

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、移行医療体制の構築、 診療ガイドライン確立に関する研究

令和2年度～令和4年度 総合研究報告書

研究代表者 西小森 隆太

令和5年（2023年） 3月

目次

I. 総合研究報告	
自己炎症性疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備、移行医療体制の構築、 診療ガイドライン確立に関する研究	3-35
資料1 移行医療の指針	36-58
資料2 ガイドライン資料	59-302
資料3 診療フローチャート	303-333
資料4 遺伝子診断の手引き	334-340
資料5 QOL調査	341-370
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	371-403

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全国診療体制整備、移行医療体制の構築、
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・教授

研究分担者	井澤和司	京都大学・大学院医学研究科・助教
研究分担者	石村匡崇	九州大学・周産期・小児医療学講座・講師
研究分担者	井田弘明	久留米大学・医学部・教授
研究分担者	伊藤秀一	横浜市立大学・医学部・教授
研究分担者	今井耕輔	防衛医科大学校・医学教育部医学科・教授
研究分担者	大西秀典	東海国立大学機構・岐阜大学大学院医学系研究科・教授
研究分担者	岡田 賢	広島大学・大学院医系科学研究科・教授
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	金澤伸雄	兵庫医科大学・医学部・教授
研究分担者	金兼弘和	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・寄附講座教授
研究分担者	河合利尚	国立成育医療研究センター・免疫科・診療部長
研究分担者	川上 純	長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授
研究分担者	神戸直智	京都大学・医学研究科・准教授
研究分担者	岸田 大	信州大学・医学部附属病院・講師
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	杉浦一充	藤田医科大学・医学部・教授
研究分担者	高田英俊	筑波大学・医学医療系・教授
研究分担者	武井修治	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	野々山憲章 (R2-R3)	防衛医科大学校・医学教育部医学科・教授
研究分担者	日衛嶋栄太郎	京都大学医学部附属病院・大学院医学研究科・特定病院助教
研究分担者	平家俊男	京都大学・大学院医学研究科・名誉教授
研究分担者	右田清志	福島県立医科大学・医学部・主任教授
研究分担者	宮前多佳子	東京女子医科大学・医学部・准教授
研究分担者	向井知之	川崎医科大学・医学部・教授
研究分担者	盛一享徳	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	森尾友宏	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合科・教授
研究分担者	八角高裕	京都大学・大学院医学研究科・准教授
研究分担者	山田雅文	北海道大学・大学院医学研究院・招へい教員 客員教授
研究分担者	和田泰三	金沢大学・医薬保健研究域医学系・教授
研究協力者	森 雅亮 (R3-R4)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・寄附講座非常 勤教授
研究協力者	桐野洋平 (R3-R4)	横浜市立大学・大学院医学研究科・講師
研究協力者	村上良子 (R3-R4)	大阪大学・微生物病研究所・特任教授
研究協力者	井上徳光 (R3-R4)	和歌山県立医科大学・教授
研究協力者	田中征治	久留米大学・医学部・講師
研究協力者	後藤憲志	久留米大学・医学部・講師
研究協力者	田中悠平 (R3)	久留米大学・医学部・助教
研究協力者	屋宮清仁 (R4)	久留米大学・医学部・助教

研究協力者	荒木潤一郎 (R3-R4)	久留米大学・医学部・助教
研究協力者	日吉祐介 (R3-R4)	久留米大学・医学部・助教
研究協力者	島 さほ (R4)	久留米大学・医学部・助教
研究協力者	北城恵史郎 (R3-R4)	久留米大学・医学部・助教
研究協力者	井手水紀 (R3-R4)	久留米大学・大学院医学研究科・大学院生
研究協力者	山崎聡士 (R3-R4)	久留米大学医療センター・准教授
研究協力者	日衛嶋栄太郎 (R2)	京都大学・大学院医学研究科発達小児科学・助教
研究協力者	東口素子 (R3-R4)	京都大学・大学院医学研究科・大学院生
研究協力者	加藤健太郎 (R3-R4)	京都大学・大学院医学研究科・大学院生
研究協力者	本田吉孝	京都大学・大学院医学研究科・特定助教
研究協力者	仁平寛士	京都大学・大学院医学研究科・医員
研究協力者	伊佐真彦	京都大学・大学院医学研究科・医員
研究協力者	前田浩一 (R2)	京都大学・大学院医学研究科発達小児科学・大学院生
研究協力者	前田由可子	京都大学・大学院医学研究科・大学院生
研究協力者	宮本尚幸	京都大学・大学院医学研究科・大学院生
研究協力者	青木茉莉子 (R4)	京都大学・大学院医学研究科・大学院生
研究協力者	畑中彩李 (R4)	京都大学・大学院医学研究科・大学院生
研究協力者	平田惟子 (R4)	京都大学・大学院医学研究科・大学院生
研究協力者	荻野 諒 (R4)	京都大学・大学院医学研究科・大学院生
研究協力者	岩田直也 (R4)	京都大学・大学院医学研究科・大学院生
研究協力者	粟屋美絵 (R4)	京都大学・医学部附属病院・非常勤医師
研究協力者	江口克秀	九州大学・九州大学病院・助教
研究協力者	幸伏寛和 (R2)	九州大学・九州大学病院 総合周産期母子医療センター (小児科)・医員
研究協力者	園田素史	九州大学・九州大学病院・助教
研究協力者	木下恵志郎	九州大学・大学院医学研究院・大学院生
研究協力者	矢田裕太郎 (R3-R4)	九州大学・大学院医学研究院・大学院生
研究協力者	足立俊一 (R3-R4)	九州大学・九州大学病院・医員
研究協力者	白木真由香	岐阜大学・医学部附属病院・医員
研究協力者	門脇紗織	岐阜大学・医学部附属病院・医員
研究協力者	三輪友紀 (R3-R4)	岐阜大学・医学部附属病院・医員
研究協力者	土居岳彦	広島大学・大学院医系科学研究科・助教
研究協力者	溝口洋子	広島大学・大学院医系科学研究科・助教
研究協力者	津村弥来	広島大学・大学院医系科学研究科・研究員
研究協力者	佐倉文祥	広島大学・大学院医系科学研究科・大学院生
研究協力者	江藤昌平	広島大学・大学院医系科学研究科・大学院生
研究協力者	野間康輔	広島大学・大学院医系科学研究科・大学院生
研究協力者	内海孝法 (R4)	広島大学・大学院医系科学研究科・大学院生
研究協力者	谷口真紀 (R4)	広島大学・大学院医系科学研究科・大学院生
研究協力者	芦原康介 (R4)	広島大学・大学院医系科学研究科・大学院生
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・助教
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	国本佳代	和歌山県立医科大学・講師
研究協力者	村田顕也 (R3-R4)	和歌山県立医科大学・教授
研究協力者	原 知之 (R4)	和歌山県立医科大学・医学部・大学院生
研究協力者	北 佳奈子 (R4)	兵庫医科大学・医学部・大学院生
研究協力者	高瀬真由 (R4)	兵庫医科大学・医学部・大学院生
研究協力者	小野寺雅史	国立成育医療研究センター・遺伝子細胞治療推進センター・センター長
研究協力者	内山 徹	国立成育医療研究センター・研究所成育遺伝研究部・室長

研究協力者	石川尊士	国立成育医療研究センター・小児内科系専門診療部免疫科・医員
研究協力者	岡井真史 (R2-R3)	国立成育医療研究センター生体防御系内科部免疫科・専門修練医
研究協力者	古賀智裕	長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教
研究協力者	遠藤友志郎 (R4)	長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・医員
研究協力者	伊藤莉子	京都大学・大学院医学研究科・大学院生
研究協力者	村岡勇貴 (R3-R4)	京都大学・大学院医学研究科・助教
研究協力者	松田智子	関西医科大学・助教
研究協力者	北浦次郎 (R3-R4)	順天堂大学・大学院医学研究科アトピー疾患研究センター・前任准教授
研究協力者	市川貴規	信州大学・医学部附属病院・助教
研究協力者	中野智太 (R4)	東北大学病院・特任助手
研究協力者	佐藤大地 (R4)	東北大学・大学院医学系研究科・大学院生
研究協力者	福島紘子	筑波大学・医学医療系・講師
研究協力者	今川和生	筑波大学・医学医療系・講師
研究協力者	山崎雄一	鹿児島大学病院・小児診療センター・講師
研究協力者	野々山恵章 (R4)	防衛医科大学校・名誉教授
研究協力者	関中悠仁	防衛医科大学校・医員
研究協力者	関中佳奈子	防衛医科大学校・医員
研究協力者	武 純也 (R4)	防衛医科大学校・小児科学講座・研究科学生
研究協力者	萩原秀俊 (R4)	防衛医科大学校・小児科学講座・研究科学生
研究協力者	廣瀬 文 (R4)	防衛医科大学校・小児科学講座・研究科学生
研究協力者	佐藤秀三	福島県立医科大学・医学部・講師
研究協力者	川邊紀章	岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授
研究協力者	守田吉孝	川崎医科大学・医学部・教授
研究協力者	清水正樹 (R3-R4)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・寄附講座講師
研究協力者	尾崎富美子 (R3-R4)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・特任助教
研究協力者	谷田けい (R3)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・特別研究員
研究協力者	井上健斗 (R3-R4)	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	友政 弾 (R3-R4)	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	竹崎俊一郎	北海道大学病院・医員
研究協力者	植木将弘	北海道大学病院・医員
研究協力者	信田大喜子	北海道大学・大学院医学院・大学院生
研究協力者	大畑央樹	北海道大学・大学院医学院・大学院生
研究協力者	ジェイマ アブトラブ	北海道大学・大学院医学院・助教
研究協力者	松田裕介 (R3-R4)	金沢大学・医薬保健研究域医学系・助教
研究協力者	東馬智子 (R4)	金沢大学附属病院・助教
研究協力者	白橋徹志郎 (R4)	金沢大学附属病院・医員
研究協力者	宮澤英恵	金沢大学附属病院・医員

研究要旨

自己炎症性疾患は、自然免疫関連遺伝子異常を主たる原因とし、全身炎症や多臓器障害を呈する稀少疾患群である。本研究では自己炎症性疾患の診療において質の高い医療を提供することを目的として、主に以下の4つを行った。

1) 診療体制整備、移行期医療の指針作成、関連研究との連携、

日本免疫不全・自己炎症学会と連携して、保険診療による遺伝子解析結果に対して専門家として結果解釈コメント付けや、結果問い合わせに対するサポート体制を継続して行った。またWEBでの医師からの患者相談、コンサルト事業を継続して行った。小児・成人をシームレスに診療できる体制構築のため、クリオピリン関連周期熱症候群・家族性地中海熱・Blau症候群の移行医療の指針、自己炎症性疾患における「遺伝に関するガイド」「日常生活の注意点・予防接種・シックデイの対応」、「就労・就学・社会支援」、「妊娠・出産」の指針を作成した。自己炎症性疾患に関する、病態解明・機能解析・治療に関する論文を複数報告した。

2) 患者登録システムの推進・全国調査

難病プラットフォームへの患者登録を継続して行った。ブラウ症候群、CAPS、CRMO、HA20において全国調査を行った。また、ADA2欠損症、PSAMB9異常症、CDC42異常症、ROSAH症候群などに関する患者報告を行い、本邦における自己炎症性疾患の現状について明らかにすることができた。

3) 診療ガイドライン/フローチャート作成、遺伝子検査の臨床的妥当性、有用性の評価と遺伝子診断に関する研究

化膿性関節炎・壊疽性膿皮症・ざ瘡症候群（PAPA症候群）、中條・西村症候群、A20ハプロ不全症、家族性地中海熱、周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・リンパ節炎症候群（PFAPA症候群）の診療ガイドライン作成ならびに改訂作業を行った。

PAAND、NLRP1異常症、RIPK1異常症、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）関連自己炎症性疾患、CDC42異常症、SPENCDIの診療フローチャートが完成した。

4) QOL調査研究

患者会の協力の下、SF-36を用い、包括的健康関連QOLを評価するとともに、ICFにおける活動や参加のドメインと関連付けられた生活の困難感に関する項目について郵送による質問紙調査を行った。アンメットニーズの一部を明らかにするとともに、国際生活機能分類における活動や参加のドメインにおいて、重荷の一部があることを明らかとした。

以上により、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。

A. 研究目的

自己炎症性疾患は、自然免疫系遺伝子異常を原因とし、全身炎症や多臓器障害を呈する稀少疾患群である。平成 29-令和元年度“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”班で、診療体制整備、患者登録システム構築、診療ガイドライン/フローチャートの作成・改訂、を行った。具体的には、①2017 年 12 月 Minds ベースの自己炎症性疾患診療ガイドライン 2017 発刊、②日本免疫不全・自己炎症学会 (JSIAD) と連携し保険診療による遺伝子検査体制整備、③WEB に医師への相談窓口を開設、④保険未収載遺伝子の研究による遺伝子解析系の構築を開始、⑤難病プラットフォームでの患者登録体制を構築、⑥Blau 症候群、クリオピリン関連周期熱症候群で実数把握の完了、⑦慢性再発性多発性骨髄炎では全国疫学調査を開始、⑧エビデンスの乏しい超稀少疾患での診療フローチャート作成、を行った。しかし、ガイドライン未整備疾患の存在、保険診療未対応遺伝子の解析体制の未完成、患者登録・非遺伝性疾患の全国疫学調査等が未達成である。以上の問題を解消また新しい課題に取り組むべく、

- 1) 保険診療で行えない同疾患の遺伝子解析体制構築、
- 2) 国際遺伝子診断ガイドラインを基に本邦の遺伝子診断ガイドライン作成、
- 3) 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、
- 4) 難病プラットフォームによる患者登録、
- 5) 新規疾患を含めた診療ガイドライン/フローチャート作成・改訂、
- 6) 移行期医療指針の提案、
- 7) 各成果の自己炎症性疾患

WEB サイト掲載による疾患啓発、を行う。さらに難病プラットフォームを活用し、患者アンメットニーズ等のエビデンスを前方視的に集積、診療ガイドライン/フローチャートへ反映させる。

本研究の特色・独創的な点として、地域の拠点病院に所属する自己炎症性疾患専門小児科・内科・皮膚科医師等と疫学統計の専門家が研究分担者として加わっている。これにより地域に根ざした小児から成人まで対応する診療体制とエビデンスに基づいた診療ガイドライン/フローチャートの作成が可能である。また患者情報・検体により、他の横断的・探索的・創薬の研究班と連携し、自己炎症性疾患の診療エビデンスの構築のみならず、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

本研究では以下の 4 つを行った。

- 1) 診療体制整備、移行期医療の指針作成、関連研究との連携、
- 2) 患者登録システムの推進・全国調査、
- 3) 診療ガイドライン/フローチャート作成、遺伝子検査の臨床的妥当性、有用性の評価と遺伝子診断に関する研究、
- 4) QOL 調査研究。

(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、“人を対象とする生命科学・医学系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まなう

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、“人を対象とする生命科学・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) 診療体制整備、関連研究との連携

<診療体制整備>日本免疫不全・自己炎症学会と連携して、保険診療による遺伝子解析結果に対して専門家として結果解釈コメント付けや、結果問い合わせに対するサポート体制を継続して行った。またWEBでの医師からの患者相談、コンサルト事業を継続して行った。小児・成人をシームレスに診療できる体制構築のため、クリオピリン関連周期熱症候群・家族性地中海熱・Blau症候群の移行医療の指針、自己炎症性疾患における「遺伝に関するガイド」「日常生活の注意点・予防接種・シックデイの対応」、「就労・就学・社会支援」、「妊娠・出産」の指針を作成した(資料1)。

家族性地中海熱の責任遺伝子であるMEFV遺伝子の機能解析系を樹立し、疾患関連性不明の遺伝子バリエーションが検出された際の病原性判定の補助として用いることができる可能性を報告した(J Clin Immunol, 2021)。難治性A20ハプロ不全症患者において造血細胞移植が有用であった症例を報告、同疾患の病態解明に寄与した(J Clin Immunol, 2021)。遺伝子変異を認めない自己炎症性疾患患者におけるI型インターフェロン関連遺伝子の発現上昇を約半数の患者に認め、病態への関与や将来的にI型インターフェロンが治療ターゲットになる可能性が示唆された(Front Immunol, 2022)。A20ハプロ不全症患者の腸内細菌叢を解析し、腸内細菌叢の乱れについて報告した(Front

Cell Infect Microbiol, 2022)。コルヒチン抵抗性または不耐性の家族性地中海熱患者を対象に、トシリズマブの二重盲検無作為化並行群間比較試験とそれに続く非盲検延長試験を実施した。主要評価項目は、24週間の治療期間中の発熱発作の発生回数とした。前試験では主要評価項目を達成できなかったが、トシリズマブの長期投与における有効性と安全性が確認された(Clin Exp Rheumatol, 2022)。中條-西村症候群・AGS・STING異常症(SAVI)を対象としたバリシチニブ(JAK阻害薬)の治験を行い、有効性及び安全性について報告した(Pediatr Rheumatol, in press)。

<関連研究との連携>厚生労働省“難治性・希少免疫疾患におけるアンメットニーズの把握とその解決に向けた研究”班と連携を行い、アンメットニーズに関する図書館検索、データベース利用研究、QOL調査票に関する検討などを行った。また、“皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班”と連携してシュニツラー症候群の全国調査を行い、本邦における患者の状況を明らかにした(Allergol Int, 2022)。

2) 患者登録システムの推進、全国調査

難病プラットフォームへの患者登録を継続して行った。

ブラウ症候群の全国調査を行い、本邦の50症例の臨床像をまとめ、論文報告することができた(Ann Rheum Dis, 2020)。またADA2欠損症についても本邦に8人の患者が確認され、その臨床症状ならびに病態に関する報告を行った(J Allergy Clin Immunol, 2021)。COPA症候群の本邦全4名(Arthritis Rheumatol, 2021)、PSMB9異常

症の本邦全2名 (Nat Commun, 2021; J Allergy Clin Immunol, 2021) に関する報告を行った。CDC42異常症の本邦全2名ならびに病態として、CDC42異常症が家族性地中海熱の責任遺伝子であるMEFV(蛋白名パイリン)と関連していることを報告した(J Exp Med, 2022)。ROSAH症候群の国際共同研究を行い、世界で27名、本邦にも1名の患者が確認された(Ann Rheum Dis, 2022)。慢性再発性多発性骨髄炎の全国調査を継続し、1次調査で289症例の回答があり、二次調査で250症例のデータが集まり、最終的に205症例で解析を行った。本邦に於ける推定患者数は434症例であった(論文投稿準備中)。クリオピリン関連周期熱症候群の全国調査も継続して行い、103名の臨床データの解析が終了した(論文投稿中)。また、A20ハプロ不全症の全国調査も順調に行われ、本邦に約60名弱の患者が確認され、44症例の臨床情報が収集された(現在データ解析中)。その他、AGSなど全国調査を開始準備中である。

3) 診療ガイドライン/フローチャート

化膿性関節炎・壊疽性膿皮症・ざ瘡症候群(PAPA症候群)、中條・西村症候群、A20ハプロ不全症、家族性地中海熱、周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・リンパ節炎症候群(PFAPA症候群)の診療ガイドライン作成ならびに改訂作業を行った(資料2)。Mindsに準拠し、患者及びその家族も参加した。それぞれの疾患における推奨文案が完成した。PAAND、NLRP1異常症、RIPK1異常症、発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)関連自己炎症性疾患、CDC42異常症、SPENCDIの診療フローチャートが完成した(資料3)。また、次世代シーケンサーの使用を想定した国際的な自己炎症性疾

患の遺伝子検査ガイドラインをもとに、本邦におけるクリオピリン関連周期熱症候群の遺伝子診断の手引きを作成した(資料4)。ADA2欠損症の国際共同研究であるInternational Consensus Statementの作成に加わり、論文投稿中である。

4) QOL 調査研究

患者会の協力の下、SF-36を用いて包括的健康関連QOLを評価するとともに、ICFにおける活動や参加のドメインと関連付けられた生活の困難感に関する項目について郵送による質問紙調査を行った(資料5)。計52名(回収率80%)から回答が得られた。自己炎症性疾患では他の疾患と同様にSF-36の下位尺度スコアの換算値は全体的に国民標準値よりも低く、とくに身体的側面において低い傾向にあった。下位尺度スコアとサマリスコアは、自己炎症性疾患と他の疾患との間には有意差はなかった。生活の困難感では、症状における発熱や痛みを2~4割の患者が訴えていた。症状の増悪を避けるための外出抑制や将来への不安は、SF-36の精神的および役割/社会的側面のサマリスコアと関連しており、程度が強いほどサマリスコアも低かった。対人関係では学校や職場での周囲の理解が得られないと感じている割合が約半数認められた。家族からの偏見や医師との関係性が、SF-36の精神的および役割/社会的側面のサマリスコアと関連していることが分かった。身体障害者手帳の有無や医療費助成受給の有無は、身体的サマリスコアと関連していた。自己炎症性疾患においても他の疾患と同様の傾向であった。昨年度の結果をふまえ、生活に関する質問票の作成および研究デザインの検討を年度前半に行った。質問紙による患者調査を患者会の協力の下で実施し、リウマチ性疾患全体と自己

炎症性疾患とその他の疾患の比較を行った。

D. 考察

自己炎症性疾患の診療体制の整備をすすめ、JSIAD と連携して遺伝子解析結果に対して専門グループによるサポートや、WEB での医師からの患者相談、コンサルト事業を継続する。小児・成人をシームレスに診療するための移行医療指針の作成を行うことができ、全国調査に関しても順調に行うことができた。難病プラットフォームへの患者登録も順次行うことができた。診療ガイドライン作成、改訂についても順調に進行し、骨子は完成した。QOL 調査においてアンメットニーズの一部を明らかにするとともに、国際生活機能分類における活動や参加のドメインにおいて、重荷の一部があることが分かった。

E : 結論

1) 診療体制整備、移行期医療の指針作成、関連研究との連携に関して、2) 患者登録システムの推進・全国調査、3) 診療ガイドライン/フローチャート、4) QOL 調査研究を行い、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. 研究発表

1. 論文発表

1. Akagi T, Mukai T, Mito T, Kawahara K, Tsuji S, Fujita S, Uchida HA, Morita Y. Effect of Angiotensin II on Bone Erosion and Systemic Bone Loss in Mice with Tumor Necrosis Factor-Mediated Arthritis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(11).

2. Akiyama M, De Vita V, Sugiura K. Editorial: Autoinflammatory Keratinization Disease (AiKD). *Front Immunol.* 2020;11:1753.
3. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, Dorgham K, Philippot Q, Rosain J, Béziat V, Manry J, Shaw E, Haljasmägi L, Peterson P, Lorenzo L, Bizien L, Trouillet-Assant S, Dobbs K, de Jesus AA, Belot A, Kallaste A, Catherinot E, Tandjaoui-Lambiotte Y, Le Pen J, Kerner G, Bigio B, Seeleuthner Y, Yang R, Bolze A, Spaan AN, Delmonte OM, Abers MS, Aiuti A, Casari G, Lampasona V, Piemonti L, Ciceri F, Bilguvar K, Lifton RP, Vasse M, Smadja DM, Migaud M, Hadjadj J, Terrier B, Duffy D, Quintana-Murci L, van de Beek D, Roussel L, Vinh DC, Tangye SG, Haerynck F, Dalmau D, Martinez-Picado J, Brodin P, Nussenzweig MC, Boisson-Dupuis S, Rodríguez-Gallego C, Vogt G, Mogensen TH, Oler AJ, Gu J, Burbelo PD, Cohen JI, Biondi A, Bettini LR, D'Angio M, Bonfanti P, Rossignol P, Mayaux J, Rieux-Laucat F, Husebye ES, Fusco F, Ursini MV, Imberti L, Sottini A, Paghera S, Quiros-Roldan E, Rossi C, Castagnoli R, Montagna D, Licari A, Marseglia GL, Duval X, Ghosn J, Tsang JS, Goldbach-Mansky R, Kisand K, Lionakis MS, Puel A, Zhang SY, Holland SM, Gorochoy G, Jouanguy E, Rice CM, Cobat A, Notarangelo LD, Abel L, Su HC, Casanova JL. Autoantibodies against

- type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370(6515).
4. Bonnekoh H, Butze M, Kallinich T, Kambe N, Kokolakis G, Krause K. Spectrum of Genetic Autoinflammatory Diseases Presenting with Cutaneous Symptoms. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(7):adv00091.
 5. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco JL, Holland SM, Klein C, Morio T, Ochs HD, Oksenhendler E, Puck J, Torgerson TR, Casanova JL, Sullivan KE, Tangye SG. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol*. 2020;40(1):66-81.
 6. Endo Y, Funakoshi Y, Koga T, Furukawa K, Sasaki D, Miura K, Yanagihara K, Moriuchi H, Kawakami A. Paediatric-onset haploinsufficiency of A20 associated with a novel and de novo nonsense TNFAIP3 mutation. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(11):e85-e7.
 7. Endo Y, Koga T, Hara K, Furukawa K, Agematsu K, Yachie A, Masumoto J, Migita K, Kawakami A. The possession of exon 2 or exon 3 variants in the MEFV gene promotes inflammasome activation in Japanese patients with familial Mediterranean fever with a heterozygous exon 10 mutation. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38 Suppl 127(5):49-52.
 8. Endo Y, Koga T, Umeda M, Furukawa K, Sasaki D, Yanagihara K, Kawakami A. Successful hydroxychloroquine treatment for familial Mediterranean fever in a Japanese patient with concurrent systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(4):903-5.
 9. Endo Y, Koga T, Umeda M, Furukawa K, Takenaka M, Kawakami A. Successful canakinumab treatment for activated innate response in idiopathic Castleman's disease with multiple heterozygous MEFV exon 2 variants. *Clin Immunol*. 2020;219:108547.
 10. Fujii K, Takahashi T, Matsuyama K, Fujii A, Mizutani Y, Ohnishi H, Seishima M. Impetigo herpetiformis with a CARD14 Thr79Ile variant successfully treated with granulocyte and monocyte adsorption apheresis. *J Dermatol*. 2020;47(3):e84-e5.
 11. Fujimoto K, Hidaka Y, Koga T, Kaieda S, Yamasaki S, Nakashima M, Hoshino T, Ida H. Clinical and Genetic Analysis of 22 Japanese Patients with Familial Mediterranean Fever: An Examination of MEFV and 10 Other Genes Related to Autoinflammatory Syndromes. *Intern Med*. 2020;59(11):1373-8.
 12. Fukushima H, Iwata Y, Watanabe S, Saito K, Tanaka Y, Hasegawa Y, Akiyama M, Sugiura K. TAK-242 ameliorates contact dermatitis exacerbated by IL-36 receptor antagonist deficiency. *Sci Rep*. 2020;10(1):734.

13. Imai T, Shiraishi A, Nishiyama K, Ishimura M, Ohga S. Lipopolysaccharide-induced monocyte death in a novel ZnF7 domain mutation of TNFAIP3. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(6):2071-4.e5.
14. Isobe M, Amano K, Arimura Y, Ishizu A, Ito S, Kaname S, Kobayashi S, Komagata Y, Komuro I, Komori K, Takahashi K, Tanemoto K, Hasegawa H, Harigai M, Fujimoto S, Miyazaki T, Miyata T, Yamada H, Yoshida A, Wada T, Inoue Y, Uchida HA, Ota H, Okazaki T, Onimaru M, Kawakami T, Kinouchi R, Kurata A, Kosuge H, Sada KE, Shigematsu K, Suematsu E, Sueyoshi E, Sugihara T, Sugiyama H, Takeno M, Tamura N, Tsutsumino M, Dobashi H, Nakaoka Y, Nagasaka K, Maejima Y, Yoshifuji H, Watanabe Y, Ozaki S, Kimura T, Shigematsu H, Yamauchi-Takahara K, Murohara T, Momomura SI. JCS 2017 Guideline on Management of Vasculitis Syndrome - Digest Version. *Circ J.* 2020;84(2):299-359.
15. Ito S, Torii T, Nakajima A, Iijima T, Murano H, Horiuchi H, Yamanaka H, Honda M. Prevalence of gout and asymptomatic hyperuricemia in the pediatric population: a cross-sectional study of a Japanese health insurance database. *BMC Pediatr.* 2020;20(1):481.
16. Kadowaki T, Ohnishi H, Kawamoto N, Kadowaki S, Hori T, Nishimura K, Kobayashi C, Shigemura T, Ogata S, Inoue Y, Hiejima E, Izawa K, Matsubayashi T, Matsumoto K, Imai K, Nishikomori R, Ito S, Kanegane H, Fukao T. Immunophenotyping of A20 haploinsufficiency by multicolor flow cytometry. *Clin Immunol.* 2020;216:108441.
17. Kanazawa N. Designation of Autoinflammatory Skin Manifestations With Specific Genetic Backgrounds. *Front Immunol.* 2020;11:475.
18. Kaneko N, Kurata M, Yamamoto T, Shigemura T, Agematsu K, Yamazaki T, Takeda H, Sawasaki T, Koga T, Kawakami A, Yachie A, Migita K, Yoshiura KI, Urano T, Masumoto J. KN3014, a piperidine-containing small compound, inhibits auto-secretion of IL-1 β from PBMCs in a patient with Muckle-Wells syndrome. *Sci Rep.* 2020;10(1):13562.
19. Katsuo K, Honda T, Kaku Y, Nishitani-Isa M, Honda Y, Yasumi T, Kabashima K. Pyoderma gangrenosum associated with chronic recurrent multifocal osteomyelitis as a possible paradoxical reaction to anti-tumor necrosis factor- α therapy. *J Dermatol.* 2020;47(8):e283-e4.
20. Kishida D, Nakamura A, Yazaki M, Oka K, Tsuchiya-Suzuki A, Ichikawa T, Shimojima Y, Sekijima Y. Triggering factors for febrile attacks in Japanese patients with familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38 Suppl 127(5):76-9.
21. Kishida D, Yazaki M, Nakamura A, Tsuchiya-Suzuki A, Shimojima Y,

- Sekijima Y. Late-onset familial Mediterranean fever in Japan. *Mod Rheumatol*. 2020;30(3):564-7.
22. Kishimoto I, Nguyen CTH, Kambe N, Ly NTM, Ueki Y, Ueda-Hayakawa I, Okamoto H. Circulating intermediate monocytes produce TARC in sarcoidosis. *Allergol Int*. 2020;69(2):310-2.
 23. Kiyota M, Oya M, Ayano M, Niuro H, Iwasaki T, Fujiwara M, Oda Y, Fujimoto K, Ida H. First case of pyrin-associated autoinflammation with neutrophilic dermatosis complicated by amyloidosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(9):e41-e3.
 24. Koga T, Sato S, Mishima H, Migita K, Endo Y, Umeda M, Sumiyoshi R, Nonaka F, Fukui S, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Ueki Y, Masumoto J, Agematsu K, Yachie A, Yoshiura KI, Eguchi K, Kawakami A. Next-generation sequencing of the whole MEFV gene in Japanese patients with familial Mediterranean fever: a case-control association study. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38 Suppl 127(5):35-41.
 25. Matsuda T, Kambe N, Ueki Y, Kanazawa N, Izawa K, Honda Y, Kawakami A, Takei S, Tonomura K, Inoue M, Kobayashi H, Okafuji I, Sakurai Y, Kato N, Maruyama Y, Inoue Y, Otsubo Y, Makino T, Okada S, Kobayashi I, Yashiro M, Ito S, Fujii H, Kondo Y, Okamoto N, Ito S, Iwata N, Kaneko U, Doi M, Hosokawa J, Ohara O, Saito MK, Nishikomori R. Clinical characteristics and treatment of 50 cases of Blau syndrome in Japan confirmed by genetic analysis of the NOD2 mutation. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(11):1492-9.
 26. Miyamae T, Hanaya A, Kawamoto M, Tani Y, Kawaguchi Y, Yamanaka H. Diagnostic Rate of Autoinflammatory Diseases Evaluated by Fever Patterns in Pediatric- and Adult-Onset Patients. *J Clin Rheumatol*. 2020;26(2):60-2.
 27. Miyamae T, Tani Y, Kishi T, Yamanaka H, Singh G. Updated version of Japanese Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ). *Mod Rheumatol*. 2020;30(5):905-9.
 28. Mizutani Y, Mizutani YH, Matsuyama K, Kawamura M, Fujii A, Shu E, Ohnishi H, Seishima M. Generalized pustular psoriasis in pregnancy, successfully treated with certolizumab pegol. *J Dermatol*. 2020;47(7):e262-e3.
 29. Moriya K, Kadowaki S, Nakano T, Akarcan SE, Kutukculer N, Aksu G, Sasahara Y, Kure S, Ohnishi H, Casanova JL, Puel A, Fukao T. The IL1RN Mutation Creating the Most-Upstream Premature Stop Codon Is Hypomorphic Because of a Reinitiation of Translation. *J Clin Immunol*. 2020;40(4):643-5.
 30. Nakajima D, Kawashima Y, Shibata H, Yasumi T, Isa M, Izawa K, Nishikomori R, Heike T, Ohara O. Simple and Sensitive Analysis for Dried Blood Spot Proteins by Sodium Carbonate Precipitation for Clinical Proteomics. *J*

- Proteome Res. 2020;19(7):2821-7.
31. Okano T, Imai K, Naruto T, Okada S, Yamashita M, Yeh TW, Ono S, Tanaka K, Okamoto K, Tanita K, Matsumoto K, Toyofuku E, Kumaki-Matsumoto E, Okamura M, Ueno H, Ogawa S, Ohara O, Takagi M, Kanegane H, Morio T. Whole-Exome Sequencing-Based Approach for Germline Mutations in Patients with Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol.* 2020;40(5):729-40.
 32. Saito K, Iwata Y, Fukushima H, Watanabe S, Tanaka Y, Hasegawa Y, Akiyama M, Sugiura K. IL-36 receptor antagonist deficiency resulted in delayed wound healing due to excessive recruitment of immune cells. *Sci Rep.* 2020;10(1):14772.
 33. Sakai T, Matsuda-Hirose H, Shimada H, Sugiura K, Hatano Y. Generalized pustular psoriasis-like drug eruption manifested by systemic glucocorticosteroid in a patient without IL36RN mutation or an immunological disorder. *Eur J Dermatol.* 2020;30(2):183-4.
 34. Shimizu M, Mizuta M, Okamoto N, Yasumi T, Iwata N, Umebayashi H, Okura Y, Kinjo N, Kubota T, Nakagishi Y, Nishimura K, Mohri M, Yashiro M, Yasumura J, Wakiguchi H, Mori M. Tocilizumab modifies clinical and laboratory features of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2020;18(1):2.
 35. Shinar Y, Ceccherini I, Rowczenio D, Aksentijevich I, Arostegui J, Ben-Chétrit E, Boursier G, Gattorno M, Hayrapetyan H, Ida H, Kanazawa N, Lachmann HJ, Mensa-Vilaro A, Nishikomori R, Oberkanins C, Obici L, Ohara O, Ozen S, Sarkisian T, Sheils K, Wolstenholme N, Zonneveld-Huijssoon E, van Gijn ME, Touitou I. ISSAID/EMQN Best Practice Guidelines for the Genetic Diagnosis of Monogenic Autoinflammatory Diseases in the Next-Generation Sequencing Era. *Clin Chem.* 2020;66(4):525-36.
 36. Takada S, Saito MK, Kambe N. Blau Syndrome: NOD2-related systemic autoinflammatory granulomatosis. *G Ital Dermatol Venereol.* 2020;155(5):537-41.
 37. Takeuchi I, Kawai T, Nambu M, Migita O, Yoshimura S, Nishimura K, Yoshioka T, Ogura M, Kyodo R, Shimizu H, Ito S, Kato M, Onodera M, Hata K, Matsubara Y, Arai K. X-linked inhibitor of apoptosis protein deficiency complicated with Crohn's disease-like enterocolitis and Takayasu arteritis: A case report. *Clin Immunol.* 2020;217:108495.
 38. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco JL, Holland SM, Klein C, Morio T, Ochs HD, Oksenhendler E, Picard C, Puck J, Torgerson TR, Casanova JL, Sullivan KE. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological

- Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2020;40(1):24-64.
39. Tani Y, Kishi T, Miyamae T, Kawamoto M, Kawaguchi Y, Taniguchi A, Yamanaka H. The evaluation of gene polymorphisms associated with autoinflammatory syndrome in patients with palindromic rheumatism complicated by intermittent hydrarthrosis. *Clin Rheumatol.* 2020;39(3):841-5.
 40. Watanabe S, Iwata Y, Fukushima H, Saito K, Tanaka Y, Hasegawa Y, Akiyama M, Sugiura K. Neutrophil extracellular traps are induced in a psoriasis model of interleukin-36 receptor antagonist-deficient mice. *Sci Rep.* 2020;10(1):20149.
 41. Yamagishi M, Ohara O, Shirasaki Y. Microfluidic Immunoassays for Time-Resolved Measurement of Protein Secretion from Single Cells. *Annu Rev Anal Chem (Palo Alto Calif).* 2020;13(1):67-84.
 42. Yamazaki S, Shimbo A, Akutsu Y, Takase H, Morio T, Mori M. Importance of pediatric rheumatologists and transitional care for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: a retrospective series of 9 cases. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2020;18(1):26.
 43. Yasumura J, Shimizu M, Toma T, Yashiro M, Yachie A, Okada S. Clinical Significance of Serum Soluble TNF Receptor I/II Ratio for the Differential Diagnosis of Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome From Other Autoinflammatory Diseases. *Front Immunol.* 2020;11:576152.
 44. Yoshida Y, Takeshita S, Kawamura Y, Kanai T, Tsujita Y, Nonoyama S. Enhanced formation of neutrophil extracellular traps in Kawasaki disease. *Pediatr Res.* 2020;87(6):998-1004.
 45. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, Le Pen J, Moncada-Velez M, Chen J, Ogishi M, Sabli IKD, Hodeib S, Korol C, Rosain J, Bilguvar K, Ye J, Bolze A, Bigio B, Yang R, Arias AA, Zhou Q, Zhang Y, Onodi F, Korniotis S, Karpf L, Philippot Q, Chbihi M, Bonnet-Madin L, Dorgham K, Smith N, Schneider WM, Razoooky BS, Hoffmann HH, Michailidis E, Moens L, Han JE, Lorenzo L, Bizien L, Meade P, Neehus AL, Ugurbil AC, Corneau A, Kerner G, Zhang P, Rapaport F, Seeleuthner Y, Manry J, Masson C, Schmitt Y, Schlüter A, Le Voyer T, Khan T, Li J, Fellay J, Roussel L, Shahrooei M, Alosaimi MF, Mansouri D, Al-Saud H, Al-Mulla F, Almourfi F, Al-Muhsen SZ, Alsohime F, Al Turki S, Hasanato R, van de Beek D, Biondi A, Bettini LR, D'Angio M, Bonfanti P, Imberti L, Sottini A, Paghera S, Quiros-Roldan E, Rossi C, Oler AJ, Tompkins MF, Alba C, Vandernoot I, Goffard JC, Smits G, Migeotte I, Haerynck F, Soler-Palacin P, Martin-Nalda A, Colobran R, Morange PE, Keles S, Çölkesen F, Ozcelik T, Yasar KK, Senoglu S, Karabela Ş N, Rodríguez-Gallego C, Novelli G,

- Hraiech S, Tandjaoui-Lambiotte Y, Duval X, Laouénan C, Snow AL, Dalgard CL, Milner JD, Vinh DC, Mogensen TH, Marr N, Spaan AN, Boisson B, Boisson-Dupuis S, Bustamante J, Puel A, Ciancanelli MJ, Meyts I, Maniatis T, Soumelis V, Amara A, Nussenzweig M, García-Sastre A, Krammer F, Pujol A, Duffy D, Lifton RP, Zhang SY, Gorochoy G, Béziat V, Jouanguy E, Sancho-Shimizu V, Rice CM, Abel L, Notarangelo LD, Cobat A, Su HC, Casanova JL. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020; 370(6515).
46. Nihira H, Izawa K, Ito M, Umebayashi H, Okano T, Kajikawa S, Nanishi E, Keino D, Murakami K, Isa-Nishitani M, Shiba T, Honda Y, Hijikata A, Yasu T, Kubota T, Hasegawa Y, Kawashima Y, Nakano N, Takada H, Ohga S, Heike T, Takita J, Ohara O, Takei S, Takahashi M, Kanegane H, Morio T, Iwaki-Egawa S, Sasahara Y, Nishikomori R, Yasumi T. Detailed analysis of Japanese patients with adenosine deaminase 2 deficiency reveals characteristic elevation of type II interferon signature and STAT1 hyperactivation. *J Allergy Clin Immunol*. 2021.
47. Arakawa A, Kambe N, Nishikomori R, Tanabe A, Ueda M, Nishigori C, Miyachi Y, Kanazawa N. NOD2 Mutation-Associated Case with Blau Syndrome Triggered by BCG Vaccination. *Children* (Basel). 2021;8(2).
48. Fujimoto K, Hidaka Y, Koga T, Kaieda S, Yamasaki S, Nakashima M, Hoshino T, Yamamoto K, Nishikomori R, Ida H. MEFV E148Q variant is more associated with familial Mediterranean fever when combined with other non-exon 10 MEFV variants in Japanese patients with recurrent fever. *Mod Rheumatol*. 2021;31(6):1208-14.
49. Hidaka Y, Fujimoto K, Matsuo N, Koga T, Kaieda S, Yamasaki S, Nakashima M, Migita K, Nakayama M, Ohara O, Hoshino T, Nishikomori R, Ida H. Clinical phenotypes and genetic analyses for diagnosis of systemic autoinflammatory diseases in adult patients with unexplained fever. *Mod Rheumatol*. 2021;31(3):704-9.
50. Honda Y, Maeda Y, Izawa K, Shiba T, Tanaka T, Nakaseko H, Nishimura K, Mukoyama H, Isa-Nishitani M, Miyamoto T, Nihira H, Shibata H, Hiejima E, Ohara O, Takita J, Yasumi T, Nishikomori R. Rapid Flow Cytometry-Based Assay for the Functional Classification of MEFV Variants. *J Clin Immunol*. 2021;41(6):1187-97.
51. Ito M, Nihira H, Izawa K, Yasumi T, Nishikomori R, Iwaki-Egawa S. Enzyme activity in dried blood spot as a diagnostic tool for adenosine deaminase 2 deficiency. *Anal Biochem*. 2021;628:114292.
52. Kanazawa N, Hemmi H, Kinjo N, Ohnishi H, Hamazaki J, Mishima H,

- Kinoshita A, Mizushima T, Hamada S, Hamada K, Kawamoto N, Kadowaki S, Honda Y, Izawa K, Nishikomori R, Tsumura M, Yamashita Y, Tamura S, Orimo T, Ozasa T, Kato T, Sasaki I, Fukuda-Ohta Y, Wakaki-Nishiyama N, Inaba Y, Kunimoto K, Okada S, Taketani T, Nakanishi K, Murata S, Yoshiura KI, Kaisho T. Heterozygous missense variant of the proteasome subunit β -type 9 causes neonatal-onset autoinflammation and immunodeficiency. *Nat Commun.* 2021;12(1):6819.
53. Kataoka S, Kawashima N, Okuno Y, Muramatsu H, Miwata S, Narita K, Hamada M, Murakami N, Taniguchi R, Ichikawa D, Kitazawa H, Suzuki K, Nishikawa E, Narita A, Nishio N, Yamamoto H, Fukasawa Y, Kato T, Yamamoto H, Natsume J, Kojima S, Nishino I, Taketani T, Ohnishi H, Takahashi Y. Successful treatment of a novel type I interferonopathy due to a de novo PSMB9 gene mutation with a Janus kinase inhibitor. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(2):639-44.
54. Kato T, Yamamoto M, Honda Y, Orimo T, Sasaki I, Murakami K, Hemmi H, Fukuda-Ohta Y, Isono K, Takayama S, Nakamura H, Otsuki Y, Miyamoto T, Takita J, Yasumi T, Nishikomori R, Matsubayashi T, Izawa K, Kaisho T. Augmentation of Stimulator of Interferon Genes-Induced Type I Interferon Production in COPA Syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(11):2105-15.
55. Kawano G, Yokochi T, Nishikomori R, Watanabe Y, Ohbu K, Takahashi Y, Shintaku H, Matsuishi T. Case Report: Rituximab Improved Epileptic Spasms and EEG Abnormalities in an Infant With West Syndrome and Anti-NMDAR Encephalitis Associated With APECED. *Front Neurol.* 2021;12:679164.
56. Kawashima Y, Nishikomori R, Ohara O. Multiomic technologies for analyses of inborn errors of immunity: from snapshot of the average cell to dynamic temporal picture at single-cell resolution. *Inflamm Regen.* 2021;41(1):19.
57. Nihira H, Izawa K, Ito M, Umebayashi H, Okano T, Kajikawa S, Nanishi E, Keino D, Murakami K, Isa-Nishitani M, Shiba T, Honda Y, Hijikata A, Yasu T, Kubota T, Hasegawa Y, Kawashima Y, Nakano N, Takada H, Ohga S, Heike T, Takita J, Ohara O, Takei S, Takahashi M, Kanegane H, Morio T, Iwaki-Egawa S, Sasahara Y, Nishikomori R, Yasumi T. Detailed analysis of Japanese patients with adenosine deaminase 2 deficiency reveals characteristic elevation of type II interferon signature and STAT1 hyperactivation. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(2):550-62.
58. Okazaki F, Wakiguchi H, Korenaga Y, Nakamura T, Yasudo H, Uchi S, Yanai R, Asano N, Hoshii Y, Tanabe T, Izawa K, Honda Y, Nishikomori R, Uchida K, Eishi Y, Ohga S, Hasegawa S. A novel mutation in early-onset sarcoidosis/Blau syndrome: an association with

- Propionibacterium acnes. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2021;19(1):18.
59. Onizawa H, Kato H, Kimura H, Kudo T, Soda N, Shimizu S, Funabiki M, Yagi Y, Nakamoto Y, Priller J, Nishikomori R, Heike T, Yan N, Tsujimura T, Mimori T, Fujita T. Aicardi-Goutières syndrome-like encephalitis in mutant mice with constitutively active MDA5. *Int Immunol.* 2021;33(4):225-40.
60. Sakaguchi H, Mizuochi T, Haruta M, Takase R, Yoshida S, Yamashita Y, Nishikomori R. AIRE Gene Mutation Presenting at Age 2 Years With Autoimmune Retinopathy and Steroid-Responsive Acute Liver Failure: A Case Report and Literature Review. *Front Immunol.* 2021;12:687280.
61. Shimizu M, Matsubayashi T, Ohnishi H, Nakama M, Izawa K, Honda Y, Nishikomori R. Haploinsufficiency of A20 with a novel mutation of deletion of exons 2-3 of TNFAIP3. *Mod Rheumatol.* 2021;31(2):493-7.
62. Shiraki M, Williams E, Yokoyama N, Shinoda K, Nademi Z, Matsumoto K, Nihira H, Honda Y, Izawa K, Nishikomori R, Slatter MA, Cant AJ, Gennery AR, Ohnishi H, Kanegane H. Hematopoietic Cell Transplantation Ameliorates Autoinflammation in A20 Haploinsufficiency. *J Clin Immunol.* 2021;41(8):1954-6.
63. Toyofuku E, Takeshita K, Ohnishi H, Kiridoshi Y, Masuoka H, Kadowaki T, Nishikomori R, Nishimura K, Kobayashi C, Ebato T, Shigemura T, Inoue Y, Suda W, Hattori M, Morio T, Honda K, Kanegane H. Dysregulation of the Intestinal Microbiome in Patients With Haploinsufficiency of A20. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:787667.
64. Yamada Y, Inui K, Okano T, Mandai K, Nishikomori R, Nakamura H, Tsuruta D. Ultrasound and biopsy findings in arthritis with familial Mediterranean fever. *J Med Ultrason (2001).* 2022;49(1):115-6.
65. Yokoi K, Minamiguchi S, Honda Y, Kobayashi M, Kobayashi S, Nishikomori R. Necrotizing Funisitis as an Intrauterine manifestation of Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome: a case report and review of the literature. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2021;19(1):77.
66. Yu Y, Watanabe R, Shibao K, Ishii Y, Nishikomori R, Heike T, Fujisawa Y, Furuta J. Case of cryopyrin-associated periodic syndrome who recovered from growth delay by treatment with canakinumab. *J Dermatol.* 2021;48(2):e98-e9.
67. Sumida H, Migita K, Ida H, Asano Y, Shimizu J, Kagami S, Sugaya M, Kadono T, Sato S. Dermatomyositis-like eruptions and fasciitis with novel compound heterozygous MEFV mutations: Newly recognized features of a variant of familial Mediterranean fever. *J Dermatol.* 2021;48(9):1453-6.
68. Inoue Y, Yamamoto T, Honda Y, Izawa K,

- Yasumi T. Partial Trisomy 9p with Clinical Symptoms Resembling Interferonopathies. *J Clin Immunol.* 2022;42(1):203-5.
69. Takimoto-Ito R, Kambe N, Kogame T, Otsuka A, Nomura T, Izawa K, Tabuchi Y, Yoshifuji H, Takeuchi Y, Kabashima K. Refractory serum immunoglobulin M elevation during anti-interleukin (IL)-1- or IL-6-targeted treatment in four patients with Schnitzler syndrome. *J Dermatol.* 2021;48(11):1789-92.
70. Fujita Y, Asano T, Sakai A, Norikawa N, Yamamoto T, Matsumoto H, Sato S, Temmoku J, Yashiro-Furuya M, Matsuoka N, Watanabe H, Migita K. A case of Schnitzler's syndrome without monoclonal gammopathy successfully treated with canakinumab. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021;22(1):257.
71. Koga T, Furukawa K, Migita K, Morimoto S, Shimizu T, Fukui S, Umeda M, Endo Y, Sumiyoshi R, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Origuchi T, Maeda T, Yachie A, Kawakami A. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and tumor necrosis factor- α in combination is a useful diagnostic biomarker to distinguish familial Mediterranean fever from sepsis. *Arthritis Res Ther.* 2021;23(1):260.
72. Sasajima T, Fujita Y, Ejiri Y, Suzuki T, Wada J, Yokose K, Yoshida S, Matsumoto H, Asano T, Sato S, Yashiro-Furuya M, Matsuoka N, Temmoku J, Yago T, Watanabe H, Migita K. Immunoglobulin A Vasculitis in a Japanese Patient with Complete Familial Mediterranean Fever Carrying MEFV Exon 10 Mutation. *Tohoku J Exp Med.* 2021;255(2):157-62.
73. Matsumura R, Mochizuki S, Maruyama N, Morishita Y, Kawaguchi H, Okada S, Tsumura M, Kaji S, Shimizu J, Shimada A, Kobayashi M. Bone marrow transplantation from a human leukocyte antigen-mismatched unrelated donor in a case with C1q deficiency associated with refractory systemic lupus erythematosus. *Int J Hematol.* 2021;113(2):302-7.
74. Sevim Bayrak C, Stein D, Jain A, Chaudhary K, Nadkarni GN, Van Vleck TT, Puel A, Boisson-Dupuis S, Okada S, Stenson PD, Cooper DN, Schlessinger A, Itan Y. Identification of discriminative gene-level and protein-level features associated with pathogenic gain-of-function and loss-of-function variants. *Am J Hum Genet.* 2021;108(12):2301-18.
75. Ishikawa K, Uchiyama T, Kaname T, Kawai T, Ishiguro A. Autoimmune hemolytic anemia associated with Takenouchi-Kosaki syndrome. *Pediatr Int.* 2021;63(12):1528-30.
76. Ishikawa T, Tamura E, Kasahara M, Uchida H, Higuchi M, Kobayashi H, Shimizu H, Ogawa E, Yotani N, Irie R, Kosaki R, Kosaki K, Uchiyama T, Onodera M, Kawai T. Severe Liver Disorder Following Liver Transplantation in STING-Associated

- Vasculopathy with Onset in Infancy. *J Clin Immunol.* 2021;41(5):967-74.
77. Adams D, Polydefkis M, González-Duarte A, Wixner J, Kristen AV, Schmidt HH, Berk JL, Losada López IA, Dispenzieri A, Quan D, Conceição IM, Slama MS, Gillmore JD, Kyriakides T, Ajroud-Driss S, Waddington-Cruz M, Mezei MM, Planté-Bordeneuve V, Attarian S, Mauricio E, Brannagan TH, 3rd, Ueda M, Aldinc E, Wang JJ, White MT, Vest J, Berber E, Sweetser MT, Coelho T. Long-term safety and efficacy of patisiran for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: 12-month results of an open-label extension study. *Lancet Neurol.* 2021;20(1):49-59.
78. Igarashi K, Hori T, Yamamoto M, Hatakeyama N, Iesato K, Takebayashi A, Kizawa T, Miyamae T, Kawamoto M, Kawasaki Y. Familial Mediterranean Fever After Cord Blood Transplantation for Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2021;43(8):e1136-e9.
79. Miyamae T, Inoue Y, Yamaguchi K. Checklist for rapid assessment of independence in children with pediatric rheumatic diseases in transition to adult medical care. *Mod Rheumatol.* 2021:1-5.
80. Magg T, Okano T, Koenig LM, Boehmer DFR, Schwartz SL, Inoue K, Heimall J, Licciardi F, Ley-Zaporozhan J, Ferdman RM, Caballero-Oteyza A, Park EN, Calderon BM, Dey D, Kanegane H, Cho K, Montin D, Reiter K, Griese M, Albert MH, Rohlf M, Gray P, Walz C, Conn GL, Sullivan KE, Klein C, Morio T, Hauck F. Heterozygous OAS1 gain-of-function variants cause an autoinflammatory immunodeficiency. *Sci Immunol.* 2021;6(60).
81. Okano T, Nishimura A, Inoue K, Naruto T, Tokoro S, Tomoda T, Kamiya T, Simbo A, Akutsu Y, Okamoto K, Yeh T, Isoda T, Yanagimachi M, Kajiwara M, Imai K, Kanegane H, Mori M, Morio T, Takagi M. Somatic mutation in RUNX1 underlies mucocutaneous inflammatory manifestations. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(12):e429-e31.
82. Fukumura E, Nakai K, Togo S, Tokimasa S, Kanazawa N, Tsuruta D. Case of Muckle-Wells syndrome with obesity. *J Dermatol.* 2021;48(9):e438-e9.
83. Nishiyama M, Li HJ, Okafuji I, Fujisawa A, Ehara M, Kambe N, Furukawa F, Kanazawa N. Sustained Surface ICAM-1 Expression and Transient PDGF-B Production by Phorbol Myristate Acetate-Activated THP-1 Cells Harboring Blau Syndrome-Associated NOD2 Mutations. *Children (Basel).* 2021;8(5).
84. Kawahara K, Mukai T, Iseki M, Nagasu A, Nagasu H, Akagi T, Tsuji S, Hiramatsu-Asano S, Ueki Y, Ishihara K, Kashihara N, Morita Y. SH3BP2 Deficiency Ameliorates Murine Systemic Lupus Erythematosus. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8).

85. Mukai T, Akagi T, Hiramatsu Asano S, Tosa I, Ono M, Kittaka M, Ueki Y, Yahagi A, Iseki M, Oohashi T, Ishihara K, Morita Y. Imatinib has minimal effects on inflammatory and osteopenic phenotypes in a murine cherubism model. *Oral Dis.* 2021.
86. Hosaka S, Kido T, Imagawa K, Fukushima H, Morio T, Nonoyama S, Takada H. Vaccination for Patients with Inborn Errors of Immunity: a Nationwide Survey in Japan. *J Clin Immunol.* 2022;42(1):183-94.
87. Kadowaki S, Hashimoto K, Nishimura T, Kashimada K, Kadowaki T, Kawamoto N, Imai K, Okada S, Kanegane H, Ohnishi H. Functional analysis of novel A20 variants in patients with atypical inflammatory diseases. *Arthritis Res Ther.* 2021;23(1):52.
88. Mitsui-Sekinaka K, Sekinaka Y, Endo A, Imai K, Nonoyama S. The Primary Immunodeficiency Database in Japan. *Front Immunol.* 2021;12:805766.
89. Nakajima D, Ohara O, Kawashima Y. Toward proteome-wide exploration of proteins in dried blood spots using liquid chromatography-coupled mass spectrometry. *Proteomics.* 2021;21(23-24):e2100019.
90. Takahashi Y, Date H, Oi H, Adachi T, Imanishi N, Kimura E, Takizawa H, Kosugi S, Matsumoto N, Kosaki K, Matsubara Y, Mizusawa H. Six years' accomplishment of the Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases: nationwide project in Japan to discover causes, mechanisms, and cures. *J Hum Genet.* 2022.
91. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, Klein C, Morio T, Oksenhendler E, Picard C, Puel A, Puck J, Seppänen MRJ, Somech R, Su HC, Sullivan KE, Torgerson TR, Meyts I. The Ever-Increasing Array of Novel Inborn Errors of Immunity: an Interim Update by the IUIS Committee. *J Clin Immunol.* 2021;41(3):666-79.
92. Yamashita M, Inoue K, Okano T, Morio T. Inborn errors of immunity-recent advances in research on the pathogenesis. *Inflamm Regen.* 2021;41(1):9.
93. Yamashita M, Morio T. Another Exciting Data-HCT Successfully Cured Patients with DADA2 : A commentary on "Hematopoietic cell transplantation cures adenosine deaminase 2 deficiency: report on 30 patients" by Hashem H et al. *J Clin Immunol.* 2021;41(7):1443-5.
94. Kitagawa Y, Kawasaki Y, Yamasaki Y, Kambe N, Takei S, Saito MK. Anti-TNF treatment corrects IFN- γ -dependent proinflammatory signatures in Blau syndrome patient-derived macrophages. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(1):176-88.e7.
95. Ichiyama S, Sugiura K, Hoashi T, Kanda N, Saeki H. Generalized pustular psoriasis with deficiency of interleukin-36 receptor antagonist associated with sensorineural hearing impairment. *J*

- Dermatol. 2021;48(9):e470-e1.
96. Kanatani Y, Shinkuma S, Matsumoto Y, Mitsui Y, Shobatake C, Ogawa K, Miyagawa F, Sugiura K, Asada H. Recurrence of impetigo herpetiformis carrying compound heterozygous mutations in IL36RN after remission with secukinumab. *J Dermatol.* 2022;49(3):e108-e10.
 97. Murase C, Takeichi T, Sugiura K, Akiyama M. Acute generalized exanthematous pustulosis triggered by acetaminophen in an IL36RN variant heterozygote. *J Dermatol.* 2021;48(4):e186-e7.
 98. Takeichi T, Lee JYW, Okuno Y, Miyasaka Y, Murase Y, Yoshikawa T, Tanahashi K, Nishida E, Okamoto T, Ito K, Muro Y, Sugiura K, Ohno T, McGrath JA, Akiyama M. Autoinflammatory Keratinization Disease With Hepatitis and Autism Reveals Roles for JAK1 Kinase Hyperactivity in Autoinflammation. *Front Immunol.* 2021;12:737747.
 99. Endo Y, Funakoshi Y, Koga T, Ohashi H, Takao M, Miura K, Yoshiura KI, Matsumoto T, Moriuchi H, Kawakami A. Large deletion in 6q containing the TNFAIP3 gene associated with autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Clin Immunol.* 2022;235:108853.
 100. Endo Y, Koga T, Otaki H, Furukawa K, Kawakami A. Systemic lupus erythematosus overlapping dermatomyositis owing to a heterozygous TREX1 Asp130Asn missense mutation. *Clin Immunol.* 2021;227:108732.
 101. Endo Y, Koga T, Otaki H, Sasaki D, Sumiyoshi R, Furukawa K, Tanaka Y, Katsunori Y, Kawakami A. Idiopathic multicentric Castleman disease with novel heterozygous Ile729Met mutation in exon 10 of familial Mediterranean fever gene. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(1):445-50.
 102. Hara K, Koga T, Endo Y, Sumiyoshi R, Furukawa K, Kawakami A. Genetic and clinical characteristics associated with efficacy and retention rates of colchicine in Japanese patients with familial Mediterranean fever: A single-center observational study. *Mod Rheumatol.* 2021;31(3):762-3.
 103. Tomokawa T, Koga T, Endo Y, Michitsuji T, Kawakami A. Efficacy and safety of canakinumab for colchicine-resistant or colchicine-intolerant familial Mediterranean fever: A single-centre observational study. *Mod Rheumatol.* 2021.
 104. Kadowaki S, Kimura T, Shiraki M, Mizutani Y, Nakama M, Kobayashi K, Suzui N, Kawamoto N, Ohnishi H, Seishima M. Case of Muckle-Wells syndrome with erythema dominantly infiltrated by lymphocytes. *J Dermatol.* 2021;48(2):e100-e1.
 105. Kadowaki T, Kadowaki S, Ohnishi H. A20 Haploinsufficiency in East Asia.

- Front Immunol. 2021;12:780689.
106. Shiraki M, Kadowaki S, Kadowaki T, Kawamoto N, Ohnishi H. Primary Immunodeficiency Disease Mimicking Pediatric Bechet's Disease. *Children (Basel)*. 2021;8(2).
107. Yamasaki Y, Kubota T, Takei S, Imanaka H, Nonaka Y, Kawano Y. A case of cryopyrin-associated periodic fever syndrome during canakinumab administration complicated by inflammatory bowel disease. *Clin Rheumatol*. 2021;40(1):393-7.
108. Miyashita K, Matsuda Y, Okajima M, Toma T, Yachie A, Wada T. Role of E148Q in familial Mediterranean fever with an exon 10 mutation in MEFV. *Pediatr Int*. 2022;64(1):e14696.
109. Miyazawa H, Wada T. Reversion Mosaicism in Primary Immunodeficiency Diseases. *Front Immunol*. 2021;12:783022.
110. Mizuta M, Shimizu M, Irabu H, Usami M, Inoue N, Nakagishi Y, Wada T, Yachie A. Comparison of serum cytokine profiles in macrophage activation syndrome complicating different background rheumatic diseases in children. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(1):231-8.
111. Shimizu M, Inoue N, Mizuta M, Irabu H, Okajima M, Honda Y, Nihira H, Izawa K, Yachie A, Wada T. Successful treatment of spondyloenchondrodysplasia with baricitinib. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(2):e44-e6.
112. 仁平寛士, 井澤和司, 八角高裕, 西小森隆太. 【血液内科医が注意すべき免疫異常・免疫不全】アデノシンデアミナーゼ 2(ADA2) 欠損症における造血障害. *血液内科*. 82(5):678-83, 2021
113. 西小森隆太. 医学・医療の最前線シリーズ 原因不明の炎症性疾患 自己炎症性疾患の診療. 久留米医学会雑誌. 84(1-3):1-9, 2021
114. 西小森隆太, 田中征治, 井澤和司. 【希少・難治性疾患の診断と治療の最前線 2021】家族性地中海熱. *Progress in Medicine*. 41(2):159-163, 2021
115. 西小森隆太, 田中征治. セミナー 不明熱 ①3 大不明熱疾患(感染症, 悪性腫瘍, 膠原病)とその周辺を知る 周辺領域 自己炎症性症候群を疑う不明熱. *Medical Practice*. 38(11):1687-1691, 2021
116. 宮前多佳子. 【成人移行支援の二面性】成長に合わせた自立・移行支援 専門領域の自立支援 小児リウマチ性疾患領域における移行支援. *小児内科*. 2021;53(8):1236-41.
117. Aoki M, Izawa K, Tanaka T, Honda Y, Shiba T, Maeda Y, Miyamoto T, Okamoto K, Nishitani-Isa M, Nihira H, Imai K, Takita J, Nishikomori R, Hiejima E, Yasumi T. Case Report: A Pediatric Case of Familial Mediterranean Fever Concurrent With Autoimmune Hepatitis. *Front Immunol*. 2022;13:917398.

118. Kozycki CT, Kodati S, Huryñ L, Wang H, Warner BM, Jani P, Hammoud D, Abu-Asab MS, Jittayasothorn Y, Mattapallil MJ, Tsai WL, Ullah E, Zhou P, Tian X, Soldatos A, Moutsopoulos N, Kao-Hsieh M, Heller T, Cowen EW, Lee CR, Toro C, Kalsi S, Khavandgar Z, Baer A, Beach M, Long Priel D, Nehrebecky M, Rosenzweig S, Romeo T, Deutch N, Brenchley L, Pelayo E, Zein W, Sen N, Yang AH, Farley G, Sweetser DA, Briere L, Yang J, de Oliveira Poswar F, Schwartz IVD, Silva Alves T, Dusser P, Koné-Paut I, Touitou I, Titah SM, van Hagen PM, van Wijck RTA, van der Spek PJ, Yano H, Benneche A, Apalset EM, Jansson RW, Caspi RR, Kuhns DB, Gadina M, Takada H, Ida H, Nishikomori R, Verrecchia E, Sangiorgi E, Manna R, Brooks BP, Sobrin L, Hufnagel RB, Beck D, Shao F, Ombrello AK, Aksentijevich I, Kastner DL. Gain-of-function mutations in ALPK1 cause an NF- κ B-mediated autoinflammatory disease: functional assessment, clinical phenotyping and disease course of patients with ROSAH syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(10):1453-64.
119. Matsubayashi T, Yamamoto M, Takayama S, Otsuki Y, Yamadori I, Honda Y, Izawa K, Nishikomori R, Oto T. Allograft dysfunction after lung transplantation for COPA syndrome: A case report and literature review. *Mod Rheumatol Case Rep.* 2022;6(2):314-8.
120. Miyamoto T, Honda Y, Izawa K, Kanazawa N, Kadowaki S, Ohnishi H, Fujimoto M, Kambe N, Kase N, Shiba T, Nakagishi Y, Akizuki S, Murakami K, Bamba M, Nishida Y, Inui A, Fujisawa T, Nishida D, Iwata N, Otsubo Y, Ishimori S, Nishikori M, Tanizawa K, Nakamura T, Ueda T, Ohwada Y, Tsuyusaki Y, Shimizu M, Ebato T, Iwao K, Kubo A, Kawai T, Matsubayashi T, Miyazaki T, Kanayama T, Nishitani-Isa M, Nihira H, Abe J, Tanaka T, Hiejima E, Okada S, Ohara O, Saito MK, Takita J, Nishikomori R, Yasumi T. Assessment of type I interferon signatures in undifferentiated inflammatory diseases: A Japanese multicenter experience. *Front Immunol.* 2022;13:905960.
121. Nishitani-Isa M, Mukai K, Honda Y, Nihira H, Tanaka T, Shibata H, Kodama K, Hiejima E, Izawa K, Kawasaki Y, Osawa M, Katata Y, Onodera S, Watanabe T, Uchida T, Kure S, Takita J, Ohara O, Saito MK, Nishikomori R, Taguchi T, Sasahara Y, Yasumi T. Trapping of CDC42 C-terminal variants in the Golgi drives pyrin inflammasome

- hyperactivation. *J Exp Med.* 2022;219(6).
122. Ohto T, Tayeh AA, Nishikomori R, Abe H, Hashimoto K, Baba S, Arias-Loza AP, Soda N, Satoh S, Matsuda M, Iizuka Y, Kondo T, Koseki H, Yan N, Higuchi T, Fujita T, Kato H. Intracellular virus sensor MDA5 mutation develops autoimmune myocarditis and nephritis. *J Autoimmun.* 2022;127:102794.
123. Tanaka T, Shiba T, Honda Y, Izawa K, Yasumi T, Saito MK, Nishikomori R. Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Monocytes/Macrophages in Autoinflammatory Diseases. *Front Immunol.* 2022;13:870535.
124. Toyofuku E, Takeshita K, Ohnishi H, Kiridoshi Y, Masuoka H, Kadowaki T, Nishikomori R, Nishimura K, Kobayashi C, Ebato T, Shigemura T, Inoue Y, Suda W, Hattori M, Morio T, Honda K, Kanegane H. Dysregulation of the Intestinal Microbiome in Patients With Haploinsufficiency of A20. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:787667.
125. Yamada Y, Inui K, Okano T, Mandai K, Nishikomori R, Nakamura H, Tsuruta D. Ultrasound and biopsy findings in arthritis with familial Mediterranean fever. *J Med Ultrason (2001).* 2022;49(1):115-6.
126. Higuchi T, Izawa K, Miyamoto T, Honda Y, Nishiyama A, Shimizu M, Takita J, Yasumi T. An efficient diagnosis: A patient with X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP) deficiency in the setting of infantile hemophagocytic lymphohistiocytosis was diagnosed using high serum interleukin-18 combined with common laboratory parameters. *Pediatr Blood Cancer.* 2022;69(8):e29606.
127. Inoue Y, Yamamoto T, Honda Y, Izawa K, Yasumi T. Partial Trisomy 9p with Clinical Symptoms Resembling Interferonopathies. *J Clin Immunol.* 2022;42(1):203-5.
128. Takimoto-Ito R, Kambe N, Kogame T, Nomura T, Izawa K, Jo T, Kazuma Y, Yoshifuji H, Tabuchi Y, Abe H, Yamamoto M, Nakajima K, Tomita O, Yagi Y, Katagiri K, Matsuzaka Y, Takeuchi Y, Hatanaka M, Kanekura T, Takeuchi S, Kadono T, Fujita Y, Migita K, Fujino T, Akagi T, Mukai T, Nagano T, Kawano M, Kimura H, Okubo Y, Morita A, Hide M, Satoh T, Asahina A, Kanazawa N, Kabashima K. Summary of the current status of clinically diagnosed cases of Schnitzler syndrome in Japan. *Allergol Int.* 2023;72(2):297-305.
129. Ohya T, Nishimura K, Murase A, Hattori S, Ohara A, Nozawa T,

- Hara R, Ito S. Impaired Interleukin-18 Signaling in Natural Killer Cells From Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *ACR Open Rheumatol.* 2022;4(6):503-10.
130. Hirai M, Yagasaki H, Kanezawa K, Ueno M, Shimosawa K, Imai K, Morio T, Kato M, Gocho Y, Narumi S, Ebihara Y, Morioka I. Cord Blood Transplantation in 2 Infants Presenting Monosomy 7 Clonal Hematopoiesis: SAMD9 / SAMD9L Germline Mutation. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2023;45(2):e290-e3.
131. Mitsui-Sekinaka K, Sekinaka Y, Endo A, Imai K, Nonoyama S. The Primary Immunodeficiency Database in Japan. *Front Immunol.* 2021;12:805766.
132. Miyamoto S, Umeda K, Kurata M, Yanagimachi M, Iguchi A, Sasahara Y, Okada K, Koike T, Tanoshima R, Ishimura M, Yamada M, Sato M, Takahashi Y, Kajiwarra M, Kawaguchi H, Inoue M, Hashii Y, Yabe H, Kato K, Atsuta Y, Imai K, Morio T. Hematopoietic Cell Transplantation for Inborn Errors of Immunity Other than Severe Combined Immunodeficiency in Japan: Retrospective Analysis for 1985-2016. *J Clin Immunol.* 2022;42(3):529-45.
133. Niwano T, Hosoya T, Kadowaki S, Toyofuku E, Naruto T, Shimizu M, Ohnishi H, Koike R, Morio T, Imai K, Yoshida M, Yasuda S. An adult case of suspected A20 haploinsufficiency mimicking polyarteritis nodosa. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61(11):e337-e40.
134. Tozaki N, Tawada C, Niwa H, Mizutani Y, Shu E, Kawase A, Miwa Y, Ohnishi H, Sasai H, Miyako K, Hosokawa J, Kato A, Kobayashi K, Miyazaki T, Shirakami Y, Shimizu M, Iwata H. A case of VEXAS syndrome (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic) with decreased oxidative stress levels after oral prednisone and tocilizumab treatment. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:1046820.
135. Ishikawa M, Konno R, Nakajima D, Gotoh M, Fukasawa K, Sato H, Nakamura R, Ohara O, Kawashima Y. Optimization of Ultrafast Proteomics Using an LC-Quadrupole-Orbitrap Mass Spectrometer with Data-Independent Acquisition. *J Proteome Res.* 2022;21(9):2085-93.
136. Kawashima Y, Nagai H, Konno R, Ishikawa M, Nakajima D, Sato H, Nakamura R, Furuyashiki T, Ohara O. Single-Shot 10K Proteome Approach: Over 10,000 Protein Identifications by Data-Independent Acquisition-Based Single-Shot Proteomics with Ion

- Mobility Spectrometry. *J Proteome Res.* 2022;21(6):1418-27.
137. Nakajima D, Ohara O, Kawashima Y. Data-Independent Acquisition Mass Spectrometry-Based Deep Proteome Analysis for Hydrophobic Proteins from Dried Blood Spots Enriched by Sodium Carbonate Precipitation. *Methods Mol Biol.* 2022;2420:39-52.
138. Sato H, Inoue Y, Kawashima Y, Nakajima D, Ishikawa M, Konno R, Nakamura R, Kato D, Mitsunaga K, Yamamoto T, Yamaide A, Tomiita M, Hoshioka A, Ohara O, Shimojo N. In-Depth Serum Proteomics by DIA-MS with In Silico Spectral Libraries Reveals Dynamics during the Active Phase of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *ACS Omega.* 2022;7(8):7012-23.
139. Sato H, Nakajima D, Ishikawa M, Konno R, Nakamura R, Ohara O, Kawashima Y. Evaluation of the Suitability of Dried Saliva Spots for In-Depth Proteome Analyses for Clinical Applications. *J Proteome Res.* 2022;21(5):1340-8.
140. Matsuda T, Kambe N, Takimoto-Ito R, Ueki Y, Nakamizo S, Saito MK, Takei S, Kanazawa N. Potential Benefits of TNF Targeting Therapy in Blau Syndrome, a NOD2-Associated Systemic Autoinflammatory Granulomatosis. *Front Immunol.* 2022;13:895765.
141. Matsuki Y, Kawai R, Suyama T, Katagiri K, Kanazawa N, Inaba Y. A case of VEXAS syndrome with myositis possibly associated with macrophage activation syndrome. *J Dermatol.* 2022;49(12):e441-e3.
142. Endo Y, Funakoshi Y, Koga T, Ohashi H, Takao M, Miura K, Yoshiura KI, Matsumoto T, Moriuchi H, Kawakami A. Large deletion in 6q containing the TNFAIP3 gene associated with autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Clin Immunol.* 2022;235:108853.
143. Kawakami A, Endo Y, Koga T, Yoshiura KI, Migita K. Autoinflammatory disease: clinical perspectives and therapeutic strategies. *Inflamm Regen.* 2022;42(1):37.
144. Kawakami A, Iwamoto N, Fujio K. Editorial: The role of monocytes/macrophages in autoimmunity and autoinflammation. *Front Immunol.* 2022;13:1093430.
145. Koga T, Kawakami A. Interleukin-6 inhibition in the treatment of autoinflammatory diseases. *Front Immunol.* 2022;13:956795.
146. Koga T, Sato S, Hagimori N, Yamamoto H, Ishimura M, Yasumi T, Kirino Y, Ikeda K, Yachie A, Migita K, Kishida D, Atsumi T, Kawakami A. A randomised,

- double-blind, placebo-controlled phase III trial on the efficacy and safety of tocilizumab in patients with familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(8):1535-42.
147. Shimizu T, Ide H, Tsuji Y, Koga T, Kawakami A. VEXAS syndrome complicated with severe infection. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(12):e374-e6.
148. Tomokawa T, Koga T, Endo Y, Michitsuji T, Kawakami A. Efficacy and safety of canakinumab for colchicine-resistant or colchicine-intolerant familial Mediterranean fever: A single-centre observational study. *Mod Rheumatol*. 2022;32(4):797-802.
149. Chang SY, Kambe N, Fan WL, Huang JL, Lee WI, Wu CY. Incomplete penetrance of NOD2 C483W mutation underlining Blau syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2022;20(1):86.
150. Kambe N, Takimoto-Ito R, Kabashima K. Ten-year-format diary of fever episodes kept over a five-year period by a patient with familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*. 2022.
151. Kitagawa Y, Kawasaki Y, Yamasaki Y, Kambe N, Takei S, Saito MK. Anti-TNF treatment corrects IFN- γ -dependent proinflammatory signatures in Blau syndrome patient-derived macrophages. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(1):176-88.e7.
152. Matsuda T, Kambe N, Takimoto-Ito R, Ueki Y, Nakamizo S, Saito MK, Takei S, Kanazawa N. Potential Benefits of TNF Targeting Therapy in Blau Syndrome, a NOD2-Associated Systemic Autoinflammatory Granulomatosis. *Front Immunol*. 2022;13:895765.
153. Hasegawa Y, Iwata Y, Fukushima H, Tanaka Y, Watanabe S, Saito K, Ito H, Sugiura M, Akiyama M, Sugiura K. Neutrophil extracellular traps are involved in enhanced contact hypersensitivity response in IL-36 receptor antagonist-deficient mice. *Sci Rep*. 2022;12(1):13384.
154. Kanatani Y, Shinkuma S, Matsumoto Y, Mitsui Y, Shobatake C, Ogawa K, Miyagawa F, Sugiura K, Asada H. Recurrence of impetigo herpetiformis carrying compound heterozygous mutations in IL36RN after remission with secukinumab. *J Dermatol*. 2022;49(3):e108-e10.
155. Sugiura K. Role of Interleukin 36 in Generalised Pustular Psoriasis and Beyond. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022;12(2):315-28.
156. Tachibana K, Kawakami Y, Tokuda M, Sato S, Sugihara S, Miyake T, Sugiura K, Morizane S. Flare-up of generalized pustular psoriasis

- following Pfizer-BioNTech BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: Two cases without mutations of IL36RN and CARD14 genes. *J Dermatol.* 2022;49(10):e393-e4.
157. Takeichi T, Lee JYW, Okuno Y, Miyasaka Y, Murase Y, Yoshikawa T, Tanahashi K, Nishida E, Okamoto T, Ito K, Muro Y, Sugiura K, Ohno T, McGrath JA, Akiyama M. Autoinflammatory Keratinization Disease With Hepatitis and Autism Reveals Roles for JAK1 Kinase Hyperactivity in Autoinflammation. *Front Immunol.* 2021;12:737747.
158. Hasegawa M, Fukushima H, Suzuki R, Yamaki Y, Hosaka S, Inaba M, Nakao T, Kobayashi C, Yoshimi A, Tsuchida M, Koike K, Fukushima T, Takada H. Effect of Germline MEFV Polymorphisms on the Prognosis of Japanese Children with Cancer: A Regional Analysis. *Oncology.* 2022;100(7):376-83.
159. Shimizu M, Takei S, Mori M, Yachie A. Pathogenic roles and diagnostic utility of interleukin-18 in autoinflammatory diseases. *Front Immunol.* 2022;13:951535.
160. Matsumoto H, Asano T, Tsuchida N, Maeda A, Yoshida S, Yokose K, Fujita Y, Temmoku J, Matsuoka N, Yashiro-Furuya M, Sato S, Irie K, Norikawa N, Yamamoto T, Endo M, Fukuchi K, Ohkawara H, Ikezoe T, Uchiyama Y, Kirino Y, Matsumoto N, Watanabe H, Migita K. Behçet's disease with a somatic UBA1 variant: Expanding spectrum of autoinflammatory phenotypes of VEXAS syndrome. *Clin Immunol.* 2022;238:108996.
161. Matsumoto H, Fujita Y, Fukatsu M, Ikezoe T, Yokose K, Asano T, Tsuchida N, Maeda A, Yoshida S, Hashimoto H, Temmoku J, Matsuoka N, Yashiro-Furuya M, Sato S, Murakami M, Sato H, Sakuma C, Kawashima K, Shakespear N, Uchiyama Y, Watanabe H, Kirino Y, Matsumoto N, Migita K. Case Report: Coexistence of Multiple Myeloma and Auricular Chondritis in VEXAS Syndrome. *Front Immunol.* 2022;13:897722.
162. Matsumoto H, Ohashi H, Fujita Y, Yoshida S, Yokose K, Temmoku J, Matsuoka N, Shinden Y, Kusano K, Sonobe T, Nakamoto Y, Yashiro-Furuya M, Asano T, Sato S, Suzuki E, Yago T, Watanabe H, Migita K. Total Hip Joint Replacement in a Patient with Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever under Canakinumab Treatment. *Tohoku J Exp Med.* 2022;256(2):169-74.
163. Migita K, Fujita Y, Asano T, Sato S. The Expanding Spectrum of

- Autoinflammatory Diseases. Intern Med. 2022.
164. Akagi T, Hiramatsu-Asano S, Ikeda K, Hirano H, Tsuji S, Yahagi A, Iseki M, Matsuyama M, Mak TW, Nakano K, Ishihara K, Morita Y, Mukai T. TRAPS mutations in Tnfrsf1a decrease the responsiveness to TNF α via reduced cell surface expression of TNFR1. *Front Immunol.* 2022;13:926175.
165. Inoue Y, Yamamoto T, Honda Y, Izawa K, Yasumi T. Partial Trisomy 9p with Clinical Symptoms Resembling Interferonopathies. *J Clin Immunol.* 2022;42(1):203-5.
166. Miyashita K, Matsuda Y, Okajima M, Toma T, Yachie A, Wada T. Role of E148Q in familial Mediterranean fever with an exon 10 mutation in MEFV. *Pediatr Int.* 2022;64(1):e14696.
167. Miyazawa H, Wada T. Immune-mediated inflammatory diseases with chronic excess of serum interleukin-18. *Front Immunol.* 2022;13:930141.
168. 仁平寛士, 井澤和司, 八角高裕, 西小森隆太. 【血管炎の診療 update-診断・治療の新展開-】血管炎症候群の症候と診断 アデノシンデアミナーゼ 2(ADA2) 欠損症. *日本臨床.* 2022;80(8):1260-4.
169. 仁平寛士, 井澤和司, 八角高裕, 西小森隆太. 【自己炎症性疾患の最前線】アデノシンデアミナーゼ 2(ADA2) 欠損症. *臨床免疫・アレルギー科.* 2022;77(6):705-10.
170. 吉田愛梨, 田中征治, 日吉祐介, 津村直弥, 久保雄太郎, 荒木潤一郎, 西小森隆太, 山下裕史朗. トイレットトレーニングによる心理的要因から機能性尿閉と急性腎不全を認めた小児. *日本小児科学会雑誌.* 2022;126(8):1153-9.
171. 西小森隆太. 小児免疫関連異常症の診療. *久留米医学会雑誌.* 2022;85(6-8):117-25.
172. 西小森隆太, 田中征治, 井手水紀, 井澤和司. 【自己炎症性疾患の治療最前線】自己炎症性疾患治療における生物学的製剤. *臨床免疫・アレルギー科.* 2022;78(5):552-9.
173. 西小森隆太, 田中征治, 井手水紀, 北城恵史郎. 【発熱と血液疾患】不明熱と自己炎症性疾患. *血液内科.* 2022;85(5):682-90.
174. 西小森隆太, 田中征治, 八角高裕. 【サイトカインストームと小児疾患】サイトカインストームが関与する疾患 自己炎症性疾患に伴うサイトカインストーム. *小児科診療.* 2022;85(4):467-72.

2. 学会発表

1. Saho Shima, Ryuta Nishikomori, Jun Araki, Ayuko Zaitzu, Seiji Tanaka, Shuichi Ozono, Yushiro Yamashita. RAS-associated leukoproliferative disease with rashes lacking autoantibodies. 22nd Asia-Pacific League of Associations for

- Rheumatology 2020. 10. 24-29 (WEB conference)
2. 西小森隆太. インターフェロノパチー. 第3回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会. 2020. 2. 15 (東京)
 3. 西小森隆太. 家族性地中海熱アップデート. 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2020. 9. 3 (web 開催)
 4. 西小森隆太. 自己炎症性疾患: 自然免疫系の遺伝性炎症性疾患 脊椎関節炎との接点. 第30回日本脊椎関節炎学会. 2020. 9. 26 (web 開催)
 5. 西小森隆太, 渡邊順子, 田中征治, 島さほ, 北城恵史郎, 水落建輝, 石原潤, 柴田洋史, 八角高裕, 井澤和司, 岡村賢, 林昌弘, 鈴木民夫, 田代克弥, 富野広通, 江頭智子, 高柳俊光, 山下裕史朗. A case report of Hermansky-Pudlak type 2 in comparison with Hermansky-Pudlak type 1 in one PID center. 第3回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会. 2020. 2. 15-16 (東京)
 6. 前田由可子, 本田吉孝, 井澤和司, 芝剛, 田中孝之, 東口素子, 加藤健太郎, 宮本尚幸, 伊佐真彦[西谷], 仁平寛士, 柴田洋史, 日衛嶋栄太郎, 滝田順子, 西小森隆太. 免疫疾患の遺伝的背景 新規機能解析系によるMEFVバリエーションの病原性評価・分類の試み. 第43回日本臨床免疫学会総会. 2020. 10. 15-17 (web 開催)
 7. 宮前多佳子. 小児リウマチ性疾患領域における移行支援. 小児保健研究. 2021;80(2):108-132.
 8. 菅毅, 島さほ, 大園秀一, 大石早織, 満尾美穂, 中川慎一郎, 西小森隆太, 田中悠平, 山下裕史朗, 今留謙一. 無脾症にEBウイルス関連血球貪食リンパ組織球症(EBV-HLH)を合併した1例. 第124回日本小児科学会学術集会 2021. 4. 16-18 (京都/WEB・ハイブリッド開催)
 9. 松行圭吾, 西小森隆太, 島さほ, 北城恵史郎, 大園秀一, 渡邊順子, 荒木潤一郎, 財津亜友子, 田中征治, 山下裕史朗, 江頭智子, 富野広通, 高柳俊光, 田代克哉, 岡村賢, 鈴木民夫. HLHを合併したHermansky-Pudlak症候群2型の1例. 第124回日本小児科学会学術集会 2021. 4. 16-18 (京都/WEB・ハイブリッド開催)
 10. 木村拓, 石井隆大, 木村拓郎, 荒木潤一郎, 鍵山慶之, 八戸由佳子, 高瀬隆太, 弓削康太郎, 寺町陽三, 籠手田雄介, 田中征治, 西小森隆太, 須田憲治, 山下裕史朗, 富田尚文. 再栄養後に急性心不全を疑われた6歳摂食障害児の1例. 第124回日本小児科学会学術集会 2021. 4. 16-18 (京都/WEB・ハイブリッド開催)
 11. 井澤和司, 仁平寛士, 八角高裕, 西小森隆太. 自然免疫が関連する炎症性疾患 自己炎症性疾患と血管炎. 第65回日本リウマチ学会総会・学術集会 2021. 4. 26-28 (WEB 開催)
 12. 古賀琢真, 日高由紀子, 原田裕美, 林真樹子, 藤本京子, 山崎聡士, 海江田信二郎, 西小森隆太, 星野友昭, 井田弘明. 自己炎症症候群 PAPA 症候群の新しい亜型 PAB 症候群. 第65

- 回日本リウマチ学会総会・学術集会
2021. 4. 26-28 (WEB 開催)
13. 前田由可子, 本田吉孝, 井澤和司, 芝 剛, 田中孝之, 中瀬古春奈, 西村啓佑, 向山宙希, 宮本尚幸, 伊佐真彦, 仁平寛士, 柴田洋史, 八角高裕, 西小森隆太. 自己炎症症候群 新規機能解析系による MEFV バリエントの病原性分類. 第 65 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2021. 4. 26-28 (WEB 開催)
 14. 藤本京子, 日高由紀子, 古賀琢眞, 海江田信二郎, 山崎聡士, 中島宗敏, 星野友昭, 西小森隆太, 井田弘明. 周期熱患者における E148Q 変異の意義についての検討. 第 65 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2021. 4. 26-28 (WEB 開催)
 15. 金澤伸雄, 中谷友美, 本田吉孝, 井澤和司, 西小森隆太. PSMB8 の新規変異を伴う中條・西村症候群の幼児例. 第 120 回日本皮膚科学会総会 2021. 6. 10-13 (横浜/WEB・ハイブリッド開催)
 16. 日吉祐介, 田中征治, 荒木潤一郎, 倉田悟子, 江崎拓也, 財津亜友子, 西小森隆大, 山下裕史朗. 放課後児童支援(学童)員における昼間尿失禁と夜尿症に関する実態調査. 第 30 回日本小児泌尿器科学会 2021. 7. 2-4 (大阪/WEB・ハイブリッド開催)
 17. 宮城裕典, 津村直弥, 加藤 健, 安田亮輔, 坂口廣高, 水落建輝, 日吉祐介, 荒木潤一郎, 田中征治, 西小森隆太. 消化器症状がなく浮腫と抗核抗体陽性・低補体血症を契機に診断に至ったループス関連蛋白漏出性胃腸症の小児例. 第 48 回日本小児栄養消化器肝臓学会 2021. 10. 1-3 (長野/WEB・ハイブリッド開催)
 18. 岡松由記, 西小森隆太. COVID-19 関連・その他 偶然見つけた無症候の先天性気管支閉鎖症の 1 症例報告. 第 70 回日本アレルギー学会学術大会 2021. 10. 8-10 (横浜/WEB・ハイブリッド開催)
 19. 大場帆乃佳, 松林 正, 山本雅紀, 高山早紀, 大月寛郎, 本田吉孝, 井澤和司, 西小森隆太. ニューモシスチス・サイトメガロウイルス重複感染を契機に間質性肺炎が顕在化したと考えられた COPA 症候群. 第 53 回日本小児感染症学会総会・学術集会 2021. 10. 9-10 (東京/WEB・ハイブリッド開催)
 20. 宮城裕典, 田中征治, 加藤 健, 安田亮介, 日吉祐介, 坂口廣高, 荒木潤一郎, 水落建輝, 橋川恵子, 西小森隆太. SLE に蛋白漏出性胃腸症(PLE)を併発した LUPLE の 1 例. 第 30 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会 2021. 10. 15-17 (東京/WEB・ハイブリッド開催)
 21. 高山早紀, 松林 正, 山本雅紀, 大月寛郎, 井澤和司, 本田吉孝, 西小森隆太. 新規の病因遺伝子変異を有した COPA 症候群の家族発症例の報告. 第 30 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会 2021. 10. 15-17 (東京/WEB・ハイブリッド開催)
 22. 仁平寛士, 井澤和司, 浅井 霞, 伊佐真彦, 日衛嶋栄太郎, 小原 収, 西小

- 森隆太, 八角高裕. 血管炎 高安動脈炎全国疫学調査結果と Monogenic Vasculitis アデノシンデアミナーゼ2(ADA2)欠損症. 第30回日本小児リウマチ学会総会・学術集会 2021. 10. 15-17 (東京/WEB・ハイブリッド開催)
23. 前田由可子, 日衛嶋栄太郎, 井澤和司, 道倉雅仁, 石川秀樹, 中村好一, 西小森隆太, 伊藤秀一, 八角高裕. 本邦初の全国疫学調査により明らかとなった慢性再発性多発性骨髄炎(CRMO)の患者数と臨床像. 第30回日本小児リウマチ学会総会・学術集会 2021. 10. 15-17 (東京/WEB・ハイブリッド開催)
24. 伊佐真彦, 向井康治朗, 仁平寛士, 本田吉孝, 日衛嶋栄太郎, 井澤和司, 滝田順子, 齋藤潤, 西小森隆太, 笹原洋二, 田口友彦, 八角高裕. 免疫不全と日和見感染症 CDC42 C-term 変異体はゴルジ体へ集積して pyrin インフラマソームの過剰活性化を引き起こす. 第48回日本臨床免疫学会総会 2021. 10. 28-30 (東京/WEB・ハイブリッド開催)
25. 岡松由紀, 西小森隆太. 喘息患者の入院数の10年間のまとめ. 第58回日本小児アレルギー学会学術大会 2021. 11. 13-14 (横浜/WEB・ハイブリッド開催)
26. 西小森隆太. 自己炎症性症候群の診療の実際. 第65回日本リウマチ学会総会・学術集会 2021. 4. 26-28 (WEB)
27. 西小森隆太. 自然免疫が関連する炎症性疾患 インフラマソーム関連自己炎症性症候群. 日本リウマチ学会総会・学術集会 2021. 4. 26-28 (WEB)
28. 西小森隆太. Year in Review Basics 2019-2021. 第30回日本小児リウマチ学会総会・学術集会 2021. 10. 15-17 (WEB)
29. 西小森隆太. 自己炎症性症候群のアップデート. 第48回日本臨床免疫学会総会 2021. 10. 28-30 (WEB)
30. 西小森隆太. 本邦の自己炎症性疾患診療の実際と今後の展望. Novartis WEB Symposium ～脊椎関節炎と自己炎症性疾患の臨床像に迫る～. 2021. 5. 25 (WEB 配信)
31. 西小森隆太. 皮疹を呈する自己炎症性疾患の診断と治療～症例提示を中心にして～. 第2回自己炎症性疾患フォーラム. 2021. 5. 31 (WEB 配信)
32. 西小森隆太. 自己炎症性疾患アップデート. 第11回QPID九州地区免疫不全症研究会. 2021. 9. 11 (オンライン開催)
33. 西小森隆太. 家族性地中海熱とパイリン関連自己炎症性疾患. 第32回中部リウマチ学会 スポンサーシップシンポジウム2. 2021. 9. 17 (浜松)
34. 宮本尚幸, 井澤和司, 禹美敬, 本田吉孝, 八角高裕, 滝田順子, 西小森隆太. クリオピリン関連周期熱症候群に関する全国疫学調査結果の報告. 第125回日本小児科学会学術集会 2022. 4. 15-17 (郡山/WEB・Hybrid 開催)
35. 朝倉杏紗圭, 沖剛, 佐々木淳, 山鹿友里絵, 廣上晶子, 神菌淳司, 新山新, 西小森隆太. MEFV 遺伝子関連

- 腸炎の 8 歳男児例 鑑別診断の重要性. 第 125 回日本小児科学会学術集会 2022. 4. 15-17 (郡山/WEB・Hybrid 開催)
36. 北城恵史郎, 西小森隆太, 島 さほ, 井手水紀, 日吉祐介, 荒木潤一郎, 田中征治, 大園秀一, 山下裕史朗, 古田拓也, 森坪麻友子, 信澤純人, 吉田朗彦, 吉兼由佳子, 菊池 仁, 小牧 哲, 中村英夫, 森岡基浩. 不明熱の原因疾患としての脳腫瘍 EWSR1-CREM 融合遺伝子を伴った頭蓋内 AFH(angiomatoid fibrous histiocyoma)の 1 例. 第 125 回日本小児科学会学術集会 2022. 4. 15-17 (郡山/WEB・Hybrid 開催)
37. 西小森隆太. 自己炎症性症候群の診療の実際(part2). 第 66 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2022. 4. 25-27 (横浜/WEB・Hybrid 開催)
38. 西小森隆太. 難病レジストリ研究の進捗状況 本邦における自己炎症性症候群のレジストリ研究. 第 66 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2022. 4. 25-27(横浜/WEB・Hybrid 開催)
39. 西小森隆太, 田中征治, 荒木潤一郎, 日吉祐介, 井手水紀. 自己炎症性疾患における遺伝子検査. 第 66 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2022. 4. 25-27(横浜/WEB・Hybrid 開催)
40. 前田由可子, 日衛嶋栄太郎, 井澤和司, 西小森隆太, 伊藤秀一, 八角高裕. 自己炎症症候群 本邦初の慢性再発性多発性骨髄炎(CRMO)全国疫学調査 患者数と臨床像. 第 66 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2022. 4. 25-27(横浜/WEB・Hybrid 開催)
41. 小松 哲, 古田拓也, 北城恵史郎, 森坪麻友子, 菊池仁, 音琴哲也, 西小森隆太, 中村英夫, 杉田保雄, 森岡基浩. 頭蓋内発生に発生した EWSR1-CREM fusion を伴う myxoid mesenchymal tumor の一例. 第 40 回日本脳腫瘍病理学会 2022. 5. 27-28 (川越/WEB・Hybrid 開催)
42. 西小森隆太. プライマリケアにおける不明熱への対応. 第 31 回日本外来小児科学会年次集会. 2022. 8. 27-28 (福岡)
43. 田中征治, 日吉祐介, 荒木潤一郎, 西小森隆太. 当院における小児リウマチ疾患の移行医療における問題点. 九州リウマチ学会 2022. 9. 3-4(久留米市)
44. 加藤健太郎, 井澤和司, 本田吉孝, 宮本尚幸, 田中孝之, 山岸 舞, 白崎善隆, 日衛嶋栄太郎, 滝田順子, 小原 收, 八角高裕, 西小森隆太. クリオピリン関連周期熱症候群における体細胞モザイク変異率の推移とシングルセル解析による病態解明. 第 31 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会 2022. 10. 14-16(新潟/WEB・Hybrid 開催)
45. 加藤健太郎, 井澤和司, 本田吉孝, 宮本尚幸, 田中孝之, 山岸 舞, 白崎善隆, 日衛嶋栄太郎, 滝田順子, 小原 收, 八角高裕, 西小森隆太. クリオピリン関連周期熱症候群における体細胞モザイク変異率の推移とシングルセル解析による病態解明. 第 31 回日本小児リウマチ学会総会・学術集

会 2022.10.14-16 (新潟/WEB・Hybrid
開催)

46. 荒木潤一郎, 日吉祐介, 田中征治,
嘉多山絵理, 名嘉眞武国, 西小森隆
太. シクロスポリン単剤で管理でき
た汎発性膿疱性乾癬(重症例)の4歳
男児. 第31回日本小児リウマチ学会
総会・学術集会 2022.10.14-16 (新潟
/WEB・Hybrid 開催)
47. 西小森隆太, 石井泰子, 多喜田保志,
西川厚嗣, 金澤伸雄. I型インターフ
ェロン関連自己炎症性疾患
(NNS/CANDLE、SAVI、及びAGS)を有す
る日本人患者を対象としたバリシチ
ニブの有効性及び安全性. 第31回日
本小児リウマチ学会総会・学術集会
2022.10.14-16 (新潟/WEB・Hybrid 開
催)
48. 白木真由香, 三輪友紀, 門脇紗織,
井澤和司, 八角高裕, 西小森隆太,
大西秀典. A20 ハプロ不全症に関する
全国疫学調査. 第31回日本小児リウ
マチ学会総会・学術集会
2022.10.14-16 (新潟/WEB・Hybrid 開
催)

G : 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

別添 4

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
	該当なし						

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
Akagi T, Mukai T, Mito T, Kawahara K, Tsuji S, Fujita S, Uchida HA, Morita Y.	Effect of Angiotensin II on Bone Erosion and Systemic Bone Loss in Mice with Tumor Necrosis Factor-Mediated Arthritis.	Int J Mol Sci.	21(11)		2020
Akiyama M, De Vita V, Sugiura K.	Editorial: Autoinflammatory Keratinization Disease (AikD).	Front Immunol.	11	1753	2020

<p>Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann H, Zhang Y, Dorgham K, Philippot Q, Rosain J, Béziat V, Manry J, Shaw E, Haljasmägi L, Peterson P, Lorenzo L, Bizien L, Trouillet-Assant S, Dobbs K, de Jesus AA, Belot A, Kallaste A, Catherinot E, Tandjaoui-Lambiotte Y, Le Pen J, Kerner G, Bigio B, Seeleuthner Y, Yang R, Bolze A, Spaan AN, Delmonte OM, Abers MS, Aiuti A, Casari G, Lampasona V, Piemonti L, Ciceri F, Bilgucar K, Lifton RP, Vasse M, Smadja D M, Migaud M, Hadjadj J, Terrier B, Duffy D, Quintana-Murci L, van de Beek D, Roussel L, Vinh DC, Tangye SG, Haerynck F, Dalmau D, Martinez-Picado J, Brodin P, Nussenzweig M C, Boisson-Dupuis S, Rodríguez-Gallego C, Vogt G, Mogensen TH, Oler AJ, Gu J, Burbelo PD, Cohen JI, Biondi A, Bettini LR, D'Angio M, Bonfanti P, Rossignol P, Mayaux J, Rieux-Laucat F, Husebye ES, Fusco F, Ursini MV, Imberti L, Sottini A, Paghera S, Quiros-Roldan E, Rossi C, Castagnoli R, Montagna D, Licari A, Marsigli GL, Duval X, Ghosn J, Tsang JS, Goldbach-Mansky R, Kisand K, Lionakis MS, Puel A, Zhang SY, Holland SM, Gojovic G, Jouanguy E, Rice CM, Cobat A, Notarangelo LD, Abel L, Su HC, Casanova JL.</p>	<p>Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19.</p>	<p>Science.</p>	<p>370(6515).</p>		<p>2020</p>
---	---	-----------------	-------------------	--	-------------

Bonnekoh H, Butze M, Kallinich T, Kambe N, Kokolakis G, Krause K.	Spectrum of Genetic Autoinflammatory Diseases Presenting with Cutaneous Symptoms.	Acta Derm Venereol.	100(7)	adv00091	2020
Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco JL, Holland SM, Klein C, Morio T, Ochs HD, Oksenhendler E, Puck J, Torgerson TR, Casanova JL, Sullivan KE, Tangye SG.	Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification.	J Clin Immunol.	40(1)	66-81	2020
Endo Y, Funakoshi Y, Koga T, Furukawa K, Sasaki D, Miura K, Yanagihara K, Moriuchi H, Kawakami A.	Paediatric-onset haploinsufficiency of A20 associated with a novel and de novo nonsense TNFAIP3 mutation.	Rheumatology (Oxford).	59(11)	e85-e7	2020
Endo Y, Koga T, Harara K, Furukawa K, Agematsu K, Yachie A, Masumoto J, Migitani K, Kawakami A.	The possession of exon 2 or exon 3 variants in the MEFV gene promotes inflammasome activation in Japanese patients with familial Mediterranean fever with a heterozygous exon 10 mutation.	Clin Exp Rheumatol.	127(5)	49-52	2020
Endo Y, Koga T, Umeda M, Furukawa K, Sasaki D, Yanagihara K, Kawakami A.	Successful hydroxychloroquine treatment for familial Mediterranean fever in a Japanese patient with concurrent systemic lupus erythematosus.	Rheumatology (Oxford).	59(4)	903-5	2020
Endo Y, Koga T, Umeda M, Furukawa K, Takenaka M, Kawakami A.	Successful canakinumab treatment for activated innate response in idiopathic Castleman's disease with multiple heterozygous MEFV exon 2 variants.	Clin Immunol.	219	108547	2020
Fujii K, Takahashi T, Matsuyama K, Fujii A, Mizutani Y, Ohnishi H, Seishima M.	Impetigo herpetiformis with a CARD14 Thr79Ile variant successfully treated with granulocyte and monocyte adsorption apheresis.	J Dermatol.	47(3)	e84-e5	2020

Fujimoto K, Hidaka Y, Koga T, Kaieda S, Yamasaki S, Nakashima M, Hoshino T, Ida H.	Clinical and Genetic Analysis of 22 Japanese Patients with Familial Mediterranean Fever: An Examination of MEFV and 10 Other Genes Related to Autoinflammatory Syndromes.	Intern Med.	59(11)	1373-8	2020
Fukushima H, Iwata Y, Watanabe S, Saito K, Tanaka Y, Hasegawa Y, Akiyama M, Sugiura K.	TAK-242 ameliorates contact dermatitis exacerbated by IL-36 receptor antagonist deficiency.	Sci Rep.	10(1)	734	2020
Imai T, Shiraishi A, Nishiyama K, Ishimura M, Ohga S.	Lipopolysaccharide-induced monocyte death in a novel ZnF7 domain mutation of TNFAIP3.	J Allergy Clin Immunol Pract.	8(6)	2071-4.e5	2020
Isobe M, Amano K, Arimura Y, Ishizu A, Ito S, Kaname S, Kobayashi S, Komagata Y, Komuro I, Komori K, Takahashi K, Tanemoto K, Hasegawa H, Harigai M, Fujimoto S, Miyazaki T, Miyata T, Yamada H, Yoshida A, Wada T, Inoue Y, Uchida HA, Ota H, Okazaki T, Onimaru M, Kawakami T, Kinouchi R, Kurata A, Kosuge H, Sada KE, Shigematsu K, Suematsu E, Sueyoshi E, Sugihara T, Sugiyama H, Takeno M, Tamura N, Tsutsumino M, Dobashi H, Nakaoka Y, Nagasaka K, Maejima Y, Yoshifuji H, Watanabe Y, Ozaki S, Kimura T, Shigematsu H, Yamachi-Takahara K, Murohara T, Momomura SI.	JCS 2017 Guideline on Management of Vasculitis Syndrome - Digest Version.	Circ J.	84(2)	299-359.	2020

Ito S, Torii T, Nakajima A, Iijima T, Murano H, Horiuchi H, Yamanaka H, Honda M.	Prevalence of gout and asymptomatic hyperuricemia in the pediatric population: a cross-sectional study of a Japanese health insurance database.	BMC Pediatr.	20(1)	481	2020
Kadowaki T, Ohnishi H, Kawamoto N, Kadowaki S, Hori T, Nishimura K, Kobayashi C, Shigemura T, Ogata S, Inoue Y, Hiejima E, Izawa K, Matsubayashi T, Matsumoto K, Imai K, Nishikomori R, Ito S, Kanegane H, Fukao T.	Immunophenotyping of A20 haploinsufficiency by multicolor flow cytometry.	Clin Immunol.	216	108441	2020
Kanazawa N.	Designation of Autoinflammatory Skin Manifestations With Specific Genetic Backgrounds.	Front Immunol.	11	475	2020
Kaneko N, Kurata M, Yamamoto T, Shigemura T, Agematsu K, Yamazaki T, Tarumada H, Sawasaki T, Koga T, Kawakami A, Yachie A, Migita K, Yoshiura KI, Ura no T, Masumoto J.	KN3014, a piperidine-containing small compound, inhibits auto-secretion of IL-18 from PBMCs in a patient with Muckle-Wells syndrome.	Sci Rep.	10(1)	13562	2020
Katsuo K, Honda T, Kaku Y, Nishitani-Isa M, Honda Y, Yasunomi T, Kabashima K.	Pyoderma gangrenosum associated with chronic recurrent multifocal osteomyelitis as a possible paradoxical reaction to anti-tumor necrosis factor- α therapy.	J Dermatol.	47(8)	e283-e4	2020
Kishida D, Nakamura A, Yazaki M, Okada K, Tsuchiya-Suzuki A, Ichikawa T, Shimojima Y, Sekijima Y.	Triggering factors for febrile attacks in Japanese patients with familial Mediterranean fever.	Clin Exp Rheumatol.	38 Suppl 127 (5)	76-9	2020
Kishida D, Yazaki M, Nakamura A, Tsuchiya-Suzuki A, Shimojima Y, Sekijima Y.	Late-onset familial Mediterranean fever in Japan.	Mod Rheumatol.	30(3)	564-7	2020

Kishimoto I, Nguyen CTH, Kambe N, Ly NTM, Ueki Y, Ueda Hayakawa I, Okamoto H.	Circulating intermediate monocytes produce TARC in sarcoidosis.	Allergol Int.	69(2)	310-2	2020
Kiyota M, Oya M, Amano M, Niino H, Iwasaaki T, Fujiwara M, Oda Y, Fujimoto K, Ida H.	First case of pyrin-associated autoinflammation with neutrophilic dermatosis complicated by amyloidosis.	Rheumatology (Oxford).	59(9)	e41-e3	2020
Koga T, Sato S, Mishima H, Migita K, Endo Y, Umeda M, Sumiyoshi R, Nonaka F, Fukui S, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Ueki Y, Masumoto J, Agematsu K, Yachie A, Yoshiura KI, Eguchi K, Kawakami A.	Next-generation sequencing of the whole MEFV gene in Japanese patients with familial Mediterranean fever: a case-control association study.	Clin Exp Rheumatol.	38 Suppl 127 (5)	35-41	2020
Matsuda T, Kambe N, Ueki Y, Kanazawa N, Izawa K, Honda Y, Kawakami A, Tabei S, Tonomura K, Inoue M, Kobayashi H, Okafuji I, Sakurai Y, Kato N, Maruyama Y, Inoue Y, Otsubo Y, Makino T, Okada S, Kobayashi I, Yashiro M, Ito S, Fujii H, Kondo Y, Okamoto N, Ito S, Iwata N, Kaneko U, Doi M, Hosokawa J, Ohara O, Saito MK, Nishikomori R.	Clinical characteristics and treatment of 50 cases of Blau syndrome in Japan confirmed by genetic analysis of the NOD2 mutation.	Ann Rheum Dis.	79(11)	1492-9	2020
Miyamae T, Hanaya A, Kawamoto M, Tani Y, Kawaguchi Y, Yamanaka H.	Diagnostic Rate of Autoinflammatory Diseases Evaluated by Fever Patterns in Pediatric and Adult-Onset Patients.	J Clin Rheumatol.	26(2)	60-2	2020

Miyamae T, Tani Y, Kishi T, Yamanaka H, Singh G.	Updated version of Japanese Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ).	Mod Rheumatol.	30(5)	905-9.	2020
Mizutani Y, Mizutani YH, Matsuyama K, Kawamura M, Fujii A, Shu E, Ohnishi H, Seishima M.	Generalized pustular psoriasis in pregnancy, successfully treated with certolizumab pegol.	J Dermatol.	47(7)	e262-e3	2020
Moriya K, Kadowaki S, Nakano T, Akarcan SE, Kutukculer N, Aksu G, Sasahara Y, Kure S, Ohnishi H, Casanova JL, Puel A, Fukao T.	The IL1RN Mutation Creating the Most-Upstream Premature Stop Codon Is Hypomorphic Because of a Reinhibition of Translation.	J Clin Immunol.	40(4)	643-5	2020
Nakajima D, Kawashima Y, Shibata H, Yasumi T, Isa M, Izawa K, Nishikomori R, Heike T, Ohara O.	Simple and Sensitive Analysis for Dried Blood Spot Proteins by Sodium Carbonate Precipitation for Clinical Proteomics.	J Proteome Res.	19(7)	2821-7	2020
Okano T, Imai K, Nararuto T, Okada S, Yamashita M, Yeh TW, Ono S, Tanaka K, Okamoto K, Tanitani K, Matsumoto K, Toyofuku E, Kumaki-Matsumoto E, Okamura M, Ueno H, Oogawa S, Ohara O, Takagi M, Kanegane H, Morio T.	Whole-Exome Sequencing-Based Approach for Germline Mutations in Patients with Inborn Errors of Immunity.	J Clin Immunol.	40(5)	729-40	2020
Saito K, Iwata Y, Fukushima H, Watanabe S, Tanaka Y, Hasegawa Y, Akiyama M, Sugiura K.	IL-36 receptor antagonist deficiency resulted in delayed wound healing due to excessive recruitment of immune cells.	Sci Rep.	10(1)	14772	2020
Sakai T, Matsuda-Hirose H, Shimada H, Sugiura K, Hatano Y.	Generalized pustular psoriasis-like drug eruption manifested by systemic glucocorticosteroid in a patient without IL36RN mutation or an immunological disorder.	Eur J Dermatol.	30(2)	183-4	2020

Shimizu M, Mizuta M, Okamoto N, Yasumi T, Iwata N, Umebayashi H, Okura Y, Kinjo N, Kubota T, Nakagishi Y, Nishimura K, Mohri M, Yashiro M, Yasumura J, Wakiguchi H, Mori M.	Tocilizumab modifies clinical and laboratory features of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis.	Pediatr Rheumatol Online J.	18(1)	2	2020
Shinar Y, Ceccherini I, Rowczenio D, Akseer, Antjevech I, Arostegui J, Ben-Chétrit E, Butourier G, Gattorno M, Hayrapetyan H, Iida H, Kanazawa N, Lachmann HJ, Mensa-Vilaro A, Nishikomori R, Oberkanins C, Obici L, Ohara O, Ozen S, Sarkisian T, Sheils K, Wolstenholme N, Zonneveld-Huyssoon E, van Gijn ME, Toutou I.	ISSAID/EMQN Best Practice Guidelines for the Genetic Diagnosis of Monogenic Autoinflammatory Diseases in the Next-Generation Sequencing Era.	Clin Chem.	66(4)	525-36	2020
Takada S, Saito MK, Kambe N.	Blau Syndrome: NOD2-related systemic autoinflammatory granulomatosis.	G Ital Dermatol Venereol.	155(5)	537-41	2020
Takeuchi I, Kawaito T, Nambu M, Migita O, Yoshimura S, Nishimura K, Yoshioka T, Ogura M, Kyodora R, Shimizu H, Ito S, Kato M, Onodera M, Hata K, Matsubara Y, Arai K.	X-linked inhibitor of apoptosis protein deficiency complicated with Crohn's disease-like enterocolitis and Takayasu arteritis: A case report.	Clin Immunol.	217	108495	2020
Tangye SG, Al-Herzi W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco JL, Holland SM, Klein C, Morio T, Ochs HD, Oksenhendler E, Picard C, Puck J, Torgerson TR, Casanova JL, Sullivan KE.	Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee.	J Clin Immunol.	40(1)	24-64	2020

Tani Y, Kishi T, Miyamae T, Kawamoto M, Kawaguchi Y, Taniguchi A, Yamanaka H.	The evaluation of gene polymorphisms associated with autoinflammatory syndrome in patients with palindromic rheumatism complicated by intermittent hydrarthrosis.	Clin Rheumatol.	39(3)	841-5	2020
Watanabe S, Iwata Y, Fukushima H, Saito K, Tanaka Y, Hasegawa Y, Akiyama M, Sugiura K.	Neutrophil extracellular traps are induced in a psoriasis model of interleukin-36 receptor antagonist-deficient mice.	Sci Rep.	10(1)	20149	2020
Yamagishi M, Ohara O, Shirasaki Y.	Microfluidic Immunoassays for Time-Resolved Measurement of Protein Secretion from Single Cells.	Annu Rev Anal Chem (Palo Alto Calif).	13(1)	67-84	2020
Yamazaki S, Shimbo A, Akutsu Y, Takase H, Morio T, Mori M.	Importance of pediatric rheumatologists and transitional care for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: a retrospective series of 9 cases.	Pediatr Rheumatol Online J.	18(1)	26	2020
Yasumura J, Shimizu M, Toma T, Yashiro M, Yachie A, Okada S.	Clinical Significance of Serum Soluble TNF Receptor I/II Ratio for the Differential Diagnosis of Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome From Other Autoinflammatory Diseases.	Front Immunol.	11	576152	2020

Yoshida Y, Takeshita S, Kawamura Y, Kuroyanai T, Tsujita Y, Nonoyama S.	Enhanced formation of neutrophil extracellular traps in Kawasaki disease.	Pediatr Res.	87(6)	998-1004	2020
---	---	--------------	-------	----------	------

<p>Zhang Q, Bastard P, Liu Z, Le Pen J, Muncada-Velez M, Chen J, Ogishi M, Sabli IKD, Hodeib S, Korol C, Rosain J, Bilgivar K, Ye J, Bolze A, Bigio B, Yang R, Arias AA, Zhou Q, Zhang Y, Onodi F, Korniotis S, Karpf L, Philippot Q, Chbihi M, Bonnet-Madin L, Dorgham K, Smith N, Schneider WM, Razouky BS, Hoffmann H, Michailidis E, Moens L, Han JE, Lorenzo L, Bizien L, Meade P, Neehus AL, Ugurbil AC, Corneau A, Kerner G, Zhang P, Rapaport F, Seelenthner Y, Manry J, Masson C, Schmitt Y, Schlüter A, Le Voyer T, Khan T, Li J, Fellay J, Roussel L, Shahrooei M, Alosaimi MF, Mansouri D, Al-Saud H, Al-Mulla F, Almourfi F, Al-Muhsen SZ, Alshime F, Al Turki S, Hasanato R, van de Beek D, Biondi A, Bettini LR, D'Angio M, Bonfanti P, Imberti L, Sottini A, Paghera S, Quiros-Roldan E, Rossi C, Oler AJ, Tompkins MF, Alba C, Vandernoot I, Goffard JC, Smits G, Migeotte I, Haerynck F, Soler-Palacin P, Martin-Nalda A, Colobran R, Morange PE, Keles S, Çölkesen F, Ozcelik T, Yasar K, Senoglu S, Karabela Ş N, Rodríguez-Gallego C, Novelli G, Hraiech S, Tandjoui-Lambiotte Y, Duvall X, Laouénan C, Snow AL, Dalgard CL, Milner JD, Vinh DC, Mogensen TH, Marr N, Spaan AN, Boisson B, Boisson-D</p>	<p>Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19.</p>	<p>Science.</p>	<p>370(6515)</p>		<p>2020</p>
---	---	-----------------	------------------	--	-------------

Nihira H, Izawa K, Ito M, Umebayashi H, Okano T, Kajikawa S, Nanishi E, Keino D, Murakami K, Isa-Nishitani M, Shibata T, Honda Y, Hijikata A, Yasu T, Kubota T, Hasegawa Y, Kawashima Y, Nakano N, Takada H, Ohga S, Heike T, Takita J, Ohara O, Takei S, Takahashi M, Kanegane H, Morio T, Iwaki-Egawa S, Sasahara Y, Nishikomori R, Yasumi T.	Detailed analysis of Japanese patients with adenosine deaminase 2 deficiency reveals characteristic elevation of type II interferon signature and STAT1 hyperactivation.	J Allergy Clin Immunol	148(2)	550-562	2021
Arakawa A, Kambe N, Nishikomori R, Tanabe A, Ueda M, Nishigori C, Miyachi Y, Kanazawa N.	NOD2 Mutation-Associated Case with Blau Syndrome Triggered by BCG Vaccination.	Children (Basel)	8(2).		2021
Fujimoto K, Hidaka Y, Koga T, Kaieda S, Yamasaki S, Nakashima M, Hoshino T, Yamamoto K, Nishikomori R, Ida H.	MEFV E148Q variant is more associated with familial Mediterranean fever when combined with other non-exon 10 MEFV variants in Japanese patients with recurrent fever.	Mod Rheumatol	31(6)	1208-1214	2021
Hidaka Y, Fujimoto K, Matsuo N, Koga T, Kaieda S, Yamasaki S, Nakashima M, Migita K, Nakayama M, Ohara O, Hoshino T, Nishikomori R, Ida H.	Clinical phenotypes and genetic analyses for diagnosis of systemic autoinflammatory diseases in adult patients with unexplained fever.	Mod Rheumatol	31(3)	704-709	2021
Honda Y, Maeda Y, Izawa K, Shiba T, Tanaka T, Nakaseko H, Nishimura K, Mukoyama H, Isa-Nishitani M, Miyamoto T, Nihira H, Shibata H, Hiejima E, Ohara O, Takita J, Yasumi T, Nishikomori R.	Rapid Flow Cytometry-Based Assay for the Functional Classification of MEFV Variants.	J Clin Immunol	41(6)	1187-1197	2021

Ito M, Nihira H, Izawa K, Yasumi T, Nishikomori R, Iwaki-Elgawa S.	Enzyme activity in dried blood spot as a diagnostic tool for adenosine deaminase 2 deficiency.	Anal Biochem	628	114292	2021
Kanazawa N, Hemmi H, Kinjo N, Ohnishi H, Hamazaki J, Mishima H, Kinoshita A, Mizushima T, Hamada S, Hamada K, Kawamoto N, Kawadawaki S, Honda Y, Izawa K, Nishikomori R, Tsumura M, Yamashita Y, Tamura S, Orimo T, Ozasa T, Kato T, Sasaki I, Fukuda-Ohta Y, Wakaki-Nishiyama N, Inaba Y, Kunimoto K, Okada S, Taketani T, Nakanishi K, Murata S, Yoshiura KI, Kaisho T.	Heterozygous missense variant of the proteasome subunit β -type 9 causes neonatal-onset autoinflammation and immunodeficiency.	Nat Commun	12(1)	6819	2021

<p>Kataoka S, Kawashima N, Okuno Y, Murakami H, Miwata S, Narita K, Hamada M, Murakami N, Taniguchi R, Ichikawa D, Kitazawa H, Suzuki K, Nishikawa E, Narita A, Nishio N, Yamamoto H, Fukasawa Y, Kato T, Yamamoto H, Natsume J, Kojima S, Nishino I, Taketani T, Ohnishi H, Takahashi Y.</p>	<p>Successful treatment of a novel type I interferonopathy due to a de novo PSMB9 gene mutation with a Janus kinase inhibitor.</p>	<p>J Allergy Clin Immunol.</p>	<p>148(2)</p>	<p>639-44</p>	<p>2021</p>
<p>Kato T, Yamamoto M, Honda Y, Orimoto T, Sasaki I, Murakami K, Hemmi H, Fukuda-Ohta Y, Isono K, Takayama S, Nakamura H, Otsuki Y, Miyamoto T, Takita J, Yasumi T, Nishikomori R, Matsubayashi T, Izawa K, Kaiho T.</p>	<p>Augmentation of Stimulator of Interferon Genes-Induced Type I Interferon Production in COPA Syndrome. Arthritis Rheumatol.</p>	<p>Arthritis Rheumatol</p>	<p>73(11)</p>	<p>2105-2015</p>	<p>2021</p>
<p>Kawano G, Yokochi T, Nishikomori R, Watanabe Y, Ohbu K, Takahashi Y, Shintaku H, Matsuishi T.</p>	<p>Case Report: Rituximab Improved Epileptic Spasms and EEG Abnormalities in an Infant With West Syndrome and Anti-NMDAR Encephalitis Associated With AP-5. Front Neurol.</p>	<p>Front Neurol</p>	<p>12</p>	<p>679164</p>	<p>2021</p>
<p>Kawashima Y, Nishikomori R, Ohara O.</p>	<p>Multisomic technologies for analyses of inborn errors of immunity: from snapshot of the average cell to dynamic temporal picture at single-cell resolution.</p>	<p>Inflamm Regen</p>	<p>41(1)</p>	<p>19</p>	<p>2021</p>

Okazaki F, Wakiguchi H, Korenaga Y, Nakamura T, Yasudoh H, Uchi S, Yanai R, Asano N, Hoshii Y, Tanabe T, Izawa K, Honda Y, Nishikomori R, Uchida K, Eishi Y, Ohga S, Hasegawa S.	A novel mutation in early-onset sarcoidosis/Blau syndrome: an association with Propionibacterium acnes.	Pediatr Rheumatol Online J	19(1)	18	2021
Onizawa H, Kato H, Kimura H, Kudo T, Soda N, Shimizu S, Funabiki M, Yagi Y, Nakamoto Y, Priller J, Nishikomori R, Hiei T, Yan N, Tsujimura T, Mimori T, Fujita T.	Aicardi-Goutières syndrome-like encephalitis in mutant mice with constitutively active MDA5.	Int Immunol	33(4)	225-240	2021
Sakaguchi H, Mizuochi T, Haruta M, Takase R, Yoshida S, Yamashita Y, Nishikomori R.	AIRE Gene Mutation Presenting at Age 2 Years With Autoimmune Retinopathy and Steroid-Responsive Acute Liver Failure: A Case Report and Literature Review.	Front Immunol	12	687280	2021

Shimizu M, Matsubayashi T, Ohnishi H, Nakama M, Izawa K, Honda Y, Nishikomori R.	Haploinsufficiency of A20 with a novel mutation of deletion of exons 2-3 of TNFAIP3.	Mod Rheumatol	31(2)	493-497	2021
Shiraki M, Williams E, Yokoyama N, Shinoda K, Nademi Z, Matsumoto K, Nishikomori R, Slatter MA, Cant AJ, Gennery AR, Ohnishi H, Kanegane H.	Hematopoietic Cell Transplantation Ameliorates Autoinflammation in A20 Haploinsufficiency.	J Clin Immunol	41(8)	1954-1956	2021
Toyofuku E, Takeshita K, Ohnishi H, Kiridoshi Y, Masuoka H, Kadowaki T, Nishikomori R, Nishimura K, Kobayashi C, Ebato T, Shigemura T, Inoue Y, Suda W, Hattori M, Morio T, Honda K, Kanegane H.	Dysregulation of the Intestinal Microbiome in Patients With Haploinsufficiency of A20.	Front Cell Infect Microbiol	11	787667	2021
Yamada Y, Inui K, Okano T, Mandai K, Nishikomori R, Nakamura H, Tsuruta D.	Ultrasound and biopsy findings in arthritis with familial Mediterranean fever.	J Med Ultrason (2001)	49(1)	115-116	2022
Yokoi K, Minamiguchi S, Honda Y, Kobayashi M, Kobayashi S, Nishikomori R.	Necrotizing Funisitis as an Intrauterine manifestation of Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome: a case report and review of the literature.	Pediatr Rheumatol Online J	19(1)	77	2021
Yu Y, Watanabe R, Shibao K, Ishii Y, Nishikomori R, Heike T, Fujisawa Y, Furuyama J.	Case of cryopyrin-associated periodic syndrome who recovered from growth delay by treatment with canakinumab.	J Dermatol	48(2)	e98-e99	2021

Sumida H, Migita K, Ida H, Asano Y, Shimizu J, Kagami S, Sugaya M, Kadono T, Sato S.	Dermatomyositis-like eruptions and fasciitis with novel compound heterozygous MEFV mutations: Newly recognized features of a variant of familial Mediterranean fever.	J Dermatol	48(9)	1453-1456	2021
Inoue Y, Yamamoto T, Honda Y, Izawa K, Yasumi T.	Partial Trisomy 9p with Clinical Symptoms Resembling Interferonopathies.	J Clin Immunol	42(1)	203-205	2022
Takimoto-Ito R, Kamabe N, Kogame T, Otsuka A, Nomura T, Izawa K, Tabuchi Y, Yoshifuji H, Takeuchi Y, Kabashima K.	Refractory serum immunoglobulin M elevation during anti-interleukin (IL)-1 α or IL-6-targeted treatment in febrile patients with Schnitzler syndrome.	J Dermatol	48(11)	1789-1792	2021
Fujita Y, Asano T, Sakai A, Norikawa N, Yamamoto T, Matsumoto H, Sato S, Tatemoku J, Yashiro-Furuya M, Matsuoka N, Watanabe H, Migita K.	A case of Schnitzler's syndrome without monoclonal gammopathy successfully treated with canakinumab.	BMC Musculoskeletal Disord	22(1)	257	2021
Koga T, Furukawa K, Migita K, Morimoto S, Shimizu T, Fukui S, Umeda M, Endo Y, Sumiyoshi R, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Origuchi T, Maeda T, Yachie A, Kawakami A.	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and tumor necrosis factor- α in combination is a useful diagnostic biomarker to distinguish familial Mediterranean fever from sepsis.	Arthritis Res Ther	23(1)	260	2021
Sasajima T, Fujita Y, Ejiri Y, Suzuki T, Wada J, Yokose K, Yoshida S, Matsumoto H, Asano T, Sato S, Yashiro-Furuya M, Matsuoka N, Tatemoku J, Yago T, Watanabe H, Migita K.	Immunoglobulin A Vasculitis in a Japanese Patient with Complete Familial Mediterranean Fever Carrying MEFV Exon 10 Mutation.	Tohoku J Exp Med	255(2)	157-162	2021

Matsumura R, Mochizuki S, Maruyama N, Morishita Y, Kawaguchi H, Okada S, Tsumura M, Kaji S, Shimizu J, Shimada A, Kobayashi M.	Bone marrow transplantation from a human leukocyte antigen-mismatched unrelated donor in a case with C1q deficiency associated with refractory systemic lupus erythematosus.	Int J Hematol	113(2)	302-307	2021
Sevim Bayrak C, Stein D, Jain A, Chaudhary K, Nadkarni GN, Van Vleck TT, Phuel A, Boisson-Dupuis S, Okada S, Stensson PD, Cooper DN, Schlessinger A, Itan Y.	Identification of discriminative gene-level and protein-level features associated with pathogenic gain-of-function and loss-of-function variants.	Am J Hum Genet	108(12)	2301-2318	2021
Ishikawa K, Uchiyama T, Kaname T, Kawawai T, Ishiguro A.	Autoimmune hemolytic anemia associated with Takenouchi-Kosaki syndrome.	Pediatr Int	63(12)	1528-1530	2021
Ishikawa T, Tamura E, Kasahara M, Uchiyama H, Higuchi M, Kobayashi H, Shimizu H, Ogawa E, Yotani N, Irie R, Kosaki R, Kosaki K, Uchiyama T, Onodera M, Kawai T.	Severe Liver Disorder Following Liver Transplantation in STING-Associated Vasculopathy with Onset in Infancy.	J Clin Immunol	41(5)	967-974	2021
Adams D, Polydefkis M, González-Duarte A, Wixner J, Kristensky AV, Schmidt HH, Berk JL, Losada López IA, Dispenzieri A, Quan D, Conceição Ly M, Slama MS, Gilmore JD, Kyriakides T, Ajroud-Driss S, Waddington-Cruz M, Mezei MM, Planté-Bordeneuve V, Attarian S, Mauricio E, Brannagan TH, 3rd, Ueda M, Aldinc E, Wang JJ, White MT, Vest J, Berber E, Swetsers MT, Coelho T.	Long-term safety and efficacy of patisiran for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: 12-month results of a phase 2 open-label extension study.	Lancet Neurol	20(1)	49-59	2021

Igarashi K, Hori T, Yamamoto M, Hatakeyama N, Iesato K, Takebayashi A, Kizawa T, Miyamae T, Kawamoto M, Kawasaki Y.	Familial Mediterranean Fever After Cord Blood Transplantation for Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis.	J Pediatr Hematol Oncol	43(8)	e1136-e1139	2021
Miyamae T, Inoue Y, Yamaguchi K.	Checklist for rapid assessment of independence in children with pediatric rheumatic diseases in transition to adult medical care.	Mod Rheumatol		1-5	2021
Magg T, Okano T, Koehnig LM, Boehmer DFR, Schwartz SL, Inoue K, Heimall J, Licciardi F, Ley-Zaporozhan J, Ferdman RM, Caballero-Oteyza A, Park EN, Calderon BM, Dey D, Kanegane H, Cho K, Montin D, Reiter K, Griese M, Albert MH, Rohlf M, Gray P, Walz C, Conn GL, Sullivan KE, Klein C, Morio T, Hauck F.	Heterozygous OAS1 gain-of-function variants cause an autoinflammatory immunodeficiency.	Sci Immunol	6(60)		2021
Okano T, Nishimura A, Inoue K, Naruto T, Tokoro S, Tomodani T, Kamiya T, Simbs. o A, Akutsu Y, Okamoto K, Yeh T, Isoda T, Yanagimachi M, Kajiwara M, Imai K, Kanegane H, Mori M, Morio T, Takagi M.	Somatic mutation in RUNX1 underlies mucocutaneous inflammatory manifestation.	Rheumatology (Oxford)	60(12)	e429-e431	2021
Fukumura E, Nakai K, Togo S, Tokimasa S, Kanazawa N, Tsuruta D.	Case of Muckle-Wells syndrome with obesity.	J Dermatol	48(9)	e438-e439	2021

Nishiyama M, Li H, J, Okafuji I, Fujisawa A, Ehara M, Kamabe N, Furukawa F, Kanazawa N.	Sustained Surface ICAM-1 Expression and Transient PDGF-B Production by Phorbol Myristate Acetate-Activated THP-1 Cells Harborin g Blau Syndrome-Associated NOD2 Mutations.	Children (Basel)	8(5).		2021
Kawahara K, Mukai T, Iseki M, Nagasawa A, Nagasu H, Akagi T, Tsuji S, Hiramatsu-Asano S, Ueki Y, Ishihara K, Kashihara N, Morita Y.	SH3BP2 Deficiency Ameliorates Murine Systemic Lupus Erythematosus.	Int J Mol Sci	22(8).		2021
Mukai T, Akagi T, Hiramatsu Asano S, Tosa I, Ono M, Kittaaka M, Ueki Y, Yahagi A, Iseki M, Ohashi T, Ishihara K, Morita Y.	Imatinib has minimal effects on inflammatory and osteopenic phenotypes in a murine cherubism model.	Oral Dis			2021.
Hosaka S, Kido T, Iimagaawa K, Fukushima H, Morio T, Nonoyama S, Takada H.	Vaccination for Patients with Inborn Errors of Immunity: a Nationwide Survey in Japan.	J Clin Immunol	42(1)	183-194	2022
Kadowaki S, Hashimoto K, Nishimura T, Kashimada K, Kadowaki T, Kawamoto N, Imai K, Okada S, Kanegane H, Ohnishi H.	Functional analysis of novel A20 variants in patients with atypical inflammatory diseases.	Arthritis Res Ther	23(1)	52	2021
Mitsui-Sekinaka K, Sekinaka Y, Endo A, Imai K, Nonoyama S.	The Primary Immunodeficiency Database in Japan.	Front Immunol	12	805766	2021
Nakajima D, Ohara O, Kawashima Y.	Toward proteome-wide exploration of proteins in dried blood spots using liquid chromatography-coupled mass spectrometry.	Proteomics	21(23-24)	e2100019	2021

Takahashi Y, Date H, Oi H, Adachi T, Imanishi N, Kimura E, Takizawa H, Kostugi S, Matsumoto N, Kosaki K, Matsubara Y, Mizusawa H.	Six years' accomplishment of the Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases: nationwide project in Japan to discover causes, mechanisms, and cures.	J Hum Genet			2022.
Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, Klein C, Morio T, Oksenhendler E, Picard C, Puel A, Puck J, Seppänen MRJ, Somech R, Su H C, Sullivan KE, Torgerson TR, Meyts I. The Ever-Increasing Array of Novel Inborn Errors of Immunity: an Interim Update by the IUIS Committee.	The Ever-Increasing Array of Novel Inborn Errors of Immunity: an Interim Update by the IUIS Committee.	J Clin Immunol	41(3)	666-679	2021
Yamashita M, Inoue K, Okano T, Morio T.	Inborn errors of immunity—recent advances in research on the pathogenesis.	Inflamm Regen	41(1)	9	2021
Yamashita M, Morio T.	Another Exciting Data—HCT Successfully Cured Patients with DADA2 : A commentary on "Hematopoietic cell transplantation cures adenosine deaminase 2 deficiency: report on 30 patients" by Hashem H et al.	J Clin Immunol	41(7)	1443-1445	2021
Kitagawa Y, Kawasaki Y, Yamasaki Y, Kasamabe N, Takei S, Saito MK.	Anti-TNF treatment corrects IFN- γ -dependent proinflammatory signatures in Blau syndrome patient-derived macrophages.	J Allergy Clin Immunol	149(1)	176-188.e7	2022
Ichiyama S, Sugiura K, Hoashi T, Kanda N, Saeki H.	Generalized pustular psoriasis with deficiency of interleukin-36 receptor antagonist associated with sensorineural hearing impairment.	J Dermatol	48(9)	e470-e471	2021

Kanatani Y, Shinkuma S, Matsumoto Y, Mitsui Y, Shobatake C, Ogawa K, Miyagawa F, Sugiura K, Asada H.	Recurrence of impetigo herpetiformis carrying compound heterozygous mutations in IL36RN after remission with secukinumab.	J Dermatol	49(3)	e108-e110	2022
Murase C, Takeichi T, Sugiura K, Akiyama M.	Acute generalized exanthematous pustulosis triggered by acetaminophen in an IL36RN variant heterozygote.	J Dermatol	48(4)	e186-e187	2021
Takeichi T, Lee JW, Okuno Y, Miyasaka Y, Murase Y, Yoshikawa T, Tanahashi K, Nishida E, Okamoto T, Ito K, Muro Y, Sugiura K, Ohno T, McGrath JA, Akiyama M.	Autoinflammatory Keratinization Disease With Hepatitis and Autism Reveals Roles for JAK1 Kinase Hyperactivity in Autoinflammation.	Front Immunol	12	737747	2021
Endo Y, Funakoshi Y, Koga T, Ohashi H, Takao M, Miura K, Yoshiura KI, Matsumoto T, Moriuchi H, Kawakami A.	Large deletion in 6q containing the TNFAIP3 gene associated with autoimmune lymphoproliferative syndrome.	Clin Immunol	235	108853	2022
Endo Y, Koga T, Otsuki H, Furukawa K, Kawakami A.	Systemic lupus erythematosus overlapping dermatomyositis owing to a heterozygous TREX1 Asp130Asn missense mutation.	Clin Immunol	227	108732	2021
Endo Y, Koga T, Otsuki H, Sasaki D, Sumiyoshi R, Furukawa K, Tanaka Y, Katsunori Y, Kawakami A.	Idiopathic multicentric Castleman disease with novel heterozygous Ile729Met mutation in exon 10 of familial Mediterranean fever gene.	Rheumatology (Oxford)	60(1)	445-450	2021
Hara K, Koga T, Endo Y, Sumiyoshi R, Furukawa K, Kawakami A.	Genetic and clinical characteristics associated with efficacy and retention rates of colchicine in Japanese patients with familial Mediterranean fever: A single-center observational study.	Mod Rheumatol	31(3)	762-763	2021

Tomokawa T, Koga T, Endo Y, Michitsuji T, Kawakami A.	Efficacy and safety of canakinumab for colchicine-resistant or colchicine-intolerant familial Mediterranean fever: A single-centre observational study.	Mod Rheumatol			2021
Kadowaki S, Kimura T, Shiraki M, Mizutani Y, Nakama M, Kobayashi K, Suzui N, Kawamoto N, Ohnishi H, Seishima M.	Case of Muckle-Wells syndrome with erythema dominantly infiltrated by lymphocytes.	J Dermatol	48(2)	e100-e101	2021
Kadowaki T, Kadowaki S, Ohnishi H.	A20 Haploinsufficiency in East Asia.	Front Immunol	12	780689	2021
Shiraki M, Kadowaki S, Kadowaki T, Kawamoto N, Ohnishi H.	Primary Immunodeficiency Disease Mimicking Pediatric Bechet's Disease.	Children (Basel)	8(2)		2021
Yamasaki Y, Kubota T, Takei S, Imanaka H, Nonaka Y, Kawano Y.	A case of cryopyrin-associated periodic fever syndrome during canakinumab administration complicated by inflammatory bowel disease.	Clin Rheumatol	40(1)	393-397	2021
Miyashita K, Matsuda Y, Okajima M, Tomama T, Yachie A, Wada T.	Role of E148Q in familial Mediterranean fever with a novel exon 10 mutation in MEK6.	Pediatr Int	64(1)	e14696	2022
Miyazawa H, Wada T.	Reversion Mosaicism in Primary Immunodeficiency Diseases.	Front Immunol	12	783022	2021
Mizuta M, Shimizu M, Irabu H, Usami M, Inoue N, Nakagishi Y, Wada T, Yachie A.	Comparison of serum cytokine profiles in macrophage activation syndrome complicating different background rheumatic diseases in children.	Rheumatology (Oxford)	60(1):	231-238	2021

Shimizu M, Inoue N, Mizuta M, Irabu H, Okajima M, Honda Y, Nihira H, Izawa K, Yachie A, Wada T.	Successful treatment of syndyloenchondrodysplasia with baricitinib.	Rheumatology (Oxford)	60(2)	e44-e46	2021
仁平寛士, 井澤和司, 八角高裕, 西小森隆太.	【血液内科医が注意すべき免疫異常・免疫不全】アデノシンデアミナーゼ2(ADA2)欠損症における造血障害.	血液内科	82(5)	678-683	2021
西小森隆太.	医学・医療の最前線シリーズ 原因不明の炎症性疾患 自己炎症性疾患の診療.	久留米医学会雑誌	84(1-3)	1-9	2021
西小森隆太, 田中征治, 井澤和司.	【希少・難治性疾患の診断と治療の最前線2021】家族性地中海熱.	Progress in Medicine	41(2)	159-163	2021
西小森隆太, 田中征治.	セミナー 不明熱 ①3大不明熱疾患(感染症, 悪性腫瘍, 膠原病)とその周辺を知る 周辺領域 自己炎症性症候群を疑う不明熱.	Medical Practice	38(11)	1687-1691	2021
宮前多佳子.	【成人移行支援の二面性】成長に合わせた自立・移行支援 専門領域の自立支援 小児リウマチ性疾患領域における移行支援.	小児内科	53(8)	1236-1241	2021
Aoki M, Izawa K, Tanaka T, Honda Y, Shiba T, Maeda Y, Miyamoto T, Okamoto K, Nishitani-Isa M, Nihira H, Imai K, Takita J, Nishikomorori R, Hiejima E, Yasumi T.	Case Report: A Pediatric Case of Familial Mediterranean Fever Concurrent With Autoimmune Hepatitis.	Front Immunol.	13	917398	2022

<p>Kozycki CT, Kodati S, Huryn L, Wang H, Warner BM, Jani P, Hammoud D, Abu-Asab MS, Jittayasantorn Y, Mattapallil MJ, Tsai WL, Ullah E, Zhou P, Tian X, Soldatos A, Moutsopoulos N, Kao-Hsieh M, Heller T, Cowen EW, Lee CR, Toroc C, Kalsi S, Khavandgar Z, Baer A, Beach M, Long Priel D, Nehrebecky M, Rosenzweig S, Romeo T, Deutch N, Brenchley L, Pelayo E, Zein W, Sen N, Yang AH, Farley G, Sweetser DA, Briere L, Yang J, de Oliveira Poswar F, Schwartz IVD, Silva Alves T, Dusser P, Koné-Paut I, Tountou I, Titah SM, van Hagen PM, van Wijck RTA, van der Spek PJ, Yano H, Benneche A, Apalset EM, Jansson RW, Caspi RR, Kuhns DB, Gadina M, Takada H, Ida H, Nishikomori R, Verrecchia E, Sangiorgi E, Manna R, Brooks BP, Sobrin L, Hufnagel RB, Beck D, Shao F, Ombrello AK, Aksentijevich I, Kastner DL.</p>	<p>Gain-of-function mutations in ALPK1 cause an NF-κB-mediated autoinflammatory disease: functional assessment, clinical phenotyping and disease course of patients with ROSAH syndrome.</p>	<p>Ann Rheum Dis.</p>	<p>81(10)</p>	<p>1453-1464</p>	<p>2022</p>
<p>Matsubayashi T, Yamamoto M, Takayama S, Otsuki Y, Yamadori I, Honda Y, Izawa K, Nishikomori R, Oto T.</p>	<p>Allograft dysfunction after lung transplantation for COPD syndrome: A case report and literature review.</p>	<p>Mod Rheumatol Case Rep.</p>	<p>6(2)</p>	<p>314-8</p>	<p>2022</p>

<p>Miyamoto T, Honda Y, Izawa K, Kanazawa N, Kadowaki S, Ohnishi H, Fujimoto M, Kambe N, Kase N, Shiba T, Nakagishi Y, Akizuki S, Murakami K, Bamba M, Nishida Y, Inui A, Fujisawa T, Nishida D, Iwata N, Otsubo Y, Ishimori S, Nishikori M, Tanizawa K, Nakamura T, Ueda T, Ohwada Y, Tsuyusaki Y, Shimizu M, Ebato T, Iwao K, Kubo A, Kawai T, Matsubayashi T, Miyazaki T, Kanayama T, Nishitani-Isa M, Nihira H, Abe J, Tanaka T, Hiejima E, Okada S, Ohara O, Saito MK, Takita J, Nishikomori R, Yasumi T.</p>	<p>Assessment of type I interferon signatures in undifferentiated inflammatory diseases: A Japanese multicenter experience.</p>	<p>Front Immunol.</p>	<p>13</p>	<p>905960</p>	<p>2022</p>
<p>Nishitani-Isa M, Mukai K, Honda Y, Nihira H, Tanaka T, Shiribata H, Kodama K, Hiejima E, Izawa K, Kawasaki Y, Osawa M, Katata Y, Onodera S, Watanabe T, Uchida T, Kure S, Takita J, Ohara O, Saito MK, Nishikomori R, Taguchi T, Sasahara Y, Yasumi T.</p>	<p>Trapping of CDC42 C-terminal variants in the Golgi drives pyrin inflammasome hyperactivation.</p>	<p>J Exp Med.</p>	<p>219(6)</p>		<p>2022</p>

Ohto T, Tayeh AA, Nishikomori R, Abe H, Hashimoto K, Baba S, Arias-Loza AP, Soda N, Satoh S, Matsuda M, Iizuka Y, Kondo T, Koseki H, Yan N, Higuchi T, Fujita T, Kato H.	Intracellular virus sensor MDA5 mutation develops autoimmunity in mice with autoimmunity and nephritis.	J Autoimmun.	127	102794	2022
Tanaka T, Shiba T, Honda Y, Izawa K, Yasumi T, Saito MK, Nishikomori R.	Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Monocytes/Macrophages in Autoinflammatory Diseases.	Front Immunol.	13	870535	2022
Higuchi T, Izawa K, Miyamoto T, Honda Y, Nishiyama A, Shimizu M, Takita J, Yasumi T.	An efficient diagnosis: A patient with X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP) deficiency in the setting of infantile hemophagocytic lymphohistiocytosis was diagnosed using high serum interleukin-18 combined with common laboratory parameters.	Pediatr Blood Cancer.	69(8)	e29606	2022
Takimoto-Ito R, Kamabe N, Kogame T, Nozomura T, Izawa K, Jo T, Kazuma Y, Yoshifuji H, Tabuchi Y, Abe H, Yamamoto M, Nakajima K, Tomita O, Yagi Y, Katagiri K, Matsuzaka Y, Takeuchi Y, Hatanaka M, Kanekura T, Takeuchi S, Kadohira T, Fujita Y, Migita K, Fujino T, Akagita T, Mukai T, Nagano T, Kawano M, Kimura H, Okubo Y, Morita A, Hide M, Satoh T, Asahina A, Kanazawa N, Kabashima K.	Summary of the current status of clinically diagnosed cases of Schnitzler syndrome in Japan.	Allergol Int	72(2)	297-305	2023
Ohya T, Nishimura K, Murase A, Hattori S, Ohara A, Nozawa T, Hara R, Ito S.	Impaired Interleukin-18 Signaling in Natural Killer Cells From Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis.	ACR Open Rheumatol	4(6)	503-510	2022

Hirai M, Yagasaki H, Kanezawa K, Ueno M, Shimozawa K, Imai K, Morio T, Koito M, Gocho Y, Narumi S, Ebihara Y, Morioka I.	Cord Blood Transplantation in 2 Infants Presenting Monosomy 7 Clonal Hematopoiesis: SAMD9 / SAMD9L Germline Mutation.	J Pediatr Hematol Oncol	45(2)	e290-e293	2023
Miyamoto S, Umeda K, Kurata M, Yanagimachi M, Iguchi A, Sasahara Y, Okada K, Koike T, Tanoshima R, Ishimura M, Yamada M, Sato M, Takahashi Y, Kajiwara M, Kawaguchi H, Inoue M, Hashii Y, Yabe H, Kato K, Atsuta Y, Imai K, Morioka T.	Hematopoietic Cell Transplantation for Inborn Errors of Immunity Other than Severe Combined Immunodeficiency in Japan: Retrospective Analysis for 1985-2016.	J Clin Immunol	42(3)	529-545	2022
Niwano T, Hosoya T, Kadowaki S, Toyofuku E, Naruto T, Shimizu M, Ohnishi H, Koike R, Morio T, Imai K, Yoshida M, Yasuda S.	An adult case of suspected A20 haploinsufficiency mimicking polyarteritis nodosa.	Rheumatology (Oxford)	61(11)	e337-e340	2022
Tozaki N, Tawada C, Niwa H, Mizutani Y, Shu E, Kawase A, Miwa Y, Ohnishi H, Sasai H, Miyako K, Hosokawa J, Katano A, Kobayashi K, Miyazaki T, Shirakami Y, Shimizu M, Iwata H.	A case of VEXAS syndrome (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, systemic) with decreased oxidative stress levels after oral prednisone and tocilizumab treatment.	Front Med (Lausanne)	9	1046820	2022
Ishikawa M, Konno R, Nakajima D, Gotoh M, Fukasawa K, Sato H, Nakamura R, Ohara O, Kawashima Y.	Optimization of Ultrafast Proteomics Using an LC-Quadrupole-Orbitrap Mass Spectrometer with Data-Independent Acquisition.	J Proteome Res	21(9)	2085-2093	2022

Kawashima Y, Nagai H, Konno R, Ishikawa M, Nakajima D, Sato H, Nakamura R, Furuyashiki T, Ohara O.	Single-Shot 10K Proteome Approach: Over 10,000 Protein Identifications by Data-Independent Acquisition-Based Single-Shot Proteomics with Ion Mobility Spectrometry.	J Proteome Res	21(6)	1418-1427	2022
Nakajima D, Ohara O, Kawashima Y.	Data-Independent Acquisition Mass Spectrometry-Based Deep Proteome Analysis for Hydrophobic Proteins from Dried Blood Spots Enriched by Sodium Carbonate Precipitation.	Methods Mol Biol	2420	39-52	2022
Sato H, Inoue Y, Kawashima Y, Nakajima D, Ishikawa M, Konno R, Nakamura R, Kato D, Mitsunaga K, Yamamoto T, Yamaide A, Tomiita M, Hoshioka A, Ohara O, Shimojo N.	In-Depth Serum Proteomics by DIA-MS with In Silico Spectral Libraries Reveals Dynamics during the Active Phase of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis.	ACS Omega	7(8)	7012-7023	2022
Sato H, Nakajima D, Ishikawa M, Konno R, Nakamura R, Ohara O, Kawashima Y.	Evaluation of the Suitability of Dried Saliva Spots for In-Depth Proteome Analyses for Clinical Applications.	J Proteome Res	21(5)	1340-1348	2022
Matsuda T, Kambe N, Takimoto-Ito R, Ueki Y, Nakamizo S, Saito MK, Takei S, Kanazawa N.	Potential Benefits of TNF Targeting Therapy in Blau Syndrome, a NOD2-Associated Systemic Autoinflammatory Granulomatosis.	Front Immunol	13	895765	2022
Matsuki Y, Kawai R, Suyama T, Katagiri K, Kanazawa N, Inaba Y.	A case of VEXAS syndrome with myositis possibly associated with macrophage activation syndrome.	J Dermatol	49(12)	e441-e443	2022
Kawakami A, Endo Y, Koga T, Yoshiura KI, Migita K.	Autoinflammatory disease: clinical perspectives and therapeutic strategies.	Inflamm Regen	42(1)	37	2022
Kawakami A, Iwamoto N, Fujio K.	Editorial: The role of monocytes/macrophages in autoimmunity and autoinflammation.	Front Immunol	13	1093430	2022

Koga T, Kawakami A.	Interleukin-6 inhibition in the treatment of autoimmune diseases.	Front Immunol	13	956795	2022
Koga T, Sato S, Hagimori N, Yamamoto H, Ishimura M, Yasumi T, Kirino Y, Ikeda K, Yachie A, Migitani K, Kishida D, Atsumi T, Kawakami A.	A randomised, double-blind, placebo-controlled phase II trial on the efficacy and safety of tocilizumab in patients with familial Mediterranean fever.	Clin Exp Rheumatol	40(8)	1535-1542	2022
Shimizu T, Ide H, Tsubuji Y, Koga T, Kawakami A.	VEXAS syndrome complicated with severe infection.	Rheumatology (Oxford)	61(12)	e374-e376	2022
Tomokawa T, Koga T, Endo Y, Michitsugu T, Kawakami A.	Efficacy and safety of canakinumab for colchicine-resistant or colchicine-intolerant familial Mediterranean fever: A single-centre observational study.	Mod Rheumatol	32(4)	797-802	2022
Chang SY, Kambe N, Fan WL, Huang JL, Lee WI, Wu CY.	Incomplete penetrance of NOD2 C483W mutation underlining Blau syndrome.	Pediatr Rheumatol	Online J	20(1)	86
Kambe N, Takimoto-Ito R, Kabashima K.	Ten-year-format diary of fever episodes kept over a five-year period by a patient with familial Mediterranean fever.	Clin Exp Rheumatol			2022
Matsuda T, Kambe N, Takimoto-Ito R, Ueki Y, Nakamizo S, Saito MK, Takei S, Kanazawa N.	Potential Benefits of TNF Targeting Therapy in Blau Syndrome, a NOD2-Associated Systemic Autoinflammatory Granulomatosis.	Front Immunol	13	895765	2022
Hasegawa Y, Iwata Y, Fukushima H, Tanaka Y, Watanabe S, Saito K, Ito H, Sugiura M, Akiyama M, Sugiura K.	Neutrophil extracellular traps are involved in enhanced contact hypersensitivity response in IL-36 receptor antagonist-deficient mice.	Sci Rep	12(1)	13384	2022
Sugiura K.	Role of Interleukin 36 in Generalised Pustular Psoriasis and Beyond.	Dermatol Ther (Heidelb)	12(2)	315-328	2022

Tachibana K, Kawakami Y, Tokuda M, Sato S, Sugihara S, Miyake T, Sugiura K, Morizane S.	Flare-up of generalized pustular psoriasis following Pfizer-BioNTech BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: Two cases without mutations of IL36RN and CARD14 genes.	J Dermatol	49(10)	e393-e394	2022
Hasegawa M, Fukushima H, Suzuki R, Yamaki Y, Hosaka S, Inaba M, Nakao T, Kobayashi C, Yoshimura A, Tsuchida M, Koike K, Fukushima T, Takada H.	Effect of Germline MEFV Polymorphisms on the Prognosis of Japanese Children with Cancer: A Regional Analysis.	Oncology	100(7)	376-383	2022
Shimizu M, Takei S, Mori M, Yachie A.	Pathogenic roles and diagnostic utility of interleukin-18 in autoinflammatory diseases.	Front Immunol	13	951535	2022
Matsumoto H, Asano T, Tsuchida N, Maeda A, Yoshida S, Yokose K, Fujita Y, Temmoku J, Matsuoka N, Yashiro-Furuya M, Sato S, Irie K, Norikawa N, Yamamoto T, Endo M, Fukuchi K, Ohkawara H, Ikezoe T, Uchiyama Y, Kirino Y, Matsumoto N, Watanabe H, Migita K.	Behçet's disease with a somatic UBA1 variant: Expanding spectrum of autoinflammatory phenotypes of VEXAS syndrome.	Clin Immunol	238	108996	2022
Matsumoto H, Fujita Y, Fukatsu M, Ikezoe T, Yokose K, Asano T, Tsuchida N, Maeda A, Yoshida S, Hashimoto H, Temmoku J, Matsuoka N, Yashiro-Furuya M, Sato S, Murakami M, Sato H, Sakuma C, Kawashima K, Shakespear N, Uchiyama Y, Watanabe H, Kirino Y, Matsumoto N, Migita K.	Case Report: Coexistence of Multiple Myeloma and Articular Chondritis in VEXAS Syndrome.	Front Immunol	13	897722	2022

Matsumoto H, Ohashi H, Fujita Y, Yoshida S, Yokose K, Tenmoku J, Matsuoka N, Shinden Y, Kusano K, Sonobe T, Nakamoto Y, Yashiro-Furuya M, Asano T, Sato S, Suzuki E, Yagota T, Watanabe H, Migita K.	Total Hip Joint Replacement in a Patient with Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever under Canakinumab Treatment.	Tohoku J Exp Med	256(2)	169-174	2022
Migita K, Fujita Y, Asano T, Sato S.	The Expanding Spectrum of Autoinflammatory Diseases.	Intern Med.			2022
Akagi T, Hiramatsu Asano S, Ikeda K, Hirano H, Tsuji S, Yahagi A, Iseki M, Malltsuyama M, Makita W, Nakano K, Ishihara K, Morita Y, Mukai T.	TRAPS mutations in Tnfrsf1a decrease the responsiveness to TNF α via reduced cell surface expression of TNFR1.	Front Immunol	13	926175	2022
Miyazawa H, Wada T.	Immune-mediated inflammatory diseases with chronic excess of serum interleukin-18.	Front Immunol	13	930141	2022
仁平寛士, 井澤和司, 八角高裕, 西小森隆太.	【血管炎の診療・診断・治療の新展開-】血管炎症候群の症候と診断 アデノシンデアミナーゼ2 (ADA2) 欠損症.	日本臨床	80 (8)	1260-1264	2022
仁平寛士, 井澤和司, 八角高裕, 西小森隆太.	【自己炎症性疾患の最前線】アデノシンデアミナーゼ2 (ADA2) 欠損症.	臨床免疫・アレルギー科	77 (6)	705-710	2022
西小森隆太.	小児免疫関連異常症の診療.	久留米医学会雑誌	85(6-8)	117-125	2022
西小森隆太, 田中征治, 井手水紀, 井澤和司.	【自己炎症性疾患の治療最前線】自己炎症性疾患治療における生物学的製剤.	臨床免疫・アレルギー科	78 (5)	552-9	2022
西小森隆太, 田中征治, 井手水紀, 北城恵史郎.	【発熱と血液疾患】不明熱と自己炎症性疾患.	血液内科	85 (5)	682-690	2022

西小森隆太，田中征治，八角高裕.	【サイトカインストームと小児疾患】サイトカインストームが関与する疾患 自己炎症性疾患に伴うサイトカインストーム.	小児科診療	85(4)	467-72	2022
------------------	--	-------	-------	--------	------

遺伝に関するガイド（医師用）

1. 遺伝子変異と疾患

遺伝子は、A（アデニン）、T（チミン）、C（シトシン）、G（グアニン）の4つのDNA塩基配列で規定される遺伝情報である。同じ遺伝子でもDNAの配列はヒトによって異なり、それらは「変異」や「バリエーション」と呼ばれる。個人の身体的特徴や体質などの多様性は、ヒトによって異なるDNAの配列によって生み出される。

遺伝子変異は、「体細胞変異」と「生殖細胞変異」に大別される。体細胞変異は、後天的な変異であり、ヒトが生きていく過程で生じる加齢や環境の影響によって、徐々に引き起こされる変異である。代表的な疾患は腫瘍性疾患で、身体の一部の細胞で発生し、周囲の細胞や組織へ影響するが、遺伝することはない。生殖細胞変異は、先天的な変異であり、身体を構成する全ての細胞にDNAの変異がみられる。この変異は、生殖細胞にも存在するため、生殖細胞が受精し増殖すると、全ての体細胞へ変異が受け継がれるため、次世代へ遺伝することになる。

遺伝性疾患には、単一の遺伝子の変異によって発症する単一遺伝子病と、複数の遺伝子の変異によって発症する多因子遺伝疾患、染色体の異常によって発症する染色体異常症がある。親の染色体や遺伝子に異常はなく、子どもだけに染色体や遺伝子の異常が起こることを「突然変異」と言い、疾患を発症する原因になることがある。狭義の自己炎症性疾患は単一遺伝子病であるが、一部の疾患では体細胞モザイク（受精卵から細胞分裂が始まった後、体細胞分裂時に変異が生じ、その遺伝子変異を持つ細胞が疾患の発症に関与する）が報告される。

2. 遺伝学検査

自己炎症性疾患において、遺伝学検査は先天的な遺伝子変異を明らかにする検査であり、病気の発症に関与する責任遺伝子について、DNAの塩基配列を検出する。自己炎症性疾患では、それぞれの疾患で責任遺伝子が同定されており、診断を確定するための重要な手法となっている。近年では、次世代シーケンサーを用いた網羅的な解析によって、複数の病気の責任遺伝子を同時に解析する技術が臨床応用され、迅速な確定診断と治療適応決定に貢献している。

ただし、遺伝子変異には、疾患の発症に強く関与する疾患関連変異だけでなく、疾患と関連しない遺伝子多型が含まれることから、遺伝子検査の結果だけで診断を確定することは困難である。そのため、臨床症状と合わせてガイドライン（自己炎症ガイドライン）に基づいた診断を必要とする。また、現時点では、遺伝学検査の技術的な制限により、検出困難な変異があることや、ゲノムデータベースに無記載の変異では疾患関連性を判断できない変異があるため、専門家と連携して診療することが推奨される。

3. 遺伝カウンセリング

遺伝の形式には、常染色体優性遺伝、常染色体劣性遺伝、X連鎖性遺伝があるが、遺伝性疾患の病態は多彩であり一元化することはできない。また、遺伝学検査は、生涯変化しない遺伝子の情報を検査するものであり、血縁者（家族や親族）と遺伝子の情報の一部が共有される。つまり、本人の遺伝学検査で遺伝子の変異が明らかになることで、血縁者にも同じ病気が見つかる可能性がある。そのため、病気の診断を目的として遺伝学検査が行われた時には、本人の心理的負担や血縁者への影響を考慮して、遺伝カウンセリングを受けることが推奨される。さらに、自己炎症性疾患は小児期に診断されても、病気は小児期から成人期へと全てのライフステージにわたるため、継続的な医療が必要とされる。小児期に診断された場合、患者が成人期（あるいは遺伝を理解できる年齢）に達した時にも、遺伝カウンセリングを受けることが推奨される。

遺伝カウンセリングは、遺伝学検査を行った本人だけでなく、その血縁者に対しても行われ得る医療行為である。認定遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーにより、遺伝に関する不安や悩み、遺伝学検査などの専門的な内容の情報共有が行われ、科学的根拠に基づく医学的情報の説明と、心理面や社会面を含めた支援が行われる。例えば、他に同じ病気の家族はいないか、次の子どもが同じ病気を持つのか、子や孫の世代に遺伝するのか等、遺伝に関する不安に対して、専門の医療スタッフが対応する。遺伝カウンセリングの内容は重要な医療情報（個人情報）なので、厳重な情報管理が行われ、第三者に伝わることはない。

なお、保険診療として行われる遺伝学検査を受ける場合、遺伝カウンセリングは保険診療になることもあるが、原則として自費診療となり施設ごとに費用が異なるため、予め実施施設へ確認を要する。

遺伝に関するガイド（患者用）

1. 遺伝と遺伝子

「遺伝」とは、「親の体質や体型が、子や孫に伝わる現象」であり、「遺伝子」とは遺伝情報の単位で、遺伝を司るものである。ヒトの身体には約 60 兆個の細胞が存在し、その細胞の「核」の中に「染色体」がある。この「染色体」の中の「DNA」が、遺伝子として働いており、遺伝子の情報に従って身体の細胞や組織、臓器が形成されるため、「身体的设计図」と言われる。また、遺伝子には「種を保存する」役割もあり、両親から子が生まれるのも遺伝子の働きである。さらに、遺伝子によって身体の外見的な特徴だけでなく、病気の罹りやすさにも影響することがある。

2. 遺伝子の病気への関わり

遺伝子は、ヒトの身体を形成する重要な働きをもつため、遺伝子の変異は様々な病気の原因にもなる。一度、完成された身体の細胞で遺伝子の変異が起こると、その細胞を中心に本人だけが病気（遺伝しない病気）を発症することがある。このような遺伝子の変異を「体細胞変異」といい、がんなどの病気が含まれる。一方、生まれつき特定の遺伝子に変異がみられると、その遺伝子の変異は、子や孫へ代々受け継がれる（遺伝する）。この遺伝子の変異が原因で、病気が遺伝する可能性があり、このような遺伝子の変異は「生殖細胞変異」と呼ばれる。

しかし、遺伝子に変異することは珍しい現象ではなく、その大部分は病気と直接関わることは少ない。そのため、遺伝子の変異の中で、ほんの一部の変異だけが病気を引き起こす原因となり、遺伝する病気（遺伝性疾患）として気付かれる。遺伝性疾患には、単一の遺伝子の変異によって発症する単一遺伝子病と、複数の遺伝子の変異によって発症する多因子遺伝疾患、染色体の異常によって発症する染色体異常症がある。親の染色体や遺伝子に異常はないが、子どもだけに染色体や遺伝子の異常が起こることを「突然変異」と言い、病気の原因になることがある。

3. 遺伝学検査

自己炎症性疾患において、遺伝学検査は生まれながらに持つ遺伝学的な情報を明らかにする検査であり、病気を引き起こす原因となる遺伝子（責任遺伝子）の塩基配列を検出することができる。狭義の自己炎症性疾患は単一遺伝子病であり、すでに複数の病気で、その責任遺伝子が同定されており、診断を確定するための重要な手法となっている。近年では、次世代シーケンサーを用いた網羅的な解析によって、複数の病気の責任遺伝子を同時に解析する技術が臨床応用され、迅速な確定診断と治療適応決定に貢献している。

4. 遺伝カウンセリング

遺伝の形式には、常染色体優性遺伝、常染色体劣性遺伝、X連鎖性遺伝があるが、遺伝性疾患の病態は多彩であり一元化することはできない。また、遺伝学検査は、生涯変化しない遺伝子の情報を検査するものであり、血縁者（家族や親族）と遺伝子の情報の一部が共有される。つまり、本人の遺伝学検査で遺伝子の変異が明らかになることで、血縁者にも同じ病気が見つかる可能性がある。そのため、病気の診断を目的として遺伝学検査が行われた時には、本人の心理的負担や血縁者への影響を考慮して、遺伝カウンセリングを受けることが推奨される。さらに、自己炎症性疾患は小児期に診断されても、病気は小児期から成人期へと全てのライフステージにわたるため、継続的な医療が必要とされる。小児期に診断された場合、患者が成人期（あるいは遺伝を理解できる年齢）に達した時にも、遺伝カウンセリングを受けることが推奨される。

遺伝カウンセリングは、遺伝学検査を行った本人だけでなく、その血縁者に対しても行われ得る医療行為である。認定遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーにより、遺伝に関する不安や悩み、遺伝学検査などの専門的な内容の情報共有が行われ、科学的根拠に基づく医学的情報の説明と、心理面や社会面を含めた支援が行われる。例えば、他に同じ病気の家族はいないか、次の子どもが同じ病気を持つのか、子や孫の世代に遺伝するのか等、遺伝に関する不安に対して、専門の医療スタッフが対応する。遺伝カウンセリングの内容は重要な医療情報（個人情報）なので、厳重な情報管理が行われ、第三者に伝わることはない。

なお、保険診療として行われる遺伝学検査を受ける場合、遺伝カウンセリングは保険診療になることもあるが、原則として自費診療となり施設ごとに費用が異なるため、予め実施施設へ確認を要する。

日常生活の注意点・予防接種・シックデイの対応

日常生活の注意点

病気がコントロールされ、安定した毎日を送ることができるように、適度な運動と十分な栄養、休養をとり、体力、抵抗力を保つように心がけてください。ストレスをためない環境づくり、周囲からのサポートを得られる環境づくりも大切です。また、禁煙および受動喫煙防止が推奨されます。

マスク、手洗いなど基本的な感染予防策の励行が望まれます。特にステロイドや生物学的製剤等が使用されている場合には、免疫が抑制された状態となるため、感染症にかかりやすい状態になっていますので注意が必要です。

定期的な受診を欠かさず、体調の変化に気づいた際には主治医に連絡するようにしてください。最近、健康に関する様々な情報を入手し、理解し、活用する能力である「ヘルスリテラシー」が注目されています。成人期医療へ移行していくためには、患者自身が健康管理をすることが望ましく、成長発達に合わせたヘルスリテラシーの向上が患者各自の健康の維持増進にとって重要と考えられています。医療側には患者の年齢相応のヘルスリテラシーが向上するように支援することが求められています。受診時には患者本人が健康状態を説明し、治療薬を自己管理し、さまざまな課題を話し合うことができるとよいとされています。

予防接種の注意点

遺伝性自己炎症性疾患自体には易感染性がないことが多く、予防接種の制限となるものはほとんどありません。接種する場合には、発熱間欠期に計画的に行うことが望まれます。ただし、予防接種を契機として発熱発作などが誘発される可能性がありますので、主治医や専門家と相談した上で方針を立ててください。また、ステロイド、免疫抑制剤、生物学的製剤が使用されている場合には、免疫が抑制された状態となるため、生ワクチンの接種を控える必要があります。遺伝性自己炎症性疾患は、新型コロナワクチン接種の接種順位の上位に位置づけるべきと考えられる基礎疾患の1つにあげられています。接種にあたっては主治医に事前に相談し、メリットとデメリットを理解したうえで判断することが望まれます。

家族など周囲の人から患者本人へ感染する機会を減らすために、周囲の方々への予防接種も考慮されます。主治医と相談した上で方針を立ててください。

患者本人が母親となり、妊娠中や授乳中に免疫を抑制する薬の投与を受けた場合には、必ず医師に伝えた上で、お子様への予防接種について相談してください。生物学的製剤を妊娠後期に受けた母体から出生したお子様では、生後6か月を超えるまでの生ワクチンの接種は原則として禁止されています。したがって、ロタウイルスワクチンをお子様へ接種することはできません。またBCG接種も生後6ヶ月以降に行う必要があります。

シックデイの対応

基礎疾患として有している遺伝性自己炎症性疾患以外の急性期疾患に罹患した状態を「シックデイ」として解説します。シックデイでは基礎疾患にかかわらず、できるだけ安静にし、水分補給を行い、発熱などによる脱水を防ぐようにします。食欲がなくても口当たり、消化の良いものを摂取できるとよい

です。すぐに改善しない場合には主治医に連絡し、受診するようにしてください。

シックデイに伴い基礎疾患の発熱発作などが誘発される可能性があります。あらかじめシックデイや基礎疾患の増悪時の対応について主治医と相談しておくことが望まれます。特に、定期的に使用している内服薬や注射薬の調節、増悪時等に併用してもよい薬剤、受診のタイミングなどを患者本人が理解し対応できる状態が望ましいと思われれます。

生物学的製剤が使用されている場合、感染症に罹患しても発熱や炎症反応などの一般的な指標が隠されてしまう可能性があります。したがって生物学的製剤使用時に感染症が疑われるケースでは、軽微な症状にも注意が必要です。

就労・就学・社会支援

医療費助成制度について

・小児慢性特定疾病医療費助成

小児慢性特定疾病対策による助成制度は、児童の健全な育成と治療方の確立・普及目的とし、医療費の自己負担分を補助する制度です。遺伝性自己炎症性疾患の多くは小児慢性特定疾病対策の対象となっています。新規申請の対象は18歳未満ですが、18歳に達した時点で小児慢性特定疾病医療受給者証を有しており、引き続き有効な医療受給者証を有する場合には満20歳未満までの延長が可能です。指定医療機関にて医師が記載した書類を添付の上、居住する自治体に申請して認定判定を受けて下さい。自己負担金の上限やその他の保険事業については状況により変更となる可能性があるため、詳細は小児慢性特定疾病情報センターのホームページ (<https://www.shouman.jp/assist/outline>) および各自治体のホームページ等を参照下さい。

・指定難病医療助成制度

遺伝性自己炎症性疾患の多くは指定難病医療助成の対象にもなっています。この制度については難病情報センターのホームページ (<https://www.nanbyou.or.jp/entry/3756>) および、各都道府県のホームページを参照下さい。小慢制度と指定難病制度では対象疾患と助成額が異なり、18歳未満であれば前者に登録し、20歳に到達する際に後者に切り替えることも可能です。両制度では助成を受けられる基準が異なる場合があり、切り替え手続きに時間を要するため、20歳の誕生日を迎える半年ほど前を目安に申請手続きを開始して下さい。

・その他の社会保障制度

遺伝性自己炎症性疾患の一部は障害者総合支援法の対象にもなっており、同法における福祉サービスが適用されます。身体障害者手帳の取得条件に満たない場合でも、一定の条件を満たす場合には福祉サービスが受けられます。サービスとしては福祉用具の貸与のほか日常生活用具の給付などがあり、支援区分の審査は各自治体の審査会により行われます。社会保障制度は細かい変更が多いため、メディカルソーシャルワーカーなどとの連携が重要です。

就学・就労の注意点

学童期から青年に至るまでの時期に様々な心理的課題が生じやすく、疾病を有する場合には学校生活に対する特別な配慮が必要です。特に、自我同一性の獲得や人間関係の構築、親からの自立といった過程には学校生活が重要であり、学校生活と治療を両立して、健常児と同様の自立心を育てていくことが大切です。遺伝性自己炎症性疾患の治療は生涯に渡り、合併症や薬剤の副作用などにより生活が制限される場合も多く、その影響を最小限に抑える工夫が重要です。

状態が悪い場合を除き、積極的に登校し行事にも参加するべきですが、そのためには学校の協力が不

可欠です。この為、教師や養護教諭等に加え、可能な限り級友に対してもある程度の病状説明を行うことが望ましいと思われれます。例えば、副腎皮質ステロイドによる外見変化はいじめや不登校を助長し怠薬の原因にもなるため、予め学校関係者と情報を共有しておくことが大切です。ただし、これらは個人情報として保護されるべきものですので、どの程度の情報を提供すべきか慎重に判断して下さい。場合により、車椅子や杖の使用、校舎内の移動をサポートする体制や教室の場所に対する配慮も必要です。

長期の入院加療が必要な場合には院内学級制度の積極的な活用が望ましく、転籍手続き等に関する情報が必要となります。この場合、元の在籍校が公立学校である場合と私立学校である場合とでは手続きが異なる場合があることに注意が必要です。又、高等学校は義務教育ではないため、単位の取得や復学の可否について予め確認しておく必要があります。入院中に受験が必要な場合には、「配慮申請」を行う事により保健室や病院での受験などが可能となる場合があります。

進学や就職により親元を離れる場合は勿論ですが、そうでない場合でも患者の自立に向けた働きかけが必要です。特に、定期通院と治療継続の重要性を患者本人が十分に認識する必要があります。又、障がいが生じた場合にはその程度に応じて進路を選ぶことも必要となります。例えば、治療によって生ワクチンを接種できない場合、医療系の実習を行う際や医療従事者として働く場合には学校や職場との相談が必要になります。この他、時間外就労の可否や定期受診の為の休暇取得など、職場との細やかな連携も必要です。

移行期支援ガイドライン 妊娠・出産

1. 背景

遺伝性自己炎症疾患を有する患者の妊娠・出産に関しては、他疾患を合併した妊娠・出産例と比較しても経験・知識が限られている。そのため、移行期医療を進めてゆくためには、原疾患や治療薬が与える妊娠・出産に与える影響を的確に評価する必要がある。

小児期発症の遺伝性自己炎症疾患をもつ女性が、妊娠中、出産後にどのような身体状況になるかを予想し、治療やサポートを受けられるようにしておく必要があります。その為には、原疾患の専門診療科の医師・看護師のみならず、産科の医師・助産師・看護師および、麻酔科医、遺伝カウンセリング部門のすべてが連携し医療、看護、福祉など多様な側面から対応を行う必要がある。

2. 妊娠・出産について

遺伝性自己炎症疾患を有していても、妊娠・出産は可能である。ただし、妊娠を継続することにより本人の病状が増悪する、あるいは胎児に影響する可能性など、妊娠継続にあたって検討すべき事項を有するため、主治医や各科の先生の連携協力が必要になる。また妊娠前に休薬の必要がある薬剤や、妊娠中の服用が勧められる薬剤も注意が必要になる。例えば家族性地中海熱の場合ではコルヒチンの副作用が怖いからと自己判断で休薬してしまうと発作時に流産のリスクが高まることがある。妊娠中のコルヒチン投与に関しては、多くの研究があるが、コルヒチンの投与の有無で流産、胎児奇形の発生率には差がないとの報告がある[1-4]。また、コルヒチンの中断に伴う腹膜炎発作による流産のリスクも指摘されており、妊娠中もコルヒチンの継続が推奨されている。

出産後の授乳に関しては、コルヒチンは乳汁に移行すると考えられるが、その血中濃度は母親の 1/10 以下と報告されており、授乳に関しては安全と考えられている[5]。

またカナキヌマブの妊娠中の使用に関する報告は極めて限られているが、8 例の妊婦に投与し 7 例で出産に至り、胎児奇形も見られなかった。妊娠に至らなかった 1 例に関しては原疾患の再燃がみられカナキヌマブとの関連は不明であった[6]。授乳中のカナキヌマブの児への移行については、症例報告では母乳中濃度は $<1\mu\text{g}$ と極めて低値であった[7]。元来 IgG1 の母乳中への移行効率が極めて低いことが分かっており、複数の生物学的製剤でも同様のことが報告されている。

コルヒチンを内服している男性患者の精子に与える影響に関しては、小児期からコルヒチンを 15 年以上使用している患者を対象とした海外の観察研究[8]によると、無精子症との関連は証明されていないが、日本におけるエビデンスは明確ではない。

メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル、トファシチニブやバリシチニブ等のヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害薬に関しては催奇形性が報告されている点から使用は禁忌である。

3. 妊娠・出産を望まない場合の対応について

小児期発症の遺伝性自己炎症疾患をもつ思春期の女性が妊娠した場合にも、その妊娠がその個人の望む妊娠か望まない妊娠かを考える権利は本人にある。妊娠を望まない場合、妊娠 22 週未満でないとは処置ができないこと、処置の方法は妊娠週数で異なること、週数が進んだ場合の処置は、身体的・精神的な負担がさらに大きくなると考えられることを、できるだけ早期に伝え、心理的にサポートを行う必要がある。この場合においても、主治医、産婦人科医、助産師、患者家族などとよく相談し、患者本人の権利を尊重した支援を提供する事が求められる。

参考文献

1. Ben-Chetrit E, Ben-Chetrit A, Berkun Y, *et al.* Pregnancy outcomes in women with familial Mediterranean fever receiving colchicine: is amniocentesis justified? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010; 62(2):143-8.
2. Diav-Citrin O, Shechtman S, Schwartz V, *et al.* Pregnancy outcome after in utero exposure to colchicine. *Am J Obstet Gynecol*. 2010; 203(2):144 e1-6.
3. Berkenstadt M, Weisz B, Cuckle H, *et al.* Chromosomal abnormalities and birth defects among couples with colchicine treated familial Mediterranean fever. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 193(4):1513-6.
4. Sotskiy PO, Sotskaya OL, Hayrapetyan HS, *et al.* Infertility Causes and Pregnancy Outcome in Patients With Familial Mediterranean Fever and Controls. *J Rheumatol*. 2021; 48(4):608-14.
5. Herscovici T, Merlob P, Stahl B, *et al.* Colchicine use during breastfeeding. *Breastfeed Med*. 2015; 10(2):92-5.
6. Youngstein T, Hoffmann P, Gul A, *et al.* International multi-centre study of pregnancy outcomes with interleukin-1 inhibitors. *Rheumatology (Oxford)*. 2017; 56(12):2102-8.
7. Bosshard N, Zbinden A, Eriksson KK, *et al.* Rituximab and Canakinumab Use During Lactation: No Detectable Serum Levels in Breastfed Infants. *Rheumatol Ther*. 2021; 8(2):1043-8.
8. Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine prophylaxis in familial Mediterranean fever: reappraisal after 15 years. *Semin Arthritis Rheum*. 1991; 20(4):241-6.

1. 疾患名ならびに病態（小慢対策での疾病名を含む）

家族性地中海熱

2. 小児期における一般的な診療（概略）

家族性地中海熱(FMF)は *MEFV* 遺伝子の変異によるパイリンの機能異常を背景として、炎症制御機構の破綻により発症する遺伝性自己炎症疾患である。常染色体劣性遺伝の遺伝形式と考られているが、一部は常染色体優性遺伝形式を示す。臨床的には、周期性発熱に、漿膜炎(胸痛発作、腹痛発作)、関節炎を認める。FMF の病型は、典型例、非典型例(不完全型)に大別され、典型例では、12 時間から 72 時間持続する 38°C 以上の発熱発作を認めるのに対して、非典型例では発熱期間、発熱の程度(38°C 以上でないことがある)が典型例と異なる。

症状

① 発症年齢

FMF の発症に性差は無く、発症年齢は 18.2 ± 14.3 歳と海外症例に比べ高く、本邦では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日間程度持続する。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、女性患者では生理周期に一致することがある。

③ 腹膜炎

非限局性(汎発性)腹膜炎による、腹膜刺激症状を伴う激しい腹痛が大多数の患者に認められ、1-3 日間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る場合もある。

④ 胸膜炎

胸膜炎による胸痛、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

下肢の大関節(股関節・膝関節・足関節)の単関節炎を呈することが多く、基本的に非破壊性である。

治療

FMF の治療において重要なポイントは、発熱発作を減少させ、ADL を改善させると同時に、長期的には AA アミロイドーシスを予防することにある。FMF の治療の第一選択薬は、コルヒチンであり FMF の診断が確定した場合コルヒチンを投与すべきである。コルヒチンは成人で、0.5-1.0 mg/day 分 1-2 (2 mg/day は超えない) の連日内服を行い、下痢、嘔吐、腹痛など消化管症状の副作用が出現した場合は減量する。小児においては 0.01-0.02mg/kg 分 1-2 からはじめて、予防できない場合は 0.03 mg/kg まで増量している (0.04 mg/day は超えない)。発作時のみの内服では効果がないため、持続投与が必要である。コルヒチン治療

開始後は、3 か月間隔で治療効果を判定し発熱発作が、3 か月に1回以上、あるいは発作の有無にかかわらず、炎症反応が持続する場合は、コルヒチンの投与量を増量すべきと推奨されている。

コルヒチンの FMF に対する有効率は 90%前後であり、10%前後の患者はコルヒチン抵抗性あるいは不耐(コルヒチンが副作用のため使用できない)の FMF 患者(colchicine resistant Familial Mediterranean Fever, 以下 crFMF) であると考えられる。このような crFMF に対しては、代替治療が必要で、カナキマブは最大量のコルヒチン治療に不応な FMF 患者に対する治療薬として保険収載されている。crFMF に対しては、通常、体重 40kg 以下の患者にはカナキマブ(遺伝子組み換え)として1回 2mg/kg を、体重 40 kg を超える患者には1回 150mg を、4 週毎に皮下投与する。十分な臨床的効果がみられない場合には追加投与又は適宜漸増するが、1 回最高用量は体重 40 kg 以下の患者では 4mg/kg、体重 40kg を超える患者では 300mg までとされている。

3. 成人期以降も継続すべき診療(長期フォローアップ計画等も含む)

FMF の多くは成人期へ移行する。発熱に加え、随伴症状として滑膜炎(関節炎)、漿膜炎(胸膜炎・腹膜炎)を伴うこともあり、リウマチ膠原病内科に加え、総合内科(消化器内科・呼吸器内科含む)が中心となり診療を継続することが推奨される。また、一部の関節炎が進行するケース(protracted arthritis)においては、整形外科・リハビリテーション科との幅広い連携が必要になる。また、生物学的製剤の投与を受けているケースでは、感染症予防に注意を要する。本疾患は海外では常染色体劣性の遺伝形式を示すとされているが、一部の症例では常染色体優性の遺伝形式を示すために患者の子ども(次世代)に遺伝する可能性も考えられ、遺伝子カウンセリングを開始することが推奨される。妊娠に際しては、流産のリスクもあり、女性患者では産婦人科との連携を考慮する。出産後の授乳に関しては、コルヒチンは乳汁に移行すると考えられるが、その血中濃度は母親の 1/10 以下と報告されており、授乳に関しては安全と考えられている。また、妊娠中のコルヒチン投与に関しては、多くの研究があるが、コルヒチンの投与の有無で流産、胎児奇形の発生率には差がないとの報告がある。また、コルヒチン中断に伴う腹膜炎発作による流産のリスクも指摘されており、妊娠中もコルヒチンの継続が推奨されている。また、AA アミロイドーシス合併例に関しては、腎不全・心不全などの重要臓器の障害につながる可能性があり、生物学的製剤の投与・腎不全対策などの観点からリウマチ膠原病内科、腎臓内科でも専門的治療が必要となる。

表1 診療科と診療内容

	小児期	成人期	主な診療内容
主要な診療科	小児科 免疫科	膠原病内科 免疫内科 総合診療科	発熱発作時の対応 合併症（漿膜炎 etc）の対応 感染症の予防（生物学的製剤の使用例） FMF の継続治療と活動性評価
診療連携	整形外科 消化器内科 腎臓内科 リハビリテーション科 産婦人科 遺伝子診療科	関節炎進行例（関節破壊 etc）への対応 腹膜炎・消化管アミロイドーシスへの対応 アミロイドーシスの予防・早期診断・早期治療介入 リハビリテーション 妊娠・出産 遺伝カウンセリング	

4. 成人期の課題

日常の診療では、定期的に外来を受診し、FMF の発作の有無、同頻度を把握すると同時に、血液検査（CRP、SAA ふくめ）を行い、炎症が持続していないか（subclinical inflammation）チェックすると同時に、コルヒチンの副作用の有無もチェックし、コルヒチンの投与量を考慮する。FMF の発作の頻度、炎症の持続の有無等に準じて適切なコルヒチン投与量を決定する。大多数が成人期に達することにより、FMF の活動性がコントロールされない場合、日常生活に影響が出る可能性もあり、社会的な支援制度の拡充も期待される。現段階では、予後を考慮する基準は確立されていないが、FMF の発作が制御されており、炎症を反映する急性期蛋白（CRP、SAA など）も陰性化が持続している場合、重篤な合併症である AA アミロイドーシスの併発するリスクは低い。

5. 社会支援（小児期、成人期）

家族性地中海熱は、小児慢性特定疾患に認定されており、18 歳未満（引き続き治療が必要であると認められる場合は、20 歳未満）の児童には、医療費の自己負担分の一部が助成される。また、本疾患は難病法の定める指定難病であるため、認定基準に該当する場合には、年齢にかかわらず医療費の自己負担分の一部が助成される。

文献

1. Ozen S, Batu ED, Demir S: Familial Mediterranean Fever: Recent Developments in Pathogenesis and New Recommendations for Management. *Front Immunol* 2017, 8:253.
2. Migita K, Uehara R, Nakamura Y, et al. Familial Mediterranean fever in Japan. *Medicine*. 2012 ;91:337-43
3. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, Ozdogan H, Abu I, Gattorno M, Hawkins PN et al: EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2016, 75(4):644-651.
4. Ben-Chetrit E, Levy M: Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. *Ann Rheum Dis* 2003, 62(10):916-919.
5. Hentgen V, Grateau G, Kone-Paut I, Livneh A, Padeh S, Rozenbaum M, Amselem S, Gershoni-Baruch R, Touitou I, Ben-Chetrit E: Evidence-based recommendations for the practical management of Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthritis Rheum* 2013, 43(3):387-391.

移行期支援ガイド 各論

疾患名：クリオピリン関連周期熱症候群 (cryopyrin-associated periodic syndrome: CAPS)

1. 病態

Cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS)はクリオピリン (Cryopyrin)をコードする *NLRP3* 遺伝子の機能獲得型変異によっておこり、多くは常染色体優性遺伝形式をとる。周期性あるいは持続性に全身の炎症をきたすことが特徴であり、重症度によって軽症の家族性寒冷自己炎症症候群 (Familial cold autoinflammatory syndrome: FCAS)、中等症の Muckle-Wells syndrome (MWS)、最重症型の新生児期発症多臓器系炎症性疾患 (Neonatal-onset multisystem inflammatory disease: NOMID)、に分けられているが、明確に区別できない場合もある。NOMID は慢性乳児神経皮膚関節症候群 (Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome: CINCA 症候群)とも呼ばれている。CAPS の国内推定患者数は 100 名程度である。NOMID/CINCA では全身の炎症が強く、無治療では生活の質も著しく低く、長期生存は困難である。軽症型である FCAS でも、発熱や頭痛・倦怠感などによって日常生活に支障を来す場合が少なくない。

NLRP3 遺伝子がコードするクリオピリンは、自然免疫におけるパターン認識受容体である NOD-like receptor の 1 つであり、pathogen-associated molecular patterns (PAMPs)と言われる病原体特異的な構造体や、danger-associated molecular patterns (DAMPs)と呼ばれる自己由来の炎症惹起物質を認識する細胞内蛋白である。PAMPs や DAMPs などがクリオピリンに作用すると、ASC (apoptosis-associated, speck-like protein containing a caspase recruitment domain) 蛋白および Pro-caspase-1 蛋白とで *NLRP3* インフラマソームと呼ばれる複合体を形成する。この結果、Caspase-1 が活性化し $IL-1\beta$ が産生され、それによって炎症が誘導される CAPS 患者では *NLRP3* 遺伝子の異常があるため、クリオピリン蛋白が常に活性化し、 $IL-1\beta$ が過剰産生される。CAPS に典型的な臨床像を呈しながら *NLRP3* 遺伝子異常が見られない症例が報告されてきたが、その一部は *NLRP3* 遺伝子異常の体細胞モザイクであることが明らかになっている。

2. 小児期における一般的な診療

(1) 主な症状

CAPS は軽症の FCAS、中等症である MWS、最重症の NOMID/CINCA に大きく分類される。これらの境界域の臨床像を呈するなど、3 つの病型のいずれかに分類できない場合もある。

1) FCAS

FCAS は全身の寒冷によって誘発される、蕁麻疹様皮疹、結膜充血、関節痛を伴

う発熱を特徴とする疾患であり、CAPS の中で最も軽症である。発作時には皮疹(100%)、発熱(93%)、関節痛(96%)、結膜炎(84%)、頭痛(58%)、嘔気(51%)などを伴う。出生直後から10歳くらいまでに発症するが、95%は生後6か月以内に発症している。症状の誘発に必要な寒冷刺激時間は5分から3時間(平均52分)、また寒冷刺激から症状出現までの時間は10分から8時間(平均2.5時間)と報告されている。症状はほとんどの症例で24時間以内に軽快する(30分から72時間、平均12時間)。発疹は蕁麻疹に類似しているが、皮疹の病理学的検査では、真皮上層の浮腫と血管周囲性の好中球浸潤が認められ、好酸球浸潤は乏しいかほとんど見られないことが多い。関節痛の部位は、手関節(88%)、膝関節(68%)、足関節(54%)が多く、関節が腫脹することはない。筋肉痛がみられる場合もある。検査所見では、好中球増多が発作直前または発作開始時から認められる。発作開始後10時間後くらいが好中球増多のピークとなる。赤沈の促進やCRPの上昇も認められる。まれにアミロイドーシスを発症することがある。難聴やリンパ節腫大、漿膜炎は通常おこさない。

2) MWS

MWSは蕁麻疹様皮疹、感音性難聴、アミロイドーシスを3主徴とする。小児期から蕁麻疹様皮疹が発作性に出現し、発熱や関節痛、頭痛、腹痛を伴う。24から48時間程度持続し自然に軽快する。この発作を数週間間隔で繰り返す。長期的な経過で、次第に難聴がみられるようになる。実際には感音性難聴やアミロイドーシスは全例にみられるわけではなく、アミロイドーシスは10~50%程度に認められる。

3) NOMID/CICNA

NOMID/CICNAはCAPSの最重症型であり、皮疹、中枢神経症状、関節症状を3主徴とする。皮疹や発熱は新生児期からみられることが多く、次第に、関節症および関節の硬縮、慢性無菌性髄膜炎や水頭症などを含む中枢神経障害、ブドウ膜炎などが認められ、無治療であれば生活の質は著しく低く、長期生存は困難である。

皮疹はほぼ全例にみられ出生時に75%に認められる。持続性の蕁麻疹様皮疹であり、一日のうちに移動はするが持続的にみられ、生涯持続する。皮膚生検では、表皮下および真皮に好中球を主体とした細胞浸潤がみられ、特に血管周囲に認められることが特徴的である。ただし、leucine-rich repeat domain部に相当するexon6の遺伝子変異を原因とするNOMID/CINCAでは皮疹がほとんどみられていない(発熱、関節の異常、発疹は認められなかったと報告されている)。皮疹のない例もある点には診断上注意が必要である。

中枢神経症状は、ほとんどの症例で、頭痛、慢性髄膜炎が認められ、全経過中、痙攣、IQ低値、頭囲拡大、大泉門の開大、麻痺、脳波異常などの頻度が高い。

関節症状は、左右対称性におこる。骨幹端部軟骨の過形成に起因し成長障害を来す。膝蓋骨が過形成となり、長管骨骨幹端や骨端部が過形成によって幅広くなる。鞍鼻が認められ、喉頭軟骨の異常によって嗄声となる。関節痛の程度は症例により

さまざまである。

眼症状では、乳頭浮腫、ブドウ膜炎が多くの症例で認められる。視神経萎縮、失明に至る場合もある。聴覚異常の頻度も高く、種々の程度の感音性難聴は半数以上に認められると報告されている。

長期的にはアミロイドーシスを合併しやすい。対症療法のみでは感染症やアミロイドーシスによって成人に至る前に 20%程度が死亡する。

(2) 診断の時期と検査法

CAPS は治療法が確立されており、上記の徴候や家族歴などによって CAPS が疑われる場合、できるだけ早期に確定診断する事が望まれる。診断は、*NLRP3* 遺伝子検査によって行うが、通常のサンガー法による *NLRP3* 遺伝子のダイレクトシーケンス解析では異常が認められない場合もあり、その場合は体細胞モザイクである可能性を考慮し、次世代シーケンサーによる解析などを行う必要がある。CAPS 類似の臨床像を呈する他の自己炎症性疾患として *NLRP4* 遺伝子異常症 (FCAS あるいは NOMID/CINCA の臨床像を呈する)、*NLRP12* 遺伝子異常症 (FCAS の臨床像を呈する)、PLAID/APLAID (FCAS の臨床像を呈する) があり、鑑別診断として重要である。

(3) 経過観察のための検査法

FCAS の一部の患者では治療が不要であるが、多くの CAPS 患者では、IL-1 阻害薬による治療が必須であり、それによって慢性の炎症をできるだけ抑制する事が望まれる。即ち、定期的に血液検査を行い、末梢血白血球数、好中球数、血清 CRP 値、血清アミロイド A 値、血沈値、が正常に近い値で長期的に維持される事が望まれる。

上記のように、臨床像は長期的な観点から評価しなければならない。1 つの病型にとらわれず、MWS や NOMID/CINCA の徴候の有無について、常にチェックをしていく事が必要である。即ち、骨・関節に関しては、整形外科医と協力して関節や骨の状態を評価していく。適宜、骨や関節の画像検査も必要である。眼科的診察や耳鼻科的診察も定期的に行うことが望ましい。NOMID/CINCA が疑われる場合や、頭痛がみられる場合には、髄液検査が必要であり、適宜、腎機能の評価や精神運動発達の評価も行う。

(4) 治療法

CAPS は軽症から重症まで臨床像の幅が広い。軽症であれば非ステロイド系消炎剤あるいはステロイドの短期投与などにて治療可能である。ただし長期的な観点からアミロイドーシスを合併する可能性は常に考慮しておく必要がある。IL-1 β の阻害薬として海外では、アナキンラ、カナキヌマブ、リロナセプトなどが使用されている。我が国ではカナキヌマブが使用可能であり、極めて有効である。主に MWS や NOMID/CINCA の患者が適応となるが、FCAS 患者でも頭痛や倦怠感が強く日常生活に支障がある場合には適応となる。CAPS に関する十分な知識を有する医師が、患者の症状に応じて適切な量を適切な間隔で使用していく必要がある。MWS や

NOMID/CINCA でも、早期から IL-1 阻害薬で治療を受けている場合、日常生活にほとんど支障のない患者も少なくない。他方、疾患活動性がある程度長期的に続いた患者では、その時点から IL-1 阻害薬を使用しても、関節病変や難聴、アミロイドーシスなどの症状は改善しないことが多い。しかし、病変のさらなる進行を抑え、生活の質を高めるためにも IL-1 阻害薬の導入が必要である。IL-1 阻害薬を使用している場合、感染症を起こしやすく重症化しやすいので注意を要する。CAPS 患者は、健常者よりも明らかに生活の質が低いと報告されており、今後の課題である。

(5) 小児期の合併症および障がいとその対応

MWS や NOMID/CINCA では難聴が見られることが多く、耳鼻科的管理が必要である。NOMID/CINCA でみられるブドウ膜炎に対しても眼科と連携した診療が必要である。骨・関節の障害から歩行困難となる例も少なくない。これらの合併症を予防するためには、病型を考慮した上で、早期から IL-1 阻害薬による治療を行う事が推奨される。

3. 成人期以降も継続すべき診療(長期フォローアップ計画等を含む)

(1) 移行・転科の時期のポイント(各症状とその診療およびそのような診療を担当すべき診療科等の情報を含む)

CAPS 患者では種々の合併症がみられ、また治療に用いられる IL-1 阻害薬などによる免疫抑制のため感染症に罹患しやすい事などから、入院する機会が多い。入院施設に応じて、入院病棟を考慮しておく必要がある、通常は 15 歳を超えた時点で、成人診療科が診療の主体となるか、小児科と成人診療科とが平行して診療する事が望まれる。成人診療科では、長期的な生物学的製剤治療の経験の豊富な内科系のリウマチ専門医に中心的な立場で診療してもらうのが良いと考えられる。

	小児期	成人期	主な診療内容
主要な診療科	小児科	膠原病・リウマチ科	IL-1 阻害薬投与 感染予防・治療 合併症の早期診断・治療
診療連携	皮膚科 耳鼻科 眼科 整形外科 リハビリテーション科 産婦人科 遺伝診療科		皮膚病変の管理 聴覚障害の治療 ブドウ膜炎の管理 骨・関節症の治療・管理 リハビリテーション 妊娠・出産 遺伝カウンセリング

(2) 成人期の診療の概要(成人期の合併症、障がいならびにその対応、長期的予後等を含む)

IL-1 阻害薬によって、中等症である MWS や重症型である NOMID/CINCA でも生活の質を高く維持しながら生存することが可能になった。しかし一部の患者では IL-1 阻害薬による十分な効果が得られず、慢性の炎症が持続し、生活の質の低下がみられている。このような患者に対して有効な治療法は確立されておらず、その中で長期的な視野に立った最善の治療が提供される様、十分な配慮が必要となる。

成人期の診療は、小児期の診療を継続する事が基本となる。即ち、IL-1 阻害薬を中心とした病勢のコントロール、CAPS の臨床像としての、骨関節障害、難聴やブドウ膜炎、慢性髄膜炎等、長期的なコントロールを充分に行い、生活の質をできるだけ高く維持する事が重要である。長期的な炎症の結果、アミロイドーシスを合併する事があり、成人期に発症する事も少なくないため、予防および早期発見のための定期的な診察や検査が必要である。IL-1 阻害薬の使用によって易感染性がおこるため、感染症、特に細菌感染症が重症化する可能性を念頭に置いた診療が重要である。

1. 疾患名ならびに病態（小慢対策での疾病名を含む）

ブラウ(Blau)症候群／若年発症サルコイドーシス

2. 小児期における一般的な診療（概略）

主として4歳以下の小児に発症し、関節炎・ぶどう膜炎・皮膚炎を3主徴とするサルコイドーシスは、歴史的に若年発症サルコイドーシスと呼ばれてきた。その後、細胞質内でパターン認識受容体として働き自然免疫システムに重要な働きをしているNOD2遺伝子に変異が同定され、今日では常染色体顕性(優性)遺伝を示すブラウ症候群と同一の疾患として捉えられる。本症の皮疹は診断の契機としては重要であるが、出没を繰り返し、ときに自然消退することもある。これに対して関節症状は進行すると関節拘縮を来すことから、治療介入が求められる。また、関節症状に対する治療介入によって、その後の眼症状の予後を失明に至らせずに改善されることが出来ると期待される。

症状

多くは4歳以前に何らかの臨床症状を呈するが、10歳を過ぎてから発症する例もある。皮膚症状が初発の例が多く、典型的には眼病変はやや遅れて7歳～12歳頃に発症する。皮疹、関節症状、眼症状という順番に発症する事が多い。

1) 皮膚症状

自覚症状をほとんど伴わない帽針頭大～粟粒大の常色～赤褐色で苔癬様の充実性丘疹が多発することが多く、増悪すると魚鱗癬様あるいは紅皮症様となることもある。鱗屑を伴う場合と伴わない場合がある。しばしば対称性に体幹や四肢に見られ、年余にわたり出現と自然消退を繰り返す。基本的に特に誘因なく皮疹は出現するが、BCG接種後に皮疹から発症した例が報告されている。この皮疹はブラウ症候群の初発症状であることが多いものの、自覚症状を欠き自然消退することもあるため、見逃されている可能性もある。また20%の症例で結節性紅斑が経過中に見られる。

皮膚病理検査では、真皮から皮下組織にかけて多核巨細胞を伴う非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が存在し、周辺へのリンパ球浸潤に乏しいnaked granulomaを呈する。炎症が表皮に及んでいる所では、臨床上の鱗屑に相当する過角化を呈する。毛孔一致性の丘疹の場合には毛包を中心とした肉芽腫が見られるが、そうでない場合も多い。

2) 関節症状

対称性の多関節炎が、手指や足趾などの小関節や、手・肘・膝・足などの大関節に生じ、稀に肩にも見られる。腱鞘炎により腱鞘滑膜は腫脹し、指趾全体がソーセージ様に腫脹する例も見られる。この腫脹は運動制限を来すものの熱感や発赤をほとんど伴わない軟らかい囊腫状であることが特徴であり、関節痛や朝のこわばりなどの自覚症状に乏しい。早期には指趾関節の可動域は失われておらず、レントゲン検査でも関節面の骨びらんや関節裂隙の狭小化を認めない。しかしながら、指趾の中節骨関節は経過と共に次第に屈曲し、末節骨関

節は同時に伸展位をとるため、関節リウマチのボタンホール様変形と類似した外観を呈する。炎症の主座は腱鞘滑膜である。関節エコーでは関節滑膜よりも強い炎症が腱鞘滑膜に目立ち、腱鞘周囲に浮腫を来たす。経過の長い症例では、腱鞘の断裂や関節の破壊・変形・脱臼がみられる。

3) 眼症状

皮疹や関節症状よりも遅れて出現する。最も頻度が高いのは両側性のぶどう膜炎で、眼痛・羞明・霧視を呈する。通常のサルコイドーシスによるぶどう膜炎に類似して、豚脂様角膜後面沈着物、前房混濁、虹彩結節、硝子体混濁、網膜血管周囲炎、多発性網脈絡膜滲出斑、乳頭浮腫がみられるが、虹彩後癒着、結膜炎、網膜炎、視神経萎縮など、全眼球性に及ぶ広範囲な病変が報告されている。病変が長期にわたると 2 次性白内障や緑内障を来たし失明する。

4) 発熱

欧米の報告では 10%程度と少ないが、本邦では約半数の症例で間欠的あるいは持続的な発熱が見られる。弛張熱の熱型を取り高熱が持続する例がある。

5) その他の症状

稀ではあるが、肉芽腫性間質腎炎、慢性腎不全、脳神経障害、心血管障害、間質性肺炎、リンパ節炎、心外膜炎、耳下腺炎など、多彩な臓器病変が報告されている。サルコイドーシスに特徴的な両側肺門リンパ節腫脹は認められない。

血液学的検査もほぼ正常である。全身の炎症の程度に応じて CRP・赤沈・可溶性 IL-2 受容体が高値となることもある。リウマチ因子は陰性であるが、抗核抗体や免疫グロブリン、補体が異常値を示すことがある。血清 MMP-3 値は関節炎の病勢をよく反映する。

治療

現時点では病因に基づいた特異的な治療法は確立していないため、対症療法にとどまっている。皮疹・関節症状から疑われた例では、3 主徴が揃うまで経過を見るのではなく、視力予後の改善のためには早期に組織診断や遺伝子診断を考慮することが望ましい。

皮膚病変に対してはステロイド剤の外用が行われるが、かゆみがなく自然消退もあるため積極的な治療は必要ない。これに対して、関節や眼病変は進行性で、放置すると不可逆性の変化を来たすため、積極的な治療が必要である。ステロイド内服によりコントロール可能な症例が多いが、長期投与による副作用の問題が無視できず、また減量・中止による再発もしばしば起こる。一方、週 1 回のメトトレキサート 10~15 mg/m² は疾患活動性の抑制に有効で、ステロイドの減量効果も期待できるとされる。分子生物学的製剤としては、抗 TNF- α 製剤が最も用いられており、関節症状および本症で見られる非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎に有用である。他にも様々な治療が試みられており、NF- κ B 阻害薬としてサリドマイドが有効であったという報告や抗 IL-1 β 抗体であるカナキヌマブが眼症状に著効したという報告、最近では JAK 阻害薬が有効であったとする報告も見られるが、いずれも症

例数が限られる。

3. 成人期以降も継続すべき診療（長期フォローアップ計画等も含む）

皮膚症状は出没を繰り返しながら、ときに成人となる前に自然消退する。しかしながら、3 主徴のうち関節症状と眼症状は進行性であるため、継続した治療が必要になる。関節症状は、早期には腱鞘滑膜炎であり腱鞘周囲の浮腫が目立つが、炎症が持続すると腱鞘の断裂や関節の破壊・変形・脱臼がみられ、関節拘縮を来す。同様に眼症状も、病変が長期にわたると2次性白内障や緑内障を来し失明する。

表1 診療科と診療内容

	小児期	成人期	主な診療内容
主要な診療科	小児科	膠原病・免疫内科 眼科	関節症状の評価、感染症の予防（生物学的製剤の使用例） 眼症状の評価
診療連携	皮膚科 整形外科 リハビリテーション科 産婦人科 遺伝子診療科	皮膚症状 関節炎進行例（関節破壊 etc）への対応 リハビリテーション 妊娠・出産 遺伝カウンセリング	

4. 成人期の課題

現時点では病因に基づいた特異的な治療法は確立していない。

関節症状と眼症状は進行性であるため、継続した治療が必要になる。

自然経過では、罹患関節の関節拘縮、ブドウ膜炎により視力低下・失明を来し、患者 QOL の著しい低下を来す。副腎皮質ホルモンの全身投与は、関節病変、眼病変に有効であるが、長期投与の副作用が問題となる。

発端者が孤発例であったとしても、常染色体顕性（優性）遺伝を示す疾患であることから、挙児希望がある際には遺伝カウンセリングが必要となる場合がある。なお、妊娠・出産に関しては、本症特有の問題・リスク等は確認されていない。

5. 社会支援（小児期、成人期）

ブラウ症候群は、小児慢性特定疾患に認定されており、18 歳未満（引き続き治療が必要で

あると認められる場合は、20歳未満)の児童には、医療費の自己負担分の一部が助成される。また、本疾患は難病法の定める指定難病であるため、認定基準に該当する場合には、年齢にかかわらず医療費の自己負担分の一部が助成される。

文献

1. Potential benefits of TNF targeting therapy in Blau syndrome, a NOD2-associated systemic autoinflammatory granulomatosis. Matsuda T, Kambe N, Takimoto-Ito R, *et al.* **Front Immunol.** 2022 May 27;13:895765.
2. Clinical and immunological study of Tofacitinib and Baricitinib in refractory Blau syndrome: case report and literature review. Álvarez-Reguera C, Prieto-Peña D, Herrero-Morant A, *et al.* **Ther Adv Musculoskelet Dis.** 2022 Apr 29;14:1759720X221093211.
3. Clinical characteristics and treatment of 50 cases of Blau syndrome in Japan confirmed by genetic analysis of the NOD2 mutation. Matsuda T, Kambe N, Ueki Y, *et al.*; PIDJ members in the JSIAD. **Ann Rheum Dis.** 2020 Nov;79(11):1492-1499.
4. Blau syndrome-associated uveitis: Preliminary results from an International Prospective Interventional Case Series. Sarens IL, Casteels I, Anton J, *et al.* **Am J Ophthalmol.** 2018 Mar;187:158-166.
5. A long-term follow-up of Japanese mother and her daughter with Blau syndrome: Effective treatment of anti-TNF inhibitors and useful diagnostic tool of joint ultrasound examination. Otsubo Y, Okafuji I, Shimizu T, *et al.* **Mod Rheumatol.** 2017 Jan;27(1):169-173.
6. Blau syndrome: cross-sectional data from a multicentre study of clinical, radiological and functional outcomes. Rosé CD, Pans S, Casteels I, *et al.* **Rheumatology (Oxford).** 2015 Jun;54(6):1008-16.

【家族性地中海熱 (FMF) スコープ】

1. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項	
(1) タイトル	家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever: FMF)
(2) 目的	以下のアウトカムを改善することを目的とする <ul style="list-style-type: none"> ・発熱発作 ・成長発達 ・QOL ・アミロイドーシス ・治療による有害事象
(3) トピック	FMF
(4) 想定される利用者、利用施設	診療に従事する医療者
(5) 既存ガイドラインとの関係	本ガイドラインは平成 30 年度年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「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」の研究班における FMF 診療ガイドラインの改訂版である。
(6) 重要臨床課題	<p>重要臨床課題 1 「FMF の治療」</p> <p>FMF は発作時に高熱と急性腹症と診断されるほどの激しい疼痛を認め、慢性炎症に伴うアミロイドーシスは多臓器に障害をもたらすため、早期の治療介入が必要とされている。第一選択薬としてコルヒチンが確立しており、コルヒチン耐性例に対しては抗 IL-1 療法、抗 TNF 療法の有効性が報告されている。2017 年版ガイドラインは 2014 年末までのエビデンスを集積して作成されたが、その後抗 IL-6 療法等の有効性が報告されているため、各治療の推奨度の再評価を行う。</p> <p>重要臨床課題 2 「FMF に合併したアミロイドーシスの治療」</p> <p>本邦 FMF 症例は欧州と比較して MEFV 遺伝子変異の分布が異なっており、アミロイドーシスの合併は少ないとされている。しかし、少数ではあるが合併例が報告されているため、各種治療法の推奨を評価する必要がある。</p>
(7) ガイドラインがカバーする範囲	本ガイドラインがカバーする範囲 FMF 患者、FMF 非典型例患者
(8) クリニカル クエスチョン (CQ) リスト	<p>CQ1: FMF に対する各種治療法の推奨は？ (コルヒチン、抗 IL-1 療法、抗 TNF 療法、抗 IL-6 療法、ステロイド、その他)</p> <p>CQ2: FMF に合併した AA アミロイドーシスに対する各種治療法の推奨は？ (抗 IL-6 療法、抗 IL-1 療法、抗 TNF 療法、腎移植、その他)</p>

k

2. システマティックレビューに関する事項	
(1) 実施スケジュール	文献検索に 1 ヶ月 文献の選出に 1 ヶ月 エビデンス総体の評価と統合に 2 ヶ月
(2) エビデンスの検索	<p>(1) エビデンスタイプ： 既存の診療ガイドライン、SR/MA 論文、個別研究論文を、この順番の優先順位で検索する。優先順位の高いエビデンスタイプで十分なエビデンスが見いだされた場合は、そこで検索を終了してエビデンスの評価と統合に進む。個別研究論文としては、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験、観察研究を検索の対象とする。</p> <p>(2) データベース： 個別研究論文については、Medline、Embase、Cinahl SR/MA 論文については、Medline、The Cochrane Library 既存の診療ガイドラインについては、Guideline International Network の International Guideline Library、米国 AHRQ の National Guideline Clearinghouse</p> <p>(3) 検索の基本方針： 介入の検索に際しては、PICO フォーマットを用いる。P と I の組み合わせが基本で、ときに C も特定する。O については特定しない。</p> <p>(4) 検索対象期間： CQ1 については、すべてのデータベースについて、2015 年 1 月から 2020 年 12 月末まで The Cochrane Library は、2015 issue 1 から 2020 issue 12 まで。CQ2 については、すべてのデータベースについて、2020 年 12 月末まで The Cochrane Library は、2020 issue 12 まで。</p>
(3) 文献の選択基準・除外基準	<p>・採用条件を満たす CPG、SR 論文が存在し、以下の 1)-3) の条件をすべて満たす場合はその研究を第一選択とする。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 当該文献の質が十分に高い 2) 検索時点での最新の研究まで含めた評価が行われている 3) 当該文献と CQ の PICO が一致する <p>それ以外の場合には、個別研究論文を対象として <i>de novo</i> で SR を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <i>de novo</i> SR では、採用条件を満たす RCT を優先して実施する。 ・採用条件を満たす RCT がない場合には観察研究を対象とする。 ・採用条件を満たす観察研究がない場合は、SR は実施しない。

(4) エビデンスの評価と統合の方法	<ul style="list-style-type: none"> ・エビデンス総体の強さの評価は、「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル2017」の方法に基づく。 ・エビデンス総体の統合は、質的な統合を基本とし、適切な場合は量的な統合も実施する。
3. 推奨作成から最終化、公開までに関する事項	
(1) 推奨作成の基本方針	<ul style="list-style-type: none"> ・推奨の決定は、作成グループの審議に基づく。意見の一致をみない場合には、投票を行って決定する。 ・推奨の決定には、エビデンスの評価と統合で求められた「エビデンスの強さ」、「益と害のバランス」の他、「患者の価値観の多様性」、「経済学的な視点」も考慮して、推奨とその強さを決定する。
(2) 最終化	<ul style="list-style-type: none"> ・外部評価を実施する。 ・パブリックコメントを募集して結果を最終版に反映させる。
(3) 外部評価の具体的方法	<ul style="list-style-type: none"> ・外部評価委員が個別にコメントを提出する。ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。 ・パブリックコメントに対しても同様に、ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。
(4) 公開の予定	<ul style="list-style-type: none"> ・外部評価、パブリックコメントへの対応が終了したら、ガイドライン統括委員会が公開の最終決定をする。 ・公開の方法は、ガイドライン作成グループとガイドライン統括委員会が協議の上決定する。

【A20 ハプロ不全症 スコープ】

1. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項	
(1) タイトル	A20 ハプロ不全症 (haploinsufficiency of A20: HA20)、A20 欠損症 (A20 deficiency)、家族性ベーチェット病様自己炎症症候群 (autoinflammatory syndrome, familial, Behcet-like : AISBL)
(2) 目的	<p>以下のアウトカムを改善することを目的とする</p> <ul style="list-style-type: none"> ・全身炎症症状・所見（発熱、CRP 上昇など） ・消化管症状（腹痛、下血など） ・皮膚症状（結節性紅斑、乾癬、陰部潰瘍など） ・関節症状（関節炎、関節変形・拘縮など） ・循環器症状（血管炎、弁膜症など） ・神経症状（発達、痙攣、髄膜炎など） ・自己免疫疾患（甲状腺炎、肝炎、全身性エリテマトーデスなど） ・リンパ増殖疾患（悪性リンパ腫など） ・視力 ・成長発育 ・QOL ・治療薬による有害事象
(3) トピック	A20 ハプロ不全症/AISBL
(4) 想定される利用者、利用施設	診療に従事する医療者
(5) 既存ガイドラインとの関係	これまでA20ハプロ不全症/AISBLにおける診療ガイドラインは存在しなかった。
(6) 重要臨床課題	<p>重要臨床課題「A20 ハプロ不全症/AISBL」</p> <p>A20 ハプロ不全症/AISBL は同じ遺伝子変異でも重症度が様々であり、無症状の症例から難治性の消化管症状や自己免疫疾患を合併する重症例まで存在する。治療薬としては、ステロイドやコルヒチン、分子標的治療薬として抗 TNF-α 製剤、抗 IL-1β 製剤、抗 IL-6 受容体抗体製剤、JAK 阻害剤などの有効性が報告されている。免疫抑制剤の使用例の報告もある。また造血幹細胞移植が有効であった症例も報告されている。本疾患の重要臨床課題として、これらの治療法の推奨について検討する。</p>
(7) ガイドラインがカバーする範囲	本ガイドラインがカバーする範囲 A20 ハプロ不全症/AISBL 患者
(8) クリニカル クエスチョン (CQ) リスト	<ul style="list-style-type: none"> ・A20 ハプロ不全症/AISBL における以下の各治療法の推奨度は？ (ステロイドの全身投与、コルヒチン、分子標的治療薬、免疫抑制剤、造血幹細胞移植)

2. システマティックレビューに関する事項	
(1) 実施スケジュール	文献検索に 1 ヶ月 文献の選出に 1 ヶ月 エビデンス総体の評価と統合に 2 ヶ月
(2) エビデンスの検索	<p>(1) エビデンスタイプ： 既存の診療ガイドライン、SR/MA 論文、個別研究論文を、この順番の優先順位で検索する。優先順位の高いエビデンスタイプで十分なエビデンスが見いだされた場合は、そこで検索を終了してエビデンスの評価と統合に進む。個別研究論文としては、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験、観察研究を検索の対象とする。</p> <p>(2) データベース： 個別研究論文については、Medline、Embase、Cinahl SR/MA 論文については、Medline、The Cochrane Library 既存の診療ガイドラインについては、Guideline International Network の International Guideline Library、米国 AHRQ の National Guideline Clearinghouse</p> <p>(3) 検索の基本方針： 介入の検索に際しては、PICO フォーマットを用いる。P と I の組み合わせが基本で、ときに C も特定する。O については特定しない。</p> <p>(4) 検索対象期間：すべてのデータベースについて、2020 年 12 月末まで The Cochrane Library は、2020 issue 12 まで</p>
(3) 文献の選択基準・除外基準	<p>・採用条件を満たす CPG、SR 論文が存在し、以下の 1)-3) の条件をすべて満たす場合はその研究を第一選択とする。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 当該文献の質が十分に高い 2) 検索時点での最新の研究まで含めた評価が行われている 3) 当該文献と CQ の PICO が一致する <p>それ以外の場合には、個別研究論文を対象として de novo で SR を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・de novo SR では、採用条件を満たす RCT を優先して実施する。 ・採用条件を満たす RCT がない場合には観察研究を対象とする。 ・採用条件を満たす観察研究がない場合は、SR は実施しない。

(4) エビデンスの評価と統合の方法	<ul style="list-style-type: none"> ・エビデンス総体の強さの評価は、「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル2017」の方法に基づく。 ・エビデンス総体の統合は、質的な統合を基本とし、適切な場合は量的な統合も実施する。
3. 推奨作成から最終化、公開までに関する事項	
(1) 推奨作成の基本方針	<ul style="list-style-type: none"> ・推奨の決定は、作成グループの審議に基づく。意見の一致をみない場合には、投票を行って決定する。 ・推奨の決定には、エビデンスの評価と統合で求められた「エビデンスの強さ」、「益と害のバランス」の他、「患者の価値観の多様性」、「経済学的な視点」も考慮して、推奨とその強さを決定する。
(2) 最終化	<ul style="list-style-type: none"> ・外部評価を実施する。 ・パブリックコメントを募集して結果を最終版に反映させる。
(3) 外部評価の具体的方法	<ul style="list-style-type: none"> ・外部評価委員が個別にコメントを提出する。ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。 ・パブリックコメントに対しても同様に、ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。
(4) 公開の予定	<ul style="list-style-type: none"> ・外部評価、パブリックコメントへの対応が終了したら、ガイドライン統括委員会が公開の最終決定をする。 ・公開の方法は、ガイドライン作成グループとガイドライン統括委員会が協議の上決定する。

【中條・西村症候群 スコープ】

1. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項	
(1) タイトル	中條・西村症候群
(2) 目的	以下のアウトカムを改善することを目的とする <ul style="list-style-type: none"> ・ 発熱 ・ 皮疹 ・ 筋炎 ・ 脂肪筋肉萎縮 ・ 関節拘縮 ・ 内臓（心・肺・肝臓）病変 ・ 治療薬による有害事象
(3) トピック	中條・西村症候群
(4) 想定される利用者、利用施設	診療に従事する医療者
(5) 既存ガイドラインとの関係	これまで中條・西村症候群における診療ガイドラインは存在しない。
(6) 重要臨床課題	重要臨床課題「中條・西村症候群」 中條・西村症候群患者の治療上、進行性の症状として脂肪筋肉萎縮、関節拘縮、内臓病変が存在し、十分な治療がなされないと、ADLが低下し早期に死亡することが知られている。その治療としてはステロイドの全身投与、ヒドロキシクロロキン、メトトレキサート、トシリズマブ、JAK 阻害薬などが用いられている。また、造血細胞移植が有効な可能性もある。本疾患の重要臨床課題として、これらの治療法の推奨について検討する。
(7) ガイドラインがカバーする範囲	・ 本ガイドラインがカバーする範囲 中條・西村症候群患者
(8) クリニカルクエスチョン (CQ) リスト	・ 中條・西村症候群における各治療法の推奨度は？ (ステロイドの全身投与、ヒドロキシクロロキン、メトトレキサート、トシリズマブ、JAK 阻害薬、造血細胞移植)

2. システマティックレビューに関する事項	
(1) 実施スケジュール	文献検索に 1 ヶ月 文献の選出に 1 ヶ月 エビデンス総体の評価と統合に 2 ヶ月
(2) エビデンスの検索	<p>(1) エビデンスタイプ： 既存の診療ガイドライン、SR/MA 論文、個別研究論文を、この順番の優先順位で検索する。優先順位の高いエビデンスタイプで十分なエビデンスが見いだされた場合は、そこで検索を終了してエビデンスの評価と統合に進む。個別研究論文としては、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験、観察研究を検索の対象とする。</p> <p>(2) データベース： 個別研究論文については、Medline、Embase、Cinahl SR/MA 論文については、Medline、The Cochrane Library 既存の診療ガイドラインについては、Guideline International Network の International Guideline Library、米国 AHRQ の National Guideline Clearinghouse</p> <p>(3) 検索の基本方針： 介入の検索に際しては、PICO フォーマットを用いる。P と I の組み合わせが基本で、ときに C も特定する。O については特定しない。</p> <p>(4) 検索対象期間：すべてのデータベースについて、2020 年 12 月末まで The Cochrane Library は、2020 issue 12 まで</p>
(3) 文献の選択基準・除外基準	<p>・採用条件を満たす CPG、SR 論文が存在し、以下の 1)-3) の条件をすべて満たす場合はその研究を第一選択とする。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 当該文献の質が十分に高い 2) 検索時点での最新の研究まで含めた評価が行われている 3) 当該文献と CQ の PICO が一致する <p>それ以外の場合には、個別研究論文を対象として de novo で SR を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ de novo SR では、採用条件を満たす RCT を優先して実施する。 ・採用条件を満たす RCT がない場合には観察研究を対象とする。 ・採用条件を満たす観察研究がない場合は、SR は実施しない。

(4) エビデンスの評価と統合の方法	<ul style="list-style-type: none"> エビデンス総体の強さの評価は、「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル2017」の方法に基づく。 エビデンス総体の統合は、質的な統合を基本とし、適切な場合は量的な統合も実施する。
3. 推奨作成から最終化、公開までに関する事項	
(1) 推奨作成の基本方針	<ul style="list-style-type: none"> 推奨の決定は、作成グループの審議に基づく。意見の一致をみない場合には、投票を行って決定する。 推奨の決定には、エビデンスの評価と統合で求められた「エビデンスの強さ」「益と害のバランス」の他、「患者の価値観の多様性」「経済学的な視点」も考慮して、推奨とその強さを決定する。
(2) 最終化	<ul style="list-style-type: none"> 外部評価を実施する。 パブリックコメントを募集して結果を最終版に反映させる
(3) 外部評価の具体的方法	<ul style="list-style-type: none"> 外部評価委員が個別にコメントを提出する。ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。 パブリックコメントに対しても同様に、ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。
(4) 公開の予定	<ul style="list-style-type: none"> 外部評価、パブリックコメントへの対応が終了したら、ガイドライン統括委員会が公開の最終決定をする。 公開の方法は、ガイドライン作成グループとガイドライン統括委員会が協議の上決定する。

【PAPA 症候群 スコープ】

1. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項	
(1) タイトル	PAPA 症候群
(2) 目的	以下のアウトカムを改善することを目的とする <ul style="list-style-type: none"> ・ 全身炎症症状・所見 ・ 関節炎・関節変形 ・ QOL ・ 適切な診断
(3) トピック	PAPA 症候群の診断と治療
(4) 想定される利用者、利用施設	診療に従事する医療者
(5) 既存ガイドラインとの関係	これまで PAPA 症候群における診療ガイドラインは存在しなかった。
(6) 重要臨床課題	<p>重要臨床課題「PAPA 症候群」</p> <p>PAPA 症候群では、小児期に無菌性関節炎を発症し、下腿などを中心とする壊疽性膿皮症、囊腫性ざ瘡とあわせ 3 主徴を呈する。一方、壊疽性膿皮症を主体とする疾患群があり、鑑別に難渋することがある。PSTPIP1 遺伝子検査が必須であるが、未報告のバリエーションでは、機能的に因果関係を証明することが難しい。</p> <p>本疾患の症例数が少ないが、ステロイド、IL-1 阻害薬、TNF 阻害薬、免疫抑制薬などの有効性、抗菌薬軟膏等による局所療法も報告されている。本疾患の重要臨床課題としてこれらの治療法の推奨をあげる。</p>
(7) ガイドラインがカバーする範囲	本ガイドラインがカバーする範囲 PAPA 症候群
(8) クリニカルクエスチョン (CQ) リスト	<ul style="list-style-type: none"> ・ PAPA 症候群における各治療法の推奨度は？ (全身投与：ステロイド、抗 IL-1 療法、抗 TNF 療法、抗 IL-6 療法、免疫抑制薬 (シクロスポリン、タクロリムス、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル)、コルヒチン、レチノイド、サリドマイド、ジアフェニルスルホン、大量免疫グロブリン療法、血漿交換 局所投与：抗菌薬軟膏、関節炎に対するステロイド局所投与)

2. システマティックレビューに関する事項	
(1) 実施スケジュール	文献検索に 1 ヶ月 文献の選出に 1 ヶ月 エビデンス総体の評価と統合に 2 ヶ月
(2) エビデンスの検索	<p>(1) エビデンスタイプ： 既存の診療ガイドライン、SR/MA 論文、個別研究論文を、この順番の優先順位で検索する。優先順位の高いエビデンスタイプで十分なエビデンスが見いだされた場合は、そこで検索を終了してエビデンスの評価と統合に進む。個別研究論文としては、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験、観察研究を検索の対象とする。</p> <p>(2) データベース： 個別研究論文については、Medline、Embase、Cinahl SR/MA 論文については、Medline、The Cochrane Library 既存の診療ガイドラインについては、Guideline International Network の International Guideline Library、米国 AHRQ の National Guideline Clearinghouse</p> <p>(3) 検索の基本方針： 介入の検索に際しては、PICO フォーマットを用いる。P と I の組み合わせが基本で、ときに C も特定する。O については特定しない。</p> <p>(4) 検索対象期間：すべてのデータベースについて、2020 年 12 月末まで The Cochrane Library は、2020 issue 12 まで</p>
(3) 文献の選択基準・除外基準	<p>・採用条件を満たす CPG、SR 論文が存在し、以下の 1)-3) の条件をすべて満たす場合はその研究を第一選択とする。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 当該文献の質が十分に高い 2) 検索時点での最新の研究まで含めた評価が行われている 3) 当該文献と CQ の PICO が一致する <p>それ以外の場合には、個別研究論文を対象として de novo で SR を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・de novo SR では、採用条件を満たす RCT を優先して実施する。 ・採用条件を満たす RCT がない場合には観察研究を対象とする。 ・採用条件を満たす観察研究がない場合は、SR は実施しない。

(4) エビデンスの評価と統合の方法	<ul style="list-style-type: none"> ・エビデンス総体の強さの評価は、「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル2017」の方法に基づく。 ・エビデンス総体の統合は、質的な統合を基本とし、適切な場合は量的な統合も実施する。
3. 推奨作成から最終化、公開までに関する事項	
(1) 推奨作成の基本方針	<ul style="list-style-type: none"> ・推奨の決定は、作成グループの審議に基づく。意見の一致をみない場合には、投票を行って決定する。 ・推奨の決定には、エビデンスの評価と統合で求められた「エビデンスの強さ」、「益と害のバランス」の他、「患者の価値観の多様性」、「経済学的な視点」も考慮して、推奨とその強さを決定する。
(2) 最終化	<ul style="list-style-type: none"> ・外部評価を実施する。 ・パブリックコメントを募集して結果を最終版に反映させる。
(3) 外部評価の具体的方法	<ul style="list-style-type: none"> ・外部評価委員が個別にコメントを提出する。ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。 ・パブリックコメントに対しても同様に、ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。
(4) 公開の予定	<ul style="list-style-type: none"> ・外部評価、パブリックコメントへの対応が終了したら、ガイドライン統括委員会が公開の最終決定をする。 ・公開の方法は、ガイドライン作成グループとガイドライン統括委員会が協議の上決定する。

