

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業） 平成28年度分担研究報告書

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究

研究項目：自己炎症性皮膚疾患（中條-西村症候群など）の解析

研究分担者：古川 福実 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 教授
研究協力者：金澤 伸雄 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 准教授
池田 高治 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 講師
上中智香子 和歌山県立医科大学医学部皮膚科（寄付講座）准教授
三木田直哉 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 助教
国本 佳代 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 助教
稲葉 豊 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 助教
中谷 友美 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 研究補助員
井田 弘明 久留米大学医学部呼吸器・神経・膠原病内科 教授
吉浦孝一郎 長崎大学原爆後障害医療研究所人類遺伝学 教授

研究要旨

本分担研究は、平成21年度以来の難治性疾患克服研究事業の成果をもとに、中條 - 西村症候群（NNS）などの自己炎症性皮膚疾患について、診断基準・重症度分類・ガイドラインを策定することを主たる目的とする。平成27年中に難病指定を受けたクリオピリン関連周期熱症候群（CAPS）、ブラウ症候群、TNF受容体関連周期熱症候群（TRAPS）、NNS、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・瘡瘡（PAPA）症候群の5疾患について、診断基準と重症度分類の妥当性について、日本皮膚科学会よりいくつか改善点の指摘を受けたうえで大筋承認となった。一方、非遺伝性で疾患概念が明らかでないWeber-Christian病（WCD）については、二次にわたる全国疫学調査の結果をもとに、除外診断の不確実性や経過によって最終診断が代わる可能性があるものの独立疾患の可能性が残ることを示したうえで、診断基準と重症度分類案を作成したが、日本皮膚科学会から肯定的な回答を得ることはできなかった。さらにNNSについて、難病指定を機に疾患概要・診断基準・臨床個人調査票をまとめた冊子を作成して全国の大学・大病院の関係各科に配布するとともに、6年ぶりの全国疫学調査を行った。その結果、5施設から患者ありとの回答があったが、うち3症例はPSMB8変異なしあるいは未解析の臨床診断例であった。現在、それらの症例について順次遺伝子解析を進めている。

A. 研究目的

中條 - 西村症候群 (NNS) は、乳幼児期に凍瘡様皮疹で発症し、弛張熱や結節性紅斑様皮疹を伴い、次第に顔面・上肢を中心とした上半身のやせと拘縮を伴う長く節くれ立った指趾が明らかになる特異な遺伝性疾患であり、有効な治療法はなく早世する症例もある。平成 21 年度より 3 年間行われた難治性疾患克服研究事業 (研究奨励分野)「中條-西村症候群の疾患概念の確立と病態解明へのアプローチ」(平成 21 年度)と「中條-西村症候群の疾患概念の確立と病態解明に基づく特異的治療法の開発」(平成 22-23 年度)により、疫学的には、現在生存が明らかな患者は和歌山の 1 幼児例を含む関西の 12 例のみであり、その多くを和歌山県立医科大学皮膚科でフォローしていることが判明した。また病因として、昭和 14 年に中條によって「凍瘡を合併せる続発性骨骨膜炎」として最初に報告されて以来 70 年ぶりに、検索した全ての患者に、免疫プロテアソームβ5i サブユニットをコードする *PSMB8* 遺伝子の c.602G>T (p.G201V) ホモ変異が同定された。さらに患者由来細胞・組織の解析により、プロテアソーム機能不全によってユビキチン化蛋白質が蓄積することによってストレス応答が高まり、核内にリン酸化 p38 が蓄積することによって IL-6 が過剰産生されることが本態として想定された (Arima K, et al. Proc Natl Acad Sci USA 2011)。

さらに、橋本隆班長のもとで2年間行われた研究事業「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究」(平成24, 25年度)により、NNSをはじめ皮膚症状を主体とする遺伝性自己炎症疾患のさらなる病態解明が進められた。それらの研究事業の成果をもとに、平成26年度より診断基準・重症度分類・ガイドラインを策定することを主たる目的とする政策研究事業が開始された。本分担研究においては、昨年引き続き、自己炎症性皮膚疾患として、NNSのほか、NNSとともに日本皮膚科学会ガイドライン委員会が

