

研究項目：自己炎症性皮膚疾患（ウェーバー・クリスチャン症候群など）

研究代表者：橋本 隆 大阪市立大学大学院医学研究科 皮膚病態学 特任教授
研究分担者：金澤 伸雄 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 准教授
研究協力者：神人 正寿 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 教授
三木田直哉 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 講師
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
濱本 千晶 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 助教
原 真理子 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 学内助教
鎗山あずさ 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 学内助教
原 知之 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 大学院生
中谷 友美 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 研究補助員
田中 克典 和歌山県立医科大学医学部リウマチ膠原病内科 助教
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、当初、和歌山周辺に患者が集中する中條 - 西村症候群（NNS）をはじめ、特徴的な皮膚症状を呈する自己炎症性疾患である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）、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ（PAPA）症候群を特に「自己炎症性皮膚疾患」と定義し、主たる研究主体である「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」班にて策定された診断基準・重症度分類・診療ガイドラインに皮膚科的視点を反映させることと、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ウェーバー・クリスチャン病について独自に診断基準・重症度分類・診療ガイドラインを策定することを主な目的として開始したが、その後本研究班独自の対象疾患としてスイート病、シュニッツラー症候群、顆粒状 C3 皮膚症が加わり、むしろそれらの研究が主眼となった。

すでに難病指定を取得している NNS、CAPS、BS、TRAPS、PAPA 症候群の 5 疾患については、日本皮膚科学会による診断基準/重症度分類の承認を得、全国皮膚科疫学一次調査で明らかになった診療実態に基づき、自己炎症性疾患ガイドライン研究班（平家/西小森班）と連携して診断基準と重症度分類の見直しと非 Minds 診療ガイドラインの策定を進めた。

本研究班独自の対象であるウェーバー・クリスチャン症候群、スイート病、シュニッツラー症候群については、診断基準案を策定し全国皮膚科疫学一次・二次調査を行い、患者の実態を把握するとともに、調査に用いた診断基準案の妥当性について検討した。さらに、顆粒状 C3 皮膚症についても、診断基準案を策定し全国皮膚科疫学調査の一次調査を行ない、患者数を把握した。

A. 研究目的

本分担研究は、橋本隆班長のもとで3年間行われた政策研究事業「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究」(平成26-28年度)から継続して対象としてきた自己炎症性皮膚疾患の中條・西村症候群(NNS)、クリオピリン関連周期熱症候群(CAPS)、ブラウ症候群(BS)、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・瘡瘡(PAPA)症候群、TNF受容体関連周期性症候群(TRAPS)、関連疾患のウェーバー・クリスチャン症候群(WCS)に、平成30年からスイート病とシュニッツラー症候群、令和元年から顆粒状C3皮膚症(GCD)の3疾患も対象に加え、各疾患の皮膚科での診療実態を明らかにし、その実態に即した診断基準・重症度分類・診療ガイドラインを改定あるいは策定することを目標とする。

B. 研究方法

- 1) 平成28年度末にNNS、CAPS、BS、PAPA症候群、TRAPSの5疾患について皮膚科を対象として行った全国疫学調査の結果を踏まえ、金澤がNNS担当の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」班において、この5疾患すべての担当に加わり、CAPS、BS、TRAPSについてはMINDS準拠「自己炎症性疾患診療ガイドライン2017」のとりまとめに寄与するとともに、日本皮膚科学会医療戦略委員会から出された意見をもとに改定に向けた議論を行う。一方、PAPA症候群とNNSについては、既報告論文を網羅した非MINDSガイドラインの策定、診療フローチャートの改訂作業を行う。
- 2) スイート病とシュニッツラー症候群につ

いて文献的考察により診断基準案を策定し、また平成26年に行ったウェーバー・クリスチャン病(WCD)全国疫学調査結果に基づいて新たに定義されたWCSについても新診断基準案に基づいて、全国の大学と500床以上の大病院の皮膚科を対象に、現在診療例と過去3年間の疑い例の症例数の調査(一次調査)を行う。さらに、和歌山県立医科大学倫理委員会の承認を得て、一次調査で見出された症例について、前回のWCD調査で検討した項目を中心に臨床情報の詳細を集積する二次調査を行う。集計結果をもとに、調査で用いた診断基準案の妥当性について検討する。

3) GCDについても、文献的考察により診断基準案を策定し、それに基づいて全国の大学と500床以上の大病院の皮膚科を対象に、現在診療例と過去3年間の疑い例の症例数の調査(一次調査)を行う。

4) 全国調査で見出された症例を含め、自己炎症性皮膚疾患が疑われるも保険適応がないNNSとブラウ症候群に対し、それぞれ*PSMB8*と*NOD2*の変異解析を行う。特にNNSが疑われるも*PSMB8*変異を認めない症例については、さらにプロテアソーム関連パネル遺伝子解析やエキソーム解析を行い、原因遺伝子変異の同定を試みる。

(倫理面への配慮)

本研究では、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患者由来試料・資料を収集・解析する。

C. 研究結果

1) 自己炎症性皮膚疾患 5 疾患について、全国大学病院と 500 床以上の大病院の皮膚科 337 施設を対象に調査を行った結果、大学 75 施設 (69%) と病院 103 施設 (45%) の合わせて 178 施設 (52%) より回答があった。

現在診察中の患者：CAPS 10 例 (大学 10 例)、BS 9 例 (大学 6 例+病院 3 例)、PAPA 2 例 (大学 1 例+病院 1 例)、NNS4 例 (大学 4 例)、合計 25 例 (大学 21 例+病院 4 例) であった。TRAPS の症例はなかった。

過去 5 年間に疑われた患者：最終的に CAPS、BS、PAPA と診断された患者のほか、家族性地中海熱 (FMF)、Schnitzler 症候群、さらには寒冷蕁麻疹、蕁麻疹と診断された患者が 1-2 例ずつ、合計 8 例あった。また最終診断がつかなかった症例として、CAPS、TRAPS、PAPA、NNS のほか、FMF、高 IgD 症候群 (HIDS)、Schnitzler 症候群、周期性発熱症候群、さらには未診断の自己炎症性疾患が疑われた患者が 1-4 例ずつ、合計 13 例あった。

2) CAPS、BS、TRAPS の 3 疾患については Minds 準拠ガイドライン策定に参画し、日本小児リウマチ学会編集「自己炎症性疾患診療ガイドライン 2017」の発行に寄与した。さらに昨年度に日本皮膚科学会医療戦略委員会より出された、「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」、「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」、という意見を次回改定作業に反映させるよう求めた。

3) PAPA と NNS の 2 疾患については、これまでの報告論文の内容を網羅し遺伝子型と表現型の関連についてまとめるとともに、感度と特異度の高い診断基準案と診断フローチャートの提案を行った。班内外でのコンセンサスを得て、MINDS 非準拠ガイドライン策定を目指す。

