

201324064A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業  
(難治性疾患克服研究事業)

自己炎症疾患とその類縁疾患に対する  
新規診療基盤の確立

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 平家 俊男

平成26(2014)年 3月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業  
(難治性疾患克服研究事業)

自己炎症疾患とその類縁疾患に対する  
新規診療基盤の確立

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 平家 俊男

平成26(2014)年 3月

# 目次

I. 班員・研究協力者名簿 .....	1
II. 総括研究報告	
自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立 .....	3
平家 俊男	
(資料1) 患者登録システムWEB画面 .....	23
(資料2) 診療フローチャート .....	57
(資料3) 自己炎症性疾患サイトWEB画面 .....	91
III. 分担研究報告書	
1. 患者由来iPS細胞技術によるCINCA症候群における骨幹端部過形成の病態解明 .....	121
西小森 隆太 京都大学大学院医学研究科 准教授	
2. ヒト多能性幹細胞を用いたCryopyrin関連周期熱症候群の病態解析・ 治療法開発に関する研究 .....	125
中畑 龍俊 京都大学iPS細胞研究所 教授	
3. ヒト多能性幹細胞を用いた自己炎症性疾患の病態解析・治療法開発に関する研究 .....	129
斎藤 潤 京都大学iPS細胞研究所 准教授	
4. 小児CINCA症候群患者における動脈硬化の進行 .....	132
原 寿郎 九州大学大学院医学研究院成育発達医学 教授	
5. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO)/ chronic non-bacterial osteomyelitis (CNBO) の診断プロセスと治療選択に関する研究 ..	136
横田 俊平 横浜市立大学医学研究科小児科学 教授	
6. 自己炎症性疾患治療薬開発へ向けたIL-18・受容体の高次会合体構造解 .....	139
近藤 直実 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 名誉教授	
7. 不明熱患者における自己炎症症候群の遺伝子検索 .....	141
井田 弘明 久留米大学医学部呼吸器・神経・膠原病内科 教授	
8. ブラウ症候群／若年発症サルコイドーシスの関節病変に対する 関節エコーを用いた病態解析 .....	145
神戸 直智 千葉大学大学院医学研究院皮膚科学 准教授	
9. 中條—西村症候群の病態解析 .....	151
金澤 伸雄 和歌山県立医科大学医学部皮膚科学 講師	



10. 家族性地中海熱に関する研究 .....	159
上松 一永 信州大学医学部 准教授	
11. ヘム・オキシゲナーゼ(HO)-1欠損症 6 例の臨床像と炎症病態 .....	163
谷内江 昭宏 金沢大学医薬保健研究域医学系小児科 教授	
12. PAPA (Pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum and acne) 症候群 .....	168
森尾 友宏 東京医科歯科大学大学院発生発達病態学分野 准教授	
13. 自己炎症性疾患のPIDJ登録患者の解析に関する研究 .....	171
野々山 恵章 防衛医科大学校小児科学講座 教授	
14. 自己炎症疾患と自己免疫疾患の連続性に関する研究 －小児SLE患児血中の soluble TLRs と疾患活動性との関連－ .....	175
武井 修治 鹿児島大学医学部保健学科 教授	
15. 「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」研究.....	181
小原 収 (独) 理研統合生命医科学研究センター グループディレクター	
16. 本邦FMF症例の遺伝子変異型、臨床像の特徴 .....	186
右田 清志 国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター 病因解析研究部長	
17. TNF受容体関連周期性症候群 (TRAPS) の病態の解明 .....	190
堀内 孝彦 九州大学病院別府病院臨床免疫学 教授	
18. 原発性免疫不全症患者電子医療記録：Pier登録にみる自己炎症性疾患臨床症状の解析 .....	195
今井 耕輔 東京医科歯科大学大学院小児・周産期地域医療学講座 准教授	
19. X連鎖リンパ増殖症候群2型における炎症性腸疾患の合併に関する研究 .....	197
金兼 弘和 富山大学附属病院小児科 講師	
20. 希少疾病に対する臨床試験の統計的デザインに関する研究 .....	199
手良向 聡 金沢大学附属病院先端医療開発センター 特任教授	
21. 周期性発熱症例における 10 遺伝子の網羅的遺伝子多型解析 .....	201
川口 鎮司 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター膠原病 臨床教授	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	203
V. 研究成果の刊行物・別冊 .....	211

「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」班  
班員・協力者名簿

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	平家 俊男	京都大学大学院発達小児科学	教授
研究分担者	西小森 隆太	京都大学大学院発達小児科学	准教授
	中畑 龍俊	京都大学 iPS 細胞研究所	教授
	斎藤 潤	京都大学 iPS 細胞研究所	准教授
	原 寿郎	九州大学大学院成育発達医学小児科学	教授
	横田 俊平	横浜市立大学発生成育小児医療学	教授
	近藤 直実	岐阜大学大学院小児病態学	非常勤講師
	井田 弘明	久留米大学内科・リウマチ学	准教授
	神戸 直智	千葉大学大学院皮膚科学	准教授
	金澤 伸雄	和歌山県立医科大学皮膚科	講師
	上松 一永	信州大学医学研究科・感染防御学	准教授
	谷内江 昭宏	金沢大学医薬保健研究域医学系・免疫学	教授
	森尾 友宏	東京医歯大小児科	准教授
	野々山 恵章	防衛医大小児科学講座	教授
	武井 修治	鹿児島大学医学部保健学科・小児科学	教授
	小原 收	理研免疫アレルギー科学総合研究センター生物物理	グループディレクター
	右田 清志	長崎医療センター・リウマチ学	病因解析研究部長
	堀内 孝彦	九州大学病院別府病院臨床免疫学	教授
	今井 耕輔	東京医歯大小児科	准教授
金兼 弘和	富山大学附属病院小児科学	講師	
手良向 聡	金沢大学附属病院先端医療開発センター生物統計学	特任教授	
川口 鎮司	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター膠原病	臨床教授	
研究協力者	八角 高裕	京都大学大学院発達小児科学	講師
	松田 文彦	京都大学医学研究科附属ゲノム医学センター	教授
	濱岡 建城	京都府立医科大学大学院医学研究科 小児循環器・腎臓学	教授

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）  
総括研究報告書

自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立

研究代表者：平家 俊男  
(京都大学医学研究科発達小児科学教授)

研究要旨

自己炎症性疾患における unmet needs を解決する具体的方策として、以下の研究を重点的に行った。

(1) 自己炎症疾患およびその類縁疾患の診断体制の整備・開発

より簡便で正確な包括的な遺伝子診断体制を確立するため、現在のサンガー法から、マルチプレックス PCR 法+次世代シーケンサー法を用いた多疾患一括遺伝子解析基盤に移行する。平成24年度に問題点を解消し、平成25年度には稼働体制を確立した。

(2) 患者登録の導入による長期的な患者予後調査システムの構築

原発性免疫不全症研究班が運営する PIDJ (Primary Immunodeficiency Database in Japan) と共同して、今後のグローバルな展開を視野に入れて、EU で稼働している Eurofever 登録事業と整合性のある患者登録システムを構築している。平成24年度には紙ベースで問題点を解消し、平成25年度には WEB へ移行する体制を確立した。

(3) 各疾患治療ガイドライン（診療フローチャート）の作成

平成25年度、家族性地中海熱(FMF)、TRAPS、CAPS、高 IgD 症候群 (MKD)、Blau 症候群、PAPA 症候群、PFAPA、CRMO、中條・西村症候群について暫定診療フローチャートを確定した。

(4) 新規治療薬開発を目指した研究基盤の形成

CAPS、MKD、中條西村症候群、FMF、Blau の iPS 細胞を作製し、創薬の視点を踏まえて、病態解析を行っている。

(5) その他

FMF、PARA 疾患責任遺伝子機能評価系の検討、Blau に対する関節エコーを用いた病態評価法確立、CRMO 画像評価法確立、MKD に対するカナキヌマブの臨床試験、自己炎症性疾患ホームページの立ち上げなど、自己炎症性疾患における unmet needs 解消のため、多方面からの取り組みを展開している。

## A. 研究目的

自己炎症疾患とは、10年程前に提唱され始めた周期性発熱を主症状とする遺伝性疾患であり、主として自然免疫系関連遺伝子変異により発症する。その臨床症状より、リウマチ膠原病疾患の鑑別診断として重要である。同様の炎症病態を有するが、原因遺伝子が不明である広義の自己炎症疾患も存在する。近年、我々を含む難病研究班により本邦における実態調査が行われ、いずれも稀少疾患であることが判明した。同時に、1) 炎症という病態を、疾患の枠を超えて横断的に捉え直すこと、2) 相互の疾患の相違点・類似点を把握し、個々の疾患を明確に理解し直すこと、が必須となった。

これらの疾患においては、標準的な診療基盤が未定の疾患が多く、診療ガイドラインの作成、長期にわたる疾患把握(患者登録制度の整備)、新規診断法・治療法の開発・確立など、unmet needs に対する対応が急務となっている。

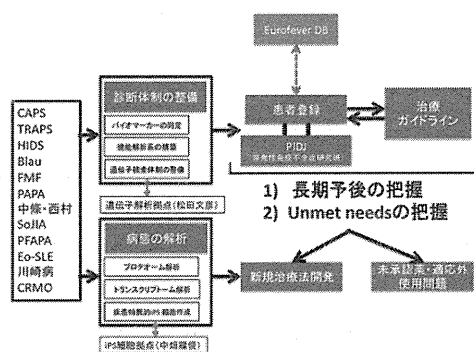
以上の背景をもとに、本研究班では、自己炎症疾患及びその類縁疾患の専門家を組織化し、まず(1)自己炎症疾患およびその類縁疾患の診断体制の整備・開発、(2)患者登録の導入による長期的な患者予後調査システムの構築、(3)各疾患治療ガイドライン(診療フローチャート)の作成、(4)新規治療薬開発を目指した研究基盤の形成等、を軸に据え、自己炎症性疾患に対する診療基盤の確立を行う。さらに、自己炎症性疾患ホームページ作成、未承認薬に対する対応等、順次 unmet needs に対して広く対応する。

対象疾患として、FMF、TRAPS、CAPS、

高IgD症候群(MKD)、Blau症候群、PAPA症候群、PFAPA、CRMO、中條・西村症候群、対照疾患として全身型若年性特発性関節炎、川崎病、小児期発症SLEを取り上げる。

## B. 研究計画・方法

本研究では、1)自己炎症疾患およびその類縁疾患の診断体制の整備・開発、2)患者登録の導入による長期的な患者予後調査システムの構築、3)各疾患治療ガイドライン(診療フローチャート)の作成、4)分子標的薬、遺伝子治療の可能性を含む新規治療開発の基盤形成、の事項の実現化を図る。それぞれの疾患の診断・治療薬・標準治療法の整備状況の現状を踏まえ、平成24年度に引き続き、平成25年度には以下の研究計画・方法を設定した(図1)。



(図1)

### (1) 自己炎症疾患およびその類縁疾患の診断体制の整備・開発

狭義の自己炎症疾患(CAPS、TRAPS、HIDS、Blau、FMF、PAPA、中條・西村)は遺伝性疾患であり、臨床症状のみでは診断が困難で、遺伝子検査による確定診断が必須である。我々は理研と厚労省原発性免疫

不全症研究班が運営する PIDJ (Primary Immunodeficiency Database in Japan) において自己炎症疾患の遺伝子検査をサンガー法で行ってきた。しかし同検査の需要増大に対して、サンガー法では対応困難な状況である。よって診断レベルで使用に耐えうる次世代シーケンサー法による診断体系への移行を目指す。これを受け、平成24年度に実用に耐えうるマルチプレックス PCR 法+次世代シーケンサー法による診断体系の移行の可否を検討した。これを踏まえ、平成25年度、多疾患一括遺伝子解析基盤を確立する。また同定された遺伝子変異の疾患原性については長浜プロジェクトによって得られた日本人 SNV データベースを利用する (研究協力者・松田文彦)。

#### (2) 患者登録の導入による長期的な患者予後調査システムの構築

患者登録を用いた長期的な予後調査システム構築のため、PIDJ に存在する患者登録システム内に自己炎症疾患サブデータベースを構築する。さらに国際的な協力体制の構築を視野に入れ、欧州の Eurofever データベースとの連携を目指す。