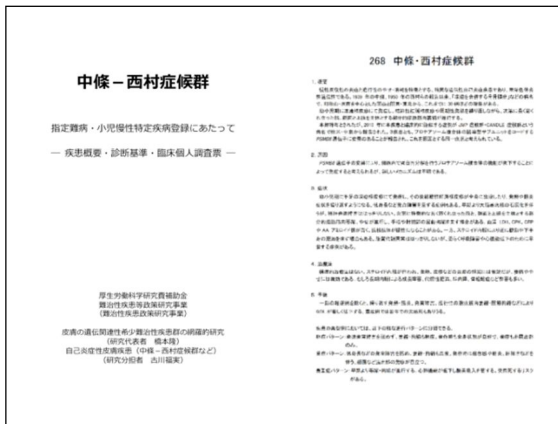
ら診療ガイドライン作成の承認を得たCINCA症候群を含むクリオピリン関連周期熱症候群 (CAPS)、特徴的な皮膚症状を呈するブラウ症候群、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・瘰癧 (PAPA) 症候群、TNF 受容体関連周期熱症候群 (TRAPS)、さらにNNSと臨床的に似るが未だ独立疾患として概念が確立していない非遺伝性のWeber-Christian病 (WCD) の6疾患を選び、それぞれ診断基準・重症度分類・診療ガイドラインを策定することを目標とする。

B. 研究方法

1) 平成 27 年中に難病指定となった遺伝性自己炎症疾患の 5 疾患 (CAPS、BS、TRAPS、NNS、PAPA 症候群) に対し、診断基準と重症度分類について日本皮膚科学会の承認を得る。そのうえで、患者数の多い CAPS、BS、TRAPS について、研究協力者の金澤が研究分担者として参画している政策研究事業「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」班での議論もふまえてガイドライン作成を進め、日本皮膚科学会での承認を目指す。

2) WCD についても、全国疫学調査結果をもとにまとめた診断基準と重症度分類案を日本皮膚科学会に提出し、承認を目指す。同時に、調査結果を広く共有し、疾患の存在についてコンセンサスを得るため、論文報告を目指す。

3) NNS について、難病指定を機に疾患概要・診断基準・臨床個人調査票をまとめた冊子を作成して全国の大学・大病院の関係各科に配布するとともに、6年ぶりの全国疫学調査を行い、現状を把握する。疑い症例があれば、同意を得て原因遺伝子検索を行い、類症を含めた本疾患 (プロテアソーム機能異常症) の全体像に迫る。



(倫理面への配慮)

本研究で用いた患者由来試料は、和歌山県立医科大学の臨床研究・遺伝子解析研究に関する倫理委員会および長崎大学大学院医歯薬学総合研究科倫理委員会の承認を得た計画に基づき、書面にてインフォームドコンセントを得て収集されたものである。

C. 研究結果

1) 日本皮膚科学会医療戦略委員会より、すでに難病指定を受けている疾患に関する日本皮膚科学会での承認について、NNSの重症度分類について、内臓病変について具体的な症状をあげて記載したほうがよい、CAPS以降の疾患も可能であればスコアで評価できるような基準を策定したほうがよい、PAPA症候群の重症度分類について、「症状および所見はいずれの時期のものを用いてもよい」となっているが「1年以内」などの期限をつける必要がある、

すでに指定難病に指定され厚生労働省から出された診断基準については小児科の研究班から上がってきたもので皮膚科で見ている病像と多少スペクトラムが異なることもあり得るかもしれないもの大筋では日本皮膚科学会としても承認ということでもよい、という意見が出された。今後「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」班での改定作業に際し、これらの意見を反映させていくことが課題となる。

2) WCDは他の類似疾患を完全に除外することが難しく、疾患としての独立性が疑われているが、歴史的には古い疾患で一部の新しい教科書にも記載されている。全国疫学調査の結果、全国の内科・皮膚科施設にて過去5年間にWCDと診断された患者が19症例見いだされた。我々が作成した診断基準案に対し、12例は合致するしたが、6例は発熱がない、反復性がないなどの理由で合致しないとの回答であった。したがってやはりWCDには境界例ともいべき症例、あるいは他疾患とするにも症状がそろわない症例が含まれると思われる。一方、我々の診断基準でも他疾患を鑑別しWCDと診断される症例が相当数存在することが明らかとなった。