4) 以下のように、スイート病とシュニッツラー症候群の概要と診断基準案を策定し、WCSについても新しいものを用意した。

Sweet(スイート)病	
<概要>	
急性熱性好中球性皮膚症 (acute febrile neutrophilic dermatosis)とも呼ばれるように、発熱、末梢血好中球増加、顔面・四肢に好発する疼痛性腫脹性紅斑あるいは結節を伴い、病理組織学的に真皮の上・中間に密な好中球浸潤を認める疾患と定義される。1964年に Sweet に初めて独立疾患として報告されたの続き、同様の症例の報告が相次いだことから、Sweet 病あるいは Sweet 症候群と呼ばれる。いまだ原因不明の急性炎症性疾患である。本症の約 1/3 の症例では再発を繰り返す。また様々な疾患に合併する「デルマトーム」とも知られている。合併する疾患には悪性腫瘍、中でも白血病や骨髄増殖性疾患 (myeloproliferative disorders: MPD)、骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome: MDS) の合併の報告が多い。それ以外では関節リウマチ、シェーグレン症候群、潰瘍性大腸炎、慢性性膿皮症などがみられる。症状がペーチェット病に類似することから、鑑別が問題になることがある。	
<診断基準>	
以下の主項目 2 つと、副項目 2 つ以上陽性でスイート病と診断する。	
1. 診断項目	
主項目	
1. 急激に発症する疼痛性紅斑性皮膚あるいは結節	
2. 病理組織学的に真皮への超密な好中球浸潤を認めるが、白血球破砕性血管炎は伴わない	
副項目	
3. 38℃以上の発熱	
4. 血液系あるいは固形器系腫瘍、炎症性疾患あるいは妊娠などの基礎疾患に合併または、上気道あるいは消化器系の感染症あるいはワクチン摂取に続発する	
5. 副腎皮質ステロイドあるいはヨウ化カリウムの全身投与が奏効する	
6. 20mm/h 以上の血沈速度、CRP 陽性、8000/mm ³ 以上の白血球増多、好中球 70%以上のうち 3 項目以上の臨床検査値異常	
2. 鑑別診断	
皮膚に好中球浸潤を認める疾患、持久性発熱性疾患、慢性性膿皮症、リウマチ性好中球性皮膚症、蕁麻疹様血管炎、ペーチェット病などを鑑別する必要がある。ペーチェット病に見られる血管炎や血栓を伴う皮膚症状や典型的なほうろ敷状はみられない。	

Schnitzler(シュニッツラー)症候群	
<概要>	
蕁麻疹様皮膚疹、間欠熱、関節・骨痛状などを生じる。皮膚は臨床的にも病理組織学的にも、慢性蕁麻疹と同様蕁麻疹様血管炎の像を呈し、かゆみを伴う場合と伴わない場合がある。血清中に単クローン性 IgM (稀に IgG) 増加を伴うことを特徴とする。1972年に Schnitzler によって最初に報告され、これまでに世界で 300 例ほどの報告がある。間欠熱を伴う蕁麻疹様皮膚疹を呈し寒冷刺激で悪化する点でワコバリン関連発熱症候群 (CAPS) とよく似ており、自己炎症性疾患とされるが、中年代以降に発症し遺伝子変異は見いだされていない。カサキマツが有効であることから、インターフェロン産生による IL-1β産生が病態形成に重要と考えられるが、単クローン性 IgM (稀に IgG) 増加との関連は不明である。15-20%にリンパ形質細胞性リンパ腫、フルデンストロムマクログロブリン血症、あるいは IgM 骨髄腫が発症したと報告されており、慎重なフォローが必要である。	
<診断基準(ストラスプール基準)>	
以下の大項目の 2 項目+小項目の 2 項目 (IgM 高値の場合) あるいは 3 項目 (IgG の場合) で Definite、大項目の 2 項目+小項目の 1 項目 (IgM 高値の場合) あるいは 2 項目 (IgG の場合) で Probable、と診断する。	
1. 診断項目	
大基準	
① 慢性蕁麻疹	
② 単クローン性 IgM あるいは IgG 高値	
小基準	
① 反復性発熱	
② 異常な骨リモデリング (骨痛はあってもなくてもよい)	
③ 皮膚生検での真皮内好中球浸潤	
④ 白血球増多症あるいは CRP 高値	
2. 鑑別診断	
慢性蕁麻疹、蕁麻疹様血管炎、成人ステルボム、家族性寒冷誘発自己炎症症候群 (FCAS) などを鑑別する必要がある。	

Weber-Christian (ウェーバー・クリスチャン) 症候群	
<概要>	
再発性熱性結節性非化膿性脂肪膜炎 (relapsing febrile nodular non-suppurative panniculitis) とも呼ばれるように、発熱などの全身症状を伴って非化膿性脂肪膜炎による有痛性皮下結節が出現を繰り返す原因不明の疾患と定義される。1892年に Pfeiffer によって初めて記載され、1925年の Weber、1928年の Christian の報告によって確立した歴史ある疾患であるが、1998年に White らによりそのほとんどが異なる疾患であったと報告されてより、疾患の独立性に疑問を持たれ、安易にこの病名を使用すべきではないとされている。一方、近年は本疾患の報告が増え、全身性自己炎症性疾患としての側面からも興味を持たれている。サルコイドーシスなどと同様、特徴的な臨床・病理組織像と原因不明であることで診断される症候群である。	
平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「皮膚の遠隔関連性希少難治性疾患群の網羅的研究」班作成診断基準案に基づき、平成 26 年から 27 年にかけて全国の大学 500 床以上の大病院の皮膚科・免疫膠原病内科を対象に実学(一次・二次)調査を行った結果、過去 5 年間に 19 症例がウェーバー・クリスチャン病と最終診断されていることが判明した。このうち、38.5℃以上の発熱を 13 例(68%)、有痛性皮膚疹を 13 例(68%)に認め、病理学的に小葉性脂肪膜炎を確定した症例は 8 例(42%)で、症状軽快後に再発したのは 10 例(53%)であった。	
これらの歴史的経過、疫学調査結果に基づき、本邦で長クウェーバー・クリスチャン病と呼称されてきた、特徴的な臨床・病理所見を示す疾患のうち、十分な鑑別診断を行った上で原因不明として残る症例を対象に、改めてウェーバー・クリスチャン症候群との呼称で再定義することを提唱する。	
<診断基準>	
以下の診断項目(臨床および病理学的所見)のうち2項目以上を満たし、かつ他疾患をすべて除外できる場合に、ウェーバー・クリスチャン症候群と診断する。	
1. 診断項目	
1. 反復性の発熱(38.5℃以上、1週間以上の無熱期を含まず)	
2. 反復性の圧痛・熱感を伴う皮下硬結および紅斑(時に潰瘍化ないし皮下組織の萎縮を伴う、1週間以上の無熱期を含まず)	
3. 病理学的に脂肪小葉内に種々の炎症細胞浸潤と脂肪細胞の変性、特に線維化を認めるが、血管の障害は軽度である	
2. 鑑別診断(鑑別点)	
・ 組織球性貪食性脂肪膜炎(血球貪食像あり)	
・ α1-アンチトリプシン欠損症による脂肪膜炎(α1-アンチトリプシン欠損あり)	
・ 悪性リンパ腫リンパ腫形形成(遺伝子異常あり)	
・ 深在性エリテマトーデスなど(疾患特異的自家抗体あり)	
・ 結節性多発動脈炎など(壊死性血管炎あり)	
・ 結節性紅斑・皮下型スイート病など(脂肪小葉間隔壁主体の炎症細胞浸潤あり)	
・ 遺伝性自己炎症疾患(疾患特異的遺伝子異常あり)	

