

## 自己炎症性疾患ホームページ作成

自己炎症性疾患に対する公知、啓蒙活動を目的として、自己炎症性疾患ホームページを立ち上げた。

(<http://aid.kazusa.or.jp/2013/>)

このWEBサイトには、医療者用相談窓口、患者用相談窓口等を充実させ、医療関係者のみならず、患者さんからの相談にも対応できるシステムを構築した。多方面からの unmet needs を集積し、自己炎症性疾患診療基盤充実に反映させるためである。その中で、臨床的診断が主体である自己炎症性疾患と診断された患者さんにおいて、確定診断として行った遺伝子検査結果が疾患関連変異と判断できない場合、その理解において大きな混乱を来していることが明らかとなった。こんど、自己炎症性疾患診療施設において、この点を踏まえた説明、カウンセリングをお願いしている。

また、(3) で作成した診療フローチャートを掲載すべく、準備を進めている。

## D. 考察

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。また遺伝子異常が同定されていないが、同様の炎症病態が推測されている疾患群に広義の自己炎症疾患が存在する。これらの広義の自己炎症疾患やリウマチ膠原病疾患は、その臨床症状の類似性により、自己炎症疾患の診断を行う上で、その鑑別に難渋する。

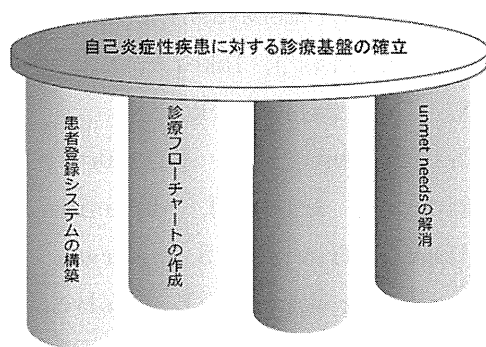
一方、自己炎症性疾患は自然免疫系関

連遺伝子変異により発症すると概念的に理解されているものの、未だ病態解明が不十分であり、治療においても標準的な治療が定まっていない疾患群が多数存在する。そのため、自己炎症性疾患患者に対して十分な医療が提供できていない状況であるため、自己炎症性疾患に対する診療基盤の確立が急務となっている。

研究班の立ち上げに際し、当初の対象疾患として、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 を取り上げた。前述したように、自己炎症性疾患には、狭義の疾患群とともに、広義の自己炎症性疾患が連続して存在する。今後、炎症に対する理解が深まるとともに自己炎症性疾患の範疇に組み入れられる疾患が拡大することが予測される。自己炎症性疾患を包括的にとらえた上で、短期的に達成する到達点とともに、5年後、10年後という中期的、長期的展望した「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」が求められている。

当研究班としては、平成24年度、25年度の研究計画を、図1に示すフローチャートで提示した。2つの1) 診断体制の整備、2) 病態解析の大きな軸のもと、1) の軸を患者登録整備、治療ガイドライン整備につなげ、長期予後の把握、unmet needs の把握を行うとともに、2) の軸と連動して未承認薬・適応外使用問題、新規治療薬開発などに対応し、診療基盤の確立を行うという計画である。1) の軸には、遺伝子検査体制の整備、バイ

オマーカーの同定、機能解析系の構築、2)の軸には、疾患特異的 iPS 細胞、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の個別事業をもってあてる。これらの事業を10年後以降も見据えた長期的視点に立って整理すると、(図2)に示すように、1)患者登録システムの構築、2)診療フローチャートの作成、3)疾患研究の推進、4) unmet needsの解消の4本の柱を持って行う事業となる。自己炎症性疾患に対する診療基盤を確立するためには、この4本の柱を連携させながら強固にしつつ、積み上げていく必要がある。狭義の自己炎症性疾患、広義の自己炎症性疾患の両者間において、この4本の柱の充実度が異なる。さらに、狭義の各自己炎症性疾患間においても、その充実度が異なる。



(図2)

このような状況の中、当研究班においては、平成24年度、25年度に、まず狭義の各自己炎症性疾患について、この4本の柱を均等に充実させた診療基盤の確立を目指している。平成24年度においての成果としての、1)紙ベースでの患者登録システムの検証、2)FMF、TRAPS、CAPS、高IgD症候群(MKD)、Blau症候群、