しかし、日本皮膚科学会医療戦略委員会からは、疾患概念がはっきりせず国際的に統一見解が得られておらず、診断が除外診断によっている側面が多く指定難病として指定されると「ウェーバークリスチャン病」に偏った診断がなされ臨床現場に混乱を招く、という理由から、診断基準・重症度基準は承認されなかった。

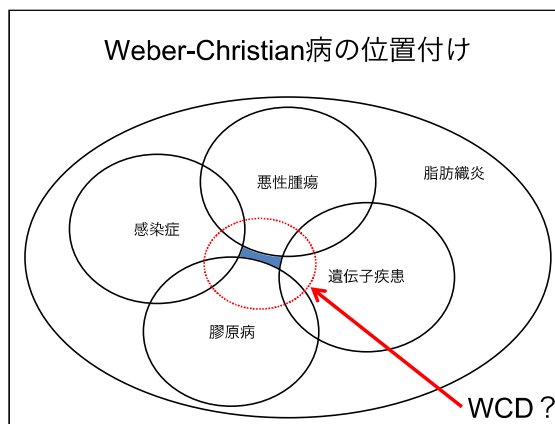
3) 全国の大学病院と500床以上(和歌山県内は300床以上)の大病院の皮膚科・小児科・整形外科・免疫膠原病内科・神経内科に、疾患概要・診断基準・臨床個人調査票をまとめた冊子と一次調査票を送付し、疫学調査を行った。合わせて1840施設に送付して718施設から回答があり、回答率は38%(大学:45%、大病院:36%、和歌山:52%)であった。その結果、5施設から患者ありとの回答があったが、うち3症例はPSMB8変異なしあるいは未解析の臨床診断例であった。このうち1例について、プロテアソーム関連パネル遺伝子解析と両親とトリオでのエキソーム解析を行ったが、有意な変異は見いだされなかった。

D. 考察

自己炎症疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン策定に関しては、小児科医を中心に組織され自己炎症疾患の研究に特化した政策化研究事業「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」班での議論が先行しているが、その中には皮膚科で遭遇する疾患も多数含まれ、特に NNS はこれまで主に皮膚科領域から報告されてきたことから、遺伝性皮膚疾患を対象とした本研究班でも調査研究を進めている。すなわち本分担研究では、特徴的な皮膚症状を呈し皮膚科領域でも対応が必要と考えられる自己炎症疾患を自己炎症性皮膚疾患とし、自己炎症疾患研究班と緊密な連携を取りながら、それらに対する診断基準、重症度分類、診療ガイドラインについて日本皮膚科学会の承認を得ることを目標としている。

今回、難病指定となった CAPS、BS、TRAPS NNS、PAPA 症候群の診断基準と重症度基準について日本皮膚科学会の承認を得られることになり、まずは一歩前進といえる。今後、「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」班での各疾患の診断基準と重症度基準の見直し作業に際し、日本皮膚科学会からの要望を反映させていく必要がある。さらに、日本皮膚科学会にて了承されている CAPS の診療ガイドライン策定に向けて、同班で進められている MINDS に準拠した診療ガイドライン策定作業を参考に内容を詰め、学会の承認を目指す。皮膚科領域で実際にどれくらい患者があり診断治療されているのか、調査する必要がある。

一方、WCD については、日本皮膚科学会としては疾患単位として承認できないというスタンスであることがはっきりしたが、むしろ学術的にどうなのか、さらに追究を続け、学会や論文によって世に問いたい。



最後に、NNS の 6 年ぶりの全国調査により、新規の遺伝子確定例は見いだされなかったものの、診断基準に基づいて臨床診断 3 例の存在が明らかになったことは驚きであった。欧米から、PSMB8 に限らずプロテアソーム構成成分の複数の遺伝子のヘテロ変異の組み合わせによる CANDLE 症候群あるいはプロテアソーム関連自己炎症症候群（PRAAS）が報告されており、本邦にも同様の症例が存在するか明らかになることが期待される。