全国大学病院と500床以上の大病院の皮膚科355施設を対象に調査を行った結果、大学60施設(49%)と病院49施設(21%)、合わせて109施設(31%)より回答があった。

現在診療中の患者：スイート病 80 例(大学 63 例 + 病院 17 例)、シュニッツラー症候群 4 例(大学 4 例)、WCS 7 例(大学 3 例 + 病院 4 例)。

過去 3 年間に疑われた患者：スイート病 104 例(大学 63 例 + 病院 41 例)、シュニッツラー症候群 2 例(大学 2 例)、WCS 3 例(大学 1 例 + 病院 2 例)。スイート病については疑い止まりが 3 例、結節性紅斑・壊疽性膿皮症・好中球性皮膚症・肉芽組織・虫刺刺激・不明(自然治癒)がそれぞれ 1 例ずつあったが、それ以外はすべてスイート病との最終診断であった。

5) 上記の症例全てを対象に二次調査を行い、WCS 5 例、スイート病 104 例、シュニッツラー症候群 6 例について回答を得た。調査に用いた診断基準案を満たすものは、スイート病で 42/94 例、シュニッツラー症候群で 3/6 例、WCS で 1/5 例のみであった。さらに、スイー

ト病について、診断基準案の各項目について細かく検討したところ、「合併症のない」症例が 67/98 例と圧倒的に多いこと、「有痛性でない」症例が約 1/3、「血管炎がある」症例が約 1/3、「発熱があっても 38℃未満」の症例が約 1/6、「白血球高値を示さない」症例が半数弱あり、白血球高値でも「左方移動がある」症例は約 1/3 のみ、さらに少数ながらステロイド無効あるいはヨウ化カリウム無効の一群が存在することが判明した。

6) 以下のように、GCD についても概要と診断基準案を策定し、全国大学病院と 500 床以上の大病院の皮膚科 355 施設を対象に調査を行った結果、大学 72 施設(59%)と病院 91 施設(39%)、合わせて 163 施設(46%)より回答があった。その結果、3 大学 5 病院より、現在診察している患者 5 例と疑われた患者 12 例(このうち GCD が 3 例)あった。

顆粒状 C3 皮膚症

<概要>

顆粒状 C3 皮膚症は、2016 年に橋本、鶴田らによって提唱された新しい水疱性皮膚疾患である。(1)臨床的に主としてジューリング疱疹状皮膚炎に類似した水疱・紅斑・湿疹様の皮膚病変を示し、(2)組織学的に主として好中球を主体とし好酸球・リンパ球を混じる炎症性細胞浸潤をともなう表皮下水疱・浮腫と深在性を示し、(3)生検皮膚の蛍光抗体直接法にて表皮基底層部に C3 と C5b-9 の顆粒状沈着を認めるが、IgA を含め免疫グロブリンや他の補体成分の沈着は認めない、(4)蛍光抗体間接法、免疫プロット法、ELISA 法など患者血清を用いた検査法にても皮膚に対する自己抗体は検出されず、(5)DDS 内服、低用量のステロイド内服、ステロイド外用に反応する良性的臨床経過を示す、という特徴を示す。

以前に C3 疱疹状皮膚炎として報告されたものと同じ疾患である。

臨床的な鑑別診断としては、ジューリング疱疹状皮膚炎のほかに、線状 IgA 水疱性皮膚症、水疱性類天疱瘡などの各種自己免疫性水疱症があげられる。

<診断基準案>

1. 診断項目

必須項目

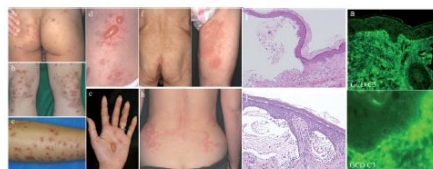
- ① 痒みを伴う水疱・紅斑・湿疹様の皮膚病変
- ② 好中球を主体とし好酸球・リンパ球を混じる炎症性細胞浸潤をともなう表皮下水疱・浮腫と深在性
- ③ 蛍光抗体直接法にて表皮基底層部に C3 と C5b-9 の顆粒状沈着を認めるが、IgA を含め免疫グロブリンや他の補体成分の沈着は認めない
- ④ 蛍光抗体間接法、免疫プロット法、ELISA 法など患者血清を用いた検査法にて皮膚に対する自己抗体を認めない

参考項目

DDS 内服、低用量のステロイド内服、ステロイド外用に反応する良性的臨床経過を示す

2. 鑑別診断

ジューリング疱疹状皮膚炎のほかに、線状 IgA 水疱性皮膚症、水疱性類天疱瘡などの各種自己免疫性水疱症を鑑別する。



Hachimoto T, Tsuruta D, et al. Granular C3 dermatitis. Acta Derm Venereol 96: 748-53, 2016

7) NNS と臨床的に酷似するが臨床診断基準5項目を満たさず凍瘡様皮疹が目立ち、*PSMB8* 変異のない北海道の2小児例と東京の1症例についてプロテアソーム関連パネル遺伝子解析を行った結果、既報告の *TREX1* ヘテロ変異によるエカルディ・グティエール症候群(家族性凍瘡様ループス)と診断した。また同様の背景を持つ神奈川の小児例について、両親とトリオでのエキソーム解析を行った結果、これまでに疾患との関連の報告がない遺伝子 X の複合ヘテロ変異を同定し、これによる新規遺伝性インターフェロン異常症と想定される。

また、ブラウ症候群が疑われる沖縄の症例について *NOD2* 変異検索を行い、既報告の変異を見出した。また、WCS と診断されている長崎の症例について *PSMB8* 変異検索を行ったが変異なかった。発育発達は問題ないが、大脳基底核石灰化を認め、IFN 異常症が認められることから、プロテアソーム関連パネル遺伝子解析・エキソーム解析を進めている。

一方、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。

D. 考察

自己炎症性疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン策定に関しては、小児科を中心に組織され自己炎症性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(平家班→西小森班)が主たる研究主体であるが、その中

には特徴ある皮疹を呈し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、皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患を対象とした本研究班においても、それを補完する目的で「自己炎症性皮膚疾患」を対象とした分担研究として調査研究を進めてきた。そのうちCAPS、BS、TRAPS、NNS、PAPA 症候群の5疾患が難病指定を受け、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も得られた。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全国の大学と大病院を対象に調査を行った結果、CAPS 10例、BS 9例を中心に、PAPA 2例、NNS 4例、合計25例との回答が得られ、皮膚科領域でも相当数の患者が診断加療されている実態が明らかとなった。TRAPSの患者がない一方、家族性地中海熱やシュニッツラー症候群と診断された症例もあった。

そこで、さらに自己炎症性疾患ガイドライン班と本研究班の連携をより明確にするため、自己炎症性疾患ガイドライン班にNNS担当として参画していた金澤が5疾患全ての担当に加わり、診断基準・重症度分類や診療ガイドラインの改定・策定に参画することとした。このうちCAPS、BS、TRAPSについてMindsに準拠した診療ガイドラインが策定され日本小児リウマチ学会の承認を得て発行されたのに対して、引き続き日本小児科学会・日本リウマチ学会の承認手続きが進められた後に日本皮膚科学会の承認手続きを行う予定となった。さらに、NNSとPAPA症候群について非Mindsでのガイドライン作成を提案し、これらの担当(NNSは責任者)となり、作成作業を行い、論文化を進めている。また各疾患の診断基準と重症度基準の改定作業に日本皮膚

科学会からの要望を反映させるべく議論を行ったが、改定時期は未定である。

一方、本研究班独自の対象である WCD については、日本皮膚科学会として疾患単位として承認できないという回答を得ており、今回の新たな調査結果も含めて学会報告や論文によって疾患概念と診断基準案を世界に発信することを予定していたが、調査に用いた診断基準を満たすものは WCS5 例中 1 例しかなく、やはり独立した疾患単位とするには根拠が乏しい印象もあり、更なる検討を要すると思われる。

十分な症例数が得られたスイート病については、基礎疾患の有無・その内容によって分け、診断基準案の各項目について詳細な検討を行った。その結果、基礎疾患のあるのが特徴と考えられてきたが、約 2/3 は基礎疾患のない特発性と呼ぶべきものであったが、基礎疾患のあるものと比べ特に突出した特徴は見られなかった。基礎疾患の有無にかかわらず、いくつかの診断項目については満たさない症例が無視できない程度に見られ、調査に用いた海外の診断基準を満たすものは全体の半数に満たなかった。今後、回答で不明な点と最終診断について三次調査を行い、調査結果の精度を上げるとともに、学会などで報告された症例についても検討を行い、十分な感度・特異度を持った診断基準を策定する。

シュニッツラー症候群については予想以上に少数しか集まらなかったものの、診断確定例はほぼ正しく診断できており、むしろより詳細な遺伝子解析によるモザイク変異の除外と治療法の確立が急務と思われる。今後、回答で不明な点と最終診断について三次調査を行い、調査結果の精度を上げるとともに、学会などで報告された症例についても検討を行

う必要がある。

一方、最終年より対象に加わった GCD については、全国疫学調査の一次調査が終了し、3 大学 5 病院より、現在診察している患者 5 例と疑われた患者 12 例（このうち GCD が 3 例）が見出された。さらに二次調査を行ない、自験例と学会などでの報告例を含め、臨床的特徴をまとめるとともに、レジストリとレポジットの構築を進め、病態解明に繋げる必要がある。

凍瘡様皮疹が目立つ NNS 類似未診断症例の遺伝子診断により、*TREX1* ヘテロ変異によるエカルディ・グティエール症候群（家族性凍瘡様ループス）を見出した。鑑別疾患として重要と考える。また同様の背景を持つ神奈川の小児例において、これまでに疾患との関連の報告がない遺伝子 X の複合ヘテロ変異を同定した。X のノックアウトマウスは I 型インターフェロン産生亢進による各種炎症症状を来すことが既に報告されており、本症例もこれによる新規遺伝性インターフェロン異常症と想定され、現在解析を進めている。また、WCS と診断されている長崎の症例について *PSMB8* 変異検索を行ったが変異なく、発育発達は問題ないが、大脳基底核石灰化を認め、IFN 異常症が示唆され、プロテアソーム関連パネル遺伝子解析・エキソーム解析を進めている。

最後に、令和2年4月より、難病適応となっている自己炎症性皮膚疾患それぞれについて遺伝子検査が保険適応となったことから、相談症例に対してはかすさ遺伝子検査室での検査を勧め、診断目的に当研究室で遺伝子解析を行うことは終了する。

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 (WCS、スイート病、シュニッツラー症候群、GCD、CAPS、BS、TRAPS、NNS、PAPA 症候群) の概念とその重要性が認識され、最適な医療提供につながることを期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 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、南江堂、東京、pp.96、2017
2. 金澤伸雄 : 壊疽性膿皮症 . 皮膚疾患最新の治療 2019-2020、南江堂、東京、pp.94-95、2019
3. 金澤伸雄 : 皮膚外用ステロイド薬 . 小児科ステロイドの使い方・止め方・続け方、文光堂、東京、pp.39-41、2019
4. 金澤伸雄 : アトピー性皮膚炎 . 小児科ステロイドの使い方・止め方・続け方、文光堂、東京、pp. 200-202、2019
5. 金澤伸雄 : Stevens-Johnson 症候群・中毒性表皮壊死症 . 小児科ステロイドの使い方・止め方・続け方、文光堂、東京、pp.203-205、2019
6. 金澤伸雄 : 薬剤性過敏症症候群と急性汎発性発疹性膿疱症 . 小児科ステロイドの使い方・止め方・続け方、文光堂、東京、pp.206-208、2019
7. 金澤伸雄 : 中條・西村症候群、指定難病ペディア 2019、日本医師会、東京、pp. S180-S181、2019
8. 金澤伸雄 : 自己炎症症候群/PAPA、～最新キーワードで読み解く～All About 皮膚科学、メディカルレビュー社、東京、pp.34-35、2019
9. 金澤伸雄 : 蕁麻疹様皮疹 (Schnitzler 症候群など) . 口腔粘膜所見・皮膚症状から「見抜く」全身疾患、南江堂、東京、印刷中
10. 金澤伸雄 : 中條-西村症候群 . J Visual Dermatol、16: 128-132、2017
11. 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 . J Visual Dermatol、16: 133-135、2017
12. 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、J Visual Dermatol . 16: 141-143、2017
13. 金澤伸雄 : 中條-西村症候群の姉弟例—和歌山の奥深くから世界に発信—、J Visual Dermatol . 16: 312-315、2017
14. 金澤伸雄 : 免疫不全症・自己炎症性疾患とハンセン病 . 日本ハンセン病学会雑誌、86: 107-113、2017
15. 濱本千晶、国本佳代、早田敦志、石本

