

2014/5/05A

# 厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

自己炎症性疾患とその類縁疾患の  
診断基準、重症度分類、診療ガイドライン  
確立に関する研究

平成26年度 総括研究報告書

研究代表者 平家 俊男

平成27（2015）年 3月

# 厚生労働科学研究費補助金

## 難治性疾患政策研究事業

### 自己炎症性疾患とその類縁疾患の 診断基準、重症度分類、診療ガイドライン 確立に関する研究

平成26年度 総括研究報告書

研究代表者 平家 俊男

平成27（2015）年 3月

# 目次

## I. 総括研究報告・事業別研究報告

「自己炎症疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究」----- 3

平家 俊男 京都大学大学院医学研究科発達小児科学 教授

(資料1) 平成26年度ガイドライン組織 ----- 17

(資料2) 疾患現状書 ----- 21

(資料3) スコープ ----- 51

(資料4) 自己炎症性疾患WEBサイト更新 ----- 81

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 93

III. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 101

「自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、  
診療ガイドライン確立のに関する研究」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	京都大学大学院医学研究科発達小児科学	教授
研究分担者	西小森 隆太	京都大学大学院医学研究科発達小児科学	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	国際医療福祉大学熱海病院	病院長
	大西 秀典	岐阜大学大学院小児病態学	講師
	井田 弘明	久留米大学医学部呼吸器・神経・膠原病内科	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類小児科学	教授
	森尾 友宏	東京医科歯科大学小児科学	教授
	河合 利尚	成育医療センター遺伝研究部	室長
	武井 修治	鹿児島大学医学部保健学科	教授
	右田 清志	長崎医療センター	研究部長
	野々山 恵章	防衛医科大学小児科学講座	教授
	川口 鎮司	東京女子医科大学附属病院膠原病リウマチ痛風センター	臨床教授
	金兼 弘和	東京医科歯科大学小児科	准教授
	今井 耕輔	東京医科歯科大学小児周産期	准教授
	森 臨太郎	成育医療研究センター研究所	部長
	有田 誠	東京大学薬学系研究科	准教授
	中畑 龍俊	京都大学 iPS 細胞研究所	教授
小原 収	理化学研究所統合生命医科学研究センター	グループディレクター	
研究協力者	八角 高裕	京都大学大学院医学研究科発達小児科学	講師
	河合 朋樹	京都大学大学院医学研究科発達小児科学	特定助教

厚生労働科学研究費補助金（難治性政策研究事業）  
総括研究報告書

自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、  
診療ガイドライン確立に関する研究

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**

自己炎症性疾患は稀少性疾患であり、これまで標準的な診療手順が未確立であった。自己炎症性疾患の標準的な診療基盤の整備を目的とし、以下の研究を行った。

**（１） Mind の手法に沿った自己炎症性疾患臨床ガイドラインの作成**

対象疾患である CAPS、TRAPS、高 IgD 症候群、家族性地中海熱、PAPA 症候群、Blau 症候群、中條一西村症候群、全身型若年性特発性関節炎、PFAPA、CRMO の 10 疾患のうち、CAPS、TRAPS、高 IgD 症候群、家族性地中海熱、Blau 症候群、PFAPA、の 6 疾患を先行して Minds の手法による診療ガイドラインの作成に着手した。ガイドライン作成メンバーには、本研究班班員のみならず、成人リウマチ専門医、小児リウマチ専門医、Minds の専門家、医療経済の専門家、リウマチ診療の経験のある薬剤師、看護師、自己炎症性疾患の罹患患者・家族など多角的な人材を登用した。平成 26 年度の研究事業において、疾患の説明書である「疾患現状書」および診療ガイドライン作成計画書である「スコープ」が完成した。平成 27 年度以降は「スコープ」に乗っ取り、文献評価、推奨分作成を行い、診療ガイドラインの完成を目指す。

**（２） 自己炎症性疾患の診断体制の改良**

自己炎症性疾患は診断確定に遺伝子検査が必須である。かずさ DNA 研究所に平成 26 年度では検査依頼があった年間のべ遺伝子数は 2000 以上に及び、迅速かつ安価に遺伝子検査を行うために次世代シーケンサーを応用した遺伝子診断体制の改良を行った。また自己炎症性疾患は稀少疾患であり、かつその歴史が浅いことから十分に一般の医療者、患者に認知されていない。自己炎症性疾患の公知、啓蒙活動を目的として平成 24 年度”自己炎症とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立 “班において開設した「自己炎症性疾患 WEB サイト」を更新し、自己炎症性疾患の最新知見を追加するとともに、患者メール相談窓口の運営を引き続き行った。

**（３） 患者登録による長期的な予後調査システムの構築**

自己炎症性疾患はその稀少性と歴史の浅さゆえにまだエビデンスが少なく、診療基盤を向上させていくためには患者登録による臨床情報の集積が必要である。平成 24 年度”自己炎症とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立 “班において創設した WEB ベース患者登録システムを推進し、患者情報の集積を行った。来年度以降集積した患者情報に基づき、重症度分類の作成に繋げる。

## 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

原 寿郎

九州大学大学院成育発達医学：  
教授

横田 俊平

国際医療福祉大学熱海病院：  
病院長

大西 秀典

岐阜大学大学院小児病態学：講師

井田 弘明

久留米大学内科：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医学部皮膚科：  
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：  
教授