自己炎症性皮膚疾患一般の遺伝子検査については、より手軽でルーチン的な検査が望まれることから、「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」班とも連動して簡便で有効な方策を検討し、提供していきたい。

E. 結論

本分担研究により、皮膚科領域での自己炎症性皮膚疾患（CAPS、BS、TRAPS、NNS、PAPA 症候群）の重要度が高まり、症例の掘り起こしにつながることを期待される。今後も 1 例 1 例丹念に遺伝子型—表現型連関を検討していくことで、各種基準案の更なる改良を図りたい。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 金澤伸雄: 中條 - 西村症候群 . 別冊日本臨牀 新領域症候群シリーズ No.36 免疫症候群(第2版) - その他の免疫疾患を含めて - III、日本臨牀社、東京、pp.825-830、2016
2. 金澤伸雄: Blau 症候群 . 呼吸器科医のためのサルコイドーシス診療ガイド、杉山幸比古監修、南江堂、東京、pp.118-122、2016
3. 金澤伸雄、古川福実: 差分解説 中條 - 西村症候群 (Nakajo-Nishimura syndrome) . 日本医事新報 4813: 52, 2016
4. 金澤伸雄: 中條 - 西村症候群の病因と診断 . 新薬と臨床 65: 1212-1217, 2016
5. 金澤伸雄: 自己炎症疾患 . 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会雑誌 36: 21-26, 2016
6. 西口麻奈、渡邊有史、上中智香子、古川福実、伊東秀文、立石千晴、鶴田大輔、石井則久、金澤伸雄: サルコイドーシスと診断されていた多菌型ハンセン病の日本人新規発症例 . 日本皮膚科学会雑誌 126: 2433-2439, 2016
7. 金澤伸雄: 中條 - 西村症候群 . Visual Dermatology 16: 128-132, 2017
8. 花見由華、山本俊幸、金澤伸雄、三嶋博之、木下晃、吉浦孝一郎: エカルディ・グティエール症候群 (家族性凍瘡様ループス) の父子例 当初中條 - 西村症候群を疑った症例 . Visual Dermatology 16: 133-135, 2017

9. 稲葉豊、国本佳代、金澤伸雄、古川福実: 抗核抗体高値を伴った中條 - 西村症候群 本疾患における自己抗体出現のまとめ . Visual Dermatology 16: 141-143, 2017
10. 金澤伸雄: Weber-Christian 病 (再発性熱性結節性非化膿性脂肪織炎) . 皮膚疾患最新の治療 2017-2018、渡辺晋一、古川福実編、南江堂、東京、印刷中
11. Kanazawa N, Tchernev G, Chokoeva AA, Maximov GK, Wollina U, Lotti T, Patterson JW, Guarneri C, Tana C, Furukawa F: Interstitial granulomatous dermatitis demonstrating small, discrete skin-colored papules. J Biol Regul Homeost Agents 30: 49-52, 2016
12. Kamio Y, Kanazawa N, Mine Y, Utani A: Intractable leg ulcers in Blau syndrome. J Dermatol 43: 1096-1097, 2016
13. Harada J, Nakajima T, Kanazawa N: A case of Blau syndrome with NOD2 E383K mutation. Pediatr Dermatol 33: e385-e387, 2016
14. Nishiguchi M, Furukawa F, Kanazawa N: Leprosy versus sarcoidosis: different diagnosis and review of misdiagnosed cases. J Dermatol Clin Res 4: 1087, 2016

2. 学会発表

第405回日本皮膚科学会北海道地方会、2016.3.19、札幌

齋藤奈央、堀仁子、野崎尋意、斉藤剛史、岩崎剛志、井川哲子、岸部麻里、山本明美、金澤伸雄: PASH症候群の1例 .

