

オーメン（Omenn）症候群の診療ガイドラインの作成について

研究分担者 笹原 洋二
東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野・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型免疫不全症（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 IV*、*RMRP*、*AK2* の hypomorphic 変異によるが、原因の特定できない症例もある。

本研究分担では、オーメン症候群の診断基準を作成し、疾患背景、原因・病態、臨床像、検査所見、診断基準と鑑別診断の進め方（フローチャート）、重症度分類、治療、長期予後をまとめた。また、診療上注意すべき点およびクリニカルケースの策定を行うことにより、診療ガイドライン案を作成した。

A. 研究目的

オーメン症候群の診断基準を改訂し、疾患背景、原因・病態、臨床像、検査所見、診断基準と鑑別診断の進め方（フローチャート）、重症度分類、治療、長期予後をまとめ、更に診療上注意すべき点およびクリニカルケースの策定を行うことにより、診療ガイドライン案を作成することを目的とする。

B. 研究方法

これまでの同症候群において作成した診断基準を改訂し、疾患背景、原因・病態、臨床像、検査所見、診断基準と鑑別診断の進め方（フローチャート）、重症度分類、治療、長期予後をまとめ、更に診療上注意すべき点およびクリニカルケースの策定を行うことにより、診療ガイドライン案を作成した。

（倫理面への配慮）

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従い、診断基準・重症度分類および診療ガイドラインを作成した。

C. 研究結果

以下に作成した診断基準・重症度分類および診療ガイドラインを示す。

疾患背景

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複合免疫不全症であり、*RAG1* あるいは *RAG2* 遺伝子異常を含む重症複合型免疫不全症（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。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連鎖性遺伝形式をとる。

原因・病態

本症候群の原因は、*RAG1* あるいは *RAG2* 遺伝子異常を含む重症複合型免疫不全症（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）変異として発症する疾患である¹⁻³⁾。*RAG1*、*RAG2* の他に、*Artemis*、*IL2RG*、*IL7RA*、*ADA*、*DNA ligase VI*、*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⁴⁻⁹⁾。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連鎖性遺伝形式をとる。

本症候群の病態は、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を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¹⁰⁻¹⁴⁾。

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) 様症状をともなう場合は、いわゆるオーメン様 (Omenn-like) 症候群の臨床像を呈する。

臨床像

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。

検査所見

1. 末梢血 T 細胞は存在し (300/ μ l 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* を含む重症複合型免疫不全症の責任遺伝子の hypomorphic 変異による。

補助条項

1. 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り、その多様性が限局的となる。
2. TREC 定量検査にて有意な低下を認める。

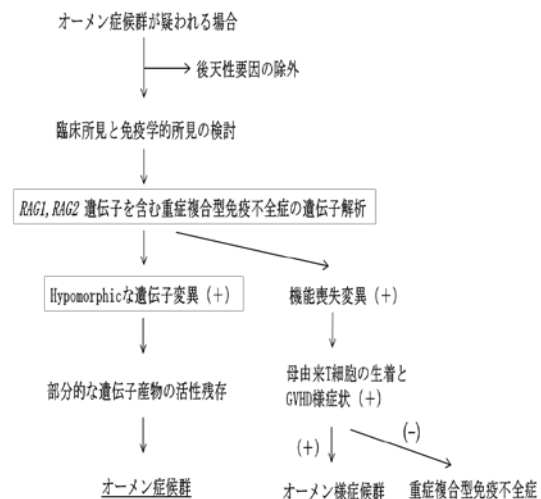
診断とフローチャート

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型免疫不全症の 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型免疫不全症の鑑別診断を行う。

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型免疫不全症の責任遺伝子の hypomorphic な遺伝子変異と残存活性を認める場合にオーメン症候群と診断する。

<オーメン症候群の診断フローチャート>



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が必要である。自己免疫疾患合併に対する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。

治療

日和見感染を含む様々な重症感染症に対しては、細菌感染症の可能性がある場合には迅速に静注抗生剤による治療を開始すること必須である。易感染性が強い場合、抗真菌剤や ST 合剤および免疫グロブリン補充療法による感染予防が必要になる。

免疫寛容破綻にともなう種々の自己免疫疾患に対して、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、臨床経過により時期を逸せず適切な時期に施行することが重要である。

長期予後

症例数が少なく長期予後は明らかではない。

予防接種

生ワクチンの接種は禁忌である。

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. 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.
5. Avila EM, Uzel G, Hsu A, et al. Highly variable clinical phenotypes of hypomorphic RAG1 mutations. *Pediatrics* 2010; 126: e1248-1252.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.

11. 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.
12. 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.
13. Wong SY, Roth DB. Murine models of Omenn syndrome. *J Clin Invest* 2007; 117: 1213-1216.
14. 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.

CQ

1. ST合剤は感染予防に使用するべきか
2. 抗真菌剤は感染予防に使用するべきか
3. ガンマグロブリンの定期投与は感染予防として必要か
4. 造血幹細胞移植は根治療法として適応となるか

1. ST合剤は感染予防に使用するべきか
推奨

幼少時より易感染性がある場合が多く、重症細菌感染およびニューモシスチス感染の予防に用いることが推奨される。

根拠の確かさ C

背景

この疾患では複合免疫不全に起因する重症細菌感染やニューモシスチス感染の予防は重要である¹⁻³⁾。

科学的根拠

この疾患におけるST合剤の感染予防効果を確認した報告はないが、既に他の免疫不全状態での重症細菌感染およびニューモシスチス感染症予防におけるST合剤の有効性は確立しており⁴⁻⁵⁾、オーメン症候群でも重症細菌感染やニューモシスチス感染予防として有効であると考えられる。

解説

一般細菌による易感染性を呈する原発性免疫不全症では、感染症の予防にST合剤が良く用いられており、重症感染症の予防に有用である。また、ニューモシスチス感染の感染予防のためにも推奨される。

文献

1. 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.
2. Avila EM, Uzel G, Hsu A, et al. Highly variable clinical phenotypes of hypomorphic RAG1 mutations. *Pediatrics* 2010; 126: e1248-1252.
3. 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.
4. Hughes WT, Kuhn S, Chaudhary S, et al. Successful chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Engl J Med.* 1977;297(26):1419-1426.
5. Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ, Thornton D, Lott L. Successful intermittent chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Engl J Med.* 1987;316(26):1627-1632.

2. 抗真菌剤は感染予防に使用するべきか 推奨

この疾患では、真菌感染症が起りやすく重症化する事があるため、易感染性が強い場合には感染予防のために用いることが推奨される。

根拠の確かさ C

背景

この疾患では免疫不全状態は様々であるが、一般的に細胞性免疫不全のため真菌感染症を起しやすく、かつ重症化しやすいため、感染予防が重要な課題である^{1,2)}。

科学的根拠

本疾患におけるフルコナゾールやイトラコナゾールなどの抗真菌剤予防内服の効果は確認されていないが、同様に真菌感染症を起しやす慢性肉芽腫症では、イトラコナゾールの予防内服の効果は確認されている³⁾。

解説

この疾患では易感染性による真菌感染症のリ

スクは高いため、易感染性の強い場合にはフルコナゾールやイトラコナゾールの投与が推奨される。

文献

1. 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.
2. Avila EM, Uzel G, Hsu A, et al. Highly variable clinical phenotypes of hypomorphic RAG1 mutations. *Pediatrics* 2010; 126: e1248-1252.
3. Gallin JI, Alling DW, Malech HL, et al. Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med.* 2003;348(24): 2416-2422.

3. ガンマグロブリンの定期投与は感染予防として必要か

推奨

この疾患では、液性免疫不全による低ガンマグロブリン血症と特異抗体産生不全がみられる事が多い。低ガンマグロブリン血症を呈している場合や易感染性が強い場合には、定期的ガンマグロブリン投与が推奨される。

根拠の確かさ C

背景

この疾患では、細胞性免疫と液性免疫のいずれも障害が見られる。液性免疫不全により、低ガンマグロブリン血症および特異抗体産生不全が高頻度で見られる。液性免疫不全は易感染性に大きな影響を与える¹⁻³⁾。

科学的根拠

この疾患における免疫グロブリン製剤の感染予防効果は明確には示されていないが、他の原発性および続発性免疫不全症における、無ガンマグロブリン血症や低ガンマグロブリン血症に対する免疫グロブリン製剤の感染予防効果については明確なエビデンスがある⁴⁻⁵⁾。

解説

低ガンマグロブリン血症を呈している場合、あるいは低ガンマグロブリン血症がみられなくても易感染性が強い場合には、免疫グロブリン製剤の定期投与が推奨される。

文献

1. 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.

2. Avila EM, Uzel G, Hsu A, et al. Highly variable clinical phenotypes of hypomorphic RAG1 mutations. *Pediatrics* 2010; 126: e1248-1252.
3. 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.
4. Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, Rosenthal DW. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(1):210-212.
5. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(3):S1-S46.

4. 造血幹細胞移植は根治療法として適応となるか

推奨

この疾患で重症の易感染性により感染症のコントロールが困難である場合が多く、あるいは合併する自己免疫疾患のコントロールが困難である場合が多く、造血幹細胞移植が適応となる。

根拠の確かさ B

背景

この疾患では、易感染性が強く、種々の感染予防を行っても、感染症のコントロールが困難な場合がある。また、合併する自己免疫疾患に対しては免疫抑制療法が施行されるが、コントロールが困難な場合が多く、根治療法として造血幹細胞移植が必要である。

科学的根拠

造血幹細胞移植による免疫能の回復が報告されている¹⁻⁴⁾。一方、この疾患に対する造血幹細胞移植の至適前処置法や移植幹細胞ソースについては、多症例での一定した見解がなく、今後の臨床的課題である²⁻⁵⁾。

解説

易感染性あるいは自己免疫疾患の合併がコントロール困難な場合には造血幹細胞移植の適応である。造血幹細胞移植の適応に関する具体的に明確な指標はまだ確立していない。

文献

1. Schönberger S, Ott H, Gudowius S, et al. Saving the red baby: successful allogeneic cord blood transplantation in Omenn syndrome. *Clin Immunol*. 2009;130(3):259-263.
2. Gozdzik J, Czogala W, Skoczen S, et al. Rapid full engraftment and successful immune reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning in Omenn syndrome. *Pediatr Transplant*. 2009;13(6):760-765.
3. Nahum A, Reid B, Grunebaum E, Roifman CM. Matched unrelated bone marrow transplantation for Omenn syndrome. *Immunol Res*. 2009;44(1-3):25-34.
4. Mellouli F, Torjmen L, Ksouri H, et al. Bone marrow transplantation without conditioning regimen in Omenn syndrome: a case report. *Pediatr Transplant*. 2007;11(8):922-966.
5. Fernandes JF, Rocha V, Labopin M, et al. Transplantation in patients with SCID: mismatched related stem cells or unrelated cord blood? *Blood*. 2012;119(12):2949-2955.

D. 考察

診断基準・重症度分類については策定が比較的容易であったが、根治療法については移植方法や遺伝子治療法などまだ至適方法が確立されていない面もあった。これらの解決には今後の更なる知見の蓄積が必要と考えられた。

E. 結論

オーメン症候群の診断基準を作成し、疾患背景、原因・病態、臨床像、検査所見、診断基準と鑑別診断の進め方（フローチャート）、重症度分類、治療、長期予後をまとめた。また、診療上注意すべき点およびクリニカルクエストの策定を行うことにより、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) Ishihara J, Mizuochi T, Uchida T, Takaki Y, Konishi K, Joo M, Takahashi Y, Sasahara Y, Yamashita Y. Infantile-onset inflammatory bowel disease in a patient with Hermansky-Pudlak syndrome.

- BMC Gastroenterol, in press.
- 2) Umeda K, Yabe H, Kato K, Imai K, Kobayashi M, Takahashi Y, Hama A, Inoue M, Sasahara Y, Kato K, Adachi S, Koga Y, Hara J, Hashii Y, Atsuta Y, Morio T; on behalf of the Inherited Disease Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Impact of low-dose irradiation and *in vivo* T-cell depletion on hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant diseases using fludarabine-based reduced-intensity conditioning. Bone Marrow Transplant, in press.
- 3) Okamura K, Uchida T, Hayashi M, Yaguchi Y, Hemmi A, Murata I, Ichikawa K, Koyama S, Onoda T, Sasahara Y, Suzuki T. Neutrophilic dermatosis associated with NFKB2 mutation. Clin Exp Dermatol, in press.
- 4) Moriya K, Sasahara Y, Onishi H, Kawai T, Kanegane H. IKBA S32 mutations underlie ectodermal dysplasia with immunodeficiency and severe non-infectious systemic inflammation. J Clin Immunol, 38(5), 543-545, 2018.
- 5) Ishige T, Igarashi Y, Hatori R, Tatsuki M, Suzuki T, Sasahara Y, Takizawa T, Arakawa H. IL10-RA mutation as a potential risk factor of influenza-associated encephalopathy: a case report. Pediatrics, 141(6), e20173548, 2018.
- 6) Horikoshi Y, Umeda K, Imai K, Yabe H, Sasahara Y, Watanabe K, Ozawa Y, Hashii Y, Kurosawa H, Nonoyama S, Morio T. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for leukocyte adhesion deficiency. J Pediatr Hematol Oncol, 40(2): 137-140, 2018.
- 7) Nihira H, Nakagawa K, Izawa K, Kawai T, Yasumi T, Nishikomori R, Nambu M, Miyagawa-Hayashino A, Nomura T, Kabashima K, Ito M, Iwaki-Egawa S, Sasahara Y, Nakayama M, Heike T. Fever of unknown origin with rashes in early infant is indicative of adenosine deaminase type 2 deficiency. Scand J Rheumatol, 47(2): 170-172, 2018.
- 8) Petersheim D, Massaad DJ, Lee S, Scarselli A, Cancrini C, Moriya K, Sasahara Y, Lankester A, Dorsey M, Di Giovanni D, Bezrodnik L, Ohnishi H, Nishikomori R, Tanita K, Kanegane H, Morio T, Gelfand E, Jain A, Secord E, Picard C, Casanova JL, Albert MH, Torgerson TR, Geha RS. Mechanisms of genotype-phenotype correlation in autosomal dominant anhidrotic ectodermal dysplasia with immune deficiency. J Allergy Clin Immunol, 141(3): 1060-1073, 2018.
- 9) 笹原洋二 遺伝性炎症性腸疾患 (IL-10 異常症を中心に) 自己炎症性疾患—最新の基礎・臨床知見—日本臨牀 月刊誌 2018年10月 (76巻10号) p1851-1856 日本臨牀社
- 10) 笹原洋二 Wiskott-Aldrich 症候群 書籍 小児疾患の診断治療基準 改訂5版 小児内科 50巻 (2018年) 増刊号 p242-243 東京医学社
- 11) 笹原洋二 原発性免疫不全症 書籍 今日の治療指針 2019年度版—私はこう治療している p1456-1458 医学書院
- 12) 笹原洋二 新生児の免疫系疾患の病態生理と診断・治療 書籍 日本新生児成育医学会編 新生児学テキスト 第11章 血液・感染・免疫 p566-574 メディカ出版
2. 学会発表
- 1) 笹原洋二、中野智太、片山紗乙莉、渡辺祐子、入江正寛、新妻秀剛、力石健 DLBCLを合併した当科 Wiskott-Aldrich 症候群およびNK活性低下を伴う新規先天性疾患症例の臨床的解析 第2回日本免疫不全・自己炎症学会学術集会 東京ガーデンテラス紀尾井町 紀尾井ガーデンテラス、東京都 平成31年2月2日
- 2) 笹原洋二、中野智太、片山紗乙莉、渡辺祐子、入江正寛、新妻秀剛、力石健

びまん性大細胞 B 細胞性リンパ腫を合併した当科原発性免疫不全症症例の臨床的および遺伝学的解析
第 60 回日本小児血液・がん学会学術集会
ロームシアター京都・京都市勧業館みやこめっせ、京都市
平成 30 年 11 月 14 日

- 3) 笹原洋二、井澤和司、梅林宏明、中野直子、金兼弘和、森尾友宏、平家俊男、呉繁夫
本邦における Adenosine Deaminase 2 欠損症の臨床的および遺伝学的解析
第 121 回日本小児科学会学術集会
福岡国際会議場、福岡市
平成 30 年 4 月 20 日

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。