【周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・頸部リンパ節炎（PFAPA）症候群 スコープ】

1. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項	
(1) タイトル	周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・頸部リンパ節炎 (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis :PFAPA) 症候群
(2) 目的	以下のアウトカムを改善することを目的とする <ul style="list-style-type: none"> ・発熱発作日数の減少 ・成長・発達 ・QOL ・治療による有害事象
(3) トピック	PFAPA
(4) 想定される利用者、利用施設	診療に従事する医療者
(5) 既存ガイドラインとの関係	本ガイドラインは平成 30 年度年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「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」の研究班における PFAPA 診療ガイドラインの改訂版である。
(6) 重要臨床課題	重要臨床課題「PFAPA 症候群」 PFAPA は合併症が少なく、また多くは自然治癒するが、発熱発作に伴う苦痛や社会生活への制限を伴うこと、および一部の症例で成人が成人期に至るまで遷延する症例の存在からさまざまな治療がなされている。一般的に行われている治療として、シメチジンの予防内服、発作時ステロイド内服、扁桃摘出術などがあり、その他の治療としてはロイコトリエン拮抗薬の内服予防、抗 IL-1 療法、漢方薬などがある。しかしこれらの治療法の根拠に基づいた推奨度は定まっていない。
(7) ガイドラインがカバーする範囲	本ガイドラインがカバーする範囲 PFAPA 患者
(8) クリニカルクエスチョン (CQ) リスト	<ul style="list-style-type: none"> ・PFAPA の各治療法の推奨度は？ (シメチジン、発作時間欠的ステロイド、扁桃摘出術、抗 IL-1 療法、コルヒチン、漢方薬)

2. システマティックレビューに関する事項	
(1) 実施スケジュール	文献検索に 1 ヶ月 文献の選出に 1 ヶ月 エビデンス総体の評価と統合に 2 ヶ月
(2) エビデンスの検索	<p>(1) エビデンスタイプ： 既存の診療ガイドライン、SR/MA 論文、個別研究論文を、この順番の優先順位で検索する。優先順位の高いエビデンスタイプで十分なエビデンスが見いだされた場合は、そこで検索を終了してエビデンスの評価と統合に進む。個別研究論文としては、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験、観察研究を検索の対象とする。</p> <p>(2) データベース： 個別研究論文については、Medline、Embase、Cinahl SR/MA 論文については、Medline、The Cochrane Library 既存の診療ガイドラインについては、Guideline International Network の International Guideline Library、米国 AHRQ の National Guideline Clearinghouse</p> <p>(3) 検索の基本方針： 介入の検索に際しては、PICO フォーマットを用いる。P と I の組み合わせが基本で、ときに C も特定する。O については特定しない。</p> <p>(4) 検索対象期間：すべてのデータベースについて、2015 年 1 月から 2020 年 12 月末まで The Cochrane Library は、2015 issue 1 から 2020 issue 12 まで</p>
(3) 文献の選択基準・除外基準	<p>・採用条件を満たす CPG、SR 論文が存在し、以下の 1)-3) の条件をすべて満たす場合はその研究を第一選択とする。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 当該文献の質が十分に高い 2) 検索時点での最新の研究まで含めた評価が行われている 3) 当該文献と CQ の PICO が一致する <p>それ以外の場合には、個別研究論文を対象として de novo で SR を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・de novo SR では、採用条件を満たす RCT を優先して実施する。 ・採用条件を満たす RCT がない場合には観察研究を対象とする。 ・採用条件を満たす観察研究がない場合は、SR は実施しない。

(4) エビデンスの評価と統合の方法	<ul style="list-style-type: none"> ・エビデンス総体の強さの評価は、「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル2017」の方法に基づく。 ・エビデンス総体の統合は、質的な統合を基本とし、適切な場合は量的な統合も実施する。
3. 推奨作成から最終化、公開までに関する事項	
(1) 推奨作成の基本方針	<ul style="list-style-type: none"> ・推奨の決定は、作成グループの審議に基づく。意見の一致をみない場合には、投票を行って決定する。 ・推奨の決定には、エビデンスの評価と統合で求められた「エビデンスの強さ」、「益と害のバランス」の他、「患者の価値観の多様性」、「経済学的な視点」も考慮して、推奨とその強さを決定する。
(2) 最終化	<ul style="list-style-type: none"> ・外部評価を実施する。 ・パブリックコメントを募集して結果を最終版に反映させる。
(3) 外部評価の具体的方法	<ul style="list-style-type: none"> ・外部評価委員が個別にコメントを提出する。ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。 ・パブリックコメントに対しても同様に、ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。
(4) 公開の予定	<ul style="list-style-type: none"> ・外部評価、パブリックコメントへの対応が終了したら、ガイドライン統括委員会が公開の最終決定をする。 ・公開の方法は、ガイドライン作成グループとガイドライン統括委員会が協議の上決定する。

	HA20	PAPA	NNS	PFAPA	FMF1	FMF2
文献検索	234	464	296	161	1624	1079
一次スクリーニング後	38	93	58	60	74	96
二次スクリーニング後	24	39	43	34	31	50

疾患	No	タイトル	文献種別	著者	誌名	発行年	巻	号	ページ	情報源	PubMedID	Cochrane ID	EMBASE PUI	
HA20	1	A Japanese family case with juvenile onset Behçet's disease caused by TNFAIP3 mutation	Letter	Ohnishi H., Kawamoto N., Seishima M., Ohara O., Fukao T.	Allergy International	2017	66	1	146-148	EMBASE	27451268		61138877	
HA20	2	A20 haploinsufficiency (HA20): clinical phenotypes and disease course of patients with a newly recognised NF-κB-mediated autoinflammatory disease	Journal Article; (JOURNAL ARTICLE) (RESEARCH SUPPORT, NON-U.S. GOV'T)	Aeschlmann Florence A, Batu Ezi D, Canna Scott W, Go Ellen, Gul Ahmet, Hoffmann Patrycja, Leavis Helen I, Ozen Seza, Schwartz Daniella M, Stone Deborah L, van Royen-Kerkof Annet, Kastner Daniel L, Aksentjevich Ivona, Laxer Ronald M	Annals of the rheumatic diseases	2018	77	5	728-735	MEDLINE	29317407			
HA20	3	Type I interferon signature predicts response to JAK inhibition in haploinsufficiency of A20	Letter (RESEARCH SUPPORT, N.I.H., INTRAMURAL)	Schwartz Daniella Muallem, Blackstone Sarah A, Sampaio-Moura Natalia, Rosenzweig Sofia, Burma Aarohan M, Stone Deborah, Hoffmann Patrycja, Jones Anne, Romeo Tina, Barron Karyl S, Waldman Meryl A, Aksentjevich Ivona, Kastner Daniel L, Milner Joshua D, Ombrello Amanda K	Annals of the rheumatic diseases	2020	79	3	429-431	MEDLINE	31767699			
HA20	4	Early-onset autoimmune disease due to a heterozygous loss-of-function mutation in TNFAIP3 (A20)	Letter	Duncan C.I.A., Dimigan E., Theobald R., Grainger A., Skelton A.J., Hussain R., Willet J.D.P., Swan D.J., Cohead J., Thomas M.F., Thomas J., Zamvar V., Slatter M.A., Cant A.J., Engelhardt K.R., Hambleton S.	Annals of the Rheumatic Diseases	2018	77	5	783-786	EMBASE	28659290		617421601	
HA20	5	Unusual systemic lupus erythematosus/Sjogren's syndrome phenotype in a patient with a TNFAIP3 gene mutation	Conference Abstract	Nott K., Glackin Y., Marks S.D., Brogan P., Compeyrot-Lacassagne S.	Annals of the Rheumatic Diseases	2019	78		1174-1175	EMBASE			628835289	
HA20	6	Systematic Evaluation of Nine Monogenic Autoinflammatory Diseases Reveals Common and Disease-Specific Correlations with Allergy-Associated Features	Conference Abstract	Witakule M., Dizon B., Gutierrez-Huerta C., Blackstone S., Burma A., Son A., Deutch N., Rosenzweig S., Komarow H., Stone D., Jones A., Melbeck M., Hoffmann P., Romeo T., De Jesus A., Alehashemi S., Garg M., Torreggiani S., Sanchez G.M., Honer K.R., Barron K., Aksentjevich I., Ombrello A., Goldbach-Mansky R., Kastner D., Milner J., Frischmeyer-Guerrero P., Schwartz D.	Arthritis and Rheumatology	2020	72	SUPP PL 10	181-185	EMBASE				634235262
HA20	7	Juvenile onset autoinflammatory disease due to a novel mutation in TNFAIP3 (A20)	Letter	Sato S., Fujita Y., Shigemura T., Matoba H., Agematsu K., Sumichika Y., Yashiro M., Ono A., Kawasaki Y., Kobayashi H., Watanabe H., Koga T., Kawakami A., Migitsu K.	Arthritis Research and Therapy	2018	20	1		EMBASE	30526650		625384108	
HA20	8	Autosomal dominant familial Behçet disease and haploinsufficiency A20: A review of the literature	Journal Article; (JOURNAL ARTICLE) General Review; (REVIEW) (SYSTEMATIC REVIEW)	Berteau Florian, Rouviere Benedetto, Delluc Aurelien, Nau Alice, Le Berre Rozenn, Sarabay Guillaume, Toutou Isabelle, de Moreuil Claire	Autoimmunity reviews	2018	17	8	809-815	MEDLINE	29890348			
HA20	9	Expanding the spectrum of A20 haploinsufficiency in two Chinese families: Cases report	Article	Li G.-M., Liu H.-M., Guan W.-Z., Xu H., Wu B.-B., Sun L.	BMC Medical Genetics	2019	20	1		EMBASE	31299923		628485867	
HA20	10	Pseudodominance of autoinflammatory disease in a single Turkish family explained by co-inheritance of haploinsufficiency of A20 and familial Mediterranean fever	(CASE REPORTS) Journal Article; (JOURNAL ARTICLE)	Horita Nobuyuki, Gul Ahmet, Aksentjevich Ivona, Kastner Daniel, Remmers Elaine F	Clinical and experimental rheumatology	2019	37	6	89-92	MEDLINE	31376265			
HA20	11	Lessons from characterization and treatment of the autoinflammatory syndromes	Journal Article; (JOURNAL ARTICLE) General Review; (REVIEW)	Aksentjevich Ivona, McDermott Michael F	Current opinion in rheumatology	2017	29	2	187-194	MEDLINE	27906774			
HA20	12	A Case of Adult-Onset Still's Disease Caused by a Novel Splicing Mutation in TNFAIP3 Successfully Treated With Tocilizumab	Journal Article; (JOURNAL ARTICLE)	Lawless Dylan, Pathak Shelly, Scambler Thomas Edward, Ouboussad Lylla, Anwar Rashida, Savic Sinisa	Frontiers in immunology	2018	9		1527	MEDLINE	30022980			
HA20	13	Phenotype and Management of infantile-onset Inflammatory Bowel Disease: Experience from a Tertiary Care Center in China	Journal Article; (JOURNAL ARTICLE)	Ye Ziqing, Zhou Ying, Huang Ying, Wang Yuhuan, Lu Junping, Tang Zifei, Miao Shijian, Dong Kuiran, Jiang Zhinong	inflammatory bowel diseases	2017	23	12	2154-2164	MEDLINE	29140941			
HA20	14	Infantile onset intractable inflammatory bowel disease due to novel heterozygous mutations in TNFAIP3 (A20)	Article	Zheng C., Huang Y., Ye Z., Wang Y., Tang Z., Lu J., Wu J., Zhou Y., Wang L., Huang Z., Yang H., Xue A.	Inflammatory Bowel Diseases	2018	24	12	2613-2620	EMBASE	29788367		626165230	
HA20	15	New data in causes of autoinflammatory diseases	Journal Article; (JOURNAL ARTICLE) General Review; (REVIEW)	Kone-Paut Isabelle, Georin-Lavialle Sophie, Galeotti Caroline, Rossi-Semerano Linda, Hentgen Veronique, Savy Lea, Saadoun David, Sarabay Guillaume, Toutou Isabelle	Joint bone spine	2019	86	5	554-561	MEDLINE	30471422			
HA20	16	Haploinsufficiency of TNFAIP3 (A20) by germline mutation is involved in autoimmune lymphoproliferative syndrome	Article	Tagaki M., Ogata S., Ueno H., Yoshida K., Yeh T., Hoshino A., Piao J., Yamashita M., Nanya M., Okano T., Kajiwara M., Kanegane H., Muramatsu H., Okuno Y., Shirashi Y., Chiba K., Tanaka H., Bando Y., Kato M., Hayashi Y., Miyano S., Imai K., Ogawa S., Kojima S., Morio T.	Journal of Allergy and Clinical Immunology	2017	139	6	1914-1922	EMBASE	27845235		613976545	
HA20	17	Novel mutation in the gene tnfaip3 in autoinflammatory syndrome familial behçet-like	Conference Abstract	Olaya M., Yezzer R., Patiño J., Medina D., Pachajoa H., Pérez P.	Journal of Clinical Immunology	2017	37	1	S19	EMBASE			618811391	
HA20	18	A De Novo Frameshift Mutation in TNFAIP3 Impairs A20 Deubiquitination Function to Cause Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus	Article	Duan R., Liu Q., Li J., Bian X., Yuan Q., Li Y., Long F., Gao S., Wei S., Li P., Gao F., Sun W., Li X., Liu Q.	Journal of Clinical Immunology	2019	39	8	795-804	EMBASE	31625129		2003474856	
HA20	19	Haploinsufficiency of A20 Due to Novel Mutations in TNFAIP3	Article	He T., Huang Y., Luo Y., Xia Y., Wang L.L., Zhang H., Ling J., Yang J.	Journal of Clinical Immunology	2020	40	5	741-751	EMBASE	32514655		2005172260	
HA20	20	A20 Haploinsufficiency Presenting with a Combined Immunodeficiency	Letter	Gans M.D., Wang H., Moura N.S., Aksentjevich I., Rubinstein A.	Journal of Clinical Immunology	2020	40	7	1041-1044	EMBASE	32666380		2005571725	
HA20	21	Knee Joint Swelling at Presentation: A Case of Pediatric Crohn Disease With a TNFAIP3 Mutation	Article	Zou D., Zhou S., Wang H., Gou J., Wang S.	Pediatrics	2020	146	6		EMBASE			2010331197	
HA20	22	Letter to the Editor (Case report)	Letter	Endo Y., Funakoshi Y., Koga T., Furukawa K., Sasaki D., Miura K., Yanagihara K., Moriuchi H., Kawakami A.	Revmatologia (Bulgaria)	2020	59	11	E85-E87	EMBASE	32417885		2010121259	
HA20	23	Janus kinase 1/2 inhibition for the treatment of autoinflammation associated with heterozygous TNFAIP3 mutation	(CASE REPORTS) Journal Article; (JOURNAL ARTICLE) (RESEARCH SUPPORT, NON-U.S. GOV'T)	Mulhern Clara M, Hong Ying, Omoiyimi Ebus, Jacques Thomas S, D'Arco Felice, Hemingway Cheryl, Brogan Paul A, Eleftheriou Despina	The Journal of allergy and clinical immunology	2019	144	3	863-866.e5	MEDLINE	31175876			
HA20	24	Haploinsufficiency of A20 (HA20): updates on the genetics, phenotype, pathogenesis and treatment	Review	Yu M.-P., Xu X.-S., Zhou Q., Deutch N., Lu M.-P.	World Journal of Pediatrics	2020	16	6	575-584	EMBASE	31587140		2003472976	

疾患	No	タイトル	文献種別	著者	誌名	発行年	巻	号	ページ	情報源	PubMedID	Cochrane ID	EMBASE PUI
PAPA	1	A child with recurrent pyogenic arthritis with the PSTPIP1 mutation	(CASE REPORTS)	Guo Yan-Nan	SAGE open medical case reports	2020	8		2050313X2091898	MEDLINE	32477554		
PAPA	2	A novel de novo PSTPIP1 mutation in a boy with pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne (PAPA) syndrome	Article	Fathalla B.M., Al-Wahadneh A.M., Al-Mutawa M., Kambouris M., El-Shanti H.	Clinical and Experimental Rheumatology	2014	32	6	956-958	EMBASE	24960411		605709807
PAPA	3	Abnormal production of tumor necrosis factor (TNF) --alpha and clinical efficacy of the TNF inhibitor etanercept in a patient with PAPA syndrome [corrected]	(CASE REPORTS) Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Cortis Elisabetta, De Benedetti Fabrizio, Insalaco Antonella, Cioschi Stefania, Muratori Flaminia, D'Urbano Lella E, Ugazio Alberto G	The Journal of pediatrics	2004	145	6	851-855	MEDLINE	15880218		
PAPA	4	Anakinra for flares of pyogenic arthritis in PAPA syndrome	(CASE REPORTS) Letter	Diersehuus M P, Frenkel J, Wulffraat N M, Boelens J J	Rheumatology (Oxford, England)	2005	44	3	406-408	MEDLINE	15637033		
PAPA	5	Ancient friends, revisited: Systemic review and case report of pyoderma gangrenosum-associated autoinflammatory syndromes	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE) General Review; (REVIEW)	Saternus Roman, Schwingel Jerome, Muller Corinna S L, Vogt Thomas, Reichrath Jorg	Journal of translational autoimmunity	2020	3		100071	MEDLINE	33305249		
PAPA	6	Brief report: genotype, phenotype, and clinical course in five patients with PAPA syndrome (pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne)	(CASE REPORTS) Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE) (RESEARCH SUPPORT, N.I.H., EXTRAMURAL) (RESEARCH SUPPORT, N.I.H., INTRAMURAL)	Demidowich Andrew P, Freeman Alexandra F, Kuhns Douglas B, Aksentjevich Ivona, Gallin John I, Turner Maria L, Kastner Daniel L, Holland Steven M	Arthritis and rheumatism	2012	64	6	2022-2027	MEDLINE	22161697		
PAPA	7	Cerebral vascular findings in PAPA syndrome: cerebral arterial vasculopathy or vasculitis and a posterior cerebral artery dissecting aneurysm	(CASE REPORTS) Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Khatibi Kasra, Heit Jeremy J, Telischak Nicholas A, Elbers Jorina M, Do Huy M	BMJ case reports	2015	2015			MEDLINE	26109622		
PAPA	8	Cerebral vascular findings in PAPA syndrome: Cerebral arterial vasculopathy or vasculitis and a posterior cerebral artery dissecting aneurysm	Article	Khatibi K., Heit J.J., Telischak N.A., Elbers J.M., Do H.M.	Journal of Neurointerventional Surgery	2016	8	8	e29	EMBASE	26122324		611567931
PAPA	9	Clinical characteristic of a group of patients with PSTPIP1-associated myeloid-related proteinemia inflammatory syndrome (PAMI)	Conference Abstract	Burlakov V.I., Kozlova A., Merisyajova I., Laberko A., Viktorova E., Shvets O., Yukhacheva D., Gordeeva G., Raykina E., Zakharova V., Rodina J., Shcherbina A.	Annals of the Rheumatic Diseases	2018	77		514	EMBASE			623991503
PAPA	10	Clinical picture of 7 PAPA patients followed in a single pediatric rheumatologic center	Conference Abstract	Federici S., Celani C., Messa V., Marucci G., Kessel C., De Benedetti F.,	Annals of the Rheumatic Diseases	2019	78		1337-1338	EMBASE			628842156
PAPA	11	Clinical, therapeutic, and genetic analyses in a patient with papa syndrome complicated with inflammatory bowel disease	Conference Abstract	Koga T., Hidaka Y., Fujimoto K., Kaieda S., Mitsuyama K., Iwamoto K., Fujita K., Nishikomori R., Hoshino T., Ida H.	Annals of the Rheumatic Diseases	2017	76		1403	EMBASE			621423956
PAPA	12	Dramatic improvement of pyoderma gangrenosum with infliximab in a patient with PAPA syndrome	(CASE REPORTS) Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Stichweh Dorothee S, Punaro Marilynn, Pascual Virginia	Pediatric dermatology	2005	22	3	262-265	MEDLINE	15916580		
PAPA	13	Extensive pyoderma gangrenosum-like lesions revealing a case of hyperzinemia and hypercalcaemia: when to suspect it?	(CASE REPORTS) Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Resende Ludimila Oliveira, Jorge Marilia Formentini Scotton, Schmitt Juliano Vilaverde	Anais brasileiros de dermatologia	2019	94	6	713-716	MEDLINE	31789267		
PAPA	14	Failure of adalimumab treatment in three patients with paps syndrome	Conference Abstract	Finetti M., Omenetti A., Caorsi R., Federici S., Buoncompagni A., Marotto D., Jorini M., Nasalli A., Picco P., Martini A., Gattorno M.	Annals of the Rheumatic Disease	2013	71			EMBASE			71329585
PAPA	15	Haematological involvement associated with a mild autoinflammatory phenotype, in two patients carrying the E250K mutation of PSTPIP1	(CASE REPORTS) Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Bellili Elena, Passarelli Chiara, Pardeo Manuela, Holzinger Dirk, De Benedetti Fabrizio, Insalaco Antonella	Clinical and experimental rheumatology	2017	35	6	113-115	MEDLINE	28628471		
PAPA	16	Identification of a homozygous PSTPIP1 mutation in a patient with a PAPA-like syndrome responding to canakinumab treatment	(CASE REPORTS) Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Geusu Alexandra, Mothes-Luksch Nadine, Nahavandi Hesam, Pickl Winfried F, Wise Carol A, Pourpak Zahra, Ponweiser Elisabeth, Eckhart Leopold, Sunder-Plassmann Raute	JAMA dermatology	2013	149	2	209-215	MEDLINE	23426477		
PAPA	17	Imaging findings of sterile pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne (PAPA) syndrome: differential diagnosis and review of the literature	Review	Martinez-Rios C., Jarialwa M.P., Highmore K., Duffy K.W., Spiegel L., Laxer R.M., Stimec J.	Pediatric Radiology	2019	49	1	23-36	EMBASE	30225645		624005571
PAPA	18	Novel PSTPIP1 gene mutation in a patient with pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne (PAPA) syndrome	Article	Lindwall E., Singla S., Davis W.E., Quinet R.J.	Seminars in Arthritis and Rheumatism	2015	45	1	91-93	EMBASE	25845478		603563991
PAPA	19	Osteolytic lesion in PAPA syndrome responding to anti-interleukin 1 treatment	(CASE REPORTS) Letter	Caorsi Roberta, Picco Paolo, Buoncompagni Antonella, Martini Alberto, Gattorno Marco	The Journal of rheumatology	2014	41	11	2333-2334	MEDLINE	25362725		
PAPA	20	PAPA and FMF in two siblings: possible amplification of clinical presentation? A case report	(CASE REPORTS) Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Maggio Maria Cristina, Ceccherini Isabella, Grossi Alice, Gattorno Marco, Corsello Giovanni	Italian journal of pediatrics	2019	45	1	111	MEDLINE	31443670		
PAPA	21	PAPASH, PAPASH and PASS autoinflammatory syndromes: phenotypic heterogeneity, common biological signature and response to immunosuppressive regimens	Letter (OBSERVATIONAL STUDY)	Gottlieb J, Madrange M, Gardair C, Shidan E, Frazier A, Wolkenstein P, Hickman G, Schneider P, Baudry C, Claudepierre P, Bertheau P, Rchette P, Smahi A, Bachelez H	The British journal of dermatology	2019	181	4	866-869	MEDLINE	30980721		
PAPA	22	PsAPASH: a new syndrome associated with hidradenitis suppurativa with response to tumor necrosis factor inhibition	(CASE REPORTS) Letter	Saraceno Rosita, Babino Graziella, Chiricozzi Andrea, Zangrilli Arianna, Chimenti Sergio	Journal of the American Academy of Dermatology	2015	72	1	e42-e44	MEDLINE	25497954		
PAPA	23	Pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis syndrome following bowel bypass surgery	Article	Marzano A.V., Ishak R.S., Colombo A., Carolf F., Crosti C.	Dermatology	2012	225	3	215-219	EMBASE	23171584		52315174
PAPA	24	Pyoderma gangrenosum, acne and ulcerative colitis in a patient with a novel mutation in the PSTPIP1 gene	(CASE REPORTS) Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Zeeil T, Padalon-Brauch G, Ellenbogen E, Gat A, Sarig O, Sprecher E	Clinical and experimental dermatology	2015	40	4	367-372	MEDLINE	25683018		
PAPA	25	Pyoderma gangrenosum, acne, and hidradenitis suppurativa (PASH) syndrome with recurrent vasculitis	Article	Niv D., Ramirez J.A., Fivenson D.P.	JAAD Case Reports	2017	3	1	70-73	EMBASE			614279514
PAPA	26	Pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis syndrome in end-stage renal disease successfully treated with adalimumab	(CASE REPORTS) Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE) General Review; (REVIEW)	De Wet J, Jordaen H F, Kamenberg S M, Tod B, Glanzmann B, Visser W I	Dermatology online journal	2017	23	12		MEDLINE	29447652		
PAPA	27	Pyogenic arthritis pyoderma gangrenosum and acne syndrome: A rare but important diagnosis for antibiotic-resistant erysipelas-like erythema and osteonecrosis	(CASE REPORTS)	Martini Giorgia, Meneghel Alessandra, Gigante Cosimo, Beltrame Valeria, Serena Tiziana, Di Palma Annunziata	Journal of paediatrics and child health	2018	54	12	1378-1381	MEDLINE	29943877		
PAPA	28	Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne, suppurative hidradenitis (PA-PASH) syndrome: An atypical presentation of a rare syndrome	Article	Ursani M.A., Apleyard J., Whitero O.	American Journal of Case Reports	2016	17		587-591	EMBASE	27530224		611891758
PAPA	29	Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne (PAPA) syndrome: differential diagnosis of septic arthritis by regular detection of exceedingly high synovial cell counts	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE) General Review; (REVIEW)	Loffler W, Lohse P, Weilmayer T, Widenmayer W	infection	2017	45	4	395-402	MEDLINE	28251506		
PAPA	30	Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne syndrome (PAPA syndrome) associated with hypogammaglobulinemia and elevated serum tumor necrosis factor-alpha levels	(CASE REPORTS) Letter	Edrees Amr F, Kaplan David L, Abdou Nabih I	Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases	2002	8	5	273-275	MEDLINE	17041385		
PAPA	31	Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne syndrome (PAPA syndrome) with E250K mutation in CD2BP1 gene treated with the tumor necrosis factor inhibitor adalimumab	(CASE REPORTS) Letter	Lee H, Park S H, Kim S K, Choe J Y, Park J S	Clinical and experimental rheumatology	2012	30	3	452	MEDLINE	22513199		
PAPA	32	Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne syndrome (PAPA syndrome): Report of a sporadic case without an identifiable mutation in the CD2BP1 gene	Article	Hong J.-B., Su Y.-N., Chiu H.-C.	Journal of the American Academy of Dermatology	2009	61	3	533-535	EMBASE	19700023		355110286
PAPA	33	Remission of refractory pyoderma gangrenosum, severe acne, and hidradenitis suppurativa (PASH) syndrome using targeted antibiotic therapy in 4 patients	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE) (RESEARCH SUPPORT, NON-U.S. GOV'T)	Joia Lambert Olivier, Duchatelet Sabine, Delage Maia, Miskinyte Snaguone, Cognard Helene, Lemarchand Nicolas, Alety-Carreau Murielle, Lortholary Olivier, Nassif Xavier, Hovanian Alain, Nassif Aude	Journal of the American Academy of Dermatology	2015	73	5	566-569	MEDLINE	26470620		
PAPA	34	Successful Treatment of PAPA Syndrome with Dual Adalimumab and Tacrolimus Therapy	(CASE REPORTS) Letter	Sood Anika K, McShane Diana B, Goege Paul B, Wu Eveline Y	Journal of clinical immunology	2019	39	8	832-835	MEDLINE	31471736		
PAPA	35	Successful treatment of PAPA syndrome with minocycline, dapsona, dellacort and methotrexate: a cost-effective therapy with a 2-year follow-up	(CASE REPORTS) Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Sardana K, Bajaj S, Bose S K	Clinical and experimental dermatology	2019	44	5	577-579	MEDLINE	30259545		
PAPA	36	Successful treatment of PASH syndrome with infliximab, cyclosporine and dapsona	(CASE REPORTS) Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE) General Review; (REVIEW)	Staub J, Pfanschmidt N, Strohal R, Braun-Falco M, Lohse P, Goerdt S, Leverkus M	Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology : JEADV; (REVIEW)	2015	29	11	2243-2247	MEDLINE	25352307		
PAPA	37	Successful use of adalimumab to treat pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis (PASH syndrome) following colectomy in ulcerative colitis	(CASE REPORTS) Letter	Murphy Bryan, Morrison Graham, Podmore Pat	International journal of colorectal disease	2015	30	8	1139-1140	MEDLINE	25564349		
PAPA	38	Targeted treatment of pyoderma gangrenosum in PAPA (pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne) syndrome with the recombinant human interleukin-1 receptor antagonist anakinra	(CASE REPORTS) Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Brenner M, Ruzicka T, Plewig G, Thomas P, Herzer P	The British journal of dermatology	2009	161	5	1199-1201	MEDLINE	19673875		
PAPA	39	Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE) (RESEARCH SUPPORT, NON-U.S. GOV'T) General Review; (REVIEW)	Ter Haar Nienke, Lachmann Helen, Ozen Seza, Woo Pat, Uziel Yosef, Modesto Consuelo, Kone-Paut Isabelle, Cantarini Luca, Insalaco Antonella, Neven Benedicte, Hofer Michael, Rigante Donato, Al-Mayouf Sulaiman, Toutou Isabelle, Gallizi Romina, Papadopoulou-Alataki Efimia, Martino Silvana, Kuemmerle-Deschner Jasmin, Olski Laura, Jagaru Nicolae, Simon Anna, Nielsen Susan, Martini Alberto, Ruperto Nicolino, Gattorno Marco, Frenkel Joost	Annals of the rheumatic diseases	2013	72	5	678-685	MEDLINE	22753383		

疾患	No	タイトル	文献種別	著者	誌名	発行年	巻	号	ページ	情報源	PubMedID	Cochrane ID	EMBASE PUI
NNS	1	Monogenic autoinflammatory diseases: concept and clinical manifestations	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE) (RESEARCH SUPPORT, N.I.H., INTRAMURAL) General Review; (REVIEW)	Almeida de Jesus Adriana, Goldbach-Mansky Raphaela	Clinical immunology (Orlando, Fla.)	2013	147	3	155-174	MEDLINE	23711932		
NNS	2	Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Proposed Dosing of the Oral JAK1 and JAK2 Inhibitor Baricitinib in Pediatric and Young Adult CANDLE and SAVI Patients	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE) (RESEARCH SUPPORT, N.I.H., INTRAMURAL) (RESEARCH SUPPORT, NON-U.S. GOV'T)	Kim Hanna, Brooks Kristina M, Tang Cheng Cai, Wakim Paul, Blake Mary, Brooks Stephen R, Montealegre Sanchez Gina A, de Jesus Adriana A, Huang Yan, Tsai Wanxia Li, Gadina Massimo, Prakash Apurva, James Jonathan Marcus, Zhang Xin, Macias William L, Kumar Parag, Goldbach-Mansky Raphaela	Clinical pharmacology and therapeutics	2018	104	2	364-373	MEDLINE	29134648		
NNS	3	Autoinflammatory diseases in dermatology: CAPS, TRAPS, HIDS, FMF, Blau, CANDLE	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE) General Review; (REVIEW)	Tripathi Shivani V, Leslie Kieron S	Dermatologic clinics	2013	31	3	387-404	MEDLINE	23827243		
NNS	4	Autoinflammatory diseases in pediatrics	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE) General Review; (REVIEW)	Hausmann Jonathan S, Dedeoglu Fatma	Dermatologic clinics	2013	31	3	481-494	MEDLINE	23827250		
NNS	5	A new infant case of Nakajo-Nishimura syndrome with a genetic mutation in the immunoproteasome subunit: an overlapping entity with JMP and CANDLE syndrome related to PSMB8 mutations	(CASE REPORTS) Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE) (RESEARCH SUPPORT, NON-U.S. GOV'T)	Kunimoto Kayo, Kimura Ayako, Uede Koji, Okuda Masumi, Aoyagi Noriyuki, Furukawa Fukumi, Kanazawa Nobuo	Dermatology (Basel, Switzerland)	2013	227	1	26-30	MEDLINE	23942189		
NNS	6	CANDLE syndrome: chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature: a rare case with a novel mutation	(CASE REPORTS) Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE) (RESEARCH SUPPORT, NON-U.S. GOV'T)	Cavalcante Miria Paula V, Brunelli Juliana B, Miranda Clarissa C, Novak Glauca V, Malle Louise, Aikawa Nadia E, Jesus Adriana A, Silva Clovis Artur	European journal of pediatrics	2016	175	5	735-740	MEDLINE	26567544		
NNS	7	CANDLE Syndrome As a Paradigm of Proteasome-Related Autoinflammation	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE) General Review; (REVIEW)	Torrelo Antonio	Frontiers in immunology	2017	8		927	MEDLINE	28848544		
NNS	8	Proteasome-associated autoinflammatory syndromes: advances in pathogenesis, clinical presentations, diagnosis, and management	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE) (RESEARCH SUPPORT, NON-U.S. GOV'T) General Review; (REVIEW)	McDermott Amelia, Jacks Jennifer, Kessler Marcus, Emanuel Peter D, Gao Ling	International journal of dermatology	2015	54	2	121-129	MEDLINE	25521013		
NNS	9	Rare hereditary autoinflammatory disorders: towards an understanding of critical in vivo inflammatory pathways	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE) (RESEARCH SUPPORT, NON-U.S. GOV'T) General Review; (REVIEW)	Kanazawa Nobuo	Journal of dermatological science	2012	66	3	183-189	MEDLINE	22336993		
NNS	10	Myositis with sarcoplasmic inclusions in Nakajo-Nishimura syndrome: a genetic inflammatory myopathy	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE) (RESEARCH SUPPORT, NON-U.S. GOV'T)	Ayaki T, Murata K, Kanazawa N, Uruha A, Ohmura K, Sugie K, Kasagi S, U F, Mori M, Nakajima R, Sasaki T, Nishino Y, Ueno S, Uruhashi M, Furukawa F, Ito H, Takahashi R	Neuropathology and applied neurobiology	2020	46	6	579-587	MEDLINE	32144790		
NNS	11	Disease course and treatment effects of a JAK inhibitor in a patient with CANDLE syndrome	(CASE REPORTS) Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Boydzhiev M, Marinov L, Boydzhiev V, Iotova V, Akentjevich I, Hambleton S	Pediatric rheumatology online journal	2019	17	1	19	MEDLINE	31046790		
NNS	12	Genomics, Biology, and Human Illness: Advances in the Monogenic Autoinflammatory Diseases	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE) (RESEARCH SUPPORT, NON-U.S. GOV'T) (RESEARCH SUPPORT, N.I.H., INTRAMURAL)	Oda Hirotsugu, Kastner Daniel L	Rheumatic diseases clinics of North America	2017	43	3	327-345	MEDLINE	28711137		
NNS	13	JAK-inhibitors. New players in the field of immune-mediated diseases, beyond rheumatoid arthritis	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE) General Review; (REVIEW)	Fragoulis George E, McInnes Iain B, Siebert Stefan	Rheumatology (Oxford, England)	2019	58	Suppl 11	43-54	MEDLINE	30806709		
NNS	14	A homozygous mutation in the PSMB8 gene in a case with proteasome-associated autoinflammatory syndrome	(CASE REPORTS) Letter	Contreras-Cubas C, Cardenas-Conejo A, Rodriguez-Velasco A, Garcia-Ortiz H, Orozco L, Baca V	Scandinavian journal of rheumatology	2018	47	3	251-254	MEDLINE	28895430		
NNS	15	JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE) (MULTICENTER STUDY) (RESEARCH SUPPORT, N.I.H., INTRAMURAL) (RESEARCH SUPPORT, NON-U.S. GOV'T)	Sanchez Gina A Montealegre, Reinhardt Adam, Ramsey Suzanne, Wittkowski Helmut, Hashkes Philip J, Berken Yackov, Schalm Susanne, Murias Sara, Dare Jason A, Brown Diane, Stone Deborah L, Gao Ling, Klausmeier Thomas, Foell Dirk, de Jesus Adriana A, Chapelle Dawn C, Kim Hanna, Dill Samantha, Colbert Robert A, Falla Laura, Kost Bahar, O'Brien Michelle, Reynolds James C, Folio Les R, Calvo Katherine R, Paul Scott M, Weir Nargues, Brofferio Alessandra, Soldatos Ariane, Biancotto Angelique, Cowen Edward W, Digiovanna John J, Gadina Massimo, Lipton Andrew J, Hadigan Colleen, Holland Steven M, Fontana Joseph, Alawad Ahmad S, Brown Rebecca J, Rother Kristina I, Heller Theo, Brooks Kristina M, Kumar Parag, Brooks Stephen R, Waldman Meryl, Singh Harsharan K, Nicketel Volker, Silk Maria, Prakash Apurva, James Jonathan M, Ozen Seza, Wakim Paul G, Brogan Paul A, Macias William L, Goldbach-Mansky Raphaela	The Journal of clinical investigation	2018	128	7	3041-3052	MEDLINE	29649002		
NNS	16	Beneficial effect of methotrexate on a child case of Nakajo-Nishimura syndrome	(CASE REPORTS) Letter	Kunimoto Kayo, Honda-Ozaki Fukumi, Saito Megumu K, Furukawa Fukumi, Kanazawa Nobuo	The Journal of dermatology	2019	46	10	e365-e367	MEDLINE	31058345		
NNS	17	Nakajo-Nishimura syndrome: An autoinflammatory disorder showing pernio-like rashes and progressive partial lipodystrophy	Article	Kanazawa N	Allergy International	2012	61	2	197-206	EMBASE	22441638		365065764
NNS	18	Genetic culprit of rare autoinflammatory disorder confirmed	Note		American Journal of Medical Genetics, Part A	2012	158	2		EMBASE	22266958		364143278
NNS	19	Mutations in proteasome subunit B type 8 cause chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature with evidence of genetic and phenotypic heterogeneity	Article	Liu Y, Ramot Y, Torrelo A, Paller A.S., Si N., Babay S, Kim P.W., Sheikh A, Lee C.-C.R., Chen Y., Vera A., Zhang X, Goldbach-Mansky R., Zlotogorski A.	Arthritis and Rheumatism	2012	64	3	895-907	EMBASE	21953331		364361323
NNS	20	A Chinese case of Nakajo-Nishimura syndrome with novel compound heterozygous mutations of the PSMB8 gene	Article	Jia T., Zheng Y., Feng C., Yang T., Geng S., Yang T., Geng S.	BMC Medical Genetics	2020	21	1		EMBASE	32513120		631990669
NNS	21	Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature syndrome: A report of a novel mutation and review of the literature	Letter	Kluk J., Rustin M., Brogan P.A., Omayinli E., Rowczenio D.M., Willcocks L.C., Mely L., Lachmann H.J.	British Journal of Dermatology	2014	170	1	215-217	EMBASE	24001180		372114978
NNS	22	Autoinflammatory syndromes for the dermatologist	Note	Dávila-Seijo P., Hernández-Martín A., Torrelo A.	Clinics in Dermatology	2014	32	4	488-501	EMBASE	25017460		373494313
NNS	23	Dermatologic Manifestations of Monogenic Autoinflammatory Diseases	Review	Shwin K.W., Lee C.-C.R., Goldbach-Mansky R.	Dermatology Clinics	2017	35	1	21-38	EMBASE	27890235		613440227
NNS	24	Monogenic interferonopathies: Phenotypic and genotypic findings of CANDLE syndrome and its overlap with C1q deficient SLE	Article	Al-Mayouf S.M., AlSaleem A., AlMutairi N., AlSoubul A., Alzaid T., Alazami A.M., Al-Mousa H.	International Journal of Rheumatic Diseases	2018	21	1	208-213	EMBASE	29115062		619158887
NNS	25	Nakajo-Nishimura syndrome	Article	Kanazawa N, Arima K, Ida H, Yoshiura K, Furukawa F.	Japanese Journal of Clinical Immunology	2011	34	5	388-400	EMBASE	22041427		362874481
NNS	26	PSMB10, the last immunoproteasome gene missing for PRAAS	Article	Sarrabay G., Méchin D., Salihi A., Bourcier G., Rittore C., Crow Y., Rice G., Tran T.-A., Cezar R., Duffy D., Bondet V., Boudhane L., Broca C., Kant B.P., VanGijn M., Grandemange S., Richard E., Apparilly F., Toutou I.	Journal of Allergy and Clinical Immunology	2020	145	3	1015-1017.e6	EMBASE	31783057		200444246
NNS	27	Nakajo-Nishimura syndrome and related proteasome-associated autoinflammatory syndromes	Article	Ohmura K.	Journal of Inflammation Research	2019	12		259-265	EMBASE			2002701531
NNS	28	Systemic autoimmunity in a patient with CANDLE syndrome	Article	Yamazaki-Nakashimada M.A., Santos-Chavez E.E., De Jesus A.A., Rivas-Larauri F., Guzmán-Martínez M.N., Goldbach-Mansky R., Espinosa-Padilla S., Sáez-De-Orafi M.M., Orozco-Covarrubias L., Blancas-Galicia L.	Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology	2019	29	1	75-76	EMBASE	30785112		2001613747
NNS	29	Insights from Mendelian Interferonopathies: Comparison of CANDLE, SAVI with AGS, Monogenic Lupus	Review	Kim H., Sanchez G.A.M., Goldbach-Mansky R.	Journal of Molecular Medicine	2016	94	10	1111-1127	EMBASE	27678529		612362053
NNS	30	CANDLE Syndrome: A Recently Described Autoinflammatory Syndrome	Article	Tüfekçi Ö., Bengoa Ş., Karapinar T.H., Ataseven E.B., Irken G., Ören H.	Journal of Pediatric Hematology/Oncology	2015	37	4	296-299	EMBASE	25036278		53249069
NNS	31	Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature (CANDLE) syndrome	Review	Torrelo A, Patel S, Colmenero I, Gurbindo D, Lendinez F, Hernández A, López-Robledillo J.C., Dabdán A, Requena L, Paller A.S.	Journal of the American Academy of Dermatology	2010	62	3	489-495	EMBASE	20159315		358266134
NNS	32	A case of proteasome-associated auto-inflammatory syndrome with compound heterozygous mutations	Letter	McDermott A., Jesus A.A., Liu Y., Kim P., Jacks J., Montealegre Sanchez G.A., Chen Y., Kannan A., Schnebelen A., Emanuel P.D., Shalin S., Hiatt K., Goldbach-Mansky R., Gao L.	Journal of the American Academy of Dermatology	2013	69	1		EMBASE	23768303		369129802
NNS	33	Recurrent fevers, progressive lipodystrophy, and annular plaques in a child	Article	Cardis M.A., Montealegre Sanchez G.A., Goldbach-Mansky R., Richard Lee C., Cowen E.W.	Journal of the American Academy of Dermatology	2019	80	1	291-295	EMBASE	30205133		2001373511
NNS	34	A clinical guide to autoinflammatory diseases: Familial Mediterranean fever and next-of-kin	Review	Ozen S., Bliginer Y.	Nature Reviews Rheumatology	2014	10	3	135-147	EMBASE	24247370		52875945
NNS	35	Genetically defined autoinflammatory diseases	Article	de Jesus A.A., Goldbach-Mansky R.	Oral Diseases	2016	22	7	591-604	EMBASE	26837051		612060397
NNS	36	Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature syndrome: A case report	Article	Ramot Y., Czarnecki T., Maly A., Navon-Elkan P., Zlotogorski A.	Pediatric Dermatology	2011	28	5	538-541	EMBASE	20553399		362565508
NNS	37	A case of neonatal-onset autoinflammatory syndrome with a de novo PSMB8 mutation resembling Nakajo-Nishimura syndrome	Article	Kinjo N., Kanazawa N., Mishima H., Kinoshita A., Yoshiura K.	Pediatric Rheumatology	2015	13	1		EMBASE			607880025
NNS	38	Preliminary response to Janus kinase inhibition with baricitinib in chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperatures (CANDLE)	Article	Montealegre G., Reinhardt A., Brogan P., Berken U., Zlotogorski A., Brown D., Chira P., Gao L., Dare J., Schalm S., Merino R., Chapelle D., Kim H., Judd S., O'Brien M., De Jesus A.A., Kim Y., Kost B., Huang Y., Paul S., Brofferio A., Lee C.-C., Hadigan C., Heller T., Minniti C., Rother K., Goldbach-Mansky R.	Pediatric Rheumatology	2015	13	1		EMBASE			607922800
NNS	39	Type I interferonopathies in pediatric rheumatology	Review	Volpi S., Picco P., Casati R., Candotti F., Gattorno M.	Pediatric Rheumatology	2016	14	1		EMBASE	27260006		610583648
NNS	40	Proteasome assembly defect due to a proteasome subunit beta type 8 (PSMB8) mutation causes the autoinflammatory disorder, Nakajo-Nishimura syndrome	Article	Arima K., Kinoshita A., Mishima H., Kanazawa N., Kaneko T., Mizushima T., Ichinose K., Nakamura H., Tsujino A., Kawakami A., Matsunaka M., Kasagi S., Kawano S., Kumagai S., Ohmura K., Mimori T., Hirano M., Ueno S., Tanaka K., Tanaka M., Toyoshima I., Sugino H., Yamakawa A., Tanaka K., Niikawa N., Furukawa F., Murata S., Eguchi K., Ida H., Yoshiura K., I.	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America	2011	108	36	14914-14919	EMBASE	21852578		362521049
NNS	41	Monogenic Autoinflammatory Diseases. Disorders of Amplified Danger Sensing and Cytokine Dysregulation	Review	Montealegre Sanchez G.A., Almeida de Jesus A., Goldbach-Mansky R.	Rheumatic Disease Clinics of North America	2013	39	4	701-734	EMBASE	24182851		52787764
NNS	42	Candle syndrome: An extended clinical spectrum	Letter	Wang M., Das J., Tong J.T.H., Vasawala R.F., Arakchaisri T.	Rheumatology (United Kingdom)	2014	53	11	2119-2120	EMBASE	25065002		600556583
NNS	43	Pluripotent Stem Cell Model of Nakajo-Nishimura Syndrome Unravels Proinflammatory Pathways Mediated by Oxidative Stress	Article	Honda-Ozaki F., Terashima M., Niwa A., Saito N., Kawasaki Y., Ito H., Hotta A., Nagahashi A., Igura K., Asaka I., Li H.L., Yanagimachi M., Furukawa F., Kanazawa N., Nakahata T., Saito M.K.	Stem Cell Reports	2018	10	6	1835-1850	EMBASE	29731430		2000720952

疾患	No	タイトル	文献種別	著者	誌名	発行年	巻	号	ページ	情報源	PubMedID	Cochrane ID	EMBASE PUI
PFAPA	1	Periodic Fever, Aphthosis, Pharyngitis, and Adenitis Syndrome: Analysis of Patients From Two Geographic Areas	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Batu Ezi D, Kara Eroglu Fehime, Tsoukas Paul, Hausmann Jonathan S, Bilginer Yildiz, Kienna Margaret A, Licameli Greg R, Fuhbrigge Robert C, Ozen Seza, Dedeoglu Fatma	Arthritis care & research	2016	68	12	1859-1865	MEDLINE	27059542		
PFAPA	2	Surgical outcomes and unique histological features of tonsils after tonsillectomy in adults with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Yamahara Kohei, Lee Kana, Egawa Yuki, Nakashima Noriyuki, Ikegami Satoshi	Auris, nasus, larynx	2020	47	2	254-261	MEDLINE	31495531		
PFAPA	3	The role of tonsillectomy in the Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and cervical Adenitis syndrome; a literature review	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Forvovl Jostein, Oymar Knut	BMC ear, nose, and throat disorders	2018	18		3	MEDLINE	29483843		
PFAPA	4	Long-term follow-up of tonsillectomy efficacy in children with PFAPA syndrome	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE) (MULTICENTER STUDY)	Aktas Ozturk, Aytuluk Hande Gurbuz, Caliskan Sebla Kumas, Erdur Omer, Cirk Ahmet Adnan	Brazilian journal of otorhinolaryngology	2019	85	1	78-82	MEDLINE	29203159		
PFAPA	5	The First Case of Adult-Onset Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis Syndrome with Splenomegaly in Iran	(CASE REPORTS)	Abolghasemi Shahla, Atashi Hesam Adin, Paydar-Tali Elahe, Olya Maedeh, Zaferani-Arani Hamid	Caspian journal of internal medicine	2019	10	2	231-234	MEDLINE	31363404		
PFAPA	6	Demographic, clinical and therapeutic findings in a monocentric cohort of adult patients with suspected PFAPA syndrome	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Vitale Antonio, Oriando Ida, Lopalco Giuseppe, Emmi Giacomo, Cattalini Mario, Frediani Bruno, Galeazzi Mauro, Iannone Florenzo, Rigante Donato, Cantarini Luca	Clinical and experimental rheumatology	2016	34	6	77-81 Supp 1102	MEDLINE	27791949		
PFAPA	7	Comorbidity of PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis) patients: a case control study		Lantto U, Kettunen S, Tapiainen T, Koivunen P, Uhari M, Renko M	Clinical and experimental rheumatology	2018	36	6	129-134	Cochrane	29533751	CN-01731799	
PFAPA	8	Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis in Chinese adult patients	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Wu Di, Shen Min, Zeng Xiaofeng	Clinical and experimental rheumatology	2019	37	6	116-118 Supp 1121	MEDLINE	31603071		
PFAPA	9	Long-term management of patients with PFAPA syndrome	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Yildiz Erkan, Kuzu Selcuk, Kahveci Orhan Kemal, Ulu Sahin, Bucak Abdulkadir	European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery	2020	277	8	2335-2339	MEDLINE	32239314		
PFAPA	10	The role of Mediterranean fever gene variants in patients with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Yildiz Mehmet, Adrovic Amra, Ulkersoy Ipek, Cucuyener Nedihan, Koker Oya, Sahin Sezgin, Haslak Fatih, Barut Kenan, Kasapcogur Ozgur	European journal of pediatrics	2021	180	4	1051-1058	MEDLINE	33051715		
PFAPA	11	Current Therapeutic Options for the Main Monogenic Autoinflammatory Diseases and PFAPA Syndrome: Evidence-Based Approach and Proposal of a Practical Guide	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE) General Review; (REVIEW)	Soriano Alessandra, Soriano Marco, Espinosa Gerard, Manna Raffaele, Emmi Giacomo, Cantarini Luca, Hernandez-Rodriguez Jose	Frontiers in immunology	2020	11		865	MEDLINE	32655539		
PFAPA	12	Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis Syndrome (PFAPA): A Clinical Challenge for Primary Care Physicians and Rheumatologists	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Costagliola Giorgio, Maiorino Giuseppe, Consolini Rita	Frontiers in pediatrics	2019	7		277	MEDLINE	31334209		
PFAPA	13	Pre- and postoperative quality of life and emotional/behavioural problems in children with PFAPA syndrome	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE) (OBSERVATIONAL STUDY)	Karayaygımlı Ali, Aytac Ismail	International journal of pediatric otorhinolaryngology	2020	137		110239	MEDLINE	32896352		
PFAPA	14	Canakinumab efficacy in refractory adult-onset PFAPA syndrome	(CASE REPORTS) Letter	Lopalco Giuseppe, Rigante Donato, Vitale Antonio, Caso Francesco, Iannone Florenzo, Cantarini Luca	International journal of rheumatic diseases	2017	20	8	1050-1051	MEDLINE	26200174		
PFAPA	15	Clinical features and new diagnostic criteria for the syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE) (MULTICENTER STUDY)	Takeschi Yusuke, Shigemura Tomonari, Kobayashi Norimoto, Nagumo Haruo, Furumoto Masahiro, Ogasawara Kyo, Fujii Hitomi, Takizawa Masahiro, Soga Takashi, Matoba Hisanori, Masumoto Junya, Fukushima Keitaro, Migita Kiyoshi, Ojima Toshiyuki, Umeda Yoh, Agematsu Kazunaga	International journal of rheumatic diseases	2019	22	8	1489-1497	MEDLINE	31131563		
PFAPA	16	Proposal for a new therapeutic high dosage of Pidotimid in children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis (PFAPA) syndrome: a randomized controlled study		Manti S, Filoso F, Parisi GF, Finocchiaro GG, Papale M, Giugno A, Barone P, Leonardi S	Italian journal of pediatrics	2020	46	1		Cochrane	32711565	CN-02160270	
PFAPA	17	Is colchicine an effective treatment in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome?	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE) (MULTICENTER STUDY)	Dusser Perrine, Hertenzen Veronique, Neven Benedicte, Kone-Paut Isabelle	Joint bone spine	2016	83	4	406-411	MEDLINE	27068512		
PFAPA	18	Tonsillectomy in Cases with Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis Syndrome	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Hara Mariko, Yoshizawa Keisuke, Komori Manabu, Fujii Kae, Morimoto Noriko	Nihon Jibinkoka Gakkai kaiho	2017	120	3	209-216	MEDLINE	30010303		
PFAPA	19	Surgery vs medical treatment in the management of PFAPA syndrome: a comparative trial	(COMPARATIVE STUDY) Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Erdogan Firat, Kulak Kudret, Ozturk Ozmen, Ipek Ilke Ozali, Ceran Omer, Seven Huseyin	Paediatrics and international child health	2016	36	4	270-274	MEDLINE	26256936		
PFAPA	20	Could Familial Mediterranean Fever gene mutations be related to PFAPA syndrome?	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Celiksoy Mehmet H, Ogur Gonul, Yaman Elif, Abur Ummet, Fazla Semanur, Sancak Recep, Yildiran Alisan	Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology	2016	27	1	78-82	MEDLINE	26360812		
PFAPA	21	Consensus treatment plans for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome (PFAPA): a framework to evaluate treatment responses from the childhood arthritis and rheumatology research alliance (CARRA) PFAPA work group			Pediatric rheumatology	2020	18	1		Cochrane	32293478	CN-02147576	
PFAPA	22	PFAPA syndrome: a review on treatment and outcome	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE) General Review; (REVIEW)	Vanoni Federica, Theodoropoulou Katerina, Hofer Michael	Pediatric rheumatology online journal	2016	14	1	38	MEDLINE	27349388		
PFAPA	23	Is colchicine more effective to prevent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis episodes in Mediterranean fever gene variants?	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Gunes Muhammed, Cekic Sukru, Kilic Sira Sebnem	Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society	2017	59	6	655-660	MEDLINE	28207965		
PFAPA	24	Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome - PFAPA syndrome	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Wekkil Per	Presse medicale (Paris, France : 1983)	2019	48	1 Pt 2	e77-e87	MEDLINE	30683466		
PFAPA	25	Guidelines for the management and treatment of periodic fever syndromes: periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Terreri Maria Teresa R A, Bernardo Wanderley Marques, Len Claudio Arnaldo, da Silva Clovis Artur Almeida, de Magalhaes Cristina Medeiros Ribeiro, Sacchetti Silvana B, Ferriani Virginia Paes Leme, Pliotto Daniela Gerent Petry, Cavalcanti Andre de Souza, de Moraes Ana Julia Pantojo, Sztajnbock Flavio Roberto, de Oliveira Sheila Knupp Feltosa, Campos Lucia Maria Arruda, Bandeira Marcia, Santos Flavia Patricia Sena Teixeira, Magalhaes Gaudia Saad	Revista brasileira de reumatologia	2016	56	1	52-57	MEDLINE	27267334		
PFAPA	26	Physicians' perspectives on the diagnosis and management of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Manthiram Kalpana, Li Suzanne C, Hausmann Jonathan S, Amariljo Gil, Barron Karyl, Kim Hanna, Nativ Simona, Lionetti Geraldina, Zeff Andrew, Goldsmith Donald, Kimberlin David, Edwards Kathryn, Dedeoglu Fatma, Lapidus Silvia	Rheumatology international	2017	37	6	883-889	MEDLINE	28271158		
PFAPA	27	Familial Mediterranean fever and periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome: shared features and main differences	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE) General Review; (REVIEW)	Adrovic Amra, Sahin Sezgin, Barut Kenan, Kasapcogur Ozgur	Rheumatology international	2019	39	1	29-36	MEDLINE	30019226		
PFAPA	28	Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome: main features and an algorithm for clinical practice	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE) General Review; (REVIEW)	Batu Ezi Deniz	Rheumatology international	2019	39	6	957-970	MEDLINE	30798384		
PFAPA	29	Colchicine as a therapeutic option in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome		Butbul Aviel Y, Yataour S, Gershoni Baruch R, Brik R	Seminars in arthritis and rheumatism	2016	45	4	471-474	Cochrane	26315860	CN-01098855	
PFAPA	30	Evolving Frontiers in the Treatment of Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE) General Review; (REVIEW)	Rigante Donato, Gentileschi Stefania, Vitale Antonio, Tarantino Giusydy, Cantarini Luca	The Israel Medical Association journal : IMAJ	2017	19	7	444-447	MEDLINE	28786261		
PFAPA	31	Long-Term Outcome of Classic and Incomplete PFAPA (Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis) Syndrome after Tonsillectomy	(COMPARATIVE STUDY) Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE) (RESEARCH SUPPORT, NON-U.S. GOVT)	Lantto Ulla, Koivunen Petri, Tapiainen Terhi, Renko Marjo	The journal of pediatrics	2016	179		172-177.e1	MEDLINE	27692464		
PFAPA	32	PFAPA Syndrome in a Population with Endemic Familial Mediterranean Fever	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Pehlivan Esra, Adrovic Amra, Sahin Sezgin, Barut Kenan, Kul Cinar Ovgu, Kasapcogur Ozgur	The journal of pediatrics	2018	192		253-255	MEDLINE	29031862		
PFAPA	33	The First International Conference on Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis Syndrome	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Harel Liora, Hashkes Philip J, Lapidus Silvia, Edwards Kathryn M, Padeh Shai, Gattorno Marco, Marshall Gary S	The journal of pediatrics	2018	193		265-274.e3	MEDLINE	29246466		
PFAPA	34	Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis Syndrome - Is It Related to Ethnicity? An Israeli Multicenter Cohort Study	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE) (MULTICENTER STUDY)	Amariljo Gil, Harel Liora, Abu Ahmad Sabreen, Abu Rumi Maryam, Brik Riva, Hezkele Nofar, Bar-Yoseph Ronen, Mei-Zahav Meir, Ohana Orly, Levinsky Yoel, Chodick Gabriel, Butbul-Aviel Yonatan	The journal of pediatrics	2020	227		268-273	MEDLINE	32805260		

疾患	No	タイトル	文献種別	著者	誌名	発行年	巻	号	ページ	情報源	PubMedID	Cochrane ID	EMBASE PUI
FMF-1	1	Long-term efficacy and safety of canakinumab in patients with colchicine-resistant familial Mediterranean fever: results from the randomised phase III CLUSTER trial		Ozen S, Ben-Cherit E, Foeldvari I, Amariyo G, Ozdogan H, Vanderschueren S, Marzan K, Kahlenberg JM, Dekker E, De Benedetti F, et al.	Annals of the rheumatic diseases	2020	79	10	1362-1369	Cochrane	32571870	CN-02142620	
FMF-1	2	Effect of canakinumab treatment on health-related quality of life in patients with periodic fever syndromes		Simon A, Shcherbina A, Anton J, Ben-Cherit E, De Benedetti F, Frenkel J, Gattorno M, Hara R, Hashkes PJ, Hofer M, et al.	Arthritis & rheumatology	2016	68		3104-3106	Cochrane		CN-01293249	
FMF-1	3	Interventions for reducing inflammation in familial Mediterranean fever		Wu B, Xu T, Li Y, Yin X	Cochrane Database of Systematic Reviews	2018		10	CD010893	Cochrane		CD010893	
FMF-1	4	Randomized, double-blind, parallel group comparison trial of Tocilizumab for colchicine-resistant familial Mediterranean fever		JPRN-UMIN00028010	http://www.who.int/trialssearch/Trial2.aspx?trialid=JPRN-UMIN00028010	2017				Cochrane		CN-01890276	
FMF-1	5	Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes		De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, Ben-Cherit E, Frenkel J, Hoffman HM, Kon?Paut I, Lachmann HJ, Ozen S, Simon A, et al.	New England Journal of medicine	2018	378	20	1908-1919	Cochrane	29768139	CN-01603681	
FMF-1	6	Assessment of effectiveness of anakinra and canakinumab in patients with colchicine-resistant/unresponsive familial Mediterranean fever	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Sahin Ali, Derin Mehmet Emin, Albayrak Fatih, Karakas Burak, Karagoz Yalcin	Advances in rheumatology (London, England)	2020	60	1	12	MEDLINE	32000860		
FMF-1	7	Nationwide Experience With Off-Label Use of Interleukin-1 Targeting Treatment in Familial Mediterranean Fever Patients	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE) (MULTICENTER STUDY)	Alar Servet, Cetin Pinar, Kalyoncu Umut, Karadag Omer, Sari Ismail, Cinar Muhammed, Yilmaz Sedat, Onat Ahmet Mesit, Kiasick Bunyamin, Erden Abdulsamet, Balkarli Ayse, Kucuk Sahin Orhan, Oner Sibel Yilmaz, Senel Soner, Tufan Abdurrahman, Direskeneli Haner, Oksuz Ferhat, Pehlivan Yavuz, Bayindir Ozun, Keser Gokhan, Aksu Kenan, Omma Ahmet, Kasifoglu Timucin, Unal Ali Ugur, Yildiz Fatih, Balci Mehmet Ali, Yavuz Sule, Erten Sukran, Ozgen Metin, Sayarlioglu Mehmet, Dogru Atalay, Yildirim Gozde, Oner Fatma Albaz, Tezcan Mehmet Engin, Pamuk Omer Nuri, Onen Fatos	Arthritis care & research	2018	70	7	1090-1094	MEDLINE	28992387		
FMF-1	8	Efficacy and safety of canakinumab in adolescents and adults with colchicine-resistant familial Mediterranean fever	(CLINICAL TRIAL) Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE) (RESEARCH SUPPORT, NON-U.S. GOV'T)	Gul Ahmet, Ozdogan Huri, Erer Burak, Ugurlu Serdal, Kasapcopur Ozgur, Davis Nicole, Sevgi Serhan	Arthritis research & therapy	2015	17		243	MEDLINE	26337145		
FMF-1	9	Efficacy of anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever: a systematic review of the literature	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	van der Hilst Jeroen Ch, Moutschen Michel, Messiaen Peter E, Lauwerys Bernard R, Vanderschueren Steven	Biologics : targets & therapy	2016	10		75-80	MEDLINE	27110096		
FMF-1	10	On demand use of anakinra for attacks of familial Mediterranean fever (FMF)	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Babaoglu Hakan, Varan Ozkan, Kucuk Hamit, Atas Nuh, Satis Hasan, Salman Reyhan, Ozturk Mehmet Akif, Haznedaroglu Semirun, Goker Berna, Tufan Abdurrahman	Clinical rheumatology	2019	38	2	577-581	MEDLINE	30062447		
FMF-1	11	Effect of interleukin-1 antagonists on the quality of life in familial Mediterranean fever patients	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Varan Ozkan, Kucuk Hamit, Babaoglu Hakan, Atas Nuh, Salman Reyhan Bilici, Satis Hasan, Ozturk Mehmet Akif, Haznedaroglu Semirun, Goker Berna, Tufan Abdurrahman	Clinical rheumatology	2019	38	4	1125-1130	MEDLINE	30535829		
FMF-1	12	IL-1-blocking therapy in colchicine-resistant familial Mediterranean fever	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Kohler Birgit Maria, Lorenz Hanns-Martin, Blank Norbert	European journal of rheumatology	2018	5	4	230-234	MEDLINE	30501849		
FMF-1	13	Treatment of familial mediterranean fever with canakinumab in patients who are unresponsive to colchicine	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Berdelli Afif, Senol Ozgur, Talay Gamze	European journal of rheumatology	2019	6	2	85-88	MEDLINE	31365342		
FMF-1	14	Efficacy of interleukin-1 targeting treatments in patients with familial mediterranean fever	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Cetin Pinar, Sari Ismail, Sozeri Betul, Cam Ozlem, Birlik Merih, Akkoc Nurullah, Onen Fatos, Akar Servet	Inflammation	2015	38	1	27-31	MEDLINE	25139580		
FMF-1	15	Effectiveness of Canakinumab in Colchicine- and Anakinra-Resistant or -Intolerant Adult Familial Mediterranean Fever Patients: A Single-Center Real-Life Study	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Babaoglu Hakan, Varan Ozkan, Kucuk Hamit, Atas Nuh, Satis Hasan, Salman Reyhan, Ozturk Mehmet Akif, Goker Berna, Tufan Abdurrahman, Haznedaroglu Semirun	Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases	2020	26	1	7-13	MEDLINE	30048391		
FMF-1	16	Interleukin-1 targeting treatment in familial Mediterranean fever: an experience of pediatric patients	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Basaran Ogeze, Uncu Nermin, Celikel Banu Acar, Taktak Aysel, Gur Gokce, Cakar Nilgun	Modern rheumatology	2015	25	4	621-624	MEDLINE	25528863		
FMF-1	17	Efficacy and safety of interleukin-1 inhibitors in familial Mediterranean fever patients complicated with amyloidosis	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Varan Ozkan, Kucuk Hamit, Babaoglu Hakan, Guven Serdar Can, Ozturk Mehmet Akif, Haznedaroglu Semirun, Goker Berna, Tufan Abdurrahman	Modern rheumatology	2019	29	2	363-366	MEDLINE	29578360		
FMF-1	18	Tolerance and efficacy of off-label anti-interleukin-1 treatments in France: a nationwide survey	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE) (RESEARCH SUPPORT, NON-U.S. GOV'T)	Rossi-Semerano Linda, Fautrel Bruno, Wendling Daniel, Hachulla Eric, Galeotti Caroline, Semerano Luca, Toutou Isabelle, Kone-Paut Isabelle	Orphanet journal of rare diseases	2015	10		19	MEDLINE	25758134		
FMF-1	19	Canakinumab in Children with Familial Mediterranean Fever: A Single-Center, Retrospective Analysis	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Kisli Ekinci Rabia Miray, Balci Sibel, Dogruel Dilek, Altintaz Derya Ufuk, Yilmaz Mustafa	Paediatric drugs	2019	21	5	389-395	MEDLINE	31463794		
FMF-1	20	Guidelines for the management and treatment of periodic fever syndromes familial Mediterranean fever	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Terreri Maria Teresa R A, Bernardo Wanderley Marques, Len Claudio Arnaldo, da Silva Clovis Artur Almeida, de Magalhaes Cristina Medeiros Ribeiro, Sacchetti Silvana B, Ferriani Virginia Paes Leme, Piotto Daniela Gerent Petry, de Souza Cavalcanti Andre, de Moraes Ana Julia Pantojo, Sztajnbok Flavio Roberto, de Oliveira Sheila Knapp Furtoso, Campos Lucia Maria Arruda, Bandeira Marcia, Santos Flavia Patricia Sena Teixeira, Magalhaes Claudia Saad	Revista brasileira de reumatologia	2016	56	1	37-43	MEDLINE	27267332		
FMF-1	21	Short-term follow-up results of children with familial Mediterranean fever after cessation of colchicine: is it possible to quit?	(EVALUATION STUDY) Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Tanatar Ayse, Karadag Serife Gul, Sonmez Hafize Emine, Cakan Mustafa, Aktay Ayaz Nuray	Rheumatology (Oxford, England)	2019	58	10	1818-1821	MEDLINE	31329974		
FMF-1	22	Anti-IL1 treatment in colchicine-resistant paediatric FMF patients: real life data from the HELIOS registry	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE) (RESEARCH SUPPORT, NON-U.S. GOV'T)	Sag Erda, Akal Fuat, Atalay Erda, Akca Ummusen Kaya, Demir Selcan, Demirel Dilara, Batu Ezgi Deniz, Bilginer Yelda, Ozen Seza	Rheumatology (Oxford, England)	2020	59	11	3324-3329	MEDLINE	32306038		
FMF-1	23	Safety and efficacy of anti-interleukin-1 treatment in 40 patients, followed in a single centre, with AA amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Ugurlu Serdal, Ergezen Bilgesu, Egeli Bugra Han, Selvi Oguzhan, Ozdogan Huri	Rheumatology (Oxford, England)	2020	59	12	3892-3899	MEDLINE	32556219		
FMF-1	24	Canakinumab treatment in children with familial Mediterranean fever: report from a single center	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Yazilmas Fatma, Aydog Ozlem, Ozlu Sare Gulferm, Cakici Evrim Kargin, Gungor Tulin, Eroglu Fehime Kara, Gur Gokce, Bulbul Mehmet	Rheumatology international	2018	38	5	879-885	MEDLINE	29450637		
FMF-1	25	Efficacy and safety of long-term treatment with intravenous colchicine for familial Mediterranean fever (FMF) refractory to oral colchicine	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE) (RESEARCH SUPPORT, NON-U.S. GOV'T)	Grossman Chagai, Farberov Itzhak, Feld Olga, Livneh Avi, Ben-Zvi Ilan	Rheumatology international	2019	39	3	517-523	MEDLINE	30604205		
FMF-1	26	Anti-interleukin-1 treatment among patients with familial Mediterranean fever resistant to colchicine treatment. Retrospective analysis	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Sargin Gokhan, Kose Reyhan, Senturk Taskin	Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina	2019	137	1	39-44	MEDLINE	31116269		
FMF-1	27	Age dependent safety and efficacy of colchicine treatment for familial mediterranean fever in children	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Goldberg Ori, Levinsky Yael, Peled Ori, Koren Gideon, Harel Liora, Amariyo Gil	Seminars in arthritis and rheumatism	2019	49	3	459-463	MEDLINE	31255241		
FMF-1	28	Interventions for reducing inflammation in familial Mediterranean fever	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE) (META-ANALYSIS) (General Review; (REVIEW) (SYSTEMATIC REVIEW)	Wu Bin, Xu Ting, Li Youping, Yin Xi	The Cochrane database of systematic reviews	2015		3	CD010893	MEDLINE	25791871		
FMF-1	29	Interventions for reducing inflammation in familial Mediterranean fever	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE) (META-ANALYSIS) (SYSTEMATIC REVIEW)	Wu Bin, Xu Ting, Li Youping, Yin Xi	The Cochrane database of systematic reviews	2018		10	CD010893	MEDLINE	30338514		
FMF-1	30	Biological agent experience in patients with familial mediterranean fever: Real-Life data	Article	Mart E O., Dogan I., Yaman S., Ersoy O., Erten S.	Annals of Clinical and Analytical Medicine	2020	11	4		EMBASE			2003529581
FMF-1	31	Long-Term Follow-Up and Optimization of Interleukin-1 Inhibitors in the Management of Monogenic Autoinflammatory Diseases: Real-Life Data from the JIR Cohort	Article	Henigen V., Kone-Paut I., Belot A., Galeotti C., Grateau G., Carbasse A., Pagnier A., Pillet P., Delord M., Hofer M., Georgin-Lavalie S.	Frontiers in Pharmacology	2020	11			EMBASE			633980378

疾患	No	タイトル	文献種類	著者	誌名	発行年	巻	号	ページ	情報源	PubMedID	Cochrane ID	EMBASE PUI
FMF-2	1	Renal transplantation in the amyloidosis of familial Mediterranean fever. Experience in ten cases	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Jacob E T, Bar-Nathan N, Shapiro Z, Gafni J	Archives of internal medicine	1979	139	10	1135-1138	MEDLINE	384952		
FMF-2	2	Efficacy of anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever: a systematic review of the literature	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	van der Hilst Jeroen Ch, Moutschen Michel, Messiaen Peter E, Lauwerys Bernard R, Vanderschueren Steven	Biologics : targets & therapy	2016	10		75-80	MEDLINE	27110096		
FMF-2	3	Remission of nephrotic syndrome due to AA-amyloidosis, complicating familial Mediterranean fever, with tocilizumab	(CASE REPORTS) Letter	Serelis John, Christaki Sophia, Skopouli Fotini N	Clinical and experimental rheumatology	2015	33	6	1569	MEDLINE	25572486		
FMF-2	4	Renal transplantation in patients with familial Mediterranean fever	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Erdem Emre, Karatas Ahmet, Kaya Coskun, Dilek Melda, Yakupoglu Yarkin Kamil, Arık Nuro, Akpolat Tekin	Clinical rheumatology	2012	31	8	1183-1186	MEDLINE	22562368		
FMF-2	5	Infliximab therapy for familial Mediterranean fever-related amyloidosis: case series with long term follow-up	(CASE REPORTS) Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE) General Review; (REVIEW)	Ozcalakar Z Birsin, Yuksek Selcuk, Ekim Mesiha, Yalcinkaya Fatos	Clinical rheumatology	2012	31	8	1267-1271	MEDLINE	22673790		
FMF-2	6	Anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever and related amyloidosis	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Ozcalakar Z Birsin, Ozdel Semanur, Yilmaz Songul, Kurt-Sukur E Didem, Ekim Mesiha, Yalcinkaya Fatos	Clinical rheumatology	2016	35	2	441-446	MEDLINE	25213327		
FMF-2	7	Transplantation in renal amyloidosis	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE) (RESEARCH SUPPORT, NON-U.S. GOV'T)	Turkmen A, Yildiz A, Erkok R, Ecdet T, Gorcin B, Turk S, Aydin A E, Eldegez U, Ark E, Sever M S	Clinical transplantation	1998	12	5	375-378	MEDLINE	9787944		
FMF-2	8	Canakinumab treatment in kidney transplant recipients with AA amyloidosis due to familial Mediterranean fever	(CASE REPORTS) Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Trabulus Sinan, Korkmaz Merve, Kaya Eda, Seyahi Nurhan	Clinical transplantation	2018	32	8	e13345	MEDLINE	29981275		
FMF-2	9	Kidney transplantation for end-stage renal disease secondary to familial Mediterranean fever	Article	Alhdal M, Turkmen E, Yildirim T, Yilmaz R, Akı F T, Arici M, Altun B, Erdem Y	Clinical Transplantation	2016	30	7	787-790	MEDLINE	27101228		
FMF-2	10	IL-1 blocking therapy in colchicine-resistant familial Mediterranean fever	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Kohler Birgit Maria, Lorenz Hans-Martin, Blank Norbert	European journal of rheumatology	2018	5	4	230-234	MEDLINE	30501849		
FMF-2	11	Recurrence of proteinuria after cessation of tocilizumab in patients with AA amyloidosis secondary to FMF	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Yilmaz Sedat, Tekgoz Emre, Cinar Muhammet	European journal of rheumatology	2018	5	4	278-280	MEDLINE	30071938		
FMF-2	12	Efficacy of interleukin-1 targeting treatments in patients with familial Mediterranean fever	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Cetin Pinar, Sari Ismail, Sozeri Betul, Cam Ozlem, Birkir Merih, Akkoc Nurullah, Onen Fatos, Akar Servet	Inflammation	2015	38	1	27-31	MEDLINE	25139580		
FMF-2	13	Assessment of renal involvement in patients with familial Mediterranean fever: A clinical study from Ardabil, Iran	Article	Bashardoust B, Maleki N.	Internal Medicine Journal	2014	44	11	1128-1133	EMBASE	24989840	603507295	
FMF-2	14	The effect of canakinumab treatment on the inflammatory markers in children with colchicine-resistant familial Mediterranean fever	Article	Yazilcay F, Ozdel S, Simsek D, Baglan E, Bulbul M.	Iranian Journal of Pediatrics	2019	29	4		EMBASE		2004441038	
FMF-2	15	Effects of anti-tumor necrosis factor agents for familial Mediterranean fever patients with chronic arthritis and/or sacroiliitis who were resistant to colchicine treatment	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Bilgen Sule Apas, Kilic Levent, Akdogan Ali, Kiraz Sedat, Kalyoncu Umur, Karadag Omer, Ertenli Isihan, Dogan Ismail, Calguneri Meral	Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases	2011	17	7	358-362	MEDLINE	21946459		
FMF-2	16	Effectiveness of Canakinumab in Colchicine- and Anakinra-Resistant or -Intolerant Adult Familial Mediterranean Fever Patients: A Single-Center Real-Life Study	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Babaoglu Hakan, Varan Ozkan, Kucuk Hamit, Azaq Nuhi, Satis Hasan, Salman Reyhan, Ozturk Mehmet Akif, Goker Berna, Tufan Abdurrahman, Haznedaroglu Semirur	Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases	2020	26	1	7-13	MEDLINE	30048391		
FMF-2	17	Canakinumab treatment in renal transplant recipients with familial Mediterranean fever	(CASE REPORTS) Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Yildirim Tolga, Yilmaz Rahmi, Kizer Bilal Muge, Erdem Yunus	Journal of nephrology	2018	31	3	453-455	MEDLINE	29446001		
FMF-2	18	IL-1 blockers together with colchicine may be administered as first line therapy in familial Mediterranean fever with amyloidosis	Letter	Tezcan Mehmet Engin	Medical hypotheses	2019	130		109269	MEDLINE	31383441		
FMF-2	19	Anti-interleukin-1 treatment in 26 patients with refractory familial Mediterranean fever	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Kucukshin Orhan, Yildizogren Mustafa Turgut, Ilgen Ufuk, Ates Askin, Kinikli Gulay, Turgay Murat, Erten Sukran	Modern rheumatology	2017	27	2	350-355	EMBASE	27328763	610941072	
FMF-2	20	Efficacy and safety of interleukin-1 inhibitors in familial Mediterranean fever patients complicated with amyloidosis	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Varan Ozkan, Kucuk Hamit, Babaoglu Hakan, Guven Serdar Can, Ozturk Mehmet Akif, Haznedaroglu Semirur, Goker Berna, Tufan Abdurrahman	Modern rheumatology	2019	29	2	363-366	MEDLINE	29578360		
FMF-2	21	Long term administration of tocilizumab improves renal amyloid A (AA) amyloidosis deposition in Familial Mediterranean fever	Letter (RESEARCH SUPPORT, NON U.S. GOV'T)	Inal Keita, Sawa Naoki, Suwabe Tatsuya, Mizuno Hiroki, Yamanouchi Masayuki, Hiramatsu Rikako, Hayami Noriko, Hoshino Junichi, Kinowaki Keiichi, Fujii Takeshi, Ohashi Kenichi, Ubara Yoshifumi	Modern rheumatology case reports	2020	4	2	310-311	MEDLINE	33087008		
FMF-2	22	Study of live donor kidney transplantation outcome in recipients with renal amyloidosis	(COMPARATIVE STUDY) Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Soth M, Refaie A, Moustafa F, Shokeir A, Hassan N, Sally S, Ghoneim M	Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association	1994	9	6	704-708	MEDLINE	7970100		
FMF-2	23	Continuous ambulatory peritoneal dialysis in familial Mediterranean fever amyloidosis patients with end-stage renal failure: a single-centre experience from Turkey	Article	Altıparmak MR, Pamuk ON, Ataman R, Serdengeçti K	Nephron. Clinical practice	2004	98	4	119-23	Cochrane	15627789	CN-00527747	
FMF-2	24	Epidriate for the treatment of renal disease in AA amyloidosis	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Dember LM, Hawkins PN, Hazenberg BP, Gorevic PD, Merlini G, Butrimiene I, Livneh A, Lesyjak O, Pu'chal X, Lachmann HJ, et al.	New England journal of medicine	2007	356	23	2349-2360	Cochrane	17554116	CN-00697525	
FMF-2	25	Tocilizumab in the treatment of twelve cases with aa amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE) General Review; (REVIEW)	Ugurlu Serdal, Hacıoglu Aysa, Adibnya Yasaman, Hamuryudan Vedat, Ozdogan Huri	Orphanet journal of rare diseases	2017	12	1	105	MEDLINE	28558744		
FMF-2	26	Effect of canakinumab on health-related quality of life in patients with periodic fever syndromes	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Lachmann H, Simon A, Anton J, Gattorno M, Kone-Paut I, Ozen S, Frenkel J, Ben-Chetrit E, Hoffman H, Zeff A, et al.	Pediatric rheumatology	2017	15			EMBASE	618531604		
FMF-2	27	Efficacy and safety of Canakinumab in patients with periodic fever syndromes (colchicine-resistant fmf, hids/mkd and traps): results from a phase 3, pivotal, umbrella trial	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	De Benedetti F, Anton J, Gattorno M, Lachmann H, Kone-Paut I, Ozen S, Frenkel J, Simon A, Zeff A, Ben-Chetrit E, et al.	Pediatric rheumatology	2017	15			EMBASE	618531521		
FMF-2	28	Long-term efficacy and safety of canakinumab-treated patients with colchicine-resistant FMF, traps and hids/ MKD: results from the phase 3 cluster trial	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	De Benedetti F, Frenkel J, Simon A, Anton J, Lachmann H, Gattorno M, Ozen S, Kone-Paut I, Ben-Chetrit E, Wozniak MB, et al.	Pediatric rheumatology. Conference: 25th European paediatric rheumatology congress, pres 2018, Portugal	2018	16			EMBASE	625168367		
FMF-2	29	Is colchicine therapy effective in all patients with secondary amyloidosis?	(CLINICAL TRIAL) Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Unverdi Selman, Inal Salih, Ciri Mevlut, Unverdi Hatice, Batgı Hikmetullah, Tuna Rana, Ozturk Mehmet Akif, Guz Galip, Duranyar Murat	Renal failure	2013	35	8	1071-1074	MEDLINE	23841746		
FMF-2	30	Tocilizumab in the treatment of patients with AA amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever	(CASE REPORTS) Letter	Yilmaz Sedat, Cinar Muhammet, Simsek Ismail, Erdem Hakan, Pay Salih	Rheumatology (Oxford, England)	2015	54	3	564-565	MEDLINE	25504961		
FMF-2	31	A systematic literature review of efficacy, effectiveness and safety of biologic therapies for treatment of familial Mediterranean fever	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE) (META-ANALYSIS) (RESEARCH SUPPORT, NON-U.S. GOV'T) (SYSTEMATIC REVIEW)	Kuemmerle-Deschner Jasmin B, Gautam Raju, George Anesh T, Raza Syed, Lomax Kathleen G, Hirt Peter	Rheumatology (Oxford, England)	2020	59	10	2711-2724	MEDLINE	32533192		
FMF-2	32	Safety and efficacy of anti-interleukin-1 treatment in 40 patients, followed in a single centre, with AA amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Ugurlu Serdal, Ergezen Bilgecu, Egeli Bugra Han, Selvi Oguzhan, Ozdogan Huri	Rheumatology (Oxford, England)	2020	59	12	3892-3899	MEDLINE	32556219		
FMF-2	33	Treatment of colchicine-resistant Familial Mediterranean fever in children and adolescents	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE) (RESEARCH SUPPORT, NON-U.S. GOV'T)	Eroglu Fehime Kara, Bezbaz Nesrin, Topaloglu Rezan, Ozen Seza	Rheumatology international	2015	35	10	1733-1737	MEDLINE	26001859		
FMF-2	34	Efficacy and safety of treatments in Familial Mediterranean fever: a systematic review	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE) (RESEARCH SUPPORT, NON-U.S. GOV'T) General Review; (REVIEW) (SYSTEMATIC REVIEW)	Demirkaya Erkan, Eker Burak, Ozen Seza, Ben-Chetrit Eldad	Rheumatology international	2016	36	3	325-331	MEDLINE	26687683		
FMF-2	35	Familial Mediterranean fever in childhood: a single-center experience	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Barut Kenan, Sahin Sezgin, Adrovic Amra, Sinoplu Ada Bulut, Yucel Gozde, Pamuk Gizem, Aydin Asli Kiretpepe, Dasdemir Selcuk, Turanlı Eda Tahir, Buyru Nur, Kasapcopur Ozgur	Rheumatology international	2018	38	1	67-74	MEDLINE	28828621		
FMF-2	36	Canakinumab treatment in children with familial Mediterranean fever: report from a single center	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Yazilcay Fatma, Aydog Ozlem, Ozturale Gulferim, Cakici Evrim Kargin, Gungor Tulin, Eroglu Fehime Kara, Gur Gokce, Bulbul Mehmet	Rheumatology international	2018	38	5	879-885	MEDLINE	29450637		
FMF-2	37	Anti-interleukin-1 treatment among patients with familial Mediterranean fever resistant to colchicine treatment. Retrospective analysis	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Sargin Gokhan, Kose Reyhan, Senturk Tassan	Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina	2019	137	1	39-44	MEDLINE	31116269		
FMF-2	38	Risk factors for amyloidosis and impact of kidney transplantation on the course of familial Mediterranean fever	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Ben-Zvi Ilan, Danilesko Iveta, Yahalom Gilad, Kukuq Olesya, Rahamimov Ruth, Livneh Avı, Kivity Shaye	The Israel Medical Association journal : IMAJ	2012	14	4	221-224	MEDLINE	22675837		
FMF-2	39	Amelioration of familial Mediterranean fever during hemodialysis	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Rubinger D, Friedlaender M M, Popovtzer M M	The New England journal of medicine	1979	301	3	142-144	MEDLINE	377075		
FMF-2	40	Transplantation within the era of anti-IL-1 therapy: case series of five patients with familial Mediterranean fever-related amyloidosis	Letter	Ozcalakar Zeynep Birsin, Keven Kenan, Cakar Nilgun, Yalcinkaya Fatos	Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation	2018	31	10	1181-1184	MEDLINE	29957882		
FMF-2	41	Familial Mediterranean Fever Is Associated with Increased Mortality after Kidney Transplantation-A 19 Years' Single Center Experience	Article	Green H, Lichtenberg S, Rahamimov R, Livneh A, Chagnac A, Mor E., Rozen-Zvi B.	Transplantation	2017	101	10	2621-2626	MEDLINE	28926523		
FMF-2	42	Amyloid A Amyloidosis After Renal Transplantation: An Important Cause of Mortality	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE) (MULTICENTER STUDY)	Sarhan Irem, Caliskan Yasar, Miroglu Safak, Ozluk Yilmasin, Senates Banu, Seyahi Nurhan, Basturk Taner, Yildiz Abdulmecit, Kilicaslan Isin, Sever Mehmet Sukru	Transplantation	2020	104	8	1703-1711	MEDLINE	32732850		
FMF-2	43	Impact of amyloidosis on long-term survival in kidney transplantation	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Karakayali H, Deming A, Moray G, Ersoy E, Turan M, Bilgin N, Haberal M	Transplantation proceedings	1999	31	8	3221-3223	MEDLINE	10616451		
FMF-2	44	Renal transplantation in amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Sever M S, Turkmen A, Sahin S, Yildiz A, Ecdet T, Kayacan M S, Nane I, Aydin A E, Eldegez U	Transplantation proceedings	2001	33	78	3392-3393	MEDLINE	11750451		
FMF-2	45	Long-term outcome of renal transplantation in patients with familial Mediterranean fever amyloidosis: a single-center experience	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Keven K, Sengul S, Kutlay S, Ekmekci Y, Anadol E, Nergizoglu G, Ates K, Erturk S, Erbay B	Transplantation proceedings	2004	36	9	2632-2634	MEDLINE	15621109		
FMF-2	46	Effect of amyloidosis on long-term survival in kidney transplantation	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Emiroglu R, Basaran O, Pehlivan S, Ozdemir F N, Colak T, Moray G, Noyan T, Haberal M	Transplantation proceedings	2005	37	7	2967-2968	MEDLINE	16213276		
FMF-2	47	Outcome of kidney transplantation for renal amyloidosis: a single-center experience	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Celik A, Saglam F, Dolek D, Sifli A, Souly A, Cavdar C, Temizkan A, Bora S, Gulay H, Camrani T	Transplantation proceedings	2006	38	2	435-439	MEDLINE	16549141		
FMF-2	48	Long-term outcome of renal transplantation in patients with familial Mediterranean fever amyloidosis: a single-center experience	Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Abedi AS, Nakhjavani J M, Etemadi J	Transplantation proceedings	2013	45	10	3502-3504	MEDLINE	24314942		
FMF-2	49	Long-term Results of Kidney Transplantation in Patients With Familial Mediterranean Fever and Amyloidosis	(EVALUATION STUDY) Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Saritas Hazen, Sendogan Damla Ors, Kumru Gizem, Sadioglu Rezzan Eren, Duman Neval, Erturk Sehsuvar, Nergizoglu Gokhan, Tuzuner Acar, Sengul Sule, Keven Kenan	Transplantation proceedings	2019	51	7	2289-2291	MEDLINE	31400971		
FMF-2	50	Outcomes of Canakinumab Treatment in Recipients of Kidney Transplant With Familial Mediterranean Fever: A Case Series	(EVALUATION STUDY) Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)	Sendogan Damla Ors, Saritas Hazen, Kumru Gizem, Eypoglu Sahin, Sadioglu Rezzan Eren, Tuzuner Acar, Sengul Sule, Keven Kenan	Transplantation proceedings	2019	51	7	2292-2294	MEDLINE	31400972		

	HA20	PAPA	NNS	PFAPA	FMF1	FMF2
文献検索	234	464	296	161	1624	1079
一次スクリーニング後	38	93	58	60	74	96
二次スクリーニング後	24	39	43	34	31	50
構造化抄録	24	38	44	34	26	50

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Assessment of effectiveness of anakinra and canakinumab in patients with colchicine-resistant/unresponsive familial Mediterranean fever. Ali Şahin, Mehmet Emin Derin, Fatih Albayrak, Burak Karakaş, Yalçın Karagöz. Adv Rheumatol. 2020;60:12. コルヒチン抵抗性／非反応性家族性地中海熱患者におけるアナキンラとカナキヌマブの有効性評価
目的	コルヒチン抵抗性・不耐性の FMF 患者およびアミロイドーシスを合併した FMF 患者を対象に、アナキンラおよびカナキヌマブの有効性を評価することを目的とする。
研究デザイン	後方視的単施設観察研究
セッティング	1 施設 (Sivas Cumhuriyet 大学)
対象患者	2014 年 1 月から 2019 年 3 月の間に、Sivas Cumhuriyet University Hospital Internal Medicine Rheumatology Department に入院し、Tel-Hashomer の基準により診断された FMF 患者
暴露要因 (介入・危険因子)	アナキンラ (100 mg/日) を使用した患者は 41 名 (63.1%)、カナキヌマブ (150 mg/8 週) を使用した患者は 24 名 (36.9%) であった。両 IL-1 阻害薬の使用期間中央値は 7 ヶ月。
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	発作頻度、発作持続時間、CRP、GFR、FMF50 スコア、蛋白尿、重篤な感染症の有無
結果	全体として FMF50 スコアの奏効率は 96.9% であった。糸球体濾過量 (GFR) ≥ 60 ml/min/m ² の群では、蛋白尿中央値は 2390 mg/日 (範囲, 1400-7200) から 890 mg/日 (範囲, 120-2750) に減少した ($p=0.008$)。また、1 例を除き、重篤な感染症は検出されなかった。治療前の 3 ヶ月間の FMF 発作頻度の中央値は 3 であったが、治療後は 0 であった ($p=0.00$)。IL-1 阻害治療により、医師の VAS、ESR、CRP、および発作時間に統計的に有意な改善がみられた。アナキンラとカナキヌマブを比較した場合、有効性に有意差は認められなかった ($p>0.05$)。
結論	IL-1 阻害薬は、FMF 患者の治療に有効であり、安全である。これらの薬剤は GFR 60 ml/min/m ² 以上の患者において特に蛋白尿の減少に有効であるが、関節炎や仙腸関節炎を伴う FMF の症例では効果が低い。
コメント	単施設の観察研究ではあるが、コルヒチン抵抗性の FMF 患者における IL-1 を標的とした治療は、有効かつ安全である可能性が示唆された。ただし、IL-1 阻害薬は、関節炎や仙腸関節炎を伴う FMF 症例や、ステージ 4 または 5 の腎臓病患者におけるタンパク尿に対しては効果が乏しい。
構造化抄録作成者名	古賀智裕

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Long-term efficacy and safety of canakinumab in patients with colchicine-resistant familial Mediterranean fever: results from the randomised phase III CLUSTER trial. Ozen S, Ben-Cherit E, Foeldvari I, Amariyo G, Ozdogan H, Vanderschueren S, Marzan K, Kahlenberg JM, Dekker E, De Benedetti F, Koné-Paut I. Ann Rheum Dis. 2020;79:1362-1369. コルヒチン抵抗性の家族性地中海熱患者におけるカナキヌマブの長期的な有効性と安全性：無作為化第 III 相 CLUSTER 試験による結果
目的	CLUSTER 試験のエポック 4（41 週～113 週）において、コルヒチン抵抗性家族性地中海熱（crFMF）患者に対するカナキヌマブの長期有効性および安全性を評価する。
研究デザイン	多施設共同オープンラベル非盲検試験
セッティング	16 カ国 62 施設
対象患者	CLUSTER 試験エポック 3 を終了した crFMF の患者
暴露要因 （介入・危険因子）	カナキヌマブ 150mg または 300mg を 4 週間または 8 週間ごとに 72 週間にわたって非盲検で投与した。
主なアウトカム評価 （エンドポイント）	8 週間ごとに PGA（Physician Global Assessment）を用いて疾患活動性を評価し、再燃回数をカウントし、CRP と血清アミロイド A（SAA）濃度を測定した。安全性は有害事象の判定と分類により検討した。安全性と有効性は、累積投与量が 2700mg 未満の患者と 2700mg 以上の患者の 2 つのサブグループで別々に分析した。
結果	CLUSTER 試験を開始した 61 名の患者のうち、60 名がエポック 4 に入り、57 名が試験を完了した。72 週間の試験期間中、35/60 人（58.3%）がフレアを経験せず、23/60 人（38.3%）が 1 回のフレアを経験した（ベースライン時の年間フレア数中央値：17.5 回）。PGa スコアは、試験期間中、大多数の患者で疾患活動性がないことが示された。CRP 濃度の中央値は常に 10mg/l 以下であり、SAA 濃度の中央値は正常値の限界（10mg/l）を超えたものの 30mg/l 未満を維持した。
結論	カナキヌマブを 72 週間投与した crFMF 患者では、再燃の発生が少なく、臨床病勢のコントロールも良好で、安全性に関する新たな懸念は報告されなかった。
コメント	CLUSTER 試験の extension trial により、カナキヌマブの長期安全性と有効性を検証した臨床試験である。
構造化抄録作成者名	古賀智裕

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. F. De Benedetti, M. Gattorno, J. Anton, E. Ben-Chetrit, J. Frenkel, H.M. Hoffman, I. Koné-Paut, H.J. Lachmann, S. Ozen, A. Simon, A. Zeft, I. Calvo Penades, M. Moutschen, P. Quartier, O. Kasapcopur, A. Shcherbina, M. Hofer, P.J. Hashkes, J. Van der Hilst, R. Hara, S. Bujan-Rivas, T. Constantin, A. Gul, A. Livneh, P. Brogan, M. Cattalini, L. Obici, K. Lheritier, A. Speziale, and G. Junge. N Engl J Med. 2018;378:1908-1919. 自己炎症性反復性発熱症候群の治療のためのカナキヌマブ
目的	コルヒチン抵抗性家族性地中海熱（crFMF）を含めた自己炎症性反復性発熱症候群患者に対するカナキヌマブの有効性および安全性を評価する。
研究デザイン	ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験
セッティング	16カ国 65施設
対象患者	遺伝子解析で確認された crFMF，メバロン酸キナーゼ欠損症，または TRAPS の患者
暴露要因 （介入・危険因子）	4週ごとにカナキヌマブ 150 mg を皮下投与する群とプラセボを投与する群に無作為に割り付けた。再燃が消失しなかった例には，カナキヌマブ 150 mg を追加投与した。完全寛解が得られた患者は2回目の無作為化を行い，その後の40週まで8週ごとのカナキヌマブ投与またはプラセボ投与に割り付けた。2回目の無作為化後に再燃した例，および他の全例に非盲検でカナキヌマブを投与した。
主なアウトカム評価 （エンドポイント）	完全寛解（再燃が消失し，16週まで再燃をみない）を主要転帰とした。副次評価項目：16週時において、医師による総合評価（PGA）<2を達成した参加者の割合、血清学的寛解は、CRP ≤ 10 mg/Lを示した参加者の割合、血清アミロイドA（SAA）濃度が正常化した参加者の割合。
結果	16週の時点で，完全寛解例はカナキヌマブ群のほうがプラセボ群よりも有意に多く，crFMF患者では61%に対し6%（P<0.001），メバロン酸キナーゼ欠損症患者では35%に対し6%（P=0.003），TRAPS患者では45%に対し8%（P=0.006）であった。4週ごとの投与を300 mgに増量した例を含めると，完全寛解が得られた割合は，crFMF患者で71%，メバロン酸キナーゼ欠損症患者で57%，TRAPS患者で73%であった。16週以降，延長投与（8週ごと）レジメンによって疾患コントロールが維持された割合は，crFMF患者で46%，メバロン酸キナーゼ欠損症患者で23%，TRAPS患者で53%であった。カナキヌマブ投与例でもっとも多く認められた有害事象は感染症であり（crFMF，メバロン酸キナーゼ欠損症，TRAPSそれぞれについて100患者年あたり173.3件，313.5件，148.0件），重篤な感染症も少数認められた（100患者年あたり6.6件，13.7件，0.0件）。
結論	カナキヌマブは，crFMF患者，メバロン酸キナーゼ欠損症患者，TRAPS患者の再燃のコントロールと予防に有効であった。（CLUSTER試験：NCT02059291）
コメント	カナキヌマブの有効性と安全性を検証したPhase III試験。
構造化抄録作成者名	古賀智裕

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Efficacy of Interleukin-1 Targeting Treatments in Patients with Familial Mediterranean Fever Pinar Cetin, Ismail Sari, Betul Sozeri, Ozlem Cam, Merih Birlik, Nurullah Akkoc, Fatos Onen, and Servet Akar Inflammation, 2015, Feb; 38(1): 27-31 家族性地中海熱に対する IL-1 標的治療の有効性
目的	家族性地中海熱に対する IL-1 標的治療の有効性
研究デザイン	後方視的研究
セッティング	小児 (Ege University School of Medicine, Izmir, Turkey) 成人 (Dokuz Eylul University School of Medicine, Izmir, Turkey)
対象患者	Tel-Hashomer criteria もしくは Sheba Medical Center criteria により診断された家族性地中海熱患者で、抗 IL-1 療法 (anakinra もしくは canakinumab) を受けている患者
暴露要因 (介入・危険因子)	
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	臨床症状・遺伝子型・抗 IL-1 療法開始後の経過・検査所見 (ESR や CRP)
結果	20 症例 (男性 11 名, 女性 9 名) が認められ, 定期的なコルヒチン治療にもかかわらず, 1 月当たりの発作回数の中央値 1 回 (1-4 回) で, 1 年あたりの発作回数中央値は 12 回 (4-50 回) であった。12 症例が anakinra による治療を受け, 8 症例が canakinumab による治療を受けていた。 IL-1 標的治療開始後の発作頻度は有意に低下していた。1 名は治療に反応せず, 1 名は治療開始後に重篤な感染症を併発していた。アミロイドーシスによるタンパク尿の有意な低下が確認された。
結論	IL-1 標的治療はコルヒチン抵抗性家族性地中海熱において安全で有効な治療と考えられる。
コメント	
構造化抄録作成者名	本田吉孝

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Effectiveness of Canakinumab in Colchicine- and Anakinra-Resistant or -Intolerant Adult Familial Mediterranean Fever Patients A Single-Center Real-Life Study Hakan Babaoglu, Ozkan Varan, Hamit Kucuk, Nuh Atas, Hasan Satis, Reyhan Salman, Mehmet Akif Ozturk, Berna Goker, Abdurrahman Tufan, and Semnur Haznedaroglu J Clin Rheumatol 2020; 26: 7-13 コルヒチン・アナキンラ抵抗性の成人家族性地中海熱患者に対するカナキヌマブの有効性：単一施設研究
目的	成人家族性地中海熱患者のカナキヌマブ治療の経験を報告する
研究デザイン	前方視的観察研究
セッティング	Gazi FMF cohort の FMF 患者
対象患者	Gazi FMF cohort
暴露要因 (介入・危険因子)	
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	FMF 日記もしくは携帯のアプリケーション (FMF-AIDD) の追跡による生活への影響とカナキヌマブ治療の有無。
結果	23 症例 (女性 65%) がエンロールされた。 年齢の中央値は 32 歳 (24-58 歳) で、罹病期間の中央値は 26 年 (14-59 年) であった。 86% の患者が Exon10 変異をホモ接合性もしくはコンパウンドヘテロ接合性に保有していた。 抗 IL-1 療法の適応は 12 名でコルヒチン抵抗性, 2 名でコルヒチン不耐, 7 名でアミロイドーシス, 2 名で長期合併症であった。 全ての患者でアナキンラ治療歴があった。 カナキヌマブ使用期間の中央値は 7 か月 (1-44 か月) であった。発作重症度, 発作期間, 発作頻度, CRP の程度, ESR は有意に改善していたが, 血清クレアチニンや ALT 値に変化はなかった。60% の患者でカナキヌマブは寛解を誘導したが, 7 名ではカナキヌマブ投与が中止されていた。 中止の理由は妊娠 (2 名), 軸性脊椎関節炎が主体 (2 名), 炎症性腸疾患, 患者の拒否, 体重増加であった。
結論	カナキヌマブは重篤な副作用なく, FMF 発作予防に有効である。コルヒチン・アナキンラ抵抗性・不耐の成人 FMF 症例や慢性合併症を有するにおいて, 個別に投与量・投与間隔を調整せいでカナキヌマブ治療を行うことは, 合理的な選択肢である。
コメント	
構造化抄録作成者名	本田吉孝

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Interleukin-1 targeting treatment in familial Mediterranean fever: an experience of pediatric patients Özge Başaran, Nermin Uncu, Banu Acar Çelikel, Aysel Taktak, Gökçe Gür & Nilgun Cakar Mod Rheumatol, 2015; 25(4): 621-624 FMF に対する IL-1 標的療法：小児患者の経験
目的	小児 FMF 患者における IL-1 標的療法について評価し，議論する
研究デザイン	前方視的観察研究
セッティング	Child Health, Hematology and Oncology Education and Research Hospital, Ankara, Turkey.
対象患者	コルヒチンを最大容量（2mg/日）で投与しているにもかかわらず重篤で頻回の発作を呈したり，CRP や ESR 高値となる小児 FMF 患者
暴露要因 （介入・危険因子）	
主なアウトカム評価 （エンドポイント）	臨床経過・有害事象・フォローアップ期間・治療プロトコル，治療反応性
結果	8 名（男児 6 名・女児 2 名）が認められた。 遺伝子検査では 6 名で M694V ホモ接合性変異がみられ，1 名では M694V のヘテロ接合性変異，1 名では変異が同定されなかった。全症例がアナキンラもしくはカナキヌマブで治療されており，全症例で有効であつた。重篤な有害事象は見られなかった。
結論	アナキンラやカナキヌマブはコルヒチン抵抗性 FMF 症例において，著者らの症例でも，文献報告でも有効であつた。安全性や長期の有効性を評価するために症例コントロール研究が必要である。
コメント	
構造化抄録作成者名	本田吉孝

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Efficacy and safety of interleukin-1 inhibitors in familial Mediterranean fever patients complicated with amyloidosis Özkan Varan, Hamit Kucuk, Hakan Babaoglu, Serdar Can Guven, Mehmet, Akif Ozturk, Seminur Haznedaroglu, Berna Goker & Abdurrahman Tufan Mod Rheumatol, 2019; 29(2): 363-366 アミロイドーシス合併の FMF 症例における抗 IL-1 療法の有効性と安全性
-------------------------------------	---

目的	アミロイドーシスを合併したコルヒチン抵抗性 FMF における抗 IL-1 療法の有効性と安全性について検討する。
研究デザイン	後方視的観察研究
セッティング	Gazi University, Ankara, Turkey;
対象患者	アミロイドーシスを合併したコルヒチン抵抗性 FMF 症例
暴露要因 (介入・危険因子)	
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	Visual analog scale による患者全般評価・医師全般評 CRP・ESR・血清クレアチニン・尿中蛋白排泄量 (24 時間蓄尿) 臨床症状や血清アルブミン値, CRP, ESR 値を指標とした治療反応性評価 腎代替療法を受けていない症例における腎アウトカム
結果	17 症例が確認され, 全症例でコルヒチン治療が, 許容される最大投与量で継続されていた。 全ての症例で患者全般評価は改善した。炎症性マーカーも有意に低下を認め, 17 例中 12 例で正常化していた。 タンパク尿の程度は抗 IL-1 療法開始後に改善 (1606 mg/day から 519 mg/day) しており, アナキンラ・カナキヌマブともに重篤な有害事象なく使用可能であった。 全ての症例はアナキンラで治療開始され, 7 例がカナキヌマブへ変更された (1 名は白血球減少, 4 名は注射部位反応, 2 名は効果不十分)
結論	CRP 値, ESR 値, タンパク尿の程度は抗 IL-1 療法により有意に改善を認め, AA アミロイドーシス合併の FMF 患者においても抗 IL-1 療法は発作や炎症の制御に有効であることが確認された。 さらに, タンパク尿の程度は改善もしくは安定化し, 腎機能は短期間のフォローアップにおいては保たれていた。 長期的な有効性を評価数ルラ目には長期の前方視的臨床研究が必要である。
コメント	
構造化抄録作成者名	本田吉孝

英語タイトル 著者名 雑誌名 ; 巻 : 頁 日本語タイトル	Tolerance and efficacy of off-label anti-interleukin-1 treatments in France: a nationwide survey Linda Rossi-Semerano, Bruno Fautrel, Daniel Wendling, Eric Hachulla, Caroline Galeotti, Luca Semerano, Isabelle Touitou, Isabelle Koné-Paut and the MAIL1 (Maladies Auto-inflammatoires)
---	--

	<p>et Anti-IL-1) study Group on the behalf of CRI (Club Rhumatisme et Inflammation) Orphanet Journal of Rare Diseases (2015) 10:19 フランスにおける抗 IL-1 治療のオフラベル使用の忍容性と有効性：全国調査</p>
目的	フランスにおける抗 IL-1 治療のオフラベル使用の忍容性と有効性を検討する
研究デザイン	質問紙調査法
セッティング	フランス
対象患者	2005 年 1 月以降フランスで抗 IL-1 療法を受けた患者
暴露要因 (介入・危険因子)	
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	疾患情報や抗 IL-1 療法の有無，有効性や有害事象
結果	<p>38 施設から 189 例が認められた。 主な疾患は AOSD(35), 痛風 (28), sJIA (27), CAPS(21), FMF(14), MKD(12)であった。 最も使用されたのはアナキンラであり，少なくとも 185 例で 1 回は使用された。カナキヌマブは 21 例で使用された。 殆ど (90%) の患者で有効であり， Schnitzler's syndrome, gout, CAPS and AOSD で完全寛解率が高かった。 58%の患者で少なくとも 1 つ以上の有害事象を認めたが，ほとんどが軽度の注射部位反応であった。 主な重篤な有害事象は重症感染症であり，注射部位反応や肝毒性は小児の方が多かった。 皮膚以外の有害事象で最多のものは肝毒性で，治療期間と有意に相関していた。体重増加は 10%の患者で報告され，治療期間や CAPS と有意に相関していた。カナキヌマブはほとんど使用されていなかったが，アナキンラよりも皮膚症状が軽微であった。皮膚以外の有害事象や重篤な有害事象については頻度に差はなかった。</p>
結論	<p>アナキンラは様々な炎症性疾患において，殆どの症例で忍容性が高く，有効であった。主な有害事象は中等度の注射部位反応であり，特に小児で多かった。 カナキヌマブのオフラベル使用に関しては，限定的ではあったが情報が得られた。</p>
コメント	
構造化抄録作成者名	本田吉孝

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Canakinumab in Children with Familial Mediterranean Fever: A Single-Center, Retrospective Analysis Rabia Miray Kisla Ekinçi · Sibel Balci · Dilek Dogruel · Derya Ufuk Altintas · Mustafa Yilmaz Pediatric Drugs (2019) 21:389–395 小児 FMF におけるカナキヌマブ治療：単一施設後方視的研究
目的	小児 FMF におけるカナキヌマブ治療の経験を報告する
研究デザイン	後方視的研究
セッティング	Cukurova University Faculty of Medicine, Adana, Turkey
対象患者	カナキヌマブ投与を受けた小児 FMF 症例
暴露要因 (介入・危険因子)	
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	症状，抗 IL-1 療法の適応，治療反応性
結果	14 症例（9 名女性，5 名男性）が確認された。 発症・診断年齢の中央値は 3.5 歳（0.5-1 歳）・6 歳（3-16 歳）であった。 カナキヌマブの治療適応は腎アミロイドーシス(1)，コルヒチン抵抗性(11)，持続する関節炎(2)であり，コルヒチン不耐は 2 名のみであった。完全寛解は，全症例では 14 例中 10 例で，典型例においては 12 例中 10 例で得られた。 慢性の少関節炎を呈した症例では完全寛解が得られたが，RF 陽性の多関節炎を呈した症例は部分的な反応が得られたのみであった。 カナキヌマブ開始後に発作頻度やタンパク尿，急性期反応物（ESR や CRP）は有意に低下がみられた。
結論	コルヒチン抵抗性・腎アミロイドーシス・慢性少関節炎を呈する小児 FMF 患者においてはカナキヌマブは有用な治療選択肢である。RF 陽性の多関節炎などの合併症を有する症例における有効性はさらに検討する必要がある。
コメント	
構造化抄録作成者名	本田吉孝

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Guidelines for the management and treatment of periodic fever syndromes familial Mediterranean fever Terreri Maria Teresa R A, Bernardo Wanderley Marques, Len Claudio Arnaldo, da Silva Clovis Artur Almeida, de Magalhaes
-------------------------------------	--

	<p>Cristina Medeiros Ribeiro, Sacchetti Silvana B, Ferriani Virginia Paes Leme, Piotto Daniela Gerent Petry, de Souza Cavalcanti Andre, de Moraes Ana Julia Pantoja, Sztajnbok Flavio Roberto, de Oliveira Sheila Knupp Feitosa, Campos Lucia Maria Arruda, Bandeira Marcia, Santos Flavia Patricia Sena Teixeira, Magalhaes Claudia Saad</p> <p>Revista brasileira de reumatologia; 2016;56(1):37-43. 自己炎症症候群の家族性地中海熱の管理と治療のためのガイドライン</p>
目的	家族性地中海熱の管理に関する科学的証拠に基づいたガイドラインを確立すること。
研究デザイン	システマティックレビュー：PICO (患者、介入、比較対象、アウトカム)に構造化された5つのクリニカルクエスチョンを設定し、一次科学情報データベース (Medline / Pubmed、Embase、Lilacs / Scielo、CochraneLibrary) を検索した。推奨をサポートする研究を定義した後、エビデンスの強さと推奨グレードを付した。
セッティング	-
対象患者	-
暴露要因 (介入・危険因子)	-
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	<ol style="list-style-type: none"> 1. いつ患者が FMF 保因者だと疑うべきか 2. FMF の遺伝子診断はどのようにつけるべきか 3. FMF 患者の評価のためには遺伝子検査の他にどのような検査が必要か 4. FMF 治療におけるコルヒチンの役割は何か 5. FMF 治療における生物学的製剤の役割は何か
結果	<ol style="list-style-type: none"> 1. FMF の疑いは臨床症状に基づき、漿膜炎 (腹膜炎、心膜炎、胸膜炎) や大関節の関節炎/滑膜炎、丹毒様紅斑を伴う反復性発熱エピソードを特徴とし、ほとんどの患者は 30 歳未満に発症する。 2. FMF は MEFV 遺伝子の変異で起こる常染色体潜性遺伝形式の遺伝性自己炎症疾患である。FMF の大多数の患者で 4 つの主要な変異 (M694V, V726A, M680I, M694I) を認める。患者の 60% でホモ接合性変異を認め、10% では変異を認めない。30% では単一の変異しかない。この事実は、FMF の表現型の変動性と相まって、FMF の臨床的発現における環境要因の重要な役割を示唆している。 3. FMF 発作時は、白血球増加と高レベルの急性期タンパク質、例えば、赤血球沈降速度 (ESR)、C 反応性タンパク質 (CRP)、フィブリノーゲン、ハプトグロブリン、補体の C3 および C4 画分、および血清アミロイド A (SAA) によって特徴付けられる。 4. コルヒチンを FMF の発作予防として使用したとき最も効果的な結果が得られた。コルヒチンは完全に発熱エピソードを予防できるわけではないが、アミロイドーシスへの進行を止める可能性がある。

	<p>5. IL-1 受容体アンタゴニスト：FMF 保因者は血清 TNFα、IL-1β、IL-6、IL-8 が上昇しており、IL-1 高値は炎症活動性に関連しているため IL-1 標的治療が提案された。コルヒチンでは疾患活動性制御が不十分な場合、SAA が高値を維持している場合、重大な副作用によりコルヒチンが使用できない場合、血管炎を呈する場合に IL-1 受容体アンタゴニストが使用された。アナキンラ、リロナセプト、カナキヌマブが使用可能である。IL-1 標的治療の有効性の根拠として症例報告しか特定できなかった。アナキンラ（小児 1mg/kg、成人 100mg/day）またはカナキヌマブ（40kg 未満の小児 2mg/kg、8 週ごと、成人 150mg、8 週ごと）が有効な結果を示した。</p> <p>抗 TNF 薬：アダリムマブ、インフリキシマブ、エタネルセプトを、慢性関節炎を呈するコルヒチン抵抗性 FMF 患者（平均年齢 30 歳）に使用した研究では平均 28 (\pm18) か月のフォロー後、再発率が低下した。Pubmed を介した一次データベース検索では、FMF の患者に対する生物学的製剤使用の文献は症例報告かケースシリーズしか見つけられず、全 59 人の患者のうち 25 人が抗 TNF 薬（アダリムマブ、インフリキシマブ、エタネルセプト）で治療された。</p>
結論	<ol style="list-style-type: none"> 1. FMF の診断は臨床症状に基づいており、反復する発熱エピソード、それに伴う腹痛、胸痛、大関節の関節炎が特徴である 2. FMF は常染色体潜性遺伝形式を呈する遺伝疾患で MEFV 遺伝子変異が原因となる。アミロイドーシスのリスクが高い重症型は M694V 患者で見られる可能性があり genotype-phenotype correlation が明らかとなっている。MEFV 遺伝子以外の変異や多型は FMF の発症や重症度に影響を与えるかもしれない。 3. 臨床検査は非特異的で、急性期には血清中の炎症性タンパクが高値となるが、しばしば発作間欠期にも高値となる。SAA レベルは治療効果をモニターするのに有効かもしれない。 4. コルヒチンは治療選択肢の一つで成人においては急性炎症エピソードを予防しアミロイドーシスへの進行を予防する 5. 現在 FMF 治療での生物学的製剤使用のデータはケースレポートやケースシリーズに限られているため、治療反応性について量的評価を得るのは困難である。利用可能な情報によると生物学的製剤の使用はコルヒチン抵抗性の FMF 患者の代替治療になりうる。この戦略の有効性と安全性を評価するためにはさらなるコントロールスタディが必要である。
コメント	システムティックレビューによるガイドライン
構造化抄録作成者名	前田 由可子

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁	Short-term follow-up results of children with familial Mediterranean fever after cessation of colchicine: is it possible to quit?
--------------------------	---

日本語タイトル	Tanatar Ayse, Karadag Serife Gul, Sonmez Hafize Emine, Cakan Mustafa, Aktay Ayaz Nuray Rheumatology (Oxford, England); 2019;58:1818-1821 小児家族性地中海熱患者におけるコルヒチン中止後の短期間追跡結果：中止は可能か？
目的	コルヒチン中止までの FMF 小児患者の特徴を定義し、コルヒチン中止後に使用再開を必要とする患者と、不要となる患者の臨床的特徴を比較すること。
研究デザイン	単施設後ろ向き観察研究
セッティング	トルコの the Pediatric Rheumatology Unit of the University of Health Science, Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital
対象患者	Yalçinkaya criteria によって FMF と診断され、2010 年 5 月から 2018 年 10 月まで 3-6 か月ごとに定期的にフォローされていた小児患者 1786 名のうち、はじめに FMF 症状を呈しておりコルヒチン治療を要したが途中で医師決定 (38 名) または患者決定 (26 名) によりコルヒチンを中止した 64 名。医師がコルヒチン投与を中止する条件は、患者が一つの病原性変異しかもっていないか、意義不明変異を有する場合、そして、少なくとも 6 か月発作が起こっていない場合。
暴露要因 (介入・危険因子)	コルヒチン中止
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	コルヒチン中止後に投与再開を必要とした患者と必要としなかった患者の以下項目の比較：性別、FMF の家族歴、研究募集時の年齢、診断時の年齢、診断までの期間、罹患期間、コルヒチン中止時の年齢、コルヒチン治療期間
結果	コルヒチン中止時の年齢の中央値は 10.6 歳 (範囲 2.1-20.5) であり、コルヒチン中止後の追跡期間の中央値は 37.4 か月 (範囲 6.4-154.7) だった。38 人が医師の、26 人が患者の決定でコルヒチンを中止したがそれらのグループ間に臨床的違いはなかった。コルヒチンは、中央値 6.3 か月 (範囲 1.1-67) の追跡期間中に、17 人の患者 (グループ 1) で再開され、これらの 17 人のうち、11 人は FMF 発作を再発し、6 人は急性期反応タンパク (APR) が上昇した。内 5 人 (29.4%) は患者の決定によって治療を中止した。47 人の患者 (グループ 2) はコルヒチンを再開する必要がなかった。2 つのグループの臨床的および実験的特徴は類似していた。コルヒチンの中止時の年齢は、グループ 2 と比較してグループ 1 で有意に低かった [6.5 歳 (範囲 2.7-15.2) vs 10.9 (2.1-20.5)。 $P=0.04$]。さらに、コルヒチン治療期間の中央値は、グループ 1 で短かった [0.8 年 (範囲 0.5-3.4) vs 2 (0.5-12.2) ; $P=0.007$]。
結論	生涯にわたるコルヒチン治療は、すべての FMF 患者に必要とされるわけではない。コルヒチン中止可能な患者を選択する際には、患者年齢と治療期間を考慮する必要がある。中止時の年齢が若く、コルヒチン治療の時間が短いことは、コルヒチンを再開するリスクが高いことに関連していた。

コメント	小児、コルヒチン中止に関して後ろ向きに検討した研究
構造化抄録作成者名	前田 由可子

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Anti-IL1 treatment in colchicine-resistant paediatric FMF patients: real life data from the HELIOS registry Sag Erdal, Akal Fuat, Atalay Erdal, Akca Ummusen Kaya, Demir Selcan, Demirel Dilara, Batu Ezgi Deniz, Bilginer Yelda, Ozen Seza Rheumatology (Oxford, England); 2020;59:3324-3329 コルヒチン抵抗性小児 FMF 患者での抗 IL-1 治療：HELIOS レジストリからのリアルライフデータ
目的	HELIOS (Hacettepe univErsity eLectronIc research fOrmS) レジストリのコルヒチン耐性および不耐性の小児 FMF 患者における抗 IL1 治療の有効性と安全性を調査すること
研究デザイン	単施設後ろ向き観察研究
セッティング	トルコ、Hacettepe University, Department of Paediatric Rheumatology
対象患者	Hacettepe 大学小児リウマチ科でフォローされ、少なくとも 6 か月以上抗 IL1 治療を受けた 40 名
暴露要因 (介入・危険因子)	アナキンラの開始用量は 2mg/kg / 日 (最大 100mg / 日) カナキヌマブの開始用量は 2mg / kg / 隔月 (最大 150mg / 用量) 発作が 6 か月ない場合投与頻度を変更した
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	抗 IL1 治療を受けた患者の臨床的特徴、疾患活動性パラメーター、治療反応性、安全性
結果	40 名 (34 名が継続的に、6 名がオンデマンド使用) の小児 FMF 患者が研究グループに含まれた。継続的に抗 IL1 薬で治療されたグループ (女性 61.7%) の中で、コルヒチン開始時の平均 (SD) 年齢は 5.55 (3.87) 歳。抗 IL1 治療の開始年齢は 11.47 (5.41) 歳、平均追跡期間は 3.87 (1.96) 年。アナキンラは一次抗 IL1 治療として使用されたが 22 人の患者が中央値 (IQR) 9.5 (3.2-14.1) か月でカナキヌマブに切り替えられた。抗 IL1 治療は、CRP と発作回数と重症度を低下させた。月経期間中に FMF 発作を起こす 4 人女性は、オンデマンドアナキンラ (月経初日から 3 日間注射) で治療され、15 か月の追跡期間中は発作がなかった。軽度の感染症による 3 件の入院が報告された。11 人の患者が局所皮膚反応を示した。2 人の患者はアナキンラを伴う白血球減少症を発症した、1 人の患者はカナキヌマブを伴う血小板減少症を発症した。悪性腫瘍やその他の重篤な副作用はなかった。

結論	アナキンラとカナキヌマブはどちらも、コルヒチン耐性および不耐性の小児 FMF 患者に効果的で比較的安全だった。小児 FMF 患者における抗 IL1 のオンデマンド使用は月経期間中でのみ発作を起こしている思春期の女性に役立つ可能性がある。
コメント	小児、アナキンラのオンデマンド治療についても報告した研究
構造化抄録作成者名	前田 由可子

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Canakinumab treatment in children with familial Mediterranean fever: report from a single center Yazilitas Fatma, Aydog Ozlem, Ozlu Sare Gulfem, Cakici Evrim Kargin, Gungor Tulin, Eroglu Fehime Kara, Gur Gokce, Bulbul Mehmet Rheumatology international;2018;38:879-885 小児家族性地中海熱患者におけるカナキヌマブ治療：単施設からの報告
目的	コルヒチン抵抗性 FMF (cr-FMF) の小児患者、およびアミロイドーシス、慢性腎不全、ブドウ膜炎を併発している FMF 患者におけるカナキヌマブの臨床効果、安全性、および忍容性を決定することを目的とした。
研究デザイン	単施設後ろ向き観察研究
セッティング	Dr. Sami Ulus Children's Hospital, Pediatric Nephrology and Rheumatology Departments, Ankara, Turkey
対象患者	2012 年 1 月～2017 年 1 月に対象施設で 3 か月以上カナキヌマブ治療を受けた cr-FMF 小児患者 11 名
暴露要因 (介入・危険因子)	カナキヌマブ 2 mg/kg/月 (最大量 150mg) 皮下注 コルヒチン治療も継続
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	1. 治療期間に FMF50 score が 50%以上減少した患者のパーセンテージを評価すること 2. 患者の急性期反応物と血清クレアチニン、アルブミン、尿蛋白、FMF に関連する所見を評価すること

結果	患者年齢は6-17（中央値14.0）歳。11名中3名は続発性腎アミロイドーシス及びネフローゼ症候群を認め、1名に両側ブドウ膜炎を認めた。カナキヌマブ継続期間中央値は21（5-49）か月。遺伝子検査では全員にM694Vホモ接合変異を認めた。アミロイドーシスを合併しない7名の患者全員に臨床的にも臨床症状でもFMF50でも完全奏功を認めた。腎症状を有する3名中2名で腎機能が改善した。両側ブドウ膜炎を有する1名の患者ではFMF症状、検査データは改善したが、カナキヌマブ治療中にブドウ膜炎が再活性化したためカナキヌマブを中止した。1名のみ、カナキヌマブ治療を中止した1年後に真菌とブドウ球菌による混合性腹膜炎に関連した敗血症で死亡した。9名は現在もカナキヌマブ治療を継続している。1名のみが副作用として上気道感染に引き続いて肺炎を起こした。マクロファージ活性化症候群とアナフィラキシーを起こした者はいなかった。
結論	カナキヌマブは小児cr-FMFとFMF関連腎アミロイドーシスの管理に関して良好な結果をもたらす忍容性も良好だった。治療期間はまだ議論の余地がありさらなる調査が必要である。
コメント	腎アミロイドーシス、両側ブドウ膜炎を有する小児FMF患者に対する抗IL-1治療の報告をした研究 サンプルサイズが小さい
構造化抄録作成者名	前田 由可子

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Efficacy and safety of long-term treatment with intravenous colchicine for familial Mediterranean fever (FMF) refractory to oral colchicine Grossman Chagai, Farberov Itzhak, Feld Olga, Livneh Avi, Ben-Zvi Ilan Rheumatology international;2019;39:517-523 経口コルヒチン抵抗性の家族性地中海熱（FMF）に対する静脈内コルヒチンによる長期治療の有効性と安全性
目的	経口コルヒチン耐性FMFにおける静脈内コルヒチン治療の長期的な有効性と安全性を調査すること
研究デザイン	単施設後ろ向き観察研究
セッティング	The Chaim Sheba Medical Center の FMF センター, Tel-Hashomer, Israel
対象患者	2000年1月から2015年12月までに対象機関で静脈内コルヒチンで治療され、下記の基準を全て満たした15名。 （1）18歳以上（2）Livneh's criteria を満たしてFMFと診断された（3）コルヒチン抵抗性：最大許容用量の2mg/日以上を経口コルヒチンによる治療にもかかわらず、任意の部位（腹部、胸部、関節、または皮膚を含む）で月に少なくとも1回の

	発作を認める (4) 少なくとも 12 ヶ月間静脈内コルヒチンで治療された。
暴露要因 (介入・危険因子)	1mg/週のコルヒチンを少なくとも 12 か月間毎週静脈内注射
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	FMF 発作頻度、FMF 発作持続期間、発作重症度 (VAS)、副作用
結果	<p>静脈内コルヒチンの初回投与時の平均年齢は 44.2 ± 6.49 歳。コルヒチン平均経口投与量は 2.13 ± 0.71 mg/日。静脈内コルヒチン治療の平均期間は 5.16 ± 2.85 年。発作回数、腹部及び関節の発作、発作期間、発作重症度が有意に改善した。1 か月あたりの腹部発作発症率は静脈内コルヒチン治療前 5.6 ± 3.7 から 1.7 ± 1.2 に減少した ($p = 0.009$)。1 か月あたりの関節発作発症率は 6.5 ± 5.1 から 1.6 ± 1.6 に減少した ($p = 0.01$)。発作率は 22.3 ± 16.2/月から 7.4 ± 5.7/月に減少した ($p = 0.002$)。発作持続期間は 3.8 ± 1.5 から 2.4 ± 1.1 日に減少し ($p = 0.00804$)、VAS スコアも 9.9 ± 0.3 から 5.7 ± 2.6 に減少した ($p < 0.05$)。5 名はコルヒチン注射の供給が不安定だったため治療を中止し、1 名のみ無効であったために中止した。胃腸系、筋骨格系、アレルギー反応の副作用を認めた。発生率は低く、胃腸不快感と筋肉痛が主であった。重篤な副作用はなかった。</p>
結論	経口コルヒチン抵抗性の FMF 患者において静脈内コルヒチンを比較的長期に投与することは症状緩和に極めて有効で主要な有害事象を伴わなかった。
コメント	静脈内コルヒチンの有効性安全性についての研究
構造化抄録作成者名	前田 由可子

英語タイトル 著者名 雑誌名 ; 巻 : 頁 日本語タイトル	<p>Safety and efficacy of anti-interleukin-1 treatment in 40 patients, followed in a single centre, with AA amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever Ugurlu Serdal, Ergezen Bilgesu, Egeli Bugra Han, Selvi Oguzhan, Ozdogan Huri Rheumatology (Oxford, England) ;2020;59:3892-3899 単施設でフォローされた家族性地中海熱による二次性アミロイドーシスの患者 40 名に対する抗 IL-1 治療の安全性と有効性</p>
目的	FMF アミロイドーシスにおける抗 IL-1 療法の有効性と安全性を評価すること

研究デザイン	単施設後ろ向き観察研究
セッティング	Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Cerrahpasa Medical Faculty, University of Istanbul-Cerrahpasa, Istanbul, Turkey
対象患者	2010-2019年に対象施設のFMFクリニックを定期的に受診し、IL-1阻害薬（アナキンラとカナキヌマブ）で3か月以上治療されたFMFの続発性アミロイドーシスの患者40名。全員がTel-Hashomer criteriaを満たし、直腸か腎生検のコンゴレッド染色でアミロイドーシスと診断された。
暴露要因 （介入・危険因子）	アナキンラ 100 mg/日皮下注 カナキヌマブ 150 mg/月皮下注 コルヒチン治療は継続
主なアウトカム評価 （エンドポイント）	治療反応性と副作用（CRP, ESR, WBC, ALT, AST, 24hクレアチニンクリアランス, 尿蛋白, Patient global assessment (PGA) scores)
結果	抗IL-1治療の平均継続期間は21.4（18）か月。透析を受けていない35名の内、腎機能は79.4%で維持または改善したが、20.6%で悪化した。発症時クレアチニンレベル1.5 mg/dL未満の患者では腎機能と急性期タンパクの点でよりIL-1阻害治療が有効だった。腎代替療法を受けた患者では追加の副作用は観察されなかった。アナキンラの主な副作用は4名で観察された注射部位反応だった。
結論	抗IL-1剤は忍容性が高く、透析患者や腎移植レシピエントを含むFMFに続発するアミロイドーシスの治療に効果的である。このアプローチは、FMF患者の移植された腎臓の寿命を改善する可能性がある。
コメント	FMF 続発性 AA アミロイドーシス患者の腎機能に対するIL-1治療の効果に関する研究
構造化抄録作成者名	前田 由可子

英語タイトル	Nationwide Experience With Off-Label Use of Interleukin-1 Targeting Treatment in Familial Mediterranean Fever Patients.
著者名	Akar S, Cetin P, Kalyoncu U, Karadag O, Sari I, Cinar M, Yilmaz S, Onat AM, Kisacik B, Erden A, Balkarli A, Kucuksahin O, Oner SY, Senel S, Tufan A, Direskeneli H, Oksuz F, Pehlivan Y, Bayindir O, Keser G, Aksu K, Omma A, Kasifoglu T, Unal AU, Yildiz F, Balci MA, Yavuz S, Erten S, Ozgen M, Sayarlioglu M, Dogru A, Yildirim G, Oner FA, Tezcan ME, Pamuk ON, Onen F.
雑誌名 ; 巻 : 頁	Arthritis Care Res (Hoboken). 2018;70:1090-1094.

