

複合免疫不全症
Omenn症候群の診断基準作成に関する研究

研究分担者 笹原洋二
東北大学大学院医学系研究科発生・発達医学講座小児病態学分野 准教授

研究要旨

オーメン(Omenn)症候群は、新生児・乳児期に網内系および皮膚の細胞浸潤と好酸球増多を呈する疾患であり、RAG1あるいはRAG2遺伝子異常を含む重症複合免疫不全症(SCID)を来すいくつかの疾患責任遺伝子産物の活性が残存している(hypomorphic)変異によって発症する疾患である。RAG1、RAG2、Artemis、IL2RG、IL7RA、ADA、DNA ligase、RMRP、AK2のhypomorphic変異によるが、DiGeorge症候群に関連して発症する症例や、原因の特定できない症例もある。遺伝形式は責任遺伝子の種類により常染色体劣性遺伝形式かX連鎖遺伝形式をとる。

本症候群は臨床所見の多様性があるため、しばしば早期確定診断が困難な場合がある。今回我々は、本症候群の疾患概要をまとめ、診断方法とその進め方が明確となるような診断基準とフローチャート、および重症度分類を作成した。

A. 研究目的

複合免疫不全症の一つであるOmenn症候群は稀な疾患であり、確定診断のための指標が必要である。今回我々は、Omenn症候群の疾患概要、診断方法をフローチャートを含めてまとめ、適切な診断のための指標とすること、および重症度分類を行うことを研究目的とした。

B. 研究方法

これまでの研究報告から、各疾患の疾患概要、診断方法、重症度分類を含めてまとめた。診断基準の作成に当たっては、これまでの総説的文献と知見をまとめた上で、臨床症状と検査所見を満たし、診断フローチャートの提示を含めて行った。

(倫理面への配慮)

臨床研究に関する倫理指針(平成20年厚生労働省告示第415号)を遵守して行った。

C. 研究結果

Omenn症候群について、疾患概要、診断方法、重症度分類を作成した。診断方法として臨床症状、検査所見、補助条項、診断の進め方とフローチャート、診断基準について、別紙図表にまとめた。

疾患名(日本語) : オーメン(Omenn)症候群

疾患名(英語) : Omenn syndrome

OMIM 番号: 603554

	RAG1 deficiency	RAG2 deficiency
ICD9 分類	279.2	D81.1
ICD10 分類	279.2	D81.1

疾患概要

オーメン(Omenn)症候群は、新生児・乳児期に網内系および皮膚の細胞浸潤と好酸球増多を呈する疾患であり、RAG1あるいはRAG2遺伝子異常を含む重症複合免疫不全症(SCID)を来すいくつかの疾患責任遺伝子産物の活性が残存している(hypomorphic)変異によって発症する疾患である。RAG1、RAG2、Artemis、IL2RG、IL7RA、ADA、DNA ligase、RMRP、AK2のhypomorphic変異

によるが、DiGeorge 症候群に関連して発症する症例や、原因の特定できない症例もある。遺伝形式は責任遺伝子の種類により常染色体劣性遺伝形式あるいはX連鎖遺伝形式をとる。

【診断方法】

A. 臨床症状

1. 皮膚症状

生後間もなくからみられる湿疹様皮膚病変で、重症アトピー性皮膚炎に類似する。紅皮症を呈する。細胞浸潤に伴う症状である。

2. リンパ節腫脹

著明なリンパ節腫脹がみられる。細胞浸潤に伴う症状である。

3. 肝脾腫

細胞浸潤に伴う症状である。

4. 易感染性

通常生後数ヶ月以内に T 細胞機能不全の症状として、日和見感染を含む様々な重症感染症を発症する。慢性下痢、肺炎、体重増加不良などを呈する。

B. 検査所見

1. 末梢血 T 細胞は存在し(300/μl 以上)、T 細胞はオリゴクローナルな分化・増殖を呈する。
2. 末梢血 B 細胞数は低下する。血清 IgG、IgA、IgM 値は低下する。
3. 好酸球数は増加し、総 IgE 値は高値を示す。
4. RAG1、RAG2 を含む重症複合免疫不全症の責任遺伝子の hypomorphic 変異による。

C. 補助条項

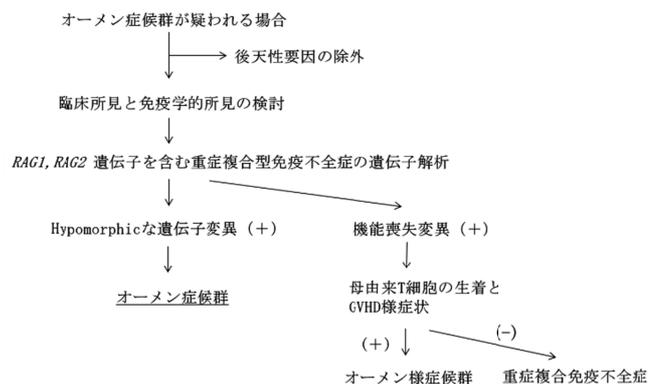
1. 本症候群では、T 細胞機能不全にともなう SCID 様の病態と、残存する T 細胞のオリゴクローナルな増殖・浸潤による病態を示す。T 細胞分化ないし機能不全は制御性 T 細胞も分化障害も含み、また胸腺髄質上皮細胞の発育障害をもたらす。その結果免疫寛容破綻にともなう自己反応性 T 細胞の増殖・活性化を来し、種々の自己免疫疾患を生じる。また Th2 細胞分化への偏位により残存 B 細胞による IgE 産生増加と好酸球増加がみられる。
2. T 細胞クローナリティーの検討には、T 細胞受容体 (TCR) レパトア解析が有用である。
3. TREC/KREC 測定も病態の検討に有用である。
4. 重症複合型免疫不全症に母親由来 T 細胞が児に生着し、移植片対宿主病 (GVHD) 様症状をとる場合は、いわゆるオーメン様

(Omenn-like) 症候群の臨床像を呈する。

D. 診断の進め方(フローチャート参照)

臨床所見に多様性を認めるため、本症候群が疑われる場合、後天性要因の除外を行った後、臨床所見と免疫学的所見の検討を行い、最終的に複数の重症複合免疫不全症の hypomorphic な遺伝子変異を同定する。残存活性がない場合は、母由来 T 細胞の有無を検討し、オーメン様症候群あるいは重症複合免疫不全症の鑑別診断を行う。

<オーメン症候群の診断フローチャート>



E. 診断基準

臨床症状と免疫学的検査所見を満たし、RAG1 あるいは RAG2 遺伝子を含む上記重症複合免疫不全症の責任遺伝子の hypomorphic な遺伝子変異を認める場合にオーメン症候群と診断する。

重症度分類：重症

通常生後数ヶ月以内に日和見感染を含む様々な重症感染症を発症するため、継続的な感染症及び合併症に対する予防と治療を行う。副腎皮質ステロイド剤やシクロスポリン A などの免疫抑制剤の効果は一時的である。唯一の根治療法としては同種造血幹細胞移植があり、早期に施行されなかった場合の予後は不良である。

文献

- 1) Omenn GS. Familial reticuloendotheliosis with eosinophilia. N Engl J Med 1965; 273: 427-432.
- 2) Villa A, Santagata S, Bozzi F, et al. Partial V(D)J recombination activity leads to Omenn syndrome. Cell 1998; 93: 885-896.
- 3) Villa A, Sobacchi C, Notarangelo LD, et al. V(D)J recombination defects in lymphocytes due to RAG mutations: severe immunodeficiency with a spectrum of clinical presentations. Blood 2001; 97: 81-88.
- 4) Wada T, Toma T, Okamoto H, et al. Oligoclonal expansion of T lymphocytes with multiple second-site mutations leads

to Omenn syndrome in a patient with RAG1-deficient severe combined immunodeficiency. *Blood* 2005; 106: 2099-2101.

- 5) Wong SY, Roth DB. Murine models of Omenn syndrome. *J Clin Invest* 2007; 117: 1213-1216.
- 6) de Villartay JP, Lim A, Al-Mousa H, et al. A novel immunodeficiency associated with hypomorphic RAG1 mutations and CMV infection. *J Clin Invest* 2005; 115: 3291-3299.
- 7) Avila EM, Uzel G, Hsu A, et al. Highly variable clinical phenotypes of hypomorphic RAG1 mutations. *Pediatrics* 2010; 126: e1248-1252.
- 8) Cassani B, Poliani PL, Marrella V, et al. Homeostatic expansion of autoreactive immunoglobulin-secreting cells in the Rag2 mouse model of Omenn syndrome. *J Exp Med* 2010; 207:1525-1540.
- 9) Wada T, Takei K, Kudo M, et al. Characterization of immune function and analysis of RAG gene mutations in Omenn syndrome and related disorders. *Clin Exp Immunol* 2000; 119: 148-155.
- 10) Schandene L, Ferster A, Mascart-Lemone F, et al. T helper type 2-like cells and therapeutic effects of interferon-gamma in combined immunodeficiency with hypereosinophilia (Omenn's syndrome). *Eur J Immunol* 1993; 23: 56-60.
- 11) Markert ML, Alexieff MJ, Li J, et al. Complete DiGeorge syndrome: Development of rash, lymphadenopathy, and oligoclonal T cells in 5 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 734-741.
- 12) Giliani S, Bonfim C, de Saint Basile G, et al. Omenn syndrome in an infant with IL7RA gene mutation. *J Pediatr* 2006; 148: 272-274.
- 13) Shibata F, Toma T, Wada T, et al. Skin infiltration of CD56bright CD16- natural killer cells in a case of X-SCID with Omenn syndrome-like manifestations. *Eur J Haematol* 2007; 79: 81-85.
- 14) Roifman CM, Zhang J, Atkinson A, et al. Adenosine deaminase deficiency can present with features of Omenn syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121: 1056-1058.

D. 考察

Omenn 症候群について、その疾患概要、診断方法および重症度分類をまとめ、適切な診断のための指標となったと考える。

E. 結論

Omenn 症候群について、疾患概要、診断方法 (臨床症状、検査所見、補助条項、診断の進め方とフローチャート、診断基準)、重症度分類、文献についてまとめた。

これにより、適切な診断のための指標とすることができた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakayama T, Sato Y, Uematsu M, Takagi M, Hasegawa S, Kumada S, Kikuchi A, Hino-Hukuyo N, Sasahara Y, Haginoya K, Kure S. Myoclonic axial jerks for diagnosing atypical evolution of ataxia telangiectasia. *Brain Dev.*, 37(3):362-365, 2015.
- 2) Ouchi-Uchiyama M, Sasahara Y, Kikuchi A, Goi K, Nakane T, Ikeno M, Noguchi Y, Uike N, Miyajima Y, Matsubara K, Koh K, Sugita K, Imaizumi M, Kure S. Analyses of genetic and clinical parameters for screening patients with inherited thrombocytopenia with small or normal-sized platelets. *Pediatr. Blood Cancer*, 62(12):2082-2088, 2015.
- 3) Sasahara Y. The WASP-WIP complex in the molecular pathogenesis of Wiskott-Aldrich syndrome. *Pediatr. Int.*, 2015 in press.
- 4) 笹原洋二. 総説:ITP と鑑別が必要な小型・正常大の血小板を有する遺伝性血小板減少症. *日本小児血液・がん学会雑誌* 52(3):311 -316, 2015.

2. 学会発表

- 1) Yoji Sasahara. Invited lecture: Hematopoietic stem cell transplantation for primary immunodeficiency and inborn errors of metabolism: a Japanese multicenter study. (口演). The Pediatric Hematology and Oncology Precision Therapy Forum, 2015 National CME Program in China, Shanghai, China. November 6th, 2015.
- 2) 笹原洋二. 特別講演:ITP と鑑別が必要な先天性血小板減少症・免疫不全症 (口演). 第1回山形血液研究会 (山形) 2015年9月25日.
- 3) 笹原洋二. 教育講演:原発性免疫不全症の分子病態から考察する細胞外寄生菌に対する生体防御機構 (口演). 第47回日本小児感染症学会 (福島) 2015年10月31日.
- 4) 笹原洋二. 招待講演:ITP と鑑別が必要な小型・正常大の血小板を有する先天性血小板減少症 (口演). 第23回

- 日本小児 ITP 研究会 (甲府) 2015 年
11 月 27 日.
- 5) 笹原洋二、内山芽里、今泉益栄、呉繁夫 . Plenary session (English):Analyses of genetic and clinical parameters for screening patients with inherited thrombocytopenia with small or normal-sized platelets. (口演). 第 57 回日本小児血液・がん学会学術集会 (甲府) 2015 年 11 月 28 日.
 - 6) 笹原洋二. ランチョンセミナー:小児がんと免疫不全症を繋ぐ症例とその分子病態 (口演). 第 57 回日本小児血液・がん学会学術集会 (甲府) 2015 年 11 月 29 日.

**G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)**

1. 特許取得
特になし。
2. 実用新案登録
特になし。
3. その他
特になし。