

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

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し、全身炎症や多臓器障害を呈する稀少疾患群である。本研究班の目的は、自己炎症性疾患の診療体制を確立させ、患者登録システムを発展させるとともに、新規自己炎症性疾患の診療ガイドライン/フローチャートを作成し、質の高い医療の国民に提供することである。

H26-28年度“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”班の事業により、1)自己炎症性疾患診療体制整備、2)患者登録システムの推進、3)診療ガイドライン作成、4)重症度分類作成を行った。この期間内において抗IL-1療法などの新規治療法が保険承認され、今後その長期的な有効性と安全性の再評価が必要となっている。また自己炎症性疾患の新規責任遺伝子としてマクロファージ活性化症候群を反復するNLRC4異常症、若年性多発血管炎を発症するADA2欠損症、Behcet病様症状を呈するA20ハプロ不全症、ユビキチン化異常による炎症を呈するLUBAC関連異常症などが同定された。本邦でもその罹患患者が確認され、既存治療に抵抗性で標準的な治療法が確立しておらず生活の質は著しく低下している。さらに自己炎症性疾患の診断には高度な遺伝子解析と専門家診断が必要であるが、対応可能な施設は限られており、地域による偏在が問題となっている。

本研究では前研究班で構築した体制を活用して、残存する問題点に対応すべく、診療体制・患者登録システムを発展させ、新規疾患を含めた診療ガイドライン・重症度分類の作成・改訂を行う。研究期間の3年間で全国の診療体制を整備し、保険収載・未収載ともに対応可能な遺伝子診断体制の整備を行う。また自己炎症性疾患WEBサイトを更新し、新規疾患を含めて最新知見の啓発を行う。さらに新規疾患を含めて患者登録を発展させ、集積したエビデンスを反映させ、診療ガイドライン・重症度分類の新規作成・改訂を行う。

本研究の特色・独創的な点として、研究分担者・協力者に、地域の拠点病院に所属する自己炎症性疾患専門小児科医・内科医・皮膚科医等と疫学統計の専門家が加わっている。これにより地域に根ざした小児から成人まで対応する診療体制とエビデンスに基づいた診療ガイドライン/フローチャート・重症度分類の作成が可能である。また患者情報・検体の入手を通じて、他の探索的研究・創薬研究を支援し、自己炎症性疾患の診療のみならず、自然科学の発展に寄与する。このような包括的研究は国内・国外を通して存在せず、国民に対する質の高い医療の提供が期待できる。

成29年度においては、遺伝子検査体制を確立させ、代表者機関および一部の地域拠点病院において遺伝子検査を開始することができた。また、新規自己炎症性疾患（エカルディ・グティエール症候群、HOIL1欠損症、HOIP欠損症、OTULIN異常症、NLRC4異常症、ADA2欠損症、A20ハプロ不全性）の診療フローチャートを作成することができた。前研究班から引き続き、本邦における自己炎症性疾患患者登録を行っている。今年度も患者登録を行った。平成30年2月の班会議において、患者登録を加速させるために、PIDJのデータを活用することを確認した。また全国調査も行うことが検討された。

研究分担者	西小森隆太	京都大学・大学院医学研究科・准教授
研究分担者	八角高裕	京都大学・大学院医学研究科・講師
研究分担者	高田英俊	九州大学・大学院医学研究院・教授
研究分担者	伊藤秀一	横浜市立大学・大学院医学研究科・教授
研究分担者	大西秀典	岐阜大学・医学部附属病院・講師
研究分担者	井田弘明	久留米大学・医学部・教授
研究分担者	神戸直智	関西医科大学・医学部・准教授
研究分担者	金澤伸雄	和歌山県立医科大学・医学部・准教授
研究分担者	上松一永	信州大学・医学研究科・准教授
研究分担者	谷内江昭宏	金沢大学・医薬保健研究域医学系・教授
研究分担者	森尾友宏	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授
研究分担者	河合利尚	国立成育医療センター・生体防御系内科部免疫科・医長
研究分担者	武井修治	鹿児島大学 学術研究院医歯学域医学系・教授
研究分担者	右田清志	公立大学法人福島県立医科大学・医学部・主任教授
研究分担者	宮前多佳子	東京女子医科大学・医学部附属膠原病リウマチセンター・講師
研究分担者	金兼弘和	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・准教授
研究分担者	野々山恵章	防衛医科大学校・医学教育部医学科・教授
研究分担者	今井耕輔	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・准教授
研究分担者	有賀 正	北海道大学・医学研究院・教授
研究分担者	笹原 洋二	東北大学・大学院医学系研究科・准教授
研究分担者	小林 正夫	国立大学法人広島大学・大学院医歯薬保健学研究科・教授
研究分担者	森臨太郎	国立成育医療研究センター・研究所政策科学研究部・部長
研究分担者	小原収	公財法人かずさ DNA 研究所・副所長
研究協力者	井澤和司	京都大学・大学院医学研究科・助教
研究協力者	田中孝之	京都大学・大学院医学研究科・医員
研究協力者	仁平寛士	京都大学・大学院医学研究科・大学院生
研究協力者	粟屋智就	京都大学・大学院医学研究科・特定助教
研究協力者	阿部純也	北野病院・小児科・副部長
研究協力者	葉山惟大	日本大学医学部板橋病院・助教
研究協力者	金城紀子	琉球大学・大学院医学研究科・助教
研究協力者	石川智朗	奈良県立医科大学・小児科・助教
研究協力者	熊木恵里	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・大学院生
研究協力者	小野慎太郎	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・大学院生
研究協力者	岡本圭祐	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・大学院生
研究協力者	山田雅文	北海道大学・医学研究院・講師
研究協力者	植木将弘	北海道大学・医学研究院・大学院生

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し、全身炎症や多臓器障害を呈する稀少疾患群である。H26-28 年度“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”班の事業により、1)自己炎症性疾患診療体制整備、2)患者登録システムの推進、3)診療ガイドライン作成、4)重症度分類作成を行った。この期間内において抗 IL-1 療法などの新規治療法が保険承認され、今後その長期的な有効性と安全性の再評価が必要となっている。また自己炎症性疾患の新規責任遺伝子としてマクロファージ活性化症候群を反復する NLRC4 異常症、若年性多発血管炎を発症する ADA2 欠損症、Behcet 病様症状を呈する A20 ハプロ不全症、ユビキチン化異常による炎症を呈する LUBAC 関連異常症などが同定された(下表)。本邦でもその罹患患者が確認され、既存治療に抵抗性で標準的な治療法が確立しておらず生活の質は著しく低下している。さらに自己炎症性疾患の診断には高度な遺伝子解析と専門家診断が必要であるが、対応可能な施設は限られており、地域による偏在が問題となっている。

本研究では前研究班で構築した体制を活用して、残存する問題点に対応すべく、診療体制・患者登録システムを発展させ、新規疾患を含めた診療ガイドライン・重症度分類の作成・改訂を行う。研究期間の3年間で全国の診療体制を整備し、保険収載・未収載ともに対応可能な遺伝子診断体制の整備を行う。また自己炎症性疾患WEBサイトを更新し、新規疾患を含めて最新知

見の啓蒙を行う。さらに新規疾患を含めて患者登録を発展させ、集積したエビデンスを反映させ、診療ガイドライン・重症度分類の新規作成・改訂を行う。

本研究の特色・独創的な点として、研究分担者・協力者に、地域の拠点病院に所属する自己炎症性疾患専門小児科医・内科医・皮膚科医等と疫学統計の専門家が加わっている。これにより地域に根ざした小児から成人まで対応する診療体制とエビデンスに基づいた診療ガイドライン/フローチャート・重症度分類の作成が可能である。また患者情報・検体の入手を通じて、他の探索的研究・創薬研究を支援し、自己炎症性疾患の診療のみならず、自然科学の発展に寄与する。このような包括的研究は国内・国外を通して存在せず、国民に対する質の高い医療の提供が期待できる。