日本語タイトル	家族性地中海熱患者における IL-1 標的治療薬の適応外使用に関する全国的な経験。
目的	不耐性/非反応性 FMF 患者における抗 IL-1 薬の適応外使用の有効性と安全性の報告
研究デザイン	後方視的多施設観察研究
セッティング	21 施設 1 カ国(トルコ)
対象患者	抗 IL-1 治療を 6 ヶ月以上使用したすべての FMF
暴露要因 (介入・危険因子)	観察研究のためなし
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	投与前後の年間発作回数、重大な副作用（入院または入院の延長を要する有害事象、生命または臓器を脅かす、障害または死亡に至るもの）の発現を検討した。また、臨床検査値（投与前後の血清中 CRP 値、赤血球沈降速度、24 時間尿中蛋白排泄量）および患者の MEFV 遺伝子も記録された。
結果	<p>計 172 名が解析対象となり、症状発現時の平均年齢は 12.6 歳（範囲 1～48）、平均コルヒチン量は 1.7mg/日（範囲 0.5～4.0）であった。84%がコルヒチン抵抗性、12%はアミロイドーシスが理由で IL-1 阻害薬が使用された。</p> <p>151 名がアナキンラで、21 名がカナキヌマブで治療された。平均 19.6 ヶ月の治療期間中（範囲 6～98）、年間の発作頻度は有意に減少し（16.8 から 2.4；$P < 0.001$）、コルヒチン抵抗性 FMF の 42.1%で発作が消失した。</p> <p>CRP、赤血球沈降速度、24 時間尿蛋白排泄量（投与前 5,458.7 mg/24 時間、投与後 3,557.3 mg/24 時間）は有意に減少した。</p>
結論	抗 IL-1 療法は、コルヒチン抵抗性 FMF 患者の発作を抑制し、蛋白尿を減少させる有効な代替療法であった。
コメント	コルヒチン不耐 FMF ではアミロイドーシスや末期腎不全のコントロールが重要である。本研究では抗 IL-1 療法が蛋白尿を減少させ生命予後改善に寄与する可能性が示唆された。
構造化抄録作成者名	辻 良香

英語タイトル	Efficacy and safety of canakinumab in adolescents and adults with colchicine-resistant familial Mediterranean fever.
著者名	Gül, A., Ozdogan, H., Erer, B., Ugurlu, S., Kasapcopur, O., Davis, N., & Sevgi, S.
雑誌名；巻：頁	Arthritis Res Ther. 2015;17:243.
日本語タイトル	コルヒチン抵抗性の家族性地中海熱の青年期および成人患者におけるカナキヌマブの有効性と安全性。

目的	コルヒチン高用量投与に抵抗性/非反応性を示す青年期および成人 FMF 患者における canakinumab の有効性と安全性の評価
研究デザイン	後方視的他施設観察研究
セッティング	21 施設 1 カ国 (トルコ)
対象患者	抗 IL-1 治療を 6 ヶ月以上使用したすべての FMF 患者
暴露要因 (介入・危険因子)	観察研究のためなし
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	<p>主要評価項目は、時間調整した発作頻度が 50%以上減少した患者の割合。治療前と治療期間が不同であったため、84 日間の治療期間で発作率を調整した。</p> <p>副次的評価項目は、治療期間中に発作が発生しなかった患者の割合、カナキヌマブ最終投与から次の発作までの期間、SF-36 で評価した QOL の変化、CRP および血清アミロイド A (SAA) 蛋白レベルであった。また、医師と患者による最終診察日以降の FMF のコントロールと治療期間終了時の治療効果に関する全般的評価を測定した。</p>
結果	<p>9 名が登録されカナキヌマブを開始した。治療期間中の 9 例すべてが主要評価項目である 50%以上の発作頻度の減少を達成した。治療期間中に発作が発生しなかったのは 9 名中 8 名であった。5 名の患者 (すべて p.Met694Val ホモ接合体、コルヒチン 2mg/日投与) は、その後 2 ヶ月間のフォローアップ期間中に発作を経験し、最終カナキヌマブ投与から中央値 71 日 (範囲 31~78 日) 後であった。SF-36 のスコア中央値は、ベースラインと比較して 8 日目に劇的に上昇し、治療期間中も改善を維持した。</p> <p>投与 1 日目の CRP および SAA (それぞれ 58 mg/L および 162 mg/L) は投与 8 日目までに正常化した (それぞれ 2.5 mg/L および 5.8 mg/L)。</p> <p>有害事象は、十分なデータが得られた 143 例中 24 例 (17%) で報告された (22 例はアナキンラ関連、2 例はカナキヌマブ関連)。重篤と判定されたのは 4 件であった。アナキンラ投与群ではアナフィラクトイド反応 1 例、重篤な好中球減少症 1 例、肺炎 1 例、カナキヌマブ投与群では真菌性肺炎 1 例が認められた。残りの 20 件については注射部位反応 17 件 (カナキヌマブ 1 件、アナキンラ 16 件)、ヘルペス感染 1 件、蜂巣炎 1 件、乾癬の発症 1 件であった。35 例 (平均 19.2 ヶ月) の患者において抗 IL-1 薬の投与が中止された。有害事象によるものが 11 例、一次および二次障害 (有効性の喪失) によるものがそれぞれ 5 例と 8 例、患者の希望によるものが 3 例、妊娠によるものが 2 例、その他または不明な理由によるものが 6 例であった。抗 IL-1 療法の切り替えは 20 例 (カナキヌマブへの切り替え 18 例、アナキンラへの切り替え 2 例) であった。</p>

結論	カナキヌマブがコルヒチン抵抗性およびコルヒチン不耐性の FMF 患者さんに対して有効かつ安全な治療オプションとなる可能性が示唆された。
コメント	Met694Val ホモ接合体症例に対しても有効であった。
構造化抄録作成者名	辻 良香

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Efficacy of anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever: a systematic review of the literature. van der Hilst JCh, Moutschen M, Messiaen PE, Lauwerys BR, Vanderschueren S. Biologics. 2016;10:75-80. 家族性地中海熱における抗 IL-1 治療の有効性：文献の系統的レビュー
目的	コルヒチン抵抗性およびコルヒチンに重篤な副作用を有する FMF 患者の最適な治療について声明を出すために、抗 IL-1 療法について利用できるすべてのエビデンスを要約する
研究デザイン	系統的文献レビュー
セッティング	1 施設 (Jessa 病院)
対象患者	2015 年 10 月 1 日までに報告された全文献を対象として (anakinra OR anti-IL-1 OR canakinumab OR Rilonacept) と (familial Mediterranean fever OR FMF) で Medline、Web of Science、Scopus から検索された。選定は 1 名の治験責任医師 (JH) が行い、無作為化対照試験、非無作為化試験、これらの試験のレトロスペクティブ分析、コホート研究または横断研究、症例報告、ケースシリーズを対象とした。言語の制限はなく、試験管内試験や動物実験、総説、学会抄録は除外した。検索によって特定されたすべてのタイトルと抄録を評価した。Tel Hashomer 基準 14 で定義された FMF 患者におけるいずれかの抗 IL-1 療法に関するデータを含む出版物を解析の対象とした。
暴露要因 (介入・危険因子)	系統的文献レビューのためなし
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	FMF に対するの IL-1 阻害薬 (アナキンラ、カナキヌマブ、リロナセプト) の有効性と安全性

結果	<p>2006 年以降、アナキンラについて報告した論文は 22 件、10 カ国から 64 例の患者が該当した。累積フォローアップ期間は 885 カ月、治療中の完全奏効は 76.5%であった。18.8%で発作頻度と炎症の減少を認め、3 例で無効であった。3 例中 2 例はカナキヌマブに変更し、良好な臨床効果が得られた。MEFV の遺伝子型は 51 例で特定され、72.5%が M694V 変異のホモ接合体であった。64 例中 19 例は治療開始時に AA 型アミロイドーシスの合併があり、4 例はネフローゼ症候群であり治療後に尿蛋白の減少を認めた。5 例では腎移植後にアナキンラを開始し、腎移植後の AA 型アミロイドーシスの再発はなかった。8 例で末期腎不全あり、内 3 例はアナキンラ投与中に腎移植を受け、アナキンラ治療下でのアミロイドーシスの再発はなかった。</p> <p>カナキヌマブ治療は、40 例の患者を含む 8 つの研究が報告された。累積フォローアップ期間は 427 カ月であり、67.5%で完全奏効、32.5%で発作頻度や炎症の減少を伴う部分奏効であり、無効の報告はなかった。1 例で AA 型アミロイドーシスの合併があった。MEFV の遺伝子型は 31 例で、77.4%が M694V 変異のホモ接合体であった。7 例でカナキヌマブ投与前にアナキンラを使用歴があり、4 例が副作用で中止しカナキヌマブ投与中の副作用はなく、2 例が効果不十分による中止であったカナキヌマブで完全寛解となった。</p> <p>リロナセプトは 14 例を含む無作為化二重盲検プラセボ対照試験で検討された。3 カ月間の投与期間中に 2 例が完全寛解、8 例で部分寛解であり、4 例で発作頻度の有意な減少を認めなかった。アナキンラ投与中止の原因であった重篤な副作用は 5 例の報告があり、その内訳は注射部位反応 4 例、注射部位反応 1 例、間質性肺炎 1 例であった。</p> <p>カナキヌマブおよびリロナセプトの投与中止を必要とする有害事象は報告がなかった。</p>
結論	抗 IL-1 療法は、コルヒチン無効・不耐の FMF 患者に対して安全で有効な代替療法であった。
コメント	AA 型アミロイドーシスに起因するネフローゼ症候群が既に確立している患者では、一貫して蛋白尿の有意な減少が観察された。また腎移植後の抗 IL-1 療法を行い、アミロイドーシスの再発は認められなかった。FMF によるネフローゼ症候群への有効性と共に、腎移植後であってもアミロイドーシスの再発予防として有効である可能性が示唆された。
構造化抄録作成者名	辻良香

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	<p>On demand use of anakinra for attacks of familial Mediterranean fever (FMF). Babaoglu H, Varan O, Kucuk H, et al. Clin Rheumatol. 2019;38:577-581. 家族性地中海熱 (FMF) の発作に対するアナキンラのオンデマンド投与</p>
-------------------------------------	---

目的	FMF におけるアナキンラのオンデマンド投与の有効性の評価
研究デザイン	後方視的単一施設観察研究
セッティング	1 施設 (Gazi 大学病院)
対象患者	2010 年から 2018 年 3 月の間に、Tel Hashomer の基準に従って診断された FMF 患者 78 名
暴露要因 (介入・危険因子)	最高耐用量のコルヒチン治療下に少なくとも毎月の発作があるか、もしくは顕著な前駆症状および/または発作の誘因、および患者自身の発作の報告がある際にアナキンラをオンデマンド投与した。
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	オンデマンドアナキンラ投与前後の発作症状 (VAS、期間、頻度、CRP、Autoinflammatory Disease Activity Index (AIDAI)、発作/前駆比、欠勤率、出席率)
結果	IL-1 阻害剤治療中の計 78 名中、オンデマンドのアナキンラ投与が実施された患者は 15 名であった。 投与後に発作の重症度、期間、頻度、欠勤率、出席率 (それぞれ $p=0.002, 0.001, 0.001, 0.002, 0.002$) は改善したが、CRP は有意差を認めなかった。 前駆症状から発作への移行が抑制され、発作/前駆比は 3 名を除くすべての患者で有意に改善した ($p=0.02$)。アナキンラの予防的オンデマンド使用は、2 名の患者に成功した。また、10 名ではオンデマンド投与を継続し、5 名では継続的な治療が必要であった。
結論	コルヒチン効果不十分の患者において、アナキンラのオンデマンド投与が有効であった。
コメント	アナキンラの予防的オンデマンド投与は定期投与と比較して、の改善、労働力の改善があり、アナキンラの使用量が少なくとも 80% 減少した。前駆症状や誘因が顕著でアミロイドーシスのリスクが低い患者を対象とすることで、IL-1 β 拮抗薬を継続使用することによるコストと副作用が軽減できる可能性が示唆された。
構造化抄録作成者名	辻良香

英語タイトル 著者名 雑誌名 ; 巻 : 頁 日本語タイトル	Effect of interleukin-1 antagonists on the quality of life in familial Mediterranean fever patients. Varan, O., Kucuk, H., Babaoglu, H., Atas, N., Salman, R. B., Satis, H., Ozturk, M. A., Haznedaroglu, S., Goker, B., & Tufan, A. Clin Rheumatol. 2019;38:1125-1130. 家族性地中海熱患者の QOL に及ぼす IL-1 拮抗薬の影響
目的	家族性地中海熱患者の QOL に及ぼす IL-1 拮抗薬の影響の検討
研究デザイン	後方視的単一施設観察研究

セッティング	1 施設(Gazi 大学病院)
対象患者	2015 年から 2018 年に Tel- Hasmoher 基準より診断された IL-1 阻害剤治療を受けた FMF 患者 44 名(33 名アナキンラ、11 名カナキヌマブ)
暴露要因 (介入・危険因子)	観察研究のためなし
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	完全寛解は 6 ヶ月に 1 回以下の発作、コルヒチン耐性は 1 ヶ月に 1 回以上の発作と定義された。治療前の SF-36 パラメータはコルヒチン不耐群(crFMF)とトルコ人の標準規範値、crFMF とコルヒチン反応群、IL-1 拮抗薬治療前と後の 2 群間で比較した。
結果	発作の頻度、期間、VAS の重症度に顕著な改善がみられた (それぞれ $p < 0.001$)。SF-36 は crFMF と健常者の比較では構成要素において比較し crFMF で。crFMF とコルヒチン反応群の比較では活力以外の構成要素で crFMF で悪化が見られた。IL-1 拮抗薬治療前と後の比較では身体機能、身体的困難による役割制限、感情的問題による役割制限、エネルギー、幸福感、社会生活機能、疼痛、一般的健康、健康変化で有意な改善が認められた。
結論	IL-1 拮抗薬は crFMF の発作を予防し、QOL を改善した。
コメント	crFMF は身体生活機能のみならず社会生活機能や幸福感の改善にも寄与することを示した。
構造化抄録作成者名	辻良香

英語タイトル 著者名 雑誌名 ; 巻 : 頁 日本語タイトル	IL1-blocking therapy in colchicine-resistant familial Mediterranean fever. Köhler, B. M., Lorenz, H. M., & Blank, N. (2018). Eur J Rheumatol. 2018; 5: 230-234. コルヒチン抵抗性家族性地中海熱における IL-1 阻害療法
目的	コルヒチン抵抗性 FMF(crFMF)および FMF と AA アミロイドーシス患者における IL-1 遮断療法の安全性と有効性の検討
研究デザイン	後方視的単施設観察研究
セッティング	1 施設 (Heidelberg 大学病院)

対象患者	2013年から2017年の間に Tel Hashomer criteria により診断され MEFV 遺伝子検査が実施された 31 名。
暴露要因 (介入・危険因子)	コルヒチンと IL-1 遮断療法 (アナキンラ 100 mg 皮下注/日) の併用。
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	治療効果は、患者と医師による全般的評価 (VAS : visual analog scale) を用いて、0~100 で評価された。検査項目 (CRP、SAA、クレアチニン、尿量) が各診察時に測定された。抗 IL-1 薬の有効性は、FMF 発作頻度の 50%以上の減少、患者および医師の全般的評価、CRP および SAA レベルの減少として定量化された)。
結果	<p>29 名 (94%) にコルヒチン (1.5±0.7 mg/日) とアナキンラの併用療法を行った。2 名 (6%) で注射部位反応が副作用が報告され、カナキヌマブ 150 mg を 8 週間ごとに s.c.投与に変更し、発作の再燃はなく、CRP の上昇もなかった。アナキンラは 18 名に 1 日 1 回、1 名に 1 日 2 回使用された。7 名は週 3 回使用し、2 名は FMF 発作時にのみ使用した。</p> <p>FMF 発作頻度の 50%以上の減少は 23 名 (74%)、患者報告 (VAS 75±23mm) および医師報告 (VAS 70±12mm) の FMF 重症度、血清 CRP と SAA の最大値も有意に減少した (p<0.0001)。</p> <p>アミロイドーシス合併を 12 名に認め、24 時間尿蛋白排泄量はベースライン時の 5.0±3.5g (中央値±SD) から、24±18 ヶ月後の最終診察時にアナキンラで 0.4±1.0g に減少した。血清 Cr 値はベースライン時に 2.4±0.6 mg/dL であり、4 名の患者で 1.6±0.6 mg/dL に減少し、8 名で 2.1±0.4 mg/dL であった。</p>
結論	コルヒチン抵抗性 FMF に対して、アナキンラとカナキヌマブを用いた治療は、AA アミロイドーシスの有無を問わず安全かつ効果的であった。
コメント	コルヒチン抵抗性 FMF の治療において IL-1 遮断薬の安全性と有効性が良好であるという他の報告と一致した結果であり、アミロイドーシスによる腎機能改善の可能性を示唆する結果であった。
構造化抄録作成者名	辻良香

英語タイトル 著者名 雑誌名 ; 巻 : 頁 日本語タイトル	<p>Treatment of familial mediterranean fever with canakinumab in patients who are unresponsive to colchicine Berdeli A, Şenol Ö, Talay G. Eur J Rheumatol. 2019 1;6:85-88. コルヒチン非反応性 FMF 患者に対するカナキヌマブの治療</p>
目的	コルヒチン高用量投与に抵抗性/非反応性 FMF(crFMF)に対する canakinumab の有効性と安全性を評価する。

研究デザイン	後方視的単施設研究
セッティング	1 施設 (Ege 大学医学部小児リウマチ科)
対象患者	Tel Hashomer, Livneh, and Yalçinkaya の診断基準によって診断された 6 歳から 18 歳のコルヒチン抵抗性 FMF 患者(crFMF)
暴露要因 (介入・危険因子)	カナキヌマブを 4mg/kg/月の用量で初回 3 回まで皮下投与し、その後は 2 ヶ月ごとに投与した。投与期間中は、コルヒチンの投与量を変更することなく一定量 (1.5~2 mg/day) を投与した。
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	カナキヌマブ投与後、急性期エピソードがなく、急性期反応物質が正常値であることをもって治療経過の完全寛解と定義した。部分奏効は、発作の重症度と回数の減少および/または急性期反応物質の値の減少として定義された。
結果	カナキヌマブ投与後、発作は認められなかった。急性期反応物質は 22 例で正常値であった。CRP は投与前 6.8 ± 4.1 mg/dL, 投与後 1 カ月で 0.4 ± 0.3 mg/dL であった。平均 SAA 値は、投与前 465.2 ± 58 mg/L, 投与後 1 カ月 5.1 ± 2.6 mg/L であった。副作用は、腹痛、頭痛、下痢、関節痛などの非感染性有害事象、日和見感染症や結核の発症、死亡例の発生はなかった。
結論	カナキヌマブは、コルヒチンに反応しない FMF 患者の発作を軽減し、FMF に関連する高度の臨床所見を軽減する有効かつ安全な抗 IL1 薬である。
コメント	単施設の観察研究ではあるが、crFMF における抗 IL-1 療法が有効である可能性が示唆された。
構造化抄録作成者名	辻良香

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Anti-interleukin-1 treatment among patients with familial Mediterranean fever resistant to colchicine treatment. Retrospective analysis. Sargin G, Kose R, Senturk T. Sao Paulo Med J. 2019;137:39-44. コルヒチン不応性 FMF における抗 IL-1 療法の有効性について
目的	コルヒチン不応性，不耐性 FMF 患者の臨床的特徴について検証する。コルヒチン不応性，不耐性 FMF 患者におけるアナキンラの有効性，有害事象について検証する。
研究デザイン	単一施設における descriptive observational study
セッティング	2015～2017 年に，トルコの Adnan Menderes University Medical School リウマチ科で，アナキンラを投与されていた FMF 患者 14 例が対象。
対象患者	上記 14 例は，Tel-Hashomer criteria に基づいて診断され，コルヒチン不応例または不耐例と診断され，アナキンラを投与されていた。コルヒチン不応の定義は，発作頻度 >6 回/年あるいは >3 回/4～6 か月とした。アミロイドーシス疑い例に対しては，腎生検を施行した。14.7%が強直性脊椎炎，7.1%が AOSD を合併していた。
暴露要因 (介入・危険因子)	アナキンラ (100 mg/日)。平均投与期間 16.2±8.9 か月。
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	アナキンラ開始前，開始後初回，2 回目，3 回目の受診における，発作頻度，血液学的所見 (ESR, CRP)，タンパク尿 (24 時間蓄尿)，QOL (VAS scale)。
結果	<p>●コルヒチン不応性，不耐性 FMF 患者 14 例の臨床的特徴</p> <p>男性 9 例，女性 5 例，平均年齢 41.3±10.7 歳，診断までの期間 11.8±8.8 年であった。不応例が 13 例，不耐例 (肝機能障害あり) が 1 例であった。全例がコルヒチン持続投与を受けており，治療開始時平均投与量は 1.7±0.3 mg/日であった。7 例に腎アミロイドーシスを認めた (男性 1 例，女性 6 例，平均年齢 42±10.9 歳，アミロイドーシス診断までの平均期間 7.2±5.5 年，平均コルヒチン投与量 1.8±0.2 mg/日)。13 例で遺伝子解析を行い，78.5%で M694V 変異を認めた。腎アミロイドーシス合併例では，M694V ホモ 3 例，E148Q ヘテロ/M694V ヘテロ，M694V ヘテロ/R202Q ヘテロ，M694V ホモ/R202Q ホモ，R202Q ヘテロが各 1 例であった。</p> <p>●コルヒチン不応性，不耐性 FMF 患者 14 例におけるアナキンラの有効性・有害事象</p> <ul style="list-style-type: none"> ・発作頻度 アナキンラ開始後 10 例で発作が消失し，3 例で少なくとも 50%の発作頻度の減少を認めた。1 例は腎アミロイドーシスによる腎不全で，アナキンラ開始 10 日後に死亡した。 ・ESR, CRP (median (IQR), P 値はアナキンラ開始前との比較) ESR, CRP とともに，アナキンラ投与後に有意に低下した。 ESR (mm/h) : アナキンラ開始前 65.5 (24-93), 受診 1 回目 28 (10.5-63.5) (P=0.002), 2 回目 25 (13.7-58) (P=0.005), 3 回目 15 (12-38) (P=0.008) CRP (mg/dL) : アナキンラ開始前 41.9 (10.2-102.3), 受診 1 回目 9.9 (3.1-24.1) (P=0.002), 2 回目 4.5 (1.4-10.8) (P=0.005), 3 回目 1.9 (0.8-17.3)

	<p>(P=0.02)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・タンパク尿 (24 時間蓄尿) (mg, median (IQR), P 値はアナキンラ開始前との比較) <p>腎アミロイドーシス合併例において, 受診 3 回目では有意な減少を認めた。 アナキンラ開始前 13,995 (5,298.2-17,795), 受診 3 回目 2,508 (1,387.5-9,009.7) (P=0.02)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・QOL (VAS scale) (mean±SD, P 値はアナキンラ開始前との比較) <p>アミロイドーシスあり/なし群ともにアナキンラ開始後に有意な改善を認めた。 アミロイドーシスあり群: アナキンラ開始前 2.1±1.0, 受診 1 回目 5.8±0.9 (P<0.05), 2 回目 8.0±1.2 (P<0.05), 3 回目 8.5±1.0 (P<0.05) アミロイドーシスなし群: アナキンラ開始前 4.8±0.7, 受診 1 回目 6.8±0.7 (P<0.05), 2 回目 9.0±0.7 (P<0.05), 3 回目 9.0±0.8</p> <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象 <p>2 例で注射部位反応を認めたが, 対症療法を併用しアナキンラを継続した。うち 1 例は注射部位感染症, 膿瘍を合併したため休薬した。</p>
結論	<p>アナキンラは発作頻度, 血液学的所見 (ESR, CRP), タンパク尿, QOL を改善した。2 例で注射部位反応を認めたが, 継続投与が可能であった。</p>
コメント	<p>トルコの単一施設における後方視的な descriptive observational study である。血液学的所見 (ESR, CRP) は発作時/間欠期の区別が明確化されていない。効果判定の時期が症例によって異なる。症例数が少なく, 観察期間が短い。対象の 78.5%が exon10 変異である M694V 変異を有しており, 本邦と遺伝的背景が異なる。</p>
署名	<p>宮澤英恵</p>

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Age dependent safety and efficacy of colchicine treatment for familial mediterranean fever in children. Goldberg O, Levinsky Y, Peled O, Koren G, Harel L, Amarilyo G. Semin Arthritis Rheum. 2019;49:459-63. 小児 FMF 患者に対するコルヒチン治療の年齢依存的な安全性，有効性について
目的	4 歳未満の小児 FMF 患者におけるコルヒチンの安全性，有効性について 4～8 歳の FMF 患者と比較検証する。
研究デザイン	単一施設での retrospective study
セッティング	2010 年 6 月～2018 年 8 月までに，イスラエルの Schneider Children's Medical Center 小児リウマチ科のデータベースに登録され，Yalçınkaya, et al. Rheumatology, 2009 の criteria に従って診断された 0～8 歳の FMF 患者が対象。PFAPA 以外の疾患を合併している症例，フォローアップ期間が 2 か月未満の症例は除外した。
対象患者	4 歳未満でコルヒチンを開始した 46 例のうち，フォローアップ期間が 2 か月未満の 4 例と genotype-matched control がいなかった 1 例を除いた 41 例（平均発症年齢 1.70 ± 0.86 歳）を対象とした。4～8 歳でコルヒチンを開始し，遺伝子型をマッチさせた 48 例（平均発症年齢 3.45 ± 1.40 歳）をコントロール群とした。観察期間 (median (IQR)) は，4 歳未満群で 16 か月 (5.63-31.70)，4～8 歳群で 18.62 か月 (9.74-36.00) ($P=0.19$) であった。性別，人種，血族婚の有無については両群間で有意差を認めなかったが，FMF の家族歴は 90.2% vs 60.4% ($P=0.001$) で有意差を認めた。遺伝子型は，変異なし，M694V ヘテロ，V726A ヘテロ，M694V ホモ，V726A ホモ，E148Q ホモ，M694V/V726A，M694V/E148Q，M680I/V726A について，両群間でいずれも有意差を認めなかった。4 歳未満群で発作頻度 (/月, median (IQR)) が優位に高かった ($2.0 (1.00-4.00)$ vs $1.00 (1.00-2.00)$ ($P=0.041$))。
暴露要因 (介入・危険因子)	コルヒチン初回投与量 (mg/kg, median (IQR)) は 4 歳未満群で 0.038 (0.034-0.046)，4～8 歳群で 0.036 (0.031-0.050) であった ($P=0.60$)。効果不十分のため投与量を変更した症例は 68.3% vs 60.4% ($P=0.44$) であった。
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	有効性については，主要評価項目として，コルヒチン投与期間中の寛解の有無 (CR: 発作消失，PR: 発作頻度減少，NR: 発作頻度変化なし/増加)，副次評価項目として，コルヒチン不応の診断 (リウマチ専門医による診断のもと，抗 IL-1 療法を開始) とした。安全性については，主要評価項目として，有害事象の発生 (重症度は Rheumatology Common Toxicity Criteria (RCTC) ver 2.0 による grading を採用)，副次評価項目として，有害事象によるコルヒチン減量またはコルヒチン不耐の診断とした。
結果	<p>●有効性 (4 歳未満群 vs 4～8 歳群)</p> <p>コルヒチン開始後 3～12 か月の時点で，CR は 61% vs 60.4%，PR は 24.4% vs 29.2%，NR は 14.6% vs 10.4% ($P=0.77$) であった。コルヒチン不応例と診断され，抗 IL-1 療法を開始した症例は，7.3% vs 12.5% ($P=0.49$) であった。</p> <p>●安全性 (4 歳未満群 vs 4～8 歳群)</p> <p>有害事象発生率 (34% vs 39.6% ($P=0.59$))，コルヒチン耐用量 (0.053 mg/kg vs 0.05 mg/kg ($P=0.33$)) には有意差を認めなかった。RCTC score 別にみると，1</p>

	<p>(mild)は17.1% vs 10.0%, 2 (moderate)は9.8% vs 16.0%, 3 (severe)は0% vs 4.0%に認められ, 4 (life-threatening)は両群ともに認められなかった。有害事象としては下痢が最多で (24.4% vs 22.9% (P=0.87)), 他に腹痛(7.3% vs 4.2% (P=0.65)), 嘔気(0% vs 2.1% (P=1.0)), トランスアミナーゼ値上昇(11.8% vs 23.3% (P=0.19)), 白血球減少(0% vs 4.4% (P=0.50))を認めた。副反応によりコルヒチンを減量した症例は12.2% vs 16.7% (P=0.55)であった。うち, 4~8歳群の1例で重度の肝機能障害を認めたが (AST=172 U/L, ALT=487 U/L), 減量により改善した。0~4歳群のコルヒチン不耐例1例で (遷延性下痢症), 生物学的製剤を併用した。</p> <p>対象患者は全例微量アルブミン尿陰性であり, 腎機能は正常であった。</p>
結論	4歳未満の小児 FMF において, コルヒチンは有効かつ安全であることが判明した。
コメント	<p>単一施設における retrospective study である。症例数, 遺伝子型をマッチさせた2群間での比較を行っているが, 解析対象は本邦と遺伝的背景が異なる。FDA で承認されているコルヒチンの適応年齢が4歳以上であり, European Medicines Agency でも小児への適応が明確化されていないことから, 今回4歳未満の小児を解析対象としている。コントロール群の年齢は4~8歳に限定されており, 思春期, 成人期との比較は行われていない。また, コルヒチン投与量に応じたサブグループ解析は行われていない。コルヒチンは低年齢小児 FMF に対しても考慮すべき治療選択肢と考えられるが, 今後は年齢に応じた dose regimen の検討が必要と考えられる。</p>
署名	宮澤英恵

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Biological agent experience in patients with Familial Mediterranean Fever: Real-life data. Mart EO, Doğan İ, Yaman S, Ersoy O, Erten Ş. Annals of Clinical and Analytical Medicine. 2020;59:3892-9. FMFにおける生物学的製剤の使用経験
目的	自施設 FMF 患者への生物学的製剤の使用頻度，使用製剤について検証する。
研究デザイン	単一施設での descriptive observational study
セッティング	2014年1月～2019年1月にトルコの Yildırım Beyazıt University リウマチ科に入院した成人 FMF 患者 (Livneh diagnostic criteria (Livneh, et al. Arthritis Rheum. 2010) に基づき診断) 734 例が対象。
対象患者	上記 734 例 (男性 33.5%，女性 66.5%，平均年齢 38.84±13.79 歳) のうち，FMF の家族歴は 61.3% に認められた。77.7% の症例に少なくとも 1 つの MEFV 遺伝子変異が認められ，M694V 変異が 23.3% と最多であった (ヘテロ 13.2%，ホモ 10.1%)。49.5% に関節炎/関節痛，12.3% に仙腸関節炎，10.2% にアミロイドーシス，10.9% に慢性腎不全が認められた。コルヒチン投与量に応じた分類では，0.5 mg/日が 3.7%，1 mg/日が 45.2%，1.5 mg/日が 39.5%，2 mg/日が 11.6% の患者に投与されていた。コルヒチン，生物学的製剤以外の使用薬剤として，サラゾスルファピリジンが 8.6%，メソトレキセートが 3.8%，ヒドロキシクロロキンが 2.7%，副腎皮質ステロイドが 2.5%，アザチオプリンが 1.1% の患者に投与されていた。
暴露要因 (介入・危険因子)	各種生物学的製剤
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	自施設における生物学的製剤の使用頻度，使用製剤
結果	11% (81 例) が生物学的製剤を投与されていた。抗 TNF α 製剤が 6.3% (46 例) と最多であり，内訳はエタネルセプト 3% (22 例)，アダリムマブ 1.5% (11 例)，インフリキシマブ 1% (7 例)，ゴリムマブ 0.7% (5 例)，セルトリズマブ 0.1% (1 例) であった。抗 IL-1 製剤はアナキンラ 3.8% (28 例)，カナキヌマブ 0.5% (4 例) であった。セクキヌマブが 0.4% (3 例) に投与されていた。アナキンラを投与されていた 28 例中 21 例で MEFV 遺伝子変異が認められた。最も頻度が高かったのは M694V 変異で 6 例に認められた (ヘテロ 1 例，ホモ 5 例)。
結論	生物学的製剤を投与された成人 FMF 患者では，抗 TNF α 製剤が最も多く使用されていた。コルヒチン不応性 FMF およびアミロイドーシス合併 FMF に対しては抗 IL-1 製剤を第一選択，仙腸関節炎，慢性関節炎合併例に対しては抗 TNF α 製剤を第一選択としていた。抗 TNF α 製剤は仙腸関節炎/慢性関節炎合併例に対し，優先的に選択される傾向にあったと考えられる。
コメント	単一施設における後方視的な descriptive observational study であり，自施設での生物学的製剤の使用経験についてまとめている。自施設の治療指針により，抗 TNF α 製剤が仙腸関節炎/慢性関節炎合併 FMF に対し，抗 IL-1 製剤よりも優先的に投与される傾向にあった可能性があるが，両者の治療効果を比較したのではなく，抗 IL-1 製剤に対する抗 TNF α 製剤の優位性を示すものではない。
署名	宮澤英恵

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Long-Term Follow-Up and Optimization of Interleukin-1 Inhibitors in the Management of Monogenic Autoinflammatory Diseases: Real-Life Data from the JIR Cohort. Hentgen V, Koné-Paut I, Belot A, Galeotti C, Grateau G, Carbasse A, Pagnier A, Pillet P, Delord M, Hofer M, Georgin-Lavialle S. Front Pharmacol. 2021;11. 遺伝性自己炎症性疾患に対する長期フォローアップと抗 IL-1 療法の最適化について
目的	遺伝性自己炎症性疾患に対する抗 IL-1 製剤の投与レジメンについて European Medicines Agency (EMA) labeled recommendations との整合性を検証する。製品概要と異なる投与レジメンを採用していた場合、その内容について検証する。有害事象について解析する。
研究デザイン	1 か国。retrospective study。
セッティング	フランス国内の小児期発症自己炎症性疾患患者のコホート (JIR cohort) で 2017 年 6 月 12 日までに登録されている患者が対象。
対象患者	JIR cohort に登録されている患者のうち、EUROFEVER/Printo classification criteria に基づいて診断された遺伝性自己炎症性疾患患者 (CAPS, TRAPS, FMF, MKD) で、抗 IL-1 製剤を 1 回以上投与されたことがある 45 例のフランス人患者。うち、FMF は 13 例であり、全例が exon10 変異を有していた (I692del/V726A 1 例, M694V/M694V 7 例, M694V/WT 4 例, M694I/M694I 1 例)。
暴露要因 (介入・危険因子)	抗 IL-1 製剤。アナキンラの standard dose は、成人 100 mg/日、小児 2 (±0.5) mg/kg/日、カナキヌマブの standard dose は、4 週毎に 150 mg (or 2 (±0.5) mg/kg) とした。standard dose より投与量、投与頻度が少ない場合を lower dose、多い場合を intensified dose とした。抗 IL-1 療法開始時にアナキンラを投与されていた患者は 9/13 例 (69%)、カナキヌマブは 4/13 例 (31%) であった。最終受診時あるいは抗 IL-1 療法中止時にアナキンラを投与されていた患者は 5/13 例 (38%)、カナキヌマブは 8/13 例 (62%) であった。
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	最終受診時あるいは抗 IL-1 療法中止時まで採用された投与レジメン (lower, standard, intensified の 3 群に分け、投与レジメン毎に patient-years で表し、全体に対する割合で評価)。製品概要と異なる投与レジメンを採用していた場合はその内容。有害事象。
結果	<ul style="list-style-type: none"> ●最終受診時あるいは抗 IL-1 療法中止時まで採用された投与レジメン (FMF のみ) アナキンラは、lower 群が 44%、standard 群が 56%であり、intensified 群は 0% であった。カナキヌマブは、lower 群が 100%であり、standard 群、intensified 群は 0%であった。 ●製品概要と異なる投与レジメンの内容 (FMF のみ) アナキンラでは、2 例がオンデマンド療法であり、その他は継続投与 (隔日投与もしくは 1 回投与量が少ない) であった。カナキヌマブでは、1 例がオンデマンド療法であり、その他は投与頻度が少なかった。 ●有害事象 (FMF 以外の疾患も含む)

	<p>有害事象発生率は 17.1 件/100 patient/years であった。治療中止が 6 件，他に抗 IL-1 製剤に関連すると思われる有害事象が 40 件あった。感染症が最多で，アナキンラ 7/11 件，カナキヌマブ 26/35 件であった。アナキンラとカナキヌマブで有害事象の発生率に差はなかった (P=0.55)。抗 IL-1 製剤の投与量と有害事象の発生率に関連はなかったが，重大な有害事象と判断された 9 例中 3 例が intensified regimen であった。致死性有害事象はなかった。有害事象のほとんどは軽度であり，重大と判断されたものは，背景疾患および全身状態に関連していると考えられた。観察終了時点での投薬継続率はカナキヌマブで優位に高かった(アナキンラ 29% (7/25 例) vs カナキヌマブ 92% (33/36 例) (P<0.0001))。</p>
結論	<p>抗 IL-1 製剤は遺伝性自己炎症性疾患に対する有効な治療選択肢であった。FMF では，EMA の推奨よりも低い用法用量で，十分な治療反応性が得られる可能性があると考えられた。</p>
コメント	<p>フランスの全国データベースを対象としており，本邦とは遺伝的背景が異なる。FMF の全例が exon10 変異を有しており，非典型例での評価はされていない。本研究では，アウトカムが抗 IL-1 製剤の投与レジメンに限定されている。投与レジメンは疾患活動性を副次的に反映すると考えられるが，疾患活動性やアミロイドーシスを主要エンドポイントとした試験デザインで評価する必要があると考えられる。</p>
署名	<p>宮澤英恵</p>

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Risk Factors for Amyloidosis and Impact of Kidney Transplantation on the Course of Familial Mediterranean Fever Ben-Zvi I, Danilesko I, Yahalom G, Kukuy O, Rahamimov R, Livneh A, Kivity S IMAJ 2012; 14: 221-224
目的	腎移植を受けた患者の FMF アミロイドーシス発症について人口統計学的、臨床的、遺伝的危険因子の検討にもとづいた FMF の経過に及ぼす移植の評価
研究デザイン	後方視的研究
セッティング	腎移植を受けた 16 例の FMF アミロイドーシス患者の臨床ファイル、面接、検査から人口統計学的、臨床的、遺伝学的データを抽出し、アミロイドーシスのない 18 例の FMF 患者のデータとの比較を行った。
対象患者	FMF アミロイドーシス患者
暴露要因 (介入・危険因子)	腎移植
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	臨床経過、遺伝子型との関連
結果	移植前の FMF アミロイドーシス患者の発症年齢と臨床的重症度は、アミロイドーシスのない FMF 患者と同程度であった。しかし、コルヒチン治療の遵守率は非常に低かった (50% vs. 98%)。移植後の FMF アミロイドーシス患者は、同患者に比べて典型的漿膜発作の発生は少なかった (最後の発作から平均 2214 日 vs. 143 日)。FMF アミロイドーシス患者では FMF 遺伝子の M694V 変異のみを有していたが、アミロイドーシスを伴わない FMF では他の変異も有していた。
結論	FMF におけるアミロイドーシス発症の主要な危険因子は、FMF の重症度ではなく、治療の遵守と遺伝的体質である。移植は FMF の発作を予防すると思われる。免疫抑制療法の保護的役割は否定できない。
コメント	比較的少数例の解析であり、特に遺伝子変異との関連については大規模コホートが必要と思われる。
構造化抄録作成者名	中村昭則

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Amelioration of familial Mediterranean fever during hemodialysis Rubinger D, Friedlaender MM, Popovtzer MM The New England Journal of Medicine 1979;301:142-144
目的	FMF と末期腎不全の患者を対透析中と腎移植後の本疾患の臨床的特徴の改善の検討
研究デザイン	ケースシリーズ
セッティング	Jersalem Hardassah university Hospital 1967 年~1978 年にかけて FMF と末期腎不全を有する 5 例の患者が維持血液透析と移植治療を受けた。カルテ情報のレビュー、患者、家族、担当医との頻回な話し合いによって得たデータをもとに検討した。
対象患者	末期腎不全を呈する FMF 患者
暴露要因 (介入・危険因子)	人工透析、腎移植
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	臨床経過 (FMF 発作の性質と頻度)、検査結果
結果	患者はすべて北アフリカ系ユダヤ人 (男性 3 名、女性 2 名)。FMF の診断は発熱を伴う腹痛発作が反復し、発作は 3~6 週間ごと見られて 12~48 時間持続し自然に軽快すること根拠とされた。患者 3 例は、発作中に関節痛が見られた。1 例は 15 歳時に紫斑のため入院した。全例に FMF の家族歴があった。患者 1、2、4 では、直腸生検または腎生検でアミロイドーシスと診断された。患者 4 では紫斑病発症時に行われた皮膚生検により過敏性血管炎と診断された。患者 1 では選択的腎静脈造影により両側の腎静脈血栓症が認められ、発病後 11 年から 21 年経過し、進行性の腎機能不全を呈した。10 カ月から 18 カ月続いた高室素血症の後、慢性間欠的血液透析が開始された。血液透析開始後間もなく腹痛と発熱の再発は起こらなくなった。3 例で完全に症状が消失し、2 例は軽度の関節痛と足底の紅斑がまれに出現する程度であった。
結論	全患者において血液透析を開始後に腹痛と発熱の発作が止まり、血液透析中に再発しなかったことから、血液透析は FMF の発作予防に有効である可能性がある。
コメント	古い報告・データであり、参考に留まる。
構造化抄録作成者名	中村昭則

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Transplantation within the era of anti-IL-1 therapy: case series of five patients with familial Mediterranean fever-related amyloidosis Ozcakar AB, Keven K, Cakar N, Yalcinkaya F Transplant International 2018; 31: 1181-1184
目的	抗 IL-1 療法を受けたアミロイドーシス腎移植患者の臨床所見 と治療効果の検討
研究デザイン	ケースシリーズ
セッティング	Ankara University School of Medicine 2008 年~2018 年の間に腎移植を受けた FMF 関連アミロイドーシ ス全患者を対象とした。患者は FMF の臨床診断基準を満たし、 MEFV 遺伝子 exon 10 内の 2 つの変異と生検により証明された AA アミロイドーシスを有していた。68 例の移植のうち 5 例で FMF 関連アミロイドーシスが原因で腎臓の提供を受けた（4 例 が生体ドナーからの移植）
対象患者	FMF 関連アミロイドーシス患者
暴露要因 (介入・危険因子)	腎移植、抗 IL-1 療法
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	臨床経過、合併症、尿蛋白、急性期反応物質
結果	全例でコルヒチン (1~1.5 mg/day) が投与され、プレドニゾロ ン、タクロリムス、ミコフェノール酸 Na が投与された。死亡 ドナーからの移植患者にはバシリキシマブが投与された。患者 は 18~81 ヶ月間の抗 IL-1 療法が行われた。患者 1 は移植 4 日 目に FMF の発作を起こしたため 7 日目にアナキンラを開始し 後、発作は消失した。他の 2 名は移植前に抗 IL-1 療法は行っ ていなかった。患者 3 は移植後 10 ヶ月で発作が再発し、心ア ミロイドーシスに関連した心筋虚血による胸痛を呈した。アナ キンラの投与開始後に軽度の発作が 3 回あったが、81 ヶ月の 経過観察で心疾患の併発はなかった。患者 5 は移植 1 年半後に 軽い発作を認めたが、その後 1 ヶ月に 1 回程度の激しい発作を 繰り返し、経口摂取量の減少と Cre 値上昇のため入院を要し た。移植後 32 ヶ月目からアナキンラを開始し、1 年半の経過 で発作は 1 回のみであった。投与を容易にするためアナキンラ (1 mg/kg/day s. c.) からカナキヌマブ (2 mg/kg または 150 mg/4-8 週 s. c.) に変更し、1 名を除く全例に投与した。1 例 は抗 IL-1 療法中にステロイド反応性の急性細胞性拒絶反応を 起こしアナキンラの投与を維持した。抗 IL-1 薬の副作用、サ イトメガロ、EB および BK の各ウイルス感染症は見られなかつ た。5 例のうち 3 例に 1 回のみ感染症で入院したが、最終診 察時に蛋白尿を認めた患者はおらず、急性期反応物質は抗 IL- 1 療法中、感染と発作の期間を超えて正常であった。
結論	抗 IL-1 療法は腎移植後の FMF 関連アミロイドーシス患者にお ける有効かつ安全な治療選択肢となることが示唆される。
コメント	予備的検討であるが、長期間の追跡調査を行った患者を含む単 一施設から報告されたケースシリーズ
構造化抄録作成者名	中村昭則

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Familial Mediterranean Fever Is Associated with Increased Mortality after Kidney Transplantation-A 19 Years' Single Center Experience Green H, Lichtenberg S, Rahamimov R, Livneh A, Chagnac A, Mor E, Rozen-Zvi B. Transplantation 2017;101:2621-2626
目的	腎移植を受けた FMF と生検で AA アミロイドーシスを確認した患者における予後の評価
研究デザイン	後方視的研究
セッティング	Rabin Medical Center 1995 年~2014 年の間に腎移植された FMF 患者および生検で確認された AA アミロイドーシス患者 20 例の転帰について対照患者 82 例（糖尿病 32 例、非糖尿病性腎臓病 50 例）と比較検討した。
対象患者	FMF 関連 AA アミロイドーシス患者
暴露要因 (介入・危険因子)	腎移植
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	患者および移植片の生存率
結果	平均 116.6 +/- 67.5 カ月の追跡期間中に、FMF 患者 11 例（55%）が死亡した。一方、対照群の死亡は 26 例（31%）であった。FMF 患者の死亡期間の中央値は移植後 61 カ月（範囲：16~81）であった。FMF 患者の推定 5 年、10 年、15 年全患者生存率はそれぞれ 73%、45%、39% であった。一方、対照群ではそれぞれ 84%、68%、63% であった (p=.028)。FMF は移植後の死亡リスクが 2 倍以上増加し、最初の 1 年間の感染症による入院リスクが 3 倍に増加することと関連していた。大多数の FMF 患者の死因は、感染症と心血管系疾患であった。全移植片の生存率は両群間で同程度であった。移植後の最初の 1 年間に AA アミロイドーシスの再発は 2 例であった。
結論	FMF は腎移植後の死亡リスクの増加と関連している。
コメント	
構造化抄録作成者名	中村昭則

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Amyloid A Amyloidosis After Renal Transplantation: An Important Cause of Mortality Sarihan I, Caliskan Y, Mirioglu S, Ozluk Y, Senates B, Seyahi N, Basturk T, Yildiz A, Kilicaslan I, Sever MS. Transplantation 2020;104:1703-1711
目的	FMF 関連 AA アミロイドーシス移植患者の予後要因の解明
研究デザイン	後方視的多機関共同研究
セッティング	FMF 関連 AA アミロイドーシスを発症した 81 例の腎移植患者（第 1 群）と、傾向スコアをマッチさせた非アミロイドーシスの移植患者（第 2 群、n=81）を対象に評価した。また、アミロイドーシスの再発が確認された 21 例（1a 群）の特徴について、臨床検査で再発の徴候のなかった FMF アミロイドーシスの傾向スコアをマッチした 21 例（1b 群）と比較検討した。
対象患者	FMF 関連 AA アミロイドーシス腎移植患者
暴露要因 （介入・危険因子）	腎移植
主なアウトカム評価 （エンドポイント）	移植片および患者生存率
結果	移植片全喪失のリスクは、2 群と比較して 1 群で高かった（25 [30.9%] vs. 12 [14.8%]、 $p=0.015$ [ハザード比 2.083、95%信頼区間、1.126-3.856]；1 群は 2 群と比較して 3.8% 高かった）。第 1 群の患者は第 2 群と比較して死亡リスクが高いという特徴があった（11 [13.6%] vs. 0%； $p=0.001$ [ハザード比 1.136、95%信頼区間 1.058-1.207]）。Kaplan-Meier 解析では 1 群の 5 年および 10 年患者生存率（92.5%および 70.4%）は 2 群（100%および 100%； $p=0.026$ および $p=0.023$ ）に比べて有意に低かった。有意差はなかったが 1a 群の全生存率、5 年および 10 年の移植片生存率（それぞれ 57.1%、94.7%、53.8%）は 1b 群（それぞれ 76.2%、95%、77.8%、 $p=0.19$ 、 $p=0.95$ 、 $p=0.27$ ）より劣っていた。
結論	AA アミロイドーシスは、腎移植後の死亡率の高いリスクと関連していた。炎症性指標を注意深くモニターし、急性期反応物質の高値が持続する場合は、移植片のアミロイドーシス再発を懸念する必要がある。
コメント	FMF アミロイドーシスに関連した大規模研究である。
構造化抄録作成者名	中村昭則

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Impact of amyloidosis on long-term survival in kidney transplantation Karakayali H, Demirag A, Moray G, Ersoy E, Turan M, Bilgin N, Haberal M Transplantation Proceedings; 1999;31:3221-3223
目的	アミロイドーシスが患者および移植片の生存に及ぼす影響と選択すべき治療法としての腎移植の評価
研究デザイン	後方視的研究
セッティング	Department of General Surgery, Division of Transplantation, Baskent University Faculty of Medicine 1985年~1998年の間に行われた846例の腎移植（生体ドナー713例、死体ドナー133例）を対象とした。全ての腎臓は標準的方法で腹腔外から腸骨窩に移植された。腎移植における免疫抑制プロトコルは3剤併用療法あり、methylprednisolone（1 mg/kg/day）は手術の3日前に開始、20 mg/dayに達するまで10 mg/dayずつ漸減し、移植後3ヶ月目の終わりまで続けられた後に15 mg/dayに減量され、6ヶ月目には維持量である10mg/dayとした。azathioprine（2~2.5 mg/kg/day）も移植3日前から開始後、同用量で継続した。CsA（5 mg/kg/day）は術後初日に投与し、血中濃度を150~250 ng/mLを指標に調整した。ドナーが配偶者、2親等以内の血縁者、またはABO不適合者の場合、レシピエントは移植前の最終2日間に2回の血漿交換を受けた。FMF患者は移植後も1.5 mg/dayのコルヒチンが継続投与された。
対象患者	腎アミロイドーシス合併例
暴露要因 （介入・危険因子）	腎移植、免疫抑制剤、コルヒチン
主なアウトカム評価 （エンドポイント）	性別、年齢、原疾患、腎機能、患者と移植片の生存率
結果	患者22例（2.6%）（死体ドナー3例、生体ドナー19例）がアミロイド腎症のため腎移植を受けた。アミロイドーシスはFMF続発性13例（59.1%）、若年性関節リウマチ続発性1例（4.5%）、残りは原発性8例（36.4%）であった。患者2例は女性。平均年齢は30.5 +/- 9.5歳、平均HLA一致率は1.9 +/-1、平均追跡期間は63.1 +/- 42（範囲2~124）カ月であった。17例（77.3%）は現在も生存し、平均血清Cr値は2.1 +/- 1.7 ng/dLと移植片は機能していた。アミロイド腎症の再発はFMF群の移植片2例で検出された。他の1例はFMFを発症し、もう1例は心アミロイドーシスに罹患した。1年、3年、5年の患者生存率はそれぞれ90%、81.2%、58%、81%、69%、44%であり、死因はウイルス性および細菌性敗血症が3例、心筋梗塞が1例であった。
結論	アミロイドーシス患者は安全に腎移植を受けることができ、原発性腎疾患患者と同等の転帰が期待できる。この患者群については生体ドナー腎移植が適当であり、術後にコルヒチンを投与することが推奨される。
コメント	
構造化抄録作成者名	中村昭則

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Renal Transplantation in Amyloidosis Secondary to Familial Mediterranean Fever Sever MS, Turkmen A, Sahin S, Yildiz A, Ecdar T, Kayacan MS, Nane I, Aydin AE, Eldegez U Transplantation Proceedings, 33, 3392-3393 (2001)
目的	腎移植の懸念材料
研究デザイン	文献的考察
セッティング	
対象患者	FMF
暴露要因 (介入・危険因子)	人工透析、腎移植
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	移植中の技術的合併症、腎同種移植片における腎アミロイドーシスの再発、免疫抑制療法、長期的効果
結果	<p>1. アミロイドーシスの患者では、アミロイドの小血管浸潤が原因により移植手術中の合併症リスクが高くなる可能性がある。</p> <p>2. 移植初期から腎移植片のアミロイドーシスの再発が指摘されているが、生検では再発が観察されないこともあり、一概に再発とは言えない。このことにはFMFの発作やアミロイドーシスを予防するコルヒチンと関係があるのかもしれない。コルヒチンの適量投与による予防がアミロイド沈着を予防、遅延あるいは改善させると考えられるが、1 mg/dの投与では効果にばらつきがあり、0.5 mg/d以下の投与では全く効果がないことから適量は少なくとも1.5 mg/dであると思われる。</p> <p>3. FMFアミロイド患者は、低免疫状態にあると考えられ、低用量プロトコルは移植片と患者の生存の両方に有益な効果をもたらしている。免疫抑制剤（特にCsA）の副作用はFMFアミロイドーシス患者でより頻繁し、腹膜炎症状のない激しい腹痛、食欲不振、体重減少などがあり、そのほとんどは移植後2~3週目に出現する。また、コルヒチンとCsAの併用投与により筋神経症状が発現することが報告されている。</p> <p>4. 移植片の生存率はあるシリーズでは許容範囲であるが、他のシリーズでは悪化した。移植後の患者生存率について好ましくない結果の報告が多い。死亡率は移植後初期に頻度が高く、多くの患者は移植片が機能している状態で死亡していた。アミロイド患者の主な死因は過剰な拒絶反応治療による致死感染とアミロイドーシスが関与した心血管系疾患である。</p>
結論	<p>1. 移植は腎代替療法の一つとして許容され、FMFアミロイドーシスに起因する末期腎不全患者に対する治療法である。</p> <p>2. アミロイドーシス患者の生存率は、他の原因による末期腎不全の移植患者に比べ低い。</p> <p>3. 心アミロイドーシスは、拒絶反応治療後の感染性ととともに最も重要な死因である。</p> <p>4. 心アミロイドーシスの診断には、移植候補者の非侵襲的および（一部の症例で）侵襲的な移植前評価が不可欠である。心アミロイドーシスが確認された場合、腎臓移植は禁忌である。</p>
コメント	
構造化抄録作成者名	中村昭則

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Long-Term Outcome of Renal Transplantation in Patients With Familial Mediterranean Fever Amyloidosis: A Single-Center Experience Keven K, Sengul S, Kutlay S, Ekmekci Y, Anadol E, Nergizoglu G, Ates K, Erturk S, Erbay B Transplantation Proceedings, 2004;36:2632-2634
目的	FMFに続発するアミロイドーシスを有する患者における腎移植の長期予後を評価
研究デザイン	後方視的研究
セッティング	Departments of Nephrology and Surgery, Ankara University School of Medicine 431例 (3.9%) の移植のうちFMFアミロイドーシス患者17例と対照患者209例を対象とした。
対象患者	腎移植を行った FMF アミロイドーシス患者
暴露要因 (介入・危険因子)	腎移植、コルヒチン
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	1年、5年後の移植片および患者の生存率、血清 Cre 値、蛋白尿所見
結果	移植1年後の移植片および患者の生存率は93%と94%、5年後の生存率は89%と90%であった。また、移植1年後と5年後の平均血清Cr値も同程度であった。アミロイドーシスの再発はネフローゼ程度の蛋白尿(12%)を呈する2例の移植片レシピエントに認められ、うち1例は再発のため移植片を失った。MEFV遺伝子解析は11例で施行され、M694V/M694Vが6例、M694V/EQ148が1例、M694V/V726Aが1例、680M-I/E148Qが1例であり、2例で変異が同定できなかった。M694V/M694Vの1例で再発が認められた。コルヒチンは副作用のため9例で減量されていた。
結論	FMFに続発するアミロイドーシス患者における腎移植の長期成績は、一般の移植患者における成績と同等であり、維持用量のコルヒチンは低用量であっても移植片におけるアミロイドーシスの再発を効果的に予防することができる。
コメント	比較的少数例の検討であり、遺伝子変異と予後の関係性については不明である。
構造化抄録作成者名	中村昭則

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Effect of Amyloidosis on Long-Term Survival in Kidney Transplantation R. Emiroglu, Ö. Basaran, S. Pehlivan, F.N. Özdemir, T. Çolak, G. Moray, T. Noyan, and M. Haberal Transplantation Proceedings, 37, 2967-2968 (2005)
目的	腎アミロイドーシス患者における腎移植の安全性評価
研究デザイン	後方視的研究
セッティング	Baskent University, Department of General Surgery, Transplantation Unit, and Department of Nephrology 1985年~2004年7月の間に施行された1159例の腎臓移植の内、生体ドナーからの移植953例 (82.3%)、死体ドナーからの移植206 (17.7%) 例
対象患者	腎移植を受けたアミロイドーシス患者
暴露要因 (介入・危険因子)	腎移植
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	患者特性、アミロイドーシスの原疾患、移植腎の機能、患者および移植片の生存率
結果	アミロイドーシス患者の腎移植は32例 (男性28例、女性4例、平均年齢31.4 +/- 1.7歳、範囲21~48歳)で行われ、そのうち28例 (87.5%) が生体ドナー、4例 (12.5%) が死体ドナーから移植を受けていた。22例 (68.7%) がFMF、1例 (3.1%) が関節リウマチに続発し、残りの9例 (28.1%) は原発性アミロイドーシスであった。平均追跡期間は51.2 +/- 5.7か月 (範囲2~124か月) であった。平均HLAミスマッチ率は2.2 +/- 1であった。26例 (81.2%) がこの時点で生存、移植腎は機能し、平均血清Cr値は2.1 +/- 1.5 ng/dLであった。移植後1年および5年の患者および移植腎の生存率は、それぞれ90.6%および84.3%、および81.2%および68.7%であった。
結論	アミロイドーシス患者は腎移植を受ける他の疾患患者と同様に安全に腎移植を受けることが可能である。
コメント	アミロイドーシスを一括りにして検討し結論付けているため、今後は原疾患による比較検討が求められる。
構造化抄録作成者名	中村昭則

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Outcome of Kidney Transplantation for Renal Amyloidosis: A Single-Center Experience Çelik A, Saglam F, Dolek D, Sifil A, Soylu A, Cavdar C, Temizkan A, Bora S, Gulay H, Camsari T. Transplantation Proceedings, 2006;38;435-439
目的	腎アミロイドーシス患者における腎移植効果
研究デザイン	後方視的研究
セッティング	Dokuz Eylül University Medical School 腎アミロイドーシス 13 例（関節リウマチ 1 例、FMF12 例）と 対照として非アミロイド症患者 13 例に対する腎移植の効果を 比較検討した。
対象患者	腎移植を受けた腎アミロイドーシス患者
暴露要因 （介入・危険因子）	腎移植、免疫抑制剤
主なアウトカム評価 （エンドポイント）	急性および慢性拒絶反応、5 年および 10 年後の移植片の生存 率
結果	腎アミロイドーシス群の急性拒絶反応は 6 例で 1 回、1 例で 2 回発生した。これらの患者の腎機能は、免疫抑制剤により改善 した。慢性拒絶反応はいずれの患者にも発生しなかった。しか し、6 例（46%）で移植片が機能的であったにもかかわらず、 感染症をはじめとする様々な合併症により死亡した。その他の 例では移植片は機能していた。一方、対照群では急性および慢 性の拒絶反応がそれぞれ 3 例および 2 例で認められた。1 例は 移植 26 か月後に血液透析が再開されたものの、他の例の移植 片は機能的であった。また、対照群では死亡例は認められな かった。腎アミロイドーシス群 vs. 対照群の腎移植後 5 年および 10 年の生存率は、それぞれ 52.2%、26.6% vs. 100%、100%であ った（ $p=0.002$ ）。しかし、腎アミロイドーシス群 vs. 対照群 の移植片の生存率はそれぞれ 100%、100% vs. 87.5%、87.5%で あった（ $p=0.47$ ）。
結論	感染症を併発したアミロイドーシスの腎移植患者では早期死亡 率が高かった。さらに、患者の生存率は腎アミロイドーシス患 者で低かった。
コメント	比較的少数例の解析であり、ケーススタディとしての位置づけ に近い研究である。
構造化抄録作成者名	中村昭則

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Long-term outcome of renal transplantation in patients with familial Mediterranean fever amyloidosis: a single-center experience Abedi AS, Nakhjavani JM, Etemadi J Transplantation Proceedings 2013;45:3502-3504
目的	FMF アミロイドーシス患者における腎移植の長期的効果
研究デザイン	後方視的研究
セッティング	Imam Reza Hospital, Chronic Renal Disease Research Center of Tabriz University of Medical Science 腎移植患者 601 例のうち FMF アミロイドーシス患者 18 例 (2.9%) (男性 12 例、女性 6 例) の転帰について、200 例の対照患者と比較した。また、MEFV 遺伝子解析結果との関連についても評価した。
対象患者	FMF アミロイドーシス患者
暴露要因 (介入・危険因子)	腎移植、コルヒチン
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	腎移植後の移植片と患者の生存率、1 年後及び 5 年後のクレアチニンレベル
結果	腎移植 1 年後の移植片と患者の生存率はそれぞれ 94.44% と 100% であった。FMF 群の腎移植後 5 年のそれぞれの生存率は 94.73% と 88.88% であり、対照群との間に有意差はなかった。腎移植後 1 年および 5 年の平均クレアチニンレベルは、それぞれ 1.43 +/- 0.54 および 1.73 +/- 0.89 mg/dL であった。18 例の MEFV 変異解析の結果、M694V / M694V が 1 例、M694V / EQ148 が 3 例、M694V / V726A が 2 例、680M-I / E148Q が 3 例、M694V / M680I が 5 例、R202Q / M680I および M694V / R202Q が各 2 例であり、M694V/M680I の 1 例で再発を認めた。M694V/M680I の 1 例は、移植片喪失と心合併症のために死亡した。コルヒチンは副作用により 4 例で減量された。
結論	FMF 続発性アミロイドーシス患者の腎移植の長期転帰は、一般的な移植集団と同等であった。コルヒチンは副作用のための減量後においてもアミロイドーシスの再発予防効果を認めた。
コメント	比較的少数例の解析結果である。腎移植の長期効果と遺伝子変異との関連については少数のため解析が不十分であり、今後の症例の蓄積が待たれる。
構造化抄録作成者名	中村昭則

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Long-term Results of Kidney Transplantation in Patients With Familial Mediterranean Fever and Amyloidosis Sarıtas H, Sendogan DO, Kumru G, Sadioglu RF, Duman N, Erturk S, Nergisoglu G, Tuzuner A, Sengul S, Keven K Transplantation proceedings 2019;51:2289-2291
目的	腎移植を受けた FMF 続発性アミロイドーシス患者の長期的効果
研究デザイン	後方視的研究
セッティング	Siirt State Hospital 腎移植を受けた FMF アミロイドーシス患者 27 例と対照である 2005 年~2018 年の間に腎移植を受けた患者 614 名を対象とした。
対象患者	腎移植を受けた FMF 続発性アミロイドーシス患者
暴露要因 (介入・危険因子)	腎移植、免疫抑制剤
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	拒絶反応の有無および移植片喪失の有無による長期予後
結果	FMF 患者 22 例 (81.5%) はミコフェノール酸モフェチル、タクロリムス、およびステロイドからなる三重免疫抑制療法で治療され、残り 5 例 (18.5%) はタクロリムス、アザチオプリン、およびプレドニゾロンで治療された。急性細胞性拒絶反応は 3 例 (11.1%) で、急性細胞性および抗体介在性拒絶反応は 1 例 (3.7%) で認められた。観察期間中、急性細胞拒絶反応による移植片喪失は 1 例でのみ観察された。1 例は追跡期間の終わりに敗血症で死亡した。急性拒絶反応は FMF 患者 4 例 (14.8%) と対照群 92 例 (15%) で認められた。移植後 1、5、10 年での移植片と患者の生存率は両方群で同等であった。FMF 続発性アミロイドーシス患者では追跡期間中に慢性拒絶反応の兆候は観察されなかった。
結論	FMF アミロイドーシス患者における腎移植の長期予後は、対照群と同等である。
コメント	
構造化抄録作成者名	中村 昭則

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Outcomes of Canakinumab Treatment in Recipients of Kidney Transplant With Familial Mediterranean Fever: A Case Series Saritas Hazen, Sendogan Damla Ors, Kumru Gizem, Sadioglu Rezzan Sendogan DO, Saritas H, Kumru G, Eyupoglu S, Sadioglu RE, Tuzuner A, Sengul S, Keven K Transplantation Proceedings 2019;51:2292-2294
目的	FMF 関連アミロイドーシスの 4 例の腎移植レシピエントのカナキヌマブ療法の有効性評価
研究デザイン	後方視的研究
セッティング	Ankara University Medical School 2010 年~2017 年の間に 395 例が腎移植を受け、そのうち 30 例 (7.5%) がアミロイドーシスに続発する末期腎疾患を患っており、そのうち 4 例 (24 歳~44 歳、男性 2 名、女性 2 名) はコルヒチン耐性であり、疾病のコントロールが十分に得られないため代替療法としてのアナキンラやトシリズマブなどを投与したが、いずれもコントロールは不十分であった。二次性アミロイドーシスの制御するために腎移植前の患者の 1 人と腎移植後の 3 例でカナキヌマブ療法が開始された。
対象患者	FMF 関連アミロイドーシス成人例
暴露要因 (介入・危険因子)	腎移植、カナキヌマブ療法
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	重篤な副作用、タンパク尿、移植片の機能不全の有無
結果	カナキヌマブ療法開始後、全例で FMF の発作は消失し、SAA や CRP の正常化が達成された。重篤な副作用、タンパク尿の発症、移植片の機能不全はどの患者にも観察されなかった。
結論	カナキヌマブ治療を行った患者では発熱、関節炎および腹痛を伴う典型的な家族性地中海熱発作を防いだ。また、血清アミロイド A および CRP 値はすべての患者で正常化したことから、カナキヌマブ治療は、コルヒチンとアナキンラに耐性または不耐性の FMF を伴う腎移植レシピエントにとって安全かつ効果的な治療オプションである。
コメント	対象がなく、4 例のケーススタディに留まるため前方視的研究が必要である。
構造化抄録作成者名	中村昭則

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Efficacy of interleukin-1 targeting treatments in patients with familial mediterranean Fever. Cetin P, Sari I, Sozeri B. Inflammation. 2015;38:27-31. MF患者に対するの抗IL-1生物学的製剤の効果
目的	コルヒチン耐性MF患者に対する抗IL-1生物学的製剤で治療された患者での治療効果についての検証
研究デザイン	多施設での後方視的研究
セッティング	トルコ 多施設から抽出された小児・成人のコルヒチン抵抗性MF患者のMFV遺伝子の遺伝子型と抗IL-1生物学的製剤治療後の評価 2013～2014年
対象患者	小児（トルコ Ege 大学）と成人（トルコ Dokuz Eylul 大学）から抽出された合計20名のコルヒチン抵抗性MF患者 合計20名 小児：男2名、女2名 成人：男9名、女7名 年齢：14～50歳 中央値23歳 罹病期間：4～46年 中央値16年 フォローアップ期間：1～26年 中央値12年 (抗IL-1生物学的製剤開始後では中央値16か月)
暴露介入 (介入・危険因子)	抗IL-1生物学的製剤（アナキンラ、カナキヌマブ）
主なアウトカム評価（エンドポイント）	抗IL-1生物学的製剤使用前後の臨床症状とMFV遺伝子変異、ESRとCRP
結果	<p>●臨床症状 胸膜炎はすべての患者で見られる。発熱（95%）、関節痛/関節炎（95%）、筋肉痛（55%）、および肺胸膜炎（25%）</p> <p>●MFV 遺伝子変異 M694V ホモ変異：16名、M694V/ヘテロ変異：1名、M694V/M680I：1名、V726A/M680I：1名、E148Q：1名</p> <p>●アナキンラ：12名（小児2名） 投与量：100mg/day、治療期間：14か月（4～36か月）年齢：31歳（14-50歳）、罹病期間：14か月（4～19か月）</p> <p>カナキヌマブ8名（小児2名） 投与量：150mg/week、治療期間：18か月（4～25か月）年齢：19歳（14-22歳）、罹病期間：18.5か月（9～46か月）</p> <p>抗IL-1生物学的製剤使用前のコルヒチン投与量の中央値は1.5mg（1～3mg/day 小児：1.25mg/day 成人：2mg/day）、治療期間は11年（1～26年）、コルヒチン投与中の発作回数：1回/月（1～4回/月）、12回/年（4～50回/年） 年間および1か月あたりの発作回数は、抗IL-1生物学的製剤使用後から著明に減少。アナキンラとカナキヌマブのどちらでも同様に減少。 治療前：1.5回/月（1～4回）、18回/年（2～50回） 治療後：0回/月（0～3回）、1回/年（0～24回） 1名は2年間アナキンラを使用したか効果は得られず。治療前：3回/月、24回/年 治療後：3回/月、24回/年 腎生検は2名で実施、両方にアミロイドーシス合併を確認 成人：アナキンラ使用 尿蛋白9→3.7gに減少 小児：カナキヌマブ使用 尿蛋白5.6→1.2mg/2hに減少 1名にクレブシエラ肺炎の合併の為一時中止。</p> <p>●ESR/CRP</p>

	発作前後でESR/CRPはアナキンラ・カナキヌマブとともに著明に減少。
結論	コルヒチン抵抗性RF患者に対して抗IL-1生物学的製剤は、発作を抑制し、CRPやESRも低下させ安全な治療と考えられる。 アミロイドーシス合併患者では尿蛋白の減少がみられた。
コメント	血清アミロイドAの測定はされていない。SAAの低下や、SAAの沈着量の低下、生命予後の改善などに対するコメントは認められない。 アミロイドーシス合併患者に対しては、尿たんぱくの減少が指摘されているが、Grなどについては不明。コルヒチンに対し抵抗性を示す患者においては抗IL-1生物学的製剤は有効な治療法と考えられる。
署名	北城恵史郎

英語タイトル	Assessment of renal involvement in patients with familial Mediterranean fever: A clinical study from Ardabil, Iran
著者名	Bashardust B, Maleki N
雑誌名；巻：頁	Intern Med J. 2014;44:1128-1133
日本語タイトル	RF患者の腎機能評価：アブダビの臨床研究
目的	RFと非アミロイドーシスの糸球体腎炎の関連についての調査、検討した
研究デザイン	後方視的横断研究
セッティング	期間：2000年5月から2013年6月まで13年間 108名のRF患者 場所：イラン、アルダビ市の病院の、腎臓科と膠原病科
対象患者	108名のRF患者のうち蛋白尿を呈した超音波下腎生検と遺伝子解析を実施した12名を後方視的に解析 除外基準：慢性腎不全、糖尿病、虚血性心疾患や悪性腫瘍などの全身性疾患や、非代償性肝不全などの合併症、免疫抑制剤の使用、結節性多発動脈炎（PAN）、ヘノッホ・ションライン紫斑病（HS）、全身性ループスなどの特異的な血管炎を有する患者
暴露介入 (介入・危険因子)	コルヒチン投与
主なアウトカム評価（エンドポイント）	超音波下腎生検と遺伝子解析（11個のMEFV遺伝子変異：M694V, M80I, E148Q, R761H, R108Q, A744S, F497L, M94I, V726A, P388S, E167D）の結果
結果	12名のうち男9名女性3名 年齢14～88歳 中央値35.8歳 腎障害発症まで12年 中央値7.8年 アミロイドーシス合併：コルヒチン0.6mg 1日2回、高用量ACE阻害剤を併用 → 蛋白尿と血清Crの改善あり 蛋白尿3.5 [~] 9.6g/day→0.8 [~] 2.5g/day 血清Cr 0.9 [~] 2.9mol/L→1.1 [~] 1.4mol/L FSGS：コルヒチンと支持療法 蛋白尿4.7 [~] 10.1g/day→0.5 [~] 3.6g/day 血清Cr 1.3 [~] 2.8mol/L→1.3 [~] 6.8mol/L 腎生検：アミロイドーシス6名、FSGS（葉状分節性糸球体硬化症）5名、MPGN（膜性増殖性糸球体腎炎）1名 遺伝子解析：7名にRF遺伝子変異あり、腎アミロイドーシス6名全員にMEFV遺伝子変異あり
結論	RF患者における尿たんぱく陽性を認めた場合には、腎アミロイドーシスだけでなく、FSGSやMPGNなどの非アミロイド性変化が鑑別疾患として挙げられる。 RFのアミロイドーシス合併の予後に対するACEの効果は不明。
コメント	腎アミロイドーシスを合併した症例ではコルヒチン投与が蛋白尿と血清Crの改善を認めるとしているが、母数が少なくFSGSなどと比較して効果的かどうか

	かなどは示されていない。また、SAAの低下や、SAAの沈着量の低下、生命予後の改善などに対するコメントはない。
署名	北城恵史郎

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	The effect of canakinumab treatment on the inflammatory markers in children with colchicine-resistant familial mediterranean fever: Yazılıtaş F, Özdel S, Şimşek D Iran J Pediatr. 2019;29 コルヒチン抵抗性家族性地中海熱小児患者のカナキヌマブの効果判定の炎症性マーカーについて
目的	カナキヌマブ投与を受けている家族性地中海熱患者の治療効果判定の新規炎症性マーカーの評価
研究デザイン	単一施設の後方視的研究
セッティング	場所：トルコ こども病院の腎臓病科と膠原病科のカナキヌマブ治療中のRF患者 2012年～2018年 後方視的研究
対象患者	RFの診断基準を満たし、コルヒチン治療を最低3か月以上受けた小児患者で、コルヒチン抵抗性RFと診断された19名（男10名、女9名）。うち3名はアミロイドーシスやネフローゼ症候群だった。 年齢：11.5±4.7歳（中央値12）、診断時年齢：4.5±2.7歳（中央値4）、診断からカナキヌマブ投与まで16.6±15.8か月（中央値8、最小3か月、最大55か月）、カナキヌマブ投与前までの罹病期間：5.6±4年（中央値5、1～12年）。患者のうち12名にRFの家族歴あり、6名に血縁関係の親がRFであった。 コルヒチン抵抗性は、コルヒチン投与を最大量にしても、月に1回以上の発作が連続した3か月持続する場合かつまたは、赤血球沈降速度（ESR）やCRP、フィブリノゲンや血清アミロイドAなどの急性期マーカーが一つ以上上昇する場合、かつまたは腎不全を合併した場合とする。 アミロイドーシスの診断は腎生検による。 MFV遺伝子変異：MBIV変異は全患者で検索実施
暴露介入 （介入・危険因子）	カナキヌマブ
主なアウトカム評価（エンドポイント）	性別、年齢、カナキヌマブ投与期間、MFV遺伝子変異、採血データ（ESR,CRP,SAA,フィブリノゲン）、MV,NR,HRのカナキヌマブ投与前後での推移を評価（MV（：平均血小板容積）、NR（：好中球/リン球比）、HR（：血小板/リン球比）） アミロイドーシス合併患者でのカナキヌマブ投与前後での同様の項目で評価
結果	HRはカナキヌマブ治療後に著明に低下（150.6±57.6 vs 125.6±45.7）。MVとNRは変化に有意差なし。ESR,CRP,SAAは治療前に著明に高値であった。血小板数は治療後に著明に低下がみられた。 アミロイドーシス合併患者ではNRとHRは著明に低下がみられたが、ESR,CRP,SAA,MVについては治療前後での有意差のある変化は認めなかった。また蛋白尿は著明に減少した。
結論	コルヒチン抵抗性RF患者へのカナキヌマブ治療反応性マーカーとしては、HRはNRより信頼性がある。 アミロイドーシス合併患者ではNRとHRは著明に低下がみられ、尿たんぱくが減少した。
コメント	抗IL-1生物学的製剤投与により、アミロイドーシス合併RF患者での蛋白尿減少については指節がある。

	アミロイドーシス合併RF患者におけるSAAの低下については、治療前後では有意差なしと評価されている。(4.5±5.8 vs 0.09±0.01 p<0.488) SAAの沈着量の低下と生命予後の改善については評価されていない。
署名	北城恵史郎

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Effects of anti-tumor necrosis factor agents for familial mediterranean fever patients with chronic arthritis and/or sacroiliitis who were resistant to colchicine treatment. Bilgen SA, Kilic L, Akdogan A. J Clin Rheumatol. 2011;17:358-362 コルヒチン抵抗性慢性関節炎や仙腸関節炎のRF患者に対する抗TNF製剤の治療効果
目的	コルヒチン抵抗性RF患者に対する抗TNF製剤の治療効果の評価
研究デザイン	後方視的研究
セッティング	場所：トルコ 記載なし 期間：記載なし 詳細不明 カルテデータ
対象患者	コルヒチン抵抗性慢性関節炎や仙腸関節炎のRF患者10名(男女比1:1) コルヒチン抵抗性：2mg/dayのコルヒチン内服にも関わらず3か月に1回以上の発作があること
暴露介入 (介入・危険因子)	抗TNF製剤：エタネルセプト、インフリキシマブ、アダムリマブ
主なアウトカム評価(エンドポイント)	発作頻度、仙腸関節炎の画像的評価(レントゲン、MRI) 抗TNF製剤使用前後の疼痛・腫脹のある関節、ESR、CRP、BASDAIスコア アミロイドーシス合併患者では尿蛋白と血清クレアチニンも罹病期間中にフォロー
結果	患者年齢：中央値30.1 SD:8.5 RF罹病期間：中央値143か月 SD:115か月 関節炎や仙腸関節炎：中央値39.5か月 SD:18.3か月、8名に仙腸関節炎、5名に末梢性関節炎 RF家族歴：2例 アミロイドーシス合併患者：3名 抗TNF製剤：エタネルセプト5名、インフリキシマブ4名、アダムリマブ1名 4名の患者で少なくとも1種類のDMARDを使用 発作頻度：3名で頻度減少し、7名で発作消失(治療前発作頻度：中央値3.8回(SD:3.1)) ESR(39.6mm/hr→24.9mm/hr)、CRP(3.8→0.8mg/d)、BASDAI(6.2→2.1)と改善がみられた 関節症状：すべての患者で消失。1名治療前に人工関節置換、1名は肘関節可動域制限あり アミロイドーシス合併患者：1名で尿たんぱくは消失、残りの2名では血清クレアチニンの上昇なく尿たんぱくの減少を確認
結論	コルヒチン抵抗性慢性関節炎や仙腸関節炎のRF患者に対して抗TNF製剤は、ESR、CRP、BASDAIスコア改善見られており発作のコントロールに対して有効である。
コメント	アミロイドーシス合併患者の血清クレアチニンについては、詳細は不明であるが、蛋白尿については抗TNF製剤使用後から3名中1名で消失を確認し残りの2名では減少傾向を認めた。 また、SAAの低下や、SAAの沈着量の低下、生命予後の改善などに対するコメントはない。発作頻度や炎症所見の改善がみられていることから抗TNF製剤は台

	療選択として考慮される。抗TNF製剤を選択することになった理由は明確ではないため、他の治療選択との比較は難しい。
署名	北城恵史郎

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Effectiveness of Canakinumab in Colchicine- and Anakinra-Resistant or -Intolerant Adult Familial Mediterranean Fever Patients: A Single-Center Real-Life Study. Babaoglu H, Varan O, Kuruk H. J Clin Rheumatol. 2020;26:7-13 コルヒチンとアナキンラ抵抗性/不耐性のFMF患者に対するカナキヌマブの効果
目的	コルヒチンとアナキンラ抵抗性/不耐性のFMF患者に対するカナキヌマブの効果
研究デザイン	単施設の後方視的研究
セッティング	期間：2010年から2018年4月まで 場所：トルコ Gazi 大学病院
対象患者	Gazi コホートに参加した682名のFMF患者のうちカナキヌマブで治療された23名（女性15名 男性8名）
暴露介入 （介入・危険因子）	カナキヌマブ
主なアウトカム評価（エンドポイント）	発作の重症度、期間、頻度、CRP、赤血球沉降速度（ESR）、血清クレアチニン、AIDAI スコア、発作の前駆症状や誘因、仕事の生産性（欠勤・欠勤率）
結果	年齢：24～58歳 中央値32歳 罹病期間：14～59年 中央値26年 MFV遺伝子変異：ホモ、ヘテロ併せて88% FMFの家族歴：15名、そのうち6名はコルヒチン抵抗性FMFの診断でIL-1阻害剤治療中 コルヒチン：0.5～3mg/day（中央値 2mg/day） コルヒチン抵抗性：12名、コルヒチン不耐性：2名、アミロイドーシス：7名、慢性症状：2名 カナキヌマブ使用期間：1～44か月 中央値7か月 発作の重症度、期間、頻度、CRP、赤血球沉降速度（ESR）は著明に改善見られた 血清クレアチニンとALTは変化なし 14名の患者で完全寛解、7名に部分緩解、2名は通常の投与量では改善がなかった。7名の患者はカナキヌマブの継続使用ができなかった（妊娠、脊椎関節症、炎症性腸疾患や患者の拒絶、体重増加などが理由）。
結論	カナキヌマブはコルヒチン抵抗性・コルヒチン無効FMF患者に対して有効な治療選択である。
コメント	コルヒチン抵抗性FMF患者でアナキンラからカナキヌマブに変更したアミロイドーシス合併患者については、発作の重症度、頻度の著明な改善が認められたのは7名中3名であり、残りの4名については発作の重症度、頻度などは不変から軽度の改善程度である。血清クレアチニンについては、カナキヌマブ投与前後での全体での変化は認めず、アミロイドーシス合併患者での詳細は不明で蛋白尿の有無についても記載がない。 また、SAAの低下や、SAAの沈着量の低下、生命予後の改善などに対するコメントはない
署名	北城恵史郎

英語タイトル 著者名	Canakinumab treatment in renal transplant recipients with familial Mediterranean fever. Yildirim T, Yilmaz R, Uzak KM. J Nephrol. 2018;31: 453-455
---------------	---

雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	BMF患者で腎移植を受けた患者に対するカナキヌマブ治療について
目的	BMF患者で腎移植を受けた患者に対するカナキヌマブ治療の有用性について評価
研究デザイン	症例報告 後方視的研究
セッティング	場所：トルコ Hacettepe 大学病院 期間：
対象患者	3例のBMF患者で腎移植を受けた患者 ①61歳トルコ系女性 プレドニゾロン、MF、タクロリムス コルヒチン併用でカナキヌマブ 150mg 開始 ②57歳トルコ人女性 コルヒチン併用せずカナキヌマブ 150mg 開始 プレドニゾロン、MF、シクロスポリン ③46歳トルコ人女性 プレドニゾロン、MF、タクロリムス コルヒチン併用でカナキヌマブ 150mg 開始
暴露介入 (介入・危険因子)	カナキヌマブ
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	BMF発作頻度、CRP 治療の副作用、MEV遺伝子変異、アミロイドーシス合併、血清Cr
結果	①CRPは初回投与で正常化し、血清Crは0.8~1.0mg/dL MEV/MEV、発作：消失、副作用：腹部の違和感、治療期間6か月 ②CRPは初回投与で正常化し、血清Crは1.0~1.4mg/dL MEV/MEV、発作：消失、副作用：尿路感染を治療前後で繰り返した、腹部違和感、慢性腎盂腎炎、治療期間3か月 ③CRPは初回投与で正常化し、血清Crは1.3mg/dL MEV/MEV、発作：消失、治療期間12か月
結論	コルヒチンは腎移植を受けた患者では、MFやステロイド、カルシニューリン阻害やスタチン系製剤と併用すると下痢やミオパチーなどの副作用が増加するため腎移植患者では課題となるが、カナキヌマブは抗IL-1生物学的製剤のなかでアナキンラと比較すると同等の治療効果と治療忍容性がある。
コメント	腎移植を受けた患者の発作抑制に対してカナキヌマブは効果があることが示されているが、アミロイドーシス合併BMF患者に対する効果についての言及ではない。 SAAの低下や、SAAの沈着量の低下、生命予後の改善については記載がない。
署名	北城恵史郎

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	IL-1 blockers together with colchicine may be administered as first line therapy in familial Mediterranean fever with amyloidosis Tezcan ME Med Hypotheses 2019; 130: 100229 抗IL-1阻害剤をコルヒチンと併用する治療はアミロイドーシス合併BMF患者の第1選択治療となるかもしれない
目的	
研究デザイン	レター
セッティング	
対象患者	

暴露介入 (介入・危険因子)	
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	
結果	コルヒチンは、アミロイドーシス合併RF患者の血清G \geq 1.5mg/dLやネフローゼ症候群程度の蛋白尿を認める腎機能低下が認められる場合には無効となることが知られている。これらの患者や腎移植患者に対してもIL-1阻害剤は有効であるとする報告が多く、IL-1阻害剤の副作用も少ない。
結論	アミロイドーシス合併RF患者で腎機能低下や高度の蛋白尿を呈する症例に対するIL-1阻害剤を早期から使用することを推奨する。
コメント	アミロイドーシス合併RF患者でIL-1阻害剤を併用することで、蛋白尿の減少が認められ、IL-1阻害剤についても副作用も少なく使用することができることから、推奨される。しかし、SAAの低下や、SAAの沈着量の低下、生命予後の改善については記載がない。 自施設での症例報告、ケースシリーズではなく総説で、除外が妥当である。
署名	北城恵史郎

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Anti-interleukin-1 treatment in 26 patients with refractory familial mediterranean fever. Kucukshin Q, Yildizoren M, Ilgen U. Mod Rheumatol. 2017;27: 350-355 難治性RF患者26人に対するIL-1阻害薬の効果
目的	コルヒチン抵抗性/不耐性のRF患者へIL-1阻害薬（アナキンラもしくはカナキマブ）を投与し、その効果と副作用を評価する
研究デザイン	多施設後方的研究
セッティング	トルコの2つの三次医療機関でRFに対してIL-1阻害薬またはIL-1 β 阻害薬を受けた26名の患者で検討
対象患者	コルヒチンを2mg/日まで増量しても奏功しない患者を耐性/抵抗性のRF患者として26人を採用。そのうち5人が腎アミロイドーシス、2人が全身性アミロイドーシスであった。腎アミロイドーシスのうち2人は治療開始時すでにESRD、1人は開始時で持続性タンパク尿あり。
暴露介入 (介入・危険因子)	アナキンラ（100mg/日）24人、カナキマブ（150mg/月）2人、使用期間は3-36ヵ月間
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	ESR, CRP, SAA, RFの発作頻度
結果	IL-1阻害薬の治療前→治療後の変化。全ての項目で有意差を持って低下した。 <ul style="list-style-type: none"> ESR 80.1\pm21.3\rightarrow47.2\pm0.3 mm/h CRP 89.6\pm42.1 mg/l\rightarrowCRP 6.8\pm5.2 mg/l SAA 9.0\pm4.7 mg/dl\rightarrow0.9\pm0.8 mg/dl RFの発作は16人で発作消失、4人で発作の頻度と期間が減少した。アミロイドーシスを有する7名の患者全例で有意差を持ってSAAは減少した。2名でタンパク尿の消失、1名は寛み、1名が悪化した。
結論	難治性RF患者26人に対する抗IL-1阻害薬を用いた治療によりESR, CRP, SAAなど、急性期反応物質は統計的有意差を持って低下し、発作頻度の低下も確認された。 アミロイドーシスに関してはSAAの減少が示された。腎機能やタンパク尿の改善などの明確な臨床像的效果は確認されなかった。
コメント	RFに伴うAAアミロイドーシスに対してIL-1阻害薬を使用することでSAAの低下が確認されており、有効な治療と言える。
署名	井手水紀

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Efficacy and safety of interleukin-1 inhibitors in familial Mediterranean fever patients complicated with amyloidosis Varan Q, Kucuk H, Babaglu H. <i>Mod Rheumatol</i> . 2019;29: 363-366 アミロイドーシスを合併する FM 患者での IL-1 阻害薬の有効性と安全性の検討
目的	すでにアミロイドーシスを発症したコルヒチン抵抗性 FM 患者での IL-1 阻害薬の有効性と安全性を評価する
研究デザイン	単一施設での後方視的ケースシリーズ
セッティング	トルコの Gezi 大学リウマチ内科で FM に伴う腎アミロイドーシスに対して IL-1 阻害薬を投与された 17 人の患者
対象患者	17 人の年齢中央値は 39 歳、6 人の患者は ESRD のため血液透析を受けていた。IL-1 阻害薬開始理由は、前例コルヒチンを最大耐用量まで使用し、最適な治療を行っても症状が持続していたためであった。コルヒチンは IL-1 阻害薬使用中も併用された。
暴露介入 (介入・危険因子)	全例まず anakinra 100mg 連日投与から開始（透析患者は 100mg 隔日に減量）した。7 名の患者で canakinumab 月 1 回投与（150mg から開始し 300mg へ増量）を行った。治療期間の中央値は 16 か月であった。
主なアウトカム評価（エンドポイント）	ESR、CRP、Alb、FGA (patient global assessments)、血清 Cre、24 時間タンパク尿、UPCR (尿蛋白クレアチニン比)
結果	17 人中 16 人が治療継続可能であったが、1 人は canakinumab 最大投与量 + コルヒチン 3mg/日でも難治性であった。（FM 以外の疾患による状態悪化が想定されたため、解剖からは除外となった。） ESR、CRP、FGA、24 時間タンパク尿、UPCR は治療後に有意に改善した。血清 Alb と血清 Cre は有意差を認めなかった。Anakinra も canakinumab も重症な副作用は認めなかったが、7 人の患者で Anakinra から canakinumab へ変更された（1 人が白血球減少、4 人が注射部の局所反応、2 人が有効性欠けたため）。いずれも重症な副作用は認めなかった。
結論	すでにアミロイドーシスを発症したコルヒチン抵抗性 FM 患者における IL-1 阻害薬投与で、ESR、CRP などの炎症反応の改善を認め、24 時間タンパク尿や UPCR などの尿蛋白の改善を認めた。
コメント	すでにアミロイドーシスを発症したコルヒチン抵抗性 FM 患者における IL-1 阻害薬投与は一定の有効性が示されたが観察期間がやや短いこと、SAA の測定ができていないことなどが limitation で挙げられている。治療継続困難となった患者については本文中に詳細が記載されていないため、有効性・安全性の正確な評価が出来ていない可能性も残る。
署名	井手水紀

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Long term administration of tocilizumab improves renal amyloid A (AA) amyloidosis deposition in Familial Mediterranean fever: Inui K, Sawa N, Suebe T. <i>Modern rheumatology case reports</i> . 2020;4:310-311. トシリズマブ (TCZ) の長期投与により FM での腎へのアミロイド A 沈着が改善する
目的	FM による腎アミロイドーシス患者へ TCZ を投与
研究デザイン	症例報告
セッティング	期間：記載なく不明
対象患者	51 歳男性へ TCZ を長期投与し有効性を評価
暴露介入 (介入・危険因子)	TCZ 8mg/kg/dose を毎月 9 年間投与
主なアウトカム評価（エンドポイント）	9 年後に再生検を行い初回生検と腎組織における AA アミロイドの面積を比較
結果	AA アミロイドの面積は初回の 19% まで減少した。 ・24 時間尿蛋白 3.8/日→1.4g/日

	<ul style="list-style-type: none"> ・sCr 1.9 mg/dL→2.3 mg/dL ・eGFR 31.1 ml/min/1.73²→24 ml/min/1.73²
結論	sCrやeGFRは増悪したがAAアミロイドの面積と24時間尿蛋白は改善した。TCZ長期投与によりRFに伴うAAアミロイドーシス患者の腎へのアミロイド沈着が抑制される可能性が示唆された。
コメント	アミロイドの面積の低下を示しているが一度沈着したアミロイドが減少する機序は不明。SAAの評価は出来ていない。腎機能は低下しているが、加齢に伴う腎機能の低下についても考慮される。症例報告のため症例数蓄積が必要。
署名	井手水紀

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Study of live donor kidney transplantation outcome in recipients with renal amyloidosis Seth M, Refaie A, Mustafa F. Nephrol Dial Transplant. 1994;9:704-708 腎アミロイドーシス患者への生体腎移植の研究
目的	腎アミロイドーシス患者への生体腎移植の治療効果を糸球体腎炎患者と比較検討する
研究デザイン	単一施設での後方視的症例対照研究
セッティング	1984年1月から1992年4月までエジプトのMansoura大学腎泌尿器センターを受診した、腎アミロイドーシスに伴いESRDとなり生体腎移植を受けた16人の患者での検討
対象患者	16人中11人がRFに伴う腎アミロイドーシスを発症した患者、5人が一次性的腎アミロイドーシスを発症した患者。対照患者は同時期に原発性糸球体腎炎によりESRDとなり生体腎移植を行った患者46人。腎アミロイドーシス患者は移植後42±30か月間、コントロール群は47±25か月の追跡
暴露介入 (介入・危険因子)	ESRDに対する生体腎移植
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	移植腎と宿主の生存率、移植腎機能、急性拒絶反応の頻度と発症時期、シクロスポリン用量と毒性を評価した。 アミロイドーシス患者は前例1-2mg/日のコルヒチン投与を継続した。
結果	移植腎の生存率はAA群とコントロール群で有意差なし。 <ul style="list-style-type: none"> ・腎機能評価 3か月毎の血清クレアチニン評価も有意差なし <ul style="list-style-type: none"> ・急性拒絶反応と発症時期も有意差なし ・シクロスポリン投与量も有意差なし ・入院を要する消化器症状(悪心、嘔吐、腹痛、下痢)はアミロイドーシス群で7/16(43%)に対してコントロール群は1/46(2%)と有意差を認めた。7人中6人がRF患者であった。シクロスポリンのトラフが200ng/ml以上となったことが主な要因であり、シクロスポリンの減量により数日以内に症状改善を認めた。(コントロール群ではシクロスポリン濃度上昇があっても同様の症状は認められない。症状が周期性ではない点からRF発作は否定的と判断される)
結論	腎アミロイドーシス患者での生体腎移植は原発性糸球体腎炎患者と同様な治療効果であることが示された。シクロスポリンの血中濃度が上昇することがあり、消化器症状が強く出る可能性がある。
コメント	生体腎移植はAAアミロイドーシスに対して有効な治療であるが、RFに伴うAAアミロイドーシスに対しては消化器症状に注意が必要である。
署名	井手水紀

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁	Continuous ambulatory peritoneal dialysis in familial Mediterranean fever amyloidosis patients with end-stage renal failure: a single-centre experience from Turkey. Altıparmak MR, Pamuk ON, Ataman R. Nephron. Clin Pract. 2004;98:c1119-23
--------------------------	--

日本語タイトル	末期腎不全を呈した家族性地中海熱アミロイドーシス患者における持続的外来相対透析
目的	ESDを発症したRF-アミロイドーシス患者を対象に、持続的外来相対透析 (CAPD) の有効性を評価する
研究デザイン	単一施設での後方視的症例対照研究
セッティング	1996年から2002年の間にトルコのセラフパス大学医学部神経科でCAPDを受けた10名のRF-アミロイドーシス患者での検討
対象患者	10人のRFアミロイドーシス患者、対照群はCAPDを行っているIM10人、CN10人、CIN10人
暴露介入 (介入・危険因子)	外来でCAPDを行い6週間ごとに自覚調査
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	対照群との透析効率や腹膜機能に関連するパラメータ、CAPD関連の合併症 (感染症、代謝性合併症、心血管イベント、骨疾患、入院率) の比較 CAPD前後でのRF発作頻度の変化
結果	対照群との透析効率や腹膜機能に関連するパラメータ、CAPD関連の合併症 (感染症、代謝性合併症、心血管イベント、骨疾患、入院率) に有意差なし CAPD前に比べCAPD後の方がRF発作頻度低下
結論	透析の効率、合併症の発生率、経過観察に関するデータから、CAPDはRFアミロイドーシス患者のESDにおける有効なRRTであり、血液透析の有効な代替手段であることが示唆された。
コメント	CAPDはRFに合併するAAアミロイドーシスに伴うESDに対するRRTとして有効な治療法と言える。
署名	井手水紀

英語タイトル 著者名 雑誌名 ; 巻 : 頁 日本語タイトル	Eprodisate for the treatment of renal disease in AA amyloidosis Damber IM, Hawkins PN, Hezerberg EP. New Engl J Medicine. 2007;356:2349-2360 アミロイドAアミロイドーシスによる腎疾患に対するEprodisateを用いた治療
目的	AAアミロイドーシス患者へのEprodisate投与における有効性と安全性の評価
研究デザイン	多施設の二重盲検化試験
セッティング	13カ国7施設から、様々な背景疾患を有するAAアミロイドーシスと腎臓病変を有する患者261人がスクリーニング対象
対象患者	2001年7月11日から2003年2月14日まで、最終的に183名を対象に、89人がEPRODISATE、94人がプラセボの治療で無作為に割り付けられた
暴露介入 (介入・危険因子)	Ccr < 30 の患者にはEprodisate 800mg/day Ccr 30-80 の患者にはEprodisate 1600mg/day Ccr > 30 の患者にはEprodisate 2400mg/day それぞれ1日2回に分けて投与 投与量は試験中にCcrの値に応じて調整
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	投与前後での病状評価 (悪化/改善/安定)、Cr平均低下率、末期腎不全への移行、死亡リスクの評価、有害事象 悪化: Crがベース比2倍増 or Crがベース比50%以上減、末期腎不全への進行、または死亡 改善: 悪化要素がなく、Crがベース比50%以上増 安定: 悪化・改善に分類されない
結果	<ul style="list-style-type: none"> Eprodisate群の24例/89例 (27%)、プラセボ群の38例/94例 (40%、P=0.06) で病状悪化。Eprodisateによる病状悪化ハザード比は0.58 (95%CI, 0.37-0.93, P=0.02) Cr平均低下率は、Eprodisate群で10.9 ml/min/1.73²、プラセボ群で15.6ml/min/1.73² (P=0.02) 末期腎不全への移行 (ハザード比0.54, P=0.20) 死亡リスク (ハザード比0.95, P=0.94)