PAPA症候群、PFAPA、CRMO、中條・西村症候群に対する暫定診療フローチャートの作成、3) Multiplex PCR法+次世代シーケンサー法を用いた自己炎症疾患に対する多疾患一括遺伝子解析基盤確立に向けた整備、iPS細胞作製、バイオマーカー同定、4)自己炎症性疾患ホームページの立ち上げ、高IgD症候群(MKD)に対するアナキンラの臨床試験の実施など、を踏まえ、平成25年度には、更なる充実を積み重ねた。平成25年度の成果としては、1)WEBベースでの患者登録システムの検証、2)FMF、TRAPS、CAPS、高IgD症候群(MKD)、Blau症候群、PAPA症候群、PFAPA、CRMO、中條・西村症候群に対する暫定診療フローチャートの確定、3) Multiplex PCR法+次世代シーケンサー法を用いた自己炎症疾患に対する多疾患一括遺伝子解析基盤確立に向けた整備、iPS細胞作製、バイオマーカー同定、4)立ち上げた自己炎症性疾患ホームページを介した相談・啓蒙活動の充実、高IgD症候群(MKD)に対するカナキヌマブの臨床試験の実施など、を行い、「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」に向けた取り組みが着実に進行している。

## E：結論

以上のように、平成25年度においては、「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」に向けて、平成24年度に実施した1)患者登録システムの構築、2)診療フローチャートの作成、3)疾患研究の推進、4) unmet needsの解消の4本の事業の柱に対し、1)紙

ベースでの患者登録システムの検証、2) FMF、TRAPS、CAPS、高 IgD 症候群 (MKD)、Blau 症候群、PAPA 症候群、PFAPA、CRMO、中條・西村症候群に対する暫定診療フローチャートの作成、3) Multiplex PCR 法+次世代シーケンサー法を用いた自己炎症疾患に対する多疾患一括遺伝子解析基盤確立に向けた整備、iPS 細胞作製、バイオマーカー同定、4) 自己炎症性疾患ホームページの立ち上げ、高 IgD 症候群 (MKD) に対するアナキンラの臨床試験の実施などを継続、充実し、1) WEB ベースでの患者登録システムの検証、2) FMF、TRAPS、CAPS、高 IgD 症候群 (MKD)、Blau 症候群、PAPA 症候群、PFAPA、CRMO、中條・西村症候群に対する暫定診療フローチャートの確定、3) Multiplex PCR 法+次世代シーケンサー法を用いた自己炎症疾患に対する多疾患一括遺伝子解析基盤確立に向けた整備、iPS 細胞作製、バイオマーカー同定、4) 立ち上げた自己炎症性疾患ホームページを介した相談・啓蒙活動の充実、高 IgD 症候群 (MKD) に対するカナキヌマブの臨床試験の実施などを実施した。引き続き、「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」に向けて、研究を進めて行く。

## F. 健康危険情報

特記すべき事項はない。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. A nationwide survey of Aicardi-Goutieres syndrome patients identifies a strong

association between dominant TREX1 mutations and chilblain lesions: Japanese cohort study. Abe J, Nakamura K, Nishikomori R, Kato M, Mitsuiki N, Izawa K, Awaya T, Kawai T, Yasumi T, Toyoshima I, Hasegawa K, Ohshima Y, Hiragi T, Sasahara Y, Suzuki Y, Kikuchi M, Osaka H, Ohya T, Ninomiya S, Fujikawa S, Akasaka M, Iwata N, Kawakita A, Funatsuka M, Shintaku H, Ohara O, Ichinose H, Heike T. *Rheumatology (Oxford)*. In press.

2. Somatic NLRP3 mosaicism in Muckle-Wells syndrome. A genetic mechanism shared by different phenotypes of cryopyrin-associated periodic syndromes. Nakagawa K, Gonzalez-Roca E, Souto A, Kawai T, Umebayashi H, Campistol JM, Cañellas J, Takei S, Kobayashi N, Callejas-Rubio JL, Ortego-Centeno N, Ruiz-Ortiz E, Rius F, Anton J, Iglesias E, Jimenez-Treviño S, Vargas C, Fernandez-Martin J, Calvo I, Hernández-Rodríguez J, Mendez M, Dordal MT, Basagaña M, Bujan S, Yashiro M, Kubota T, Koike R, Akuta N, Shimoyama K, Iwata N, Saito MK, Ohara O, Kambe N, Yasumi T, Izawa K, Kawai T, Heike T, Yagüe J, Nishikomori R, Aróstegui JI. *Ann Rheum Dis*. In press.

