

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

X 連鎖重症複合免疫不全症の診療ガイドラインの作成について

研究分担者 野々山恵章 防衛医科大学校小児科学講座
研究協力者 關中 悠仁 防衛医科大学校小児科学講座

研究要旨

X 連鎖重症複合免疫不全症（XSCID）は X 連鎖性劣性形式をとる原発性複合免疫不全症である。共通 γ 鎖の変異により、T リンパ球、NK 細胞数は欠損または著減し、乳児期から感染が重症化する。造血幹細胞移植(HSCT)が根治的治療となる。

本研究班では、診断基準と診断のフローチャートを作成し、さらに重症度分類、治療などをまとめ、クリニカルクエスションの策定を行なうことにより診療ガイドライン案を作成し、今回報告する。

A. 研究目的

本研究では X-SCID に関して、Minds に準拠した診療ガイドラインを作成することが目的である。

B. 研究方法

文献検索システムを用いて、X-SCID に関する過去の文献的報告を検討し、臨床所見、検査所見を取りまとめ、診療ガイドラインを策定した。

（倫理面への配慮）

本研究は文献に基づいた診療ガイドライン作成であり、患者臨床情報や検体を取り扱うものではないため。倫理的に問題を伴うものではない。

C. 研究結果

以下のように調査検討結果をまとめた。

疾患名(日本語)： X 連鎖重症複合免疫不全症

疾患名(英語)： X-linked severe combined immunodeficiency

OMIM 番号： 300400

疾患背景

複合免疫不全症は T 細胞、B 細胞両者（複合）の機能低下による液性、細胞性免疫不全症であり、その最重症型が重症複合免疫不全症（severe combined immunodeficiency: SCID）である。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、Pneumocystis など）をきたす。また慢性感染症による気道・消化器症状、低栄養のため発育・発達不全を呈す。扁桃の欠損、リンパ節の欠損も見られる。SCID のおよそ半数が X 連鎖 SCID (X-linked SCID; X-SCID) であり、その原因は X 染色体上の *IL2RG* 遺伝子異常による共通 γ 鎖 (common gamma chain; γ_c) の欠損である。

臨床的には、1966 年に Rosen らりが報告した 3 家系が最初の報告である。 γ_c の変異により、T リンパ球、NK 細胞数は欠損または著減し(<300/ μ L)、B 細胞数は正常である。T 細胞欠如の結果、外来抗原への拒絶機能が喪失し、一部の SCID で母親の末梢血由来の T 細胞が経胎盤的に胎児に移行・生着する現象 (maternal T cell engraftment) も見られる。生着した T 細胞は CD45RO+ のメモリー T 細胞であり、胸腺での教育を経ないため児に GVHD 様症状を呈す場合がある

(Omenn 様症候群) 9)。

SCID の頻度は、米国での新生児スクリーニングの結果、5 万 8000 人に 1 人と判明した 2)。全体で 300 万人を対象としたコホートで全 52 例の typical SCID が見つか (5.7 万出生に 1 人)、そのうち 10 例 (19.2%) が X-SCID であった。日本においても X-SCID の頻度はほぼ同じであると想定され、約 30 万出生に 1 人と考えられる。

T 細胞の遺伝子再構成で産生される T-cell receptor excision circles (TRECs) と呼ばれる環状 DNA を出生時のガスリー血等を用いて定量することで、SCID の新生児マスキングが原理的には可能である。米国を始め実施されている国も多い。わが国では一部の自治体でパイロット的に試行されているが、SCID 患者の早期診断、予後改善のためにはより広く行われることが望ましい。

病因・病態

IL2RG は当初 IL-2 受容体の構成タンパクとして同定されたが、IL-2 以外にも IL-4、IL-7、IL-9、IL-15、IL-21 の受容体の一部として機能していることがわかり、後に γc と命名された 6)。IL2RG 異常による SCID の発症には、 γc を共通鎖として共有するそれら複数のサイトカイン受容体シグナルの異常が関与する (図 1)。ヒト IL-7 受容体 α 鎖欠損症 (OMIM146661) は T 細胞欠損症をきたし、IL-15 受容体 α 鎖欠損マウスでは NK 細胞の欠損をきたす 8) ことから、 γc 欠損症の T 細胞、NK 細胞欠損にはそれぞれ IL-7、IL-15 シグナル異常が中心的な役割を担っていると考えられる。ヒト IL-2 欠損症では T 細胞数が正常であるが 7)、IL-2 は T 細胞、NK 細胞の活性化に重要なサイトカインであるため、 γc 欠損症では、T、NK 細胞の活性化障害も来す。また、IL-4 シグナルは IgE などのクラススイッチに、IL-21 シグナルは IgG1 などのクラススイッチに、重要であり、IL-9 シグナルは B 細胞、形質細胞の成熟に重要である。