	・有害事象の発生率は2群間で同等
結論	Etodisateによる治療はAAアミロイドーシスの腎機能悪化率を低下させることが示された。Cr平均低下率、末期腎不全への移行率、死亡リスクに有意な影響はなかった。
コメント	AAアミロイドーシスに対する治療として有効性と安全性が示された。基礎疾患基礎疾患によるサブ解析は行われていないため、RFに伴うAAアミロイドーシスに対する治療効果を正確に評価できていない。
署名	井手水紀

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Tocilizumab in the treatment of twelve cases with aa amyloidosis secondary to familial mediterranean fever: Ugurlu S, Hacıoglu A, Adilnia Y, Orphanet J Rare Dis. 2017;12:389-395 RFに伴う二次性AAアミロイドーシスに対してトシリズマブを使用した12症例
目的	RFにAAアミロイドーシスを合併した患者を対象に、TCZの効果を検証した
研究デザイン	単一施設での後方視的ケースシリーズ
セッティング	トルコ、イスタンブールのGatapasa医科大学のRF専門外来に通院している14人のRF患者での検討
対象患者	14人中、1人はRFの疑い症例であり、もう1人は初回投与直後に高血圧発作が発生し、TCZの投与を中止したため、対象患者は12人（平均年齢35.2±10.0歳、RF平均罹患期間15.0±9.2年、アミロイドーシス平均罹患期間3.9±4.8年）。アミロイドーシスの影響は直腸（2人）または腎臓（10人）へのアミロイド沈着により確認された。TCZ投与前のコレヒチンの平均最大投与量は1.9±0.4mg/日。
暴露介入 (介入・危険因子)	TCZ 8mg/kg/月を投与（平均投与期間は17.5±14.7カ月、平均注入回数14.2±12.3回）コレヒチンは投与継続
主なアウトカム評価（エンドポイント）	Cr、GR、24時間尿蛋白(24HP)、CRP、ESRを治療開始前後で比較、副反応の評価
結果	<ul style="list-style-type: none"> ・Cr: 1.1 ± 0.9mg/dLから 1.0 ± 0.6 mg/dL ・GR: 111.7 ± 50.1 ml/min から 108.9 ± 54.8 ml/min ・24HP: 637.6 ± 636.0mg/dl から 474.5 ± 542.7 mg/dl ・CRP: 18.1 ± 19.5 mg/l から 5.8 ± 7.1 mg/l ・ESR: 48.7 ± 31.0mm/hから 27.8 ± 28.3 mm/h ・副反応 6回目の投与後、一過性の複視を経験した患者が1名 TCZ投与4カ月前に本態性高血圧症と診断され左動脈バイパス術を受けた1例は、3回目の投与後に血圧上昇のためカナキマブに変更（腎機能は正常）
結論	効果：CRPや血沈などの急性期反応値は有意に減少したが、Cr、GR、タンパク尿の有意差は得られなかった。治療前後でのSA値の評価ができていない。
コメント	治療前後の急性期反応物質の低下から、TCZはRFに伴うAAアミロイドーシスの有効な治療となりうることが示唆された。SAの治療前後での評価ができていないため、AAタンパク沈着量や生命予後への影響まで評価できていない。安全性に関しては、有害事象は目立たず認容性は高い。
署名	井手水紀

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	<p>Efficacy and safety of Canakinumab in patients with periodic fever syndromes (colchicine-resistant fmf, hids/mkd and traps): results from a phase 3, pivotal, umbrella trial</p> <p>De Benedetti F, Anton J, Gattorno M, Lachmann H, Kone-Paut I, Ozen S, Frenkel J, Simon A, Zeft A, Ben-Chetrit E, et al. <i>Pediatric rheumatology</i> 2017; 15:37.</p> <p>定期的な発熱症候群（コルヒチン不応性 fmf、hids / mkd およびトラップ）の患者におけるカナキヌマブの有効性と安全性：第3相、pivotal, umbrella 試験。</p>
目的	周期性発熱症候群（コルヒチン不応性 FMF、MKD/HIDS、TRAPS）患者に対する、カナキヌマブの効果を評価する。
研究デザイン	多施設共同 ランダム化比較試験
セッティング	9カ国（英、蘭、西、伊、仏、米、トルコ、イスラエル、スイス）の12施設、周期性発熱症候群181症例での検討。
対象患者	周期性発熱症候群（コルヒチン不応性 FMF63例、MKD/HIDS72例、TRAPS46例）の181症例
暴露要因 （介入・危険因子）	上記症例をランダムに2群に分け、カナキヌマブ（150mg、体重40kg以下の場合は2mg/kg）、あるいは偽薬を皮下注。
主なアウトカム評価 （エンドポイント）	<p>【主要評価項目】4週間おきのカナキヌマブによって、カナキヌマブ治療開始15日目で疾患活動性が臨床的に解消されていること、さらに16週間再発がなければ Responder と評価。</p> <p>【副次的評価項目】カナキヌマブ治療開始16週目における以下の評価項目を満たした患者の割合。</p> <p>①医師による疾患活動性のグローバル評価（PGA）で2未満 ②C反応性タンパク質（CRP）$\leq 10\text{mg/L}$ ③血清アミロイドA（SAA）$\leq 10\text{mg/L}$</p>
結果	<p>3疾患すべてにおいて、16週目の Responder の割合は偽薬よりカナキヌマブの方が有意に高かった（下記）。</p> <p>【コルヒチン不応性 FMF】カナキヌマブ：19例/31例（61.3%） vs. 偽薬：2例/32例（6.3%），$p\text{-value} < 0.001$。</p> <p>【MKD/HIDS】カナキヌマブ：13例/37例（35.1%） vs. 偽薬：2例/35例（6.3%），$p\text{-value} = 0.002$。</p> <p>【TRAPS】カナキヌマブ：10例/22例（45.5%） vs. 偽薬：2例/24例（8.3%），$p\text{-value} = 0.005$。</p> <p>16週目のPGAスコア2未満、CRP10mg/L以下、SAA蛋白10mg/L以下を達成した比率は、3疾患すべてにおいて、偽薬と比較してカナキヌマブの方が有意に高かった。</p> <p>最多有害事象は上気道感染症。重症有害事象の発生率は、コルヒチン不応性 FMF：8.6%、TRAPS：4.7%、HIDS/MKD：11.8%。</p>
結論	16週間の治療期間後のカナキヌマブの優れた有効性が示された。全体的な安全性プロファイルは、既報でのプロファイルを超えるものでは無かった。
コメント	<p>F. De Benedetti <i>et al.</i> Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. <i>N Engl J Med</i> 2018;378:1908-19.における Epoch 2 の評価。Figure 2 に相当。</p> <p>カナキヌマブの有効性に関する決定的報告だと思います。</p>

構造化抄録作成者名	山崎聡士
-----------	------

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Long-term efficacy and safety of canakinumab-treated patients with colchicine-resistant FMF, traps and hids/ MKD: results from the phase 3 cluster trial. De Benedetti F, Frenkel J, Simon A, Anton J, Lachmann H, Gattorno M, Ozen S, Kone-Paut I, Ben-Chetrit E, Wozniak MB, et al. Pediatric rheumatology 2018;16 (Suppl 2): 52. カナキヌマブ治療を受けたコルヒチン不応性 FMF、TRAPS および HIDS / MK 患者への長期的な有効性と安全性：第 3 相 CLUSTER 試験。
目的	カナキヌマブの 4 週おき投与、あるいは 8 週おき投与を比較して、周期性発熱症候群（コルヒチン不応性 FMF、MKD/HIDS、TRAPS）患者の疾患活動性の長期抑制のための至適治療法を確立する。
研究デザイン	多施設共同 オープンラベル試験
セッティング	9 カ国（英、蘭、西、伊、仏、米、トルコ、イスラエル、スイス）の 10 施設、周期性発熱症候群 171 症例での検討。
対象患者	周期性発熱症候群の 181 症例を対象とした、カナキヌマブ治療の効果を評価する CLUSTER 試験のエポック 4 に残った周期性発熱症候群 171 症例（コルヒチン不応性 FMF：57 例、MKD/HIDS：64 例、TRAPS：50 例） 【CLUSTER 試験の構成】 エポック 1（～0 週）：スクリーニング エポック 2（～16 週）：randomized, double-blind, placebo-controlled study（カナキヌマブ 150mg/300mg/4 週）。 エポック 3（～40 週）：randomized, placebo-controlled, open labeled, withdrawal study。エポック 2 の効果を維持するのに必要なカナキヌマブ治療を見出すために、カナキヌマブ 150/300 mg/8 週と偽薬を比較するランダム化、オープンラベル試験。 エポック 4（～112 週）：オープンラベル試験。150/300mg/8 週のカナキヌマブで臨床反応を維持できなかった症例は、150mg/300mg/4 週間に治療強化して、最終的にどのような治療に落ち着いたかを評価する。
暴露要因 （介入・危険因子）	150/300mg/8 週のカナキヌマブで臨床反応を維持できない症例は、非盲検で 150mg/300mg/4 週までの治療強化を行う。
主なアウトカム評価 （エンドポイント）	再発の有無 C 反応性タンパク質（CRP） $\leq 10\text{mg/L}$ の維持 血清アミロイド A（SAA） $\leq 10\text{mg/L}$ の維持 有害事象

結果	<p>当初 181 症例のエントリーがあったが、5 症例がエポック 4 で脱落 (TRAPS 1 症例は AE のため) した。</p> <p>各疾患における下記の割合の患者が、150/300mg/4 週、または 150/300mg/8 週 によるカナキヌマブ治療で 112 週目での疾患活動性の抑制に成功している。</p> <p>【コルヒチン不応性 FMF】</p> <p>カナキヌマブ 150mg 8 週おき : 23 症例/57 症例 (40.4%) カナキヌマブ 150mg 4 週おき : 20 症例/57 症例 (35.1%) カナキヌマブ 300mg 8 週おき : 23 症例/57 症例 (8.8%) カナキヌマブ 300mg 4 週おき : 23 症例/57 症例 (15.8%)</p> <p>【MKD/HIDS】</p> <p>カナキヌマブ 150mg 8 週おき : 14 症例/64 症例 (21.9%) カナキヌマブ 150mg 4 週おき : 7 症例/64 症例 (10.9%) カナキヌマブ 300mg 8 週おき : 11 症例/64 症例 (17.2%) カナキヌマブ 300mg 4 週おき : 32 症例/64 症例 (50.0%)</p> <p>【TRAPS】</p> <p>カナキヌマブ 150mg 8 週おき : 25 症例/50 症例 (50.0%) カナキヌマブ 150mg 4 週おき : 5 症例/50 症例 (10.0%) カナキヌマブ 300mg 8 週おき : 9 症例/50 症例 (18.0%) カナキヌマブ 300mg 4 週おき : 11 症例/50 症例 (22.0%)</p> <p>HIDS / MKD では、より頻繁に 300mg/4 週へ漸増を要した。患者の大多数は、再燃を認めなかった (コルヒチン不応性 FMF : 96.6%、HIDS / MKD : 83.3%、TRAPS : 94.3%)。3 疾患すべてにおいて、SAA レベルの中央値はエポック 4 まで抑制を維持した (コルヒチン不応性 FMF : 618~21mg/L、HIDS/MKD : 2061~16mg/L、TRAPS : 243~12mg/L)。</p> <p>新たに追記すべき有害事象の報告は無かった。</p>
結論	<p>CLUSTER 研究のエポック 4 でのカナキヌマブ 150/300mg/4 週による長期治療は、コルヒチン不応性 FMF、HIDS/MKD、TRAPS の患者で疾患活動性の抑制を維持できることが示された。長期投与による、新たなまた有害事象は無かった。</p>
コメント	<p>N Engl J Med 2018;378:1908-19. で詳細が報告されている。カナキヌマブの長期効果も確認されたと考えます。</p>
構造化抄録作成者名	山崎聡士

英語タイトル 著者名 雑誌名 ; 巻 : 頁 日本語タイトル	<p>Effect of canakinumab on health-related quality of life in patients with periodic fever syndromes</p> <p>Lachmann H, Simon A, Anton J, Gattorno M, Kone-Paut I, Ozen S, Frenkel J, Ben-Chetrit E, Hoffman H, Zeft A, et al. Pediatric rheumatology 2017;15(suppl 1) 37</p> <p>周期性発熱症候群患者の生活の質に対するカナキヌマブの効果</p>
目的	<p>周期性発熱症候群 (コルヒチン不応性 FMF、MKD/HIDS、TRAPS) 患者の Health-Related Quality of Life (HRQoL) に対する、カナキヌマブの効果を評価する。</p>
研究デザイン	<p>多施設、前向き試験</p> <p>本来の試験は RCT であるが、この発表は対照群との比較なし。</p>

セッティング	9カ国（英、蘭、西、伊、仏、米、トルコ、イスラエル、スイス）の12施設で登録された、周期性発熱症候群181症例での検討。
対象患者	18歳以上の成人71例、5～18歳の小児110例の計181症例のうち、カナキヌマブを当初から使用、あるいは偽薬からカナキヌマブへスイッチした症例。 コルヒチン不応性FMF 成人5週目：30例 16週目：31例 コルヒチン不応性FMF 小児5週目：24例 16週目：21例 MKD/HIDS 成人5週目：15例 16週目：14例 MKD/HIDS 小児5週目：30例 16週目：31例 TRAPS 成人5週目：17例 16週目：14例 TRAPS 小児5週目：18例 16週目：14例
暴露要因 （介入・危険因子）	上記181症例をランダムに2群にわけ、カナキヌマブあるいは偽薬を投与した。偽薬群のうち、治療反応がなかった症例に対しては、カナキヌマブへ変更した。
主なアウトカム評価 （エンドポイント）	治療開始5、16週後に下記の評価方法でHRQoLを評価した。 【成人の評価】 SF-12 Physical Component Summary (SF-12 PCS)とSF-12 Mental Component Summary (SF-12 MCS) 【小児の評価】 CHQ-PF50 Physical Summary (CHQ-PF50 PhS)とCHQ-PF50 Psychosocial Summary (CHQ-PF50 PsS)
結果	① 成人 【SF-12 PCS の平均改善点数】 コルヒチン不応性FMF 7.90 (5週) →9.55 (16週) MKD/HIDS 13.81 (5週) →13.81 (16週) TRAPS 9.63 (5週) →11.64 (16週) 【SF-12 MCS の平均改善点数】 コルヒチン不応性FMF 4.83 (5週) →4.27 (16週) MKD/HIDS 6.41 (5週) →8.14 (16週) TRAPS 5.65 (5週) →5.51 (16週) ② 小児 【CHQ-PF50 PhS の平均改善点数】 コルヒチン不応性FMF 13.2→20.1 (16週) MKD/HIDS 5.5 (5週) →9.9 (16週) TRAPS 7.4 (5週) →14.9 (16週) 【CHQ-PF50 PsS の平均改善点数】 コルヒチン不応性FMF 4.1 (5週) →7.2 (16週) MKD/HIDS 1.8* (5週) →5.2 (16週) TRAPS 0.9* (5週) →1.2* (16週) (*minimal important difference) 成人では、カナキヌマブ治療によるSF-12 PCSとSF-12 MCSスコアの改善がいずれの疾患においても、すでに5週間目で明らかであり、これが16週目までに持続した。 小児では、カナキヌマブ治療によるCHQ-PF50 PhSとCHQ-PF50 PsSスコアの改善は、HIDS/MKDの5週目、TRAPSの5週目、16週目では確認されなかったが、その他のものでは改善効果が確認された。
結論	成人において、カナキヌマブはコルヒチン不応性、MKD/HIDS、TRAPS患者のHRQoLを5週までに急速に改善し、その改善を16週まで維持した。小児においては、CHQ-PF50 PhSは成人と同様の効果が得られたが、CHQ-PF50 PsSを用いた評価では、HIDS/MKDとTRAPSへの効果は限定的であった。

コメント	Phase 3, randomized, placebo-controlled study of Canakinumab in pts with Periodic Fever Syndromes (NCT02059291) (N Engl J Med 2018;378:1908-19.)におけるサブ解析と思われる。QoL への効果は確認されていると考えます。
構造化抄録作成者名	山崎聡士

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Tocilizumab in the treatment of patients with AA amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever. Yilmaz Sedat, Cinar Muhammet, Simsek Ismail, Erdem Hakan, Pay Salih. Rheumatology (Oxford, England) 2015;54:564-565. 家族性地中海熱に続発する AA アミロイドーシス患者へのトシリズマブ治療
目的	FMF に合併する AA アミロイドーシスに対するトシリズマブの治療効果を検討する。
研究デザイン	単一施設、前向き、観察試験
セッティング	トルコ、アンカラの Gulhane School of Medicine のリウマチ科において、FMF を原因とする続発性 AA アミロイドーシス腎症を有し、トシリズマブで治療された、11 症例を検討した。
対象患者	FMF に続発する AA アミロイドーシス腎症を有する症例で、コルヒチンとアンジオテンシン受容体遮断薬、またはアンジオテンシン変換酵素阻害薬を少なくとも 3 か月間 (3 ヶ月～20 年の範囲) 使用したが、十分な効果が得られなかった症例で、トシリズマブ治療が試みられた 11 症例。
暴露要因 (介入・危険因子)	関節リウマチと同様のプロトコル (4 週間ごとに 8mg/kg) でトシリズマブを静脈内投与。コルヒチン、アンジオテンシン受容体遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬は継続投与。
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	血清総タンパク質、血清アルブミン、血清クレアチニン、血中尿素窒素、および 24 時間尿タンパクを 3 ヶ月おきにチェック。
結果	<p>アミロイドーシス発症からトシリズマブ治療開始までの平均期間は 57 ヶ月。ネフローゼ 8 症例、低アルブミン血症 7 症例 (うち 3 人は血清アルブミンが 2g/dL 未満)。7 症例で血清クレアチニンレベルの上昇を認めていた。</p> <p>トシリズマブ治療期間が 16 ヶ月と最長であった症例で、尿蛋白が正常化した。この症例ではトシリズマブを中止し、コルヒチンのみで 12 か月間その状態を維持している。4 症例で尿タンパク量はかなり減少、2 症例では軽度減少した。しかし、これらの 6 例とも血清クレアチニンはわずかに上昇した。1 例がトシリズマブ 6 回投与後に治療拒否のため脱落。他の 3 症例はトシリズマブの効果認めず、中止された。尿タンパク量がかなり減少した 4 症例のうち、1 例では FMF の頻回発作のため、アナキンラにスイッチされた。アナキンラへスイッチを要した症例以外では、低アルブミン血症を併発した 6 症例全例で低アルブミン血症が解消された。</p> <p>重大な有害事象はなく、肝酵素上昇と血小板減少症 (11 万/μL) を 1 例ずつ認めたが、トシリズマブの減量や中止は不要であった。</p>
結論	トシリズマブは FMF による AA アミロイドーシスに有効。

コメント	トシリズマブが FMF に関連する AA アミロイドーシスの治療に効果的であるということは否定されないが、抗 IL-1 製剤と比較する必要がある、おそらく劣ると想像される。
構造化抄録作成者名	山崎聡士

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Is colchicine therapy effective in all patients with secondary amyloidosis? Unverdi Selman, Inal Salih, Ceri Mevlut, Unverdi Hatice, Batgi Hikmetullah, Tuna Rana, Ozturk Mehmet Akif, Guz Galip, Duranay Murat Renal failure 2013;35:1071-1074. コルヒチン療法は続発性アミロイドーシスのすべての患者に有効か？
目的	二次性アミロイドーシスの改善に対するコルヒチン療法の効果を検討する。
研究デザイン	多施設（トルコ、アンカラの 6 施設）、後向き研究
セッティング	2002 年～2010 年にトルコ、アンカラの 6 施設でアミロイドーシスと診断され、コルヒチン治療を行った 24 症例での検討。
対象患者	病理学的に腎アミロイドーシスと診断された 37 人のうち、3 ヶ月以上の罹病期間を有し、データ確保され、コルヒチン治療を継続できた 24 症例での検討。24 症例（FMF15 例、強直性脊椎炎 4 例、関節リウマチ 2 例、ベーチェット病 3 例）のうち、ネフローゼが 10 症例（FMF5 症例、リウマチ性疾患 5 症例）、非ネフローゼが 14 症例。
暴露要因 （介入・危険因子）	コルヒチン 1～2mg/日 コルヒチン治療期間は 27.7±19.2 ヶ月（4～64 ヶ月）
主なアウトカム評価 （エンドポイント）	タンパク尿量と推定糸球体濾過率の改善
結果	コルヒチン治療の効果は以下の通り。 【尿タンパク】 非ネフローゼ 14 症例のうち 11 症例（78%）で減少し、うち 3 症例では<200mg/日以下まで減少した。3 症例（22%）ではタンパク尿は増加した。 ネフローゼ群 10 症例のうち 5 症例（50%）でタンパク尿は減少した。 【糸球体濾過率】 ネフローゼ群と非ネフローゼ群いずれでも変化はなかった。 疾患別に検討した結果、FMF 関連アミロイドーシス群の 12/15 人の患者で、コルヒチン治療によってタンパク尿が有意に減少した（p=0.05）。しかし、その他のリウマチ性疾患関連アミロイドーシス群では、コルヒチンによるタンパク尿の有意な減少は観察されなかった（p>0.05）。
結論	腎アミロイドーシスに対して、尿蛋白量が少ない段階で、コルヒチン療法はより効果的であった。その他のリウマチ性疾患関連アミロイドーシス群の患者ではコルヒチン療法の効果は観察されなかったが、FMF 関連アミロイドーシス群では尿蛋白減少の効果を確認した。
コメント	腎障害が出現する前であれば、二次性アミロイドーシスに対して、コルヒチンも一定の効果が期待できることが示唆される。
構造化抄録作成者名	山崎聡士

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Safety and efficacy of anti-interleukin-1 treatment in 40 patients, followed in a single centre, with AA amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever. Ugurlu Serdal, Ergezen Bilgesu, Egeli Bugra Han, Selvi Oguzhan, Ozdogan Huri. Rheumatology (Oxford, England) 2020;59:3892-3899. 単一施設の40人のAAアミロイドーシス合併FMF症例を対象とした抗インターロイキン-1治療の安全性と有効性
目的	FMFアミロイドーシスにおける抗IL-1療法の有効性と安全性を検討する
研究デザイン	単一施設、レトロスペクティブ
セッティング	2010年～2019年に、イスタンブールのIstanbul-Cerrahpasa大学でFMFと診断され、病理学的にアミロイドーシスと診断された44症例での検討
対象患者	44症例（男22例、女22例、平均年齢43.63±12.17歳）のうち、最低3ヶ月にわたってアナキンラあるいはカナキヌマブで治療された40症例を対象。血液透析5例、腎移植4例を含み、合併疾患として、強直性脊椎炎7例、炎症性腸疾患2例、結節性動脈炎1例、乾癬1例。MEFV遺伝子に関しては、M694Vホモ変異22例、M694Vヘテロ変異8例。
暴露要因 (介入・危険因子)	全例でコルヒチン(1.23±0.76mg/日)使用し、これに加えてアナキンラ(基本投与量100mg/日、平均投与期間25.92±11.31ヶ月)カナキヌマブ(基本投与量150mg/月、平均投与期間23.82±9.92ヶ月)で治療。血液透析患者へのアナキンラ投与は、毎透析後の週3回行われた。
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	Patient global assessment (PGA) scoresはvisual analogue scale (VAS: 10(worst) to 0 (no complaints))で評価。CRP、ESR、血清クレアチニン、尿蛋白量が検査され、改善度が50%未満の場合には効果なしと判定された。
結果	40症例のうち、36例(Table1では32例で、3ヶ月以上使用されなかった症例が省除外れたと思われる)に対してアナキンラ、4例に対してカナキヌマブが投与されていた。 アナキンラ36例中、14例は継続使用、2例死亡(リンパ腫1例、心アミロイドーシス1例)、20例が中止された。中止の内訳は腎機能低下9例、治療効果不十分4例、注射部位反応4例、合併疾患の悪化2例、2次無効1例であった。これらのアナキンラ中止症例では、14例がカナキヌマブへスイッチ、4例がトシリズマブへスイッチされた。 カナキヌマブ投与症例は、ファーストで使われた4症例とアナキンラからスイッチされた14例の計18例であった(注: Table1では19例、文中では17例になっている..)。 透析を受けていない35人の患者のうち、20.6%で腎機能が悪化した。 発症時にクレアチニンレベルが1.5mg/dL以上だった一例の腎移植症例を含む23症例(Group1)のうち、1例で腎機能悪化のステージが進み、1例では透析が導入された。24時間尿蛋白量は1.525g(中央値)→0.252g(中央値)へ減量した。ネフローゼだった9症例では、6.3g(中央値)→2.6g(中央値)へ減量した。非発作時のCRPは6mg/L(中央値)→2mg

	<p>(中央値)へ低下し、ESRは43mm/h(中央値)→12 mm/h(中央値)へ低下した。患者VASは8(中央値)→1(中央値)へ低下した。CRP, ESR, VASの低下は全て$p<0.01$の有意な低下であった。</p> <p>発症時にクレアチニンレベルが1.5mg/dL以上だった17症例(Group2、3例の腎移植症例を含)のうち、stage2の症例はstage3へ悪化した。Stage3の10例のうち4症例がstage4へ悪化した。一方で、Stage3でも1例がstage2へ改善した。透析症例の4症例においてFMFの活動性はアナキンラ(週3回100mgの皮下注)で抑制された。24時間尿蛋白量は2.4g(中央値)→2.6g(中央値)へ減量した(非透析症例のみ)。クレアチニンは、1.9mg/L(中央値)→2.3mg/L(中央値)へ増加した。一方、CRPとESR17症例中15例で正常化し、VASも7(中央値)→1(中央値)へ低下した。CRP, ESR, VASの低下は全て$p<0.01$の有意な低下であった。</p> <p>腎移植4症例では、アナキンラ3例、カナキヌマブ1例が使用され、有害事象は無かった。一例のぞき、FMF抑制効果は明らかだった(Table5ではどの症例が無効であったか不明..)。1例は腎機能改善、1例は透析導入、他の2例は腎機能に変化はなかった。</p> <p>透析5症例では、当初全例でアナキンラが使用された。そのうち2症例が注射部位反応でカナキヌマブへスイッチされたが、うち1症例は再度注射部位反応が起こった。1例は腎移植、1例は心臓アミロイドーシスで死亡した。1例は無効のためカナキヌマブへスイッチされた。カナキヌマブスイッチの3症例は全例継続使用されている。</p> <p>強直性脊椎炎合併7例のうち、クレアチニン1.5mg/dL以上が3例存在した。ESRDの一例は、抗TNF、抗IL-6治療と同様に抗IL-1療法でも強直性脊椎炎が悪化したため、中止となった。2症例で尿蛋白の増多と炎症反応の悪化のため中止された。残りの4症例では腎機能に対しても、FMFや強直性脊椎炎に対しても抗IL-1療法は奏功していた。</p> <p>アナキンラにて注射部位反応を起こした強直性脊椎炎合併1例と直腸出血を起こした強炎症性腸疾患合併1例は、カナキヌマブへの変更にて問題が解決された。</p>
結論	<p>抗IL-1剤は忍容性が高く、透析患者や腎移植後を含むFMF及び合併するアミロイドーシスの治療にも効果的であった。治療開始時のクレアチニンが1.5mg/dl未満であれば、より抗IL-1治療の効果が期待できる。透析中や腎移植後のFMF患者に対しても、抗IL-1治療の効果が発揮される可能性が示唆された。</p>
コメント	<p>カナキヌマブ投与症例数が、文中とTable1で一致していない。クレアチニン1.5mg/dL未満の症例数とクレアチニン1.5mg/dL以上の症例数が、文中とTable2で一致していないなど、症例数の整合性に一部乱れがある。しかしながら、困難なFMF症例に対しても、カナキヌマブの効果を期待させるデータである。</p>
構造化抄録作成者名	山崎聡士

英語タイトル 著者名	Treatment of colchicine-resistant Familial Mediterranean fever in children and adolescents.
---------------	---

雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Eroglu Fehime Kara, Besbas Nesrin, Topaloglu Rezan, Ozen Seza. Rheumatology international 2015; 35: 1733-1737. 小児および思春期におけるコルヒチン不応性家族性地中海熱の治療
目的	コルヒチン不応性 FMF 症例に対する、抗 IL-1 製剤および抗 TNF 製剤の有効性と安全性を検証する。
研究デザイン	単一施設、レトロスペクティブ ケースシリーズ
セッティング	間にトルコ、アンカラの Hacettepe University Ihsan Dogramaci Children's Hospital で、2006 年から 2013 年の間に、生物学的治療を受けたコルヒチン不応性 FMF 症例 14 例の検討。
対象患者	コルヒチン不応性 FMF 症例（以下の (1) ~ (3) に相当）に対して、抗 IL-1 製剤、抗 TNF 製剤が使用された 14 症例（13.2 ± 6.8 歳、2~24 歳）を検討した。一例を除き、全例で <i>MEFV</i> 遺伝子のエクソン 10 の変異を有していた。 (1) アミロイドーシス (2) 再発性の長期の発熱性筋肉痛とステロイドの頻用 (3) 持続性関節炎。 コルヒチン耐性は、3 ヶ月連続で少なくとも月 1 回の FMF 発作があり、コルヒチン内服（0.035 ± 0.01mg/kg/day、0.03 ~ 0.06mg/kg/day）にもかかわらず、FMF 発作の間欠期にも ESR または CRP または SAA が上昇していた。
暴露要因 (介入・危険因子)	① エタネルセプト ② エタネルセプト→抗 IL-1 製剤へのスイッチ ③ アナキンラ ④ アナキンラ→カナキマブへのスイッチ ⑤ カナキマブ
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	①自己炎症性疾患活動性指数 (AIDAI) スコアシート ②患者、両親、医師による重症度のグローバルアセスメント ③検査データ 3~6 か月ごとに評価した。
結果	14 症例のうち 3 例は、エタネルセプトで 7 ヶ月（中央値、3~11 か月の範囲）間治療され、全例が副作用か効果不十分のために抗 IL1 治療にスイッチされた。この 14 症例のうち 11 症例は、アナキンラで 8 ヶ月（中央値、4~60 ヶ月の範囲）治療され、9 症例では 3 ヶ月で治療効果が得られた。4 症例でコンプライアンス違反、局所副作用、活動性関節炎のためにカナキマブへスイッチされた。カナキマブで治療された 9 症例では、全員が改善した。うち 2 症例では、カナキマブの増量を要した。逆に、3 症例ではカナキマブ投与間隔を 12~16 週間ごとに延長できた。さらに、3 症例では抗 IL1 治療を中止し、コルヒチン治療のみで病態が安定している。
結論	コルヒチン不応性 FMF 症例に対して抗 IL1 治療は効果的である。投与量は、患者に調整を考慮するのが良い。
コメント	エタネルセプトの効果は疑問。カナキマブの効果は明らかである。アナキンラは効果とアドヘアレンスの面で、カナキマブに劣ると思われる。
構造化抄録作成者名	山崎聡士

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Efficacy and safety of treatments in Familial Mediterranean fever: a systematic review. Demirkaya Erkan, Erer Burak, Ozen Seza, Ben-Chetrit Eldad. Rheumatology international 2016; 36:325-331. 家族性地中海熱治療の有効性と安全性：システマティックレビュー
目的	FMF 発作の予防、FMF に続発するアミロイドーシスを回避するための治療法に関して、その有効性と安全性を集約する。
研究デザイン	システマティックレビュー
セッティング	2014 年 5 月 31 日までのすべての PubMed、Embase、Cochrane Central Trials Register が検索され、ランダム化比較試験または準対照試験のみを対象とした。
対象患者	1222 出版のうち、153 の報告が調査され、7 研究が基準を満たした。7 研究のうち 4 研究は計 57 症例を対象としたコルヒチンのランダム化クロスオーバー臨床試験。 他に、24 症例を対象とした <i>Andrographis paniculata</i> Herba Nees 抽出物の効果を検証した 1 件の RCT、12 症例を対象とした Rilonacept のランダム化クロスオーバー臨床試験 1 件、34 件の急性腹部発作を対象としたインターフェロンの RCT1 件が、記載されているが、詳細は不明であり、主にコルヒチンの効果に関する 4 つの試験の解説が行われている、
暴露要因 (介入・危険因子)	コルヒチン
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	FMF 発作回数、発作重症度、発現した発作の消退
結果	①0.6mg 錠を 1 日 3 回内服（消化器の有害事象の場合には 1 日 1 回に減量）で、偽薬との比較を行った。偽薬群では 38/60 症例で FMF 発作が起こったが、コルヒチン群では 7/60 症例のみであった ($p < 0.001$)。重症度もコルヒチンで低下した ($p < 0.02$)。 ②コルヒチン 0.5mg 2 錠/日による効果を検討、2 ヶ月の観察期間で、偽薬群では 5.25%の症例で FMF 発作が起こったが、コルヒチン群では 1.15%のみであった ($p < 0.001$)。 ③0.6mg 錠を 1 日 3 回内服、6 ヶ月の検討。偽薬群 (n=10) では、FMF 発作が 9 症例で計 59 回記録された。一方、コルヒチン群 (n=10) では 2 症例で 5 回記録されたのみであった ($p < 0.002$)。重症度も低下 ($p < 0.02$)。 ④発現した FMF 発作の沈静化を目的としたコルヒチンの効果を検討。10 ヶ月の観察期間にコルヒチン群 28 発作、偽薬群 31 発作の、発作初期に治療介入。偽薬群では 10%で発作が沈静化したのに対して、コルヒチン群では 75%で沈静化した。
結論	コルヒチンの 4 研究では一貫して FEF 発作の頻度と重症度、いずれにおいても抑制し、発現した FMF 発作の沈静化にも効果的であった。試験の質は比較的低いと評価されているが、結論としては、コルヒチンは FMF の効果的な治療法と評価されている。
コメント	FMF に対するコルヒチン治療は、確立された治療法と考えられるが、これらの研究はその認識を支持している。
構造化抄録作成者名	山崎聡士

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	A systematic literature review of efficacy, effectiveness and safety of biologic therapies for treatment of familial Mediterranean fever. Kuemmerle-Deschner Jasmin B, Gautam Raju, George Aneesh T, Raza Syed, Lomax Kathleen G, Hur Peter Rheumatology (Oxford, England) 2020;59:2711-2724. 家族性地中海熱の治療のための生物学的製剤の有効性、効果と安全性に関するシステマティックレビュー。
目的	適応・適応外にかかわらず、FMF の治療において使用される生物学的療法の有効性、有効性、および安全性に関する既存のエビデンスの特定と要約
研究デザイン	システマティックレビュー
セッティング	①2000 年から 2017 年 9 月までの、Embase、MEDLINE、MEDLINE-In Process、Cochrane データベース ②2014 年から 2017 年 9 月までの会議の要約 の合計 3342 個を使用。その中から、67 の論文として出版された 38 の研究を対象とした。対象研究は全て 2010 年以降、うち 21 件は 2016 年～2017 年に出版された。対象患者数が 5 例以下の文献は除外された。
対象患者	38 研究のうち、9 研究は FMF 全般を対象とし、23 研究ではコルヒチン不応性 FMF 症例を対象としていた。7 研究では、AA アミロイドーシスなどの FMF 関連の合併症を有する症例が対象となっていた。
暴露要因 (介入・危険因子)	1 種類以上の生物学的製剤が使用された文献が採用された。アナキンラ (26 研究)、カナキヌマブ (21 研究)、およびエタネルセプト (6 研究) が、研究全体で頻繁に使用された生物学的製剤であり、アダリムマブ、トシリズマブ、リロナセプト、インフリキシマブを対象とした研究は 1～2 研究に限られていた。
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	38 研究において臨床的指標として用いられたのは下記の項目。 FMF 発作回数の変化：18 研究、完全、あるいは部分寛解：12 研究、臨床反応/寛解：8 研究、FMF50 response：7 研究、Disease activity score (DAS)：1 研究、再燃：1 研究。 Biochemical markers は 24 研究で採用。 Patient outcomes は 11 研究、安全性は 25 研究で評価された。
結果	【アナキンラ】 1つの RCT と 25 の観察研究が解析された。RCT では 25 症例が登録された RCT では、アナキンラ群での FMF 発作の減少が確認された。FMF50 の改善は偽薬群で 31%であったのに対してアナキンラ群では 83%の改善を認めた。HRQoL の改善もアナキンラ群で有意に改善した。 観察研究でも FMF 発作の減少効果が報告されている。中期観察 (4 ヶ月～1 年) での完全寛解の割合は、研究によって 33%～86%、長期観察 (1 年以上) では 12%～100%であった。FMF50 の改善を指標とした場合、その達成率は 83%～100%であった。5 研究で FMF に続発するアミロイドーシスへの効果を検証しているが、アナキンラは腎機能の改善あるいは安定化に効果的であると結論づけられている。 【カナキヌマブ】 1つの RCT、2つの non-RCT、18 の観察研究が解析された。RCT (pivotal phase3 RCT: CLUSTER) ではコルヒチン不応性 FMF の 63 症例が登録された。FMF 臨床的改善 (2 週目での改善とその後 16 週までの維持)

が偽薬群（6%）と比較してカナキマブ群（61%）で有意に改善、Autoinflammatory Disease Activity Index (AIDAI) スコアの9を下回る改善が52%で確認された。その効果の40週後まで維持に関しても、偽薬群（30%）と比較してカナキマブ群（78%）比較して高率であった。HRQoLの検討では、SF-12-PCS、SF-12-MCS、CHQ-PF50-PhS、CHQ-PF50-PsSなどのパラメーターを用いてカナキマブの効果が証明された。

2つのnon-RCTで、FMF発作頻度が50%以上抑制された頻度は89%と100%、またFMF発作の消失は43%と89%と報告されている。SF-36 PCS, SF-36 MCS, CHQ- PF50 PhS and CHQ-PF50 PsSといったHRQoLの評価でも改善が認められている。

観察研究では、FMF全般、コルヒチン不応性FMF、アミロイドーシス合併FMFを対象とした18研究が解析された。カナキマブはFMF発作の抑制に有効とする報告が多く、完全及び部分寛解の比率は、短期観察（4ヶ月未満）で75%、中期観察（4ヶ月～1年）で93%とする報告がある。長期観察（1年以上）では50～79%の幅で、完全寛解したとされている。4研究でFMF50の改善が指標とされ、その達成率は78～100%であった。アミロイドーシス合併FMFへのカナキマブの効果が検証した1研究では、尿蛋白、血清クレアチニン、クレアチニンクレアランスなどのパラメーターの安定化が報告され、もう1つの研究では3症例中2例での部分寛解（尿蛋白50%減量、血清クレアチニンの正常化）が報告されている。

【リロナセプト】リロナセプトの有効性に関して、1つのRCTがある。コルヒチン不耐性FMF患者12人を対象とした二重盲検無作為化交互治療試験では、リロナセプトと偽薬による月間のFMF発作頻度は大幅に減少（2群の差の平均、-1.74）。リロナセプトによるFMF発作のrelated riskは0.45であった。リロナセプトの2症例で発作が消失したが、偽薬群では全例FMF発作が持続した。HRQoLでは、修正CHQ-PhSスコアによってリロナセプトの効果が確認されたが、CHQ-PsSスコアでは確認されなかった。

【エタネルセプト】6つの観察研究を対象として解析。エタネルセプト有効な症例も紹介されているが、結論に至るような結果は得られていない。

【トシリズマブ】2つの研究で、アミロイドーシス合併FMFへの効果を検討されている。一つ目の研究では血清クレアチニンの安定化や尿蛋白量の減量に効果的であり、FMF発作も抑止したと報告されている。別な研究ではほとんどの症例で、尿蛋白量と血清アルブミン値の正常化を認めたと報告されている。

【アダリムマブ】対象は2つの研究。一つ目は、コルヒチン不応性FMFに対して抗TNF療法（アダリムマブ、エタネルセプトなど混在）が行われた4症例の中で、3症例で有効と報告されているが、いずれの製剤であったかの明記がなされていない。別の研究では、一例にアダリムマブ使用されたが無効。

【インフリキシマブ】コルヒチン不応性FMF4症例にインフリキシマブが投与された1つの研究が存在。インフリキシマブは、4症例のうち1例でFMF発作の期間と頻度を減少させ、2例で発作が消失した。残る1症例には効果がなかった。

結論	抗 IL-1 療法（アナキンラとカナキヌマブ）は、コルヒチン不応性 FMF、FMF 関連アミロイドーシスの患者を含んだ、FMF 全般の治療において効果的かつ安全な選択肢であると考えられた。FMF に対する異なる抗 IL-1 療法を比較して優劣を結論付けるのは困難であり、今後適切な前向き研究を要する。TNF 阻害剤、IL-6 阻害剤の使用に関するエビデンスは限定的であり、さらなる研究を要する。
コメント	論文の結論が妥当な評価と考えられる。
構造化抄録作成者名	山崎聡士

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Familial Mediterranean fever in childhood: a single-center experience. Barut Kenan, Sahin Sezgin, Adrovic Amra, Sinoplu Ada Bulut, Yucel Gozde, Pamuk Gizem, Aydin Asli Kirectepe, Dasdemir Selcuk, Turanli Eda Tahir, Buyru Nur, Kasapcopur Ozgur. Rheumatology international 2018; 38: 67-74. 小児期の家族性地中海熱：単一施設での経験
目的	小児 FMF 患者の中でもグラフィターと臨床的特徴、MEFV 変異、治療反応性、アミロイドーシスの頻度を調査する。
研究デザイン	単一施設でのコホート、観察研究
セッティング	トルコの Istanbul University で少なくとも 6 か月間コルヒチン治療を受けていた 708 人の FMF 症例を検討。
対象患者	FMF 診断基準：① 6～72 時間の発熱を伴う 3 回以上の発作、② 腹部の痛み、③胸痛、④関節炎、⑤家族歴 のうち 2 項目以上を認めて、診断に至った 708 症例（男：女比＝362：346）。
暴露要因 （介入・危険因子）	特定の介入ではない
主なアウトカム評価 （エンドポイント）	コルヒチン、アナキンラ、カナキヌマブに対する治療効果（明確な定義なし）
結果	<p>最多の症状は腹痛（89.5%）、次いで発熱（88.8%）、関節炎（40.7%）であった。M694V 変異のホモまたはヘテロ接合体は 53.8%で認められ、関節炎を有する症例で頻度が高かった。ESR と CRP は、FMF 発作がない時でもそれぞれ 13.9%と 11%の症例で高値であった。タンパク尿は 1.4%で陽性であり、これまでの報告と比較して明らかに少数であった。2 症例において、腎生検によってアミロイドーシスが確認された。</p> <p>47 人（6.6%）の被験者がコルヒチン不応性 FMF とされ、MEFV 遺伝子の M694V ホモ接合変異が最多（63.8%、n = 30）であり、次いで M694V / M680I の複合ヘテロ接合体変異（6.3%、n = 3）であった。コルヒチンの平均使用量は 1.23 ± 0.3mg であり、この治療によって 57 症例（8.1%）は無症状であった。最も多いコルヒチンの有害事象は下痢で、その他に肝機能障害が 10 症例、脱毛と白血球減少が 1 例ずつ存在した。</p> <p>1 年間コルヒチン治療期間では、79%の症例では FMF の再発は皆無であった。コルヒチン治療中に再発を認めた 149 症例（21%）で最も多い MEFV 変異は M694V/M694V（n = 30, 63.8%）、次いで M694V/M680I（n = 3, 6.4%）であった。</p> <p>コルヒチン不応性 FMF 47 症例のうち、4 症例に対してアナキンラ（5mg/kg/day、最大 100mg/day）、12 症例に対してカナキ</p>

	ヌマブ (4mg/kg/2月, 最大 150mg/2月)が使用され、全例で奏功した。抗 IL-1 治療が行われなかった 31 症例に対しては、ブランドの異なるコルヒチンが使用され、一部あるいは完全な効果を認めた。
結論	ホモ接合性の M694V 変異は最も頻度が高い変異であり、トルコの小児の最も深刻な臨床像と予後に関連している。コルヒチン不応性 FMF 患者に対する抗 IL-1 治療によって良好な結果が得られる可能性がある。
コメント	患者背景が主な内容。コルヒチン不応性 FMF に対する抗 IL-1 治療の有用性は紹介されている程度。
構造化抄録作成者名	山崎聡士

英語タイトル 著者名 雑誌名 ; 巻 : 頁 日本語タイトル	Canakinumab treatment in children with familial Mediterranean fever: report from a single center. Yazilitas Fatma, Aydog Ozlem, Ozlu Sare Gulfem, Cakici Evrim Kargin, Gungor Tulin, Eroglu Fehime Kara, Gur Gokce, Bulbul Mehmet. Rheumatology international 2018; 38: 879-85. FMF 小児症例に対するカナキヌマブ治療 : 単一施設の検討
目的	小児コルヒチン不応性 FMF 患者に対するカナキヌマブの効果を評価する
研究デザイン	単一施設、Retrospective study
セッティング	2012 年 1 月 ~ 2017 年 1 月に、トルコの Ankara の Dr. Sami Ulus Children's Hospital, Pediatric Nephrology and Rheumatology Departments で登録された症例
対象患者	小児 FMF 患者で、カナキヌマブ治療を受けた 11 症例 (6~17 歳、中央値 14 歳)。このうち、コルヒチン不応性 FMF (月に一回以上の FMF 発作、3 ヶ月あるいはそれ以上の連続月にわたる FMF 発作) 7 例、アミロイドーシス + 慢性腎臓病 3 症例、ブドウ膜炎 2 例が存在した。
暴露要因 (介入・危険因子)	カナキヌマブ 2mg/kg/月 (最大使用量 150mg) による治療を 3 ヶ月以上行った。
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	【Primary end point】 FMF50 スコア (Ozen S, et al (2014) FMF50: a score for assessing outcome in familial Mediterranean fever. FMF Arthritis Vasculitis and Orphan disease Research in pediatric rheumatology (FAVOR) and Turkish FMF study group. Ann Rheum Dis 73(5):897-901.) で 50%以上の改善。 【Secondary outcome measure】 CRP、ESR、血清クレアチニン、尿蛋白量
結果	コルヒチン不応性 FMF の 7 症例全例で、FMF50 スコアの 50%以上改善を認めた。アミロイドーシスと慢性腎臓病を合併した 3 症例のうち、2 症例が FMF50 スコアの 50%以上改善を認め、1 例は一部改善に止まり、カナキヌマブ投与の一年後に真菌とブドウ球菌による腹膜炎で死亡した。このほか 1 名が上気道感染症と肺炎を経験した。

結論	カナキヌマブはコルヒチンに耐性のある患者、さらにはアミロイドーシスの患者においても安全で効果的な治療法である可能性が示唆された。また、カナキヌマブがブドウ膜炎の患者にとって安全な選択肢である可能性が示唆された。
コメント	腎合併症の改善に関する記載はなし。死亡例があり、カナキヌマブは安全との評価に関しては、安易に同意できない。
構造化抄録作成者名	山崎聡士

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Anti-interleukin-1 treatment among patients with familial Mediterranean fever resistant to colchicine treatment. Retrospective analysis. Sargin Gokhan, Kose Reyhan, Senturk Taskin. Sao Paulo medical journal (Revista paulista de medicina) 2019; 137: 39-44. コルヒチン不応性 FMF 患者に対する抗インターロイキン 1 治療、レトロスペクティブ解析
目的	コルヒチン不応性 FMF 患者に対する、アナキンラ治療の効果を評価する
研究デザイン	単一施設、レトロスペクティブ、記述的観察研究
セッティング	2015 年から 2017 年の間に、トルコ、アイドゥンの Adnan Menderes University Medical School のリウマチクリニックでアナキンラを投与された 14 人の FMF 患者。
対象患者	コルヒチン治療（平均投与量 1.7 ± 0.3 mg/日）に対して不応（年 6 回以上の発作、あるいは 4～6 ヶ月に 6 回以上の発作）、または副作用によってコルヒチン使用不能な 14 人の FMF 患者（合併症：アミロイド 7 例、強直性脊椎炎合併 2 例、成人発症スティル病合併 1 例）。男性 9 人、女性 5 人。平均年齢 41.3 ± 10.7 歳。平均罹病期間 11.8 ± 8.8 年。78.5%に <i>MEFV</i> 遺伝子の M694V 変異が存在した。 アミロイドーシス 7 症例（平均年齢 42 ± 10.9 歳、コルヒチン平均投与量 1.8 ± 0.2 mg/日）のうち、M694V のホモ変異が 3 症例、E148Q ヘテロ/M694V ヘテロ、M694V ヘテロ/R202Q ヘテロ、M694V ホモ/R202Q ホモ、R202Q ヘテロが各一例ずつ存在した。
暴露要因 （介入・危険因子）	アナキンラ 100mg/日の皮下注射。平均投与期間 16.2 ± 8.9 月
主なアウトカム評価 （エンドポイント）	【臨床所見】 FMF の発作の有無。 【検査所見】 CRP、ESR、肝/腎機能検査、尿タンパク量。 【生活の質】 QoL を visual analogue scale (VAS) で評価
結果	アナキンラを投与によって 10 症例では発作が消失、3 症例では発作頻度、発作期間、および重症度が少なくとも 50%減少した。ESR はアナキンラ投与前 65.5mm/h→投与後 15mm/h（ともに中央値）、CRP はアナキンラ投与前 41.9mg/dL→投与後 1.9mg/dL（ともに中央値）、といずれも有意に低下した。 腎アミロイドーシスのすべての患者の尿タンパク量は、治療後に有意に減少した（13995mg→2508mg：中央値）。 QoL は腎アミロイドーシス患者と非アミロイドーシス患者を区別して評価された。アナキンラの使用後、QoL の VAS（平均±S.D.）は腎アミロイドーシス群（ $2.1 \pm 1.0 \rightarrow 8.5 \pm 1.0$ ）、非アミロイドーシス群（ $4.8 \pm 0.7 \rightarrow 9.0 \pm 0.8$ ）の両群で有意に改善した。

結論	アナキンラは、FMF の発作頻度と急性期反応物レベルを減少させ、腎アミロイドにおけるタンパク尿量を減量させ、QoL を改善した。アナキンラ中止を要するほどの注射部位反応はなかった。
コメント	アナキンラはコルヒチン不応性 FMF、および腎アミロイドーシスに対して有効であることが示唆される。CRP の単位は mg/dL ではなく mg/L の可能性があるが、論文記載のまま記載。
構造化抄録作成者名	山崎聡士

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Renal Transplantation in the Amyloidosis of Familial Mediterranean Fever Experience in Ten Cases Arch Intern Med 1979;139:1135-1138. アミロイドーシス合併 FMF における腎移植 10 例の経験
目的	アミロイドーシス合併 FMF による末期腎不全における腎移植の予後を検討する
研究デザイン	症例対照研究
セッティング	Department of Surgery and Transplantation, Chaim Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Israel
対象患者	腎アミロイドーシス合併 FMF で腎移植を受けた 10 人（北アフリカ系ユダヤ人）比較対象（Control）は年齢、性別、透析期間、適合度、ドナー腎特徴をマッチさせた、アミロイドーシスでない腎疾患で死体腎移植を受けた 10 例
暴露要因 （介入・危険因子）	腎移植
主なアウトカム評価 （エンドポイント）	移植後の腎予後及び生命予後
結果	腎移植を受けた FMF10 例：男性 6 例、女性 4 例、平均 29 歳（19～49 歳）では、5 例が生存（1 年 6 ヶ月～5 年 6 ヶ月）。対照群では 6 例が生存であった。FMF 群で 5 例の死亡のうち、4 例で sepsis、3 例で rejection あり。1 名術後 3 日に心臓発作あり死亡。腎予後の良い患者は全員生存しており、尿蛋白も見られなかったが（Cr 0.9-1.5 mg/dL）、移植後 14 ヶ月の患者における移植腎の生検で、小動脈にアミロイド沈着が認められたがこの患者はコルヒチン内服が 0.5 mg/day に減量されていた。
結論	腎移植（死体腎移植）は末期腎不全のアミロイド合併 FMF に対する治療として検討すべきであり、コルヒチン投与が移植後のアミロイド沈着を抑制するかもしれない。
コメント	FMF におけるアミロイドーシス合併腎不全に対する腎移植の有用性を示している。
構造化抄録作成者名	佐藤 秀三

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Efficacy of anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever: a systematic review of the literature van der Hilst JCh, Moutschen M, Messiaen PE, Lauwerys BR, Vanderschueren S. Biologics: Targets and Therapy 2016;10:75-80 FMF における抗 IL-1 療法の効果：システマティックレビュー
目的	FMF における抗 IL-1 療法のシステマティックレビュー
研究デザイン	システマティックレビュー（方法は Agency for Healthcare Research and Quality's Methods Guide for Effectiveness and Comparative Effectiveness Reviews and applied the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines に則った）
セッティング	Medline, Web of Science, Scopus で検索、下記の構文を使用（anakinra OR anti-IL-1 OR canakinumab OR Rilonacept）AND（familial Mediterranean fever OR FMF） 一人の研究者（JH）
対象患者	2015 年 10 月までに報告された、FMF に対する抗 IL-1 療法を記述した論文を対象とした。284 の候補論文からスクリーニングを行い、27 論文を採用し、データ解析を行った。
暴露要因 （介入・危険因子）	抗 IL-1 治療（アナキンラ、カナキヌマブ、rilonacept）
主なアウトカム評価 （エンドポイント）	抗 IL-1 療法の治療効果と安全性
結果	<p>FMF に対する抗 IL-1 治療について、27 の研究論文が抽出された。24 が症例報告か case series, 2 つがオープンラベル試験、1 つが placebo-controlled prospective trial であった。18 の論文がアナキンラ、4 つの論文がカナキヌマブ、4 つがアナキンラ、カナキヌマブ両方による治療が行われていた。Rilonacept については 1 論文であった。</p> <p>アナキンラについては、2006 年から 22 編の論文があり、64 人の多国籍の患者が含まれる。完全寛解は 76.5% の患者で得られ、18.8% の患者で発作頻度の減少や炎症の低下が得られた。3 人のみ不応であった。そのうち 2 人はカナキヌマブで良好な反応を得た。MEFV genotype は 51 人に行われ、72.5% で homozygote for M694V mutation が見られた。また、19/64 患者で AA-amyloidosis が合併していた。ネフローゼを来した 4 例はアナキンラ投与にて改善した。腎移植後のアナキンラ投与（5 例）においてアミロイドーシスの再発を認めなかった。</p> <p>カナキヌマブは 8 つの研究で 40 人の FMF 患者に使用された。67.5% で完全寛解が得られた。32.5% で部分寛解が得られた。治療に不応な患者は見られなかった。AA-amyloidosis 合併例では投与により尿蛋白の減少が認められた。MEFV genotype は 31 人で施行され、77.4% が homozygote for M694V mutation であった。2 例アナキンラで不応だった患者もカナキヌマブ投与にて寛解を得た。</p> <p>Rilonacept はランダム 2 重盲検化試験が行われ 14 人が組み込まれた。3 か月の治療で完全寛解が 2 例みられた。8 例は部分寛解であったが、4 例に関しては効果がなかった。</p> <p>安全性は、アナキンラで 5 例投与中止となった。4 例が注射部位反応で、1 例が間質性肺炎疑い。カナキヌマブや rilonacept では中止するほどの副作用は見られなかった。好中球減少や重症感染症もなかった。</p>
結論	抗 IL-1 療法はコルヒチン不応の FMF 治療に有効である。
コメント	システマティックレビューで Biologics の情報も入っている。
構造化抄録作成者名	佐藤 秀三

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Remission of nephrotic syndrome due to AA-amyloidosis, complicating familiar Mediterranean fever, with tocilizumab Serelis J, Christaki S, Skopouli FN Clin Exp Rheumatol 2015;33:S169 トシリズマブ投与による、FMF 合併 AA-amyloidosis によるネフローゼ症候群の寛解
目的	トシリズマブ (TCZ) による、FMF に合併したアミロイドーシスによるネフローゼ症候群に対する効果 (症例報告)
研究デザイン	症例報告
セッティング	Department of Internal Medicine, Athens Euroclinic, Greece
対象患者	32 歳女性 (Turkish-Georgian, 1982 年発症の FMF、MEFV exon10 変異あり)
暴露要因 (介入・危険因子)	トシリズマブ 8mg/kg 1 か月に 1 回投与 コルヒチン 1 mg/day Lisinopril 5mg 1 日 2 回で安定
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	TCZ 投与後の治療効果 (ネフローゼ症候群の寛解) について
結果	32 歳女性。2009 年 9 月、第 2 子妊娠中にネフローゼ症候群発症。2010 年 6 月、子宮内発育不全あり帝王切開にて出産。同時期の腎生検にて腎糸球体、血管壁に広範な AA-amyloid 沈着が判明した (AA amyloidosis によるネフローゼ症候群)。その後、2010 年 11 月より TCZ 8mg/kg/month にて投与開始した。コルヒチン 1 mg/day 併用。投与開始後 2 か月で浮腫の改善が認められた。4 年後 10/2020 09/2014 Cr 2 mg/dL→1.2 mg/dL Serum Alb 2.1 mg/dL→3.9 mg/dL とデータの改善ネフローゼ症候群の寛解維持が得られている。
結論	4 年にわたり TCZ 投与が行われ、AA-amyloidosis によるネフローゼ症候群は寛解している。
コメント	Case report ではあるが、FMF+AA amyloidosis におけるネフローゼ症候群に TCZ が長期にわたり有効であった。
構造化抄録作成者名	佐藤 秀三

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Renal transplantation in patients with familial Mediterranean fever Emre Erdem, Ahmet Karatas, Coskun Kaya, et al. Clinical Rheumatology 2012; 31: 1183-1186. 家族性地中海熱患者に対する腎移植療法
目的	FMF に続発する二次性アミロイドーシスに対する腎移植の有 用性
研究デザイン	後ろ向きコホート研究
セッティング	Ondokuz Mayıs University
対象患者	FMF に続発する二次性アミロイドーシスで腎移植を受けた患 者 8 名
暴露要因 (介入・危険因子)	腎移植
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	腎移植後の腎予後と FMF の臨床症状
結果	7 名が男性、1 名が女性。生体ドナーより腎の提供を受けた患 者が 5 名、死亡したドナーより腎の提供を受けた患者が 3 名 だった。平均追跡期間は 35 か月 (3-72 か月) だった。すべて の患者は免疫抑制療法を受けており、コルヒチンも投与されて いた。すべての患者でクレアチニン 1.4 (0.7-2.6) mg/dL で腎 機能は保たれている。移植の合併症は急性拒絶反応 (n = 4)、慢性拒絶反応 (n = 1)、重度の胃腸炎 (n = 2)、および 赤血球増加症 (n = 5) が含まれていた。移植後に蛋白尿のあ る患者はおらず、FMF の発作も生じなかった。
結論	腎移植療法は FMF に続発する二次性アミロイドーシス患者で 末期腎不全がある場合には安全な選択肢となり得る。移植後 にもコルヒチンの内服継続を考慮する。
コメント	
構造化抄録作成者名	藤田 雄也

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Infliximab therapy for familial Mediterranean fever-related amyloidosis: case series with long term follow-up Z. Birsin Özçakar, Selçuk Yüksel, Mesiha Ekim & Fatoş Yalçınkaya Clinical Rheumatology. 2012; 31: 126-1271. 家族性地中海熱関連アミロイドーシスに対するインフリキシマブ治療の有効性：長期のフォローアップを伴うケースシリーズ
目的	FMF 関連のアミロイドーシスに対するインフリキシマブ治療の有効性
研究デザイン	症例報告
セッティング	Pamukkale University School of Medicine Ankara University School of Medicine
対象患者	FMF に続発するアミロイドーシスの小児患者 4 例
暴露要因 (介入・危険因子)	インフリキシマブの投与
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	FMF とアミロイドーシスに関連した症状の改善 (症例報告)
結果	<p>症例 1 13 歳女兒。2 歳で FMF と診断されコルヒチン 1 mg/day で開始されたが、寛解に至らなかった。その後、尿蛋白の顕在化、嘔吐、腹痛、下痢があり腎アミロイドーシスと消化管アミロイドーシスと診断された。13 歳時にインフリキシマブが導入され、その後 2 年間継続された。数回の関節炎発作のみで腹痛は伴わなかった。その後、インフリキシマブは中止され、腎移植が行われた。</p> <p>症例 2 11 歳男児。5 歳から発作性の腹痛と発熱あり。腹痛、嘔吐、下痢で精査された。ネフローゼ症候群があり腎生検でアミロイドーシスを認め、FMF の診断でコルヒチンが開始された。コルヒチン開始後も嘔吐と下痢が続いたためインフリキシマブの投与が開始され、嘔吐と下痢は止まり、6 か月後にはネフローゼ症候群も部分寛解と診断された。</p> <p>症例 3 15 歳女兒。幼少期から繰り返す発熱発作があった。発熱と腹痛で入院し FMF の診断でコルヒチンが開始された。尿蛋白、低アルブミン血症あり腎生検で腎アミロイドーシスと診断された。嘔吐、下痢も伴い栄養不良と全身状態の悪化がみられインフリキシマブの投与が開始された。すべての症状は改善した。インフリキシマブ投与で 5 年半フォローし、期間中にエタネルセプトやアナキンラに変更しようと試みたが、効果不十分でインフリキシマブに戻されている。</p> <p>症例 4 12 歳女兒。8 歳から関節痛があり、11 歳からコルヒチンが開始されたが嘔吐と下痢で継続できなかった。嘔吐、下痢、顔面と下肢の腫脹、両膝の腫脹と疼痛で入院し、尿蛋白と低アルブ</p>

	<p>ミン血症があり、腎と小腸の生検でアミロイドーシスと診断された。コルヒチン不耐で全身状態が悪化するためインフリキシマブの投与が開始され、下痢、嘔吐と関節炎が改善した。2年半後にインフリキシマブ投与後にアナフィラキシー反応が生じたためインフリキシマブは中止された。</p>
結論	<p>4人のFMF患者に対して2年から6年半の期間インフリキシマブによる治療を行い、消化管、関節、ネフローゼ症候群に対して非常に有効だった。ネフローゼ症候群に関してはインフリキシマブ投与により症例2が3年半、症例4が2年半の部分寛解を維持した。</p>
コメント	<p>FMFの診断根拠が明確ではない。遺伝子検査の記載もない。</p>
構造化抄録作成者名	<p>藤田 雄也</p>

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever and related amyloidosis Z Birsin Özçakar, Semanur Özdel, Songül Yılmaz et al. Clin Rheumatol. 2016 ;35(2):441-6. 家族性地中海熱とそれに関連するアミロイドーシスに対する抗 IL-1 療法
目的	抗 IL-1 療法が行われた小児 FMF 患者の臨床的特徴と抗 IL-1 療法の有効性の検討
研究デザイン	後方視的研究
セッティング	Ankara University School of Medicine
対象患者	抗 IL-1 療法を受けている患者 13 名（コルヒチン抵抗性 7 名、アミロイドーシス合併 6 名）
暴露要因 （介入・危険因子）	抗 IL-1 療法（アナキンラもしくはカナキヌマブの投与）
主なアウトカム評価 （エンドポイント）	コルヒチン抵抗性 FMF もしくはアミロイドーシス合併 FMF 患者に対する抗 IL-1 療法の有用性
結果	<p>コルヒチン抵抗性 生後 1 か月-6 歳で FMF を発症し、7 名中 5 名が 2 歳以下の発症だった。女兒が 6 名、男児が 1 名で Homozygous M694V が 5 名だった。11 歳以上はコルヒチン 2-3 mg/日、11 歳以下では 1.5 mg/日が投与されていたが、発作が続いていた。抗 IL-1 療法の開始後は有意な発作頻度の減少と ESR・CRP の低下がみられた。薬剤による副作用はなかった。</p> <p>アミロイドーシスの合併 女兒が 3 名、男児が 3 名で Homozygous M694V が 4 名だった。 アミロイドーシスを合併した 6 名のうち、1 名がネフローゼ症候群に至り、2 名が慢性腎不全、3 名が腎移植療法後であった。 ネフローゼ症候群の 1 名は発作の消失とネフローゼ症候群の部分的寛解に至った。慢性腎不全の 2 名でも発作は消失した。腎移植療法後の 3 名では腎移植療法後も発作があったが、抗 IL-1 療法後は発作が消失し、移植腎機能が低下しなくなった。 また、これらの患者では腸管アミロイドーシスの症状も消失した。薬剤による副作用はなかった。</p>
結論	抗 IL-1 療法は小児 FMF 患者に重篤な副作用がなく使用でき、生命予後の改善や生活の質の向上させる可能性がある。
コメント	特になし
構造化抄録作成者名	藤田 雄也

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Transplantation in renal amyloidosis Turkmen A, Yildiz A, Erkok R, et al. Clin Transplantation 1998; 12: 375-378 腎アミロイドーシスにおける移植療法
目的	腎アミロイドーシスで腎移植療法が行われた患者集団と、その他で腎移植療法が行われた集団の成績を比較すること
研究デザイン	後方視的研究
セッティング	Istanbul School of Medicine Transplant Outpatient Clinic
対象患者	上記施設で腎移植療法を受けた 493 名のうち、FMF に続発する腎アミロイドーシスで腎移植療法を受けた 15 名
暴露要因 (介入・危険因子)	腎移植療法
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	移植腎の予後、生命予後
結果	フォローアップ期間は 38.3 ± 31.8 か月、12 名が男性、3 名が女性だった。平均年齢は 34.13 ± 10.87 歳で、11 名が生体腎移植、4 名が死後の臓器提供によるものだった。5 名の患者が死亡しており、3 名が手術後 2、3、36 か月で心アミロイドーシスによるもので、移植腎は正常に機能していた。慢性拒絶反応があった一名の患者は敗血症と心血管障害で死亡し、もう一名の慢性拒絶反応があった患者は肝不全で死亡した。2 名の患者で急性拒絶反応があり、3 名の患者で慢性拒絶反応があった。対照群では 5 名の急性拒絶反応と 1 名の慢性拒絶反応があった。対照群では死亡はいなかった。移植腎の 5 年生存率はアミロイドーシス群と対照群でそれぞれ 75%と 95%、患者の 5 年生存率は 77%と 100%であり、腎アミロイドーシス患者の移植は有意に予後が悪かった。
結論	腎アミロイドーシス患者の末期腎不全に対する移植療法は術後の心合併症のリスクが高いと考えられた。
コメント	特になし
構造化抄録作成者名	藤田 雄也

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Canakinumab treatment in kidney transplant recipients with AA amyloidosis due to familial Mediterranean fever Sinan Trabulus, Merve Korkmaz, Eda Kaya, Nurhan Seyahi Clinical Transplantation, 2018; 32(8):e13345 家族性地中海熱による二次性アミロイドーシスで腎移植療法を受けた患者に対するカナキヌマブ治療
目的	FMF による二次性アミロイドーシスで腎移植療法を受けた患者に対するカナキヌマブの使用経験を報告すること
研究デザイン	横断研究
セッティング	Istanbul University
対象患者	FMF による二次性アミロイドーシスで腎移植療法を受けた患者で、カナキヌマブによる治療を行っている患者 9 名。
暴露要因 (介入・危険因子)	カナキヌマブの投与
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	カナキヌマブ投与前後の発作頻度、臨床パラメータの改善、合併症の有無。
結果	5 名が男性、4 名が女性だった。 カナキヌマブの投与により、すべての患者で FMF 発作の急速または緩徐に消失した。カナキヌマブの投与前と比較し、投与後は CRP ($18.31 \pm 13.58 \text{ mg/L}$ vs $9.98 \pm 11.66 \text{ mg/L}$)、クレアチニンクリアランス ($18.31 \pm 13.58 \text{ mg/L}$ vs $9.98 \pm 11.66 \text{ mg/L}$)、1 日蛋白量 ($2381.8 \pm 3910.4 \text{ mg}$ vs $710.0 \pm 1117.5 \text{ mg}$) であったが、統計学的な有意差はなかった。 副作用として投与部位反応 1 名、サイトメガロウイルス肺炎 1 名が観察された。
結論	カナキヌマブは腎移植療法後の FMF 発作を予防するうえで、安全かつ効果的な薬剤である。
コメント	横断研究。組織学的にアミロイドーシスの検索が行われたのは 9 名中 5 名。
構造化抄録作成者名	藤田 雄也

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Kidney transplantation for end-stage renal disease secondary to familial Mediterranean fever Mahmut Altindal, et al. Clin Transplant. 2016;30(7):787-90. 家族性地中海熱に続発する末期腎不全に対する腎移植療法
目的	FMF に続発する二次性アミロイドーシスの末期腎不全に対する腎移植療法の長期的なアウトカムを明らかにすること。
研究デザイン	症例対照研究
セッティング	Hacettepe University
対象患者	FMF に続発する二次性アミロイドーシスで腎移植療法を受けた患者 24 名。
暴露要因 (介入・危険因子)	腎移植療法
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	対照群と比較した移植腎の長期予後。
結果	FMF 群の 5 年および 10 年の移植腎の生存率は 95.8%および 78.4%であり、対照群と同等であった。また、FMF 群では 5 年および 10 年の患者生存率は 87.5%および 65.6%であり対照群よりも短い傾向があったが、統計学的な有意差はなかった。なお、腎移植後、全例でコルヒチンが投与されていた。
結論	FMF に続発する二次性アミロイドーシスの末期腎不全に対する腎移植療法の長期予後は、対照群と同等である。
コメント	MEFV 遺伝子検査が行われていない症例が 7 例あり。腎移植療法後の FMF の活動性に関する記載なし。
構造化抄録作成者名	藤田 雄也

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	IL1-blocking therapy in colchicine-resistant familial Mediterranean fever Eur J Rheumatol. 2018;5(4): 230-234. Birgit Maria Köhler, Hanns-Martin Lorenz, and Norbert Blank コルヒチン抵抗性家族性地中海熱に対する IL-1 阻害療法
目的	コルヒチン抵抗性 FMF（二次性アミロイドーシス合併/非合併）に対するアナキンラとカナキヌマブの有効性
研究デザイン	後方視的研究
セッティング	The University Hospital of Heidelberg
対象患者	アナキンラもしくはカナキヌマブで治療された、コルヒチン抵抗性 FMF 患者 31 名。
暴露要因 (介入・危険因子)	アナキンラ又はカナキヌマブの投与。
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	IL-1 阻害療法前後での FMF の発作頻度、Patient-reported outcomes (PRO)、臨床検査の改善
結果	<p>アナキンラ投与患者 29 名、カナキヌマブ投与患者 2 名。うち、FMF による二次性アミロイドーシスの合併は 12 名 (39%) で観察された。アナキンラ投与患者では連日投与が 20 名、週に 3 日が 7 名、発作時のみの投与が 2 名であった。</p> <p>IL-1 阻害療法により速やかな症状の改善 (2±3 日) と持続的な FMF の症状・臨床検査所見の改善を認めた。発作の頻度も有意に低下した (p<0.003)。患者・医師による Visual analogue scale (VAS) は IL-1 阻害療法後に有意に低下した。</p> <p>二次性 AA アミロイドーシスを合併した FMF 患者においても IL-1 阻害療法前後で患者 VAS 70±21 mm→患者 VAS 10±20 mm、医師 VAS 80±16 mm→15±20 mm と有意に改善した。</p>
結論	二次性 AA アミロイドーシスの合併の有無に関わらず、アナキンラ又はカナキヌマブはコルヒチン抵抗性 FMF 患者に対して安全性と有効性が認められる
コメント	FMF に合併した二次性アミロイドーシス患者のみでの解析は医師・患者 VAS のみ。
構造化抄録作成者名	藤田 雄也

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Recurrence of proteinuria after cessation of tocilizumab in patients with AA amyloidosis secondary to FMF Sedat Yilmaz, Emre Tekgoz, and Muhammet Cinar Eur J Rheumatol. 2018; 5(4):278-280 FMF に続発する AA アミロイドーシス患者におけるトシリズマブ中止後の蛋白尿の再燃
目的	FMF に続発する AA アミロイドーシス患者で、トシリズマブが著効した 2 症例の転帰
研究デザイン	症例報告 2 例
セッティング	Health Sciences University Gulhane School of Medicine
対象患者	FMF に続発する AA アミロイドーシス患者でトシリズマブが著効した 2 症例
暴露要因 (介入・危険因子)	トシリズマブの中止
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	トシリズマブ中止後の経過とトシリズマブの再投与
結果	症例 1. 34 歳女性。Homozygous M694I。二次性アミロイドーシス合併 FMF に対してトシリズマブを 16 か月投与され、尿蛋白 6.810 mg/day→84 mg/day へ減少したため、トシリズマブが中止された。トシリズマブ中止後 3 年後に尿蛋白が増加しアミロイドーシスの再発と診断された。トシリズマブを再導入され、尿蛋白が減少した。 症例 2. 76 歳男性。M694V/M680I compound hetero。二次性アミロイドーシス合併 FMF に対してトシリズマブを 24 か月投与され、尿蛋白 4368 mg/day→180 mg/day まで減少しクレアチニンも改善、直腸生検でアミロイド沈着の消失がみられトシリズマブが中止された。9 か月後に尿蛋白が増加し、アミロイドーシスの再燃と診断されトシリズマブを再導入された、
結論	FMF に合併した二次性アミロイドーシスにはトシリズマブは有用かもしれないが、中止による再燃のリスクを考慮する必要がある。
コメント	2 例報告
構造化抄録作成者名	藤田 雄也

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	A Japanese family case with juvenile onset Behçet's disease caused by TNFAIP3 mutation Ohnishi H., Kawamoto N., Seishima M., Ohara O., Fukao T. Allergology International.2017;66; 146-148
目的	新規の TNFAIP3 遺伝子変異を有するベーチェット病患者家系を報告する
研究デザイン	症例報告
セッティング	症例報告
対象患者	TNFAIP3 遺伝子変異 (W85fsX) を有する 1 家系 2 症例
暴露要因 (介入・危険因子)	症例 1: コルヒチン、トシリズマブ、アダリムマブ、プレドニゾロン (PSL)、メトトレキサート (MTX)、NSAID 症例 2: コルヒチン、PSL 5mg
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	疾患関連症状
結果	症例 1 は 11 歳女兒 (MEFV L110P-E148Q をヘテロ接合性に有し、HLAB51 陰性)、RF 陰性多関節型若年性特発性関節炎と暫定診断されたが NSAID と MTX の治療効果が乏しく、PSL15 mg を開始した。PSL 減量が困難なためトシリズマブ療法を開始したが軽度の関節痛、反復性口内炎、眼瞼結膜潰瘍、および痔核を伴っていた。16 歳で関節痛と近位肢の筋肉痛が悪化し、陰部潰瘍および手に aquagenic acrokeratoderma が出現し、内視鏡検査で結腸に複数の潰瘍病変が観察された。トシリズマブからアダリムマブに変更したところ臨床症状は劇的に改善した。症例 2 は症例 1 の母親、乳児期から反復性口内炎と反復性の吐血があり、十二指腸潰瘍と陰部潰瘍から 33 歳で腸管型ベーチェット病と診断されたが、PSL5mg で寛解を維持した。2 症例ともコルヒチンは無効であった。
結論	HA20 に対する生物学的製剤の効果は様々であり、抗 IL-6 療法も一定程度有効であるが、抗 TNF- α 療法が適していると推定される。
コメント	-
構造化抄録作成者名	門脇紗織

<p>英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル</p>	<p>Systematic Evaluation of Nine Monogenic Autoinflammatory Diseases Reveals Common and Disease-Specific Correlations with Allergy-Associated Features Schwartz DM, Kitakule MM, Dizon BL, Gutierrez-Huerta C, Blackstone SA, Burma AM, Son A, Deutch N, Rosenzweig S, Komarow H, Stone DL, Jones A, Nehrebecky M, Hoffmann P, Romeo T, de Jesus AA, Alehashemi S, Garg M, Torreggiani S, Montealegre Sanchez GA, Honer K, Souto Adeva G, Barron KS, Aksentijevich I, Ombrello AK, Goldbach-Mansky R, Kastner DL, Milner JD, Frischmeyer-Guerrero P. Ann Rheum Dis. 2021 Feb 22;annrheumdis-2020-219137.</p>
<p>目的</p>	<p>単一遺伝子性自己炎症性疾患(AID)の患者は一般集団と比較して2型免疫学的表現型が低下するという仮説を、2型免疫反応、医師によるアレルギー疾患の診断、および ex vivo の2型免疫表現型の検査について、NIH AID コホートを体系的に調査することにより検証する。</p>
<p>研究デザイン</p>	<p>横断研究</p>
<p>セッティング</p>	<p>1976年から2020年の間に診断された単一遺伝子AIDの患者はそれぞれの疾患関連遺伝子変異に基づいて特定された。1990年から2020年までの患者の臨床文書は、NIH 生物医学翻訳研究情報システム (BTRIS) によりアレルギー疾患を照会された後、手動で review された。さらに患者へのアレルギー疾患に関するアンケートにより臨床情報を収集し、免疫学的表現型の決定のため採血を行った。同種造血幹細胞移植 (HSCT) 中または後、もしくは自家 HSCT 中に収集されたデータは除外された。</p> <p>比較対象は National Center on Healthcare Statistics (喘息、アレルギー性鼻炎 (AR) および皮膚炎)、シカゴ食物アレルギー研究 (食物アレルギー)、人口ベースのデータベース (好酸球性炎症症候群 (EGID)) とした。</p> <p>血清 IgE 値および好酸球絶対数 (AEC) は米国国民健康栄養調査のデータと比較された。ヘルパーT細胞サブセットは、Th1 (IFN-γ)、Th2 (IL-4、IL-5、IL-13)、Th9 (IL-9) および Th17 (IL-17A) の産生について AID 患者、健常者、およびアトピー性皮膚炎の患者の間で比較された。</p>
<p>対象患者</p>	<p>9つの自己炎症性疾患患者 (FMF、CAPS、TRAPS、DADA2、HIDS、PAPA、HA20、CANDLE および SAVI)</p>
<p>暴露要因 (介入・危険因子)</p>	<p>コルヒチン、ステロイド、抗 IL-1 療法、抗 TNF 療法、JAK 阻害薬、その他の生物学的製剤、アレルギー疾患治療 (抗ヒスタミン薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、点鼻ステロイド、ステロイド吸入、短時間作動型 β 刺激薬、皮下免疫療法、デュピルマブ)</p>

<p>主なアウトカム評価 (エンドポイント)</p>	<p>血清 IgE 値、好酸球絶対数 (AEC)、アレルギー疾患の有病率、ヘルパーT 細胞サブセット</p>
<p>結果</p>	<p>425 人の AID 患者のうち、FMF (n = 118)、CAPS (n=85)、TRAPS (n=73)、DADA2 (n=53) または HIDS (n=38)、PAPA (n=18)、HA20 (n=14)、CANDLE (n=14)、SAVI (n= 12) であった。臨床検査値は、1989 年から 2020 年の間に 415 人 (97.6%) の患者について得られた。400 人の患者 (94.1%) で 1990 年から 2020 年までの臨床記録が得られ、そのうち 201 人 (50.3%) についてアンケートの回答が得られた。</p> <p>平均 IgE 値は DADA2 (43.42kU/L) と HIDS (57.23kU/L) で一般集団 (172.3kU/L) よりも有意に低かった。</p> <p>CAPS の患者で好酸球増加症が一般集団よりも有意に頻度が高かった。</p> <p>医師が診断した皮膚炎は CAPS、CANDLE、DADA2、HA20 で一般集団よりも有意に頻度が高かった。喘息は FMF と CANDLE で有意に頻度が低く、CAPS、HA20、SAVI で頻度が高かった。AR は CAPS と HA20 で一般集団の 2~6 倍の頻度で有意に多かった。非常に頻度は低いが生検で証明された好酸球性食道炎は AID の 3 人の患者 (DADA2、TRAPS、CANDLE) で診断され、好酸球性胃腸炎は 2 人の患者 (HA20 と HIDS) で診断された。Flare に関連のない慢性蕁麻疹は AID 患者ではまれだった (0~5.6%)。再発性の血管性浮腫は AID の患者では報告されなかった。</p> <p>Th17 細胞は CAPS、HIDS、PAPA で増加し、Th9 細胞は HA20 で有意に増加していた。IL-4 陽性 Th2 細胞は TRAPS で増加し、IL-5 陽性細胞 Th2 は TRAPS、HIDS、CAPS で増加していた。</p>
<p>結論</p>	<p>CAPS は、好酸球増加症、アレルギー疾患および Th2 細胞の増加に関連し、FMF および CANDLE は、2 型免疫応答の低下およびアレルギー疾患の低い有病率と関連している。DADA2 は 2 型免疫応答の低下と関連しているが、アレルギー疾患の有病率が高く、アレルギー疾患様の臨床表現型を示す可能性がある。AID 患者の治療を改善するために、アレルギーにおける臨床的および免疫学的表現型への自己炎症の寄与についてさらなる調査が必要である。</p>
<p>コメント</p>	<p>AID 患者に対する治療法に関する記載は各薬剤の使用頻度のみであり、治療反応については言及されていない。</p>
<p>構造化抄録作成者名</p>	<p>門脇紗織</p>

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Juvenile onset autoinflammatory disease due to a novel mutation in TNFAIP3 (A20) Sato S., Fujita Y., Shigemura T., Matoba H., Agematsu K., Sumichika Y., Yashiro M., Ono A., Kawasaki Y., Kobayashi H., Watanabe H., Koga T., Kawakami A., Migita K. Arthritis Research & Therapy. 2018;20:274
目的	新規の TNFAIP3 遺伝子変異を有する自己炎症性疾患の 1 家系を報告する
研究デザイン	症例報告
セッティング	症例報告
対象患者	TNFAIP3 遺伝子変異(C200fsX)を有する 1 家系 2 症例
暴露要因 (介入・危険因子)	プレドニゾロン
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	疾患関連症状
結果	発端者は 17 歳男性、反復性発熱、再発性の口腔潰瘍、上腹部痛があり、内視鏡検査で胃粘膜に複数のびらんが認められた。検査では CRP 高値と抗核抗体 160 倍、HLA-B51 は陰性であった。発端者の母親は、口腔潰瘍および陰部潰瘍と上肢に結節性紅斑様病変を示し、敗血症で死亡した。発端者の妹は 11 歳から同様の症状を示し、ベーチェット病を疑われた。発端者とその妹に TNFAIP3 C200fsX を認めた。発端者は PSL で治療され、CRP の陰性化と臨床症状の改善が見られた。発端者の末梢血単核細胞のイムノブロットでは A20 蛋白の発現低下と TNF- α 刺激による I κ B α の分解亢進が示された。
結論	本症例における A20 発現の低下は TNF- α に誘導される I κ B α の分解亢進に寄与する可能性があることが示唆された。既報告の症例との臨床症状の違いは他の修飾因子の存在を示唆している。
コメント	PSL による治療に関しては発端者のみの報告であるが、ベーチェット病様症状を呈する HA20 患者に対して症状および炎症反応を改善し有効であった。
構造化抄録作成者名	門脇紗織

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Expanding the spectrum of A20 haploinsufficiency in two Chinese families: Cases report Li G.M., Liu H.M., Guan W.Z., Xu H., Wu B.B., Sun L. BMC Medical Genetics. 2019;20:124
目的	HA20 の 2 家系 4 症例を報告する
研究デザイン	症例報告
セッティング	症例報告
対象患者	TNFAIP3 遺伝子変異(Q187X、R87X)を有する 2 家系 4 症例 P1 から P3 は TNFAIP3 Q187X、P4 は TNFAIP3 R87X。
暴露要因 (介入・危険因子)	patient 1(以下 P1):ミコフェノール酸モフェチル(MMF)+プレドニゾロン(PSL)+ヒドロキシクロロキン(HCQ)+エタネルセプト P2: PSL+5-アミノサリチル酸(ASA)+メトトレキサート(MTX)+エタネルセプト P3: 無治療 P4: ジクロフェナク+PSL+cyclosporinA(CSA)+エタネルセプト
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	疾患関連症状、血液検査所見
結果	P1 は 14 歳女子、7 歳で肝線維症、心嚢液貯留および甲状腺機能低下症の診断、さらに 11 歳で汎血球減少、補体低値、赤沈亢進、CRP 高値、クームス試験陽性、ANA および抗 dsDNA 抗体陽性で全身性エリテマトーデスおよび腎生検でループス腎炎と診断された。肝生検は肝線維症を示した。MMF と PSL、HCQ が開始され、6 か月後に補体値と肝機能は正常化、血尿とタンパク尿は消失した。さらにエタネルセプト 25mg/週を投与され、治療は良い効果を示した(汎血球減少の改善、補体、赤沈、CRP の正常化、治療前高値であった TNF- α および IL-6 は、TNF- α が正常化し、IL-6 もほぼ正常化)。 P2 は P1 の 5 歳の弟で、2 歳で多関節型若年性特発性関節炎(JIA)と診断された。その後、腹痛、下痢、肛門周囲膿瘍が出現した。HLA-B27 は陽性、自己抗体は陰性であった。内視鏡検査で消化管に複数の潰瘍を認め病理所見はクローン病と一致していたためクローン病および炎症性腸疾患関連関節炎と診断された。PSL、5-ASA、MTX が投与され、関節症状や腸症状は徐々に消失した。さらにエタネルセプト(12.5 mg/5 日)が追加され良い効果を示した(貧血の改善、ESR、CRP の正常化、治療前高値であった IL-6 の正常化)。 P1 と P2 の父親である P3 も、7 歳から再発性関節痛と痔瘻の病歴があったが、それ以上の評価を拒否した。

	<p>P4は9歳女兒、7歳時に多関節型JIAと診断された。その後、口腔潰瘍が出現し、ANAおよび抗dsDNA抗体陽性、HLA-B27陽性が判明し、マクロファージ活性化症候群(MAS)および間質性肺疾患(ILD)を発症した。ジクロフェナク、PSL、CSAが投与され、関節の症状が消失した。さらにエタネルセプト25mg/週を追加され良好な効果を示し(赤沈、CRPの正常化、フェリチンの改善傾向、治療前高値であったIL-6の正常化)、ILDは大幅に改善した。</p>
結論	<p>口腔および陰部潰瘍、皮膚病変、眼病変のないHA20患者(P1、P2)、MASとILDを合併した初めての症例(P4)を報告し、HA20の表現型の概念を拡大した</p>
コメント	<p>各治療に関して本文中ではdiscussionはされていないが、P1、2、4についてエタネルセプトが有効であった症例報告である。</p>
構造化抄録作成者名	門脇紗織

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Pseudodominance of autoinflammatory disease in a single Turkish family explained by co-inheritance of haploinsufficiency of A20 and familial Mediterranean fever Horita Nobuyuki, Gul Ahmet, Aksentijevich Ivona, Kastner Daniel, Remmers Elaine F Clin Exp Rheumatol. 2019;37:89-92.
目的	家族性地中海熱 (FMF) およびベーチェット病 (BD) 様の表現型を持つトルコの家系における MEFV 遺伝子と TNFAIP3 遺伝子の影響について調査する
研究デザイン	症例報告
セッティング	症例報告
対象患者	TNFAIP3 遺伝子および MEFV 遺伝子バリエントを有するトルコの 1 家系 11 例
暴露要因 (介入・危険因子)	コルヒチン
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	BD 様症状、FMF に関連する症状
結果	<p>発端者の女性 P6 (TNFAIP3 P268fs, MEFV R761H (いずれもヘテロ接合性)) は、粘膜皮膚症状を伴い BD の ISG 基準を満たし、橋本病を合併していた。その 2 人の娘 (P7、P8、いずれも P6 と同一の TNFAIP3 および MEFV バリエントあり) は、口腔および陰部潰瘍があったが不完全型 BD の診断で、橋本病の血清学的所見を示した。P6~P8 はいずれも FMF の症候である腹膜炎や胸膜炎はなく、いずれもコルヒチンが有効であった。P6 の母 (P4、MEFV M680I および R761H 複合ヘテロ接合性) は BD 様症状がなく腹膜炎があった。P6 の父親は調査時に死亡しており、遺伝子解析はされていない。父親の病歴には、慢性閉塞性肺疾患、まれに口腔潰瘍があり、足に掻痒を伴ういくつかの皮膚所見があった。</p> <p>P4 の家系 (P1-4) は FMF の病歴があり、コルヒチン治療に良好な反応を示した。患者 P1 (P4 の兄) は、MEFV M680I および R761H を複合ヘテロ接合性に有し、P2 と P3 (P1 の娘) は、MEFV M680I および V726A を複合ヘテロ接合性に有していた。P1 の妻 (P9、MEFV V726A ヘテロ接合性) は、FMF の所見はなく 10 歳から再発性口内炎があった。</p>

結論	多因子遺伝疾患である BD の有病率が高いトルコなどの国の患者でも、症状が非常に早期に発症する場合や複数の家族が罹患している場合には HA20 を考慮する必要がある。
コメント	P6 の父が TNFAIP3 変異を持ち、MEFV 変異がなければ、父の表現型について説明がつくが、死亡している為検証できないと述べられている。3 人の HA20 患者において MEFV R761H 対立遺伝子が自己炎症性疾患としての表現型に寄与し、コルヒチンに対する良好な反応に関連するかどうかはさらなる検討が必要であり結論付けられていない。
構造化抄録作成者名	門脇紗織

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Phenotype and Management of Infantile-onset Inflammatory Bowel Disease: Experience from a Tertiary Care Center in China Ye Ziqing, Zhou Ying, Huang Ying, Wang Yuhuan, Lu Junping, Tang Zifei, Miao Shijian, Dong Kuiran, Jiang Zhinong Inflamm Bowel Dis. 2017;23.
目的	中国の乳児期発症炎症性腸疾患 (IBD) 患者の臨床表現型、免疫学的調査、治療、外科的介入、および遺伝的原因を調査する
研究デザイン	症例集積研究
セッティング	2015年1月1日から2017年3月31日の期間に、中国の11省の小児科三次病院にて出生後2年以内にIBDの症状を示し、Portoの基準に基づいて乳児発症のIBDと診断された38人の患者を集積し、WESとサンガーシーケンス、または標的遺伝子配列決定を行った。全ての患者について臨床表現型と治療について医療記録から収集した。入院時および治療後の白血球数、ヘモグロビン、CRP、赤血球沈降速度、アルブミンなどの臨床指標を調査した。また、T細胞およびB細胞機能および免疫グロブリン (IgA, IgG, および IgM) などを含む免疫学的調査を行った。上下部内視鏡検査と病理検査を行った。追跡期間の平均は365.3±216.2日。
対象患者	乳児期発症のIBD患者
暴露要因 (介入・危険因子)	HA20と診断されたP22：メサラジン、ステロイド、インフリキシマブ、IVIg
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	疾患関連症状、生存
結果	38例のうち、1例(P22)がde novoのTNFAIP3変異(Q370fs)を有していた。生後60日で発症した女児で家族歴はなく、口腔潰瘍、下痢、血便、肛門周囲の皮疹、皮膚病変、関節炎(大関節)、ロタウイルス腸炎を有していた。免疫学的な検査ではNK細胞の軽度増加とIgA、IgG、IgMの上昇が見られた(IVIgの治療時期は記載なし)。自己抗体は陰性。上記の治療を受け(外科的介入なし)、臨床的に安定した。 以下、本研究全体の結果を示す。TNFAIP3変異以外では、24例の患者でIL10RA変異、1例でEPCAM変異、1例でLRBA変異を同定した。他の11人(28.9%)の患者では原因となる変異を特定できなかった。全ての患者が下痢と反復性発熱を呈し、47.4%が血便、34.2%が口腔潰瘍を有していた。39.5%の患者で肛門周囲膿瘍が、女性患者の52.9%で直腸腫瘍が、26.3%

	<p>の患者で痔瘻が確認された。81.6%の患者が白血球増加症、94.7%の患者でCRPの上昇、50.0%の患者で赤血球沈降速度の上昇、76.4%の患者が貧血、71.1%の患者が低アルブミン血症を呈した。CD4/CD8比の増加は40.5%で見られ、32.4%で減少した。18.9%の患者はNK細胞数が減少し、43.2%はCD19陽性B細胞数が減少していた。16.7%の患者は血清IgA低値であった。32人が下部内視鏡検査を受け、84.4%の患者が主に結腸疾患を有し、62.5%が直腸疾患を有していた。18.8%の患者は狭窄病変があり、12.1%の患者は穿孔が見られた。結腸のアфта様および深部潰瘍は81.3%を占め、組織学的評価では陰窩微小膿瘍および炎症性浸潤が見られた。28人の患者(73.7%)がメサラジン投与され、19人の患者(50.0%)がサリドマイド投与された。9人の患者(23.7%)はステロイドで治療され、6人の患者(15.8%)はインフリキシマブとアダリムマブを含む抗TNF剤で治療された。支持療法として、22人の患者(57.9%)が免疫グロブリン投与され、22人の患者(57.9%)が濃縮赤血球輸血を受け、22人の患者(57.9%)がアルブミン投与を受けた。IL10RA変異を有する患者は、24人中8人が臍帯血幹細胞移植(UCBT)を受け、5人の患者が完全なキメラ現象を達成し臨床的に寛解した。2人の患者は重度の感染とその後の敗血症性ショックのために移植後に死亡し、もう1人はgraft failureにより死亡した。12人の患者(31.6%)が肛門周囲疾患と重篤な結腸炎症のために手術を受けた。治療と外科的介入の後、31人の患者が改善し、現在は臨床的に安定した。発症から1年の死亡率は患者間で25.9%(7/27)であり、UCBTに関連して死亡した3例以外では4人の患者が全身性炎症反応症候群で死亡した。</p>
結論	<p>乳児期発症IBDの患者は従来の治療法に抵抗性であると報告されている一方で、本研究では積極的な薬物治療(メサラジンやサリドマイド)と支持療法の有効性を示した。ただし、サリドマイドの有効性と安全性については、この研究の追跡期間は比較的短いためさらなる評価には長期のフォローアップが必要である。UCBTは、IL10RA変異を有する限定された患者に有効である可能性がある。</p>
コメント	<p>本報告ではHA20患者は1例のみ発見されているが、個々の症例の治療反応の詳細は述べられていない。サリドマイドについて、この報告ではHA20患者には使用されていないが、乳児期発症IBDに対して臨床的に寛解させるかどうかは一貫したエビデンスがないと述べられている。</p>
構造化抄録作成者名	門脇紗織

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Haploinsufficiency of A20 Due to Novel Mutations in TNFAIP3 He T., Huang Y., Luo Y., Xia Y., Wang L.L., Zhang H., Ling J., Yang J. Journal of Clinical Immunology. 2020;40; 741-751.
目的	TNFAIP3 の病原性変異による、中国人の 4 家系 6 例の患者の臨床的および実験的特徴を報告する
研究デザイン	症例報告
セッティング	症例報告
対象患者	新規の TNFAIP3 変異を有する 4 家系 6 名 P1: L303fs, P2: C86Wfs, P3, 4: E730Sfs, P5, 6: K564X
暴露要因 (介入・危険因子)	P1: メサラジン+ PSL +メトトレキサート (MTX)+エタネルセプト P2: PSL+シクロフォスファミド (CTX)→PSL+MTX+ミコフェノール酸モフェチル→PSL+MTX+シクロスポリン (CyA)→PSL+MTX+TNF- α 阻害薬→PSL+アザチオプリン (AZA)+TNF- α 阻害薬 P3: PSL+MTX+サリドマイド P4: PSL+インフリキシマブ→PSL+サリドマイド+AZA P5: PSL+サリドマイド→PSL+TNF- α 阻害薬→PSL+CTX P6: IVIG+PSL+メサラジン
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	疾患関連症状
結果	中国人の血縁関係のない 4 家系から合計 6 例(男性 4 例、女性 2 例)の HA20 患者が特定された。発症年齢の中央値は 5 歳 (IQR 1 か月~21 歳)であった。全員が陰部潰瘍または再発性口腔潰瘍を有していた。P2 にはざ瘡様病変、偽毛包炎、結節性紅斑、表在性血栓性静脈炎、色素沈着などの重大な皮膚病変が観察された。4 人 (P3~P6)の患者に発熱が見られ、網膜血管炎や黄斑変性症などの眼疾患が P2 と P3 で観察された。消化管症状が 4 人の患者 (P1、3、4、6)に見られた。内視鏡的特徴は、食道潰瘍、盲腸の深部潰瘍、または結節性過形成で、腸粘膜におけるリンパ球および好酸球の浸潤が観察された。非びらん性および非対称性関節炎は 3 人の患者 (P1~P3)で見られた。3 人の患者 (P2、5、6)は肺疾患 (肺出血、間質性肺疾患、または結節性病変)を呈した。P5 では、脳静脈血栓症の可能性があり脳梗塞、片麻痺があった。P2 で軽度のタンパク尿と自己免疫性肝炎が、P4 で肛門周囲膿瘍が観察された。P2 と P4 で IgG4 欠損症を認め、P2 では ANA、抗 dsDNA、抗 SSA、抗 Sc170、および

	<p>抗 RNP 抗体を含む複数の自己抗体陽性と C3 および C4 の低下が見られた。</p> <p>P1 において、回腸および回腸末端のうっ血と複数の潰瘍はステロイドとエタネルセプトによる 6 ヶ月間の治療により改善した。また、P6 は慢性炎症による貧血を来していたが PSL により改善した。</p> <p>免疫学的な表現型として、flare 期における血清炎症性サイトカインが健常者 (n=13) と比較して有意に上昇していた。ナイーブ B 細胞と濾胞性ヘルパー T 細胞は健常者 (n=13) および他疾患患者 (n=6、BD、HSP、JIA) と比較して有意に減少していた。4 人の患者で CD4/CD8 比の反転が見られた。また、P2 および P5 由来の CD4 陽性 T 細胞において再刺激誘導細胞死 (RICD) および FASL 誘導アポトーシスに対する感受性の増加が観察された。</p>
結論	<p>HA20 患者では同一の遺伝子型の患者でも臨床的不均一性が観察される。A20 は細胞のアポトーシスとネクロトーシスの重要な調節因子として機能している。</p>
コメント	<p>治療に対する反応は P1, 6 について部分的な記載がされているのみで、他の症例については不明。</p>
構造化抄録作成者名	門脇紗織

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	A20 haploinsufficiency (HA20): clinical phenotypes and disease course of patients with a newly recognised NF- κ B-mediated autoinflammatory disease Florence A Aeschlimann, Ezgi D Batu, Scott W Canna, Ellen Go, Ahmet Gül, Patrycja Hoffmann, Helen L Leavis, Seza Ozen, Daniella M Schwartz, Deborah L Stone, Annet van Royen-Kerkof, Daniel L Kastner, Ivona Aksentijevich, Ronald M Laxer, Annals of the rheumatic diseases 2018;77:728-735
目的	HA20 の臨床像および臨床経過の評価
研究デザイン	後方観察研究
セッティング	NIH で HA20 と診断されていた患者について、様々な施設で追跡調査がおこなわれ、そのカルテを主治医によって retrospective に調査された。
対象患者	非血縁の 6 家系からなる 16 人の HA20 患者。
暴露要因 (介入・危険因子)	全身ステロイド、サイトカイン阻害剤等
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	全身炎症の改善
結果	<p>全例が治療を要した。4 例がコルヒチン単剤に良く反応した。その他の患者は全身ステロイド、疾患修飾薬、サイトカイン阻害薬（抗 TNF α、抗 IL-1、抗 IL-6）の単剤あるいは併用投与で加療がおこなわれた。治療抵抗性の経過を経て、12 例の患者はインフリキシマブ、アナキンラ、トファシチニブ、コルヒチン、メトトレキサートとサリドマイドの併用のいずれかで改善得られた。インフリキシマブやアナキンラなどのサイトカイン阻害剤で 7/9 例で全身炎症が抑えられた。ほとんどの症例が高用量ステロイドに反応が得られた。1 例が CNS 血管炎、SLE 様症状があり、自家造血幹細胞移植を施行された。18 か月で寛解得られたが、その後血管炎の再燃、ブドウ膜炎、特発性血小板減少性紫斑病、生殖器潰瘍があり、複数の免疫抑制剤が再度用いられた。</p> <p>患者の転帰に関して、リンパ腫あるいは悪性腫瘍を合併した症例はいなかった。1 例が重度の消化管症状、CNS 血管炎を呈し、疾患コントロール不良で両側扁桃潰瘍の頸動脈の浸食による出血で死亡した。治療の副作用については 5 例がステロイドによる副作用を呈し、1 例がアザチオプリンによる好中球減少、リンパ球減少を呈した。</p>
結論	この HA20 のコホートでは標準的治療法はなかった。抗 TNF α 製剤、抗 IL-1 製剤などのサイトカイン阻害剤がほとんどの症例で全身炎症を抑えるのに有効であった。
コメント	多くの薬剤が併用されており、個々の薬剤における有効性の評価が困難である。明確なエンドポイントの設定がなく、治療反応の評価が難しい。
構造化抄録作成者名	友政弾

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	UNUSUAL SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS/ SJOEGREN'S SYNDROME PHENOTYPE IN A PATIENT WITH A TNFAIP3 GENE MUTATION Kerstin Nott, Yvonne Glackin, Stephen D. Marks, Paul Brogan, Annals of the rheumatic diseases 2019;78:1174-1175
目的	非典型的な全身性エリテマトーデス(SLE)/シェーグレン症候群の表現型を示した TNFAIP3 変異をもつ患者の報告
研究デザイン	症例報告
セッティング	臨床情報は臨床記録からレトロスペクティブに調査された。
対象患者	TNFAIP3 (c. 811C>T; p. (Arg271*)) の変異をもつ4歳女児
暴露要因 (介入・危険因子)	ヒドロキシクロロキン、アザチオプリン、ステロイド、ミコフェノール酸モフェチル
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	皮膚病変、腎炎の改善
結果	SLE の診断基準の 11 項目中 7 項目を満たし、ヒドロキシクロロキンを開始された。その後、眼瞼炎、ブドウ膜炎、凍瘡、円盤状皮疹を認めたため、アザチオプリンと経口ステロイド内服を開始した。患児はさらにレイノー現象を認め、間欠的蛋白尿に対して腎生検をおこなったところ ISN/RPS 分類で class III と V のループス腎炎と診断された。アザチオプリンをミコフェノール酸モフェチルに変更した。1年後皮膚病変は改善し続けており、蛋白尿は寛解、腎機能は正常である。ステロイドも漸減中止することができた。
結論	ヒドロキシクロロキンに加え、アザチオプリン、経口ステロイドで加療したが症状改善乏しく、アザチオプリンをミコフェノール酸モフェチルに変更後は症状が改善し、ステロイドも漸減中止できた。
コメント	症状が非典型例で 1 例報告である。経過からするとミコフェノール酸モフェチルが奏功したと思われ、少なくとも SLE 症状を呈する症例には有効性が示唆される。
構造化抄録作成者名	友政弾

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Autosomal dominant familial Behçet disease and haploinsufficiency A20: A review of the literature Florian Bertheau, Bénédicte Rouvierea, Aurélien Delluch, Alice Naua, Rozenn Le Berrea,c, Guillaume Sarrabayd, Isabelle Toutitoud, Claire de Moreuil, Auto immunity reviews 2018;17:809-815
目的	45 例の HA20 患者の文献レビュー
研究デザイン	システマティックレビュー
セッティング	Pubmed, Scopus, Embase を用いて <i>TNFAIP3</i> 変異に関する臨床情報が記載されている症例を抽出した。
対象患者	<i>TNFAIP3</i> 変異を有する患者
暴露要因 (介入・危険因子)	コルヒチン、その他免疫抑制剤
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	エンドポイント設定なし
結果	45 例のうち 11 例 (24%) でコルヒチンの有効性が報告されていた。45 例のうち 16 例 (36%) では、効果がなかったか効果が不十分だった。18 例 (40%) は詳細不明か、投与されていなかった。 8 例 (18%) でメトトレキサートが投与され、抗 TNF α 製剤は 17 例 (38%)、その中で 12 例がインフリキシマブだった。生物学的製剤としては他に抗 IL-1 製剤が 7 例、IL-6 製剤は 3 例に使用されていた。他の免疫抑制剤としては、リツキシマブが 3 例、トファシチニブは 1 例投与されていた。
結論	コルヒチンの反応は予測不可能で、他の自己炎症性疾患と同様に抗 TNF- α 製剤や抗 IL-1 製剤が選択肢になってくる。
コメント	それぞれの治療の有効性に関する記載があまりない。文献のレビューのため、症例の重複が免れない。
構造化抄録作成者名	友政弾

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Infantile Onset Intractable Inflammatory Bowel Disease Due to Novel Heterozygous Mutations in TNFAIP3 (A20) Cuifang Zheng, Ying Huang, Ziqing Ye, Yuhuan Wang, Zifei Tang, Junping Lu, Jie Wu, Ying Zhou, Lin Wang, Zhiheng Huang, Haowei Yang, and Aijuan Xue, Inflamm Bowel Dis 2018;24:2613-20
目的	3例の幼児期発症炎症性腸疾患(IBD)のHA20患者を提示し、過去の文献のレビューもおこない、HA20の表現型を明らかにすること。
研究デザイン	症例報告
セッティング	2015年1月1日から2017年12月31日までの58例の幼児期発症IBD患者に対して全エクソーム解析とサンガーシーケンスをおこなった。
対象患者	TNFAIP3の変異を認めた3例。
暴露要因 (介入・危険因子)	メサラジン、コルチコステロイド等
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	エンドポイント設定なし
結果	症例1は2か月時に血便、粘液便と間欠熱を認めた。1.5歳時に多発関節炎、2歳時に繰り返す口腔内潰瘍、結節性紅斑様の皮疹を認めた。40か月時に受診し、内視鏡で腸管全周性に潰瘍を認めた。クローン病の暫定診断でメサラジン、ステロイドで加療されたが、効果は限定的で抗TNF α 製剤が導入された。インフリキシマブ3回投与でも改善得られず、サリドマイド投与をおこない部分的に症状は軽減した。 症例2は生後からの下痢、4歳時から関節痛を認めた5歳男児。若年性特発性関節炎の診断でエタネルセプトとメトトレキサートが投与された。関節痛は改善を認めたが、消化器症状は改善しなかった。メトトレキサートとインフリキシマブで加療がおこなわれ、インフリキシマブは4回投与が行なわれたが、十分な効果は得られていない。 症例3は生後6か月までに血便、粘液便を認め、内視鏡で多発潰瘍を認めた。8か月時に肛門周囲膿瘍を認め、2歳時から繰り返す口腔内潰瘍、皮疹を認めた。32か月時に受診し、3か月のステロイド投与がおこなわれたが症状および内視鏡所見は改善が得られず、サリドマイドの投与が行われた。
結論	ステロイド、免疫抑制剤および生物学的製剤を用いても効果が得られなかったため、治療は難渋した。
コメント	3例であり、幼児期発症IBDに限られた報告。 いずれの治療も奏功したとは言い難い。 サリドマイドの部分的な有効性が示唆されている。
構造化抄録作成者名	友政弾

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Haploinsufficiency of TNFAIP3 (A20) by germline mutation is involved in autoimmune lymphoproliferative syndrome Masatoshi Takagi, Shohei Ogata, Hiroo Ueno, Kenichi Yoshida, Tzuwen Yeh, Akihiro Hoshino, Jinhua Piao, Motoy Yamashita, Mai Nanya, Tsubasa Okano, Michiko Kajiwara, Hirokazu Kanegane, Hideki Muramatsu, Yusuke Okuno, Yuichi Shiraishi, Kenichi Chiba, Hiroko Tanaka, Yuki Bando, Motohiro Kato, Yasuhide Hayashi, Satoru Miyano, Kohsuke Imai, Seishi Ogawa, Seiji Kojima, and Tomohiro Morio, <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2016;139:1914-22
目的	自己免疫性リンパ増殖症候群(ALPS)様の表現型を呈する遺伝的要因を解明すること。
研究デザイン	症例報告
セッティング	ALPS 様の表現型に関与する遺伝子を WES でスクリーニングした。同定されている変異に関して、シグナル経路の活性を <i>in vitro</i> 実験で評価することで機能解析をおこなった。
対象患者	TNFAIP3 の変異が同定された男児
暴露要因 (介入・危険因子)	ステロイド、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	症状の改善
結果	7 か月時に発熱、CRP 高値を認めた。発熱は自然に改善し、一過性の肝機能障害が 2 か月みられた。1 歳時に発熱、頸部リンパ節腫脹、皮疹を認めた。発熱は遷延し、川崎病と診断され、免疫グロブリンの投与がおこなわれたが、効果はなかった。血小板減少、高ガンマグロブリン血症で、dsDNA 抗体、ssDNA 抗体陽性だった。IL-10、可溶性 FAS リガンド、IL-18 の上昇、 double negative T 細胞の増加を認め、ALPS の診断基準を満たした。プレドニゾロンとシクロスポリンの加療でリンパ節腫脹は退縮し、血球および血中ガンマグロブリン値も正常化した。しかし、再発する肝機能障害を認めたため、シクロスポリンからミコフェノール酸モフェチルに変更したところ症状は改善した。
結論	ステロイドとミコフェノール酸モフェチルの投与で寛解が得られている。
コメント	1 例報告であり、エビデンスレベルは低い。 ミコフェノール酸モフェチルの有効性が示唆されている。
構造化抄録作成者名	友政弾

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	A20 Haploinsufficiency Presenting with a Combined Immunodeficiency Melissa D. Gans & Hongying Wang & Natalia Sampaio Moura & Ivona Aksentijevich & Arye Rubinstein, J Clin Immunol 2020;40:1041-44
目的	HA20 患者で副鼻腔炎、低 IgG、IgG サブクラス欠損、リンパ球減少または NK 細胞の機能異常を呈した症例は数例である。HA20 で複合免疫不全、全身炎症をきたした症例を提示する。
研究デザイン	症例報告
セッティング	複合免疫不全をきたした HA20 患者の 1 例報告
対象患者	27 歳男性の患者
暴露要因 (介入・危険因子)	アナキンラ、リロナセプト
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	臨床症状の改善
結果	幼少期からの繰り返す発熱、感染症、口腔内潰瘍、慢性の下痢を主訴に来院した。免疫検査で CD19, CD4 陽性細胞の減少、NK 細胞の減少と機能低下などを認めた。また、サイトカインプロファイルでは著明な上昇を認めた。WES 解析で TNFAIP3 の変異を認め、HA20 と診断された。免疫不全に対して、免疫グロブリン補充が開始され、リロナセプトの投与が開始された。数か月の治療で感染症の罹患頻度は減少したが、その他の臨床症状の改善は得られなかったため、リロナセプトからアナキンラに変更した。変更後、症状は劇的に改善し、下痢は改善し、口腔内潰瘍は治癒しはじめ、発熱などの全身症状も改善した。アナキンラの継続で臨床的寛解が得られている
結論	リロナセプトではなくアナキンラで改善した理由は、可溶性 IL-1 受容体により遊離 IL-1 を中和するのではなく、IL-1 受容体を直接遮断することにより、アナキンラがより強力な抗 IL-1 作用を発揮するからだと考える。
コメント	症例報告でエビデンスレベルは低いですが、アナキンラが奏功している症例である。
構造化抄録作成者名	友政弾

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Knee Joint Swelling at Presentation: A Case of Pediatric Crohn Disease With a TNFAIP3 Mutation Dongmei Zou, Shaoming Zhou, Huanhuan Wang, Jing Gou, Shaohua Wang, Pediatrics 2020;146:e20193416
目的	TNFAIP3 変異をもつクローン病(CD)患者を調査することで CD の病態解明につなげる。
研究デザイン	症例報告
セッティング	TNFAIP3 変異をもつクローン病患者の 1 例報告
対象患者	5 歳 4 か月の TNFAIP3 変異をもつ男児
暴露要因 (介入・危険因子)	エタネルセプト
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	炎症反応の低下、MRI 所見の改善および臨床症状の改善
結果	5 歳 4 か月の中国人男児は 3 か月にわたる慢性の腹痛、アフタ性口内炎、食欲不振、時折の嘔吐、中等度の栄養失調、肛門周囲病変を認めた。15 日間の両膝関節腫脹、1 週間持続する血便も認め受診した。CRP 高値、赤沈亢進、TNF α 上昇と腸管内視鏡検査で多発潰瘍を認め、MRI 検査で膝関節部には大量の浸出液があり、滑膜は過形成で肥厚しており、膝窩のリンパ節は腫大していた。完全経腸栄養を開始したところ、腹痛は改善し、血便は消失したが膝関節の腫脹は残存した。ステロイド加療を行なったが、関節腫脹は改善せず、内視鏡検査で小潰瘍の残存を認めた。メサラジンを投与したが、腹痛は再燃を繰り返し、メトトレキサートの投与もおこなわれたが、関節症状は改善を認めなかった。WES 解析で HA20 であることが判明し、エタネルセプトによる加療をおこなったところ、炎症反応は正常化し、多発潰瘍や関節症状も改善した。
結論	エタネルセプトの投与により症状が改善した。
コメント	1 例報告でエビデンスレベルは低い、エタネルセプトが奏功した症例である。
構造化抄録作成者名	友政弾

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Paediatric-onset haploinsufficiency of A20 associated with a novel and de novo nonsense TNFAIP3 mutation Yushiro Endo, Yasutomo Funakoshi, Tomohiro Koga, Kaori Furukawa, Daisuke Sasaki, Kiyonori Miura, Katsunori Yanagihara, Hiroyuki Moriuchi and Atsushi Kawakami, Rheumatology 2020;59:e85-87
目的	<i>de novo</i> 発症の新奇変異を有する小児期発症の HA20 患者を報告すること
研究デザイン	症例報告
セッティング	TNFAIP3 の新奇変異を有する患者の 1 例報告
対象患者	TNFAIP3 変異をもつ 3 歳女兒
暴露要因 (介入・危険因子)	コルヒチン
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	繰り返す発熱の改善
結果	1-2 か月の間隔で 3-7 日持続する発熱を 1 歳半から繰り返していた。検査では自己免疫疾患、免疫不全、感染を示唆するような所見は得られなかった。遺伝子解析で TNFAIP3 の変異を認め、HA20 と診断された。コルヒチンの投与が行われ、繰り返す発熱は 8 か月で改善してきたが、寛解には至っていない。
結論	コルヒチンの投与で繰り返す発熱は改善傾向だが、寛解には至っていない。
コメント	1 例報告でエビデンスレベルは低く、コルヒチンの有効性は示唆されるが、どの程度の改善が得られたのか具体的な部分が不明。
構造化抄録作成者名	友政弾

