

## 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：西小森隆太 京都大学・大学院医学研究科・准教授

### 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、Behçet 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。

平成 30 年度においては、遺伝子検査体制が整い多数の施設において自己炎症性疾患遺伝子の検査が可能となった。また日本免疫不全・自己炎症学会と連携して、医師からの診療相談、遺伝子検査結果解釈に関するサポートを行っている。国民に広く情報提供する目的に開設している自己炎症性 WEB サイトの改訂を行っている。疾患説明に関しても最新情報とするために、班会議にて検討を行い、まもなく WEB に登録予定である。新規の自己炎症性疾患として STING 異常症の診療フローチャートを作成することができた。新規の自己炎症性疾患である DIRA, SLC29A3, COPA, WDR1, TRNT1 異常症に関して今後、診療フローチャートを作成することが決定された。患者登録事業については日本免疫不全・自己炎症学会、難病プラットフォームと連携して行うこととなり倫理申請準備中である。また、難病プラットフォーム登録項目について検討を行った。

研究分担者	平家俊男	京都大学・大学院医学研究科・名誉教授
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・准教授
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・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	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	小原收	公財法人かずさ DNA 研究所・副所長
研究分担者	井澤和司	京都大学・大学院医学研究科・助教
研究分担者	山田雅文	北海道大学・医学研究院・講師
研究分担者	石村 匡崇	九州大学病院・助教
研究分担者	盛一 享徳	国立研究開発法人国立成育医療研究センター研究所・室長
研究協力者	川上 純	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・教授
研究協力者	田中孝之	京都大学・大学院医学研究科・医員 本田吉孝
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	栗屋智就	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	植木将弘	北海道大学・医学研究院・大学院生
研究協力者	本田吉孝	京都大学・大学院医学研究科・医員

## 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、Behçet 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に高頻度に見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、“人を対象とする

医学系研究に関する倫理指針”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、研究班施設のみならず、多くの一般病院においても、保険診療による遺伝子検査を開始した。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。そのため日本免疫不全・自己炎症学会と連携して、分担施設のみならず学会連携施設とともに新規疾患にも対応可能な遺伝子検査体制の構築を目指し、共通研究計画書の申請準備中である。

### 2) 患者登録システム

難病プラットフォーム事業が開始となった。安全性が高く、長期フォローも可能であるため、本研究班の患者登録も難病プラットフォームへの移行を目指している。これまでの患者登録データも生かすため、患者からの再同意を所得予定である。本登録は日本免疫不全・自己炎症学会とも連携している。難病プラットフォームを用いた患者登録の研究実施計画書が完成し、申請予定である。登録項目のドラフトはきまり、次年度早期に稼働予定である。CRMO については全国調査を行うことが決まった。

### 3) 診療ガイドライン/フローチャート

新規自己炎症性疾患(STING 異常症)については診療フローチャートを作成した。

自己炎症性疾患サイト（WEB）に掲載されている診療フローチャートについて、最新情報に更新するための改訂作業を行った。同内容については、平成31年2月の班会議で議論され承認された。まもなく改訂予定である。

#### 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、研究班施設のみならず、多くの病院において運用を開始することができた。また保険診療のみでは検査ができない新規疾患にも対応可能な遺伝子検査体制の構築を目指し、共通研究計画書の申請準備中である。

患者登録においては、難病プラットフォームへ移行するための申請準備がほぼ終わり、次年度早期からの稼働を目指している。

次年度は、さらに複数の新規自己炎症性疾患に対しては診療フローチャートの作成を目指す。

#### E. 結論

平成30年度はほぼ予定通りに行われている。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

西小森 隆太、小児の自己炎症性疾患の遺伝学的分類と最適化医療の確立、第62回日本リウマチ学会学術集会 2018年4月26日、東京

#### 1. 論文発表

Nakaseko H, Iwata N, Izawa K, Shibata H, Yasuoka R, Kohagura T, Abe N, Kawabe S, Nishikomori R. Expanding clinical spectrum of autosomal dominant pyrin-associated autoinflammatory disorder caused by the heterozygous MEFV p.Thr577Asn variant. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Jan;58(1):182-4.

Boisson B, Honda Y, Ajiro M, Bustamante J, Bendavid M, Gennery AR, Kawasaki Y, Ichishima J, Osawa M, Nihira H, Shiba T, Tanaka T, Chrabieh M, Bigio B, Hur H, Itan Y, Liang Y, Okada S, Izawa K, Nishikomori R, Ohara O, Heike T, Abel L, Puel A, Saito MK, Casanova J-L, Hagiwara M, Yasumi T. Rescue of recurrent deep intronic mutation underlying cell type-dependent quantitative NEMO deficiency. *J Clin Invest*. 2019 Feb;129(2):583-97.

Shibata H, Yasumi T, Shimodera S, Hiejima E, Izawa K, Kawai T, Shirakawa R, Wada T, Nishikomori R, Horiuchi H, Ohara O, Ishii E, Heike T. Human CTL-based functional analysis shows the reliability of a munc13-4 protein expression assay for FHL3 diagnosis. *Blood*. 2018 May;131(18):2016-25.

Hiejima E, Shibata H, Yasumi T, Shimodera S, Hori M, Izawa K, Kawai T, Matsuoka M, Kojima Y, Ohara A, Nishikomori R, Ohara O, Heike T. Characterization of a large UNC13D gene duplication in a patient with familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 3. *Clin Immunol*. 2018 Jun;191:63-6.

Moriya K, Sasahara Y, Ohnishi H, Kawai T, Kanegane H. IKBA S32 Mutations Underlie Ectodermal Dysplasia with Immuno deficiency and Severe Noninfectious Systemic Inflammation. *J Clin Immunol*. 2018 38(5). 543-545

## 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