森尾 友宏

東京医科歯科大学小児科：教授

河合 利尚

成育医療センター遺伝研究部：室長

武井 修治

鹿児島大学医学部保健学科：教授

右田 清志

長崎医療センター：研究部長

川口 鎮司

東京女子医科大学附属病院膠原病リウ  
マチ痛風センター：臨床教授

金兼 弘和

東京医科歯科大学小児科：准教授

野々山 恵章

防衛医科大学小児科講座：教授

今井 耕輔

東京医科歯科大学小児周産期：准教授

森 臨太郎

成育医療研究センター研究所：部長

有田 誠

東京大学薬学系研究科：准教授

中畑 龍俊

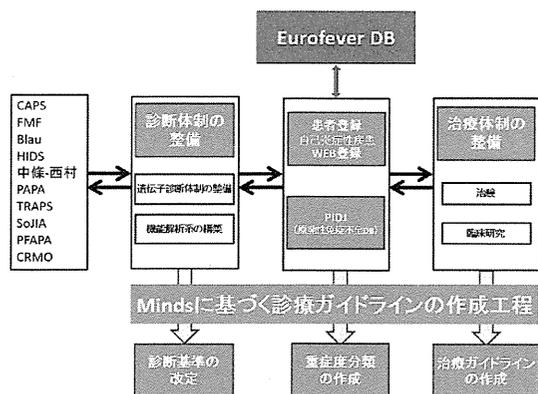
京都大学 iPS 細胞研究所：教授

小原 收

公益財団法人かずさ DNA 研究所：  
副所長

## A. 研究目的

自己炎症性疾患は、自然免疫関連遺伝子異常を主たる原因とする稀少遺伝性炎症疾患である。その歴史は浅く、標準的な診療手順が未確立であるため、H24 年度、“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”班を組織し、1) 診療フローチャートの作成、2) Eurofever 計画との共同研究可能な WEB ベース患者登録の確立、3) WEB サイト構築、4) 遺伝子診断体制の整備、5) 病態解析の基盤整備 (疾患特異的 iPS 細胞作成、バイオマーカーの探索)、6) 未承認薬の臨床研究、を行った。今回、上記成果を発展させ、問題点を解消すべく、1) Minds の手法に沿った診療ガイドラインの作成、2) 自己炎症性疾患の診断体制の改良、3) 患者登録による長期的な予後評価システムの構築およびそれに基づいた重症度分類の作成、を取り上げた (図 1)。対象疾患として CAPS、高 IgD 症候群、TRAPS、家族性地中海熱、PAPA 症候群、Blau 症候群、中條・西村症候群、全身型若年性特発性関節炎、PFAPA、CRMO を取り上げた。



(図 1)

## B. 研究方法

本研究では、1) Minds の手法に沿った診療ガイドラインの作成、2) 自己炎症性疾患の診断体制の改良、3) 患者登録による長期的な予後評価システムの構築およびそれに基づいた重症度分類の作成、3つの事項の実現化を図る。それぞれの疾患診断・治療法の整備状況の現状を踏まえ、平成26年度から平成28年度にわたる継続的な研究方法を設定した。

### (1) Minds の手法に沿った診療ガイドラインの作成

診療ガイドラインを Minds の手法に沿って作成するためには少なくとも以下の作成手順が要求される。

- ・ガイドライン作成の組織体制が「ガイドライン統括委員」、「ガイドライン作成グループ」、「システムティックレビューチーム」の3つの独立した組織で構成されている
- ・ガイドライン作成グループは利益相反の偏りの少ないように構成されている。具体例として疾患の専門家のみならず、多角的な人材が登用されることで各々の利益相反が中和されるようにする
- ・システムティックレビューチームには中立的立場の文献評価の専門家が参加

している

- ・診療ガイドライン作成の流れが以下の手順で行われること、なお第3者機関として小児リウマチ学会および日本医療機能評価機構からの審査を予定している。

- ①ガイドライン統括委員を主体としたガイドライン組織体制の決定
- ②ガイドライン作成グループによる疾患現状書原案の作成・「スコープ (ガイドライン作成手順書)」の決定
- ③システムティックレビューチームによる「スコープ」に基づいた文献検索・評価
- ④文献評価に基づいた診療ガイドライン作成グループによる推奨文の決定・診療ガイドライン原案の作成
- ⑤第3者機関による診療ガイドライン最終草案の審査
- ⑥第3者機関からの診療ガイドラインの承認
- ⑦診療ガイドラインの決定

診療ガイドラインは CAPS、TRAPS、高 IgD 症候群、家族性地中海熱、Blau 症候群、PFAPA の 6 疾患を先行して作成に着手する。平成26年度までにガイドラインの組織体制の決定し、疾患現状書原案の作成・「スコープ」の決定までを行う。平成27年度までに診療ガイドライン原案の作成し、平成28年度までに診療ガイドラインの完成を予定している。

### (2) 自己炎症性疾患の診断体制の改良

#### ①自己炎症性疾患の遺伝子診断体制の整備

遺伝子性疾患である狭義の自己炎症性疾患 (CAPS、TRAPS、高 IgD 症候群、家族性地中海熱、PAPA 症候群、Blau 症候群、中條・西村症候群) は、症状の類似点が多いことから臨床診断のみでは鑑別困難