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Type I interferon signature predicts response to JAK inhibition in haploinsufficiency of A20 Schwartz Daniella Muallem, Blackstone Sarah A, Sampaio-Moura Natalia, Rosenzweig Sofia, Burma Aarohan M, Stone Deborah, Hoffmann Patrycja, Jones Anne, Romeo Tina, Barron Karyl S, Waldman Meryl A Annals of the rheumatic diseases 2020;79: 429-431 Type I interferon signature は HA20 における JAK 阻害薬への治療反応性を予想する。
目的	Type I interferon signature や IFN-stimulated genes (ISGs) の発現上昇が、HA20 における JAK 阻害薬への治療反応性を予測できるかどうか。
研究デザイン	症例シリーズ報告
セッティング	症例シリーズ報告
対象患者	ISGs 上昇を認めた 5 例の HA20 (P2-4 は同家系) P1: 15 歳女兒 (TNFAIP3 p. T604Rfs*93 hetero) Bio*に治療抵抗性の重症消化管潰瘍 P2: 28 歳 (TNFAIP3 p. F224Sfs*4 hetero) 網膜血管炎、神経炎症, Bio に incomplete response P3: 32 歳 (TNFAIP3 p. F224Sfs*4 hetero) 膜性腎症, Bio に incomplete response P4: 61 歳 (TNFAIP3 p. F224Sfs*4 hetero), Bio に incomplete response P5: 8 歳女兒 (TNFAIP3 p. L626Vfs*45 hetero) 自己免疫性肝炎, 無症状だが、重症な線維化を伴う肝炎 *Bio: TNF α 阻害薬、IL-1R 阻害薬
暴露要因 (介入・危険因子)	IRB-approved protocol 94-HG-0105 に従い P1, P3, P4: トファシチニブ単剤 5mg \times 2 回/日 P5: トファシチニブ単剤 2.5mg \times 2 回/日 P2 はトファシチニブ投与を拒否
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	Autoinflammatory disease activity index (AIDAI) score 検査所見 ISGs 発現
結果	評価時までの治療期間：5-24 ヶ月 トファシチニブ投与された 4 例で臨床的、免疫学的反応を認めた。 治療後の検査値などの変化について： AIDAI score は、P1, 3, 4 で有意に低下した (p<0.05) (P5 は無症状で治療開始前から AIDAI score は 0 点であった) 赤沈, CRP は、有意差は示されていない。 ISGs 発現は、治療された 4 例で 有意に低下した (p<0.01) P3 では、尿タンパが 3+から 1+に改善 P5 では、肝逸脱酵素は徐々に低下

	日和見感染、重症感染、脂質の変動、心血管・血栓性イベントは認めなかった。
結論	トファシチニブは、ISGs 発現の上昇を認めた HA20 の 4 症例に対して効果を示しており、ISGs 発現の上昇は JAK 阻害薬の治療反応性を予測できた。
コメント	単剤投与であり、治療効果に他の薬剤の修飾を受けていない。有効ではあるが、寛解に至っていない症例もみられる。
構造化抄録作成者名	白木真由香

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Lessons from characterization and treatment of the autoinflammatory syndromes Aksentijevich Ivona, McDermott Michael F Current opinion in rheumatology 2017;29:187-194 自己炎症性症候群の特徴と治療
目的	HA20 を含む4つの単一遺伝子性自己炎症性疾患の分子メカニズムに関する総説
研究デザイン	総説
セッティング	HA20 を含む4つの単一遺伝子性自己炎症性疾患の分子メカニズムについて
対象患者	言及なし
暴露要因 (介入・危険因子)	言及なし
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	言及なし
結果	治療に関して HA20 患者の primary cell はNF- κ B と NLRP3 インフラマソームの活性化を示し、炎症性サイトカインの過剰な産生を示す。サイトカインを標的とした治療(IL-1, TNF 阻害薬)はこれらの患者の全身性炎症を軽減する。
結論	上述
コメント	治療については、分子メカニズムを元にした記載のみである。
構造化抄録作成者名	白木真由香

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	A Case of Adult-Onset Still's Disease Caused by a Novel Splicing Mutation in TNFAIP3 Successfully Treated With Tocilizumab Lawless Dylan, Pathak Shelly, Scambler Thomas Edward, Ouboussad Lylia, Anwar Rashida, Savic Sinisa Frontiers in immunology 2018;9:1527 トシリズマブが奏功した新規の TNFAIP3 スプライシング変異による成人スチル病 (AOSD) の 1 例
目的	トシリズマブによる治療が奏功した HA20 の症例報告
研究デザイン	症例報告
セッティング	症例報告
対象患者	32 歳女性 (TNFAIP3 c.1906C>T/p.His636fsTrel hereto)
暴露要因 (介入・危険因子)	トシリズマブ (8mg/kg/月、点滴静注)
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	症状の改善
結果	<p>16 歳より高熱と腹痛を繰り返し、21 歳で多関節炎、紅斑、発熱を認め、AOSD と診断。初期治療の PSL 2mg/kg には反応したが、PSL に依存し、ヒドロキシクロロキン、アザチオプリン、メトトレキサートなどは無効であった。多関節炎が持続したため、トシリズマブを導入した(遺伝子検査前)。トシリズマブに反応し、PSL が中止可能となり、2 年前よりトシリズマブ単剤投与(8mg/kg/月、点滴静注)で良好に疾患コントロールされている。</p> <p>本症例の子についての追記 6 歳男児：母と同じ遺伝子変異。5 歳より高熱(数日)を繰り返し、嘔吐、口内炎、サーモンピンク疹を伴った。コルヒチンを開始したが、効果に乏しく、トシリズマブの投与が検討されている。 4 歳女児：母と同じ遺伝子変異。生後 8 ヶ月より発熱(2-3 日)発作を繰り返し、発熱時に紅斑、口内炎、腹痛、関節痛などを認めた。コルヒチン内服で症状は改善した。</p>
結論	本症例に対して、トシリズマブは有効であった。
コメント	コルヒチンが有効であった症例についての記載もある。
構造化抄録作成者名	白木真由香

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	New data in causes of autoinflammatory diseases Kone-Paut Isabelle, Georgin-Laviallec Sophie, Galeotti Caroline, Rossi-Semerano Linda, Hentgen Veronique, Savey Lea, Saadoun David, Sarrabay Guillaume, Touitou Isabelle World Journal of Joint bone spine 2019;86:554-561 自己炎症性疾患の原因に関する新しいデータ
目的	HA20 と Otulin 欠損症 (ORAS) の最近の知見についての総説
研究デザイン	文献評価
セッティング	2018 年までに報告された HA20 の文献
対象患者	HA20 51 症例 Aeschimann らの報告 (2018) (構造化抄録文献番号 ADF0164) Zhou らの報告 (2016) Kadowaki らの報告 (2018) 上記の症例シリーズ報告に加えて、10 の症例報告より患者を抽出した。
暴露要因 (介入・危険因子)	言及なし
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	言及なし
結果	治療に関して： 報告された全ての患者で治療が必要であった。 コルヒチン単独の治療から糖質コルチコイドに免疫抑制剤(メトトレキサート, アザチオプリン, サリドマイド, シクロホスファミド, トファシチニブ)を併用したものまで含まれ、8 症例はコルヒチン単独で効果を認めた。糖質コルチコイドは有効であるが、高用量の使用が必要で、副作用が問題である。 生物学的製剤(アナキンラ, トシリズマブ, TNF α 阻害薬)も使用されており、全身炎症を抑制する可能性がある。 免疫不全を合併した数例で免疫グロブリンが投与された。 脳血管炎を呈した重症例で同種骨髄移植が行われたが、ループス様症状で再燃した。 患者それぞれのサイトカインレベルに応じた治療が良いアプローチである。
結論	上述のとおり
コメント	同種骨髄移植が行われた症例は、「A20 haploinsufficiency (HA20): clinical phenotypes and disease course of patients with a newly recognised NF-kB-mediated autoinflammatory disease」(構造化抄録文献番号 ADF0164) から引用されている。引用文献では、同種骨髄移植ではなく、自己造血幹細胞移植と記載されている。 治療に関してレビューのみで、新規エビデンスはない
構造化抄録作成者名	白木真由香

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Janus kinase 1/2 inhibition for the treatment of autoinflammation associated with heterozygous TNFAIP3 mutation Mulhern Ciara M, Hong Ying, Omoyinmi Ebum, Jacques Thomas S, D'Arco Felice, Hemingway Cheryl, Brogan Paul A, Eleftheriou Despina The Journal of allergy and clinical immunology 2019; 144: 863-866. e5 TNFAIP3 ヘテロ接合変異に関連した自己炎症の治療としての JAK 阻害剤
目的	JAK 阻害薬を使用した HA20 の報告
研究デザイン	症例報告
セッティング	症例報告
対象患者	8歳女児 (TNFAIP3 c. A1939C/p. T647P hetero)
暴露要因 (介入・危険因子)	JAK 阻害薬(バリシチニブ 6mg/日)の投与
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	疾患関連症状、画像所見、interferon-induced gene 発現の改善
結果	左焦点発作、片麻痺、運動失調、認知機能低下、ぶどう膜炎、頭部 MRI で脳内腫瘍性病変を認めた。脳生検病理で肉芽種性炎症を認め、未分類の肉芽種性神経炎症障害を考え、PSL(2mg/kg), ミコフェノール酸モフェチル(1200mg/m ² /日)の投与、シクロホスファミド 静注療法(500-750mg/m ² , 6回)を行ったが、治療反応性に乏しかった。頭部 CT で脳内石灰化を認めたことから未分類の interferonopathy を考え、JAK 阻害薬(バリシチニブ 6mg/日)を投与した。 JAK 阻害薬投与開始後 24 ヶ月時点で、発作はなく脳内病変も消失した。PSL は 2 年の間に中止し、JAK 阻害薬使用前に interferon-induced gene 発現の上昇を認めていたが、投与後に低下した。
結論	JAK 阻害薬は、TNFAIP3 変異により生じる自己炎症や、神経炎症の新しい治療法になるかもしれない。
コメント	
構造化抄録作成者名	白木真由香

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Early-onset autoimmune disease due to a heterozygous loss-of-function mutation in TNFAIP3 (A20) Duncan C. J. A., Dinnigan E., Theobald R., Grainger A., Skelton A. J., Hussain R., Willet J. D. P., Swan D. J., Coxhead J., Thomas M. F., Thomas J., Zamvar V., Slatter M. A., Cant A. J., Engelhardt K. R., Hambleton S. Annals of the Rheumatic Diseases 2018;77:783-786 TNFAIP3 のヘテロ接合性機能減損型変異による若年発症自己免疫疾患
目的	造血幹細胞移植を行った HA20 の報告
研究デザイン	症例報告
セッティング	症例報告
対象患者	14 歳男児 (TNFAIP3 c.1466_1467delTG/p.V489Afs* hetero)
暴露要因 (介入・危険因子)	造血幹細胞移植
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	疾患関連症状、検査データの改善
結果	10 歳時に 1 型糖尿病、血球減少、肝炎、腸疾患、間質性肺炎で発症した。プレドニゾロン、シロリムス、タクロリムス、インフリキシマブ、リツキシマブなどに治療抵抗性であったため、14 歳で造血幹細胞移植を行った (遺伝子検査前)。移植から 21 ヶ月後、免疫抑制剤は使用せず、糖尿病以外の自己免疫疾患は寛解している。移植後、血球や肺機能検査値の改善を認めるが、抗 GAD 抗体は高値のままである。
結論	造血細胞系統に限定した分子異常の修正 (造血幹細胞移植) であっても重度の全身性の臨床症状に対する実行可能な治療オプションである可能性がある。
コメント	
構造化抄録作成者名	白木真由香

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Novel mutation in the gene tnfaip3 in autoinflammatory syndrome familial behcet-like Olaya M., Yepez R., Patiño J., Medina D., Pachajoa H., Pérez P. Journal of Clinical Immunology 2017;37:S19 TNFAIP3 新規変異による家族性ベーチェット様の自己炎症性症候群
目的	TNFAIP3 新規変異により HA20 の報告
研究デザイン	症例報告
セッティング	症例報告
対象患者	12 歳女児 (TNFAIP3 c. 440_441del/p. Leu147Glns*7)
暴露要因 (介入・危険因子)	コルヒチンの投与
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	疾患関連症状
結果	2 歳時に、扁桃炎、リンパ節腫脹を伴う発熱で発症した。3 歳時に扁桃を摘出した。6 歳から 11 歳の間は症状が消失し、その後移動性の筋肉痛、関節痛、腹痛が出現した。コルヒチンによる治療を開始し、症状は改善した。
結論	コルヒチンの有効性を示唆する症例報告である。
コメント	Conference Abstract のため除外が望ましい。
構造化抄録作成者名	白木真由香

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	A De Novo Frameshift Mutation in TNFAIP3 Impairs A20 Deubiquitination Function to Cause Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus Duan R., Liu Q., Li J., Bian X., Yuan Q., Li Y., Long F., Gao S., Wei S., Li P., Gao F., Sun W., Li X., Liu Q. Journal of Clinical Immunology 2019;39:795-804 TNFAIP3 の de novo フレームシフト変異は、A20 脱ユビキチン 化機能を損ない、神経精神 SLE を引き起こす
目的	TNFAIP3 の変異により神経精神 SLE を引き起こした症例報告
研究デザイン	症例報告
セッティング	症例報告
対象患者	神経精神 SLE を発症した HA20、36 歳女性 (TNFAIP3 c.1806delG/p.T602fs*95 hetero) 32 歳で発症し、これまで、多関節炎、神経症状(てんかん発 作、反応の遅さ、短期記憶喪失、両眼瞼下垂)、筋肉痛を認 め、汎血球減少、低補体血症、抗核抗体、抗 Sm 抗体陽性、抗 dsDNA 抗体が陽性であり、神経精神 SLE と診断されている。
暴露要因 (介入・危険因子)	ステロイド、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)、ヒドロキシ クロロキン(HDQ)、シクロホスファミド投与 (プラセボなし)
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	疾患関連症状、検査所見 MOCA スコア(認知機能検査)
結果	32 歳時にステロイドパルス療法が行われ、その後 PSL が投与 された。 36 歳時に発熱、神経症状が出現し、mPSL 40mg/日+HDQ 400mg/日を開始し、10 日後に症状は改善した。MOCA スコア(認 知機能検査)は 23/30 に改善し、MMF 1.5g/日を追加した。 mPSL を 8mg/日に減量したところ神経精神 SLE の症状が再燃 し、mPSL を増量 (80mg/日)、シクロホスファミド(0.8g/月) を投与、デキサメタゾン(10mg/回)を髄注し、症状は改善し た。 シクロホスファミドは累積投与量が 4.8g となった時点で、MMF に変更した。 15 ヶ月間のフォロー期間において、PSL 10mg/日と MMF 1g/日 で抗 dsDNA 抗体、補体などはほぼ正常であるが、MOCA スコア は 23/30(軽度認知障害)のままである。
結論	HA20 に合併した NP-SLE 症状には HCQ, MMF, IVCY 等の SLE と しての治療が有効である可能性が示唆される。
コメント	複数の薬剤が使用されており、有効な薬剤の判定は困難。
構造化抄録作成者名	白木真由香

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Haploinsufficiency of A20 (HA20): updates on the genetics, phenotype, pathogenesis and treatment Yu M.-P., Xu X.-S., Zhou Q., Deutch N., Lu M.-P. World Journal of Pediatrics 2020;16:575-584 HA20: 遺伝学、表現型、病因、治療に関する update
目的	HA20 に関する文献を抽出し、遺伝学、表現型、病因、治療に関してレビューする。
研究デザイン	文献評価
セッティング	2019 年までに報告された HA20 の文献
対象患者	26 の文献報告から抽出された、26 家系 61 症例の HA20 症例 (24 の pathogenic variants)
暴露要因 (介入・危険因子)	言及なし
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	言及なし
結果	治療に関して： 全患者のほぼ半数 (28/61) において、コルヒチンは単独あるいは糖質コルチコイドかメサラジンとの併用で治療反応性を示した。 シクロスポリン、メトトレキサート、アザチオプリンなどの免疫抑制剤は広く使用され、さらに、アナキンラ、リツキシマブ、トシリズマブ、インフリキシマブ などの生物学的製剤も一部の患者で使用されていた。
結論	生物学的製剤を早期に開始することで、長期間にわたる糖質コルチコイドの使用を減らせる可能性がある。
コメント	コルヒチンについての治療反応性への言及はあるが、免疫抑制剤、生物学的製剤に対する治療反応性への言及がない。 レビューのみで新規エビデンスはない。
構造化抄録作成者名	白木真由香

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Monogenic autoinflammatory diseases: concept and clinical manifestations. Almeida de Jesus Adriana, Goldbach-Mansky Raphaela. Clinical immunology (Orlando, Fla.).2013; 147(3) : 155-174 単一遺伝子による自己炎症性疾患：概念と臨床兆候
目的	-
研究デザイン	Review article
セッティング	アメリカ
対象患者	9名の CANDLE 症候群の患者
暴露要因 (介入・危険因子)	-
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	-
結果	<p>PRAAS の治療として、下記引用論文より、9名の CANDLE 症候群の治療効果について概説的に述べられている。</p> <p>[153] (本文の引用文献番号、文末、)によると、高用量のステロイド (1~2mg/kg/日) で、9名の患者のほとんどの臨床症状は部分的に反応した。</p> <p>NSAIDs、コルヒチン、ダプソン、メトトレキサート、タクロリムス、アザチオプリンはほとんどの患者で効果がなかった。抗 TNF 薬、抗 IL-1 薬、抗 IL-6 薬でさまざまな反応が認められたが、記載されているどの治療法でも疾患の完全寛解は得られなかった。</p> <p>さらに、免疫抑制療法やサイトカイン標的治療にもかかわらず、すべての患者で脂肪萎縮症が進行した。</p> <p>STAT-1 リン酸化の亢進と強いインターフェロンレスポンスシグネチャーが認められ、JAK1/JAK2 阻害剤バリシチニブ (臨床試験 clinicaltrials.gov/NCT01683409) によるコンパッションレート・ユース (compassionate use:人道的使用) が実施された。</p> <p>[153] Y. Liu, Y. Ramot, A. Torrelo, A.S. Paller, N. Si, S. Babay, et al., Mutations in proteasome subunit beta type 8 cause chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature with evidence of genetic and phenotypic heterogeneity, <i>Arthritis Rheum.</i> 64 (3) (2012) 895-907, (Epub 2011/09/29)</p>
結論	<p>ステロイドの全身投与 (1-2mg/kg/日) は、臨床症状を部分的に改善させる可能性がある。</p> <p>メトトレキサートは、効果を認められず。</p> <p>トシリズマブは、さまざまな反応を認めたが、完全寛解は得られなかった。</p> <p>JAK 阻害薬バリシチニブは臨床試験が実施されている。</p>

コメント	PRAAS の治療として、【153】の引用論文より、9名のCANDLE 症候群の治療効果について述べられている。NNS に特記した記載はなし。
構造化抄録作成者名	原知之

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Proposed Dosing of the Oral JAK1 and JAK2 Inhibitor Baricitinib in Pediatric and Young Adult CANDLE and SAVI Patients. Kim Hanna et al. Clinical pharmacology and therapeutics 2018; 104(2): 364-373. 小児および若年成人の CANDLE および SAVI 患者における経口 JAK1 および JAK2 阻害剤バリシチニブの薬物動態、薬力学および投与量の提案について
目的	PK・PD 理論から、CANDLE および SAVI 患者において、体重および推定糸球体濾過量に基づいたバリシチニブの投与レジメンを提案する。
研究デザイン	記述的研究（おそらく）
セッティング	米国 FDA に認可されたコンパッショネイトプログラム（NCT01724580）
対象患者	上記プログラムに登録された 18 名の患者で、内訳は 10 名が遺伝子的に CANDLE と診断、4 名が遺伝子的に SAVI と診断、4 名が CANDLE 関連疾患と呼ばれる他のインターフェロパシーと推定された患者。
暴露要因 （介入・危険因子）	体重が 8.5kg 以上、生後 17.5 カ月以上の CANDLE・SAVI・CANDLE 関連疾患患者で、バリシチニブ投与は 1 日 1 回経口投与とし、その後の用量漸増は臨床症状および全身性炎症マーカーの上昇に基づいて行われた。
主なアウトカム評価 （エンドポイント）	血中の PK
結果	<ul style="list-style-type: none"> ・インターフェロン病患者における Baricitinib の PK は体重と腎機能に大きく影響される。 ・バリシチニブは、患者さんの全血中の STAT-1 および STAT-3 のリン酸化（pSTAT-1 および pSTAT3）を用量依存的に減少させる。 ・25 遺伝子全血 IFN スコアおよび血清 IP-10 値はバリシチニブ曝露量（AUC_{24, SS}）と相関する。 ・体重と腎機能（eGFR）に基づく推奨投与量は、Table 4 に記載あり。
結論	CANDLE および SAVI、および CANDLE 関連疾患患者でのバリシチニブ投与量は、体重と腎機能に基づいて投与量を決めることが重要で、推奨投与量は、Table 4 の通りである。
コメント	NNS に特記した記載なし
構造化抄録作成者名	原知之

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Autoinflammatory diseases in dermatology: CAPS, TRAPS, HIDS, FMF, Blau, CANDLE . Tripathi Shivani V, Leslie Kieron S. Dermatologic clinics 2013; 31(3): 387-404. 皮膚科における自己炎症性疾患: CAPS、TRAPS、HIDS、FMF、Blau、CANDLE について。
目的	-
研究デザイン	review article
セッティング	-
対象患者	-
暴露要因 (介入・危険因子)	-
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	-
結果	2013年（本論文執筆）までに報告された患者について、CANDLE 症候群の治療として記述されている。 ほとんどの患者は高用量のプレドニゾン（1~2mg/kg/日）を必要としたが、漸減（0.5/mg/kg/日）するとリバウンドを起こす。 TNF- α 阻害剤は、一部の患者には一時的な緩和をもたらしたが、他の患者では再燃を引き起こした。 メトトレキサートとカルシニューリン阻害剤の併用により、ステロイドの投与量を少なくすることができたが、発熱を伴う皮膚・関節炎を呈した患者には、生物学的製剤の追加投与が必要となった。 抗 IL-1 療法はステロイドの必要量を減らすことはできず、IL-6 阻害薬は皮膚発疹の臨床症状の軽減や疲労の改善はみられなかったが、ESR や CRP、貧血を正常化させた。いまだに CANDLE に対する決定的な治療法はなく、IL-1 阻害薬、TNF 阻害薬、IL-6R 阻害薬とともにステロイドを必要とし続ける。 2013年現在、IFN 阻害薬の臨床試験が進行中である。
結論	上記
コメント	NNS に特記した記載はなし
構造化抄録作成者名	原知之

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Autoinflammatory diseases in pediatrics. Hausmann Jonathan S, Dedeoglu Fatma. Dermatologic clinics 2013; 31(3): 481-494. 小児における自己炎症性疾患
目的	-

研究デザイン	Review article
セッティング	-
対象患者	-
暴露要因 (介入・危険因子)	-
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	-
結果	<p>CANDLE 症候群について概説あり。治療については下記論文より引用されている。 高用量ステロイドの使用により臨床症状は改善されるが、ステロイドの漸減により疾患はリバウンドする。メトトレキサート、カルシニューリン阻害剤、TNF 阻害剤、抗 IL-1 および抗 IL-6 療法は、この疾患の管理に限定的な成功を収めている。</p> <p>Liu Y, Ramot Y, Torrelo A, et al. Mutations in proteasome subunit β type 8 cause chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature with evidence of genetic and phenotypic heterogeneity. <i>Arthritis Rheum</i> 2012; 64(3):895–907.</p>
結論	-
コメント	NNS に特記した治療の記載はなし。
構造化抄録作成者名	原知之

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	<p>A new infant case of Nakajo-Nishimura syndrome with a genetic mutation in the immunoproteasome subunit: an overlapping entity with JMP and CANDLE syndrome related to PSMB8 mutations. Kunimoto Kayo et al. <i>Dermatology</i> 2013; 227(1): 26-30.</p> <p>免疫プロテアソームサブユニットの遺伝子変異を有する中條一西村症候群の新しい乳児例：PSMB8 変異に関連する JMP および CANDLE 症候群との重複存在について</p>
目的	-
研究デザイン	Case report
セッティング	-
対象患者	NNS と診断された日本人 1 例報告
暴露要因 (介入・危険因子)	-

主なアウトカム評価 (エンドポイント)	-
結果	<p>1歳時に適切な診断なしにベタメタゾン（2mg/日）を経口投与し、その後皮膚発疹と発熱は直ちに消失し、検査値も正常となった。しかし、ステロイド漸減後も症状は再発を繰り返し、再燃のたびにベタメタゾンを断続的に経口投与した。</p> <p>5歳時にNNSと診断し、6歳時に顔面の難治性皮疹に対してさらにメトトレキサートが投与された。副腎皮質ステロイドの経口投与後に臨床所見が著しく悪化することはなく、メトトレキサートは皮膚病変に有効であった。</p>
結論	<p>ステロイドの全身投与は、皮膚症状や発熱を軽減させるが、ステロイドを漸減すると症状は再燃する。</p> <p>メトトレキサートは顔面の難治性発疹に対して有効な可能性がある。</p>
コメント	特になし
構造化抄録作成者名	原知之

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	<p>CANDLE syndrome: chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature-a rare case with a novel mutation. Cavalcante Miria Paula V et al. European journal of pediatrics. 2016; 175(5): 735-740. CANDLE 症候群(脂肪萎縮と体温上昇を伴う慢性非定型好中球性皮膚症)-新規変異を有する稀な症例</p>
目的	-
研究デザイン	Case report
セッティング	-
対象患者	3歳ブラジル人の男児（ブラジルからの報告）
暴露要因 (介入・危険因子)	-
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	-
結果	<p>11ヶ月齢の際、CANDLE 症候群と診断し、プレドニゾロン（1.0mg/kg/day）の投与を開始し徐々に漸減させたところ、軽度の臨床的改善が認められた。しかしその後、連日の高熱、腫大、脾腫大、びまん性再発性皮疹を呈し、色素沈着が残存して紫斑となった。</p> <p>過去2年間、免疫グロブリン静注療法（1ヶ月あたり2.0g/kg/）を4カ月間継続投与された。最終点滴時にチアノーゼと悪寒が出現したため投与を中止した。</p>

	<p>その後、シクロスポリン (5.0 mg/kg/日, 13 カ月), メトトレキサート (0.5 mg/kg/週, 2 カ月), コルヒチン (0.05 mg/kg/日), アザチオプリン (2.5 mg/kg/日) を投与したが臨床症状の明らかな改善は認められなかった。</p> <p>3 歳 1 カ月齢時、プレドニゾン (1.0 mg/kg/日), コルヒチン, アザチオプリンと同時にトシリズマブ (12 mg/kg, 2 週に 1 回, 3 回連続投与) を投与し, 日中の発熱や易怒性は寛解に至った。しかし, 脂肪異栄養症の進行はともかく, 皮膚の圧痛やかゆみなどの病変の改善は認められなかった。トシリズマブの追加により白血球や CRP は低下した。</p>
結論	<p>ステロイドの全身投与は、軽度の臨床的改善を認めるが、漸減すると症状が再燃した。</p> <p>メトトレキサートは、臨床症状を改善する効果を認めなかった。</p> <p>トシリズマブは、発熱などの症状を改善させたが、皮膚症状の改善には至らなかった。</p>
コメント	ブラジルからの CANDLE 症候群の PSMB 8 遺伝子の新たな変異例 (ホモ c.280G>C, p.A94P)
構造化抄録作成者名	原知之

英語タイトル 著者名 雑誌名 ; 巻 : 頁 日本語タイトル	<p>CANDLE Syndrome As a Paradigm of Proteasome-Related Autoinflammation. Torrelo Antonio. Frontiers in immunology 2017 ; 8: 927 プロテアソーム関連自己炎症性疾患のパラダイムとしての CANDLE 症候群</p>
目的	-
研究デザイン	Review article
セッティング	-
対象患者	-
暴露要因 (介入・危険因子)	-
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	-
結果	<p>これまでのところ、CANDLE 症候群に一貫して有効な個々の治療はなし。</p> <p>経口コルチコステロイドとメトトレキサートは、ある程度の改善をもたらすことができる。</p> <p>メトトレキサートは第一選択薬と考えることができる。</p> <p>NSAIDs は発熱を部分的にコントロールすることができる。</p> <p>ダブソンやコルヒチンは有効ではない。</p>

	<p>シクロスポリン、アザチオプリン、または免疫グロブリンの静脈内投与は、たとえあったとしても、最小限の改善しか得られていない。</p> <p>エタネルセプトのような抗 TNF 製剤は効果がなく、むしろ増悪の原因となっている。</p> <p>急性期発作では、臓器特異的治療だけでなく、全身性コルチコステロイドが必要な場合もある。</p> <p>CANDLE 症候群に対して、選択的 JAK1/2 キナーゼ阻害剤であるバリシチニブによる治験が開始されている。バリシチニブの経口投与は、コントロールが得られない、あるいは高用量のコルチコステロイドを必要とする患者さんに使用された。</p> <p>この薬剤を投与された 8 名の患者に臨床的、分析的な改善がみられたが、この結果はまだ確認が必要である。（*）</p> <p>（*）引用文献 Reinhardt A, Brogan P, Berkun Y, Brown D, Chira P, Gao L, et al. Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperatures (CANDLE): clinical characterization and initial response to Janus kinase inhibition with baricitinib. ACR/ARPH Annual Meeting; Oct 25–30; San Diego (2013).</p>
結論	<p>ステロイドの全身投与は、症状をある程度改善させる。</p> <p>メトトレキサートは、第一選択薬と考えられる。</p> <p>JAK 阻害薬は、コントロールが得られない、あるいは高用量のステロイドが必要な患者さんに使用され、臨床的な改善を認めたが、2013 年当時まだ治験の段階である。</p>
コメント	NNS に特記した記載なし
構造化抄録作成者名	原知之

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	<p>Proteasome-associated autoinflammatory syndromes: advances in pathogenesis, clinical presentations, diagnosis, and management. McDermott Amelia et al. International journal of dermatology 2015; 54(2): 121-129. プロテアソーム関連自己炎症症候群：病態、臨床像、診断、管理における進歩</p>
目的	-
研究デザイン	Review article
セッティング	-
対象患者	-
暴露要因 (介入・危険因子)	-
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	-

結果	<p>PRAAS として、CANDLE 症候群、NNS、JASL、JMP syndrome、Lipodystrophic syndromes が挙げられ、それらの治療としてまとめて概説されている。</p> <p>経口ステロイドは、発熱・皮膚病変・急性期反応物質の上昇などの急性炎症反応の一部を軽減する。</p> <p>ヒドロキシクロロキンやメトトレキサートは、その他の免疫抑制剤として名前は挙がっているが、詳細な記述はなし。</p> <p>トシリズマブは CANDLE 症候群患者に関する報告として記述があり、効果を示さないか、一過性の臨床症状の改善をもたらした。抗 IL-6 療法により IL-6 反応性遺伝子と CRP 値は正常化した。皮膚病変・疲労・関節痛は改善されなかった。</p> <p>カリクレインとダブソンが NNS に有効であると報告されているが、その効果は一時的であった。</p> <p>JAK 阻害剤である tofacitinib は、CANDLE 症候群患者で恒常的に上昇している STAT-1 のリン酸化を低下させ、それによって IFN シグナルと IP-10 の産生を阻害することが示されている。 (N Kanazawa: Allergol Int 2012; 61: 197-206)</p> <p>現在、バリシチニブの治験が米国国立衛生研究所で行われている。</p>
結論	上記
コメント	特になし
構造化抄録作成者名	原知之

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	<p>Rare hereditary autoinflammatory disorders: towards an understanding of critical in vivo inflammatory pathways. Kanazawa Nobuo. Journal of dermatological science 2012; 66(3): 183-189. 希少な遺伝性自己炎症疾患、重要な生体内の炎症経路の理解に向けて。</p>
目的	-
研究デザイン	Review article
セッティング	-
対象患者	-
暴露要因 (介入・危険因子)	-
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	-

結果	治療に関する記述は少ないが、1か所記載あり。 NNS患者の単球では、シグナル伝達物質および転写活性化物質STAT-1のリン酸化が強く観察され、JAK阻害剤であるtofacitinibの治療応用が提案された。（*引用） （*）Liu Y et al. Arthritis Rheum 2012; 64(3): 895-907
結論	上記
コメント	NNSに関する細胞内シグナル経路について記載あり。
構造化抄録作成者名	原知之

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Myositis with sarcoplasmic inclusions in Nakajo-Nishimura syndrome: a genetic inflammatory myopathy. Ayaki T et al. Neuropathology and applied neurobiology 2020; 46(6): 579-587. 遺伝性炎症性ミオパチーである中條・西村症候群における筋小胞体包有物を伴う筋炎：
目的	筋標本の組織・免疫組織化学染色を用いてNNS患者の臨床病理学的特徴の検討)
研究デザイン	記述的研究
セッティング	日本
対象患者	NNSと診断した3例
暴露要因 (介入・危険因子)	-
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	-
結果	治療に関する記載は少ない。 Case1は、19歳時に関節痛があり、ステロイドの全身投与をされたが、明らかな効果を認めなかった。 Case2では、ステロイドの全身投与をされたが、明らかな効果を認めなかった。 Case3では、2歳時にステロイドの全身投与をされた。紅斑は一度消失したが、後に再度出現した。
結論	ステロイドの全身投与は、効果がない場合と、一時的に症状を消失させる場合がある
コメント	特になし
構造化抄録作成者名	原知之

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Disease course and treatment effects of a JAK inhibitor in a patient with CANDLE syndrome. Boyadzhiev M et al. Pediatric rheumatology online journal 2019; 17(1): 19. CANDLE 症候群の患者における JAK 阻害剤の病態と治療効果について
目的	-
研究デザイン	Case report
セッティング	1 施設、ブルガリア
対象患者	1 例のトルコ系ブルガリア人
暴露要因 (介入・危険因子)	-
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	-
結果	5 歳時にバリシチニブの投与を開始した。(NIH のプロトコールに従い、最初の 3 日間は 6 mg/日から開始し、副作用が認められないことから 8 mg/日に増量した。維持量は 8mg/日。) 7 ヶ月の治療後、発熱、倦怠感、嘔吐などの全身性炎症症状が治まり、バリシチニブ投与開始後 3 ヶ月でグルココルチコイドの投与を完全に中止することを初めて試みた。最初の 1 ヶ月は 1mg/kg/日から 0.1mg/kg/日未満まで急速に漸減させた。その結果、CANDLE の典型的な発疹に似た 3 つの激しい皮下結節が足と指に新たに出現したが、1 週間で消失した。バリシチニブ投与開始後 5 ヶ月目にメチルプレドニゾロン投与を完全に中止したが、それ以上の再発はなかった。また身長も 15cm/年伸び、腹囲は 65cm から 57cm に減少した。バリシチニブを投与した 1 年 6 か月間、大きな副作用は認めなかった。
結論	CANDLE 症候群患者に対するバリシチニブ投与は、全身の炎症反応の低下、発疹を軽減し、小児の成長・発達を改善する。またステロイドを中断することも可能になった。1 年 6 か月間の短期間では明らかな効果を認め、大きな副作用は認めなかったが、長期的な効果や副作用については今後の課題である。
コメント	特になし
構造化抄録作成者名	原知之

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Genomics, Biology, and Human Illness: Advances in the Monogenic Autoinflammatory Diseases. Oda Hirotsugu, Kastner Daniel L. Rheumatic diseases clinics of North America 2017; 43(3): 327-345. ゲノム、生物学、そしてヒトの病気。単発性自己炎症性疾患の進歩。
目的	-

研究デザイン	Review article
セッティング	-
対象患者	-
暴露要因 (介入・危険因子)	-
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	-
結果	CANDLE/PRAAS について、一部のみ記載がある。 治療については、CANDLE に対する JAK 阻害剤の臨床試験が進行中であり (NCT01724580)、有望な予備的結果が得られている。
結論	上記。
コメント	NNS に関する記載はなし。
構造化抄録作成者名	原知之

英語タイトル 著者名 雑誌名 ; 巻 : 頁 日本語タイトル	JAK-inhibitors. New players in the field of immune-mediated diseases, beyond rheumatoid arthritis. Fragoulis George E, McInnes Iain B, Siebert Stefan. Rheumatology 2019; 58(suppl 1): i43-i54. JAK 阻害剤、関節リウマチの先にある免疫介在性疾患分野のニュープレイヤー。
目的	-
研究デザイン	Review article
セッティング	-
対象患者	-
暴露要因 (介入・危険因子)	-
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	-
結果	インターフェロノパシーを引き起こす単一遺伝子疾患の章に、CANDLE、SAVI の JAK 阻害剤について記載がある。 2011 年には、米国食品医薬品局承認の compassionate programme (NCT01724580) が開始されました。このプログラムでは、CANDLE または SAVI の患者が対象となり、バリシチニブによる治療が行われた。 インターフェロン障害における JAK 阻害薬の至適投与量は、薬力学が腎機能および体重に影響される可能性があるため、まだ解決されていない (本文 : 75 引用論文より)

	75 Kim H, Brooks KM, Tang CC et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and proposed dosing of the oral JAK1 and JAK2 inhibitor baricitinib in pediatric and young adult CANDLE and SAVI patients. Clin Pharmacol Ther 2018;104:364-373.
結論	上記。
コメント	CANDLE や SAVI におけるバリシチニブに関する記載。推奨度までは記載なし。
構造化抄録作成者名	原知之

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	A homozygous mutation in the PSMB8 gene in a case with proteasome-associated autoinflammatory syndrome. Contreras-Cubas C, Cardenas-Conejo A, Rodriguez-Velasco A, Garcia-Ortiz H, Orozco L, Baca V. Scandinavian journal of rheumatology 2018; 47(3): 251-254. プロテアソーム関連自己炎症症候群の1例における PSMB8 遺伝子のホモ接合体変異について
目的	-
研究デザイン	letter
セッティング	メキシコ
対象患者	-
暴露要因 (介入・危険因子)	-
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	-
結果	PSMB8 の新たな初めての変異の c. 274G > A, p. A92T ホモ変異の1例が報告されている。 2歳のメキシコ人女児。遺伝学的に PRAAS と診断され、1mg/kg/日のプレドニゾンが開始され、発熱と皮膚病変に対して良好な反応が得られたが、漸減すると症状が再発した。その後メトトレキサートとクロロキンを追加投与したが、臨床的な改善はみられなかった。 4歳時、全身強直間代性発作を伴うてんかん重積状態を呈し、他院に入院し、3日後、原因不明の無菌性髄膜炎により集中治療室で死亡した。
結論	ステロイド(1 mg/kg/日)は発熱と皮膚病変に対して良好な反応を認めたが、漸減すると症状が再燃。 メトトレキサートとヒドロキシクロロキンは、臨床的には改善を認めなかった。
コメント	NNS と遺伝子変異が異なる症例の報告。

構造化抄録作成者名	原知之
英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. Sanchez Gina A Montealegre et al. The Journal of clinical investigation 2018; 128(7): 3041-3052. 自己炎症性インターフェロノパシーの治療における JAK1/2 阻害薬のバリシチニブ
目的	単発性 IFN 介在性自己炎症性疾患が、JAK 阻害剤バリシチニブを用いて、疾患が改善するかを検討する。
研究デザイン	非ランダム化比較試験
セッティング	米国
対象患者	CANDLE 患者 10 名、SAVI 患者 4 名、その他のインターフェロン病患者 4 名
暴露要因 (介入・危険因子)	介入はバリシチニブの投与。
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	日常的な疾患症状の軽減、コルチコステロイドの必要量の減少、QOL、臓器炎症、IFN-induced バイオマーカーの変化、安全性
結果	18 人の患者が平均 3.0 年 (1.5~4.9 年) の治療を受けていた。1 日の症状スコアの中央値は 1.3 (四分位範囲 [IQR]、0.93-1.78) から 0.25 (IQR、0.1-0.63) (P < 0.0001) に減少した。ベースラインで副腎皮質ステロイドを投与されていた 14 例では、1 日のプレドニゾロン投与量が 0.44 mg/kg/日 (IQR、0.31-1.09) から 0.11 mg/kg/日 (IQR、0.02-0.24) に減少し (P < 0.01)、CANDLE 患者では 10 例中 5 例で臨床的寛解が持続的に達成され、ステロイド治療も永久に中止することができた。 QOL、身長・骨密度 Z スコアは有意に改善し、IFN バイオマーカーは減少した。 著効した 2 名は、効果のなかった 2 名より、25-遺伝子 IFN スコアがより高値であり、臨床型と、IFN スコアの上昇が、効果を予測するのに有効である可能性がある。 3 名の患者 (うち 2 名は遺伝的に未定義の状態) が効果不十分で治療を中断し、CANDLE 患者 1 名が BK ウイルス血症と高窒素血症で治療を中断した。主な有害事象は、上気道感染症、胃腸炎、BK ウイルス血症およびウイルス血症であった。
結論	バリシチニブの投与により CANDLE 患者で 10 例中 5 例 (50%) の臨床的寛解が得られ、効果を認めた。臨床型と、IFN スコアの上昇が、JAK 阻害薬の効果を予測するのに有効である可能性がある。
コメント	NNS に特記した記載はなし。
構造化抄録作成者名	原知之

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Beneficial effect of methotrexate on a child case of Nakajo-Nishimura syndrome Kunimoto Kayo, Honda-Ozaki Fumiko, Saito Megumu K, Furukawa Fukumi, Kanazawa Nobuo The Journal of dermatology; 46; e365-e367 メトトレキサートが有効であった小児中條・西村症候群の一例
目的	小児の中條・西村症候群に対し、メトトレキサートを投与した。
研究デザイン	ケースレポート
セッティング	日本
対象患者	中條・西村症候群の10歳の男児1名
暴露要因 (介入・危険因子)	メトトレキサート治療 コントロールなし
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	-
結果	0.25mg/kg プレドニゾロンに相当するベタメタゾンのみの経口投与では月に4回程度発生していた発熱発作が、週10mg/m ² のメトトレキサートを追加投与することにより有意に減少した。また、0.15mg/kg までプレドニゾロンの減量に成功し、メトトレキサート投与後2ヶ月で顔面の皮疹が改善された。
結論	小児の中條・西村症候群1名にメトトレキサート投与後、発熱発作と顔面の皮疹が改善した。
コメント	-
構造化抄録作成者名	高瀬真由

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Nakajo-Nishimura syndrome: An autoinflammatory disorder showing pernio-like rashes and progressive partial lipodystrophy Kanazawa N. Allergology International; 61; 197-206 中條・西村症候群：凍瘡様皮疹と進行性部分的脂肪萎縮症を示す自己炎症性疾患
目的	中條・西村症候群についての概要
研究デザイン	Review article
セッティング	日本
対象患者	-
暴露要因 (介入・危険因子)	-
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	-

結果	カリクレインや DDS (ダブゾン) が中條・西村症候群に有効であることが報告されている。抗 TNF α 抗体や抗 IL-1 β 抗体などの生物学的製剤の投与が有効であると考えられるが、まだ適用されていない。CANDLE 症候群の症例では、メトトレキサート、ヒドロキシクロロキン、アザチオプリン、シクロスポリン、タクロリムス、インフリキシマブ、アダリムマブ、エタネルセプト、アナキンラ、トシリズマブ、リツキシマブなどの様々な抗リウマチ薬や免疫抑制剤が投与されたが、特に進行性脂肪萎縮症に対する満足な効果は得られていない。
結論	カリクレインや DDS (ダブゾン) が中條・西村症候群に有効であることが報告されているが、その他の生物学的製剤は適用がなく、抗リウマチ薬や免疫抑制剤は特に進行性脂肪萎縮症に対する満足な効果は得られていない。
コメント	-
構造化抄録作成者名	高瀬真由

英語タイトル 著者名 雑誌名 ; 巻 : 頁 日本語タイトル	Genetic culprit of rare autoinflammatory disorder confirmed American Journal of Medical Genetics, Part A; 158 A まれな自己炎症性疾患の遺伝的原因を確認
目的	-
研究デザイン	-
セッティング	-
対象患者	-
暴露要因 (介入・危険因子)	-
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	-
結果	-
結論	-
コメント	19 と同論文。
構造化抄録作成者名	高瀬真由

英語タイトル 著者名 雑誌名 ; 巻 : 頁 日本語タイトル	Mutations in proteasome subunit β type 8 cause chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature with evidence of genetic and phenotypic heterogeneity
---	---

	Liu Y., Ramot Y., Torreló A., Paller A.S., Si N., Babay S., Kim P.W., Sheikh A., Lee C.-C.R., Chen Y., Vera A., Zhang X., Goldbach-Mansky R., Zlotogorski A. Arthritis and Rheumatism; 64; 895-907 プロテアソームサブユニット 8 型の変異は、遺伝的および表現型の不均一性の証拠を伴う脂肪萎縮症および高熱を伴う慢性非定型好中球性皮膚症を引き起こす
目的	9 人の CANDLE 症候群患者の臨床表現型、遺伝的原因、免疫制御異常を調査した。
研究デザイン	観察研究
セッティング	イスラエル 2011 年の報告
対象患者	9 人の CANDLE 症候群患者。全患者に PSMB8 の変異を検出した。
暴露要因 (介入・危険因子)	高容量ステロイド (1~2mg/kg/日) を投与。
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	-
結果	皮疹、関節痛、発熱を含むほとんどの臨床症状はステロイドの高用量投与 (1~2mg/kg/日) に反応したが、漸減 (0.5mg/kg/日) すると再燃した。メトトレキサートとカルシニューリン阻害剤の併用により、ステロイドの減量が可能となったが、皮疹や関節痛、発熱の再燃したため、さらに生物学的製剤を追加した。TNF- α 阻害薬投与により一部の症例では一時的な改善が見られたが、再燃する症例もあった。抗 IL-1 療法併用ではステロイドは減量できず、IL-6 阻害薬は急性期反応物質レベルと貧血を正常化した。皮疹の軽減と倦怠感の改善には限られた効果しかなかった。免疫抑制療法にもかかわらず、脂肪萎縮症は常に進行していた。
結論	皮疹、関節痛、発熱を含むほとんどの臨床症状に対しては、ステロイドの高用量投与 (1~2mg/kg/日) が必要である。
コメント	-
構造化抄録作成者名	高瀬真由

英語タイトル 著者名 雑誌名 ; 巻 : 頁 日本語タイトル	A Chinese case of Nakajo-Nishimura syndrome with novel compound heterozygous mutations of the PSMB8 gene Jia T., Zheng Y., Feng C., Yang T., Geng S., Yang T., Geng S. BMC Medical Genetics; 21 PSMB8 遺伝子の新規複合ヘテロ接合変異を伴う中条西村症候群の中国人症例
目的	中条西村症候群の中国人症例における PSMB8 の新規複合ヘテロ接合変異の報告
研究デザイン	ケースレポート
セッティング	中国 2020 の報告
対象患者	中条西村症候群の 4 歳の中国人男児

暴露要因 (介入・危険因子)	メチルプレドニゾロン 8mg 投与 (2 ヶ月)
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	-
結果	病変は改善し、両側腋窩のリンパ節は正常なサイズに戻った。 顔面の紅斑は、メチルプレドニゾロンの投与量を漸減中に消失した。
結論	低用量のメチルプレドニゾロン経口投与で良好な反応が得られた。
コメント	
構造化抄録作成者名	高瀬真由

英語タイトル 著者名 雑誌名 ; 巻 : 頁 日本語タイトル	Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature syndrome: A report of a novel mutation and review of the literature Kluk J., Rustin M., Brogan P.A., Omoyinmi E., Rowczenio D.M., Willcocks L.C., Melly L., Lachmann H.J. British Journal of Dermatology; 170; 215-217 CANDLE 症候群 : 新規変異の報告および文献レビュー
目的	新規のホモ接合型 PSMB8 遺伝子変異を有し、顕著な皮膚疾患を有する若年成人についての報告
研究デザイン	ケースレポート
セッティング	イギリス 2013 の報告
対象患者	CANDLE 症候群の 22 歳のバングラデッシュ人女性 PSMB8 のスクリーニングの結果、エキソン 3 に新規変異 p.M117V のホモ接合体があることが判明した。
暴露要因 (介入・危険因子)	トシリズマブ 8mg/kg を週 4 回投与
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	-
結果	プレドニゾロンとコルヒチン併用療法では改善せず、トシリズマブ 8mg/kg を週 4 回投与したところ、若干症状が改善された。
結論	CANDLE 症候群の 22 歳のバングラデッシュ人女性にトシリズマブ 8mg/kg を週 4 回投与したところ、若干症状が改善された。
コメント	-
構造化抄録作成者名	高瀬真由

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Autoinflammatory syndromes for the dermatologist Dávila-Seijo P., Hernández-Martín A., Torrelo A. Clinics in Dermatology; 32; 488-501 皮膚科医のための自己炎症性症候群
目的	最初の症状や徴候が現れる時期である小児の自己炎症性疾患の皮膚症状について記載する。
研究デザイン	-
セッティング	スペイン 2014 年の報告
対象患者	自己炎症性症候群を持つ小児
暴露要因 (介入・危険因子)	-
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	-
結果	NSAIDs は発熱を部分的にコントロールする。副腎皮質ステロイドは、症状のコントロールに一部しか効果がない。コルヒチン、ダブソン、シクロスポリン、免疫グロブリン、メトトレキサートなどの他の抗炎症薬が使用されたが、ほとんど改善されなかった。エタネルセプトやインフリキシマブなどの抗 TNF α 剤も効果が見られなかった。また、アナキンラも試したが無効であった。
結論	NSAIDs は発熱、副腎皮質ステロイドは、症状を部分的にコントロールする。
コメント	-
構造化抄録作成者名	高瀬真由

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Dermatologic Manifestations of Monogenic Autoinflammatory Diseases Shwin K.W., Lee C.-C.R., Goldbach-Mansky R. Dermatologic Clinics; 35; 21-38 単発性自己炎症性疾患の皮膚症状
目的	遺伝的に定義された自己炎症性疾患をサイトカインメディエーター、その臨床症状、組織所見、治療法によってグループ分けする。
研究デザイン	-
セッティング	アメリカ 2017 年の報告
対象患者	PSMB8 の劣性遺伝子の変異を持つ CANDLE 症候群患者
暴露要因 (介入・危険因子)	-
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	-

結果	ステロイドには一部反応するが、NSAIDs、コルヒチン、ダブゾン、メトトレキサート、タクロリムス、アザチオプリン、TNF- α 、IL-1、IL-6 阻害剤には難治性である。CANDLE 患者における強力な IFN 応答遺伝子シグネチャーにより、JAK1/JAK2 の阻害を通じて IFN 受容体シグナル伝達をブロックする JAK 阻害剤バリシチニブの人的使用が行われた。
結論	ステロイドには一部反応するが、NSAIDs、コルヒチン、ダブゾン、メトトレキサート、タクロリムス、アザチオプリン、TNF- α 、IL-1、IL-6 阻害剤には難治性である。
コメント	-
構造化抄録作成者名	高瀬真由

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Monogenic interferonopathies: Phenotypic and genotypic findings of CANDLE syndrome and its overlap with C1q deficient SLE Al-Mayouf S.M., AlSaleem A., AlMutairi N., AlSonbul A., Alzaid T., Alazami A.M., Al-Mousa H. International Journal of Rheumatic Diseases; 21; 208-213 単発性インターフェロン疾患：CANDLE 症候群の表現型および遺伝子型の所見および C1q 欠損 SLE との重複
目的	アラブ人集団における CANDLE 症候群の最初の症例の臨床的および遺伝的特徴を報告し、C1q 欠損型全身性エリテマトーデス (SLE) の患者と比較すること。
研究デザイン	観察研究
セッティング	サウジアラビア 2017 年の報告
対象患者	アラブ人の血縁関係のない 3 人 (15 歳女兒、2 歳男児、11 歳女兒) の CANDLE 症候群患者
暴露要因 (介入・危険因子)	副腎皮質ホルモン、メトトレキサート、アザチオプリン、抗 TNF 製剤、抗 IL-1 製剤、抗 IL-6 製剤
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	-
結果	15 歳女兒は副腎皮質ステロイド、メトトレキサート、抗 TNF 製剤、抗 IL-1 製剤、抗 IL-6 製剤の全てに治療抵抗性であった。2 歳男児は副腎皮質ステロイドと抗 IL-1 製剤による治療が行われましたが、両親の判断で他の医療機関へ通院となりフォローアップの対象から外れた。11 歳女兒は副腎皮質ステロイド、メトトレキサート、アザチオプリン、抗 TNF 製剤、抗 IL-1 製剤、抗 IL-6 製剤など様々な免疫抑制剤で治療されたが効果はなかった。
結論	有効な治療法はなかった。
コメント	-

構造化抄録作成者名	高瀬真由
-----------	------

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Nakajo-Nishimura syndrome Kanazawa N., Arima K., Ida H., Yoshiura K., Furukawa F. Japanese Journal of Clinical Immunology; 34; 388-400 中條-西村症候群
目的	日本における中條-西村症候群の臨床像、遺伝的特徴を報告する。
研究デザイン	観察研究
セッティング	日本 2011 の報告
対象患者	和歌山県立医科大学皮膚科にて診察した中條-西村症候群患者 11 例
暴露要因 (介入・危険因子)	-
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	-
結果	ステロイド全身投与により皮疹は消失するが、減量により容易に再燃し、また脂肪萎縮には無効である。カリクレイン注射、DDS 内服が著効したという報告があるが、その後試みられていない。抗 TNF- α 製剤、抗 IL-1 β 製剤が有効である可能性があるが、使用された症例はまだない。
結論	ステロイド全身投与により皮疹は消失するが、減量により容易に再燃し、また脂肪萎縮には無効である。
コメント	
構造化抄録作成者名	高瀬真由

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	PSMB10, the last immunoproteasome gene missing for PRAAS Sarrabay G., Méchin D., Salhi A., Boursier G., Rittore C., Crow Y., Rice G., Tran T.-A., Cezar R., Duffy D., Bondet V., Boudhane L., Broca C., Kant B.P., VanGijn M., Grandemange S., Richard E., Apparailly F., Touitou I. Journal of Allergy and Clinical Immunology; 145; 1015-1017.e6 PSMB10、PRAAS で欠落している最後の免疫プロテアソーム遺伝子
目的	PSMB10 遺伝子欠損のある PRAAS 患者の報告
研究デザイン	ケースレポート
セッティング	フランス 2020 年の報告

対象患者	プロテアソーム関連自己炎症性症候群(PRAAS)の3歳の女兒
暴露要因 (介入・危険因子)	ステロイドとメトトレキサートを投与
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	-
結果	ステロイドとメトトレキサートが部分的に奏効したが、投与量を減らすと再発した。
結論	ステロイドとメトトレキサートが部分的に奏効したが、投与量を減らすと再発した。
コメント	
構造化抄録作成者名	高瀬真由

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Nakajo-Nishimura syndrome and related proteasome-associated autoinflammatory syndromes Ohmura K. Journal of Inflammation Research; 12; 259-265 中條・西村症候群および関連するプロテアソーム関連自己炎症性症候群
目的	PRAAS の歴史、特徴、病態生理メカニズムについて、主に NNS に焦点をあてて解説。
研究デザイン	文献レビュー
セッティング	日本 2019 年の報告
対象患者	報告されているプロテアソーム関連自己炎症性症候群患者
暴露要因 (介入・危険因子)	-
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	-
結果	通常、副腎皮質ホルモンの全身投与が行われる（小児では1日プレドニゾン換算量1~2mg/kg、成人では0.4~1mg/kg、成人の維持量は5~10mg/日）。副腎皮質ホルモンの減量により容易に再発し、メトトレキサート、カルシニューリン阻害薬、トシリズマブが使用されているが、その効果も部分的である。JAK1/2 阻害剤であるバリシチニブが10名のCANDLE 症候群患者に平均3年間使用され、80%以上の患者に有効で、50%が副腎皮質ステロイドの投与なしにもかかわらず寛解を達成した。

結論	副腎皮質ホルモンの全身投与が行われる（小児では1日プレドニゾロン換算量1～2mg/kg、成人では0.4～1mg/kg、成人の維持量は5～10mg/日）が、漸減中に容易に再発する。バリシチニブが脂肪萎縮に有効であるかどうかはまだ明らかではないが、バリシチニブは現在、NNS/PRAASの治療オプションとして最も有望視されている。
コメント	-
構造化抄録作成者名	高瀬真由

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Systemic autoimmunity in a patient with CANDLE syndrome Yamazaki-Nakashimada M.A., Santos-Chávez E.E., De Jesus A.A., Rivas-Larrauri F., Guzmán-Martínez M.N., Goldbach-Mansky R., Espinosa-Padilla S., Sáez-De-Ocariz Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology; 29; 75-76 CANDLE 症候群の患者における全身性自己免疫症
目的	自己炎症と自己免疫の特徴を示した CANDLE 症候群患者を報告する。
研究デザイン	ケースレポート
セッティング	メキシコ 2019 年の報告
対象患者	5 歳のメキシコ人の PSMB8 遺伝子変異を持つ CANDLE 症候群患者
暴露要因 (介入・危険因子)	免疫グロブリン静注、メチルプレドニゾロンパルス、シクロスポリン、リツキシマブ、ミコフェノール酸モフェチル投与。
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	-
結果	免疫グロブリン静注、メチルプレドニゾロンパルス投与、シクロスポリン投与を行ったが改善されなかった。その1ヶ月後にリツキシマブとミコフェノール酸モフェチルが開始され、血球数と肝機能検査値は3ヶ月後に正常値に戻った。
結論	免疫グロブリン静注、メチルプレドニゾロンパルス投与、シクロスポリン投与を行ったが改善されなかった。
コメント	-
構造化抄録作成者名	高瀬真由

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Insights from Mendelian Interferonopathies: Comparison of CANDLE, SAVI with AGS, Monogenic Lupus Kim H., Sanchez G.A.M., Goldbach-Mansky R. Journal of Molecular Medicine; 94; 1111-1127 メンデルの法則からの洞察：CANDLE、SAVI と AGS、単発性狼瘡の比較
目的	新薬開発や新たな標的療法の活用の指針とするため、細胞源やシグナル伝達経路の違いを理解する。
研究デザイン	文献レビュー
セッティング	アメリカ 2016 年の報告
対象患者	2010、2011 年に報告された PSMB8 遺伝子変異を持つ中條西村症候群、CANDLE 症候群患者
暴露要因 (介入・危険因子)	-
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	-
結果	JAK 阻害剤である tofacitinib は、IFN- γ で刺激した CANDLE 患者の単核球中の STAT-1 リン酸化と IP-10 を減少させた。予備データでは、CANDLE 症候群患者において、症状スコアと 1 日のステロイド必要量が有意に減少し、臨床的な改善が見られることが示されている。
結論	JAK 阻害剤である tofacitinib が有効となり得る。
コメント	
構造化抄録作成者名	高瀬真由

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	CANDLE Syndrome: A Recently Described Autoinflammatory Syndrome. Tüfekçi Ö, Bengoa Ş, Karapinar TH, Ataseven EB, Irken G, Ören H. Journal of Pediatric Hematology/Oncology; 2015; 37: 296-99. 最近明らかになった自己炎症性疾患である CANDLE 症候群
目的	ケースレポート
研究デザイン	ケースレポート
セッティング	CANDLE 症候群患者，トルコ
対象患者	CANDLE 症候群患者 1 例
暴露要因 (介入・危険因子)	なし
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	不明
結果	プレドニゾロン 1mg/kg/day とイブプロフェンで加療開始。24 時間で解熱。1 年間で合併症無し。フォロー期間中にリンパ節

	腫脹, 肝脾腫, 高トリグリセリド血症, 自己免疫性溶血性貧血の症状は消失。プレドニゾロンは漸減。
結論	なし
コメント	プレドニゾロンやイブプロフェンは中條/西村症候群の炎症制御に有効である可能性がある。
署名	仁平寛士

英語タイトル 著者名 雑誌名 ; 巻 : 頁 日本語タイトル	Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature (CANDLE) syndrome. Torrelo A, Patel S, Colmenero I, Gurbindo D, Lendínez F, Hernández A, López-Robledillo JC, Dadban A, Requena L, Paller AS. Journal of the American Academy of Dermatology. 2010; 62: 489-95. CANDLE 症候群
目的	ケースレポート
研究デザイン	ケースレポート
セッティング	CANDLE 症候群患者, アメリカ
対象患者	CANDLE 症候群患者 4 例
暴露要因 (介入・危険因子)	なし
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	不明
結果	1 例目は、NSAIDs, コルヒチン 2 mg/day, ダブソン 100 mg/day はいずれも改善なし。プレドニゾン 1 mg/kg/day はわずかな改善を認めるのみ。メトトレキサート 10 mg/m ² /week は発熱や皮膚病変のコントロールに部分的に奏功。エタネルセプト 0.4mg/kg/week の投与は、2 回目の投与後に皮膚病変の悪化を引き起こし中止。 2 例目は、発熱に対して NSAIDs, プレドニゾン 1 mg/kg/day を使用し部分的に奏功。紫外線を伴うソラレン光線療法は効果無く、経口メトトレキサート 0.3mg/kg/week は中等度の有効性を示した。 3 例目は、NSAIDs, メチルプレドニゾロンパルス 1g/week, 経口プレドニゾン 20mg/day, メトトレキサート 20 mg/week, アザチオプリン 50 mg/day, インフリキシマブ 500mg/month, シクロスポリン 200 mg/day で加療されるもの無効。リツキシマブ 800mg/dose の投与ではアナフィラキシー反応を呈した。疾患は進行性で 14 歳で原因不明死亡。剖検なし。 4 例目は、IVIg5g/weeks, アナキンラ 15mg/day 皮下注, メチルプレドニゾロンパルス 330mg/2weeks, プレドニゾン 6mg/day, ダブソン 10mg/day, イブプロフェン 450mg/day で加療されるもコントロールに至らなかった。
結論	なし
コメント	NSAIDs, プレドニゾン, メトトレキサートは一定症状の改善に有効である可能性がある。コルヒチン, ダブソン, エタネルセプト, アザチオプリン, インフリキシマブ, リツキシマブ, IVIG, アナキンラは有効ではないかもしれない。
署名	仁平寛士

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	A case of proteasome-associated auto-inflammatory syndrome with compound heterozygous mutations. McDermott A, Jesus AA, Liu Y, Kim P, Jacks J, Montealegre Sanchez GA, Chen Y, Kannan A, Schnebelen A, Emanuel PD, Shalin S, Hiatt K, Goldbach-Mansky R, Gao L. Journal of the American Academy of Dermatology, 2013: 69. 複合ヘテロ変異によって発症した PRAAS の一例
目的	ケースレポート
研究デザイン	ケースレポート
セッティング	CANDLE 症候群患者, アメリカ
対象患者	CANDLE 症候群患者 1 例
暴露要因 (介入・危険因子)	なし
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	不明
結果	JAK1/2 阻害剤であるバリシチニブを使用した臨床試験が NIH で現在進行中であり (NCT01724580)、本報告の患者はその研究に登録されている。
結論	なし
コメント	具体的な治療に関して述べられていない。
署名	仁平寛士

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Recurrent fevers, progressive lipodystrophy, and annular plaques in a child. Cardis MA, Montealegre Sanchez GA, Goldbach-Mansky R, Richard Lee CC, Cowen EW. Journal of the American Academy of Dermatology. 2019; 80: 291-95. 再発性発熱, 進行性脂肪萎縮, 環状斑を呈した小児例
目的	ケースレポート
研究デザイン	ケースレポート
セッティング	CANDLE 症候群患者, アメリカ
対象患者	CANDLE 症候群患者 1 例
暴露要因 (介入・危険因子)	なし
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	不明
結果	タクロリムス、コルヒチン、およびアナキンラは無効。トシリズマブは炎症反応の正常化をもたらしたが、発疹と多関節痛の両方を悪化。プレドニゾン 1mg/kg/day は症状の部分的な軽減を示した。患者は NIH の臨床試験に登録された (NCT02974595)。JAK 阻害剤バリシチニブ (2 mg/day) はある程度の改善をもたらしたが、発疹、関節炎、筋炎症状を断続的に認めたため、用量 6mg/day まで増加。その後プレドニゾンの中止と急性期反応の正常化を認めた。バリシチニブによる 36 か月の治療後、患者は臨床的寛解を維持しているが、上気道感染症、尿中 BK ウイルス陽性、一過性の貧血・トランス

	アミナーゼ上昇・血小板減少を呈した。患者はまた、体重増加，脂肪肝，脂質異常症を示した。
結論	ヤヌスキナーゼ 1/2 阻害剤バリシチニブは、臨床症状と血球減少症の改善，病原性インターフェロン関連シグナル伝達の阻害，経口コルチコステロイド必要量の減少を伴う有望な結果を示した。
コメント	プレドニゾンは一定症状の改善に有効である可能性がある。バリシチニブは病状コントロール，ステロイドの減量に有効である可能性があるが、通常使用量よりも多くの量を必要とするかもしれない。
署名	仁平寛士

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	A clinical guide to autoinflammatory diseases: Familial Mediterranean fever and next-of-kin. Ozen S, Bilginer Y. Nature Reviews Rheumatology, 2014; 10: 135-47. 自己炎症性疾患の臨床ガイド：家族性地中海熱とその類縁
目的	疾患レビュー
研究デザイン	疾患レビュー
セッティング	疾患レビュー
対象患者	疾患レビュー
暴露要因 (介入・危険因子)	なし
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	なし
結果	抗 IL-1、抗 TNF、抗 IL-6 療法など、利用可能な各生物学的製剤では部分的な反応しか達成されていません。
結論	なし
コメント	本報告から評価可能な治療法は無い。⇒除外
署名	仁平寛士

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Genetically defined autoinflammatory diseases. Oral Diseases. de Jesus AA, Goldbach-Mansky R. 2016; 22: 591-604.
タイトル	遺伝的性自己炎症性疾患
目的	疾患レビュー
研究デザイン	疾患レビュー
セッティング	疾患レビュー
対象患者	疾患レビュー
暴露要因 (介入・危険因子)	なし
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	なし
結果	過去の報告で NSAIDs、コルヒチン、ダブソン、メトトレキサート、タクロリムス、アザチオプリン、および抗 TNF、抗 IL-

	1、抗 IL-6 剤などの生物学的製剤が使用されているが、治療にもかかわらず脂肪異栄養症は進行している。IFN シグナル伝達の増加を示唆する検査データから、JAK1/2 阻害剤バリシチニブを使用した臨床試験が行われている (NCT01683409)。
結論	なし
コメント	本報告から評価可能な治療法は無い。⇒除外
署名	仁平寛士

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature syndrome: A case report. Ramot Y, Czarnowicki T, Maly A, Navon-Elkan P, Zlotogorski A. Pediatric Dermatology. 2011; 28: 538-41. CANDLE 症候群の一例
目的	ケースレポート
研究デザイン	ケースレポート
セッティング	CANDLE 症候群患者，イスラエル
対象患者	CANDLE 症候群患者 1 例
暴露要因 (介入・危険因子)	なし
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	不明
結果	9 歳の時に、発疹や関節痛を呈する何らかの膠原病としてプラケニルで 6 か月間治療されたが、明らかな改善無し。
結論	なし
コメント	プラケニルは有効ではないかもしれない。
署名	仁平寛士

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	A case of neonatal-onset autoinflammatory syndrome with a de novo PSMB9 mutation resembling Nakajo-Nishimura syndrome. Kinjo N, Kanazawa N, Mishima H, Kinoshita A, Yoshiura K. Pediatric Rheumatology. 2015: 13. 中條/西村症候群類似の、PSMB9 de novo 変異による新生児発症自己炎症性疾患の一例
目的	ケースレポート
研究デザイン	ケースレポート
セッティング	CANDLE 症候群患者，日本
対象患者	CANDLE 症候群患者 1 例
暴露要因 (介入・危険因子)	なし
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	不明
結果	症状はコルチコステロイドで一時的に改善するも、定期的に再発。アザチオプリン、メトトレキサート、シクロスポリン、シクロホスファミド、ミコフェノール酸モフェチル、免疫グロブリン静注などの他の全身薬の投与では寛解に至らなかった。
結論	なし
コメント	コルチコステロイドは一定症状の改善に有効である可能性がある。アザチオプリン、メトトレキサート、シクロスポリン、シ

	クロホスファミド、ミコフェノール酸モフェチル、免疫グロブリン静注は有効ではないかもしれない。
署名	仁平寛士

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Preliminary response to Janus kinase inhibition with baricitinib in chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperatures (CANDLE). Montealegre G, Reinhardt A, Brogan P, Berkun Y, Zlotogorski A, Brown D, Chira P, Gao L, Dare J, Schalm S, Merino R, Chapelle D, Kim H, Judd S, O'Brien M, De Jesus AA, Kim Y, Kost B, Huang Y, Paul S, Brofferio A, Lee CC, Hadigan C, Heller T, Minniti C, Rother K, Goldbach-Mansky R. <i>Pediatric Rheumatology</i> . 2015; 13. CANDLE 症候群における JAK 阻害薬バリシチニブの反応
目的	CANDLE 症候群における JAK 阻害薬バリシチニブの有効性評価
研究デザイン	前向きコホート研究
セッティング	臨床試験 NCT01724580 に登録された CANDLE 症候群患者，アメリカ
対象患者	CANDLE 症候群患者 12 名
暴露要因 (介入・危険因子)	CANDLE 患者に対してバリシチニブを治療反応性を見ながら増量，プラセボ無し
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	開始前と最終来院時で、バイタルサイン、Autoinflammatory Diary Score (ADS)、有害事象 (AE)、およびプレドニゾンの投与量を比較。
結果	12 人の CANDLE 患者が登録。うち 1 人は、有効性の欠如と無血管壊死の発症のために研究を中止。全ての患者は少なくとも 6 か月間追跡 (平均 1.7 年)。平均 ADS は、開始前 1.3 (SD±0.8) から最終訪問時 0.3 (SD±0.3) と有意に減少 ($p < 0.005$)。平均プレドニゾン使用量は、14mg/day (SD±8.5) から最終訪問時には 73%減少して 3.8mg/day (SD±3.6) となった。4 名の患者がプレドニゾンを完全に中止できた。筋炎は 6 人中 5 人の患者で改善し、骨髄免疫抑制の兆候は 1 人を除くすべての患者で改善を認め、血小板・リンパ球の絶対数 ($p < 0.05$) 及びヘモグロビンが増加した。17 の重篤な有害事象 (SAE) が 4 名の患者で報告された (ニューモシスチスジロベチ肺炎、無血管性壊死、尿路、ポート・カテーテル関連、ロタウイルス、およびクリストリディウム・ディフィシル感染症)。最も一般的な有害事象は上気道感染症。2 人の患者が貧血を発症し、うち 1 人の患者は鉄の静注で改善。最終訪問時のバリシチニブの平均用量は 8.5mg / 日 (SD±2.1)。
結論	バリシチニブで治療された 11 人の CANDLE 患者の予備データは有望であり、JAK1/2 阻害剤による IFN シグナル伝達の標的化は、CANDLE 患者の治療戦略として成功する可能性があることを示唆している。
コメント	バリシチニブは、CANDLE 症候群における症状の改善やプレドニゾンの減量に有用である可能性がある。しかし、その使用量は通常の使用量よりも多い量が必要となる可能性がある。
署名	仁平寛士

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Type I interferonopathies in pediatric rheumatology. Volpi S, Picco P, Caorsi R, Candotti F, Gattorno M. <i>Pediatric Rheumatology</i> . 2016: 14. 小児リウマチにおける 1 型インターフェロノパチー
目的	疾患レビュー
研究デザイン	疾患レビュー
セッティング	疾患レビュー
対象患者	疾患レビュー
暴露要因 (介入・危険因子)	なし
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	なし
結果	バリシチニブの臨床試験が、NIH で CANDLE、SAVI、および若年性皮膚筋炎の患者を対象に進行中であり (NCT01724580)、有望な結果が示されている。
結論	なし
コメント	本報告で評価可能な治療法は無い。⇒除外
署名	仁平寛士

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Proteasome assembly defect due to a proteasome subunit beta type 8 (PSMB8) mutation causes the autoinflammatory disorder, Nakajo-Nishimura syndrome. Arima K, Kinoshita A, Mishima H, Kanazawa N, Kaneko T, Mizushima T, Ichinose K, Nakamura H, Tsujino A, Kawakami A, Matsunaka M, Kasagi S, Kawano S, Kumagai S, Ohmura K, Mimori T, Hirano M, Ueno S, Tanaka K, Tanaka M, Toyoshima I, Sugino H, Yamakawa A, Tanaka K, Niikawa N, Furukawa F, Murata S, Eguchi K, Ida H, Yoshiura KI. <i>Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America</i> . 2011; 108: 14914-19. プロテアソームサブユニットベータ 8 型 (PSMB8) 変異によるプロテアソーム複合体欠損は、自己炎症性疾患である中条西村症候群を引き起こす
目的	CANDLE 症候群の患者検体を主に使用した病態解析
研究デザイン	病態研究
セッティング	生存している CANDLE 症候群患者を対象, 日本
対象患者	CANDLE 症候群患者 7 名
暴露要因 (介入・危険因子)	なし
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	なし
結果	なし
結論	なし
コメント	本報告で評価可能な治療法は無い。⇒除外
署名	仁平寛士

英語タイトル 著者名	Monogenic Autoinflammatory Diseases. Disorders of Amplified Danger Sensing and Cytokine Dysregulation.
---------------	--

雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Montealegre Sanchez GA, Almeida de Jesus A, Goldbach-Mansky R. <i>Rheumatic Disease Clinics of North America</i> . 2013; 39: 701-34. 単一遺伝性自己炎症性疾患。増幅された障害検知およびサイトカイン調節不全による疾患。
目的	疾患レビュー
研究デザイン	疾患レビュー
セッティング	疾患レビュー
対象患者	疾患レビュー
暴露要因 (介入・危険因子)	なし
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	なし
結果	IFN シグナル伝達を標的とすることが CANDLE 症候群の治療戦略となるかどうか、現在臨床試験にて評価中 (NCT01724580)。 過去に報告された 9 人の患者では、ほとんどの臨床症状が高用量のステロイド (1~2 mg / kg / 日) に部分的に反応。NSAID、コルヒチン、ダブソン、メトトレキサート、タクロリムス、およびアザチオプリンはほとんどの場合効果無し。抗 TNF、抗 IL-1、および抗 IL-6 剤に対してさまざまな反応が観察されたが、疾患寛解は達成されていない。リポジストロフィーは、免疫抑制およびサイトカイン標的療法にもかかわらず、すべての患者で進行。
結論	なし
コメント	本報告で評価可能な治療法は無い。⇒除外
署名	仁平寛士

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Candle syndrome: An extended clinical spectrum. Wang H., Das L., Tiong J.T.H., Vasanwala R.F., Arkachaisri T. <i>Rheumatology</i> . 2014; 53: 2119-20. CANDLE 症候群。臨床スペクトラムの拡大。
目的	ケースレポート
研究デザイン	ケースレポート
セッティング	CANDLE 症候群患者, シンガポール
対象患者	CANDLE 症候群患者 1 例
暴露要因 (介入・危険因子)	なし
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	不明
結果	シクロスポリン、アナキンラ、エタネルセプト、サリドマイド、カナキヌマブ、トシリズマブを含むすべての治療試験に反応無し。疾患再燃に対しメチルプレドニゾロンパルス実施のために頻繁に入院したが、病状は進行。10 歳 2 か月時に、重度の再発性膵炎で入院。糖尿病性ケトアシドーシス、敗血症性ショック、多臓器不全を発症し死亡。
結論	なし
コメント	メチルプレドニゾロンパルスは一定症状の改善に有用である可能性がある。シクロスポリン、アナキンラ、エタネルセプト、

	サリドマイド、カナキヌマブ、トシリズマブは有効ではないかもしれない。
署名	仁平寛士

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Pluripotent Stem Cell Model of Nakajo-Nishimura Syndrome Untangles Proinflammatory Pathways Mediated by Oxidative Stress . Honda-Ozaki F., Terashima M., Niwa A., Saiki N., Kawasaki Y., Ito H., Hotta A., Nagahashi A., Igura K., Asaka I., Li H.L., Yanagimachi M., Furukawa F., Kanazawa N., Nakahata T., Saito M.K. Stem Cell Reports. 2018: 10: 1835-50. 中条西村症候群の多能性幹細胞モデルにより、酸化ストレスによって媒介される炎症性経路が明らかとなった
目的	CANDLE 症候群患者由来 iPS を使用した病態研究
研究デザイン	病態研究
セッティング	病態研究
対象患者	なし
暴露要因 (介入・危険因子)	なし
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	なし
結果	なし
結論	なし
コメント	本報告で評価可能な治療法は無い。⇒除外
署名	仁平寛士

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	The 2021 European Alliance of Associations for Rheumatology/American College of Rheumatology Points to Consider for Diagnosis and Management of Autoinflammatory Type I Interferonopathies: CANDLE/PRAAS, SAVI, and AGS. Cetin Gedik, K., Lamot, L., Romano, M., Demirkaya, E., Piskin, D., Torreggiani, S., Adang, L.A., Armangue, T., Barchus, K., Cordova, D.R., Crow, Y.J., Dale, R.C., Durrant, K.L., Eleftheriou, D., Fazzi, E.M., Gattorno, M., Gavazzi, F., Hanson, E.P., Lee-Kirsch, M.A., Montealegre Sanchez, G.A., Neven, B., Orcesi, S., Ozen, S., Poli, M.C., Schumacher, E., Tonduti, D., Uss, K., Aletaha, D., Feldman, B.M., Vanderver, A., Brogan, P.A. and Goldbach-Mansky, R. (2022), Arthritis Rheumatol, 2022: 0; 1-13.
-------------------------------------	--

	2021年欧州リウマチ学会/米国リウマチ学会による1型インターフェロノパチー（CANDLE/PRAAS, SAVI, AGS）の診断・管理における指針
目的	CANDLEを始めとした1型インターフェロノパチーにおける診断・管理の指針を提示
研究デザイン	システマティックレビュー
セッティング	システマティックレビュー 最終評価はエビデンスレベル（LoE, 1~5）と推奨グレード（GoR, A~D）に基づく 801報の論文から最終 CANDLE/PRAAS に関する12報の主要論文を絞り込み評価
対象患者	なし
暴露要因 （介入・危険因子）	なし
主なアウトカム評価 （エンドポイント）	なし
結果	JAK阻害薬、特にバリシチニブは1型インターフェロノパチーにおいて症状を緩和しグルココルチコイドの減量に有効である可能性が報告されている。CANDLE/PRAASにおいては、筋炎や血球減少の改善も報告されている。 グルココルチコイドは過去の報告から一般的にCANDLE/PRAAS患者において有効と考えられるが、主に長期投与による副作用から、有効性は限定的である。
結論	JAK阻害薬はCANDLE/PRAASの症状改善に有効である（エビデンス2B）。 グルココルチコイドはCANDLE/PRAASの症状改善に有効である（エビデンス4C）。
コメント	本報告で評価可能な治療法は無い。⇒除外？
署名	仁平寛士

英語タイトル	A child with recurrent pyogenic arthritis with the PSTPIP1 mutation
著者名	Yan-Nan Guo
雑誌名 ; 巻 ; 項	SAGE Open Medical Case Reports, The Author(s) 2020, Volume 8: 1-5
目的	PSTPIP1 突然変異を伴う再発性発性性関節炎を有する小児の1例
研究デザイン	症例報告
セッティング	PAPA 症候群は、PSTPIP1 遺伝子変異に関連する自己炎症性疾患であり、PSTPIP1 遺伝子変異の患者にトシリズマブ投与を行った。
対象者 (P)	PAPA 患者
暴露要因 介入・危険因子 (E or I) 対象 (C)	トシリズマブ内服
主なアウトカム評価 エンドポイント (O)	IL-6 高値
結果	7歳男児。関節の腫脹と疼痛を繰り返し1年間入院した。膝関節炎に対し2回手術を受けていた。採血ではWBC、ESR、CRP、PCT、IL-6は増加。肝腎機能、IL-1 β 、IL-8、IL-10、IgG、IgA、IgMは正常範囲内、抗ケラチン抗体、抗核抗体、抗dsDNA抗体などの自己免疫抗体、抗Sm抗体、ANCA、p-ANCA、c-ANCA、骨髄ペルオキシダーゼ、HLA-B27は全て陰性であった。調査の結果、患者の5歳の弟にも関節炎の既往があり、祖父も再発性膿皮腫の既往があった。遺伝子検査にて患者、父、兄弟にPSTPIP1遺伝子変異のヘテロ接合を認めた。遺伝子診断後、ナプロキセン(1回あたり0.2g、1日4回)、高用量プレドニゾン(1~2mg/kg/日)、メトトレキサート(10mg/m ² /週)で加療をしたがIL-6上昇が続いており、8mg/kgの用量で4週間に1回トシリズマブの静脈内注入に切り替えた。トシリズマブ4回の治療を受け、関節炎が治癒し、IL-6は正常化した。以前に報告された症候群の類似のフェノタイプの症例は、この方法では提示されておらず、陽性の家族歴およびIL-6の上昇を有するPAPA症候群の症例も報告されていない。IL-6上昇の理由は不明であるが、これらの自己炎症性疾患を引き起こす他の病原性のある方法がある可能性がある。特にIL-6を標的とした生物学的製剤であるトシリズマブは、患者の治療に有効であった。
結論	トシリズマブは、PAPA症候群の治療に有効である。
コメント	対象がなく、エビデンスレベルは低い。
構造化抄録作成者	北佳奈子

英語タイトル	A Novel De Novo Pstpip1 Mutation In A Boy With Pyogenic Arthritis, Pyoderma Gangrenosum, Acne (Papa) Syndrome
著者名	Hatem El-Shanti
雑誌名 ; 巻 ; 項	Qatar Foundation Annual Research Forum Volume 2013 Issue 1, Nov 2013, Volume 2013, BIOP-0154
目的	PSTPIP1 突然変異を伴う少年の 1 例
研究デザイン	症例報告
セッティング	PAPA 症候群は、PSTPIP1 遺伝子変異に関連する自己炎症性疾患であり、PSTPIP1 遺伝子変異の患者に全身性グルコルチコステロイド投与を行った。
対象者 (P)	PAPA 患者
暴露要因 介入・危険因子 (E or I) 対象 (C)	全身性グルコルチコステロイド投与
主なアウトカム評価 エンドポイント (O)	再発単関節急性関節炎後の膿瘍形成
結果	4 歳男児。再発単関節急性関節炎後の膿瘍形成を認めた。ざ瘡や壊疽性膿皮症はなかった。遺伝子検査にて PAPA 症候群の原因遺伝子である PSTPIP1 でデノボ突然変異を同定した。全身性グルコルチコステロイド投与にて関節炎の膿瘍形成は改善した。PAPA 症候群の診断は、膿皮症やざ瘡の発症前に再発性生殖刺激性性関節炎患者の鑑別診断としてあげるべきである。
結論	全身性グルコルチコステロイド投与は、PAPA 症候群の治療に有効である。
コメント	対象がなく、エビデンスレベルは低い。
構造化抄録作成者	北佳奈子

英語タイトル	Abnormal production of the tumor necrosis factor inhibitor etanercept and clinical efficacy of tumor in a patient with PAPA syndrome
著者名	Elisabetta Cortis
雑誌名 ; 巻 ; 項	The Journal of Pediatrics, Volume 146, Issue 2, February 2005, Pages 193
目的	PAPA 症候群に対して腫瘍壊死因子阻害剤エタネルセプトの治療評価
研究デザイン	症例報告
セッティング	グルコルチコステロイド投与に反応しない PAPA 症候群に対し腫瘍壊死因子阻害剤エタネルセプトで加療した。

対象者 (P)	PAPA 患者
暴露要因 介入・危険因子 (E or I) 対象 (C)	エタネルセプトで加療
主なアウトカム評価 エンドポイント (O)	グルココルチコステロイド投与に反応しない場合
結果	22 歳の男性は 2 歳時に左肩関節炎、左腕の膿瘍、発熱を認めた。採決では赤沈低下、CRP、白血球数上昇を認め抗生物質加療にて症状軽快。10 歳までに関節炎を 3 回生じて抗生物質加療で、こちらでも症状軽快。16-19 歳時に非ステロイド性抗炎症薬で治療された既往もあり。臨床経過より PAPA 症候群との診断で PSL(1 日 2mg/kg) 開始され完全寛解した。その後漸減し、1 ヶ月で PSL は中止した。中止して 3 ヶ月後、右股関節の関節炎を認めた。PSL (2 mg/kg/日)、シクロスポリン A(1 日当たり 5mg/kg) で治療開始するも、PSL を 1mg /kg に減少したとき、左膝の関節炎と四頭筋の無菌膿瘍を認めた。PSL の副作用でざ瘡も生じた。エタネルセプト(週 25mg/用量)が開始され、PSL は 2 ヶ月で漸減・中止し、現在は患者はエタネルセプトおみで加療中。関節炎の再燃はなくざ瘡は改善した。
結論	エタネルセプトは、PAPA 症候群の治療に有効である。
コメント	対象がなく、エビデンスレベルは低い。
構造化抄録作成者	北佳奈子

英語タイトル	Anakinra for flares of pyogenic arthritis in PAPA syndrome
著者名	M. P. Dierselhuis
雑誌名 ; 巻 ; 項	Rheumatology, Volume 44, Issue 3, March 2005, Pages 406-408
目的	PTSTPIP1 遺伝子のヘテロ接合 A230T 突然変異を認めた PAPA 症候群
研究デザイン	症例報告
セッティング	PTSTPIP1 遺伝子のヘテロ接合 A230T 突然変異を認め PAPA 症候群の関節炎を認める患者に anakinra を投与した
対象者 (P)	PAPA 患者
暴露要因 介入・危険因子 (E or I) 対象 (C)	anakinra での加療
主なアウトカム評価 エンドポイント (O)	再発性無菌性関節炎

結果	16歳の少年は、交通事故の2週間後に右足首に腫脹と疼痛を認めた。少年と少年の父、少年の6人の兄弟のうち3人は、再発性無菌性関節炎を認め、鼻周囲にはざ瘡があった。この家族はPTSTPIP1遺伝子のヘテロ接合A230T突然変異を認めPAPA症候群と診断された。関節炎はPAPA症候群に関連するものと考えられ1週間間隔で2回、関節内ステロイド(40mg トリアムシノロンヘキサセトニド)を注射したが、症状は著変なかった。採血では軽度の貧血、赤沈高値、CRP上昇以外に異常所見はなかった。血液培養と右足首からの培養は無菌であった。PAPA症候群はIL-1 β 産生の上昇に関連しているためanakinra(1日あたり1mg/kgを皮下に1週間)で治療したところ、数日後腫脹と疼痛は軽減し1週間以内に改善した。採血も正常となった。5ヶ月と7ヶ月後、少年はスポーツ後に右膝の急性炎症を発症したがanakinraを再開し2日後、症状が改善した。
結論	anakinraは、PAPA症候群の治療に有効である。
コメント	対象がなく、エビデンスレベルは低い。
構造化抄録作成者	北佳奈子

英語タイトル	Ancient friends, revisited: Systematic review and case report of pyoderma gangrenosum-associated autoinflammatory syndromes
著者名	Roman Saternus
雑誌名 ; 巻 ; 項	Journal of Translational Autoimmunity
目的	壊疽性膿皮症に関連した自己免疫性症候群のまとめ
研究デザイン	まとめ、症例報告
セッティング	壊疽性膿皮症に関連した自己免疫性症候群としてPAPA症候群、PASH症候群、PAPASH症候群、PsAPASH症候群、PASS症候群がある。それぞれの治療のまとめとPASS症候群のまれな症例、上記症候群に含まれない組み合わせの症例報告。
対象者 (P)	
暴露要因 介入・危険因子 (E or I)	
対象 (C)	
主なアウトカム評価 エンドポイント (O)	
結果	

結論	PAPA 症候群はインフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブによる治療は有効とされており、その他の選択肢としてアナキンラ、カナキヌマブ、コルチコステロイド、タクロリムス、メトトレキサート、イソトレチノイン、ミコフェノール酸、抗生物質(ドドレチノイン、ミコフェノール酸など)が治療として報告されている。
コメント	治療についてはまとめのみ。
構造化抄録作成者	北佳奈子

英語タイトル	Brief report: genotype, phenotype, and clinical course in five patients with PAPA syndrome (pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne)
著者名	Andrew P. Demidowich
雑誌名 ; 巻 ; 項	Pediatric Rheumatology, ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 64, No. 6, June 2012, p2022-2027
目的	PAPA 症候群における遺伝子型、表現型および臨床像
研究デザイン	症例報告
セッティング	PAPA 症候群の 5 人の患者医療記録とインタビューの結果。
対象者 (P)	PAPA 患者
暴露要因 介入・危険因子 (E or I) 対象 (C)	
主なアウトカム評価 エンドポイント (O)	
結果	病態解析結果がメインの論文。IL-1 や TNF α に拮抗作用のある薬が治療に有効であった。特に TNF α 阻害剤に対しての薬が効果的であったが、患者間で反応は様々であった。インフリキシマブは 3 人の患者のうち 2 人に有効性を示したが、1 人は副作用で中止した。アダリムマブによる治療は 2 人行いいずれも著効した。アナキンラは 4 人の患者のうち、2 人の患者が効果なく、1 人が副作用により中止となった。1 人は著効し、治療を続けている。その他の免疫抑制剤も PAPA 症候群の治療に有効であるかもしれない。
結論	TNF α 遮断は、PAPA 症候群の皮膚症状の治療に有効であると思われる。
コメント	治療に関しての記述が少ない。
構造化抄録作成者	北佳奈子

英語タイトル	Cerebral vascular findings in PAPA syndrome: cerebral arterial vasculopathy or vasculitis and a posterior cerebral artery dissecting aneurysm
著者名	KasraKhatibi
雑誌名 ; 巻 ; 項	alBMJ Case Rep 2015. doi:10.1136/bcr-2015-011753
目的	後大脳動脈に動脈瘤を認めた PAPA 症候群の患者にコイル塞栓を行った 1 例
研究デザイン	症例報告
セッティング	後大脳動脈に動脈瘤を認めた PAPA 症候群の患者にコイル塞栓を行った
対象者 (P)	PAPA 患者
暴露要因 介入・危険因子 (E or I) 対象 (C)	コイル塞栓
主なアウトカム評価 エンドポイント (O)	後大脳動脈の脳動脈瘤
結果	PAPA 症候群の患者が菌血症を起こし、アナキンラ、メトトレキサート、セファゾリン、メチルプレドニゾロンで加療した。その後可逆性脳血管攣縮症候群となり、ベラパミル内服にて頭痛は改善。しかし 2、3 か月後に頭痛が再燃し MRI を撮影したところ後大脳動脈に動脈瘤を認めた。コイル塞栓を行い血管痙攣予防的にニモジピンを内服した。左顔面、腕、下肢に見た目では分からないほどの軽度の筋力低下が残った。動脈瘤を認めた PAPA 症候群の患者は現在までに報告されていない。
結論	後大脳動脈に動脈瘤を認めた PAPA 症候群の患者にコイル塞栓を行った
コメント	対象がなく、エビデンスレベルは低い。
構造化抄録作成者	北佳奈子

英語タイトル	Clinical characteristic of a group of patients with PSTPIP1-associated myeloidrelated proteinemia inflammatory syndrome (PAMI)
著者名	V. I. Burlakov
雑誌名 ; 巻 ; 項	Annals of the Rheumatic Diseases, Scientific Abstracts, 14 June 2018, 514
目的	3 家族 5 人の PAMI 症候群
研究デザイン	症例報告
セッティング	

対象者 (P)	PAMI 患者
暴露要因 介入・危険因子 (E or I) 対象 (C)	
主なアウトカム評価 エンドポイント (O)	
結果	疾患発症の年齢の中央値は2歳(出生時発症から7歳まで様々)であった。3人は血小板・好中球減少、全ての患者で重度の貧血、CRP・亜鉛の上昇、脾腫を認め、1人にリンパ節腫症、1人に大腸炎、1人に重度の関節炎、2人に関節症、1人に壊疽性膿皮症、2人に皮膚血管炎を有していた。また1人の患者に骨髄異形成症候群を認め、造血幹細胞移植を行った。リツキシマブは3人中2人に有効であり、トシリズマブは2人中1人、高用量アナキンラは1人の患者で有効であった。造血幹細胞移植を受けた1人は現在も元気である。
結論	PAMI 症候群の治療は様々。
コメント	対象がなく、エビデンスレベルは低い。
構造化抄録作成者	北佳奈子

英語タイトル	Clinical picture of 7 PAPA patients followed in a single pediatric rheumatologic center
著者名	Silvia Federici
雑誌名 ; 巻 ; 項	Annals of the Rheumatic Diseases, Scientific Abstracts, Saturday, 15 June 2019, 1337-1338
目的	E250K 突然変異の PAPA 症候群 7 人
研究デザイン	症例報告
セッティング	
対象者 (P)	PAPA 患者
暴露要因 介入・危険因子 (E or I) 対象 (C)	
主なアウトカム評価 エンドポイント (O)	

結果	E250K 突然変異を有する 4 つの無関係家族から 7 人の患者、A230T、R405C、D266N の変異体を、2 人の無関係患者の報告。病気は全患者で生後 7 年以内に発症した。患者 1、2 は、ざ瘡と再発を繰り返す関節炎があった。患者 1 は当初プレドニゾンで治療されたが中止時に関節炎が再発し、無菌性筋膿瘍が発症したため抗 TNF 薬を開始した。患者 3、4 は、1 歳より皮膚症状や関節症状を伴わない発熱を認めた。患者 5 は重度のざ瘡と乾癬、再発性無菌性関節炎を認めた。また貧血と急性白血病を認めた。患者 6 は無菌性関節炎、肝脾腫、貧血、好中球減少症を認め、IL-1 阻害薬により採血データは改善したが臨床症状は改善しなかった。患者 7 は 4 歳の時に無菌リンパ節膿瘍を呈し、脾腫、好中球減少症を認めた。アナキンラは提案されたが患者本人が希望しなかった。
結論	IL-1 阻害薬により採血データは改善したが臨床症状は改善しなかった例あり
コメント	治療に関して記載が少なく、エビデンスレベルは低い。
構造化抄録作成者	北佳奈子

英語タイトル	Clinical, therapeutic, and genetic analyses in a patient with papa syndrome complicated with inflammatory bowel disease
著者名	T. Koga
雑誌名 ; 巻 ; 項	Annals of the Rheumatic Diseases, Scientific Abstracts, 76:2017, 1403
目的	PSTPIP1 遺伝子のヘテロ接合性突然変異 (E101G) の 1 例
研究デザイン	症例報告
セッティング	PSTPIP1 遺伝子のヘテロ接合性突然変異 (E101G) 患者にインフリキシマブ投与を行った。
対象者 (P)	PAPA 患者
暴露要因 介入・危険因子 (E or I) 対象 (C)	インフリキシマブ投与
主なアウトカム評価 エンドポイント (O)	PSTPIP1 遺伝子のヘテロ接合性突然変異 (E101G)
結果	25 歳男性。ざ瘡と膝関節と足首関節の再発性関節炎、壊疽性膿皮症、メレナによる複数の大腸潰瘍があった。遺伝子解析にて PSTPIP1 遺伝子のヘテロ接合性突然変異 (E101G) を認めた。患者の父にも同様の遺伝子変異を認めたが患者のような症状はなかった。インフリキシマブの治療後の IL-6、TNF- α は正常化し、関節症状や潰瘍病変が改善した。

結論	インフリキシマブは、PSTPIP1 遺伝子のヘテロ接合性突然変異 (E101G) の PAPA 症候群患者の治療に有効である。
コメント	対象がなく、エビデンスレベルは低い。
構造化抄録作成者	北佳奈子

英語タイトル	Dramatic improvement of pyoderma gangrenosum with infliximab in a patient with PAPA syndrome
著者名	Dorothee S. Stichweh M.D.
雑誌名 ; 巻 ; 項	Pediatric Dermatology, Volume22, Issue3, 262-265
目的	PAPA 症候群の壊疽性膿皮症患者の 1 例
研究デザイン	症例報告
セッティング	PAPA 症候群の壊疽性膿皮症患者にインフリキシマブ投与を行った。
対象者 (P)	PAPA 患者
暴露要因 介入・危険因子 (E or I) 対象 (C)	インフリキシマブ投与
主なアウトカム評価 エンドポイント (O)	壊疽性膿皮症の難治例
結果	13 歳の少年。乳児期から再発する無菌性関節炎があり、父親、2 人の弟、父方の叔母、2 人の父方のいとこ、父方の祖母にも同様の症状があった。8 歳時、足、腕、背中、カテーテル挿入部位に紅斑を認め、膿疱となり潰瘍化した。壊疽性膿皮症との診断で高用量ステロイドパルス (30 mg/kg で) が開始された。その後ヒドロキシクロロキン、メトトレキサート、エタネルセプト、タクロリムス、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、ダブシンで加療するも症状は改善せず潰瘍は筋層に達した。アナキンラによる治療を開始するも 6 ヶ月後、潰瘍の MRSA 感染を起こし中止となった。クローン病患者における壊疽性膿皮症にインフリキシマブが効果があったとの報告を基にインフリキシマブ投与を開始したところ、2 回目で症状軽快がみられ、4 回目には潰瘍は改善した。
結論	インフリキシマブは、PAPA 症候群の壊疽性膿皮症患者に有効である。
コメント	対象がなく、エビデンスレベルは低い。
構造化抄録作成者	北佳奈子

英語タイトル	Extensive pyoderma gangrenosum-like lesions revealing a case of hyperzincemia and hypercalprotectinemia: when to suspect it?
著者名	Ludimila Oliveira Resende
雑誌名 ; 巻 ; 項	Anais Brasileiros de Dermatologia, Volume94, Issue6, 2019, 713-716
目的	高 Zn 血症、高カルプロテクチン血症を伴った PSTPIP1 変異の 1 例
研究デザイン	症例報告
セッティング	
対象者 (P)	PAPA 患者
暴露要因 介入・危険因子 (E or I) 対象 (C)	
主なアウトカム評価 エンドポイント (O)	
結果	20 歳女性。5 年間続く潰瘍化皮膚病変、小児期から浮腫、両膝の紅斑を、下痢、関節痛、再発性腹痛、治療抵抗性の慢性貧血を認めていた。また低身長(パーセンタイル<3%)と両下眼瞼、乳房、下腿に瘢痕組織、膿疱伴う出血性の潰瘍があった。病理組織学的検査では非特異的であるが壊疽性膿皮性と互換性があった。また、食道静脈瘤を有する門脈性高血圧と骨粗鬆症を有していた。高 Zn 血症(869 μ g/L)と高カルプロテクチン血症(642 μ g/L)を認めた。シクロスポリン A(3.5mg/kg/日)、プレドニゾロン(1.5mg/kg/日)を開始し創皮膚病変、体重減少、貧血は一時軽快認めたが、その後再燃した。その後アダリムマブ 40mg の隔週投与を行い皮膚病変は部分的に改善した。遺伝子検査にて PSTPIP1 遺伝子変異を認めた。
結論	アダリムマブ 40mg の隔週投与で皮膚病変が部分的に改善。
コメント	治療に関する記載乏しく、エビデンスレベルは低い。
構造化抄録作成者	北佳奈子

英語タイトル	Failure of adalimumab treatment in three patients with papa syndrome
著者名	M. Finetti, A. Omenetti, R. Caorsi, S. Federici, A. Buoncompagni, D. Marotto, M. Jorini, A. Naselli, P. Picco, A. Martini, M. Gattorno
雑誌名 ; 巻 ; 項	Annals of Rheumatic Diseases. 2012;71: 705 (Suppl 3)
目的	PAPA 患者に対するアダリムマブの効果

研究デザイン	ケースシリーズ
セッティング	
対象者 (P)	PAPA3 例 (mutations E256G, E250K, E250Q)
暴露要要因 (E or I 介入・危険因子/対象 C)	アダリムマブ 40 mg/15 日ごと (症例 1, 2) アダリムマブ 20 mg/15 日ごと (症例 3)
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	関節炎および皮膚症状の再燃、治療開始時と終了時の炎症所見 (ESR/CRP)
結果	症例 1 : 25 か月間の治療中に関節炎再燃は 3 回/年から 1 回/年に、壊疽性膿皮症の再燃は 12 回/年から 4 回/年に減少したが、皮膚症状のサイズは増悪し摘出手術を要した。症例 2 : 3 か月間の治療中皮膚症状に変化はなかった。症例 3 : 9 か月間の治療中関節炎再燃は 10 回/年から 8 回/年と改善はみられなかった。炎症所見も治療前後で変化がなかった。
結論	アダリムマブは臨床的にも検査所見にも有効性は認められなかった。
コメント	新規治療法を開発するさらなる検討が必要である。
構造化抄録作成者	清水正樹

英語タイトル	Haematological involvement associated with a mild autoinflammatory phenotype, in two patients carrying the E250K mutation of PSTPIP1
著者名	E. Belevi, C. Passarelli, M. Pardeo, D. Holzinger, F. De Benedetti, A. Insalaco
雑誌名 ; 巻 ; 項	Clin Exp Rheumatol. 2017;Nov-Dec 2017;35 Suppl 108(6):113-115
目的	PAMI に対するアナキンラの効果
研究デザイン	症例報告
セッティング	
対象者 (P)	PAMI (E250K) 8 歳男児
暴露要要因 (E or I 介入・危険因子/対象 C)	アナキンラ (投与量不明)
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	関節炎への効果、炎症反応の変化、好中球数の変化
結果	アナキンラ投与後速やかに症状は消失、炎症所見も陰性化。好中球数は変わらず。
結論	アナキンラは PAMI の血液学的異常には効果はない。
コメント	アナキンラは関節症状、炎症所見の改善効果はあるが、好中球減少症には無効であり、効果は限定的である可能性がある。

構造化抄録作成者	清水正樹
----------	------

英語タイトル	Identification of a Homozygous PSTPIP1 Mutation in a Patient With a PAPA-Like Syndrome Responding to Canakinumab Treatment
著者名	Geusau Alexandra, Mothes-Luksch Nadine, Nahavandi Hesam, Pickl Winfried F, Wise Carol A, Pourpak Zahra, Ponweiser Elisabeth, Eckhart Leopold, Sunder-Plassmann Raute
雑誌名 ; 巻 ; 項	JAMA Dermatol. 2013;149(2):209-215
目的	PAPA に対するカナキヌマブの効果
研究デザイン	症例報告
セッティング	
対象者 (P)	PAPA like syndrome (p.Gly258Ala) 22 歳男性
暴露要要因 (E or I 介入・危険因子/対象 C)	カナキヌマブ 150 mg 8 週毎
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	皮膚症状の変化、炎症反応の変化
結果	ステロイドは有効であるが、依存性の経過であり、アナキンラが導入されたが、局所反応のため耐用できず中止。その後カナキヌマブが開始され、投与開始後 9 か月間は安定して経過。acne は消失。8 週間持続せず minor flare は認められることがある。
結論	カナキヌマブは非常に有効である。
コメント	p. Gly258Ala 変異による PAPA には抗 IL-1 β 治療が有効である。
構造化抄録作成者	清水正樹

英語タイトル	Imaging findings of sterile pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne (PAPA) syndrome: differential diagnosis and review of the literature
著者名	Martinez-Rios C., Jariwala M.P., Highmore K., Duffy K.W., Spiegel L., Laxer R.M., Stimec J.
雑誌名 ; 巻 ; 項	Pediatric Radiology (2019) 49:23-36
目的	PAPA 患者に対するアナキンラの効果
研究デザイン	症例報告
セッティング	
対象者 (P)	PAPA2 例 (変異は不明) 15 歳男児 16 歳男児

暴露要要因 (E or I 介入・危険因子/対象 C)	アナキンラ (投与量不明)
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	関節炎の改善、炎症反応の改善
結果	症例 1 15 歳男児。右肘関節炎。WBC 正常、CRP、赤沈亢進。NSAID と PSL の効果はわずか。アナキンラ投与により改善。6 週後の MRI では右肘関節の液体貯留は著明に改善。滑膜の造影効果と軟部組織と骨髄浮腫はわずかに残存。その後は再燃なし。症例 2 16 歳男児。4 歳時から関節炎を繰り返す。右肘に著明な関節炎。CRP 高値、赤沈亢進。関節液の白血球増多あり。NSAID と PSL の効果はわずか。アナキンラ投与により改善。フォローアップの MRI 画像では関節炎の改善あり。
結論	アナキンラは PAPA の関節症状に非常に有効である。
コメント	
構造化抄録作成者	清水正樹

英語タイトル	Novel PSTPIPI1 gene mutation in a patient with pyogenicarthritis, pyoderma gangrenosum and acne (PAPA) syndrome
著者名	Elvira Lindwall, Shikha Singla, William E. Davis, Robert J. Quinet
雑誌名 ; 巻 ; 項	Seminars in Arthritis and Rheumatism 2015;45:91-93
目的	PAPA 患者に対するアナキンラの効果
研究デザイン	症例報告
セッティング	
対象者 (P)	PAMI (E250K) 25 歳男性
暴露要要因 (E or I 介入・危険因子/対象 C)	Infliximab (投与量不明)
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	壊疽性膿皮症に対する効果
結果	25 歳男性。4 歳時から肘、膝関節炎を繰り返す。6 歳時から皮膚症状も出現。現在 10 mg/日の PSL 内服中。壊疽性膿皮症に対して IFX も投与されたが、効果なし。投与時反応で中止している。
結論	インフリキシマブは効果なし
コメント	詳細が不明。壊疽性膿皮症に対して効果がなかったという記載のみ。
構造化抄録作成者	清水正樹

英語タイトル	Osteolytic Lesion in PAPA Syndrome Responding to Anti-interleukin 1 Treatment
著者名	Roberta Caorsi, Paolo Picco, Antonella Buoncompagni, Alberto Martini, Marco Gattorno
雑誌名 ; 巻 ; 項	J Rheumatol 2014;41:11
目的	PAPA 患者に対するアナキンラの効果
研究デザイン	症例報告
セッティング	
対象者 (P)	PAPA (E250Q) 2歳9か月女児
暴露要要因 (E or I 介入・危険因子/対象 C)	アナキンラ (投与量不明)
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	骨痛、関節炎、炎症反応、MRI 画像所見の変化
結果	18 か月時より微熱、白血球増多、炎症反応高値を伴う左膝関節炎が出現。左下腿の痛みも出現。MRI 検査で骨髓炎の所見。CRMO と診断。NSAID 無効。PSL (1mg/kg/day) に反応あるが、中止後再燃。2歳9か月時に転院。PAPA 症候群と診断。アナキンラ開始。症状は改善。6か月後の評価で、炎症反応陰性、画像上病変も消失。
結論	E250Q 変異による PAPA にはアナキンラは有効である。
コメント	
構造化抄録作成者	清水正樹

英語タイトル	PAPA and FMF in two siblings: possible amplification of clinical presentation? A case report
著者名	Maria Cristina Maggio, Isabella Ceccherini, Alice Grossi, Marco Gattorno, Giovanni Corsello
雑誌名 ; 巻 ; 項	Italian Journal of Pediatrics 2019;45:111
目的	MEFV と pstpipl の両方に変異を持つ患者に対するカナキヌマブの効果
研究デザイン	症例報告
セッティング	
対象者 (P)	MEFV (p. M680I) の homozygous mutation と, pstpipl (p. Val408Ile) の heterozygous missense mutation の両方に変異を持つ患者 8.4 歳男児
暴露要要因 (E or I 介入・危険因子/対象 C)	カナキヌマブ 4mg/kg4 週間ごと

主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	臨床症状（発熱、腹痛、関節炎、アフタ性口内炎の発作、皮膚症状：手掌の斑状丘疹⇒落屑）の改善、炎症所見の改善
結果	3-7日持続する発熱、アフタ性口内炎、腹痛、下痢、嘔吐、手術を要するような虫垂炎と間違えられる急性腹症発作、胸骨後部および胸痛、関節炎、手、体幹、顔の皮膚炎を認めていた。コルヒチン開始後発作症状の期間、頻度とも改善したが、腹痛、関節痛、下痢、皮膚炎は持続し、発作間欠期にもSAAは陽性のまま推移した。2mg/kgのカナキヌマブを4週ごとに3回投与したが、発熱、腹痛、関節痛は重症度は下がったが持続した。その後4mg/kgへ増量したところ症状は消失し、SAAも完全に正常化した。
結論	両方の変異があるため疾患の臨床像を修飾していた可能性がある。カナキヌマブは有効である。
コメント	pstpip1 の pVal408Ile の病的意義は不明
構造化抄録作成者	清水正樹

英語タイトル	PAPASH, PsAPASH and PASS autoinflammatory syndromes: phenotypic heterogeneity, common biological signature and response to immunosuppressive regimens
著者名	Gottlieb J, Madrange M, Gardair C, Sbidian E, Frazier A, Wolkenstein P, Hickman G, Schneider P, Baudry C, Claudepierre P, Bertheau P, Richette P, Smahi A, Bachelez H.
雑誌名；巻；項	Br J Dermatol. 2019;181:866-869.
目的	PAPA 類縁疾患である PAPASH、PsAPASH、PASS の治療アウトカムを含めた臨床像を明らかにする
研究デザイン	Case series
セッティング	
対象者 (P)	PAPASH2 例、PsAPASH1 例、PASS6 例
暴露要要因 (E or I 介入・危険因子／対象 C)	化膿性汗腺炎に対する抗菌薬。
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	
結果	化膿性汗腺炎に対して抗菌薬は無効。レチノイド、dapsone がセカンドラインで使用されていた（効果は不明）。MTX、ステロイド、アザチオプリン、シクロスポリンは1例で使用されたが無効だった。アダリムマブは4例に、インフリキシマブは4例に使用され、皮膚および全身症状に対して完全あるいは部分寛解が得られた。ただし6例の患者で高用量投与が必要であり、5例では免疫抑制薬との併用が必要だった。関節炎は全例でコントロール可となった。アナキンラ（100 mg/日）、ウステキヌマブ、トシリズマブは1例で皮膚症状、関節症状にも無効だった。

結論	PAPASH、PsAPASH、PASS には TNF 阻害薬（高用量）が有効であるかもしれない。
コメント	詳細な治療経過は不明
構造化抄録作成者	清水正樹

英語タイトル	PsAPASH: A new syndrome associated with hidradenitis suppurativa with response to tumor necrosis factor inhibition
著者名	Saraceno R, Babino G, Chiricozzi A, Zangrilli A, Chimenti S.
雑誌名；巻；項	J Am Acad Dermatol. 2015 Jan;72(1):e42-4.
目的	PsAPASH に対する TNF 阻害薬の効果
研究デザイン	症例報告
セッティング	
対象者 (P)	50 歳男性
暴露要因 (E or I 介入・危険因子/対象 C)	
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	
結果	43 歳時に化膿性汗腺炎を発症。dapsone, isotretinoin, 抗菌薬は無効だった。乾癬性関節炎があり、顔や頸部に囊腫様ざ瘡も認められた。腋窩には有痛性無菌性膿瘍と hypertrophic scars が認められた。アダリムマブ 40 mg 隔週投与を開始後速やかに乾癬症状が改善し、化膿性汗腺炎、壊疽性膿皮症も 4 週間までには改善した。
結論	PsAPASH に対して ADA は有効である。
コメント	
構造化抄録作成者	清水正樹

英語タイトル	Pyoderma Gangrenosum, Acne and Suppurative Hidradenitis Syndrome following Bowel Bypass Surgery
著者名	Angelo V. Marzano, Rim S. Ishak, Antonella Colombo, Francesco Caroli, Carlo Crosti
雑誌名；巻；項	Dermatology 2012;225:215-219
目的	PASH に対する IFX の効果
研究デザイン	症例報告
セッティング	

対象者 (P)	34 歳男性 PASH 遺伝子変異なし
暴露要要因 (E or I 介入・危険因子/対象 C)	IFX 5mg/kg 0, 2, 6, 以後 8 週毎
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	臨床症状の改善
結果	肥満に対する手術後から腋窩や鼠径に化膿性汗腺炎に矛盾しない多発する膿疱、膿瘍が出現。ST 合剤が開始されたが増悪した。CRP 値は高値で、軽度の貧血あり。抗菌薬をイミペネム、メトロニダゾールに変更したが、改善なし。IFX 5mg/kg 0, 2, 6, 以後 8 週毎で開始後軽度の活動性は残存するが、ほぼ完全に寛解が得られた。
結論	PASH に IFX は有効である。
コメント	pstpip1 の変異はなく、PAPA とは異なるか。
構造化抄録作成者	清水正樹

