

I 総括研究報告・事業別研究報告

**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 京都大学大学院医学研究科・特任教授

研究要旨

平成 27 年度に引き続き、自己炎症性疾患の診療基盤を整備すべく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診療ガイドラインの作成

CAPS、TRAPS、メバロン酸キナーゼ欠損症(高 IgD 症候群とメバロン酸尿症の総称)、家族性地中海熱、Blau 症候群、PFAPA、の 6 疾患について Minds の手法による診療ガイドラインの作成を完了した。昨年度に策定したクリニカルクエスチョンの回答である「推奨」の草案に対し、ガイドライン作成グループ内で、小ミーティングやアンケート調査、メール会議における意見集約をすすめる。平成 29 年 2 月 3 日に開催した班会議において最終案をまとめ、その中で承認を受け決定した。合わせて「疾患現状」について改訂を重ねこれを合わせて診療ガイドラインを完成させた。今後、日本小児リウマチ学会や日本医療機能評価機構などの第三者機関の審査を受け、その承認・認定を得る。すでに日本小児リウマチ学会において審議中にある。

（ 2 ） 自己炎症性疾患の診療体制の改良

自己炎症性疾患の新規原因遺伝子は相次いで報告されており、これら新規遺伝子の診断に対応すべく、引き続き、遺伝子診断体制の改良を推進した。また「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。さらに平成 29 年度以降、自己炎症性疾患の一部や原発性免疫不全症の遺伝子解析が保険収載されるにあたり、全国的に検査が可能な体制整備に着手した。

（ 3 ） 自己炎症性疾患の重症度分類の作成

本研究対象 10 疾患のうち、PFAPA を除く指定難病であるの 9 疾患について重症度分類を作成済みである。今後、行政施策にあわせて適宜修正ができるように情報収集を継続した。

（ 4 ） 患者登録による長期的な予後調査システムの構築

患者登録システムを継続して推進し、患者情報の集積を行った。

研究分担者

西小森 隆太
京都大学大学院発達小児科学
講座：准教授

高田 英俊
九州大学大学院成育発達医学
：教授

大西 秀典
岐阜大学大学院小児病態学
：講師

伊藤 秀一
横浜市立大学大学院医学研究科
発生発達小児医療学：教授

井田 弘明
久留米大学リウマチ膠原病内科
：教授

神戸 直智
関西医科大学皮膚科：准教授

金澤 伸雄
和歌山県立医科大学医学部皮膚科
：准教授

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

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

右田 清志
福島県立医科大学リウマチ膠原病内科
：教授

宮前 多佳子
東京女子医科大学附属病院膠原病リウ
森 臨太郎
成育医療研究センター研究所：部長

今井 耕輔
東京医科歯科大学小児周産期：准教授

小原 收
公益財団法人かずさ DNA 研究所
：副所長

研究協力者

八角 高裕
京都大学大学院発達小児科学講座：講師

河合 朋樹
京都大学大学院発達小児科学講座：助教

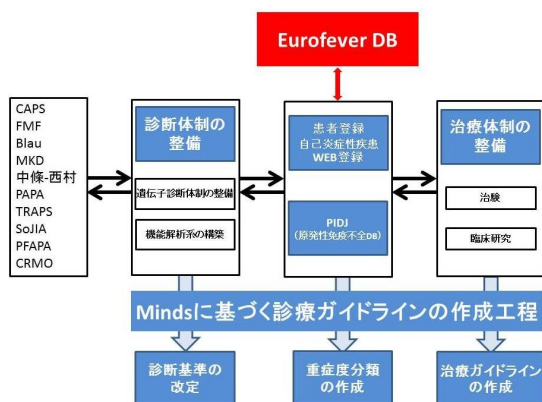
小野 真太郎
理化学研究所 統合ゲノミクス研究グル
ープ：研修生

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療体制の整備、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。対象疾患として CAPS、メバロン酸キナーゼ欠損症（MKD: 高IgD症候群と最重症のメバロン酸尿症を包括する名称）、TRAPS、家族性地中海熱(FMF)、PAPA 症候群(PAPA)、Blau 症候群(Blau)、中條・西村症候群、全身型若年性特発性関節炎(SoJIA)、PFAPA、CRMO を取り上げた(図1)。

(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療体制の整備、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」、「システマ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
- ・システマ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、なお第三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。

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

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

システマ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

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

第三者機関による診療ガイドライン最終草案の審査

第三者機関からの診療ガイドラインの承認

診療ガイドラインの決定

診療ガイドラインはCAPS、TRAPS、メバロン酸キナーゼ欠損症、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草案を作成し、平成28年度ではガイド

ライン作成グループ内で、小ミーティングやアンケート調査、メール会議における意見集約をすすめ、平成 29 年 2 月 3 日に開催した班会議において最終案をまとめ、その中で承認を受け決定する。その後、日本小児リウマチ学会や日本医療機能評価機構などの第三者機関の審査を受け、その承認・認定を得る。

(2) 自己炎症性疾患の診断体制の改良 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、メパロン酸キナーゼ欠損症、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、自己炎症性疾患が認知されるとともに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った。

さらに近年、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した。本事業は研究代表者平家俊男のほか、本邦において自己炎症性疾患の遺伝子診断体制構築の関わる研究分担者西小森隆太、PIDJ の中核的役割を担う研究分担者野々山恵章、理化学研究所で遺伝子解析を行う小原収らが中心となって推進した。またその他のほとんどの研究分担者が遺伝子検査資料の収集に協力した。平成 28 年度では、自己炎症性疾患の一部や原発性免疫不全症の遺伝子解析が平成 29 年度以降に保険収載されるにあたり、全国的に検査が可能な体制整備に着手した。

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った。

(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。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いることから、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た。なお、当初はオンラインでの登録であったが、外部からのサーバー攻撃のリスクが高まったため、平成27年2月6日より、班会議においてローカルデータベースへのシステム変更を行うことに決定した。これに基づき、紙ベースにて患者情報に基づく、ローカルデータベースへの患者情報登録を推進した。

(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

統括委員

昨年度に引き続き、ガイドライン統括委員は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、武井修治、野々山恵章、高田英俊、および横田俊平の後任として伊藤秀一が担当した。

研究班における議案承認法の決定

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以下の承認法を継続して採用した。

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。

ガイドライン作成グループ

ガイドライン作成グループは、昨年度に引き続き、本研究班研究分担者からは自己炎症性疾患の診療経験が豊富な上松一永、井田弘明、今井 耕輔、大西秀典、金澤伸雄、金兼弘和、河合利尚、神戸直智、西小森隆太、武井修治、右田清志、森尾友宏、谷内江昭宏、高田英俊、宮前多佳子、伊藤秀一および Minds の手法に精通している森臨太郎が担当した。昨年度まで担当であった横田俊平は伊藤秀一を後任とすることを希望され、担当を辞任した。

本研究班員以外の外部メンバーとして平成26年度に引き続き、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の4名、医療経済の専門家としては国際福祉大学薬学部薬品経済学教授池田俊也先生、自己炎症性疾患の臨床経験のある薬剤師として横浜市立大学臨床試験支援管理室の鈴木亮子さん、看護師として九州大学医学部附属病院看護師の山本千晴さん、が担当した。

患者・患者家族代表としては CAPS、家族性地中海熱、メバロン酸キナーゼ欠損症(高IgD症候群)、TRAPSについては平成26年度に引き続き同じ患者・患者家族

が担当となった。Blau 症候群については平成 26 年度に担当であった患者が担当となった。PFAPA については平成 27 年度においても候補者が定まらず、不在となった。