第23回分子皮膚科学フォーラム、2016.4.15-16、大阪

国本佳代、金澤伸雄、古川福実、眞部恵子、浅越健治、山崎修、蒲原毅、金岡美和、相原道子、寺木祐一、伊崎誠一、奥山隆平、山本俊幸、John Hanna：プロテアソーム阻害薬による「中條 - 西村症候群型」薬疹。

第119回日本小児科学会学術集会、2016.5.13-15、札幌
金澤伸雄：自己炎症性皮膚疾患としての乾癬。(分野別シンポジウム「自己免疫と自己炎症の接点」)

第89回日本ハンセン病学会総会・学術集会、2016.6.6-8、草津

金澤伸雄、渡辺有史、西口真奈、上中智香子、古川福実、小森涼子、安井昌彰、村田顕也、伊東秀文、立石千晴、鶴田大輔、石井則久：多菌型ハンセン病を新規に発症した日本人の1例。

第84回和歌山医学会総会、2016.7.3、和歌山

西口真奈、上中智香子、金澤伸雄、古川福実：多菌型ハンセン病を新規に発症した日本人の1例。

第31回日本乾癬学会学術大会、2016.9.2-3、宇都宮

金澤伸雄、上中智香子、野際智子、小寺雅也、臼田俊和、石地尚興、金蔵拓郎、古川福実：膿疱性乾癬に続発した有棘細胞癌における新規IL36RN遺伝子異常。

日本神経学会第106回近畿地方会、2016.11.19、京都

樽谷潤子、中山宜昭、安井昌彰、廣西昌也、村田顕也、金澤伸雄、古川福実、伊東秀文：神経サルコイドーシスと鑑別を要したハンセン病の一例。

第68回日本皮膚科学会西部支部学術大会、2016.11.19-20、米子

西口真奈、渡辺有史、上中智香子、古川福実、金澤伸雄、小森涼子、安井昌彰、村田顕也、伊東秀文、

立石千晴、鶴田大輔、石井則久：多菌型ハンセン病を新規に発症し、サルコイドーシスとの鑑別を要した日本人の1例。

第3回日本アレルギー学会総合アレルギー講習会、2016.12.17-18、横浜

金澤伸雄：プロテアソームの異常と炎症

国際学会

The 13th International Congress of Human Genetics, 2016.4.3-7, Kyoto, Japan

Kinoshita A, Kanazawa N, Kinjo N, Mishima H, Yoshiura KI: Mutations in the patients with NNS-like autoinflammatory diseases.

17th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies, 2016.9.21-24, Barcelona, Spain

Kinjo N, Mishima H, Kinoshita A, Yoshiura K, Mizushima T, Kanazawa N: A case of neonatal-onset proteasome-associated autoinflammatory syndrome resembling, but distinct from, Nakajo-Nishimura syndrome.

Honda-Ozaki F, Ito H, Niwa A, Hotta A, Li HL, Asaka I, Yanagimachi M, Kanazawa N, Nakahata T, Saito MK: Disease modeling of a proteasome-associated autoinflammatory syndrome using patient-specific induced pluripotent stem cells.

The 12th Meeting of the German-Japanese Society of Dermatology, 2016.10.12-14, Karuizawa, Japan

Kanazawa N, Watanabe Y, Nishiguchi M, Kaminaka C, Furukawa F, Komori R, Yasui M, Murata K, Ito H, Tateishi C, Tsuruta D, Ishii N: A Japanese case of newly-developed multibacillary leprogy.

**The 41st Annual Meeting of the Japanese Society for
Investigative Dermatology, 2016.12.9-11, Sendai,
Japan**

Kunimoto K, Kanazawa N, Furukawa F, Manabe K,
Asagoe K, Yamasaki O, Kabahara T, Kanaoka M, Aihara
M, Teraki Y, Izaki S, Okuyama R, Yamamoto T, Hanna J:
Comparative study of cutaneous adverse reactions
induced by a proteasome inhibitor with skin eruptions in
Nakajo-Nishimura syndrome.

Inaba Y, Nakatani Y, Furukawa F, Kanazawa N:
Enhanced phosphorylation of Janus kinase 1 in
Nakajo-Nishimura syndrome.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし