

厚生労働科学研究費補助金（難治性政策研究事業） 分担研究報告書

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に関する研究

研究代表者	西小森隆太	久留米大学・医学部・准教授
研究分担者	平家俊男	京都大学・医学研究科・名誉教授
研究分担者	八角高裕	京都大学・医学研究科・准教授
研究分担者	高田英俊	国立大学法人筑波大学・医学医療系・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・医学部附属病院新生児集中治療部・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	重村倫成	信州大学・医学部附属病院・講師
研究分担者	谷内江昭宏	金沢大学・附属病院・特任教授
研究分担者	森尾友宏	国立大学法人東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授
研究分担者	河合利尚	国立成育医療研究センター・生体防御系内科部免疫科・診療部長
研究分担者	武井修治	国立大学法人鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・客員研究員
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・膠原病リウマチ痛風センター・講師
研究分担者	金兼弘和	国立大学法人東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科 小児地域成育医療学講座・寄付講座教授
研究分担者	野々山恵章	防衛医科大学校・小児科学講座・教授
研究分担者	今井耕輔	国立大学法人東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・ 寄附講座准教授
研究分担者	山田雅文	北海道大学・医学研究院・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	土居岳彦	国立大学法人広島大学・病院・助教
研究分担者	盛一亨徳	国立研究開発法人国立成育医療研究センター・ 研究所小児慢性特定疾病情報室・室長
研究分担者	小原収	公益財団法人かずさDNA研究所・ゲノム事業推進部・副所長兼部長
研究分担者	石村匡崇	九州大学・小児科・助教
研究分担者	井澤和司	京都大学・医学研究科・助教
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	日衛嶋栄太郎	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	本田吉孝	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	植木将弘	北海道大学・医学研究院・医員
研究協力者	向井知之	川崎医科大学・医学部・准教授
研究協力者	杉浦一充	藤田医科大学・医学部・教授
研究協力者	川邊紀章	岡山大学・医歯薬学総合研究科・准教授
研究協力者	園田素史	九州大学・小児科・大学院生

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。本分担研究の目的は、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することで、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。

本分担研究の研究分担者・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。

令和元年度においては、STING異常症、SLC29A3異常症とCOPA異常症、インターロイキン受容体拮抗分子欠損症、WDR1欠損症、TRNT1欠損症、Majeed症候群、フォスホリパーゼC2関連抗体欠損免疫異常症、ケルビズムの診療フローチャート案を作成した。また、FMF診療フローチャートの改訂案を作成した。令和2年2月の班会議で確認が行われ、現在、関連学会における承認依頼準備中である。その後WEBに公開予定である。

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。

本分担研究の研究分担者・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/フローチャートを作成し、質の高い医療の国民に提供することができる。

B. 研究方法

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

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

令和元年度においては、STING 異常症、SLC29A3 異常症と COPA 異常症、インターロイキン 受容体拮抗分子欠損症、WDR1 欠損症、TRNT1 欠損症、Majeed 症候群、フォスホリパーゼ C 2 関連抗体欠損免疫異常症、ケルビズムの診療フローチャート案を作成した。また、FMF 診療フローチャートの改訂案を作成した。令和2年2月の班会議で確認が行われ、現在、関連学会における承認依頼準備中である。その後 WEB に公開予定である。

また、WEB の自己炎症性サイトにおいて

疾患説明、診療体制の紹介、頻度が高い質問へのQ&Aを掲載することができた。これにより疾患の啓発が進むとともに、最新の情報を医療者・患者に届けることができる。

D. 考察

遺伝子解析技術の進歩に伴い、今後も新規の自己炎症性疾患は増加すると考えられる。新規の自己炎症性疾患に対する診療フローチャートの作成も重要と考えられる。また各疾患の病態解明が進み、有効な治療法についての情報が得られた際には、適宜フローチャートの改訂を進めていく必要がある。

E. 結論

令和元年度においては、予定通り新規自己炎症性疾患の診療フローチャート案の作成、ならびに家族性地中海熱の診療フローチャート改訂案を作成することができた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Nishikomori R, Izawa K, Kambe N, Ohara O, Yasumi T. Low-frequency mosaicism in cryopyrin-associated periodic fever syndrome: mosaicism in systemic autoinflammatory diseases. *Int Immunol*. 2019;31(10):649-55.
2. 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;58(1):182-4.
3. 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. National survey of Japanese patients with mevalonate kinase deficiency reveals distinctive genetic and clinical characteristics. *Mod Rheumatol*. 2019;29(1):181-7.

4. Iida Y, Wakiguchi H, Okazaki F, Nakamura T, Yasudo H, Kubo M, Sugahara K, Yamashita H, Suehiro Y, Okayama N, Hashimoto K, Iwamoto N, Kawakami A, Aoki Y, Takada H, Ohga S, Hasegawa S. Early canakinumab therapy for the sensorineural deafness in a family with Muckle-Wells syndrome due to a novel mutation of NLRP3 gene. *Clin Rheumatol*. 38(3):943-8, 2019

5. Ogawa B, Aoki M, Ohnishi H, Ohashi T, Hayashi H, Kuze B, Ito Y. The Long-Term Efficacy of Cochlear Implantation for Hearing Loss in Muckle-Wells Syndrome. *J Int Adv Otol*. 15(3):454-8, 2019

6. Kambe N, Nguyen CTH. CCL2 serves as a downstream effector of interleukin-1beta and tumour necrosis factor-alpha signalling in Schnitzler syndrome. *Br J Dermatol*. 180(4):706-7, 2019

7. Kunimoto K, Honda-Ozaki F, Saito MK, Furukawa F, Kanazawa N. Beneficial effect of methotrexate on a child case of Nakajō-Nishimura syndrome. *J Dermatol*. 46(10):e365-e7, 2019

8. Takeuchi Y, Shigemura T, Kobayashi N, Nagumo H, Furumoto M, Ogasawara K, Fujii H, Takizawa M, Soga T, Matoba H, Masumoto J, Fukushima K, Migita K, Ojima T, Umeda Y, Agematsu K. Clinical features and new diagnostic criteria for the syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis. *Int J Rheum Dis*. 22(8):1489-97, 2019

9. Kumaki E, Tanaka K, Imai K, Aoki-Nogami Y, Ishiguro A, Okada S, Kanegane H, Ishikawa F, Morio T. Atypical SIFD with novel TRNT1 mutations: a case study on the pathogenesis of B-cell deficiency. *Int J Hematol.* 109(4):382-9, 2019

10. Yamasaki Y, Takei S, Imanaka H, Kubota T, Nonaka Y, Takezaki T, Kawano Y. S100A12 and vascular endothelial growth factor can differentiate Blau syndrome and familial Mediterranean fever from systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol.* 38(3):835-40, 2019

11. 井澤 和司, 西小森 隆太. 【自己炎症疾患の臨床と最新の知見】自己炎症疾患の病態と遺伝子解析. *リウマチ科.* 61(5):430-4, 2019

12. 井澤 和司, 西小森 隆太. 【自己炎症性疾患における最近の展開】自己炎症性疾患の診療ガイドライン. *分子リウマチ治療.* 12(1):4-6, 2019

13. 西小森 隆太. 【小児リウマチ性疾患の Transition-小児リウマチ医が内科/整形リウマチ医に繋げたいこと】自己炎症性疾患の現状と今後に向けた提案. *分子リウマチ治療.* 12(3):135-7, 2019

14. 西小森 隆太. 【小児リウマチ性疾患の診療～これまでのエビデンスに基づく最新の知見～】自己炎症性疾患 CAPS、家族性地中海熱、TRAPS、高 IgD 症候群. *Pharma Medica.* 37(7):57-61, 2019

15. 西小森 隆太. 【指定難病ペディア 2019】個別の指定難病 免疫系 遺伝性自己炎症疾患[指定難病 325]. *日本医師会雑誌.* 148(特別 1):S181, 2019

