

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

自己炎症性疾患とその類縁疾患の 全国診療体制整備、重症度分類、 診療ガイドライン確立に関する研究

平成29年度～令和元年度 総合研究報告書

研究代表者 西小森 隆太

令和2(2020)年 3月

目次

I. 総合研究報告

自己炎症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
西小森隆太

資料1 診療フローチャート1

資料2 診療フローチャート2

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

厚生労働科学研究費補助金（難治性政策研究事業） 総合研究報告書

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 久留米大学・医学部・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。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 製剤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。これらの問題を解決すべく、3 年間に於いて、以下の成果を得ることができた。

1) 自己炎症性疾患の診療体制改善

保険による遺伝子検査体制を確立し、実際の運用を行った。また、日本免疫不全・自己炎症学会と連携し、専門グループにより遺伝子変異の結果解釈を記載する体制を構築した。同時に同学会ホームページ内において症例相談サイトを立ち上げ、多くの症例相談に対する助言を行った。専門医の診療が望ましい際には、分担施設を中心に最適な医療機関の紹介を行った。これによって広く自己炎症性疾患の相談を受け付け、適切な助言を行い医療水準の向上に貢献した。遺伝子解析の精度管理では難波班と連携、遺伝子変異情報の蓄積は小崎班と連携をおこなった。2019 年 3 月に行われた国際自己炎症性疾患学会の遺伝子診断ガイドライン作成委員会に参加、同委員会で作成したガイドラインを、本邦の実情にあわせて改訂するため委員会を立ち上げ、検討を開始した。

2) 患者登録システム

患者登録においては、難病プラットフォームとの連携を開始した。東京医科歯科大学における中央倫理審査が終了し、それぞれの施設あるいは中央委託による倫理審査が進んでいる。全国から集約した Blau 症候群の臨床症状や治療反応性を詳細に検討し、現在論文投稿中である。また、クリオピリン関連周期熱症候群においても同様の集積を行い、本邦において約 90 人の患者が確認され、現在患者情報を収集中である。

3) 診療ガイドライン/フローチャートの作成、改訂

多数の新規自己炎症性疾患に対して診療フローチャートの作成を行った。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、STING 異常症、SLC29A3 異常症、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、ケルビズムについて作成した。令和 2 年 2 月の班会議で討議を行い、現在、関連学会に承認依頼を行うべく準備中である。WEB の自己炎症性疾患サイトに対し、疾患説明、診療体制の紹介、頻度が高い質問への Q&A を追加、改訂を行った。これにより疾患の啓発が進むとともに、最新の情報を患者に届けることができた。

以上により、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・口腔外科医に疫学統計の専門家が連携し、国民に対してより質の高い医療を提供することに貢献した。

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	上松一永	国立大学法人信州大学・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	有賀正	北海道大学・医学研究院・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	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	土居岳彦	国立大学法人広島大学・病院・助教
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	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

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製剤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WEBでの疾患情報サイトである自己炎症性疾患サイトを更新

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関わっている。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、を行う。

1)自己炎症性疾患の診療体制改善

現在、クリオピリン関連周期熱症候群、高IgD症候群、PAPA症候群に対して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、十分な鑑別検査の施行が必要である。そのため、かずさ遺伝子検査室と連携し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、本研究班ならびに日本免疫不全・自己炎症学会とかずさ遺伝子検査室との連携を強化し、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

日本医療研究開発機構(AMED)の難病プラットフォームにおいて患者レジストリを構築する。日本免疫不全・自己炎症学会と連携して、自己炎症性疾患ならびに原発性免疫不全症、早期発症型炎症性腸疾患を統合した患者レジストリとする。そのための倫理申請、登録項目の決定を行う。また、患者調査をBlau症候群、クリオピリン関連周期熱症候群、CRMOについて患者調査を行う。

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構築に着手する。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、より多くの一般病院においても、保険診療による遺伝子検査が行えるようになった。

日本免疫不全・自己炎症学会と連携して、各病院から保険で行った遺伝子解析の結果報告書において、専門グループ(PIDJ委員)による遺伝子変異の結果解釈を記載する体制を構築した。同時に、日本免疫不全・自己炎症学会と連携して、ホームページにおいて、医師からの患者相談窓口を開設している。多くの医師からの相談に対してPIDJ委員が中心となって診療のアドバイスを行い、遺伝子変異の解釈に関する質問に対しても回答を行っている。また専門医の診療が望ましい際には、分担保施設を中心に最適な医療機関の紹介を行った。これによって広く自己炎症性疾患の相談を受け付け、適切な助言を行い医療水準の向上に貢献した。

また、遺伝子解析の精度管理では難波班と連携、遺伝子変異情報の蓄積は小崎班と連携をおこない、遺伝子診断向上をはかった。2019年3月に行われた国際自己炎症性疾患学会の遺伝子診断ガイドライン作成委員会

に参加、同ガイドライン作成に貢献した。また、同委員会で作成したガイドラインを、本邦の実情にあわせて改訂するとともに、各遺伝子検査の分析的妥当性・臨床的妥当性・臨床的有用性の観点から分析する委員会を立ち上げ、検討を開始した。

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を生かすため、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、東京医科歯科大学における中央倫理審査が完了した(研究課題名: 原発性免疫不全症・自己炎症性疾患・早期発症型炎症性腸疾患の遺伝子解析と患者レジストリの構築)。それぞれの施設あるいは中央委託による倫理審査が進んでいる。登録項目も決定した。

患者調査においては、Blau 症候群の約 50 人のデータがまとめられ現在論文投稿中である。クリオピリン関連周期熱症候群についても調査が進行中である。CRMO の調査については、倫理申請が終わり、調査開始予定となっている。

3) 診療ガイドライン/フローチャート

エカルディ・グティエール症候群、HO1L1 欠損症、HO1P 欠損症、OTULIN 異常症、NLRC4 異常症、ADA2 欠損症、A20 ハブ口不全性、STING 異常症、SLC29A3 異常症、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、フォスフォリパーゼ C 2 関連抗体欠損免疫異常症、ケルビズムについて作成した(添付)。また、FMF 改訂案を作成した(添付)。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 の自己炎症性疾患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、最新の情報を患者に届けることができる。

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行うことができた。また診療支援体制を整えることができた。

国際的な遺伝子診断ガイドライン作成に貢献し、本邦の実情に即した日本版自己炎症性疾患遺伝子診断ガイドライン作成委員会を構築、検討を開始できた。

患者登録においては、難病プラットフォームとの連携を継続して行い、稀少疾患における前向きな観察研究、治験・病態研究等と連携できるレジストリの構築が可能となった。

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行い、稀少疾患であるがゆえに見逃される事が無いよう、診療体制を整備できた。

E: 結論

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

チャートに関して、国民に対してより質の高い医療を提供することに貢献した。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shiba T, Tanaka T, Ida H, Watanabe M, Nakaseko H, Osawa M, Shibata H, Izawa K, Yasumi T, Kawasaki Y, Saito MK, Takita J, Heike T, Nishikomori R. Functional evaluation of the pathological significance of MEFV variants using induced pluripotent stem cell-derived macrophages. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(5):1438-41 e12.

2. Tsuji S, Matsuzaki H, Iseki M, Nagasu A, Hirano H, Ishihara K, Ueda N, Honda Y, Horiuchi T, Nishikomori R, Morita Y, Mukai T. Functional analysis of a novel G87V TNFRSF1A mutation in patients with TNF receptor-associated periodic syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2019;198(3):416-29.

3. 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.

4. Masui S, Yonezawa A, Izawa K, Hayakari M, Asakura K, Taniguchi R, Isa M, Shibata H, Yasumi T, Nishikomori R, Takita J, Matsubara K. Plasma infliximab monitoring contributes to optimize Takayasu arteritis treatment: a case report. *J Pharm Health Care Sci.* 2019;5:9.

5. Nakamichi S, Origuchi T, Fukui S, Yoda A, Matsubara H, Nagaura Y, Nishikomori R, Abe K, Migita K, Sakamoto N, Kawakami A, Ozono Y, Maeda T. A Rare Case of Cryopyrin-associated Periodic Syndrome in an Elderly Woman with NLRP3 and MEFV

Mutations. *Intern Med.* 2019;58(7):1017-22.

6. 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 JL, Hagiwara M, Yasumi T. Rescue of recurrent deep intronic mutation underlying cell type-dependent quantitative NEMO deficiency. *J Clin Invest.* 2019;129(2):583-97.

7. 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.

8. 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.

9. Okano T, Imai K, Tsujita Y, Mitsui N, Yoshida K, Kamae C, Honma K, Mitsui-Sekinaka K, Sekinaka Y, Kato T, Hanabusa K, Endo E, Takashima T, Hiroki H, Yeh TW, Tanaka K, Nagahori M, Tsuge I, Bando Y, Iwasaki F, Shikama Y, Inoue M, Kimoto T, Moriguchi N, Yuza Y, Kaneko T, Suzuki K, Matsubara T, Maruo Y, Kunitsu T, Waragai T, Sano H, Hashimoto Y, Tasaki K, Suzuki O, Shirakawa T, Kato M, Uchiyama T, Ishimura M, Tauchi T, Yagasaki H, Jou ST, Yu HH, Kanegane H, Kracker S, Durandy A, Kojima D, Muramatsu H, Wada T, Inoue Y, Takada H, Kojima S, Ogawa S, Ohara O, Nonoyama S,

- Morio T. Hematopoietic stem cell transplantation for progressive combined immunodeficiency and lymphoproliferation in patients with activated phosphatidylinositol-3-OH kinase delta syndrome type 1. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(1):266-75.
10. Miyamae T, Tani Y, Kishi T, Yamanaka H, Singh G. Updated version of Japanese Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ). *Mod Rheumatol.* 2019;1-5.
11. Fujita Y, Furukawa H, Asano T, Sato S, Yashiro Furuya M, Kobayashi H, Watanabe H, Suzuki E, Koga T, Shimizu T, Ueki Y, Eguchi K, Tsuchiya N, Kawakami A, Migita K. HLA-DQB1 DPB1 alleles in Japanese patients with adult-onset Still's disease. *Mod Rheumatol.* 2019;29(5):843-7.
12. Yasuda R, Mizuochi T, Kitamura M, Migita K, Yamashita Y. Canakinumab eliminates resistant familial Mediterranean fever in a Japanese girl. *Pediatr Int.* 2019;61(11):1173-4.
13. 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
14. Nakashima Y, Nanishi E, Yamamura K, Uike K, Terashi E, Hirata Y, Nagata H, Morihana E, Tanaka T, Honjo S, Takada H, Ohga S. Procalcitonin levels predicting the infliximab response of immunoglobulin resistant Kawasaki disease. *Cytokine.* 114:26-31, 2019
15. 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
16. Tsutsumi N, Yokota A, Kimura T, Kato Z, Fukao T, Shirakawa M, Ohnishi H, Tochio H. An innate interaction between IL-18 and the propeptide that inactivates its precursor form. *Sci Rep.* 9(1):6160, 2019
17. 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
18. Kanazawa N, Honda-Ozaki F, Saito MK. Induced pluripotent stem cells representing Nakajo-Nishimura syndrome. *Inflamm Regen.* 39:11, 2019
19. 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(10):e365-e7, 2019
20. Yasumura J, Yashiro M, Okamoto N, Shabana K, Umebayashi H, Iwata N, Okura Y, Kubota T, Shimizu M, Tomiita M, Nakagishi Y, Nishimura K, Hara R, Mizuta M, Yasumi T, Yamaide F, Wakiguchi H, Kobayashi M, Mori M. Clinical features and characteristics of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis in Japan: first report of the pediatric rheumatology association of Japan (PRAJ). *Pediatr Rheumatol Online J.* 17(1):15, 2019
21. 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
22. Jinkawa A, Shimizu M, Nishida K, Kaneko

- S, Usami M, Sakumura N, Irabu H, Takakuwa M, Inoue N, Mizuta M, Ikawa Y, Fujita S, Yachie A. Cytokine profile of macrophage activation syndrome associated with Kawasaki disease. *Cytokine*. 119:52-6, 2019
23. Mizuta M, Shimizu M, Inoue N, Nakagishi Y, Yachie A. Clinical significance of serum CXCL9 levels as a biomarker for systemic juvenile idiopathic arthritis associated macrophage activation syndrome. *Cytokine*. 119:182-7, 2019
24. Shimizu M, Inoue N, Mizuta M, Nakagishi Y, Yachie A. Serum Leucine-Rich alpha2-Glycoprotein as a Biomarker for Monitoring Disease Activity in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Immunol Res*. 2019:3140204, 2019
25. Shimizu M, Kizawa T, Kato R, Suzuki T, Yachie A. Macrophage activation syndrome in neonates born to mothers with adult-onset Still's disease: Perinatal effect of maternal IL-18. *Clin Immunol*. 207:36-9, 2019
26. Takakura M, Shimizu M, Irabu H, Sakumura N, Inoue N, Mizuta M, Nakagishi Y, Yachie A. Comparison of serum biomarkers for the diagnosis of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol*. 208:108252, 2019
27. Usami M, Shimizu M, Mizuta M, Inoue N, Irabu H, Sakumura N, Nakagishi Y, Yachie A. Extensive serum biomarker analysis in patients with macrophage activation syndrome associated with systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol*. 208:108255, 2019
28. Hoshino A, Kanegane H, Nishi M, Tsuge I, Tokuda K, Kobayashi I, Imai K, Morio T, Takagi M. Identification of autoantibodies using human proteome microarrays in patients with IPEX syndrome. *Clin Immunol*. 203:9-13, 2019
29. 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
30. Okumura T, Horie Y, Lai CY, Lin HT, Shoda H, Natsumoto B, Fujio K, Kumaki E, Okano T, Ono S, Tanita K, Morio T, Kanegane H, Hasegawa H, Mizoguchi F, Kawahata K, Kohsaka H, Moritake H, Nunoi H, Waki H, Tamaru SI, Sasako T, Yamauchi T, Kadowaki T, Tanaka H, Kitanaka S, Nishimura K, Ohtaka M, Nakanishi M, Otsu M. Robust and highly efficient hiPSC generation from patient non-mobilized peripheral blood-derived CD34(+) cells using the auto-erasable Sendai virus vector. *Stem Cell Res Ther*. 10(1):185, 2019
31. Tsuda S, Sameshima A, Sekine M, Kawaguchi H, Fujita D, Makino S, Morinobu A, Murakawa Y, Matsui K, Sugiyama T, Watanabe M, Suzuki Y, Nagahori M, Murashima A, Atsumi T, Oku K, Mitsuda N, Takei S, Miyamae T, Takahashi N, Nakajima K, Saito S, Ministry of Health L, Welfare Working Group for "Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis or Inflammatory Bowel Disease Bearing Women in Child-Bearing A. Pre-conception status, obstetric outcome and use of medications during pregnancy of systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA) and inflammatory bowel disease (IBD) in Japan: Multi-center retrospective descriptive study. *Mod Rheumatol*. 1-10, 2019
32. 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
33. Yanagaisawa R, Matsuda K, Ohga S, Kanegane H, Morimoto A, Okamoto Y, Ohara A, Fukushima K, Sotomatsu M, Nomura K, Saito AM, Horibe K, Ishii E, Nakazawa Y. Factors predicting the recurrence of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children after treatment using the HLH-2004 protocol. *Int J Hematol.* 109(5):612-7, 2019
34. Yanagisawa R, Nakazawa Y, Matsuda K, Yasumi T, Kanegane H, Ohga S, Morimoto A, Hashii Y, Imaizumi M, Okamoto Y, Saito AM, Horibe K, Ishii E, Group HLCMOTJCSC. Outcomes in children with hemophagocytic lymphohistiocytosis treated using HLH-2004 protocol in Japan. *Int J Hematol.* 109(2):206-13, 2019
35. Egawa M, Kanegane H, Imai K, Morio T, Miyasaka N. Intravenous immunoglobulin (IVIG) efficiency in women with common variable immunodeficiency (CVID) decreases significantly during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 32(18):3092-6, 2019
36. Umeda K, Yabe H, Kato K, Imai K, Kobayashi M, Takahashi Y, Yoshida N, Sato M, Sasahara Y, Kato K, Adachi S, Koga Y, Okada K, Inoue M, Hashii Y, Atsuta Y, Morio T, Inherited Disease Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell T. Impact of low-dose irradiation and in vivo T-cell depletion on hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant diseases using fludarabine-based reduced-intensity conditioning. *Bone Marrow Transplant.* 54(8):1227-36, 2019
37. Tozawa Y, Abdrabou S, Nogawa-Chida N, Nishiuchi R, Ishida T, Suzuki Y, Sano H, Kobayashi R, Kishimoto K, Ohara O, Imai K, Naruto T, Kobayashi K, Ariga T, Yamada M. A deep intronic mutation of c.1166-285T>G in SLC46A1 is shared by four unrelated Japanese patients with hereditary folate malabsorption (HFM). *Clin Immunol.* 208:108256, 2019
38. Ogata M, Uchida N, Fukuda T, Ikegame K, Kamimura T, Onizuka M, Kato K, Kobayashi H, Sasahara Y, Sawa M, Sawada A, Hasegawa D, Masuko M, Miyamoto T, Okamoto S. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of human herpesvirus-6B encephalitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2019
39. Fujiki R, Ikeda M, Ohara O. Short DNA Probes Developed for Sample Tracking and Quality Assurance in Gene Panel Testing. *J Mol Diagn.* 21(6):1079-94, 2019
40. Kawashima Y, Watanabe E, Umeyama T, Nakajima D, Hattori M, Honda K, Ohara O. Optimization of Data-Independent Acquisition Mass Spectrometry for Deep and Highly Sensitive Proteomic Analysis. *Int J Mol Sci.* 20(23)2019
41. Yamaguchi I, Watanabe T, Ohara O, Hasegawa Y. PCR-free whole exome sequencing: Cost-effective and efficient in detecting rare mutations. *PLoS One.* 14(9):e0222562, 2019
42. Rodriguez R, Fournier B, Cordeiro DJ, Winter S, Izawa K, Martin E, Boutboul D, Lenoir C, Fraitag S, Kracker S, Watts TH, Picard C, Bruneau J, Callebaut I, Fischer A, Neven B, Latour S. Concomitant PIK3CD and TNFRSF9 deficiencies cause chronic active Epstein-Barr virus infection of T cells. *J Exp Med.* 216(12):2800-18, 2019
43. 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

44. 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

45. 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

46. 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近の知見～】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

47. 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. Hiroshi Nihira, Kazushi Izawa, Takahiro Yasumi, Moeko Ito, Sachiko Iwaki-Egawa, Yoji Sasahara, Hirokazu Kanegane, Tadateru Yasu, Tomohiro Kubota, Syuji Takei, Dai Keino, Etsuro Nanishi, Hidetoshi Takada, Shoichi Ohga, Syunsuke Kajikawa, Makio Takahashi, Naoko Nakano, Osamu Ohara, Toshio Heike, Junko Takita, Ryuta Nishikomori. Multi-omics analysis of ADA2 deficiency in Japanese cohort. ISSAID2019 2019.3.31-4.3

2. 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

3. 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

4. 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

5. 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

6. 西小森隆太. 自己炎症性疾患 病態と治療 PFSを中心に. 第61回日本リウマチ学会総会・学術集会 2017.4.20-22 (福岡)

7. 西小森隆太. 知っておきたい稀少疾患 自己炎症性疾患 特に蕁麻疹様発疹をきたす疾患. 第34回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会 2017.7.22-23 (滋賀)

8. 西小森隆太. 自己炎症性疾患アップデート 特に成人領域に注目して. 第42回北海道リウマチ研究会 2017.3.4 (北海道)

9. 大西秀典, 門脇朋範, 川本典生, 堀友博, 西村謙一, 小林千恵, 重村倫成, 緒方

- 昌平, 井上祐三朗, 河合朋樹, 日衛嶋栄太郎, 高木正稔, 今井耕輔, 西小森隆太, 伊藤秀一, 平家俊男, 小原 收, 森尾友宏, 深尾敏幸, 金兼弘和. 多施設共同研究によるA20ハプロ不全症の国内症例の病態解析. 第45回日本臨床免疫学会 2017.9.28-30(東京)
10. 八角高裕, 原 良紀, 金子詩子, DE BENEDETTI FABRIZIO, SPEZIALE ANTONIO, JUNGE GUIDO, 西小森隆太. 自己炎症症候群 周期性発熱症候群患者を対象としたカナキヌマブのランダム化プラセボ対照二重盲検多施設国際共同第III相臨床試験における日本人コルヒチン抵抗性家族性地中海熱患者での評価. 第61回日本リウマチ学会総会・学術集会 2017.4.20-22(福岡)
11. 野澤 智, 西小森隆太, 金子詩子, DE BENEDETTI FABRIZIO, SPEZIALE ANTONIO, JUNGE GUIDO, 原 良紀. 自己炎症症候群 周期性発熱症候群患者を対象としたカナキヌマブのランダム化プラセボ対照二重盲検多施設国際共同第III相臨床試験における日本人TNF受容体関連周期性症候群患者での評価. 第61回日本リウマチ学会総会・学術集会 2017.4.20-22(福岡)
12. 西小森隆太. 遺伝学を用いたリウマチ性疾患の最適化医療の確立 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総会・学術集会 2018.4.15-17(京都)
13. 西小森隆太. IL-1 World:IL-1 を抑制する意義のある疾患について 自己炎症性疾患 病態におけるIL-1 の重要性の検討. 第28回日本小児リウマチ学会総会・学術集会 2018.10.26-28(東京)
14. 田中孝之, 西小森隆太, 井田弘明, 柴田洋史, 井澤和司, 河合朋樹, 八角高裕, 齋藤 潤, 平家俊男. 患者由来iPS細胞を用いた家族性地中海熱の病態解明. 第121回日本小児科学会学術集会 2018.4.20-22(福岡)
15. 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, 齋藤 潤, 平家俊男. 意義不明なMEFV遺伝子の変異/SNPが疾患発症に関連するかの評価系の検討. 第28回日本小児リウマチ学会総会・学術集会 2018.10.26-28(東京)
16. 日高由紀子, 山崎聡士, 藤本京子, 古賀琢真, 吉田直実, 中島宗敏, 海江田信二郎, 西小森隆太, 井田弘明. 自己炎症症候群 不明熱患者における自己炎症症候群11疾患遺伝子の網羅的解析. 第62回日本リウマチ学会総会・学術集会 2018.4.15-17(京都)
17. 伊藤萌子, 久保江里奈, 仁平寛士, 井澤和司, 八角高裕, 西小森隆太, 渡辺泰裕, 江川祥子[岩城]. 乾燥ろ紙血を用いたアデノシンデアミナーゼ2の酵素活性測定. 日本薬学会 第139年会 2019.3.20-23(千葉)
18. 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)
19. 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)
20. 本田吉孝, 八角高裕, 伊佐真彦, 仁平寛士, 芝 剛, 下寺佐栄子, 柴田洋史, 田中孝之, 井澤和司, 川崎ゆり, 齋藤 潤, 小原 收, 西小森隆太, 平家俊男, 滝田順子. 遺伝子変異が同定できない免疫不全症例における、患者iPS細胞を用いた解析例の報告. 第122回日本小児科学会学術集会 2019.4.19-21(金沢)
21. 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, 齋藤 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)

22. 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変異を同定したブ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)

23.. 西小森隆太. Precision medicineを実践するために(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)

24.. 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)

25.. 田中孝之, 芝 剛, 西小森隆太, 柴田洋史, 井澤和司, 柳町昌克, 齋藤 潤, 中畑龍俊, 小原 収, 平家俊男, 滝田順子, 八角高裕. 多彩な自己炎症性疾患を紐解くインフラマソームを介した自己炎症性疾患の診断・治療にiPS細胞がどのように役立つか? 第29回日本小児リウマチ学会総会・学術集会 2019.10.4-6 (札幌市)

26. 中島大輔, 川島祐介, 柴田洋史, 八角高裕, 伊佐真彦, 井澤和司, 西小森隆太, 平家俊男, 小原 収. 膜タンパク質に着目した乾燥ろ紙血プロテオーム解析法の開発. 第69回日本電気泳動学会シンポジウム 2019.10.25 (栃木)

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

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
平家俊男、他	自己炎症性疾患診療ガイドライン2017	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	診断と治療社	東京	2017	1-112
西小森 隆太 (編集)	自己炎症性疾患 病態解明から診療体制の確立まで	西小森 隆太	別冊医学のあゆみ	医歯薬出版	東京	2019	1-100

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Takada, S., Kambe, N., Kawasaki, Y., Niwa, A., Honda-Ozaki, F., Kobayashi, K., Osawa, M., Nagahashi, A., Semmi, K., Hotta, A., Asaka, I., Yamada, Y., Nishikomori, R., Heike, T., Matsue, H., Nakahata, T. & Saito, M.K	Pluripotent stem cell models 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 NLR4 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	Allergol Int.	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, Umetani 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
Kadowaki T, Ohnishi H, Kawamoto N, Horiuchi T, Nishimura K, Kobayashi C, Shigemura T, Ogata S, Inoue Y, Kawaguchi T, Hiejima E, Takagishi M, Imai K, Nishikomori R, Ito S, Heike T, Ohara O, Morio T, Fukumoto T, Kanegane H.	Haploinsufficiency of A20 causes autoinflammatory and autoimmune disorders.	J Allergy Clin Immunol.	e11	1485-1488	2018
Sugawara, Y., Imai, K., Kashimada, A., Moriyama, K., Baba, S., Nishikomori, R., Motegi, M., Takeuchi, Y. & Morio, T	Autoinflammatory phenotypes in a family with Aicardi-Goutieres syndrome and 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	National survey of Japanese patients with mevalonate kinase deficiency reveals distinctive genetic and clinical characteristics.	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
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	131(18)	2016-25.	2018

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	191	63-6	2018
Moriya K, Sasahara Y, Ohnishi H, Kawai T, Kanegane H.	IKBA S32 Mutations Underlie Ectodermal Dysplasia with Immunodeficiency and Severe Noninfectious Systemic Inflammation.	J Clin Immunol.	38(5)	543-545	2018
西小森 隆太, 井澤 和司	【小児疾患の診断治療基準】(第2部)疾患 アレルギー性疾患、自己免疫・リウマチ性疾患(膠原病) 自己炎症症候群	小児内科	50巻増刊	314-316	2018
田中 孝之, 西小森 隆太	【自己炎症性疾患-最新の基礎・臨床知見】狭義の自己炎症性疾患 SIFD、NLRP1異常症	日本臨床	76巻10号	1857-1860	2018
阿部 純也, 西小森 隆太, 平家 俊男	【自己炎症性疾患-最新の基礎・臨床知見】狭義の自己炎症性疾患 Aicardi-Goutieres症候群(AGS)、Spondyloenchondrodysplasia with immune dysregulation(SPENCDI)	日本臨床	76巻10号	1815-1824	2018
井澤 和司, 仁平 寛土, 西小森 隆太	【自己炎症性疾患-最新の基礎・臨床知見】狭義の自己炎症性疾患 アデノシンデアミナーゼ-2(ADA2)欠損症	日本臨床	76巻10号	1804-1808	2018
本田 吉孝, 井澤 和司, 西小森 隆太	【自己炎症性疾患-最新の基礎・臨床知見】狭義の自己炎症性疾患 蕁麻疹様皮疹を伴う自己炎症性疾患 ホスホリパーゼC γ 2関連抗体欠損・免疫異常症(PLAID)、Schnitzler症候群など	日本臨床	76巻10号	1791-1796	2018
柴田 洋史, 井澤 和司, 西小森 隆太	【自己炎症性疾患-最新の基礎・臨床知見】狭義の自己炎症性疾患 インターロイキン1受容体拮抗分子欠損症、NLRP12関連周期熱症候群、H症候群	日本臨床	76巻10号	1785-1790	2018
井澤 和司, 仁平 寛土, 西小森 隆太	【自己炎症性疾患-病態解明から診療体制の確立まで】病態解明・治療法確立にむけての展開 アデノシンデアミナーゼ-2(ADA2)欠損症	医学のあゆみ	267巻9号	713-717	2018