B. 研究方法

本研究では1)自己炎症性疾患の診療体制改善、2)新規・既知疾患を含めた患者登録システムの推進、3)診療ガイドライン/フローチャートの新規作成・改定、4)重症度分類の新規作成・改訂、を行う。

1) 自己炎症性疾患の診療体制改善

CAPS、MKD、PAPA が現在遺伝子検査の保険収載がなされているが、CAPS に高頻度にみられる体細胞モザイクの検出や、十分な鑑別検査の必要である。そのため、研究分担者小原収が運営するかずさ DNA 研究所において遺伝子検査体制を確立させる。地域での保険診療検査を可能とするために、研究分担者らが属する地域拠

点病院とかずさ DNA 研究所と連携を強化し、保険診療による検査体制を支援する。

また保険適応外の疾患についても同様に連携を強めることで、新規疾患を含めた遺伝子診断体制を整備する。

2) 患者登録システム

構築済みの患者登録システムを活用し、さらに上述したように診療体制の連携強化を生かす。これにより前研究班の対象疾患については新規診断症例の登録を推進し、新規対象疾患については患者登録のための質問票を作成し、新たに患者登録に着手する。

3) 診療ガイドライン/フローチャート

診療フローチャート未作成の疾患を先行し、その作成に着手する。疾患専門家を中心に文献・患者登録からのエビデンスを集積し、フローチャート原案を作成する。診療ガイドライン作成に十分なエビデンスがあるかを判断し、対象とすべき疾患についてガイドライン作成グループ結成に着手する。作成済みの診療ガイドライン/フローチャートについては改訂に向けて文献や患者登録情報からのエビデンスの集積を行う。

(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) 自己炎症性疾患の診療体制改善

自己炎症性疾患において重要な位置を占める遺伝子検査体制を確立させ、代表者機関および一部の分担施設において、保険診療による遺伝子検査を開始した。他の分担施設においても順次、遺伝子検査を開始する予定である。またその他の、保険収載はされていない自己炎症性疾患の遺伝子検査についても検査体制が整った。遺伝子検査の結果解釈およびそれを踏まえた診療方針について疾患専門家と連携できる体制を整備中である。

2) 患者登録システム

前研究班から引き続き、本邦における自己炎症性疾患患者登録を行っている。今年度も患者登録を行った。平成 30 年 2 月の班会議において、患者登録を加速させるために、PIDJ のデータを活用することを確認した。また全国調査も行うことが検討された。

3) 診療ガイドライン/フローチャート

平成 29 年 6 月の班会議において、各疾患担当者の決定を行い、新規自己炎症性疾患(エカルディ・グティエール症候群、HOIL1 欠損症、HOIP 欠損症、OTULIN 異常症、NLRC4 異常症、ADA2 欠損症、A20 ハプロ不全性)の診療フローチャートを作成した。最新の自己炎症性疾患関連情報を

提供するための WEB サイトも順次、改訂中である。

D. 考察

自己炎症性疾患において重要な位置を占める遺伝子検査体制を確立させ、一部施設においては実際の運用を開始することができた。運用にあたって、現時点では特に問題は起こっていない。今後、研究班内の拠点施設において検査可能施設を徐々に増やしていく必要がある。

患者登録においては、登録数の増加は微増にとどまっている。今後はPIDJのデータも活用することにより、登録を増やすことが見込まれる。

新規の自己炎症性疾患に対しては診療フローチャートがほぼ完成した。今後、最終確認を行い、WEBサイトに掲載可能と考えられる。

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 29 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」の初年度として、ほぼ予定通りに研究が開始できている。今後も、1) 自己炎症性疾患の診療体制改善、2) 新規・既知疾患を含めた患者登録システムの推進、3) 診療ガイドライン/フローチャートの新規作成・改定の 3 つを中心として本研究を継続していく。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はない。