であり、診断確定には遺伝子診断が必須である。我々は理研と厚労省原発性免疫不全班が運営する PIDJ (Primary Immunodeficiency Database in Japan) において自己炎症性疾患の遺伝子検査を行ってきた。従来、遺伝子検査はサンガー法を用いて行ってきたが、啓蒙活動により自己炎症性疾患が認知されていくにつれて同検査の需要が増大し、従来法では対応困難な状況となった。このため、H24 年度、“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” 班において診断レベルでの使用に耐えうる次世代シーケンサー法による診断体系の開発を行った。同研究班事業により、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確立し、さらに一度にパネル内の 10 遺伝子程度の配列解析実現する解析パイプライン化を検討し、多疾患一括遺伝子解析に繋がる基盤整備を行った。本研究班においては自己炎症性疾患の遺伝子診断においてこの多疾患一括遺伝子解析の実用化を行う。さらにここ数年で自己炎症性疾患に関連する新規遺伝子の報告が相次いでおり、自己炎症性の鑑別対象となる遺伝子数は平成 25 年度の時点で 25 個以上と増加している。この状況に対応すべく対象患者の診療症状に応じた複数の遺伝子診断パネルを確立する。

### ②自己炎症性疾患 WEB サイトの更新

H24 年度、“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” 班において自己炎症性疾患の公知、啓蒙活動を目的として自己炎症性疾患 WEB サイトを開設した。本研究班においては自己炎症性疾患の最新情報を掲載することで、内容の一層の充実化を計るとともに、医師・患者相談窓口の運営を引き続き行う。

### ③診療フローチャートの改訂

H24 年度、“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” 班において作成した診療フローチャートについて各疾患の新たな知見にもとづいて改訂に着手する。

### (3) 患者登録による長期的な予後評価システムの構築およびそれに基づいた重症度分類の作成

H24 年度、“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” 班において構築した WEB ベースでの患者登録システムによる患者登録を推進し、自己炎症性疾患患者診療情報の集積を行う。本登録システムはヨーロッパの Eurofever データベースの設問項目と整合性を保つ形で日本語での設問を設定しており、相互のデータの共有が可能である。平成 26 年度から患者登録を開始し、平成 28 年度までに国内の全症例登録を完了しからに登録した患者の追跡調査を開始する。また集積した患者情報に基づいて本事業対象疾患の重症度分類を確定する。

### (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いに際しては、“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い、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。

2) 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。

## C. 研究結果

### (1) Minds の手法に沿った診療ガイドラインの作成

#### ①統括委員を主体としたガイドライン組織体制の決定

##### ・研究班における議案承認法の決定

本研究班は Minds の手法に沿って診療ガイドラインを作成ことから、前段階の組織体制の決定においても Minds で主に用いられる以下の手法に沿って行った。

1. できる限り班会議分担研究者全員の賛成のより議案を承認する。全員賛成の場合はメール確認における承認でよいものとする。

2. 議論の末に全員の賛成に至らない場合は会議の上で、または書面にて賛成/反対を確認し、分担研究者の3分の2以上の賛成により承認とする。

以上の手法を平成26年度6月に開催した班会議において全分担研究者の賛成により決定した。

##### ・ガイドライン統括委員の決定

平成26年度6月の班会議においてガイドライン統括委員として本研究班研究代表者、平家俊男、日本小児リウマチ学会会長職の経歴のある研究分担者、横田俊平、武井修治、原発性免疫不全研究班班長の経歴のある研究分担者、原寿郎、野々山恵章が推薦され、全分担研究者の賛成により承認した。

##### ・ガイドライン作成グループの決定

統括委員の決定ののちにガイドライン作成グループの選定を開始した。本研究班研究分担者からは自己炎症性疾患の診療経験の豊富な上松一永、井田弘明、今井耕輔、大西秀典、金澤伸雄、金兼弘和、河合利尚、川口鎮司、神戸直智、西

小森隆太、武井修治、原寿郎、右田清志、森尾友宏、谷内江昭宏、横田俊平に加え、Minds の手法に精通している森臨太郎を選出した。さらに平成27年度より研究分担者として加わる宮前多佳子も選出した。本研究班員以外の外部メンバーとして、リウマチ性疾患診療を専門とする医師から長崎大学第一内科教授川上純先生、聖路加国際病院リウマチ膠原病センター山口賢一先生、千葉こども病院アレルギー・膠原病科富板美奈子先生、あいち小児保健医療センター感染免疫科医長岩田直美先生、以上4名を選出した。

医療経済の専門家としては医療経済に造詣の深い国際福祉大学薬学部薬品経済学教授池田俊也先生を選出した。また自己炎症性疾患の臨床経験のある薬剤師としてかつてCAPSの治療薬カナキヌマブの治験において治験担当薬剤師としてCAPSの診療に携わった横浜市立大学臨床試験支援管理室の鈴木亮子さんを、看護師として同じくカナキヌマブの治験に関わった九州大学医学部附属病院看護師の山本千晴さんを選出した。

患者・患者家族代表としては各疾患から1名の選出を予定した。CAPSについては京都大学医学部附属病院にて通院加療中である未成年患者母親を、家族性地中海熱については同病院にて通院加療中である罹患女性を、高IgD症候群については同病院にて通院加療中である未成年患者母親を、TRAPSについては同病院にて通院加療中の罹患男性を、Blau症候群については鹿児島大学医学部附属病院通院中の患者母親を選出した。PFAPAについては平成26年度においては候補者が定まらず、不在となった。

以上の選出されたガイドライン作成グループ参加候補者全員に対し、参加への同意を得たうえで、平成27年1月に開催した班会議において研究分担者全員の賛

成をもってガイドライン作成グループとして承認され、ガイドライン作成グループを決定した。

#### ・ガイドライン作成グループによる疾患現状書原案の作成

各疾患の診療経験に精通した研究分担者と比較的疾患中立の立場にある研究分担者を交えたメンバーにより疾患担当グループを結成した。各疾患担当グループは2014年6月の班会議において選出され、班員全員の賛成をもって承認された。この疾患担当グループを中心にメール会議において現状書原案を作成した。疾患現状書原案はH24年度、“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”班において作成した診療フローチャートを基盤とし、Mindsの手法に沿った診療ガイドラインに相応しい文体に修正するとともに、一般の医療者や患者が理解できるように疾患の説明についてさらなる充実を行った。

2015年1月に行われた班会議において外部委員を含めたガイドライン作成グループにおいて意見交換を行い、さらなる改善を行った。

#### A : CAPS

CAPSの臨床経験に豊富な横田俊平、原寿郎、西小森隆太の3名に、河合利尚を加えた4名を疾患担当グループとした。CAPSの3病型の1つであり、中等症であるMuckle-Wells症候群の中枢神経病変に有無については文献により相違がある。2015年1月に行われた班会議において疾患現状書草案の内容が統一されていないとの指摘があった。本邦でMuckle-Wells症候群と診断されている患者情報によると慢性髄膜炎などの中枢神経を合併している症例がしばしばみられていることか

ら、疾患現状書において、Muckle-Wells症候群の中枢神経病変は「しばしば認められる」に統一することとした。

#### B : 高IgD症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症：MKD）

MKDの臨床経験に豊富な西小森隆太に、森尾友宏、川口鎮司、宮前多佳子を加えた4名を疾患担当グループとした。

高IgD症候群はメバロン酸キナーゼの欠損のより発症する疾患であり、歴史的にはメバロン酸キナーゼの完全欠損である最重症型であるメバロン酸尿症とは別に分類されてきた。しかし、本来これらは病態としては同一の疾患であり、また高IgD症候群は血清IgDが高値である症例が多いことがその名の由来であるが、近年、罹患患者の血清IgDは必ずしも高値ではないことが明らかになり、かえってこの疾患名は。このため、2015年1月に行われた班会議において当初は対象疾患を高IgD症候群としていたものをメバロン酸キナーゼ欠乏症に変更することとした。

#### C : Blau 症候群

Blau症候群の臨床経験に豊富な武井修治、神戸直智、金澤伸雄の3名に、西小森隆太を加えた4名を疾患担当グループとした。

H24年度、“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”班において作成した診療フローチャートからの大きな追記点としては治療薬としてステロイド点眼が行われていることの記載、関節エコーの診断・治療判定の有効性の明示、がある。その根拠は、ステロイド点眼が実際のBlau症候群の患者において使用されており、そのエビデンス、推奨度を本ガイドラインにおいて明示すべき

と判断したこと、関節エコーの有用性が2014年に研究分担者、神戸直智、武井修治、西小森隆太を含めた研究者らにより文献報告されたこと、にある。

#### D：家族性地中海熱

家族性地中海熱の臨床経験に豊富な谷内江 昭宏、右田 清志、金兼 弘和の3名に、八角高裕を加えた4名を疾患担当グループとした。

家族性地中海熱は典型例では *MEFV* 遺伝子の Exon10 内に特定の変異を認める。しかし臨床的には典型的な症状を示しながら、*MEFV* 遺伝子に変異を認めないか、片側アレルにしか変異を確認できない症例が存在する。さらに Exon 10 以外の変異を有する症例の報告も蓄積されており、家族発症の少ない本邦においては、特に *MEFV* 遺伝子の遺伝子型と表現型との関連について今後の詳細な検討が必要とされている。さらに周期性発熱患者の中に家族性地中海熱の臨床診断基準を満たさず、Exon 10 にも疾患関連変異を認めないが、コルヒチンに反応する FMF 非典型例とよばれる症例が少なからず存在している。このような FMF 非典型例の診断・治療についても今後の詳細な検討が必要とされている。また治療薬であるコルヒチンは欧米では妊婦に対する使用が推奨されているが、本邦では禁忌とされている。このため、本邦では妊婦における家族性地中海熱の治療が重症な臨床課題となっている。H24 年度、“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”班において作成した診療フローチャートでは上記のような本邦の独特の背景についての記載は少なかったが、クリニカルクエスチョンおよびその推奨度を定める上で重要と考えたため、本研究班の疾患現状書では詳述することとした。

2015 年 1 月に行われた班会議において、

疾患現状書原案の家族性地中海熱の典型的な発作期間の記載が 12 時間～72 時間、または 12 時間～3 日間と混在しているとの指摘をうけたため、12 時間～72 時間に記載を統一した。

#### E：TRAPS

TRAPS の臨床経験に豊富な井田弘明、西小森隆太の2名に、武井修治を加えた3名を疾患担当グループとした。

H24 年度、“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”班において作成した診療フローチャートでは TRAPS の病態・臨床像について概略しか記載していなかった。本研究班の疾患現状書においてはクリニカルクエスチョン・推奨度の決定において病態や臨床像の理解が重要であることから、詳細に記載することとした。