3. Autosomal dominant anhidrotic ectodermal dysplasia with

- immunodeficiency caused by a novel NFKBIA mutation, p.Ser36Tyr, presents with mild ectodermal dysplasia and non-infectious systemic inflammation. Yoshioka T, Nishikomori R, Hara J, Okada K, Hashii Y, Okafuji I, Nodomi S, Kawai T, Izawa K, Ohnishi H, Yasumi T, Nakahata T, Heike T. *J Clin Immunol.* 33(7):1165-74. 2013.
4. MEFV Variants in Patients with PFAPA Syndrome in Japan. Taniuchi S, Nishikomori R, Iharada A, Tuji S, Heike T, Kaneko K. *Open Rheumatol J.* 19(7):22-5. 2013.
  5. Safety and efficacy of canakinumab in Japanese patients with phenotypes of cryopyrin-associated periodic syndrome as established in the first open-label, phase-3 pivotal study (24-week results). Imagawa T, Nishikomori R, Takada H, Takeshita S, Patel N, Kim D, Lheritier K, Heike T, Hara T, Yokota S. *Clin Exp Rheumatol.* 31(2):302-9. 2013.
  6. NEMO 蛋白異常をフローサイトメトリーにより早期診断した色素失調症の新生児例 内尾寛子、額田貴之、井庭憲人、深尾大輔、橋本有紀子、田部有香、井上美保子、濱畑啓悟、吉田晃、百井亨、河合朋樹、西小森隆太、平家俊男 *日本小児科学会雑誌* 117 巻 8 号 Page1303-1307. 2013.
  7. メンデル遺伝型マイコバクテリア感染症 河合朋樹、平家俊男 *臨床免疫・アレルギー科* 60 巻 5 号 Page548-552. 2013.
  8. Aicardi-Goutieres 症候群 阿部純也、西小森隆太、平家俊男 *アレルギー・免疫* 20 巻 10 号 Page62-69. 2013.
  9. 患者レジストリーと遺伝子診断 河合朋樹、平家俊男 *アレルギー・免疫* 20 巻 10 号 Page16-23. 2013.
- ## 2. 学会発表
1. “本邦における自己炎症性疾患データベース” 河合朋樹、中川権史 八角高裕、西小森隆太、平家俊男 第 23 回日本小児リウマチ学会 2013. 10. 12.
  2. Muckle-Wells 症候群における NLRP3 体細胞モザイク変異の検討 中川権史 西小森隆太 井澤和司 河合朋樹 八角高裕 河合利尚 梅林宏明 武井修治 小林法元 小原收 Eva Gonzalez-Roca Juan I. Arostegui 平家俊男 第 41 回日本臨床免疫学会 2013. 11. 27.
  3. CINCA 症候群/NOMID 患者単球における IL-1 $\beta$  分泌能の一細胞解析 中川権史 志村七子 白崎善隆 山岸舞 井澤和司 西小森隆太 河合朋樹 八角高裕 平家俊男 小原收 第 34 回日本炎症・再生医学会 2013. 7. 3.
  4. 罹患者由来 iPS 細胞を用いた CINCA 症候群における関節病態の分子機構の解明 横山宏司 西小森隆太 池谷真 那須輝 田中孝之 斎藤潤 梅田雄嗣 中畑龍俊 平家俊男 戸口田淳也 第 34 回日本炎症再生医学会

- |   |                 |
|---|-----------------|
| 2013. 7. 3.   | なし              |
| 5. Autoinflammatory diseases database in Japan. Tomoki Kawai, Ryuta Nishikomori, Takahiro Yasumi, Mie Awaya, Osamu Ohara, Tasutoshi Nakahata, Megumu Saito, Toshiro Hara, Syunpei Yokota, Naomi Kondo, Hiroaki Ida, Naotomo Kanbe, Nobuo Kanazawa, Kazunaga Agentsu, Akihiro Yachie, Shigeaki Nonoyama, Syuji Takei, Toshio Heike. 7th International Congress of FMF and AIDs. 2013. 5. 24. | 2. 実用新案登録<br>なし |
| 6. Single Cell Fluorescent Immunoassay of CINCA/NOMID. Nakagawa K., Shimura N., Shirasaki Y., Yamagishi M., Izawa K., Nishikomori R., Kawai T., Yasumi T., Heike T., Ohara O. 7th International Congress of FMF and AIDs. 2013. 5. 24.  | 3. その他<br>なし    |
| 7. CAPS に対するアナキンラ治療の有効性及び安全性の後方視的検討 中川 権史 井澤和司 西小森隆太 河合朋 樹 八角高裕 津下充 小林法元 河島 尚志 谷口敦夫 窪田哲朗 松林正 平 家俊男 第 57 回日本リウマチ学会 2013. 4. 18.  |                 |
| 8. 自己炎症性疾患の包括的把握に向け た臨床研究体制の設備について 平家俊男 第 116 回日本小児科学会 学術集会 2013. 4. 19-21.   |                 |

H : 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む)

1. 特許取得

自己炎症性疾患  
患者登録システム WEB 画面

# 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

京都大学医学部附属病院

ログイン

UserID

Password

ログイン

サイトメニュー

ホーム

当サイトについて

お知らせ

お問い合わせ

新規会員登録

お知らせ

当サイトをご利用いただくにはユーザ登録が必要となります。

現在テスト運用中です。  
今しばらくお待ちください。

このサイトについて

当サイトの推奨環境:

Windows: Internet Explorer, Firefox

Mac: Firefox

※ 他のブラウザでご利用いただけますが一部コンテンツが正常に表示されない場合がございます。

© 2013 Department of Pediatrics, Kyoto University Hospital

# 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

京都大学医学部附属病院

京都 太郎 先生  
ログアウト

## サイトメニュー

ホーム  
登録患者リスト  
新規患者登録  
全登録患者リスト

当サイトについて  
おしらせ  
お問い合わせ

## 管理メニュー

ユーザー管理  
データダウンロード

## 登録患者リスト

ユーザー登録患者状況

EOS	CAPS	CRMO	DIRA	FMF	MKD	NALP12	PAPA	PFAPA	NNS	TRAPS	UPF	UFAD
13	11	0	0	3	0	0	0	1	0	1	0	0

ユーザー登録患者リスト

29 patients : 1 2 3 Total 3 page

ID	PIDJID	生年月日	人種	診断名	基本情報	編集/閲覧
23	1	1950/01/01		EOS	仮登録	基本 臨床 画像
24	2	1950/01/01		EOS	仮登録	基本 臨床 画像
25	3	1950/01/01		EOS	仮登録	基本 臨床 画像
26		1950/01/01		EOS	仮登録	基本 臨床 画像
27	a	1950/01/01		EOS	仮登録	基本 臨床 画像
28	a	1976/08/18	日本人(アジア人)	CAPS	仮登録	基本 臨床 画像
29	a	1950/01/01		EOS	仮登録	基本 臨床 画像
30	123456789	1999/12/31	日本人(アジア人)	CAPS	仮登録	基本 臨床 画像
31	a	1950/01/01		EOS	仮登録	基本 臨床 画像

© 2013 Department of Pediatrics, Kyoto University Hospital



# 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

京都大学医学部附属病院

京都 太郎 先生  
ログアウト

## サイトメニュー

ホーム  
登録患者リスト  
**新規患者登録**  
全登録患者リスト

当サイトについて  
お知らせ  
お問い合わせ

## 管理メニュー

ユーザー管理  
データダウンロード

## 新規患者登録

### 患者情報

患者 PIDJ ID   
患者施設 ID   
生年月日 1950 年 1 月 1 日  
性別  男  女  
人種  日本人(アジア人)  その他  
  
発症年齢 0 歳 0 月  
診断時年齢 0 歳 0 月  
発症年齢の根拠  症状の医師による確認  医師家族の推定

### 登録医情報

医師名  ローマ字姓/名  
施設名   
施設住所   
連絡先電話番号   
連絡先メールアドレス

### 患者診断名

患者診断名   
遺伝子検査  有  無

### 患者病歴・家族歴

現病歴   
既往歴   
家族歴   
近親婚  有  無  不明  
近親婚種類   
家族内発症  有  無  不明  
家族内発症種類

### 画像ファイル

### 保存検体

保存検体  有  無

戻る

入力の確認

© 2013 Department of Pediatrics, Kyoto University Hospital

# 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

京都大学医学部附属病院

京都 太郎 先生  
ログアウト

## サイトメニュー

ホーム  
登録患者リスト  
新規患者登録  
全登録患者リスト

当サイトについて  
お知らせ  
お問い合わせ

## 患者臨床情報 (診断時までの状況)

### 患者情報

ID	PID/JID	生年月日	人種	診断名	基本情報	臨床情報
23	1	1950/01/01		EOS	仮登録	仮登録

### 臨床症状の発症型

- 臨床症状の発症型
- 遷延性 臨床症状を持続的に認める
  - 再発性 臨床症状が緩解と出現する時期を繰り返し認める
  - 混合型 遷延性の症状と再発性の症状が混在する

