

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

## オーメン（Omenn）症候群のガイドライン作成について

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療ガイドラインを改訂し、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、長期予後などをまとめた。また、診療上注意すべき点およびクリニカルクエスチョンの改訂を行うことにより、診療ガイドライン案を改訂した。

### 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クエスチョン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クエスチョンの策定を行うことにより、診療ガイドライン案を改訂した。

（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

以下に改訂した診断基準・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潜性（劣性）遺伝形式あるいは X 連鎖遺伝形式をとる。

#### 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 IV、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存在する[4-9]。遺伝形式は責任遺伝子の種類により常染色体潜性（劣性）遺伝形式あるいは X 連鎖遺伝形式をとる。

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 細胞の分化障害も含み、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。

### 臨床像と重症度分類

#### 1) 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。脱毛を伴うことが多い。細胞浸潤に伴う症状である。

##### 2. リンパ節腫大

著明なリンパ節腫大がみられる。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

通常生後数か月以内に T 細胞機能不全の症状として、日和見感染を含むさまざま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。

#### 2) 身体所見

上記臨床症状に伴い、重症アトピー性皮膚炎や紅皮症を呈する皮膚所見、リンパ節腫脹、肝脾腫を呈することが多い。

#### 3) 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. 末梢血好酸球数は増加し、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。

#### 4) 鑑別診断

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。

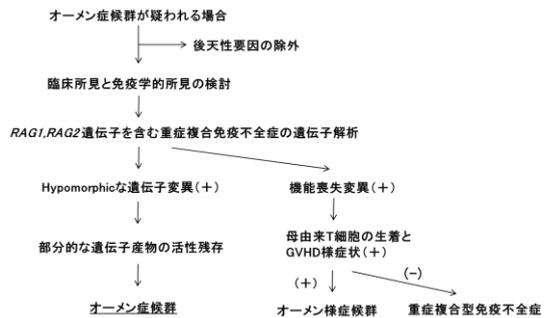


図 1 オーメン症候群（Omenn 症候群）における診断のフローチャート

#### 5) 重症度分類

##### 重症

通常生後数か月以内に日和見感染を含むさまざまな重症感染症を発症するため、継続的な感染症およ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。

#### 診断

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 な遺伝子変異と残存活性を認める場合にオーメン症候群と診断する。

#### 治療

日和見感染を含むさまざま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菌薬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。

#### フォローアップ指針

診断後から同種造血幹細胞移植前までは、さまざまな感染症や皮膚症状を合併しやすいため、十分な感染予防策と対症療法を行うことが

重要である。臨床経過は変異を伴う原因遺伝子の種類や残存活性によって異なってくるため、個々の症例の病態に応じて定期的なフォローアップを行うことが必須である。

同種造血幹細胞移植後は、免疫学的再構築のモニタリングを行い、再構築が完成するまでは十分な感染対策が必要である。移植後合併症の有無を評価し、移植後長期フォローアップを行うことが重要である。

#### 診療上注意すべき点

T細胞機能不全にともなう SCID 様の病態と特徴的な皮膚所見から本症候群が疑われる場合は、積極的に免疫学的検査と遺伝子診断を進めることが必要である。

造血幹細胞移植前は、生ワクチンの接種は禁忌である。

#### 予後、成人期の課題

症例数が少なく長期予後は明らかではない。

同種造血幹細胞移植後は長期的フォローアップを行い、移植後合併症のモニタリングとその対応を行うことが重要である。

#### 社会保障

小児慢性特定疾患

10 免疫疾患 大分類 1 複合免疫不全症 細分類 4

指定難病

原発性免疫不全症候群 告知番号 65

#### 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<sup>-</sup> 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べきか
2. 抗真菌剤は感染予防に使用すべきか
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。

エビデンスの強さ: Grade B

推奨の強さ: 推奨 1

### 要約

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。

### 解説

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[1-3]、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。

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。

### 検索式

PubMed で 2021 年 12 月 15 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 5 件を参考文献とした。

1. "Omenn syndrome" AND "chemoprophylaxis" 18 件
2. "immunodeficiency" AND

"chemoprophylaxis" 1,629 件

3. "RAG" AND "immunodeficiency" 445 件

### 参考文献

- 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ことがあるため、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。

エビデンスの強さ: Grade B

推奨の強さ: 推奨 1

### 要約

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こしやすく、かつ重症化しやすいため、真菌感染予防は重要である。

### 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[1, 2]。

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こしやすい慢性肉芽腫症では、イトラコナゾールの予防内服の効果が確認されている[3]。

## 検索式

PubMedで2021年12月15日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる3件を参考文献とした。

1. "Omenn syndrome" AND "chemoprophylaxis" 18件
2. "immunodeficiency" AND "chemoprophylaxis" 1,629件
3. "RAG" AND "immunodeficiency" 445件

## 参考文献

- 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的抗体産生不全がみられることが多い。易感染性が強い場合には、定期的免疫グロブリン製剤投与が推奨される。

エビデンスの強さ: Grade B

推奨の強さ: 推奨 1

## 要約

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みられる。液性免疫不全は易感染性に大きな影響を与えるため、定期的免疫グロブリン製剤投与による感染予防は重要である。

## 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[1-3]。

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]。

## 検索式

PubMedで2021年12月15日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる5件を参考文献とした。

1. "Omenn syndrome" AND "chemoprophylaxis" 18件
2. "immunodeficiency" AND "immunoglobulin replacement" 1,478件
3. "RAG" AND "immunoglobulin replacement" 53件

## 参考文献

- 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

この疾患では、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や、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、同種造血幹細胞移植が適応となる。

エビデンスの強さ: Grade B

推奨の強さ: 推奨 1

## 要約

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、根治療法として同種造血幹細胞移植が必要となる症例が多い。

## 解説

同種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]。

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同種造血幹細胞移植の適応である。同種造血幹細胞移植の適応に関する具体的で明確な指標はまだ確立していない。

#### 検索式

PubMedで2021年12月15日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる5件を参考文献とした。

1. "Omenn syndrome" AND "transplantation" 3,374件
2. "RAG" AND "transplantation" 775件

#### 参考文献

- 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 casereport. *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同種造血幹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、長期予後などをまとめた。また、診療上注意すべき点およびクリニカルクエスチョンの策定を行うことにより、診療ガイドライン案を改訂した。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Nihira H, Izawa K, Ito M, Umabayashi H, Okano T, Kajikawa S, Nanishi E, Keino D, Murakami K, Isa-Nishitani M, Shiba T, Honda Y, Hijikata A, Yasu T, Kubota T, Hasegawa Y, Kawashima Y, Nakano N, Takada H, Ohga S, Heike T, Takita J, Ohara O, Takei S, Takahashi M, Kanegane H, Iwaki-Egawa S, Sasahara Y, Nishikomori R, Yasumi T. Detailed analysis of Japanese patients with adenosine deaminase 2 deficiency reveals characteristic elevation of type II interferon signature and STAT1 hyperactivation. *J Allergy Clin Immunol*, in press.
- 2) Terui H, Yamasaki K, Hagiwara-Takita A, Shimada-Omori R, Tsuchiyama K, Takeuchi I, Saito-Nanjyo Y, Rikiishi T, Sasahara Y, Aiba S. Pediatric psoriasis induced by a transplantation of HLA-B46-Cw1 haplotype: a retrospective study of psoriasis onsets after 378 hematopoietic stem cell transplantation. *J Dermatol*, in press.
- 3) Ono S, Takeshita K, Kiridoshi Y, Kato M, Kamiya T, Hoshino A, Yanagimachi M, Arai K, Takeuchi I, Toita N, Imamura T, Sasahara Y, Sugita J, Hamamoto K, Takeuchi M, Saito S, Onuma M, Tshujimoto H, Yasui M, Taga T, Arakawa Y, Mitani Y, Yamamoto N, Imai K, Suda W, Hattori M, Ohara O, Morio T, Honda K, Kanegane H. Hematopoietic cell transplantation rescues inflammatory bowel disease and dysbiosis of gut microbiota in XIAP deficiency. *J Allergy Clin Immunol in practice*, in press.
- 4) Miyamoto S, Umeda K, Kurata M, Nishimura A, Yanagimachi M, Ichimura

- M,  
Sato M, Shigemura T, Kato M, Sasahara Y,  
Iguchi A, Koike T, Takahashi Y,  
Kajiwara M, Inoue M, Hashii Y, Yabe H,  
Kato K, Atsuta Y, Imai K, Morio T.  
Hematopoietic cell transplantation for  
severe combined immunodeficiency  
patients: A Japanese retrospective study.  
J Clin Immunol, in press.
- 5) Sato D, Moriya K, Nakano T, Katayama S,  
Niizuma H, Sasahara Y, Kure S.  
Ataxia telangiectasia with refractory  
diffuse large B cell lymphoma caused by  
novel compound heterozygous ATM  
variants.  
Int J Hematol, in press.
- 6) Hagiwara M, Niizuma H, Kazama T,  
Sasahara Y, Kure S.  
Catecholamine-induced paralytic ileus  
with a giant differentiating  
neuroblastoma controlled by  
phentolamine.  
Pediatr Blood Cancer, in press.
- 7) Kitazawa J, Nakadate H, Matsubara K,  
Takahashi Y, Ishiguro A, Inoue E,  
Sasahara Y, Fujisawa K, Maeda N, Oka T,  
Ishii E, Imaizumi M, Platelet Committee  
of  
the Japanese Society of Pediatric  
Hematology/Oncology.  
Favorable prognosis of  
vaccine-associated immune  
thrombocytopenia in children is  
correlated with young age at vaccination:  
Retrospective survey of nation-wide  
disease registration.  
Int J Hematol, in press.
- 8) Sasahara Y, Uchida T, Suzuki T, Abukawa  
D.  
Primary immunodeficiencies associated  
with inflammatory bowel disease in  
Southeast and East Asia.  
Front Immunol, 12: Article 786538, 2022.
- 9) Fukui R, Hidaka T, Terui H, Rikiishi T,  
Sasahara Y, Yamasaki K, Aiba S.  
Chronological changes of skin eruptions  
toward cold abscess formation in  
hyper-immunoglobulin E syndrome.  
J Dermatol, 48(7), e316-317, 2021.
- 10) Irie M, Nakano T, Katayama S, Suzuki T,  
Moriya M, Watanabe Y, Suzuki N,  
Saitoh-Nanjyo Y, Onuma M, Rikiishi T,  
Niizuma H, Sasahara S, Kure S.  
Clofarabine monotherapy in two patients  
with refractory Langerhans cell  
histiocytosis.  
Cancer Rep, e1579, 2021.
- 11) Kuroda K, Moriya K, Nakano T, Saito R,  
Sato D, Katayama S, Irie M, Rikiishi T,  
Niizuma H, Watanuki M, Uematsu M,  
Sasahara Y, Kure S.  
A pediatric case of osteosarcoma and  
tuberous sclerosis complex with a novel  
germline mutation in the TSC2 gene  
accompanied by a somatic mutation in the  
TP53 gene.  
Pediatr Blood Cancer, 68(6), e28960, 2021.
- 12) Totsune E, Nakano T, Moriya K, Sato D,  
Suzuki D, Miura A, Katayama S, Niizuma  
H,  
Kanno J, van Zelm MC, Imai K, Kanegane  
H,  
Sasahara Y, Kure S.  
Infantile-onset fulminant type 1 diabetes  
mellitus caused by novel compound  
heterozygous LRBA variants.  
Front Immunol, 12, 677572, 2021.
- 13) 笹原洋二  
小児疾患診療のための病態生理2  
改訂第6版 小児内科  
複合免疫不全症  
p695-701 53巻(2021年) 増刊号  
東京医学社
2. 学会発表
- 1) 笹原洋二  
特別講演 原発性免疫不全症と脊髄性筋萎  
縮症に対する新生児マススクリーニング  
国内外の現況と宮城県における取組み  
第134回日本小児科学会福島地方会  
福島県立医科大学講堂、福島市  
令和3年6月6日
- 2) 笹原洋二  
教育講演 先天性血小板減少症・異常症  
第83回日本血液学会学術集会  
仙台国際センター、仙台市  
令和3年9月23-25日
- 3) 笹原洋二  
共催セミナー: 原発性免疫不全症の診断と治  
療における最近の話題  
第5回日本免疫不全・自己炎症学会学術集会  
令和4年2月11-12日  
御茶ノ水ソラシティカンファレンスセンタ  
ー、東京

#### 別添 4

##### 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。