

# 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26-28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。「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、各疾患の診断基準と重症度分類案を策定した結果、クリオピリン関連周期熱症候群（CAPS）、ブラウ症候群（BS）、TNF受容体関連周期熱症候群（TRAPS）の3疾患が平成27年1月より、NNSと化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・瘡瘡（PAPA）症候群が7月より難病指定を受けた。さらに、これら5疾患の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。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）について、全国疫学調査を行った結果、1000施設中302施設より回答があり、29施設34症例（疑い例を含む）が過去5年間にWCDと診断されていたことを確認し、さらに二次調査にてその詳細を確認した。それらの結果をもとに、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。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。NNSの臨床診断基準を満たすもPSMB8変異を認めない症例については、診断確定を目指し、末梢血のプロテアソーム活性の測定やエキソーム解析、プロテアソーム関連パネル遺伝子解析も行った。その結果、TREX1の既知の変異によるエカルディ・グティエール症候群の父子例が含まれることが判明した。

## 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 $\beta 5i$  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、自己炎症性皮膚疾患として、NNS (自己炎症・脂肪萎縮・皮膚炎症候群: ALDD) のほか、NNSとともに日本皮

膚科学会ガイドライン委員会か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 (BS)、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) 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各疾患の診断基準と重症度分類案、診療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 については、全国疫学調査を行い、収集した症例について診断の根拠や他疾患との鑑別点などについて検討したうえで 1) に進む。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。

**Weber-Christian 病 調査票**

施設名： \_\_\_\_\_

記載者御指名： \_\_\_\_\_

連絡先： \_\_\_\_\_

E-mail address： \_\_\_\_\_

以下のアンケートにご記入下さい。

1. 過去 5 年間に於いて、Weber-Christian 病と診断された患者が  
     居る / 居ない

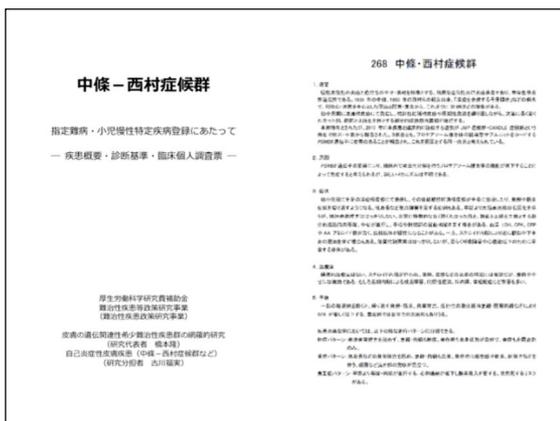
2. 質問 1 が『居る』の場合、下記のうち該当する症状に \_\_\_\_\_ を付けて下さい。

- 発熱
- 反復性の圧痛・熱感を伴う皮下硬結および紅斑
- 病理検査にて脂肪小葉内に種々の炎症細胞浸潤
- 臓器障害（腹痛・胸水・呼吸器症状・循環器症状など）

3. その他に特筆すべき症状がありましたら、併せてご記入下さい。  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

4. 最後に、この用紙を 11 月末日までに FAX にてお送り頂けますと幸いです。  
**FAX 先：073-448-1908**  
 どうもありがとうございました。

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。



4) 遺伝性自己炎症性疾患が疑われる新規症例の遺伝子解析を行い、新規遺伝子変異に関してはプロテアソーム酵素活性測定などによりその機能異常を確認したうえで、遺伝子診断と臨床診断の関連を明確

にする。

（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) BS/EOS、CAPS、NNS、PAPA 症候群、TRAPS、WCD について、診断基準と重症度分類案を作成した。特に NNS については、臨床症状と遺伝子診断を合わせて診断確定（Definite）と臨床的診断（Probable）とするフローチャートを整備し、重症度分類については、発熱発作、皮疹、脂肪筋肉萎縮・関節拘縮、内臓（心・肺・肝臓）病変の 4 項目についてそれぞれスコア化し、「スコアがすべて 0 か 1」を軽症、「1 つでもスコア 2 がある」を中等症、「1 つでもスコア 3（後半 2 項目のみ）がある」を重症とした。発熱発作のスコアについてはその他の自己炎症疾患と同じとした。その結果、BS/EOS、CAPS、TRAPS は平成 27 年 1 月 1 日より、NNS と PAPA 症候群は同年 7 月 1 日より医療費助成対象疾病の指定難病に指定された。さらに、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 5 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の大筋では日本皮膚科学会としても承認ということでよい、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) 全国大学病院と500床以上の大病院の皮膚科、免疫・膠原病内科合わせて1000施設に調査票を送付し、過去5年間にWCDと診断した患者がいるか、いる場合に患者で認められた症状は診断基準案の必須3項目を含むか、臓器症状はあるか、について調査した。302施設より回答があり、29施設より34症例(疑い例を含む)がWCDと診断されていたが、このうち半数近い約15例は必須3項目を満たさなかった。29施設に対して二次調査票を送付したところ、15施設より21症例について回答を得た。そのうち最終的に悪性リンパ腫と診断された2症例を除く19症例についてまとめた結果を以下に示す。