### 臨床症状

全身症状	<input checked="" type="radio"/> 有	<input type="radio"/> 無		詳細参照
皮膚粘膜病変	<input checked="" type="radio"/> 有	<input type="radio"/> 無	<input type="radio"/> 不明	詳細参照
筋骨格系症状	<input checked="" type="radio"/> 有	<input type="radio"/> 無	<input type="radio"/> 不明	詳細参照
筋骨格系 合併症/後遺症	<input checked="" type="radio"/> 有	<input type="radio"/> 無	<input type="radio"/> 不明	詳細参照
眼症状	<input checked="" type="radio"/> 有	<input type="radio"/> 無	<input type="radio"/> 不明	詳細参照
眼 合併症/後遺症	<input checked="" type="radio"/> 有	<input type="radio"/> 無	<input type="radio"/> 不明	詳細参照
消化器症状	<input checked="" type="radio"/> 有	<input type="radio"/> 無	<input type="radio"/> 不明	詳細参照
消化器 合併症/後遺症	<input checked="" type="radio"/> 有	<input type="radio"/> 無	<input type="radio"/> 不明	詳細参照
リンパ組織病変	<input checked="" type="radio"/> 有	<input type="radio"/> 無	<input type="radio"/> 不明	詳細参照
胸部症状・心血管症状	<input checked="" type="radio"/> 有	<input type="radio"/> 無	<input type="radio"/> 不明	詳細参照
胸郭・心血管系 合併症/後遺症	<input checked="" type="radio"/> 有	<input type="radio"/> 無	<input type="radio"/> 不明	詳細参照
神経症状	<input checked="" type="radio"/> 有	<input type="radio"/> 無	<input type="radio"/> 不明	詳細参照
神経 合併症/後遺症	<input checked="" type="radio"/> 有	<input type="radio"/> 無	<input type="radio"/> 不明	詳細参照
性腺/泌尿器病変	<input checked="" type="radio"/> 有	<input type="radio"/> 無	<input type="radio"/> 不明	詳細参照
その他病変	<input checked="" type="radio"/> 有	<input type="radio"/> 無	<input type="radio"/> 不明	詳細参照
二次性徴障害	<input checked="" type="radio"/> 有	<input type="radio"/> 無	<input type="radio"/> 不明	詳細参照

### 各種検査/画像

一般血液検査	<input checked="" type="radio"/> 有	<input type="radio"/> 無	<input type="radio"/> 不明	詳細参照
尿代謝検査	<input checked="" type="radio"/> 有	<input type="radio"/> 無	<input type="radio"/> 不明	詳細参照
プロトンピンマーカ	<input checked="" type="radio"/> 有	<input type="radio"/> 無	<input type="radio"/> 不明	詳細参照
その他検査	<input checked="" type="radio"/> 有	<input type="radio"/> 無	<input type="radio"/> 不明	詳細参照
骨X線検査	<input checked="" type="radio"/> 有	<input type="radio"/> 無	<input type="radio"/> 不明	詳細参照
骨CT検査	<input checked="" type="radio"/> 有	<input type="radio"/> 無	<input type="radio"/> 不明	詳細参照
骨MRI検査	<input checked="" type="radio"/> 有	<input type="radio"/> 無	<input type="radio"/> 不明	詳細参照
骨シンチ検査	<input checked="" type="radio"/> 有	<input type="radio"/> 無	<input type="radio"/> 不明	詳細参照
脳・脊髄 MRI・CT検査	<input checked="" type="radio"/> 有	<input type="radio"/> 無	<input type="radio"/> 不明	詳細参照
生検	<input checked="" type="radio"/> 有	<input type="radio"/> 無	<input type="radio"/> 不明	詳細参照

下のボタンを押し入力データの確認後に保存となります

仮登録

本登録