英語タイトル	Pyoderma gangrenosum, acne and ulcerative colitis in a patient with a novel mutation in the PSTPIP1 gene
著者名	T. Zeeli, G. Padalon-Brauch, E. Ellenbogen, A. Gat, O. Sarig, E. Sprecher
雑誌名 ; 巻 ; 項	Clinical and Experimental Dermatology 2015;40:367-372
目的	PAC 症候群に対するアナキンラの効果
研究デザイン	症例報告
セッティング	
対象者 (P)	PAC 症候群の 33 歳男性 pstpip1 pG403R
暴露要要因 (E or I 介入・危険因子/対象 C)	アナキンラ 100 mg 連日
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	皮膚症状の改善、ステロイド減量効果
結果	潰瘍性大腸炎に対してステロイドが投与され、IFX が併用されたが効果不十分であり、シクロスポリンが追加されたが敗血症となり中止した。その後大腸全摘術を受けた。潰瘍性大腸炎発症 2 年後から顔、頭皮、背中、臀部、大腿の膿疱が出現した。ミノサイクリンは無効で、PSL に反応がみられた。Pstpip1 遺伝子検査で pG403R 変異を認めた。アナキンラ 100 mg 連日皮下注を開始したところ劇的な効果が得られ、2 か月後には PSL の減量ができ、皮膚病変は改善した。顔のご瘡に対しては完全な効果は得られず、isotretinoin の併用を行った。1 年間再燃が認められていない。
結論	pstpip1 遺伝子に pG403R 変異を有する PAC 症候群症例においてアナキンラは有効であった。

コメント	潰瘍性大腸炎に対する効果は書かれていない。IBD+PG でアナキンラ不応の報告もある (Inflamm Bowel Dis. 2011 Jun;17(6):E41-2. doi: 10.1002/ibd.21684.)
構造化抄録作成者	清水正樹

英語タイトル	Pyoderma gangrenosum, acne, and hidradenitis suppurativa (PASH) syndrome with recurrent vasculitis
著者名	Niv D, Ramirez JA, Fivenson DP.
雑誌名 ; 巻 ; 項	JAAD Case Rep. 2017 Feb 4;3(1):70-73.
目的	PASH 症候群に対する dapsone の効果
研究デザイン	症例報告
セッティング	
対象者 (P)	PASH 症候群の 36 歳男性
暴露要要因 (E or I 介入・危険因子/対象 C)	dapsone
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	壊疽性膿皮症と白血球破碎血管炎の改善
結果	下肢の反復する壊疽性膿皮症、全身性の重度のざ瘡を呈し、PSL100 mg/日による治療中に白血球破碎血管炎を発症した。PSL のほか、dapsone、コルヒチン、MMF、シクロスポリンによる治療を受けたがいずれも効果は限定的だった。PSL に加えて dapsone300mg/日の高用量投与を行ったところ壊疽性膿皮症、血管炎とも改善し、100 mg連日投与で安定して経過している。遺伝子変異はなし。
結論	PASH 症候群に高用量 dapsone による治療は有効である。
コメント	臨床的には PASH 症候群であるが、pstpip1 遺伝子変異のない症例である。
構造化抄録作成者	清水正樹

英語タイトル	Pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis syndrome in end-stage renal disease successfully treated with adalimumab
著者名	De Wet J, Jordaan HF, Kannenberg SM, Tod B, Glanzmann B, Visser WI.
雑誌名 ; 巻 ; 項	Dermatol Online J. 2017;23(12):13030.
目的	PASH 症候群に対するアダリムマブの効果
研究デザイン	症例報告

セッティング	
対象者 (P)	PASH 症候群の 42 歳男性
暴露要因 (E or I 介入・危険因子/対象 C)	ADA160 mg⇒2 週後 80 mg⇒1 週後 40 mg/週
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	壊疽性膿皮症、化膿性汗腺炎
結果	16 歳時からざ瘡、30 歳児化膿性汗腺炎、40 歳時より壊疽性膿皮症があり、FSGS の合併があり、末期腎不全となった。様々な抗菌薬・抗真菌薬に不応で、外用ステロイドで部分的な改善が得られるのみだった。遺伝子変異はなし。PSL40 mg/日の doxyxycline の内服で壊疽性膿皮症は改善が得られたが、鼠径部の化膿性汗腺炎は部分的な改善が得られたのみだった。消化管出血や Cushing 徴候もあり、PSL の減量を試みたが壊疽性膿皮症の再燃を認めた。腎不全であり、MTX やシクロスポリンが使用できないこともあり、ADA を開始。8 週後までに著明な改善が得られた。
結論	PASH 症候群に対して ADA は有効である。
コメント	臨床的には PASH 症候群であるが、pstpip1 遺伝子変異のない症例である。
構造化抄録作成者	清水正樹

英語タイトル	Pyogenic arthritis pyoderma gangrenosum and acne syndrome: A rare but important diagnosis for antibiotic-resistant erysipelas-like erythema and osteonecrosis
著者名	Giorgia Martini , Alessandra Meneghel, Cosimo Gigante, Valeria Beltrame, Tiziana Serena and Annunziata Di Palma
雑誌名 ; 巻 ; 項	Journal of Paediatrics and Child Health (2018) 54 pp.1378-1381
目的	PAPA の鑑別診断の症例報告と PAPA 患者における prednisone の効果の検討
研究デザイン	症例報告
セッティング	PAPA 患者における prednisone 投与
対象者 (P)	4 歳男児 PAPA 症候群 (PSTPIP1 A250Q 変異) 1 例
暴露要因 介入・危険因子 (E or I) 対象 (C)	2 mg/kg/day of prednisone
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	関節炎と皮膚疾患

結果	<p>暫定診断では、感染性皮膚炎との診断で、セフトリアキソン Na と テイコプラニンの静脈内投与を2週間行ったが効果は見られなかった。MRI では、T2 強調シーケンスにおける左足首骨の骨化核の骨壊死を示し、化膿性液体 (WBC 97 000 / mm³) の排出を伴う外科的減圧を受けたが、培養中の微生物は分離されなかった。</p> <p>さらに、家族歴を注意深く評価したところ、父親は若い頃から膝関節炎の再発エピソードで血清反応陰性の関節リウマチと診断されたことが明らかになった。両親は、再発性関節炎の父親側に2人の叔母と2人のいとこを報告したが、それ以上の情報はなかった為、患者の自己炎症性疾患を疑い、MEFV と PSTPIP の遺伝子解析を行った。その結果、患者は PSTPIP1 の E250Q のヘテロ変異を認め PAPA 症候群との診断が確定した。さらに MEFV のヘテロの c605G>A の多型を認めている。また、再発性関節炎が報告された父親は、すべて PAPA 症候群の影響を受けており、PSTPIP1 遺伝子に患者と同じ変異があることが明らかになった。その後、患者は 2mg / kg / 日のプレドニゾンで開始され、皮膚の紅斑、関節の腫れと痛みが急速に改善した。また同時に炎症マーカーが減少した。コルチコステロイドは徐々に漸減し、4週間後に中止され、関節炎は完全に解消し、完全に機能が回復した。6か月後、患者は放射線検査により、標準的な X 線と MRI の両方で舟状骨の顕著な変形が示され、1年後には、右手首の関節炎のエピソードを呈し、3週間のプレドニゾンコースで治療に成功した。</p>
結論	<p>異常な臨床経過では、常に代替診断を検討する必要がある。患者は広域抗生物質治療に反応せず、外科的減圧後も改善しなかったため、正確な病歴が適切な診断検査と治療の選択を導いた。患者の家族の再発性関節炎の証拠は、AID の可能性のある診断につながる。PAPA 症候群のこれまで認識されていなかった症状を提示し、急性期反応物の増加に関連する再発性の筋骨格筋愁訴のある小児の鑑別診断において自己炎症性疾患を考慮する必要があることを示唆する。</p> <p>抗生物質耐性関節炎および/または化膿性皮膚症状を呈している患者では、正確な家族歴および PSTPIP1 遺伝子の分子分析を実施する必要がある。</p>
コメント	対象がないので、エビデンスレベルは低い。
構造化抄録作成者	尾崎 富美子

英語タイトル	Pyogenic Arthritis, Pyoderma Gangrenosum, Acne, Suppurative Hidradenitis (PA-PASH) Syndrome: An Atypical Presentation of a Rare Syndrome
著者名	Mohammad A. Ursani, Joan Appleyard, Onome Whiteru
雑誌名 ; 巻 ; 項	American journal of Case Reports 2016; 17: 587-591
目的	PA-PASH と潰瘍性結腸炎を呈し、PR-3 自己抗体を認めた希少疾患の報告
研究デザイン	症例報告

セッティング	PA-PASH と診断されてた患者に対する prednisone 投与
対象者 (P)	44 歳 アフリカ系アメリカ人 男性 PA-PASH 症候群 1 例
暴露要因 介入・危険因子 (E or I) 対象 (C)	1 mg/kg prednisone
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	皮膚潰瘍、下痢
結果	4 週間 1 mg/kg prednisone により、皮膚潰瘍、下痢が著効
結論	prednisone により、皮膚潰瘍、下痢が著効したが、adalimumab 治療も検討されている。
コメント	患者の表現型から PA-PASH と IBD を呈する希少疾患との症例報告で PSTPIP1 変異に関連した遺伝的原因が示唆しているが、PSTPIP1 変異は調べてはいない。対象がないなので、エビデンスレベルは低い。
構造化抄録作成者	尾崎 富美子

英語タイトル	Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne (PAPA) syndrome: differential diagnosis of septic arthritis by regular detection of exceedingly high synovial cell counts
著者名	W. Löffler, P. Lohse, T. Weihmayr, W. Widenmayer
雑誌名 ; 巻 ; 項	Infection (2017) 45:395-402
目的	定期的な滑膜細胞数の高値検出による PAPA 症候群の鑑別診断と Anakinra と isotretinoin、canakinumab 治療
研究デザイン	症例報告
セッティング	PAPA 症候群患者への Anakinra と isotretinoin、canakinumab 治療
対象者 (P)	42 歳 ドイツ人 男性 PSTPIP1 PAPA 症候群 (A230T 変異) 患者 1 例
暴露要因 介入・危険因子 (E or I) 対象 (C)	100 mg/d anakinra, 30 mg/d ~ 6x10 mg/d isotretinoin
主なアウトカム評価 エンドポイント (0)	関節炎、ざ瘡
結果	

結論	患者は、42歳で滑膜細胞数の高値の異常が持続しPAPA症候群と診断された。Anakinraとisotreinoinにより嚢腫性座瘡は一旦は寛解したが、その後嚢腫性座瘡が3週間以内に再発し、6ヶ月後にanakinraから8週に1度canakinumabに変更した。anakinraにより関節症状は完全に制御可能となったが、ざ瘡には効果はなかった。ざ瘡の悪化は、コルチコステロイドの用法や用量に応じて見られるよく知られた副作用である。PAPA症候群の関節炎の治療には、高用量の経口投与が必要となり、座瘡の悪化が続く。座瘡は、メチルプレドニゾロンにより週週間改善しただけで再燃を繰り返した。PAPA症候群における、関節炎の再燃では、関節炎だけでなく座瘡の再燃を最小限に抑えるために、コルチコステロイドの高用量での使用は最初の数日で止めるべきであると結論づけている。
コメント	対象がないなので、エビデンスレベルは低い。
構造化抄録作成者	尾崎 富美子

英語タイトル	Pyogenic Arthritis, Pyoderma Gangrenosum, and Acne Syndrome (PAPA Syndrome) Associated With Hypogammaglobulinemia and Elevated Serum Tumor Necrosis Factor- Levels
著者名	Amr F. Edrees, David L. Kaplan, Nabih I. Abdou
雑誌名 ; 巻 ; 項	J Clin Rheumatol 2002;8:273-275
目的	PAPA患者への免疫グロブリン投与
研究デザイン	症例報告
セッティング	PAPA患者への免疫グロブリン投与
対象者 (P)	15歳 男性
暴露要因 介入・危険因子 (E or I) 対象 (C)	ガンマグロブリン 400 mg/kg/week 経口投与
主なアウトカム評価 エンドポイント (O)	皮膚症状、関節症状、IgG level
結果	400 mg/kgのガンマグロブリン開始6か月後、滑膜炎の継続的な回復と、持続的であるが皮膚症状の改善が見られ、患者のIgG値(正常範囲 780-1250 mg/dL)は、治療開始前の477 mg/dLから695 mg/dLまで回復した。
結論	PAPA症候群における低ガンマグロブリン血症と血清中のTNF α の高値を呈する最初の症例報告。関節内へのステロイド投与とガンマグロブリン置換療法により患者症状は改善。
コメント	対象がないなので、エビデンスレベルは低い。
構造化抄録作成者	尾崎 富美子

英語タイトル	Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne syndrome (PAPA syndrome) with E250K mutation in CD2BP1 gene treated with the tumor necrosis factor inhibitor adalimumab
著者名	Lee H, Park S H, Kim S K, Choe J Y, Park J S
雑誌名 ; 巻 ; 項	Clinical and experimental rheumatology, 2012, 30, 3
目的	PAPA 症候群患者 (E250K PAMI 症候群患者) における抗 TNF α 抗体療法の検討報告
研究デザイン	症例報告
セッティング	26 歳 男性 PAPA (PAMI) 症候群患者への抗 TNF α 抗体投与
対象者 (P)	26 歳 男性 PAPA (PAMI) 症候群患者 1 例
暴露要因 介入・危険因子 (E or I) 対象 (C)	prednisone、 isotretinoin、 抗 TNF α 抗体 adalimumab
主なアウトカム評価 エンドポイント (O)	壊疽性膿皮症、ざ瘡
結果	患者の抗核抗体、CRP、免疫グロブリンの異常はない。本報告の 26 歳男性の母親にも PSTPIP1 E250K 変異を認めるが、母親には血清中の IL-1 β や TNF α の以上は認めず、また、慢性疲労や断続的な関節痛・筋肉痛などの非特異的な症状を訴えるが、嚢胞性ざ瘡や化膿性関節炎を経験したことはない。 40 mg/day プレドニゾロンとイソトレチノイン投与 1 か月で、壊疽性膿皮症、ざ瘡が悪化。その後、40 mg/週 2 回 adalimumab を開始し、4 か月後には、プレドニゾロンを 6 mg/day に漸減可能となり、壊疽性膿皮症とざ瘡症状のコントロールは良好となった。
結論	adalimumab 投与後、12 か月経過しても症状の再燃を認めていない。PAPA 症候群患者への効果的治療法となりうる可能性がある
コメント	対象がなく、エビデンスレベルは低い。
構造化抄録作成者	尾崎 富美子

英語タイトル	Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne syndrome (PAPA syndrome): Report of a sporadic case without an identifiable mutation in the CD2BP1 gene
著者名	Hong J.-B., Su Y.-N., Chiu H.-C.
雑誌名 ; 巻 ; 項	Journal of the American Academy of Dermatology, 2009 : 61, 3, 533-535

目的	PAPA 症候群の孤発例の報告と治療
研究デザイン	症例報告
セッティング	PAPA 症候群の孤発例とする患者へのプレドニゾロン、ミノサイクリン、イソトレチノイン投与
対象者 (P)	32 歳 男性
暴露要因 介入・危険因子 (E or I) 対象 (C)	プレドニゾロン、ミノサイクリン、イソトレチノイン
主なアウトカム評価 エンドポイント (O)	関節炎、ざ瘡
結果	関節炎は、60 mg/day プレドニゾロンによる治療後 9 か月でコントロール良好となり、にきびは、ミノサイクリンで治療し、良好な反応が得られた後イソトレチノインでコントロール可能となった。
結論	PAPA 症候群と鑑別診断をしているが、PATPIP1 の変異はない、PAPA 症候群の孤発例としている。
コメント	PSTPIP1 変異を持たない本疾患のような PAPA 症候群の孤発例としている本報告は、構造化抄録に加えるべきか。
構造化抄録作成者	尾崎 富美子

英語タイトル	Remission of refractory pyoderma gangrenosum, severe acne, and hidradenitis suppurativa (PASH) syndrome using targeted antibiotic therapy in 4 patients
著者名	Join-Lambert Olivier, Duchatelet Sabine, Delage Maia, Miskinyte Snaigune, Coignard Helene, Lemarchand Nicolas, Alemy-Carreau Murielle, Lortholary Olivier, Nassif Xavier, Hovnanian Alain, Nassif Aude
雑誌名 ; 巻 ; 項	Journal of the American Academy of Dermatology;2015 : 73, 5 Suppl 1, S66-S69
目的	PASH 症候群の標的抗生物質の長期投与と手術の併用による治療の評価
研究デザイン	症例報告
セッティング	hidradenitis suppurativa (HS)患者 800 人のコホートの中で、重症の PASH 症候群の患者 4 人に対する prolonged targeted antibiotic (PTA) プロトコルと手術の併用で治療を実施した観察的な研究
対象者 (P)	PASH 患者 (37 歳 男性、26 歳 男性、23 歳、29 歳 女性) 4 例

暴露要因 介入・危険因子 (E or I) 対象 (C)	セフトリアキソンの静脈内投与とメトロニダゾールの経口投与、またはエルタペネムの静脈内投与・2～3種類の抗生物質（例：リファンピン、モキシフロキサシン、メトロニダゾール、アモキシシリン、リネゾリド）を4～6週間周期で併用した経口強化療法を実施。HSが再発した場合は、手術前に新たなサイクルで抗生物質を静脈内投与。切除手術。
主なアウトカム評価 エンドポイント (O)	HSおよびPGの全領域で炎症が全くないことを臨床的寛解 (CR) としている
結果	標的抗生物質の長期投与と手術を併用した難治性 PASH 症候群患者 4名の PG と HS が寛解したことを報告している。
結論	PASH 症候群患者は、長期の広域抗生物質療法で寛解を得ることができ、HS の再発または耐性領域は抗生物質に加え、手術で治療することができる。このような標的抗生物質治療の有効性は、皮膚マイクロバイオームと共通の作用機序があるのではないかと考察している。
コメント	重症 PASH 症候群 4名を対象とした手術や薬物療法を支持する個々の症例で長期間の追跡調査を伴う対照的な調査である。
構造化抄録作成者	尾崎 富美子

英語タイトル	Successful Treatment of PAPA Syndrome with Dual Adalimumab and Tacrolimus Therapy
著者名	Sood Amika K, McShane Diana B, Googe Paul B, Wu Eveline Y
雑誌名 ; 巻 ; 項	Journal of clinical immunology, 2019 Nov;39(8):832-835.
目的	免疫不全の疑いから PAPA 症候群と診断され、Adalimumab とタクロリムスの併用用法を行った症例の報告。
研究デザイン	症例報告
セッティング	40 mg adalimumab を 2 週間毎に投与
対象者 (P)	PAPA 症候群 (PSTPIP1 A230T 変異を持つ) 12 歳女兒 1 例
暴露要因 介入・危険因子 (E or I) 対象 (C)	40 mg adalimumab を 2 週間毎、タクロリムス経口剤 3 mg 1 日 2 回。
主なアウトカム評価 エンドポイント (O)	PG 病変、ニキビ
結果	adalimumab 投与により、PG 病変とニキビが部分的に改善されたが、新たな PG 病変が間隔をおいて発生したため、難治性 PG の治療経験のあるタクロリムス経口剤による併用療法を実施。

結論	adalismab とタクロリムスの併用により、PG 病変はより改善され、投与後 18 か月投与後も、予後良好で、有害事象はない。新たに発生する新しい PG 病変にはタブゾンやステロイドの外用でコントロールされている。adalimumab とタクロリムスの併用が有効かつ安全であることを報告したのは、本報告が初めてである。アナキンラよりも隔週投与の利点があるため優先された。
コメント	対象がなく、エビデンスレベルは低い。
構造化抄録作成者	尾崎 富美子

英語タイトル	Successful treatment of PAPA syndrome with minocycline, dapsone, deflazacort and methotrexate: a cost-effective therapy with a 2-year follow-up
著者名	K. Sardana, S. Bajaj, S. K. Bose
雑誌名 ; 巻 ; 項	Clin Exp Dermatol. 2019 Jul;44(5):577-579.
目的	PAPA 症候群の典型的な症例であり、新規で費用対効果の高い治療法を選択した 1 例
研究デザイン	症例報告
セッティング	PAPA 症候群 (c. 748G>C, p. Glu250Gln) 31 歳 男性患者への生物製剤の代替治療を実施
対象者 (P)	PAPA 症候群 (c. 748G>C, p. E250Q) 31 歳 男性 Indian 1 例
暴露要因 介入・危険因子 (E or I) 対象 (C)	1 日 1 回 minocycline 100 mg dapsone 100 mg 1 日 1 回, deflazacort 30 mg 隔日投与, 2 か月後から毎週投与 methotrexate (15 mg)
主なアウトカム評価 エンドポイント (O)	関節炎、潰瘍、ニキビ
結果	1 日 1 回 minocycline 100 mg dapsone 100 mg 1 日 1 回, deflazacort 30 mg 隔日投与 2 か月で患者病変の回復を認めた。患者の腰痛が続き、methotrexate (15 mg) を毎週投与 methotrexate (15 mg) し、腰痛も改善した。6 週後で minocycline を停止、8 週以上 dapsone を漸減し、dapsone and methotrexate は継続投与を続けた。2 年後には、潰瘍は完全に治癒、関節炎は改善を認め、またニキビは除去された。薬剤投与の追跡期間中に肝酵素の上昇やその他の生化学的変化はなかった。
結論	PAPA 症候群のような炎症性疾患は慢性疾患であるため、安全で費用対効果の高い治療法を長期にわたって選択する必要があるが、本報告の持続的な疾患寛解薬併用療法は、様々な炎症メディエーターを同時に抑制するという利点を持ちながら、副作用を最小限に抑え、患者さんに最高の QOL を提供することができると結論づけている。生物製剤は高価なため、本報告の患者への投与は選択肢にはなく、薬剤の選択と投与順序の根拠は、各薬剤の作用機序に基づいて実施している。

コメント	対象がなく、エビデンスレベルは低い。
構造化抄録作成者	尾崎 富美子

英語タイトル	Successful treatment of PASH syndrome with infliximab, cyclosporine and dapsone
著者名	Staub J, Pfannschmidt N, Strohal R, Braun-Falco M, Lohse P, Goerdts S, Leverkus M
雑誌名 ; 巻 ; 項	J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015 Nov;29(11):2243-7.
目的	エタネルセプト、アダリムマブ、フマル酸、IL-1 受容体拮抗薬 (IL-1RA) アナキンラによる治療が奏功せず、寛解が長引いた PASH 症候群患者へのインフリキシマブ、シクロスポリン、ダプソン治療を実施した 1 例
研究デザイン	症例報告と PAPA 症候群、PASH 症候群の文献レビュー
セッティング	エタネルセプト、アダリムマブ、フマル酸、IL-1 受容体拮抗薬 (IL-1RA) アナキンラによる治療が奏功せず、寛解が長引いた PASH 症候群患者へのインフリキシマブ、シクロスポリン、ダプソン治療を実施した
対象者 (P)	PASH 患者 トルコ系 22 歳女性 PSTPIP1 変異検査では変異はみつかっていない
暴露要因 介入・危険因子 (E or I) 対象 (C)	インフリキシマブ、シクロスポリン、ダプソン併用投与
主なアウトカム評価 エンドポイント (O)	思春期から併発した化膿性汗腺炎 (SH)、にきび、壊疽性膿皮症
結果	インフリキシマブ静脈内投与とシクロスポリン、ダプソンの併用により、臨床症状の急激かつ長期的な改善が認められ、本患者を PASH 症候群と分類した
結論	PASH 症候群について体系的に概説し、TNF や IL-1 の単独阻害にとどまらない新しい複合的な治療法を提案している。
コメント	対象患者に PSTPIP1 変異はみつかっていない。対象がなく、エビデンスレベルは低い。
構造化抄録作成者	尾崎 富美子

英語タイトル	Successful use of adalimumab to treat pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis (PASH syndrome) following colectomy in ulcerative colitis
--------	---

著者名	Murphy Bryan, Morrison Graham, Podmore Pat
雑誌名 ; 巻 ; 項	Int J Colorectal Dis (2015) 30:1139-1140
目的	潰瘍性大腸炎における大腸切除後の PASH 症候群に対するアダリムマブの使用について
研究デザイン	症例報告と文献レビュー
セッティング	
対象者 (P)	26 歳女性 PSTPIP1 変異検査はしていない
暴露要因 介入・危険因子 (E or I) 対象 (C)	アダリムマブ投与
主なアウトカム評価 エンドポイント (O)	皮膚病変、痛み
結果	アダリムマブ投与開始 2 か月で皮膚病変や痛みは著しく改善された
結論	本症例は潰瘍性大腸炎に対する大腸切除術後の初めての報告例であり、さらに adalimumab による治療が成功した最初の症例である
コメント	対象がなく、エビデンスレベルは低い。
構造化抄録作成者	尾崎 富美子

英語タイトル	Targeted treatment of pyoderma gangrenosum in PAPA (pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne) syndrome with the recombinant human interleukin-1 receptor antagonist anakinra
著者名	Brenner M, Ruzicka T, Plewig G, Thomas P, Herzer P
雑誌名 ; 巻 ; 項	Br J Dermatol. 2009 Nov;161(5):1199-201.
目的	PAPA 症候群を対象としたアナキンラの治療効果の検討
研究デザイン	症例報告
セッティング	典型的な PAPA 症候群を 1 例を対象としたアナキンラ投与
対象者 (P)	42 歳 PAPA 患者 (PSTPIP1 p. A230T 変異) 1 例
暴露要因 介入・危険因子 (E or I) 対象 (C)	アナキンラ投与
主なアウトカム評価 エンドポイント (O)	壊疽性膿皮症

結果	アナキンラ投与5日後に、壊疽性膿皮症の劇的改善を認め、1ヶ月の継続治療により、病変は完全に消失した。6ヶ月間連日投与後、注射間隔を延長し（アナキンラ100mgを週2～3回）、8ヶ月後に投与を中止したが、治療終了後3ヶ月間の経過観察において壊疽性膿皮症の再発は認められなかった。
結論	典型的PAPA症候群患者へのアナキンラ投与により、患者の壊疽性膿皮症が劇的に改善した。さらに、腫瘍壊死因子（TNF- α ）拮抗薬による治療とは対照的に、アナキンラは潜在的な結核菌の感染から結核病を出現させることはないと考えられている。
コメント	1例なので、エビデンスレベルは低い。
構造化抄録作成者	尾崎 富美子

英語タイトル	Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review
著者名	Ter Haar Nienke, Lachmann Helen, Ozen Seza, Woo Pat, Uziel Yosef, Modesto Consuelo, Kone-Paut Isabelle, Cantarini Luca, Insalaco Antonella, Neven Benedicte, Hofer Michael, Rigante Donato, Al-Mayouf Sulaiman, Touitou Isabelle, Gallizzi Romina, Papadopoulou-Alataki Efimia, Martino Silvana, Kuehmerle-Deschner Jasmin, Obici Laura, Iagaru Nicolae, Simon Anna, Nielsen Susan, Martini Alberto, Ruperto Nicolino, Gattorno Marco, Frenkel Joost
雑誌名 ; 巻 ; 項	Ann Rheum Dis. 2013 May;72(5):678-85.
目的	国際的なレジストリと最新の文献レビューから、自己炎症性疾患の治療に対する反応を評価した
研究デザイン	文献レビュー
セッティング	Eurofever イニシアチブの一環として、匿名化された自己炎症性疾患患者の臨床情報をレトロスペクティブに収集したウェブベースのレジストリにおいて、治療に対する反応を調査している。参加病院は、Paediatric Rheumatology International Trial Organisation ネットワークの小児リウマチセンターと、自己炎症性疾患に特別な関心を持つ成人病院である。 治療に対する反応を調査している。参加病院は、Paediatric Rheumatology International Trial Organisation ネットワークの小児リウマチセンターと、自己炎症性疾患に特別な関心を持つ成人病院である。
対象者 (P)	妥当な自己炎症性疾患 496 名の患者 (FMF, CAPS, DIRA, PFAPA, MKD, TRAPS, PAPA)
暴露要因 介入・危険因子 (E or I) 対象 (C)	治療報告はなし。

主なアウトカム評価 エンドポイント (0)	治療報告はなし。
結果	<p>本報告の PAPA 症候群のみの結果を抽出したものを以下に示す。Eurofever Registry に登録された PAPA 患者 5 名。NSAIDs 単独では疾患活動性をコントロールできなかった。副腎皮質ステロイドは 2 例で完全奏効を示したが、2 例とも生物学的製剤を選択したため中止となった。実際、エタネルセプト、イソトレチノインとアナキンラの併用療法、アダリムマブで完全奏効が得られています。</p> <p>文献によると、副腎皮質ステロイドは関節炎には有効であるが、壊疽性膿皮症にはあまり効果がないことが報告されている。免疫抑制剤は、スルファサラジンとレフルウノマイドの併用で寛解を得た例が報告されているが、部分的な効果しかない。アナキンラは 10 例中 3 例に有効で、他の 5 例では部分的に有効であった。エタネルセプトは 4 例中 2 例に完全寛解をもたらした。PAPA では infliximab が 3 例すべて、adalimumab が 2 例で完全寛解を示した。</p>
結論	国際的なレジストリと最新の文献レビューから、PAPA 症候群の治療には、IL-1 遮断薬、抗 TNF 治療が有効である可能性があるとは結論づけている。
コメント	文献レビューなので、SR には除外すべき？
構造化抄録作成者	尾崎 富美子

英語タイトル	The role of Mediterranean fever gene variants in patients with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome
著者名	Yildiz Mehmet, Adrovic Amra, Ulkersoy Ipek, Gucuyener Neslihan, Koker Oya, Sahin Sezgin, Haslak Fatih, Barut Kenan, Kasapcopur Ozgur
雑誌名 ; 巻 : 頁	European journal of pediatrics. 2021;180:1051-1058.
目的	PFAPA 患者の臨床症状と MEFV 遺伝子と関係を調べる
研究デザイン	後ろ向き観察研究
セッティング	2010 年 1 月～2018 年 9 月までにデータベースに登録された PFAPA 症例のうち、電話にて臨床症状を確認できた症例のうち、PRINTO の PFAPA 基準を満たし、遺伝子検査を行った患者を対象とした。
対象者 (P)	
暴露要因 介入・危険因子 (E or I) 対象 (C)	
主なアウトカム評価 エンドポイント (O)	
結果	
結論	
コメント	臨床症状と遺伝子変異の有無を比較している。治療内容の割合の記載はあるが、その反応性に関する詳細な記述はなく除外とする。
構造化抄録作成者名	服部成良

英語タイトル	Current Therapeutic Options for the Main Monogenic Autoinflammatory Diseases and PFAPA Syndrome: Evidence-Based Approach and Proposal of a Practical Guide
著者名	Soriano Alessandra, Soriano Marco, Espinosa Gerard, Manna Raffaele, Emmi Giacomo, Cantarini Luca, Hernandez-Rodriguez Jose
雑誌名 ; 巻 : 頁	Frontiers in immunology. 2020;11:865.
目的	
研究デザイン	レビュー
セッティング	
対象者 (P)	
暴露要因 介入・危険因子 (E or I) 対象 (C)	
主なアウトカム評価 エンドポイント (O)	
結果	
結論	
コメント	自己炎症性疾患と PFAPA に関する治療のレビューであり除外とする。PFAPA に関してはコルヒチン、ステロイド、IL-1 阻害薬を使用した文献を引用している。
構造化抄録作成者名	服部成良

英語タイトル	Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis Syndrome (PFAPA): A Clinical Challenge for Primary Care Physicians and Rheumatologists
著者名	Costagliola Giorgio, Maiorino Giuseppe, Consolini Rita
雑誌名 ; 巻 : 頁	Frontiers in pediatrics. 2019;7:277.
目的	かかりつけ医と専門医における診断プロセス・対応の違いを明らかにすることと、家族や医療制度に与える影響を明らかにすること。
研究デザイン	後ろ向き観察研究
セッティング	
対象者 (P)	
暴露要因 介入・危険因子 (E or I) 対象 (C)	
主なアウトカム評価 エンドポイント (O)	
結果	
結論	
コメント	診断確定前の紹介先や抗菌薬使用頻度、コストなどに関する記述のみであり、治療介入に関する記述はなく除外文献とする。
構造化抄録作成者名	服部成良

英語タイトル	Pre- and postoperative quality of life and emotional/behavioural problems in children with PFAPA
著者名	Karayagmurlu Ali, Aytac Ismail

雑誌名；巻：頁	International journal of pediatric otorhinolaryngology. 2020;137:110239.
目的	PFAPA 患者における外科治療後の QOL の変化を評価する。
研究デザイン	前向き観察研究
セッティング	2018 年 8 月から 2020 年 3 月までにトルコの大学病院を受診した 4~12 歳の 56 名の PFAPA 患者において、手術前の 1 週間と手術後 3 か月の 2 回に分けて親へのアンケートを調査した。PFAPA の基準はトーマスの基準を用い、手術には扁桃摘出術に加えてアデノイド摘出術を行った患者も含む。情動障害・行動障害に関しては Strengths and Difficulties Questionnaires (SDQ) を用い、QOL に関しては Quality of Life Assessment for Children and Adolescents Parent Form (Kid-KINDL) を用いた。
対象者 (P)	PFAPA 患者
暴露要因 介入・危険因子 (E or I) 対象 (C)	I : 外科的治療 C : 介入前と介入後で比較検討
主なアウトカム評価 エンドポイント (O)	発熱回数、入院回数、欠席日数、SDQ score、Kid-KINDL score
結果	外科的治療介入後、発熱回数・入院回数とも有意に低下した ($p < 0.001$)。欠席日数は外科的治療 3 か月前は平均 10.28 日だったのが、治療 3 か月後では 2.85 日に減少 ($p < 0.001$) した。また Kid-KINDL score は平均 67.02 が 77.66 に有意に上昇し、SDQ score は平均 13.21 から 9.35 に有意に低下した ($p < 0.001$)。
結論	PFAPA 患者における外科的治療は QOL や情動障害・行動障害の改善や欠席日数の低下に寄与した。
コメント	比較的多人数における外科的治療介入の効果を発熱回数や欠席日数だけではなく、QOL と情動障害・行動障害で前向きに評価している。
構造化抄録作成者名	服部成良

英語タイトル	Canakinumab efficacy in refractory adult-onset PFAPA syndrome
著者名	Lopalco Giuseppe, Rigante Donato, Vitale Antonio, Caso Francesco, Iannone Florenzo, Cantarini Luca
雑誌名 ; 巻 : 頁	International journal of rheumatic diseases. 2017;20:1050-1051.
目的	成人発症の治療抵抗性 PFAPA におけるカナキヌマブの効果を報告する
研究デザイン	症例報告
セッティング	
対象者 (P)	27 歳の成人発症 PFAPA 患者
暴露要因 介入・危険因子 (E or I) 対象 (C)	カナキヌマブ
主なアウトカム評価 エンドポイント (O)	発熱発作
結果	ステロイド投与により解熱はしたが、発作間隔が短くなった。扁桃摘出術を施行したが効果は乏しく、アナキンラ（100mg/日）を使用したところ発作が2年間抑制された。アナキンラを中止したところ6か月で再燃し、150mg/日に増量したが効果が無かった。カナキヌマブ（150mg/8週）を使用したところ発作が再度抑制された。カナキヌマブを継続し、14か月経過したが症状はない。
結論	治療抵抗性の PFAPA に対してカナキヌマブが効果がある可能性がある。
コメント	PFAPA に対してカナキヌマブの効果を認めた初の症例報告である。フォロー期間が14か月と短い。
構造化抄録作成者名	服部成良

英語タイトル	Clinical features and new diagnostic criteria for the syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis
--------	---

著者名	Takeuchi Yusuke, Shigemura Tomonari, Kobayashi Norimoto, Nagumo Haruo, Furumoto Masahiro, Ogasawara Kyo, Fujii Hitomi, Takizawa Masahiro, Soga Takashi, Matoba Hisanori, Masumoto Junya, Fukushima Keitaro, Migita Kiyoshi, Ojima Toshiyuki, Umeda Yoh, Agematsu Kazunaga
雑誌名 ; 巻 : 頁	International journal of rheumatic diseases. 2019;22:1489-1497.
目的	PFAPA 患者の臨床的特徴をまとめ、新しい診断基準を作成する（今回は臨床像の解析とする）。
研究デザイン	後ろ向き観察研究
セッティング	2000年4月～2018年4月に信州大学と関連施設を受診したPFAPA患者の臨床情報を抽出し、後ろ向きに観察する。PFAPAの診断はMarshallとThomasの基準を用いた。A20はプロ不全症を含むその他の自己炎症性疾患は臨床症状と遺伝子検査で除外した。
対象者 (P)	PFAPA患者
暴露要因 介入・危険因子 (E or I) 対象 (C)	シメチジン、プレドニゾロン、扁桃摘出術
主なアウトカム評価 エンドポイント (O)	発熱発作の減少、解熱
結果	シメチジンは49/95 (51.6%)で発作が止まった。経口プレドニゾロン (0.5mg/kg/回) は151/151 (100%)で解熱が得られた。扁桃摘出術は25/29 (86.2%)で発熱発作が消失した。21/74 (28.4%)の患者で自然に発作が消失した。
結論	ステロイドは解熱に著明な効果を認めた。発作の消失には扁桃摘出術が最も効果を認め、シメチジンは約半数で効果を認めた。
コメント	治療をしていない患者でも約3割で発作の消失を認めているが、シメチジンと扁桃摘出術はそれを上回る効果を認めた。
構造化抄録作成者名	服部成良

英語タイトル	Proposal for a new therapeutic high dosage of Pidotimod in children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis (PFAPA) syndrome: a randomized controlled study
著者名	Manti S, Filosco F, Parisi GF, Finocchiaro GG, Papale M, Giugno A, Barone P, Leonardi S
雑誌名；巻：頁	Italian journal of pediatrics. 2020;46:.
目的	PFAPA に対するピドチモドの有効性と安全性を検証する。
研究デザイン	クロスオーバー試験
セッティング	2019年4月から2020年3月までにカターニャ大学を受診した3～8歳のPFAPA患者を対象とした。診断はMarshallの基準を用い、他の自己炎症性疾患を含む慢性疾患と診断されている患者、登録2週間以内にPFAPAの治療を行っている患者は除外した。患者をランダムに2群(Group A, B)に分け、アームA：ピドチモド(800mg/日)と必要時ベタメタゾン(0.5～1mg)と、アームB：必要時ベタメタゾン(0.5～1mg)の2アームに分け、3か月内服した(phase1)。その後Wash-out期間は設けず、他方のアームに移行し3か月内服した(phase2)。各phase開始時に研究者は保護者から症状を記入した日誌を受け取り、ピドチモドの効果を検証する。
対象者 (P)	PFAPA 患者
暴露要因 介入・危険因子 (E or I) 対象 (C)	GroupA：アームA(3か月)→アームB(3か月) GroupB：アームB(3か月)→アームA(3か月) アームA：ピドチモド(800mg/日)と必要時ベタメタゾン(0.5～1mg)内服 アームB：必要時ベタメタゾン(0.5～1mg)内服
主なアウトカム評価 エンドポイント (O)	発熱、咽頭炎、アフタ性口内炎の頻度、ベタメタゾンの使用頻度

結果	22名の患者が研究を完遂した。phase1終了時、発熱、咽頭炎、アフタ性口内炎の頻度、ベタメタゾンの使用頻度ともにGroupAが低かったが有意差は認めなかった。phase2終了時、発熱、咽頭炎、アフタ性口内炎の頻度、ベタメタゾンの使用頻度ともにGroupBが低かったが有意差は認めなかった。ピドチモド使用の有無で比較したところ、いずれにおいてもピドチモド内服群で有意に低下していた。重篤な有害事象は認めなかった。
結論	PFAPAに対するピドチモドは安全に使用でき、PFAPAの発作を減らすのに効果があった。
コメント	症例数が少ないが、ピドチモドは副作用が少なく、PFAPAの発作を抑制する薬剤となりうる。
構造化抄録作成者名	服部成良

英語タイトル	Is colchicine an effective treatment in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome?
著者名	Dusser Perrine, Hentgen Veronique, Neven Benedicte, Kone-Paut Isabelle
雑誌名 ; 巻 : 頁	Joint bone spine. 2016;83:406-411.
目的	PFAPAのコルヒチンによる発作予防効果を明らかにする
研究デザイン	多施設後ろ向き観察研究
セッティング	フランスの3病院のいずれかを通院中のPFAPAの患者を対象とし、性別、出身、家族歴、臨床症状、血液検査所見をコルヒチンの有効性の有無により比較し、予測因子を明らかにする。PFAPAの診断はFederの基準を用い、PRINTO診断スコアで自己炎症性疾患を除外した。コルヒチンの有効性は2~6か月後に評価し、発作が2回以下の場合を反応群とし、それ以上の場合を不応群とした。
対象者 (P)	PFAPA患者

暴露要因 介入・危険因子 (E or I) 対象 (C)	コルヒチン
主なアウトカム評価 エンドポイント (O)	発熱発作の頻度
結果	20 例の PFAPA のうち男児は 65%であった。反応群 9 例のうち、5 例 (71%) で MEFV 遺伝子のヘテロ変異を認め、不応群 11 例の MEFV 遺伝子変異保有率 (43%) より高値であった。不応群は倦怠感の頻度が高く (82% vs 33%, OR:9[1.14-71])、口腔内アフタの頻度が高かった (82% vs 11%, OR:36[1.7-141])。
結論	コルヒチンは PFAPA の症状が揃わない症例、MEFV 遺伝子変異のある症例で効果があった。
コメント	20 例の PFAPA 患者のうちコルヒチンの有効例が 9 例 (45%) であり、エビデンスレベルとしては低い。
構造化抄録作成者名	服部成良

英語タイトル	Tonsillectomy in Cases with Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis Syndrome
著者名	Hara Mariko, Yoshihama Keisuke, Komori Manabu, Fujii Kae, Morimoto Noriko
雑誌名 ; 巻 : 頁	Nihon Jibiinkoka Gakkai kaiho. 2017;120:209-216.
目的	PFAPA に対する口蓋扁桃摘出術の効果を検討する
研究デザイン	後ろ向き観察研究
セッティング	2013 年 7 月～2016 年 5 月までに国立成育医療研究センター耳鼻咽喉科を受診し、口蓋扁桃摘出術を施行した 19 例に対して、その効果を後ろ向きに観察した。術前に使用した薬剤の効果も検討した。PFAPA の診断基準は Thomas と Padeh の基準を用いた。
対象者 (P)	PFAPA 患者

暴露要因 介入・危険因子 (E or I) 対象 (C)	I : 口蓋扁桃摘出術
主なアウトカム評価 エンドポイント (O)	発熱発作
結果	19 例中男児が 10 例であった。発症年齢の平均は約 3 歳であり扁桃炎を 100%、口内炎を 68%、頸部リンパ節炎を 63%に認めた。術前にステロイドは 19 例で使用されており、いずれも解熱効果が認められたが、発作の抑制効果は無かった。15 例で発作時のステロイド使用を繰り返したが、そのうち 14 例 (93%) で発作間欠期が短縮した。シメチジンは 9 例で使用され、3 例 (33%) で発作間欠期の延長が認められた。口蓋扁桃摘出術を施行した 19 例中 15 例 (79%) は症状が寛解し発熱発作は一度も起こらなかった。残りの 2 例は一度だけ発作が起き、1 例は発作間欠期が延長し、1 例は症状が軽減されるも発作間隔は変わらなかった。
結論	口蓋扁桃摘出術は有効率が高く、薬物療法よりも早期に寛解が得られる場合も多い。
コメント	少数例の報告であるが、内服加療で効果が無かった症例に対する口蓋扁桃摘出術の効果を見ており、効果を認めている。
構造化抄録作成者名	服部成良

英語タイトル	Surgery vs medical treatment in the management of PFAPA syndrome: a comparative trial
著者名	Erdogan Firat, Kulak Kudret, Ozturk Ozmen, Ipek Ilke Ozahi, Ceran Omer, Seven Huseyin
雑誌名 ; 巻 : 頁	Paediatrics and international child health. 2016;36:270-274.
目的	PFAPA に対する内科的加療と扁桃摘出術の効果を比較する。
研究デザイン	後ろ向き観察研究

セッティング	2008年1月～2013年までの5年間に耳鼻咽喉科と小児科の外来を受診したPFAPA患者を対象とし、内科的加療群 (Group 1) と扁桃摘出術群 (Group 2) に分けて、比較検討する。PFAPAはThomasの基準を用いた。いずれも予防加療を行われていない。
対象者 (P)	PFAPA患者
暴露要因 介入・危険因子 (E or I) 対象 (C)	Group 1: 発作時のメチルプレドニゾロン 1mg/kg/回の単回筋注 Group 2: 扁桃摘出術±アデノイド切除
主なアウトカム評価 エンドポイント (O)	発作の回数・期間、寛解の有無
結果	Group 1が30名、Group 2が75名であった。平均観察期間はGroup 1で23.6か月、Group 2で24.0か月であった。平均発作回数は5.8回/年 vs 1.8回/年 ($p<0.01$)、平均発作期間は2.2日 vs 1.1日 ($p=0.03$) とGroup 1と比較してGroup 2で有意に低かった。平均入院回数も1.1回 vs 0.1回とGroup 2で低かった ($p<0.01$)。
結論	ステロイドの単回筋注と比較して扁桃摘出術は発作回数・期間・入院回数が有意に低かった。
コメント	比較的人数は多いが、いずれも予防内服は行われておらず、ステロイドのみの使用では扁桃摘出術と比較して発作予防効果が低いことが証明された。
構造化抄録作成者名	服部成良

英語タイトル	Could familial Mediterranean fever gene mutations be related to PFAPA syndrome?
著者名	Celiksoy Mehmet H, Ogur Gonul, Yaman Elif, Abur Umnet, Fazla Semanur, Sancak Recep, Yildiran Alisan
雑誌名 ; 巻 : 頁	Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology. 2016;27:78-82.

目的	PFAPA 患者の MEFV 遺伝子変異の有無を調べ、臨床症状と検査所見、治療反応を比較する。
研究デザイン	後ろ向き観察研究
セッティング	
対象者 (P)	
暴露要因 介入・危険因子 (E or I) 対象 (C)	
主なアウトカム評価 エンドポイント (O)	
結果	
結論	
コメント	介入研究ではなく、ステロイドの使用の有無、コルヒチン使用の有無の記載があるのみであり、除外文献とする。
構造化抄録作成者名	服部成良

英語タイトル	Consensus treatment plans for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome (PFAPA): a framework to evaluate treatment responses from the childhood arthritis and rheumatology research alliance (CARRA) PFAPA work group
著者名	
雑誌名 ; 巻 : 頁	Pediatric rheumatology. 2020;18:.
目的	PFAPA 症候群の治療法に関する検討
研究デザイン	文献評価
セッティング	2015 年に PubMed を用いて 1987 年から 2014 年間の PFAPA 症候群に関連する文献の検索を行った。
対象者 (P)	PFAPA 症候群と診断した患者

暴露要因 介入・危険因子 (E or I) 対象 (C)	言及なし
主なアウトカム評価 エンドポイント (O)	PFAPA をどのように診断治療するか、また一般的に行われている治療は何かを検索すること。
結果	文献検索により PFAPA 症候群の診断に関して、適格基準と除外基準を設定した。また治療法に関しては1) 解熱剤、2) ステロイド治療、3) コルヒチンあるいはシメチジンによる予防、4) 口蓋扁桃摘出手術による治療が一般的な治療として行われていることが分かった。
結論	文献検索により4つのPFAPA症候群に対する一般的な治療法が抽出された。今後臨床試験などでその有用性に関して検証すべきである。
コメント	文献検索によりPFAPA症候群の治療選択肢に関して明確にした点は評価できるが、それぞれを治療法として提示した理由に関しては根拠が明示されておらず、エキスパートオピニオンではあるが、客観性に乏しい側面がある。PFAPA症候群の提示された治療法の有用性および安全性に関しては今後の検討課題である。
構造化抄録作成者名	三輪友紀

英語タイトル	PFAPA syndrome: a review on treatment and outcome
著者名	Vanoni Federica, Theodoropoulou Katerina, Hofer Michael
雑誌名 ; 巻 : 頁	Pediatric rheumatology online journal. 2016;14:38.
目的	PFAPA 症候群の治療法とアウトカムに関する検討
研究デザイン	文献評価
セッティング	PFAPA 症候群の治療法とアウトカムに関する総説
対象者 (P)	PFAPA 症候群と診断した患者
暴露要因 介入・危険因子 (E)	なし

or I) 対象 (C)	
主なアウトカム評価 エンドポイント (0)	PFAPA 症候群の現在の治療法の検討と本疾患のアウトカムに関する総説
結果	ステロイドによる治療は PFAPA 症候群の症状改善に有効である。また、コルヒチンによる予防は有効と考えられるが、消化管症状の副作用に留意すべきである。扁桃摘出術は一部の患者に有効と考えられるが、エビデンスが十分とは言えないため、短期に再燃し、ステロイドの頻回の使用が望ましくない症例など症例を選択して施行すべきである。アウトカムに関しては PFAPA 症候群は小児期に発症する病気とされているが、成人後も持続する症例もあり、長期の経過に関しては今後のエビデンス蓄積が必要である。
結論	上述
コメント	各論文の選択基準が明示されておらず、エビデンスレベルは低い。
構造化抄録作成者名	三輪友紀

英語タイトル	Is colchicine more effective to prevent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis episodes in Mediterranean fever gene variants?
著者名	Gunes Muhammed, Cekic Sukru, Kilic Sara Sebnem
雑誌名 ; 巻 : 頁	Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society. 2017;59:655-660.
目的	PFAPA 症候群患者の特徴を明らかにすること
研究デザイン	PFAPA 症候群患者の観察研究
セッティング	Uludag University Faculty of Medicine で 400 例の PFAPA 患者を後ろ向きに検討した観察研究。患者背景、血液検査、MEFV 遺伝子解析 (n = 231) に関して検討した。また 356 例

	でコルヒチンによる治療が行われており、その治療効果についても検討した。
対象者 (P)	400 例の PFAPA 患者
暴露要因 介入・危険因子 (E or I) 対象 (C)	1 2 か月間のコルヒチン治療 (<5 歳, 0.5mg/day; 5-10 歳, 1mg/day; >10 歳, 1.5mg/day)
主なアウトカム評価 エンドポイント (O)	MEFV 遺伝子解析とコルヒチン治療効果の関係
結果	コルヒチン治療により PFAPA 症候群再燃までの期間は有意に延長した (18.8 days vs. 49.5 days; P = 0.001)。コルヒチン治療を行っていない患者では MEFV 遺伝子解析を行った症例のうち、頻度の高い MEFV 遺伝子変異 (M694V, V726A, M680I, M694I) のある症例を Group 1, その他の MEFV 遺伝子変異 (K695R, E148Q など) の症例を Group 2, 変異のない症例を Group 3 とした。Group 2 では IgG, IgA が他のグループと比較して有意に高かった。コルヒチンの奏効率は MEFV 遺伝子変異のある症例で変異のない症例と比較して有意に高かった (96% vs. 80%; P = 0.003)。
結論	コルヒチン治療により PFAPA 症候群の再燃までの期間は有意に延長した。また、コルヒチン治療の MEFV 遺伝子変異は治療効果予測因子になりうる。
コメント	観察研究により上記の結果が得られた。コルヒチンの治療効果を予測する因子として MEFV 遺伝子変異の関連する可能性が示唆されたが、その機序などの詳細に関しては今回の研究では示されておらず、今後エビデンスの蓄積が必要である。
構造化抄録作成者名	三輪友紀

英語タイトル	Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome - PFAPA syndrome
著者名	Wekell Per

雑誌名；巻：頁	Presse medicale (Paris, France : 1983). 2019;48:e77-e87.
目的	PFAPA 症候群の臨床像についての解説
研究デザイン	文献評価
セッティング	PFAPA 症候群についての総説
対象者 (P)	PFAPA 症候群と診断された患者
暴露要因 介入・危険因子 (E or I) 対象 (C)	言及なし
主なアウトカム評価 エンドポイント (O)	PFAPA 症候群についての総説
結果	ステロイドは数時間以内に解熱するため、コルチコステロイドによる治療が一般的であり、発熱時にプレドニンまたはベタメタゾンの単回投与が効果的であると言われている。しかしながらステロイドによる発作間隔の短縮と発作頻度の増加は指摘されており、またステロイドには不安感や入眠障害などの短期的副作用もある。長期的副作用として挙げられる成長障害や内因性分泌への影響については今後さらなる研究が必要である。扁桃摘出術については、2つのランダム化比較試験に基づく2014年のCochrane reportより、扁桃摘出術により発作の平均頻度が2ヶ月に1回から2年に1回程度まで減少し、発作の持続期間も減少したとの報告がある。
結論	上述
コメント	一般的な治療法や一部の報告に基づいており、エビデンスレベルは低いと考える。
構造化抄録作成者名	三輪友紀

英語タイトル	Guidelines for the management and treatment of periodic fever syndromes: periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome
--------	---

著者名	Terreri Maria Teresa R A, Bernardo Wanderley Marques, Len Claudio Arnaldo, da Silva Clovis Artur Almeida, de Magalhaes Cristina Medeiros Ribeiro, Sacchetti Silvana B, Ferriani Virginia Paes Leme, Piotto Daniela Gerent Petry, Cavalcanti Andre de Souza, de Moraes Ana Julia Pantoja, Sztajnbok Flavio Roberto, de Oliveira Sheila Knupp Feitosa, Campos Lucia Maria Arruda, Bandeira Marcia, Santos Flavia Patricia Sena Teixeira, Magalhaes Claudia Saad
雑誌名 ; 巻 : 頁	Revista brasileira de reumatologia. 2016;56:52-57.
目的	PFAPA 症候群のガイドラインを作成すること
研究デザイン	文献検索
セッティング	PFAPA 症候群のガイドラインを作成するため、806 本の文献をレビューし、選ばれた 32 本の文献に基づいて PFAPA 症候群のガイドラインを作成した。
対象者 (P)	PFAPA 症候群の患者
暴露要因 介入・危険因子 (E or I) 対象 (C)	言及なし
主なアウトカム評価 エンドポイント (O)	PFAPA 症候群ガイドラインの作成

結果	<p>PFAPA 症候群をの可能性を示唆する所見はあるか?のクリニカルクエスチョンに対しては他の疾患が除外可能で特に成長に問題のない小児に定期的に繰り返す特に誘因のない発熱、扁桃炎、無症状期間を認める場合に考慮する。と回答している。</p> <p>PFAPA 症候群の検査として行うべきも検査は?のクリニカルクエスチョンに対して PFAPA 症候群に特異的な検査は存在せず、他の疾患の除外により診断すると回答している。</p> <p>PFAPA 症候群に対する手術加療の意義は?のクリニカルクエスチョンに対して 2 本の RCT にて手術加療の有用性が示されており、PFAPA 症候群が患者の生活の質に影響している場合や薬物治療への反応性が乏しい場合には検討すべきであるとしている。</p> <p>PFAPA 初発期におけるコルチコステロイドの意義は?のクリニカルクエスチョンに対しては PFAPA 症候群においてプレドニゾロン 1-2mg/kg の投与は発熱に対して有効であると結論付けている。</p> <p>PFAPA 症候群における IL-1 inhibitor の役割は?というクリニカルクエスチョンに対しては、PFAPA 症候群における IL-1 β inhibitor は有効と考えられるが、少数のケースレポートレベルのエビデンスであり、今後 RCT が必要であると結論付けている。</p>
結論	PFAPA 症候群に関する 5 つのクリニカルクエスチョンに対して回答している。
コメント	総説であり、エビデンスレベルは低いですが、それぞれの文献を A-D のエビデンスレベルで評価している点は評価できる。
構造化抄録作成者名	三輪友紀

英語タイトル	Physicians' perspectives on the diagnosis and management of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome
著者名	Manthiram Kalpana, Li Suzanne C, Hausmann Jonathan S, Amarilyo Gil, Barron Karyl, Kim Hanna, Nativ Simona, Lionetti Geraldina, Zeft Andrew, Goldsmith Donald,

	Kimberlin David, Edwards Kathryn, Dedeoglu Fatma, Lapidus Sivia
雑誌名 ; 巻 : 頁	Rheumatology international. 2017;37:883-889.
目的	PFAPA 症候群の診断基準の確立
研究デザイン	横断研究
セッティング	Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance(CARRA)と Pediatric Infectious Disease Society (PIDS)の会員に対してアンケートを行った。
対象者 (P)	CARRA 会員と PIDS 会員
暴露要因 介入・危険因子 (E or I) 対象 (C)	会員に対するアンケート調査のため、介入や危険因子、対照群などの設定はなし。
主なアウトカム評価 エンドポイント (O)	(1) 会員が PFAPA 症候群の診断に用いている特徴および (2) 治療方針に関して検討した。
結果	277 人の会員より回答があり、多くの回答者が①典型的な発熱のエピソード (95%)、②発熱のエピソード間の無症候の期間 (93%)、③通常の成長と発達 (81%) の診断基準を重要視していた。一方で<5 歳の診断基準は 71%の会員で用いられておらず、33%の回答者は発熱の間の期間が一定であることを重用しておらず、79%の会員は口内炎、扁桃腺炎、咽頭炎の合併を重要視していないかった。また 58%の会員がステロイドが著効することを重要視していた。血液検査は多くの回答者が白血球上昇 (69%)、CRP 上昇 (90%)、ESR 上昇 (86%) が PFAPA 症候群に典型的な検査所見と回答した。治療に関してはコルチコステロイド (87%)、解熱剤 (61%)、シメチジン (48%)、扁桃摘出術 (57%) の頻度が高く、コルチコステロイドはそのうち 95%が有効と回答し、扁桃摘出術は 68%が有効と回答した。
結論	PFAPA 症候群の診断基準と治療方針は回答者により大きく異なり、今後診断基準、治療法のコンセンサス確立が必要である。

コメント	横断研究として現状の把握の参考にはなるが、本研究によりガイドラインの推奨度決定などに寄与する情報は得られない。
構造化抄録作成者名	三輪友紀

英語タイトル	Familial Mediterranean fever and periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome: shared features and main differences
著者名	Adrovic Amra, Sahin Sezgin, Barut Kenan, Kasapcopur Ozgur
雑誌名 ; 巻 : 頁	Rheumatology international. 2019;39:29-36.
目的	FMF と PFAPA の鑑別について
研究デザイン	文献評価
セッティング	過去6年で英語で書かれ査読を受けた論文を医療データベース(PubMed/MEDLINE, Web of Science, SCOPUS)を用いて、以下の単語で検索した(childhood familial Mediterranean fever, FMF, periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis syndrome, PFAPA, Marshall's syndrome, autoinflammatory disease, MEFV, and colchicine)。
対象者 (P)	FMF 患者と PFAPA 患者
暴露要因 介入・危険因子 (E or I) 対象 (C)	言及なし
主なアウトカム評価 エンドポイント (O)	FMF と PFAPA についての総説

結果	発作に対してはコルチコステロイド 1mg/kg の単回投与で効果があるが、発作は再発する。一部の患者では扁桃摘出術後も発熱発作が継続する場合があります、複数の文献では扁桃摘出術に反応しない PFAPA 患者には MEFV 遺伝子変異が関連している可能性について報告している。また、PFAPA の発作時に IL-1 が増加していることから PFAPA 治療において、IL-1 阻害薬が有効である可能性が示唆され、一部の報告では APA 患者に対し IL-1 受容体拮抗薬を使用し効果があった。
結論	扁桃摘出術が無効な症例では MEFV 遺伝子の変異が関連している可能性がある。また、治療について抗 IL-1 療法が有効な可能性がある。
コメント	一部の報告に基づいたものであり、エビデンスレベルは低いと考える。
構造化抄録作成者名	三輪友紀

英語タイトル	Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome: main features and an algorithm for clinical practice
著者名	Batu Ezgi Deniz
雑誌名 ; 巻 : 頁	Rheumatology international. 2019;39:957-970.
目的	PFAPA 症候群の特徴、臨床現場でのアルゴリズムに関する総説
研究デザイン	文献評価
セッティング	Cochrane Library, Scopus, MEDLINE/PubMed を用いて PFAPA 症候群に関する症例報告、原著論文、総説に関して検索した。
対象者 (P)	PFAPA 症候群の患者
暴露要因 介入・危険因子 (E or I) 対象 (C)	総説のため言及なし
主なアウトカム評価 エンドポイント (O)	総説のため言及なし

結果	PFAPA 症候群の臨床的特徴、診断基準、検査所見、鑑別診断、治療、予防、予後に関してレビューしており、最終的に PFAPA 症候群は小児期に発症するが、成長してから発症する例もあり、年齢は PFAPA 症候群除外の基準にならないことに言及している。また、PFAPA 症候群を自己炎症性症候群から鑑別することは困難であり、遺伝子変異に関して検索することを推奨している。またコルチコステロイドは発熱発作、コルヒチンは発熱予防に有効であることを言及している。
結論	PFAPA 症候群に関して総説を作成した。
コメント	総説のみで新規エビデンスがないため除外が望ましいと考える。
構造化抄録作成者名	三輪友紀

英語タイトル	Colchicine as a therapeutic option in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome
著者名	Butbul Aviel Y, Tatour S, Gershoni Baruch R, Brik R
雑誌名 ; 巻 : 頁	Seminars in arthritis and rheumatism. 2016;45:471-474.
目的	コルヒチンが PFAPA 症候群の発作頻度の低下に寄与するかの検討
研究デザイン	ランダム化比較試験
セッティング	PFAPA 症候群の患者 18 名を治療群 (n = 8) とコントロール群 (n = 10) にランダム化し、両軍を最初の 3 ヶ月は無治療経過観察した後に治療群では 3 か月間コルヒチン (≤5 歳, 0.5 mg/day; 5-10 歳, 1mg/day; >10 歳, 1.5mg/day) を投与し、コントロール群では経過観察をつづけた。
対象者 (P)	PFAPA 症候群の患者 18 名
暴露要因 介入・危険因子 (E or I) 対象 (C)	介入 : コルヒチン投与 対象 : PFAPA 症候群患者

主なアウトカム評価 エンドポイント (0)	主要評価項目：PFAPA 症候群の発熱発作の頻度
結果	治療開始前の3ヶ月において治療群とコントロール群の発作の回数に差はなかった (4.9 vs. 3.2; P = 0.12)。治療開始後の3ヶ月において、治療群において治療開始前と比較して発作の回数が低下した (4.9 vs. 1.6; P < 0.01)、一方コントロール群では治療前後で発作の回数に差はなかった (3.2 vs. 1.5; P = 0.33)。
結論	PFAPA 症候群に対するコルヒチン投与は発作の回数を減少しうる。
コメント	少数例の報告ではあるもののランダム化比較試験であり、PFAPA 症候群に対するコルヒチン投与の有用性を示した論文である。
構造化抄録作成者名	三輪友紀

英語タイトル	Evolving Frontiers in the Treatment of Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome
著者名	Rigante Donato, Gentileschi Stefano, Vitale Antonio, Tarantino Giusyda, Cantarini Luca
雑誌名 ; 巻 : 頁	The Israel Medical Association journal : IMAJ. 2017;19:444-447.
目的	PFAPA 症候群の治療法に関する総説
研究デザイン	文献評価
セッティング	PFAPA 症候群の治療法に関する総説を作成している。論文の選択基準除外基準に関しては記載なし
対象者 (P)	総説のため言及なし
暴露要因 介入・危険因子 (E or I) 対象 (C)	総説のため言及なし

主なアウトカム評価 エンドポイント (0)	PFAPA 症候群の各治療法に対するアウトカムに関する総説の作成。
結果	PFAPA 症候群の各治療法の効果に関する総説を作成した。
結論	PFAPA 症候群の治療法に関するコンセンサスは存在せず、今後の文献蓄積が必要。
コメント	総説であるため、除外を検討する。
構造化抄録作成者名	三輪友紀

英語タイトル	Long-Term Outcome of Classic and Incomplete PFAPA (Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis) Syndrome after Tonsillectomy
著者名	Lantto Ulla, Koivunen Petri, Tapiainen Terhi, Renko Marjo
雑誌名 ; 巻 : 頁	The Journal of pediatrics. 2016;179:172-177. e1.
目的	PFAPA 症候群に対する扁桃摘出術の治療効果の検討
研究デザイン	後ろ向き観察研究
セッティング	Oulu University Hospital において 1990 年から 2007 年の間に扁桃摘出術を施行した 12 歳未満の患者 3,852 を後ろ向きに検討し、そのうち 5 回以上の発熱発作を経験した症例を抽出した。他の原因により扁桃摘出術を施行した 3,030 例を除外し、825 例を検討した結果 132 例が発熱の症状を認めたため、この 132 人のうち 119 人が研究参加に同意し、直接の質問、電話での質問、アンケート調査にて治療後の経過に関して検討した。11 例でデータの欠損があり、最終的に 108 例を解析した。
対象者 (P)	扁桃摘出術を施行し、治療前に 5 回以上の発熱を認めた患者

暴露要因 介入・危険因子 (E or I) 対象 (C)	介入：扁桃摘出術 対象：扁桃摘出術を施行し、治療前に5回以上の発熱を認めた患者
主なアウトカム評価 エンドポイント (O)	PFAPA 症候群の診断基準を満たした患者における扁桃摘出術の治療効果
結果	108 例の患者のうち 58 例が PFAPA 症候群の診断基準を満たした。PFAPA 症候群の診断基準を満たした患者のうち、97% (56/58) で扁桃摘出術後に発熱が改善した。また、PFAPA 症候群の診断基準を満たさない患者においても治療効果は良好であった (100%, 50/50)。治療後 4 例で発熱の再燃を認めた。そのうち 3 例は PFAPA 症候群の診断基準を満たした。そのうち、1 例は症状が軽微であり、経過観察のみであった。1 例は再度扁桃摘出術を施行し、発熱は改善した。もう 1 例は症状が自然軽快した。
結論	PFAPA 症候群に対して扁桃摘出術は有効と考えられる。
コメント	後ろ向き観察研究ではあるが、PFAPA 症候群に対する扁桃摘出術の有用性を示した有用な論文である。扁桃摘出を施行した患者のみの後ろ向き観察研究であるため、選択バイアスなどの可能性もあり、今後前向き観察研究や RCT などのエビデンス蓄積が必要である。
構造化抄録作成者名	三輪友紀

英語タイトル	PFAPA Syndrome in a Population with Endemic Familial Mediterranean Fever
著者名	Pehlivan Esra, Adrovic Amra, Sahin Sezgin, Barut Kenan, Kul Cinar Ovgu, Kasapcopur Ozgur
雑誌名；巻：頁	The Journal of pediatrics. 2018;192:253-255.
目的	PFAPA に対する外科的治療後の評価と MEFV 遺伝子変異の関連について
研究デザイン	後方視的観察研究

セッティング	イスタンブールの1つの大学病院で2010年10月から2016年6月までに同一の小児リウマチ専門医によりPFAPAと診断された562例の診療録を参照した。電話連絡にて、発熱エピソードや症状、成長発達、治療効果(グルココルチコイド、コルヒチン、扁桃摘出術、アデノイド口蓋扁桃摘出術を含む)、外科的治療を受けた年齢について調査した。治療効果については両親が無反応/一部反応/反応ありの3段階でスコア化した。さらに、トルコのFMF診断基準を満たし家族歴も有している場合は、MEFV遺伝子の変異についても評価した。
対象者 (P)	PFAPA患者
暴露要因 介入・危険因子 (E or I) 対象 (C)	外科的治療(扁桃摘出術、アデノイド口蓋扁桃摘出術)、MEFV遺伝子変異
主なアウトカム評価 エンドポイント (O)	外科的治療の有効性、MEFV遺伝子変異の影響
結果	562症例のうち359例(63.9%)の追跡調査が可能であった。女性204例、男性155例で発症年齢は中央値18ヶ月(2-96ヶ月)で、診断された年齢の中央値は41ヶ月(10-123ヶ月)であった。外科的治療は158例(44%)で行われ、12例(3%)は扁桃摘出術のみで残りの146例(40%)はアデノイド口蓋扁桃摘出術が行われた。外科的治療が行われた平均年齢は47.9±19.3ヶ月であった。外科的治療後は127例(80.3%)で臨床的寛解が得られたが、6例(3%)は外科的治療に無反応であり、25例(15.8%)では発作頻度の有意な減少(17.5回/年→7.3回/年)を認めた(P<0.05)。外科的治療を受けた症例では受けていない症例と比較し有意に症状の持続期間が短かった(P<0.05)。また、MEFV遺伝子解析は93例(25%)で行われ、そのうち51例(54%)でexon10にヘテロ接合性変異を認めた。外科的治療に無反応もしくは一部反応した症例のうち11人(52.4%)がexon10のヘテロ接合性変異を有していた。
結論	外科的治療により症状は有意に改善する。MEFV遺伝子変異が外科的治療の効果に影響を与える可能性がある。

コメント	外科的治療を行った症例のなかでも、他の治療を併用している症例も存在しており外科的治療のみの結果とは言い切れない。また MEFV 遺伝子解析は全症例では行われていないため、評価には注意が必要と考える。
構造化抄録作成者名	三輪友紀

英語タイトル	The First International Conference on Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis Syndrome
著者名	Harel Liora, Hashkes Philip J, Lapidus Sivia, Edwards Kathryn M, Padeh Shai, Gattorno Marco, Marshall Gary S
雑誌名 ; 巻 : 頁	The Journal of pediatrics. 2018;193:265-274. e3.
目的	PFAPA 症候群の国際シンポジウムの総説
研究デザイン	PFAPA 症候群の国際シンポジウムの総説
セッティング	PFAPA 症候群の国際シンポジウムの総説
対象者 (P)	総説のため言及なし
暴露要因 介入・危険因子 (E or I) 対象 (C)	総説のため言及なし
主なアウトカム評価 エンドポイント (O)	総説のため言及なし
結果	PFAPA 症候群の国際シンポジウムの総説を作成した。
結論	PFAPA 症候群の国際シンポジウムの総説を作成した。
コメント	コンフルエンスレポートのため除外が望ましい。
構造化抄録作成者名	三輪友紀

英語タイトル	Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis Syndrome -Is It Related to Ethnicity? An Israeli Multicenter Cohort Study
著者名	Amarilyo Gil, Harel Liora, Abu Ahmad Sabreen, Abu Rumi Maryam, Brik Riva, Hezekelo Nofar, Bar-Yoseph Ronen, Mei-Zahav Meir, Ohana Orly, Levinsky Yoel, Chodick Gabriel, Butbul-Aviel Yonatan
雑誌名 ; 巻 : 頁	The Journal of pediatrics. 2020;227:268-273.
目的	イスラエルにおける PFAPA 症候群の特徴の検討
研究デザイン	後ろ向き観察研究
セッティング	イスラエルの2施設において2014年3月から2019年3月の間に受診したPFAPA症候群患者を後ろ向きに検討した。患者背景の特徴を同時期に治療した気管支喘息患者と比較した。
対象者 (P)	PFAPA 症候群患者
暴露要因 介入・危険因子 (E or I) 対象 (C)	気管支喘息患者
主なアウトカム評価 エンドポイント (O)	PFAPA 症候群患者の特徴
結果	PFAPA 症候群患者 303 名、気管支喘息患者 475 名が抽出された。PFAPA 症候群患者は気管支喘息の患者と比較して有意に若年 (3.0 歳 vs. 7.3 歳, $P < 0.01$) , 地中海人種が多かった (59% vs. 36%, $P < 0.001$) 。PFAPA 症候群の患者において地中海人種は非地中海人種と比較して発症年齢が低く (2.8 歳 vs. 6.3 歳, $P < 0.04$) , 診断年齢が低かった (4.8 歳 vs. 6.3 歳, $P < 0.04$) 。
結論	イスラエルの PFAPA 症候群患者において人種が症状発現に寄与する可能性が示唆された。背景に存在する遺伝子異常に関しては今後の検討課題である。
コメント	PFAPA 症候群の背景に遺伝的素因があることを示唆する報告であるが、日本人における有用性に関しては不明である。

構造化抄録作成者名	三輪友紀
-----------	------

英語タイトル	Periodic Fever, Aphthosis, Pharyngitis, and Adenitis Syndrome: Analysis of Patients From Two Geographic Areas
著者名	Batu Ezgi D, Kara Eroglu Fehime, Tsoukas Paul, Hausmann Jonathan S, Bilginer Yelda, Kenna Margaret A, Licameli Greg R, Fuhlbrigge Robert C, Ozen Seza, Dedeoglu Fatma
雑誌名 ; 巻 : 頁	Arthritis care & research. 2016;68:1859-1865.
目的	トルコとアメリカにおける PFAPA の特徴、MEFV 遺伝子変異の有無、Eurofever クライテリアの有用性の比較をする。
研究デザイン	後ろ向き観察研究
セッティング	
対象者 (P)	
暴露要因 介入・危険因子 (E or I) 対象 (C)	
主なアウトカム評価 エンドポイント (O)	
結果	
結論	
コメント	トルコとアメリカにおける PFAPA の特徴、MEFV 遺伝子変異の有無を比較しており、治療に関する記載はないため、除外とする。
構造化抄録作成者名	服部成良

英語タイトル	Surgical outcomes and unique histological features of tonsils after tonsillectomy in adults with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome
著者名	Yamahara Kohei, Lee Kana, Egawa Yuki, Nakashima Noriyuki, Ikegami Satoshi
雑誌名 ; 巻 : 頁	Auris, nasus, larynx. 2020;47:254-261.
目的	成人発症 PFAPA に対する外科的治療の効果を検討し、慢性扁桃炎の病理組織像と比較する。
研究デザイン	後ろ向き観察研究
セッティング	2014 年～2018 年に静岡市立静岡病院と新須磨病院において Padeh のクライテリアで診断された成人発症 PFAPA 患者 5 名と、年齢・性別をマッチさせた慢性扁桃炎患者 15 名に関して病理組織像を比較した。
対象者 (P)	PFAPA 患者
暴露要因 介入・危険因子 (E or I) 対象 (C)	扁桃摘出術
主なアウトカム評価 エンドポイント (O)	発熱発作の頻度
結果	5 名全例で発熱発作は消失した。慢性扁桃炎の病理組織像と比較して胚中心における CD8+細胞が少なく、小児における PFAPA の病理像と同様であった。
結論	成人発症 PFAPA5 例に対して扁桃摘出術は効果があった。
コメント	成人発症に限定している点と症例数が少ない点からエビデンスレベルとしては低い。
構造化抄録作成者名	服部成良

英語タイトル	The role of tonsillectomy in the Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and cervical Adenitis syndrome; a literature review
著者名	Forsvoll Jostein, Oymar Knut
雑誌名 ; 巻 : 頁	BMC ear, nose, and throat disorders. 2018;18:3.
目的	
研究デザイン	review
セッティング	
対象者 (P)	
暴露要因 介入・危険因子 (E or I) 対象 (C)	
主なアウトカム評価 エンドポイント (O)	
結果	
結論	
コメント	小児 PFAPA に対する扁桃摘出術のレビュー。2 つの RCT と 28 のケースシリーズからなる。
構造化抄録作成者名	服部成良

英語タイトル	Long-term follow-up of tonsillectomy efficacy in children with PFAPA syndrome
--------	---

著者名	Aktas Ozturk, Aytuluk Hande Gurbuz, Caliskan Sebla Kumas, Erdur Omer, Cirik Ahmet Adnan
雑誌名；巻：頁	Brazilian journal of otorhinolaryngology. 2019;85:78-82.
目的	扁桃摘出術を施行した PFAPA 患者における発作頻度を検討した。
研究デザイン	後ろ向き観察研究
セッティング	2009年1月から2014年11月までにトルコにおける多施設において扁桃摘出術を施行した PFAPA 患者 23 名を少なくとも 1 か月に 1 回、12 か月フォローアップした。
対象者 (P)	PFAPA 患者
暴露要因 介入・危険因子 (E or I) 対象 (C)	扁桃摘出術
主なアウトカム評価 エンドポイント (O)	発熱発作
結果	21 名 (91%) で発作が抑制された。1 名は手術後 24 時間で発作が見られた。1 名は 3 回発作を認めたが、手術後 3 か月以降は発作を認めなかった。
結論	扁桃摘出術は PFAPA の発作抑制に効果がある。
コメント	23 名と少数の検討で、12 か月という短い期間のフォローアップでありエビデンスレベルとしては高くない。
構造化抄録作成者名	服部成良

英語タイトル	The First Case of Adult-Onset Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis Syndrome with Splenomegaly in Iran
--------	---

著者名	Abolghasemi Shahla, Atashi Hesam Adin, Paydar-Tali Elahe, Olya Maedeh, Zaferani-Arani Hamid
雑誌名 ; 巻 : 頁	Caspian journal of internal medicine. 2019;10:231-234.
目的	脾腫を伴った PFAPA の成人例を報告する
研究デザイン	症例報告
セッティング	
対象者 (P)	
暴露要因 介入・危険因子 (E or I) 対象 (C)	
主なアウトカム評価 エンドポイント (O)	
結果	
結論	
コメント	脾腫を伴った PFAPA の 19 歳の症例。治療はベタメタゾンとモンテルカストのみで改善しており、今回の検討では除外とする。
構造化抄録作成者名	服部成良

英語タイトル	Demographic, clinical and therapeutic findings in a monocentric cohort of adult patients with suspected PFAPA syndrome
--------	--

著者名	Vitale Antonio, Orlando Ida, Lopalco Giuseppe, Emmi Giacomo, Cattalini Marco, Frediani Bruno, Galeazzi Mauro, Iannone Florenzo, Rigante Donato, Cantarini Luca
雑誌名 ; 巻 : 頁	Clinical and experimental rheumatology. 2016;34:77-81.
目的	成人発症 PFAPA の特徴を検討する。
研究デザイン	後ろ向き観察研究
セッティング	Marshall と Thomas のクライテリアを満たした成人 30 名の臨床症状、治療反応性を検討した。
対象者 (P)	PFAPA 患者
暴露要因 介入・危険因子 (E or I) 対象 (C)	NSAIDs、アセトアミノフェン、コルヒチン、ステロイド、アナキンラ、カナキヌマブ
主なアウトカム評価 エンドポイント (O)	発作頻度もしくは症状の消失
結果	NSAIDs は 12 例、アセトアミノフェンは 4 例、コルヒチンは 3 例、ステロイドは 18 例、アナキンラは 1 例、カナキヌマブは 1 例で使用していた。コルヒチンは 2 例が complete response (発作が消失) で 1 例が partial response であった。ステロイドは 9 例が complete response (数時間で完全に症状が消失) で 6 例が partial response であった。アナキンラとカナキヌマブ使用例は complete response (数時間で完全に症状が消失し発作が消失) であった。
結論	コルヒチンは継続内服で発作頻度が減少し、ステロイド、IL-1 阻害薬は症状の抑制に効果があった。
コメント	少数例の後ろ向き観察研究でありエビデンスレベルは低い。
構造化抄録作成者名	服部成良

英語タイトル	Comorbidity of PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis) patients: a case control study
著者名	Lantto U, Kettunen S, Tapiainen T, Koivunen P, Uhari M, Renko M
雑誌名 ; 巻 : 頁	Clinical and experimental rheumatology. 2018;36:129-134.
目的	小児期に扁桃摘出術を施行した PFAPA 患者群と、対象コントロール群でその後の様々な疾患の罹患率を比較する。
研究デザイン	後ろ向き観察研究
セッティング	
対象者 (P)	
暴露要因 介入・危険因子 (E or I) 対象 (C)	
主なアウトカム評価 エンドポイント (O)	
結果	
結論	
コメント	PFAPA に対する治療反応性に関する記載はなく、除外とする。
構造化抄録作成者名	服部成良

英語タイトル	Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis in Chinese adult patients
--------	--

著者名	Wu Di, Shen Min, Zeng Xiaofeng
雑誌名 ; 巻 : 頁	Clinical and experimental rheumatology. 2019;37 Suppl 121:116-118.
目的	成人 PFAPA 患者における臨床的特徴を検討する。
研究デザイン	後ろ向き観察研究
セッティング	中国の単施設において 2015 年 4 月から 2018 年 3 月に周期性発熱で受診した 86 例の成人のうち、Marshall の基準を満たした 9 例についての臨床的特徴や治療反応性を検討した。
対象者 (P)	PFAPA 患者
暴露要因 介入・危険因子 (E or I) 対象 (C)	プレドニゾロン、コルヒチン、扁桃摘出術
主なアウトカム評価 エンドポイント (O)	発熱発作、症状の消失
結果	プレドニゾロンは 7 例で投与され、6 例で完全に症状が消失した。1 例は部分的に症状が消失した。いずれも発作間隔の短縮は認めなかった。コルヒチンは 2 例で投与されたが発作頻度の減少は認めなかった。扁桃摘出術も 2 例で施行されが発作頻度の減少は認めなかった。
結論	ステロイドは症状改善に効果があった。コルヒチンと扁桃摘出術は発作頻度減少に効果を認めなかった。
コメント	少数例の成人 PFAPA に対する治療反応性を評価した論文であり、エビデンスレベルは低い。
構造化抄録作成者名	服部成良

英語タイトル	Long-term management of patients with PFAPA syndrome
著者名	Yildiz Erkan, Kuzu Selcuk, Kahveci Orhan Kemal, Ulu Sahin, Bucak Abdulkadir

雑誌名；巻：頁	European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery. 2020;277:2335-2339.
目的	PFAPA の患者の臨床的特徴と治療反応性を検討する。
研究デザイン	後ろ向き観察研究
セッティング	16 例の PFAPA 患者の治療反応性を検討する。
対象者 (P)	PFAPA 患者
暴露要因 介入・危険因子 (E or I) 対象 (C)	プレドニゾロン、扁桃摘出術
主なアウトカム評価 エンドポイント (O)	発作頻度
結果	12 例はステロイド単回投与で発作が消失した。4 例はステロイド単回投与で発作が消失せず、扁桃摘出術を施行した。そのうち 3 例は発作が消失した。1 例は発作が持続したが 4 年のフォロー中に自然に発作が消失した。
結論	ステロイド単回投与による効果がない症例では扁桃摘出術を検討する。
コメント	ステロイド単回投与で発作が消失し再発は認めないとの記載があるが、それ以上の詳細は不明。エビデンスレベルは低い。
構造化抄録作成者名	服部成良

2022年度成果物 推奨文

FMF1

	サブCQ	確定した推奨文
1	「FMFに対するコルヒチンの推奨は？」	<ul style="list-style-type: none"> ・ FMF典型例においてコルヒチン定期内服は発熱発作予防に推奨され、合併症の予防効果も期待できる。（根拠の確かさ：A） ・ FMF非典型例においてコルヒチン定期内服は発熱発作予防に推奨される。コルヒチン不応性となった際は診断の見直しを考慮する。（根拠の確かさ：C）
2	「FMFに対する抗IL-1療法(カナキマブ)の推奨は？」	<ul style="list-style-type: none"> ・ FMF典型例におけるカナキマブの使用は、患者の許容する最高用量のコルヒチンを継続投与しても頻回の発熱発作を認める場合に推奨される。根拠の確かさ：B ・ FMF非典型例に対するカナキマブの使用は、患者の許容する最高用量のコルヒチンを継続投与しても頻回の発熱発作を認める場合、他疾患を十分に除外した上でその使用を考慮してもよい。根拠の確かさ：C
3	「FMFに対する抗TNF療法（エタネルセプト、インフリキシマブなど）の推奨は？」	<ul style="list-style-type: none"> ・ FMF典型例に対する抗TNF療法は、患者の許容する最高用量のコルヒチンを継続投与しても頻回の発熱発作を認め、抗IL-1療法が導入できない場合または効果不十分の場合にその使用を考慮してもよい。根拠の確かさ：C ・ FMF非典型例に対する抗TNF療法の有効性は現時点で評価不能であり、積極的には推奨されない。根拠の確かさ：C
4	「FMFに対する副腎皮質ステロイド全身投与の推奨は？」	<ul style="list-style-type: none"> ・ FMF典型例において副腎皮質ステロイド全身投与は一般的には推奨されない。ただし、ほかの治療で抑制できないFMFの症状を緩和する目的での短期的使用を考慮してもよい。根拠の確かさ：C ・ FMF非典型例において副腎皮質ステロイド全身投与は現時点では評価不能である。ただし、ほかの治療で抑制できないFMFの症状を緩和する目的での短期的使用を考慮してもよい。根拠の確かさ：C
5	「FMFに対する抗IL-6療法の推奨は？」	<ul style="list-style-type: none"> ☑ FMF典型例におけるトシリズマブの使用は、続発性アミロイドーシスを認める場合や、患者の許容する最高容量のコルヒチンを定期内服しても頻回の発熱発作を認める場合に考慮される。特に、抗IL-1療法（カナキマブ）が使用できない例や不応例については使用が推奨される。（根拠の確かさ：B） ☑ FMF非典型例に対するトシリズマブの使用は現時点では評価不能であり、積極的には推奨されない。（根拠の確かさ：C）
6	「その他の治療」	<p>FMFに対するその他の治療として、インターフェロン(IFN)-α、ダブソン、サリドマイドなどがある。これらについてはエビデンスおよび専門家による使用経験が少なく、本ガイドラインでは推奨を決定できなかった。以下に今回の文献評価で得られた科学的根拠および解説を記載する。</p>

FMF2

	サブCQ	確定した推奨文
1	「FMFに合併したAAアミロイドーシスに対する抗IL-6療法の推奨は？」	・ FMFに合併したAAアミロイドーシスに対し、コルヒチンや抗IL-1療法などの既存治療で治療困難な場合には、抗IL-6療法（トシリズマブ）の実施を考慮してもよい。（根拠の確かさ：C）
2	「FMFに合併したAAアミロイドーシスに対する抗IL-1療法の推奨は？」	FMFに合併したAAアミロイドーシスに対して抗IL-1療法は推奨される。根拠の確かさ：C
3	「FMFに合併したAAアミロイドーシスに対する抗TNF療法の推奨は？」	FMFに合併したAAアミロイドーシスに対する抗TNF療法は、一部で尿蛋白の減少に対する有効性が報告されており、コルヒチンや抗IL-1療法に不応もしくは不耐の場合に使用を考慮してもよい。（根拠の確かさ：C）
4	「FMFに合併したAAアミロイドーシスに対するコルヒチンの推奨は？」	☑ FMFに合併したAAアミロイドーシスにおいて、腎アミロイドーシスの進展予防や蛋白尿減少を目的として、コルヒチンの投与は考慮される。ただし、腎機能障害が進行した症例では排泄遅延を来すため、投与量の調整を行う。（根拠の確かさ：C）。
5	「FMFに合併したAAアミロイドーシスに対する腎移植の推奨は？」	☑ FMFに合併したAAアミロイドーシスによる末期腎不全の患者に対して、腎代替療法として腎移植は考慮される。（根拠の確かさ：C）

HA20

	サブCQ	確定した推奨文
1	「HA20に対する副腎皮質ステロイド全身投与の推奨は？」	・発作頻回例および炎症持続例に対して副腎皮質ステロイドの持続全身投与は推奨される。ただし、長期間の高用量投与が必要な症例では、分子標的薬などの導入により可能な限り減量すべきである。（根拠の確かさ：C）
2	「HA20に対するコルヒチンの推奨は？」	・HA20の初期治療としてコルヒチン持続投与は考慮される。但し、症状が重篤な症例に対しての有効性は乏しく、漫然とした投与は推奨されない。（根拠の確かさ：C）
3	「HA20に対する分子標的薬（抗TNF療法、抗IL-1療法、抗IL-6療法、JAK阻害剤など）の推奨は？」	・HA20の発作頻回例もしくは炎症持続例に対し、コルヒチンや副腎皮質ステロイド持続全身投与で十分炎症が抑制できない症例については、いずれかの分子標的薬の使用が推奨される。（根拠の確かさ：C）
4	「HA20に対する造血幹細胞移植の推奨は？」	・HA20に対する造血幹細胞移植は、ほかの推奨される治療では炎症が抑制できず、成長・発達障害や臓器障害をきたす症例や、合併する自己免疫疾患の制御が困難な症例に限定して考慮される。（根拠の確かさ：C）

NNS

	サブCQ	確定した推奨文
1	中條・西村症候群に対する副腎皮質ステロイドの推奨は？	・臨床症状の改善を目的として、副腎皮質ステロイドの全身投与は推奨される。ただし、十分な効果が認められない症例に対する漫然とした使用は避けるべきである。根拠の確かさ：C
2	中條・西村症候群に対するメトトレキサートの推奨は？	臨床症状の改善を目的として、メトトレキサートの投与は考慮される。 根拠の確かさ：C
3	中條・西村症候群に対するヒドロキシクロロキンの推奨は？	臨床症状の改善を目的として、ヒドロキシクロロキンの投与は積極的には推奨されない。 根拠の確かさ：C
4	中條・西村症候群に対するトシリズマブの推奨は？	臨床症状の改善を目的として、トシリズマブの投与は考慮される。 根拠の確かさ：C
5	中條・西村症候群に対するJAK阻害薬（バリシチニブなど）の推奨は？	・臨床症状の改善を目的として、JAK阻害薬の投与は考慮される。特に、副腎皮質ステロイドの減量が困難な症例において、併用を考慮すべきである。 根拠の確かさ：C

PAPA

	サブCQ	確定した推奨文
1	PAPA症候群に対する副腎皮質ステロイドの全身投与の推奨は？	・皮膚病変、関節炎、全身炎症症状の抑制を目的として、副腎皮質ステロイドの全身投与は推奨される。ただし十分な効果が認められない症例に対する漫然とした使用は避けるべきである。（根拠の確かさ：C）
2	PAPA症候群に対する関節炎に対する副腎皮質ステロイド局所投与の推奨は？	・関節炎に対する副腎皮質ステロイドの局所投与（関節注射）は、炎症の抑制が期待できず、積極的には推奨されない。（根拠の確かさ：C）
3	PAPA症候群に対する抗IL-1療法の推奨は？	関節炎や全身症状の抑制に一定の有効性が期待され、PAPA症候群に対して抗IL-1療法は考慮される。ただし、ざ瘡への効果は限定的であり積極的には推奨されない。（根拠の確かさ：C）
4	PAPA症候群に対する抗TNF療法の推奨は？	・皮膚症状、および全身炎症症状の改善を目的として、抗TNF療法の実施は考慮される。 ・関節炎に対する抗TNF療法は、効果が不十分であり、その使用は積極的には推奨されない。（根拠の確かさ：C）
5	PAPA症候群に対する免疫抑制剤（アザチオプリンなど）の推奨は？	・免疫抑制剤の投与は、単独では皮膚症状に効果が期待できず、関節炎・全身炎症症状に対する有効性についても評価不能であるため、積極的には推奨されない。根拠の確かさ：C

PFAPA

	サブCQ	確定した推奨文
1	「PFAPAに対するシメチジン予防内服の	・シメチジン予防内服は、発作の抑制のための治療として考慮される。ただし、十分な効果が認められない症例に対する漫然とした使用は避けるべきである。（根拠の確かさ：C）
2	「PFAPAに対する発熱発作時PSL内服の推	・発熱発作の頓挫を目的にしたPSL内服は推奨される。ただし、他疾患に使用されることがないよう、慎重な使用が望まれる。（根拠の確かさ：B）
3	「PFAPAに対する扁桃摘出術の推奨は？」	・扁桃摘出は発熱発作抑制効果が最も期待できるため推奨される。しかしながら、本症は自然治癒が期待できる疾患であり、患者の社会背景や手術のリスクを考慮した上で総合的に判断すべきである。（根拠の確かさ：A）
4	「PFAPAに対する抗IL-1療法の推奨は？」	・抗IL-1療法の発熱発作抑制に関する有効性は少数の成人発症の症例報告に限られており、現時点では推奨されない。（根拠の確かさ：C）
5	「PFAPAに対するコルヒチン予防内服の推奨は？」	☒ コルヒチン予防内服は、発熱発作抑制効果がほかの治療を上回るものではなくエビデンスレベルも低い。安全性も他の治療と比較して確立していないことから、他の治療薬により発熱発作が抑制できない症例に限定して使用を考慮してもよい。（根拠の確かさ：C）

<疾患のご紹介>： NLRP1 異常症

Multiple self-healing palmoplantar carcinoma (MSPC, MIM #615225) および
Autoinflammation with arthritis and dyskeratosis (AIADK, MIM #617388)

• 患者数

本邦では、AIADK として1例が報告されているが、肝病変の悪化で亡くなっている。世界的には、MSPC としてチュニジアからの大家系を含む4家系、MSPC に似た臨床症状を呈し familial keratosis lichenoides chronica (FKLC, Nekam's disease) として報告された1家系、AIADK としてはアルジェリアからの二重従兄妹の2名とオランダの血縁関係のない両親から誕生した1名が知られる。

• 概要

NLRP1 異常症には毛孔の角化と手掌足底の過角化を認める2つの疾患が含まれる。

MSPC は、優勢遺伝形式で、毛孔の角化に加え、外的刺激が加わる掌蹠にケラトアカントーマを思わせる角化性の結節が多発する疾患であり、一部は瘢痕を残して自然消退する一方で、癌化して肺や骨への転移が見られた症例も確認されている。8割の症例では、眼球結膜にも同様の角化性病変を呈する。

AIADK も、毛孔の角化と手掌足底の過角化を認める。それとともに、幼児期までに繰り返す3-4日続く発熱とCRP上昇を認めるようになり、学童期から多関節炎（膝、足、手関節など）を生じる。遺伝形式は、アルジェリアの症例では、同じ変異をヘテロでもつ両親と同胞は発症しておらず常染色体劣勢遺伝形式と考えられるが、オランダの症例は de novo のヘテロ変異で発症している。

• 原因の解明

NLRP1 は、N 末に pyrin domain (PYD) を持つ NLRP 遺伝子の中にあって、PYD に続く nucleotide-binding oligomerization domain (NOD), leucine-rich repeat (LRR) という NLR 分子共通の構造に加えて、更に活性に伴って自己分解性切断 (auto-proteolytic) をきたす function-to-find (FIND) ドメイン、およびC末に caspase-activating and recruitment domain (CARD) を有するというユニークな構造を持つ。

MSPC では NLRP1 の N 末の pyrin 領域内の片アレルに p.A54T, A66V, M77T の1アミノ酸置換を伴う変異が、FKLC として報告された1家系では NLRP1 の LRR 領域内の片アレルに F787-R843del の欠失が認められた。AIADK では、アルジェリアの症例

からは NOD と LRR の間に当たる p.R726W 変異がホモで、オランダ の症例では FIND ドメイン内の p.1214R 変異がヘテロで同定されている。

NLRP1 遺伝子は活性化すると、FIND 領域内での切断が起こり、CARD 領域を介してアダプター蛋白である apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD (ASC) と会合してインフラマソーム (inflammasome) が形成される。NLRP1 は、インフラマソームを構成する ASC、カスパーゼ 1、IL-1 および IL-18 とともに表皮に高発現しており、その結果、活性化された IL-1/IL-18 が、直接表皮細胞の増殖や分化を誘導する。

- 主な症状

MSPC のチュニジアの家系では、平均 8.8 歳 (1-25 歳) で、外的刺激が加わり安い手掌や足底に、表面にびらんを伴う 5-50 mm 大のケラトアkantoma が 8-12 個ほど生じ、3 ヶ月かけて増大し、6 ヶ月後には瘢痕を残して消退した。一部の症例では有棘細胞癌へと発展し、肺や骨への転移が見られた。また 8 割の症例では、10 代以降に眼球結膜にも同様の病変を呈した。毛孔の角化も報告されている。

AIADK では、海外症例では 3 名とも、出生に異常はなく、幼児までに四肢、肩、側腹部の毛孔性角化症、手掌足底の過角化、糸状角化症を発症した。幼児期までに繰り返す 3-4 日続く発熱と CRP 上昇を認めるようになり、学童期から多関節炎 (膝、足、手関節など) を生じた。

- 主な合併症

AIADK では、海外症例では 3 名中 2 名で慢性感染症 (再発性ジアルジア腸炎、口腔内・臀部のカンジダ症) を認め、オランダの一例では自己免疫性溶血性貧血や甲状腺炎を合併した。ぶどう膜炎や角膜角化症・血管新生・羞明といった眼症状も認めた。3 名ともビタミン A が持続的に低値であった。また、3 名中 2 名の末梢血で移行期 B 細胞 (CD38+/CD24+/CD27-) の増加を認め、他の一人では辺縁帯/記憶 B 細胞 (CD27+) の減少を認めた。本邦の症例では、肝硬変がみられている。

- 主な治療法

MSPC のチュニジアの家系では、治療にレチノイドが用いられ、掌蹠のケラトアkantoma の増殖を抑制したものの、自然退縮も阻害された。退縮がみられなかった結節に対しては、外科的切除が行われている。また 1/3 の症例では悪性腫瘍に発展し、肺や頭頸部、骨への転移を来した。

AIADK では、ビタミン A の投与が試みられたが、改善せず、1名ではむしろ増悪した。関節炎に対してステロイドの関節内注射、エタネルセプト、メトトレキサートが試みられている。オランダの一例ではアナキンラが著効し、その後カナキムマブに変更されている。皮膚症状にはアシトレチン（本邦未承認薬、レチノイド）を使用し、著明に改善したと報告されている。本邦の症例では、肝硬変の悪化で生体肝移植を受けたが、急性肝不全で亡くなっている。

- 担当

杉浦一充，神戸直智，北浦次郎

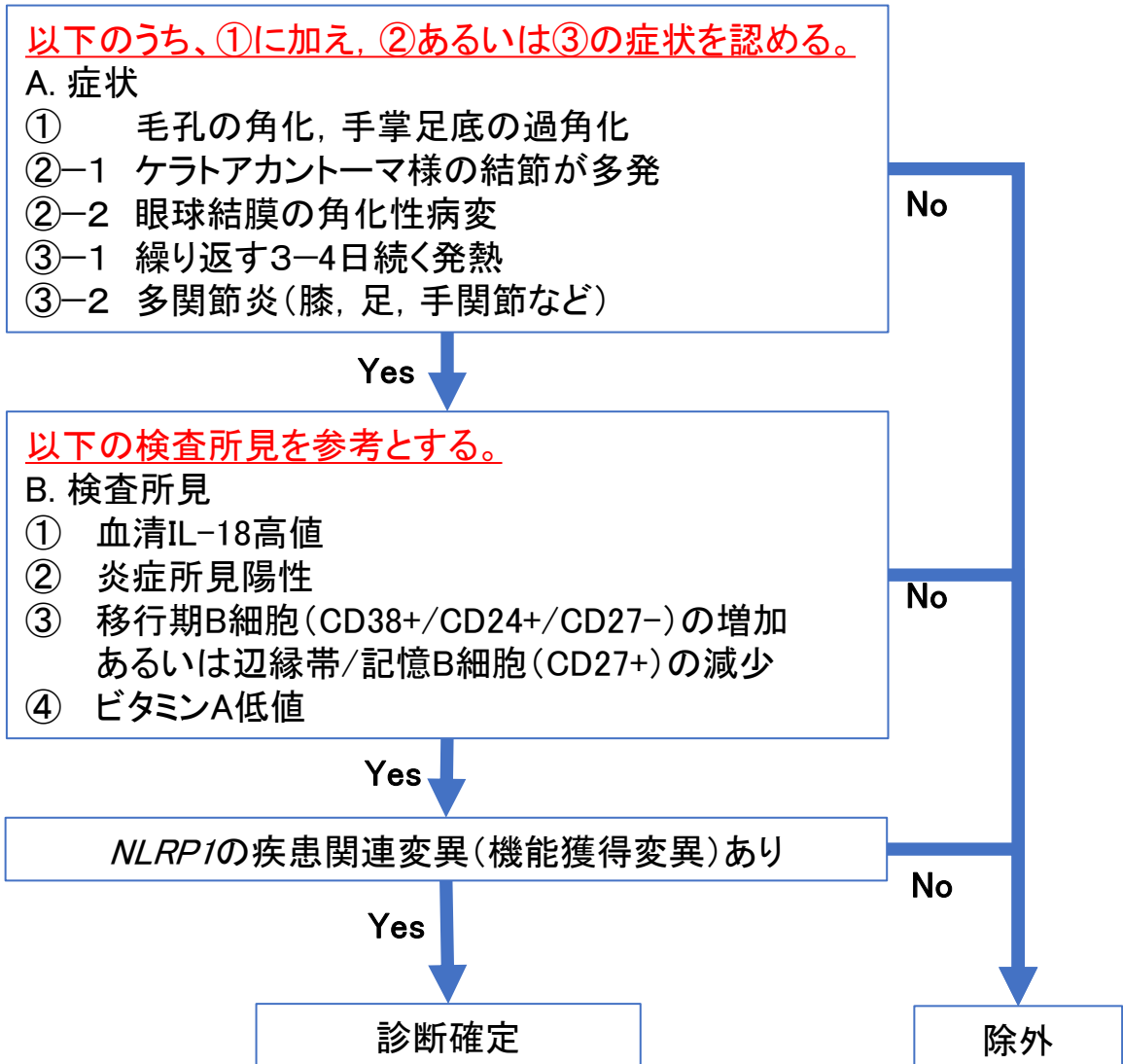
NLRP1異常症

概要・特徴： NLRP1異常症には毛孔の角化と手掌足底の過角化を認める Multiple self-healing palmoplantar carcinoma (MSPC) と Autoinflammation with arthritis and dyskeratosis (AIADK) の2つの疾患が含まれる。ともにNLRP1遺伝子の変異によって、NLRP1が活性化してインフラマソームが形成され、IL-1およびIL-18の過剰産生が起こることに起因する。

MSPCは、優勢遺伝形式で、毛孔の角化に加え、外的刺激が加わる掌蹠にケラトアクトーマを思わせる角化性の結節が多発する。一部は瘢痕を残して自然消退する一方で、癌化して肺や骨への転移が見られた症例も確認されている。8割の症例では、眼球結膜にも同様の角化性病変を呈する。

AIADKも、毛孔の角化と手掌足底の過角化を認める。幼児期までに繰り返す3-4日続く発熱とCRP上昇を認め、学童期から多関節炎を生じる。遺伝形式は、アルジェリアの症例では常染色体劣勢遺伝形式と考えられるが、オランダと本邦で報告されている1例はヘテロ変異で発症している。

NLRP1異常症の診断フローチャート



※鑑別診断

ビタミンA欠乏症に伴う毛孔性角化症が鑑別に上がる。

ケラトアカントーマ様の腫瘍が多発する疾患群としては、Muir-Torre症候群(MIM #158320)には遺伝子の修復に関わるMSH2/MLH1の変異が、multiple self-healing squamous epithelioma (MSSE, MIM #132800)ではTGFBFR1の変異が同定されている。

成長に伴い、回帰熱、多関節炎が生じてくることからJIA(少関節型進展型、全身型)との鑑別が必要となるが、本症では大腿骨頭や膝の骨幹端の異常がX線で認められているのに対して、これらはJIAでは見られない。

※疾患関連変異

疾患関連性が確定された変異を言う。

疾患関連性の判断に関しては、専門家に相談する。

NLRP1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>MSPCにおいて、退縮がみられなかった結節に対しては、外科的切除が行われている。</p> <p>AIADKの関節炎に対してステロイドの関節内注射，エタネルセプト，メトトレキサートが試みられている。オランダの一例ではアナキンラが著効し，その後カナキムマブに変更されている。</p>
追加治療	<p>AIADKの皮膚症状にはアシトレチン（本邦未承認薬，レチノイド）を使用し，著明に改善したと報告されている。</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>

NLRP1異常症の治療

- 現時点で確立された治療法はない。

MSPC

- チュニジアの家系では、治療にレチノイドが用いられ、掌蹠のケラトアkantomaの増殖を抑制したものの、自然退縮も阻害された。
- 退縮がみられなかった結節に対しては、外科的切除が行われている。ただし、1/3の症例では悪性腫瘍に発展し、肺や頭頸部、骨への転移を来した。

AIADK

- ビタミンAの投与が試みられたが、改善せず、1名ではむしろ増悪した。
- 関節炎に対してステロイドの関節内注射、エタネルセプト、メトトレキサートが試みられている。
- オランダの一例ではアナキンラが著効し、その後カナキムマブに変更されている。
- 皮膚症状にはアシトレチン(本邦未承認薬、レチノイド)を使用し、著明に改善したと報告されている。
- 本邦の症例では、肝硬変の悪化で生体肝移植を受けたが、急性肝不全で亡くなっている。

< 疾患のご紹介 > PAAND(pyrim-associated autoinflammation with neutrophilic dermatosis)

患者数

世界で約 20 症例の報告がある。本邦では 2 名の患者が確認されている。

概要

MEFV 変異が原因であるが家族性地中海熱とは異なる臨床症状を示す常染色体優性遺伝形式の新しい自己炎症性疾患疾患である。持続性の反復性発熱に加え好中球浸潤を主体とする皮膚炎の合併を特徴とする。皮膚炎は多彩であり、膿胞性ざ瘡、壊疽性膿皮症、化膿性汗腺炎など、PAPA 症候群、PAPA 症候群の重型の皮疹に類似している。現在、E242R と E244K のミスセンスヘテロ変異が報告されているが、E242R ヘテロ変異の健常者も存在する。

原因の解明

MEFV エクソン 2 の 242 番目と 244 番目のセリン残基は、Pyrin インフラマソーム活性化を抑制する 14-3-3 蛋白のリン酸化 Pyrin との結合部位であり、PAAND 患者では、セリン残基がアルギニン残基へ変化しているため、14-3-3 蛋白が Pyrin と結合できず、Pyrin インフラマソームが活性化され、慢性炎症と皮膚病変が持続していると考えられる。

主な症状

持続性の反復性発熱、好中球浸潤を主体とする皮膚炎(膿胞性ざ瘡、壊疽性膿皮症、化膿性汗腺炎など)、関節痛、筋肉痛が主な症状である。心肥大と貧血症状の症例もある。

主な合併症

アミロイドーシス

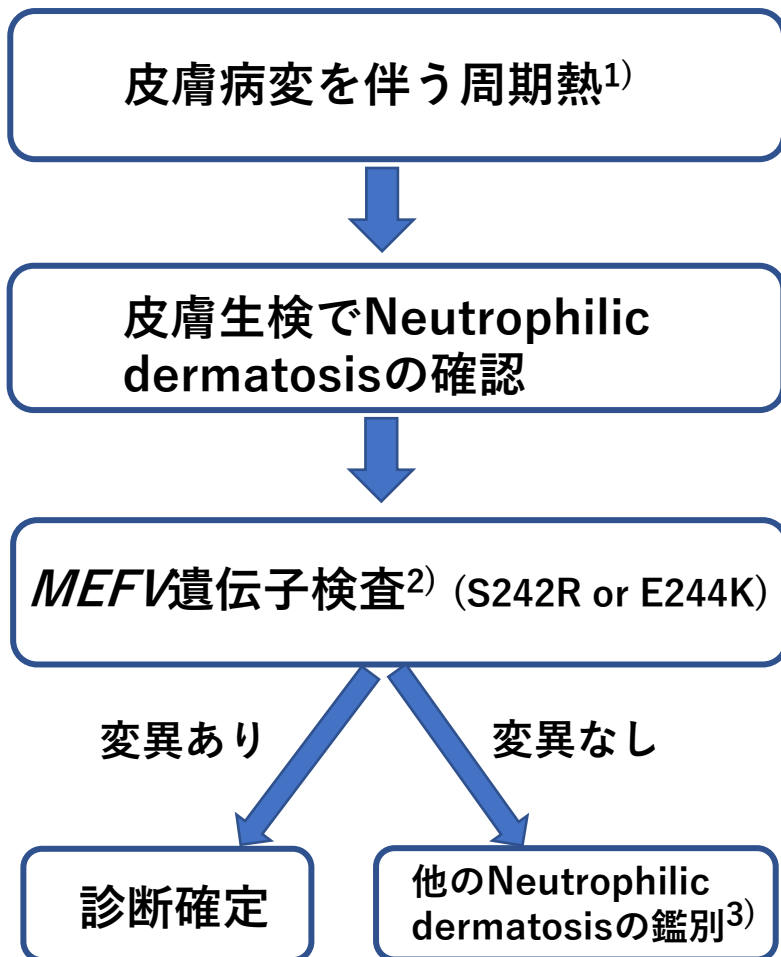
主な治療法

コルヒチンの効果は限定的であり、生物学的製剤(抗 IL-1 製剤、抗 TNF 製剤、抗 IL-6 製剤)が使用され、効果がある症例が報告されている。

担当

井田弘明、八角高裕

PAAND (pyrin-associated autoinflammation with neutrophilic dermatosis) 診断フローチャート



1) 周期熱
家族性地中海熱に準ずる

2) *MEFV*遺伝子検査 (S242R or E244K)
これまでの報告はすべてヘテロ変異

3) 他のNeutrophilic dermatosisの鑑別
Sweet病
壊疽性膿皮症
ベーチェット病など

<疾患のご紹介> RIPK1 異常症

患者数

海外を中心に receptor-interacting serine/threonine kinase 1 (RIPK1) 欠損症 11 家系 14 人、cleavage-resistant RIPK1 induced autoinflammation (CRIA) 症候群 5 家系 12 人の報告がある。

概要

RIPK1 は炎症応答の他、細胞生存と細胞死を制御するシグナル分子である。RIPK1 は機能喪失型 (LOF) 変異と、機能獲得型 (GOF) 変異で、全く異なる原発性免疫不全症を引き起こす。*RIPK1* 遺伝子の LOF 変異は、常染色体劣性遺伝形式に RIPK1 欠損症を引き起こす。本症は免疫調節障害に分類され、炎症性サイトカインの産生障害と細胞死シグナルの調節障害を背景に、再発性感染症、早期発症型炎症性腸疾患、進行性多発性関節炎を示す。一方、*RIPK1* 遺伝子の GOF 変異は、RIPK1-カスパーゼ切断部位に好発する特徴を持ち、常染色体優性形式を示す。この病態は、2020 年に Lalaoui らにより CRIA 症候群と命名された。CRIA 症候群は自己炎症疾患に分類され、炎症性サイトカイン産生と細胞死シグナルの亢進により、生後早期からの周期性発熱と全身性リンパ節腫脹を示す。

原因の解明

RIPK1 は、TNF receptor 1 (TNFR1)、TNFR1-associated death domain protein (TRADD)、E3 ユビキチンリガーゼ等と複合体 (Complex 1) を形成し、NF- κ B や MAPK シグナル伝達経路を活性化する。また、RIPK1 は自己リン酸化されることで、Fas-associated via death domain (FADD)、カスパーゼ-8 と複合体 (Complex 2) を形成しアポトーシスを誘導する他、receptor-interacting serine/threonine kinase 3 (RIPK3)、mixed lineage kinase domain-like protein (MLKL) とネクロソーム複合体を形成することでネクロプトーシスを誘導している。RIPK1 欠損症の詳細な病態は未解明であるが、抗原刺激に対して適切なサイトカイン産生ができず免疫不全を示すと考えられている。また、RIPK3 依存性ネクロプトーシスの誘導と NLRP3 インフラマソーム活性化に伴う IL-1 β の過剰産生により、自己炎症が惹起されると推察されている。一方、CRIA 症候群では、カスパーゼ-8 標的部点である D324 の変異により RIPK1 の切断・不活性化が障害され、IL-6 などの炎症性サイトカインの過剰産生やアポトーシス、ネクロプトーシスの亢進が起こると考えられている。

主な症状

・RIPK1 欠損症

生後早期から繰り返す反復性感染症 (ウイルス、細菌、真菌、抗酸菌)、炎症性腸疾患、進行性多発性関節炎を臨床的特徴とする。口腔潰瘍、肛門周囲膿瘍・痔瘻、嘔吐、下痢、血便、体重増加不良、成長障害、関節痛、肝脾腫、精神運動発達遅延を合併する。

・ CRIA 症候群

生後早期から継続する周期性発熱、全身性リンパ節腫脹を臨床的特徴とする。口腔潰瘍や扁桃炎、腹痛、嘔吐、下痢などの消化器症状、頭痛、関節痛、肝脾腫、小球性貧血を合併する。

主な合併症

本疾患に特徴的な合併症の報告はない。

主な治療法

・ RIPK1 欠損症

感染症に対しては、抗菌薬や免疫グロブリン補充療法が行われる。自己炎症に対しては、副腎皮質ステロイドや非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)、5-ASA 製剤、免疫抑制薬、抗 TNF 製剤などの投与例があるが、効果は限定的である。抗 IL-1 製剤が有効である可能性があるが、現時点で投与例の報告はない。造血細胞移植は計 4 例に行われているが、生存例は 1 例のみである。より早期の造血細胞移植が有効な可能性はあるが、今後の症例の蓄積が待たれる。

・ CRIA 症候群

抗 TNF 製剤や抗 IL-1 製剤の効果は乏しいとされる。副腎皮質ステロイド、抗 IL-6 製剤の有効性が報告されているが、確立した治療法はない。

担当

内海孝法、岡田 賢

RIPK1異常症

(RIPK1欠損症/CRIA症候群)

概要・特徴：

RIPK1 (receptor-interacting serine/threonine kinase 1) は炎症応答の他、細胞生存と細胞死を制御する重要なシグナル分子である。RIPK1の異常は、機能喪失型 (LOF) 変異によって生じる RIPK1欠損症 と、機能獲得型 (GOF) 変異によって生じる CRIA (cleavage-resistant RIPK1 induced autoinflammation) 症候群*に分けられる。

* Lalaoui N, et al. *Nature*. 2020

1. RIPK1欠損症 (RIPK1 deficiency)

RIPK1 遺伝子の LOF 変異により発症し、常染色体劣性遺伝形式を示す。本症は免疫調節障害に分類され、炎症性サイトカインの産生障害と細胞死シグナルの調節障害を背景に、反復性感染症（ウイルス、細菌、真菌、抗酸菌）、早期発症型炎症性腸疾患、進行性多発性関節炎を呈する。

2. CRIA症候群 (CRIA syndrome)

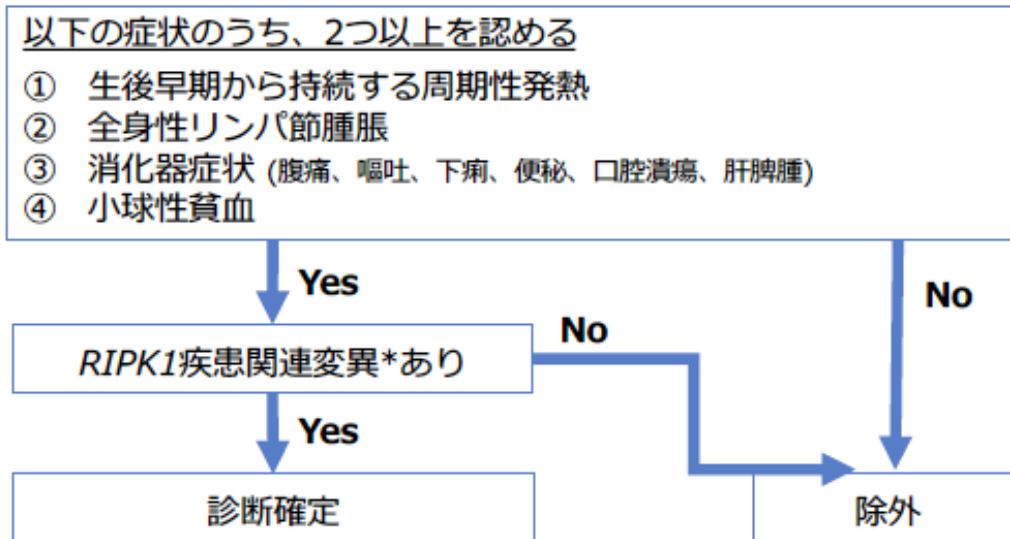
RIPK1 遺伝子の GOF 変異により発症する。RIPK1-カスパーゼ切断部位に好発する特徴を持ち、常染色体優性形式を示す。CRIA症候群は自己炎症疾患に分類され、炎症性サイトカイン産生と細胞死シグナルの亢進により、生後早期からの周期性発熱と全身性リンパ節腫脹を特徴とする。

「RIPK1異常症」の診断フローチャート

RIPK1欠損症



CRIA症候群



*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。

「RIPK1異常症」の治療

基本治療	<p><u>RIPK1欠損症</u> 現時点で確立された治療法はない。感染症に対しては、抗菌薬、免疫グロブリン補充療法などが考慮される。自己炎症に対しては、副腎皮質ステロイド、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)、5-ASA製剤、免疫抑制薬、抗TNF製剤などが試されているが、いずれも効果は限定的である。病態から抗IL-1製剤の有効性が期待されるが、現時点での投与例報告はない。</p> <p><u>CRIA症候群</u> 現時点で確立された治療法はないが、副腎皮質ステロイド (Prednisone)、抗IL-6製剤 (Tocilizumab) の有効性が報告されている。一方、抗TNF製剤や抗IL-1製剤への反応は乏しい。</p>
追加治療	<p><u>RIPK1欠損症</u> 早期の造血細胞移植が有効な治療法となり得るが、実施数が少なく今後の症例蓄積が待たれる。</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する。</p>

<疾患のご紹介> 発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)関連自己炎症

性疾患

患者数

全世界で 6 名の報告があり、国内では 1 症例のみ報告されている。

概要

発作性夜間ヘモグロビン尿症(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: PNH)は、X 染色体上に位置する遺伝子 PIGA の体細胞突然変異により glycosylphosphatidylinositol (GPI)アンカーを欠損した造血幹細胞がクローン性に拡大し発症する(PIGA-PNH)。多くの症例における PNH 細胞のクローン拡大の機序は、一部の症例で報告があるが多くの症例では不明である。最近、GPI 生合成遺伝子である PIGT および PIGB 遺伝子の変異に起因する PNH が発見され(PIGT-PNH、PIGB-PNH)、これらは典型的な PNH の臨床症状に加えて、クリオピリン関連周期熱症候群 (Cryopyrin-associated periodic syndrome: CAPS)に類似した自己炎症性疾患症状を呈することが明らかとなり、PNH 関連自己炎症性疾患と呼称されている。

原因の解明

PNH 関連自己炎症性疾患は、PIGT および PIGB 遺伝子の機能喪失型変異により発症するがその発症機構は複雑である。GPI アンカーの生合成は小胞体で PIGA を触媒成分とする酵素複合体がホスファチジルイノシトール(PI)に N アセチルグルコサミン (GlcNAc)を付加する反応から始まり、11 のステップを経て完成型になる。PIGT を含む GPI トランスアミダーゼ複合体が同じく小胞体内で作られた前駆タンパク質の C 末端の GPI 付加シグナルを認識して切断し、完成型の GPI アンカーが前駆タンパク質に付加される。その後小胞体とゴルジ体で様々な修飾を受けて、GPI-AP は細胞膜のコレステロールに富んだマイクロドメインに局在できるようになる。PNH の責任遺伝子である三つの遺伝子のうち PIGA は GPI 生合成の最初のステップ、PIGT は GPI アンカー完成後のタンパク質付加のステップ、PIGB は GPI アンカー生合成の三つめのマンノースを付加するステップに必須の遺伝子である。

PIGT 遺伝子異常に起因する PNH 関連自己炎症性疾患患者では、末梢白血球から PNH 血球と正常血球を分取し、それぞれ遺伝子解析すると、正常血球では PIGT 遺伝子にヘテロ接合性の機能喪失型の生殖細胞系列変異が見つかり、PNH 血球ではこれに加えて 20 番染色体長腕内の PIGT を含む領域の数メガベース以上の欠失がみついている。この欠失部位には骨髄増殖性疾患の一部で共通に欠失している領域を含んでおり、この領域には父方から受け継いだアレルからのみ発現する腫瘍抑制遺伝子を含み、父方由来のアレルが欠損することによりその発現が欠損し、腫瘍性増殖を来すことになる。この 2 つの遺伝子異常によって GPI 欠損になるとともにクローナルな増殖性を獲得したことが本疾患の病因と考えられている。

PIGB 遺伝子異常に起因する PNH 関連自己炎症性疾患患者では、PIGB 遺伝子の両アレル性機能喪失型変異が発見されているが、これは父方由来の PIGB 遺伝子を含む領域のアレルが消失し、母親由来のアレルが重複する copy-neutral loss of heterozygosity (CN-LOH) の結果として発生したものと考えられている。これに加えて CN-LOH の発生と関連が指摘される 70-kbp の microdeletion を有しており、この 2 つの遺伝子異常によって発症したと推定されている。

PIGT 遺伝子を CRISPR-Cas9 でノックアウトした THP-1 細胞をマクロファージに分化させ、活性化補体源として酸性化血清を加えるとフリー GPI を発現している PIGT 欠損細胞では IL-1 β の産生が有意に増加していることが確認されている。さらにこの IL-1 β 産生は、抗 C5 抗体の添加により完全に抑制され、膜傷害複合体 (membrane attack complex: MAC) 形成を阻害することにより低下することから、補体の活性化に依存していることも判明している。

主な症状

溶血発作に加えて特徴的な自己炎症性疾患症状を示す PNH のサブタイプである。症例数が少ないためとりうる臨床症状がまだ明確ではないが、国内で発見された PIGT-PNH 症例では、PNH の診断に至る 15 年以上前から蕁麻疹、発熱、関節痛、頻回の無菌性髄膜炎などの CAPS に類似した症状を呈しており、IL-1 β 、IL-18、IL-6、IL-1Ra、血清アミロイド A などの炎症性タンパクが高値を示していた。他に筋痛、腹痛がみられ、潰瘍性大腸炎を合併した症例も報告されている。PIGB-PNH 症例は、再生不良性貧血の既往があり、蕁麻疹、不明熱、関節痛、心外膜炎、深部静脈血栓症などを伴う PNH として発見されている。血清 IL-6 の増加はなく、IL-18、血清アミロイド A が高値を示していた。

主な合併症

疾患発症の病態として PNH の存在が基盤にあるため、いわゆる自己炎症性疾患症状に加え PNH 症状、溶血発作を認めることになる。病初期には PNH 症状を認めず、自己炎症性疾患症状が先行して出現し、後に PNH を発病することもあるので注意が必要である。

主な治療法

PNH による溶血発作に対しては、補体 C5 阻害剤 (エクリズマブまたはラブリズマブ) を使用する。投薬を行っても貧血が進行する場合は、輸血治療を行う。再生不良性貧血や骨髄異形成症候群を伴う場合、それらに対する治療を行う。根治療法としては造血幹細胞移植が考慮される。PNH 症状に先行して自己炎症性疾患症状が出現した場合、現時点で確立された治療法はない。自己炎症性疾患症状に対して、コルチコステロイド剤、免疫抑制剤 (アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル)、コルヒチン、抗 IL-1 療法 (アナキンら、カナキマブ) が試みられた報告があるが、効果は不明である。また、補体 C5 阻害薬 (エクリズマブ) が著効した症例が報告されており、有効性が期待される。

担当

大西秀典、村上良子、井上徳光

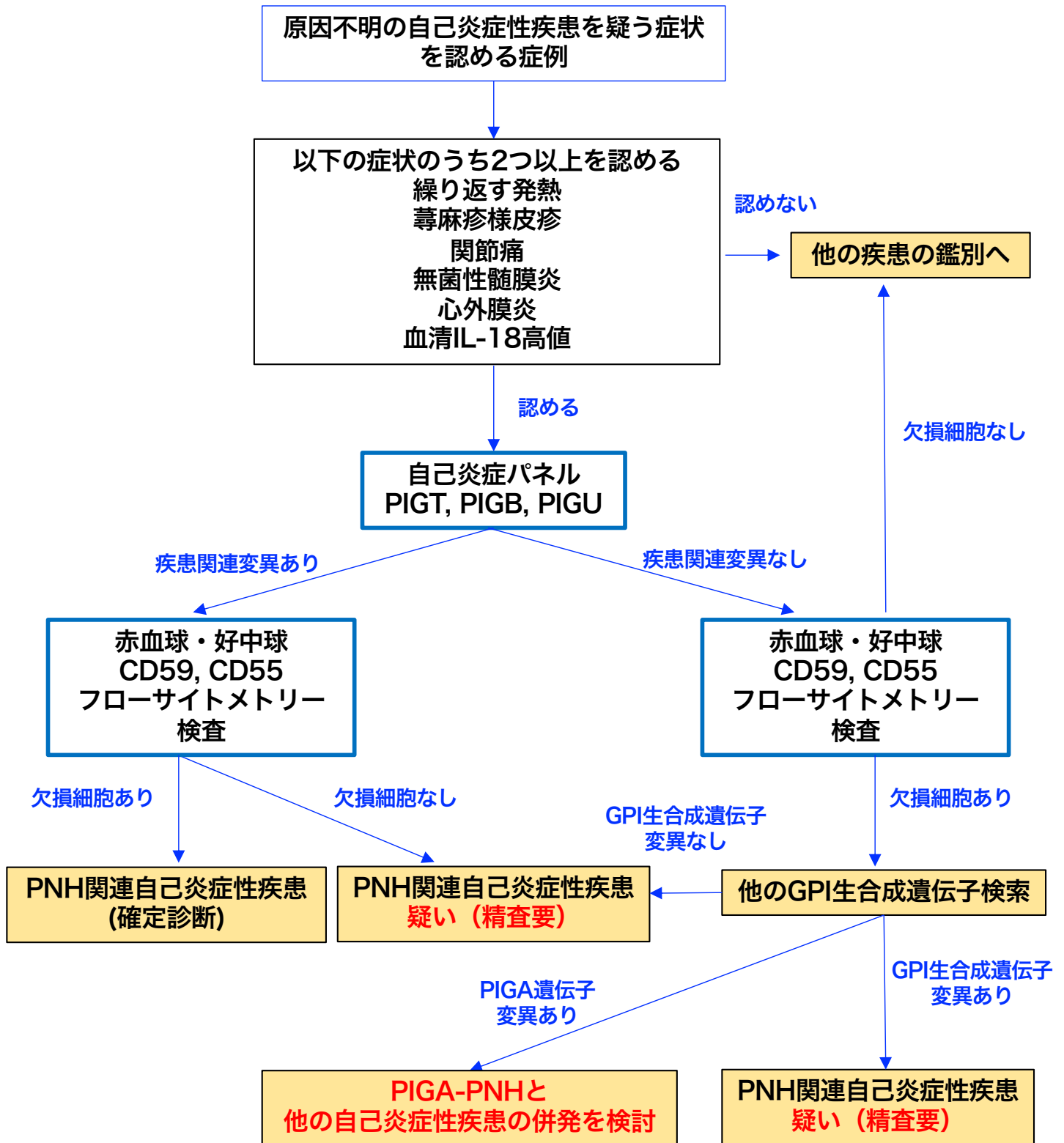
発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)関連自己炎症性疾患

概要・特徴：発作性夜間ヘモグロビン尿症(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: PNH)は、X 染色体上に位置する遺伝子PIGAの体細胞突然変異によりglycosylphosphatidylinositol (GPI)アンカーを欠損した造血幹細胞がクローン性に拡大し発症する(PIGA-PNH)。そのクローン拡大の機序は未だに解明されていない。一方で、GPI 生合成遺伝子であるPIGTおよびPIGB遺伝子の変異に起因するPNH が発見され(PIGT-PNH、PIGB-PNH)、これらは典型的なPNHの臨床症状に加えて、クリオピリン関連周期熱症候群(Cryopyrin-associated periodic syndrome: CAPS)に類似した自己炎症性疾患症状を呈することが明らかとなり、PNH関連自己炎症性疾患と呼称されている。

主な症状は、PNHによる溶血発作に加え自己炎症性疾患症状として、発熱、蕁麻疹様皮疹、関節痛、筋痛、腹痛がみられ、無菌性髄膜炎や潰瘍性大腸炎を伴うこともある。

治療は、PNHに対して使用される補体C5阻害剤が、自己炎症性疾患症状に対しても有効とされる。

発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)関連自己炎症性疾患の診断フローチャート (修正版)



発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)関連自己炎症性疾患の治療

基本治療	<p>PNHによる溶血発作に対しては、補体C5阻害剤(エクリズマブまたはラブリズマブ)を使用する。</p> <p>自己炎症性疾患症状に対して、現時点で確立された治療法はない。</p> <p>PNH症状に先行して自己炎症性疾患症状が出現した場合、軽症例では非ステロイド性抗炎症剤(NSAIDs)による治療を検討する。NSAIDsで症状が抑制しきれない場合、プレドニゾロンの使用を考慮する。</p> <p>重症例では、補体C5阻害剤の導入を考慮する。</p>
追加治療	<p>自己炎症性疾患症状に対して、免疫抑制剤(アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル)、コルヒチン、抗IL-1療法(アナキンラ、カナキヌマブ)が試みられた報告があるが、効果は不明である。</p> <p>C5阻害剤を使用している場合、随時輸血治療を行う。再生不良性貧血や骨髄異形成症候群を伴う場合、それらに対応した治療を行う。</p> <p>根治療法としては造血幹細胞移植が考慮される。</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する。</p> <p>補体C5阻害剤(エクリズマブまたはラブリズマブ)は、C5のSNPを有する一部の症例では効果が減弱するため注意が必要である。</p>

<疾患のご紹介> CDC42 C 末端異常症

患者数

国内では2症例の報告があり、潜在的に数名の患者が推定される。

概要

CDC42 分子をコードする *CDC42* 遺伝子変異により常染色体顕性（優性）遺伝形式で発症する自己炎症性疾患である。C 末端領域の3つの変異（R186C、C188Y、X192C）が報告されているが、新生児・乳児期より強い炎症病態を引き起こすため、これまでの報告は全て孤発例である。患者血清中の IL-18 が異常高値となることから炎症病態としてインフラマソームの活性化が推定されており、R186C と X192 変異についてはパイリンインフラマソームの過剰活性化を誘導することが報告されている。IL-1 β と IL-18 の過剰産生により、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）様の症状など幅広い症状を呈する。

原因の解明

CDC42 遺伝子の変異は、巨大血小板性血小板低下症、知的障害、屈指、感音性難聴、特徴的顔貌を特徴とする先天異常症候群である武内・小崎症候群（TKS）の原因として知られているが、TKS に於いて炎症病態は例外的である。2019 年、CDC42 の C 末端領域の3つの変異（R186C、C188Y、X192C）により強い炎症病態を呈する複数の症例が報告され、TKS とは異なる疾患として認識されている。CDC42 は small GTPase の1つであり、細胞膜に局在してシグナルを伝える分子スイッチの役割を果たすが、炎症病態は CDC42 分子の細胞内局在異常により引き起こされると考えられている。特に R186C と X192 については変異体がゴルジ体に集積してパイリンの過剰活性化を引き起こし、IL-1 β と IL-18 の過剰産生を引き起こすと考えられている。

主な症状

新生児期から発熱、紅斑または寒冷蕁麻疹様皮疹、腸炎などの多彩な全身性炎症で発症し、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に類似した病態を呈する。非常に強い炎症病態を引き起こし、現時点で報告されている症例は基本的に全て重症である。

主な合併症

多くの症例で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しており、コントロール不良で致死的経過をとる症例も多い。乳児期の死亡例が多く、長期的な予後は今後の検討課題である。

主な治療法

現時点で確立された治療法はない。副腎皮質ステロイドによりある程度のコントロールは可能であるが単独での管理には限界がある。有効性が高いと報告されているのは抗IL-1製剤であるが国内では適用外である。造血細胞移植が行われた症例もあるが、皮膚炎の残存が報告されているため今後の検討が必要である。

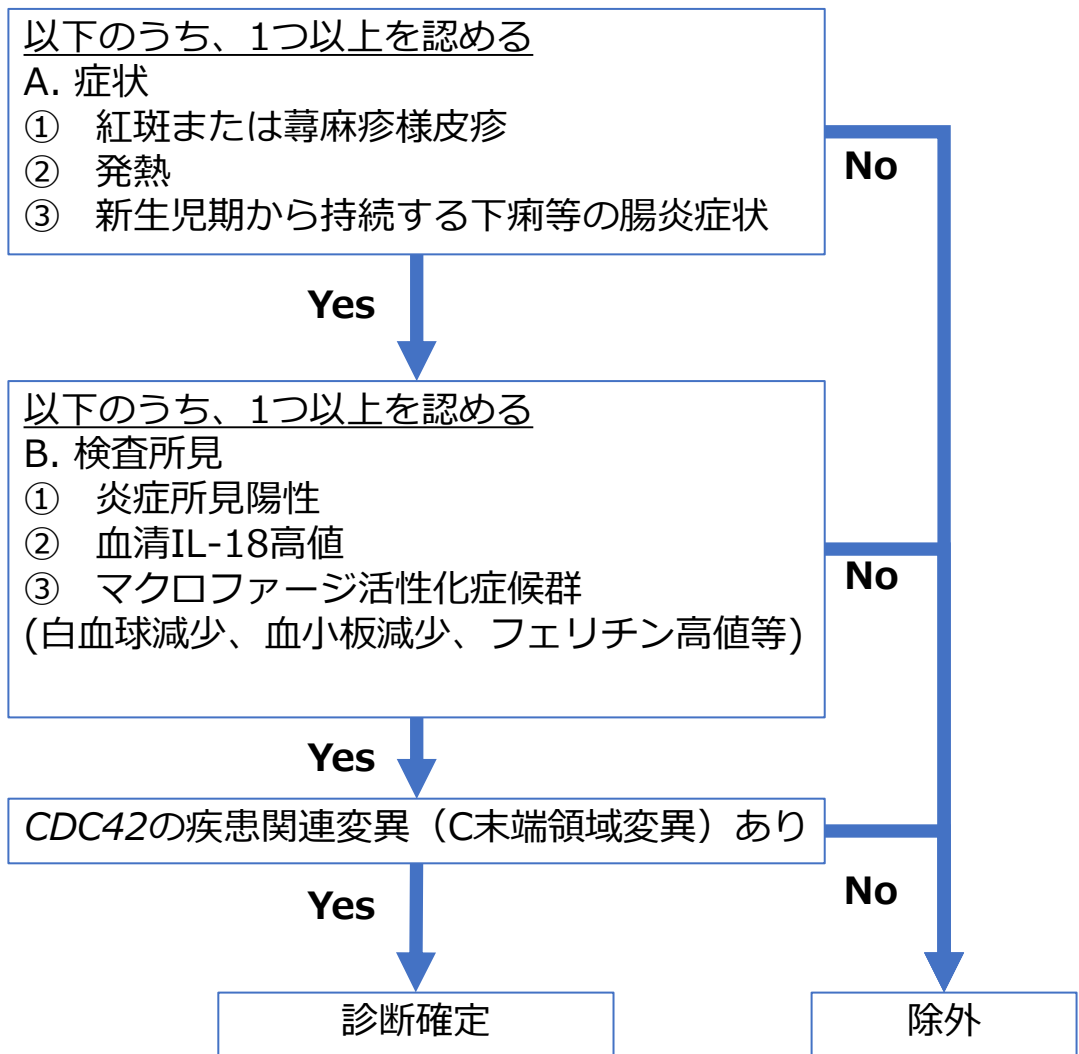
担当

笹原洋二、八角高裕

CDC42 C末端異常症

概要・特徴： small GTPase である CDC42 をコードする *CDC42* 遺伝子の C末端領域変異により発症する常染色体顕性（優性）遺伝形式の自己炎症性疾患である。出生直後より激しい炎症病態を呈するため、これまでの報告は全て孤発例である。IL-1 β とIL-18の過剰産生による慢性炎症が基本病態であり、新生児期からの発熱や紅斑、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病態を合併すると、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。

CDC42 C末端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。

CDC42 C末端異常症の治療

基本治療	<p>現時点で確立された治療法はない。</p> <p>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>
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等の併用を検討する。</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する。</p>

＜疾患のご紹介＞ 免疫調節障害を伴う脊椎内軟骨異形成症 (SPENCDI: spondyloenchondrodysplasia with immune dysregulation)

患者数

国内では、数名の患者数が推定される。本邦からの報告は2家系。

概要

SPENCDI は、TRAP (tartrate-resistant alkaline phosphatase、酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ) をコードする *ACP5* (acid phosphatase5、tartrate resistant) 遺伝子変異により発症する疾患で、常染色体潜性(劣性) 遺伝形式をとる。骨系統疾患である SPENCD (脊椎内軟骨異形成症) に加えて、免疫調節障害および神経症状を呈するものが SPENCDI と呼ばれるが、SPENCD と SPENCDI は表現型の異なる同一疾患と考えられている。著明な I 型インターフェロン産生の増加が認められ、先天性免疫異常症の国際的な分類では、SPENCDI は自己炎症性疾患のうちの I 型インターフェロン異常症に分類されている。

原因の解明

SPENCDI は、*ACP5* 遺伝子の機能喪失型変異により発症する。TRAP は破骨細胞、マクロファージ、樹状細胞に主として発現している。TRAP には2つのアイソフォームが知られ、マクロファージや樹状細胞では TRAP5a のみが細胞外に分泌され、TRAP5b は細胞内に留まる。一方、破骨細胞からは TRAP5b が分泌される。患者ではオステオポンチン不活性化作用を有する TRAP の機能欠失により、TPAP の基質であるリン酸化オステオポンチンが増加する。その結果、形質細胞様樹状細胞における I 型インターフェロン産生が亢進し免疫系の異常が引き起こされると考えられている。リン酸化オステオポンチン増加は破骨細胞の活性化し骨吸収を亢進させると想定されるが、SPENCDII は軽度ではあるが骨硬化を合併する。TRAP 機能喪失は骨吸収を抑制する可能性がある。

主な症状

発症年齢は乳児から10才台後半までの報告があり重症度は多様である。

長管骨の長軸方向の成長である内軟骨性骨化障害により、椎骨の形成不全(扁平化、椎体後部の骨化遅延)/体幹短縮/腰椎前弯増大、骨幹端異形成/四肢近位短縮をきたすのが特徴である。骨幹端異形成は、腸骨翼や長管骨骨幹端の非がん性増殖(内軟骨腺腫病変)として認められる。体格は低身長、樽胸であり、その他顔面異常、歯萌出遅延、動作の不器用さなどを認めることがある。

免疫系の異常は自己免疫から繰り返す感染症まで多岐にわたる。自己免疫異常では全身性エリテマトーデス様症状が認められ、Monogenic lupus のひとつとしても位置付け

られる。その他シェーグレン症候群、筋炎、Raynaud 現象、関節炎、自己免疫性甲状腺機能低下症、白斑や自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性血球減少症などの報告がみられる。感染では繰り返す細菌やウイルス感染症が認められる。

その他、痙性、精神遅滞、頭蓋内石灰化などの神経系の症状の報告がある。神経症状や感染症の程度は、同一家系内でもさまざまであり、表現型は多様とされる。TRAPの機能欠失により血清酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ TRACP-5b (TRAP5b) は低値を示す。

主な合併症

さまざまな神経症状、感染症や自己免疫疾患を合併する可能性があるが、SPENCDIの詳細な自然歴や予後については不明であり、今後の症例集積が必要である。

主な治療法

現時点で確率された治療法はない。合併する自己免疫疾患や感染症等に対する治療を行う。他のI型インターフェロン異常症と同様に、JAK阻害剤が有効との報告があり、今後の検討課題である。

担当

和田泰三、宮前多佳子

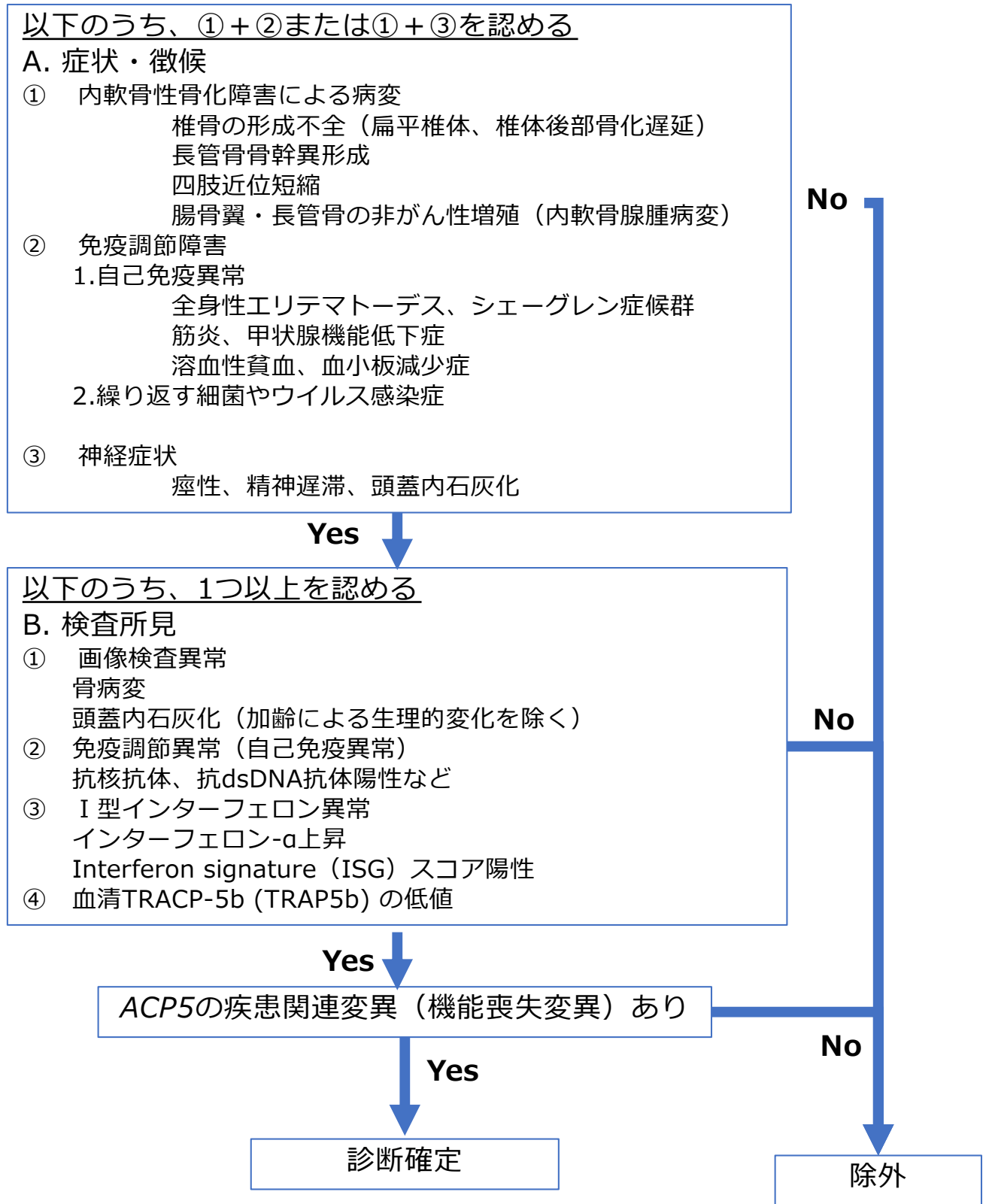
免疫調節障害を伴う脊椎内軟骨異形成症

(SPENCDI: spondyloenchondrodysplasia with immune dysregulation)

概要・特徴：TRAP (tartrate-resistant alkaline phosphatase、酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ) をコードする ACP5 (acid phosphatase5、tartrate resistant) 遺伝子変異により、常染色体潜性 (劣性) の遺伝形式で発症する脊椎内軟骨異形成-免疫調節異常疾患である。基本的な病態は、自己免疫異常を伴う I 型インターフェロン異常症と脊椎内軟骨異形成症である。

主な症状は、内軟骨性骨化障害による椎骨の形成不全 (扁平化、椎体後部の骨化遅延) / 体幹短縮、長管骨骨幹異形成 / 四肢近位短縮、腸骨翼・長管骨の内軟骨腺腫病変と自己免疫異常による全身性エリテマトーデス、自己免疫性甲状腺機能低下症、自己免疫性血球減少症である。繰り返す細菌やウイルス感染症や神経症状として痙性、精神遅滞、頭蓋内石灰化などの神経系の症状が認められる。

免疫調節障害を伴う脊椎内軟骨異形成症 (SPENCDI: spondyloenchondrodysplasia with immune dysregulation) の診断フローチャート



※鑑別診断

はじめに、他の骨系統疾患、I型インターフェロン異常症、自己免疫疾患、自己炎症性疾患、先天性免疫不全症を除外する。

※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。

免疫調節障害を伴う脊椎内軟骨異形成症
(SPENCDI: spondyloenchondrodysplasia with immune dysregulation)
の治療

基本治療	現時点で確立された治療法はない。 合併する自己免疫疾患や感染症等に対する治療を行う。
追加治療	他のI型インターフェロン異常症と同様に、JAK阻害剤の有効性が示唆されているが、実用化には至っていない。
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。

クリオピリン関連周期熱症候群の遺伝子診断の手引き

国際的な NGS ベースの遺伝子検査ガイドラインの報告を踏まえて、我が国の遺伝学的バックグラウンドの事情も踏まえた遺伝子診断の手引きを症候群別に作成する(1)。

クリオピリン関連周期熱症候群ではモザイク変異を少なからず認めるため、上記国際ガイドラインに従い、NGS ベースの遺伝子解析を行う(1)。登録衛生検査所であるかぎり遺伝子検査室では遺伝子診断ガイドラインにあわせる形で、クリオピリン関連周期熱症候群の遺伝子検査は NLRP3 全エクソンを対象として、次世代シーケンシングで診断目的の遺伝学的検査を行っている。

次世代シーケンシングによる原因遺伝子の分析的妥当性評価系(小原、土方ら、論文準備中)を用いて NLRP3 を評価したが、イルミナ型の短鎖リードシーケンサーでも 1 塩基置換ならびに短配列の挿入欠失についてはほぼ全域が高精度で解析可能な遺伝子であることを確認した。(図 1)。

次に、クリオピリン関連周期熱症候群のモザイクにおいて、そのモザイク率は末梢血で平均 12.1% (1.8-35.8%)、成人発症の遅発型でも平均 12.1% (3.3-27.0%)である(2, 3)。かぎり遺伝子検査室でのクリオピリン関連周期熱症候群でのモザイク変異の検出における実際は、上記検査系にて 5%以上のモザイク変異の検出は可能であり、1-5%の NLRP3 体細胞モザイクも結果的に検出できている。しかしながら、1-5%のモザイク変異が診断目的の遺伝学的検査において安定的に検出できるかは今後の検討課題である。このような低頻度モザイクでは、シーケンシングエラーとの鑑別が問題となるため、分子バーコード法等による評価を行い、臨床研究として診断法の確立を試みる。

さらに上記ガイドラインにあるように、遺伝子検査で得られた変異の疾患関連性の分類が重要である。国際遺伝子診断ガイドラインで記載されているように ACMG ガイドラインに沿って作成された Infervers データベースの分類(表 1-1)(4)、ClinVar(表 1-2)で pathogenic もしくは likely pathogenic と記載された病的遺伝子変異リストを作成、疾患関連性を評価する。

既報にない稀な VUS については、国際的なガイドラインにて機能解析による評価が推奨されている。そのようなまれな VUS については、臨床研究として既報の *in vitro* の NLRP3 変異機能解析系を用いて評価を行う (THP-1 細胞での細胞死誘導、HEK293 細胞での強制発現系で ASC 依存性 NF- κ B 活性上昇) (5)。

以上の解析で NLRP3 遺伝子の疾患関連変異が同定されない場合は、自己炎症性疾患遺伝子パネルでの解析を行う。特に、クリオピリン関連周期熱症候群と類似した表現型を示す疾患として NLRC4 異常症(6)、PLCG2 異常症(7)、NLRP12 異常症(8)の報告があるため、鑑別診断としてこれらの遺伝子での変異の有無を NLRP3 解析と並行して進めることが望ましい。なお、これらの遺伝子解析はクリオピリン関連周期熱症候群の保険による遺伝子検査で

鑑別診断として行われている。

以上でも変異が同定されない場合は、全エクソーム解析など他の遺伝子をふくめた網羅的な遺伝子解析を検討する。

文献

1. Shinar Y, Ceccherini I, Rowczenio D, et al. ISSAID/EMQN Best Practice Guidelines for the Genetic Diagnosis of Monogenic Autoinflammatory Diseases in the Next-Generation Sequencing Era. *Clin Chem*. 2020;66(4):525-36.
2. Labrousse M, Kevorkian-Verguet C, Boursier G, et al. Mosaicism in autoinflammatory diseases: Cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS) and beyond. A systematic review. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2018;55(6):432-42.
3. Nishikomori R, Izawa K, Kambe N, et al. Low-frequency mosaicism in cryopyrin-associated periodic fever syndrome: mosaicism in systemic autoinflammatory diseases. *Int Immunol*. 2019;31(10):649-55.
4. Van Gijn ME, Ceccherini I, Shinar Y, et al. New workflow for classification of genetic variants' pathogenicity applied to hereditary recurrent fevers by the International Study Group for Systemic Autoinflammatory Diseases (INSAID). *J Med Genet*. 2018;55(8):530-7.
5. Saito M, Nishikomori R, Kambe N, et al. Disease-associated CIAS1 mutations induce monocyte death, revealing low-level mosaicism in mutation-negative cryopyrin-associated periodic syndrome patients. *Blood*. 2008;111(4):2132-41.
6. Kawasaki Y, Oda H, Ito J, et al. Identification of a High-Frequency Somatic NLRC4 Mutation as a Cause of Autoinflammation by Pluripotent Cell-Based Phenotype Dissection. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(2):447-59.
7. Ombrello MJ, Remmers EF, Sun G, et al. Cold urticaria, immunodeficiency, and autoimmunity related to PLCG2 deletions. *N Engl J Med*. 2012;366(4):330-8.
8. Jeru I, Duquesnoy P, Fernandes-Alnemri T, et al. Mutations in NALP12 cause hereditary periodic fever syndromes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(5):1614-9.

図1

NGSによるクリオピリン関連周期熱症候群遺伝子診断の分析的妥当性の検討

NGS fidelity score (Hijikata et al., manuscript in preparation):
Red, low; Green, high

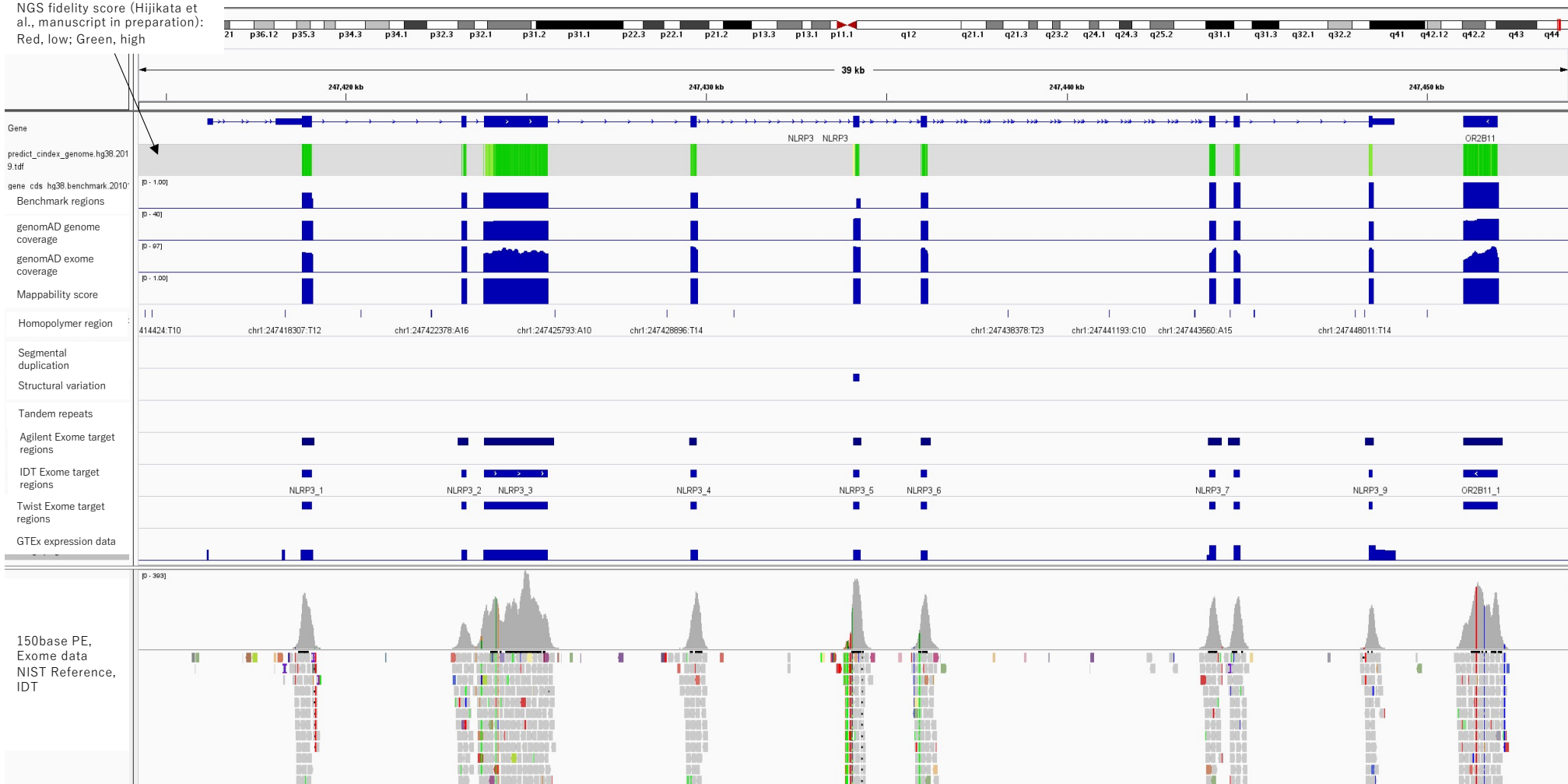


表1-1

NLRP3遺伝子の疾患関連変異の集積 (Infefers 1)

CAPS – The registry of NLRP3 (CIAS1/NALP3/PYPAF1/CLRI.1) sequence variants

Location	Usual name	protein name	Sequence change	Alteration	Base substituted	Classification	Status	Associated phenotype
Exon 1	D19H	p.(Asp19His)	c.55G>C	substitution	G>C	Likely pathogenic		keratoendotheliitis fugax hereditaria
Exon 3	R168Q	p.(Arg168Gln)	c.503G>A	substitution	G>A	Likely pathogenic	PROVISIONAL	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)
Exon 3	R170S	p.(Arg170Ser)	c.508C>A	substitution	C>A	Likely pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-moderate (MWS)
Exon 3	I172T	p.(Ile172Thr)	c.515T>C	substitution	T>C	Likely pathogenic	PROVISIONAL	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)
Exon 3	C259W	p.(Cys259Trp)	c.777T>G	substitution	T>G	Likely pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-mild (FCAS)
Exon 3	R260W	p.(Arg260Trp)	c.778C>T	substitution	C>T	Pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-mild (FCAS) NLRP3-AID-moderate (MWS)
Exon 3	R260L	p.(Arg260Leu)	c.779G>T	substitution	G>T	Pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-moderate (MWS)
Exon 3	R260P	p.(Arg260Pro)	c.779G>C	substitution	G>C	Pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)
Exon 3	V262A	p.(Val262Ala)	c.785T>C	substitution	T>C	Likely pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)
Exon 3	V262G	p.(Val262Gly)	c.785T>G	substitution	T>G	Likely pathogenic	PROVISIONAL	NLRP3-AID-mild (FCAS) NLRP3-AID-moderate (MWS)
Exon 3	L264F	p.(Leu264Phe)	c.790C>T	substitution	C>T	Likely pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)
Exon 3	L264V	p.(Leu264Val)	c.790C>G	substitution	C>G	Likely pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-moderate (MWS)
Exon 3	L264H	p.(Leu264His)	c.791T>A	substitution	T>A	Pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)
Exon 3	L264R	p.(Leu264Arg)	c.791T>G	substitution	T>G	Likely pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)
Exon 3	L264P	p.(Leu264Pro)	c.791T>C	substitution	T>C	Likely pathogenic	VALIDATED	CAPS
Exon 3	T266P	p.(Thr266Pro)	c.796A>C	substitution	A>C	Likely pathogenic	PROVISIONAL	NLRP3-AID-moderate (MWS) MWS/NOMID
Exon 3	F302C	p.(Phe302Cys)	c.905T>G	substitution	T>G	Likely pathogenic		NLRP3-AID-moderate (MWS)
Exon 3	F302L	p.(Phe302Leu)	c.906C>A	substitution	C>A	Likely pathogenic		NLRP3-AID (CAPS undefined)
Exon 3	D303N	p.(Asp303Asn)	c.907G>A	substitution	G>A	Pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID) NLRP3-AID-moderate (MWS)
Exon 3	D303H	p.(Asp303His)	c.907G>C	substitution	G>C	Likely pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)
Exon 3	D303G	p.(Asp303Gly)	c.908A>G	substitution	A>G	Pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID) Mild
Exon 3	D303A	p.(Asp303Ala)	c.908A>C	substitution	A>C	Likely pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-moderate (MWS)
Exon 3	E304K	p.(Glu304Lys)	c.910G>A	substitution	G>A	Pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)
Exon 3	L305P	p.(Leu305Pro)	c.914T>C	substitution	T>C	Pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-mild (FCAS)
Exon 3	Q306K	p.(Gln306Lys)	c.916C>A	substitution	C>A	Likely pathogenic	PROVISIONAL	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)
Exon 3	Q306E	p.(Gln306Glu)	c.916C>G	substitution	C>G	Likely pathogenic	PROVISIONAL	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)
Exon 3	G307S	p.(Gly307Ser)	c.919G>A	substitution	G>A	Likely pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)
Exon 3	G307V	p.(Gly307Val)	c.920G>T	substitution	G>T	Likely pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)
Exon 3	F309S	p.(Phe309Ser)	c.926T>C	substitution	T>C	Likely pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)
Exon 3	F309Y	p.(Phe309Tyr)	c.926T>A	substitution	T>A	Likely pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID) NOMID with atypical features (congenital hearing loss, autoantibodies, hepatitis)
Exon 3	G309_F311del	p.(Phe309_His312delinsTyr)	c.926_934del	deletion	TTGACGAGC	Likely pathogenic		NLRP3-AID (CAPS undefined)
Exon 3	E311K	p.(Glu311Lys)	c.931G>A	substitution	G>A	Likely pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-moderate (MWS)
Exon 3	H312P	p.(His312Pro)	c.935A>C	substitution	A>C	Likely pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-moderate (MWS)
Exon 3	R325W	p.(Arg325Trp)	c.973C>T	substitution	C>T	Likely pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-moderate (MWS)
Exon 3	G326E	p.(Gly326Glu)	c.977G>A	substitution	G>A	Likely pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)

Infefers website: <https://infefers.umai-montpellier.fr/web/search.php?n=4>

表1-1

NLRP3遺伝子の疾患関連変異の集積 (Infevers 2)

Location	Usual name	protein name	Sequence change	Alteration	Base substituted	Classification	Status	Associated phenotype
Exon 3	S331R	p.(Ser331Arg)	c.993C>A	substitution	C>A	Likely pathogenic	PROVISIONAL	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)
Exon 3	I334V	p.(Ile334Val)	c.1000A>G	substitution	A>G	Likely pathogenic	PROVISIONAL	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)
Exon 3	T347I	p.(Thr347Ile)	c.1040C>T	substitution	C>T	Likely pathogenic		NLRP3-AID (CAPS undefined)
Exon 3	T348M	p.(Thr348Met)	c.1043C>T	substitution	C>T	Pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-moderate (MWS)
Exon 3	V351M	p.(Val351Met)	c.1051G>A	substitution	G>A	Likely pathogenic	PROVISIONAL	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)
Exon 3	V351L	p.(Val351Leu)	c.1051G>C	substitution	G>C	Likely pathogenic	PROVISIONAL	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)
Exon 3	V351LGT	p.(Val351Leu)	c.1051G>T	substitution	G>T	Likely pathogenic		NLRP3-AID (CAPS undefined)
Exon 3	A352T	p.(Ala352Thr)	c.1054G>A	substitution	G>A	Likely pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)
Exon 3	A352S	p.(Ala352Ser)	c.1054G>T	substitution	G>T	Likely pathogenic		NLRP3-AID-moderate (MWS)
Exon 3	A352V	p.(Ala352Val)	c.1055C>T	substitution	C>T	Pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-moderate (MWS)
Exon 3	L353P	p.(Leu353Pro)	c.1058T>C	substitution	T>C	Likely pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-mild (FCAS)
Exon 3	E354D	p.(Glu354Asp)	c.1062G>T	substitution	G>T	Likely pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)
Exon 3	K355T	p.(Lys355Thr)	c.1064A>C	substitution	A>C	Likely pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-moderate (MWS)
Exon 3	K355N	p.(Lys355Asn)	c.1065A>T	substitution	A>T	Likely pathogenic	PROVISIONAL	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)
Exon 3	H358R	p.(His358Arg)	c.1073A>G	substitution	A>G	Likely pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)
Exon 3	L359V	p.(Leu359Val)	c.1075T>G	substitution	T>G	Likely pathogenic		NLRP3-AID (CAPS undefined)
Exon 3	A374D	p.(Ala374Asp)	c.1121C>A	substitution	C>A	Likely pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)
Exon 3	T405P	p.(Thr405Pro)	c.1213A>C	substitution	A>C	Likely pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)
Exon 3	M406V	p.(Met406Val)	c.1216A>G	substitution	A>G	Likely pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)
Exon 3	M406I	p.(Met406Ile)	c.1218G>C	substitution	G>C	Likely pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)
Exon 3	L411V	p.(Leu411Val)	c.1231C>G	substitution	C>G	Likely pathogenic	PROVISIONAL	CAPS
Exon 3	L411F	p.(Leu411Phe)	c.1231_1233delins TTT	delins	CTG / TTT	Likely pathogenic		NLRP3-AID-moderate (MWS)
Exon 3	L411M	p.(Leu411Met)	c.1231C>A	substitution	C>A	Likely pathogenic		NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)
Exon 3	W414L	p.(Trp414Leu)	c.1241G>T	substitution	G>T	Likely pathogenic	PROVISIONAL	NLRP3-AID-moderate (MWS)
Exon 3	T433I	p.(Thr433Ile)	c.1298C>T	substitution	C>T	Likely pathogenic	PROVISIONAL	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)
Exon 3	T436P	p.(Thr436Pro)	c.1306A>C	substitution	A>C	Likely pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)
Exon 3	T436A	p.(Thr436Ala)	c.1306A>G	substitution	A>G	Likely pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-mild (FCAS)
Exon 3	T436DEL	p.(Thr438del)	c.1306_1308del	deletion	AOC	Likely pathogenic	PROVISIONAL	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)
Exon 3	T436N	p.(Thr436Asn)	c.1307C>A	substitution	C>A	Likely pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)
Exon 3	T436I	p.(Thr436Ile)	c.1307C>T	substitution	C>T	Pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID) Mild
Exon 3	A439T	p.(Ala439Thr)	c.1315G>A	substitution	G>A	Likely pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-moderate (MWS)
Exon 3	A439P	p.(Ala439Pro)	c.1315G>C	substitution	G>C	Likely pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)
Exon 3	A439V	p.(Ala439Val)	c.1316C>T	substitution	C>T	Pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-mild (FCAS)
Exon 3	F443L	p.(Phe443Leu)	c.1329C>G	substitution	C>G	Likely pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)
Exon 3	F444V	p.(Phe444Val)	c.1330T>G	substitution	T>G	Pathogenic		Recurrent fever
Exon 3	N477K	p.(Asn477Lys)	c.1431C>A	substitution	C>A	Likely pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)
Exon 3	I480F	p.(Ile480Phe)	c.1438A>T	substitution	A>T	Likely pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID) NLRP3-AID-moderate (MWS)
Exon 3	F523C	p.(Phe523Cys)	c.1568T>G	substitution	T>G	Pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-moderate (MWS)
Exon 3	F523Y	p.(Phe523Tyr)	c.1568T>A	substitution	T>A	Likely pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)

Infevers website: <https://infevers.umai-montpellier.fr/web/search.php?n=4>

表1-1

NLRP3遺伝子の疾患関連変異の集積 (Infevers 3)

Location	Usual name	protein name	Sequence change	Alteration	Base substituted	Classification	Status	Associated phenotype
Exon 3	F523LC>A	p.(Phe523Leu)	c.1569C>A	substitution	C>A	Likely pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)
Exon 3	F523LC>G	p.(Phe523Leu)	c.1569C>G	substitution	C>G	Likely pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID) Schnitzler's syndrome
Exon 3	E525K	p.(Glu525Lys)	c.1573G>A	substitution	G>A	Likely pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-mild (FCAS)
Exon 3	E525V	p.(Glu525Val)	c.1574A>T	substitution	A>T	Likely pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)
Exon 3	R554X	p.(Arg554*)	c.1660C>T	substitution	C>T	Likely pathogenic	VALIDATED	FMF atypical Triggered by exposure to cold
Exon 3	Y563N	p.(Tyr563Asn)	c.1687T>A	substitution	T>A	Likely pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-mild (FCAS)
Exon 3	G564D	p.(Gly564Asp)	c.1691G>A	substitution	G>A	Likely pathogenic		NLRP3-AID (CAPS undefined)
Exon 3	F566Y	p.(Phe566Tyr)	c.1697T>A	substitution	T>A	Likely pathogenic		NLRP3-AID-moderate (MWS)
Exon 3	F566L	p.(Phe566Leu)	c.1698C>A	substitution	C>A	Likely pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)
Exon 3	E567K	p.(Glu567Lys)	c.1699G>A	substitution	G>A	Likely pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-moderate (MWS)
Exon 3	E567Q	p.(Glu567Gln)	c.1699G>C	substitution	G>C	Likely pathogenic		NLRP3-AID (CAPS undefined)
Exon 3	E567A	p.(Glu567Ala)	c.1700A>C	substitution	A>C	Likely pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-moderate (MWS)
Exon 3	E567G	p.(Glu567Gly)	c.1700A>G	substitution	A>G	Likely pathogenic		NLRP3-AID (CAPS undefined)
Exon 3	K568N	p.(Lys568Asn)	c.1704G>C	substitution	G>C	Likely pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)
Exon 3	G569R	p.(Gly569Arg)	c.1705G>C	substitution	G>C	Pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-moderate (MWS)
Exon 3	G569A	p.(Gly569Ala)	c.1706G>C	substitution	G>C	Likely pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)
Exon 3	G569V	p.(Gly569Val)	c.1706G>T	substitution	G>T	Likely pathogenic		NLRP3-AID (CAPS undefined)
Exon 3	Y570N	p.(Tyr570Asn)	c.1708T>A	substitution	T>A	Likely pathogenic	VALIDATED	CAPS
Exon 3	Y570C	p.(Tyr570Cys)	c.1709A>G	substitution	A>G	Likely pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)
Exon 3	Y570F	p.(Tyr570Phe)	c.1709A>T	substitution	A>T	Likely pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)
Exon 3	L571F	p.(Leu571Phe)	c.1713G>T	substitution	G>T	Likely pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)
Exon 3	L571FG>C	p.(Leu571Phe)	c.1713G>C	substitution	G>C	Likely pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)
Exon 3	I572F	p.(Ile572Phe)	c.1714A>T	substitution	A>T	Likely pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)
Exon 3	F573S	p.(Phe573Ser)	c.1718T>C	substitution	T>C	Likely pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)
Exon 3	T587I	p.(Thr587Ile)	c.1760C>T	substitution	C>T	Likely pathogenic	PROVISIONAL	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)
Exon 3	S595G	p.(Ser595Gly)	c.1783A>G	substitution	A>G	Likely pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)
Exon 3	I598F	p.(Ile598Phe)	c.1792A>T	substitution	A>T	Likely pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID) NLRP3-AID-moderate (MWS)
Exon 3	R605G	p.(Arg603Gly)	c.1807A>G	substitution	A>G	Likely pathogenic		NLRP3-AID-moderate (MWS)
Exon 3	E627Q	p.(Glu627Gln)	c.1879G>C	substitution	G>C	Likely pathogenic		NLRP3-AID-moderate (MWS)
Exon 3	E627G	p.(Glu627Gly)	c.1880A>G	substitution	A>G	Pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-mild (FCAS)
Exon 3	E627D	p.(Glu627Asp)	c.1881A>T	substitution	A>T	Likely pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)
Exon 3	L632F	p.(Leu632Phe)	c.1896G>T	substitution	G>T	Pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID) Mild
Exon 3	M659K	p.(Met659Lys)	c.1976T>A	substitution	T>A	Pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-mild (FCAS)
Exon 3	M662T	p.(Met662Thr)	c.1985T>C	substitution	T>C	Likely pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)
Exon 3	E688K	p.(Glu688Lys)	c.2062G>A	substitution	G>A	Likely pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)
Exon 4	G755RG>C	p.(Gly755Arg)	c.2263G>C	substitution	G>C	Pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)
Exon 4	G755RG>A	p.(Gly755Arg)	c.2263G>A	substitution	G>A	Pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)
Exon 4	G755A	p.(Gly755Ala)	c.2264G>C	substitution	G>C	Likely pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)
Exon 4	G767S	p.(Gly767Ser)	c.2299G>A	substitution	G>A	Likely pathogenic		NLRP3-AID (CAPS undefined)
Exon 6	Y859H	p.(Tyr859His)	c.2575T>C	substitution	T>C	Likely pathogenic	VALIDATED	CAPS
Exon 6	Y859C	p.(Tyr859Cys)	c.2576A>G	substitution	A>G	Likely pathogenic	VALIDATED	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID) arthralgias, headache, intracranial hypertension, hearing loss, short stature

Infevers website: <https://infevers.umai-montpellier.fr/web/search.php?n=4>

表1-2

NLRP3遺伝子の疾患関連変異の集積 (ClinVar 1)

Name	Gene(s)	Protein change	Condition(s)	Clinical significance (Last reviewed)
NM_004895.4(NLRP3):c.784C>T (p.Arg262Trp)	NLRP3	R260W, R262W	Cryopyrin associated periodic syndrome Familial amyloid nephropathy with urticaria AND deafness not provided Familial cold urticaria	Pathogenic(Last reviewed: Mar 13, 2019)
NM_004895.4(NLRP3):c.785G>C (p.Arg262Pro)	NLRP3	R262P, R260P	Familial cold urticaria not provided Chronic infantile neurological, cutaneous and articular syndrome	Likely pathogenic(Last reviewed: Dec 11, 2018)
NM_001243133.1(NLRP3):c.902G>A (p.Gly301Asp)	NLRP3	G303D, G301D	Familial cold urticaria not specified	Likely pathogenic(Last reviewed: May 18, 2019)
NM_004895.5(NLRP3):c.911T>G (p.Phe304Cys)	NLRP3	F304C, F302C	Cryopyrin associated periodic syndrome	Pathogenic(Last reviewed: Dec 29, 2019)
NM_004895.4(NLRP3):c.913G>A (p.Asp305Asn)	NLRP3	D303N, D305N	Cryopyrin associated periodic syndrome not provided Familial cold urticaria Familial amyloid nephropathy with urticaria AND deafness Chronic infantile neurological, cutaneous and articular syndrome	Pathogenic(Last reviewed: Sep 19, 2019)
NM_004895.4(NLRP3):c.916G>A (p.Glu306Lys)	NLRP3	E306K, E304K	Familial cold urticaria not provided	Pathogenic(Last reviewed: Apr 27, 2017)
NM_004895.4(NLRP3):c.920T>C (p.Leu307Pro)	NLRP3	L307P, L305P	Familial cold urticaria not provided	Likely pathogenic(Last reviewed: Aug 11, 2016)
NM_004895.4(NLRP3):c.925G>C (p.Gly309Arg)	NLRP3	G309R, G307R	not provided	Likely pathogenic(Last reviewed: Jan 18, 2017)
NM_004895.4(NLRP3):c.926G>T (p.Gly309Val)	NLRP3	G309V, G307V	Familial cold urticaria Cryopyrin associated periodic syndrome	Likely pathogenic(Last reviewed: May 4, 2019)
NM_001243133.1(NLRP3):c.926T>C (p.Phe309Ser)	NLRP3	F309S, F311S	Chronic infantile neurological, cutaneous and articular syndrome Familial cold urticaria	Pathogenic(Last reviewed: Jul 1, 2002)
NM_004895.4(NLRP3):c.983G>A (p.Gly328Glu)	NLRP3	G328E, G326E	Familial cold urticaria Cryopyrin associated periodic syndrome	Pathogenic(Last reviewed: Apr 24, 2019)
NM_001243133.2(NLRP3):c.1000A>G (p.Ile334Val)	NLRP3	I334V, I336V	Cryopyrin associated periodic syndrome	Likely pathogenic(Last reviewed: Sep 20, 2019)
NM_004895.4(NLRP3):c.1049C>T (p.Thr350Met)	NLRP3	T350M, T348M	not provided Familial amyloid nephropathy with urticaria AND deafness Familial cold urticaria Cryopyrin associated periodic syndrome	Pathogenic(Last reviewed: Apr 1, 2020)
NM_004895.4(NLRP3):c.1061C>T (p.Ala354Val)	NLRP3	A352V, A354V	not provided Familial amyloid nephropathy with urticaria AND deafness Cryopyrin associated periodic syndrome Familial cold urticaria	Pathogenic/Likely pathogenic(Last reviewed: Aug 9, 2019)
NM_004895.4(NLRP3):c.1064T>C (p.Leu355Pro)	NLRP3	L353P, L355P	not specified not provided Familial cold urticaria Chronic infantile neurological, cutaneous and articular syndrome DEAFNESS, AUTOSOMAL DOMINANT 34, WITH OR WITHOUT INFLAMMATION Familial cold urticaria Familial amyloid nephropathy with urticaria AND deafness Keratitis fugax hereditaria Cryopyrin associated periodic syndrome	Pathogenic(Last reviewed: Oct 25, 2019)
NM_004895.4(NLRP3):c.1071A>C (p.Lys357Asn)	NLRP3	K357N, K355N	not provided	Pathogenic(Last reviewed: May 4, 2017)
NM_004895.4(NLRP3):c.1219A>C (p.Thr407Pro)	NLRP3	T407P, T405P	not provided Familial cold urticaria	Likely pathogenic(Last reviewed: Aug 28, 2018)
NM_004895.4(NLRP3):c.1313C>T (p.Thr438Ile)	NLRP3	T438I, T436I	Familial cold urticaria Cryopyrin associated periodic syndrome	Pathogenic(Last reviewed: Mar 13, 2019)
NM_004895.4(NLRP3):c.1322C>T (p.Ala441Val)	NLRP3	A439V, A441V	Cryopyrin associated periodic syndrome not specified not provided Familial cold urticaria	Pathogenic(Last reviewed: Nov 27, 2019)
NM_004895.4(NLRP3):c.1579G>A (p.Glu527Lys)	NLRP3	E527K, E525K	Familial cold urticaria Cryopyrin associated periodic syndrome	Likely pathogenic(Last reviewed: Oct 29, 2018)
NM_004895.4(NLRP3):c.1705G>A (p.Glu569Lys)	NLRP3	E569K, E567K	Familial cold urticaria Cryopyrin associated periodic syndrome	Pathogenic(Last reviewed: Aug 26, 2019)
NM_004895.4(NLRP3):c.1711G>A (p.Gly571Arg)	NLRP3	G571R, G569R	not provided	Pathogenic(Last reviewed: Jul 9, 2013)
NM_001243133.1(NLRP3):c.1705G>C (p.Gly569Arg)	NLRP3	G569R, G571R	Familial cold urticaria Familial amyloid nephropathy with urticaria AND deafness	Pathogenic(Last reviewed: Jun 1, 2002)
NM_001243133.1(NLRP3):c.1718T>C (p.Phe573Ser)	NLRP3	F573S, F575S	Chronic infantile neurological, cutaneous and articular syndrome Familial cold urticaria	Pathogenic(Last reviewed: Jul 1, 2002)
NM_004895.4(NLRP3):c.1789A>G (p.Ser597Gly)	NLRP3	S597G, S595G	not provided	Likely pathogenic(Last reviewed: Jul 25, 2017)
NM_001079821.2(NLRP3):c.1805A>G (p.Gln602Arg)	NLRP3	Q602R, Q600R	Pleural effusion Pericardial effusion Fever	Likely pathogenic(Last reviewed: Jan 4, 2016)
NM_001243133.1(NLRP3):c.1880A>G (p.Glu627Gly)	NLRP3	E627G, E629G	Familial cold urticaria	Pathogenic(Last reviewed: Nov 1, 2001)
NM_004895.4(NLRP3):c.2582A>G (p.Tyr861Cys)	NLRP3	Y861C, Y859C, Y804C	not provided Familial cold urticaria	Pathogenic(Last reviewed: Jan 9, 2019)

自己炎症性疾患における国際生活機能分類の概念を反映した生活の困難感と健康関連 QOL との関係の検討

研究分担者：盛一 享徳（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）

研究要旨

【目的】難治性・希少免疫疾患患者のアンメットニーズを捉えるため、健康関連 QOL の評価および国際生活機能分類（ICF）の概念を取り入れた生活の困難感に関する質問票による調査を行い、その結果から自己炎症性疾患と他の疾患との比較検討を行うことを目的とした。

【方法】患者会の協力の下、包括的健康関連 QOL を SF-36 を用いて評価するとともに、ICF における活動や参加のドメインと関連付けられた生活の困難感に関する項目について郵送による質問紙調査を行った。

【結果】計 52 名（回収率 80%）から回答が得られた。自己炎症性疾患では他の疾患と同様に SF-36 の下位尺度スコアの換算値は全体的に国民標準値よりも低く、とくに身体的側面において低い傾向にあった。下位尺度スコアとサマリスコアは、自己炎症性疾患と他の疾患との間には有意差は無かった。生活の困難感では、症状における発熱や痛みを 2~4 割の患者が訴えていた。症状の増悪を避けるための外出抑制や将来への不安は、SF-36 の精神的および役割／社会的側面のサマリスコアと相関しており、程度が強いほどサマリスコアも低かった。対人関係では学校や職場での周囲の理解が得られないと感じている割合が約半数認められた。家族からの偏見や医師との関係性が、SF-36 の精神的および役割／社会的側面のサマリスコアと関連していることが分かった。身体障害者手帳の有無や医療費助成受給の有無は、身体的サマリスコアとの関連していた。自己炎症性疾患においても他の疾患と同様の傾向であった。

【結論】ICF における活動の抑制・制限は、患者 QOL を下げる要因となっている可能性があった。また家族や担当医との関係性も患者 QOL に寄与していると思われた。患者を取りまく周囲との相互理解は未だ不十分であることが分かった。これらはアンメットニーズの一部に相当すると考えられ、患者アウトカムの向上にとって重要な要因であると思われた。

A. 研究目的

難治性・希少免疫疾患患者では、医療の内容、質や医療費等のアンメットメディカルニーズ (UMN) のみならず、食事や運動、睡眠などの日常生活、妊娠・就学などのライフイベント等、様々な場面においてアンメットニーズが存在すると考えられるが、その現状は必ずしも十分に把握されていない。またわが国における自己免疫疾患・血管炎症候群・自己炎症性疾患患者の QOL に関する報告は多くない。

本研究は、自己免疫性疾患・血管炎症候群・自己炎症性疾患患者の健康関連 QOL を評価すると同時に、患者会への相談事例の中から、国際生活機能分類（ICF）の「活動」や「参加」のドメインに該当する項目を中心に集められた質問項目から構成される調査票を作成し、これらの項目に対する回答状況の分析と健康関連

QOL スコアとの関連について検討することを目的とした調査研究の結果¹を踏まえ、自己炎症性疾患について他の疾患と比較検討することを目的とした。

B. 研究方法

調査票は各患者会事務局を通じ、研究への参加を協力の意志を示していただいた方に郵送で送付し、研究参加同意の意思を記した無記名の回答票を回収した。本調査では全て自記式回答とし、代理回答は行わなかった。疾患の特性および患者会に所属している会員構成から、本研究では調査対象を女性のみとし、対象年齢は 16 歳以上とした。

包括的 QOL 尺度としては、昨年度までの本研究班における検討から、青年期および成人期に対し利用することが可能であろうと判断された包括的健康関連尺度

の一つであるSF-36v2日本語版（スタンダード版）を使用した。合わせて年齢や病名等の基本情報と「生活の困難感に関する調査票」（別紙）への回答を求めた。

統計学的解析としては記述統計のほかに、SF-36v2国民標準値とのスコアの比較には、国民標準値に基づき標準化されたスコアに対してt検定を行った。調査で得られたSF-36v2の標準化されたサマリスコア間の比較には、一元配置分散分析を行った後、Turkeyの多重比較を行った。「生活の困難感に関する質問票」の順序尺度項目とSF-36v2とのサマリスコアとの関連性については、Spearmanの順位相関による分析を行った。

本研究は、「難治性・希少免疫疾患患者のアンメットニーズに関する探索的観察研究」として、国立成育医療研究センター倫理審査委員会の承認を得て実施された（課題番号：2022-132）。

C. 結果

対象者の背景

研究参加の意思を示した患者65名に調査票を発送し、52名から回答を得た（回収率80.0%）。原疾患の内訳は、①若年性特発性関節炎15名、②全身性エリテマトーデス22名（うちシェーグレン症候群合併2名）、皮膚筋炎／多発性筋炎2名、強皮症2名、混合性結合組織病1名、シェーグレン症候群1名、高安動脈炎1名、③自己炎症性疾患6名（うち家族性地中海熱4名、クリオピリン関連周期熱症候群1名、CINCA症候群1名）であった。性別は全例女性であり、年齢の平均値は40.8歳（標準偏差14.9歳）、中央値39.5歳（最小16歳、最大65歳）であり、20歳未満は5名、就学または就労中は40名（うち就学中7名、未回答1名）であった。就学・就労状況の割合について、自己炎症性疾患とその他の疾患を比較したが、統計学的な差は認めなかった（表1）。

現在、小児慢性特定疾病による医療費助成を受給中5名、指定難病による医療費助成を受給中38名（うち軽症高額該当9名）であった。小児慢性特定疾病受給者5名のうち、身体障害者手帳を有していた者は1名、指定難病受給者38名のうち、身体障害者手帳を有していた者は11名（うち軽症高額該当1名）であった。

過去に小児慢性特定疾病を受給していた者は13名おり、そのうち現在指定難病を受給している者は8名（61.5%）であった。8名中4名は軽症高額該当者であった。過去に小児慢性特定疾病を受給していたが、現在指定難病を受給していない者は5名で、そのうち1名は身体障害者2級であった。医療費助成を受けていない者は全部で9名おり、そのうち2名は身体障害者手帳2級を有していた。

身体障害者手帳の有無について、自己炎症性疾患とその他の疾患を比べたが差は認めなかった（表2）。また指定難病や小児慢性特定疾病の受給割合も差は認めなかった（表3、4）。

包括的QOL尺度の結果と国民標準値との関係

①若年性特発性関節炎、②膠原病、③自己炎症性疾患の3群に分け、SF-36の8つの下位尺度と3つのサマリスコアの国民標準値に基づいたスコアの平均値について分散分析を行ったところ、全ての尺度に平均値の差は認めなかった（身体機能 $F=0.755$ $P=0.467$ 、日常生活機能・身体 $F=2.676$ $P=0.079$ 、体の痛み $F=1.461$ $P=0.242$ 、全体的健康感 $F=2.192$ $P=0.123$ 、活力 $F=0.382$ $P=0.684$ 、社会生活機能 $F=1.436$ $P=0.248$ 、日常役割機能・精神 $F=1.467$ $P=0.241$ 、心の健康 $F=0.589$ $P=0.559$ 、身体的サマリスコア $F=0.766$ $P=0.470$ 、精神的サマリスコア $F=0.614$ $P=0.546$ 、役割／社会的サマリスコア $F=1.461$ $P=0.242$ ）。

自己炎症性疾患の下位尺度スコアの換算値およびサマリスコアを表5に示した。下位尺度およびサマリスコアについて、国民標準値（全年齢・女性）の平均値と比較したところ、日常役割機能・精神および心の健康以外の下位尺度は、全て国民標準値よりも低く、サマリスコアは身体的側面についてのみ、国民標準値よりも有意に低かった。自己炎症性疾患とその他の疾患について、下位尺度スコアおよびサマリスコアを比較したが、統計学的な有意差は認めなかった。

「生活の困難感に関する質問票」の回答結果

全体の有病期間は、平均24.2年（標準偏差11.7年）、中央値22.0年（最小1.7年、最大58.9年）であり、確定診断までに有した期間は、平均3.6年（標準偏差9.1年）、中央値0.5年（最小0.04年、最大

42.0年)であった。自己炎症性疾患とその他の疾患とを比較したところ、有病期間は自己炎症性疾患(平均31.2年、標準偏差18.1年)、その他の疾患(平均23.2年、標準偏差10.5年)で $P=0.338$ と両群で差を認めなかったが、確定診断までに有した期間については、自己炎症性疾患(平均22.3年、標準偏差17.3年)、その他の疾患(平均1.2年、標準偏差2.7年)で $P=0.030$ (Cohen's $d=3.48$ 95%信頼区間 2.370-4.558)であった。

各設問については、自己炎症性疾患が $n=6$ と少数であること、SF36の下位尺度やサマリスコア傾向が他の疾患と類似していることから、以下の質問票の結果については、全体の結果のみを示した。

<自身の症状について>

症状が落ち着いているときも集中力が低下することが週に数日以上ありが25%、症状や治療により不眠やイライラが生じることが週に数日以上ありが35%、発熱や倦怠感、脱力やめまいなどで活力がわからないことが週に数日以上ありが33%、発熱や痛みで起き上がれなくなるが週に数日以上ありが17%、発熱や痛みで徒歩や交通機関を使った移動が週に数日以上できなくなるが23%、症状がでていないときでも外出を制限することが頻回にあるは40%であった。20%が頻回に将来の不安を抱えることであると回答した(表7)。

自己炎症性疾患において、ふだんの生活の中でとくに困る症状を自由記載で尋ねたところ、関節痛や頭痛といった「痛み」が最も多く、次いで「発熱」であった。また症状のことを考え、常に気にしていることがあるか、という自由記載に対しては、「体を冷やさない」が最も多く、ついで「活動制限」が挙げられていた。

<家族や親族との関係について>

困ったときに相談できる家族がいると回答した者が98%であった。おおよそ理解があるとされた割合は、母親が81%、父親が61%、きょうだい65%、配偶者が86%、祖父母が68%であった(それぞれの家族がいる場合)。家族から偏見や心ない言葉を受けたことがあると回答した者は約1割だった(表8)。

自己炎症性疾患における、家族や親族との関係で困っていることや悩んでいること、に対する自由記載では、家族が忙しい時に手助けしてもらえない、症状

のない親戚から冷遇される、などが報告された。

<友人との関係について>

ほとんどが一部または多くの友人に、自分の病気のことを伝えていた。困ったときに助けてくれる友人がいると回答した割合は67%、友人の理解がおおよそあると答えた割合は71%であった。友人から偏見や心ない言葉をしばしば受けると答えた者はおらず、ときどき/たまにと回答した割合は15%であった(表9)。

自己炎症性疾患における、友人との関係で困っていることや悩んでいること、に対する自由記載では、友人との約束のキャンセルや友人から体調について気を遣われすぎていると感じていたり、自分だけエレベーターの利用が許可されていることが気まづく感じる、などが報告された。

<同級生や同僚との関係について>

約8割が同級生や同僚に、自分の病気のことを伝えていた。困ったときに助けてくれる同級生や同僚がいると回答した割合は75%、同級生や同僚の理解がおおよそあると答えた割合は52%であった。同級生や同僚から偏見や心ない言葉をしばしば受けると答えた者は4%おり、ときどき/たまにと回答した割合は15%であった(表10)。

自己炎症性疾患における、同級生や同僚との関係で、困っている事や悩んでいること、に対する自由記載では、学校や職場でのいじめや嫌がらせについての報告があった。

<学校や職場との関係について>

85%が学校や職場に、自分の病気のことを伝えていた。伝えない場合の理由を自由記載で求めたところ、自分自身が配慮の必要がないと感じている場合と、配慮を求めたいが理解や配慮が得られない場合があることがわかった。困ったときに助けてくれる学校の先生や職場の上司がいると回答した割合は60%(先生や上司がいる場合)、先生や上司の理解がおおよそあると答えた割合は51%(病気を伝えている場合)、先生や上司から偏見や心ない言葉をしばしば受けると回答した者は6%おり、ときどき/たまにと回答した割合は17%であった。また病気のことを伝えている場合に、学校や職場が病状を理解し適切な対応をとってくれると回答した割合は70%であった(表11)。

自己炎症性疾患において、病気について学校や職場に伝えていない、または一部の人にしか伝えていない場合の理由としては、理解してもらるのが難しい、プライバシーが心配、理解が無い人が一定数いて嫌がらせを受けるから、という報告があった。また学校や職場との関係で困ってることや悩んでいることについては、学校では出席日数のこと、周囲の病状に対する無理解、症状が大きく変動するため責任を問われる仕事を引き受けづらい、などの報告があった。

<就学や就労について>

病気について周囲の理解が十分でなかったため、思ったような就学や就労ができなかったと感じたことがある割合は 53%であった。また病気について十分な理解を得られず、学校や職場を辞めざるを得なかったことがあると回答した割合は 48%であった（表 12）。

自己炎症性疾患において、学校生活や就労に関して困っていることや悩んでいることがあるか、に対しする自由記載では、学校では教室までの移動や体育や学校祭等への参加の他に、「さぼり」と言われて困ったという報告があった。また就労については資格なしの仕事だと復職ができない、という報告があった。

<医師との関係について>

担当医に対し自分の病状や不安、困りごとをためらわずにおおよそ相談できると答えた割合は 75%であった。担当医におおよそ理解してもらえていると感じている割合は 67%であった。また担当医が病状や治療について責任をもって説明してくれていると感じている割合は 80%であり、担当医と病状や治療方針など自分の不安をよく話し合い一緒に取り組めることが、おおよそできると回答した割合は 73%であった。担当医と意見が合わず、第三者に意見を求めたことがある割合は 37%であった。

担当医でない医師に病状をおおよそできると回答した割合は 83%である一方、医師に病気がことが上手（うま）く伝わらず困ったことがあると回答した割合は 46%あった。

かかりつけ以外に診療をしてもらえる病院が近くにあると答えた割合は 50%であり、今までに診療拒否を経験したことのある割合は 27%であった（表 13）。

自己炎症性疾患において、診断や治療を行える医療機関を見つけるまでの苦労については、ほぼ全例、受

け入れてくれる医療機関にたどり着くまでにかかなり苦労していた。また診断が付かない課程で、精神疾患と言われている症例も複数認められた。

担当医（主治医）との関係性について困っていることや悩んでいることに対する自由記載では、悩みをしっかりと受け止めてもらえなかったり、医師の考えを押しつけてくると感じている症例が認められた。また医療従事者との関係性については、専門医以外の病気に対する知識の不足や医療従事者同士の連携が上手くいっておらず苦労するという報告があった。

<行政の支援について>

障害福祉サービスの利用を検討もしくは利用するために、障害福祉担当窓口と相談したことがあると回答した割合は 27%であった。相談したことがあると回答したうちの約 6 割は、身体障害者手帳を有していた（表 14）。

<病気とのつきあいで一番辛いこと>

自己炎症疾患における自由記載では、

- ・ たとえ調子がよくても活動量を上げると必ず体調を崩すため残念な気持ちになる、社会から孤立する、社会的信用を失う
- ・ 学校生活を犠牲にして通院しなければならない
- ・ 周囲が「病人」扱いしてしまうため、自分と周りとの温度差があり、過剰に気遣いを受けて辛い
- ・ 診断までに時間がかかり身体的苦痛が続き、経済的に破綻した
- ・ 診断後も情報が少なく、また医師とのコミュニケーションが上手くいかない

などの報告があった。

<ここが改善されると、ふだんの生活がもう少し楽になると思うこと>

自己炎症性疾患における自由記載では、

- ・ 病気を抱えながらの育児の緊張感や辛さ
- ・ 家族を含めたインフォーマルなサポートの限界
- ・ 行政サービスを含む社会の支援の拡充
- ・ 内臓疾患特有の見た目では分からない辛さについての周囲の理解
- ・ 「病人」扱いせず、体調への配慮があれば働けること

- ・ 病気のことを分かりやすく説明する方法やツールがあればよい
 - ・ 病気についての「伝達」、「知識」、「心のケア」を行える支援者
 - ・ 注射薬のための通院が大変。災害時における不安
 - ・ 育児や家事は発作の有無にかかわらずやらなければならないことを理解して欲しい
 - ・ 交通費などの経済的な支援
- などの報告があった。

生活の困難感の結果と包括的 QOL スコアの関係

生活の困難感の質問票項目と包括的 QOL 尺度である SF-36v2 のサマリスコアとの関連性について検討を行った。

症状に関する項目では、[A-8]外出抑制と精神的側面のサマリスコア (MCS) との間に、Spearman の順位相関 $\rho = 0.615$ ($P < 0.001$)、また役割/社会的側面のサマリスコア (RCS) との間に、 $\rho = 0.456$ ($P < 0.001$) の相関を認めた。また [A-9] 将来の不安と MCS の間に $\rho = 0.487$ ($P < 0.001$)、RCS との間に $\rho = 0.451$ ($P < 0.001$) の相関を認めた。

対人関係に関する項目では、[B-7] 家族からの偏見と RCS との間に $\rho = 0.551$ ($P < 0.001$) の相関を認めた。また [G-1] 担当医とためらわずに話せるかと MCS の間に $\rho = -0.286$ ($P = 0.042$)、RCS との間に $\rho = -0.348$ ($P = 0.012$) の負の相関を認めた。

身体障害者手帳の有無については、身体的サマリスコア (PCS) が、有りの場合平均 23.5 (標準偏差 12.2)、無しの場合平均 42.7 (標準偏差 11.5) で t 検定にて $P < 0.001$ 効果量 Cohen $d = -1.646$ (95% 信頼区間 -2.348 から -0.931) で有意に有りの場合の方が PCS が低値であった。また何らかの医療費助成受給の有無については、PCS が有りの場合平均 35.8 (標準偏差 14.0)、無しの場合平均 48.7 (標準偏差 11.2) で t 検定にて $P = 0.02$ 効果量 Cohen $d = -0.943$ (95% 信頼区間 -1.716 から -0.161) で有意に有りの場合の方が PCS が低値であった。

D. 考察

調査全体としては、16 歳から 65 歳まで年齢層でおおよそ偏りなく回答を取得できた。20 歳未満の回答

者は全て小児慢性特定疾病による医療費助成を受給していたが、過去に小児慢性特定疾病を受給していた者の 4 割は、指定難病による医療費助成を受けておらず、また指定難病の受給者の半分は軽症高額該当であった。指定難病を受けられていないもののうち 4 名は若年性特発性関節炎、その他は全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、家族性地中海熱がそれぞれ 1 名ずつであり、疾病名上は指定難病の対象疾病であった。

自己炎症性疾患における、SF-36v2 スコアの国民標準値との比較では、全体的に下位尺度の平均値が標準値を下回っていたが、身体的側面に関するサマリスコアが有意に低下していたことから、健康上の理由による活動性の低下、身体的理由での仕事や日常生活での問題、体の痛み、全体的健康感の低下による要因が大きいと思われた。一方で、SF-36 の「心の健康」のスコアは重度うつ病を反映するが²⁾、平均値は低くなかったことから、全体としては、強い抑鬱状態となっている症例は少なかった。これは他の疾患と同様の傾向であった。

生活の困難感に関する質問票は、国際生活機能分類における活動と参加のドメインに関連した項目を中心に集めたものとなっている。これまで一般的には、病気の重症度や ADL といった医学的視点からの評価が多かったが、患者の重荷は生活全般に及ぶと考えられることから、一般的な評価尺度では項目が立ちづらい領域についての評価を目指して作成された。

発熱や痛みといった病状を反映する病態のほか、倦怠感やイライラ等による活力の低下、さらに症状がなくとも増悪を恐れての活動抑制が 2~4 割の患者で認められていた。またこれらと包括的 QOL 尺度、とくに心の健康や心理的な影響による社会活動に関して、QOL スコアを下げる関係性が比較的強く認められた。これは病気の重症度だけでは、患者の QOL を正しく評価できないという一つの示唆であると思われた。

自己炎症性疾患における自由記載においても、全ての症例において、痛みや発熱について触れられており、重荷の一つであることが窺えた。

理解者の存在は患者の QOL に大きな影響を与える。母親や配偶者が理解者として相対的に大きな役割を担っていることがわかった。一方で同級生や同僚、先生や上司といった社会環境においては、良き理解者が得られている割合は約半数であり、周囲との相互理解の不足が明らかとなった。約半数に就学や就労での困難を経験していることから、相互理解が今後の大き

な課題であると思われた。

自己炎症性疾患における自由記載から、とくに統一的な対応を求められることの多い学校生活において、サボりと誤解されたり、いじめの対象となったりしたという報告が散見された。これらも周囲との相互理解の不足が原因の一つであると考えられた。

対人関係に関する項目も QOL スコアと関連性が認められたが、とくに家族からの偏見が、社会性の QOL スコアに大きな影響を与えていた。また担当医との関係性も心の健康や心理的影響による社会活動に影響を及ぼす可能性が認められ、患者にとって、医療従事者の理解や支援は重要であることが示唆された。

自己炎症性疾患では、稀少疾病であることから一般診療医の理解が及んでいない様子が自由記載文から窺えた。主治医の対応に苦慮している症例も散見されたことから、疾病の正しい理解や情報提供はもちろんのこと、病気を診るのではなく、人を診るのだという医療の基本に立ち返ることが必要である。

身体障害者手帳の有無や医療費助成受給の有無は、身体的 QOL スコアと関連性があったが、精神的・役割／社会的 QOL スコアとの関連性が乏しかった。これは医療や障害における支援が病気の重症度と言った身体的側面を重視して評価されているためであると考えられた。裏返せば、患者の困難感は身体的側面だけではないため、精神的・社会的側面の評価と支援が不足している可能性を示唆していると思われた。

E 結論

患者会の協力の下、健康関連 QOL および国際生活機能分類の概念を基にした生活の困難感に関する調査を実施した。健康関連 QOL 尺度からは、全体的に国民標準値よりもスコアが低い傾向にあることがわかり、とくに身体的側面に関してスコアが下がる傾向にあった。生活の困難感に関する調査から、心の健康や心理的側面からの社会性に影響を与える要因が明らかとなってきた。これらはこれまで注目されにくかった領域の一つであると思われ、アンメットニーズの一部を補足している可能性があると思われた。

今後は、自己炎症性疾患については、小児患者の割合も多いことから、子ども自身やその保護者の視点からの評価も重要であると思われた。

F 謝辞

本研究への協力をご快諾いただきました、CAPS 患者・家族の会、全国膠原病友の会、高安動脈炎友の会～あけぼの会、あすなる会、自己炎症疾患友の会、各患者会ならびにご回答いただきました方々に感謝申し上げます。

G 参考文献

- 1 盛一享徳. 国際生活機能分類の概念を反映した生活の困難感と健康関連 QOL に関する調査について. 令和 4 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(免疫アレルギー疾患等政策研究事業(免疫アレルギー疾患政策研究分野))「難治性・希少免疫疾患におけるアンメットニーズの把握とその解決に向けた研究」分担研究報告書. 2023.
- 2 Yamazaki S, Fukuhara S, Green J. Usefulness of five-item and three-item Mental Health Inventories to screen for depressive symptoms in the general population of Japan. Health and quality of life outcomes. 2005;3.
- 3 福原俊一, 鈴鴨よしみ. SF-36v2 日本語版マニュアル. iHope International 株式会社, 京都, 2004, 2019.

表 1. 自己炎症性疾患とその他の疾患の就学・就労状況の比較

自己炎症	就学・就労状況					合計
	就学	就労 (週 20 時間 未満)	就労 (週 20 時間 以上)	未就学・未 就労	未記入	
no	5 (10.9%)	12 (26.1%)	18 (39.1%)	10 (21.7%)	1 (2.2%)	46
yes	2 (33.3%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	6

※ Fisher' s Exact Test では両群の割合の差はなし (P = 0.178)

表 2. 自己炎症性疾患とその他の疾患の身体障害者手帳保有割合の比較

自己炎症	身体障害者手帳		合計
	なし	あり	
no	32 (71.1%)	13 (28.9%)	45
yes	5 (83.3%)	1 (16.7%)	6

※ Fisher' s Exact Test では両群の割合の差はなし (P = 1.000)

表 3. 自己炎症性疾患とその他の疾患の指定難病受給割合の比較

自己炎症	指定難病			合計
	なし	あり	過去にあり	
no	11 (24.4%)	33 (73.3%)	1 (2.2%)	45
yes	2 (33.3%)	3 (50.0%)	1 (16.7%)	6

※ Fisher' s Exact Test では両群の割合の差はなし (P = 0.166)

表 4. 自己炎症性疾患とその他の疾患の小児慢性特定疾病受給割合の比較

自己炎症	小児慢性特定疾病			合計
	なし	あり	過去にあり	
no	28 (63.6%)	3 (6.8%)	13 (29.5%)	44
yes	4 (66.7%)	2 (33.3%)	0	6

※ 1名未記入

※ Fisher' s Exact Test では両群の割合の差はなし (P = 0.071)

表 5 SF-36 下位尺度の国民標準値に基づいたスコアリング結果と性別国民標準値との比較（自己炎症性疾患）

		身体機能	日常役割機能・身体	体の痛み	全体的健康感	活力	社会生活機能	日常役割機能・精神	心の健康	3コンポーネント・サマリスコア		
										身体的	精神的	役割／社会的
自己炎症性疾患	度数	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	平均値	37.6	33.1	35.5	39.2	41.2	39.0	45.7	46.1	34.4	45.5	45.2
	標準偏差	22.5	21.9	11.4	16.6	20.9	20.0	13.1	15.1	16.0	12.7	14.1
国民標準値 (女性)	度数	1654	1654	1654	1654	1654	1654	1654	1654	1654	1654	1654
	平均値	49.5	49.8	49.4	50.2	49.7	49.8	50.0	50.1	49.5	50.0	50.0
	標準偏差	10.1	10.1	10.1	10.0	10.1	10.2	10.0	10.2	9.4	9.8	10.4
	P	0.004	<0.001	<0.001	0.007	0.042	0.010	0.288	0.341	<0.001	0.257	0.257

※ SF-36v2 国民標準値に基づいた標準値（2017年版）の全女性平均との比較³。

※ 自己炎症性疾患の下位尺度スコアの換算値およびサマリスコアと国民標準値の平均値を t 検定にて比較した。

表 6. SF-36 下位尺度の自己炎症性疾患とその他の疾患との比較

		身体機能	日常役割機能・身体	体の痛み	全体的健康感	活力	社会生活機能	日常役割機能・精神	心の健康	3 コンポーネント・サマリスコア		
										身体的	精神的	役割／社会的
自己炎症性疾患	度数	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	平均値	64.2	49.0	43.5	37.3	38.6	58.3	75.0	58.3	34.4	45.5	45.2
	標準偏差	41.2	47.5	25.1	32.3	43.0	44.5	29.4	29.9	16.0	12.7	14.1
その他の疾患	度数	45	45	46	45	46	46	45	46	45	45	45
	平均値	72.4	67.5	56.7	43.4	47.2	72.0	77.8	67.7	38.3	49.0	49.5
	標準偏差	24.9	23.5	24.3	19.8	19.0	24.7	20.6	18.4	14.2	8.0	10.6
	P	0.649	0.387	0.267	0.672	0.647	0.491	0.830	0.484	0.590	0.532	0.496

※ 自己炎症性疾患の下位尺度のスコアおよびサマリスコアの平均値を t 検定にて比較した。

表 7 「生活の困難感に関する質問票」に対する回答 (A. あなたの症状について)

A-3. 症状が落ち着いているときでも集中力が低下することがありますか。

回答	度数	割合 (%)
(ほぼ) 毎日	4	7.7
週に数日	9	17.3
月に数回	12	23.1
2～3か月に1度	5	9.6
(ほとんど) ない	22	42.3
合計	52	100.0

A-4. 症状や治療によって、眠れなくなったりイライラしたりすることがありますか。

回答	度数	割合 (%)
(ほぼ) 毎日	5	9.6
週に数日	13	25.0
月に数回	10	19.2
2～3か月に1度	5	9.6
(ほとんど) ない	19	36.5
合計	52	100.0

A-5. 発熱や体のだるさ、力が入らない、めまい、などがあり活力がわかず、体を動かせなくなることがありますか。

回答	度数	割合 (%)
(ほぼ) 毎日	5	9.6
週に数日	13	25.0
月に数回	10	19.2
2～3か月に1度	5	9.6
(ほとんど) ない	19	36.5
合計	52	100.0

A-6. 発熱や関節痛や頭痛などのからだの痛みのために、起き上がれなくなることがありますか。

回答	度数	割合 (%)
(ほぼ) 毎日	4	7.7
週に数日	5	9.6
月に数回	14	26.9
2～3か月に1度	8	15.4
(ほとんど) ない	21	40.4
合計	52	100.0

A-7. 発熱や関節痛や頭痛などのからだの痛みのために、歩きやバス・電車などを使った移動ができなくなる場合がありますか。

回答	度数	割合 (%)
常にある	6	11.5
しばしばある	6	11.5
ときどきある	6	11.5
たまにある	15	28.8
めったにない	11	21.2
ない	8	15.4
合計	52	100.0

A-8. 発熱や痛みなどの症状がでていないときでも、症状が現れたり悪化したりしないよう、外出を制限したり止めたりすることがありますか。

回答	度数	割合 (%)
常にある	7	13.5
しばしばある	14	26.9
ときどきある	9	17.3
たまにある	9	17.3
めったにない	4	7.7
ない	9	17.3
合計	52	100.0

A-9. 将来が不安になり生きる希望を失ったことがありますか。

回答	度数	割合 (%)
常にある	2	3.8
しばしばある	8	15.4
ときどきある	10	19.2
たまにある	11	21.2
めったにない	8	15.4
ない	12	23.1
未回答	1	
合計	52	98.1

表8 「生活の困難感に関する質問票」に対する回答 (B. あなたと家族や親族との関係について)

B-1. あなたには、困ったときに頼ることができる家族（親、きょうだい、配偶者・パートナー）がいますか。

回答	度数	割合 (%)
いる	51	98.1%
いない	1	1.9%
合計	52	100.0%

B-2. あなたの母親は、あなたのことを理解してくれますか。

回答	度数	割合 (%)
よく	20	38.5%
だいたい	14	26.9%
少し	3	5.8%
してくれない	3	5.8%
わからない	2	3.8%
母親はいない	10	19.2%
合計	52	100.0%

B-3. あなたの父親は、あなたのことを理解してくれますか。

回答	度数	割合 (%)
よく	12	23.1%
だいたい	11	21.2%
少し	5	9.6%
してくれない	4	7.7%
わからない	6	11.5%
父親はいない	14	26.9%
合計	52	100.0%

B-4. あなたの兄弟姉妹は、あなたのことを理解してくれますか。

回答	度数	割合 (%)
よく	12	23.1%
だいたい	18	34.6%
少し	5	9.6%
してくれない	6	11.5%
わからない	5	9.6%
兄弟姉妹はいない	6	11.5%
合計	52	100.0%

B-5. あなたの配偶者やパートナーは、あなたのことを理解してくれますか。

回答	度数	割合 (%)
よく	9	17.6%
だいたい	15	29.4%
少し	2	3.9%
してくれない	2	3.9%
わからない	0	
配偶者・パートナーはいない	23	45.1%
未回答	1	
合計	52	100.0%

B-6. あなたの祖父母は、あなたのことを理解してくれますか。

回答	度数	割合 (%)
よく	9	17.6%
だいたい	15	29.4%
少し	2	3.9%
してくれない	2	3.9%
わからない	0	
配偶者はいない	23	45.1%
未回答	1	
合計	52	100.0%

B-7. あなたは家族や親族から、病気に関して偏見や心ない言葉を受けた経験がありますか。

回答	度数	割合 (%)
常にある	1	1.9%
しばしばある	4	7.7%
ときどきある	3	5.8%
たまにある	7	13.5%
めったにない	8	15.4%
ない	29	55.8%
合計	52	100.0%

表9 「生活の困難感に関する質問票」に対する回答 (C. あなたと友人との関係について)

C-1. あなたは友人に、自分の病気のことを伝えてありますか。

回答	度数	割合 (%)
たいてい伝えている	18	34.6%
一部の人には伝えている	32	61.5%
伝えていない	2	3.8%
友人はいない	0	
合計	52	100.0%

C-2. あなたには、病気で困っているときに手助けをしてくれる友人がいますか。

回答	度数	割合 (%)
いる	35	67.3%
いない	17	32.7%
合計	52	100.0%

C-3. あなたの友人は、あなたについて理解がありますか。

回答	度数	割合 (%)
よく	16	30.8%
だいたい	21	40.4%
少し	9	17.3%
してくれない	0	
わからない	5	9.6%
友人はいない	0	
病気のことを伝えていない	1	1.9%
合計	52	100.0%

C-4. あなたは友人から、病気に関して偏見や心ない言葉を受けたことがありますか。

回答	度数	割合 (%)
常にある	0	
しばしばある	0	
ときどきある	4	7.7%
たまにある	4	7.7%
めったにない	42	80.8%
ない	1	1.9%
病気のことを伝えていない	1	1.9%
合計	52	100.0%

表 10 「生活の困難感に関する質問票」に対する回答 (D. あなたと同級生や同僚との関係について)

D-1. あなたは学校の同級生や職場の同僚に自分の病気のことを伝えてありますか。

回答	度数	割合 (%)
たいてい伝えている	20	38.5%
一部の人には伝えている	22	42.3%
伝えていない	7	13.5%
同級生や同僚はいない	3	5.8%
合計	52	100.0%

D-2. あなたには、病気で困っているときに手助けしてくれる同級生や同僚がいますか。

回答	度数	割合 (%)
いる	38	74.5%
いない	13	25.5%
未回答	1	
合計	52	100.0%

D-3. あなたの同級生や同僚は、あなたについて理解してくれますか。

回答	度数	割合 (%)
よく	7	13.5%
だいたい	20	38.5%
少し	13	25.0%
してくれない	1	1.9%
わからない	7	13.5%
同級生や同僚はいない	3	5.8%
病気のことを伝えていない	1	1.9%
合計	52	100.0%

D-4. あなたは同級生や同僚から、病気に関して偏見や心ない言葉を受けたことがありますか。

回答	度数	割合 (%)
常にある	1	1.9%
しばしばある	2	3.8%
ときどきある	4	7.7%
たまにある	4	7.7%
めったにない	37	71.2%
ない	2	3.8%
病気のことを伝えていない	2	3.8%
合計	52	100.0%

表 11 「生活の困難感に関する質問票」に対する回答 (E. あなたと学校や職場との関係について)

E-1. あなたは学校や職場に自分の病気のことを伝えてありますか。

回答	度数	割合 (%)
たいてい伝えている	28	53.8%
一部の人には伝えている	16	30.8%
伝えていない	4	7.7%
同級生や同僚はいない	4	7.7%
合計	52	100.0%

E-2. 伝えていない、または一部のみにしか伝えていない場合、その理由は何ですか。

自由回答 (抜粋)
配慮の必要性がないため
病気の説明が難しく、なかなか理解が得られないため
伝えても配慮をしてくれないため
理解のない人から非難されるため

E-3. あなたの学校の先生や上司は、病気で困っているときに手助けや配慮をしてくれますか。

回答	度数	割合 (%)
よく	11	22.0%
だいたい	16	32.0%
少し	8	16.0%
してくれない	1	2.0%
わからない	7	14.0%
先生や上司はいない	5	10.0%
病気のことを伝えていない	2	4.0%
未回答	2	
合計	52	100.0%

E-4. あなたの学校の先生や職場の上司は、あなたについて理解してくれますか。

回答	度数	割合 (%)
よく	7	13.7%
だいたい	15	29.4%
少し	14	27.5%
してくれない	3	5.9%
わからない	4	7.8%
先生や上司はいない	5	9.8%
病気のことを伝えていない	3	5.9%
未回答	1	
合計	52	100.0%

E-5. あなたは学校の先生や上司から、病気に関して偏見や心ない言葉を受けたことがありますか。

回答	度数	割合 (%)
常にある	0	
しばしばある	2	3.9%
ときどきある	1	2.0%
たまにある	7	13.7%
めったにない	34	66.7%
先生や上司はいない	4	7.8%
病気のことを伝えていない	3	5.9%
未回答	1	
合計	52	100.0%

E-6. あなたの学校またはあなたの職場は、病気の状況を理解し適切な対応をとってくれますか。

回答	度数	割合 (%)
してくれる	30	60.0%
してくれない	6	12.0%
わからない	7	14.0%
通学または通勤をしていない	3	6.0%
病気のことを伝えていない	4	8.0%
未回答	2	
合計	52	100.0%

表 12 「生活の困難感に関する質問票」に対する回答 (F. あなたの就学や就労について)

F-1. 病気について十分に理解してもらえなかったため、思ったような就学や就労ができなかったと感じますか。

回答	度数	割合 (%)
ある	11	21.2%
少しある	15	28.8%
ない	23	44.2%
就学または就労をしていない	3	5.8%
合計	52	100.0%

F-2. 病気について十分な理解が得られず、学校や職場を辞めざるを得なかったことはありますか。

回答	度数	割合 (%)
ある	14	26.9%
少しある	10	19.2%
ない	26	50.0%
就学または就労をしていない	2	3.8%
合計	52	100.0%

表 13 「生活の困難感に関する質問票」に対する回答 (G. あなたと医師との関係について)

G-1. あなたは、あなたの病状や不安、困っていることを担当医にためらわずに話すことができますか。

回答	度数	割合 (%)
できる	16	30.8%
だいたいできる	23	44.2%
少しできる	11	21.2%
ほとんどできない	1	1.9%
できない	1	1.9%
合計	52	100.0%

G-2. あなたの担当医は、あなたの病状や不安、困っていることについて、よく理解してくれますか。

回答	度数	割合 (%)
よく	13	25.0%
だいたい	22	42.3%
少し	12	23.1%
してくれない	2	3.8%
わからない	3	5.8%
合計	52	100.0%

G-3. あなたの担当医は、症状や治療について責任をもって説明してくれていると感じますか。

回答	度数	割合 (%)
感じる	41	80.4%
感じない	10	19.6%
未回答	1	
合計	52	100.0%

G-4. あなたは担当医と、病気の診断や症状、治療方針や薬の副作用など自分が不安に思うことをよく話し合い、一緒に取り組むことができますか。

回答	度数	割合 (%)
できる	18	35.3%
だいたいできる	19	37.3%
少しできる	9	17.6%
ほとんどできない	4	7.8%
できない	1	2.0%
未回答	1	
合計	52	100.0%

G-5. あなたは、あなたの担当医ではない医師に、病気のことを自分で説明できますか。

回答	度数	割合 (%)
できる	20	38.5%
だいたいできる	23	44.2%
少しできる	8	15.4%
ほとんどできない	1	1.9%
できない	0	
合計	52	100.0%

G-6. あなたは、医師に病気のことが上手（うま）く伝わらず困ったことがありますか。

回答	度数	割合 (%)
ある	24	46.2%
ない	28	53.8%
合計	52	100.0%

G-7. ふだん通院している病院以外に、あなたの住んでいる場所の近くで診察や診療をしてくれる病院がありますか。

回答	度数	割合 (%)
ある	25	50.0%
ない	12	24.0%
わからない	10	20.0%
ふだん通院している病院は家の近くにある	3	6.0%
未回答	2	
合計	52	100.0%

G-9. あなたは今までに、病気の診察や処方を断られたことがありますか。

回答	度数	割合 (%)
ある	14	26.9%
ない	38	73.1%
合計	52	100.0%

G-10. あなたは担当医の説明に納得ができず、第三者に意見を求めたことがありますか（セカンドオピニオンの実施を含みます）。

回答	度数	割合 (%)
ある	19	36.5%
ない	33	63.5%
合計	52	100.0%

表 14 「生活の困難感に関する質問票」に対する回答 (H. 行政の支援について)

H-4. 障害福祉サービスの利用を検討もしくは利用するため、自治体の障害福祉担当窓口にご相談したことがありますか。

		身障手帳の有無		合計
		なし	あり	
障害福祉窓口の利用	なし	32 84.2%	6 42.9%	38 73.1%
	あり	6 15.8%	8 57.1%	14 26.9%
合計		38 100.0%	14 100.0%	52 100.0%

生活の困難感に関する質問票

この質問票は、長い期間、病気とともに暮らしている人が、生活の中でどのような部分に重荷を抱えているのか知ることが目的としています。この質問票は、世界保健機関（WHO）による国際生活機能分類の概念に基づいて作成されています。

回答は、自分の意見に最もを選んで（ ）に ○ をつけてください。_____には、数字や文章を記入してください。

A. あなたの症状について

あなたの症状についてお答えください。現在、症状が落ち着いている場合には、症状が強かった時期を思い出してお答えください。

A-1. はじめて症状があらわれてから現在までの期間は、およそどのくらいですか。

_____年_____か月 くらい

A-2. 確定診断がつくまでに、およそどのくらいの期間がかかりましたか。

① _____年_____か月 くらい

② () 生まれつき ③ () まだ確定診断がついていない

A-3. 症状が落ち着いているときでも、集中力が低下することがありますか。

① () (ほぼ) 毎日 ② () 週に数日 ③ () 月に数回

④ () 2～3 か月に1度 ⑤ () (ほとんど) ない

A-4. 症状や治療によって、眠れなくなったりイライラしたりすることがありますか。

① () (ほぼ) 毎日 ② () 週に数日 ③ () 月に数回

④ () 2～3 か月に1度 ⑤ () (ほとんど) ない

A-5. 発熱や体のだるさ、力が入らない、めまい、などがあり活力がわかず、体を動かせなくなる
ことがありますか。

① () (ほぼ) 毎日 ② () 週に数日 ③ () 月に数回

④ () 2～3 か月に1度 ⑤ () (ほとんど) ない

A-6. 発熱や関節痛や頭痛などのからだの痛みのために、起き上がれなくなることがありますか。

① () (ほぼ) 毎日 ② () 週に数日 ③ () 月に数回

④ () 2～3 か月に1度 ⑤ () (ほとんど) ない

A-7. 発熱や関節痛や頭痛などのからだの痛みために、歩きやバス・電車などを使った移動ができなくなることはありませんか。

- ① () 常にある ② () しばしばある ③ () ときどきある
 ④ () たまにある ⑤ () めったにない ⑥ () ない

A-8. 発熱や痛みなどの症状がでていないときでも、症状が現れたり悪化したりしないよう、外出を制限したり止めたりすることがありますか。

- ① () 常にある ② () しばしばある ③ () ときどきある
 ④ () たまにある ⑤ () めったにない ⑥ () ない

A-9. 将来が不安になり生きる希望を失ったことがありますか。

- ① () 常にある ② () しばしばある ③ () ときどきある
 ④ () たまにある ⑤ () めったにない ⑥ () ない

A-10. ふだんの生活の中で、とくに困る症状はなんですか。

A-11. 症状のことを考え、常に気をつけなければならないことはありますか。

B. あなたと家族や親族との関係について

あなたと親やきょうだいといった家族や祖父母などの親族との関係について、これまでの経験からお答えください。

B-1. あなたには、困ったときに頼ることができる家族（親、きょうだい、配偶者・パートナー）がいますか。

- ① () いる ② () いない

B-2. あなたの母親は、あなたのことを理解してくれますか。

- ① () よく ② () だいたい ③ () 少し
 ④ () してくれない ⑤ () わからない ⑥ () 母親はいない

B-3. あなたの父親は、あなたのことを理解してくれますか。

- ① () よく ② () だいたい ③ () 少し
 ④ () してくれない ⑤ () わからない ⑥ () 父親はいない

B-4. あなたの兄弟姉妹は、あなたのことを理解してくれますか。

- ① () よく ② () だいたい ③ () 少し
④ () してくれない ⑤ () わからない ⑥ () 兄弟姉妹はいない

B-5. あなたの配偶者やパートナーは、あなたのことを理解してくれますか。

- ① () よく ② () だいたい ③ () 少し
④ () してくれない ⑤ () わからない
⑥ () 配偶者・パートナーはいない

B-6. あなたの祖父母は、あなたのことを理解してくれますか。

- ① () よく ② () だいたい ③ () 少し
④ () してくれない ⑤ () わからない ⑥ () 祖父母はいない

B-7. あなたは家族や親族から、病気に関して偏見や心ない言葉を受けた経験がありますか。

- ① () 常にある ② () しばしばある ③ () ときどきある
④ () たまにある ⑤ () めったにない ⑥ () ない

B-8. 家族や親族との関係で、困っていることや悩んでいることはありますか。

C. あなたと友人との関係について

あなたと友人との関係について、これまでの経験からお答えください。

C-1. あなたは友人に、自分の病気のことを伝えてありますか。

- ① () たいいてい伝えている ② () 一部の人には伝えている
③ () 伝えていない ④ () 友人はいない

C-2. あなたには、病気で困っているときに手助けをしてくれる友人がいますか。

- ① () いる ② () いない

C-3. あなたの友人は、あなたについて理解がありますか。

- ① () よく ② () だいたい ③ () 少し
④ () してくれない ⑤ () わからない ⑥ () 友達はいない
⑦ () 病気のことを伝えていない

C-4. あなたは友人から、病気に関して偏見や心ない言葉を受けたことがありますか。

- ① () 常にある ② () しばしばある ③ () ときどきある
④ () たまにある ⑤ () めったにない ⑥ () 友人はいない
⑦ () 病気のことを伝えていない

C-5. 友人との関係で、困っていることや悩んでいることはありますか。

D. あなたと同級生や同僚との関係について

あなたと学校の同級生や職場の同僚との関係について、これまでの経験からお答えください。

D-1. あなたは学校の同級生や職場の同僚に自分の病気のことを伝えていますか。

- ① () たいいてい伝えている ② () 一部の人には伝えている
③ () 伝えていない ④ () 同級生や同僚はいない

D-2. あなたには、病気で困っているときに手助けしてくれる同級生や同僚がいますか。

- ① () いる ② () いない

D-3. あなたの同級生や同僚は、あなたについて理解してくれますか。

- ① () よく ② () だいたい ③ () 少し
④ () してくれない ⑤ () わからない
⑥ () 同級生や同僚はいない ⑦ () 病気のことを伝えていない

D-4. あなたは同級生や同僚から、病気に関して偏見や心ない言葉を受けたことがありますか。

- ① () 常にある ② () しばしばある ③ () ときどきある
④ () たまにある ⑤ () めったにない
⑥ () 同級生や同僚はいない ⑦ () 病気のことを伝えていない

D-5. 同級生や同僚との関係で、困っていることや悩んでいることはありますか。

E. あなたと学校や職場との関係について

あなたと学校の先生や職場の上司との関係について、これまでの経験からお答えください。

E-1. あなたは学校や職場に自分の病気のことを伝えていますか。

- ① () たいいてい伝えている ② () 一部の人には伝えている
③ () 伝えていない ④ () 通学または通勤をしていない

E-2. 伝えていない、または一部のみにしか伝えていない場合、その理由は何ですか。

E-3. あなたの学校の先生や上司は、病気で困っているときに手助けや配慮をしてくれますか。

- ① () よく ② () だいたい ③ () 少し
④ () してくれない ⑤ () わからない
⑥ () 先生や上司はいない ⑦ () 病気のことを伝えていない

E-4. あなたの学校の先生や職場の上司は、あなたについて理解してくれますか。

- ① () よく ② () だいたい ③ () 少し
④ () してくれない ⑤ () わからない
⑥ () 先生や上司はいない ⑦ () 病気のことを伝えていない

E-5. あなたは学校の先生や上司から、病気に関して偏見や心ない言葉を受けたことがありますか。

- ① () 常にある ② () しばしばある ③ () ときどきある
④ () たまにある ⑤ () めったにない
⑥ () 先生や上司はいない ⑦ () 病気のことを伝えていない

E-6. あなたの学校またはあなたの職場は、病気の状況を理解し適切な対応をとってくれますか。

- ① () してくれる ② () してくれない ③ () 分からない
④ () 通学または通勤をしていない ⑤ () 病気のことを伝えていない

E-7 学校や職場との関係で、困っていることや悩んでいることはありますか

(通学や就労をしていない場合や自営業の場合は、こちらに困りごとを記載してください)

F. あなたの就学や就労について

自分の状況に当てはまる質問について、これまでの経験からお答えください。

F-1. 病気について十分に理解してもらえなかったため、思ったような就学や就労ができなかったと感じますか。

- ① () ある ② () 少しある ③ () ない
④ () 就学または就労していない

F-2. 病気について十分な理解が得られず、学校や職場を辞めざるを得なかったことはありますか。

- ① () ある ② () 少しある ③ () ない
④ () 就学または就労していない

F-3. 学校生活や就労に関して、困っていることや悩んでいることはありますか。

G. あなたと医師との関係について

病院の先生（医師）との関係についてお答えください。、これまでの経験からお答えください。

なお、批判的な回答をした場合でも、あなたの主治医に直接伝わることはありません。

G-1. あなたは、あなたの病状や不安、困っていることを担当医にためらわずに話すことができますか。

- ① () できる ② () だいたいできる ③ () 少しできる
④ () ほとんどできない ⑤ () できない

G-2. あなたの担当医は、あなたの病状や不安、困っていることについて、よく理解してくれますか。

- ① () よく ② () だいたい ③ () 少し
④ () してくれない ⑤ () わからない

G-3. あなたの担当医は、症状や治療について責任をもって説明してくれていると感じますか。

- ① () 感じる ② () 感じない

G-4. あなたは担当医と、病気の診断や症状、治療方針や薬の副作用など自分が不安に思うことをよく話し合い、一緒に取り組むことができますか。

- ① () できる ② () だいたいできる ③ () 少しできる
④ () ほとんどできない ⑤ () できない

G-5. あなたは、あなたの担当医ではない医師に、病気のことを自分で説明できますか。

- ① () できる ② () だいたいできる ③ () 少しできる
④ () ほとんどできない ⑤ () できない

G-6. あなたは、医師に病気のことが上手く伝わらず困ったことがありますか。

- ① () ある ② () ない

G-7. ふだん通院している病院以外に、あなたの住んでいる場所の近くで診察や診療をしてくれる病院がありますか。

- ① () ある ② () ない ③ () 分からない
④ () ふだん通院している病院は家の近くにある

G-8. 診断や治療を行える医療施設を見つけるまでに、どのような苦労がありましたか。

G-9. あなたは今までに、病気の診察や処方を通らされたことがありますか。

- ① () ある ② () ない

G-10. あなたは担当医の説明に納得ができず、第三者に意見を求めたことがありますか（セカンドオピニオンの実施を含みます）。

- ① () ある ② () ない

G-11. 担当医（以前の担当医も含む）との関係で、困っていることや悩んでいることはありますか。

G-12. 担当医以外の医師や医師以外の医療従事者との関係で、困っていることや悩んでいることはありますか。

H. 行政の支援について

自分の状況に当てはまる質問について、これまでの経験からお答えください。

H-1. 身体障害者手帳を持っていますか。

- ① () 持っている 等級：() 級 ② () 持っていない

H-2. 精神障害者保健福祉手帳を持っていますか。

- ① () 持っている ② () 持っていない

H-3. 療育手帳を持っていますか。

- ① () 持っている ② () 持っていない

H-4. 障害福祉サービスの利用を検討もしくは利用するため、自治体の障害福祉担当窓口にご相談したことがありますか。

- ① () ある ② () ない

H-5. 現在利用している医療費助成制度はありますか（複数回答可）。

- ① () 子ども医療費助成 ② () 小児慢性特定疾病
③ () 自立支援医療（育成医療） ④ () 自立支援医療（更生医療）
⑤ () 指定難病（認定） ⑥ () 指定難病（軽症高額該当）
⑦その他：

H-6. 最近の1か月あたりの医療費は、およそどのくらいですか（過去1年を振り返ってお答えください）。

1か月あたりの医療費の総額 : _____円ぐらい

そのうち、1か月あたりの自己負担額： _____円ぐらい

1. ふだん感じていることについて

あなたが感じていることについてお答えください。

1-1. あなたが病気と付き合っていく中で、一番つらいと感じることは何ですか。

1-2. ここが改善されると、ふだんの生活がもう少し楽になると思うことは何ですか。

質問は以上です。ご協力ありがとうございました。