2015 年 1 月に行われた班会議において特に問題点は指摘されなかった。

#### F：PFAPA

PFAPA の臨床経験に豊富な上松一永、大西秀典の2名に、今井耕輔、八角高裕を加えた4名を疾患担当グループとした。

疾患現状書は H24 年度、“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”班において作成した診療フローチャートを基盤として PFAPA の臨床像や診断についての詳細な解説を追記した。また予後に、成人になっても発作が認められる症例、あるいは成人になって症状が再燃する症例が存在するという問題点について記載した。

本疾患は原因遺伝子が特定されておらず、遺伝子診断は他疾患の鑑別のために行われる。2015 年 1 月に行われた班会議において、遺伝子診断を行う基準を記載できないかとの指摘があったが、現状は明確な基準が存在しないため、今後の課

題として持ち越すこととした。

#### ・ガイドライン作成グループによる「スコープ」の作成

疾患現状書と同じ疾患担当グループを中心として各疾患の「スコープ」原案作成を行った。主にメール会議により草案を練り、作成課程において生じた疑問点や問題点、その他修正すべき点については、Mindsの手法の専門家である研究分担者森臨太郎とメール会議または小会議を開き、個別に解消した。

重要臨床課題は治療全般を包括的に検討する内容とした。自己炎症性疾患は稀少疾患でありかつ歴史が浅いことから一般的な疾患と比較して文献の数が限られている。このため論文を絞りこまなくとも時間的、人的にレビューが可能であり、重要臨床課題を包括的なものとしても文献評価が実践可能と判断した。この手法はエビデンスレベルの低い論文が排除できないという問題点があるものの、報告の少ない治療有効例や治療の合併症を含めた網羅的な評価ができるという利点がある。内容に詳細については後述する疾患各論に譲る。

目的とする改善すべきアウトカムは疾患に伴う症状、合併症のみならず、患者のQOL、治療に伴う有害事象などを包括的に含めたものとした。評価対象も現在使用されている治療法を網羅的に含めることとした。この手法を採用した理由としては、本ガイドラインは治療に関する論文を網羅的に評価するため、個々の治療法の現状のエビデンスレベルを偏りがなく評価できることにある。さらにガイドライン作成メンバーに患者代表を含めた多角的な人材が参加していることから、Mindsの理念の沿った偏りの少ない推奨文が期待できる。

想定される利用者・利用施設は「診療に従事する医療者」とした。原案でH24

年度、“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”班において作成した診療フローチャートにならい、小児科専門医、リウマチ専門医などのように限定された診療科医としていた。2015年1月に行われた班会議においてこの利用者のどの程度広げるかについて意見が分かれた。当班会議においてMKDの患者母親から、患者は多臓器に渡る合併症のため多くの臨床科やリハビリを受診する必要がある。しかし他の診療科や理学療法士が疾患についての理解がなく、説明に苦慮しているとの現状があり、臨床ガイドラインはすべての医療者の利用を目指したものにしてほしいとの訴えがあり、議論の末、最終案に臨床ガイドライングループ参加者全員の賛成のもと承認された。

文献の選択基準・除外基準は自己炎症性疾患臨床体制の現状と他のMinds認定を受けたガイドラインを参考に原案を作成した。2015年1月に行われた班会議において国際福祉大学薬学部薬品経済学教授池田俊也先生の代理として医療経済の専門科として出席され、Mindの手法にも経験のある東京大学大学院薬学系研究科・医薬政策学の五十嵐中先生から、「すでに存在していても古いガイドラインや質の低い文献評価を除外する文言があったほうがよい」との意見を参考に修正を行い最終版に決定した。

その他の取り決め事項については自己炎症性疾患臨床体制の現状と研究分担者森臨太郎の助言を参考に作成した原案が2015年1月に行われた班会議において臨床ガイドライングループ参加者全員の賛成のもとで承認された。

A : CAPS

CAPSはカナキマブをはじめとした抗IL-1療法の導入により、大きく患者の生

活の質が改善した。一方、成長発達障害、難聴の進行や関節障害、アミロイドーシスなどの長期的な問題についてはまだその効果は明らかになっていない。また軽症である家族性寒冷自己炎症症候群ではカナキヌマ導入の推奨は定まっていない。さらに CAPS では中等症の Muckle-Wells 症候群や軽症の家族性寒冷自己炎症症候群でカナキヌマブを導入されていない患者では症状悪化時に間欠的にステロイド全身投与が行われてきたが、この治療に関するエビデンスや推奨も十分検討されてきていない。

CAPS に関わる医療者・患者からの意見を踏まえ、上記の問題点を包括した重要臨床課題を作成し、承認を受けた。

アウトカムについては CAPS 患者が抱える問題点を網羅すべく原案を作成した。2015 年 1 月に行われた班会議において眼症状、慢性髄膜炎などの症状を中枢神経症状の改善と包括した形にしたほうがよいとの意見があり、これを追加した。患者家族代表からアウトカムの QOL に関しては患者の心の部分の質の低下など精神的な部分も評価してほしいとの意見がでた。これに対し、推奨を作成するときに精神的な部分も配慮して議論していくこととした。本班会議において CAPS のクリカルクエスチョンを含むスコープは全員の賛成のもとに承認された。

#### B：高 IgD 症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症：MKD）

CAPS と同様に重要臨床課題・アウトカムは現在使用されている治療、および患者が抱える問題点を網羅すべく原案を作成した。2015 年 1 月に行われた班会議において治療に抗 TNF 療法、およびアウトカムに抗 TNF 療法による有害事象を追加すべきとの指摘を受け、これを追加した。本班会議においてクリカルクエスチョン

を含むスコープは全員の賛成のもとに承認された。

#### C：Blau 症候群

重要臨床課題・アウトカムは現在使用されている治療、および患者が抱える問題点を網羅すべく原案を作成した。

2015 年 1 月に行われた班会議において Blau 症候群はエビデンスが少ないと予想される疾患であるが、支障はないのかという疑問がでた。これに対しエビデンスが少ない治療についてもエビデンスが少ないことを明らかにしつつ、多角的な立場の意見を踏まえて推奨分を作成し、ガイドラインを作成することが本ガイドラインの主旨であると意見により納得された。その他に点については特に問題点を指摘されず、クリカルクエスチョンを含むスコープは全員の賛成のもとに承認された。

#### D：家族性地中海熱

他疾患と同様に包括的な治療を重要臨床課題として取り上げるとともに、コルヒチンが妊婦に対して禁忌であるという本邦独特の問題も取り上げた。

コルヒチンの妊婦に対する治療については広くエビデンスを収集するために対象疾患を家族性地中海熱に限定せず、ベーチェット病や痛風などコルヒチンを治療薬とする疾患も追加した。家族性地中海熱の治療に関するクリカルクエスチョンの項目については本邦の現状を踏まえ、病態として典型例、非典型例を区別した。

2015 年 1 月に行われた班会議において、ステロイドは一般に無効とされているとの意見があったが、コルヒチンが使用できない症例や非典型例で使用されている実情から治療に含めることとした。患者代表から家族性地中海熱の苦痛は発熱よ

りも疼痛のほうが苦痛であり、原案にあった発熱発作という表現は患者の現状を正確に反映していないとの意見がでた。この意見を参考にし「発熱発作」をいう表現を「発作」に変更することとした。最終的に本班会議においてクリカルクエスションを含むスコープは全員の賛成のもとに承認された。

#### E : TRAPS

重要臨床課題・アウトカムは現在使用されている治療、および患者が抱える問題点を網羅すべく原案を作成した。

2015年1月に行われた班会議において特に問題点を指摘されず、クリカルクエスションを含むスコープは全員の賛成のもとに承認された。

#### F : PFAPA

重要臨床課題・アウトカムは現在使用されている治療、および患者が抱える問題点を網羅すべく原案を作成した。

2015年1月に行われた班会議においては、漢方が治療薬として用いられている現状があることから含めるべきとの指摘をあり、これを追加した。原案ではアウトカムに成長発達障害の項目が含まれていたが、成長発達障害がある場合はPFAPAという診断にならないとの意見があり、これを削除した。その他アウトカムの重要度の点数に意見がでて調整を行った。議論、修正の末最終的にクリカルクエスションを含むスコープが全員の賛成のもとに承認された。

### (2) 自己炎症性疾患の診断体制の改良

#### ① 自己炎症性疾患の遺伝子診断体制の整備

我々は理研と厚労省原発性免疫不全班が運営するPIDJ (Primary

Immunodeficiency Database in Japan) に支援のもと、研究分担者小原収をはじめとし、研究分担者野々山恵章、中畑龍俊、有田誠、西小森隆太ら中心により自己炎症性疾患の診断体制の整備を行った。具体的にはH24年度、“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”班において開発した診断レベルでの使用に耐えうる次世代シーケンサー法による診断体系を、平成26年度より本格的に導入した。この次世代シーケンサーを用いた高精度多疾患一括遺伝子解析法により、自己炎症性疾患の中でも頻度が高く、またそれぞれが鑑別の対象となる12遺伝子(MEFV、NLRP3、TNFRSF1A、MVK、NOD2、IL1RN、NLRP12、PSTPIP1、PSMB8、NLRC4、PLCG2、HO-1)を同時に配列解析する解析パイプライン化を実用化した。なお、昨年度より自己炎症性疾患として認知されたエカルディ・グティエール症候群(既知原因遺伝子7種類)についても同時に配列解析する解析パイプライン化も実用化している。平成26年度において遺伝子検査した年間患者数は200症例以上であり、配列解析したのべ遺伝子数は2000以上に及ぶ。これは従来のサンガー法で行っていた時代の検査数の3倍程度に相当する。

#### ② 自己炎症性疾患 WEB サイトの更新

H24年度、“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”班において自己炎症性疾患の公知、啓蒙活動を目的として開設した自己炎症性疾患 WEB サイトの更新を行った。自己炎症性疾患診療フローチャートを含め、疾患の最新情報を掲載することで、内容の一層の充実化を計るとともに、医師・患者相談窓口の運営を引き続き行った。医師・患者相談窓口として研究代表者の平家俊男、研究分担者の西小森隆太、および研究協力者の八角高裕、河合朋樹が対応した。

患者相談窓口には年間 30 件程度の相談が寄せられた。相談者の居住する地域で自己炎症性疾患を診療できる医療機関が分からない、診療は受けているものの、かかりつけ医が信頼できない、または治療に納得がいかない、などの相談がほとんどであった。また相談者の半数程度が成人患者であり、そのほとんどが家族性地中海熱（非典型例を含む）と診断されていた。

### ③診療フローチャートの改訂

H24 年度、“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”班において作成した診療フローチャートについて各疾患の新たな知見にもとづいて改訂に着手した。

2015 年 1 月に行われた班会議において診療フローチャート更新の各疾患の担当を以下のように決定した。

- ・ CAPS  
原寿郎（平成 27 年度より高田英俊）  
西小森隆太
- ・ 高 IgD 症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症：MKD）  
平家俊男  
西小森隆太
- ・ Blau 症候群  
神戸直智  
武井修治  
西小森隆太
- ・ 家族性地中海熱  
右田清志  
谷内江昭宏  
八角高裕
- ・ TRAPS

井田弘明  
宮前多佳子  
八角高裕

- ・ PFAPA  
大西秀典  
上松一永  
八角高裕
- ・ 中條西村症候群  
金澤伸雄  
西小森隆太

- ・ PAPA 症候群  
森尾友宏  
西小森隆太

- ・ CRMO  
横田俊平  
八角高裕

- ・ sJIA  
谷内江昭宏  
横田俊平  
武井修治  
八角高裕

### （3）患者登録による長期的な予後評価システムの構築およびそれに基づいた重症度分類の作成

H24 年度、“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”班において構築した WEB ベースでの患者登録システムによる患者登録を推進し、自己炎症性疾患患者診療情報の集積を行った。W 患者登録は従来の子供ではすべての医療者に WEB にアクセスできる権限を与え、WEB 登録が可能な体制を整備する予定であったが、近年のサーバー攻撃による個人情報流出のリスクが高まっており、それを防止する対策が求められている。

WEB 登録する患者情報は匿名化されているの、遺伝情報等の重要な情報が含まれていることから、WEB にアクセスできる権限は当面は研究分担者に制限することとした。一方、患者登録を遅滞なく推進していくために、その補完措置として、一般病院の担当医には紙ベースによる患者情報の記入を依頼し、京大小児科が WEB 登録を行うという体制をとることとした。平成 27 年度以降患者情報を集積をつづけるとともに、集積した患者情報に基づいて、自己炎症性疾患の重症度分類を確定する。重症度分類を作成する疾患担当は診療フローチャート改訂の担当と同じ以下の構成で行うこととした。

- CAPS  
原寿郎（平成 27 年度より高田英俊）  
西小森隆太
- 高 IgD 症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症：MKD）  
平家俊男  
西小森隆太
- Blau 症候群  
神戸直智  
武井修治  
西小森隆太
- 家族性地中海熱  
右田清志  
谷内江昭宏  
八角高裕
- TRAPS  
井田弘明  
宮前多佳子  
八角高裕
- PFAPA  
大西秀典

上松一永  
八角高裕

- 中條西村症候群  
金澤伸雄  
西小森隆太
- PAPA 症候群  
森尾友宏  
西小森隆太
- CRMO  
横田俊平  
八角高裕
- sJIA  
谷内江昭宏  
横田俊平  
武井修治  
八角高裕

#### D. 考察

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遺伝性疾患である。本邦でも診断症例が蓄積されつつあるが、標準的な診療手順は未確立である。本研究では、Minds の手法に基づいた診療ガイドラインの作成を CAPS、TRAPS、高 IgD 症候群、家族性地中海熱、Blau 症候群、PFAPA の 6 疾患を先行して作成に着手した。すでにスコープが完成しており、平成 27 年度には診療ガイドライン草案を決定する予定である。本ガイドラインには自己炎症性疾患やリウマチ疾患の専門医のみならず、Minds 手法の専門家や医療経済の専門家、薬剤師、看護師、患者代表など多角的な人材が参加しており、偏りのない普遍的なガイドラインの作成が期待できる。

遺伝子診断体制の整備は計画通り次世代シーケンサーへの移行が進んでおり、

迅速かつ安価な遺伝子診断が可能となり、増加する検査の需要に対応できている。WEB サイトによる疾患の公知により一般の医療者や患者が疾患の情報を入手可能となり、自己炎症性疾患の診療基盤の整備に一定の効果をもたらしていると期待できる。一方では患者相談の内容から、地域によっては自己炎症性疾患の診療体制が不十分であり、特に成人の患者において満足できる医療の提供が受けられていないことが判明した今後も自己炎症性疾患の公知・啓蒙活動を推進する必要があると考えた。

H24 年度、“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” 班において作成した診療フローチャートについても、自己炎症性疾患は病態解明・新規治療法の研究が進んでいることから、新規知見を踏まえて本研究班でも更新を継続していく。

患者登録システムは紙ベースを併用するなど当初の予定と変更が見られるものの、計画通り登録を推進し、患者登録情報に基づいて重症度分類の作成に繋げていく。

## E : 結論

平成 26 年度は「自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン確立」に向け、ほぼ予定通りの研究が遂行できたと考えている。自然免疫系の異常による炎症病態は生活習慣病などとも深く結びついており、自己炎症性疾患の病態解明が医療全体に及ぼす影響は非常に大きいと期待されるものである。来年度以降も引き続き研究を進めて行く。