Shiba T, Tanaka T, Ida H, Watanabe M, Nakaseko H, Osawa M, Shibata H, Izawa K, Yasumi T, Kawasaki Y, Saito MK, Takita J, Heike T, Nishikomori R.	Functional evaluation of the pathological significance of MEFV variants using induced pluripotent stem cell-derived macrophages.	J Allergy Clin Immunol.	144(5)	1438-41 e12	2019
Tsuji S, Matsuzaki H, Iseki M, Nagasu A, Hirano H, Ishihara K, Ueda N, Honda Y, Horiuchi T, Nishikomori R, Morita Y, Mukai T.	Functional analysis of a novel G87V TNFRSF1A mutation in patients with TNF receptor-associated periodic syndrome.	Clin Exp Immunol.	198(3)	416-29	2019
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.	31(10)	649-55	2019
Masui S, Yonezawa A, Izawa K, Hayakari M, Asakura K, Taniguchi R, Isa M, Shibata H, Yasumi T, Nishikomori R, Takita J, Matsubara K.	Plasma infliximab monitoring contributes to optimize Takayasu arteritis treatment: a case report.	J Pharm Health Care Sci.	5	9	2019
Nakamichi S, Origuchi T, Fukui S, Yoda A, Matsubara H, Nagaura Y, Nishikomori R, Abe K, Migita K, Sakamoto N, Kawakami A, Ozono Y, Maeda T.	A Rare Case of Cryopyrin-associated Periodic Syndrome in an Elderly Woman with NLRP3 and MEFV Mutations.	Intern Med.	58(7)	1017-22	2019
Boisson B, Honda Y, Ajiro M, Bustamante J, Bendavid M, Gennery AR, Kawasaki Y, Ichishima J, Osawa M, Nishira 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 JL, Hagiwara M, Yasumi T.	Rescue of recurrent deep intronic mutation underlying cell type-dependent quantitative NEMO deficiency.	J Clin Invest.	129(2)	583-97	2019
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)	58(1)	182-4	2019

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.	29(1)	181-7	2019
Okano T, Imai K, Tsujita Y, Mitsuiki N, Yoshida K, Kamae C, Honma K, Mitsui-Sekinaka K, Sekinaka Y, Kato T, Hanabusa K, Endo E, Takashima T, Hiroki H, Yeh TW, Tanaka K, Nagahori M, Tsuge I, Bando Y, Iwasaki F, Shikama Y, Inoue M, Kimoto T, Moriguchi N, Yuza Y, Kaneko T, Suzuki K, Matsubara T, Maruo Y, Kunitsu T, Waragai T, Sano H, Hashimoto Y, Tasaki K, Suzuki O, Shirakawa T, Kato M, Uchiyama T, Ishimura M, Tauchi T, Yagasaki H, Jou ST, Yabuuchi HH, Kanegane H, Krackacker S, Durandy A, Kojima D, Muramatsu H, Wada T, Inoue Y, Takada H, Kojima S, Ogasawara S, Ohara O, Nonoyama S, Morio T.	Hematopoietic stem cell transplantation for progressive combined immunodeficiency and lymphoproliferation in patients with activated phosphatidylinositol-3-OH kinase delta syndrome type 1.	J Allergy Clin Immunol.	143(1)	266-75	2019
Miyamae T, Tani Y, Kishishi T, Yamanaka H, Singh G.	Updated version of Japanese Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ).	Mod Rheumatol.		1-5	2019
Fujita Y, Furukawa H, Asano T, Sato S, Yashiro Furuya M, Kobayashi H, Watanabe H, Suzuki E, Koga T, Shimizu T, Ueki Y, Eguchi K, Tsuchiya N, Kawakami A, Migita K.	HLA-DQB1 DPB1 alleles in Japanese patients with adult-onset Still's disease.	Mod Rheumatol.	29(5)	843-7	2019
Yasuda R, Mizuochi T, Kitamura M, Migita K, Yamashita Y.	Canakinumab eliminates resistant familial Mediterranean fever in a Japanese girl.	Pediatr Int.	61(11)	1173-4	2019

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
Nakashima Y, Nanishi E, Yamamura K, Uike K, Terashi E, Hirata Y, Nagata H, Morihana E, Tanaka T, Honjo S, Takada H, Ohga S.	Procalcitonin levels predicting the infliximab response of immunoglobulin resistant Kawasaki disease.	Cytokine.	114	26-31	2019
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
Tsutsumi N, Yokota A, Kimura T, Kato Z, Fukumoto T, Shirakawa M, Ohnishi H, Tochio H.	An innate interaction between IL-18 and the propeptide that inactivates its precursor form.	Sci Rep.	9(1)	6160	2019
Kambe N, Nguyen CT, H.	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
Kanazawa N, Honda-Ozaki F, Saito MK.	Induced pluripotent stem cells representing Nakajo-Nishimura syndrome.	Inflamm Regen.	39	11	2019
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(10)	e365-e7	2019
Yasumura J, Yashiro M, Okamoto N, Shabana K, Umabayashi H, Iwawata N, Okura Y, Kubota T, Shimizu M, Tomiita M, Nakagishi Y, Nishimura K, Hara R, Mizuta M, Yasumi T, Yamaide F, Wakiguchi H, Kobayashi M, Mori M.	Clinical features and characteristics of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis in Japan: first report of the pediatric rheumatology association of Japan (PRAJ).	Pediatr Rheumatol Online J.	17(1)	15	2019

Takeuchi Y, Shigemura T, Kobayashi N, Nagumo H, Furumoto M, Ogasawara K, Fujii H, Tamakizawa M, Soga T, Miatoba 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
Jinkawa A, Shimizu M, Nishida K, Kaneko S, Usami M, Sakumura N, Iribu H, Takakuwa M, Inoue N, Mizuta M, Iwakawa Y, Fujita S, Yachie A.	Cytokine profile of macrophage activation syndrome associated with Kawasaki disease.	Cytokine.	119	52-6	2019
Mizuta M, Shimizu M, Inoue N, Nakagishi Y, Yachie A.	Clinical significance of serum CXCL9 levels as a biomarker for systemic juvenile idiopathic arthritis associated macrophage activation syndrome.	Cytokine.	119	182-7	2019
Shimizu M, Inoue N, Mizuta M, Nakagishi Y, Yachie A.	Serum Leucine-Rich alpha2-Glycoprotein as a Biomarker for Monitoring Disease Activity in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis.	J Immunol Res.		3140204	2019
Shimizu M, Kizawa T, Kato R, Suzuki T, Yachie A.	Macrophage activation syndrome in neonates born to mothers with adult-onset Still's disease: Perinatal effect of maternal IL-18.	Clin Immunol.	207	36-9	2019
Takakura M, Shimizu M, Iribu H, Sakumura N, Inoue N, Mizuta M, Nakagishi Y, Yachie A.	Comparison of serum biomarkers for the diagnosis of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis.	Clin Immunol.	208	108252	2019
Usami M, Shimizu M, Mizuta M, Inoue N, Iribu H, Sakumura N, Nakagishi Y, Yachie A.	Extensive serum biomarker analysis in patients with macrophage activation syndrome associated with systemic lupus erythematosus.	Clin Immunol.	208	108255	2019
Hoshino A, Kanegane H, Nishi M, Tsuge I, Tokuda K, Kobayashi I, Imai K, Morio T, Takagi M.	Identification of autoantibodies using human proteome microarrays in patients with IPEX syndrome.	Clin Immunol.	203	9-13	2019
Kumaki E, Tanaka K, Imai K, Aoki-Nogami Y, Ishiguro A, Okada S, Kanegane H, Ishikawa F, Morio T.	Atypical SIFD with novel TRN-T1 mutations: a case study on the pathogenesis of B-cell deficiency.	Int J Hematol.	109(4)	382-9	2019

Okumura T, Horie Y, Lai CY, Lin HT, Shoda H, Natsumoto B, Fujio K, Kumaki E, Okano T, Ono S, Tanita K, Morio T, Kanegane H, Hasegawa H, Mizoguchi F, Kawahata K, Kohsaka H, Moritake H, Nunoi H, Waki H, Tamaru SI, Sasako T, Yamachi T, Kadowaki T, Tanaka H, Kitanaka S, Nishimura K, Ohtaka M, Nakanishi M, Otsu M.	Robust and highly efficient hiPSC generation from patient non-mobilized peripheral blood-derived CD34(+) cells using the auto-erasable Sendai virus vector.	Stem Cell Res Theor.	10(1)	185	2019
Tsuda S, Sameshima A, Sekine M, Kawaguchi H, Fujita D, Makino S, Morinobu A, Murakawa Y, Matsui K, Sugiyama T, Watanabe M, Suzuki Y, Nagahori M, Murashima A, Atsumi T, Oku K, Mitsuda N, Takei S, Miyamae T, Takahashi N, Nakajima K, Saito S, Ministry of Health L, Welfare Working Group for "Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis or Inflammatory Bowel Disease Bearing Women in Child-Bearing A.	Pre-conception status, obstetric outcome and use of medications during pregnancy of systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA) and inflammatory bowel disease (IBD) in Japan: Multi-center retrospective descriptive study.	Mod Rheumatol.		1-10	2019
Yamasaki Y, Takei S, Imanaka H, Kubota T, Nonaka Y, Takezaki T, Kawano Y.	SL100A12 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
Yanagisawa R, Matsuda K, Ohga S, Kanegane H, Morimoto A, Okamoto Y, Ohara A, Fukushima K, Sotomatsu M, Nomura K, Saito A, M, Horibe K, Ishii E, Nakazawa Y.	Factors predicting the recurrence of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children after treatment using the HLH-2004 protocol.	Int J Hematol.	109(5)	612-7	2019
Yanagisawa R, Nakazawa Y, Matsuda K, Yasumi T, Kanegane H, Ohga S, Morimoto A, Hoshii Y, Imaizumi M, Okamoto Y, Saito AM, Horibe K, Ishii E, Group HLCMOTJCS.	Outcomes in children with hemophagocytic lymphohistiocytosis treated using HLH-2004 protocol in Japan.	Int J Hematol.	109(2)	206-13	2019

Egawa M, Kanegane H, Imai K, Morio T, Miyasaka N.	Intravenous immunoglobulin (IVIg) efficiency in women with common variable immunodeficiency (CVID) decreases significantly during pregnancy.	J Matern Fetal Neonatal Med.	32(18)	3092-6	2019
Umeda K, Yabe H, Katano K, Imai K, Kobayashi M, Takahashi Y, Yoshida N, Sato M, Sasahara Y, Kato K, Adachi S, Koga Y, Okada K, Indou M, Hashii Y, Arita Y, Morio T, Inherited Disease Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell T.	Impact of low-dose irradiation and in vivo T-cell depletion on hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant diseases using fludarabine-based reduced-intensity conditioning.	Bone Marrow Transplant.	54(8)	1227-36	2019
Tozawa Y, Abdrabou S, Nogawa-Chida N, Niishiuchi R, Ishida T, Suda Y, Sano H, Kobayashi R, Kishimoto K, Ohara O, Imai K, Naruto T, Kobayashi K, Ariga T, Yamada M.	A deep intronic mutation of c.1166-285T>G in SLC46A1 is shared by four unrelated Japanese patients with hereditary folate malabsorption (HFM).	Clin Immunol.	208	108256	2019
Ogata M, Uchida N, Fukuda T, Ikegame K, Kamimura T, Onizuka M, Kato K, Kobayashi H, Sasahara Y, Sawada M, Sawada A, Hasegawa D, Masuko M, Miyamoto T, Okamoto S.	Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of human herpesvirus-6B encephalitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.	Bone Marrow Transplant.			2019
Fujiki R, Ikeda M, Ohara O.	Short DNA Probes Developed for Sample Tracking and Quality Assurance in Gene Panel Testing.	J Mol Diagn.	21(6)	1079-94	2019
Kawashima Y, Watanabe E, Umeyama T, Nakajima D, Hattori M, Horiyama K, Ohara O.	Optimization of Data-Independent Acquisition Mass Spectrometry for Deep and Highly Sensitive Proteomic Analysis.	Int J Mol Sci.	20(23)		2019
Yamaguchi I, Watanabe T, Ohara O, Hasegawa Y.	PCR-free whole exome sequencing: Cost-effective and efficient in detecting rare mutations.	PLoS One.	14(9)	e0222562	2019
Rodriguez R, Fournier B, Cordeiro DJ, Winter S, Izawa K, Martin E, Boutboul D, Lenoir C, Fraitag S, Kracker S, Watts TH, Picard C, Brunneau J, Callebaut I, Fischer A, Neven B, Latour S.	Concomitant PIK3CD and TNFRSF9 deficiencies cause chronic active Epstein-Barr virus infection of T cells.	J Exp Med.	216(12)	2800-18	2019

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
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
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
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近の知見～】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
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

<疾患のご紹介>Aicardi-Goutières 症候群 (AGS)

患者数

数十例～100名程度と予測される。

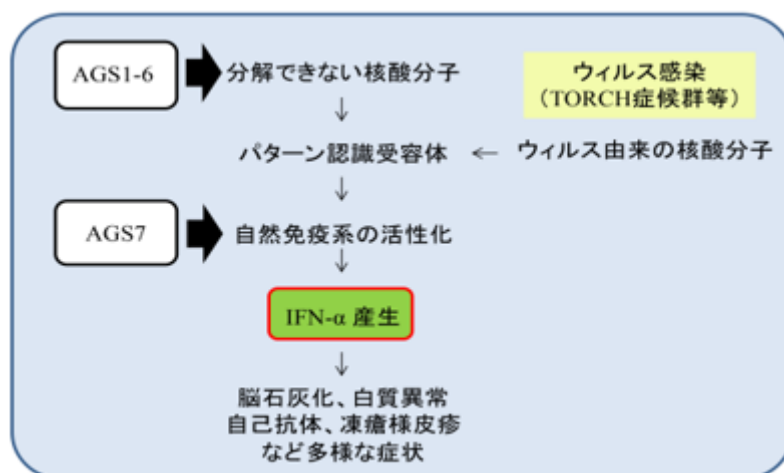
概要

Aicardi-Goutières 症候群 (AGS) は、主に1歳未満に発症する「遺伝性早発型脳症」と定義される。典型例では重度心身障害をきたし、頭蓋内石灰化病変と幼少期の髄液異常（細胞数・インターフェロン- α ・ネオプテリンの増加）を特徴とする。出生時より神経学的異常、肝脾腫、肝逸脱酵素の上昇、血小板減少といった先天感染症（TORCH 症候群）類似の病像を示すこともあるが、正常発達の間後の後に顕在化するなど、その発症時期は様々である。臨床症状は易刺激性、間欠的な無菌性発熱、進行性小頭症、発達退行などに特徴づけられる、亜急性発症の重症脳症の経過をとる。約4割の患者で手指、足趾、耳などに凍瘡様皮疹を伴う。近年ではより軽症な非典型例が存在することが明らかになってきている。自己抗体陽性例も多く自己免疫性疾患との関連性が強く示唆されている一方で、責任遺伝子からは疾患背景として自己炎症性機序が考えられている。神経症状とリウマチ症状が混在する、臨床的に幅広いスペクトラム障害であり、病態としてI型インターフェロンが関与している遺伝性疾患（type I interferonopathy）と考えられている。

原因の解明

単一遺伝子の異常による疾患とされており、これまでに7種類の責任遺伝子（*TREX1*、*RNASEH2B*、*RNASEH2C*、*RNASEH2A*、*SAMHD1*、*ADAR*、*IFIH1*）が同定されている。大半の症例で常染色体劣性遺伝形式を取るが、全体の5%程度の症例では優性遺伝形式を取る。いずれの遺伝子も、核酸の代謝や細胞質内の核酸認識に関与する遺伝子であり、I型インターフェロンの過剰産生により炎症が持続する。

推定される AGS の病態



主な症状

生後数日以内に発症する早発型 AGS は、易刺激性や哺乳不良などで発症し、このうち約半数では肝脾腫、肝逸脱酵素の上昇や血小板減少なども併発して先天感染症類似（偽 TORCH 症候群）の病像を呈する。一方、遅発型（亜急性型）AGS は、生後 4 ヶ月頃に易刺激性、発熱、退行、定頭の遅れなどの“脳症”を示唆し得る症状で発症するケースが多く、発症までは正常発達を示す症例も多い。その他経過中に見られる主な神経症状として、ジストニア、進行性の小頭症、筋緊張低下、痙縮、四肢麻痺、発達遅滞、痙攣などがある。AGS で見られる神経症状は通常重度であるが、近年軽症例の報告も増えている。また神経外症状も多彩であり、凍瘡様皮疹、繰り返す発熱、一過性の肝脾腫などが見られる。

検査所見では、幼少期の髄液異常（細胞数・インターフェロン- α ・ネオプテリンの増加）を特徴とする。その他、画像所見として、頭蓋内石灰化、白質異常、大脳委縮の 3 つが特徴的であり、通常これらの画像所見は年齢とともに消失はせず持続する。



（左・中）凍瘡様皮疹：約 4 割の患者で手指、足趾、耳などに凍瘡様皮疹を伴う。

（右）頭部 CT：頭蓋内石灰化は両側基底核に最も多く見られるが、50-70%の症例では白質にも見られ、特に脳室周囲が多い。これらは生後早期から見られることが多い。

主な合併症

早発性脳症を来たすため、生命予後も神経学的予後も不良である。いずれの疾患も慢性の炎症が持続し、進行性の臓器障害を併発するため高齢になるほど症状が悪化する。ただし近年、軽症の症例報告が増加している。

また近年、抗 DNA 抗体をはじめとする各種の自己抗体陽性例の報告が増加しており、全身性エリテマトーデスに類似した自己免疫疾患の合併も見られる。その他、免疫関連では低補体血症や高 γ グロブリン血症 (IgG や IgM) など、内分泌関連では甲状腺機能低下症、インスリン依存性糖尿病などの合併症が報告されている。稀な合併症としては、緑内障、肥大型心筋症、クローン病などの炎症性腸疾患、側彎、末梢神経障害などの報告がある。

主な治療法

有効な治療法として確立されたものはなく、対症療法にとどまる。Type I interferonopathy の観点から、IFN- α やそのシグナル伝達経路に関する阻害剤が治療薬の第一候補と考えられており、今後の研究が待たれる。また、シメチジンや JAK 阻害剤の報告は見られる。凍瘡様皮疹に対しては、四肢末端の保温、ステロイド軟膏、カルシウム拮抗剤などが使用される。

担当

阿部純也、粟屋智就、西小森隆太、神戸直智、金澤伸雄

Aicardi-Goutières 症候群 (AGS)

概要

Aicardi-Goutières症候群 (AGS) は、主に1歳未満に発症する「遺伝性早発型脳症」と定義される。典型例では重度心身障害をきたし、頭蓋内石灰化病変と幼少期の髄液異常（細胞数・インターフェロン- α ・ネオプテリンの増加）を特徴とする。出生時より神経学的異常、肝脾腫、肝逸脱酵素の上昇、血小板減少といった先天感染症（TORCH症候群）類似の病像を示すこともあるが、正常発達の期間の後に顕在化するなど、その発症時期は様々である。臨床症状は易刺激性、間欠的な無菌性発熱、進行性小頭症、発達退行などに特徴づけられる、亜急性発症の重症脳症の経過をとる。約4割の患者で手指、足趾、耳などに凍瘡様皮疹を伴う。近年ではより軽症な非典型例が存在することが明らかになってきている。抗DNA抗体をはじめとする各種の自己抗体陽性例も多く自己免疫性疾患との関連性が強く示唆されている一方で、責任遺伝子からは疾患背景として自己炎症性機序が考えられている。神経症状とリウマチ症状が混在する、臨床的に幅広いスペクトラム障害であり、病態としてI型インターフェロンが関与している遺伝性疾患（type I interferonopathy）と考えられている。

責任遺伝子

	遺伝子	遺伝形式	頻度(優性)	蛋白活性
AGS1	<i>TREX1</i>	AR, AD	23%(1%)	3'-5' DNA exonuclease
AGS2	<i>RNASEH2B</i>	AR	36%	RNASEH2* cofactor
AGS3	<i>RNASEH2C</i>	AR	12%	RNASEH2* cofactor
AGS4	<i>RNASEH2A</i>	AR	5%	RNASEH2* catalytic factor
AGS5	<i>SAMHD1</i>	AR	13%	Triphosphohydrolase of dNTP
AGS6	<i>ADAR</i>	AR, AD	7%(1%)	Adenosine deaminase of dsRNA
AGS7	<i>IFIH1</i>	AD	3%(3%)	Cytosolic sensor of dsRNA

*RNASEH2 ; RNA endonuclease of RNA:DNA hybrids

AGSの診断フローチャート

A. 症状

- ①神経症状（早発性脳症、発達遅滞、進行性小頭症、痙攣）
- ②神経外症状（不明熱、肝脾腫、凍瘡様皮疹）

B. 検査所見

- ①髄液検査異常（ア～ウの1項目以上）
 - ア）細胞数増多（ $WBC \geq 5/mm^3$ 、通常はリンパ球優位）
 - イ）インターフェロン- α 上昇（ $>6IU/mL$ ）
 - ウ）ネオプテリン増加（年齢によりカットオフ値は異なる）
- ②画像検査異常：頭蓋内石灰化（加齢による生理的変化を除く）

C. 遺伝学的検査

TREX1, *RNASEH2B*, *RNASEH2C*, *RNASEH2A*, *SAMHD1*, *ADAR*, *IFIH1*等の疾患原因遺伝子のいずれかに疾患関連変異を認める。

<診断のカテゴリー>

- Definite : A①+B①およびB②+C を満たすもの
Probable : 1) Aの1項目+B②+C を満たすもの
 2) A①+B①およびB② を満たすもの

<参考所見>

鑑別疾患

他の自己炎症性疾患、全身型若年性特発性関節炎、慢性感染症、リウマチ・膠原病疾患、周産期感染症（サイトメガロウィルス、風疹、トキソプラズマ、単純ヘルペス、HIVを含む）、既知の先天性代謝性疾患、脳内石灰化症（フェール病、特に家族性特発性基底核石灰化症：*SLC20A2*, *PDGFRB*, *PDGFB*等に遺伝子異常を認める）、神経変性疾患、他のtype I interferonopathy（SPENCDI：*ACP5*遺伝子、中條-西村症候群・JMP症候群・CANDLE症候群：*PSMB8*遺伝子（ただしCANDLE症候群では*PSMA3*, *PSMB4*, *PSMB9*, *POMP*遺伝子の報告もあり）、SAVI：*TMEM173*遺伝子、Singleton-Merten症候群：*IFIH1*, *DDX58*遺伝子、Familial chilblain lupus：*TREX1*, *SAMHD1*, *TMEM173*遺伝子、CTC1異常症：*CTCI*遺伝子、ADA2欠損症：*CECRI*遺伝子、その他：*ISG15*, *USP18*, *POLA1*遺伝子異常など）

AGSの治療

治療	<p>確立された治療法はない</p> <ul style="list-style-type: none">・シメチジン、JAK阻害剤の有効性の報告あり（少数例）・凍瘡様皮疹に対しては、四肢末端の保温、ステロイド軟膏、カルシウム拮抗剤など。
----	--

<疾患のご紹介>HOIL-1 欠損症

患者数

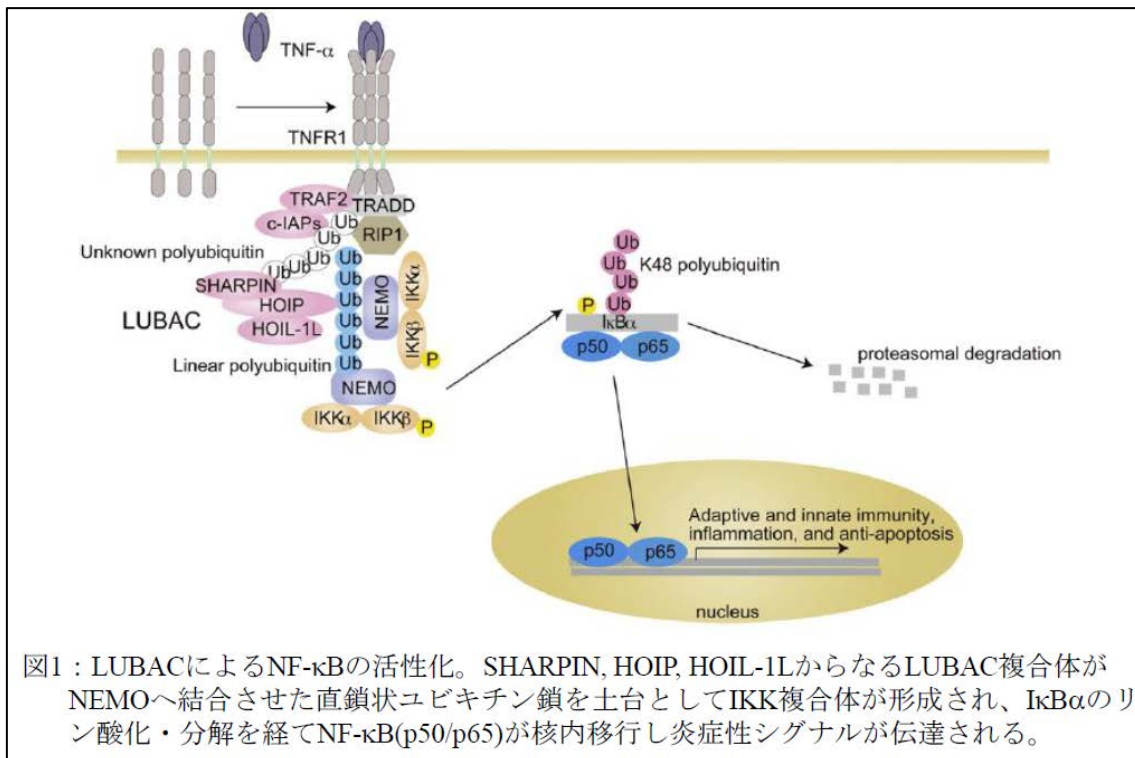
国内で1例が診断されている。

概要

慢性の自己炎症性症状、侵襲性細菌感染症、筋アミロペクチノーシスを主な症状とする常染色体劣性遺伝である。HOIL-1 (RBCK1) 遺伝子の機能喪失変異が原因となる。HOIL-1 変異を有し、心筋症のみを呈する患者の報告もあるが、ここでは免疫異常を伴う症例について記載する。

原因の解明

HOIL-1 遺伝子の機能喪失変異によって、直鎖状ユビキチンリガーゼである LUBAC 複合体の安定性が障害される。その結果、患者の線維芽細胞では IL-1 β や TNF- α 刺激による反応性が低下し(図 1)、易感染性の原因となる。対照的に患者末梢血単核球では、IL-1 β 刺激に亢進し、自己炎症性疾患が惹起される。筋にはグリコーゲン様物質が蓄積し、特に心臓では拡張型心筋症を来し、死因となることもあるが HOIL-1 の機能低下からグリコーゲン蓄積に至る機序は不明である。



主な症状

易感染性のために乳児期から繰り返す細菌感染症、下痢、体重増加不良を認め、また自己炎症により原因不明の周期性発熱を認める。また幼児期から左心室運動機能低下のために疲労や息切れを認める。

主な合併症

症例数が少ないため、長期予後は不明である。

主な治療法

免疫不全に伴う感染対策として抗菌薬・免疫グロブリンを予防投与し、細菌感染症罹患時には抗菌薬を投与する。自己炎症による発熱に対し、副腎皮質ステロイド投与は一定の炎症抑制効果が見られる。抗 TNF 製剤が有効だった症例も報告されているが、本邦においては現時点で保険適応がない。心筋症に対しては利尿剤、強心剤などが対症的に投与されるが、現時点で根治的な治療法はない。

担当

田中孝之、井澤和司、山田 雅文

HOIL-1欠損症

概要・特徴：慢性の自己炎症性症状、侵襲性細菌感染症、筋アミロペクチノーシスを主な症状とする常染色体劣性遺伝である。*HOIL-1* (*RBCK1*) 遺伝子の機能喪失変異によって、直鎖状ユビキチンリガーゼであるLUBAC複合体の安定性が障害される。その結果、患者の線維芽細胞ではIL-1 β やTNF- α 刺激による反応性が低下し(図1)、易感染性の原因となる。対照的に患者末梢血単核球では、IL-1 β 刺激に亢進し、自己炎症性疾患が惹起される。このように、自己炎症性疾患と免疫不全状態が混在することがこの疾患の特徴である。筋にはグリコーゲン様物質が蓄積し、特に心臓では拡張型心筋症を来とし、死因となることもある。海外から3例の報告がある。*HOIL-1*変異を有し、心筋症のみを呈する患者の報告もあるが、ここでは免疫異常を伴う症例の診断・治療について記載する。

HOIL-1欠損症の診断フローチャート

臨床症状

- 1 乳児期から繰り返す細菌感染症、下痢、体重増加不良
- 2 乳児期からの原因不明の周期性発熱
- 3 幼児期からの左心室運動機能低下

を認める例ではHOIL-1欠損症を疑い遺伝子検査を行う。ただし、自己免疫疾患、悪性腫瘍、他の自己炎症性疾患等、発熱の原因となる他疾患を除外する。

HOIL-1遺伝子解析

両アリルに疾患関連変異*

診断確定

疾患関連変異なし*

除外

* 疾患関連変異とは、疾患関連性が確定された変異を言う。疾患関連変異なしには、変異があっても疾患との関連が証明されていないものや、変異がないものを含む。疾患関連性の判断に関しては、専門家に相談する。

HOIL-1欠損症の治療

免疫不全	細菌感染症に対し抗菌薬を投与する。 抗体産生不全に対し免疫グロブリンを補充する。 感染対策として抗菌薬を予防投与する。 造血幹細胞移植が有効だったとの報告がある。
自己炎症	副腎皮質ステロイド投与は一定の炎症抑制効果が見られる。 生物学的製剤では抗IL-1製剤は有効ではなく、抗TNF製剤が有効だった症例も報告されているが、本邦においては現時点で保険適応がない。
心筋症	利尿剤、強心剤などが対症的に投与されるが、現時点で根治的な治療法はない。

<疾患のご紹介>HOIP 欠損症

患者数

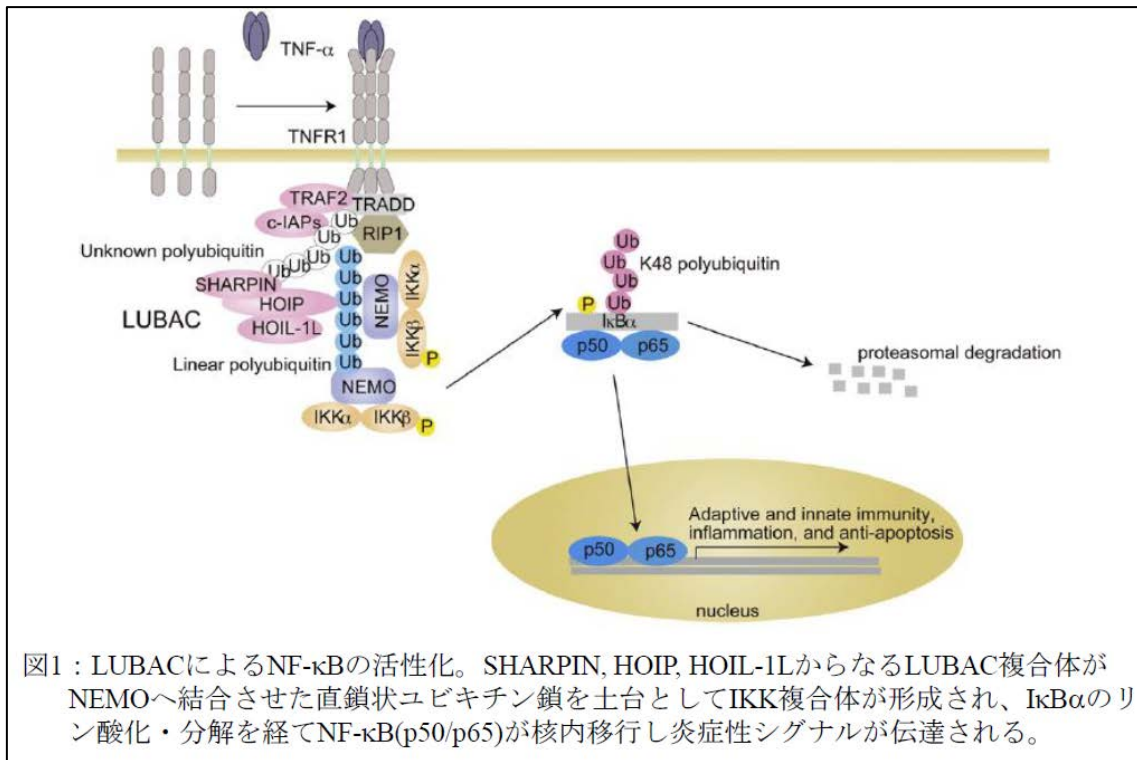
国内での診断例はなく、海外から1例が報告されている。

概要

慢性の自己炎症性症状、侵襲性細菌感染症、リンパ管拡張症を主な症状とする常染色体劣性遺伝である。HOIP 遺伝子の機能喪失変異が原因となる。骨格筋にはグリコーゲン様物質が蓄積し筋委縮を引き起こすが、HOIL-1 欠損症と異なり心筋症は生じない。また本疾患ではリンパ管拡張症を生じるのも HOIL-1 欠損症と異なる点である。

原因の解明

HOIP 遺伝子の機能喪失変異によって、直鎖状ユビキチンリガーゼである LUBAC 複合体の安定性が障害される。その結果、患者の線維芽細胞では IL-1 β や TNF- α 刺激による反応性が低下し(図 1)、易感染性の原因となる。対照的に患者末梢血単核球では、IL-1 β 刺激に亢進し、自己炎症性疾患が惹起される。リンパ管拡張症を生じる機序は不明である。



主な症状

易感染性のために乳児期から繰り返す細菌感染症を認め、また自己炎症により原因不明の周期性発熱を認める。幼児期からリンパ管拡張症のために脂肪性下痢や低アルブミン血症を認める。

主な合併症

症例数が少ないため、長期予後は不明である。

主な治療法

免疫不全に伴う感染対策として抗菌薬・免疫グロブリンを予防投与し、細菌感染症罹患時には抗菌薬を投与する。自己炎症に対する治療の情報は現時点ではない。リンパ管拡張症に対し低脂肪・高タンパク食は部分的に有効とされるが、浮腫が増悪した場合はアルブミンや利尿剤投与が必要となる場合もある。

担当

田中孝之、井澤和司、山田 雅文

HOIP欠損症

概要・特徴：慢性の自己炎症性症状、侵襲性細菌感染症、リンパ管拡張症を主な症状とする常染色体劣性遺伝である。HOIP遺伝子の機能喪失変異によって、直鎖状ユビキチンリガーゼであるLUBAC複合体の安定性が障害される。その結果、患者の線維芽細胞ではIL-1 β やTNF- α 刺激による反応性が低下し(図1)、易感染性の原因となる。対照的に患者末梢血単核球では、IL-1 β 刺激に亢進し、自己炎症性疾患が惹起される。このように、自己炎症性疾患と免疫不全状態が混在することがこの疾患の特徴である。骨格筋にはグリコーゲン様物質が蓄積し筋委縮を引き起こすが、HOIL-1欠損症と異なり心筋症は生じない。また本疾患ではリンパ管拡張症を生じるのもHOIL-1欠損症と異なる点である。現在までに海外から1例の報告があるのみである。

HOIP欠損症の診断フローチャート

臨床症状

- 1 乳児期から繰り返す細菌感染症
- 2 乳児期からの原因不明の周期性発熱
- 3 幼児期からの脂肪性下痢、低アルブミン血症

を認める例ではHOIP欠損症を疑い遺伝子検査を行う。ただし、自己免疫疾患、悪性腫瘍、他の自己炎症性疾患等、発熱の原因となる他疾患を除外する。

HOIP遺伝子解析

両アリルに疾患関連変異*

診断確定

疾患関連変異なし

除外

* 疾患関連変異とは、疾患関連性が確定された変異を言う。疾患関連変異なしには、変異があっても疾患との関連が証明されていないものや、変異がないものを含む。疾患関連性の判断に関しては、専門家に相談する。

HOIP欠損症の治療

免疫不全	細菌感染症に対し抗菌薬投与する。 抗体産生不全に対し免疫グロブリンを補充する。 感染対策として抗菌薬を予防投与する。
自己炎症	治療に関する情報の報告はない。
リンパ管 拡張症	低脂肪・高タンパク食は部分的に有効とされるが、浮腫が増悪した場合はアルブミンや利尿剤投与が必要となる場合もある。

<疾患のご紹介> OTULIN 欠損症 (otulin deficiency/otulipenia) / OTULIN 関連自己炎症症候群 (OTULIN-related autoinflammatory syndrome, ORAS)

患者数

世界で3家系、5人が診断されている。本邦からの報告はないが、潜在的に数名の患者がいると考えられる。

概要

炎症性サイトカインのシグナルの1つである NF- κ B シグナルにおいて、シグナルを抑制する役割をもつ OTULIN の機能低下により発症する、持続的な炎症を特徴とする自己炎症性疾患である。

原因の解明

OTULIN は NF- κ B シグナルを抑制する役割を担っている。OTULIN の機能低下によりシグナルを抑制することができないため、一度 IL-1 β ・TNF α などの炎症性サイトカインがシグナルを活性化させると、その炎症を制御・収束させることができない。また、シグナルの活性化により産生されたサイトカインが再び NF- κ B シグナルを活性化させることで持続的に強い炎症を起こすことが考えられる。常染色体劣性遺伝形式の疾患である。

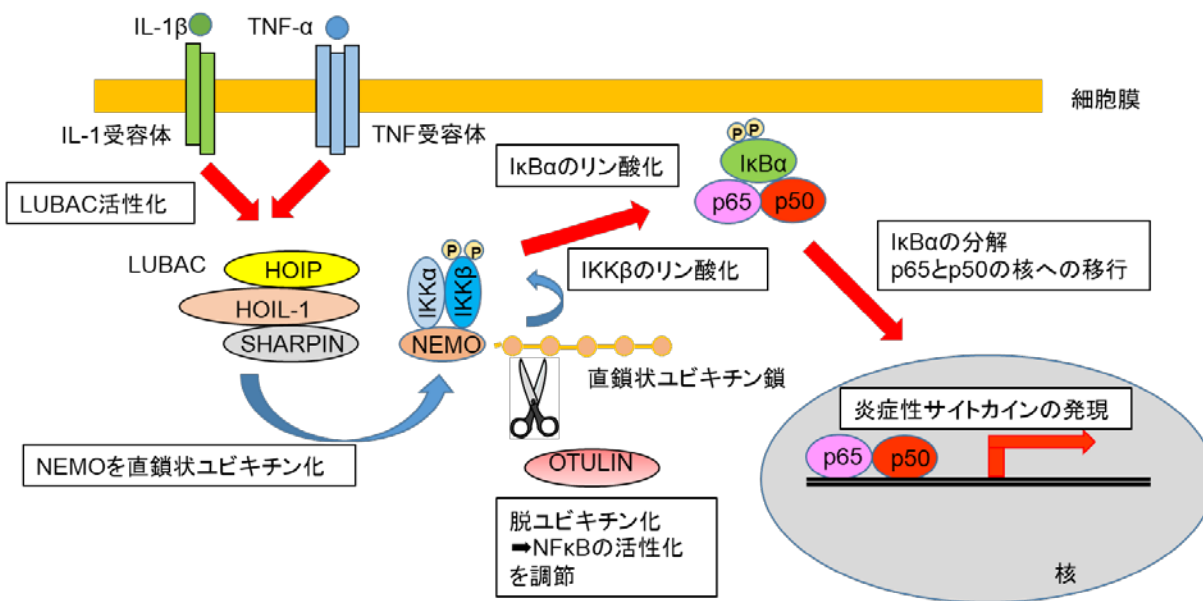


図1 NF- κ B シグナルの概要と OTULIN の機能

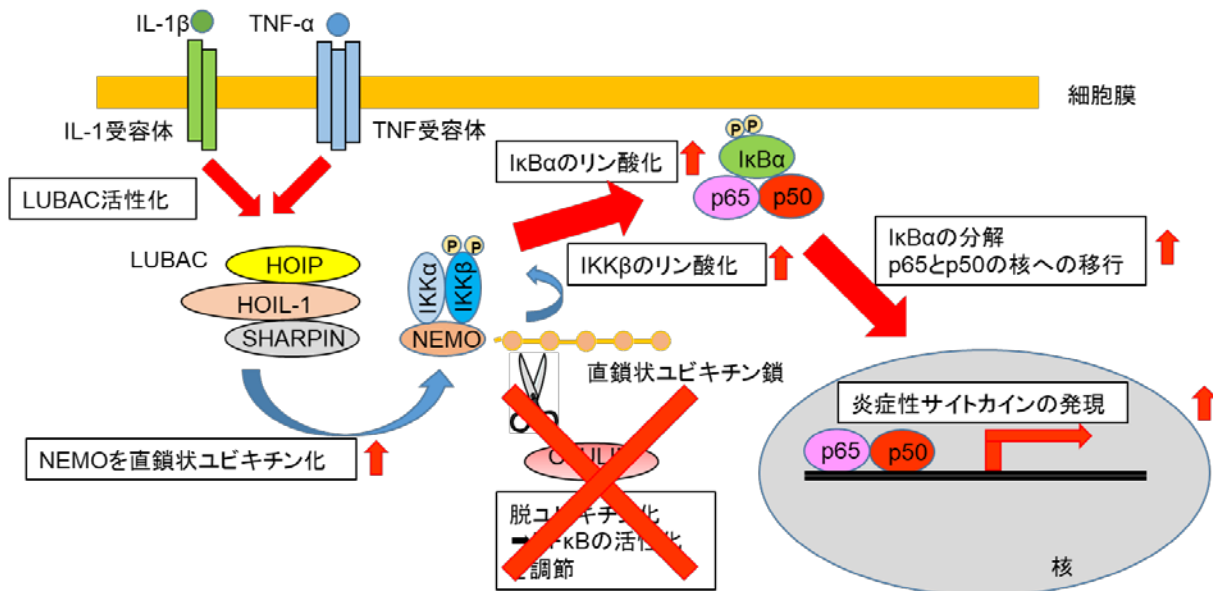


図2 OTULIN 欠損症の病態

主な症状

新生児期から乳児期前半に発症し、発熱と持続的な炎症を特徴とする。皮疹を伴うことが非常に多く、臨床的には無菌性の膿疱や膿瘍、結節性紅斑、脂肪織炎を呈し、病理学的には好中球性炎症を認める。

診断法は現時点で確立されたものはなく、発熱と CRP・血清アミロイド A などの炎症蛋白の持続的な高値、好中球性皮膚炎から本疾患を疑い *OTULIN* 遺伝子検査を進めると同時に、免疫不全症・感染症など類似の臨床所見・検査所見を呈する疾患を鑑別することが重要である。研究レベルでは NF-κB シグナルの持続的な活性化所見を Western blotting 法で検出することや、OTULIN の機能を反映する NEMO の脱ユビキチン化状態を Immunoprecipitation-Western blotting 法で検出することが可能と考えられているが、実施可能な施設は限られている。

主な合併症

肝腫大や下痢・嘔吐などの消化器症状、無菌性脳炎・膿瘍や髄膜炎などの神経合併症、関節痛などを伴う例も報告されている。また、炎症の持続により成長障害やリポジストロフィー、精神運動発達遅滞を合併する例も少なくない。高サイトカイン血症を背景として、マクロファージ活性化症候群や肺水腫、腎不全などの致死的な合併症・臓器障害を呈することもあるため、注意が必要である。

免疫不全症の合併はないとされているが、プレドニゾロンや生物学的製剤治療中にサイトメガロウイルス感染症や肺炎球菌敗血症を発症した例も報告されており、診断・治療経過中を通して、感染症への留意と鑑別は重要である。

主な治療法

本疾患の治療方針は未確定であるが、高用量プレドニゾロン治療が有効と考えられている。しかし、プレドニゾロンの減量により炎症が再燃することも多く、プレドニゾロン単独治療では病勢コントロールが困難と考えられる。抗 IL-1 製剤（アナキンラ）や抗 TNF 製剤（インフリキシマブ、エタネルセプト）により病勢がコントロールされた例も報告され、特に抗 TNF 製剤が有効と考えられている。

担当 植木将弘、山田雅文

OTULIN欠損症 (otulin deficiency/otulipenia) OTULIN関連自己炎症症候群 (OTULIN-related autoinflammatory syndrome, ORAS)

概要・特徴：炎症性サイトカインシグナルの1つであるNF- κ Bシグナルにおいて、活性化を制御する機能を担うOTULINの機能低下により発症する持続的な炎症を特徴とする自己炎症性疾患である。典型的には新生児期から乳児期前半までに発症する、持続的な発熱とCRP・血清アミロイドAなどの炎症性蛋白の持続的な高値を認め、無菌性膿瘍・膿疱・結節性紅斑・脂肪織炎などの好中球性皮膚炎を伴う。病態は、一度活性化したシグナルを抑制できないことに加え、シグナルが活性化したことにより産生される炎症性サイトカインによってさらにシグナル活性化が増強されることが考えられている。炎症の持続により成長・発達障害やリポジストロフィーを引き起こし、マクロファージ活性化症候群や肺水腫、腎不全など致死的な合併症・臓器障害を引き起こすこともあるため注意が必要である。

NF- κ Bシグナルの抑制低下による炎症の持続と、産生された炎症性サイトカインが更にNF- κ Bシグナルを活性化させることにより、持続的な炎症が惹起されると考えられている。

OTULIN欠損症の診断フローチャート

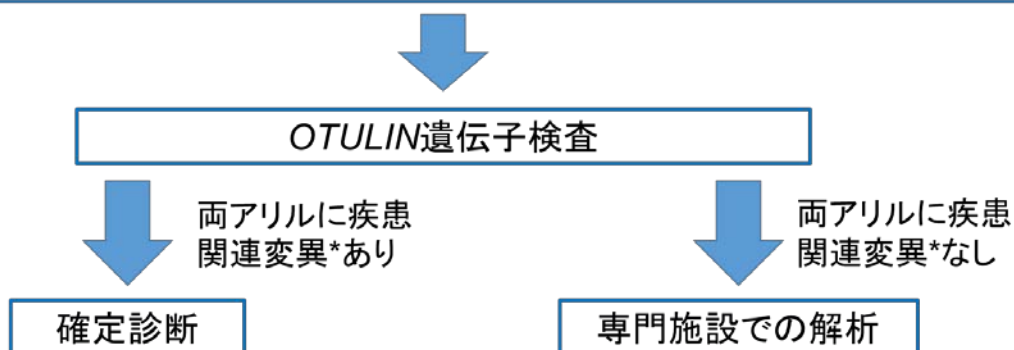
必須項目

- ・新生児期/乳児期からの発熱とCRP・血清アミロイドAなど炎症蛋白の持続的な高値
- ・非感染性好中球性皮膚炎(結節・紅斑・膿疱など)

参考項目

- ・成長発達遅滞
- ・リポジストロフィー

ただし、感染症・免疫不全症・悪性腫瘍・自己免疫疾患・他の自己炎症性疾患等、その他の炎症の鑑別を十分に行う事こと。



*疾患関連変異とは疾患関連性が確定された変異を指す。疾患関連変異なしには変異があっても疾患関連性が証明されていないものや変異がないものを含む。疾患関連性の判断に関しては、専門家に相談する。

OTULIN欠損症の治療

基本治療	高用量プレドニゾロン治療 (2 mg/kg/日) プレドニゾロン治療により炎症の軽減が確認されている。長期投与による合併症に留意する。
追加治療	生物学的製剤 抗IL-1 β 治療：アナキンラ、抗TNF製剤：インフリキシマブ・エタネルセプトの有用性が報告されており、特に抗TNF製剤の有効性が高いと考えられている。いずれも本邦においては現時点で保険適応がない。 免疫抑制剤 インフリキシマブ投与時にメトトレキサートの併用を行った例が報告されているが、その有用性や必要性は現時点では不明である ステロイドパルス治療 高サイトカイン血症によると考えられる急性臓器障害に対して有効と考えられる。
留意事項	副腎皮質ステロイド・生物学的製剤治療中にサイトメガロウイルス感染や肺炎球菌敗血症の発症報告があり、感染症への留意は重要である。 病勢のコントロール・炎症の改善により成長発達障害やリポジストロフィーの改善が確認されており、患者の成長・発達障害や臓器障害を回避するための十分な治療が必要と考えられる。

<疾患のご紹介>NLRC4 異常症

患者数

国内では、約 20 名の患者数が推定される。

概要

NLRC4 インフラマソームをコードする *NLRC4* 遺伝子変異により、常染色体優性遺伝の遺伝形式で発症する自己炎症性疾患である。ただし、多くは孤発例として報告され、体細胞変異や体細胞モザイクの症例もみられる。NLRC4 の恒常的な活性化によって、IL-1 β と IL-18 が過剰産生され、発熱、寒冷蕁麻疹様皮疹、関節痛、乳児期発症腸炎、マクロファージ活性化症候群 (Macrophage activating syndrome: MAS) 様症状など幅広い症状を呈する。

原因の解明

NLRC4 異常症は、NLRC4 分子の機能獲得変異により発症する。NLRC4 は、nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor (NLR) ファミリーの一つで、neuronal apoptosis inhibitory protein (NAIP) と apoptosis associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain (ASC) と共にインフラマソーム複合体を形成する。通常、細菌の flagellin や type 3 secretion system (T3S) 構成成分などの細胞内への侵入によって、NLRC4 インフラマソームは活性化され IL-1 β や IL-18 を産生する。NLRC4 異常症では、NLRC4 の機能獲得型変異によりカスパーゼ-1 の恒常活性化が起こり、IL-1 β と IL-18 が過剰産生され炎症が惹起される。

主な症状

乳児期から継続する周期熱、紅斑または寒冷蕁麻疹様皮疹、関節痛、乳児期発症腸炎、脾腫・血球減少・凝固障害といったマクロファージ活性化症候群様兆候など、多彩な症状を呈する。NLRC4 異常症の基本的な病態は、過剰な IL-1 β と IL-18 によって惹起される炎症であるため、NLRP3 インフラマソームの機能獲得型変異によるクリオピリン関連周期熱症候群 (Cryopyrin-associated periodic syndrome: CAPS) に類似した症状を呈する。

軽症例では、寒冷によって誘発される炎症発作を特徴とし、家族性寒冷自己炎症症候群と類似して、寒冷刺激に伴い発熱や蕁麻疹様皮疹が現れる。重症例では、新生児期発症多臓器系炎症性疾患 (Neonatal onset multisystem inflammatory disease: NOMID) / 慢性乳児神経皮膚関節症候群 (Chronic infantile neurologic cutaneous, and articular syndrome: CINCA) 症候群と同様に、遷延する発熱、蕁麻疹様皮疹、関節症

状、感音性難聴、慢性の無菌性髄膜炎、脳萎縮をきたす。皮膚の病理組織所見で、NLRP3 異常症では炎症細胞の主体は好中球であるが、NLRC4 異常症ではリンパ組織球性の炎症細胞浸潤を特徴とする。

主な合併症

マクロファージ活性化症候群様の血球貪食症候群を合併すると、急激な血球減少、高フェリチン血症、凝固異常をきたし、致命的経過をとることもある。

自己炎症性乳児期発症腸炎 (autoinflammation with infantile enterocolitis: AIFEC) は、*NLRC4* の機能獲得型ヘテロ変異によって発症し、V341A、T337S、T337N、S171F (モザイク変異を含む) などが報告されている。胎内発症や致命的経過をとることもあるため病原性の高い変異であると推測されるが、血清 IL-18 濃度が高値でも、AIFEC は乳児期を過ぎると徐々に軽快する。

CAPS に類似した臨床症状を呈するため長期予後の検討が必要であり、これまでアミロイドシスの合併は報告されていないが、否定することはできない。

主な治療法

現時点で確立された治療法はないが、軽症例では非ステロイド性抗炎症剤で症状は軽減される。また、AIFEC を合併しない NLRC4 異常症では、抗 IL-1 製剤は皮膚症状に有効と考えられる。重症例では、NOMID/CINCA 症候群に類似した症状に対して、抗 IL-1 製剤の有効性が示唆される。AIFEC 合併例は MAS 様症状を繰り返すが、抗 IL-1 製剤の予防効果は明らかでない。MAS 様症状に対して、ステロイド、シクロスポリン、免疫グロブリン療法の併用が有効との報告もあるが、確立された治療法はない。未だ研究段階であるが、MAS 様症状に対して、recombinant human IL-18 binding protein (hrIL-18BP) の有効性が示唆されている。現時点で、AIFEC 合併例の腸炎に対して、糞便移植は推奨されない。また、NLRC4 は骨髄細胞や腸管上皮細胞に発現するため、造血細胞移植あるいは腸管移植の治療効果は、期待されない。

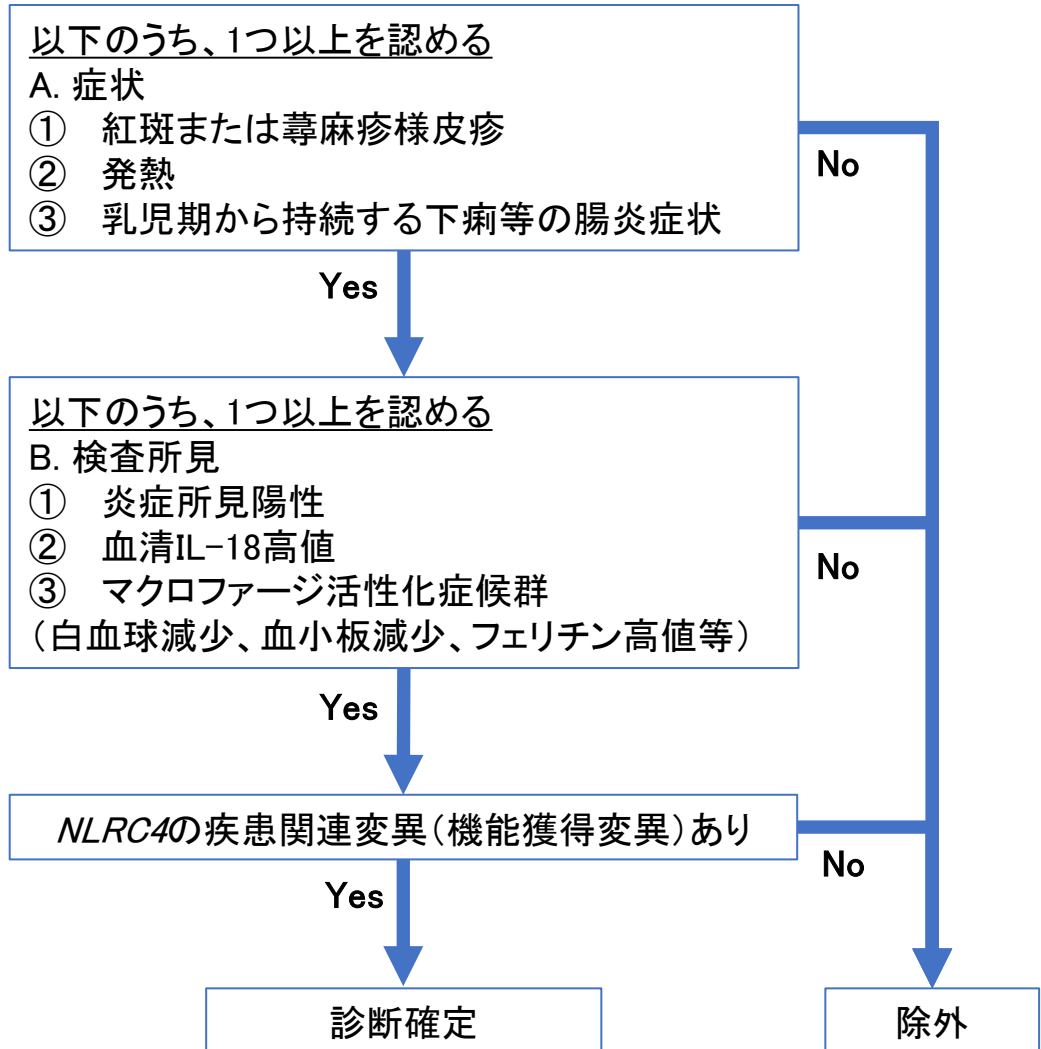
担当

河合利尚、高田英俊、神戸直智

NLRC4異常症

概要・特徴： NLRC4インフラマソームをコードする*NLRC4*の遺伝子変異により、常染色体優性遺伝の遺伝形式で発症する自己炎症性疾患である。ただし、多くは孤発例として報告され、体細胞変異や体細胞モザイクの症例もみられる。基本的な病態は、過剰なIL-1 β とIL-18によって惹起される炎症であるため、NLRP3インフラマソームの機能獲得型変異によるクリオピリン関連周期熱症候群（Cryopyrin-associated periodic syndrome: CAPS）に類似する。主な症状は、乳児期から継続する周期熱、紅斑または寒冷蕁麻疹様皮疹、関節痛であるが、乳児期発症腸炎、脾腫・血球減少・凝固障害といったマクロファージ活性化症候群様兆候など、多彩な症状を呈する。なお、マクロファージ活性化症候群様の血球貪食症候群を合併すると、急激な血球減少、高フェリチン血症、凝固異常をきたし、致死的経過をとることもある。

NLRC4異常症の診断フローチャート



※鑑別診断

はじめに、他の自己炎症性疾患、全身型若年性特発性関節炎、感染症、炎症性腸疾患、自己免疫疾患、家族性血球貪食性リンパ組織球症、X連鎖性リンパ増殖症を除外する。

※疾患関連変異

疾患関連性が確定された変異を言う。疾患関連変異なしには、変異があっても疾患との関連性が証明されていないものや、変異がないものを含む。疾患関連性の判断に関しては、専門家に相談する。

NLRC4異常症の治療

基本治療	<p>現時点で確立された治療法はない。</p> <p>軽症例では非ステロイド性抗炎症剤による治療を検討する。</p> <p>重症例では、新生児期発症多臓器系炎症性疾患（Neonatal onset multisystem inflammatory disease）（NOMID）／慢性乳児神経皮膚関節症候群（Chronic infantile neurologic cutaneous, and articular syndrome）（CINCA 症候群）に類似した症状に対して、抗IL-1製剤（カナキブマブ）の導入を考慮する。</p> <p>自己炎症性乳児期発症腸炎（autoinflammation with infantile enterocolitis: AIFEC）を合併しないNLRC4異常症の皮膚症状に対して、抗IL-1製剤（カナキブマブ）は有効と考える。</p>
追加治療	<p>マクロファージ活性化症候群様症状に対して、ステロイド、シクロスポリン、免疫グロブリン療法の併用を検討する。</p> <p>マクロファージ活性化症候群様症状に対して、recombinant human IL-18 binding protein (hrIL-18BP) の有効性が示唆されているが、実用化には至っていない。</p>
留意事項	<p>未承認、適応外薬を含む。治療にあたっては、専門家への相談を考慮。</p>

NLRC4異常症の治療

- 現時点で確立された治療法はないが、軽症例では非ステロイド性抗炎症剤による治療を検討する。
- 重症例では、新生児期発症多臓器系炎症性疾患 (Neonatal onset multisystem inflammatory disease) (NOMID)／慢性乳児神経皮膚関節症候群 (Chronic infantile neurologic cutaneous, and articular syndrome) (CINCA 症候群)に類似した症状に対して、抗IL-1製剤(カナキブマブ(イラリス®)の導入を考慮する。
- 自己炎症性乳児期発症腸炎 (autoinflammation with infantile enterocolitis: AIFEC)を合併しないNLRC4異常症の皮膚症状に対して、抗IL-1製剤(カナキブマブ(イラリス®)は有効と考える。
- マクロファージ活性化症候群様症状に対して、ステロイド、シクロスポリン、免疫グロブリン療法の併用を検討する。
- マクロファージ活性化症候群様症状に対して、recombinant human IL-18 binding protein (hrIL-18BP) の有効性が示唆されているが、実用化には至っていない。

<疾患のご紹介>Deficiency of Adenosine Deaminase type 2 (ADA2 欠損症, DADA2)

患者数

本邦では8症例が確定診断されている。

概要

Adenosine Deaminase (ADA) はアデノシン/デオキシアデノシンをそれぞれイノシン/デオキシイノシンへと脱アミノ化する酵素として知られる。ヒトには type1 (ADA1) と type2 (ADA2) の2種類の機能性アイソザイムが存在する。ADA1は、その欠損がT(-) B(-) NK(-)の重症複合型免疫不全症(SCID)の主たる原因を占める事から、古くより研究・治療開発が進められてきたが、ADA2についてはマウス・ラットにオルソログが存在しない事もあり、近年に至るまで疾患関連性の有無が不明であった。2014年に家族性に結節性多発動脈炎(PAN)類似症状を来す家系のエクソン解析を通して、ADA2 (CECR1)遺伝子変異による常染色体劣性遺伝性疾患としてADA2欠損症の存在が初めて報告された。

	ADA1	ADA2
作用/分布	<ul style="list-style-type: none"> 至適 pH 7.5 広く組織中に存在 主に細胞内で作用 免疫応答活性化? 	<ul style="list-style-type: none"> 至適 pH 6.5 単球, マクロファージ, 樹状細胞 主に細胞外で作用 免疫応答抑制?
欠損に伴う影響	<ul style="list-style-type: none"> アデノシンの細胞内蓄積, 細胞毒性によるアポトーシス惹起 	<ul style="list-style-type: none"> アデノシンの蓄積は生じない (アデノシン親和性はADA1の1/100) 炎症惹起
遺伝子	ADA	ADA2 (CECR1)
関連疾患	T-B-NK- SCID (ADA欠損症)	自己炎症性疾患 (ADA2欠損症)

原因の解明

ADA2 低下/欠損により炎症抑制性 M2 マクロファージへの分化障害や血管内皮障害が生じる可能性が提唱されている一方で、赤芽球癆, 好中球減少, 低ガンマグロブリン血症等を主症状とする個体も複数報告されており、ADA2 が成長因子様の作用を担っている可能性も示唆されるが、現時点ではその病態は明らかではない。

主な症状

発熱(周期性, 反復性), 若年性脳梗塞(主にラクナ性)・脳出血, 網状皮斑, 皮膚潰瘍, 末端壊死, 腎梗塞・脾梗塞等の中型血管障害, 炎症反応上昇といった、結節性多発動脈炎(PAN)類似症状を主症状として当初は報告されたが、低ガンマグロブリン血症, 白血球減少, 貧血(赤芽球癆を含む), 血小板減少といった分類不能型免疫不全症(CVID)もしくは造血障害を主症状とする症例も一定数報告されている。その他、脾腫, 腹部症状(腹痛, 腹部血管障害等), 眼症状, 筋・関節の疼痛・炎症を伴う事がある。遺伝型と表現型が一致しない事が知られており、同一家系内でも発症時期は様々で、炎症所見を含め無症候性の個体も報告されている。組織学的には、中型～小型動脈周囲に著明な好中球・単球浸潤を伴う白血球破砕性血管炎所見を典型的とするが、皮疹部生検等でも典型的な所見を認めないことがしばしばある。

ADA2 欠損症の症状

	Zhou <i>et al</i> (N=9)	Elkan <i>et al</i> (N=24)	Batu <i>et al</i> (N=6)	Nanthapisa <i>l et al</i> (N=15)
発熱	9 (100%)	13 (54%)	6 (100%)	NA
神経症状				
Total	9 (100%)	15 (63%)	3 (50%)	8 (53%)
中枢神経症状	9 (100%)	5 (21%)	3 (50%)	6 (40%)
脳出血	3 (33%)	1 (4%)	NA	3 (20%)
脳梗塞	8 (89%)	5 (21%)	3 (50%)	3 (20%)
末梢神経症状	NA	10 (42%)	NA	2 (13%)
皮膚症状				
Total	8 (89%)	16 (67%)	6 (100%)	11 (73%)
網状皮斑	8 (89%)	16 (67%)	5 (83%)	11 (73%)
末端壊死	NA	5 (21%)	2 (33%)	3 (20%)
結節性紅斑	2 (22%)	1 (4%)	4 (67%)	0 (0%)
血液学的症状				
Total	5 (56%)	11 (46%)	2 (33%)	7 (47%)
リンパ球減少	0 (0%)	NA	NA	6 (40%)
低 IgG or IgM 血症	5 (56%)	NA	2 (33%)	6 (40%)
貧血 (赤芽球瘠含む)	1 (11%)	11 (46%)	NA	NA
消化器症状	8 (89%)	7 (29%)	6 (100%)	4 (27%)
腎症状	2 (22%)	7 (29%)	1 (17%)	3 (20%)
眼症状	5 (56%)	1 (4%)	3 (50%)	1 (7%)
無症状	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (33%)

NA : 情報なし

Zhou, Q., *et al.* NEJM 2014
 Navon-Elkan, P., *et al.* NEJM 2014
 Batu, ED., *et al.* J Rheumatol 2015
 Nanthapaisal, S., *et al.* A&R 2016

主な合併症

中型血管炎として、脳動脈、腎動脈、冠動脈、腹腔動脈等主要臓器栄養血管の障害を来す可能性があり、それらの障害の程度に応じて後遺症を来しうる。突如脳梗塞・脳出血にて発症するリスクがあり、炎症所見も含め現在無症候の個体の管理に関しては現在定まったものはない。

主な治療法

副腎皮質ステロイド (中等量～高容量) に対して概ね反応を示すが、減量に伴い再燃することが多い。免疫抑制剤や免疫グロブリン補充療法が併用されるがしばしば抵抗性である。現時点で全身炎症や血管炎症状に対して最も効果が期待されるのは抗 TNF 製剤 (インフリキシマブ, アダリムマブ, エタネルセプト) である*。ただし、血液学的症状 (貧血, 白血球減少, 血小板減少等) への有効

性は定まっていない。造血幹細胞移植施行例が報告されており、現時点で唯一根治的な治療法と考えられる。血漿交換や血漿輸血等による血漿 ADA2 の補充に関して、その有効性は定まっていない。その他の ADA2 補充療法は現時点では存在しない。無症状例、臨床症状が軽微な症例に対する治療方針に関して、現時点で定まったものは無い。ただし、発熱等の明らかな全身炎症上を伴わず、脳梗塞等の重篤な後遺症を遺し得る症状を突然来す可能性があり、慎重な経過観察が望まれる。

※抗 TNF 製剤は ADA2 欠損症に対して現在保険適用外

抗 TNF 製剤の有効性

	Zhou et al (N=9)	Elkan et al (N=24)	Batu et al (N=6)	Nanthapisal et al (N=15)
抗 TNF 製剤 計	6	10	3	9
インフリキシマ ブ	0	2	0	4
アダリムマブ	0	3	0	5
エタネルセプト	6	5	3	0
有効性				
完全奏功	0	9	2	9
部分奏功	0	0	1	0
情報なし	6	1	0	0

担当

笹原洋二、八角高裕、井澤和司、仁平寛士

Deficiency of Adenosine Deaminase type 2 (ADA2欠損症, DADA2)

概要・特徴： ADA2欠損症は、*ADA2 (CECR1)*遺伝子変異による常染色体劣性遺伝性疾患である。Adenosine Deaminase (ADA) はアデノシン/デオキシアデノシンをそれぞれイノシン/デオキシイノシンへと脱アミノ化する酵素として知られる。ヒトにはtype1 (ADA1) とtype2 (ADA2) の2種類の機能性アイソザイムが存在し、ADA1が細胞内で主に作用するのに対し、ADA2は分泌型に細胞外で作用すると考えられている。*ADA2 (CECR1)*遺伝子変異により血漿中ADA2活性が欠損/極度低下し、それが本症の診断根拠として位置づけられている。ADA2低下/欠損により炎症抑制性M2マクロファージへの分化障害や血管内皮障害が生じる等の可能性が提唱されている一方で、Diamond-Blackfan様赤芽球癆，好中球減少，低ガンマグロブリン血症等を主症状とする症例も複数報告されており、成長因子様の作用を担っている可能性も示唆されるが、現時点ではその病態は明らかではない。遺伝子型と表現型がはっきりせず、同一家系内患者においても発症年齢，主症状等が個体毎に異なり、明らかな臨床症状を呈さない症例も存在することが知られる。

症状として、発熱、若年性脳梗塞（主にラクナ性），脳出血、網状皮斑、皮膚潰瘍、末端壊死、低ガンマグロブリン血症、白血球減少、貧血（赤芽球癆を含む）、血小板減少、腎梗塞等の腎血管障害、脾腫、腹部症状（腹痛，腹部血管障害等）、眼症状、筋・関節の疼痛・炎症が報告されている。

ADA2欠損症の診断フローチャート

A. 症状

- ① 反復性/持続性発熱，倦怠感
- ② 網状皮斑等の皮疹，レイノー症状
- ③ 中枢or末梢神経症状
- ④ リンパ節腫脹，肝脾腫
- ⑤ 関節炎，関節痛
- ⑥ 感染症反復，重症化
- ⑦ ADA2欠損症の家族歴

B. 検査所見

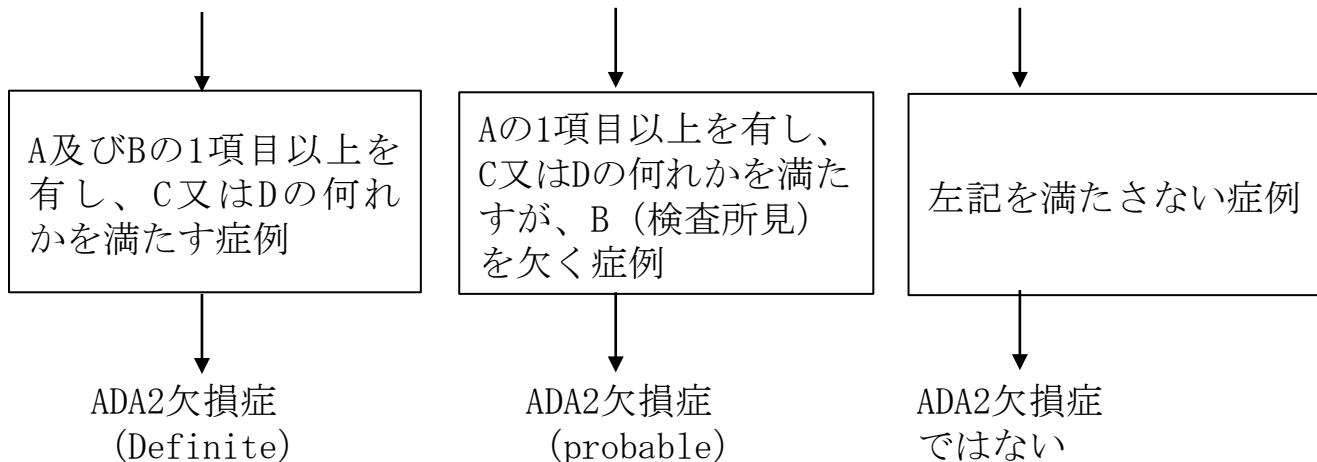
- ① 各種画像検査上の虚血性/出血性梗塞，動脈瘤所見
- ② 病理組織学的な中型動脈炎所見
- ③ 白血球減少，貧血，血小板減少，低 γ グロブリン血症
- ④ 反復性/持続性炎症反応上昇

C. ADA2活性検査

血漿中ADA2酵素活性の欠損もしくは著明低値

D. 遺伝学的検査

ADA2 (CECR1)遺伝子に既知の機能喪失型変異をホモ接合又は複合型ヘテロ接合で認める



※鑑別診断：下記疾患を除外する。

周期性の発熱や皮疹を呈する他の自己炎症性疾患

Behcet病・高安病・結節性多発動脈炎などの非遺伝性血管炎症候群

分類不能型免疫不全症

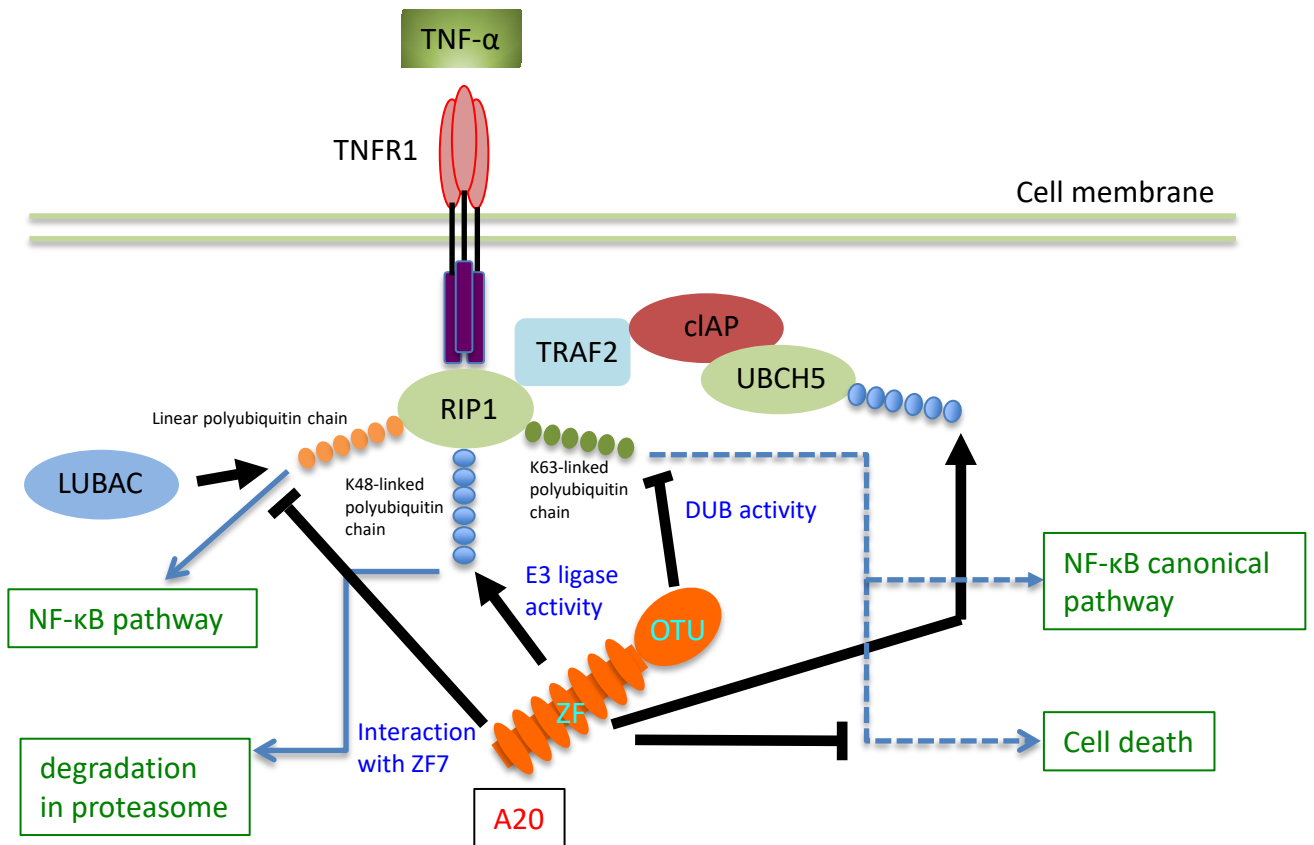
自己免疫性リンパ増殖性疾患・造血障害を呈する免疫不全症

ADA2欠損症の治療

基本治療	<p>非ステロイド抗炎症剤 (NSAIDs) 発熱，疼痛の緩和に一定の効果が期待される。 病態改善にはつながらない。</p> <p>副腎皮質ステロイド 一定の効果が期待される。</p> <p>抗血小板薬 血管炎症状に対してしばしば併用される。有効性に関しては定まっていない。抗凝固薬との併用や多剤併用は脳出血等の出血症状発症リスクを高めると考えられ、推奨されない。</p> <p>各種支持療法 血管障害に伴う症状に対しては、各症状に応じた支持療法の併用が望まれる。</p>
追加治療	<p>抗TNF製剤 インフリキシマブ、アダリムマブ、エタネルセプトのいずれも、炎症・血管障害に対して、以下の3剤の有効性が報告されている。血液学的異常・造血障害に対する有効性は定まっていない。</p> <p>免疫抑制剤 シクロスポリン，タクロリムス，アザチオプリン等が使用されるが、炎症・血管障害に対しては有効性が乏しいことが多い。血液学的異常・造血障害に対する有効性は定まっていない。</p> <p>造血幹細胞移植 上記基本治療や追加治療でコントロール不良な炎症・血管障害・造血障害に対して考慮される。現時点で唯一根治的と考えられる。</p> <p>血漿輸注 ADA2が主に血漿中に存在する事から、血漿輸注によるADA2補充が試されているが、その有効性に関しては定まっていない。</p>
留意事項	<p>未承認、適応外薬を含む。治療にあたっては、専門家への相談を考慮。</p> <p>遺伝型と表現型が一致しない事が知られており、同一家系内でも発症時期を含め症状は多様性が高い。無症候性症例の存在も報告されている。炎症症状を含め無症候の症例に関する管理方針として定まったものは存在しない。ただし、発熱等を伴わず突然脳梗塞や脳出血で発症する症例もあり、慎重な経過観察が望まれる。</p>

A20ハプロ不全症 (Haploinsufficiency of A20: HA20) / A20欠損症 (A20 deficiency)

概要・特徴： A20ハプロ不全症 (Haploinsufficiency of A20: HA20) は、*TNFAIP3* 遺伝子変異により発症する常染色体優性遺伝形式の遺伝性自己炎症性疾患である。A20の機能異常により、炎症性サイトカインであるTNF- α 、IL-6、IL-1 β 等が過剰産生され、反復性口腔内アフタ、発熱、関節痛、消化管潰瘍等のベーチェット病類似症状を若年で発症する。すでに国内で30症例以上が発見されており、遺伝性自己炎症性疾患の中でも比較的頻度の高い疾患である。新生児期から20歳までの比較的若年期に発症する。周期性発熱あるいは遷延性の発熱、反復性口腔内アフタ、皮疹、関節痛に加え、外陰部潰瘍、消化管潰瘍、ぶどう膜炎といったベーチェット病様の症状を呈する。重症度は症例ごとに異なり、全身性エリテマトーデス、自己免疫性肝炎、橋本病やI型糖尿病などの自己免疫疾患やIgA血管炎、ネフローゼ症候群の併発がみられることもある。



A20分子内にはN末端領域にovarian tumor (OTU) ドメインとC末端領域に7つのzinc finger (ZF) ドメインがあり、それぞれTNF- α シグナル伝達経路においてOTUドメインはreceptor interacting protein kinase 1 (RIP1)のK63ポリユビキチン鎖を脱ユビキチン化する作用を有し、4番目のZFがRIP1にK48ポチユビキチン鎖を付加することで、プロテアーゼにより分解する作用を持つ。また、7番目のZFは直鎖状ユビキチン鎖と結合することで、リガンド刺激により多量体を形成しようとするTNF受容体複合体、そこに会合するLinear ubiquitin chain assembly complex (LUBAC)、Inhibitor of NF- κ B kinase (IKK) 複合体などのNF- κ B活性化分子群の解離を促進する機能を有している。

これら3つの作用によって、A20はTNF - NF- κ B経路に対して抑制的に働くことになる。

A20ハプロ不全の症診断フローチャート

臨床的疑い例

若年発症(20歳以下)で以下のベーチェット病様症状を示す症例(多くは不全型ベーチェット病)、特に常染色体優性遺伝が推定される症例の家系が該当するが、孤発例も存在する。

臨床症状は、周期性発熱あるいは遷延性の発熱(86%)、反復性口腔内アフタ(77%)、皮疹(36%)、関節痛(14%)に加え、外陰部潰瘍(55%)、消化管病変(55%)、ぶどう膜炎(国内症例では0%)といったベーチェット病様の症状を呈する。*()内の頻度は2017年に報告された多施設共同研究の結果より引用。

HLA-B51、HLA-A26陽性ベーチェット病症例は除外されない。

A. 症状

- ①反復性発熱
- ②反復性口腔内アフタ
- ③下痢、血便等の消化管症状
- ④外陰部潰瘍
- ⑤関節炎
- ⑥皮疹(毛囊炎様皮疹、痤瘡様皮疹、結節性紅斑様皮疹など)
- ⑦眼症状(虹彩毛様体炎、網膜ぶどう膜炎など)
- ⑧自己免疫疾患症状(自己免疫性甲状腺炎、自己免疫性肝炎など)

B. 検査所見

- ①炎症所見陽性
- ②便潜血陽性
- ③針反応試験陽性

C. 遺伝学的検査

*TNFAIP3*遺伝子に疾患関連変異を認める

Aの2項目以上+Bの1項目以上+Cを満たしたもの

A20ハプロ不全症
(Definite case)

Aの1項目以上+Cを満たしたもの

A20ハプロ不全症
(Probable case)

A, Bを満たさず, Cを満たすもの*
Cを満たさないもの

A20ハプロ不全症
ではない

*但し、経時変化でA, Bの症状を満たした時点でA20ハプロ不全症とする

A20ハプロ不全症の治療

基本治療	<p>非ステロイド性抗炎症薬(NSAID) 発熱、疼痛の緩和に一定の効果が期待されるが、発作の予防病態の改善にはつながらない。</p> <p>副腎皮質ステロイド全身投与 本疾患に対してステロイド全身投与は有効であるが、減量困難な症例がみられる。</p> <p>コルヒチン 重症例では無効だが、軽症例では有効な可能性がある。</p> <p>抗TNF製剤（エタネルセプト、インフリキシマブ、アダリムマブなど） 難治例で抗TNF製剤が有効であった症例報告があるが、二次無効の発生も散見される。</p>
追加治療	<p>生物学的製剤 抗IL-1製剤が有効であった症例が報告されている。本邦に於いては現時点で保険適応がない。</p> <p>骨髄移植 難治性自己免疫疾患多発症例に対して骨髄移植が有効であった1例が報告されている。</p> <p>腸管切除 治療抵抗性腸管炎症に対して腸管切除が行われた症例の報告がある。</p>
留意事項	<p>合併症として発症する自己免疫疾患に対してはそれぞれの疾患に応じた治療を行う。</p> <p>症例ごとに重症度の幅が広いため、臨床症状、治療反応を考慮して重症度を判定し、重症度に応じた薬物治療を開始する。患者の成長障害、臓器障害の改善、発作時のQOLが保たれることを目標に治療薬を調整する。</p>

<疾患のご紹介>A20 ハプロ不全症 (Haploinsufficiency of A20: HA20) / A20 欠損症 (A20 deficiency)

患者数

国内で現在までに約 30 症例が確認されており、さらに数十名名程度の潜在患者が予想される。

概要

A20 ハプロ不全症 (Haploinsufficiency of A20 : HA20) は、*TNFAIP3* 遺伝子変異により発症する常染色体優性遺伝形式の自己炎症性疾患である。A20 の機能異常により、炎症性サイトカインである TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等が過剰産生され、反復性口腔内アフタ、発熱、関節痛、消化管潰瘍等のベーチェット病類似症状を若年で発症する。すでに国内で 30 症例以上が発見されており、遺伝性自己炎症性疾患の中でも比較的頻度の高い疾患である。

原因の解明

TNFAIP3 遺伝子によりコードされる分子 A20 は、tumor necrosis factor (TNF) - nuclear factor (NF)- κ B 経路を抑制的に調節する分子である。A20 分子内には N 末端領域に ovarian tumor (OTU) ドメインと C 末端領域に 7 つの zinc finger (ZF) ドメインがあり、それぞれ TNF- α シグナル伝達経路において OTU ドメインは receptor interacting protein kinase 1 (RIP1) の K63 ポリユビキチン鎖を脱ユビキチン化する作用を有し、4 番目の ZF が RIP1 に K48 ポリユビキチン鎖を付加することで、プロテアーゼにより分解する作用を持つ。また、7 番目の ZF は直鎖状ユビキチン鎖と結合することで、リガンド刺激により多量体を形成しようとする TNF 受容体複合体、そこに会合する Linear ubiquitin chain assembly complex (LUBAC)、Inhibitor of NF- κ B kinase (IKK) 複合体などの NF- κ B 活性化分子群の解離を促進する機能を有している。これら 3 つの作用によって、A20 は TNF - NF- κ B 経路に対して抑制的に働くことになる。HA20 患者では、A20 のハプロ不全によって、シグナル伝達抑制効果が減弱することが主要な要因となり、炎症性サイトカインである TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等が過剰産生され、全身性の炎症病態(すなわち自己炎症性疾患)を生じると考えられている。

主な症状

新生児期から 20 歳までの比較的若年期に発症する(但し、海外で 1 例のみ 29 歳発症例の報告がある)。周期性発熱あるいは遷延性の発熱、反復性口腔内アフタ、皮疹、関節痛に加え、外陰部潰瘍、消化管潰瘍、ぶどう膜炎といったベーチェット病様の症状を呈する。重症度は症例ごとに異なる。

主な合併症

全身性エリテマトーデス、自己免疫性肝炎、橋本病や I 型糖尿病などの自己免疫疾患や IgA 血管炎、ネフローゼ症候群の併発がみられることもある。

主な治療法

抗炎症療法として、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)、副腎皮質ステロイド全身投与、コルヒチン、抗 TNF 製剤(エタネルセプト、インフリキシマブ、アダリムマブなど)などの使用が報告されているが、有効性は確立していない。難治例で抗 TNF 製剤が有効であった症例報告があるが、二次無効の発生も散見される。治療抵抗性腸管炎症に対して腸管切除が行われた症例の報告がある。難治性自己免疫疾患多発症例に対して骨髄移植が有効であった 1 例が報告されている。また、合併症として発症する自己免疫疾患に対してはそれぞれの疾患に応じた治療を行う。HA20 に合併したネフローゼ症候群に対してリツキシマブが使用された症例の報告がある。

担当

大西秀典、金兼弘和

<疾患のご紹介>

化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群

Pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne (PAPA) syndrome

患者数

本邦で数例の確定例がある。

概要

1997年に報告された、常染色体優性遺伝形式をとる稀な自己炎症性疾患であり、無菌性化膿性関節炎を臨床像の主体とし、壊疽性膿皮症と囊腫性ざ瘡を伴う事の特徴とする。周期性発熱は認めない。

PSTPIP1 (*proline serine threonine phosphatase-interacting protein 1*) の A230T, E250Q が PAPA 症候群の疾患関連変異として知られている。それに加え *PSTPIP1* の E250K, E257K 変異は PAPA 症候群の重症型ともいえる Hz/Hc 症候群(Hyperzinkemia and Hypercalprotectinemia syndrome) の原因遺伝子変異である。Hz/Hc 症候群では血液検査で高カルプロテクチン血症、高亜鉛血症が認められることが特徴であり、PAPA 症候群の 3 主徴に加え、肝脾腫や好中球減少などが認められることが多い。上記 4 変異に加え、これまでに 10 以上の *PSTPIP1* 変異の報告があり、3 主徴に化膿性汗腺炎を加えた 4 症状の有無によって関連疾患が分類されている(注釈)。

原因の解明

2002年に、15q24に位置する *PSTPIP1* 遺伝子の機能獲得型変異が本疾患の原因遺伝子である事が報告された。*PSTPIP1* はピリン (Pyrin) に結合する蛋白である。*PSTPIP1* 変異により、ピリンとの結合が亢進する事が知られており、結合亢進により結果的にピリンの抗炎症作用が減弱する事が原因ではないかと考えられている。しかし、詳細な発症機構については未だ解明されていない。

主な症状

無菌性化膿性関節炎、壊疽性膿皮症、囊腫性ざ瘡を特徴とする疾患である。一人の患者が、同時期にこれら 3 症状を示すことは少ない。多くの症例は、幼少期に関節炎で発症する。関節炎は無菌性化膿性であることを特徴とし、関節穿刺をした場合には、好中球を認めるが培養は陰性である。関節炎の多くは大関節に生じることが多く、再発を繰り返す。思春期に近づく頃より、皮膚症状が前面に出る様になる。無菌性の壊疽性膿皮症が下肢を中心に認められるようになり、再発性で次第に潰瘍性変化が強くなる。思春期

以降には、囊腫性ざ瘡を繰り返すようになる。上記 3 主徴に加え、脾腫、炎症性腸疾患、溶血性貧血、血小板減少、注射部位の膿疱形成、アフタ性口内炎等が認められる事もある。

主な治療法

副腎皮質ステロイド剤が用いられるが、長期的な使用による副作用の発現が問題となる。抗 IL-1 製剤や抗 TNF 製剤の有効例も報告されている。その他、局所療法として関節炎に対しては関節注射や関節置換、皮膚に対して軟膏塗布などの報告もある。しかし、確立された治療法は現状存在しないため、小児科、整形外科、皮膚科などが連携しながら、症例ごとに対応することが肝要である。

(注釈) 関連疾患

PASH : Pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradentis

(壊疽性膿皮症、ざ瘡、化膿性汗腺炎症候群)

PAPASH: Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradentis

(化膿性関節炎、壊疽性膿皮症、ざ瘡、化膿性汗腺炎症候群)

P_SAPSH: Psoriatic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne, and hidradentis suppurativa

(乾癬性関節炎、壊疽性膿皮症、ざ瘡、化膿性汗腺炎症候群)

PASS : Pyoderma gangrenosum, acne conglobata, suppurative hidradentis, and axial spondyloarthritis (壊疽製膿皮症、集簇性ざ瘡、化膿性汗腺炎、軸性脊椎関節炎症候群)

PAC : pyoderma gangrenosum, acne and ulcerative colitis

(壊疽性膿皮症、ざ瘡、潰瘍性大腸炎症候群)

PG : Pyoderma gangrenosum

(壊疽性膿皮症)

担当

森尾友宏、金澤伸雄、岡本圭祐、熊木恵里

化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・
アクネ症候群

Pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne
(PAPA) syndrome

概要・特徴： *PSTPIP1*(*CD2BP1*)の機能獲得型変異による常染色体優性遺伝を示す自己炎症性疾患である。化膿性無菌性関節炎、壊疽性膿皮症、囊腫性ざ瘡の三徴候を特徴とする。周期性発熱を呈さない。
生命予後は比較的良好であるが、様々な合併症が報告されている。
血液・リンパ系：脾腫、リンパ節腫大、溶血性貧血、血小板減少
腎・内分泌系：糖尿病、腎炎
その他：炎症性腸疾患、非特異的肝炎、ブドウ膜炎、成長障害

PAPA症候群の診断フローチャート

臨床的疑い例

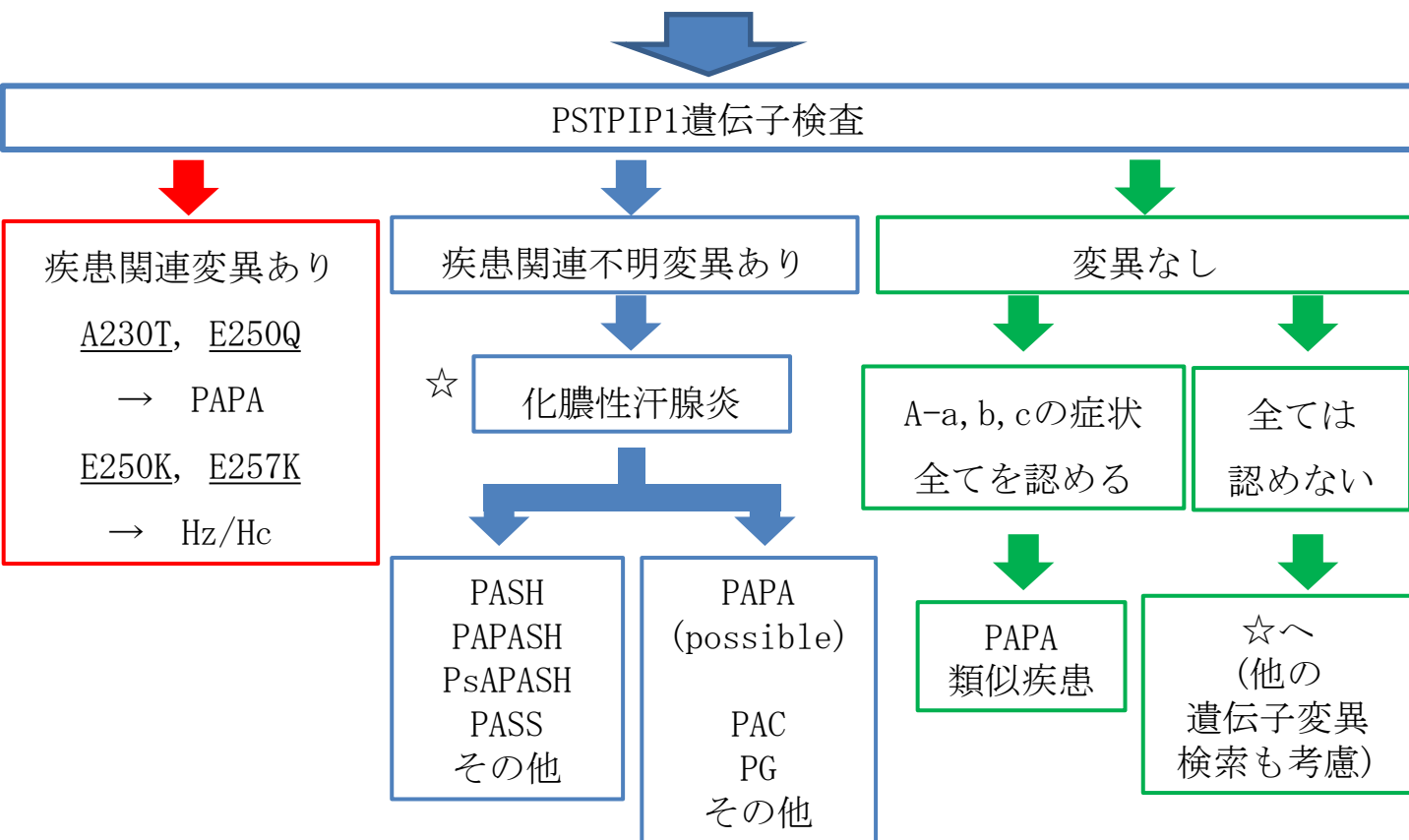
- A. 症状
- a. 反復性関節炎
(穿刺により無菌性、化膿性、好中球浸潤を認める。)*
 - b. 壊疽性膿皮症
 - c. 囊腫性ざ瘡**
- B. 常染色体優性遺伝を示唆する家族歴 (但し孤発例も存在する)
*関節炎は外傷により惹起されることがある
**初期にワクチン接種などの際に注射部位に膿疱ができる過敏反応(Pathergy)も参考となる

参考所見：特徴的なものはないがCRP高値、血中IL-1bの軽度上昇、
血中好中球酵素(エラスターゼ、MPOなど)の上昇を認める。

鑑別診断：ベーチェット病、壊疽性膿皮症(炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、リンパ腫などを合併しpathergyを呈する)

遺伝子検査が推奨される場合

1. A-a, b, cの症状すべてを認める
2. A-a, b, cの症状のうち少なくとも1つ以上を認め、かつBの家族歴を有する



PAPA症候群の治療

効果が報告されている治療	NSAIDs 副腎皮質ステロイド 免疫抑制薬：メソトレキサート、アザチオプリン、シクロスポリンA、タクロリムス 生物学的製剤： 抗IL-1 製剤（カナキヌマブ、アナキンラ） 抗TNF製剤（アダリムマブ、インフリキシマブ、エタネルセプト）
経験的に効果が知られている治療	論文報告はないが、上記治療に対する無効例で試みる価値あり エトレチナート、Vitamin A、トシリズマブ
局所治療	嚢腫性ざ瘡や壊疽性膿皮症に対する治療 関節炎に対する関節注射、関節置換
留意事項	未承認、適応外薬を含む。治療にあたっては、専門家への相談を考慮。 試みられているが無効とされる治療 サリドマイド、コルヒチン、ダブソン、 免疫グロブリン補充療法

<疾患のご紹介>中條-西村症候群

患者数

国内に10例程度。大半が30-40歳代だが、幼児例も存在する。

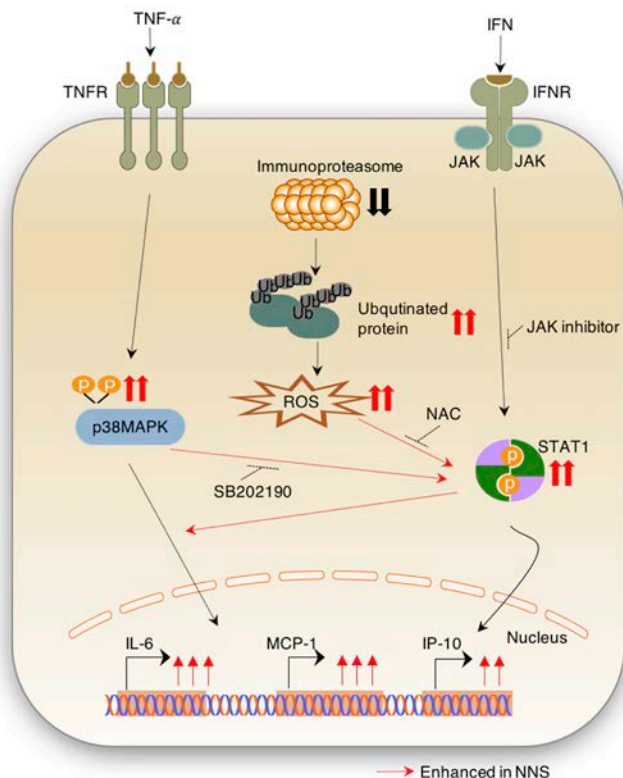
概要

慢性反復性の炎症と進行性のやせ・消耗を特徴とする、特異な遺伝性自己炎症性疾患であり、1939年の中條、1950年の西村の報告以来、和歌山・泉南を中心とした関西と関東・東北から、これまでに40例近い報告がある。幼小児期に凍瘡様皮疹にて発症し、結節性紅斑様皮疹や周期性発熱を繰り返しながら、次第に長く節くれ立った指、顔面と上肢を主体とする部分的脂肪筋肉萎縮が進行する。本邦特有とされたが、2010年に欧米・中東から報告されたJMP症候群・CANDLE症候群と臨床的に酷似し、2010年から2011年にかけて報告された遺伝子変異の発見により、いずれも免疫プロテアソーム機能不全症であることが明らかとなった。

原因の解明

免疫プロテアソームの $\beta 5i$ サブユニットをコードする*PSMB8*遺伝子のホモ変異による。この変異によってプロテアソーム複合体による細胞内蛋白質分解機能が低下し、細胞内にユビキチン化・酸化蛋白質が蓄積する結果、炎症や組織変性が起こると考えられる。検索し得た本邦患者全てに同じ変異を認め、強い創始者効果を伴った。JMP症候群のすべてとCANDLE症候群の多くの症例に*PSMB8*遺伝子の異なるホモ変異が見出されているが、CANDLE症候群では*PSMB8*遺伝子の複合ヘテロ変異のほか、*PSMB8*を含むプロテアソーム誘導型サブユニットをコードする遺伝子のヘテロ変異と構成型サブユニットをコードする遺伝子のヘテロ変異が併せて見つかる症例も報告されている。

中條-西村症候群の病態



主な症状

幼小児期に手足の凍瘡様皮疹にて発症し、その後結節性紅斑様皮疹が全身に出没したり、周期性発熱や筋炎症状を繰り返すようになる。次第に特徴的な長く節くれ立った指と、顔面と上肢を主体とする部分的脂肪筋肉萎縮、やせが進行し、手指や肘関節の屈曲拘縮を来す場合がある。早期より肝脾腫と大脳基底核の石灰化を伴い、LDH、CPK、CRP やAA アミロイドが高値で、進行すると自己抗体が陽性になることがある。呼吸障害や心機能低下のために早世する症例もある。

特徴的な長く節くれ立った指



主な合併症

手指や肘関節の屈曲拘縮、やせ、筋力低下、肺・心臓・肝臓機能低下など。副腎皮質ステロイドなどの免疫抑制治療を長期間行っている症例が多く、誤嚥性肺炎やうつ病にも留意する必要がある。

主な治療法

標準的治療法はない。副腎皮質ステロイド内服が行われ、発熱、皮疹などの炎症の軽減には有効だが、萎縮ややせには無効である。むしろ長期内服による成長障害、代償性肥満、緑内障、骨粗鬆症など弊害も多い。

CANDLE症候群に対しては欧米でJAK阻害薬のバリシチニブの治験が行われ、良好な成

績であったと最近報告された。

担当

金澤伸雄、井田弘明、金城紀子、石川智朗

中條-西村症候群/CANDLE/PRAAS

概要・特徴：

慢性反復性の炎症と進行性のやせ・消耗を特徴とする、特異な遺伝性自己炎症疾患であり、常染色体劣性遺伝性である。1939年の中條、1950年の西村らの報告以来、和歌山・泉南を中心とした関西と関東・東北から、これまでに40例近い報告がある。

幼小児期に凍瘡様皮疹にて発症し、結節性紅斑様皮疹や周期性発熱を繰り返しながら、次第に長く節くれ立った指、顔面と上肢を主体とする部分的脂肪筋肉萎縮が進行する。

本邦特有とされたが、2010年に本疾患と臨床的に酷似する症例がJMP症候群・CANDLE症候群という病名で欧米・中東から報告された。3疾患とも、プロテアソーム複合体の誘導型サブユニットをコードするPSMB8遺伝子に変異のあることが報告され、これを原因とする同一疾患と考えられる。これらをまとめるプロテアソーム関連自己炎症性症候群（PRAAS）という病名も提唱され、中條-西村症候群は特に、日本人に特有で共通なPSMB8 p. G201V変異を持つ症例に用いられている。一方、CANDLE症候群ではPSMB8以外の変異を持つ症例も報告されている。

疾患の典型例においては、以下の様な進行パターンに分類できる。

- ・軽症パターン：発達発育障害を認めず、萎縮・拘縮も軽度。発作時も全身状態が良好で、発疹も非露出部のみ。
- ・重症パターン：低身長などの発育障害を認め、萎縮・拘縮も高度。発作時に倦怠感や筋炎、肝障害などを伴う。顔面など露出部の発疹が目立つ。
- ・最重症パターン：早期より萎縮・拘縮が進行する。心肺機能が低下し酸素吸入を要する。突然死するリスクがある。。

中條-西村症候群/CANDLE/PRAAS

<p>中條-西村症候群／CANDLE症候群／プロテアソーム関連自己炎症性症候群 免疫プロテアソームの機能低下により発症する。 乳幼児期より反復性の皮疹・発熱がみられる。徐々に末梢から 脂肪筋肉萎縮が進行し、関節拘縮をきたす。青壮年期での突 然死もありうる。</p>	
軽症	発達発育障害を認めず、萎縮・拘縮も軽度。 発作時も全身状態が良好で、発疹も非露出部のみ。
中等症	低身長などの成長障害を認め、萎縮・拘縮も高度。 発作時に倦怠感や筋炎、肝障害などを伴う。顔面 など露出部の発疹がめだつ。
重症	若年より萎縮・拘縮が進行する。心肺機能が低下 し酸素吸入を要する。突然死するリスクがある。
※) 重症度判定はプロテアソームの各酵素活性 (PSMB8由来キモトリプシン様活性/トリプシン様活性/カズパーゼ様活性) の数値には依らず、臨床症状で判断する。	

NNS: Nakajo-Nishimura Syndrome

PRAAS: Proteasome-Associated Autoinflammatory Syndromes

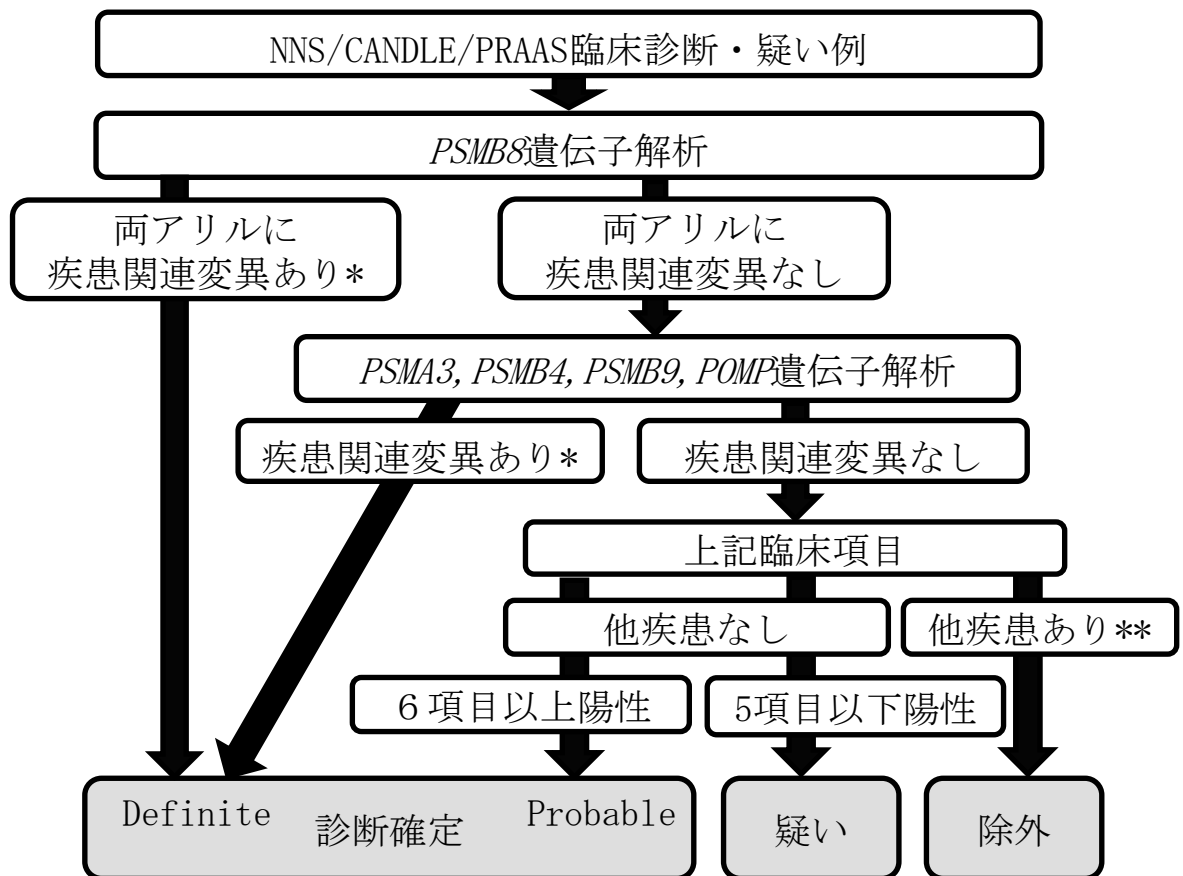
CANDLE syndrome: Chronic Atypical Neutrophilic Dermatosis with Lipodystrophy and Elevated temperature syndrome

JMP syndrome: Joint contractures, Muscle atrophy, microcytic anemia and Panniculitis-induced lipodystrophy syndrome

NNS/CANDLE/PRAASの診断フローチャート

以下の臨床項目10項目中6項目以上陽性で他の疾患を除外できる場合にNNS/CANDLE/PRAASと臨床診断し、基準を満たさない場合は疑いとする

1. 常染色体劣性遺伝（血族婚や家族内発症）
2. 手足の凍瘡様紫紅色斑（乳幼児期から冬季に出現）
3. 繰り返す弛張熱（周期熱）（必発ではない）
4. 強い浸潤・硬結を伴う紅斑が出現（環状のこともある）
5. 進行性の限局性脂肪筋肉萎縮・やせ（顔面・上肢に著明）
6. 手足の長く節くれだった指、関節拘縮
7. 小球性貧血
8. 高ガンマグロブリン血症
9. 肝脾腫
10. 大脳基底核石灰化



*p. G201Vホモ変異のみをNNSとし、その他のものはCANDLE/PRAASとする。

**特に、エカルディ・グティエール症候群（家族性凍瘡様ループス）などの遺伝性インターフェロン異常症の鑑別に留意する。

NNS/CANDLE/PRAASの治療

基本治療	副腎皮質ステロイド(プレドニン換算): 小児期の炎症発作時には1-2mg/kg/日が有効だが、減量により再燃することが多い。症状が安定した成人では5-10mg/日でのフォローが多いが、効果は限定的。
追加治療	メトトレキサート、カルシニューリン阻害薬、生物学的製剤(特にトシリズマブ)などが有効で副腎皮質ステロイド内服量を減らせるとされるが、効果はやはり限定的。欧米ではIFN-signatureを改善できるJAK阻害薬について治験が行われ、良好な成績が報告された。
留意事項	発作時QOLが保たれることを目標に治療薬を調整する。進行性の脂肪筋肉萎縮に有効な薬剤はない。

<疾患のご紹介>慢性再発性多発性骨髓炎 (Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis : CRMO)

患者数

稀な疾患であり、本邦での患者数は不明である。

概要

小児期から青年期にかけて発症する無菌性・非特異的な骨髓炎を主体とする疾患である。痛みを伴う骨髓炎が多発し、寛解と増悪を繰り返す事が特徴である。掌蹠膿疱症や尋常性乾癬などの皮膚症状や炎症性腸疾患など、他の炎症病態を合併する事も多い。成人からの報告が多い SAPHO 症候群の症状として類似病変を認めることが有、両者は病態の一部を共有する類縁疾患と考えられている。2 歳以下で CRMO を発症し、先天性赤血球異形成貧血と Sweet 症候群などの皮膚炎を呈し、常染色体劣性遺伝形式をとる疾患を Majeed 症候群と呼び、LPIN2 遺伝子の異常が原因である事が判明している。

原因の解明

CRMO の病態生理は不明であるが、双生児での検討などから遺伝的な要因が推定されている。近年、関連遺伝子として *FBLIM1* が報告されたが、明確な疾患原性は確立されていない。Majeed 症候群の原因が *LPIN2* 遺伝子変異である事は確立しているが、発症機構は未解明である。

主な症状

痛みを伴う無菌性の骨髓炎が多発し、寛解と増悪を繰り返す。病変は長管骨骨幹端や鎖骨に好発するが、脊椎、骨盤、肋骨、下顎骨などにも認められる。画像検査では骨融解と骨硬化像が認められる。

主な合併症

多くの症例は数カ月から数年で自然寛解するが、関節に炎症が及ぶ場合には関節拘縮が問題となり得る。この他の合併症としては、掌蹠膿疱症・乾癬・Sweet 症候群・壊疽性膿皮症などの皮膚症状や炎症性腸疾患が報告されている。Majeed 症候群では、先天性赤血球異形成貧血を合併する。

主な治療法

非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAID）が大半の症例で有効である。無効例に対してはステロイド剤や免疫抑制剤などが使用されていたが、最近ではビスフォスフォネート剤の有効性が報告されており、二次治療の中心となりつつある。その他、抗 TNF 製剤等生物学的製剤の有効例も報告されている。

担当

八角 高裕、伊藤 秀一

NBO/CRMO

SAPHO症候群に関する不明瞭な記載を改訂

難病情報センターの説明改訂

(一般利用者向け)

「CRMO」とはどのような病気ですか

子供が手足の痛みを訴えても、殆どの場合はすぐに回復しますが、まれに慢性に経過して詳しい検査が必要になる場合があります。感染症や腫瘍が否定され、非特異的な骨髄の炎症と周囲の骨吸収を認める病態を、慢性非細菌性骨髄炎(Chronic Nonbacterial Osteomyelitis: CNO)と診断しますが、CNOの病変が多発性・慢性・再発性に認められる病気が慢性再発性多発性骨髄炎(Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis: CRMO)です。小児に多いと考えられていますが、成人に発症する事もあり、関節炎・掌蹠膿胞症・尋常性乾癬・炎症性腸疾患などの合併が認められます。成人からの報告が多いSAPHO(synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis)症候群の**一症状としてCRMOと同様の病変を認める場合があります、両疾患は炎症病態の一部を共有する類縁疾患と考えられています。**

(医療従事者向け)

慢性に経過する四肢痛の原因としては感染や腫瘍性病変が多いが、非特異的な骨髄炎と周囲の骨吸収像を認める病態を慢性非細菌性骨髄炎(Chronic Nonbacterial Osteomyelitis: CNO)と呼ぶ。CNO病変は全身のあらゆる骨組織に単発性・多発性に出現する可能性があり、急性・慢性・再発性のあらゆる経過もとれるが、特に多発性・慢性・再発性の経過をとる病態を慢性再発性多発性骨髄炎と呼ぶ。

CRMOには関節炎・掌蹠膿胞症・炎症性腸疾患など、他の炎症性疾患の合併が多く報告されており、成人からの報告が多いSAPHO(synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis)症候群は**CRMOと炎症病態の一部を共有する類縁疾患と考えられている。**一般的に小児領域ではCRMO、成人領域ではSAPHOという呼称が用いられる傾向がある。

診断基準の改訂

- 1) 画像検査所見: 単純レントゲン検査で骨融解と骨硬化の混在像を呈し、かつMRI検査で骨・骨髄浮腫の所見を認める(T_1 強調画像で低信号、 T_2 強調およびSTIR画像で高信号)。FDG-PETや骨・ガリウムシンチで多発性病変を確認してもよい。
- 2) 組織検査所見: 病変部位の骨・骨髄生検で非特異的な炎症像があり、生検組織の培養検査もしくはPCR法により細菌・真菌などの感染症が否定される。
- 3) 他の自己免疫疾患・自己炎症性疾患、悪性腫瘍などの関節炎・骨髄炎の原因となる他疾患を除外する。

(SAPHO症候群については炎症病態を一部共有する類縁疾患と考えられるため除外対象としない。)

上記の1)~3)のすべての項目を満たす場合、慢性再発性多発性骨髄炎と診断する。

CNBO (Chronic Non-bacterial Osteomyelitis)

CRMO (Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis)

自己炎症的要因を背景として発症する、無菌性・非腫瘍性の骨・骨髄炎症性疾患である。

概要:

10歳前後をピークとして小児期に好発する骨・骨髄の無菌性炎症疾患である。病変は単発性或いは多発性に発症し、急性・慢性・再発性いずれの経過もとり得るが、この内、多発性に発症し慢性・再発性の経過をとる病態をCRMOと呼ぶ。

病変部位:

大腿骨・脛骨など長管骨の骨幹端をはじめ、下顎骨や鎖骨内側にも多く認められるが、脊椎や扁平骨等全ての骨格系に発症する可能性があり、左右対称性に病変を認めることがある。

臨床症状:

高熱を呈する事は稀であり、倦怠感や局所の疼痛・腫脹などで発症する事が多い。疼痛は夜間～早朝に強く、運動や寒冷暴露により悪化する傾向がある。

一般検査所見:

白血球数や炎症反応は軽度の上昇に留まる事が多いが、全く陰性である症例から高値を取る症例まで存在する。

画像検査所見:

長期骨髄炎を反復する症例では典型病変として単純X線検査で骨融解と骨硬化の混在像をする。MRI検査の異常は発症初期より認め、T1強調画像で低信号、T2強調及びSTIR画像で高信号を呈し、骨・骨髄浮腫の所見を認める。多発性病変の確認にはFDG-PET(もしくはNaF-PET)や骨シンチが有効であるが、一般に取り込みが弱く読影に注意を要する。

組織検査所見:

骨生検では骨融解を含む非特異的骨炎像が認められ、骨髄検査ではCD8陽性T細胞の他、形質細胞やマクロファージなど単核球の浸潤と線維化が認められる。活動性病変では多核球の浸潤も認められる。炎症細胞浸潤に乏しく脂肪髄を示す場合もあることに留意すべきである。生検組織の培養検査(細菌・真菌)もしくはPCR法による感染症の否定も診断に必要である。

合併症:

関節炎(多くの場合骨病変に連続する)、掌蹠膿疱症や尋常性乾癬、炎症性腸疾患等の合併が比較的多く報告されている。その他、Sweet症候群、壊死性膿皮症、仙腸関節炎、硬化性胆管炎などの合併も報告されている。成人での報告が多いSAPHO症候群はCRMOと炎症病態の一部を共有する類縁疾患と考えられている。

<疾患のご紹介>乳児発症 STING 関連血管炎

STING-associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI)

患者数

本邦の患者数は5人程度と推測される。

概要

乳児発症 STING 関連血管炎 (STING-associated vasculopathy with onset in infancy: SAVI) は、STING の機能獲得変異によって I 型インターフェロン (I 型 IFN) が過剰に産生され、インターフェロン (IFN) によって誘導された炎症が持続する。I 型 IFN で誘導される炎症関連分子は多様であり、従来のステロイドや免疫抑制剤による免疫抑制療法の効果は低く、治療に難渋する症例も多い。海外では、抗 IFN 阻害剤の有効例が報告されており、今後の治療法の確立が期待される。

原因の解明

インターフェロン遺伝子刺激因子 (stimulator of interferon genes: STING) は、小胞体に局在する膜タンパクで、通常、ウイルスや細菌に由来する DNA 成分を細胞質内で感知するセンサーの補助因子として働く (図 1)。

SAVI は、STING をコードする *TMEM173* の遺伝子変異によって発症する常染色体優性遺伝の炎症性疾患である。*TMEM173* の機能獲得型変異によって、シグナル伝達兼転写活性化因子 1 (Signal Transducers and Activator of Transcription (STAT) 1) の恒常的なリン酸化をきたし、炎症性サイトカインや I 型 IFN、IFN 誘導関連遺伝子 (ISGs) の転写を促進する。

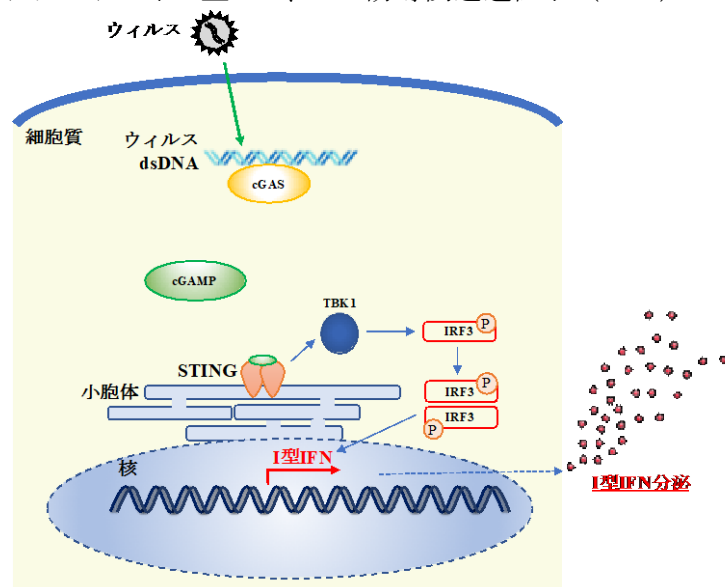


図 1. ウイルス感染に対する I 型 IFN の産生機序 (日本臨床 2018 より、一部変更)

主な症状

繰り返す発熱、皮膚障害（爪の欠損/形成異常、指趾壊疽）、呼吸器障害（間質性肺炎、傍気管リンパ節腫張、肺線維症）を認める。発症年齢は出生直後から 20 歳以降までと様々であるが、重症例では、出生直後から発熱や紅斑、紫斑などを呈する。

皮膚の病理組織では、微小血管周囲にリンパ球および好中球の細胞浸潤や血管壁の核崩壊がみられ、血管傷害の強い部分ではフィブリン析出を伴う。

SAVIの臨床症状		頻度
男性患者		59.3%
発熱		77.8%
皮膚	爪の欠損/形成異常	85.0%
	指趾壊疽	69.6%
呼吸器	間質性肺疾患	92.0%
	呼吸機能検査異常	83.3%
	傍気管リンパ節腫張	77.8%
	肺線維症	76.9%
検査所見	炎症反応の上昇	96.3%
	高IgG血症	75.0%
	抗リン脂質抗体陽性	75.0%
	抗核抗体陽性	56.5%
	PR3-ANCA陽性	28.6%

主な合併症

肺炎や気管支炎、皮膚感染症（蜂窩織炎、壊死性筋膜炎を含む）など、SAVI の微小血管炎による臓器障害に関連した感染症を合併することがある。

主な治療法

現時点で、SAVI に対する治療法は確立されていない。

ステロイドや免疫調節薬、免疫グロブリン療法、アスピリンなどによる治療は、無効あるいは部分的な改善にとどまる。抗 JAK1/JAK2 阻害剤 (Baricitinib) は、細胞内で STAT-

1 のリン酸化を抑制し、ISGs の転写を低下させる分子生物学製剤である。本剤によって、発熱発作の軽減、皮膚所見の著明な改善、間質性肺疾患の疾患活動性の低下が報告されている。本邦では関節リウマチの治療薬として承認されており、今後、国内の SAVI 患者の治療薬として適応拡大が期待される。

担当

河合利尚、井澤和司

<診療フローチャート> 乳児発症STING関連血管炎 STING-associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI)

概要・特徴： インターフェロン遺伝子刺激因子 (stimulator of interferon genes: STING) をコードするTMEM173の機能獲得変異によってI型インターフェロン (I型IFN) が過剰に産生され、インターフェロン (IFN) によって誘導された炎症が持続する自己炎症性疾患である。常染色体優性遺伝の遺伝形式を示すが、家族歴のない孤発例も多い。主な症状は発熱、皮膚症状、間質性肺疾患で、発症年齢は新生児期から成人期まで様々だが、重症例は出生直後から紅斑や紫斑を呈する。

SAVIの診断フローチャート

以下の症状を認める。

A. 症状

- ① 原因不明の間質性肺疾患または肺線維症※¹
- ② 皮膚症状（凍瘡様皮疹、紅斑）または爪の欠損／形成異常※²
- ③ 乳児期から繰り返す発熱

なし

あり

B. 検査所見

- ① 炎症反応（CRP、赤血球沈降速度）陽性

参考所見：末梢血で、以下のいずれかの所見がみられる。

IgG高値※³、自己抗体（抗核抗体、抗リン脂質抗体）陽性、
I型IFN高値

なし

あり

*TMEM173*遺伝子の機能獲得型変異

あり

診断確定

なし

疑い

除外

- ※¹ 両側性の肺疾患で、蜂巣肺や傍気管リンパ節の腫脹を伴うこともある。SAVIに特徴的なCT所見はないが、膠原病に関連する間質性肺疾患や既知の遺伝性間質性肺疾患（サーファクタント代謝異常やマクロファージ機能異常に伴う間質性肺疾患、肺胞蛋白症）を除く。
- ※² 爪床毛細血管の不整や毛細血管係蹄（capillary-loop）の消失がみられる。
- ※³ ステロイド治療開始後も、IgGの高値が続く。

SAVIの治療

治療	<p>抗JAK1/JAK2阻害剤（Baricitinib）は、細胞内でSTAT-1のリン酸化を抑制し、IFN誘導関連遺伝子（IFN-stimulated genes: ISGs）の転写を低下させる。現時点で、SAVIに対する治療法は確立されていないが、抗JAK阻害剤によって、発熱発作の軽減、皮膚所見の著明な改善、間質性肺疾患の疾患活動性の低下が報告されている。</p> <p>抗TNF製剤、抗IL-1製剤、抗IL-6製剤、抗CD20抗体、抗BLyS（可溶性Bリンパ球刺激因子）抗体などの治療効果は低い。また、副腎皮質ステロイド、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、メトトレキサート、シクロスポリン、ヒドロキシクロロキン、免疫グロブリン、アスピリンなどにより、皮膚症状の部分的な改善が得られることもあるが、肺疾患に対する治療効果は低い。</p>
留意事項	未承認、適応外薬を含む。治療にあたっては、専門家への相談を考慮。

＜疾患のご紹介＞SLC29A3 異常症

患者数

2017年までにH症候群としては全世界で約100人程度の報告があり、アラブ系の家系での報告が多い。本邦では2011年に第1例が報告され、少なくとも男女1名ずつ報告がある。

概要

SLC29A3 異常症は、*SLC29A3* 遺伝子の変異によって発症する自己炎症性疾患である。*SLC29A3* 遺伝子は human equilibrative nucleoside transporter 3 (hENT3) をコードし、細胞内のヌクレオチド合成、ATP 産生などに関与し、細胞内小器官のエンドソーム/リソソームやミトコンドリアに多く分布している。2008年に初めて *SLC29A3* 遺伝子変異が、頭文字がHで始まる色素過剰症(Hyperpigmentation)、多毛症(Hypertrichosis)、肝脾腫(Hepatosplenomegaly)、心奇形(Heart anomalies)、難聴(Hearing loss)、性腺機能低下症(Hypogonadism)、低身長(low Height)、高血糖(Hyperglycemia)といった症状を呈するH症候群の原因であることが報告された。その後、自己炎症症状を有し、H症候群と共通の皮膚症状を呈した小児で *SLC29A3* 遺伝子変異が同定され、この遺伝子変異も自己炎症性疾患の原因となることが明らかになった。

原因の解明

SLC29A3 遺伝子がコードする hENT3 は、ヌクレオシドトランスポーターで、その機能はヌクレオシドなどの細胞膜輸送を担い細胞内でのヌクレオチド合成や ATP 産生などに関わっている。ミトコンドリアは hENT3 が多く分布しており、その異常でヌクレオチド生合成や ATP 産生などが正常に機能できず、ミトコンドリア病に類似した症状を呈するのではないかと推測される。また hENT3 が多く発現する組織球やマクロファージは内因性にヌクレオチドを生合成できず、外からのヌクレオチドを取り込む必要がある。そのため hENT3 の異常により組織球やマクロファージでの異常が生じることが考えられるが、自己炎症性疾患を引き起こすメカニズムは不明である。

主な症状

H 症候群でみられる色素沈着、多毛、肝脾腫、難聴、性腺機能低下、心奇形、低身長、屈指症や同じ遺伝子のバリエーションによって生じるとされる Faisalabad histiocytosis (FHC) や pigmented hypertrichosis with insulin dependent diabetes (PHID) でみられるリンパ節腫脹などの症状に加えて、自己炎症症状を伴う報告例では、炎症から発熱、下痢、心膜炎、関節炎などの症状がみられ、ESR, CRP, SAA などの急性炎症マーカーが持続する。自己炎症性疾患としてはじめて報告された *SLC29A3* 異常症の乳児例は 7-10

日間の周期的な発熱があり、有熱期に腹痛、下痢を伴い、心外膜に液体の貯留を認めた。しかし大部分は他の自己炎症性疾患と異なり発熱を認めない。

主な治療法

まだ確立されていない。症例報告から副腎皮質ステロイドや非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAID）にて症状が軽快している。ステロイドは減量に伴って多くは再燃する。抗 TNF 製剤、抗 IL-1 製剤は無効であるが、抗 IL-6 製剤で発熱や皮膚症状が軽減した症例が散見される。

担当

重村倫成、井澤和司

＜診療フローチャート＞SLC29A3異常症

概要・特徴：ヌクレオチドトランスポーターであるhuman equilibrative nucleoside transporter 3 (hENT3)をコードする*SLC29A3*遺伝子はH症候群の責任遺伝子として報告され、SLC29A3異常症では両アレルに疾患関連変異をする。2019年の時点で22の変異が発見されている。H症候群は色素過剰症 (Hyperpigmentation), 多毛症 (Hypertrichosis), 肝脾腫 (Hepatosplenomegaly), 心奇形 (Heart anomalies), 難聴 (Hearing loss), 性腺機能低下症 (Hypogonadism), 低身長 (low Height)の頭文字をとって命名された。臨床的特徴で最も多いのは皮下結節と多毛を伴う皮膚の色素沈着（ほとんどは下肢）であり、次いで手指やつま先の拘縮、感音性難聴が見られる。H症状以外にも、外反母趾、上強膜炎、眼球突出、顔面の毛細血管拡張などがみられる。一部の症例で炎症が持続し発熱、下痢、心膜炎などの自己炎症性疾患の病態を呈する。皮膚病理組織中には多くの組織球が認められ、組織球はhENT3を多く発現することから、組織球での機能障害が推察される。*SLC29A3*遺伝子の変異は他の組織球症であるpigmented hypertrichosis with insulin-dependent diabetes mellitus (PHID)、Faisalabad histiocytosis (FHC)、Rosai-Dorfman disease (RDD) やsinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (SHML)などの原因であり、これらは同一のスペクトラムの疾患であると考えられている。

SLC29A3異常症の診断フローチャート

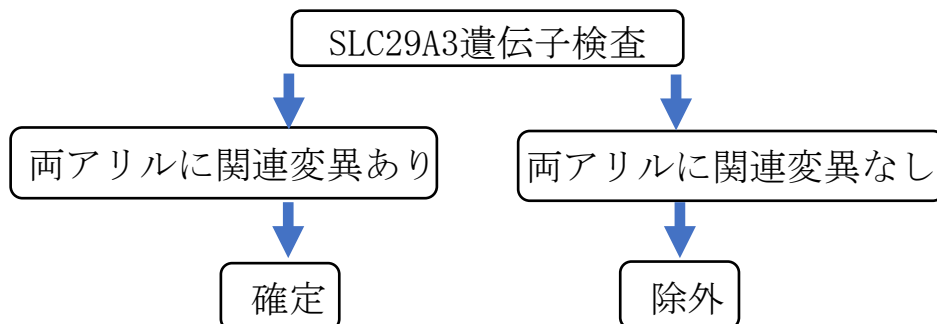
- ・ ESR, CRP, SAAなどの炎症が持続する
- ・ 発熱、下痢、心膜炎などを繰り返し繰り返す

下記に示す臨床的特徴を有する症例ではSLC29A3異常症を疑う

(また熱と無関係に関節炎を伴う症例も報告されており、皮膚症状や内分泌疾患などの多彩な症状を呈する関節炎症例でも鑑別を要する)

	H症候群	PHID	FHD	SHML
鼻腔への浸潤	—	—	+	+
色素過剰症	+	+	—	—
多毛	+	+	—	—
感音性難聴	+	—	+	+
肝腫大	+	+	—	+
低身長	+	+	+	+
性腺機能低下	+	—	+	—
女性化乳房	+	—	—	—
思春期早遅発	—	+	—	—
膵外分泌機能不全	—	+	—	—
インスリン依存型糖尿:	—	+	—	—
ブドウ膜炎	+	—	+	+
外反母趾	+	—	—	—
手指の拘縮	+	—	+	—
趾の拘縮	+	—	+	—
足首の拘縮	—	—	+	—
骨髄線維症	+	—	—	+
リンパ節腫脹	—	+	+	+
心奇形	+	—	—	—

PLoS One. 2012;7(1):e29708から引用、一部改変



※同一の*SLC29A3*遺伝子変異でも多彩な症状を呈する疾患であり、特にH症候群、PHID、FHC、SHMLなどの異なる症候群の表現型をとり得ることが報告されている。家族内でも臨床症状は多彩である。

参考所見

皮膚病理組織的特徴

- ・真皮から皮下組織までの広範な線維化
- ・著明な単核球浸潤
 - 主に単球由来細胞 (CD68⁺組織球、CD34⁺FXIIIa⁺樹状細胞)
 - ポリクローナルな形質細胞
 - 血管周囲のリンパ球

(Am J Dermatopathol. 2010;32(2):118-28)

SLC29A3異常症の治療

消炎鎮痛剤 (NSAID)

発作頻度の減少に有効

免疫抑制剤 (メソトレキセート、アザチオプリン)

無効

副腎皮質ステロイド剤

炎症や皮膚症状などに対して有効な症例もある

減量によって再燃

生物学的製剤

抗IL-1製剤、抗TNF製剤

無効

抗IL-6受容体抗体 (トシリズマブ) 有効例の報告

治療はまだ確立されていない。既報告では 消炎鎮痛剤 (NSAID) が発作頻度の減少に有効であった。メソトレキセート、アザチオプリン、コルヒチンなどの治療が行われるが、効果はあまりないとされる。副腎皮質ステロイド剤は炎症や皮膚症状などに対して有効な症例もあるが、その多くは減量によって再燃を認める。抗IL-1製剤や抗TNF製剤に対する生物学的製剤は無効とされるが、抗IL-6受容体抗体であるトシリズマブの有効例が報告されている。

<疾患のご紹介> COPA 症候群

患者数

世界で約 30 症例の報告がある。本邦でも数名の患者が確認されている。

概要

COPA 症候群は、COPA 遺伝子のヘテロ接合性変異により発症する常染色体優性遺伝形式の自己炎症性疾患である。進行性の間質性肺炎・肺ヘモジデロシス、関節炎、ならびに糸球体腎炎を呈し、種々の自己抗体が陽性となる。

原因の解明

COPA 蛋白は細胞質内においてゴルジ体から小胞体への物質輸送に関わる COP I の 7 つの構成分子の一つである。COPA 症候群がはじめて報告された 2015 年当初は、小胞体ストレス、オートファジーの異常などが病態の中心と考えられた。2017 年、COPA 症候群患者の末梢血の発現解析において I 型インターフェロン応答遺伝子 (ISG) の発現上昇を認めることが報告され、現在では I 型インターフェロン (IFN) が病態の中心であると考えられている。浸透率は 7 割程度である。病態の詳細は依然として未解明である。

主な症状

5 歳未満の発症が多い。進行性の間質性肺炎・肺ヘモジデロシスを認める。症状としては咳嗽、呼吸困難、血痰などを認める。

また、関節炎や腎炎を合併する症例もあり、関節痛・関節腫脹、血尿・浮腫などを認めることがある。

検査においては下記の特徴を認める。

- ・ CRP などの炎症マーカーの軽度上昇
- ・ 抗核抗体、ANCA、リウマチ因子、抗 CCP 抗体陽性
- ・ 呼吸機能検査：拘束性換気障害、閉塞性換気障害、混合性換気障害
- ・ 画像検査 胸部 CT において肺出血、スリガラス様陰性、嚢胞
- ・ 肺生検において濾胞性細気管支炎、肺出血などを認める。
- ・ COPA 遺伝子にヘテロ接合性に疾患関連変異を認める。
- ・ これまでに報告のある疾患関連変異は以下の 5 つである。

p. Lys230Asn, p. Arg233His, p. Trp240Arg, p. Glu241Lys, p. Asp243Gly

鑑別疾患

- ・特発性間質性肺炎
- ・肺ヘモジデローシス
- ・若年性特発性関節炎
- ・腎炎

主な合併症

間質性肺炎、肺ヘモジデローシスの進行による呼吸不全

主な治療法

副腎皮質ステロイド、ミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリン、リツキシマブ、JAK 阻害薬などが使用されている。肺移植の報告もある。

		合計 32 人
5 歳未満発症		66%
性別	女性	63%
	男性	38%
初発症状	多呼吸・咳嗽・血痰	63%
	関節痛	34%
関節炎		88%
肺出血・間質性肺炎		97%
自己抗体	抗核抗体	66%
	ANCA	58%
	リウマチ因子	55%
	抗 CCP 抗体	80%

Krutzke S, Eur J Rheumatol 2019 より引用改変

担当：井澤和司、河合利尚

<診療フローチャート>COPA症候群

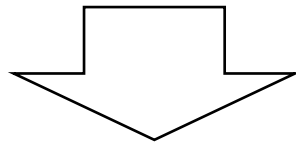
概要・特徴： COPA症候群は、COPA遺伝子のヘテロ接合性変異により発症する常染色体優性遺伝形式の遺伝性免疫疾患である。進行性の間質性肺炎・肺ヘモジデロシス、関節炎、ならびに腎炎を呈し、種々の自己抗体が陽性となる。

COPAの診断フローチャート

小児期から間質性肺炎・肺へモジデローシスを認める患者。特に関節痛・関節炎や腎炎を合併する患者、あるいは家族に同様の疾患を認める患者。

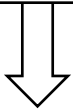
参考検査所見

- 炎症反応の軽度上昇
- 抗核抗体、ANCA、リウマチ因子、抗CCP抗体陽性
- I型インターフェロン応答遺伝子の発現上昇



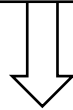
COPA遺伝子解析

疾患関連変異あり



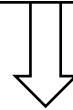
確定診断

疾患関連性が
不明な変異あり



専門家に相談
(JSIAD)

変異なし
疾患関連性のない変異



COPA症候群は
否定的

疾患関連変異とは疾患関連性が確定された変異をさす。これまで報告のある疾患関連範囲は、p.Lys230Asn, p.Arg233His, p.Trp240Arg, p.Glu241Lys, p.Asp243Glyの5つである。

その他の変異の疾患関連性については専門家 (JSIAD) に相談する。

COPA症候群の治療

治療	<p>現時点で確立された治療法はない。</p> <p>副腎皮質ステロイド ミコフェノール酸モフェチル アザチオプリン リツキシマブ JAK阻害薬 肺移植</p>
留意事項	<p>未承認、適応外薬を含む。治療にあたっては、専門家への相談を考慮。</p>

<疾患のご紹介>インターロイキン1受容体拮抗分子欠損症 Deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist (DIRA)

患者数

非常に稀な疾患であり、現時点では本邦での報告はまだない。全世界でもこれまでに20例程度の報告しかない。

概要

本疾患は、炎症性サイトカインであるインターロイキン1 (IL-1) とその受容体の結合を競合的に阻害する IL-1 受容体拮抗分子 (IL-1Ra) の欠損により起こる、常染色体劣性遺伝性の自己炎症性疾患である。膿疱症・骨髄炎・骨膜炎が主症状となる。

原因の解明

2009年に、IL-1Raをコードする *IL1RN* 遺伝子の機能喪失型ホモ変異が原因である疾患として、初めて報告された。この遺伝子を含む大きな領域の染色体欠失による発症も確認されている。IL-1RaによるIL-1 (IL-1 α とIL-1 β の両方) シグナルの抑制機構が障害されるため、IL-1のシグナル伝達が過剰となって激しい炎症が生じると考えられる。

主な症状

生下時もしくは生後3週間以内に、膿疱疹様発疹、関節腫脹、口腔粘膜病変などの症状で発症する。他の炎症性疾患と異なり、発熱を認めない症例が大部分である。

皮膚症状は特徴的であるが、局部に膿疱が散在する程度から、全身に重度の膿疱症あるいは魚鱗癬様皮疹が広がる症例まで存在する。組織学的には表皮・真皮の著明な好中球浸潤、毛嚢に沿う膿瘍形成、表皮肥厚や過角化を認める。

骨・関節病変としては、骨痛・同部位の腫脹発赤や関節の腫脹を認め、X線検査で長管骨骨幹端部や肋骨前面先端部の肥大、骨膜増生、骨融解像、異所性骨化を認める。骨生検では化膿性骨髄炎、線維化、骨硬化を認めるが、無菌性である。

またその他の症状として、血管炎、呼吸障害、間質性肺炎、結膜炎、成長障害などを認める症例の報告がある。

血液検査所見では、白血球増多、血沈亢進、CRP高値などの炎症所見を認める。

最近、1歳以降に発症する症例や、難治性爪乾癬を伴う症例も報告されている。

主な合併症

アナキンラによる治療がなされなかった例では、小児期早期の死亡例も存在し、適切な治療なしでは予後不良と考えられる。死亡例のうち1例は胎生27週に胎内で死亡、3例は生後2ヶ月・4ヶ月・21ヶ月時に炎症に伴う多臓器不全で死亡、1例は9歳時に間質性肺線維症を伴う肺ヘモジデローシスにより死亡した。アナキンラ投与症例では多くで炎症所見の消失・症状の改善が維持されているが、症例が少なく、長期予後は不明である。

主な治療法

本邦では未承認であるが、本疾患で欠損するIL-1Raのリコンビナント製剤であるアナキンラがほとんどの症例で有効である。ただし、完全欠損症例ではアナキンラに対するアレルギー反応が出現することがあり、その場合は脱感作や他の抗IL-1製剤の投与を考慮する。抗IL-1 β 抗体製剤であるカナキヌマブの有効例も無効例も報告されている。副腎皮質ステロイド大量療法は部分的に有効だが、各種抗リウマチ薬 (メソトレキサート・シクロスポリン・アザチオプリン・エタネルセプト・サリ

ドマイド・IFN γ ・免疫グロブリン大量静注)は無効である。爪乾癬を伴う症例では、カナキヌマブは無効でアダリムマブが著効したと報告されている。

担当：金澤・西小森

文献

- 1) Aksentijevich, I. et al.: An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. N Engl J Med 360: 2426-2437, 2009
- 2) Reddy, S. et al.: An autoinflammatory disease due to homozygous deletion of the IL1RN locus. N Engl J Med 360: 2438-2444, 2009
- 3) 高田英俊：PAPA syndrome・DIRA・他の自己炎症性疾患．医学のあゆみ 235: 1185-1190, 2010
- 4) 金澤伸雄：IL-1 受容体アンタゴニスト欠損症．炎症と免疫 19: 43-48, 2011
- 5) 柴田洋史、井澤和司、西小森隆太：インターロイキン1 受容体拮抗分子欠損症、NLRP12 関連周期熱症候群、H 症候群．日本臨床 76: 1785-1790, 2018
- 6) Kutukculer, N. et al.: Deficiency of interleukin-1 receptor antagonist: a case with late onset severe inflammatory arthritis, nail psoriasis with onychomycosis and well responsive to adalimumab therapy. Case Reports Immunol 2019: 1902817, 2019

<診療フローチャート>インターロイキン1受容体拮抗分子欠損症 Deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist (DIRA)

<p>インターロイキン1受容体拮抗分子欠損症 インターロイキン1受容体拮抗分子の欠損により発症する。 膿疱症・骨髄炎・骨膜炎が主症状となる。生下時もしくは生後早期に発症し、適切な治療なしでは予後不良である。 発熱を認めない症例が大部分である。</p>	
軽症	皮疹、骨・関節症状とも軽度で、内臓病変や成長障害を伴わない。
中等症	血管炎や呼吸障害・間質性肺炎などの合併症を伴い、低身長などの成長障害を認める。
重症	早期より多臓器不全が進行する。適切な治療をしないと死亡するリスクが高い。

DIRAの診断フローチャート

臨床所見

生下時もしくは生後3週間以内に、膿疱疹様発疹、関節腫脹、口腔粘膜病変などの症状で発症する。他の炎症性疾患と異なり、発熱を認めない症例が大部分である。

皮膚症状は特徴的であるが、局部に膿疱が散在する程度から、全身に重度の膿疱症あるいは魚鱗癬様皮疹が広がる症例まで存在する。

骨・関節病変としては、骨痛・同部位の腫脹発赤や関節の腫脹を認め、X線検査で長管骨骨幹端部や肋骨前面先端部の肥大、骨膜増生、骨融解像、異所性骨化を認める。

またその他の症状として、血管炎、呼吸障害、間質性肺炎、結膜炎、成長障害などを認める症例の報告がある。

血液検査所見では、白血球増多、血沈亢進、CRP高値などの炎症所見を認める。

臨床所見よりDIRAを疑う

YES

IL1RN遺伝子解析

両アレルに
疾患関連変異あり

一アレルのみ
疾患関連変異あり

疾患関連
変異なし

IL-1Ra発現機能解析

低下

正常

診断確定

除外

DIRAの治療フローチャート

基本治療	アナキンラ投与が補充療法であるが、本邦では未承認である。 カナキヌマブ投与も有効とされるが、保険適応はない。
追加治療	副腎皮質ステロイド大量療法は部分的に有効である。
留意事項	アナキンラ投与症例では多くで炎症所見の消失・症状の改善が維持されているが、長期的な予後は不明である。

<疾患のご紹介>WDR1 異常症

患者数

常染色体劣性疾患であり、極めて稀である。

世界で7家系13人3報の報告がある。

Pfajfer L, et al. J Allergy Clin Immunol. 2018;142(5):1589-1604. e11.

Kuhns DB, et al Blood 2016;128(17):2135-2143

Standing AS, et al. J Exp Med. 2017;214(1):59-71.

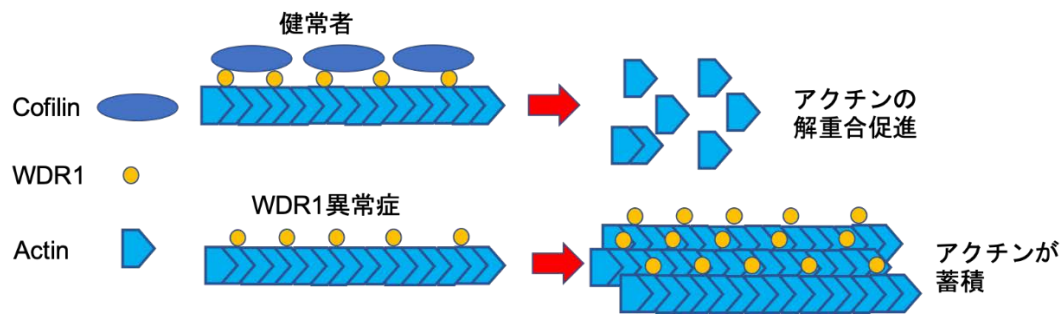
概要

- ✓ WDR1 異常症は、アクチンの解重合に関わる *WDR1 (WD repeat-containing protein 1) / AIP1 (actin interacting protein 1)* 遺伝子の両アリル疾患関連変異による常染色体劣性遺伝性疾患である。現在までに7家系13人の報告があるのみで、国内未報告である。
- ✓ 乳児期から発症する周期性発熱、難治性口内炎、陰部潰瘍、腹部症状、などベーチェット病を思わせる症状と、気道感染症、皮膚膿瘍、日和見感染症などの易感染性を示し、軽度発達遅滞、学習障害を合併しうる疾患である。好中球の核脱出、B細胞減少、低 γ グロブリン血症、血小板減少、を伴うとの報告もあるが、少数例のため全貌は明らかではない。
- ✓ 自己炎症症状からは、A20 ハプロ不全症、PAPA 症候群、NF κ B 関連分子異常などが鑑別にあげられるが、アクチン関連タンパクであるため、LAD、Rac2 異常症、Wiskott-Aldrich 症候群、ARP2/3 異常症なども鑑別疾患となる。

原因の解明

WDR1/Aip1 は、cofilin と WDR1/cofilin complex を形成し、アクチンの解重合(分解)に関与している分子である。患者では、アクチンの分解が低下しており、アクチン重合体が細胞内で増加していることが確認されている。好中球のアクチン解重合で主要な役割を果たしており、患者では好中球の運動性が低下していることが報告されている。また、B細胞、T細胞の免疫シナプス形成にも関与していると考えられ、活性化や抗原提示などに影響があると推察される。

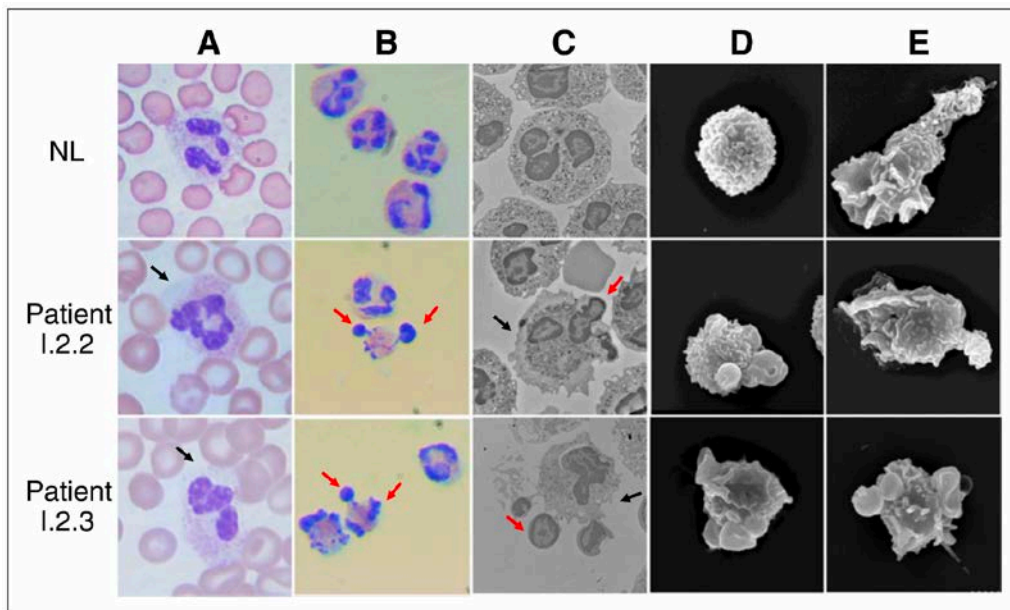
しかしながら、自己炎症を引き起こす機序については明らかにされていない。



Pfajfer L, et al. J Allergy Clin Immunol. 2018;142(5):1589-1604. e11. から改変

主な症状/合併症

幼少期から気道感染、皮膚潰瘍、口内炎、口角炎を繰り返す。一部では、軽度の学習障害を認める。検査所見としては、血中ガンマグロブリン低値、B細胞数減少、B細胞の clonality の低下をみとめ、好中球の遊走能は低下する。末梢血好中球のギムザ染色(サイトスピン等で処置後)で核の herniation が確認されるのが特徴的な所見である。



Kuhns DB, Fink DL, Choi U, et al Blood 2016;128(17):2135-2143 より引用

主な治療法

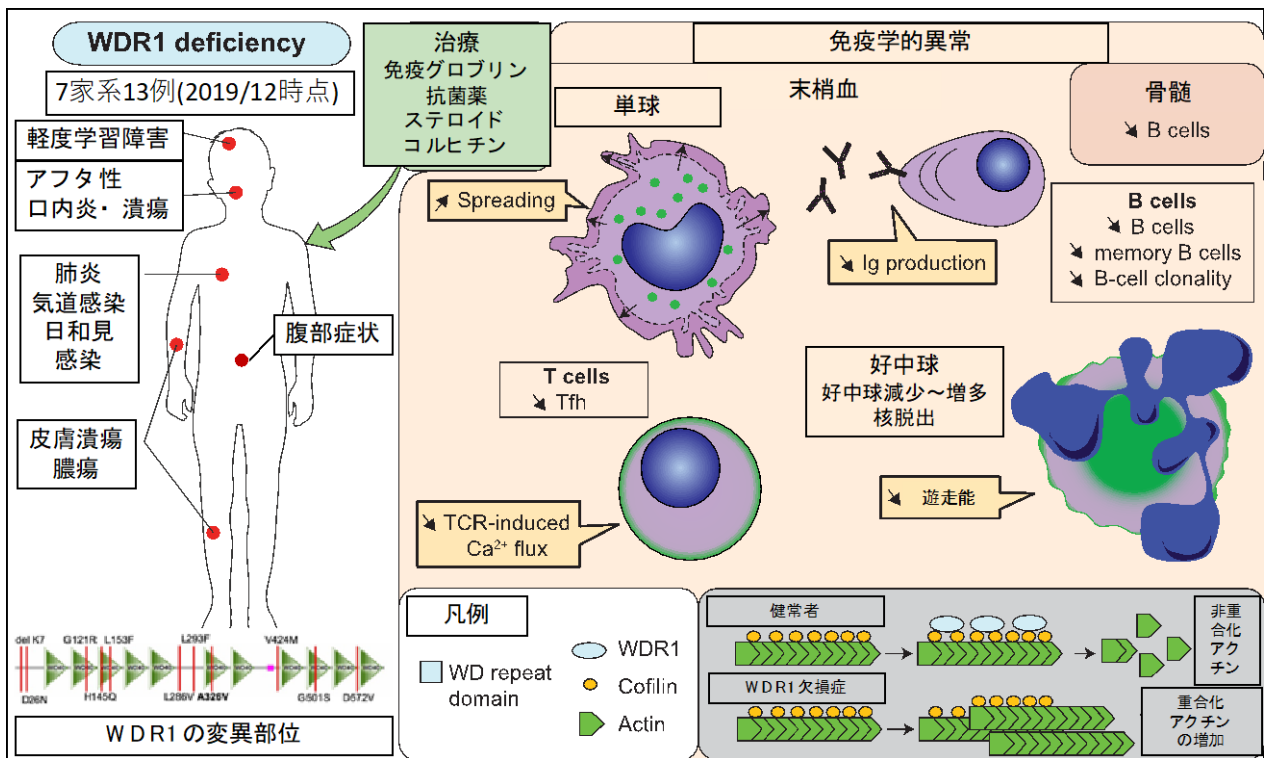
感染症に対しては、免疫グロブリン補充療法、抗菌薬・抗真菌薬の予防内服、自己炎症性症状に対しては、副腎皮質ステロイド投与、コルヒチン投与などの治療報告がある。14例中、3例が死亡、2例が造血幹細胞移植を受けている。報告症例が少ないこともあり、今後の検討課題である。

担当：小野真太郎、今井耕輔、金兼弘和

<診療フローチャート>WDR1異常症

概要・特徴：

- ・WDR1欠損症は、アクチンの解重合に関わる *WDR1/AIP1* (actin interacting protein 1) 遺伝子の両アレル疾患関連変異による常染色体劣性遺伝性疾患である。現在までに7家系14人の報告があるのみで、国内未報告である。
- ・乳児期から発症する周期性発熱、難治性口内炎、陰部潰瘍、腹部症状、などベーチェット病を思わせる症状と、気道感染症、皮膚膿瘍、日和見感染症などの易感染性を示し、軽度発達遅滞、学習障害を合併しうる疾患である。好中球の核脱出、B細胞減少、低 γ グロブリン血症、血小板減少、を伴うとの報告もあるが、少数例のため全貌は明らかではない。
- ・自己炎症症状からは、A20ハプロ不全症、PAPA症候群、NF κ B関連分子異常などが鑑別にあげられるが、アクチン関連タンパクであるため、LAD、Rac2異常症、Wiskott-Aldrich症候群、ARP2/3異常症なども鑑別疾患となる。



Pfajfer L, et al. J Allergy Clin Immunol. 2018;142(5):1589-1604. e11.
 Kuhns DB, et al Blood 2016;128(17):2135-2143
 Standing AS, et al. J Exp Med. 2017;214(1):59-71.
 をもとに作成

WDR1欠損症の診断フローチャート

生後早期からの以下の症状を示す患者

自己炎症性症状

- ・反復性発熱（炎症反応：CRP、SAAなど、上昇を伴う）
- ・粘膜（口内炎、陰部）・皮膚潰瘍
- ・消化器症状（嘔吐、下痢、血便、腹痛、腸閉塞、痔瘻）
- ・無菌性皮膚膿瘍・壊疽性膿皮症
- ・リンパ節腫脹、脾腫

感染性症状

- ・気道感染症（副鼻腔炎、中耳炎、気管支炎、肺炎）
- ・化膿性皮膚膿瘍（時に重症化）
- ・日和見感染症（ニューモシスチス、カンジダ、水痘、ヘルペスなど）

合併症

- ・軽度精神発達遅延、学習障害

検査所見

- ・好中球数：減少～正常～増多、核脱出、殺菌能正常、遊走能低下
- ・血小板数：減少～正常
- ・IgG：減少～正常、IgA：正常、IgM：正常、IgE：正常
- ・濾胞性T細胞、B細胞、メモリーB細胞減少

WDR1遺伝子解析（原発性免疫不全症・食細胞異常症パネル）

疾患関連変異あり
（両アレル）

確定診断

疾患関連が不明な
変異あり
（両アレル）

他疾患を除外
アクチンの集積
核脱出等を確認

変異なし、または疾患
関連性のない変異

WDR1異常症とは
診断できない

疾患関連変異とは疾患関連性が確定された変異をさす。
遺伝子変異の疾患関連性に関しては専門家に相談する。

WDR1欠損症の治療

症状が多彩であり、症状に応じて治療法を選択する

- 自己炎症性症状
副腎皮質ステロイド、コルヒチンなど
- 感染性症状
抗菌薬・抗真菌薬（バクタ、イトリゾール）内服
免疫グロブリン補充療法
- 根治療法：造血幹細胞移植（2例施行、2例成功）

<疾患のご紹介>TRNT1 欠損症

tRNA nucleotidyl transferase, CCA-adding 1 deficiency/ Sideroblastic anemia with immunodeficiency, fevers, and developmental delay (SIFD) syndrome

患者数

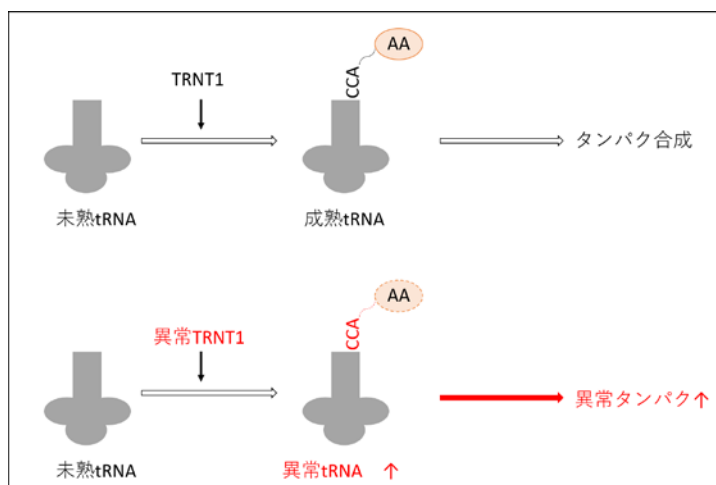
本邦では数名の患者が報告されているが、潜在患者がいると推定される。

概要

TRNT1 欠損症は鉄芽球性貧血(sideroblastic anemia)、B細胞欠損(B-cell deficiency)、周期性発熱(periodic fever)、発達遅延(developmental delay)を4主徴とすることから頭文字をとってSIFD症候群と病名がつけられることもあるが、必ずしも4徴すべてがみられるとは限らず、貧血も鉄芽球性貧血でないこともある。乳児期に発症する。TRNT1遺伝子変異が原因であり、詳細な分子病態の解明は今後の課題である。

原因の解明

2014年にTRNT1が疾患責任遺伝子として同定された。TRNT1はtRNAの3'末端にCCAを結合させる酵素であり、TRNT1によるtRNAの修飾は細胞質tRNAとミトコンドリア内のtRNAの両方で働いている。tRNAにCCA配列が結合することでtRNAはアミノ酸と結合することができ、リボソームに移動したたんぱく合成が可能となることからTRNT1はtRNAの成熟と品質管理に関係しているとされる。病態への詳細な分子機構に関しては解明されていないが、tRNAの成熟異常とそれに伴う異常たんぱくが細胞内に蓄積することで炎症が惹起されるのではないかと考えられている。



主な症状

症状は多彩であるが、典型的にはB細胞欠損、(鉄芽球性)貧血、発熱が乳児期からみられる。

血液学的所見：B細胞欠損による低ガンマグロブリン血症が特徴的である。

発熱：2-4週間の周期性発熱発作が認められることも多く、発作の持続時間は3-7日前後が多い。発熱発作時には食欲不振・下痢・嘔吐を伴うことが多い。年齢が上がるに伴って発熱発作頻度は減少する。

眼症状：網膜色素変性症は成人期に発症することが多いが、幼少期発症の報告も数例ある。

神経症状：精神・神経発達遅延が認められることがある。

鑑別すべき疾患として、Pearson症候群、MLASA (myopathy, lactic acidosis and sideroblastic anemia)がある。前者は鉄芽球性貧血、外分泌性膵臓不全、汎血球減少をきたし、ミトコンドリアDNAの欠失により発症する。後者はミオパチー、乳酸アシドーシス、鉄芽球性貧血をきたし、*YARS2*または*PUS1*変異により発症する。

主な合併症

反復性痙攣、白内障、心筋症、痙攣、感音性難聴、腎不全、代謝異常、脾腫、肝腫大などの合併が報告されている。

主な治療法

症状は多彩であり、症状に応じて治療法を決定する。

対症療法として(鉄芽球性)貧血に対する輸血、B細胞欠損に対する免疫グロブリン補充療法などが行われる。

重症例では根治療法として造血細胞移植が行われる。

担当

金兼弘和・今井耕輔

<診療フローチャート>

tRNA nucleotidyl transferase, CCA-adding 1 (TRNT1)欠損症

概要・特徴：

TRNT1欠損症は *TRNT1* 遺伝子を疾患原因遺伝子とする疾患である。

典型的には乳児期に発症する周期性発熱、B細胞欠損、鉄芽球性貧血、発達遅延などを特徴とするが、症状は多彩であり、網膜色素変性症患者の一部でも *TRNT1* 変異を認めることがある。

貧血は必ずしも鉄芽球性貧血とは限らない。主な合併症として白内障、心筋症、痙攣、感音性難聴、腎不全、代謝異常などの報告がされている。

TRNT1欠損症の診断フローチャート

必須項目：

1. 周期性発熱
2. (鉄芽球性) 貧血
3. B細胞欠損・低ガンマグロブリン血症

参考所見：

1. 網膜色素変性症
2. 精神・神経発達遅延
3. 難聴
4. 反復性痙攣
5. 心・腎機能異常

必須項目のうち2つ以上を認め、他疾患が除外される

TRNT1遺伝子解析

疾患関連変異あり

確定診断

疾患関連が不明な
変異あり

他疾患を十分に
除外したうえで
TRNT1欠損症と診断

変異なし、または
疾患関連性のない
変異

TRNT1異常症と
は
診断できない

疾患関連変異とは疾患関連性が確定された変異をさす。
遺伝子変異の疾患関連性に関しては専門家に相談する。

TRNT1欠損症の治療

症状が多彩であり、症状に応じて治療法を選択する

根治療法：造血細胞移植

対症療法：（鉄芽球性）貧血に対する輸血
低ガンマグロブリン血症に対する免疫グロブリン補充療法 など
TNF阻害薬が有効との報告もある。

<疾患のご紹介>Majeed 症候群

患者数

中東(トルコ、ヨルダン・ハシミテ王国)で、数家系のみが報告されている極めて稀少な疾患であり、本邦からの報告はない。頻度は100万分の1以下と推定される。

概要

Majeed 症候群は、乳幼児期、多くは2歳以前に発症する、慢性再発性多発性骨髄炎(chronic recurrent multifocal osteomyelitis; CRM0)と先天性赤血球生成不全性貧血(congenital dyserythropoietic anemia; CDA)を特徴とし、時に炎症性皮膚疾患(Sweet 病)を合併する自己炎症性疾患である。

原因の解明

Majeed 症候群は、18番目染色体上のLipin2をコードするLPIN2遺伝子の変異による、常染色体劣性遺伝形式の疾患である。近年、本症の病態の一部が解明され始めた。Lipin2はホスファチジン酸の脱リン酸化酵素であり、ホスファチジン酸をジアシルグリセロールに分解する作用を有する。Lipin2の機能喪失により、脂肪酸が蓄積した貪食細胞は、TLR2やTLR4やインフラマゾームを介し炎症を惹起する。すなわち、Lipin2は脂肪代謝における炎症の抑制性制御因子の働きを有する。さらにLipin2は転写制御因子の機能も有し、酸化ストレスの処理、細胞の分化・増殖などへの関与も示唆されている。変異の保因者である患児の親は、稀に乾癬を合併する。

主な症状

2歳前の乳幼児期に発症する慢性多発性骨髄炎と特徴とする。骨髄炎は長管骨骨幹端の大関節周囲に好発し(但、小関節でも生じうる)、疼痛、腫脹、数日間の発熱を伴う。2-4週ごとに再発し成人期に至るため、骨変形、関節拘縮を来す。先天性赤血球生成不全性貧血は末梢血と骨髄に小赤血球症を認めることが特徴である。貧血の殆どは乳児期に発症するが、稀に軽度で乳児期以降に発見される場合もある。症状も輸血依存性の場合から無治療なものまで症状にも幅がある。一部の患者においては、一過性の好中球性皮膚症(Neutrophilic dermatosis)を合併しSweet病に似類する。皮疹は境界明瞭で、周囲より隆起した多発性の浮腫性紅斑であり、圧痛を伴い膿疱や水疱形成を認めることがある。また、皮膚膿疱症の合併の報告もある。その他の症状として、肝脾腫、成長障害、思春期遅延などが知られている。

主な合併症

関節拘縮や廃用性筋萎縮が問題になる。また、長期治療におけるステロイド薬を含む治療に伴う副作用も問題となる。

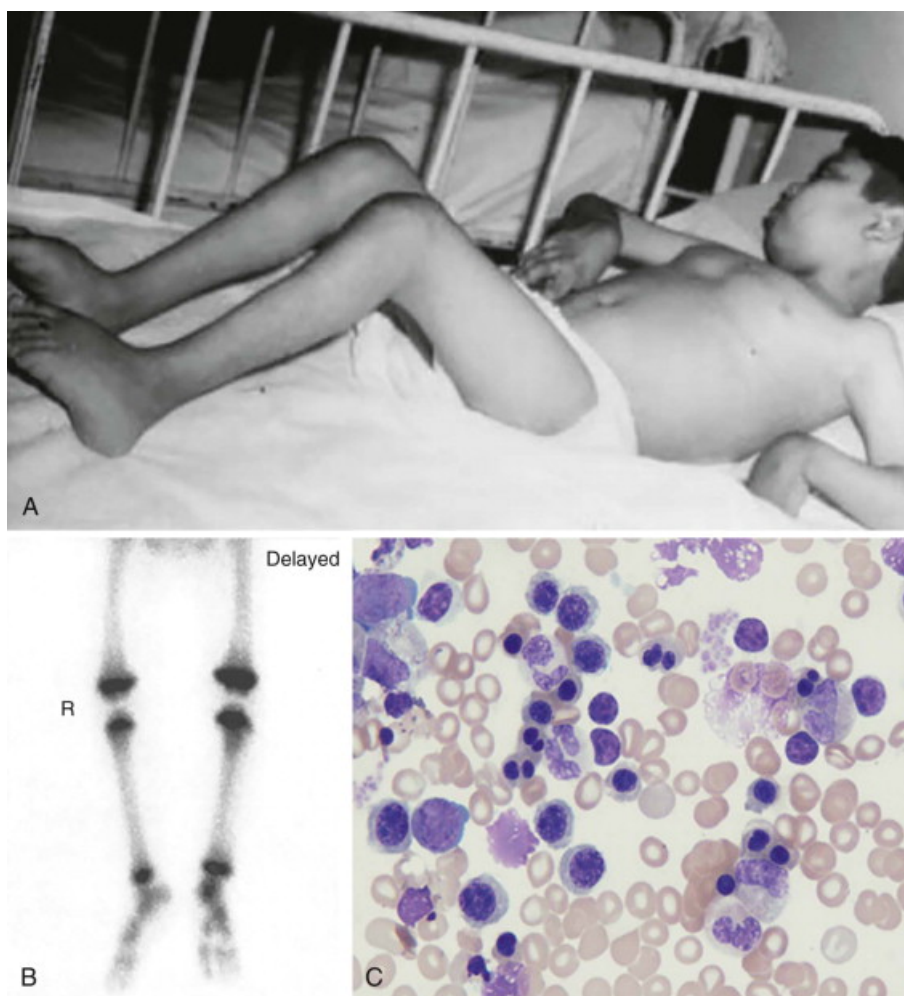
主な治療法

近年、抗 IL-1 製剤であるカナキマブとアナキンラの有効性が報告された。現時点では、抗 IL-1 製剤が最も有効性の高い唯一の治療と考えられている。一方、NSAIDs(ナプロキセンなど)、副腎皮質ステロイドは、効果はあるものの限定的である。ビスホスホネート、抗 TNF 製剤、コルヒチンは無効との報告がある。関節拘縮や筋力低下の防止に、理学療法も必要に応じ導入する。

貧血の治療は輸血以外に、脾摘により輸血間隔が改善した報告がある。

担当

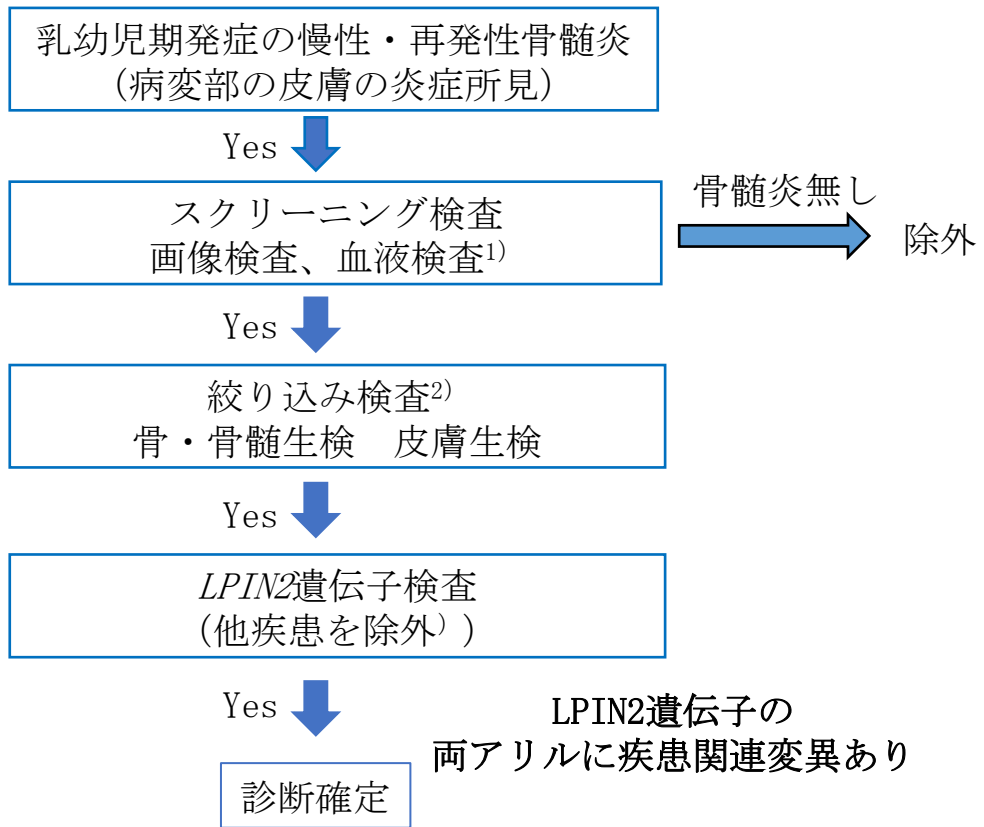
伊藤秀一、八角 高裕



<診療フローチャート>Majeed症候群

概要・特徴： Majeed症候群は、乳幼児期、多くは2歳以前に発症する、慢性再発性多発性骨髓炎（chronic recurrent multifocal osteomyelitis；CRMO）と先天性赤血球生成不全性貧血（congenital dyserythropoietic anemia；CDA）を特徴とし、時に炎症性皮膚疾患（Sweet病）を合併する自己炎症性疾患である。

Majeed症候群の診断フローチャート



※鑑別疾患

- ① 感染症
- ② 悪性疾患
(白血病・骨腫瘍・Langerhans細胞組織球症・神経芽細胞腫など)
- ③ 代謝性疾患 (Hypophosphatasiaなど)
- ④ 原発性骨疾患 (Fibrodysplasia, Paget 's disease など)
- ⑤ CINCA/NOMID (*NLRP3*), DIRA (*IL-1RN*), CRMO (*FBLIM1*), PAPA (*PSTPIP1*) など

※その他注意事項

- 1) 貧血は軽度の事もある。CPR/ESRの上昇は非特異的であるが、未治療例では全例に認める
- 2) 感染症の否定のために、抗酸菌を含む培養検査を実施。

Majeed症候群の治療

治療	<p>現時点で確立された治療法はない。</p> <p>抗IL-1製剤であるカナキヌマブとアナキンラの有効性が報告された。現時点では、抗IL-1製剤が最も有効性の高い唯一の治療と考えられている。</p> <p>NSAIDs(ナプロキセンなど)、副腎皮質ステロイドは、効果はあるものの限定的である。ビスホスホネート、抗TNF製剤、コルヒチンは無効との報告がある。関節拘縮や筋力低下の防止に、理学療法も必要に応じ導入する。</p> <p>貧血の治療は輸血以外に、脾摘により輸血間隔が改善した報告がある。</p>
留意事項	<p>未承認、適応外薬を含む。治療にあたっては、専門家への相談を考慮。</p>

＜疾患のご紹介＞PLCG2変異に伴うホスホリパーゼC γ 2 関連抗体欠損免疫異常症 (PLAID) /自己炎症合併ホスホリパーゼC γ 2 関連抗体欠損免疫異常症 (APLAID)

患者数

海外では PLAID の 3 家系、APLAID の 5 家系が報告されているが、本邦での報告はなく国内患者数は不明である。

概要

PLAID は寒冷蕁麻疹を主症状とし、皮膚肉芽腫の形成や、低ガンマグロブリン血症、繰り返す感染症といった免疫不全症状、自己免疫疾患、アレルギー疾患を合併する常染色体優性遺伝性疾患である。phospholipaseC γ 2 (PLC γ 2) をコードする *PLCG2* 遺伝子の部分欠失により発症することが報告されている。

APLAID は *PLCG2* 遺伝子の点突然変異により PLC γ 2 の機能亢進が起こることで発症する。寒冷蕁麻疹を認めず、反復性水疱症・間質性肺炎・関節炎・炎症性眼疾患・腸炎・蜂窩織炎・副鼻腔炎といった自己炎症症状を認める。

原因の解明

PLC γ 2 は B 細胞・NK 細胞・肥満細胞に発現するシグナル伝達分子である。PLAID においては *PLCG2* の部分欠失のため、寒冷刺激によって *PLCG2* が活性化することが分かっている。それによって起こる肥満細胞の脱顆粒の亢進が寒冷蕁麻疹と関係していると考えられている。一方、B 細胞においては恒常的な *PLCG2* 活性化によってアレルギーによる逆説的な機能喪失作用を起こし、クラススイッチの異常をきたす。

APLAID は異なる病態が推測されており、変異 *PLCG2* は寒冷刺激によらない IP3-Ca シグナル経路の亢進により NLRP3 inflammasome 活性化を来し、自己炎症症状を示すとされている。

主な症状

乳幼児期から発症する寒冷蕁麻疹を主症状とする。蒸発冷却により誘発され、入浴後や汗をかきながら冷気にさらされたり、涙が頬を伝って流れただけでも蕁麻疹が出現する。APLAID では蕁麻疹を認めない。また生後数日以内に鼻・耳・指などの先端に発症する熱傷類似の皮膚肉芽腫もしくは水疱性紅斑を認めることがある。多くは自然軽快する特徴があるが、徐々に増悪するものもある。



Ombrello MJ, et al. N Eng J Med. 2012

Shea J, et al. Pediatr Dermatol. 2019

Morán-Villaseñor E, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019

主な合併症

PLAID は自己免疫疾患、アレルギー疾患（喘息、食物アレルギー）を合併する。

APLAID は自己炎症性疾患様の症状（間質性肺炎・関節炎・炎症性眼疾患・腸炎等）を合併する。いずれの症例も B 細胞機能異常、低 γ グロブリン血症に伴った反復性感染症、慢性副鼻腔炎・肺炎を合併する。

主な治療法

現在までに疾患特異的な治療法の報告はない。

寒冷蕁麻疹には寒冷刺激の回避が有用であり、抗ヒスタミン薬も寒冷反応の重症度を軽減するため有効である。

低ガンマグロブリン血症・反復性感染を認める症例には定期的な免疫グロブリン補充療法を考慮する。

担当

園田素史、石村匡崇、笹原洋二

<診療フローチャート>PLCG2変異に伴うPLAID/APLAID

概要・特徴： PLAIDは寒冷蕁麻疹を主症状とし、皮膚肉芽腫の形成や、低ガンマグロブリン血症、繰り返す感染症といった免疫不全症状、自己免疫疾患、アレルギー疾患を合併する常染色体優性遺伝性疾患である。phospholipase $C\gamma 2$ (PLC $\gamma 2$) をコードするPLCG2遺伝子の部分欠失により発症することが報告されている。

APLAIDはPLCG2遺伝子の点突然変異によりPLC $\gamma 2$ の機能亢進が起こることで発症する。寒冷蕁麻疹を認めず、反復性水疱症・間質性肺炎・関節炎・炎症性眼疾患・腸炎・蜂窩織炎・副鼻腔炎といった自己炎症症状を認める。

PLAID/APLAIDはいずれもPLCG2遺伝子のauto inhibitory domainにおける変異に起因する。

PLAID/APLAID診断フローチャート

乳幼児期早期から発症した寒冷蕁麻疹もしくは皮膚肉芽腫性病変(反復性水疱症)を認める症例で、繰り返す感染症がある場合は以下の臨床学的所見を参考にホスホリパーゼC γ 2関連抗体欠損免疫異常症(PLAID)/自己炎症合併PLAID(APLAID)を疑う。

	PLAID	APLAID
<p>▶ 共通する項目</p> <p>【参考項目】</p>	<ul style="list-style-type: none"> 慢性皮膚肉芽腫性病変 反復性感染症(慢性副鼻腔炎・肺炎) 低ガンマグロブリン血症 クラススイッチメモリーB細胞(IgM⁻orIgD⁻CD27⁺)の低下 抗原特異抗体産生低下(肺炎球菌等) T細胞数正常/NK細胞数低下 	
▶ 病型で異なる項目		
寒冷蕁麻疹 ¹⁾	あり	なし
新生児期皮膚病変 ²⁾	しばしばあり(潰瘍性)	あり(水疱性)
抗核抗体	陽性	陰性
自己免疫疾患合併	時々あり	なし
アレルギー疾患合併	しばしばあり	なし
自己炎症様症状 ³⁾	なし	あり

PLCG2遺伝子解析: auto inhibitory domainの変異の有無

疾患関連変異なし(新規変異/変異なし)

他疾患

Yes

除外

No

PLAID/APLAID
疑い⁴⁾

疾患関連変異あり

部分欠失

PLAID
確定診断

点突然変異

APLAID
確定診断

- 1) 蒸発冷却で誘発される. Ice cube test陰性だが, 揮発性冷却により陽性となる.
- 2) PLAIDは自然消退する鼻・耳・指の先端に発症する潰瘍性病変を認める.
APLAIDは水疱様病変を認め, 繰り返す.
- 3) 反復性水疱症, 皮膚弛緩症, 間質性肺炎, 関節炎, 炎症性眼疾患/腸炎等を合併する.
- 4) 新規変異や疾患との関連が証明されていないものは専門家に相談する.

PLAID/APLAIDの治療

基本治療	<p><PLAID> 寒冷誘発刺激の回避:加齢と共に経験的に回避行動が定着し、誘発発症頻度は低下すると言われている。 抗ヒスタミン薬:蕁麻疹の掻痒を改善するとともに、寒冷反応の重症度を低下させることが明らかになっている。</p> <p><APLAID> 抗ヒスタミン薬 副腎皮質ステロイド（経口・外用）療法</p> <p><PLAID/APLAID共通> 免疫グロブリン補充療法:低γグロブリン血症・反復性感染に対して実施する。</p>
追加治療	<p><PLAID> 各合併症に対する治療（自己免疫疾患、アレルギー疾患） 経口グリコピロニウム（国内は吸入製剤のみ）H1/H2blocker抵抗性の皮膚病変の掻痒に対して抗コリン作用による発汗抑制が有用であった報告あり。</p> <p><APLAID> 合併症に対する治療（関節炎、肺炎、腸炎等） 生物学的製剤(抗TNF製剤, 抗IL-1製剤):ステロイド抵抗性の皮膚病変がある症例で有効もしくは部分的に有効であった報告あり。 抗JAK製剤:移植を考慮した治療で投与されているが有効性は明らかではない。 造血細胞移植:検討されているが未だ報告はなし</p>
留意事項	<p>いずれも疾患特異的な治療がなく、症例によって臨床症状や合併症、治療反応が異なることを十分考慮する。各症例の症状や重症度に応じた治療を検討し、必要時は専門家に相談する。</p>

<疾患のご紹介>ケルビズム

患者数

詳細な疫学調査や行われていないが、国内では、家族例・孤発例を含めて約 20 例の文献報告がある。

概要

ケルビズム (OMIM 118400) は、小児期に発症するまれな良性の顎顔面骨腫瘍 (WHO 分類 4th, 2017) で、両側性対称性に上下顎領域に発症し、線維性炎症性組織の増殖による顔面の膨張と破骨細胞の過剰活性化による顎骨の破壊を特徴とする自己炎症性骨疾患である

原因の解明

SH3BP2 遺伝子異常による機能獲得変異により発症し、常染色体優性遺伝形式をとる。通常、Exon9 にミスセンス変異を認める (図 1) [1,2]。ケルビズムでの変異部位は、SH3BP2 蛋白の 415 位からの 6 アミノ酸 (RSPPDG 配列) に対応する。同部位は ADP-リボシル化酵素であるタンキラーゼの結合部位に相当する [3]。タンキラーゼは、RSPPDG 配列を認識して結合し、標的蛋白の分解を誘導する。同部位の SH3BP2 変異によりタンキラーゼの結合が阻害され、SH3BP2 蛋白の ADP リボシル化、ユビキチン化が阻害される。その結果、同蛋白の細胞内蓄積とその下流のシグナル (Syk, Src, Vav 等) の過剰活性化が生じ、破骨細胞への分化亢進すると推測されている[3,4]。

ケルビズムマウスモデルの解析で、Sh3bp2 P416R ノックインヘテロマウスでは上記の機序による破骨細胞の分化亢進が生じる[4,5]。また、ホモ変異マウスではそれに加えてマクロファージの活性化により TNF- α の過剰産生が見られ、肺・肝臓・関節・皮膚等にも炎症がみられる[4,6]。ヒトケルビズム患者では発熱や全身の炎症所見は認めないが、顎病変組織での TNF 発現・マクロファージの浸潤を認めており[5]、マウスモデル(ホモ変異マウス)の解析結果と合わせ、自己炎症性疾患の側面も有していると考えられている。

主な症状

無痛性かつ対称性の顎骨膨隆に伴う顔面下部 (頬と顎) の膨満とそれに伴う皮膚の伸展から虹彩の下に強膜の細線が露出される。あたかも目が天を見上げている様な特異顔貌が、ルネサンス絵画の Cherub (智天使) を想起させることから、1938 年に Jones がケルビズム (cherubism) と命名した (図 2A,B) [7,8]。

通常は下顎骨が冒されるが (図 2C)、60%の患者で上顎骨も冒され、骨病変の影響によ

り乳歯の早期喪失や永久歯の歯列不正を生じる。45%の患者で発症初期に下顎や頸部のリンパ節腫脹を認める。発熱は通常見られず、病変は顔面に限局する。臨床症状の程度は、軽度なものから、重度の上下顎の膨隆に伴う呼吸・視力・発語・嚥下の問題を伴うものまで様々である。

主な合併症

病変の周囲への進展により気道閉塞や視覚障害を生じることがある。

主な治療法

顎骨膨隆は成長とともに進行するが思春期以降は停止するため、重篤な機能障害を起こさなければ外科的処置を行わずに経過観察を行う場合も多い。幼少期に発症し、顔面の変形や歯列不正などが想定されるため、口腔外科医と矯正歯科医との密接な連携による治療が必要である。

治療は、病変拡大に伴う顎骨破壊を防ぐための外科手術が行われる。反復性の場合、外科手術が複数回行われることもある。顎骨の変形が著しい場合は、成長終了後に顎骨形成術が必要になる。非外科的治療として、副腎皮質ステロイド、インターフェロン、カルシニューリン阻害薬（タクロリムス）、抗 TNF 製剤（アダリムマブ）、ビスホスホネート、イマチニブなどを用いた治療報告が散見されるが、有用性は明らかでない [9,10,11,12]。

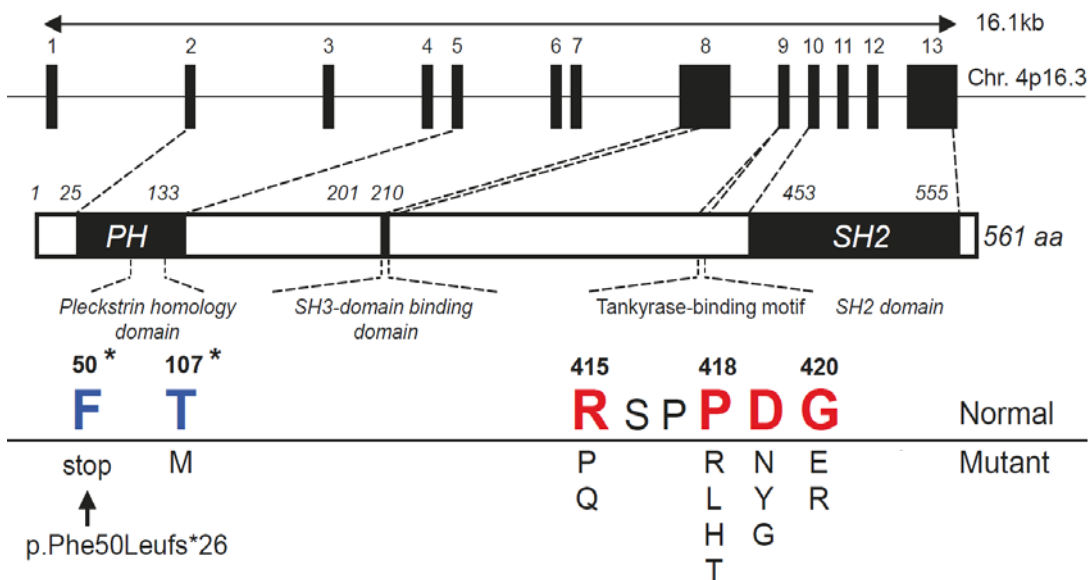


図 1

SH3BP2 遺伝子/蛋白の構造とケルビズム変異部位。典型的遺伝子変異はタンキラーゼ結合部位である RSPPDG 配列に認める。同部位以外の非典型的変異（*）の報告もある。文献 2 から改変引用。

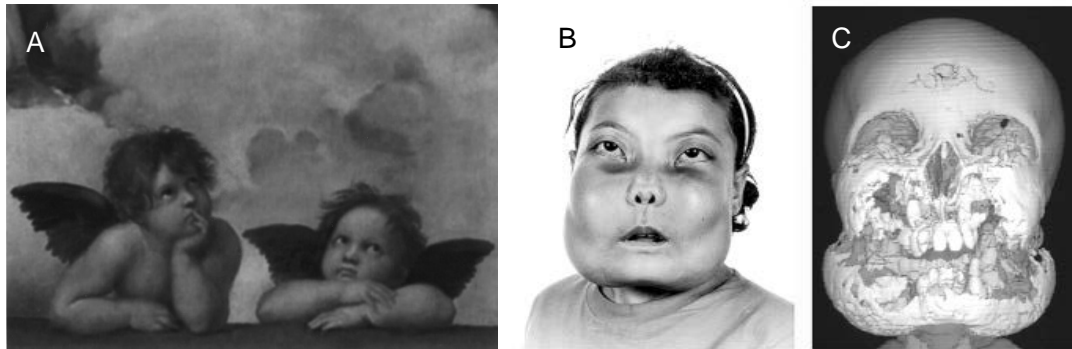


図 2

A: 智天使 (文献 3 より引用)。B, C: ケルビズム患者の顔貌 (B) と CT 画像 (C) (文献 2 より引用)

担当

土居岳彦、大西秀典、向井知之、川邊紀章

参考文献

1. Ueki Y: Mutations in the gene encoding c-Abl-binding protein SH3BP2 cause cherubism. *Nat Genet.* 28:125-126, 2001.
2. Noriaki Shoji, et al. Cherubism. *Human Pathobiochemistry, From Clinical Studies to Molecular Mechanisms.* 189-200, 2019. URL: <https://link.springer.com/book/10.1007%2F978-981-13-2977-7>
3. Levaot N, et al. Loss of Tankyrase-mediated destruction of 3BP2 is the underlying pathogenic mechanism of cherubism. *Cell.* 2011 Dec 9;147(6):1324-39.
4. Ueki Y: Increased myeloid cell responses to M-CSF and RANKL cause bone loss and inflammation in SH3BP2 "cherubism" mice. *Cell.* 128:71-83, 2007
5. Mukai T, et al. SH3BP2 cherubism mutation potentiates TNF- α -induced osteoclastogenesis via NFATc1 and TNF- α -mediated inflammatory bone loss. *J Bone Miner Res.* 2014 Dec;29(12):2618-35.
6. Yoshitaka T, et al. Enhanced TLR-MYD88 signaling stimulates autoinflammation in SH3BP2 cherubism mice and defines the etiology of cherubism. *Cell Rep.* 2014 Sep 25;8(6):1752-1766.
7. Jones WA: Familial multilocular cystic disease of the jaws. *Am J Cancer* 17:946-950, 1933.
8. Jones WA: Further observations regarding familial multilocular cystic

- disease of the jaws. *Br J Radiol* 11:227-240, 1938.
9. Kadlub N et al: The calcineurin inhibitor tacrolimus as a new therapy in severe cherubism. *J Bone Miner Res.* 30:878-85, 2015
 10. Hero M et al: Anti-tumor necrosis factor treatment in cherubism—clinical, radiological and histological findings in two children. *Bone.* 52:347-53, 2017
 11. Pagnini I et al: Ineffectiveness of tumor necrosis factor- α inhibition in association with bisphosphonates for the treatment of cherubism. *Clin Exp Rheumatol.* 29:147, 2011.
 12. Ricalde P et al: A paradigm shift in the management of Cherubism? A preliminary report using imatinib. *J Oral Maxillofac Surg.* 77:1278.e1-1278.e7, 2019.
 13. Beaman FD: Imaging characteristics of cherubism. *AJR Am J Roentgenol* 182:1051-4, 2004.

<診療フローチャート>ケルビズム Cherubism

概要・特徴

ケルビズム (OMIM 118400) は、小児期に発症するまれな良性の顎顔面骨腫瘍 (WHO分類 4th, 2017) で、両側性対称性に上下顎領域に発症し、線維性炎症性組織の増殖による顔面の膨張と破骨細胞の過剰活性化による顎骨の破壊を特徴とする自己炎症性骨疾患である。

発症年齢

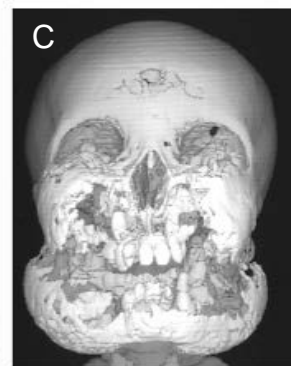
出生時に異常はなく、2歳から7歳の間で発症する。発症率に性差なし。

臨床症状

- ・無痛性かつ対称性の顎骨膨隆に伴う顔面下部 (頬と顎) の膨満とそれに伴う皮膚の伸展から虹彩の下に強膜の細線が露出される。あたかも目が天を見上げている様な特異顔貌が、ルネサンス絵画のCherub (智天使) を想起させることから、1938年にJonesがケルビズム (cherubism) と命名した (下図)。
- ・通常は下顎骨が冒されるが、60%の患者で上顎骨も冒され、骨病変の影響により乳歯の早期喪失や永久歯の歯列不正を生じる。45%の患者で発症初期に下顎や頸部のリンパ節腫脹を認める。発熱は通常見られず、病変は顔面に限局する。
- ・臨床症状の程度は、軽度なものから、重度の上下顎の膨隆に伴う呼吸・視力・発語・嚥下の問題を伴うものまで様々である。

遺伝子異常

- ・*SH3BP2* 遺伝子異常による機能獲得変異で、常染色体優性遺伝形式をとる。通常、Exon9にミスセンス変異を認める。



A: 智天使。B, C: ケルビズム患者の顔貌 (B) とCT画像 (C)。

ケルビズム診断フローチャート

1. 両側性豊頬（天使様顔貌）、両側性（上）下顎骨膨隆
2. 不正咬合、乳歯の早期喪失、永久歯の萌出異常
3. エックス線学的検査による（上）下顎骨の両側性多房性透過像

上記1および2の典型的な臨床的所見が認められたら上記3のエックス線学的検査を行い、その所見を元にケルビズムを疑う。

発症初期や軽度の症例では、上記1および2の臨床所見からケルビズムを疑うことが困難な場合があり、他目的のエックス線学的検査によって発見される場合もある。

鑑別疾患

線維性骨異形成症/MaCune-Albright症候群、基底細胞母斑症候群/Gorlin症候群、歯原性・非歯原性顎骨腫瘍、など。いずれも典型例は片側性。

SH3BP2 遺伝子検査

変異あり(※)

確定(Definite)

変異なし

顎骨病変を示す
他の疾患を除外

他に該当する疾患
がない場合

準確定 (probable)

※典型例では、exon9にミスセンス変異を認める。タンキラーゼ結合部位であるRSPPDG配列にミスセンス変異を有する。

ケルビズムの治療

- 顎骨膨隆は成長とともに進行するが思春期以降は停止するため、重篤な機能障害を起こさなければ外科的処置を行わずに経過観察を行う場合も多い。
- 幼少期に発症し、顔面の変形や歯列不正などが想定されるため、口腔外科医と矯正歯科医との密接な連携による治療が必要である。
- 治療は、病変拡大に伴う顎骨破壊を防ぐための外科手術が行われる。反復性の場合、外科手術が複数回行われることもある。顎骨の変形が著しい場合は、成長終了後に顎骨形成術が必要になる。
- 非外科的治療として、副腎皮質ステロイド、インターフェロン、カルシニューリン阻害薬（タクロリムス）、抗TNF製剤（アダリムマブ）、ビスホスフォネート、イマチニブなどを用いた治療報告が散見されるが、有用性は明らかでない。

家族性地中海熱（FMF）診断フローチャートの改定について

家族性地中海熱（Familial Mediterranean Fever : FMF）は、周期性発熱と漿膜炎を主徴とする遺伝性自己炎症性疾患である。1997年、国際家族性地中海熱研究会（International FMF Consortium）は、詳細な連鎖解析によって責任遺伝子 *MEFV* を同定し、その遺伝子産物を *pyrin* と命名した。ほぼ同時期に、フランス家族性地中海熱研究会（French FMF Consortium）によっても同様の結果が報告されている。当初、FMF は常染色体劣性遺伝形式をとると報告されたが、優性遺伝形式を呈する家系や、*MEFV* 遺伝子に変異を認めない症例も報告されている。又、患者と同じ遺伝子型を持つ無症状家族の存在も稀ではない。最近では、*MEFV* 遺伝子変異を原因とするものの、全く異なる炎症病態を呈する疾患も報告されており、FMF とこれらの疾患を包括する *pyrin* 関連自己炎症性疾患という概念も提唱されている。以上の事実は、FMF が一般的な遺伝性疾患の概念に収まらない疾患であり、遺伝子解析のみによる診断が不可能である事を示唆している。又、FMF の診断は Tel-Hashomer criteria による臨床的診断が基本であり、これまでの臨床的エビデンスの殆どがこの基準を用いて形成されてきた事実を強く認識すべきである。

本邦に於いては、2009年、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業「家族性地中海熱の病態解明と治療指針の確立」による全国調査が行われ、FMF 患者の遺伝子型・臨床型の特徴が報告された。海外症例の多くが保有する exon10 変異（M680I、M694V、V726A）は確認されず、本邦の exon10 変異は M694I にほぼ限定されており、その保有率も 55.4% と低かった。一方、31.3% の症例が exon1（E84K）、exon2（L110P、E148Q）、exon3（R202Q、G304R、P369S、R408Q）の多型を有していた。FMF の発作は典型発作と非典型（不完全型）発作に分類されるが、M694I 保有症例では典型的な発作を認める一方、非典型的な症状を呈する症例の多くが exon1/2/3 の多型を保有していた。この結果より、本邦に於ける FMF 診断の留意点が明らかとなった。

- ① 本邦 FMF 症例に於ける exon10 変異の保有率は海外に比べると低い。しかし、exon10 変異の平均アレル頻度が 0.1% 未満であるにも関わらず、FMF 患者の過半数はこの変異を保有している。加えて、exon10 変異保有患者では典型的な発作を認める頻度が高く、その診断的意義は大きい。
- ② 本邦 FMF 症例に於いては、exon1（E84K）、exon2（L110P、E148Q）、exon3（R202Q、G304R、P369S、R408Q）の多型を認める割合が多い。しかし、これら多型の平均アレル頻度は数% 以上であり、E148Q では 20% を超えている。又、これら多型を保有する症例で認められる発作は非典型的である場合が多い。以上より、これら多型が病態に関与する可能性は否定出来ないものの、その保有自体をもって診断の根拠とする事は不適切である。

以上を踏まえ、本邦 FMF 患者用の診断基準（初版）が作成され、主症状である特徴的な周期性発熱発作に加え、漿膜炎、滑膜炎などの随伴症状を認めるか、コルヒチンによる発作の改善を認める場合に FMF 典型例と診断される事となった。非典型的な症状を呈する症例に関してはコルヒチンの有効性によって非典型例の診断を下す事となるが、どの様な症状をまで非典型的な発作に含めるのか、コルヒチンの有効性をどう評価するのか、等に関する基準が曖昧であった。又、遺伝子解析は exon10 変異を確認した場合にのみ意義がある形となっているが、診断根拠とならない多型をフローチャートに記載したため、臨床現場に混乱を生じている現状がある。

今回、本邦に於ける FMF 診断基準を明確化する事を目的として、非典型的な発作やコルヒチン有効性に関する記載を厳格化し、診断根拠とならない多型の記載を削除する事となった。この改定により、臨床現場の混乱が解消される事を期待するものである。

家族性地中海熱（FMF）診断フローチャート使用の手引き

FMF の診断は EULAR Recommendations で指導されているように臨床所見を基本とすべきであるが、FMF で認められる症状は広く他疾患にも認められるものである。どのような症例に対して FMF を疑うべきかという問いに明確な答えはないが、典型的な FMF 症例の特徴を知る事は診断プロセスの一助となる。又、FMF の診断に於いて何よりも優先するのは「他疾患の除外」であり、盲目的にフローチャートに従うのではなく、非典型的な症状を認める症例に対しては何度でも診断プロセスをやり直すべきである。ここでは、診断フローチャートの有効活用を目的として典型的な FMF の症状・所見を解説する。

<症状>

①発症年齢

FMF の発症に性差は無く、60～70%が 10 歳以下、90%が 20 歳以下で発症する。本邦では 5 歳以下の発症例が少なく成人発症例が比較的多い傾向がある。

②発熱

発熱はほぼ必発の症状であり、突然高熱を認めて半日から 3 日間持続し、特に投薬しなくとも自然に解熱する。間欠期は無症状である事が原則であり、発作間隔は通常 2-6 週間で 4 週間毎が典型的である。感染や外傷、ストレスなどが発作の引き金になる事もあり、女性患者では約半数が生理周期に一致する。

③腹膜炎

腹膜炎による激しい腹痛が大多数の患者に認められ、1-3 日間程度持続し自然に軽快する。時に急性腹症との鑑別が困難であり、虫垂切除や胆嚢切除を受ける患者も存在する。

④胸膜炎

胸膜炎による胸痛は約 20%の患者に認められ、咳嗽や呼吸苦などの症状を認める他、胸水の貯留を認める事もある。

⑤関節炎

関節炎や関節痛の合併は諸外国の報告では高頻度であるが、本邦では比較的少ない。下肢の大関節（股関節・膝関節・足関節）の単関節炎として発症する事が多く、基本的に非破壊性である。

⑥その他

漿膜炎の炎症として心膜炎や精巣漿膜炎が認められる事があり、下肢（特に足関節周囲や足背）に丹毒様紅斑を認める。下肢に労作時の筋痛を認める事もあり、稀に無菌性の髄膜炎を発症する事もある。

<検査所見>

発作時には好中球を主体とする白血球増多、赤沈の亢進、CRP の上昇、血清アミロイド A の上昇など一般的な炎症反応が認められるが、FMF に特異的な検査所見は無い。白血球は増加するものの核の左方移動は認められず、プロカルシトニンも上昇しない。症状の程度と検査値に有意な相関は認められず、これら 炎症所見は間欠期には原則的に陰性化する。

<コルヒチンへの反応性>

典型的な FMF 症例に対するコルヒチンの効果は劇的であり、副作用による内服困難例を除く多くの症例ではコルヒチンのみで発作のコントロールが可能である。

家族性地中海熱（FMF）診断フローチャート案

FMFが疑われる症例

他疾患（感染症、自己免疫疾患、他の自己炎症疾患など）の除外

必須項目：12時間から72時間続く38度以上の発熱を3回以上繰り返す。
発熱時には、CRP や血清アミロイドA（SAA）などの炎症検査
所見の著明な上昇を認める。発作間歇期にはこれらが消失する。

補助項目：発熱時の随伴症状として、以下のいずれかを認める。

- a 非限局性の腹膜炎による腹痛
- b 胸膜炎による胸背部痛
- c 単関節炎
- d その他（心膜炎、精巣漿膜炎、髄膜炎による頭痛のいずれか）

必須項目
+
補助項目 1項目以上

コルヒチン反応性[§]

あり

なし

MEFV遺伝子解析
(exon10変異[#])

あり

なし

他疾患の除外

FMF典型例

・ 必須項目のみ
又は
・ 持続時間のみ異なる必須項目*
+ 補助項目 1項目以上

MEFV遺伝子解析
(exon10変異[#])

あり

なし

コルヒチン反応性[§]

あり

なし

他疾患の除外

FMF非典型例

左記以外の症例

他疾患の検索

*) 1週間以上続く発熱は除外する。

) 診断根拠となるエクソン10変異は（M680I、M694V、M694I、V726A）である。
他のまれなエクソン10変異については専門家の意見を聞く必要がある。

§) コルヒチンに反応ありとは、予防内服により発作が客観的かつ著明に改善する事とする。