G. 研究発表

なし

1. 論文発表

Kadowaki T, Ohnishi H, Kawamoto N, Hori T, Nishimura K, Kobayashi C, Shigemura T, Ogata S, Inoue Y, Kawai T, Hiejima E, Takagi M, Imai K, Nishikomori R, Ito S, Heike T, Ohara O, Morio T, Fukao T, Kanegane H., Haploinsufficiency of A20 causes autoinflammatory and autoimmune disorders, *J Allergy Clin Immunol.*, e 11, 1485-1488,2018

Sugawara, Y., Imai, K., Kashimada, A., Moriyama, K., Baba, S., Nishikomori, R., Motegi, M., Takeuchi, Y. & Morio, T, Autoinflammatory phenotypes in Aicardi-Goutieres syndrome with interferon upregulation and serological autoimmune features, *J Allergy Clin Immunol*, 141(3), 1135-1138, 2018

Tanaka T, Yoshioka K, Nishikomori R, Sakai H, Abe J, Yamashita Y, Hiramoto R, Morimoto A, Ishii E, Arakawa H, Kaneko U, Ohshima Y, Okamoto N, Ohara O, Hata I, Shigematsu Y, Kawai T, Yasumi T, Heike T, *Mod Rheumatol*, Epub ahead of print, 2018

Nihira H, Nakagawa K, Izawa K, Kawai T, Yasumi T, Nishikomori R, Nambu M, Miyagawa-Hayashino A, Nomura T, Kabashima K, Ito M, Iwaki-Egawa S, Sasahara Y, Nakayama M, Heike T, Fever of unknown origin with rashes in early infancy is indicative of adenosine deaminase type 2 deficiency, *Scand J Rheumatol*, 47(2), 170-172, 2018

Takada, S., Kambe, N., Kawasaki, Y., Niwa, A., Honda-Ozaki, F., Kobayashi, K., Osawa, M., Nagahashi, A., Semi, K., Hotta, A., Asaka, I., Yamada, Y., Nishikomori, R., Heike, T., Matsue, H., Nakahata, T. & Saito, M.K, Pluripotent stem cell model

s of Blau syndrome reveal an IFN-gamma-dependent inflammatory response in macrophages, J Allergy Clin Immunol, e11, 339-349, 2017

Nakayama, M., Oda, H., Nakagawa, K., Yasumi, T., Kawai, T., Izawa, K., Nishikomori, R., Heike, T. & Ohara, O, Accurate clinical genetic testing for autoinflammatory diseases using the next-generation sequencing platform MiSeq, Biochem Biophys Res Commun, 9, 146-152, 2017

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 M.K, Identification of a High-Frequency Somatic NLRC4 Mutation as a Cause of Autoinflammation by Pluripotent Cell-Based Phenotype Dissection, Arthritis & rheumatology, 69, 447-459, 2017

Ohnishi H, Kawamoto N, Seishima M, Ohara O, Fukao T, A Japanese family case with juvenile onset Behçet's disease caused by TNFAIP3 mutation, 66(1), 146-148, 2017

Watanabe M, Nishikomori R, Fujimaki Y, Heike T, Ohara A, Saji T, Live-attenuated vaccines in a cryopyrin-associated periodic syndrome patient receiving canakinumab treatment during infancy, Clin Case Rep, 5(11), 1750-1755, 2017

Yamashita Y, Matsumoto S, Hiramoto R, Komori I, Tanaka T, Nishikomori R, Heike T, Umetsu S, Inui A, A 6-year-old girl diagnosed with mevalonate kinase deficiency who had hydrops fetalis and neonatal-onset cholestasis, Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi, 40(2), 131-137, 2017

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

H : 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得