2. 学会発表

1. Hidenori Ohnishi, Tomnori Kadowaki, Norio Kawamoto, Tomohiro Hori, Kenichi Nishimura, Chie Kobayashi, Tomonari Shigemura, Shohei Ogata, Yuzaburo Inoue, Tomoki Kawai, Eitaro

Hiejima, Kazushi Izawa, Tadashi Matsubayashi, Kazuaki Matsumoto, Masatoshi Takagi, Kohsuke Imai, Ryuta Nishikomori, Shuichi Ito, Toshio Heike, Osamu Ohara, Tomohiro Morio, Hirokazu Kanegane, Toshiyuki Fukao. The clinical and immunological profiles of haploinsufficiency of A20 in Japan. *ISSAID2019* 2019.3.31-4.3

2. Nobuo Kanazawa, Hiroaki Ida, Noriko Kinjo, Tomoaki Ishikawa, Ryuta Nishikomori. Diagnostic criteria for proteasome-associated autoinflammatory syndromes (PRAASS) including Nakajo-Nishimura syndrome, JMP syndrome and CANDLE syndrome *ISSAID2019* 2019.3.31-4.3

3. Takeshi Shiba, Takayuki Tanaka, Hiroaki Ida, Misa Watanabe, Haruna Nakaseko, Mitsujiro Osawa, Hirofumi Shibata, Kazushi Izawa, Takahiro Yasumi, Yuri Kawasaki, Megumu K. Saito, Junko Takita, Toshio Heike, Ryuta Nishikomori. Differential activation of the pyrin inflammasome in monocytes and macrophages predicts the pathological significance of MEFV variants in familial Mediterranean fever (FMF) patients. *ISSAID2019* 2019.3.31-4.3

4. Hidenori Ohnishi, Shinsuke Kataoka, Hideki Muramatsu, Emi Kadoi, Nobuo Kanazawa, Satoshi Okada, Yoshitaka Honda, Kazushi Izawa, Ryuta Nishikomori, Takeshi Taketani, Jun Hamazaki, Shigeo Murata, Yoshiyuki Takahashi, Toshiyuki Fukao. A case of novel identified proteasome-related autoinflammation and immunodeficiency syndrome caused by PSMB9 mutation. 2019.3.31-4.3

5. 西小森隆太. リウマチ学領域の難病研究の最新情報 厚労省研究班自己炎症性疾患での取り組み. 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会 2019.4.15-17 (京都)

6. 田中孝之, 芝 剛, 西小森隆太, 井田弘明, 柴田洋史, 井澤和司, 八角高裕. 自己炎症症候群 MEFV遺伝子の多様な塩基置換

とFMF発症との関連をサイトカイン分泌の指標で評価する系の確立. 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会 2019.4.15-17(京都)

7. 芝 剛, 田中孝之, 西小森隆太, 井田弘明, 柴田洋史, 井澤和司, 八角高裕, 斎藤潤, 平家俊男, 滝田順子. MEFV遺伝子の多様なvariantsに対する疾患関連評価系の確立. 第122回日本小児科学会学術集会 2019.4.19-21(金沢)

8. 松田智子, 神戸直智, Ly Thi My Nhung, 本田吉孝, 井澤和司, 西小森隆太, 金澤伸雄, 岡本祐之. 遺伝子解析によりNOD2変異を同定したプラウ症候群本邦例のまとめ. 第118回日本皮膚科学会総会 2019.6.6-9(京都)

9. 西小森隆太. Precision medicineを实践するために(分子標的薬をどのように使いこなすか) Precision medicine 小児免疫アレルギー疾患での取り組み. 第68回日本アレルギー学会学術大会 2019.6.14-21(東京)

10. 宮本尚幸, 本田吉孝, 井澤和司, 前田由可子, 西谷真彦, 仁平 寛, 柴田洋史, 田中孝之, 八角高裕, 滝田順子, 西小森隆太. 不明熱診療における末梢血1型インターフェロン応答遺伝子群の発現解析の有用性. 第29回日本小児リウマチ学会総会・学術集会 2019.10.4-6(札幌)

G. 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