- 淳也、古川福実、神人正寿、金澤伸雄：肺炎・呼吸不全の加療中にテオドール(テオフィリン)によるスティーブンス・ジョンソン症候群を発症し死亡した1例．和歌山医学、69: 61-65, 2018
16. 金澤伸雄：中條-西村症候群．リウマチ科 59: 463-469, 2018
17. 原知之、金澤伸雄：凍瘡様皮疹を呈する自己炎症性疾患．西日本皮膚科、80: 323-326, 2018
18. 川口亜美、国本佳代、三木田直哉、神人正寿、金澤伸雄：尋常性乾癬に対するプロダルマブ治験中に肺化膿症を生じた1例．臨床皮膚科、72: 763-769, 2018
19. 金澤伸雄(日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会サルコイドーシス診療の手引き2018作成委員会)：Blau 症候群．サルコイドーシス診療の手引き 2018、2018
20. 金澤伸雄：プロテアソーム関連自己炎症性症候群(中條-西村症候群を中心に)．日本臨牀、76: 1777-1784, 2018
21. 金澤伸雄：プロテアソーム関連自己炎症性症候群—中條-西村症候群と関連疾患．医学のあゆみ、267: 689-695, 2018
22. 金澤伸雄：クリオピリン関連周期熱症候群(CAPS)と自己炎症性疾患．日本臨床皮膚科医会雑誌、35: 848-853, 2018
23. 金澤伸雄：プロテアソーム機能異常(プロテアソーム関連自己炎症性症候群)による炎症病態．炎症と免疫、27: 386-391, 2019
24. 濱本千晶、古川福実、神人正寿、有本けい子、石井文人、橋本隆、鶴田大輔、金澤伸雄：線状皮膚炎様臨床像を呈し顆粒状 C3 皮膚症と診断した表皮下水疱症の1例．日本皮膚科学会雑誌 129: 537-542, 2019
25. 金澤伸雄．自己炎症性疾患アップデート．Seminar Dermatologie No.261 マルホ皮膚科セミナー[ラジオ NIKKEI]放送内容集 4-19, 2019
26. 金澤伸雄．自己炎症性疾患 - 魅力あふれるフロンティア - 編集企画にあたって．MB Derma 293: 前付 1, 2020
27. 国本佳代、金澤伸雄．NNS, PRAAS, ORAS/自己炎症性脂肪萎縮症．MB Derma 293: 33-41, 2020
28. 橋本隆、金澤伸雄、井上徳光、鶴田大輔．GCD/自己炎症性水疱症．MB Derma 293: 63-69, 2020
29. Kunimoto K, Mikita N, Kanazawa N, Furukawa F: Case of Legionella pneumophila pneumonia (legionellosis) developed in a psoriatic arthritis patient receiving adalimumab. J Dermatol 44: 982-983, 2017
30. Yamaguchi S, Miyagi T, Sogabe Y, Yasuda M, Kanazawa N, Utani A, Izaki S, Uezato H,

- Takahashi K: Depletion of epidermal Langerhans cells in the skin lesions of pellagra patients. *Am J Dermatopathol* 39: 428-432, 2017
31. Yasuda H, Kanazawa N, Matsuda M, Hamada T, Furumura M, Hashimoto T, Nakama T, Furukawa F: A case of Hailey-Hailey disease with a novel nonsense mutation in the *ATP2C1* gene. *Ann Dermatol* 29: 642-644, 2017
32. Yuan JH, Hashiguchi A, Yoshimura A, Sakai N, Takahashi MP, Ueda T, Taniguchi A, Okamoto S, Kanazawa N, Yamamoto Y, Saigoh K, Kusunoki S, Ando M, Hiramatsu Y, Okamoto Y, Takashima H: WNK1/HSN2 founder mutation in patients with hereditary sensory and autonomic neuropathy: A Japanese cohort study. *Clin Genet* 92: 659-663, 2017
33. Slack J, Albert MH, Balashov D, Belohradsky BH, Bertaina A, Bleesing J, Booth C, Buechner J, Buckley RH, Ouachée-Chardin M, Deripapa E, Drabko K, Eapen M, Feuchtinger T, Finocchi A, Gaspar HB, Ghosh S, Gillio A, Gonzalez-Granado LI, Grunebaum E, Güngör T, Heilmann C, Helminen M, Higuchi K, Imai K, Kalwak K, Kanazawa N, Karasu G, Kucuk ZY, Laberko A, Lange A, Mahlaoui N, Meisel R, Moshous D, Muramatsu H, Parikh S, Pasic S, Schmid I, Schuetz C, Schulz A, Schultz KR, Shaw PJ, Slatter MA, Sykora KW, Tamura S, Taskinen M, Wawer A, Wolska-Kuśnierz B, Cowan MJ, Fischer A, Gennery AR: Outcome of hematopoietic cell transplantation for DNA double-strand break repair disorders. *J Allergy Clin Immunol* 141: 322-328, 2018
34. Inaba Y, Kanazawa N, Yoshimasu T, Shimokawa T, Nosaka M, Kondo T, Furukawa F: Severer lupus erythematosus-like skin lesions in MRL/lpr mice with homozygous Kitwsh/wsh mutation. *Mod Rheumatol* 28: 319-326, 2018
35. Yoshimasu T, Mikita N, Ikeda T, Kanazawa N, Furukawa F, Jinnin M: Combination use of triamcinolone acetonide and immunotherapy as a new therapeutic option in alopecia totalis. *Trends Immunother* 2: 149, 2018
36. Saito N, Minami-Hori M, Nagahata H, Nozaki H, Iinuma S, Igawa S, Kanno K, Kishibe M, Kanazawa N, Ishida-Yamamoto A: Novel PSTPIP1 gene mutation in pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis syndrome. *J Dermatol* 45: e213-214, 2018
37. Shima T, Yamamoto Y, Kanazawa N, Murata KY, Ito H, Kondo T, Yuan J, Hashiguchi A, Takashima H, Furukawa F: Repeated hyperhidrosis and chilblain-like swelling with ulceration of the fingers and toes in hereditary sensory and autonomic neuropathy type II. *J Dermatol* 45: e308-309, 2018
38. Honda-Ozaki F, Terashima M, Niwa A, Saiki N, Kawasaki Y, Ito H, Hotta A, Nagahashi A, Igura K, Asaka I, Li HL, Yanagimachi M, Furukawa F, Kanazawa N, Nakahata T, Saito MK: Pluripotent Stem Cell Model of Nakajo-Nishimura Syndrome Untangles Proinflammatory Pathways Mediated by Oxidative Stress. *Stem Cell Reports* 10: 1835-1850, 2018