・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

各疾患の診療に精通した研究分担者と比較的疾中立的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。この疾患担当グループを中心に疾患現状原案を作成した。その後、新規知見と本邦の医療状況に合わせて改訂を続け、平成 28 年度の班会議での最終意見交換を踏まえ、最終版が承認された。

・ガイドライン作成グループによる「スコープ」

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診療ガイドライン作成における「スコープ」が承認された。

・システマティックレビューチームによる系統的文献評価

(1) 文献集積

システマティックレビューチームにより、スコープに記載された臨床的疑問にのっとり、キーワードを抽出し、そのキーワードを用いて MEDLINE, EMBASE, CENTRAL といった主要な医療系データベースを用いて系統的文献検索を行った。今回は稀少疾患を対象としていることから文献数が比較的少ないことが想定されたため、網羅的に文献を抽出する目的で、個別の治療ごとの検索ではなく、疾患に対する治療全体としての網羅的検索を行った。その結果、CAPS、FMF、Blau、

MKD(HIDS)、TRAPS、PFAPA および妊婦へのコルヒチン投与に関して、それぞれ 812 件、2121 件、459 件、811 件、728 件、421 件、719 件のスクリーニング候補文献が得られた。

(2) 文献スクリーニング

1 次スクリーニング

・検索により抽出した研究論文の中から、スコープで定めたクリニカルクエスションに適したものを絞り込むために一次スクリーニングを行った。網羅的に稀少な治療報告・有害事象報告をすくい上げることを理念として、1 次スクリーニングは論文のタイトルと抄録の内容から以下の基準をもとに文献評価候補論文を絞り込んだ。

1 次スクリーニング基準

- * スコープで取り上げた有益事象・有害事象に関する記載がないものを除外する
- * 英語記述でない文献は除外する
- * 診断基準が明確でなく、明らかに他の疾患が混在しうるものは除外する
- * 症例集積した臨床研究を優先する。FMF、PFAPA に関しては症例が多いため症例報告は除外する。ただし目新しい治療・有害事象の報告は除外しない。

2 次スクリーニング

1 次スクリーニングの手法の問題点として文献収集が終了した後に出版された最新の文献や、日本語の文献は含まれないという点がある。日本の実情に沿った最新のガイドラインを作成するためには可能な限り最新の文献を取り入れるべきであるということおよび日本語の文献も

参考とすべきとの意見があった。この意見に沿って一次スクリーニングで選別された文献に、疾患担当の意見をもとに最新の文献や、日本語の文献を追加した。結果として CAPS, FMF, Blau, MKD(HIDS), TRAPS, PFAPA, および妊婦へのコルヒチン投与、それぞれクリニカルクエスチョンに関して 29 件、55 件、17 件、35 件、49 件、31 件、17 件の文献が 2 次スクリーニング候補として残った。2 次スクリーニングは 1 次スクリーニングの基準から言語に関する除外規定を除いた上で、文献全体を査読し、候補文献を絞り込んだ。なお、除外対象となった文献についてはその根拠を記録に残した。最終的に CAPS, FMF, Blau, MKD(HIDS), TRAPS, PFAPA, および妊婦へのコルヒチン投与の文献評価対象論文はそれぞれ 29 件、46 件、13 件、31 件、39 件、26 件、12 件となった。

文献評価結果

・ 2 次スクリーニングで選出された文献について個別に文献評価を行った。クリニカルクエスチョンごとに文献評価結果の統合を行い、推奨の作成につながるエビデンス総体を作成した。以下にクリニカルクエスチョンごとのエビデンス総体概要を記述する。

CAPS

クリニカルクエスチョン 1

「CAPS 最重症 NOMID (CINCA) における抗 IL-1 療法(カナキマブ)の推奨度は？」

エビデンス総体

NOMID(CINCA)症候群における抗 IL-1 療法として CAPS に対するカナキマブとアナキンラのエビデンスにおいて複数のオープンラベル治療前後比較研究と、CAPS

に対するカナキマブの二重盲検プラセボ対照比較研究が行われている。ただし後者を含めてその多くはカナキマブの販売会社にサポートされている。本疾患は慢性持続性の全身炎症性疾患であり、ステロイドが一時的な症状緩和効果を認める以外には有効な薬剤は存在しなく、無治療では全身臓器障害で生命予後も不良である。しかし、本邦で疾患適応として承認されているカナキマブでは大多数の患者で完全寛解あるいは部分寛解が得られており、その効果は著しい。それに対し、前述の二重盲検プラセボ対照比較研究におけるプラセボ対照群では治療開始前より症状・所見とも悪化していた。NOMID(CINCA)に限定したエビデンスとしてはカナキマブではほぼ全例が発熱の程度や、白血球数、CRP、VAS スコアなどの炎症症状・所見、の改善が認められている。ただし頭痛は改善を認めるものの、髄液細胞増多や感音性難聴などの中枢神経所見、および軟骨過形成については改善効果が乏しい。投与後の有害事象としては上気道感染症、胃腸炎が多く、その他に肺炎やブドウ球菌膿瘍などが報告されているが、すべて治療可能のものであった。以上から NOMID(CINCA)症候群におけるカナキマブのエビデンスは中枢神経・関節病変以外の全身炎症の抑制において非常に強く、その効果も高いと評価する。

クリニカルクエスチョン 2

「CAPS 中等症マッケルウェルズ症候群 (MWS) における抗 IL-1 療法(カナキマブ)の推奨度は？」

エビデンス総体

マッケルウェルズ症候群 (MWS) における抗 IL-1 療法として CAPS に対するカナキ

ヌマブとアナキンラのエビデンスにおいて複数のオープンラベル治療前後比較研究と、CAPS に対するカナキヌマブの二重盲検プラセボ対照比較研究が行われている。ただし後者を含めてその多くはカナキヌマブの販売会社にサポートされている。本疾患は慢性持続性の全身炎症性疾患であり、ステロイドが一時的な症状緩和効果を認める以外には有効な薬剤は存在しない。慢性炎症に伴う苦痛、成長障害および学業・社会生活への支障は生活の質を著しく低下される。また致死的にはならないが、AAアミロイドーシスの発症のリスクがあり、長期的な生命予後も不良である。本邦で疾患適応となっているカナキヌマブではほぼ全例が炎症症状の改善を認められ、9割程度の患者で完全寛解が得られており、その効果は著しい。それに対し、前述の二重盲検プラセボ対照比較研究ではプラセボ対照群では治療開始前より症状・所見とも悪化していた。以上のようにカナキヌマブはマッケルウェルズ症候群(MWS)の全身炎症に強い効果を認めるが、頭痛の改善を認めるものの、髄液細胞増多や感音性難聴などの中枢神経所見については有効性のエビデンスは乏しい。投与後の有害事象としては上気道感染症、胃腸炎が多く、その他に肺炎やブドウ球菌膿瘍などが報告されているが、すべて治療可能のものであった。以上から マッケルウェルズ症候群(MWS)におけるカナキヌマブのエビデンスは中枢神経病変以外の全身炎症の抑制において非常に強く、その効果も高いと評価する。

クリニカルクエスト3

「家族性寒冷自己炎症症候群(FCAS)における抗IL-1療法の推奨度は？」

エビデンス総体

家族性寒冷自己炎症症候群(FCAS)における抗IL-1療法として複数のケースシリーズ報告と多国間患者データベースを利用した後方視的観察研究が行われており、そのほとんどは本疾患の発作的な発熱皮膚症状に有効であった報告されている。本疾患は発作性の発熱皮膚疾患であり、学業・社会生活への支障により生活の質がある程度低下する懸念はあるが、長期的な臓器障害の発症リスクは低く、ステロイドの発作時投与が代替治療となりうる。また抗IL-1療法は感染症の悪化のリスクがあり、さら長期的安全性は十分確立していない。以上から家族性寒冷自己炎症症候群(FCAS)に対する抗IL-1療法はエビデンスが不十分であり、またその効果も限定的である。