平成24年度には、Eurofever で開始されている患者登録システムの翻訳版を紙ベースで作製し、設問項目の妥当性等を検討するため、パイロットスタディーとして患者登録を行う。その結果をもとに、設問項目の問題点等を抽出し、改訂を加えた。平成25年度においては、WEB ベースでの登録システムへ移行すべく、その整備を行う。

#### (3) 各疾患治療ガイドライン (診療フローチャート) の作成

FMF、TRAPS、CAPS、高 IgD 症候群 (MKD)、Blau 症候群、PAPA 症候群、PFAPA、CRMO、中條・西村症候群の診療フローチャートを作成する。対照疾患として全身型若年性特発性関節炎、川崎病、小児期発症 SLE を置く。

分担研究者から個々の疾患に対する診療フローチャート責任者を選出して疾患毎のワーキンググループを組織し、平成24年度班会議までに暫定診療フローチャートを作成する。平成24年度班会議で議論し、それを踏まえて平成25年度内に、ワーキンググループ内、全体間で議論を行い、診療フローチャートを完成させる。

#### (4) 新規治療薬開発を目指した研究基盤の形成

新規治療法の開発基盤として各疾患の iPS 細胞を作成する。疾患関連細胞の分化法開発をおこない、新規治療薬のスクリーニング系の構築を目指す。また同細胞を用いた遺伝子治療体系の構築も試みる。現在、CAPS、HIDS、中條・西村の患者由来 iPS 細胞が作成済みである。FMF、Blau の疾患特異的 iPS 細胞作成を行う。平成25年度には、特に CAPS における関節病態解析を中心に、研究を進展させる。

#### (5) その他

遺伝子変異の機能解析系が構築済みの疾患として CAPS、高 IgD 症候群 (MKD)、Blau が存在するが、FMF、PAPA で機能解析系の樹立を目指す。



さらに、疾患バイオマーカー同定、CRMO 画像評価法の確立、高 IgD 症候群 (MKD) に対するアナキンラに引き続くカナキヌマブの臨床試験、自己炎症性疾患ホームページの充実など、自己炎症性疾患における unmet needs 解消のため、多方面からの取り組みを展開する。

別途、エクソーム解析、トランスクリプトーム解析、プロテオーム解析等を通して、新規治療薬開発に繋がる病態解明を行う。

(倫理面への配慮)

1) 患児及びその家族の遺伝子解析の取扱に際しては、“ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針”及び文部科学省研究振興局長通知に定める細則に沿って、提供者その家族血縁者その他の関係者の人権及び利益の保護について、十分配慮しながら研究する。同研究に対して、「ヒト原発性免疫不全症の臨床的遺伝子診断」の申請で平成13年6月12日に最初の承認を受け、対象疾患として自己炎症疾患等を適宜追加し、最新版として平成24年1月12日に承認を得ている。

2) 本研究は、疾患を有する患者から iPS 細胞を作成して行う研究であるため、患者の同意・協力を必要とする研究である。また、作成する iPS 細胞を用いた疾患解析においては、遺伝子解析が必須であり、個人情報の取り扱いの配慮を必要とする研究である。この2点に対して、京都大学医学部医の倫理委員会に、「ヒト疾患特異的 iPS 細胞の作成とそれを用いた疾患解析に関する研究」および「ヒト疾患特異的 iPS 細胞を用いた遺伝子解析研究」

の2申請を行い、平成20年6月4日付けで、実施に関して承認済みである。今後の研究においては、その内容を忠実に遵守して行う。

3) ヒト iPS 細胞の使用に関しては、ヒト ES 細胞で規定された使用に関する規則をそのまま遵守することを「ヒト疾患特異的 iPS 細胞の作成とそれを用いた疾患解析に関する研究」において定めており、同規則を遵守して研究を行う。

4) 本研究は生体試料の採取をともなう研究であり、また患者登録において患者臨床情報等を扱う。よって個人情報保護を厳密に扱う必要があり、“疫学研究倫理指針”および“臨床研究倫理指針”を遵守し、研究計画を遂行する。「自己炎症疾患患者登録システムの構築」の申請で、平成24年9月4日付けで、承認を得ている。

5) 高 IgD 症候群 (MKD) におけるカナキヌマブ治療に関しては、「アナキンラによる高 IgD 症候群 (MKD) の治療」の臨床応用実施申請を行い、平成24年8月22日付けで、承認を得ているが、さらに倫理委員会の承認のもと、「カナキヌマブによる高 IgD 症候群 (MKD) の治療」にむけた臨床応用を実施する。

## C. 研究成果

### (1) 自己炎症疾患およびその類縁疾患の診断体制の整備・開発

自己炎症症候群のように、臨床情報から原因遺伝子の特定が難しい症例については、複数遺伝子の同時検査が強く求められており、それによる確定診断率の向

上が強く望まれる。しかし、従来のキャピラリーシーケンシングではそれに要する労力と時間が膨大なものとなり、広く行われることはなかった。このような現実の問題を解決し、遺伝子解析能力を拡大するための方策として、我々はこれまで探索研究への応用がメインであった次世代シーケンシングを診断に使用する計画を立案した。我々は、既に次世代シーケンサーを用いた高精度遺伝子変異解析法を報告しており、本研究では自己炎症遺伝子パネルを作り、その卓上型次世代シーケンサー（ロシュ社、GS Junior）を用いて一度にパネル内の10遺伝子程度の配列解析を実現する解析パイプライン化のための Multiplex PCR 反応条件を検討した。平成24年度に認められた種々の問題点を解決し、平成25年度、多疾患一括遺伝子解析基盤を確立した。

この Multiplex PCR 法+次世代シーケンサー法を用い、自己炎症疾患に対する多疾患一括遺伝子解析基盤確立を目指す。この方法を運用することにより、自己炎症疾患の診断の精度、迅速性が担保されることになり、治療選択においても重要な情報を提供する。本システムにおいては、対照健常人からの遺伝子多型との比較等、データ解析基盤技術開発も必須の事項となる。現在、それらを含めた包括的な開発に対して、企業からの問い合わせもある。