39. Okuhira H, Yamamoto Y, Inaba Y, Kunimoto K, Mikita N, Ikeda T, Kaminaka C, Minami Y, Kanazawa N, Furukawa F, Jinnin M: Prognostic factors of daily blood examination for advanced melanoma patients treated with nivolumab. *Biosci Trends* 12: 412-418, 2018
40. Inaba Y, Kunimoto K, Kanazawa N, Furukawa F: Effects of a humanized anti-human IL-6 receptor monoclonal antibody on Nakajo-Nishimura syndrome. *Trends Immunother* 2: 1051, 2018
41. Inaba Y, Kanazawa N, Kunimoto K, Furukawa F: Antinuclear antibodies in Nakajo-Nishimura syndrome. A bridge with research on refractory autoimmune diseases. *Trends Immunother* 2: 1078, 2018
42. Kanazawa N, Hara M, Hara T, Kunimoto K, Mikita N, Furukawa F: CO₂ narcosis as a notable cause of premature death in Nakajo-Nishimura syndrome. *Mod Rheum Case Rep* 3: 74-78, 2019
43. Hara T, Ikeda T, Inaba Y, Kunimoto K, Mikita N, Kaminaka C, Kanazawa N, Yamamoto Y, Tabata K, Fujii T, Jinnin M: Peripheral blood eosinophilia is associated with the presence of skin ulcers in patients with systemic sclerosis. *J Dermatol* 46: 334-337, 2019
44. Yamashita Y, Nishikawa A, Iwahashi Y, Fujimoto M, Sasaki I, Mishima H, Kinoshita A, Hemmi H, Kanazawa N, Ohshima K, Imadome KI, Murata SI, Yoshiura KI, Kaisho T, Sonoki T, Tamura S: Identification of a novel CCDC22 mutation in a patient with severe Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and aggressive natural killer cell leukemia. *Int J Hematol* 109: 744-750, 2019
45. Kunimoto K, Honda-Ozaki F, Saito MK, Furukawa F, Kanazawa N: Beneficial effect of methotrexate on a child case of Nakajo-Nishimura syndrome. *J Dermatol* 46: e365-e367, 2019
46. Okuno A, Kanda Y, Nakano H, Kanazawa N, Furukawa F. Therapeutic effects of cyclosporine on Hailey-Hailey disease. *Trends Immunother* 3: 1140, 2019
47. Okuhira H, Nakatani Y, Furukawa F, Kanazawa N. Anaphylaxis to ginger induced by herbal medicine. *Allergol Int* 69: 159-160, 2020
48. Hara T, Mikita N, Ikeda T, Inaba Y, Kunimoto K, Kaminaka C, Kanazawa N, Yamamoto Y, Jinnin M. Psoriatic arthritis induced by anti-programmed death 1 antibody pembrolizumab. *J Dermatol* 46: e466-e467, 2019
49. Noguchi E, Akiyama M, Yagami A, Hirota T, Okada Y, Kato Z, Kishikawa R, Fukutomi Y, Hide M, Morita E, Aihara M, Hiragun M, Chinuki Y, Okabe T, Ito A, Adachi A, Fukunaga A, Kubota Y, Aoki T, Aoki Y, Nishioka K, Adachi T, Kanazawa N, Miyazawa H, Sakai H, Kozuka T, Kitamura H, Hashizume H, Kanegane C, Masuda K, Sugiyama K, Tokuda R, Furuta J, Higashimoto I, Kato A, Seishima M, Tajiri A, Tomura A, Taniguchi H, Kojima H, Tanaka H,

Sakai A, Morii W, Nakamura M, Kamatani Y, Takahashi A, Kubo M, Tamari M, Saito H, Matsunaga K. HLA-DQ and RBF0X1 as susceptibility genes for an outbreak of hydrolyzed wheat allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 144: 1354-1363, 2019

50. Kawaguchi A, Kunimoto K, Inaba Y, Mikita N, Kaminaka C, Kanazawa N, Yamamoto Y, Kakimoto N, Suenaga T, Takeuchi T, Suzuki H, Baba N, Jinnin M. Distribution analysis of infantile hemangioma or capillary malformation on the head and face in Japanese patients. *J Dermatol*, 46: 849-852, 2019

51. Nishiguchi M, Yamamoto Y, Hara T, Okuhira H, Inaba Y, Kunimoto K, Mikita N, Kaminaka C, Kanazawa N, Jinnin M. Difference in distribution of malignant melanoma and melanocytic nevus in the palm and finger. *Biosci Trends*, 13: 361-363, 2019

52. Kanazawa N, Honda-Ozaki F, Saito MK. Induced pluripotent stem cells representing Nakajo-Nishimura syndrome. *Inflamm Regen*, 39: 11, 2019

53. Hashimoto T, Kanazawa N, Inoue N. Anticomplement therapy in bullous pemphigoid. *Br J Dermatol*, 181: 448-449, 2019

54. Shinar Y, Ceccherini I, Rowczenio D, Aksentjevich I, Arostegui J, Ben-Chétrit E, Boursier G, Gattorno M, Hayrapetyan H, Ida H, Kanazawa N, Lachmann HJ, Mensa-Vilaro A, Nishikomori R, Oberkanins C, Obici L, Ohara O,

Ozen S, Sarkisian T, Sheils K, Wolstenholme N, Zonneveld-Huijssoon E, van Gijn ME, Touitou I. ISSAID/EMQN best practice guidelines for the genetic diagnosis of monogenic autoinflammatory diseases in the next generation sequencing era. *Clin Chem* 66: 525-536, 2020

55. Kanazawa N. Designation of autoinflammatory skin manifestations with specific genetic backgrounds. *Front Immunol*, 11: 475, 2020

56. Okamoto K, Tojyo I, Shintani Y, Nakanishi T, Mizobata N, Takeda Y, Suzuki S, Ieda S, Ueda M, Kanazawa N, Fujita S. Dental treatment for patients with Nakajo-Nishimura syndrome: Report of three cases. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol* in press

57. Ayaki T, Murata K, Kanazawa N, Uruha A, Ohmura K, Sugie K, Kasagi S, Li F, Mori M, Nakajima R, Sasai T, Nishino I, Ueno S, Urushitani M, Furukawa F, Ito H, Takahashi R. Myositis with sarcoplasmic inclusions in Nakajo-Nishimura syndrome: a genetic inflammatory myopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol* in press

58. Nohara T, Yanagi T, Yabe I, Ota N, Kanazawa N, Ujiie H, Kosumi H, Mai Y, Shimizu H. Familial chilblain lupus with *TREX1* mutation and cerebrovascular disease. *Lancet Rheumatol* in press