クリニカルクエスト4

「CAPSにおける副腎皮質ステロイド全身投与の推奨度は？」

エビデンス総体

NLRP3 インフラマソームの恒常的活性化に伴う炎症性サイトカインIL-1の過剰産生を主な病態とする遺伝性発熱疾患である本疾患は薬物治療では根治は期待できず、対症治療が基本となる。ステロイドのエビデンスとして対症比較研究は存在せず、症例シリーズ報告や後方視的観察研究が中心であり、一定の効果は見られるも不十分との報告がほとんどであり、そのエビデンスは低い。しかし、ステロイドは長期的副作用があるものの、その薬物動態上、投与量に依存しIL-1を含めたサイトカインの産生・反応の抑制効果を発揮することから急性悪化時における有効性は期待できる。

家族性地中海熱

クリニカルクエスチョン 1

「家族性地中海熱に対するコルヒチンの推奨度は？」

エビデンス総体

FMF に対するコルヒチン治療の歴史は古く、比較的少数例を対象とした複数のランダム化コントロール研究と多数例を対象とした多くの後方視的研究が施行されており、全ての研究で発作の軽症化や頻度の減少、合併するアミロイドーシスの予防が確認されている。又、移植腎に対するアミロイドーシスの予防にも有効であることが示されている。MEFV 遺伝子型との関係でも複数の報告があり、M694V 変異をホモ接合で有する患者は早期発症かつ重症でありコルヒチンに対する反応性も不良である事が示されているが、その他の患者に対しては非常に高い有効性が示されている。一般的には 1.0mg/日以上、重症例では 1.5mg/日以上の使用で有効性が向上する事を示す複数の報告がある。小児例に対する使用をまとめた報告も多く、低年齢の患者ほど体重・体表面積当たりの必要量が多かった。副作用としては悪心・嘔吐・下痢などの消化器症状の頻度が高いが、重篤な副作用の発生は極めて稀である。小児の成長に対する影響の評価でも、成長阻害を示唆する報告はなく、多くの報告で炎症の抑制による成長促進が示されている。本邦からは FMF する 2 つの大きな報告があり、推定患者数は 300 程度とされている。コルヒチンの投与量は 0.8mg/日程度と比較的少量で有効である傾向があるが、これは M694V 変異を有する患者の割合が少ない事と関連している可能性がある。以上から家族性地中海熱におけるコルヒチン治療は強

いエビデンスがあり、その効果も高いと評価できる。

クリニカルクエスチョン 2

「家族性地中海熱に対する抗 IL-1 療法の推奨度は？」

エビデンス総体

FMF に対する抗 IL-1 療法は、全てコルヒチン不応例もしくは不耐例に試みられている。アナキンラとカナキヌマブに関してはケースシリーズ研究とオープンラベル試験が複数報告されており、リロナセプトに関しては二重盲検試験が報告されている。何れの報告でも高い有効性が示されており、エビデンスレベルも高いと言える。危惧される重篤な感染症の報告も少なく、比較的安全に投与されている。ただし、抗 IL-1 療法の歴史は浅く、長期的安全性は不明である。

クリニカルクエスチョン 3

「家族性地中海熱に対する抗 TNF 療法の推奨度は？」

エビデンス総体

FMF に対する抗 TNF 療法の報告は限られており、コントロール研究の報告は無い。何れもコルヒチン不応例に試みられており、一部の症例に一定の効果が報告されているものの、多くの症例でその効果は不十分であったとされている。

クリニカルクエスチョン 4

「家族性地中海熱に対するその他の治療の推奨度は？」

エビデンス総体

コルヒチン不応性 FMF に対する治療法として、抗 IL-1 療法及び抗 TNF 療法以外に関する報告は非常に少ない。ステロイドとサリドマイドに関する報告は今回詳細な文献評価の対象とならなかった。IFN α に関しては2つのケースシリーズ報告があり、発作初期の投与で発作期間の短縮が報告されているが、倦怠感や悪寒等の副反応が高率に認められる上、皮下注射が必要であった。ダブソンに関しては10例中半数の症例で発作の抑制が認められたとの報告があるが、長期使用報告はない。

Blau 症候群

クリニカルクエスチョン 1

「副腎皮質ステロイド全身投与の推奨度は？」

エビデンス総体

Blau 症候群に対するステロイド全身投与の効果に関する文献はすべて症例報告による治療前後比較観察であり、疫学的なエビデンスは低い。しかし、全身炎症を基本病態とする本疾患において炎症全般を抑制するステロイドは理論的には有効性が期待できる。事実、眼病変・関節病変の炎症抑制効果の報告は散見されており、またその効果に否定的な報告は認められない。さらに最も大規模な多国間後方視的観察研究において Blau 症候群 31 例中 18 例にステロイド全身投与が行われている。

クリニカルクエスチョン 2

「副腎皮質ステロイド局所療法の推奨度は？」

エビデンス総体

Blau 症候群に対するステロイド局所投与は眼病変に使用されたと記載する文献が存在する程度であり、文献的エビデンスはない。しかし本疾患の眼病変であるぶどう膜炎は他の患者数の多いリウマチ性疾患でも認められるものである。他疾患におけるぶどう膜炎に対するステロイド局所療法の有効性から類推して、本疾患でも一定の効果は期待できる。

クリニカルクエスチョン 3

「メトトレキサートの推奨度は？」

エビデンス総体

Blau 症候群に対するメトトレキサートの有効性は関節病変に対し他治療との併用で改善を認めた報告が中心である。最も大規模な多国間後方視的観察研究においては Blau 症候群の関節炎 16 例にメトトレキサートが投与され、6 例が有効であったと報告されている。エビデンスとしては弱いと評価したが、また関節リウマチなどの慢性関節炎におけるメトトレキサートの有効性は強いエビデンスがあることから、本疾患の関節炎に対しても効果がある可能性がある。

クリニカルクエスチョン 4

「抗 TNF 療法の推奨度は？」

エビデンス総体

Blau 症候群に対する抗 TNF 療法は症例報告で、眼病変・関節病変ともに有効例・無効例が混在している。最も大規模な多国間後方視的観察研究においては Blau 症候群の眼病変 15 例に抗 TNF 療法が施行さ

れ(アダリムマブ 11 例、インフリキシマブ 4 例) 2 例(アダリムマブ 1 例、インフリキシマブ 1 例)のみが有効であった、一方関節炎 15 例(アダリムマブ 11 例、インフリキシマブ 4 例)では、5 例(アダリムマブ 3 例、インフリキシマブ 2 例)が有効であったと報告されている。以上からエビデンスは低いと評価したが、関節リウマチなどの慢性関節炎における抗 TNF 療法の有効性は強いエビデンスがあることから、有効率は高くないもの、本疾患の関節炎に対しても一定の効果がある可能性がある。

クリニカルクエスチョン 5

「その他の治療の推奨度は？」

エビデンス総体

Blau 症候群に対するその他の治療として、カナキヌマブ、サリドマイドが眼病変に有効であったとの報告がある。カナキヌマブは 1 例報告のみで、他の治療(抗 TNF、メトトレキサート、MMF、アバタセプト)が無効で、ステロイドパルス依存状態であった活動性の眼病変に投与したところ、病変が改善し、ステロイドパルスから離脱できている。サリドマイドは他治療との併用で眼病変炎症が軽快した 2 例報告があるが、無効も 1 例報告されている。いずれの治療のエビデンスはとも低いと評価した。

メバロン酸キナーゼ欠損症

クリニカルクエスチョン 1

「HMGC_oA 還元酵素阻害剤の推奨度は？」

エビデンス総体

メバロン酸キナーゼ欠損症における

HMGC_oA 還元酵素阻害剤の治療エビデンスの多くは軽症例に限定された症例シリーズ報告か、有意差に至らなかった小規模の二重盲検化ランダム化プラセボ対照比較研究である。その効果も発熱発作頻度の減少を認めたという限定的なものであった。また比較的重症の症例報告では HMGC_oA 還元酵素阻害剤は無効であった報告がほとんどである。最も規模の大きい多国間後方視的観察研究では 103 例の高 IgD 症候群診断例において 18 例がシンバスタチンを使用され、有効が 2 人、部分的効果が 2 例、無効が 12 例の結果であった。以上から HMGC_oA 還元酵素阻害剤の有効性は低いと評価し、その効果も限定的といえる。

クリニカルクエスチョン 2

「副腎皮質ステロイド全身投与の推奨度は？」

エビデンス総体

メバロン酸キナーゼ欠損症におけるステロイド治療は多国間他施設後方視的解析における高 IgD 症候群 103 例中、発熱発作に対し 45 例が使用され、有効例が 11 例、部分的効果が 17 例、無効が 17 例であった。それ以外には発熱発作の症状緩和に有効であったとの症例報告、症例シリーズのみであり、エビデンスは低く、その効果も限定的であった。また炎症持続例に対してはステロイド単独で、完全に炎症を抑制できたとの報告はなく、大量長期投与は副作用のリスクが問題となる。ただし、本疾患の病態に血液細胞からの IL - 1 をはじめとしたサイトカインが炎症に関与していることが示されており、またマクロファージ活性化症候群の合併が知られていることから、これらの病態を抑制するステロイドには一定の

有効性が期待される。

クリニカルクエスチョン3

「抗IL-1療法の推奨度は？」

エビデンス総体

メバロン酸キナーゼ欠損症における抗IL-1療法については現在のところ対照比較研究はなく、治療前後比較研究に限定されている。しかし本疾患は慢性経過をたどる遺伝性疾患であり、加齢とともに発熱発作頻度の減少がみられることは報告されているが、無治療により短期間の改善や完全寛解することは通常起こりえない。その中でアナキンラまたはカナキヌマブによる抗IL-1療法の治療後の効果は劇的であり、ステロイドや抗TNF療法にて抑制できなかった炎症に対して、6-9割において完全寛解あるいは部分寛解が得られており、他の薬剤の中止・減量が可能となっている。また、その炎症抑制効果はアナキンラでは増量により強まり、またアナキンラ不応例でカナキヌマブが有効であった報告が散見されている。以上のことから抗IL-1療法はメバロン酸キナーゼ欠損症の炎症の抑制に強い効果と中程度のエビデンスがあると評価した。

クリニカルクエスチョン4

「抗TNF療法の推奨度は？」

エビデンス総体

メバロン酸キナーゼ欠損症における抗TNF療法は症例シリーズ報告において発熱発作の抑制に有効との報告が散見される。また最も規模の大きい後方視的観察研究で解析された103例の高IgD症候群のうち、11例で抗TNF療法が行われ、

有効が4例、部分的効果が5例、無効が4例であった。ただし、IL-1療法と異なりメバロン酸尿症などの重篤な患者では有効例は報告されていない。以上から抗TNF療法は一定の有効性が示されているが、抗IL-1療法の効果を上回るものではなく、エビデンスは低いと評価した。

クリニカルクエスチョン5

「造血幹細胞移植の推奨度は？」

エビデンス総体

メバロン酸キナーゼ欠損症における造血幹細胞移植のエビデンスは最重症のメバロン酸尿症症例報告4例(骨髄移植2例:ともにHLA一致同胞、臍帯血移植1例:HLA一致非同胞、末梢血幹細胞移植1例:HLA一致非同胞)のみである。いずれもドナー細胞の生着後は本疾患の炎症所見が消失し、成長発達も健常人追いついている。また、移植関連有害事象に関しても造血幹細胞移植としては特に重篤なものはみられていない。以上からメバロン酸尿症において造血幹細胞移植は根治的であったことから弱い絵便ですがあると評価した。

クリニカルクエスチョン6

「その他の治療の推奨度は？」

エビデンス総体

メバロン酸キナーゼ欠損症におけるその他の治療として、抗IL-6療法、Alendronate、コルヒチン、サリドマイドが報告されている。抗IL-6療法では炎症発作が消失した1例報告がのみで続報はなく、効果不十分な報告も散見される。Alendronateは発熱発作の多い高I

g D症候群において骨量低下予防に用いたところ、その後発熱発作が消失したとの1例報告のみである。これも続報がない。コルヒチンは発作頻度の低下を認めただが、効果不十分で他治療に変更したとの報告のみである。サリドマイドは二重盲検プラセボ比較研究が行われているが、わずかな発熱時症状の軽快傾向はみられる程度も有意差が認めていない。上記いずれの治療もエビデンスはとても弱いと評価した。

TRAPS

クリニカルクエスチョン1

「TRAPS に対する副腎皮質ステロイド全身投与の推奨度は？」

エビデンス総体

TRAPS におけるステロイド治療の文献評価の結果、前方視的研究は存在せず、後方視的観察研究か、症例シリーズ報告、症例報告のみが認められた。本疾患の診療像の幅は広く、ステロイドの持続投与が必要な症例、間欠的ステロイド投与が必要な症例、無治療でも発作がおこらない症例などが存在する。ヨーロッパにおける自己炎症性疾患データベース (Eurofever) をもとにした後方視的観察研究では TRAPS 患者 113 人中 88 人にステロイドが使用されており、完全寛解、部分寛解、不応の順に 43 人、40 人、5 人と使用頻度および有効率は高い。本疾患において無治療ではほとんどの症例に発熱発作を認め、ステロイド投与により発熱発作が頓挫することから、その効果も強く中程度のエビデンスであると評価した。ただし重症例ではステロイドのみでは病勢コントロールが困難で、抗 TNF 療法や抗 IL-1 療法などの生物学的製剤が使用さ

れている症例もあった。

クリニカルクエスチョン2

「TRAPS に対する抗 IL-1 療法の推奨度は？」

エビデンス総体

TRAPS に対する抗 IL-1 療法としてはアナキンラとカナキヌマブの報告がある。アナキンラは1報の前方視的研究と数報の後方視的研究、症例報告があるが、比較対照をおいた前方視的研究の報告はない。主にステロイドやエタネルセプトで病勢コントロールが困難な症例に対して使用されている。前方視的研究において、TRAPS 患者 5 人に対してアナキンラ 1.5 mg/kg/日 を投与し全例において発作を抑制し炎症反応を正常化させる効果を認め、ステロイドを減量もしくは中止可能であり、注射部位反応以外に、重篤な有害事象は認められなかった。後方視的研究では、ヨーロッパにおける自己炎症性疾患データベース (Eurofever) をもとにした文献で TRAPS 患者 113 人中 33 人にアナキンラが使用され、完全寛解、部分寛解、不応の順に 26 人、5 人、2 人であった。有害事象としては感染、アレルギー、注射部位反応の報告がある。以上より、アナキンラ投与にあり発熱発作の抑制と、ステロイドの減量・中止が期待でき、弱いエビデンスがあると評価した。

クリニカルクエスチョン3

「TRAPS に対するエタネルセプト治療の推奨度は？」

エビデンス総体

TRAPS におけるエタネルセプト治療は

前方視的研究が 2 報告と後方視的研究が数報告ある。その他は症例シリーズ報告、症例報告のみである。前方視的研究においては 13 人において短期的には症状は軽減し、炎症反応の有意な低下を認めたが、長期的には主に二次無効のため、または注射部位反応のためエタネルセプト継続者は 2 人のみであった。前方視的研究においては 7 人の TRAPS 患者 (C33Y 5 人、R92Q 2 人) において、C33Y 変異をもつ患者 5 人においては炎症反応の有意な低下を認めなかったが、症状は軽減しステロイド減量が可能であった。浸透率の低い変異である R92Q を持つ患者 2 人においては症状についても有意な改善を認められなかった。ヨーロッパにおける自己炎症性疾患データベース (Eurofever) をもとにした後方視的研究では TRAPS 患者 113 人中 37 人にエタネルセプトが使用され、完全寛解、部分寛解、不応の順に 11 人、21 人、5 人であった。

症例シリーズ報告においては、一部の症例において二次無効が報告されている。以上からエタネルセプトはその効果は症例により異なることから限定的あるが弱いエビデンスにおいて有効性があると評価した。

PFAPA

クリニカルクエスチョン 1

「PFAPA のシメチジンの推奨度は？」

エビデンス総体

PFAPA に対するシメチジン治療のエビデンスは診療録を用いた後方視的観察研究に限定されており、比較対照をおいた前方視的研究の報告はない。大規模の後方視的観察研究の文献では発作の消失が 2-3 割の症例で認められており、発作間隔

の延長が 2-3 割で認められている。またシメチジン投与後すぐに発作が消失したとの報告が散見されることから、一定の患者群において効果が期待でき、弱いエビデンス C があると評価した。またシメチジン投与による有害事象の報告は認めなかった。

クリニカルクエスチョン 2

「PFAPA の LTRA (ロイコトリエン受容体拮抗薬) の推奨度は？」

エビデンス総体

PFAPA に対するロイコトリエン受容体拮抗薬のエビデンスは学会報告における症例シリーズ報告に限定されており、エビデンスはとても弱いと評価した。ただ、多数の PFAPA 患者を診療してきた専門家がロイコトリエン拮抗薬を開始後に発作が消失する症例を経験しており、一部において有効性がある可能性がある。

クリニカルクエスチョン 3

「PFAPA のコルヒチンの推奨度は？」

エビデンス総体

PFAPA に対するコルヒチンのエビデンスとして 3 つの観察研究を評価しいずれも投与を行った半数程度に発作頻度の減少を認めている。しかし、観察期間が長く、長期的には自然軽快が多い疾患であることから、エビデンスはとても弱いと評価した。また発作頻度の延長は認めるものの、発作消失例は認めないことから、その効果も限定的である。

クリニカルクエスチョン 4

「PFAPA の発作時副腎皮質ステロイド全身投与の推奨度は？」

エビデンス総体

PFAPA に対する発作時ステロイド頓用のエビデンスとしてプラセボ対照比較研究は存在しないが、評価を行った文献すべてにおいて 9 割以上に顕著な解熱効果が認められている。ほとんどの有効例は 1 日以内に解熱しており、解熱時間を詳細に記録した通常量のステロイド (20 例) と低容量のステロイド (21 例) を比較した前方視ランダム対照比較研究では、治療前の発熱期間が 4-6 日であったのに対し、標準投与群で解熱時間が平均 7.6 ± 0.9 時間と著明な差を認めた。以上のことからその解熱効果は高く、中程度のエビデンスがあると評価した。

クリニカルクエスチョン 5 「PFAPA の扁桃摘出術の推奨度は？」

エビデンス総体

PFAPA の扁桃摘出術は、ランダム対照比較研究においても無治療を比較して、有意な発作頻度減少が示されている。また発熱発作抑制効果は術後直ちに見られており、術後直後の発作抑制率は多くの文献で 9 割以上、低かった文献でも 7 割以上である。以上からその有効性は高く、エビデンスレベルは強いと評価した。しかし、発作頻度は減少傾向ではるものの、長期的には発熱発作の再燃が認められており、最終的な完全寛解率は自然寛解率と差がない可能性がある。

クリニカルクエスチョン 6 「PFAPA の抗 I L - 1 療法の推奨度は？」

エビデンス総体

PFAPA の抗 I L - 1 療法は少なくとも今回の文献評価において報告例は認めず、エビデンスはととても弱いと評価した。

クリニカルクエスチョン 7 「PFAPA の漢方の推奨度は？」

エビデンス総体

PFAPA に対する漢方が有効性のエビデンスは症例報告のみであり、エビデンスはととても弱いと評価した。

妊婦に対するコルヒチン

クリニカルクエスチョン 「妊婦におけるコルヒチンの推奨度は？」

エビデンス総体

コルヒチンは動物実験においては催奇形性が指摘されている。これまでの FMF 妊婦におけるコルヒチン使用を報告した文献報告は、少数の前方視研究と複数の後方視的研究、症例シリーズ、症例報告がある。文献評価の結果、FMF 妊婦におけるコルヒチン使用に催奇形性を認める証拠は認められなかった。さらに FMF においては発作に伴う流産が問題になっているが、妊娠中のコルヒチン治療は発作を抑制し流産のリスクを減らすことが期待できるとの報告もある。以上から現状は弱いエビデンスにおいては妊婦におけるコルヒチン投与は有益性が有害事象のリスクを上回ると評価した。

・クリニカルクエスチョンに対する「推奨」の作成

前述した文献評価によるクリニカルクエスションに対するエビデンス総体の結果をもとに「推奨」を作成し、平成 29 年 2 月 3 日開催した班会議における最終意見交換ののち、最終案が承認された。

・自己炎症性疾患ガイドラインの完成

平成 29 年 2 月 3 日開催した班会議における最終意見交換ののち、自己炎症性疾患診療ガイドライン最終案が承認された。承認方法は各推奨について、文承認する・承認しないを確認した。29 名作成グループ中 24 名が会議において書面による意見を表明し、4 名が会議に欠席したが、あらかじめ送付した診療ガイドラインの内容について反対なく委任、1 名は欠席無回答であった。最終的には全ての推奨に関して 24 人中、23 人以上が承認（承認しない人数、各推奨につき 1 名以下）の承認が得られた。また承認しないという意見が残った推奨に関しては、その理由は、「あまり行われない治療であるため推奨を作成する必要がない」などというもので、内容に異論があるとの意見は認めなかった。さらの会議欠席者に対して最終案を伝え、承認しない意見がないことを確認した。以上の結果から平成 26 年度 6 月に班会議で定めた承認法に基づいて、各推奨が承認されたと決議した。診療ガイドラインの内容については添付資料を参照されたい。今後、日本小児リウマチ学会や日本医療機能評価機構などの第三者機関の審査を受け、その承認・認定を得る。すでに日本小児リウマチ学会において審議中にある。