## 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

BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies. Marciano BE, Huang CY, Joshi G, Rezaei N, Carvalho BC, Allwood Z, Ikinogullari A, Reda SM, Gennery A, Thon V, Espinosa-Rosales F, Al-Herz W, Porras O, Shcherbina A, Szaflarska A, Kiliç Ş, Franco JL, Gómez Raccio AC, Roxo P Jr, Esteves I, Galal N, Grumach AS, Al-Tamemi S, Yildiran A, Orellana JC, Yamada M, Morio T, Liberatore D, Ohtsuka Y, Lau YL, Nishikomori R, Torres-Lozano C, Mazzucchelli JT, Vilela MM, Tavares FS, Cunha L, Pinto JA, Espinosa-Padilla SE, Hernandez-Nieto L, Elfeky RA, Ariga T, Toshio H, Dogu F, Cipe F, Formankova R, Nuñez-Nuñez ME, Bezrodnik L, Marques JG, Pereira MI, Listello V, Slatter MA, Nademi Z, Kowalczyk D, Fleisher TA, Davies G, Neven B, Rosenzweig SD. *J Allergy Clin Immunol.* 133:1134-41. 2014

Real-time single-cell imaging of protein secretion. Shirasaki Y, Yamagishi M, Suzuki N, Izawa K, Nakahara A, Mizuno J, Shoji S, Heike T, Harada Y, Nishikomori R, Ohara O. *Sci Rep.* 4:4736. 2014

Aicardi-Goutières syndrome is caused by IFIH1 mutations. Oda H, Nakagawa K, Abe J, Awaya T, Funabiki M, Hijikata A, Nishikomori R, Funatsuka M, Ohshima Y, Sugawara Y, Yasumi T, Kato H, Shirai T, Ohara O, Fujita T, Heike T. *Am J Hum Genet.*

95:121-5. 2014

Enhanced chondrogenesis of iPS cells from neonatal-onset multisystem inflammatory disease occurs via the caspase-1-independent cAMP/PKA/CREB pathway. Yokoyama K, Ikeya M, Umeda K, Oda H, Nodomi S, Nasu A, Matsumoto Y, Izawa K, Horigome K, Kusaka T, Tanaka T, Saito MK, Yasumi T, Nishikomori R, Ohara O, Nakayama N, Nakahata T, Heike T, Toguchida J. *Arthritis Rheumatol.* 67:302-314. 2015

## 2. 学会発表

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、Eva Gonzalez-Roca、Juan I. Arosutegui、河合利尚、梅林宏明、武井修治、小林法元、小原收、井澤和司、河合朋樹、八角高裕、平家俊男 第 37 回日本小児遺伝学会学術集会 2014. 4. 10

次世代シーケンサーを用いた、“変異陰性 TRAPS”における体細胞モザイクの検索 中川権史、西小森隆太、河合朋樹、八角高裕、平家俊男 第 117 回日本小児科学会学術集会 2014. 4. 11-13

自己炎症性疾患における診療研究の新展開 “炎症”と小児発熱性疾患 疾患特異的 iPS 細胞を用いた CINCA/NOMID における骨幹端家系性の機序解 西小森隆太、横山宏司、梅田雄嗣、池谷真、中川権史、納富誠司郎、八角高裕、田中孝之、斎藤潤、小田紘嗣、小原收、中山直樹、戸口田淳也、平家俊男 第 117 回日本小児科学会学術集会 2014. 4. 11-13

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、

河合朋樹、八角高裕、平家俊男 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2014. 4. 24-26

ヒト免疫とリウマチ性疾患 自己炎症性疾患とリウマチ性疾患の Crossroad CINCA 症候群/NOMID の骨幹端過形成をとりあげて 西小森隆太、横山宏司、梅田雄嗣、池谷真、中川権史、納富誠司郎、八角高裕、田中孝之、斎藤潤、小田紘嗣、小原收、中山直樹、戸口田淳也、平家俊男 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2014. 4. 24-26

インフラマソーム 西小森隆太、中川権史、横山宏司、平家俊男 第 43 回日本臨床免疫学会総会 2014. 9. 25-27

## H：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

平成26年度  
自己炎症性疾患ガイドライン組織

## ガイドライン統括委員

平家 俊男、横田 俊平、原 寿郎、野々山 恵章、武井 修治

## ガイドライン作成グループ

(本研究班分担研究者・研究協力者内)

上松 一永、井田 弘明、今井 耕輔、大西 秀典、金澤 伸雄、金兼 弘和、河合 利尚、川口 鎮司、神戸 直智、西小森 隆太、武井 修治、原 寿郎、右田 清志、森 臨太郎、森尾 友宏、谷内江 昭宏、横田 俊平、森 臨太郎、八角 高裕

(外部メンバー)

(1) 医療経済専門家

国際福祉医療大学 薬学部医薬品経済学 池田 俊也

(平成 27 年 2 月 6 日班会議における代理出席)

東京大学大学院薬学系研究科・医薬政策学 助教 五十嵐中)

(2) リウマチ性疾患を専門とする医師

長崎大学病院第一内科 教授

川上 純

聖路加国際病院リウマチ膠原病センター 医長

山口 賢一

千葉県こども病院 アレルギー膠原病科 部長

富板 美奈子

あいち小児保健総合センター感染免疫科 医長

岩田 直美

新百合ヶ丘総合病院小児科 部長

宮前 多佳子 (平成 27 年度から研究  
分担者)

(3) 自己炎症性疾患の臨床経験のある薬剤師・看護師

横浜市立大学 臨床試験支援管理室

鈴木 亮子

九州大学 看護師

山本 千晴

(4) 患者代表

CAPS 患者母親

FMF 患者

MKD/HIDS 患者母親

Blau 患者母親

TRAPS 患者

PFAPA 不在