2. 学会発表

第461回日本皮膚科学会大阪地方会、2017.5.27. 和歌山

国本佳代、金澤伸雄、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皮膚障害。

原知之、中谷友美、古川福実、金澤伸雄：中條 - 西村症候群の全国疫学調査2016のまとめ。

原真理子、稲葉豊、国本佳代、古川福実、金澤伸雄、岩橋吉史、村田晋一：肺炎を発症し中條-西村症候群の1剖検例。

第116回日本皮膚科学会総会、2017.6.2-4、仙台

金澤伸雄：皮膚科領域における自己炎症症候群の今。

原知之、中谷友美、古川福実、金澤伸雄：中條 - 西村症候群の全国疫学調査2016のまとめ。

原真理子、岩橋吉史、村田晋一、古川福実、金澤伸雄：上半身の著明な脂肪筋肉萎縮を呈し肺炎にて死亡した中條-西村症候群の1剖検例。

第90回日本ハンセン病学会総会・学術大会、2017/6/9-10、熊本

金澤伸雄：免疫不全症、自己炎症疾患とハンセン病。

第41回日本小児皮膚科学会学術大会、2017.7.8-9、福井

金澤伸雄：インターフェロン異常症（中條-西村症候群など）。

第27回日本リウマチ学会近畿支部学術集会、2017.9.2、大阪

原真理子、原知之、中谷友美、稲葉豊、国本佳代、古川福実、岩橋吉史、村田晋一、金澤伸雄：中條-西村症候群：上半身の著明な脂肪筋肉萎縮を呈し39歳にて死亡した1剖検例の報告と2016年全国疫学調査のまとめ。

第81回日本皮膚科学会東部支部学術大会、2017.9.23-24、福島

原知之、豊澤聖子、古川福実、金澤伸雄：精神発達遅滞と手足の凍瘡様皮疹を認めた兄弟例。

第27回日本小児リウマチ学会総会・学術集会、2017.10.6-8、京都

原知之、中谷友美、稲葉豊、国本佳代、古川福実、金澤伸雄：遺伝性自己炎症性皮膚疾患の全国皮膚科疫学調査のまとめ。

第1回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会、2018.1.20-21、東京

尾崎富美子、寺嶋聖佳、丹羽明、金澤伸雄、中畑龍俊、斎藤潤：疾患特異的iPS細胞を用いた中條-西村症候群(NNS)の病態解析と治療法の探索。

金澤伸雄、中谷友美、原知之、稲葉豊、国本佳代、田中克典、古川福実、神人正寿：自己炎症性疾患としてのWeber-Christian症候群：全国調査に基づく再定義

森めぐみ、金澤伸雄、国本佳代、村田顕也、伊東秀文：中條-西村症候群と封入体筋炎の臨床病態、病理像の検討。

**第25回分子皮膚科学フォーラム、2018.4.13-14、
函館**

金澤伸雄、中谷友美、原知之、稲葉豊、国本佳代、古川福実、神人正寿、金城紀子、水島恒裕、三嶋博之、木下晃、吉浦孝一郎、加藤喬、福田有里、邊見弘明、改正恒康：中條-西村症候群からプロテアソーム関連自己炎症 / 免疫不全症候群へ。

**第34回日本臨床皮膚科医会総会・学術大会、
2018.4.28-29、仙台**

金澤伸雄、クリオピリン関連周期熱症候群 (CAPS) と自己炎症性疾患。

**第117回日本皮膚科学会総会、2018.5.31-6.3、
広島**

金澤伸雄、尾崎富美子、寺嶋聖佳、丹羽明、柳町昌克、古川福実、中畑龍俊、斎藤潤：iPS 細胞を用いた中條-西村症候群の病態解明と治療薬開発の試み。

**第39回日本炎症・再生医学会、2018.7.11-12、
東京**

金澤伸雄、尾崎富美子、寺嶋聖佳、丹羽明、柳町昌克、古川福実、中畑龍俊、斎藤潤：iPS 細胞を用いた中條-西村症候群の病態解明と治療薬開発の試み。

**第42回日本小児皮膚科学会学術大会、
2018.7.14-15、東京**

金澤伸雄：自己炎症性疾患アップデート。

**第90回日本皮膚科学会山梨地方会、2018.9.1、
甲府**

金澤伸雄、稲葉豊、神人正寿、宮川俊一、番場正博、井澤和司、邊見弘明、改正恒康、三嶋博之、木下晃、吉浦孝一郎：新規遺伝性インターフェロン異常症の同定。

**第80回日本血液学会学術集会、2018.10.12-14、
大阪**

山下友佑、田村志宣、福田有里、小笹俊哉、金澤伸雄、邊見弘明、吉浦孝一郎、改正恒康、園木孝志：新規 *LIG4* 遺伝子変異を導入した *LIG4* 症候群モデルマウス。

**第70回日本皮膚科学会西部支部学術大会、
2018.11.10-11、松江**

金澤伸雄、中谷友美、原知之、稲葉豊、国本佳代、古川福実、神人正寿：遺伝性自己炎症性皮膚疾患の全国皮膚科疫学調査結果のまとめ。

**第48回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術
大会、2018.11.16-18、奈良**

金澤伸雄：自己炎症症候群をめぐる最新の話題。

**第2回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術
集会、2019.2.2-3、東京**

金澤伸雄、小笹俊哉、邊見弘明、加藤喬、折茂貴是、佐々木泉、福田(大田)有里、改正恒康、木下晃、吉浦孝一郎、金城紀子、水島恒裕：Analysis of mice carrying a novel mutation in a proteasome subunit gene identified in an autoinflammatory disease patient.

江波戸孝輔、金澤伸雄、坂東由紀：乳児期発症の繰り返す凍瘡様紅斑の精査でTREG1遺伝子変異を認めFamilial chilblain lupusと診断した1男児例。

本田堯、土橋隆俊、番場正博、大方詩子、渡辺絵美子、宮川俊一、杉浦仁、稲葉豊、神人正寿、井澤和司、邊見弘明、改正恒康、三嶋博之、木下晃、吉浦孝一郎、金澤伸雄：乳児期から発熱と凍瘡様皮疹を反復し、新規のインターフェロン調節遺伝子異常が疑われた親子例。

小浴秀樹、山下友佑、田村志宣、園木孝志、金澤伸雄、大島孝一、三嶋博之、木下晃、吉浦孝一郎：*FAS*遺伝子のcompound heterozygous frameshift mutationを有する腸管MALTリンパ腫の若年例。

第118回日本皮膚科学会総会、2019.6.6-6.9、名古屋

金澤伸雄：自己炎症性疾患とは。

第68回日本アレルギー学会学術大会、2019.6.14-16、東京

金澤伸雄、中谷友美、神人正寿：自己炎症性皮膚疾患（Sweet病、Schnitzler症候群、Weber-Christian症候群）全国皮膚科疫学調査のまとめ。

第43回日本小児皮膚科学会学術大会、2019.7.20-21、大宮

金澤伸雄：総論 自己炎症。

第2回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会、2020.2.15-16、東京

金澤伸雄：プロテアソーム機能異常によるインターフェロノパチー。

鎗山あずさ、中谷友美、神人正寿、金澤伸雄：Sweet病 全国皮膚科疫学調査のまとめ。

2017 Meeting of the European Society for Immunodeficiencies, 2017.9.11-14, Edinburgh, UK

Kumaki E, Ono S, Shiota M, Saito N, Kanazawa N, Ida H, Oda H, Nishikomori R, Saito M, Huan-Ting L, Otsu M, Morio T: Neutrophil function in PSTPIP mutations.