患者背景：性別では男性3名、女性16名と圧倒的に女性が多い。発症時年齢は8-85歳(平均48.2歳)と幅広く、男女合わせると20歳代と70歳代をピークとする2つの山にきれいに分かれた。

発熱：2例は発熱なく、残る17例中13例で38.0以上の高熱、7例で弛張熱、5例で間欠熱、2例で稽留熱を認めた。

皮膚症状：19例すべてに認め、うち17例で下肢の皮疹、11例で有痛性皮疹、5例で皮膚陥凹を認めた。

病理所見：記載のあった17例中16例で脂肪織炎を認め、そのうち8例が小葉性であった。5例で脂肪組織の融解・壊死、6例で肉芽種形成を伴った。

血液所見：記載のあった18例中、白血球増多が7例、逆に白血球減少が4例あった。CRP高値は18例中17例、赤沈亢進は13例中13例、補体高値が17例中11例、肝酵素上昇が18例中14例あった。一方、

抗核抗体は18例中15例で40倍以下であった。

合併症：DICが2例、敗血症、脳出血、MAS、縦隔腫瘍が各1例ずつ認められた。

治療：プレドニゾロンが18例で使用され、パルスも6例で行われていた。10例で何らかの免疫抑制剤を使用され、中でもシクロスポリンが7例と多く、シクロフォスファミド、メソトレキセート、タクロリムスが各2例ずつであった。

診断基準案：12例は合致するとしたが、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。

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例は合致するとしたが、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には境界例ともいふべき症例、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。

4) NNS が疑われ臨床診断基準 5 項目を満たし臨床的に酷似するが、精神発達障害を伴い *PSMB8* 遺伝子変異を認めない福島の成人例について、末梢血単核球のプロテアソーム活性を測定しエキソーム解析とプロテアソーム関連パネル遺伝子解析を行った結果、DLE と診断されていた父親とともに既知の *TREX1* 遺伝子ヘテロ変異を認め、エカルディ・グティエール症候群と診断した。同じく臨床診断基準 5 項目を満たし NNS が疑われるとされた兵庫の成人例においても *PSMB8* 遺伝子は認めなかった。

また、学会抄録で関節サルコイドーシスに伴う光沢苔癬性皮疹と記載されていた大阪の小児例と肉芽腫性苔癬様丘疹を呈する幼児例について遺伝子解析を行い、いずれも既知の *NOD2* 遺伝子変異を認め BS と診断した。

さらに、難治性の壊疽性膿皮症と腋窩の慢性膿皮症、痤瘡様発疹を呈し、類症の家族歴をもつ旭川の成人例について遺伝子解析を行った結果、新規の *PSTPIP1* 遺伝子変異を認め、その意義を検討中である。関節炎がないことから、PAPA よりも壊疽性膿皮症・痤瘡・化膿性汗腺炎 (PASH) 症候群と診断した。

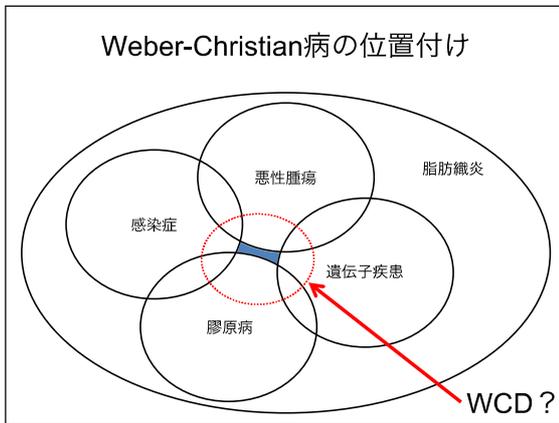
さらに、全国調査で見出された臨床診断のみの 1 例についても、プロテアソーム関連パネル遺伝子解析と、両親とトリオでのエキソーム解析を行ったが、有意な変異は見いだされなかった。現在、もう 1 例について解析を進めている。

#### 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。すなわち本分担当研究では、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。

CAPS、BS、TRAPS NNS、PAPA 症候群が難病指定となり、それら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、順調に前進している。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.27 神経症候群 (第 2 版) — その他の神経疾患を含めて一、日本臨牀社、東京、pp.683-688、2014
2. 金澤伸雄：Blau 症候群、サルコイドーシス診療 Q&A 集、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業びまん性肺疾患に関する調査研究 杉山幸比古監修、山口哲生 四十坊典晴編集、鈴木印刷、宇都宮、pp.114-116、2014
3. 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
4. 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
5. 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
6. 金澤伸雄：中條 - 西村症候群、分子リウマチ治療、7: 25-29、2014
7. 金澤伸雄：中條 - 西村症候群：和歌山発・プロテアソーム不全による新しい自己炎症疾患、日本臨床皮膚科医会近畿ブロック会報 29: 4-5、2014
8. 金澤伸雄：サルコイドーシス、別冊 BIO Clinica、3: 80-85、2014

9. 金澤伸雄 : 単球系細胞の免疫反応および肉芽種における役割、日皮会誌、124: 3096-3098, 2014
10. 金澤伸雄: なじみのない蕁麻疹様皮疹、MB Derma「なじみのない皮膚疾患を見逃さないコツ」、228: 1-8, 2015
11. 金澤伸雄 : 中條 - 西村症候群、リウマチ科、54: 178-184, 2015
12. 金澤伸雄 : 蕁麻疹の鑑別診断 - 自己炎症症候群、MB Derma「実践 子ども皮膚科外来」、236: 27-34, 2015
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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
17. 金澤伸雄: 中條 - 西村症候群 . Visual Dermatology 16: 128-132, 2017
18. 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
19. 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
20. Kanazawa N: Rare hereditary autoinflammatory disorders. Dermatology Research Advances Vol.2, ed. Yan-Hua Liang, NOVA Science Publishers, Inc. NY, pp.3-18, 2015
21. Kanazawa N, Kunimoto K, Ishii N, Inamo Y, Furukawa F : Is CANDLE the best nomenclature? Br J Dermatol 2014; 171: 659-660
22. Kanazawa N, Tchernev G, Wollina U: Autoimmunity versus autoinflammation - friend or foe? Wien Med Wochenschr 2014; 164: 274-277
23. Kanazawa N: Hereditary disorders presenting with urticaria. Immunol Allergy Clin N Am 2014; 34: 169-179
24. Ikeda K, Kambe N, Takei S, Nakano T, Inoue Y, Tomiita M, Oyake N, Satoh T, Yamatou T, Kubota T, Okafuji I, Kanazawa N, Nishikomori R, Shimojo N, Matsue H, Nakajima H: Ultrasonographic assessment reveals detailed distribution of synovial inflammation in Blau syndrome. Arthritis Res Ther 2014; 16: R89
25. 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

26. Kamio Y, Kanazawa N, Mine Y, Utani A: Intractable leg ulcers in Blau syndrome. J Dermatol 43: 1096-1097, 2016

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

28. 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26回日本アレルギー学会春季臨床大会、2014.5.9-11. 京都

金澤伸雄、稲葉豊、古川福実：自己炎症性疾患とアレルギー、プロテアソーム機能不全症（中條-西村症候群）における高IgE血症。

### 第443回日本皮膚科学会大阪地方会和歌山開催、2014.5.24. 和歌山

国本佳代、金澤伸雄、古川福実：中條-西村症候群：小児例の治療経過報告。

### 第438回日本皮膚科学会京滋地方会、2014.12.19. 京都

金澤伸雄、中谷友美、稲葉豊、国本佳代、古川福実：中條-西村症候群患者血中サイトカインの経時的解析。

### 第8回日本免疫不全症研究会学術集会、2014.1.24、東京

金城紀子、中矢代真美、金澤伸雄、三嶋博之、木下晃、吉浦孝一郎：新生児期発症の中條-西村症候群様症状を呈した男児例。

**第22回分子皮膚科学フォーラム、2015.4.17-18、高知**  
金澤伸雄、中谷友美、古川福実、山崎和代、金城紀子、花見由華、山本俊幸、三嶋博之、木下晃、吉浦孝一郎：中條 - 西村症候群様臨床像を呈するもPSMB8遺伝子変異のない症例における病態解明の試み。

### 第59回日本リウマチ学会総会・学術大会、2015.4.23-25. 名古屋

田中克典、池田高治、金澤伸雄、古川福実、橋本隆：Weber-Christian病の実態調査報告。

### 第449回日本皮膚科学会大阪地方会和歌山地区会、2015.5.23. 和歌山

国本佳代、稲葉豊、古川福実、金澤伸雄：中條 - 西村症候群とその類症。

田中克典、池田高治、金澤伸雄、古川福実、橋本隆：Weber-Christian病の実態調査報告。

### 第114回日本皮膚科学会総会、2015.5.29-31. 横浜

国本佳代、稲葉豊、古川福実、金澤伸雄：プロテアソーム機能不全症～中條 - 西村症候群とその類症～。（教育講演 自己炎症疾患再考）

田中克典、池田高治、金澤伸雄、古川福実、橋本隆：Weber-Christian病の実態調査報告。

花見由華、山本俊幸、金澤伸雄、三嶋博之、木下晃、吉浦孝一郎：中條 - 西村症候群を考えた1例～福島県での第一例か～。

**第31回日本臨床皮膚科医会学会総会、2015.6.20. 網走**

金澤伸雄、古川福実、橋本隆：新たに難病指定となった遺伝性自己炎症疾患：CAPS・TRAPS・ブラウ症候群。

**第39回日本小児皮膚科学会学会大会、2015.7.18-19. 鹿児島**

金澤伸雄：中條-西村症候群。（シンポジウム 自己炎症疾患の病態解明と臨床展開）

国本佳代、稲葉豊、古川福実、金澤伸雄：メトトレキサートの追加投与が有効であった中條-西村症候群の小児例。

金城紀子、浜田和弥、金澤伸雄、三嶋博之、木下晃、吉浦孝一郎、西小森隆太：乳児期発症のPSMB9遺伝子の変異を認めた自己炎症性疾患の1例（最優秀演題）

**第60回日本人類遺伝学会大会、2015.10.14-17、東京**  
木下晃、金澤伸雄、金城紀子、三嶋博之、吉浦孝一郎：中條 - 西村症候群様自己炎症性疾患の変異解析

**第67回日本皮膚科学会西部支部学会大会、2015.10.17-18. 長崎**

金澤伸雄、田中克典、古川福実：Weber-Christian病の全国調査のまとめ。（ポスター賞銅賞）

**第66回日本皮膚科学会中部支部学会大会、2015.10.31-11.1. 神戸**

花見由華、山本俊幸、金澤伸雄、三嶋博之、木下晃、吉浦孝一郎：中條 - 西村症候群を疑ったエカルデ

イ・グティエール症候群。（シンポジウム いよいよ身近な自己炎症疾患）

**第35回日本サルコイドーシス・肉芽腫性疾患学会総会、2015.11.7-8. 大阪**

金澤伸雄：自己炎症疾患。（シンポジウム サルコイドーシスとその周辺疾患との関わり）

**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会総会、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・学会総会、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遺伝子異変。

**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**

西口麻奈、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 11<sup>th</sup> Meeting of the German-Japanese Society of Dermatology, June 11-14, 2014, Heidelberg, Germany**

Kanazawa N, Inaba Y, Kunimoto K, Furukawa F: Nakajo-Nishimura syndrome: a hereditary proteasome disability syndrome sharing the genetic origin with JMP and CANDLE syndrome.

**The 8th International Congress of Familial Mediterranean Fever and Systemic Autoinflammatory Diseases, Sep. 30-Oct. 3, 2015, Dresden, Germany**

Kunimoto K, Ozaki F, Furukawa F, Kanazawa N: Beneficial effect of methotrexate on a case of Nakajo-Nishimura syndrome.

Kanazawa N, Nakatani Y, Inaba Y, Kunimoto K, Furukawa F: Temporal changes of serum cytokine/chemokine levels in patients with Nakajo-Nishimura syndrome treated with tocilizumab.

Kinjo N, Kanazawa N, Mishima H, Kinoshita A, Yoshiura K: A case of neonatal-onset autoinflammatory syndrome with a *de novo* PSMB9 mutation resembling Nakajo-Nishimura syndrome.

**The 40th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Dec. 11-13, 2015, Okayama, Japan**

Kunimoto K, Ozaki F, Furukawa F, Kanazawa N: Analysis of the ROS production in neutrophils of Nakajo-Nishimura syndrome patients.

Kanazawa N, Nakatani Y, Inaba Y, Kunimoto K, Furukawa F, Ozaki F: Monocyte-derived IP-10 has a major role in the pathogenesis of sustained/progressing phenotypes in Nakajo-Nishimura syndrome.

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

Kinoshita A, Kanazawa N, Kinjo N, Mishima H, Yoshiura K: 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.

なし

## 2. 実用新案登録

なし

## 3. その他

なし

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 leprosy.

### **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**