## （2）患者登録の導入による長期的な患者予後調査システムの構築

平成24年度において、冊子ベースでの患者登録を、パイロットスタディとし

て行った。Eurofever における設問項目と整合性があるように日本語での設問項目を設定し、研究分担者に記入を依頼した。その結果、65症例の冊子の回収をし、その過程で指摘された問題点を修正した。

平成25年度には、修正案をもとにWEBベースでの患者登録システムへの移行を計画した。β版としての運用のもと、冊子ベースで集積した患者情報（65症例）を、WEBベースでの患者登録システムに移行した。その過程において、あらためて判明した問題点を修正した。

さらに、各分担研究者に1名の患者WEB登録を依頼し、分担研究者レベルからみた運用における問題点を抽出し、新たに以下の問題点が指摘された。

- ・患者IDの中に生年月日、患者イニシャルを含めるのは個人を特定されるリスクがある。

- ・PIDJ データベースと自己炎症性疾患データベースのデータをオンラインで相互リンクさせるのはサイバー攻撃の標的となりやすく個人情報漏洩の危険がある。

- ・同一患者のPIDJ データベースと自己炎症性疾患データベースは何らかの方法でリンク可能にはしてほしい

- ・遺伝子診断の記載において変異塩基がどのアレルにあるのかが記載できない。

- ・新規遺伝子変異の記載するときは変異一覧末尾の「その他」を選択しなければならないという手順が直感的にわかりづらい

- ・β版では、血液・画像検査を施行したか、未施行であったかの設問の選択肢

が、「有り」・「無し」となっているが「施行」・「未施行」のほうがわかりやすい

・異なる設問間の境界が不明瞭のことがあり、わかりにくい

近年サイバー攻撃による個人情報の漏洩が問題視されており、当初予定していたPIDJデータベースと自己炎症性疾患データベースのオンラインによるリンクは情報漏洩リスクが高いとの判断のもと見合わせることにし、また患者IDも個人を特定できないフォーマットに変更することとした。一方で長期的な患者のフォローアップをしていく上では患者の二重登録を防止する体制やPIDJデータベースとの相互リンク体制を構築することは必須であり、二重登録防止体制や相互リンク体制はオフラインによってこれを実現させるとした。その他の問題点も改善した上で、平成26年度からの正式運用開始を予定している。

この患者登録における設問は、欧州共同体で稼働している自己炎症性疾患踏力事業（Eurofever）と、相互にデータ照会が可能なフォーマットをとっている。この登録システムを、長期的に、患者情報登録の更新を伴って継続することにより、病態の推移、治療効果の判定等の包括的疾患把握が可能となるため、自己炎症性疾患の診療において、エビデンスに基づく診療ガイドラインの確立が可能となる。また、Eurofeverとの連携についても、Eurofeverの担当者とも相談を重ねている。連携することにより、グローバルな視点での自己炎症性疾患の理解が深まる。また、自己炎症性疾患は希少疾患であるた

め、新規の医薬品開発において高い障壁がある。

さらに、この連携をもとに、グローバルな治験の実施が検討課題として遡上に上っており、新規治療薬開発の可能性が出てきている。

### （3）各疾患治療ガイドライン（診療フローチャート）の作成

FMF、TRAPS、CAPS、高IgD症候群（MKD）、Blau症候群、PAPA症候群、PFAPA、CRMO、中條・西村症候群について暫定治療ガイドライン（診療フローチャート）を作成した。この診療フローチャートは、①疾患概要、②診断フローチャート、③治療フローチャートの型式に統一するため、各疾患の比較対照が容易であり、その臨床症状の類似性により診断・鑑別に難渋する場合が多い中、使用しやすい診療ガイドラインを目指している。今後、エビデンスに基づく治療選択の明示等、ブラッシュアップを行い、典型・非典型症例集を追加して、より使用しやすい診療ガイドラインを目指す。

平成25年2月1日の班会議で指摘された問題点、修正点を診療フローチャートに改訂版として反映させたが、さらに、平成25年9月14日の第2回班会議において、以下の意見が出され、それを踏まえて、更なる改訂を行った。

#### FMF

1) 記載を、「12時間から3日間→12時間から72時間」「コルヒチン投与（診断）→コルヒチン（診断的投与）」と変更した。関節痛は漿膜炎の一つではないので、分

けて記載した。またフローチャートの着地点を、並列の内容で整理した。

2) 38 度未満の発熱症例で、炎症反応高値もあるが、38 度で区切ってよいか。→ 典型例に当てはまらない症例として引っかかるので、それでよいと考えられる。

3) 「発作間歇期にはこれらが消失する」というコメントは必須項目内に必要か。→ 入れておいてよいと考えられる。

4) 補助項目の 1 で精巣漿膜炎等は参考程度と考えられるため、腹膜炎・胸膜炎・関節炎の 3 つに絞るのがよいのでは。また補助項目 1 (症状) の a-f と 2 (コルヒチン反応性) は結局横並びで判断することになるため、このように 1・2 と中項目を立てず、同条件で並べるのがよいのでは。→ 心膜炎や精巣炎は頻度が少ないものの、そういう症例もあるので残した。補助項目の記載法は、質的に異なるので、中項目を残した。

5) Polygenic な自己炎症 (IBD・JIA など) の除外を入れるべきか。→ 「自己免疫疾患を除外する」と記載があるので、入れなくてよいと考えられる。

6) チャートに入る前の、他の自己炎症性疾患を除外するという記載は、他の自己炎症性疾患合併例を除外することにならないか。→ チャート最後の出口に記載し整合性を保つ。

7) 典型例に当てはまらない症例で、exon10 に変異がなくかつコルヒチン反応ありを、FMF とするか、FMF variant とするか。→ 最終的に、「FMF 非典型例」とした。

8) 典型例に対する遺伝子検査の位置づけをどうするか。→ 臨床的典型例と考

えられる場合も、MEFV 遺伝子解析が確定診断のためには望ましいと考えられた。

ただし流布している診断基準には記載がなく、今回チャートに入れるかは議論となった。最終的には、1 ページ目に「典型例/非典型例ともに遺伝子解析が有用」と記載し、またチャートの最初を「FMF 疑い例」としてそこから「FMF 典型例」と「典型例に当てはまらない症例」と分かれ、「FMF 典型例」からも点線で遺伝子検査につなぐというチャートとした。

9) コルヒチン最大量を、一般的に国際基準と言われている、小児 0.04mg/kg/day まで、成人 2mg/day までと変更した。

10) コルヒチン耐性例へのステロイドは (発作時の投与を含め) 無効、は本当か。→ 以前の研究班の全国調査では、自己免疫疾患の合併例 (症状としては非典型例) で効果が見られた症例もあったが、基本的には効かないという結果だった。最近のイスラエルからの報告など、海外の報告を参考にしても、ステロイドは否定的である。

11) PFAPA でもコルヒチンが効くことがあるが、このチャートで FMF 非典型例に入ってしまうことがあり得るのでは。→ チャートを作成する上で、それらを厳密に区別するものは、現時点では難しい。コルヒチンに反応性のある疾患について、今後考えていく必要があると思われる。

12) チャート内の、Exon10 以外の変異あり、の記載はなくてもよいのでは。→ exon10 のみの解析になるのはあまりよくないと思われ、現時点ではしっかり調べた方がよいと考えられる。

13) 典型例で exon10 変異なし・コルヒ

チン無効、をどう扱うか。→FMF ではないのではという意見が出たが、これから調査が必要かと思われる。

1 4) 典型例に当てはまらない症例・exon10 変異あり・コルヒチン無効、が FMF になってしまう。→ある程度自由度を持たせて臨床的に考えていく必要があると考えられる。

## TRAPS

1) Hull の基準を入れるなら、そのうち何項目を満たすのか、ということをはっきりさせてはどうか。→Hull の基準にある症状から、広く TRAPS を疑って、その後遺伝子検査へ進むという流れのチャートであり、Hull の基準のうち何項目ということは設定しない。Hull の基準は、「基準」でなく「TRAPS を疑う臨床所見・特徴」という扱い。あえていくつかと言うと、1 つでも、となる。その反復する臨床症状の存在を必須条件とし、かつ補助項目の 2 項目以上を有する症例を TRAPS 疑い例とする案を作成した。

2) 補助項目で、3 項目を抽出したエビデンスは何か。→以前の TRAPS 研究班の全国調査の、感度・特異度を勘案してのものである。差が見られたのは、家族歴・発症年齢・発作期間だった。遺伝子検査を進める条件として、この 3 つ中 2 つということにすると、感度 90%、特異度 69% だった。

3) 補助項目 3 つ中 2 つとすると、落ちる症例が 10%あるがどうか。→以前の全国調査では、20 歳以上の発症の症例は、ほとんど遺伝子異常がなかった。

4) 発熱 5 日以内の症例もあるがどうか。

→補助項目で引っかかるのでよいと思われる。

5) 必須条件で、発熱を 1 つ上のくくりに上げるという案はどうか。→議論の結果、最終的には Hull の基準に沿った、現在の形のままとした。

6) 案として、①システイン変異と T50M は診断確定、②それ以外の変異 (T61I 含む) は他疾患を十分に除外した上で TRAPS と診断、③遺伝子異常なしは TRAPS とは診断できない、とするのはどうか。→変異がこれらにあてはまらない物が出てくる可能性もあるので、①疾患関連変異あり②疾患関連が不明な変異③変異なしまたは疾患関連がない変異という表現とし、さらに注釈として、「疾患関連変異とは、既報告で疾患関連性が確定された変異をさす」「疾患関連性の判断に関しては、専門家に相談する」と記載した。

7) 疾患関連変異なしの場合、(原案の)「他の疾患の検討」という記載だと TRAPS が否定されたようになる。→「TRAPS とは診断できない」とした。

8) 遺伝子変異なしの症例の扱い・治療をどうするか。また TRAPS 様疾患 (変異はないが同様の症状) をどう扱うか。→現時点では変異なしは TRAPS とは診断できないと思われる。

9) TRAPS 原因遺伝子に異常がなくても、関連する分子の異常で同様の臨床像を示す可能性はあると思われ、TRAPS を遺伝子異常のある症例だけに限定せず、広めに定義して扱うのはどうか。→TRAPS とは言いにくい。

1 0) 治療について、軽症・中等症・重症と表として分けずに、それぞれの治療



を病態に応じて順に考慮するという形がよいのでは。→そのように変更した。

1 1) TRAPS は腹部症状・腹部違和感が特徴的なのでは。→日本では欧米より少ない。以前の全国調査では差がなかった。また筋膜炎・結膜炎も、全国調査では差がなかった。

1 2) 炎症は必須なのではないか。→以前の全国調査で、CRP 陰性の症例や高齢発症の症例で、T61I や V125M があった。

1 3) sJIA や AOSD と、TRAPS については。→TRAPS の初期の診断では sJIA が多かった。チャートの注釈として、「sJIA や AOSD と診断されているが、慢性の関節炎がなく再燃を繰り返す症例も TRAPS 疑いを含める」と記載した。

1 4) 典型的な sJIA で、偶然 T61I が見つかった症例があった。現チャートだと、この症例が TRAPS に含まれてしまう。→疾患関連変異については専門医に相談、との文言を入れ、総論でも触れた。ただし、この症例は臨床上は sJIA でよいと思うが、T61I が何らかの影響を与えている可能性はあるかもしれない、という意見も出た。

## CAPS

1) CAPS は連続性のある疾患であり、原案では MWS と NOMID を最初から分けていたが、そこをクリアに分けない案を考えてみては。→典型例の臨床的特徴を表にして記載し、3 疾患については重症度のスペクトラムとして矢印で示して、そこから「疑われるものは遺伝子検査」という流れのチャートにした。また、変異がなくても完全に否定するのは難しい場合

があり、専門医に相談と記載した。

2) (原案において) フローチャートの項目の、どれくらいを満たせば診断とするか。→原案は臨床像と遺伝子検査を総合して判断する案であったが、何項目か具体的に示すのは難しかった。その後チャートが根本的に改変され、症状を項目で数えなくなったため、その問題は解決された。

3) MWS での腹痛についての記載は、なくてよいのでは。→削除した。

4) NLRP12 や PLAID (PLCG2) にも触れることとし、チャート外に注で記載した。

5) FCAS に対するカナキヌマブは適応となるか。→FCAS も対象に入れてもよいという意見が出た。「MWS・NOMID が対象だが、FCAS を除外するものではない」という意味を込めて、「”基本的には” MWS・NOMID が対象」という記載とした。

6) 聴力悪化の際にカナキヌマブを増量するか。→現時点では、「聴力悪化のみで再燃の基準を満たさない場合、増量の適応にはならない」と回答せざるを得ない。この点に関して、現時点ではフローチャート内で触れるのは難しく、個別の相談になると考えられた。

7) 寛解の基準の CRP について、治験のプロトコルにあった 1mg/dl 未満という値でよいか。→このままの基準で進めて、不都合の有無を確認する形でよいと考えられた。

8) FCAS 等で治療前から CRP1 未満のことがあり、CRP で寛解の基準を定めるのは難しいので、臨床症状をみるという文言を入れてはどうか。→もともと、臨床症状の改善と、CRP 又は SAA が規定値未満を

ともに満たす、という条件であるため、問題ないと考えた。

9) 原案では、治療はカナキヌマブしかないように見える。また、3つの各疾患内でも軽症～重症があり、軽症には NSAID で行ける症例もあるのでは。→FCAS 軽症例では有症状時に NSAIDs とステロイドの短期投与でも治療可能、と記載した。

10) 1ページ目の図・写真が、原案では製薬会社のパンフレット等載っていたものであった。→再作成し、修正した。

### 高 IgD 症候群 (MKD)

1) チャートの最初の項目について再考が必要。→(原案であった) IgA・IgD・尿中メバロン酸をチャートの最初の項目から外し、「炎症所見を伴う反復性発熱」を必須条件として、かつ「6歳未満発症」または「有痛性リンパ節腫脹・嘔吐・下痢の1つ以上」という案にした。感染症・悪性腫瘍・他の自己炎症性疾患を除外するという内容も入れた。

2) 尿中メバロン酸の測定可能施設を記載してほしい。→記載した。

3) 1ページ目を軽症・重症・最重症の分類の表にせず、疾患の概要としてまとめた。

また治療についても、表で軽症と重症を分けるのではなく、スタチンから順に試すという流れとした。薬剤の量についても、可能な範囲で触れるようにした。

4) 発作時間断続的ステロイドの記載を、「発作期間中の朝1回の内服により」→「発作期間中のステロイド内服により」に変更した。

5) PFAPA と臨床像が似ており、検査の入

り口が広すぎて、かなり PFAPA が混ざってくる可能性があるがどうか。→検査に進むまでに絞り込むか、広く検査して見逃しを防止するか、という問題。現時点では後者を無視することはできないと考え、議論の結果、PFAPA のチャートで MKD・TRAPS・FMF 等を除外することが望ましいと書き、MKD については暫定案の通りとした。

6) PFAPA は寛解期に CRP 陰性になり、MKD は寛解期に CRP 陰性にならないという点で鑑別可能では。→日本では MKD は重症が多いが、文献的には MKD も CRP 陰性になりうるため、見逃しの可能性が出てくる。また MKD と PFAPA の区別にステロイド単回投与の反応見るという案もあったが、1回でおさまっても必ずしも PFAPA と言えない。

7) MKD 疑いの症例には PFAPA が多く含まれる可能性があり、その全例で遺伝子解析となるよりも、尿中メバロン酸を遺伝子検査より上位にするのはどうか。→軽症例で尿中メバロン酸上がらない例もあり、尿中メバロン酸だけでは見逃しが起き得る。ただし遺伝子解析単独でも large deletion を見逃す可能性もあり、並列で記載する形とした。

8) チャートが、MVK 遺伝子検査+尿中メバロン酸なのに、出口が遺伝子検査の結果だけになっている。→必ずしもどちらの検査が先という訳ではないこと・尿中メバロン酸だけを先にした場合の見逃し・フローチャートの簡素化、等の点から、現在の形とした。

9) 今後、HIDS (with recurrent fever) がよいのか、MKD がよいのか。→MKD が

よいと考えている。

### Blau 症候群

1) 最初に3主徴の説明をして、続いて3主徴がそろそろまで待つ必要はない・疑ったら積極的に検査をする方向にもっていく、という流れでフローチャートを作成した。また確定例・組織学的診断例の定義についても、チャートに入れ込んだ。

2) 遺伝子未検+サルコイドーシスありでBlauと診断となると、普通のサルコイドーシスもBlauになってしまう。そのため、組織学的診断例は、3主徴が揃うか経過を見ることが必要。また積極的に遺伝子診断していく、とも入れたい。→チャートの下に注として記載した。

3) 変異陰性例でも組織学的に診断されるが、他疾患の紛れ込みは。→遺伝子変異例のみ確定という意見も多いが、歴史的には変異陰性例を除外するのは時期尚早と思われる。

4) 遺伝子変異・組織での肉芽腫がともに陰性(または未検)で3主徴がある時、「臨床的診断」ではなく「Blau 疑い」の方がよいのでは。→そのように修正し、注で遺伝子検査を考慮、と記載した。

5) 治療に関しては、現時点で確立したものがない、という文言を入れた方がよい。ただし、特異的な治療はないとしても、推奨治療～現在試されていることを書いた方がよい。→そのように修正した。

6) 治療の指標が難しい。→関節エコーを使ったものの作成を今後検討する。

7) 肉芽腫は巨細胞性か。→類上皮細胞でよい。チャートでの肉芽腫も同様。

8) 屈指症について。小学生くらいで見られる症例もある。伸ばせば伸びるので、JIAで見られるものとは違う。小児で指が曲がるのはJIAとBlauくらいと思うので、記載を考えてもよいのでは。→現状では、「進行に伴い・・・屈曲拘縮を特徴とする関節変形」という書き方とした。今後の検討事項か。

9) ステロイドは眼病変だけでなく、弛張熱を伴う患者にも必要と思うので、それを加える方がよいと思われる。→そのように修正した。

10) EOS、Blau、全身性炎症性肉芽腫性疾患と名称の問題がある。→世界的にはBlau症候群になっており、Blauをメインに使いEOSを残す。全身性炎症性肉芽腫性疾患はやめる。

### PAPA 症候群

1) 原案で、「PAPA」と「診断確定」という記載が並列なのが奇異であった。→疾患関連変異ありを「PAPA」、疾患関連不明変異ありを家族解析の結果から「PAPA (probable)」と「PAPA (possible)」としてチャートを再作成した。

2) 「新規変異あり」「家族解析で孤発」をPAPAと言ってよいか。→機能解析がないので、確認は難しい。最終的に、「PAPA (probable)」とすることとした。

3) 臨床的疑いは、項目1・2・3のうち、いくつを満たす時か。→全てを認めないこともあるので、いくつとは決められない。参考に疑う、と言うことしかできない。

4) 全身治療の記載しかないので、傷に対する局所治療(患部を洗う・感染の治

療)等を記載した方がよいのでは。→  
難治性ざ瘡や壊疽性膿皮症に対する治療  
(皮膚科)を追加記載した。

#### PFAPA

1) (原案は)チャートが上下2つの枠に  
分けられていたが、自己炎症性疾患疑い  
というところを消してつなげ、全体で1  
つの枠とした。

2) 5歳までに発症することが「多い」に  
した方がいいのでは。→そのように変  
更、1ページ目に「多くは・・・」、2ペ  
ージ目に「・・・ことが多い」と記載した。

3) IgDが上昇する例も多いのでは。→  
血清IgDが高値を示すこともある、と記  
載した。

4) シメチジンの量につき議論を行い、  
10-20mg/kgと記載した。

5) シメチジンは、毎日飲む必要がある  
か、いつやめるか。→今後の検討事項  
である。

6) ステロイドの量は、0.5mg/kgからで  
もよいのでは。→そのように修正した。

7) コルヒチンの量はFMFに準じてと記  
載した。アナキンラの量は記載しないこ  
ととした。

8) ロイコトリエン受容体拮抗薬が効く  
例もあり、オプションとして入れてはど  
うか。また、エビデンスはどうか。→  
論文報告はまだないが、アメリカで学会  
報告が2例ある。オプションより下の扱  
いで、その他として記載した。

9) FMFの非典型例やMKDと似る症例があ  
る、どのように診断するか。またPFAPA  
と思う患者にどれくらい遺伝子検査する  
か。→遺伝子検査によりFMF・MKD・TRAPS

を除外することが望ましい、と記載した。

10) 確かに症例数は圧倒的にPFAPAだ  
が、本当にMKDを見逃していないか。日  
本での重症例は乳児期発症だが。→こ  
れは今後の検討課題か。

#### CRMO

1) まずチャートの入口でスクリーニン  
グとして画像検査(Xp・MRI)・血液一般  
検査とし、そこで骨病変ありをCNBO/CRMO  
疑いとして、絞り込み検査(PET・骨シン  
チ・MRI等の画像検査、骨生検、感染症検  
査)に進み、他疾患の除外と非特異的炎  
症を証明するという流れにした。絞り込  
みの画像検査では、MRIで骨髄炎の所見の  
確認や、PET等で病変部位を確認する。ま  
た骨髄炎としての細菌感染症の否定を行  
う。

2) 骨生検は必須か。→画像検査で診  
断はほぼ確定することも多いが、希少疾  
患であり、確定診断のための骨生検はや  
はり必要と考えられる。骨生検で見ると  
は組織診断(急性炎症と線維化が始まった  
所見)と細菌培養等。

3) 最初に行う検査としてはXp・血液検  
査が自然で、Xpで所見がある際に次に  
FDG-PETもしくはPET-CT(ない施設は骨  
シンチ)を行い、それらで取り込みのあ  
った部位をMRIで評価するのが流れでは。  
→Xpでの変化はないがCRMOを疑いMRI  
(やPET)へ進む症例もあると考えられる  
ため、スクリーニング検査に「MRIを含む」  
という文言を入れる形となった。

4) 例えば、多発性で生検/培養で腫瘍や  
感染が陰性だったら、CRMOの可能性が高  
いか。単発性なら、生検/培養で腫瘍や感

染が陰性であっても、やはり感染の可能性を考慮して抗生剤の反応を見るか、という分け方は。→明確には分かれられないので、そのようなチャートは難しい。

5) 血液培養は CRMO 精査としては少し違うのでは、と考えられる。→血液培養についても、抗酸菌に対する易感染性を示す免疫不全症等もあるため、慢性の経過であっても行うべきと考えた。

6) 骨髄炎としての細菌感染症の精査として、感染症に関しての universal PCR (もしくは multiplex PCR) や、TNF $\alpha$ ・IL-6・IL-1 $\beta$ 等の炎症性サイトカインの測定まで行う必要があるのでは。→サイトカインや PCR については、現時点でのフローチャートに入れ込むのはまだ難しいと考え、補足として記載した。

7) 代謝性骨疾患の除外は、(原案よりも) 優先順位が低くてよい。→チャート下の鑑別疾患の欄に記載とした。

8) スクリーニングで骨髄検査入れてもよいと思う。→鑑別診断として挙げている。

9) 治療で、最初から NSAID とビスホスホネートを使用する施設もあるが。→今回のチャートとしては、ビスホスホネートは追加治療とした。

10) 治療についての記載で、ビスホスホネートでの顎骨壊死というのは、書いておいても悪くはないと思われる。

11) NBO は、CNBO という言葉が最近使われる。→そのように修正した。

#### 中條・西村症候群

1) (原案において) 最初から 8 項目中の 5 項目で検査というチャートの方がよい

のでは。→5 項目以上を参考にして NNS を疑う際は遺伝子検査をする、というチャートにした。今の段階では必ず 5 項目、と言い切れず、症状を数えて症例を蓄積したい。

2) どのような時にプロテアソーム酵素活性を測るか。→プロテアソーム活性は、具体的にはまだ測定できる状態にはなっていない。将来的には測れるかもしれないが、現時点ではまだチャートには載せられない。

3) NNS 以外の CANDLE などは、このチャートで入ってくるかどうか。→このチャートは、NNS だけでなく、CANDLE・JMP を含む、免疫プロテアソーム機能低下症を診るもの、と考えてもらってよい。

4) 1 ページ目を、重症度ではなく疾患概説にしてもよいのでは。→今回はとりあえず軽症・中等症・重症、と分類した書き方にしたい。

5) 治療について、重症度で完全に分けた表での記載をやめて、重症度に応じて順に治療を試していくような記載の方がよいのでは。→そのように修正した。治療は有効なものがない。炎症にはステロイドやアクテムラを使ったりするが、萎縮には効果がない。成人症例では、もう炎症があまりない人や、無治療の人もいる。

6) サリドマイドが効く症例があると聞くが、治療に入らないか。→海外でサリドマイドも使われているが、効いている報告はない。

7) ALDD という言葉は一般的か。→まだ流動的かもしれない。



## 総論

1) 遺伝子検査は避けたいという患者がいることは当然想定されるため、遺伝子検査については、“考慮する”という立場・“慎重な適応の判断”について記載が必要と思われたため、総論内に記載した。

また、遺伝子検査は大変有用だが、施行に際しては遺伝子カウンセリングなどの環境整備が必要、という文言も入れた。

2) 遺伝子解析の際の遺伝カウンセリング等について、実際のところはどうか。遺伝カウンセラーがいない施設もある可能性がある。→施設によっては最初の説明は主治医がすることが多い施設もあるようで、そういう患者全部が遺伝カウンセリングに回ってはいない可能性もあるが、そういった体制の整備は必要と考えられる。

3) 実際のところ、どの施設に聞くか・具体的に誰が専門家か、等を載せるのがよいかどうか。ただし一旦載せると、それが残ってしまう。

## 全体を通して

1) 全疾患を通して、「病的変異」でなく「疾患関連変異」という記載とし、できるだけ「変異の病的意義の解釈には専門家に相談・・・」の文言を入れるようにし、総論でも触れた。

2) ワクチンに関する記載は、個々の疾患で記載するよりも、自己炎症性疾患全体の話として総論で記載する、もしくは今後ガイドライン等でまとめる、などの方がよいと考えられた。

3) ステロイドの記載について。小児リウマチ学会では、「ステロイド」と統一し、

「副腎皮質」等とは書かないこととなっている。

4) 略語については、頭書き等で入れるという案もある。また全体的に、用語の統一について再確認を。

## (4) 新規治療薬開発を目指した研究基盤の形成

CAPS、高 IgD 症候群 (MKD)、中條西村症候群の iPS 細胞を作製し、創薬の視点を踏まえて、病態解析を行っている。

平成24年度には、CAPS 由来 iPS 細胞から、CAPS 病態発現細胞である単球・マクロファージ分化システムを開発したが、平成25年度には、CAPS 患者に認める関節病変としての軟骨細胞の疾患病態解析システムを確立した。同システムは、CAPS 患者さんからは入手が困難な関節病態を再現している。CAPS 治療薬としてカナキヌマブが承認済みであるが、全身の炎症病態改善効果に比し、関節病態改善効果が乏しい。現在、同システムを用いて、新規治療薬（低分子化合物、経口投与を目指す）のスクリーニングを開始する。

また、MKD、中條西村症候群の iPS 細胞を作製済みであり、iPS 細胞としての品質確認を行い、研究に供する。さらに、FMF、Blau 症候群/若年性サルコイドーシス症例についても、iPS 細胞作製の準備を進めている。

## (5) その他

### CRMO 画像評価法検証

CRMO については、血液検査では炎症マーカーの動きは軽微で、診断に苦慮している。平成24年度の報告にて画像診断の

有用性を報告した。平成25年度にはそれらを整理した上、骨髄における自己炎症疾患を包括する形で、CRMO/CNBO(chronic non-bacterial osteomyelitis)としての画像診断法を提唱する。CRMOとCNBOとは、多巣性か、単巣性かの違いで分けられている。臨床的には罹患部位の疼痛と患部を覆う皮膚に炎症を認め、血液検査上は炎症所見を認めるが、変化のない例も多い。患部の単純X線で骨病変を検索後、FDG-PETにより多巣性か単巣性かを確定する。次いでMRIにより骨髄炎所見を確定する。

#### 疾患バイオマーカー同定

FMFの原因遺伝子としての変異MEFV遺伝子の機能評価系開発、PAPAの原因遺伝子としての変異PSTPIP1遺伝子の機能評価系開発を実施した。

FMF:

M694I, M694V, E148QなどのMEFV変異体をSW982 synovial sarcoma細胞株などに移入したところ、wild typeがIL-8産生を大きく抑制するのに対し、変異体ではその抑制が軽度であった。発作間歇期患者単球におけるIL-8産生を細胞内ならびに分泌型で検討したところ、特に接着刺激において、正常コントロールに比較してIL-8産生が亢進していることが判明した。IL-8産生は、インフラマソームとは非依存的にパイリンによって抑制され、パイリン変異体はその産生に影響を与え、家族性地中海熱における好中球浸潤の病態を形成しているものと考えられる。今後、変異MEFV遺伝子の機能評価系の妥当

性を検討する。

PAPA:

PAPA患者における免疫担当細胞の機能を解析し、好中球におけるアポトーシス亢進を明らかにした。また国内外におけるPSTPIP1遺伝子変異情報から野生型及び変異PSTPIP1タンパクをタンパク導入領域をつけた組換えタンパクの形で大腸菌に発現し、産生させる条件を明らかにした。今後、産生させた野生型及び変異PSTPIP1タンパクを用いた機能評価系開発、野生型PSTPIP1タンパクを用いた治療法の開発を行う。

#### 高IgD症候群(MKD)に対するアナキンラの臨床試験

平成24年度、当科で診療している高IgD症候群(MKD)に対して、「ヒトを対象とした医学の研究および臨床応用実施申請書」の対する承認のもと、アナキンラ投与を行っている。患児は、同疾患の診断後においても、ステロイド剤、免疫抑制剤、抗TNF製剤、抗IL-6製剤等の治療を受けてきた。しかし、病態コントロールが十分には行えず、今後の発育、発達においても大きな支障が生じるようになってきており、今回臨床応用の視点からアナキンラの使用に踏み切った。アナキンラの投与後、改善を認めるも、感染を機会に、依然としてフレアを認めている。そのため、平成25年度には、半減期が長いカナキヌマブを用いた臨床応用研究を、倫理委員会の承認のもと、実施した。現在のところ、アナキンラに比し、安定した効果を見ている。