（2）自己炎症性疾患の診療体制の整備

自己炎症性疾患の遺伝子診療体制の整備

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、西小森隆太らを中心として自己炎症性疾患の診断体制の改善を継続した。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。平成 27 年度においては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するとともに、自己炎症性疾患として近年に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た。平成 27 年度においてはさらに新しく自己炎症性疾患として認知されてきた遺伝子（IFIH1、TMEM173、CECR3、RBC1、RNF31、SERPING1、SLC29A3）の診断体制も構築した。平成 28 年度にはさらに新規遺伝子 TNFAIP3、CECR1、COPA、PSMA3、PSMB4、PSMB9、POMP、OTULIN（FAM105B）、HOIP、HOIL1（RBC1）にも対応可能とした。

自己炎症性疾患 WEB サイトの更新・自己炎症性疾患研究会の開催

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。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50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。また平成29年2月4日に東京にて自己炎症性疾患研究会を開催した。医療者のみならず、自己炎症性疾患患者会の参加し自己炎症性疾患の情報交換を行った。

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を推進した。

2016年2月時点での更新の各疾患の担当は以下の通りとし、診療フローチャートから改訂すべき内容は診療ガイドラインに反映させた。今後は新たな研究事業において改訂した診療フローチャートを発表していく予定である。

（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った。W患者登録は一般病院の担当医には個人情報保護の観点から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とした。平成27年度ではPIDJ（原発性免疫不全データベース）のデータと連携した過去・新規に自己炎症性疾患と診断された患者、分担研究者とその関連施設で診療している患者、さらに自己炎症性疾患サイトや学会による広報活動を通じて紹介された患者の担当医全員に患者登録を依頼し、全患者登録を推進した。当初はオンラインでの登録であったが、外部からのサーバー攻撃のリスクが高まったため、平成27年2月6日より、班会議においてローカルデータベースへのシステム変更を行うことに決定した。これに基づき、紙ベースにて患者情報に基づく、ローカルデータベースへの患者情報登録を推進した。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策定した。

平成28年度末の時点で、150名以上が登録を達成し、診療ガイドライン、および下記に記載した重症度分類作成等に寄与した。

各疾患の重症度分類は本研究班で作成した下記の基準が重症基準として難病センター医療費助成基準に用いられている。さらに臨床の有用な基準となるよう追加・修正を推進する。

重症基準（本研究班で策定した難病センター医療費助成基準）

家族性地中海熱

下記の（1）（2）のいずれかを満たした場合は重症例とし助成対象とする。

（1）コルヒチンが無効または不耐であり、かつ発作頻回例

（発熱発作頻回例の定義）

当該疾病が原因となる CRP 上昇を伴う 38.0 以上の発熱を発熱発作とする。

その際には感染症やその他の原因による発熱を除外すること。

発作と発作の間には少なくとも 24 時間以上の無発熱期間があるものとし、それを満たさない場合は 1 連の発作と考える。上記の定義による発熱発作を年 4 回以上認める場合を発作頻回例とする。

(コルヒチンが無効の定義)

コルヒチンを最大容量 (0.04mg/kg/day、上限 2.0mg/day) まで増量しても発熱発作が年 4 回以上認める場合をコルヒチン無効とする。

(コルヒチンの不耐の定義)

コルヒチンの副作用によるアレルギー反応または消化器症状 (腹痛、嘔気、下痢) のために

コルヒチンが増量できず、発熱発作が年 4 回以上認める場合をコルヒチン不耐とする。

(2) アミロイドーシス合併例

当該疾病が原因となり、アミロイドーシスを合併した例。

CAPS

・ 軽症 家族性寒冷自己炎症症候群 (Familial cold autoinflammatory syndrome) (FCAS)

寒冷によって誘発される、発疹、関節痛を伴う間欠的な発熱を特徴とする疾患である。出生直後から 10 歳くらいまでに発症する。症状は 24 時間以内に軽快する。発疹は蕁麻疹に類似しているが、皮膚生検では好中球の浸潤が主体である。

・ 中等症 Muckle-Wells 症候群 (Muckle-Wells syndrome) (MWS)

蕁麻疹様発疹を伴う発熱が 24~48 時間持続し数週間周期で繰り返す。関節炎、

感音性難聴、腎アミロイドーシスなどを合併する。中枢神経系の症状や骨変形はきたさない。

・ 重症 新生児期発症多臓器系炎症性疾患 (Neonatal onset multisystem inflammatory disease) (NOMID)慢性乳児神経皮膚関節症候群 (Chronic infantile neurologic cutaneous, and articular syndrome) (CINCA 症候群) 皮疹、中枢神経系病変、関節症状を 3 主徴とし、これらの症状が生後すぐに出現し、生涯にわたり持続する自己炎症性疾患である。発熱、感音性難聴、慢性髄膜炎、水頭症、ブドウ膜炎、全身のアミロイドーシスなど多彩な症状がみられる。

重症度に応じて、軽症型の家族性寒冷自己炎症性症候群、中等症の Muckle-Wells 症候群、重症型の CINCA 症候群/NOMID、の 3 病型に分類され、中等症以上を対象とする。

Blau 症候群

重症例の定義：

・ 発熱等の全身性の炎症症状
・ 進行性の関節症状
・ 眼病変を認めるため副腎皮質ホルモンや免疫抑制剤、生物学的製剤の投与を要する症例
のいずれかを満たすもの

メバロン酸キナーゼ欠損症

< 重症度分類 >

下記の (1) (2) (3) のいずれかを満たした場合は重症例とし助成対象とする。

(1) 発熱発作頻回例

当該疾病が原因となる CRP 上昇を伴う 38.0 以上の発熱を発熱発作とする。

その際には感染症やその他の原因による発熱を除外すること。

発作と発作の間には少なくとも 24 時間以上の無発熱期間があるものとし、それを満たさない場合は 1 連の発作と考える。

上記の定義による発熱発作を年 4 回以上認める場合を発熱発作頻回例とする。

(2) 炎症持続例

当該疾病が原因となり、少なくとも 2 ヶ月に 1 回施行した血液検査において CRP 1mg/dl 以上、または血清アミロイドが 10 µg/ml 以上の炎症反応陽性を常に認める。その際には感染症やその他の原因による発熱を除外すること。

(3) 合併症併発例

以下の合併症を併発した症例については重症とし、助成対象とする。

活動性関節炎合併例

当該疾病が原因となり、1 カ所以上の関節の腫脹、圧痛を認め、関節エコーまたは MRI において関節滑膜の炎症所見を認める例

関節拘縮合併例

当該疾病が原因となり、1 カ所以上の関節の拘縮を認め、身の回り以外の日常生活動作の制限を認める例

アミロイドーシス合併例

当該疾病が原因となり、アミロイドーシ

スコア	発熱発作 (注1)	皮疹	脂肪筋肉委縮・関節拘縮	内臓(心・肺・肝臓)病変
0	なし	なし	なし	なし
1	38度以上の発作が年3回以内	非露出部のみ	日常生活動作には制限なし	検査異常のみ・自覚症状なし(治療を要さない)
2	38度以上の発作が年4回以上	露出部に出現	身の回り以外の日常生活動作の制限	自覚症状あり(要治療・可逆性)
3	〃	〃	身の回りの日常生活動作の制限	機能廃絶(非可逆性)

を合併した例。

TRAPS

重症例の定義：

・頻回の発熱発作の為ステロイドの減量中止が困難で生物学的製剤の投与を要する症例を満たすものとする。

中條-西村症候群

<重症度分類>

重症度分類にて中等症以上の症例を助成対象とする。

重症度分類

以下の表を参照し、

軽症：スコアがすべて 0 か 1

中等症：1 つでもスコア 2 がある

重症：1 つでもスコア 3 がある

(注1) 発熱発作の定義は当該疾病が原因となる 38.0 以上の発熱を発熱発作とする。その際には感染症やその他の原因による発熱を除外すること。発作と発作の間には少なくとも 24 時間以上の無発熱期間があるものとし、それを満たさない場合は 1 連の発作と考える。

化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群

下記の(1)(2)(3)のいずれかを満たした場合を対象とする。

(1) 活動性関節炎発症例

関節炎による疼痛の持続、または関節破壊・拘縮が進行がみられる。なお、関節炎の診断は単純レントゲン検査、関節エコーまたは MRI 検査により確認する。

(2) 壊疽性膿皮症様病変・嚢腫性ざ瘡発症例

(3) 合併症併発例

当該疾患が原因となり、血液疾患（脾腫、溶血性貧血、血小板減少）炎症性疾患（炎症性腸疾患、ブドウ膜炎）糸球体腎炎、糖尿病を合併した例

慢性再発性多発性骨髓炎

下記の（１）また（２）を満たした場合は重症例とし助成対象とする。

（１）骨髓炎持続例

骨髓炎による疼痛が持続する。なお、骨髓炎の診断は単純レントゲン検査またはMRI検査により確認する。

（２）合併症併発例

当該疾病とともに、慢性関節炎、掌蹠膿疱症、尋常性乾癬、炎症性腸疾患、Sweet症候群、壊死性膿皮症、仙腸関節炎、硬化性胆管炎のいずれかを認める。

若年性特発性関節炎

重症例の定義：以下のいずれかに該当する症例を重症例と定義する。

ステロイドの減量・中止が困難で、免疫抑制剤や生物学的製剤の使用が必要

マクロファージ活性化症候群を繰り返す

難治性・進行性の関節炎を合併する

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った。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、メバロン酸キナーゼ欠損症、家族性地中海熱、Blau症候群、PFAPAの6疾患を先

行して作成した。本ガイドライン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といえる。

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により、迅速かつ安価な遺伝子診断が可能となり、増加する検査依頼の需要に対応した。また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たと評価できる。患者相談では、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患者に対して自己炎症性の診断・治療に関する相談・情報提供を行った。一方、自己炎症性疾患に対する十分な臨床経験のある医療機関が存在しない地域が少なくなく、その地域の患者は他府県にまで通院しなければならない状況にあった。このことから自己炎症性疾患の地域診療体制のさらなる整備が必要であると考えられ、今後新たな研究事業への課題と考えられた。

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必要がある。

患者登録システムなどからの患者情報により重症度分類はすでに難病センター医療費助成基準となる重症度を策定した。さらに行政施策と新たな知見に基づき、必要に応じて修正できるよう情報収集を継続していく必要がある。

E：結論

平成 28 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」の最終年度として、ほぼ予定通りに研究が完遂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。今後もあたらたな事業などにより引き続き、自己炎症性疾患の研究事業を継続させていく必要がある。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はない。

G. 研究発表

自己炎症性疾患診療ガイドライン（添付資料参照）

1. 論文発表

Shumpei Y, Imagawa T, Nishikomori R, Takada H, Abrams K, Lheritier K, Heike T, Hara T. Long-term safety and efficacy of canakinumab in cryopyrin-associated periodic syndrome: results from an open-label, phase III pivotal study in Japanese patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Dec 14. [Epub ahead of print]

Hori M, Yasumi T, Shimodera S, Shibata H, Hiejima E, Oda H, Izawa K, Kawai T, Ishimura M, Nakano N, Shirakawa R, Nishikomori R, Takada H, Morita S, Horiuchi H, Ohara O, Ishii E, Heike T. A CD57(+) CTL Degranulation Assay Effectively Identifies Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Type 3 Patients. *J Clin Immunol*. 2016 Nov 28. [Epub ahead of print]

Eroglu FK, Kasapcopur O, Beşbaş N, Ozaltın F, Bilginer Y, Barut K, Mensa-Vilaro A, Nakagawa K, Heike T, Nishikomori R, Arostegui J, Ozen S. Genetic and clinical features of cryopyrin-associated periodic syndromes in Turkish children. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Sep-Oct;34 Suppl 102(6):115-120. .

Kawasaki Y, Oda H, Ito J, Niwa A, Tanaka T, Hijikata A, Seki R, Nagahashi A, Osawa M, Asaka I, Watanabe A, Nishimata S, Shirai T, Kawashima H, Ohara O, Nakahata T, Nishikomori R, Heike T, Saito MK. Pluripotent cell-based phenotypic dissection identifies a high-frequency somatic NLRC4 mutation as a cause of autoinflammation. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Oct 27.

Imamura S, Narita S, Nishikomori R, Tsuruta H, Numakura K, Maeno A, Saito M, Inoue T, Tsuchiya N, Nanjo H, Heike T, Satoh S, Habuchi T. Secondary bladder amyloidosis with familial Mediterranean fever in a living donor kidney transplant recipient: a case report. *BMC Res Notes*. 2016 Oct 19;9(1):473.

Nanishi E, Hoshina T, Takada H, Ishimura M, Nishio H, Uehara T, Mizuno Y, Hasegawa S, Ohga S, Nagao M, Igarashi M, Yajima S, Kusumoto Y, Onishi N, Sasahara Y, Yasumi T, Heike T, Hara T; PID-Infection Study Group. A nationwide survey of common viral infections in childhood among patients with primary immunodeficiency diseases.

J Infect. 2016 Oct;73(4):358-68.

Iwasaki T, Kaneko N, Ito Y, Takeda H, Sawasaki T, Heike T, Migita K, Agematsu K, Kawakami A, Morikawa S, Mokuda S, Kurata M, Masumoto J. Nod2-Nodosome in a Cell-Free System: Implications in Pathogenesis and Drug Discovery for Blau Syndrome and Early-Onset Sarcoidosis. ScientificWorldJournal. 2016

Nakashimai H, Miyake F, Ohki S, Hattori S, Matsubayashi T, Izawa K, Nishikomori R, Heike T, Honda Y, Shigematsu Y. Febrile attacks triggered by milk allergy in an infant with mevalonate kinase deficiency. Rheumatol Int. 2016

Mensa-Vilaro A, Teresa Bosque M, Magri G, Honda Y, Martínez-Banaclocha H, Casorran-Berges M, Sintés J, González-Roca E, Ruiz-Ortiz E, Heike T, Martínez-García JJ, Baroja-Mazo A, Cerutti A, Nishikomori R, Yagüe J, Pelegrín P, Delgado-Beltrán C, Aróstegui JI. Brief Report: Late-Onset Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome Due to Myeloid-Restricted Somatic NLRP3 Mosaicism. Arthritis Rheumatol. 2016 Dec;68(12):3035-3041.

Ueda N, Ida H, Washio M, Miyahara H, Tokunaga S, Tanaka F, Takahashi H, Kusuhara K, Ohmura K, Nakayama M, Ohara O, Nishikomori R, Minota S, Takei S, Fujii T, Ishigatsubo Y, Tsukamoto H, Tahira T, Horiuchi T. Clinical and genetic features of patients with TNFRSF1A variants in Japan: Findings of a nationwide survey. Arthritis & rheumatology. 2016.

Kanameishi S, Nakamizo S, Endo Y, Fujisawa A, Dainichi T, Tanaka T, Izawa K, Nishikomori R, Kabashima K. High level of serum human interleukin-18 in a patient with pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne syndrome. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016.

Inoue H, Nishio H, Takada H, Sakai Y, Nanishi E, Ochiai M, Onimaru M, Chen SJ, Matsui T, Hara T. Activation of Nod1 Signaling Induces Fetal Growth Restriction and Death through Fetal and Maternal Vasculopathy. J Immunol. 2016 Mar 15;196(6):2779-87.

Ohnishi H, Kawamoto N, Seishima M, Ohara O, Fukao T. A Japanese family case with juvenile onset Behçet's disease caused by TNFAIP3 mutation. Allergol Int. 2016 Jul 19.

Mizutani Y, Okano T, Takahashi T, Ohnishi H, Ohara O, Sano A, Seishima M. Pyoderma Gangrenosum, Acne and Suppurative Hidradenitis Syndrome Treated with Granulocyte and Monocyte Adsorption Apheresis. Acta Derm Venereol. 2016 Jul 7.

Takahashi T, Fujimoto N, Yamaguchi A, Hayashi H, Migita K, Ida H, Tanaka T. Familial Mediterranean fever with onset in the 70s showing various neutrophilic dermatosis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015 Oct 7. In press.

Harada J, Nakajima T, Kanazawa N. A Case of Blau Syndrome with NOD2 E383K mutation. Pediatr Dermatol 33: e385-e387, 2016

- Kamio Y, Kanazawa N, Mine Y, Utani A. Intractable leg ulcers in Blau syndrome. *J Dermatol* 43: 1096-1097, 2016
- Yamazaki T, Shigemura T, Kobayashi N, Honda K, Yazaki M, Masumoto J, Migita K, Agematsu K : IL-18 serum concentration is markedly elevated in typical familial Mediterranean fever with M694I mutation and can distinguish it from atypical type. *Mod Rheumatol*. 2016;26(2):315-7.
- Shigemura T, Kaneko N, Kobayashi N, Kobayashi K, Takeuchi Y, Nakano N, Masumoto J, and Agematsu K. Novel heterozygous C243Y A20/TNFAIP3 gene mutation is responsible for chronic inflammation in autosomal-dominant Behcet's disease. *RMD open*. 2016;2(1):e000223.
- Migita K, Izumi Y, Jiuchi Y, Iwanaga N, Kawahara C, Agematsu K, Yachie A, Masumoto J, Fujikawa K, Yamasaki S, et al. Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Japan. *Arthritis research & therapy*. 2016;18(175).
- Iwasaki T, Kaneko N, Ito Y, Takeda H, Sawasaki T, Heike T, Migita K, Agematsu K, Kawakami A, Morikawa S, et al. Nod2-Nodosome in a Cell-Free System: Implications in Pathogenesis and Drug Discovery for Blau Syndrome and Early-Onset Sarcoidosis. *TheScientificWorldJournal*. 2016;2016(2597376).
- Hokibara S, Kobayashi N, Kobayashi K, Shigemura T, Nagumo H, Takizawa M, Yamazaki T, and Agematsu K. Markedly elevated CD64 expression on neutrophils and monocytes as a biomarker for diagnosis and therapy assessment in Kawasaki disease. *Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society [et al]*. 2016;65(7):579-85.
- Yamagami K, Nakamura T, Nakamura R, Hanioka Y, Seki K, Chiba H, Kobayashi K, Agematsu K. Familial Mediterranean fever with P369S/R408Q exon3 variant in pyrin presenting as symptoms of PFAPA. *Mod Rheumatol*. 2016:1-8.
- Ishikawa S, Shimizu M, Inoue N, Mizuta M, Nakagishi Y, Yachie A. Interleukin-33 as a marker of disease activity in rheumatoid factor positive polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol*. 2016 in press.
- Takagi M, Ogata S, Ueno H, Yoshida K, Yeh T, Hoshino A, Piao J, Yamashita M, Nanya M, Okano T, Kajiwara M, Kanegane H, Muramatsu H, Okuno Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Bando Y, Kato M, Hayashi Y, Miyano S, Imai K, Ogawa S, Kojima S, Morio T. Haploinsufficiency of TNFAIP3 (A20) by germline mutation is involved in autoimmune lymphoproliferative syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2016. [Epub ahead of print]
- Ono S, Okano T, Hoshino A, Yanagimachi M, Hamamoto K, Nakazawa Y, Imamura T, Onuma M, Niizuma H, Sasahara Y, Tsujimoto H, Wada T, Kunisaki R, Takagi M, Imai K, Morio T, Kanegane H. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for XIAP Deficiency in Japan. *J. Clin. Immunol*. 2016. [Epub ahead of print]

Nagakura T, Wakiguchi H, Kubota T, Yamatou T, Yamasaki Y, Nonaka Y, Nerome Y, Akaike H, Takezaki T, Imanaka H, Kawano Y, Takei S. Tumor necrosis factor inhibitors provide long-term clinical benefits in pediatric and young adult patients with Blau syndrome. *J Rheumatol* 2016 (in press) Koga T, Migita K, Sato S, Umeda M, Nonaka F, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Ueki Y, Masumoto J, Agematsu K, Yachie A, Yoshiura K, Eguchi K, Kawakami A. Multiple Serum Cytokine Profiling to Identify Combinational Diagnostic Biomarkers in Attacks of Familial Mediterranean Fever. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Apr;95(16):e3449. doi: 10.1097/MD.0000000000003449.

Koga T, Migita K, Kawakami A. Biologic therapy in familial Mediterranean fever. *Mod Rheumatol*. 2016 Sep;26(5):637-41. doi: 10.3109/14397595.2016.1162261.

Miyamae T, Tanaka E, Kishi T, Matsuyama T, Igarashi T, Fujikawa S, Taniguchi A, Momohara S, Yamanaka H : Long-term outcome of 114 adult JIA patients in a non-pediatric rheumatology institute in Japan. *Mod Rheumatol* 2015;25(62-66)

Takagi M, Ogata S, Ueno H, Yoshida K, Yeh T, Hoshino A, Piao J, Yamashita M, Nanya M, Okano T, Kajiwara M, Kanegane H, Muramatsu H, Okuno Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Bando Y, Kato M, Hayashi Y, Miyano S, Imai K, Ogawa S, Kojima S, Morio T. Haploinsufficiency of TNFAIP3 (A20) by germline mutation is involved in autoimmune lymphoproliferative syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Nov 11. [Epub

ahead of print]

Tsujita Y, Mitsui-Sekinaka K, Imai K, Yeh TW, Mitsuiki N, Asano T, Ohnishi H, Kato Z, Sekinaka Y, Zaha K, Kato T, Okano T, Takashima T, Kobayashi K, Kimura M, Kunitsu T, Maruo Y, Kanegane H, Takagi M, Yoshida K, Okuno Y, Muramatsu H, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Kojima S, Ogawa S, Ohara O, Okada S, Kobayashi M, Morio T, Nonoyama S. Phosphatase and tensin homolog (PTEN) mutation can cause activated phosphatidylinositol 3-kinase syndrome-like immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Dec;138(6):1672-1680.e10

Elkaim E, Neven B, Bruneau J, Mitsui-Sekinaka K, Stanislas A, Heurtier L, Lucas CL, Matthews H, Deau MC, Sharapova S, Curtis J, Reichenbach J, Glastre C, Parry DA, Arumugakani G, McDermott E, Kilic SS, Yamashita M, Moshous D, Lamrini H, Otremba B, Gennery A, Coulter T, Quinti I, Stephan JL, Lougaris V, Brodzski N, Barlogis V, Asano T, Galicier L, Boutboul D, Nonoyama S, Cant A, Imai K, Picard C, Nejentsev S, Molina TJ, Lenardo M, Savic S, Cavazzana M, Fischer A, Durandy A, Kracker S. Clinical and immunologic phenotype associated with activated phosphoinositide 3-kinase syndrome 2: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Jul;138(1):210-218.

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