臨床症状

- 1) 臨床症状
 1. 易感染性を示す。
 - a. 難治性下痢症

- b. 間質性肺炎 (ニューモシスチス、サイトメガロウイルス、RSV など)
 - c. 重症あるいは反復性細菌性感染症
 - d. BCG 感染症
 - e. その他の日和見感染症 (真菌感染症、重症ウイルス感染症など)
2. 体重増加不良を示す。
 3. 易感染性の家族歴を示す。
 4. 新生児 TREC スクリーニングで陽性
 5. 男児に発症

2) 身体所見

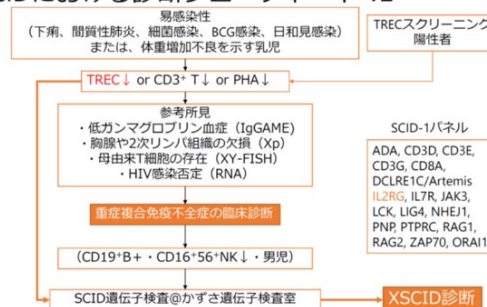
低栄養、発育・発達不全を呈す。
胸腺や 2 次リンパ組織の欠損

検査所見

1. 本人由来 CD3+T リンパ球数減少 (典型的には 300/ μ L 未満)
2. PHA による芽球化反応がコントロールの 30%未満 (典型的には 10%未満)
3. TRECs の低値 (<100 copies/ μ gDNA 全血)
4. 低ガンマグロブリン血症 (生後数ヶ月間は母体からの IgG 型移行抗体が存在するため必ずしも低値とならない。)
5. 末梢血 B 細胞数が正常～増加
6. NK 細胞が欠損もしくは著減
7. 血中に母由来リンパ球が存在することがある
8. IL2RG 遺伝子解析で変異を認める

診断フローチャート

XSCIDにおける診断フローチャート v2



診断基準

1. 重症複合免疫不全症(T-B+NK- SCID)と診断 (典型的には末梢血 T 細胞数、NK 細胞数は欠損または著減 (<300/ μ L))
2. IL2RG 遺伝子解析で、既知の変異を認める場合
3. IL2RG 遺伝子解析で、未知の遺伝子異常

の場合は次のいずれかの場合

- ・ γc の発現異常
 - ・ IL-2, -4, -21 刺激後の STAT5b のリン酸化障害
- 1+2 あるいは 1+3 の場合, X-SCID と診断する

鑑別診断

JAK3 欠損症を含むその他の複合型免疫不全症との鑑別が必要である。

HIV 感染症でも本人由来 CD3⁺ T リンパ球数減少を認めるため、否定する必要がある。

また *IL2RG* やその他 SCID 原因遺伝子の低機能性変異による leaky SCID (あるいは atypical SCID) と呼ばれる、年長で発症する軽症例¹⁰⁾ や、leaky な T 細胞が自己反応性を示し GVHD 症状をきたす Omenn 症候群¹¹⁾ などの非典型例も少なからず存在する。

重症度分類

X-SCID は全例が最重症であり、感染症に対する速やかな治療と根治治療が必要である。例外的に極少数例において、*IL2RG* のミスセンス変異による低機能型変異や、maternal engraftment による年長発症例や非典型例^{4,5)} も存在する。

治療

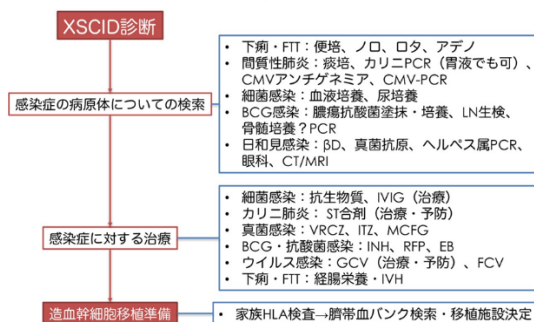
X-SCID は根治治療を行わなければ、乳児期にほとんどが致死性の感染症のため死亡する非常に予後不良な疾患である。診断後すぐに感染病原体の鑑別およびそれら感染症の予防・治療、クリーンルームへの隔離、可能な限り早期に根治治療として造血幹細胞移植を行うべきである。

T 細胞機能の完全な欠損のある本疾患では移植前処置が必ずしも必須でなく、歴史的には多くの症例に対して無前処置で HLA 一致～ハプロ一致血縁ドナーからの造血幹細胞移植が施行され、救命効果が示されている^{13,14)}。一方、ドナー B 細胞の生着不良のため長期に渡り免疫グロブリン補充療法が必要である点や、無前処置で HLA 一致血縁ドナーからの移植を受け一度良好な生着を得た症例であっても、長期的には T 細胞の枯渇をきたす可能性が示され¹⁵⁾、X-SCID においても適切な強度の移植前置の

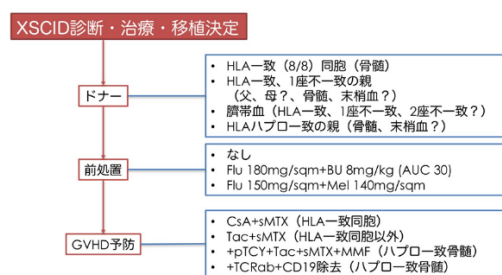
必要性が議論されてきた。このような背景から、本邦においても SCID に対して比較的強度を弱めた骨髄非破壊の前処置を選択される場合が増えてきており、厚生労働省難治性疾患克服研究事業「原発性免疫不全症候群に関する調査研究」班が作成した移植ガイドラインでは、FLU 180mg/m²+BU 8mg/kg あるいは FLU 150 mg/m²+L-PAM 140 mg/m² の 2 つを例示している¹⁶⁾。

また、X-SCID は遺伝子治療の対象疾患として、特に欧米において臨床研究が進んでいる。当初は患者由来 CD34⁺ 造血幹細胞にレトロウイルスベクターを用いて正常 *IL2RG* 遺伝子を導入する方法が選択され、長期的な T 細胞・NK 細胞の再構築と免疫グロブリン補充療法からの離脱が達成され、良好な治療効果が示された¹⁷⁾。一方、問題となったのが高頻度に発生した T 細胞性白血病である。レトロウイルスベクターが *LMO2* などの癌遺伝子のプロモーター領域に導入された結果とされ¹⁸⁾、現在では SIN レトロウイルスなどより安全性を考慮した方法での臨床研究が進行中である。2020 年時点で、本邦において X-SCID を対象とした遺伝子治療の臨床研究は存在しない。

XSCIDにおける治療フローチャート v1



XSCIDにおける移植フローチャート v1



フォローアップ指針

根治的治療は造血幹細胞移植であり、フォローアップは一般的な造血幹細胞移植後に準じる。

① 造血細胞移植後も免疫グロブリン補充を継続し、血清 IgG 値が補充なしで 500mg/dL 以上を維持できるようであれば免疫グロブリン補充は中止可能であるが、より高い血清 IgG 値を維持する必要がある症例もある。

② リンパ球サブセット解析、リンパ球幼若化反応、免疫グロブリン産生能を含む免疫能の総合的評価、および細胞亜群ごとのキメリズム解析を定期的に行い長期的な評価を行う。

③ 造血細胞移植後の長期的合併症の評価、特にパピローマウイルスによる疣贅、他の感染症、発癌、自己免疫疾患の発症の有無をチェックしていく。この疾患ではパピローマウイルスによる疣贅を発症しやすいといわれている。移植後の免疫状態によっては、いろいろな感染症や発癌、自己免疫疾患などを発症する可能性があり、その評価が必要である。

診療上注意すべき点

感染症を合併していると移植成績は不良であり、いかに感染症罹患前に診断できるかが問題である。

速やかな診断的検査と並行して、適切な感染管理および根治治療の準備を進めることが救命上重要である。

SCID を疑った時点で、日本免疫不全・自己炎症学会 (JSIAD, <http://jsiad.kenkyuukai.jp/>) の患者相談フォーム等から専門医へ相談し、連携する必要がある。

予後、成人期の課題

本邦における 1974 年から 2010 年の移植データベースを用いたレビューでは、X-SCID 患者のうち移植治療を施行された症例の移植後 10 年生存率は 70%程度であった。しかし、支持療法やドナーソースなどの改善により移植成績自体が年々改善傾向であり、現在の予後は更に改善していることが期待される。日本における前方視的検討とレジストリを用いたエビデンスの確立が必要である。

造血幹細胞移植で血液細胞を完全に入れ替えた後は血液細胞においては原病自体での問題は発生しない。一般的な移植後の合併症としての移植片対宿主病 (GVHD) や、生着・免疫系再構築不全などの評価・対処が必要となる。 γc は成長ホルモンシグナリングにも関与しており、反復感染や前処置の後期障害と相まって、一部の X-SCID 患者で移植後にも認める発育不全、低身長等の原因となっていると考えられる。また、移植後にもパピローマウイルスによる疣贅の発症率が高く、皮膚の角化細胞のシグナリングに異常があるためと考えられている。

社会保障

● 小児慢性特定疾患

細分類 1, 告示番号 30 X 連鎖重症複合免疫不全症

● 指定難病

65 番 原発性免疫不全症

クリニカルクエスチョン

① X-SCID の予後改善に新生児期 TREC 測定によるスクリーニングは有用か？

推奨

X-SCID を含む SCID の早期発見に、新生児期 TREC 測定によるマススクリーニングは有用である。

根拠の確かさ B

要約

SCID に対しては、生後早期に骨髄移植を行うことができれば、90%以上の患者は救命可能である一方、感染症合併例や生後 3.5 か月を超えた例への移植では予後は不十分である(1)(2)(3)(4)。可能な限り早期に診断して、重篤な感染症罹患前に移植を行うことが望ましい。

解説

感染症による臨床症状出現前に SCID を診断するためには、新生児期の TREC 測定によるマススクリーニングが有用である。但し、SCID 以外の T 細胞数減少、T 細胞機能不全、リンパ球数減少等でもスクリーニングで陽性となる場合があり(3)、二次スクリーニングの検査体制も併せて確立する必要がある。

② X-SCID 患者にワクチン接種を検討すべきか？

推奨

X-SCID 患者にワクチン接種を行うべきではない。

根拠の確かさ B

解説

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、SCID 患者に投与してはならない。SCID 患者において BCG 接種、ロタウイルスワクチン接種による重篤な感染症が報告されている。不活化ワクチンは抗体を誘導できず、投与は不適である。

文献

1. Rosen, F. S., Gotoff, S. P., Craig, J. M., Ritchie, J., Janeway, C. A. Further observations on the Swiss type of agammaglobulinemia (alymphocytosis): the effect of syngeneic bone-marrow cells. *New Eng. J. Med.* 1996;274: 18-21.
2. Kwan A, et al: Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA.* 2014;312: 729-38.
3. Puck JM, et al: Refinement of linkage of human severe combined immunodeficiency (SCIDX1) to polymorphic markers in Xq13. *Am J Hum Genet.* 1993;53:176-84.
4. Takeshita T, et al; Cloning of the gamma chain of the human IL-2 receptor. *Science.* 1992;257:379-82.
5. Noguchi M, et al. Interleukin-2 receptor gamma chain mutation results in X-linked severe combined immunodeficiency in humans. *Cell.* 1993;73: 147-57.
6. Sugamura K, et al. The interleukin-2 receptor gamma chain: its role in the multiple cytokine receptor complexes and T cell development in XSCID. *Annu Rev Immunol.* 1996;14: 179-205.

7. Weinberg K1, Parkman R. Severe combined immunodeficiency due to a specific defect in the production of interleukin-2. *N Engl J Med.* 1990;322:1718-23.
8. Lodolce JP, Boone DL, Chai S, et al. IL-15 receptor maintains lymphoid homeostasis by supporting lymphocyte homing and proliferation. *Immunity.* 1998 Nov;9(5):669-76.
9. Müller SM, Ege M, Pottharst A, et al. Transplacentally acquired maternal T lymphocytes in severe combined immunodeficiency: a study of 121 patients. *Blood.* 2001 Sep 15;98(6):1847-51.
10. Felgentreff K, Perez-Becker R, Speckmann C, et al. Clinical and immunological manifestations of patients with atypical severe combined immunodeficiency. *Clin Immunol.* 2011 Oct;141(1):73-82.
11. Wada T, Yasui M, Toma T, et al. Detection of T lymphocytes with a second-site mutation in skin lesions of atypical X-linked severe combined immunodeficiency mimicking Omenn syndrome. *Blood.* 2008 Sep 1;112(5):1872-5.
12. Kanegane H, Hoshino A, Okano T, et al. Flow cytometry-based diagnosis of primary immunodeficiency diseases. *Allergol Int.* 2018 Jan;67(1):43-54.
13. Buckley RH, Schiff SE, Schiff RI, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med.* 1999 Feb 18;340(7):508-16.
14. Pai SY, Logan BR, Griffith LM, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. *N Engl J Med.* 2014 Jul 31;371(5):434-46.
15. Fischer A, Deist F, Hacein-Bey-Abina S, et al. Severe combined immunodeficiency. A

model disease for molecular immunology and therapy. Immunol Rev. 2005 Feb;203:98-109.

16. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「原発性免疫不全症候群に関する調査研究」班 X-SCID および Jak3 欠損症に対する同種臍帯血移植療法ガイドライン
17. Hacein-Bey-Abina S, Hauer J, Lim A, et al. Efficacy of gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. N Engl J Med. 2010 Jul 22;363(4):355-64.
18. Hacein-Bey-Abina S, Kalle CV, Schmidt M, et al. LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1. Science. 2003 Oct 17;302(5644):415-9.

D. 考察

X-SCID は稀な疾患であるが、乳幼児期から重篤な感染を起こし、生ワクチン投与による重篤な健康被害も報告されている。

早期の診断と適切な管理に基づいて HSCT を行う必要がある。また、専門施設に相談しつつ診療を進めることが重要と考えられる。

E. 結論

X-SCID について、診療ガイドラインを作成した。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし