

厚生労働科学研究費補助金  
(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(X-SCID)の診療ガイドライン改訂に関する研究

研究分担者 今井 耕輔 防衛医科大学校小児科学講座  
研究協力者 關中 佳奈子 防衛医科大学校小児科学講座

### 研究要旨

原発性免疫不全症 (PID) に分類される疾患のうち、X連鎖重症複合免疫不全症 (X-SCID) について、新生児マススクリーニング公費補助開始に伴う診療ガイドラインの変更などの情報を追加して診療ガイドラインの改訂案を作成した。

### A. 研究目的

本研究の目的は、原発性免疫不全症 (PID) に分類される疾患のうち、X連鎖重症複合免疫不全症 (XSCID) の診療ガイドライン改訂である。

### B. 研究方法

上記に掲げた疾患について、2020年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究「原発性免疫不全症候群の診療ガイドライン改訂、診療提供体制・移行医療制構築、データベースの確立に関する研究」に於いて作成された診療ガイドラインを基に、新規疾患と情報を追加して改訂案を作成した。

(倫理面への配慮)

本研究は、患者検体を用いたものではなく、治療介入を伴うものではないため、インフォームドコンセントは不要であり、倫理面の問題は該当しない。

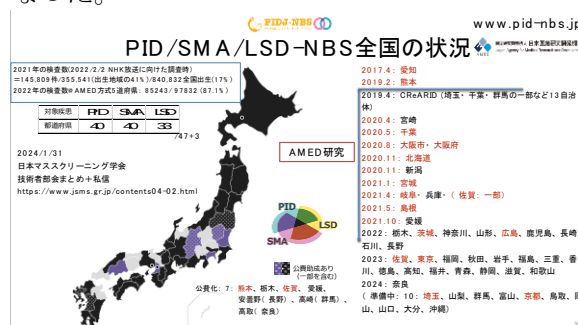
### C. 研究結果

別添の、X-SCIDの診療ガイドライン案を参照

### D. 考察

2017年に愛知県を皮切りに始まった自治体レベルでの保護者の検査代金負担による重症原発性免疫不全症 (SCIDおよびB細胞欠損症を対象疾患とする) 新生児スクリーニング任意検査は、2019年度~2021年度のAMED研究班の後押しもあり、全国40の自治体に普及した。これを受けて、令和5年度こども家庭庁補正予算により、実証事業が開始され、一部の自治体が採

択されたことで、公的スクリーニングのろ紙血による悉皆性をもつ新生児スクリーニングが保護者と新生児の負担なく開始されることとなった。



先行してTREC (T細胞受容体遺伝子再構成産物) 定量PCR法によるスクリーニングが始まっている米国では、SCID患者の半分程度を占めていたX-SCIDの割合が相対的に低下し、他の遺伝子異常によるSCIDが多く発見されるようになった。日本でも、愛知県、鹿児島県で新生児スクリーニングにより、X-SCID患者が発見され、非血縁者間臍帯血移植により根治されており、今後もその予後の向上が期待される。

日本では、当初よりKREC (Igκ鎖遺伝子再構成産物) 定量PCR法を併用したスクリーニングが行われており、B細胞が残存するタイプであるX-SCIDと、放射線感受性の高いB細胞陰性SCIDをスクリーニング時点で見分けることが可能である。また、遺伝子検査も保険適応となっており、迅速な診断に役立っている。

ただ、X-SCIDの診断には、フローサイトメーターを用いたγCタンパクの発現の有無が最も迅速な診断法であり、臨床検査機関にて保険診療で行えるようになることが望ましい。また、

確認検査としてのTREC、KREC定量も、臨床検査機関にて、保険適応下で行えるようになることが望ましい。

新生児スクリーニング陽性で発見されたX-SCIDをはじめとするSCID患者における、治療および感染予防等のフローチャート案を作成し、ガイドラインに示し、研究班会議で提示した。標準的な移植法については、欧州のEBMT/ESID (欧州骨髓移植学会・免疫不全症学会) のIEWP (inborn error working party: 先天性疾患作業部会)での案を参考に、日本造血・免疫細胞療法学会 (JSTCT) の遺伝性疾患WGと共同で、作成していくこととしている。また、アジア太平洋免疫不全症学会 (APSID) とも共同で後方視的解析を行いつつ、標準移植法のガイドラインを作成していくこととしている。

また、根治療法としての遺伝子治療については、レンチウイルスベクターを用いた方法が、欧州 (仏・英・伊)、米国では、提供されているものの、保険適応には至っておらず、日本では臨床研究としても提供されていない。ただ、CRISPR/Cas9などを用いた遺伝子修復療法の開発は欧米に加え日本でも取り組まれており、今後の研究の発展と実用化が期待される。

## E. 結論

X-SCIDの診療ガイドライン案を作成した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kimizu T, Nozaki M, Okada Y, et al. Multiplex Real-Time PCR-Based Newborn Screening for Severe Primary Immunodeficiency and Spinal Muscular Atrophy in Osaka, Japan: Our Results after 3 Years. *Genes (Basel)*. 2024;15(3):314.
- 2) Kanegane H, Endo A, Okada S, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of 20% subcutaneous immunoglobulin (Ig2 OGly) administered weekly or every 2 weeks in Japanese patients with primary immunodeficiency diseases: a phase 3, open-label study. *Immunother Adv*. 2024;4(1):ltae001. Published 2024 Mar 1. doi: 10.1093/immadv/ltae001
- 3) Materna M, Delmonte OM, Bosticardo M, et al. The immunopathological landscape of human pre-TCR $\alpha$  deficiency: From rare to common variants. *Science*. 2024;383(6686):eadh4059. doi:10.1126/science.

adh4059

- 4) Sakura F, Noma K, Asano T, et al. A complementary approach for genetic diagnosis of inborn errors of immunity using proteogenomic analysis. *PNAS Nexus*. 2023;2(4):pgad104.
- 5) Kimizu T, Ida S, Oki K, et al. Newborn screening for spinal muscular atrophy in Osaka -challenges in a Japanese pilot study. *Brain Dev*. 2023;45(7):363-371
- 6) Kawaguchi K, Umeda K, Miyamoto S, et al. Graft-versus-host disease-free, relapse-free, second transplant-free survival in allogeneic hematopoietic cell transplantation for genetic disorders. *Bone Marrow Transplant*. 2023;58(5):600-602.
- 7) Tomomasa D, Isoda T, Mitsuiki N, et al. Successful TCR $\alpha\beta$ /CD19-Depleted Hematopoietic Cell Transplantation for a Patient With Artemis Deficiency. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2023;45(2):e285-e289.

- 8) Inoue K, Miyamoto S, Tomomasa D, et al. Clinical and Genetic Characterization of Patients with Artemis Deficiency in Japan. *J Clin Immunol*. 2023;43(3):585-594. doi:10.1007/s10875-022-01405-3

### 2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

- 1) 「免疫不全症新生児スクリーニング～何が見つかる、どうすればいい～」 第94回佐賀小児科地方会・第218回日本小児科学会長崎地方会 合同地方会、2023/7/30、長崎市
- 2) 「新生児スクリーニングに学ぶ先天性免疫異常症 (IEI)」 日本小児科学会福岡地方会、2023/6/10、福岡市
- 3) 「Newborn Screening for Inborn Errors of Immunity (IEI)」、アジア太平洋免疫不全症学会教育集会 (APSID school 2023)、2023/4/23、香港
- 4) 「青森でも！？免疫不全症 新生児スクリ

#### A(8)別添 4

ーニング」、第176回日本小児科学会青森地方会、2023/4/8、弘前市

#### G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし