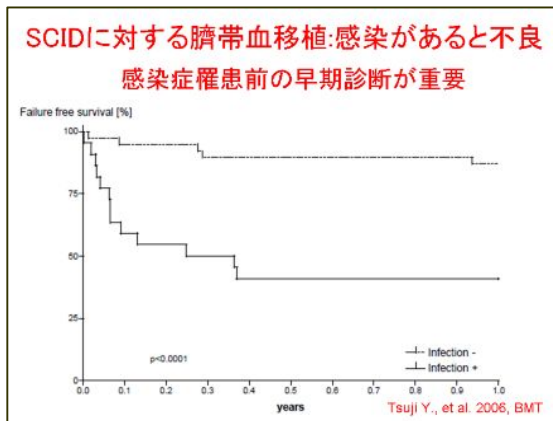
まず SCID についてお話しします。SCID とは、T細胞が欠損する免疫不全症です。T細胞がないので、細胞性免疫が低下しています。したがってウイルス感染の重症化、結核菌などに対する易感染性がおきます。B細胞もT細胞の補助を受けられず抗体を産生出来ません。抗体が無いので、細菌感染も重症化します。すなわち複合型免疫不全症、細胞性免疫と液性免疫の両方が障害されているため、すべての病原体に対して抵抗力が低下し、乳児期早期に重症感染症を起こし致死的です。治療しなければ1歳までにほぼ100%死亡するといわれています。治療としては造血幹細胞移植や遺伝子治療があります。国内でも SCID に対する造血幹細胞移植は行われていまずし、欧米では遺伝子治療も行われています。

SCID に対する臍帯血移植の治療成績を示します。日本国内で61症例が移植治療を受けていました。移植時に感染がないと移植治療により90%以上が完治します。しかし感染症を抱えていると、生存率が40%まで低下します。すなわち、感染症にかかる前の早期に診断し、早期に移植治療を行う事が重要であります。いいかえれば、1歳までに100%死亡する子どもが、早期診断、早期治療により90%以上完治するのです。いかに早期診断が重要かわかります。

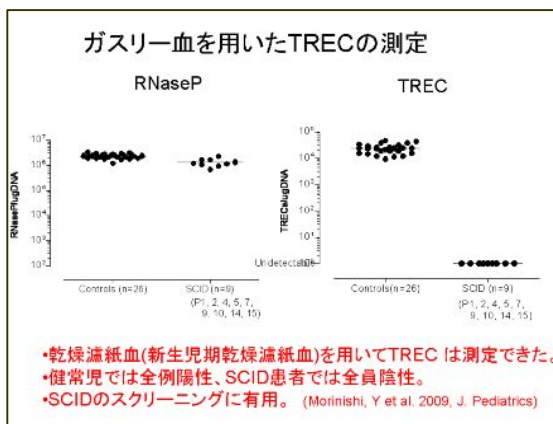
SCID(重症複合型免疫不全症) Severe combined immunodeficiency

- T細胞の分化障害。複合型免疫不全症(細胞性免疫と液性免疫の両方)の病像をとる。
- 乳児期早期に感染症で致死的。
- 治療
 - 造血幹細胞移植
 - 遺伝子治療

そこで、SCID に代表される T 細胞欠損症の新生児スクリーニングを検討しました。現在、日本では全新生児に対して乾燥濾紙血を用いて、内分泌代謝疾患などの新生児スクリーニングが行われています。そこで、同様に乾燥濾紙血を用いた SCID のスクリーニング法の開発を行いました。SCID とはすでにお話ししましたように T 細胞の発生障害です。そこで、T 細胞の新生能を見る方法として、TREC (T ell receptor excision circles) を測定しました。TREC とは、T 細胞が分化するときに T 細胞レセプターの一部分が切り取られたて、環状 DNA になったものです。切り取られる部位が決まっているので PCR で検出できます。TREC を real time PCR 法で定量的に測定しました。



ガスリー血、すなわち新生児期に採取された乾燥濾紙血から 3mm のスポットを2つ打ち抜いてそこから DNA を抽出し、TREC を測定しました。SCID 患者様のガスリー血では、TREC は25人全員で検出感度以下でした。一方、健常新生児では120人全員でTRECは1万コピー程度検出されました。偽陽性、偽陰性はありませんでした。この方法は SCID の新生児スクリーニングに適していると考えられました。

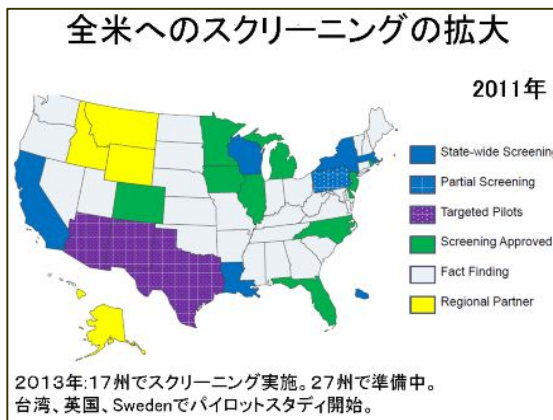


同時期に、アメリカのウィスコンシン州で TREC 測定による SCID の新生児スクリーニングが行われました。ウィスコンシン州では年間70万人新生児が生まれます。その中で、5例の先天性 T 細胞欠損症を見つけました。1例は造血幹細胞移植で治療され、治癒しています。日本では年間100万出生ですので、同じ頻度だとすると、年間70人の T 細胞欠損症の新生児を早期発見できると予想されます。

Wisconsin州の結果

- 先天性T細胞欠損症を5例 (71,000人検討) 発見した。
 - 1例は移植予定
 - 1例は臍帯血移植で治癒
- T細胞欠損症を確実に発見、予後の向上に寄与した。
- 日本にあてはめると年間70例 (100万出生x5/71,000) スクリーニングで発見できる。

ウィスコンシン州での成功をもとに、全米に TREC による T 細胞欠損症のスクリーニング広まりました。2013年時点で、17州でスクリーニングが開始され、27州でスクリーニング開始の準備中です。さらに、台湾、イギリス、スウェーデンなどでも全新生児に対するスクリーニングを開始すべく、パイロットスタディが開始されています。



スクリーニングが開始された後、アメリカでは21例の SCID が早期診断されています。プエル

トリコでもスクリーニングで 1 人 SCID が診断され、遺伝子治療により完治していると報告されています。

台湾では 10 万人のパイロットスタディを行い、2 人 SCID 患者さんを見つけて移植で治療しています。パイロットスタディが行われていなかった 10 万人の中に、SCID の患者さんがいて、死亡しています。スクリーニングの重要性が分かります。

また、スクリーニング開始により、これまで 10 万人から 20 万人に 1 人の発症率だと言われていたのが、2 万人から 5 万人に 1 人の発症率であろうと考えられてきています。これまで見逃され、死亡していた患者さんが多くいたのだろうと推測できます。また現在新生児マススクリーニングが実施されている他の疾患と比較しても、頻度は少なくありません。

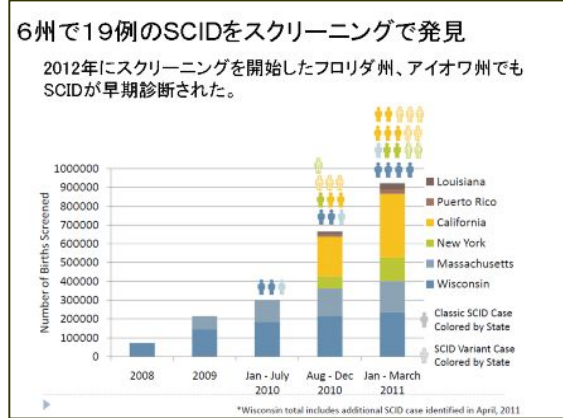
30 年前には SCID と診断されると一生無菌室にいるしかないとされていた疾患が、スクリーニングにより新生児期に早期発見し、遺伝子診断などで早期確定診断ができ、造血幹細胞移植、遺伝子治療により完治する疾患に変わりました。これこそが医学の進歩のなせるわざであると言えると思います。

次は XLA のスクリーニングについてお話しします。XLA とは X-linked agammaglobulinemia の略で、日本語では伴性劣性無γグロブリン血症と呼ばれます。XLA は B 細胞が欠損する免疫不全症です。XLA は SCID より多く、国内で年間約 200 人の XLA の新生児が出生していると考えられています。

B 細胞は抗体、すなわちガンマグロブリンを産生します。B 細胞が欠損することで血中のガンマグロブリンが著明に減少します。ガンマグロブリンは細菌やウイルスの感染防御に重要な役割を果たしていますので、XLA では感染症を繰り返し、肺炎などが重症化します。

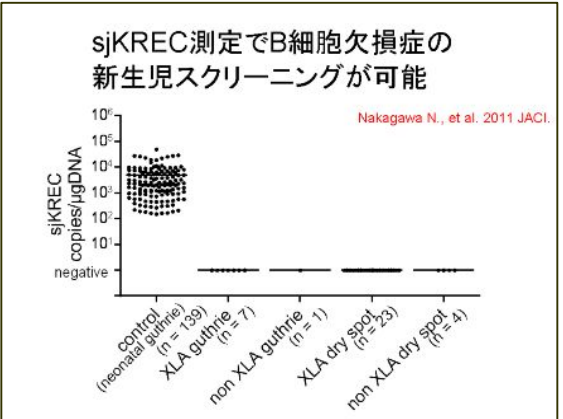
XLA は、ガンマグロブリン製剤を定期的に補充することで、ほぼ感染症を起こさず、生涯にわたり元気に過ごすことができます。すなわち治療法が確立している疾患であります。しかし、診断の遅れから肺炎を繰り返し、慢性肺疾患に陥り、在宅酸素療法が必要になったり、場合によっては細菌感染症の重症化で死亡することもあります。やはり早期診断し、早期にガンマグロブリン定期補充療法を開始することが重要です。

そこで、XLA に代表される B 細胞欠損症を新生児スクリーニングできないか検討しました。B 細胞は B 細胞レセプターを持ち、その κ 鎖は、対立遺伝子排除と λ 鎖への DNA 組み替えの際に一部が切り取られ、KREC (kappa-deleting recombination excision circles) という環状 DNA を形成します。すなわち KREC は B 細胞新生能の良いマーカーになります。KREC を TREC と同様に real time PCR で測定する方法を確立しました。



X連鎖無ガンマグロブリン血症 (XLA)

- B細胞分化障害による免疫不全症。
- 乳児期より始まる細菌感染症の反復と末梢血B細胞の欠損、血清免疫グロブリン値の低下を特徴とする。
- 静注用免疫グロブリンを定期的に補充し、血清IgG値をトランプ値(最低値)で500-1,000mg/dlに保つことで予後良好。



この方法を用いて、KREC をガスリー血を用いて測定しました。その結果、健常児では 1,000 から 1 万コピーの KREC が全例で検出されましたが、XLA や XLA 以外の B 細胞欠損症では、検討した 35 例全例で KREC は検出されませんでした。偽陽性、偽陰性はありませんでした。このことから、KREC は B 細胞欠損症の新生児スクリーニングに用いられると考えられました。実際に、スウェーデンで KREC による B 細胞欠損症の新生児スクリーニングが始まっています。早期発見し、早期に定期的なガンマグロブリン補充療法を行えば、感染症に悩まされることも無く、元気に過ごすことが出来ます。

以上まとめますと、T 細胞欠損症は TREC 測定、B 細胞欠損症は KREC 測定を新生児期に現在採取されているガスリー血、乾燥濾紙血を微量用いる事でスクリーニングできます。確定診断は、T 細胞、B 細胞の有無を FACS で検討し、遺伝子解析を行う事でできます。現在、SCID, XLA 以外の他の免疫不全症の新生児スクリーニングができるように、様々な方法が開発されてきています。

最後に費用対効果ですが、現在 TREC 測定には一検体 400 円程度かかっています。ただし大量の検体の一括処理、技術の改善により、一検体 10 円程度にできると考えられています。一方、SCID は 1 歳以前に 90% が死亡する疾患であり、その後の生涯生産がなくなります。TREC 測定のコストを含めても、費用対効果は十分にあると考えられます。XLA についても γ グロブリン定期補充療法を乳幼児早期から行えば、慢性肺疾患を起こすことなく、健常者と同等の生涯生産が見込まれます。やはり費用対効果は十分にあると考えられます。

このスクリーニング法により多くの免疫不全症患者さんを救う事ができることは、諸外国で証明されており、日本でも導入されることを願っています。

原発性免疫不全症の 新生児期スクリーニング

- T細胞欠損症、B細胞欠損症、ともに新生児期にスクリーニングできる
 - T細胞欠損症
 - TRECの測定
 - B細胞欠損症
 - sjKRECの測定

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>