The 23rd World Congress of Neurology, 2017.9.16-21, Kyoto, Japan

Ayaki T, Murata K, Kanazawa N, Uruha A, Nishino I, Omura K, Sugie K, Kasagi S, Mori M, Ueno S, Furukawa F, Ito H, Urushitani M, Takahashi R: Myositis and muscular inclusions in Nakajo-Nishimura syndrome.

Mori M, Murata K, Kanazawa N, Ayaki T, Furukawa F, Ito H: Clinical and pathological features in patients with Nakajo-Nishimura syndrome and inclusion body myositis.

The 42nd Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2017.12.15-17, Kochi, Japan

Kunimoto K, Nakatani Y, Inaba Y, Kinjo N, Kinoshita A, Yoshiura K, Kanazawa N: No apparent ubiquitin accumulation in a skin lesion of *PSMB9*-related proteasome-associated autoinflammatory syndrome.

**International Investigative Dermatology 2018,
2018.5.16-19, Orlando, USA**

Kanazawa N, Honda-Ozaki F, Terashima M, Niwa A, Yanagimachi M, Furukawa F, Nakahata T, Saito MK: Pluripotent stem cell model of Nakajo-Nishimura syndrome untangles proinflammatory pathways mediated by oxidative stress.

Kunimoto K, Inaba Y, Nakatani Y, Kinjo N, Kinoshita A, Yoshiura K, Jinnin M, Kanazawa N: Comparative immunohistochemical study of the skin lesions of Nakajo-Nishimura syndrome and *PSMB9*-related proteasome-associated autoinflammatory syndrome with cutaneous adverse reactions induced by a proteasome inhibitor.

13th Meeting of the German-Japanese Society for Dermatology, 2018.6.13-15, Rottach-Egern, Germany

Kanazawa N, Saito N, Igawa S, Kishibe M, Ishida-Yamamoto A: A Japanese family of PASH (pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis) syndrome with a distinct *PSTPIP1* mutation and review of related syndromes, PAPA, PAMI, PAPASH, PsAPASH, PASS, and PAC.

The 19^d International Congress of Neuropathology, 2018.9.23-27, Tokyo, Japan

Mori M, Kanazawa N, Kunimoto K, Murata K, Ito H: Clinical and pathological features in patients with Nakajo-Nishimura syndrome and inclusion body myositis.

The 47th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology, 2018.12.10-12, Fukuoka, Japan

Kinjo N, Mishima H, Kinoshita A, Yoshiura KI, Mizushima T, Hamazaki J, Murata S, Hemmi H, Kaisho T, Kanazawa N: A case of neonatal-onset proteasome-associated autoinflammatory syndrome resembling but distinct from Nakajo-Nishimura syndrome.

Ozasa T, Hemmi H, Kinoshita A, Kato T, Orimo T, Sasaki I, Fukuda-Ohta Y, Kinjo N, Yoshiura KI, Mizushima T, Kanazawa N, Kaisho T: Analysis of mice carrying a novel mutation in a proteasome subunit gene identified in an autoinflammatory disease patient.

Hemmi H, Ozasa T, Kinoshita A, Kato T, Orimo T, Sasaki I, Fukuda-Ohta Y, Kinjo N, Yoshiura KI, Mizushima T, Kanazawa N, Kaisho T: Impaired development of dendritic cells in proteasome subunit mutant mice.

10th International Congress of FMF and Systemic Auto Inflammatory Diseases 2019, 2018.3.31-4.3, Genoa, Italy

Kanazawa N, Ida H, Kinjo N, Ishikawa T, Nishikomori R: Diagnostic criteria for proteasome-associated autoinflammatory syndromes (PRAASs) including Nakajo-Nishimura syndrome, JMP syndrome and CANDLE syndrome.

Kinjo N, Hamada S, Nakanishi K, Mishima H, Kinoshita A, Yoshiura KI, Mizushima T, Hamazaki J, Murata S, Hemmi H, Kaisho T,

Kanazawa N: A case of neonatal-onset proteasome-associated autoinflammation and immunodeficiency disease resembling but distinct from Nakajo-Nishimura syndrome.

Ohnishi H, Kataoka S, Muramatsu H, Kadoi E, Kanazawa N, Okada S, Honda Y, Izawa K, Nishikomori R, Taketani T, Hamazaki J, Murata S, Takahashi Y, Fukao T: A case of novel identified proteasome-related autoinflammation and immunodeficiency syndrome caused by PSMB9 mutation.

Hemmi H, Kanazawa N, Kinjo N, Hamada S, Ohnishi H, Mizushima T, Kinoshita A, Yoshiura KI, Kaisho T. Generation and analysis of mice carrying a novel heterozygous missense mutation of a proteasome subunit, PSMB9, in a patients with autoinflammation and immunodeficiency.

The 26th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages, 2019.6.6-7, Tokyo, Japan

Kaisho T, Hemmi H, Kanazawa N: Defective innate and adaptive immunity in mutant mice carrying a novel heterozygous missense mutation of a proteasome subunit, PSMB9, in a patient with autoinflammation and immunodeficiency.

International Conference on Sarcoidosis and International Lung Diseases 2019, 2019.10.9-11, Yokohama, Japan

Kanazawa N, Goto H, Tanaka Y, Hayashi D, Tateishi C, Tsuruta D, Fukai K: Improvement of Blau syndrome with Janus kinase inhibitor.

Nishiguchi M, Kaminaka C, Jinnin M, Kanazawa N, Yasui M, Ito H, Tateishi C, Tsuruta D, Ishii N: Serum ACE level as a marker for active granulomatous inflammation in leprosy.

Koh J, Kanazawa N, Nakanishi M, Fujimoto M, Yamamoto N, Murata SI, Ito H: Painful sarcoid myopathy in bilateral quadriceps femoris.

The 44th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2019.11.8-10, Aomori, Japan

Kanazawa N, Nakatani Y, Inaba Y, Kunimoto K, Kinjo N, Hamada S, Mizushima T, Kinoshita A, Yoshiura KI, Hamazaki J, Murata S, Ohnishi H, Orimo T, Hemmi H, Kaisho T: Novel proteasome-related autoinflammation and immunodeficiency disease caused by a distinct heterozygous missense mutation in the PSMB9 gene.

Kanazawa N: Proteasomopathies with autoinflammation.

The 48th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology, 2019.12.11-13, Hamamatsu, Japan

Kanazawa N, Kinjo N, Hamada S, Mizushima T, Kinoshita A, Yoshiura KI, Hamazaki J, Murata S, Ohnishi H, Orimo T, Hemmi H, Kaisho T: Novel proteasome-related autoinflammation and immunodeficiency disease caused by a distinct heterozygous missense mutation in the PSMB9 gene.

Hemmi H, Orimo T, Sasaki I, Kato T, Fukuda-Ohta Y, Kinjo N, Hamada S, Kinoshita A, Yoshiura KI, Ohnishi H, Kanazawa N, Kaisho T: Defective dendritic cell and monocyte development in proteasome subunit mutant mice.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし