厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究

令和 5 年度　総括研究報告書

研究代表者　橋本　隆

令和 6 年（2024）年 5 月

目　　次

Ⅰ．総括研究報告

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究/---------- 1
大阪公立大学大学院医学研究科　橋本 隆
（資料 1）資料　皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班 令和５年度 総会プログラム・抄録集
（資料 2）資料　皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班 橋本班ホームページ

II．分担研究報告

１．コケイン症候群（CS）R5年度政策研究の要約---------- 17
大阪医科薬科大学医学部　森脇真一
（資料 3）資料　Clinical trial on the efficacy and safety of NPC-15 for patients with xeroderma pigmentosum exaggerated sunburn reaction type: XP-1 study protocol for a multicentre, double-blinded, placebo-controlled, two-group crossover study followed by a long-term open study in Japan, BMJ Open 13: e068112 2023
（資料 4）資料　色素性乾皮症と将来の治療展望 皮膚科 4（4）423-427,2023
（資料 5）資料　Effects of Schumann resonance on the proliferation and migration of normal human epidermal keratinocytes and the expression of DEFB1 and SIRT1, J Cosmet Dermatol.1-5 2023
（資料 6）資料　こどもによくみられる光線過敏症 MB Derma,334:29-37.2023.
（資料 7）資料　Deep intronic founder mutations identified in the ERCC4/XPF gene are potential therapeutic targets for a high-frequency form of xeroderma pigmentosum, PNAS.120 (27) e2217423120 2023
（資料 8）資料　コケイン症候群　新薬と臨床 72(6)483-487.2023
（資料 9）資料　今日の治療指針2023
（資料10）資料　最新ガイドラインに基づく皮膚疾患　診療指針2023-24
（資料11）資料　私の治療2021-2022年度版 No.5153（2023年4月3日　WEB掲載）
（資料12）資料　血球貪食症候群発症後に確定診断された種痘様水疱症リンパ増殖異常症の１例　日本小児皮膚科学会雑誌42(2)143-151, 2023
（資料13）資料　色素性乾皮症　皮膚疾患最新の治療2023-2024

２．家族性良性慢性天疱瘡・ダリエ病---------- 20
岐阜大学大学院医学系研究科　岩田浩明
（資料14）資料　家族性良性慢性天疱瘡診療ガイドライン2023　日皮会誌 134（2）273-287 2024

３．化膿性汗腺炎に関する研究---------- 28
日本大学医学部　葉山惟大
（資料15）資料　13th EHSFポスター
（資料16）資料　Real-world safety and effectiveness of adalimumab in patients with hidradenitis suppurativa: A 52-week analysis of a postmarketing surveillance study in Japan. J Dermatol. 50:1034–1044 2023
（資料17）資料　HS西部支部ポスター
（資料18）資料　東京支部HS QOL 一般演題（日本における自己診断化膿性汗腺炎患者の疾病負荷に関する横断的Web調査）

４．壊疽性膿皮症の重症度の検討---------- 31
日本大学医学部　葉山惟大
（資料19）資料　日臨皮PG（壊疽性膿皮症からみえる自己炎症性疾患）

５．自己炎症性皮膚疾患（ウェーバー・クリスチャン症候群など）------ 33
兵庫医科大学医学部　金澤伸雄
（資料20）資料　サルコイドーシス
（資料21）資料　Blau症候群
（資料22）資料　Weber-Christian症候群
（資料23）資料　Autoinflammatory Diseases Due to Defects in Degradation or Transport of Intracellular proteins. Adv Exp Med Biol.144483-9.52024
（資料24）資料　自己炎症性凍瘡様ループス　皮膚科,3(4) 473-482,2023
（資料25）資料　こどもの蕁麻疹・血管性浮腫 MB Derma.334 8-16 2023
（資料26）資料　自己炎症と獲得免疫不全を呈するプロテアソーム機能異常症 臨床免疫・アレルギー科, 80(1) 49-55 2023
（資料27）資料　中條・西村症候群/プロテアソーム関連自己炎症性症候群 リウマチ科 70(5) 478-485 2023
（資料28）資料　自己炎症性疾患 皮膚臨床66(1) 41-52 2024
（資料29）資料　アトピー性皮膚炎と鑑別を要する遺伝性疾患 皮膚科 5(1) 64-69 2024
（資料30）資料　紅斑の診療；紅斑を伴う自己炎症性疾患 MB Derma 345 67-76 2024
（資料31）資料　Summary of the current status of clinically diagnosed cases of Schnitzler syndrome in Japan, Allegology International 72 297-305 2023
（資料32）資料　Efficacy and safety of baricitinib in Japanese patients with autoinflammatory type I interferonopathies (NNS/ CANDLE, SAVI, And AGS), Pediatr Rheumatol Online J 21(1)38 2023
（資料33）資料　Uveitis in a psoriasis vulgaris patient receiving deucravacitinib: a case report. Journal of Cutaneous Immunology and Allergy

６．穿孔性皮膚症（反応性穿孔性膠原症、キルレ病、穿孔性毛包炎、蛇行性穿孔性弾力線維症）・スタージ・ウェーバー症候群の疾患研究と生物統計学研究---------- 39
東北医科薬科大学医学部　川上民裕

7.掌蹠角化症---------- 41
筑波大学医学医療系皮膚科　乃村俊史
（資料34）資料　掌蹠角化症患者会ホームページ

8. 皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究---------- 42
大阪公立大学大学院医学研究科　鶴田大輔
大阪公立大学大学院医学研究科　新谷　歩

9.疣贅状表皮発育異常症の遺伝子診断と診療ガイドラインの作成に関する研究---- 47
弘前大学大学院医学研究科　赤坂英二郎----------
（資料35）資料　Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Clin Immunol 42(7) 1473–1507 2022

III. 研究成果の刊行に関する一覧表　---------- 49

Ⅳ.倫理審査等報告書の写し

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
令和5年度 総括研究報告書

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究

研究代表者:橋本 隆　大阪公立大学大学院医学研究科皮膚病態学 特任教授

研究要旨

令和５年度は、本研究班「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究（橋本班)」の３年間の研究期間の初年度として、研究代表者の大阪公立大学の橋本隆と９名の研究分担者ならびに多数の研究協力者により、皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患、８疾患群（２３疾患）について、厚生労働省政策に寄与する各種作業の他、多くの臨床研究を進め、その研究成果を学会発表および和文・英文論文として公開した。

本研究班で主体的に研究する２種の指定難病であるコケイン症候群（告示番号：192）と家族性良性慢性天疱瘡（告示番号：161）ならびに疣贅状表皮発育異常症について、厚労省担当者・医療関係者・患者グループへの医療情報提供などで厚生労働省政策に貢献した。他の研究班が主体的に研究する指定難病６疾患についても、他の研究班と連携して、厚生労働省政策に寄与する各種作業を行った。また、本研究班で研究する全疾患について、日本皮膚科学会などの関連学会と連携して、診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの作成と改定・更新を行った。さらに、多数の疾患について、より詳細な疫学調査を行い、全国の患者実態を正確に把握し、そのデータを REDCap システムによるレジストリ構築に使用した。

さらに、令和５年度に、家族性良性慢性天疱瘡、ダリエ病、コケイン症候群、疣贅状表皮発育異常症など多くの疾患について、日本皮膚科学会などの関連学会と連携して診療ガイドラインの作成とブラッシュアップを進め、家族性良性慢性天疱瘡について日本皮膚科学会雑誌に公開し、ダリエ病についても近日中に掲載予定である。

並行して、医療統計学を専門とする研究分担者の新谷歩先生および研究協力者の太田恵子先生・立石千晴先生の指導のもと、指定難病のコケイン症候群と家族性良性慢性天疱瘡、ゴーリン症候群・カウデン症候群、掌蹠角化症など、多くの疾患について、REDCap システムを用いたレジストリの構築を終了・継続した。同時に、本研究班で確定診断のための各種検索を行った疾患を中心に、渉猟した血清、血漿、DNA、生検皮膚検体などの生体資料のレポジトリの作成・拡充も進めた。

令和５年度は、診療ガイドラインの作成が終了した多くの疾患について、追加の疫学調査や診療ガイドラインの改定などを行うことにより、指定難病の疾病追加の申請の準備を行い、最終的に、化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症、壊疽性膿皮症の４疾患について実際に指定難病の疾病追加の申請を終了し、現在、結果待ちである。

また、複数の疾患について、臨床試験のための AMED 研究費の応募を進めた。実際に、AMED 研究費を獲得した「シュニッツラー症候群におけるカナキヌマブ治療」について、AMED、神戸直智先生の研究班、橋本班と連携しての医師主導試験を進めた。

さらに、画期的な企画として、「自己炎症性疾患の研究（西小森班)」と連携して研究を進めている自己炎症性疾患と、「免疫不全症候群の研究班（森尾班)」と連携している疣贅状表皮発育異常症について、さらに連携を高め、詳細で高度な研究を進めるため、橋本班・西小森班・橋本班の３班合同の班会議を開催する準備を進めた。令和６年度の初期に３班合班会議を予定している。

また、一年間を通じて、本研究班（橋本班）のホームページの掲載と改定を続け、令和５年 11 月７日に、オンラインで、橋本班の班会議/総会を開催した。

研究分担者
森脇真一　大阪医科薬科大学・教授
岩田浩明　岐阜大学・教授
葉山惟大　日本大学・准教授
金澤伸雄　兵庫医科大学・主任教授
川上民裕　東北医科薬科大学・教授
乃村俊史　筑波大学・教授
鶴田大輔　大阪公立大学・教授
赤坂英二郎 弘前大学・教授
新谷 歩　大阪公立大学・教授

A．研究目的

私どもの研究班「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究（橋本班」の研究目的は、研究の総括を担当する研究代表者の大阪公立大学大学院医学系研究科皮膚病態学の特任教授の橋本 隆と、9 名の研究分担者ならびに多数の研究協力者により、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）として、皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患、8 疾患群、23 疾患について厚生労働省政策に寄与する研究を中心に各種の疫学的ならびに各種の臨床的な研究を遂行することである。

これらの 23 疾患のうち、本研究班（橋本班）が主体的に研究する疾患は、（１）コケイン症候群(Cockayne syndrome; CS)（指定難病：告示番号：192）（森脇真一先生担当)、（２）家族性良性慢性天疱瘡（HHD）（指定難病：告示番号：161)、ダリエ病（DD）（岩田浩明先生担当)、（３）化膿性汗腺炎(HS)、壊疽性膿皮症（PG）（葉山惟大先生担当)、（４）皮膚を病変の主体とする自己炎症性疾患群としての、ウェーバー・クリスチャン症候群（WCS)、スイート病、シュニッツラー症候群、顆粒状 C3 皮膚症（Granular C3 dermatosis, GCD）の４疾患（金澤伸雄先生担当)、（５）穿孔性皮膚症群としての、反応性穿孔性皮膚症、キルレ病、穿孔性毛包炎、蛇行性穿孔性弾力線維症の４疾患（川上民裕先生担当)、（６）掌蹠角化症（乃村俊史先生担当)、（７）ゴーリン症候群、カウデン症候群（鶴田大輔先生担当)、（８）疣贅状表皮増殖異常症（赤坂英二郎先生担当）の、計８疾患群、全１７疾患である。

疣贅状表皮増殖異常症は、「原発性免疫不全症候群の診療ガイドライン改訂、診療提供体制・移行医療体制構、データベースの確立に関する研究班（森尾班)」が研究する原発性免疫不全症候群（告示番号：65）のなかの１疾患であるが、皮膚症状が主体であるため、森尾班と連携して、本研究班（橋本班）が主要な研究を進めている。

また、カウデン症候群は、まだ指定難病ではないが、消化管過誤腫性腫瘍好発疾患群研究班でも研究対象としている。そのため、今後、消化管過誤腫性腫瘍好発疾患群研究班と連携して研究を進め、必要な時は、統合することも考慮する予定である。

上記の疾患のうち、すでに指定難病に疾病追加されているコケイン症候群と家族性良性慢性天疱瘡については、指定難病として必要な各種の項目について、厚生労働省の政策的作業も進める。さらに疣贅状表皮増殖異常症についても「原発性免疫不全症候群の研究班（森尾班)」と連携して指定難病としての厚生労働省の政策的作業も進める。

さらに、２つの他の研究班が主体として研究する以下の 6 疾患についても、その２研究班と連携して、本研究班（橋本班）が皮膚科的な見地から研究を進める。前述の皮膚症状を中心とする自己炎症性疾患、4 疾患の他に、「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（西小森班)」が主体的に研究する、5 種の全身性の遺伝性自己炎症性疾患、中條・西村症候群（NNS）(告示番号：268)、クリオピリン関連周期熱症候群（CAPS）(告示番号：106)、ブラウ症候群（BS）(告示番号：110)、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・痤瘡（PAPA）症候群(告示番号：269)、TNF 受容体関連周期性症候群（TRAPS）(告示番号：108)について、西小森班と連携して皮膚科的な見地から研究を進める（金澤伸雄先生担当)。さらに「稀少てんかんに関する包括的研究班（井

上班)」が主体的に研究するスタージ・ウェーバー症候群(告示番号：157)についても、井上班と連携して、本研究班（橋本班）が、皮膚科的な見地から研究を進める（川上民裕先生担当)。

令和５年度の目的としては、まず、１年間を通して、厚生労働省の担当者・医療関係者・該当する諸疾患の患者グループへの医療情報提供などで厚生労働省政策に貢献する。また、本研究班（橋本班）で研究する上記の２３疾患について、日本皮膚科学会などの関連学会と連携して検討を進め、診断基準と重症度分類を作成・改定する。さらに、本邦の各疾患の患者数と現状のより詳細な状況把握のため、全国疫学調査を継続する。

本研究班の特徴的な点として、医療統計学の専門家である大阪公立大学医療統計学教室教授で研究分担者の新谷歩先生と、研究協力者の太田恵子先生と立石千晴先生の指導により、世界標準システムである Research Electronic Data Capture (REDCap)システムを優先的に用いて、多数のレジストリを構築できることである。将来的には、本研究班で研究する全疾患について、上述の全国疫学調査の患者データを中心に、REDCap システムを用いたレジストリ構築を進める予定でる。また、本研究班の研究中に渉猟した患者の生体試料のレポジトリも作成・継続・拡充する。また、シュニッツラー症候群や家族性良性慢性天疱瘡などについて、AMED 研究費に応募し、医師主導試験を中心に、画期的新規治療法の臨床研究を進める。

さらに、多くの疾患、特に、家族性良性慢性天疱瘡、ダリエ病、コケイン症候群、シュニッツラー症候群、疣贅状表皮発育異常症、カウデン症候群などについて、日本皮膚科学会や小児科関係の学会などと連携して診療ガイドラインを作成し、和文・英文の論文として公開する。また、以前指定難病の疾病追加申請が不採択となった化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、反応性穿孔性皮膚症に加えて、ダリエ病、壊疽性膿皮症、カウデン症候群、疣贅状表皮発育異常症などについて、さらに詳細な全国調査を進め、全国の患者実態を把握し、最新の情報によって診療ガイドラインの改定を行い、指定難病の疾病追加の申請を行う。

また、他の研究班と連携して研究を進めている、上述の自己炎症性疾患 5 疾患と疣贅状表皮発育異常症の計６疾患について、さらに連携を高め、詳細で高度な研究を進めるため、橋本班・西小森班・橋本班の 3 班合同の班会議を開催する。令和 5 年度は、そのための準備を進める。

これらの多くの研究の成果を、最終的に、統計専門家である新谷歩先生と川上民裕先生による統計学的検討を加えて、学会発表および和文・英文論文発表として公開する。また、本研究班（橋本班）のホームページの掲載と改定を継続し、令和 5 年末に、橋本班の班会議/総会を行う。

しかしながら、研究の目的は各疾患群、疾患の間で若干異なるので、以下に、それぞれの疾患群および個々の疾患について、その令和５年度の研究目的を詳細に記載する。

指定難病であるコケイン症候群（CS）に関しては、まず指定難病としての厚生労働省政策に貢献するための各種の作業と書類の作成・提出などを行う。また、コケイン症候群の早期確定診断のため、分担研究者の森脇真一先生が各種の診断検査の作業を継続し、全国の施設からの依頼を受けた患者検体を解析して診断に寄与する。また、令和５年度も、森脇真一先生が中心となって立ち上げたコケイン症候群診断センターを継続し、コケイン症候群家族会の支援も行う。

家族性良性慢性天疱瘡とダリエ病（DD）に関しては、指定難病である家族性良性慢性天疱瘡について、指定難病としての作業と書類の作成・提出などを継続し、厚生労働省政策に寄与する。また、家族性良性慢性天疱瘡とダリエ病の 2 疾患、特にすでに指定難病に採択されている家族性良性慢性天疱瘡について、日本皮膚科学会と連携して診断基準・重症度分類を改定し、診療ガイドラインを作成する。さらに、その治療がいまだ確立していない家族性良性慢性天疱瘡とダリエ病について、診療ガイドライン作成過程で、各種の新規治

療法の有効性を検討する。その検討の過程で候補と考えられた新規薬物療法について、医師主導試験などの臨床試験の開始のために AMED 研究費に応募する。

本年度より、化膿性汗腺炎（HS）類似疾患として、壊疽性膿皮症（PG）も本研究班（橋本班）の研究対象疾患に追加した。化膿性汗腺炎の令和５年度の目的の一つは、本邦における化膿性汗腺炎患者の真の罹患率を検討するため、正常人を対象に、皮疹の有無についてアンケートによる疫学調査を行うことである。この研究は、主にヨーロッパの研究者と連携して、国際共同研究として進める。また、新たに本研究班の対象疾患に追加した化膿性汗腺炎類似疾患である壊疽性膿皮症については、全国疫学調査を行い、日本皮膚科学会と連携して、診断基準・重症度分類を設定し、診療ガイドラインを作成する。さらに、化膿性汗腺炎と壊疽性膿皮症について、指定難病の疾病追加申請を行う。

本研究班が主体的に研究する皮膚病変を主体とする各種自己炎症性疾患のうち、ウェーバー・クリスチャン症候群（WCS)、スイート病、シュニッツラー症候群、顆粒状 C3 皮膚症（GCD）について、全国疫学調査を施行し、診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの策定・改定を進める。また、AMED 研究費に採択されたシュニッツラー症候群に対するカナキヌマブ治療については、研究協力者の神戸直智先生と研究分担者の金澤伸雄先生が中心となって、多施設医師主導治験を進める。同時に、シュニッツラー症候群について、診療ガイドライン作成など、指定難病の疾病追加申請に向けた作業も進める。顆粒状 C3 皮膚症については、研究分担者の金澤伸雄先生を中心に全国疫学調査を継続し、研究協力者の井上徳光先生を中心に、全国の施設に依頼して各種の新鮮検体を渉猟し、本疾患における補体活性化機序を検討し、疾患概念を確立する。

すでに指定難病に指定されている中條・西村症候群（NNS)、TNF 受容体関連周期性症候群（TRAPS)、クリオピリン関連周期熱症候群（CAPS)、ブラウ症候群（BS)、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ（PAPA）症候群の５疾患については、主たる研究班である「自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究班（西小森班)」と連携して診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの改定・策定を行う。また、各種の未診断症例について詳細な遺伝子診断法を施行し、最終的な診断を行う。

穿孔性皮膚症疾患群の、キルレ病、穿孔性毛包炎、反応性穿孔性膠原症、蛇行性穿孔性弾力線維症の 4 疾患について、疫学調査を継続し、REDCap システムを用いたレジストリ構築のデータを渉猟する。また、日本皮膚科学会と連携して診断基準・重症度分類・診療ガイドラインを更新し、再度指定難病の疾病追加申請を行う。また、その発症機序、特に痒み発症機序の解明の検討を進めて今後の新規治療法の開発に役立てる。また、スタージ・ウェーバー症候群については、「希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究班（井上班)」と連携して、疫学調査を行い、診断基準・重症度分類・診療ガイドライン作成・改定・検証を行う。

掌蹠角化症については、その実態解明のための疫学調査を行い、そのデータを利用して REDCap システムを用いたレジストリの構築を進める。さらに、診断基準・重症度分類・診療ガイドライン作成の改定を進め、再度指定難病の疾病追加申請を行う。また、掌蹠角化症患者会の創設を援助し、本疾患の社会へのプロパガンダを進める。さらに、欧米の患者会である先天性爪甲硬厚症・掌蹠角化症患者会と連携して、国際的な研究を進める。

ゴーリン症候群・カウデン症候群については、消化管過誤腫性腫瘍好発疾患群研究班と連携して、その診断基準案と重症度分類および診療ガイドラインの改定を進め、その後、指定難病の疾病追加申請を目指す。また、疫学調査を継続し、そのデータを利用して、医療統計学の新谷歩先生および太田恵子先生、立石千晴先生が、REDCap システムを用いたレジストリの構築を進める。

疣贅状表皮発育異常症（EV）については、令和５年度は、日本皮膚科学会と連携して、疣贅状表皮発育異常症の診断基準・

重症度分類・診療ガイドライン作成・改定を進める。また、本邦における疣贅状表皮発育異常症の患者実態把握のための全国調査と本症の遺伝子診断診断も継続し、将来的に、REDCap システムを用いたレジストリの構築を目指す。

最終的には、本研究班（橋本班）で取り扱う全ての疾患について、研究分担者の大阪公立大学医療統計学教室教授の新谷歩先生のご指導のもと、研究協力者の太田恵子先生、立石千晴先生が中心となって、REDCap システムを用いたレジストリ構築し、希少難治性疾患のデータの収集・管理を行う。

Ｂ．研究方法

本研究班（橋本班）で研究する皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患、８疾患群、２３疾患について、上述の「研究の目的」の欄に記載した目的のために、令和５年度に各種の研究を施行する。

（１）１年間を通じて、厚生労働省担当者・医療関係者への医療情報提供を行うこと、また、医療関係者・患者からの診断・治療法の問い合わせや遺伝子診断の依頼などに対応することで厚生労働省政策に貢献する。

（２）コケイン症候群、家族性良性慢性天疱瘡、ダリエ病、化膿性汗腺炎、壊疽性膿皮症、掌蹠角化症、カウデン症候群、疣贅状表皮発育異常症を中心に、本研究班で研究するほぼ全疾患について、日本皮膚科学会などと連携して、診断基準と重症度分類ならびに診療ガイドラインの作成と改定を行なう。

（３）さらに、多くの疾患について、より詳細な疫学調査を行う。これらの疫学調査などの患者情報をもとに、医療統計学を専門とする研究分担者の新谷歩先生の指導のもと、太田恵子先生・立石千晴先生が中心となって、多くの疾患について、REDCap システムを用いたレジストリを作成・拡充する。同時に、各種の検査を行った症例を中心に、多くの生体資料などを渉猟し、レポジトリを作成・拡充する。

（４）医療統計学専門家である新谷歩先生や川上民裕先生の指導のもと、多くの研究について詳細な各種統計的検討も進め、学会発表や和文・英文論文として公開する。

（５）また、前回指定難病の疾病追加申請が不採択されなかった化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症の３疾患に加えて、新しく診療ガイドラインを公開した多くの疾患について、指定難病の疾病追加の申請の準備を行う。すなわち、化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症、壊疽性膿皮症、ダリエ病、カウデン症候群、疣贅状表皮発育異常症などについて、詳細な疫学調査結果をもとに診療ガイドラインを改定し、指定難病の疾病追加の申請を行う。

（６）AMED 研究費に応募し、AMED と本研究班（橋本班）と連携して、多施設医師主導治験を推進する。

（７）他の研究班と連携している疾患ついて、さらに、密に連携して詳細な研究を進めるため、各研究班と相談して、３－４研究班の合同班会議を行う準備を進める。

（８）一年間を通じて、本研究班（橋本班）のホームページの掲載と改定を継続し、令和 5 年末に、オンラインで、橋本班の班会議/総会を開催する。また、各疾患の確定診断検査の援助を進め、患者会の設立・維持のサポートを行う。

しかしながら、それぞれの疾患群、疾患において、その研究方法は異なるので、以下に、個々の疾患について、その研究方法を詳細に記載する。

（１）コケイン症候群(CS)については、厚生労働省担当者や医療関係者などへの医療情報提供などの指定難病としての厚生労働省政策に関連する作業を行なう。また、確定診断を行うコケイン症候群診断センターを維持し、コケイン症候群患者会の援助も継続する。また、作成診療ガイドラインの公開のため、日本皮膚科学会や小児科関係学会などの関連学科と交渉する。さらに、REDCap システムによるレジストリ作成を継続する。

（２）家族性良性慢性天疱瘡とダリエ病のうち、指定難病である家族性良性慢性天疱瘡については、各種の指定難病としての

厚生労働省政策に関連する作業を継続する。また、家族性良性慢性天疱瘡とダリエ病の診療ガイドライン作成を完了し、日本皮膚科学会雑誌に公開する。さらに、REDCap システムによるレジストリ作成を推進する。

（3）化膿性汗腺炎と壊疽性膿皮症のうち、化膿性汗腺炎については、最近、新規治療薬として生物学的製のアダリムマブが保険収載されたこともあり、本邦の真の患者数の把握が喫緊の課題となっているため、さらに詳細な疫学調査を進める。また、壊疽性膿皮症についても、疫学調査、診断基準・重症度分類・診療ガイドライン作成を進める。最終的には、化膿性汗腺炎と壊疽性膿皮症の 2 疾患とも、指定難病の疾病追加の申請を行う。

（4）皮膚病変を主体とする自己炎症性疾患の 4 疾患については、患者状況把握のための詳細な疫学調査を行い、診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの改定を進める。また、シュニッツラー症候群のカナキヌマブを用いた新規治療について、神戸直智先生の研究班が、AMED と本研究班（橋本班）と連携して、多施設医師主導治験を推進する。顆粒状 C3 皮膚症については、その疾患概念の確立と発症機序の解明のため、研究協力者の井上徳光先生が、収集した多くの生体試料を利用した各種の補体活性化の研究を進める。さらに「自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究」班と連携し、中條・西村症候群などの 5 種類の全身性自己炎症性疾患について、診断基準改定案を確定するとともに、診療ガイドラインの策定・改定を進める。未診断例について各種の遺伝子検査を中心とする診断検査を施行する。

さらに、自己炎症性疾患の共同研究のため、「自己炎症性疾患の研究班（西小森班）」の班長の西小森先生と「免疫不全症候群の研究班（森尾班）」班長の森と先生と相談して、来年度（令和 6 年度）に、橋本班・西小森班・森尾班の 3 研究班の合同班会議を行う準備を進める。

（5）穿孔性皮膚症に関しては、4 種の穿孔性皮膚症の疫学調査を行い、診断基準と重症度分類とおよび診療ガイドラインの改定を進める。また、穿孔性皮膚症の発症機序の解明のための検討を継続する。さらに、詳細な全国調査結果と改定した診療ガイドラインを用いて、指定難病の疾病追加の申請を行う。スタージ・ウェーバー症候群では、GNAQ 遺伝子の遺伝子解析を進める。

（6）掌蹠角化症については、疫学調査を継続し、掌蹠角化症の各種遺伝子検査関連施設と連携して、最終診断確定の支援を行なう。また、詳細な全国調査結果と改定した診療ガイドラインを用いて、指定難病の疾病追加の申請を行なう。さらに、掌蹠角化症患者さんを支援して、掌蹠角化症患者会を設立してホームページを開設する。そして、欧米の患者会である先天性爪甲硬厚症・掌蹠角化症患者会と連携して、国際的な研究を進める。

（7）ゴーリン症候群とカウデン症候群について、さらに詳細な疫学調査を施行し、その調査結果のデータを利用して REDCap システムによるレジストリ作成を継続する。また、診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの改定も進める。カウデン症候群について指定難病の疾病追加の申請の準備をする。また、消化管過誤腫性腫瘍好発疾患群研究班と連携して研究を進める準備をおこなう。必要な時は、統合することも考慮する。

（8）疣贅状表皮増殖異常症(EV)に関しては、診断基準・重症度分類を改定するとともに、診療ガイドライン作成委員会を組織して診療ガイドライン作成を進める。また、８つの遺伝子（TNC6、TMC8、RHOH、CORO1A、IL-7、MST-1、DOCK8、CIB1）について、遺伝子変異検索による確定診断作業を継続する。さらに、疣贅状表皮増殖異常症のさらに詳細な検討のため、「免疫不全症候群の研究班（森尾班)」班長の森尾先生と相談して、研究を進める。さらに、「自己炎症性疾患の研究班（西小森班)」も含めて、橋本班・西小森班・森尾班の 3 研究班の合同班会議を行う準備を進める。

（9）本研究班で研究するすべての疾患について、研究分担者の新谷歩先生の指導のもと、研究分担者の太田恵子先生と立石千晴先生が中心となって、REDCap シス

テムを用いたレジストリ構築を進める。

C．研究結果

令和５年度に、本研究班（橋本班）で研究する皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患、8 疾患群、２３疾患について、上述の「研究方法」の欄に記載した方法に沿って、各種の研究を施行した。

まず、１年間を通じて、指定難病を中心に、厚生労働省政策に貢献するために、厚生労働省担当者・医療関係者へ医療情報提供を行うこと、また、医療関係者・患者グループ・患者個人からの診断・治療法の問い合わせや遺伝子診断の依頼などに対応した。

コケイン症候群、家族性良性慢性天疱瘡、ダリエ病、疣贅状表皮発育異常症を中心に、本研究班で研究するほぼ全疾患について、日本皮膚科学会などと連携して、診断基準と重症度分類ならびに診療ガイドラインの作成と改定の作業を行った。

さらに、本研究班で研究するほぼ全疾患について、さらに詳細な疫学調査を行った。これらの疫学調査などの患者情報などのデータをもとに、多くの疾患について、REDCap システムを用いたレジストリの作成・拡充を継続した。一年間に本研究班の施設で行った各種の診断検査を行ったときに渉猟した生体資料を用いてレポジトリの作成・拡充を継続した。

また、化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症、壊疽性膿皮症、ダリエ病、カウデン症候群、疣贅状表皮発育異常症について、指定難病の疾病追加の申請のための作業をすすめ、最終的に、化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症、壊疽性膿皮症の４疾患の指定難病の疾病追加の申請を行った。現在、結果待ち中である。

さらに、家族性良性慢性天疱瘡などの新しい治療法について、AMED 研究費に応募の作業を進め、実際に AMED 研究費に採択された、シュニッツラー症候群のカナキヌマブ治療について、AMED、神戸直智先生の研究班と本研究班（橋本班）と連携して、多施設医師主導治験を開始し、現在継続中である。

また、他の研究班と連携している疾患ついて、さらに、密に連携して詳細な研究を進めるため、「自己炎症性疾患の研究班（西小森班)」の西小森先生、「免疫不全症候群の研究班（森尾班)」の森尾先生とオンラインで相談し、３研究班の合同班会議を行う準備を進めた。令和 6 年度の初めに、研究分担者の金澤伸雄先生が中心となって合同班会議を行う予定である。

一年間を通じて、橋本班のホームページの掲載と改定を継続した。また、令和 5 年 11 月 7 日に、オンラインで、橋本班の班会議/総会を開催した。また、各疾患の確定診断のため、主に遺伝子診断検査の援助を進めた。さらに、コケイン症候群、掌蹠角化症などの患者会の設立・維持のサポートを行った。この間、医療統計学専門家である新谷歩先生や川上民裕先生の指導のもと、多くの研究について詳細な各種統計的検討も進め、学会発表や和文・英文論文として公開した。

しかしながら、それぞれの疾患群、疾患において、その研究結果は異なるので、以下に、個々の疾患について、その研究結果を詳細に記載する。

コケイン症候群（CS）については、厚生労働省担当者・医療関係者などへの医療情報提供などで、指定難病としての厚生労働省政策に貢献する作業を行った。また、この４年間は、新型コロナウイルス感染症の影響による受診控えで患者紹介が減少し、令和 5 年度は、新規に診断を確定した患者はいなかった。令和 5 年度もコケイン症候群患者会の支援も継続した。さらに、REDCap システムによるレジストリ作成を継続した。また、診療ガイドラインの公開のため、日本皮膚科学会・小児科関連学会などの関連学会との交渉を継続した。

家族性良性慢性天疱瘡、ダリエ病に関しては、指定難病である家族性良性慢性天疱瘡については、指定難病としての厚生労働省政策に貢献する作業を行った。また、日本皮膚科学会と連携して、家族性良性慢性天疱瘡とダリエ病の診療ガイドライン策定を終了した。家族性良性慢性天疱瘡の診療ガイドラインは日本皮膚科学会雑誌に掲載された。ダリエ病の診療ガイドラインも、

近日中に日本皮膚科学会雑誌に掲載される予定である。ダリエ病について、指定難病の疾病追加の申請の作業を進めたが、資料の不足のため、令和 5 年度は申請しなかった。次回に再度申請する予定である。この間、最新の治療法の医師指導臨床治験のための AMED 研究費を申請の準備も進めた。また、家族性良性慢性天疱瘡、ダリエ病の両疾患について、これらの疾患の遺伝子診断を行っている本研究班（橋本班）の関連施設に依頼して、遺伝子診断による確定診断の支援を行った。

化膿性汗腺炎と壊疽性膿皮症に関しては、まず、本邦における化膿性汗腺炎の真の患者数の把握のため、正常人に対するアンケートによる疫学調査を行った。その結果、現在まで、本疾患は本邦では少ないと考えられていたが、実際には、欧米並みの多くの患者がいることが判明し、学会発表を行った。この研究はヨーロッパ各国との国際共同研究であり、現在、論文化を進めている。また、また、化膿性汗腺炎の診療ガイドラインを改定し、上記の正常人の調査結果も用いて、指定難病の疾病追加の申請を行った。また、壊疽性膿皮症についても、全国疫学調査を行うとともに、日本皮膚科学会と連携して、診断基準・重症度分類・診療ガイドラインを作成し、指定難病の疾病追加の申請を行った。

本研究班が主体的に研究する 4 種の皮膚病変を主体とする自己炎症性皮膚疾患について、全国疫学調査、診断基準・重症度分類の改定、診療ガイドライン策定を進めた。シュニッツラー症候群のカナキヌマブ新規治療ついては、AMED 研究費が採択され、神戸直智先生の研究班が中心となり、AMED と本研究班（橋本班）と連携して、全国多施設医師主導臨床試験を継続した。顆粒状 C3 皮膚症については、全国疫学調査を継続し、REDCap システムを用いたレジストリのプラットフォーム作成を開始した。また、顆粒状 C3 皮膚症の疾患概念確立と補体活性化機序解明のため、全国から紹介された患者から渉猟した、血液、血漿、生検皮膚、水疱内容、水疱底擦過サンプルなどの生体試料を用いて、研究協力者の井上徳光先生が各種の研究を行った。

この間、中條・西村症候群など 5 種の全身性自己炎症性疾患について、「自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究（西小森班）」班と連携して、その診断基準・重症度分類を改定するとともに診療ガイドラインの策定を進めた。さらに、皮膚病変を主体とする自己炎症性疾患の共同研究の推進のため、本研究班（橋本班）の研究分担者の金澤伸雄先生が中心となって、西小森班班長の西小森先生と「免疫不全症候群の研究班（森尾班）」班長の森尾先生と相談して、来年度（令和 6 年度）に、橋本班・西小森班・森尾班の 3 研究班の合同班会議を行う準備を進めた。

穿孔性皮膚症ついては、その発症機序について検討を継続した。また、前回、指定難病の疾病追加申請が不採択となったため、さらに詳細な全国の患者調査を進め、診療ガイドラインを改定し、再度指定難病の疾病追加の申請を行った。現在、採否の結果を待っているところである。また、スタージ・ウェーバー症候群に関しては GNAQ 遺伝子解析と検証を継続した。

掌蹠角化症に関しては、以前作成した診療ガイドラインの妥当性と有用性を検討し、追加の全国調査結果をもとに、診療ガイドライン改定した。この診療ガイドラインを用いて、再度指定難病の疾病追加の申請を行い、現在、採否の結果待ちである。また、一人の掌蹠角化症患者さんの希望をもとに、研究分担者の乃村先生と研究代表者の橋本の指導で、掌蹠角化症患者会が設立され、ホームページも開設された。現在、全国の会員を募集中であり、今後、この患者会とホームページにより、掌蹠角化症のプロパガンダを進める予定である。さらに、欧米の患者会である先天性爪甲硬厚症・掌蹠角化症患者会と連携して、国際的な研究を進めた。

ゴーリン症候群・カウデン症候群に関しては、さらに詳細な疫学調査を行った。また、REDCap システムのプラットフォームを完成し、レジストリ作成を開始した。また、カウデン症候群については、指定難病の疾病追加の申請を目指したが、資料の不足のため、今回の申請は断念した。今後、消化管過誤腫性腫瘍好発疾患群研究班

と連携して研究を進め、必要な時は、統合することも考慮する予定である。そして、次回に指定難病の疾病追加の申請を行う予定である。

疣贅状表皮増殖異常症（EV）に関しては、多数の原因遺伝子に関する遺伝子検査を継続し、多くの症例について病的変異を同定し、最終診断を確定した。また、診療ガイドライン作成委員会を組織して、日本皮膚科学会と連携して、疣贅状表皮増殖異常症の診療ガイドライン作成を進めた。さらに、「免疫不全症候群の研究班（森尾班）」との共同研究の推進のため、前述のように、本研究班（橋本班）の研究分担者の金澤伸雄先生、神戸直智先生、赤坂英二郎先生が中心となって、来年度（令和６年度）に、橋本班・西小森班・森尾班の３研究班の合同班会議を行うための相談をした。

レジストリ構築に関しては、研究分担者の新谷歩先生および研究協力者の太田恵子先生と立石千晴先生が中心となって、コケイン症候群、家族性良性慢性天疱瘡、ゴーリン症候群、カウデン症候群、ダリエ病、顆粒状 C3 皮膚症、掌蹠角化症、疣贅状表皮発育異常症など多くの疾患について、レジストリのデータ収集システムである REDCap システムのプラットフォーム作成を進め、複数の疾患ではすでにレジストリ作成を開始した。また、医療統計学の専門家である研究分担者の新谷歩先生と川上民裕先生の指導のもと、多くの疾患の臨床研究の結果について詳細な統計的検討を進め、その結果を、学会発表ならびに和文・英文論文として公開した。

D．考察

令和５年度も、上述のように、本研究班で研究する皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患、8疾患群、２３疾患について、厚生労働省政策に貢献するための作業を中心に、診断基準・重症度分類の改定・更新、さらに詳細な疫学調査、REDCapシステムを用いたレジストリ構築、患者生体試料のレポジトリ構築、診療ガイドライン作成と論文発表、各種疾患の確定診断検査の施行、疾患発症機序の検討、AMED研究費の応募、また、AMED研究費に採択されたシュニッツラー症候群のカナキヌマブ治療の多施設医師主導臨床試験、患者会の設立と維持のサポートなど、さまざまな臨床研究を進めた。

さらに、これらの多くの研究を学会発表および和文・英文論文としてして公開した。また、一年を通じて、橋本班のホームページを維持・更新し、橋本班の班会議/総会をオンラインで行った。

それらの研究について、研究の進捗、研究成果、問題点などを総括的に考察する。

すなわち、令和５年度も、指定難病であるコケイン症候群と家族性良性慢性天疱瘡については、厚生労働省政策に貢献する各種の指定難病としての作業を行った。さらに、指定難病を中心に、多くの疾患について、厚生労働省担当者・医療関係者・患者グループへの医療情報提供などを行い、厚生労働省政策に貢献することができた。また、本研究班が研究するすべての疾患において、日本皮膚科学会、小児科関係学会などの関連学会と連携して、診断基準、重症度分類、診療ガイドラインを作成・改定・更改した。さらに、多数の疾患において、より詳細な疫学調査を施行することにより、我が国の患者状況をより明瞭に把握することができた。

また、以前指定難病の疾病追加申請が不採択となった、化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症の3疾患に加えて、ダリエ病、壊疽性膿皮症、カウデン症候群、疣贅状表皮発育異常症などについて、詳細な疫学調査による全国の患者の実態の把握、診療ガイドラインの改定などの、指定難病の疾病追加の申請の準備作業を行った。最終的に、化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症、疽性膿皮症の4疾患について指定難病の疾病追加申請を行い、現在、結果待ち中である。

さらに、指定難病のコケイン症候群と家族性良性慢性天疱瘡に加えて、ゴーリン症候群、カウデン症候群、ダリエ病、顆粒状 C3 皮膚症、掌蹠角化症、疣贅状表皮発育異常症などについて、新谷歩先生のご指導のもと、太田恵子先生、立石千晴先生が中

心となって、REDCap システムを用いたレジストリの作成を開始・維持・継続した。同時に、確定確定検査時に渉猟した生体資料により各種疾患のレポジトリを作成・拡充した。

しかしながら、研究経過や研究成果は各疾患群で大きく異なるので、その考察も各疾患で異なる。以下に、各疾患群および各疾患について考察を詳細に記載する。

本研究班（橋本班）が主体的に研究している 2 種の指定難病のうち、コケイン症候群については、４年間にわたって、新型コロナウイルス感染症のため患者の紹介は減少したが、その影響で、診断検査の依頼数も減少した。また、REDCap システムによるレジストリ構築が終了しているが、上記のように、新規の患者の追加はなかった。今後、新型コロナウイルス感染症の終息に伴い、患者の集積が再開され、そのデータの解析により、本邦のコケイン症候群患者の真の実態の解明が期待される。また、コケイン症候群の診療ガイドライン作成については、依然、複数の学会の総意をまとめる作業が遅れている。

家族性良性慢性天疱瘡・ダリエ病に関しては、本研究班が主体的に研究しているもうひとつの指定難病である家族性良性慢性天疱瘡について、日本皮膚科学会と連携して診療ガイドライン作成を終了し、日本皮膚科学会雑誌に公開した。同時にダリエ病についても診療ガイドライン作成を終了しており近日中に掲載予定である。ダリエ病の指定難病の疾病追加申請の作業も進めたが、令和 5 年度は、資料の不足のため、申請が出来なかった。次回に申請する予定である。

化膿性汗腺炎と壊疽性膿皮症は、いずれも、患者の QOL が著しく低下する疾患である。しかし、化膿性汗腺炎については、本邦では今まで詳細な研究されておらず、欧米に比較して、本邦では化膿性汗腺炎患者は少ないと考えられていた。しかし、令和 5 年度の本研究班の正常人のアンケート調査研究で、本邦でも、欧米と同定の頻度で化膿性汗腺炎患者がいることが示唆された。最近、新しい治療法として生物学的製剤のアダリムマブが保険収載され、抗 IL36 抗体製剤の有効性も検討されていることもあり、この本研究班の疫学調査の結果は、本邦の化膿性汗腺炎の今後の治療法の開発に重要であると考える。また、高額な生物学的製剤の治療を推進するためにも、化膿性汗腺炎の指定難病の疾病追加申請を行い、現在、結果待ち中である。

自己炎症性皮膚疾患に関しては、シュニッツラー症候群については、研究分担者の金澤伸雄先生と研究協力者の神戸直智先生が AMED 研究費も獲得したカナキヌマブ治療の多施設医師主導治験の作業を継続した。顆粒状 C3 皮膚症については、本疾患の疾患概念と発症機序を明らかにするため、全国疫学調査と補体活性化の基礎的研究を進めた。また、西小森班と連携している 5 種の全身性自己炎症性疾患についても、各疾患の遺伝子検査が保険適応となったことから、かずさ研究所での遺伝子診断の補助と支援を中心に、確定診断の援助を行った。

穿孔性皮膚症についても、詳細な疫学調査を進めながら、病態解明と新しい治療法の開発の研究を継続した。また、詳細な全国調査の検討結果を加えて、再度指定難病の疾病追加申請を行い、現在結果待ちである。スタージ・ウェーバー症候群については GNAQ 遺伝子変異の検索を継続した。

掌蹠角化症に関しては、詳細な疫学調査による実態解明の作業を進め、再度指定難病の疾病追加申請を行い、現在結果待ちである。また、新規薬物治療開発の研究を継続している。また、新たな掌蹠角化症患者会の設立とホームページの開設を支援した。さらに、欧米の患者会である先天性爪甲硬厚症・掌蹠角化症患者会と連携して、国際的な研究を進めた。

ゴーリン症候群・カウデン症候群については、さらに疫学調査を継続し、そのデータを用いて REDCap システムによるレジストリを拡充し、詳細な統計的解析を行った。

疣贅状表皮増殖異常症に関しては、遺伝子変異検索を継続した。また、診療ガイドラインの改定を進めて指定難病の疾病追加

の申請を目指したが、資料の不足のため、令和５年度は申請に至らなかった。さらに、REDCap システムによるレジストリ構築を進めた。

また、他の研究班と連携して研究を進めている疾患のさらに詳細な検討と研究のため、合同班会議を行うための準備を行った。すなわち、「自己炎症性疾患の研究班（西小森班）」、「免疫不全症候群の研究班（森尾班）」と橋本班で相談して、3 班による合同班会議の設置の相談を進めた。令和 6 年度の早期に、研究分担者の金澤伸雄先生が中心となって、3 班の合同班会議を開く予定である。

統計学的研究とレジストリ構築に関しては、本研究班で研究するすべての疾患について、REDCap システムを使用したレジストリ構築を進めた。また、研究分担者の新谷歩先生と川上民裕先生の指導により詳細な統計的研究を進め、多くの研究成果を、学会発表および和文・英文論文として公開した。

Ｅ．結論

令和５年度も、本研究班（橋本班）が研究対象とする皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患、８疾患群、２３疾患について、各種指定難病を中心に、厚生労働省政策に貢献する様々な作業を進めるとともに、すべての疾患について、さまざまな臨床研究を進め、その成果を各種の方法で公開した。以下に、それぞれの項目について、令和 5 年度の本研究班の研究の結論を述べる。

まず、本年度１年間の研究期間を通じて、現在本研究班が主体的に研究を進めている 2 種の指定難病（コケイン症候群、家族性良性慢性天疱瘡）を中心に、多くの疾患について、厚生労働省担当者・医療関係者への医療情報提供、医療関係者・患者グループ・個人の患者への個別の対応、ここの患者の遺伝子診断の援助などで厚生労働省政策に貢献できた。

また、本研究班の研究代表者・研究分担者・研究協力者が本年度に行った多くの臨床研究の成果を学会発表および和文・英文論文として公開出来た。この成果や経験を、今後さらに高度な厚生労働省政策の貢献に活用する。

令和 5 年度は、多くの疾患で詳細な疫学調査を進め、本邦における各疾患患者の現状を把握できた。特に、化膿性汗腺炎の正常人のアンケート調査で、本邦における化膿性汗腺炎の患者数が、予想より多いことが示唆されたことは、本疾患の今後の治療法の進歩に繋がる。

さらに、令和 5 年度は、４疾患（化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症、壊疽性膿皮症）について指定難病の疾病追加を申請して、現在、採択結果待ちである。採択されたときは、今までの指定難病について培った経験を、それらの疾患への対応に活用できる。

また、シュニッツラー症候群におけるカナキヌマブ治療について、AMED 研究費を獲得して、医師主導試験を進めているが、本治療の有効性が証明されれば、本疾患の患者の福音になる。

また、本研究班（橋本班）の一つの特徴は、研究分担者の新谷歩先生と研究協力者の太田恵子先生・立石千晴先生の指導で進めている REDCap システムによるレジストリ構築を、全疾患について進めていることである。このデータは今後の厚生労働省政策に重要なものとなると考える。
さらに、本研究班（橋本班）の画期的プロジェクトとして、他の研究班と連携して研究を進めている疾患について、「自己炎症性疾患の研究（西小森班）」、「免疫不全症候群の研究班（森尾班）」、本研究班（橋本班）のさらなる研究の推進のため、3班による合同班会議を行うことがある。この合同班会議は、令和6年度の初期に予定されている。

Ｆ．健康危険情報

なし

Ｇ．研究発表

1.　論文発表

[和文]

角田孝彦，吉岡千春，川口純之介，泉健太郎，石井文人，橋本隆：【短報】後天性表皮水疱症の１例.山形済生館医学雑誌（第48巻 第1号2023年）別版 Page129-132（2023.10）

福村絵理奈，大霜智子，橋本 隆，鶴田大輔：Focal Acral Hyperkeratosis の１例.皮膚科の臨床 4 月号(65 巻 4 号) Page501-504(2023.04 松尾 彩子，佐藤 雅子，柳原 茂人，遠藤 英樹，大磯 直毅，川田 暁，大塚 篤司，立石 千晴，橋本 隆，鶴田 大輔：皮疹を伴った抗 LAD-1 抗体陽性粘膜類

天疱瘡の１例.
皮膚の科学(22 巻 2 号) Page85-91(2023.06)

岩田浩明, 宮内俊成, 古村南夫, 秋山真志, 池田志孝, 加賀麻弥, 川上民裕, 久保宜明, 久保亮治, 澤村大輔, 須賀　康, 乃村俊史, 橋本　隆,　深井和吉, 山本明美, 米田耕造:日本皮膚科学会ガイドライン 家族性良性慢性天疱瘡診療ガイドライン 2023 日皮会誌：134（2）,273-287 2024(令和６)

[英文]
Gao Y, Qian H, Hashimoto T, Li X: Potential contribution of anti-p200 autoantibodies to mucosal lesions in anti-p200 pemphigoid, Front Immunol, 2023 Jan 25;14:1118846. doi: 10.3389/fimmu.2023.1118846. eCollection 2023. PMID: 36761755

Li X, Di Zenzo G, Schmidt E, Joly P, Hashimoto T: Editorial: Autoimmune blistering diseases - volume II, Front Immunol, 2023 Mar 16;14:1175962. doi:10.3389/fimmu.2023.1175962. eCollection 2023. PMID: 37006261

Liu W, Li H, Jin Y, Cheng L, She L, Gao Y, Zhou Z, Feng S, Qian H, Hashimoto T, Li X: Case Report: Mucous membrane pemphigoid with complicated autoantibody profile indicating the necessity of comprehensive diagnostic methods and the contribution of IgA autoantibodies. Front Immunol, 2023 Mar 9 ;14:1149119.doi:10.3389/fimmu.2023.1149119. e Collection 2023.PMID: 36969205

Vernal S, Bueno-Filho R, Hashimoto T, Roselino AM: Pemphigus vulgaris associated with nasoseptal perforation, ocular conjunctival herpes infection and milia. An Bras Dermatol, 2023 Jul-Aug;98(4):550-552. doi: 10.1016/j.abd.2021.09.019. PMID: 36949003

Antiga E, Bech R, Maglie R, Genovese G, Borradori L, Bockle B, Caproni M, Caux F, Chandran NS, Corrà A, D'Amore F, Daneshpazhooh M, De D, Didona D, Dmochowski M, Drenovska K, Ehrchen J, Feliciani C, Goebeler M, Groves R, Günther C, Handa S, Hofmann SC, Horvath B, Ioannidis D, Jedlickova H, Kowalewski C, Kridin K, Joly P, Lim YL, Marinovic B, Maverakis E, Meijer J, Patsatsi A, Pincelli C, Prost C, Setterfield J, Sprecher E, Skiljevic D, Tasanen K, Uzun S, Van Beek N, Vassileva S, Vorobyev A, Vujic I, Wang G, Wang M, Wozniak K, Yayli S, Zambruno G, Hashimoto T, Schmidt E, Mascarò JM Jr, Marzano AV: S2k guidelines on the management of paraneoplastic pemphigus/paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023 Jun;37(6):1118-1134. doi: 10.1111/jdv.18931. PMID: 36965110.

Kitayama S, Makino T, Hayashi M, Mizawa M, Ishii N, Hashimoto T, Shimizu T: Usefulness of immunofluorescence overlay

antigen mapping in the identification of autoantigen in anti-p200 pemphigoid. J Dermatol. 2023 Apr 20. doi: 10.1111/1346-8138.16810. PMID: 37082790

Hashimoto T, Qian H, Ishii N, Nakama T, Tateishi C, Tsuruta D, Li X: Classification and antigen molecules of autoimmune bullous diseases. Biomolecules. 2023 Apr 20;13(4):703. doi: 10.3390/biom13040703. PMID: 37189450

Minakawa S, Matsuzaki Y, Yao S, Sagara C, Akasaka E, Koga H, Ishii N, Hashimoto T, Sawamura D: Case report: A case of epidermolysis bullosa acquisita with IgG and IgM anti-basement membrane zone antibodies relapsed after COVID-19 mRNA vaccination Front Med, 2023 May 30;10:1093827. doi: 10.3389/fmed.2023.1093827. eCollection 2023.PMID: 37324140

Buján-Bonino C, Bosch-Amate X, Hashimoto T, Ishii N, Mascaró JM Jr: IgA anti-p200 pemphigoid with areolar tropism. J Dtsch Dermatol Ges, 2023 Jun 27. doi: 10.1111/ddg.15130. PMID: 37376797

Yeruva S, Stangner K, Anna Jungwirth A, Hiermaier M, Shoykhet M, Kugelmann D, Hertl M, Egami S, Ishii N, Koga H, Hashimoto T, Weis M, Beckmann BM, Biller R, Schüttler D, Kääb S, Waschke J: Catalytic antibodies in arrhythmogenic cardiomyopathy patients cleave desmoglein 2and N-cadherin and impair cardiomyocyte cohesion, Cell Mol Life Sci. 2023 Jul 14;80(8):203. doi: 10.1007/s00018-023-04853-1. PMID: 37450050

Recke A, Hashimoto T: Editorial: Case Reports in Dermatology, Front Med. 2023 Aug 23:10:1269802. doi: 10.3389/fmed.2023.1269802. PMID: 37680618

Guerrero-Juarez CF, Schilf P, Li J, Zappia MP; Bao L, Patel PM; Gieseler-Tillmann J, Murthy S, Cole C, Sverdlov M, Frolov MV, Hashimoto T, Ishii N, Rülicke T , Bieber K, Ludwig RJ, Sadik CD, Amber KT. C-type lectin receptor expression is a hallmark of neutrophils infiltrating the skin in epidermolysis bullosa acquisita, Front Immunol, 2023 Sep 20:14:1266359. doi: 10.3389/fimmu.2023.1266359. PMID: 37799716

Miyazaki A, Itoi-Ochi S, Hayashi M, Ota A, Nagai K, Inoue S, Tomita N, Eguchi H, Okazaki Y, Ishida H, Hashimoto T: A Case of Lamina Lucida-Type Linear IgA Disease Complicated by Colon Polyposis and Rectal Adenocarcinoma, Case Reports in Dermatology, 2023 Sep 1;15(1):126-132.doi: 10.1159/000532104. eCollection 2023 Jan-Dec. PMID: 37899945

Kurokawa I, Kita K, Hashimoto T. Successful treatment of ulceration in hidradenitis suppurativa with topical bucladesine: A case report, Skin Health Disease, 2023 Dec 8;4(1):e321. doi:

10.1002/ski2.321. eCollection 2024 Feb.PMID: 38312248

Yoshida N, Miyagawa F, Mitsui Y, Ogawa K, Hashimoto T, Asada H: A case of mucosal fixed drug eruption with oral, conjunctival, nasal, and anal lesions resembling paraneoplastic pemphigus, Acta DermatoVenereol, 2023 Dec 5:103:adv18295. doi: 10.2340/actadv.v103.18295. PMID: 38053321

Ishii K, Ishii N, Ishiko A, Hashimoto T: Pemphigus autoantibodies to desmocollin 3, but not to desmocollin 1, directly block heterophilic desmoglein/desmocollin transinteraction, J Invest Dermatol, 2023 Dec 14: S0022-202X (23)03139-1. doi: 10.1016/j.jid.2023.12.004. Online ahead of print. PMID: 38101510 2024

Hashimoto T, Yamagami J. Development of novel treatment for pemphigus and confirmation of its efficacy: a randomized controlled trial of protein A-immunoadsorption therapy (Commenary), BJD, 2024 Jan 4: ljae008. doi: 10.1093/bjd/ljae008. Online ahead of print. PMID: 38174665

Koszegi B, Stone C, Ishii N, Hashimoto T, Murrel DF: Sustained Clinical Remission for Five Years in Severe Epidermolysis Bullosa Acquisita Following Rituximab Infusions, J Eur Acad Dermatol Venerol, 2024 Feb 15. doi: 10.1111/jdv.19863. Online ahead of print. PMID: 38357844

Nakatani K, Noborio R, Nomura Y, Ueki Y, Kiyohara T, Hashimoto T: A case of anti-laminin γ1 (p200) pemphigoid developed after dipeptidyl peptidase-4 inhibitor administration, J Dermatol. 2024 Jan 12. doi: 10.1111/1346-8138.17105. Online ahead of print. PMID:38214494

Kitayama S, Makino T, Kataoka K, Mori S, Takemoto K, Furukawa F, Torai R, Hayashi M, Mizawa M, Ishii N, Hashimoto T, Shimizu T: Successful treatment with guselkumab in a case of anti-p200 pemphigoid associated with plaque psoriasis, Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (JDDG), 2024 Apr 9. doi: 10.1111/ddg.15364. Online ahead of print. PMID:38593343

Steiner L, Fuchs M, Sigmund AM, Didona D, Hudemann C, Möbs C, Hertl M, Magin T, Hashimoto T, Waschke J, Vielmuth F: Desmosomal hyper-adhesion affects direct inhibition of desmoglein interactions in pemphigus. J Invest Dermatol, 2024 Apr 25: S0022-202 X (24)00308-7. doi: 10.1016/j.jid.2024.03.042. PMID: 38677661

Li X, H Pas H, Qian H, Rashid H, Horvath B, Yilmaz K, Beek N, Schmidt E, Zillikens D,Ishii N, Tsuruta D, Hashimoto T: Potential correlation between anti-laminin 332 autoantibodies and malignant tumors in anti-BP180-type mucous membrane pemphigoid, Clin Exp

Dermatol, 240402 2024 Apr 18:llae124. doi: 10.1093/ced/llae124. Online ahead of print. PMID: 38634807

Kusano M, Ohashi T, Hiraiwa, Hashimoto T, Yamamoto T: Scarring alopecia and nail loss in a patient with epidermolysis bullosa acquisita, J Dermatol, 2024 Apr 29. doi: 10.1111/1346-8138.17242. Online ahead of print. PMID: 38680057

Hayashi D, Hashimoto T, Mine M, Ishii N, Izumi K, Tsuruta D: Analysis of anti-laminin γ1 autoantibodies in anti-p200 pemphigoid by immunoblotting using cultured cells, Osaka City Medical Journal, in press

Jennifer E. Hundt, Christian D. Sadik, Nina van Beek, Hauke Busch, Frédéric Caux, Matthias Goebeler, Christoph M. Hammers, Karin Hartmann, Hashimoto T, Saleh Ibrahim, Michael Kasperkiewicz, Dedee Murrell, Andreas Recke, Christian Rose, Nina Schumacher, Iakov Shimanovich, Cassian Sitaru1, Patrick Terheyden, Diamant Thaçi1, Ralf J. Ludwig, Enno Schmidt, A life for autoimmune blistering diseases - in memoriam Detlef Zillikens, Front Immunol, in press

Shimamoto, Someda Y, Ushimura A, Tateishi C, Hayashi D, Tsuruta D, Hashimoto T, Goto H, A case of anti-p200 pemphigoid after COVID-19 vaccination, Eur J Dermatol, in press

Eriko Takayama, Saki Kuwahara, Akiko Yoshioka, Chiharu Tateishi, Takashi Hashimoto, Granular C3 dermatosis - a report of two cases and a mini-review of literature, J Dermatol, in press

Hayashi D, Hashimoto T, Mine M, Ishii N, Hashimoto K, Tsuchisaka A, Tsuruta D: Study of original B cells producing pathogenic IgG and IgA autoantibodies in anti-BP180-type mucous membrane pemphigoid. Arch Dermatol Res, in press

Schmidt E, Ludwig RJ, Caux F, Payne AS, Sadik CD, Hashimoto T, Murrell D. Pemphigus and pemphigoid diseases: in memoriam Detlef Zillikens. Front Immunol, in press

2. 学会発表

[国内学会]

森田 駿介(近畿大学),中嶋 千紗,大塚 篤司,橋本 隆,鶴田 大輔: 抗ラミニン 332 抗体が陽性であった Brunsting-Perry 型類天疱瘡の 1 例, 第 496 回日本皮膚科学会大阪地方会(Web 開催), 2023.3.11.

北 佳奈子,黒川 一郎,林 大輔,橋本 隆: 水疱性類天疱瘡の鑑別を要した色素性痒疹の 1 例, 第 74 回日本皮膚科学会西部支部学術大会(ハイブリッド開催) 2022.10.22. 久留米シティプラザ

花本 眞未,矢村 明久,北嶋 友紀,四十万谷 貴子,寺井 沙也加,槇村 馨,清原 隆宏,橋本 隆：DPP4 阻害薬内服中に抗 BP180 抗体,抗デスモグレイン 1 抗体陽性の自己免疫性水疱症を発症した 1 例, 第 493 回日本皮膚科学会大阪地方会(Web 開催).2022.9.24

濱口 麻衣, 細本 宜志, 大原 裕士郎, 中

嶋 万季, 吉岡 希, 山田 秀和, 大磯 直毅, 門田 匡史, 立石 千晴, 橋本 隆, 鶴田 大輔: 粘膜優位に水疱が生じた抗ラミニン 1(p200)類天疱瘡の 1 例, 第 86 回日本皮膚科学会東京支部学術大会(ハイブリッド開催).2022.11.19

角田 孝彦, 吉岡 千春, 川口 純之介, 泉 健太郎, 石井 文人, 橋本 隆: 後天性表皮水疱症の 1 例, 第 400 回日本皮膚科学会宮城地方会学術大会例会.2022.12.10. 仙台サンプラザホール

[国際学会]

Kurokawa I, Kita K, Hashimoto T: Successful treatment of ulceration in hidradenitis suppurativa with topical bucladesine: A case report. EHSF 2024. The 13th edition of the European Hidraden Conference, Lyon-France 2024.2.7-9

Hashimoto T. Antigen markers in Autoimmune bullous diseases and their clinical implications Auto Immune Blistering Disease Foundation (AIBDF), Pune, India, 31st March 2024

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3.その他

特になし

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患政策研究事業
皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班

令和５年度 総会

プログラム・抄録集

■ 日　　時：令和5年11月７日（火）14：00～17：00

■ 開催方法：ZoomによるＷｅｂ会議

担当：日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野
葉山惟大先生
依光梨加さん、天羽真希さん（医局秘書）

研究代表者　橋本 隆

大阪公立大学大学院医学研究科皮膚病態学

発表形式、その他

- 発表時間 ：『１演題』　につき
  発表 10 分または 15 分、ディスカッション５分
  計 15 分または 20 分間

- トピック：令和５年度 皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の
  網羅的研究班総会

時間：2023年11月7日（火） 14時00分～17時00分（予定）

【URL】
https://nihon-u-ac-jp.zoom.us/j/89722943589?pwd=Szg4RC9BRGgxcEVXU0RnT1FOQ0RJUT09

ミーティング ID: 897 2294 3589
パスコード: 219635

※総会の開始時間は 14:00 からですが、13:30 よりご入室可能です。
上記の URL から入室していただけますよう、お願い申し上げます。

【Zoomインストール（ダウンロード）・参加方法】

(1)パソコンからアクセスする場合

ルーム URL をクリックするとインストーラーが自動的にダウンロードされ、それをクリックすると自動的に繋がります。
何も始まらないときは、「ダウンロードして開始してください Zoom」をクリックしてください。

(2)iPad or iPhone、その他、スマホの方

iPhone や iPad からの場合は、事前に「Zoom Cloud Meeting」というアプリをダウンロードして下さい。「ミーティングに参加」をクリックすると、Meeting ID の入力を求められますので、897 2294 3589 を入力してください。

- 会議への参加方法について,こちらをご参照ください。
  ミーティングに参加する - Zoom ヘルプセンター
- Zoom の使い方，こちらをご参照ください。
  20200417zoom.pdf (ichidajuku.co.jp)

当日、入室できないなどのトラブルがありましたら、日本大学の葉山惟大先生(03-3972-8111/内線8144)までご連絡ください。

プログラム

14：00-14：10
研究代表者挨拶

研究代表者 橋本 隆
大阪公立大学大学院医学研究科皮膚病態学

14：10-14：15
厚生労働省　国立保健医療科学院よりご挨拶

武村 真治先生
国立保健医療科学院　研究事業推進官（厚生労働科学研究費補助金（健康安全・危機管理対策総合研究事業、難治性疾患政策研究事業））
厚生労働省大臣官房厚生科学課（併任）
こども家庭庁成育局母子保健課（併任）

14：15-14：20
厚生労働省　健康・生活衛生局難病対策課よりご挨拶

西條 晴貴先生
厚生労働省健康・生活衛生局難病対策課 課長補佐

研究分担者成果発表

1.　14：20－14：35

座長 川上 民裕

「家族性良性慢性天疱瘡　診療ガイドライン作成の進捗と新規治療の可能性」

岩田 浩明
岐阜大学大学院医学系研究科皮膚科
宮内 俊成
北海道大学大学病院皮膚科

2.　14：35－14：50

座長 岩田 浩明

「掌蹠角化症」

乃村 俊史
筑波大学医学医療系皮膚科

3.　14：50－15：05

座長 乃村 俊史

「日本大学医学部の職員および学生における化膿性汗腺炎の有病率の調査」

葉山 惟大，藤田 英樹
日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野

4.　15：05－15：20

座長 葉山 惟大

「自己炎症性皮膚疾患研究の現状」

金澤 伸雄

兵庫医科大学医学部皮膚科学

15：20－15：30

～休憩(10 分)～

5.　15：30－15：50

座長 金澤 伸雄

「REDCap を用いた希少疾患レジストリ(複数疾患)」

鶴田 大輔

大阪公立大学大学院医学研究科皮膚病態学

立石 千晴

大阪公立大学大学院医学研究科皮膚病態学/大阪公立大学医学部付属病院 臨床研究 ・イノベーション推進センター

新谷 歩

大阪公立大学大学院医学研究科医療統計学

太田 恵子

大阪公立大学医学部附属病院 臨床研究 ・イノベーション推進センター

6.　15：50－16：05

座長 鶴田 大輔

「疣贅状表皮発育異常症の遺伝子診断，全国疫学調査，および診療ガイドライン作成について」

赤坂 英二郎

弘前大学大学院医学研究科皮膚科

7.　16：05－16：20

座長 赤坂 英二郎

「コケイン症候群（CS）　R５年度政策研究の要約」

森脇 真一

大阪医科薬科大学医学部皮膚科学

8.　16：20－16：35

座長 森脇 真一

「当科における後天性反応性穿孔性膠原線維症の重症度スコアと治療の検証」

川上 民裕

東北医科薬科大学医学部皮膚科学

16：35－17：00

～閉会挨拶及び事務局連絡～

研究代表者 橋本 隆

抄 録 集

1. 「家族性良性慢性天疱瘡　診療ガイドライン作成の進捗と新規治療の可能性」

岩田 浩明
岐阜大学大学院医学系研究科皮膚科
宮内 俊成
北海道大学大学病院皮膚科

診療ガイドラインの作成に向けて各治療のエビデンスレベルの確認をベーチェット病の診療ガイドラインを参考に各治療に対する同意度という評価法で行った。この結果をもとに診療アルゴリズムと各治療の推奨度を決定して、初回版を日本皮膚科学会のガイドライン委員会に提出した。
家族性良性慢性天疱瘡の治療法は、保険適用となる治療はステロイド外用であり根本治療には程遠い。2023 年に二つ興味深い基礎研究が報告された。疾患の病態から治療候補につながる研究であるため紹介して、現在われわれが取り組んでいる治療薬の探求の状況についても紹介する。

2. 「掌蹠角化症」

乃村 俊史
筑波大学医学医療系皮膚科

掌蹠角化症の指定難病追加と患者会設立に向けて活動をしている。前者については、今後、診断基準の作成と患者数の把握を行うことが必要である。後者については、発起人候補となる患者さんと会の設立に向けて打ち合わせを行っている。そのほか、筑波大学皮膚科では長島型掌蹠角化症の病態解明を主要研究テーマのひとつとして活動している。本症は SERPINB7 の機能喪失変異により発症することが報告されているが、変異が疾患を引き起こすメカニズムは未だ解明されていない。本発表では、その研究成果の一端についてもお話ししたい。

3. 「日本大学医学部の職員および学生における化膿性汗腺炎の有病率の調査」

葉山 惟大，藤田 英樹
日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野

化膿性汗腺炎(Hidradenitis suppurativa; HS)の有病率は欧米では1%前後、東アジアからは0.06-0.14%と報告されている。しかし、国内では現在までに有病率を調べた報告はない。本研究ではwebアンケートを用い日本人におけるHSの有病率を調べた。

アンケートは日本大学医学部の職員、学生を対象とし、年齢、性別、身長、体重、再発性の「おでき」の有無、「おでき」の場所、喫煙の有無を調べた。回答を集計しHSの診断基準に合致する率を計算した。

計922名(男性498名，女性424名)から回答が得られた。国内のHS診断基準に合致する（複数の場所かつ2個以上の「おでき」がある）回答者は7名(0.76%)であった。また、欧州の診断基準に合致する回答者は42名(4.7%)であった。

アンケート調査であるためHS以外の疾患が含まれる可能性があるが、有病率は想定より高い値であった。

4. 「自己炎症性皮膚疾患研究の現状」

金澤伸雄
兵庫医科大学医学部皮膚科学

ウェーバー・クリスチャン症候群に関連し、鑑別として重要とされる皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫の原因として見出された HAVCR2（HEPATITIS A VIRUS CELLULAR RECEPTOR 2）遺伝子変異について紹介する。シュニッツラー症候群については、カナキヌマブの医師主導治験を進める AMED 神戸班と連携し、診断基準・重症度分類を作成した。スイート病を部分症状とする VEXAS 症候群について、厚労西小森班と連携してレジストリを開始した。顆粒状 C3 皮膚症についても症例・検体集積を進めている。厚労西小森班と連携して中條・西村症候群と PAPA 症候群の診療ガイドライン作成も進めたので、現状を報告する。

5. 「REDCap を用いた希少疾患レジストリ(複数疾患)」

鶴田大輔
大阪公立大学大学院医学研究科皮膚病態学
立石千晴
大阪公立大学大学院医学研究科皮膚病態学/大阪公立大学医学部付属病院 臨床研究・イノベーション推進センター
新谷　歩
大阪公立大学大学院医学研究科医療統計学
太田恵子
大阪公立大学医学部付属病院 臨床研究・イノベーション推進センター

質の高い研究の実施の為には臨床研究研究計画の科学性、倫理的妥当性及びデータの信頼性が必要になる。データの信頼性保証の為には、ヒューマンエラ ーが起きにくい体制作り、及び IT システムの活用が挙げられ EDC を活用する事が非常に有用である。大阪公立大学では高品質・セキュアな世界標準の電子データ集積システムである EDC「REDCap」を導入し臨床研究等に活用している。本研究班のコケイン症候群、家族性良性慢性天疱瘡（HHD：ヘイリー・ヘイリー病）での臨床調査票の更新、掌蹠角化症の臨床調査票、ゴルリン（Gorlin）病（基底細胞母斑症候 群)、カウデン（Cowden）病の診断基準と重症度分類の有用性検討の為の二次アンケート調査データの電子化に REDCap を用いて環境を構築した。ゴルリン（Gorlin）病（基底細胞母斑症候群)、カウデン（Cowden）病については、二次アンケート情報の EDC への入力が完了した。また、REDCap を用いて検査値を自動抽出できるシステムを用いて、顆粒状 C3 皮膚症の患者を抽出するための自動化システムを構築した。
さらなる皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患についてＲＥＤＣａｐを用いたレジストリーの構築をめざしている。

6. 「状表皮発育異常症の遺伝子診断，全国疫学調査，および診療ガイドライン作成について」

赤坂 英二郎
弘前大学大学院医学研究科皮膚科

疣贅状表皮発育異常症（epidermodysplasia verruciformis, EV）は Human papilloma virus (HPV)に対する免疫異常に基づき，扁平な疣状病変が全身性に多発するきわめてまれな常染色体潜性遺伝性疾患である．TMC6 あるいは TMC8 の変異により生じる古典型 EV の他に、それ以外の遺伝子の変異で生じ細胞性免疫不全による感染症などの合併症を伴う非古典型 EV や，HIV 感染や免疫抑制剤により生ずる後天性 EV が存在する．EV は露光部に非黒色腫皮膚癌を発生しやすい高発癌性遺伝性疾患として知られており，注意すべき疾患である．今回は EV の遺伝子診断例を示しつつ，前任の中野　創の急逝により中断されていた，EV 診療の手引きの作成の今後の方針についてディスカッションしていただきたいと考える．

7. 「コケイン症候群（CS）　R５年度政策研究の要約」

森脇 真一
大阪医科薬科大学医学部皮膚科学

① **CS 診断センターの維持**
コケイン症候群（CS）の分子細胞診断に関しては、R5 年度 4～8 月の時点で解析依頼症例なない。R４年度に引き続き実績なしであった。以前から年に数例紹介があった小児科からの CS 疑い症例の解析はかずさ DNA 研でなされている可能性が高いと考える。CS 確定診断後は年代ごとのリアルタイムの生活指導が重要である。今回幼児期に CS 診断、就学期に至り遮光を含む生活指導を行った実例を紹介する。

② **CS 診療ガイドライン**
CS 重症度分類は変更ないが、CS 診断フローはかずさ DNA 研での外注検査実施開始をふまえて改訂中である。

③ **CS 患者レジストリー**
REDCap を用いたシステムを構築済であり、昨年度本学でも倫理委員会医学研究専門部会の承認を得ている。ただ R4 年度以降新規症例がないため稼働には至っていない。

④ CS 患者家族会
R5 年度は 10/7(土)～10/9(月)の日程で東京にて開催予定である。
ポストコロナ時代での初めての開催である。

⑤ CS 冊子（第一版、2016）
患者家族会の要望で作成した前回版の改訂作業中である。

8. 「当科における後天性反応性穿孔性膠原線維症の重症度スコアと治療の検証」

川上　民裕
東北医科薬科大学医学部皮膚科

これまで穿孔性皮膚症の診断基準と重症度分類を発表し、皮膚生検標本を使用したオピオイド受容体との関与を報告してきた。穿孔性皮膚症は、臨床的特徴の一つに掻痒があげられ、診断基準と重症度分類にも掻痒の項目を挙げている。一方、昨今、患者アンケート調査から、アトピー性皮膚炎と掻痒の関与が注目されている。そこで、穿孔性皮膚症の中でも、最も臨床で遭遇する後天性反応性穿孔性膠原線維症に焦点をあて、実臨床の場では、その掻痒を含めた治療をどのように行ってきたかを検証した。対象は、これまで東北医科薬科大学皮膚科で診断された症例である。

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班事務局
連絡先：　大阪公立大学大学院医学研究科　皮膚病態学
住所：　〒545-8585　大阪府大阪市阿倍野区旭町 1-4-3
TEL / FAX：　06-6646-6630
担当：　橋本　隆 hashyt@gmail.com

本研究班は、厚生労働省の難治性疾患克服事業（難治性疾患政策研究事業）として皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群を中心に情報提供を行っています。
本研究班が主体となって担当する疾患群には、コケイン症候群と家族性良性慢性天疱瘡の2種の指定難病が含まれています。
病気に対する症状や治療法は、個人差もありますので主治医とよくご相談することをお勧めいたします。もしお困りのときは事務局までご連絡ください。

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班

〒545-8585
大阪市阿倍野区旭町1-4-3　南館3-2

TEL/FAX: 06-6646-6630
E-mail: hashyt@gmail.com

対象疾患群

※橋本班が主体となって研究している疾患
(1) コケイン症候群 (2) 家族性良性慢性天疱瘡 (3) ダリエ病
(4) 化膿性汗腺炎 (5) ウェーバー・クリスチャン症候群 (6) スイート病
(7) シュニッツラー症候群 (8) 顆粒状C3皮膚症
(疾患(5)-(8)は自己炎症性皮膚疾患群)
(9) 後天性反応性穿孔性膠原線維症 (10) キルレ病 (11) 穿孔性毛包炎
(12) 蛇行性穿孔性弾力線維症 (疾患 (9)-(12)は穿孔性皮膚症)
(13) 掌蹠角化症 (14) ゴーリン症候群 (15) カウデン症候群
(16) 疣贅状表皮発育異常症

※以下は他研究班と連携して研究している疾患
(17) 中條-西村症候群 (18) TNF受容体関連周期性症候群
(19) クリオピリン関連周期熱症候群 (20) ブラウ症候群
(21) 化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群
(疾患(17)-(21)は自己炎症性疾患群)
(22) スタージ・ウェーバー症候群

NEWS

2023年11月24日	ホームページを更新しました。
2023年8月17日	ホームページを更新しました。
2022年9月5日	ホームページを更新しました。
2022年1月4日	ホームページを更新しました。
2021年4月22日	ホームページを更新しました。
2019年6月5日	＊お知らせ＊ 大学病院・大病院皮膚科に、自己炎症性皮膚疾患（Sweet病、Schnitzler症候群、Weber-Christian症候群）で通院歴のある患者さんへ

2019年6月5日	ホームページを更新しました。
2019年2月5日	大阪市立大学にて本研究班関西支部総会を開催。
2018年10月19日	東京にて稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班との合同班会議を開催しました
2018年6月22日	ホームページを更新しました。
2017年10月24日	ホームページを更新しました。
2017年9月15日	東京にて稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班との合同班会議を開催しました
2016年12月21日	ホームページを開設しました。
2016年10月7日	東京にて稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班との合同班会議を開催しました

copyright©2019 皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班 all rights reserved.

研究代表者挨拶

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班
（令和５年度～７年度）

研究代表者　橋本　隆

大阪公立大学　大学院医学研究科　皮膚病態学
特任教授

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班

〒545-8585
大阪市阿倍野区旭町1-4-3　南館3-2

TEL/FAX: 06-6646-6630
E-mail: hashyt@gmail.com

厚生労働省の難治性疾患政策研究事業の中で、私どもは「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究」を進めています。現在、本研究班が担当している疾患は以下の通り、8疾患群、22疾患です。このうち本研究班が主体となって担当するコケイン症候群と家族性良性慢性天疱瘡、他研究班と連携している中條-西村症候群、TNF受容体関連周期性症候群、クリオピリン関連周期熱症候群、ブラウ症候群、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群、スタージ・ウェーバー症候群及び疣贅状表皮発育異常症は、すでに指定難病に認定されています。

橋本班が主体となって研究している疾患：
(1)コケイン症候群、(2)家族性良性慢性天疱瘡、(3)ダリエ病、(4)化膿性汗腺炎、(5)ウェーバー・クリスチャン症候群、(6)スイート病、(7)シュニッツラー症候群、(8)顆粒状C3皮膚症、（疾患(5)-(8)は自己炎症性皮膚疾患群）
(9)後天性反応性穿孔性膠原線維症、(10)キルレ病、(11)穿孔性毛包炎、(12) 蛇行性穿孔性弾力線症（疾患 (9)-(12)は穿孔性皮膚症）
(13)掌蹠角化症、(14)ゴーリン症候群、(15)カウデン症候群、(16) 疣贅状表皮発育異常症

以下は他研究班と連携して研究している疾患：
(17)中條-西村症候群、(18)TNF受容体関連周期性症候群、(19)クリオピリン関連周期熱症候群、(20)ブラウ症候群、(21)化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群
（疾患(5)-(8)は自己炎症性疾患群）
(22)スタージ・ウェーバー症候群

全国で活躍する9名の研究者に研究分担者になって頂き、さらにそれぞれの疾患を専門とする多数の研究者に研究協力者としてご参画頂いています。現在までに、これら8疾患群、22疾患について、診断基準と重症度分類を作成し、全国疫学調査等によるデータ収集を行い、REDCapシステムを用いたレジストリの作成とレポジトリの充実を進めています。そして、得られた情報を集積・分析し、エビデンスに基づいたガイドラインの作成・改訂を推進しています。さらに、これらの医療情報提供と社会啓発活動を進め、医療の質の向上と全国の医療関係者および難病患者さんへ研究成果の還元を目指しています。

本ホームページは、これらの皮膚難病に関する情報や研究班の活動状況と成果を広く知っていただくために開設しました。難病医療に携わる多くの医療関係者に役立つとともに、日ごろお互いの交流の少ない難病患者さんへの情報提供になるものと期待しています

資料 2

	氏名	研究疾患	所属等
研究代表者	橋　本　隆	総括	大阪公立大学大学院 医学研究科皮膚病態学
研究分担者	森脇 真一	コケイン症候群	大阪医科薬科大学 医学部皮膚科学
	岩田 浩明	家族性良性慢性天疱瘡 ダリエ病	岐阜大学大学院 医学系研究科皮膚科
	葉山 惟大	化膿性汗腺炎 壊疽性膿皮症	日本大学医学部皮膚科学系 皮膚科学分野
	金澤 伸雄	ウェーバー・クリスチャン 症候群、スイート病、シュ ニッツラー症候群、顆粒 状C3皮膚症、中條・西村 症候群、TNF受容体関連 周期性症候群、クリオピリ ン関連周期熱症候群、ブ ラウ症候群、化膿性無菌 性関節炎・壊疽性膿皮 症・アクネ症候群	兵庫医科大学 医学部皮膚科学
	川上 民裕	反応性穿孔性膠原症、キ ルレ病、穿孔性毛包炎、 蛇行性穿孔性弾力線維 症、スタージ・ウェーバー 症候群	東北医科薬科大学 医学部皮膚科学
	乃村 俊史	掌蹠角化症	筑波大学医学医療系 皮膚科
	鶴田 大輔	ゴーリン症候群 カウデン症候群	大阪公立大学大学院 医学研究科皮膚病態学
	赤坂英二郎	疣贅状表皮増殖異常症	弘前大学大学院 医学研究科皮膚科
	新　谷　歩	横断的役割	大阪公立大学大学院 医学研究科医療統計学
研究協力者	萩森 伸一	コケイン症候群	大阪医科薬科大学医学部 耳鼻咽喉科頭頸部外科学
	大塚 俊宏	コケイン症候群	大阪医科薬科大学 医学部皮膚科学
	古村 南夫	家族性良性慢性天疱瘡 ダリエ病	福岡歯科大学総合医学講座 皮膚科学分野
	宮内 俊成	家族性良性慢性天疱瘡 ダリエ病	北海道大学大学病院皮膚科
	秋山 真志	反応性穿孔性膠原症、 キルレ病、穿孔性毛包 炎、蛇行性穿孔性弾力線 維症、掌蹠角化症、 家族性良性慢性天疱瘡 ダリエ病	名古屋大学大学院医学系 研究科皮膚科学
	須　賀　康	反応性穿孔性膠原症、キ ルレ病、穿孔性毛包炎、 蛇行性穿孔性弾力線維 症、掌蹠角化症、家族性 良性慢性天疱瘡 ダリエ病	順天堂大学浦安病院 皮膚科
	山本 明美	反応性穿孔性膠原症、 キルレ病、穿孔性毛包 炎、蛇行性穿孔性弾力線 維症、掌蹠角化症、 家族性良性慢性天疱瘡 ダリエ病	旭川医科大学医学部 皮膚科学
	久保 亮治	掌蹠角化症、 家族性良性慢性天疱瘡 ダリエ病	神戸大学大学院医学研究科 内科系講座皮膚科学分野
	久保 宜明	ゴーリン症候群、カウデ ン症候群、家族性良性 慢性天疱瘡、ダリエ病	徳島大学大学院医歯薬学 研究部皮膚科学分野
	池田 志斈	家族性良性慢性天疱瘡 ダリエ病	順天堂大学大学院 医学研究科皮膚科学
	加賀 麻弥	家族性良性慢性天疱瘡 ダリエ病	順天堂大学大学院 医学研究科皮膚科学
	深井 和吉	家族性良性慢性天疱瘡 ダリエ病	大阪市立総合医療センター 皮膚科
	西盛 偕幸	化膿性汗腺炎	日本大学医学部 皮膚科学系皮膚科学分野
	黒川 一郎	化膿性汗腺炎	明和病院皮膚科、 にきびセンター
	山﨑 文和	化膿性汗腺炎	東海大学医学部専門診療学 系皮膚科学講座/関西医科 大学皮膚科学講座
	山本 俊幸	壊疽性膿皮症	福島県立医科大学附属病院 皮膚科
	菊池 偕之	壊疽性膿皮症	福島県立医科大学附属病院 皮膚科
	神人 正寿	顆粒状C3皮膚症	和歌山県立医科大学皮膚科
	国本 佳代	中條・西村症候群	和歌山県立医科大学皮膚科
	稲　葉　豊	顆粒状C3皮膚症、 中條・西村症候群	和歌山県立医科大学皮膚科
		ウェーバー・クリスチャン 症候群、スイート病、シュ ニッツラー症候群、顆粒 状C3皮膚症、中條・西村 症候群、TNF受容体関連	

	原　知之	症候群、TNF受容体関連周期性症候群、クリオピリン関連周期熱症候群、ブラウ症候群、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群	和歌山県立医科大学皮膚科
	中谷 友美	ウェーバー・クリスチャン症候群、スイート病、シュニッツラー症候群、顆粒状C3皮膚症、中條・西村症候群、TNF受容体関連周期性症候群、クリオピリン関連周期熱症候群、ブラウ症候群、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群	和歌山県立医科大学皮膚科
	井上 徳光	顆粒状C3皮膚症	和歌山県立医科大学 分子遺伝学
	辻　本　弘	顆粒状C3皮膚症	和歌山県立医科大学 分子遺伝学
	吉浦孝一郎	中條・西村症候群	長崎大学原爆後障害 医療研究所人類遺伝学
	神戸直智	シュニッツラー症候群	京都大学大学院 医学研究科皮膚科学
	伊藤莉子	シュニッツラー症候群	京都大学大学院 医学研究科皮膚科学
	和田吉弘	スイート病	兵庫医科大学 医学部皮膚科学
	北佳奈子	顆粒状C3皮膚症、化膿性無菌性関節炎、壊疽性膿皮症、アクネ症候群	兵庫医科大学大学院 医学研究科皮膚病態学
	高瀬真由	ウェーバー クリスチャン症候群、中條・西村症候群	兵庫医科大学大学院 医学研究科皮膚病態学
	村田光麻	ウェーバー・クリスチャン症候群、スイート病、シュニッツラー症候群、顆粒状C3皮膚症、中條・西村症候群、TNF受容体関連周期性症候群、クリオピリン関連周期熱症候群、ブラウ症候群、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群	兵庫医科大学 医学部皮膚科学
	尼木麻実	ウェーバー・クリスチャン症候群、スイート病、シュニッツラー症候群、顆粒状C3皮膚症、中條・西村症候群、TNF受容体関連周期性症候群、クリオピリン関連周期熱症候群、ブラウ症候群、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群	兵庫医科大学大学院 医学研究科皮膚病態学
	青樹美恵	ウェーバー・クリスチャン症候群、スイート病、シュニッツラー症候群、顆粒状C3皮膚症、中條・西村症候群、TNF受容体関連周期性症候群、クリオピリン関連周期熱症候群、ブラウ症候群、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群	兵庫医科大学 医学部皮膚科学
	米田耕造	掌蹠角化症	十条武田リハビリテーション病院
	立石千晴	ゴーリン症候群、カウデン症候群、横断的役割	大阪公立大学大学院 医学研究科皮膚病態学
	石地尚興	疣贅状表皮増殖異常症	すぎのこ皮膚科クリニック、 慈恵会医科大学皮膚科
	清水　晶	疣贅状表皮増殖異常症	金沢医科大学 皮膚科学
	太田恵子	横断的役割	大阪公立大学医学部 附属病院臨床研究イノベーション推進センター (CCRI)

copyright©2019 皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の統括的研究班 all rights reserved.

診断基準・診療ガイドライン

	全研究対象疾病	指定難病 (○、×、不明) (告示番号)	小児慢性特定 疾病 (○、×、不明)	診断基準 ・ 重症度	診療 ガイド ライン
1	コケイン症候群	○(192)	○	PDF	
2	家族性良性慢性天疱瘡	○(161)	×	PDF	
3	ダリエ病	×	×		
4	化膿性汗腺炎	×	×	PDF	PDF PDF
5	ｳｪｰﾊﾞｰ・ｸﾘｽﾁｬﾝ症候群	×	×	PDF	
6	スイート病	×	×		
7	シュニッツラー症候群	×	×		
8	顆粒状C3皮膚症	×	×		
9	後天性反応性穿孔性膠原線維症	×	×	PDF	PDF
10	キルレ病	×	×	PDF	PDF
11	穿孔性毛包炎	×	×	PDF	PDF
12	蛇行性穿孔性弾力線維症	×	×	PDF	PDF
13	掌蹠角化症	×	×	PDF	PDF
14	ゴーリン症候群	×	○	PDF	
15	カウデン症候群	×	○	PDF	
16	疣贅状表皮発育異常症 他研究班と連携)	○(65)	×	PDF	
17	中條-西村症候群 (他研究班と連携)	○(268)	×	PDF	
18	TNF受容体関連周期性症候群 (他研究班と連携)	○(108)	×	PDF	

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班

〒545-8585
大阪市阿倍野区旭町1-4-3　南館3-2

TEL/FAX: 06-6646-6630
E-mail: hashyt@gmail.com

資料 2

19	クリオピリン関連周期熱症候群 （他研究班と連携）	○(106)	×		
20	ブラウ症候群 （他研究班と連携）	○(110)	×		
21	化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群 （他研究班と連携）	○(269)	×		
22	スタージ・ウェーバー症候群 （他研究班と連携）	○(157)	×		

copyright©2019 皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班 all rights reserved.

病院一覧

皮膚科の遺伝関連性希少難治性疾患の診断・研究が行われている病院一覧

病院名	代表者	所在地
兵庫医科大学病院皮膚科	金澤 伸雄	〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1-16
大阪医科薬科大学附属病院皮膚科	森脇 真一	〒569-8686 大阪府高槻市大学町2-7
岐阜大学医学部附属病院皮膚科	岩田 浩明	〒501-1193 岐阜県岐阜市柳戸1-1
日本大学医学部附属板橋病院皮膚科	葉山 惟大	〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町30-1
大阪公立大学医学部附属病院皮膚科	鶴田 大輔	〒545-8586 大阪市阿倍野区旭町1-5-7
東北医科薬科大学病院皮膚科	川上 民裕	〒983-8512　宮城県仙台市宮城野区福室1-12-1
弘前大学医学部附属病院皮膚科	赤坂 英二郎	〒036-8563 青森県弘前市本町53

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班

〒545-8585
大阪市阿倍野区旭町1-4-3　南館3-2

TEL/FAX: 06-6646-6630
E-mail: hashyt@gmail.com

copyright©2019 皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班 all rights reserved.

研究成果

- H26年度　研究報告書
- H27年度　研究報告書
- H28年度　研究報告書
- H29年度　研究報告書
- H30年度　研究報告書
- H31-R1年度　研究報告書
- R2年度　研究報告書
- R3年度　研究報告書
- R4年度　研究報告書

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班

〒545-8585
大阪市阿倍野区旭町1-4-3　南館3-2

TEL/FAX: 06-6646-6630
E-mail: hashyt@gmail.com

copyright©2019 皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班 all rights reserved.

事務局問い合わせ及びリンク

このホームページに関するお問い合わせは、下記までご連絡願います。

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班
研究代表者：橋本　隆

住所	〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町1-4-3　南館3-2 大阪公立大学大学院医学研究科皮膚病態学
TEL /FAX	06-6646-6630
E-mail	hashyt@gmail.com
リンク	難病情報センター Japan Intractable Diseases Information Center

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班

〒545-8585
大阪市阿倍野区旭町1-4-3　南館3-2

TEL/FAX: 06-6646-6630
E-mail: hashyt@gmail.com

copyright©2019 皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班 all rights reserved.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

コケイン症候群（CS）R5年度政策研究の要約

研究分担者　森脇　真一　大阪医科薬科大学教授

研究要旨

研究分担者が 25 年以上にわたり維持していきたコケイン症候群(CS)診断センターは、CS 患者･家族の QOL 向上、CS 本邦患者数や臨床型･遺伝型関連の現状把握に寄与するため政策研究上も重要である。ただ今年度も前年度同様解析依頼症例はゼロであった。CS 遺伝子検査システムの組織化(かずさDNA研究所での検体集約)が要因と思われる。CS診断基準･重症度分類を含む CS 診療ガイドライン(GL)は作成が完了しているがまだ未公開である。REDCap を用いたシステムを構築済、倫理委員会承認済であるが新規症例がなく新規入力はなしである。

A．研究目的

研究分担者が 25 年以上にわたり維持していきたコケイン症候群（CS）診断センターは、XP 患者・家族の QOL 向上、XP 本邦患者数や臨床型・遺伝型関連の現状把握に寄与するため政策研究上も重要である。

B．研究方法

研究分担者は本年度を含む最近の約 25 年間、CS、CS 類縁疾患の診断センターを維持し、全国から紹介されてきた 50 例以上の CS 疑い患者を細胞生物学的、分子遺伝学的手法を駆使して解析し、これまで 30 例以上の CS 患者（全例日本人症例）を新規に確定診断した。2023 年度も、患者皮膚由来培養線維芽細胞、あるいは患者血液を用いて、DNA 修復を指標にした細胞学的解析、*CS*遺伝子についての遺伝学的解析を行うべく検査システムを維持した。

（倫理面への配慮）

本研究の一部(CS 疑い患者の各種 DNA 修復解析、新規 XP 患者の遺伝子解析、データ集積など)は実臨床では保険収載され診療上必要な検査のひとつとして認められている。また患者解析自体は大阪医科薬科大学研究倫理委員会(医学研究専門部会）においてすでに承認されている。ヒトサンプルを用いる場合はその審査会の基準を遵守し、患者あるいは家族の文書による同意を得た後に施行し、その場合検体はコード化して取り扱う。個人情報には十分配慮し、検体や検査結果、電子カルテ、紙カルテより得た臨床情報の保管も厳重に行った。以上、倫理面へは十分な配慮のもとで本研究を推進した。

C．研究結果

今年度、前年度同様 CS 解析依頼症例はゼロであった。CS 遺伝子検査システムの組織化(かずさDNA 研究所での検体集約)が要因と思われる。CS 診断基準･重症度分類を含む CS 診療ガイドライン(GL)は作成が完了しているがまだ未公開である。REDCap を用いたシステムを構築済、倫理委員会承認済である。ただ R4 年度以降新規 CS 症例がないため稼働には至っていない。

D．考察

コケイン症候群(CS)診断センターによる本邦 CS 症例の蓄積は、CS 患者・家族の QOL 向上、CS 本邦患者数や臨床型・遺伝型関連の現状把握、さらには将来の治療法の探索に寄与するものである。ただ、現在の症例はかずさ DNA 研究所に集約されているものと思わる。我々の維持する CS 診断センターの存在意義を再考するべき時期に来ているものと判断する。

CS 診療 GL 策定は新規知見を含め CS 診療のレベルを均てん化して押し上げ、さらに CS 研究を促進させるものと考えるが、皮膚科単独での策定に限界がありいまだ学会承認のプロセス、公開に至っていない。

E．結論

国の難病行政に貢献するため、次年度も引き続き窓口を広げ CS、CS 類縁疾患の早期診断を目的として CS 診断センターを維持する予定である。今後も CS 症例を蓄積し CS における遺伝型・表現型関連を検討していくことが本研究班の責務の

ひつである。

Ｆ．健康危険情報
なし

Ｇ．研究発表
1.　論文発表
1.森脇真一　色素性乾皮症　p124 皮膚疾患最新の治療 2023-2024　編集　高橋健造、佐伯秀久 2023.1（南江堂）

2.森脇真一　光線過敏症　私の治療 2021-2022 年度版 No.5153 (2023 年 4 月 3 日　WEB 掲載)
（日本医事新報）

3.森脇真一　光線過敏症　p1257-1258　今日の治療指針 2023 年度版－私はこう治療している（福井次矢、高木誠、小室一成　総編集） 2023.1（医学書院）

4.Sugiwaki H, Kotani M, Fujita A, Moriwaki S Effects of Schumann resonance on the proliferation and migration of normal human epidermal keratinocytes and the expression of *DEFB1* and *SIRT1*.J Cosm Dermatol, 2023 Sept 11 DOI:10.1111/jocd15988

5.森脇真一　こどもによくみられる光線過敏症 UPDATE こどもの皮膚疾患検査マニュアル
MB Derma 334:29-37,2023

6.森脇真一　色素性乾皮症　p154-159 最新ガイドラインに基づく皮膚疾患　診療指針 2023-‘24（石河晃編集）2023.5.20 （総合医学社）

7.Tsujimoto M, Kakei Y, Yamano N, Fujita T, Ueda T, Ono R, Murakami S, Moriwaki S, Nishigori C Clinical Trial on the Efficacy and Safety of NPC-15 for Patients with Xeroderma Pigmentosum Exaggerated Sunburn Reaction Type: A Multicenter, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Two-Group Crossover Study followed by a Long-Term Open Study: XP-1 study. BMJ Open 2023;13:e068112. doi:10.1136/bmjopen-2022-068112

8.Senju C, Nakazawa Y, Oso T, Shimada M, Kato K, Matsuse M, Tsujimoto T, Masaki T, Tateishi S, Miyazaki Y, Utani A, Murota H, Tanaka K, Mitsutake N, Moriwaki S, Nishigori C, Ogi T Deep intronic founder mutations identified in the *ERCC4*/*XPF* gene are potential therapeutic targets for a high-frequency form of xeroderma pigmentosum. Proc Natl Acad Sci 2023 Jul 4; 120(27): e2217423120.
Published online 2023 Jun 26. doi: 10.1073/pnas.2217423120

9.小野祥子、金田一真、森脇真一　血球貪食症候群発症後に確定診断された種痘様水疱症リンパ増殖異常症の 1 例　日本小児皮膚科学会雑誌 42(2):143-151, 2023

10.森脇真一　コケイン症候群　新薬と臨床 72(6):483-487, 2023（医薬情報研究所）
11.森脇真一　色素性乾皮症と将来の治療展望 皮膚科　4(4):423-427, 2023

2.　学会発表
1.森脇真一　環境因子としての太陽光線が皮膚へ及ぼす影響:光線過敏症を中心に　教育講演「環境と皮膚」第 122 回日本皮膚科学会総会 2023.6.4（横浜）

2.Moriwaki S Current topics in genetic photodermatoses; xeroderma pigmentosum and Cockayne syndrome Symposium : Photodermatology-Genodermatoses 25th World Congress of Dermatology　2023.7.5（Singapore）

3.森脇真一　皮膚リンパ腫治療における光線の功罪　スポンサードシンポジウム 2　第 39 回日本皮膚悪性腫瘍学会　2023.7.5（名古屋）

4.森脇真一皮膚老化（エイジングスキン）～原因、病態から考える予防対策～　シンポジウム 1　第 41 回日本美容皮膚科学会学術大会　2023.8.19（東京）

5.森脇真一　光老化～DNA 損傷と修復に注目して～　光老化のシンポジウム　第 19 回加齢皮膚医学研究会　2023.9.9（東京）

6.森脇真一　光線過敏症:見逃さないための Tips シンポジウム 4　第 75 回日本皮膚科学会西部支部学術大会　2023.9.17（沖縄）

7.森脇真一　光皮膚科学から
考える皮膚アンチエイジング治療戦略　第 6 回日本フォトダーマトロジー学会　2023.11.17（東京）

8.森脇真一　日常診療に必要な光線過敏症の知識 2023　第 39 回日本臨床皮膚科医会近畿ブロ

ック学術大会　2023.11.26(大阪)

以下マスコミ関連

1. 森脇真一　日焼け対策　NHK ほっと関西　2023.5.23

2. 森脇真一　子どもの紫外線対策　FNN プライムオンライン　2023.7.11

3.森脇真一　夏の肌トラブル　NHK ジャーナル NHK ラジオ　2023.7.19

H．知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む。）

1. 特許取得
　なし
2. 実用新案登録
　なし
3. その他
　なし

BMJ Open

Clinical trial on the efficacy and safety of NPC-15 for patients with xeroderma pigmentosum exaggerated sunburn reaction type: XP-1 study protocol for a multicentre, double-blinded, placebo-controlled, two-group crossover study followed by a long-term open study in Japan

Mariko Tsujimoto,[1] Yasumasa Kakei ,[2,3] Nozomi Yamano,[1] Takeshi Fujita,[4] Takehiro Ueda,[5] Ryusuke Ono,[1] Sae Murakami,[2] Shinichi Moriwaki,[6] Chikako Nishigori[1,7]

To cite: Tsujimoto M, Kakei Y, Yamano N, *et al*. Clinical trial on the efficacy and safety of NPC-15 for patients with xeroderma pigmentosum exaggerated sunburn reaction type: XP-1 study protocol for a multicentre, double-blinded, placebo-controlled, two-group crossover study followed by a long-term open study in Japan. *BMJ Open* 2023;**13**:e068112. doi:10.1136/bmjopen-2022-068112

► Prepublication history and additional supplemental material for this paper are available online. To view these files, please visit the journal online (http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2022-068112).

Received 07 September 2022
Accepted 13 March 2023

Check for updates

© Author(s) (or their employer(s)) 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to
Dr Yasumasa Kakei;
ykakei@med.kobe-u.ac.jp

ABSTRACT

Introduction Xeroderma pigmentosum (XP) is a rare intractable disease without a fundamental treatment, presenting with severe photosensitivity, freckle-like pigmented and depigmented maculae and numerous skin cancers before the age of 10 years without strict sun protection. About 70% of the patients exhibit extremely severe sunburn reactions and most of them develop neurological symptoms, including sensorineural hearing impairment and progressive peripheral and central nervous disorders beginning from childhood ages. In the preclinical study, we found that N-acetyl-5-methoxytryptamine was effective in suppressing skin tumour development in addition to improvement of auditory brainstem response in chronically ultraviolet-irradiated XP-A model mice.

Methods and analysis On the bases of the preclinical study, we conduct a clinical trial on the efficacy of NPC-15 for patients with XP with exaggerated sunburn reaction type by a multicentre, double-blinded placebo-controlled, two-group crossover study followed by a 52 weeks open study.

Ethics and dissemination Ethics approval is overseen by the Kobe University Institutional Review Board and Osaka Medical and Pharmaceutical University Institutional Review Board, and the study is conducted in accordance with the approved protocol. All participants will be required to provide written informed consent. Findings will be disseminated through scientific and professional conferences and peer-reviewed journal publications. The data sets generated during the study will be available from the corresponding author on reasonable request.

Trial registration number jRCTs051210181.

STRENGTHS AND LIMITATIONS OF THIS STUDY

⇒ This clinical study is designed as a double-blinded crossover trial, followed by open study because the number of study patients is limited even in Japan.
⇒ The randomisation and evaluation of the minimum erythema dose, and the primary endpoint, along with the Efficacy and Safety Evaluation Committee are organised as independent of the investigators.
⇒ The limitations of this study include the duration of the open study, which is not enough for evaluating the new onset of skin cancer, and several genotypes are considered together.

INTRODUCTION

Xeroderma pigmentosum (XP) is an autosomal recessive genetic disorder associated with severe photosensitivity, freckle-like pigmented and depigmented maculae and skin cancers in sun-exposed areas. Numerous skin cancers can develop before the age of 10 years without strict sun protection. Furthermore, neurological symptoms, such as sensorineural hearing impairment and progressive peripheral and central nervous disorders beginning around 6 years of age, have also been observed in approximately 60% patients.[1 2]

The number of patients medically recorded to have XP in Japan is 300–600. However, estimated frequency of XP in the Japanese population, calculated by the number of patients diagnosed with the eight clinical subtypes

BMJ Open: first published as 10.1136/bmjopen-2022-068112 on 22 March 2023. Downloaded from http://bmjopen.bmj.com/ on June 15, 2023 at Osaka Medical College. Protected by copyright.

of XP (XP-A, XP-B, XP-C, XP-D, XP-E, XP-F, XP-G and XP-V), is approximately 1:22 000 persons. To elaborate, the percentage of patients with XP-A accounts for about 50% of all XP in Japan, and 90% of them harbour the homozygous founder mutation of IVS3-1G>C (mutation from G (guanin) to C (cytosine) on intervening sequence (IVS) 3-1 side) in the *XPA* gene (responsible gene for XP-A); its carrier (heterozygote) ratio was 1:113 in the general population (heterozygous for the founder mutation in the *XPA* gene).[3] This discrepancy in the estimated number of patients (approximately 5600 patients) and those with officially recorded diagnoses was assumed to be because some patients were undiagnosed or were in facilities that limited their access to regular check-ups. Further, as the carrier data are based on archived pathological sections (from 1957 to 2011) stored at medical facilities in Hiroshima, it is possible that the frequency of carriers may have been higher in the previous era. Regardless, the frequency of XP is higher in Japan than in both Europe and the USA, whereby it is only observed at a rate of 1:1 000 000 people.[1 2]

XP is represented by eight clinical subtypes, seven of which (A-G) are caused by mutations in genes of the nucleotide excision repair (NER) pathway and one subtype (V) is NER proficient but deficient in translesion synthesis DNA polymerase η. Among Japanese patients with XP, XP-A accounts for 52.7% of the patients, followed by XP-V for 30.8%, XP-D for 7.3%, XP-F for 4.0%, XP-C for 2.7% and XP-G for 2.0% of patients.[2] Symptoms vary among groups. Patients with XP-A exhibit the lowest ability of DNA repair and the most severe cutaneous and neurological symptoms. The ratio of male to female patient incidence of XP is almost 1:1.

NER is the process of repairing DNA lesions caused by ultraviolet (UV) radiation, and NER defects, as in XP, result in the accumulation of DNA lesions that lead to carcinogenesis. While the pathogenesis of severe sunburn, pigmentary abnormalities and concomitant neurological symptoms is still unclear,[2] several hypotheses have been postulated; NER is involved in oxidative DNA lesions such as cyclopurine that accumulate in the neuronal cells of humans,[4 5] and patients with XP show an impaired mitophagy in their neuronal mitochondria due to oxidative stress.[6]

XP-A, XP-B, XP-D, XP-F and XP-G are categorised as exaggerated sunburn reaction types and patients with these subtypes manifest severe sunburn with minimum sun exposure and a prolonged reaction, with the erythema peak at 48–72 hours after UV exposure. In addition, these subtypes exhibit neurological symptoms to varying degrees. Patients with XP-A show severe photosensitivity from birth, freckle-like pigmented and depigmented maculae after UV exposure to the sun-exposed skin and development of skin cancer before the age of 10 years, if strict sun protection is not enforced. XP is associated with almost normal development in early childhood, with a usual observation of mild delays in speech and walking. However, neurological symptoms generally start with sensorineural hearing impairment at the age of 5–6 years, gait imbalance from 6 years and severe gait disturbance by 20 years. Breathing problems due to laryngeal dystonia, dysphagia and aspiration occur frequently and sensorineural hearing impairment and dysarthria cause severe communication challenges in the late teens. Patients with XP may develop skin cancer in childhood and adolescence, if not protected from the sun.[7–9]

Progressive central and peripheral neurological symptoms occur in almost all Japanese patients with XP-A, about 10% of patients with XP-D and some patients with XP-F and XP-G. The rate of neurological symptoms varies with age; however, they appear in almost all patients with XP-A in their mid-teens. There is no fundamental treatment for XP yet; although cutaneous conditions have improved over the last 30 years due to improved education for strict sun protection and early diagnosis and treatment for skin cancers with regular check-ups.[2] However, treatment or prevention of the progression of neurological symptoms is not possible. Symptomatic treatments by an interdisciplinary team, such as doctors from dermatology, paediatrics, neurology, otolaryngology, orthopaedics, ophthalmology, urology and dentistry, can assist with education for sun-protection, skin cancer checks, hearing aids and rehabilitation modalities to prevent secondary complications. Application of a UV-blocking film on windows in living spaces at home and schools is strongly recommended.

Anti-inflammatory drugs reduce UV-induced inflammation and skin tumour development in XP animal models[10]; XP animal models and/or patients' cells have shown that N-acetyl-5-methoxytyptamine suppresses inflammatory response and oxidative stress after UV irradiation. In addition, it suppresses skin tumour formation and improves auditory brainstem response (ABR) threshold, after chronic repetitive UV irradiation in XP-A model mice, suggesting that N-acetyl-5-methoxytyptamine can be a potential new treatment option for XP.

Although N-acetyl-5-methoxytryptamine was first identified as a hormone in the pineal gland by Lerner *et al*,[11] it is believed to have been derived from an antioxidant synthesised in photosynthetic cyanobacteria, 3 billion years ago, and have been conserved in almost all living species since then, with little change in its chemical structure.[12] N-acetyl-5-methoxytryptamine is responsible for regulating circadian rhythms and endogenous synthesis, and its secretion is regulated by the light/dark cycle, with the highest plasma concentrations at night. In addition to its pharmacological effects such as circadian rhythm regulation, there are many published references reporting N-acetyl-5-methoxytryptamine as a free radical scavenger and antioxidant.[13] It is particularly believed to act as an antioxidant within mitochondria.[12] Pharmacologically, N-acetyl-5-methoxytryptamine reduces the severity of injury in several disease models due to its effect on acute and chronic inflammation and central nervous system protection.

BMJ Open: first published as 10.1136/bmjopen-2022-068112 on 22 March 2023. Downloaded from http://bmjopen.bmj.com/ on June 15, 2023 at Osaka Medical College. Protected by copyright.

In Japan, Nobelpharma submitted a manufacturing and marketing authorisation application in April 2019, and a 0.2% granule of N-acetyl-5-methoxytryptamine was approved in March 2020 for the treatment of sleep difficulties associated with childhood neurodevelopmental disorders. However, as no drugs for XP have been approved and marketed in Japan and overseas, the development of an additional indication was promoted.

Furthermore, it has been shown that the level of N-acetyl-5-methoxytryptamine metabolites is reduced in patients with XP,[14] and there is a strong need to establish an early treatment for XP in actual clinical practice.

As this crossover study is to confirm the short-term efficacy of the drug to obtain a drug indication, the investigators have decided to target patients with XP with exaggerated sunburn reaction type.

In this trial, setting the primary endpoint will be difficult. An evaluation of the efficacy of the trial drug based on the progression level of neurological symptoms is desired. As the progression of neurological symptoms is gradual over the years, it is practically difficult to conduct a 10-year clinical trial on this disease. Furthermore, neurological symptoms differ with age, making the evaluation difficult. On the other hand, exaggerated and prolonged sunburn response is a lifelong symptom that is always and exclusively observed in patients with exaggerated sunburn type XP. Additionally, neurological symptoms are also observed in this type of XP. Furthermore, in our preclinical study, both cutaneous and neurological symptoms, such as ABR were ameliorated. Therefore, we theoretically considered that setting the primary endpoint as the improvement of minimum erythema dose (MED) is the best and most reliable (can be quantitatively evaluated) method for evaluation of drug efficacy in XP. However, irradiation of patients with XP with UV significantly increases the risk of skin cancers; therefore, patients with XP are educated to strictly avoid UV exposure. It has an ethical issue. After careful deliberation, we decided to set the primary endpoint as the MED at 72 hours to minimise UV exposure dose.

MATERIALS AND METHODS

Study design

This is a multicentre, placebo-controlled, double-blinded, randomised two-group crossover study followed by a long-term open study. The patient flowchart is shown in figure 1. As the number of patients with XP is limited and the half-life of NPC-15 is about 3 hours, a 2×2 crossover design was adopted. We ensured that the carry over effect would not affect the research results by setting the washout period to 14 days.

Study setting

This study will be performed at Kobe University Hospital and Osaka Medical and Pharmaceutical University Hospital. All study data will be stored and archived in the data centre of DOT World using Viedoc (Viedoc Technologies AB, Uppsala, Sweden), an electronic data capture (EDC) system for clinical research, to manage the data and protect confidentiality before, during and after the trial.

Purpose

The purpose of this study is to evaluate the efficacy and safety of orally administered NPC-15 (Nobelpharma, Tokyo, Japan) before bedtime at a dose of 0.5–4 mg (0.067 mg/kg) per day for 62 weeks (crossover study, 10 weeks; open study, 52 weeks) in patients with exaggerated sunburn reaction type XP.

Endpoints

Primary endpoint

The primary endpoint is the MED, 72 hours (±6 hours) after UV irradiation on the 15th day (crossover period I and crossover period II) of investigational drug administration. A UV-irradiated examination is a burdensome examination for patients with XP; therefore, determination of the study's primary endpoint was done after sufficient discussion, as mentioned in the Introduction section. The 'MED' is defined as the minimum dose that elicits very faint, but discernible erythema (NOT USUAL SUNBURN). Usually, MED is measured 24 hours after UV irradiation. However, delay of the erythematous peak is a characteristic of exaggerated sunburn type XP. In this clinical trial, MED at 72 hours will be evaluated; therefore, the irradiation dose can be minimised. The upper limit of the irradiation dose will be set between 30 and 60 mJ/cm^2, considering the degree of photosensitivity based on the patient's age (skin thickness) and genetic diagnosis. The irradiated area will be set in a way such that it does not overlap for both the left and right back, during crossover period I and II, respectively.

Secondary endpoint

The secondary efficacy endpoints will be the following:

1. MED at 24 hours, 48 hours and 96 hours (±6 hours) after UV irradiation on the 15th day (period I and period II) of investigational drug administration.
2. Evaluation of Melanin Index regarding the pigmented area in MED judgement area.
3. Pigmented maculae inspection (number, area and colour tone).[15]
4. Neurological symptoms (neurological severity scale score on XP,[16] hearing test and 5 m gait test).
5. Presence or absence of onset of acute skin symptoms.
6. Presence or absence of skin cancer.

The secondary endpoint for safety is the presence or absence of any adverse events and the intensity of drowsiness and dizziness (Visual Analogue Scale score) associated with the conduct of this clinical study.

Eligibility criteria

Inclusion criteria

Patients who meet the following criteria will be included in the study:

BMJ Open: first published as 10.1136/bmjopen-2022-068112 on 22 March 2023. Downloaded from http://bmjopen.bmj.com/ on June 15, 2023 at Osaka Medical College. Protected by copyright.

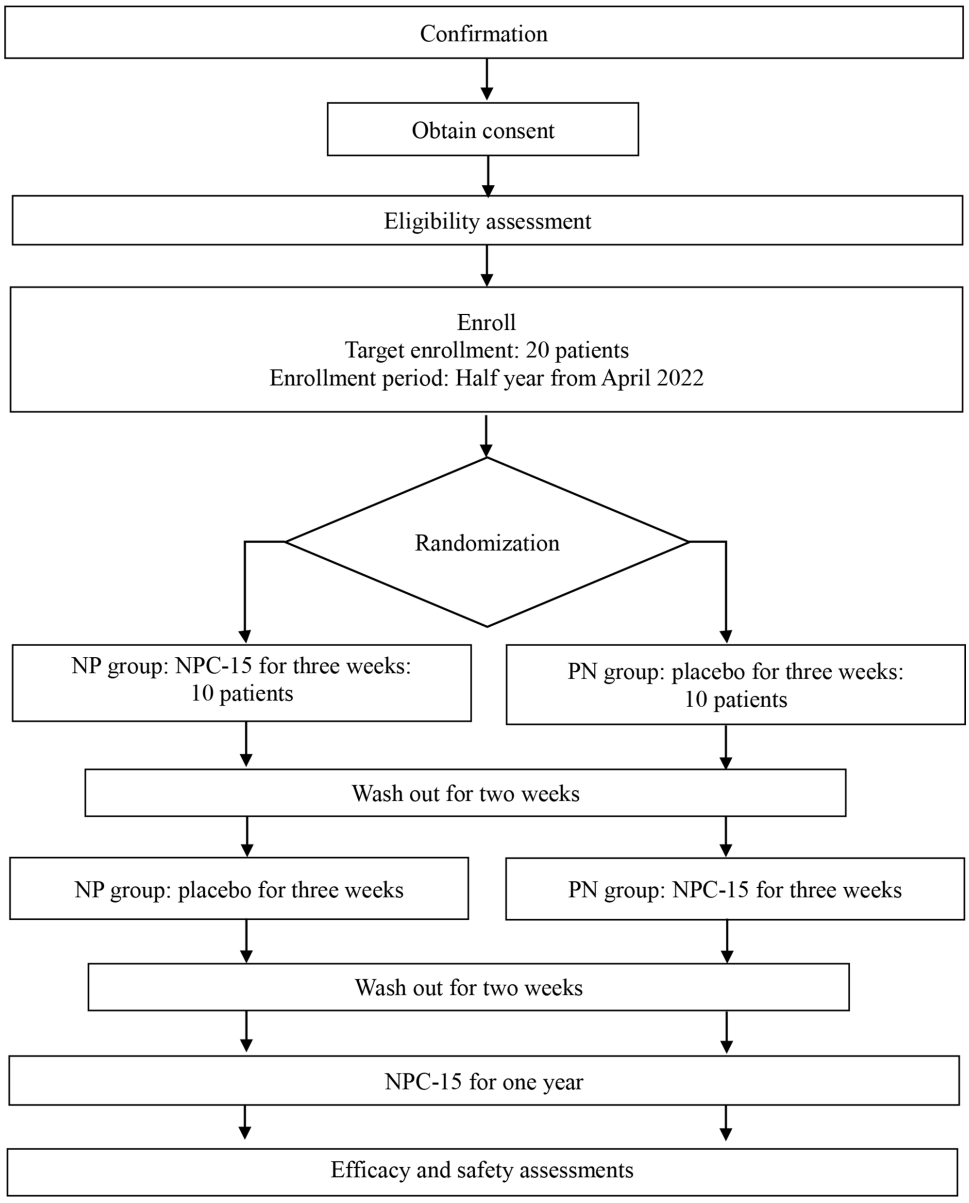


Figure 1 Flow chart of participants. NP, NPC-15 to placebo; PN, placebo to NPC-15.

1. Patients with XP (according to the XP diagnostic criteria by the Japan Dermatology Society, 2015) who have been diagnosed with exaggerated sunburn reaction type (XP-A, XP-B, XP-D, XP-F and XP-G) by genetic testing.
2. Patients aged 1 year or older with a weight of 7.5 kg or more at the time of consent. However, patients under 6 years of age will be enrolled after confirming the safety for the first 10 cases of the patients aged 6 years or older during the crossover study by the Safety Evaluation Committee.
3. Patients (or their caregivers/guardians) who have provided written informed consent to participate in this study.

Exclusion criteria

Patients with the following criteria will be excluded from the study:

1. Patients with a history of allergies to N-acetyl 5-methoxytryptamine or ramelteon.
2. Patients receiving other investigational drugs (including placebo) within the 4 months prior to obtaining consent.
3. Patients who have been using N-acetyl-5methoxytryptamine (including health foods containing melatonin as the principal component) and fluvoxamine maleate (Luvox, Depmerol, etc) in the 4 weeks prior to the start of drug administration.
4. Pregnant, lactating women, women who wish to become pregnant during the study period or women who are fertile and cannot accept an effective contraceptive method.
5. Patients deemed inappropriate by the investigators for participation in this clinical study.

BMJ Open: first published as 10.1136/bmjopen-2022-068112 on 22 March 2023. Downloaded from http://bmjopen.bmj.com/ on June 15, 2023 at Osaka Medical College. Protected by copyright.

Randomisation

All patients who provide consent to participate and fulfil the sampling criteria will be randomised. Patients will be randomly assigned to either the NPC-15-placebo (NP) or placebo-NPC-15 (PN) group with a 1:1 allocation using the permutation random block method stratified by category (whether XP genotype is XP-A or not). The block size will not be disclosed to ensure that blinding is maintained. The allocation sequence for the randomisation method will be generated by a person in charge from DOT world company, contract research organisation. The trial participants, care providers and endpoint assessors will be blinded. Either the principal or subinvestigator will send a patient enrolment form by EDC to the data centre. The staff at the data centre will confirm the patient's eligibility and issue the patient enrolment confirmation form containing the eligibility judgement, the randomisation assignment result from the generated random sequence and the enrolment number. The form will then be sent to the principal investigator or subinvestigator.

Data collection and management

Either the principal investigator or subinvestigator will enter the case report form (CRF) data for each patient into the EDC system. The principal investigator will confirm the completion and correctness of entered CRF data, electronically sign the CRF in Viedoc and make a printout of the signed CRF for maintaining records. The CRF printout will be retained for audit trail purposes. In case of queries about the CRF data, the principal investigator or subinvestigator will promptly respond. Only the biostatistician will have access to the final data set.

Monitoring and audit

The study will be monitored to ensure protection of the human rights and welfare of the patients, safe progression of study in accordance with the protocol, and proper collection of applicable regulatory requirements under Good Clinical Practice and data. The principal investigator will appoint someone to responsibly monitor the study. The items to be checked at monitoring are specified in the written procedure for the implementation of study monitoring. For quality assurance, the study will be examined four times, that is, before initiation of the clinical trial, after the first patient in, before the last patient in and before completion of the integrated study report, to determine that it is being conducted in accordance with the protocol and written procedures, independently and separately from the routine activities of monitoring.

Intervention and treatment protocol

The NPC-15 0.2% granules sold by Melatobel for paediatrics are manufactured at Nobelpharma. The placebo formulation is the same except that it does not contain N-acetyl 5-methoxytryptamine.

NP group will receive NPC-15 for the first 3 weeks, followed by the placebo for 3 weeks after a 2-week drug holiday. PN group will receive the placebo for the first 3 weeks, followed by NPC-15 for 3 weeks after a 2-week drug holiday. The investigational drug will be administrated orally one time per day at a dose of 0.5–4 mg (0.067 mg/kg) before bedtime.

The relationships between the interventions, endpoints, other assessments and visits for the patients in this study are shown in online supplemental tables 1 and 2.

Statistical analysis

Analysis set

A summary of the planned statistical analysis for this study is provided below. The final analysis will be performed after data from the patients have been obtained and fixed at the end of the follow-up period.

The full analysis set is the set of randomised patients who receive at least one dose of the study drug. The per-protocol set is the subset of patients in the full analysis set who sufficiently comply with all aspects of the clinical trial protocol, including the drug administration methods and schedule. The safety analysis set is the set of patients who receive at least one dose of the study drug. In this study, the safety analysis set is the same as the full analysis set.

Statistical analysis

Statistical analyses will be conducted using the SAS software V.9.4 (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA). The patient baseline characteristics will be summarised using arms and periods. For continuous variables, the summary statistics (number of patients, mean, SD, minimum, median and maximum) will be calculated. For nominal variables, the categorical frequency and proportion will be presented. Missing scores for MED difference will be replaced by zero, and no imputation will be performed for any further endpoints.

For the crossover study, we will conduct the analysis under the assumption that there is no carryover effect due to a short half-life; therefore, a 2-week washout period will take place after period I. The analysis will be based on the difference in endpoints between period I and II for each patient. The difference between the mean endpoints (MED in each time point, Melanin Index and concentrations of oxidative stress markers) of the NPC-15 and placebo and its 95% CI will be estimated. Statistical significance will be assessed using the Student's t-test, with a significance level for hypothesis testing of 2.5% (one-sided).

For the open study, neurological symptoms at 52 weeks after the open study will be compared with those before the study using McNemar's, one-sample t-test, or Wilcoxon rank-sum test according to the type of each endpoint. The difference in oxidative stress marker (malondialdehyde, 8-hydroxy-2-deoxyguanosine, hexanoyl-Lys) concentrations before and after the open study will be assessed using a one-sample t-test.

The change of facial pigmented maculae at the start and end of the study, which will be examined according to number, area and colour tone, will be analysed using the Wilcoxon rank-sum, one-sample t-test and McNemar's

BMJ Open: first published as 10.1136/bmjopen-2022-068112 on 22 March 2023. Downloaded from http://bmjopen.bmj.com/ on June 15, 2023 at Osaka Medical College. Protected by copyright.

test, respectively. McNemar's test will be used to compare the incidence of acute cutaneous symptoms and development of skin cancer during the 62 weeks study period and 62 weeks before the study.

The number of adverse events and their frequency and percentage of occurrence will be summarised according to time, overall currency and by treatment.

For evaluation of delayed sexual maturation or development, no statistical test will be performed and secondary sexual characteristics and blood hormone (prolactin) levels in each patient will be individually described.

Sample size calculation

The primary outcome will be to compare the changes of MED in crossover period I and II between the two groups. MED of patients with XP is approximately 5–10 times smaller than that of healthy controls. For healthy controls, a difference of 10 mJ/cm^2 in MED is apparently sufficient in the clinical setting. Therefore, we thought the difference of 1–2 mJ/cm^2 should be clinically sufficient for patients with XP. If we compare irradiation areas on one side of a child's back, avoiding apparently curved areas, we postulate that 10 areas are the limit. Trying to evaluate all participants with the same irradiation dose difference and considering that 10 areas are limit for children, a 3 mJ/cm^2 difference per area was considered most appropriate. The minimum effect of improved MED should be larger than this irradiation dose difference. It is reasonable to assume that the difference in MED between the placebo and actual drug is not as great as the difference in MED between healthy participants and patients with XP; in fact, it is possibly much lower. From the above observation, we estimated the difference in change of MED between the placebo and actual drug to be approximately 4.4 mJ/cm^2, which was 1/5th of the difference between the mean MED at 24 hours after irradiation in seven healthy participants (54.3 mJ/cm^2) and 28 patients with XP (31.9 mJ/cm^2). We believe that a difference of 4.4 mJ/cm^2 is sufficient to reduce the biological effects of UV exposure for patients with XP with photosensitivity. The SD was assumed to be 6.0 mJ/cm^2, two times per day the irradiation unit dose for MED examination. Differences in NPC-15 and placebo in a crossover design can be substituted for differences in period between groups. The difference in period in NP group is denoted by (period I (NPC-15) – period II (placebo)) and the difference in period in PN group by (period I (placebo) – period II (NPC-15)). Thus, the difference between the two groups can be written as ((period I (NPC-15) – period II (placebo)) – (period I (placebo)) – period II (NPC-15)) = 2 × ((NPC-15) – (placebo)). We expected a difference of 4.4 mJ/cm^2 and an SD of 6.0 mJ/cm^2 between the two groups in MED. Using a one-sided t-test with a significance level of 0.025, we need eight patients in each group to have at least 80% power. Assuming a few dropouts, a total of 10 patients in each group are required.

Study period

This study is based on the current version of the study protocol (V.1.2, last updated on 1 June 2022). The study was first approved on 24 January 2022 by the Institutional Review Board of Kobe University, Graduate School of Medicine and authorised by the Pharmaceutical and Medical Devices Agency. Participant recruitment began on 1 April 2022. The expected date of completion (last visit of the last patient) is 15 December 2023.

Patient and public involvement

Patients and the public were not involved in the development of the research questions, selection of endpoint measures, study design, patient recruitment or conduction of the study. The burden of intervention was assessed by representatives of patient associations participating in the ethical review committee. As mentioned in the individual consent form, participants may obtain access to the final results of the study through the principal investigator.

Ethics and dissemination

The study is being conducted in compliance with the principles of the Declaration of Helsinki (1996), the principles of Good Clinical Practice and all applicable regulatory requirements. Ethics approval is overseen by the Kobe University Institutional Review Board (210040) and Osaka Medical and Pharmaceutical University Institutional Review Board, and the study is conducted in accordance with the approved protocol.

As described in the Introduction section, measurement of MED involves unavoidable ethical issues. We explained this point, along with the following points to the participants (or their caregivers/guardians): (1) difficulties other than the MED measurement in assessing the efficacy of XP therapeutics over a certain period of time; (2) that the dose of UV irradiation in this clinical trial was set lower than that of the UV examination conducted at the time of diagnosis; and (3) that we considered the possibility of developing cancer with MED measurements in this trial to be sufficiently low. Before genetic diagnosis became mainstream, at least 50 patients with XP with exaggerated sunburn reaction type underwent more than 60 mJ/cm^2 UV irradiation on their back for diagnostic purposes in our hospital; however, none of them developed skin cancer on the tested sites, where patients are rarely exposed to the sun.

Written informed consent is obtained from all participants before any study procedure is performed. The participants (or their caregivers/guardians) will have the opportunity to review the participant consent form and provide acknowledgement of complete understanding of the study procedures. Informed consent will be administered by a suitably qualified and experienced individual delegated to this task by the principal investigator. For participants under 18 years of age, or individuals over 20 years of age who are unable to provide consent due to intellectual disability, consent is obtained from

BMJ Open: first published as 10.1136/bmjopen-2022-068112 on 22 March 2023. Downloaded from http://bmjopen.bmj.com/ on June 15, 2023 at Osaka Medical College. Protected by copyright.

the substitute/caregivers/guardians. The protocol was submitted to the Japan Registry of Clinical Trial.

Author affiliations
[1]Dermatology, Kobe University Graduate School of Medicine School of Medicine, Kobe, Japan
[2]Clinical & Translational Research Center, Kobe University Hospital, Kobe, Japan
[3]Oral and Maxillofacial Surgery, Kobe University Graduate School of Medicine School of Medicine, Kobe, Japan
[4]Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Kobe University Graduate School of Medicine School of Medicine, Kobe, Japan
[5]Neurology, Hyogo Prefectural Amagasaki General Medical Center, Amagasaki, Japan
[6]Dermatology, Osaka Medical and Pharmaceutical University, Takatsuki, Japan
[7]Hyogo Red Cross Blood Center, Kobe, Japan

Acknowledgements We would like to thank Editage (http://www.editage.jp) for English language editing.

Contributors MT obtained the grant funding and drafted the manuscript. RO, TF and TU obtained the grant funding and reviewed the manuscript. YK managed the study and drafted the manuscript. CN is the chief investigator who conceived and designed the study and obtained the grant funding and drafted the manuscript. SMu designed the statistical analysis plan and reviewed the manuscript. NY and SMo reviewed the manuscript. All authors provided final approval of the manuscript.

Funding This work is supported by the Japan Agency for Medical Research and Development (AMED) under Grant Number JP15ek0109028h0002 (CN, MT and RO), 21ek0109450h0002 (CN, MT, RO and TF), 21ek0109562h0001 (CN, MT, RO, TF and TU) and by Ministry of Health, Labor and Welfare under Grant number 20FC1043 (CN and TU). The grant funder for this study played no role in the study design; collection, management, analysis and interpretation of data; writing of the report; and the decision to submit the report for publication. The funding agency can be contacted at the following email address: rare-koubo@amed.go.jp.

Competing interests None declared.

Patient and public involvement Patients and/or the public were not involved in the design, or conduct, or reporting, or dissemination plans of this research.

Patient consent for publication Not applicable.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Supplemental material This content has been supplied by the author(s). It has not been vetted by BMJ Publishing Group Limited (BMJ) and may not have been peer-reviewed. Any opinions or recommendations discussed are solely those of the author(s) and are not endorsed by BMJ. BMJ disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on the content. Where the content includes any translated material, BMJ does not warrant the accuracy and reliability of the translations (including but not limited to local regulations, clinical guidelines, terminology, drug names and drug dosages), and is not responsible for any error and/or omissions arising from translation and adaptation or otherwise.

Open access This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/.

ORCID iD
Yasumasa Kakei http://orcid.org/0000-0002-5997-514X

REFERENCES

1 Moriwaki S, Kanda F, Hayashi M, *et al*. Xeroderma pigmentosum clinical practice guidelines. *J Dermatol* 2017;44:1087–96.
2 Nishigori C, Nakano E, Masaki T, *et al*. Characteristics of xeroderma pigmentosum in Japan: lessons from two clinical surveys and measures for patient care. *Photochem Photobiol* 2019;95:140–53.
3 Hirai Y, Noda A, Kodama Y, *et al*. Increased risk of skin cancer in Japanese heterozygotes of xeroderma pigmentosum group A. *J Hum Genet* 2018;63:1181–4.
4 Kuraoka I, Bender C, Romieu A, *et al*. Removal of oxygen free-radical-induced 5',8-purine cyclodeoxynucleosides from DNA by the nucleotide excision-repair pathway in human cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:3832–7.
5 Wang J, Cao H, You C, *et al*. Endogenous formation and repair of oxidatively induced G [8-5 M] T intrastrand cross-link lesion. *Nucleic Acids Res* 2012;40:7368–74.
6 Fang EF, Scheibye-Knudsen M, Brace LE, *et al*. Defective mitophagy in XPA via PARP-1 hyperactivation and NAD (+) /SIRT1 reduction. *Cell* 2014;157:882–96.
7 Nishigori C, Moriwaki S, Takebe H, *et al*. Gene alterations and clinical characteristics of xeroderma pigmentosum group A patients in Japan. *Arch Dermatol* 1994;130:191–7.
8 Satoh Y, Nishigori C. Xeroderma pigmentosum: clinical aspects. *Gann Monograph on Cancer Research* 1988;35:113–26.
9 Masaki T, Tsujimoto M, Kitazawa R, *et al*. Autopsy findings and clinical features of a mild-type xeroderma pigmentosum complementation group A siblings: 40 years of follow-up. *JAAD Case Rep* 2019;5:205–8.
10 Kunisada M, Hosaka C, Takemori C, *et al*. CXCL1 inhibition regulates UVB-induced skin inflammation and tumorigenesis in xpa-deficient mice. *J Invest Dermatol* 2017;137:1975–83.
11 Lerner AB, Case JD, Mori W, *et al*. Melatonin in pineal nerve. *Nature* 1959;183:1821.
12 Reiter RJ, Rosales-Corral S, Tan DX, *et al*. Melatonin as a mitochondria-targeted antioxidant: one of evolution's best ideas. *Cell Mol Life Sci* 2017;74:3863–81.
13 Hardeland R. Antioxidative protection by melatonin: multiplicity of mechanisms from radical detoxification to radical avoidance. *Endocrine* 2005;27:119–30.
14 Okoshi Y, Tanuma N, Miyata R, *et al*. Melatonin alterations and brain acetylcholine lesions in sleep disorders in Cockayne syndrome. *Brain Dev* 2014;36:907–13.
15 Bossart S, Ramelet A-A, Willenberg T, *et al*. Skin hyperpigmentation index facilitating quantification of hyperpigmentation in clinical practice. *Dermatology* 2021;237:486–8.
16 Nakano E, Masaki T, Kanda F, *et al*. The present status of xeroderma pigmentosum in Japan and a tentative severity classification scale. *Exp Dermatol* 2016;25 Suppl 3:28–33.

BMJ Open: first published as 10.1136/bmjopen-2022-068112 on 22 March 2023. Downloaded from http://bmjopen.bmj.com/ on June 15, 2023 at Osaka Medical College. Protected by copyright.

皮膚科，4(4)：423-427，2023

特集 紫外線の基本知識と皮膚へのかかわり

色素性乾皮症と将来の治療展望*

森脇真一**

Key Words：xeroderma pigmentosum(XP)，ultraviolet rays，photosensitivity，DNA repair

色素性乾皮症(xeroderma pigmentosum；XP)とは

XPは紫外線性DNA損傷に対する先天性の修復異常で発症する常染色体潜性(劣性)遺伝性の光線過敏症である．年齢とともに雀卵斑様で大小不整のある小色素斑が日光露光部皮膚を中心に徐々に進行し，露光部皮膚がんの発症リスクは同じ年代の健常人の1,000倍以上である[1]．

XPは皮膚症状に着目すれば重篤なサンバーン様反応を繰り返す病型(サンバーン増強型)と，サンバーン様皮疹は出現せず進行性の色素異常のみを呈する病型(色素異常型)がみられる．いずれの病型も厳重な遮光を怠れば皮膚がんが若年から多発する．本邦患者では50%の症例に進行性の神経症状(難聴，知能低下，歩行障害など)を合併する．XP神経症状の進行度，重症度が患者予後に関連するが，その発症機序は神経細胞での酸化的DNA損傷の蓄積が示唆されているがその詳細はまだ明らかになっていない[2][3](図1)．

XPは遺伝的に異なる群〔A～G群，バリアント型(V)〕があり，各群で表現型や重症度が異なり，また同じ群でも遺伝型・表現型関連がみられる．これまで本邦ではXP-Bの報告例はない．臨床所見から神経型XP(XP-A，XP-Dの一部，XP-Fの一部)，皮膚型XP(XP-C，XP-E，XP-Dのほとんど，XP-Fのほとんど，XP-Gのほとんど，XP-V)，コケイン症候群(Cockayne syndrome；CS)合併型XP(XP/CS)(XP-B，XP-D，XP-G)に分類される．本邦では激しいサンバーン様皮疹が主症状のXP-A群が50%，サンバーン様皮疹を生じない色素異常型のXP-Vが25%を占める．

XPは小児慢性特定疾病であり，指定難病(159)にも認定されている単一遺伝子疾患である[1]．

XPの診断

XP診断のためのフローチャートを図2に示す[1]．XPの確定診断は下記検査を駆使して行われる．

1．皮膚科外来での光線照射試験

サンバーン増強型XP(XP-A，XP-D，XP-F，XP-G)患者では最少紅斑量(MED)が低下し，さらに紅斑反応のピーク遅延(健常者のピークが24時間後であるのに対してXP患者では48～72時間後にピークがみられる)がみられる．サンバーンを生じない色素異常型XP(XP-C，XP-E，XP-V)ではMED正常で紅斑反応の遅延も認めない．小児例では多動などで実施困難な場合も多く，分子レベルでの解析が可能になった近年は実施しない傾向にある．

* Xeroderma pigmentosum and its current therapeutic strategies.

** Shinichi MORIWAKI, M.D.: 大阪医科薬科大学医学部皮膚科学教室〔〒569-8686 大阪府高槻市大学町2-7〕; Department of Dermatology, Osaka Medical and Pharmaceutical University, Takatsuki, Osaka 569-8686, JAPAN

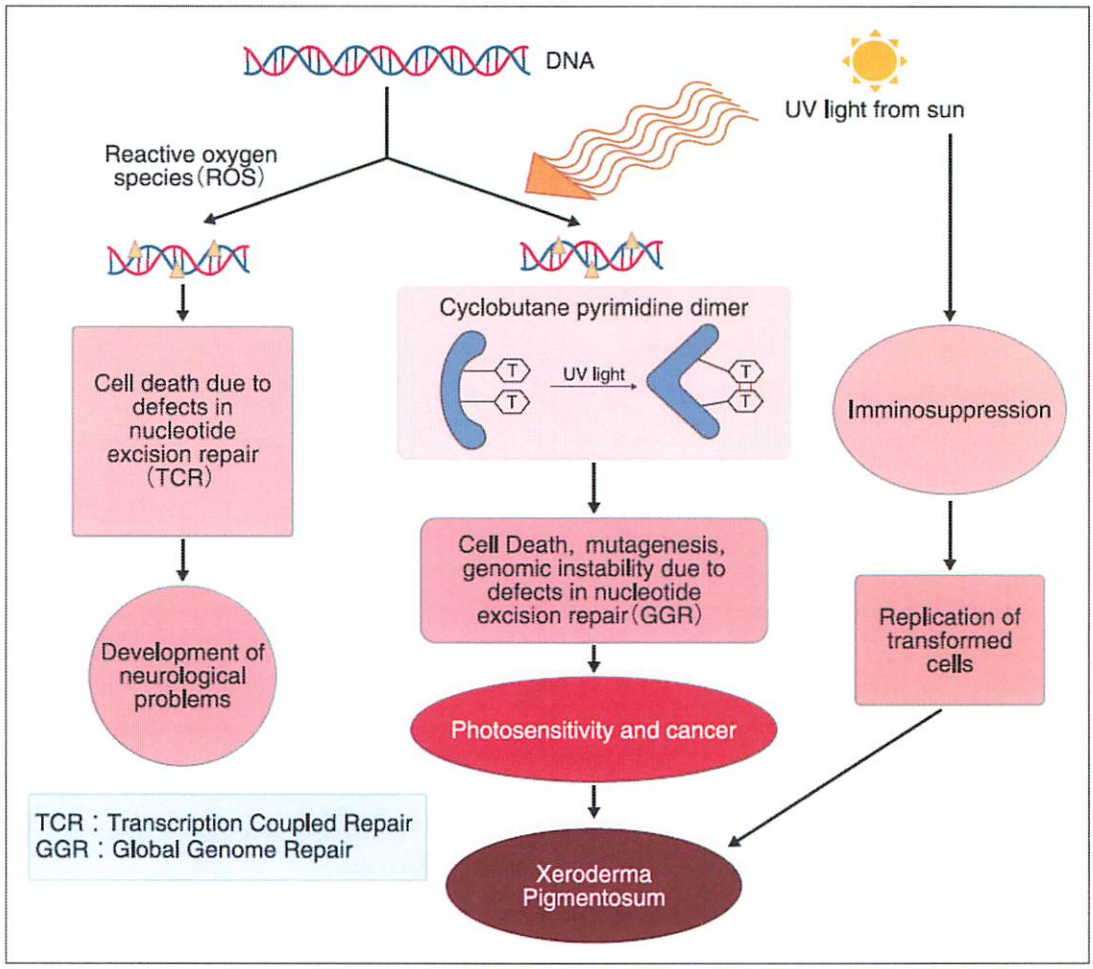


図1　DNA損傷からみたXPの病態（文献[2]より引用）

2．患者生検皮膚由来初代培養線維芽細胞を用いたDNA修復試験

(1)紫外線感受性試験（主としてコロニー形成法）

XP-V以外のXP細胞は紫外線に高感受性である．XP-V細胞の紫外線感受性は軽度高感受性もしくは正常レベルであるが，カフェイン添加により紫外線感受性が増強する．ただ，XP-Eでは紫外線受性亢進が軽度であるため正常との鑑別が困難である．

(2)遺伝性相補性試験

紫外線照射したプラスミド（ルシフェラーゼ発現ベクターなど）あるいはウイルスベクターをレポーター遺伝子として，各種XP遺伝子導入後のDNA修復能（宿主細胞回復）の変化からXP相補性群を決定する．XP-E，XP-V以外のXPで群決定が可能である．

3．末梢血，類粘膜あるいは患者由来培養細胞を用いた遺伝学的解析

本邦で過半数を占めるXP-A患者の遺伝子解析（自験例75症例）では，*XPA*遺伝子のイントロン3，3′側のスプライシング受容部位のGからCへのホモ変異（IVS3-1G＞C）が89%，ヘテロ接合体が9%に検出される．この遺伝子異常は日本人患者の*XPA*遺伝子変異のホットスポットであり，PCR制限酵素断片長変化（*Alw*NI）により容易に同定できる．この強い創始者効果から，本邦XP-A患者はほとんどの症例で簡易・迅速に遺伝子変異の同定が可能であり，出生前診断や保因者解析などXPの遺伝医療にも利用されている．この方法で診断不可能なXP-A，他群XPではDNAの直接シークエンス法により変異同定が行われる．本邦ではXP-A，XP-VでXP患者の80%を占めるため，この2病型の遺伝学的検査は

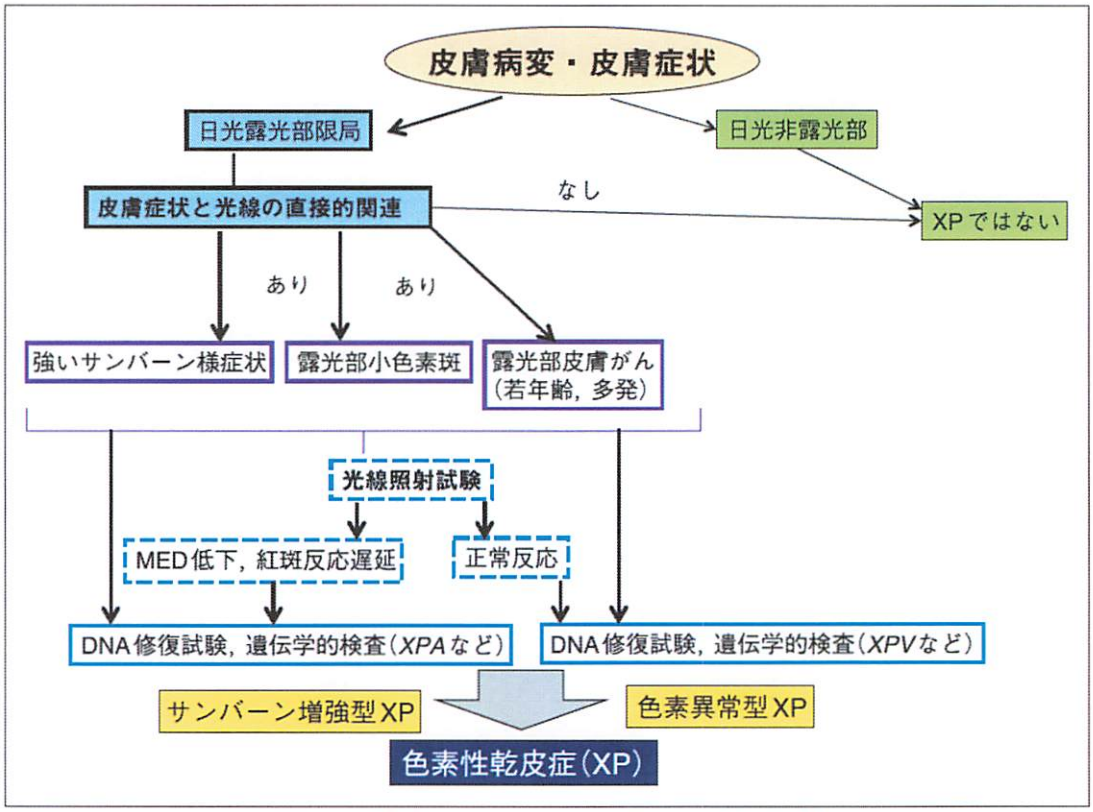


図2　XP診断のフローチャート（文献[1]より引用改変）

実臨床の場では重要である．

XP患者の予後

XP-Aを代表とする神経型XP患者，XP/CS患者の予後は不良である．XP-A患者は呼吸器感染などで30歳までに死亡する場合がほとんどで，XP/CS患者の予後はさらに不良で5歳までに腎不全などで死亡する．皮膚型XPでは皮膚がんを合併するかどうか，合併する皮膚がんの種類やステージで予後は異なってくる．

XPの治療と患者ケア

XPは単一遺伝子疾患であるため，完治させる方法はない．したがって，現時点でのXP患者ケアの原則は紫外線からの完全防御とさまざまな合併症に対する対症療法である．患者の予後は，いかに早期にXPの病型を確定し厳重な遮光を開始できるか，露光部皮膚がんを早期に発見し治療できるか，さらに，神経学的異常，眼科的異常など合併症の症状に対して適切に対応できるかが関係する．XP診療においては皮膚科だけでなく，小児神経科，神経内科，耳鼻咽喉科，リハビリテーション科，眼科，臨床遺伝科がチームを組んで対応することが望ましい[4]．

1．紫外線防御

XP患者は日光露光部皮膚の色素異常の進行，皮膚がん発症の予防のため，生涯にわたり厳重な紫外線，特にUVBからUVA2領域までの完全防御が必須である．外出時には高SPF値，高PAグレードのサンスクリーン剤を外用させ，可能な限り長袖，長ズボン，帽子，紫外線防護服，UVカット眼鏡を着用する．生活環境では屋内では窓ガラスにUVカットフィルムを貼付し，窓の開放時は遮光カーテンを推奨する．両親，そして就学時は教員の理解も必要である．

2．皮膚がん対策

6か月ごとに皮膚科受診させ，問診，皮膚所見（サンバーン出現の有無，色素異常の進行の有無）などから遮光がうまくできているかどうかを判断する．さらに露光部皮膚を慎重にチェックし皮膚悪性腫瘍の早期発見，早期対応につとめる．

3．皮膚がん治療

XP患者に発生した皮膚がんは早期発見，早期切除が原則である．全身状態，腫瘍の数などから根治手術が不可能の場合には，抗腫瘍剤の外用や凍結療法も試みる．皮膚がん抑制効果を期待して，欧米では原核生物のDNA修復酵素(bacteriophage T4 endonuclease V)をリポソームに入れたローション剤や13 cis retinoic acid内服薬がXP患者に使用されその有用性が報告されている[5)6)]．イミキモドがXP患者に生じた日光角化症，基底細胞がんに，インターフェロンαがメラノーマに対して有用であったという報告もみられる[7)8)]．

4．眼症状対策

眼も紫外線受容組織であるため，適切な遮光対策指導，白内障予防，眼内腫瘍の早期発見などを目的として，6か月ごとに眼科医がXP患者の眼症状をチェックすることは有用である．

5．神経症状など皮膚外症状対策

XPの神経変性についてはいまだその発症機序が不明であるため，エビデンスのある有用な治療法はない．神経変性に伴う運動障害，知的障害に対処するため，リハビリテーションを行う．乳幼児期からの脳の刺激，全身運動，マッサージ，親子水泳を励行する．音楽を聞く，絵本を見る，物を書かせるなど五感を刺激し他人とのコミュニケーションを積極的にとらせて多くの体験をさせることも重要である．

6．XPに対する新たな治療戦略

(1)抗酸化療法

前述したように，XPの神経症状の原因が酸化ストレスによる酸化的DNA損傷(サイクロプリン，8OHdGなど)であるとの報告もあるが，抗酸化剤がXP患者の症状進行予防に有効かどうかは今後の検討課題である[2)3)]．抗酸化作用を持つ薬剤がXPに有用であるかに関して，主として若年XP-A患者を対象とした医師主導治験(AMED)が本邦において進行中である[9)]．また，細胞内(ミトコンドリア)酸化ストレスの軽減(抗酸化)を目的とした高脂肪食，NAD＋補給療法がXPと類似の機序で発症するCSB群マウスにおいて有用性が示唆されている[10)]．

(2)ナンセンスアレル阻害剤(リードスルー薬)

アミノグリコシド系抗生物質の一つ，PTC124を用いてナンセンス変異をスキップさせて，翻訳の途中終止の迂回，終止コドンを読み飛ばし翻訳を正常に終結させる機序を用いた治療戦略である．XP-Cにおいて，まだ細胞レベルではあるが低下したDNA修復能を上昇させる結果が報告されているが臨床的検討はまだなされていない[11)]．経口可能な核酸標的薬として欧米ではナンセンス変異型デュチェンヌ型筋ジストロフィーに条件付きで承認されているが，10%に出現する頭痛や消化器系の副作用も指摘されている．小児科領域での展開を見据えた，皮膚科領域でも臨床応用が可能かどうかの検討はこれからである．

(3)アンチセンスオリゴヌクレオチド(ASC)療法

患者に同定されたmRNA上の異常配列をブロックすることで，タンパク質のレベルを高めて機能を回復させる治療法である．これまでわれわれは多くのXP-F患者を診断してきたが，その多くは*XPF*遺伝子変異がエクソン内で同定できない，あるいはヘテロでしか変異が同定できない症例であった．詳細な解析からこれらの患者細胞ではdeep intronic founder mutationが存在することが最近判明した[12)]．同変異を持つXP-F患者細胞を用いてのin vitro研究ではあるが，ASOによりXP-F細胞で低下していたDNA修復能の回復が確認された[12)]．今後，マウスを用いた検討などXP治療薬の新たなコンセプトとしての展開が待たれる．

(4)XP遺伝子治療

レトロウイルス，アデノウイルスなどウイルスベクターを用いたXP遺伝子導入により，細胞，マウスレベルであるがXP-A，XP-C，XP-Dへの治療の可能性を示唆する報告がなされている．ヒトへの投与法，安全性の検討を含めた今後の臨床的展開が期待される[13)〜16)]．

(5)再生医療とXP治療

XP患者由来のiPS細胞が樹立され，神経細胞への分化にも成功している[17)]．現時点でまだ創薬には至っていないが，既存の薬剤を網羅的に探索してXPに生じた神経細胞のダメージをレスキューするような薬剤を同定することにより，今

後，XP神経症状に対する治療候補薬が出現することに期待したい．

文　献

1) 森脇真一，苅田典生，林　雅晴，ほか．色素性乾皮症診療ガイドライン．日皮会誌 2015；125：2013.
2) Hossain M, Hasan A, Shawan MMAK, et al. Current Therapeutic Strategies of Xeroderma Pigmentosum. Indian J Dermatol 2021 ; 66 : 660.
3) Hayashi M. Roles of oxidative stress in xeroderma pigmentosum. Adv Exp Med Biol 2008 ; 637 : 120.
4) 森脇真一．色素性乾皮症．水口　雅，市橋　光，崎山　弘，伊藤秀一・編．今日の小児治療指針第17版．東京：医学書院；2020．pp. 820-1.
5) Yarosh D, Klein J, O'Connor A, et al. Effect of topically applied T4 endonuclease V in liposomes on skin cancer in xeroderma pigmentosum : a randomised study. Xeroderma Pigmentosum Study Group. Lancet 2001 ; 357 : 926.
6) Kraemer KH, DiGiovanna JJ, Moshell AN, et al. Prevention of skin cancer in xeroderma pigmentosum with the use of oral isotretinoin. N Engl J Med 1998 ; 318 : 1633.
7) Nagore E, Sevila A, Sanmartin O, et al. Excellent response of basal cell carcinoma and pimentary changes in xeroderma pigmentosum to imiquimod 5% cream. Br J Dermatol 2003 ; 149 : 858.
8) Turner ML, Moshell AN, Corbett DW, et al. Clearing of Melanoma In Situ With Intralesional Interferon Alfa in a Patient With Xeroderma Pigmentosum. Arch Dermatol 1994 ; 130 : 1491.
9) Tsujimoto M, Kakei Y, Yamano N, et al. Clinical trial on the efficacy and safety of NPC-15 for patients with xeroderma pigmentosum exaggerated sunburn reaction type : XP-1 study protocol for a multicentre, double-blinded, placebo-controlled, two-group crossover study followed by a long-term open study in Japan. BMJ Open 2023 ; 13 : e068112.
10) Scheibye-Knudsen M, Mitchell SJ, Fang EF, et al. A High-Fat Diet and NAD$^+$ Activate Sirt1 to Rescue Premature Aging in Cockayne Syndrome. Cell Metab 2014 ; 20 : 840.
11) Kuschal C, DiGiovanna JJ, Khan SG, et al. Repair of UV photolesions in xeroderma pigmentosum group C cells induced by translational readthrough of premature termination codons. Proc Natl Acad Sci U S A 2013 ; 110 : 19483.
12) Senju C, Nakazawa Y, Oso T, et al. Deep intronic founder mutations identified in the *ERCC4/XPF* gene are potential therapeutic targets for a high-frequency form of xeroderma pigmentosum. Proc Natl Acad Sci U S A 2023 ; 120 : e2217423120.
13) Arnaudeau-Bégard C, Brellier F, Chevallier-Lagente O, et al. Genetic correction of DNA repair-deficient/cancer-prone xeroderma pigmentosum group C keratinocytes. Hum Gene Ther 2003 ; 4 : 983.
14) Marchetto MCN, Muotri AR, Burns DK, et al. Gene transduction in skin cells : Preventing cancer in xeroderma pigmentosum mice. Proc Natl Acad Sci U S A 2004 ; 101 : 17759.
15) Warrick E, Garcia M, Chagnoleau C, et al. Preclinical corrective gene transfer in xeroderma pigmentosum human skin stem cells. Mol Ther 2012 ; 20 : 798.
16) Brooks PJ, Urv TK, Parisi MA. Gene-targeted therapies : Overview and implications. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2023 ; 193 : 13.
17) Fu L, Xu X, Ren R, et al. Modeling xeroderma pigmentosum associated neurological pathologies with patients-derived iPSCs. Protein Cell 2016 ; 7 : 210.

*　　*　　*

資料 5 Check for updates

Received: 28 November 2022 | Revised: 10 August 2023 | Accepted: 29 August 2023

DOI: 10.1111/jocd.15988

JCD Journal of Cosmetic Dermatology WILEY

ORIGINAL ARTICLE

Effects of Schumann resonance on the proliferation and migration of normal human epidermal keratinocytes and the expression of *DEFB1* and *SIRT1*

Hidemi Sugiwaki[1] | Mayumi Kotani PhD[1] | Akihito Fujita[1] | Shinichi Moriwaki MD, PhD[2]

[1]Bloom Classic Co., Ltd., Ehime, Japan

[2]Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Osaka Medical and Pharmaceutical University, Osaka, Japan

Correspondence
Shinichi Moriwaki, Department of Dermatology, Osaka Medical and Pharmaceutical University, 2-7 Daigaku-machi, Takatsuki, Osaka 569-8686, Japan.
Email: shinichi.moriwaki@ompu.ac.jp

Abstract

Background: When the skin is damaged and its barrier function is disrupted, the proliferation and migration of epidermal keratinocytes are vital for repairing the damaged area. The Schumann resonance at 7.8 Hz has been reported to protect rat cardiomyocytes against oxidative stress and inhibit the proliferation of B16 mouse melanoma cells. However, its effect on the skin is unknown.

Aims: In this study, we applied 7.8-Hz electromagnetic waves to normal human epidermal keratinocytes (NHEKs) and investigated its effects on cell proliferation and migration, β-defensin (*DEFB1*) and sirtuin 1 (*SIRT1*) expression.

Methods: We performed cell proliferation assay, cell migrationassay and gene expression analysis of *DEFB1* and *SIRT1*.

Results: We found that the application of 7.8-Hz electromagnetic waves caused a 2.8-fold increase in NHEK proliferation, enhanced cell migration, and increased the expression of *DEFB1* and *SIRT1* by 2.4-fold and 4.9-fold, respectively.

Conclusions: These results suggest that the application of 7.8-Hz electromagnetic waves may contribute to improving the skin barrier function and skin ulcer.

KEYWORDS
normal human epidermal keratinocytes, Schumann resonance, sirtuin 1, ultra-low-frequency waves, β-Defensin

1 | INTRODUCTION

Schumann resonances are electromagnetic wave patterns that resonate with the size of the Earth, forming standing waves on the Earth's surface. They occur at a number of different frequencies, including 7.8 Hz, 14.1 Hz, 20.3 Hz, 26.4 Hz, and 32.4 Hz. In particular, the Schumann resonance at the ultra-low frequency of 7.8 Hz resembles the waves that appear in the relaxed human brain (α waves, 8–14 Hz) and has been reported to protect rat cardiomyocytes against oxidative stress[1] and inhibit the proliferation of B16 mouse melanoma cells.[2] However, their effect on normal human keratinocytes (NHEKs) has not been reported.

Keratinocytes, ceramide, other stratum corneum intracellular lipids, and tight junctions in the stratum granulosum are all implicated in the maintenance of skin barrier function. Not only does this barrier function protect the skin against dryness, increased ultraviolet light exposure, chemical irritation from substances such as cleaning products, and physical irritation from pollen and

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
© 2023 The Authors. *Journal of Cosmetic Dermatology* published by Wiley Periodicals LLC.

資料 5

atmospheric pollutants such as PM 2.5, antimicrobial peptides produced by epidermal keratinocytes, such as β-defensin (*DEFB1)* and cathelicidin, also protect the skin against bacteria, viruses, and other pathogens, improving the skin barrier function. When the skin is damaged and its barrier function is disrupted, the proliferation and migration of epidermal keratinocytes are vital for repairing the damaged area, but substances derived from *Staphylococcus aureus* in the resident skin flora may be aggravating factors for inflammation.[3] Newly synthesized sirtuin 1 (SIRT1)-activating factors (piper amide derivatives (*E*)-3-(2,4-dichlorophenyl)-*N*-phenylacrylamide, NED416) upregulate SIRT1 expression and promote cell migration in NHEKs and fibroblasts,[4] indicating that SIRT1 may be a repair factor of damaged skin.

In this study, we investigated whether the application of electromagnetic waves at 7.8 Hz, a Schumann resonance, affects the proliferation and migration of NHEKs, as well as its effect on the expression of the antimicrobial peptide gene *DEFB1* and *SIRT1*, which is involved in cell proliferation.

2 | MATERIALS AND METHODS

2.1 | Cultivation of normal human epidermal keratinocytes

NHEKs from a single child donor (NHEK, PromoCell LLC, Heidelberg, Germany, 2–4 generations) were cultured in keratinocyte growth medium 2 (PromoCell LLC, Heidelberg, Germany) at 37°C in 5% CO_2.

2.2 | Cell proliferation assay

One hundred microliters of NHEKs at a concentration of 4×10^4 cells/mL was seeded into individual wells of a 96-well plate ($n=6$). After culturing for 24, 48, or 72 h, the plates were placed on top of a 7.8-Hz ultra-low-frequency pulse generator (CF-FM783-BA, Wal front, operating current 1 mV) (Figure 1) emitting block pulses of 7.8-Hz electromagnetic waves for 10 min. Plates were further incubated for 96 h, at which point the culture solution was removed and wells were washed with phosphate-buffered saline (PBS, Sigma-Aldrich Japan LLC). One hundred microliters of 50 μg/mL neutral red (NR, Nacalai Tesque Inc.) was added to each well, and the plates were incubated for 3 h. The NR solution was removed, and the cells were fixed with 200 μL of 1% formaldehyde. The fixation solution was removed, and 100 μL of 1% acetic acid/50% 2-propanol was added to each well to visualize the NR that was taken up intracellularly. Absorbance was measured at 540 nm using a microplate reader (Immuno Mini, NJ-2300, Nalge Nunc International Co.). Cell proliferation was evaluated by calculating the NR uptake in cells treated with 7.8-Hz electromagnetic waves relative to the mean NR uptake in untreated control cells.

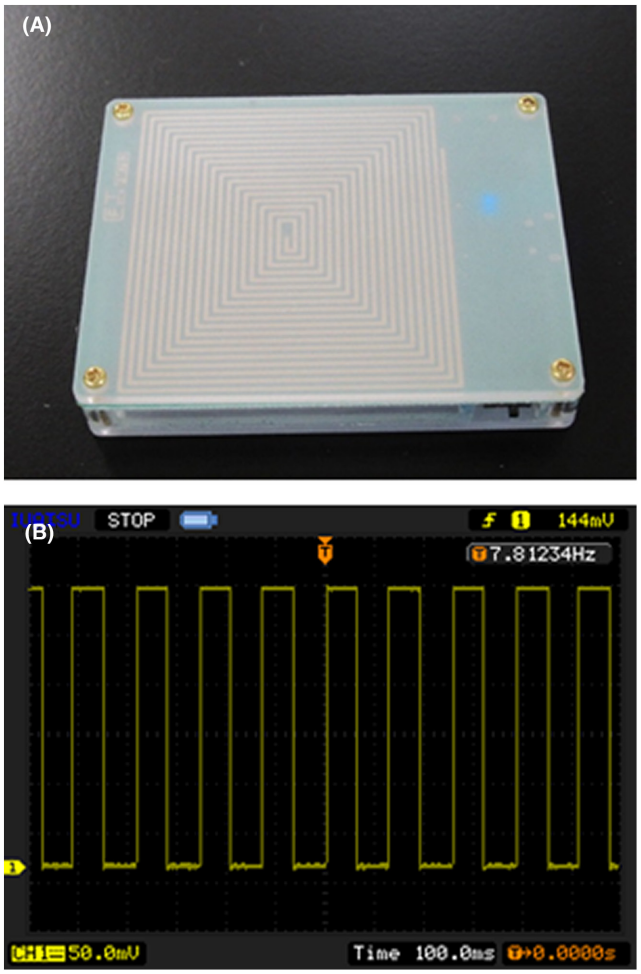


FIGURE 1 The 7.8-Hz ultra-low-frequency pulse generator and its waveform. (A) The 7.8-Hz ultra-low-frequency pulse generator (7.0 cm × 5.5 cm × 1.0 cm). (B) Waveform emitted by the 7.8-Hz ultra-low-frequency pulse generator, as measured by a digital oscilloscope (DS-5110B, Iwatsu Electric Co., Ltd) (block pulses, applied voltage 2.8 V).

2.3 | Cell migration assay

Two milliliters of NHEKs at a concentration of 12×10^4 cells/mL was seeded into 35-mm dishes ($n=3$). After the cells reached confluence, they were cultured for a further 24 h to ensure all of the cells were in G_0 phase. A 200-μL pipette tip was used to draw a cross on each dish, detaching the cells in the scratch, and the culture medium was changed. A mycoplasma-derived synthetic diacyl lipopeptide (fibroblast-stimulating lipopeptide, FSL-1, Adipogen Life Sciences Inc.)[5] was added at a concentration of 0.1 μg/mL, and the dishes were cultured for 24 h. Immediately after the scratch was made and 24 h later, the dishes were placed on top of a 7.8-Hz ultra-low-frequency pulse generator emitting 7.8-Hz electromagnetic waves for 10 min. After 24 h, the area around the scratch was examined under a microscope to assay cell migration into the wound.

14732165, 0, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jocd.15988 by Osaka Med And Pharm Univ, Wiley Online Library on [12/09/2023]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

2.4 | *DEFB1* gene expression analysis

One milliliter of NHEKs at a concentration of 4×10^4 cells/mL was seeded into individual wells in a 24-well plate ($n=5$–9). Cells were stimulated with 0.1 μg/mL FSL-1, and the plates were cultured for 24 or 48 h. The plates were placed on top of a 7.8-Hz ultra-low-frequency pulse generator emitting 7.8-Hz electromagnetic waves for 10 min. After 48 h of culture, the culture medium was removed and the cells were washed with PBS, at which point they were lysed using 1 mL of 1% sodium dodecyl sulfate (Nippon Gene Co.). We added 1 μL of 1% KOH (Nacalai Tesque Inc.) and 20 μL of 20 mg/mL proteinase K solution (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham MA, USA) for every 180 μL of cell suspension. The mixture was incubated at 37°C for 15 min, and RNA was extracted using the RNA Clean XP (Beckman Coulter Inc.).

The RNA was subjected to reverse transcription with a Super Script™ IV VILO™ Master Mix (Thermo Fisher Scientific Inc.) for 10 min at 25°C, 10 min at 50°C, and 5 min at 85°C to obtain cDNA. To quantify the expression of *DEFB1*, Taqman® Gene Expression Assays (ACTB Hs99999903_m1, DEFB4A/DEFB4B Hs00175474_m1, Thermo Fisher Scientific Inc.), TaqPath™ qPCR Master Mix, CG (Thermo Fisher Scientific Inc.), and cDNA solution were combined, and real-time polymerase chain reaction (PCR) was conducted at 25°C for 2 min and 40 cycles of 95°C for 20 s, 95°C for 3 s, and 60°C for 30 s (C1000 Touch™ Thermal Cycler, Bio-Rad Laboratories Inc.).

2.5 | *SIRT1* gene expression analysis

Five milliliters of NHEKs at a concentration of 3×10^4 cells/mL was seeded in T25 flasks ($n=3$–5). After culturing for 24, 48, or 72 h, the flasks were placed on top of a 7.8-Hz ultra-low-frequency pulse generator emitting 7.8-Hz electromagnetic waves for 10 min. After 72 h of culture, the cells were recovered, RNA was extracted, and reverse transcription was performed as described for *DEFB1* gene expression analysis. PCR was conducted using Taqman® Gene Expression Assays (SIRT1 Hs01009006_m1, Thermo Fisher Scientific Inc.) as described for *DEFB1* gene expression analysis.

2.6 | Statistical analysis

Measured values are expressed as means and standard deviations. The statistical software EZR version 1.41 was used for statistical analysis,[6] and *t*-test and Dunnett's test were used for multiple comparisons with untreated controls. $p<0.05$ was considered statistically significant.

3 | RESULTS

Cell proliferation was increased 2.8-fold by the application of 7.8-Hz electromagnetic waves (Figure 2). Cell migration was enhanced by FSL-1 stimulation and was further increased by the application of 7.8 Hz electromagnetic waves (Figure 3).

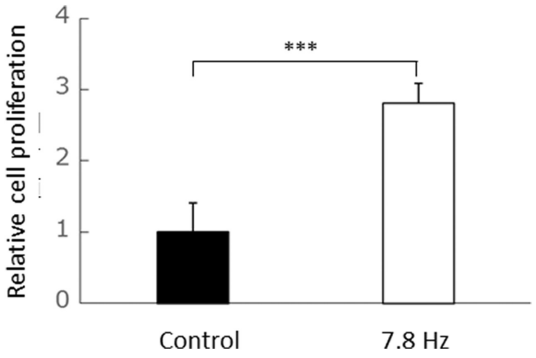


FIGURE 2 Effect of the application of 7.8-Hz electromagnetic waves on cell proliferation. The neutral red (NR) uptake during the application of 7.8-Hz electromagnetic waves increased 2.8-fold compared with the mean NR uptake of the untreated control. $n=6$, values are presented as mean ± SD. $^{***}p<0.001$, significant difference compared with control.

The *DEFB1* gene expression level was significantly increased 2.8-fold by FSL-1 stimulation ($p<0.05$, Figure 4). *DEFB1* was also increased 2.4-fold by the application of 7.8-Hz electromagnetic waves ($p<0.1$, Figure 4). The *SIRT1* expression level was also significantly increased 4.9-fold by the application of 7.8-Hz electromagnetic waves ($p<0.05$, Figure 5).

4 | DISCUSSION

In this study, we investigated the effect of the application of electromagnetic waves at an ultra-low frequency (7.8 Hz) to NHEKs. The application of 7.8 Hz electromagnetic waves increased the proliferation and migration of NHEKs. We observed a 2.8-fold increase in the rate of NHEK proliferation as a result of 7.8-Hz wave pulse application. A study on the addition of recombinant human epidermal growth factor to the HaCaT human keratinocyte cell line found that it increased cell proliferation 1.2- to 1.3-fold, irrespective of the presence or absence of serum.[7] Therefore, the increase in proliferation we observed was extremely high. We also found that ultra-low-frequency electromagnetic waves increased the expression of *DEFB1*, which is an antimicrobial peptide gene, and *SIRT1*, which is involved in cellular senescence. These data suggest that 7.8 Hz electromagnetic waves can activate to repair a skin damage and a skin barrier dysfunction via inducing the expression of *DEFB1* and *SIRT1*.

Previous studies have examined the effects of the application of electromagnetic fields at frequencies other than 7.8 Hz. In human bone marrow mesenchymal stem cells, 50-Hz electromagnetic fields suppress proliferation and increase *SIRT1* expression,[8] and they increase the amount of melanin and tyrosinase activity in human melanocytes.[9] Another study found that the application of electromagnetic fields at 1 Hz enhances the migration of HaCaT cells, whereas 80-Hz fields decrease migration.[10] Thus, there is a

14732165, 0, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jocd.15988 by Osaka Med And Pharm Univ, Wiley Online Library on [12/09/2023]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

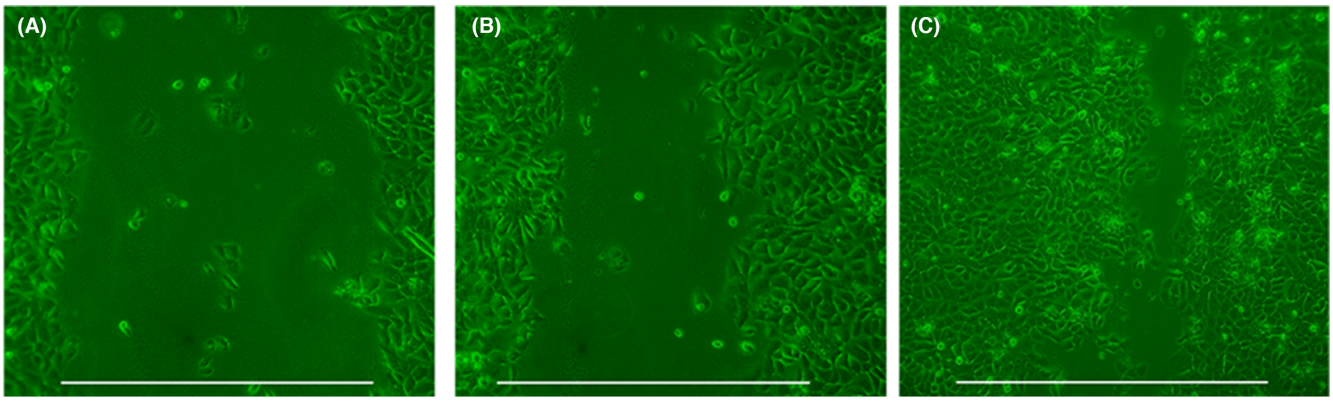


FIGURE 3 Effects of the application of 7.8-Hz electromagnetic waves and FSL-1 stimulation on cell migration. FSL-1 stimulation and the application of 7.8-Hz electromagnetic waves both increased cell migration. (A) Untreated control, (B) FSL-1 stimulation, (C) application of 7.8-Hz electromagnetic waves, —: 0.6 mm. FSL-1: fibroblast-stimulating lipopeptide 1.

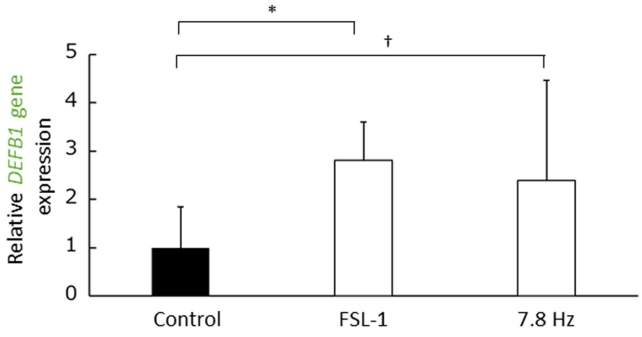


FIGURE 4 Effects of the application of 7.8-Hz electromagnetic waves and FSL-1 stimulation on *DEFB1* gene expression. The *DEFB1* gene expression level was increased 2.8-fold by FSL-1 stimulation (FSL-1) and 2.4-fold by the application of 7.8-Hz electromagnetic waves (7.8 Hz). $n = 5–9$, values are presented as mean ± SD. $^{*}p < 0.05$, significant difference compared to the control. †$p < 0.1$, significant tendency compared to the control. *DEFB1*, β-defensin; FSL-1, fibroblast-stimulating lipopeptide 1.

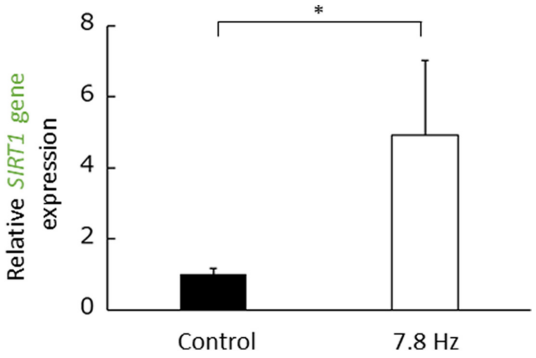


FIGURE 5 Effect of the application of 7.8-Hz electromagnetic waves on *SIRT1* gene expression. The *SIRT1* expression level was increased 4.9-fold after the application of 7.8-Hz electromagnetic waves. $n = 3–5$, values are presented as mean ± SD. $^{*}p < 0.05$, significant difference compared to the control. *SIRT1*: sirtuin 1.

possibility that different electromagnetic wavelengths may exert different actins even on the skin.

We found that stimulation with FSL-1, which has the same N-terminal sequence as an *S. aureus*-derived diacyl lipopeptide,[3] promoted cell migration and upregulated the antimicrobial peptide gene *DEFB1*. The application of 7.8-Hz electromagnetic waves increased cell migration by a greater amount than FSL-1 stimulation and also tended to increase *DEFB1* gene expression. β-defensin is suppressed in patients with atopic dermatitis.[11] The application of 7.8-Hz electromagnetic waves to NHEKs may stimulate the expression of β-defensin in a manner equivalent to that of FLS-1 and may promote the function of antimicrobial peptides. From this point of view, 7.8-Hz electromagnetic waves may bring a good effect to a patients with atopic dermatitis.

As wound healing is delayed in *SIRT1*-knockout mice,[12] our data suggest that the application of 7.8-Hz electromagnetic waves may be useful to skin ulcer via activating *SIRT1* expression.

There are some limitations in the present study. First, we used human cultured cells to examine the effect of 7.8-Hz electromagnetic waves and all of the findings are from in vitro experiments. Second, we only used one cell strain of NHEKs and there may be an individual difference in the effect of 7.8-Hz electromagnetic waves to the cells. More additional studies to use different cell strains, molecular analysis and clinical study should be performed to conclude the effect of 7.8-Hz electromagnetic waves to skin barrier function.

In conclusion, our results suggest that the application of 7.8-Hz electromagnetic waves may contribute to the recovery of skin barrier function by upregulating the expression of several genes including *DEFB1* and *SIRT1*, orchestrating to maintain skin homeostasis. Further studies are required to ascertain the mechanism of action of the application of 7.8-Hz electromagnetic waves to the skin, with the aim of enabling the clinical administration of 7.8-Hz electromagnetic waves for disorders such as atopic dermatitis, intractable cutaneous ulcer and for skin damage due to laser exposure or similar causes in aesthetic dermatology.

14732165, 0, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jocd.15988 by Osaka Med And Pharm Univ, Wiley Online Library on [12/09/2023]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors declare no conflicts of interest with respect to this report.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings will be available in figshare at http://doi.org following an embargo from the date of publication to allow for commercialization of research findings.

ETHICAL APPROVAL

Authors declare human ethics approval was not needed for this study.

ORCID

Shinichi Moriwaki https://orcid.org/0000-0003-0803-9455

REFERENCES

1. Elhalel G, Price C, Fixler D, Shainberg A. Cardioprotection from stress conditions by weak magnetic fields in the Schumann resonance band. *Sci Rep*. 2019;9(1):1645. doi:10.1038/s41598-018-36341-z
2. Tang JY, Yeh TW, Huang YT, Wang MH, Jang LS. Effects of extremely low-frequency electromagnetic fields on B16F10 cancer cells. *Electromagn Biol Med*. 2019;38(2):149-157. doi:10.1080/15368378.2019.1591438
3. Tawaratsumida K, Furuyashiki M, Katsumoto M, et al. Characterization of N-terminal structure of TLR2-activating lipoprotein in Staphylococcus aureus. *J Biol Chem*. 2009;284(14):9147-9152. doi:10.1074/jbc.M900429200
4. Wahedi HM, Chae JK, Subedi L, et al. NED416, a novel synthetic Sirt1 activator, promotes cutaneous wound healing via the MAPK/rho pathway. *Int J Mol Med*. 2020;46(1):149-158. doi:10.3892/ijmm.2020.4564
5. Vu AT, Takai T, Le TA, et al. Proinflammatory response in human keratinocytes stimulated with ligands for TLR2, TLR1, and TLR6. *Juntendo Med J*. 2010;56(1):50-55. doi:10.14789/pjmj.56.50
6. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(3):452-458. doi:10.1038/bmt.2012.244
7. Hardwicke J, Moseley R, Stephens P, Harding K, Duncan R, Thomas DW. Bioresponsive dextrin-rhEGF conjugates: in vitro evaluation in models relevant to its proposed use as a treatment for chronic wounds. *Mol Pharm*. 2010;7(3):699-707. doi:10.1021/mp9002656
8. Jeong WY, Kim JB, Kim HJ, Kim CW. Extremely low-frequency electromagnetic field promotes astrocytic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells by modulating SIRT1 expression. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2017;81(7):1356-1362. doi:10.1080/09168451.2017.1308243
9. Kim YM, Cho SE, Kim SC, Jang HJ, Seo YK. Effects of extremely low frequency electromagnetic fields on melanogenesis through p-ERK and p-SAPK/JNK pathways in human melanocytes. *Int J Mol Sci*. 2017;18(10):2120. doi:10.3390/ijms18102120
10. Mojena-Medina D, Martínez-Hernández M, de la Fuente M, et al. Design, implementation, and validation of a piezoelectric device to study the effects of dynamic mechanical stimulation on cell proliferation, migration and morphology. *Sensors (Basel)*. 2020;20(7):2155. doi:10.3390/s20072155
11. Hata TR, Kotol P, Boguniewicz M, et al. History of eczema herpeticum is associated with the inability to induce human β-defensin (HBD)-2, HBD-3 and cathelicidin in the skin of patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2010;163(3):659-661. doi:10.1111/j.1365-2133.2010.09892.x
12. Qiang L, Sample A, Liu H, Wu X, He YY. Epidermal SIRT1 regulates inflammation, cell migration, and wound healing. *Sci Rep*. 2017;7(1):14110. doi:10.1038/s41598-017-14371-3

How to cite this article: Sugiwaki H, Kotani M, Fujita A, Moriwaki S. Effects of Schumann resonance on the proliferation and migration of normal human epidermal keratinocytes and the expression of *DEFB1* and *SIRT1*. *J Cosmet Dermatol*. 2023;00:1-5. doi:10.1111/jocd.15988

14732165, 0, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jocd.15988 by Osaka Med And Pharm Univ, Wiley Online Library on [12/09/2023]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

KAI
MEDICAL

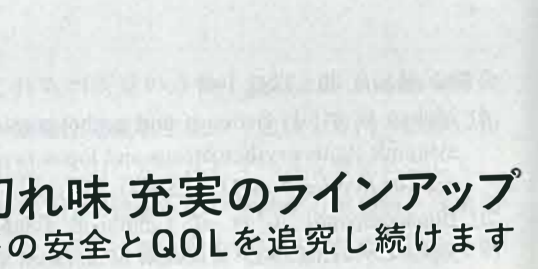
理想の切れ味 充実のラインアップ
KAIは医療の安全とQOLを追究し続けます

使用動画、文献を
ご覧いただけます

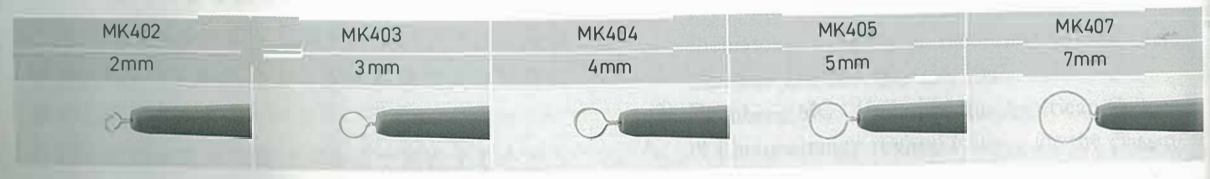
病変組織、
人体組織などの掻爬

皮膚キュレット

販売名：皮膚キュレット / 医療機器認証番号：225ABBZX00095000


臨床例：皮膚生検

臨床例：鶏眼処置



製造販売元
カイ インダストリーズ株式会社
医療器事業本部　国内営業部

〒501-3992 岐阜県関市小屋名1110
Phone (0575)28-6600 Fax (0575)28-6611
https://www.kaimedical.jp/

MB Derma, 334：29-37, 2023.

◆特集／こどもの皮膚疾患検査マニュアル

こどもによくみられる光線過敏症 UPDATE

森脇真一*

Key words：光線過敏症(photosensitivity)，赤芽球性プロトポルフィリン症(erythropoietic protoporphyria)，色素性乾皮症(xeroderma pigmentosum)，種痘様水疱症(hydroa vacciniforme)，多形日光疹(polymorphic light eruption)，日光蕁麻疹(solar urticarial)，光接触皮膚炎(photocontact dermatitis)

Abstract　小児には成人にみられる光線過敏症のみならず，小児特有(小児期発症)の光線過敏症も存在する．外因性の光接触皮膚炎，内因性の多形日光疹，日光蕁麻疹ではQOLが低下し，稀ではあるが色素性乾皮症，コケイン症候群，赤芽球性プロトポルフィリン症などの遺伝性光線過敏症では経過中に生命予後に関わる皮膚外症状(合併症)が出現するため見逃してはならない．新生児，乳児を含む小児患者が来院した際には，露光部に一致する皮疹の分布，外出後に皮疹が出現するという時間的経過があれば常に光線過敏症を念頭に置き，問診を詳細に行い，光線試験，血液・尿検査，遺伝学的検査などを適宜実施して光線過敏症の確定診断に向けたアプローチを迅速，的確に開始する必要がある．小児に対する光線過敏症の早期確定診断は疾患が重篤であればあるほど患者，家族のQOL向上に寄与するところが大きい．

はじめに

光線過敏症は光線(紫外線，可視光線)に直接曝露したあと，通常では起こりえない異常な皮膚反応が露光部皮膚に限局して生じる疾患群の総称である．そのなかで小児にみられる光線過敏症は，夏場の過度なUVB曝露による日光皮膚炎(サンバーン)，外用薬塗布などの外因プラスUVA曝露による光接触皮膚炎，多形日光疹，日光蕁麻疹など発症機序が未だ不明(内因性)で難治性のものから，EBウイルス(EBV)の潜伏感染が発症に関わり，ときに重篤化する種痘様水疱症(hydroa vacciniforme：HV)，色素性乾皮症(xeroderma pigmentosum：XP)，コケイン症候群(Cockayne syndrome：CS)，赤芽球性プロトポルフィリン症(erythropoietic protoporphyria：EPP)などの遺伝性の難病まで様々である．一方で，成人でよくみられる薬剤性光線過敏症や非遺伝性のポルフィリン症は小児では稀である(**表1**)[1][2]．

HV，XP，CS，EPPなど生命に関わる合併症を引き起こす光線過敏症では，早期に確定診断を下し，遮光を含めた適切な生活指導，定期検査，合併症への対応を開始する必要がある．露光部に皮疹が生じた小児患者が来院した際には常に光線過敏症も念頭に置いて，確定診断のための各種検査を迅速，的確に実施する，もしくは専門施設に紹介することが重要となる．

小児光線過敏症の診断

1．臨床所見

小児でも成人と同様，光線過敏症の診断は皮疹の性状(丘疹，紅斑，水疱，びらんの有無)，露光部限局の皮疹分布，光線曝露と皮疹出現の時間軸から「光線過敏症」と疑うことから始まる．皮疹は特に顔面，項部，耳介，手背，上胸部V領域などに出現しやすい．顔面でも眼周囲，口周囲には皮

* Shinichi MORIWAKI，〒569-8686 高槻市大学町2-7　大阪医科薬科大学皮膚科学教室，教授

表 1. 光線関連皮膚疾患の分類(太字は小児で鑑別疾患として挙げるべきもの)

○光線(紫外線)の曝露により誰にでも生じ得る変化(スキンタイプによる個人差あり)
- 紫外線による急性皮膚障害：日光皮膚炎(サンバーン)，即時黒化，遅延型黒化(サンタン)
- 紫外線による慢性皮膚障害：光老化の進行(シワ，シミ，日光黒子)
  皮膚腫瘍(脂漏性角化症，ケラトアカントーマ，日光角化症，基底細胞癌，有棘細胞癌，メラノーマなど)の発生

○光線過敏症
「健常人が照射されても何ら皮膚に異常をきたさない波長領域あるいは低い線量の光線(紫外線，可視光線)の曝露で，光線露光部位に異常な皮膚反応を呈する疾患群」
- 外因性　exogenous or drug/chemical-induced photodermatoses
  光接触皮膚炎(光毒性，光アレルギー性)
  薬剤性光線過敏症(光毒性，光アレルギー性)
- 内因性 primary or autoimmune photodermatoses
  日光蕁麻疹，**多形日光疹**，慢性光線性皮膚炎，日光性痒疹，夏季痤瘡，リコール現象
  種痘様水疱症(EB ウイルス関連)
- 遺伝性　genetic photodermatoses
  DNA 修復異常：**色素性乾皮症**，**コケイン症候群**など
  DNA 修復正常：**赤芽球性プロトポルフィリン症**，異型ポルフィリン症，その他の**先天性ポルフィリン症**
- 代謝異常　metabolic photodermatoses
  晩発性皮膚ポルフィリン症，ペラグラ

○その他(他疾患の誘発・増悪)photo-exacerbated or photo-aggravated dermatoses
- SLE(DLE)，皮膚筋炎，シェーグレン症候群
  光ケネル現象：ダリエ病，乾癬，菌状息肉症，扁平苔癬(actinic)
  アトピー性皮膚炎，酒皶，肝斑，単純疱疹(免疫抑制)など

○心身症的疾患
- 「紫外線アレルギー」(俗称)，「電磁波過敏症」(身体表現性障害など)

疹が出にくく，頬部，鼻部，下口唇には皮疹が生じやすい．光線曝露を受けない臀部，腹部などは通常は皮膚症状を呈しない．皮疹は紅斑，浮腫，丘疹，水疱，乾燥，色素斑，白斑，びらん・潰瘍，苔癬化など多彩で疾患特異性がある．冬場でも露出した顔面には皮疹が出現する．

光線過敏症を疑ったあとは，種々ある光線過敏症に特異的な皮膚所見や皮膚外症状の存在を確認し，光線照射試験，光貼付試験，皮疹誘発試験などの各種光線試験に加え，尿・血中ポルフィリン体定量，EBV 関連抗体価測定などを適宜実施し，原因波長領域の推定，外因の同定，診断の確定を目指す．遺伝学的検査など特殊な検査が必要であれば各疾患の専門施設への検査依頼を検討する(**図 1**)[3]．

2．光線試験[3]

a）光線照射試験

人工光源(**図 2**)を用いた光線過敏症のスクリーニング検査である．紫外線(UVB，UVA)，可視光線の照射試験を行い，各波長領域に対する過敏性の有無を最少紅斑量(minimal erythema dose：MED)，UVA 紅斑(minimal response dose：MRD)や蕁麻疹が出現するかどうかで判定する．光源と被検部皮膚の距離は紫外線照射の場合 30 cm とし，可視光線照射では 10～20 cm とし，背部に照射(UVB：～3 分，UVA：～60 分，可視光線：～30 分)する．照射直後から 1 時間後までは UVB，UVA，可視光線に対する即時反応(蕁麻疹，紅斑，瘙痒，疼痛など)の出現をチェックし，照射翌日(約 24 時間後)に UVB に対する過敏性は MED で，UVA に対する過敏性は紅斑反応の有無(有の場合は MRD で評価)で判定する．

b）皮疹誘発試験

UVB，UVA を各々背部の同一部位(径 5 cm 以内の範囲で)に 1 日 1 回，5 日間，あるいは皮疹が誘発されるまでの連続照射により，臨床所見から疑った疾患特異的な紅斑，丘疹，水疱，瘙痒などが出現するかどうかを確認する．

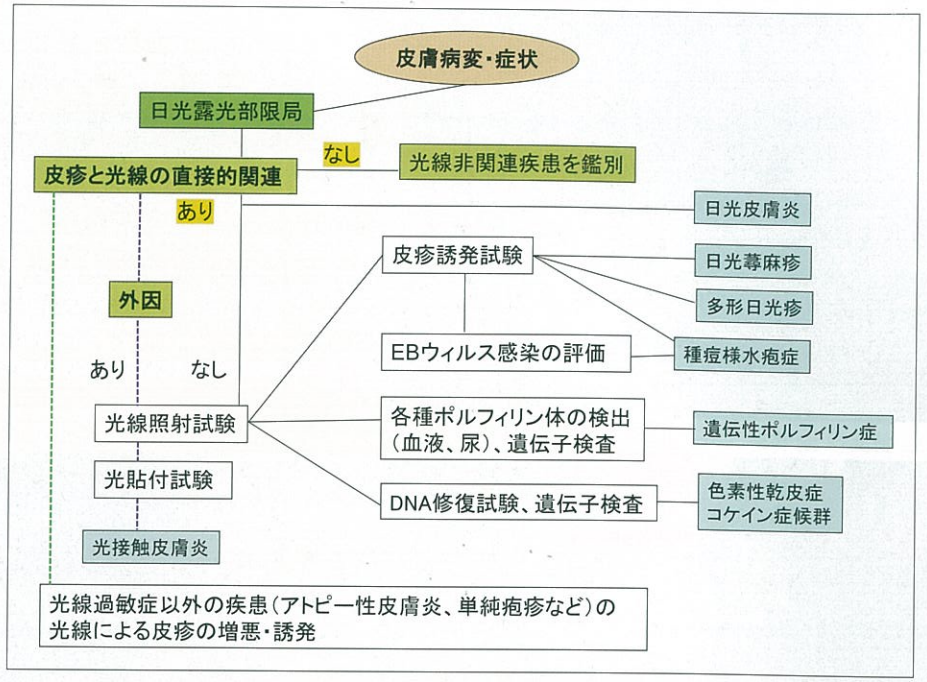
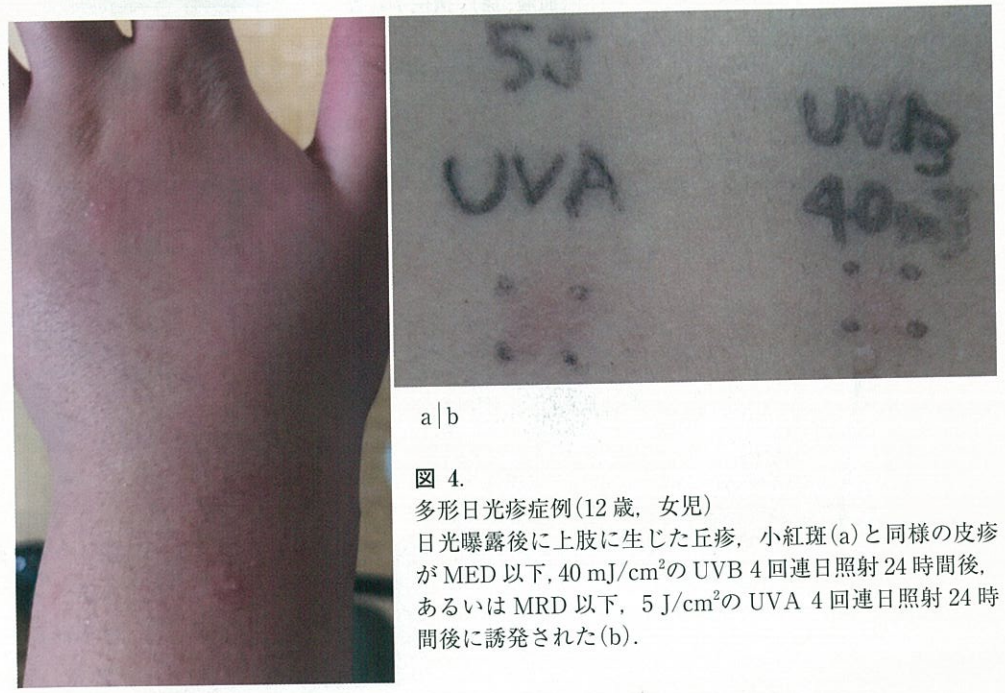


図 1. 小児光線過敏症診断のフローチャート

図 2.
a｜b
c
筆者の施設で用いている光線照射機器と多孔板紫外線照射はデルマレイ 100 型(東芝メディカルサプライ)(a)に装着した人工光源(UVB 照射用：FL20SE-30，UVA 照射用：FL32S-BL　いずれも東芝製)，可視光線照射はスライドプロジェクター(横河電機製 VIP300，250 W キセノンランプ装着)(b)を用いて実施している．多孔板用遮光布に MED 測定用多孔板を装着してメドオート-2(テルモ・クリニカルサプライ)(c)を用いた遠隔操作をすれば，安全，確実に安定した紫外線照射が可能になる(文献 3 より引用)．

図 3.
右手首関節痛に対して使用したケトプロフェン貼付剤による光接触皮膚炎(16歳，男性)
湿布の形の強い浮腫性紅斑を認める．



a | b

図 4.
多形日光疹症例(12歳，女児)
日光曝露後に上肢に生じた丘疹，小紅斑(a)と同様の皮疹がMED以下，40 mJ/cm²のUVB 4回連日照射24時間後，あるいはMRD以下，5 J/cm²のUVA 4回連日照射24時間後に誘発された(b)．

c) 光貼付試験

光アレルギー反応の存在を調べる検査である．試料を背部に一対貼付し24～48時間後に剝がして，まず接触皮膚炎の有無をみる．そのあとに半側のみUVA(健常人では紅斑が生じない3～5 J/m²程度)を照射して24～48時間後に判定する．照射部のみ陽性，あるいは非照射部より照射部で紅斑反応が強ければ光貼付試験陽性と判断する

3．その他の検査

末梢血・生化学検査に加え，必要があれば血中ポルフィリン体(プロトポルフィリン，コプロポルフィリン)，尿中ポルフィリン体(δアミノレブリン酸，ポルフォビリノーゲン，コプロポルフィリン，ウロポルフィリン)の定量，皮膚生検(HE，PAS染色)，EBV感染症のチェック(VCA/EA-IgG抗体値，EA/VCA-IgA抗体価，VCA-IgM抗体価，EBNA抗体価，EBVのDNA量，*in situ* hybridization法による組織中のEBV-encoded small nuclear RNA(EBER)検出を行う．

小児にみられる様々な光線過敏症

1．光接触皮膚炎

局所の外因に光線の作用が加わり発症する外因性光線過敏症で，病態により光毒性接触皮膚炎と，光アレルギー性接触皮膚炎の2つに分類される．作用波長の多くはUVAである．光貼付試験

a | b | c

図 5. 日光蕁麻疹症例(姉に同症のある7歳，女児)
可視光照射(照射直後：a)の15分後に膨疹形成を認めた(b)．徐々に軽快し照射24時間後にはわずかに紅斑が残存するのみである(c)．

(文献5より引用)

をすれば外因の同定が可能であるが，光線照射中の安静姿勢が困難な小児では光貼付試験は実施せず，問診，経過と皮膚所見からの臨床診断になることが多い(**図3**)．ときに経験するスプロフェンなど非ステロイド性抗炎症薬の外用による光接触皮膚炎では外因が判明すればそれを避けることで湿疹が再発することはない．近年情報周知の徹底，企業努力などで症例頻度がかなり減少しているが，ケトプロフェンが外因の光接触皮膚炎の場合には長期にわたり光アレルギー状態が続くことがある[4]．

2．多形日光疹

光線過敏症のなかでは最も高頻度にみられる(本邦では数%)疾患で，小丘疹，小水疱，紅斑，紫斑，局面形成など多様な皮疹が光線曝露部位に単独あるいは混在して出現して瘙痒を伴う．10歳代以降の若年女性で強い日光曝露を受けた上肢に好発する．確定診断のためには紫外線(UVB，UVA)の反復照射による皮疹の誘発試験を行う(**図4**)．作用波長はUVB，UVA(あるいはその両者)，その発症には遅延型アレルギーが機序として想定されているが原因抗原はいまだ不明である．

3．日光蕁麻疹

太陽光線を浴びた数分後から曝露部位の皮膚に限局した瘙痒を伴う浮腫性紅斑，膨疹が生じる．皮疹は通常の蕁麻疹と同様，24時間以内にほぼ消失する．10～40歳代の女性に好発する．作用波長は可視光線のことが多い(**図5**)[5]．発症機序として

図 6. 古典型種痘様水疱症症例(5歳，男児)
本症例ではUVA反復照射にて皮疹は誘発できなかった．

即時型アレルギーの関与が推測されているがその分子機構はまだ不明である．経過は10年以上の慢性，難治例が多い．

4．種痘様水疱症

日光曝露のたびに露光部皮膚に紅斑，丘疹，水疱が出現し小瘢痕を残して軽快するという経過を繰り返す．5歳までに発症し(**図6**)，多くは20歳までに自然寛解する(古典型，夏季痒疹)．UVAが

図 7. サンバーン増強型 XP，色素異常型 XP の典型例　a | b

a：サンバーンを繰り返し，顔面に雀卵斑様小色素斑が多発する XPA 群症例(乳児)

XPA 遺伝子に IVS3-1G>C ホモ変異(創始者変異)が確認された．

b：鼻部右側に基底細胞癌が生じた XPV 型症例(14 歳，男児)

POLH 遺伝子に c.c907t p.R303X/c.c1643a p.S548X コンパウンドヘテロ変異が同定された(文献 6 より引用)．

主たる原因波長で，人工光源を用いた反復照射で皮疹が半数の症例で誘発できる．末梢血，皮膚には EBV 感染 T 細胞がみられる．種痘様水疱症の皮疹に自然治癒傾向がない例，発熱，肝機能障害など全身症状を伴う例では，EBV 関連 NK/T 細胞リンパ腫などの悪性リンパ腫，血球貪食症候群を合併し予後不良な経過を辿る(全身型，種痘様水疱症様リンパ増殖異常症)ため，皮疹が難治の例や重症例に対しては経過観察を慎重に行い，定期的に EBV 感染パターンのチェック(VCA/EA IgG 上昇，EA/VCA IgA 抗体出現，EBNA 陰性化，EBV コピー数高値がないかどうか)を行う必要がある．

5．色素性乾皮症

紫外線性 DNA 損傷の修復機構に先天的異常があり発症する常染色体潜性(劣勢)遺伝性，高発がん性の重篤な光線過敏症である．本邦頻度は 2 万人に 1 人と欧米に比べて一桁多く，小児慢性特定疾病，指定難病(159)としても重要である．XP は遺伝学的に異なるグループが存在し，DNA 修復のなかのヌクレオチド除去修復(nucleotide excision repair：NER)に異常のある A～G の 7 つの群と NER は正常に機能するが複製後修復(損傷乗り越え修復；translesion synthesis：TLS)に異常のあるバリアント型(V)の計 8 種類に分類される．本邦では皮膚症状，神経症状ともに最重症の A 群が 50%以上を占め，次いで皮膚症状のみを呈する XPV が 25%にみられる．

サンバーン増強型 XP(A 群，D 群，G 群)では乳幼児期から激しいサンバーンを繰り返したあと(**図 7-a**)，顔面など日光露光部皮膚が乾燥し，雀卵斑様の小色素斑(**図 7-a**)が生じるようになる．光線試験を実施すればサンバーン増強型 XP では MED が著明に低下し，通常は照射 24 時間後である紅斑反応のピークが 2～4 日後までずれ込む現象(紅斑反応遅延)がみられるが，遺伝学的検査が普及した現在では XP 疑い患者への光線試験は実施しないことが多い．色素異常型 XP(C 群，バリアント型(V))(**図 7-b**)ではサンバーンの既往はなく，雀卵斑様の小色素斑が徐々に増数，増大し，顔面以外の露光部皮膚(項部，上胸部，上肢外側)にも出現するようになる．いずれのタイプも適切な遮光を怠れば若年齢で皮膚悪性腫瘍(**図 7-b**)が多発する[6]．本邦では全 XP 患者の過半数(サンバーン増強型 XP ではほぼ全例)に進行性の中枢性・末梢性神経障害がみられる．XP-A 群ではほぼ全例に精神運動発達障害を含む中枢神経・末梢神経障害を併発し，この神経学的異常の重篤さが予後に関連する．**図 8** に XP 診断のフローチャートを示す[7]．

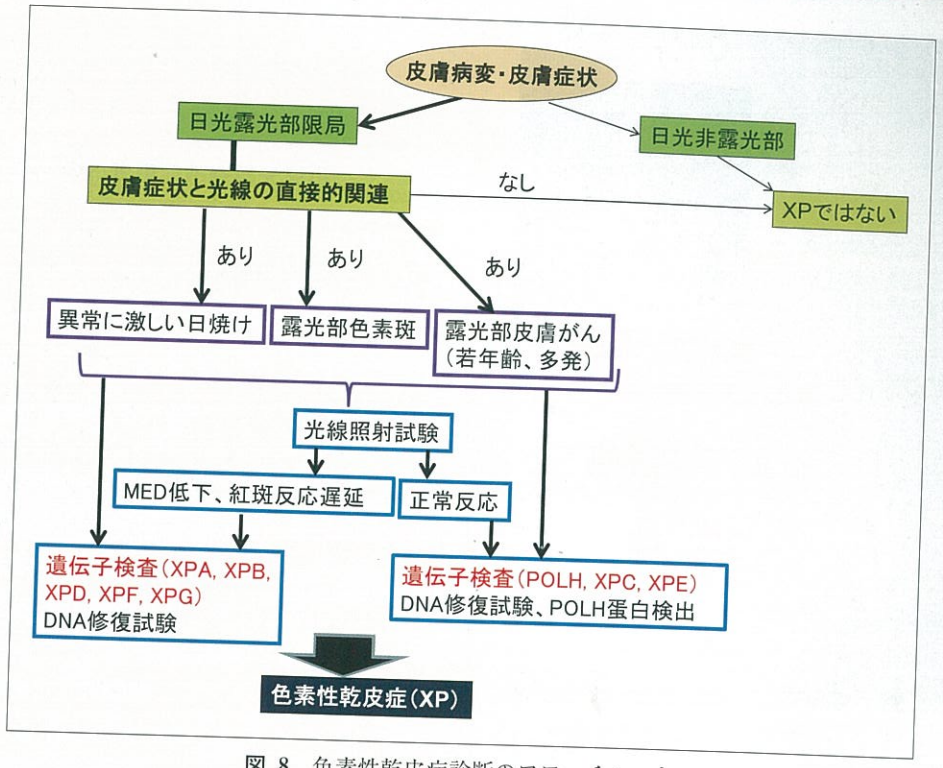


図 8. 色素性乾皮症診断のフローチャート

(文献 7 より改変)

XP の確定診断は現在患者皮膚由来の培養線維芽細胞を用いた相補性試験と遺伝子解析によりなされている．本邦で過半数を占める XPA 群の 90%は *XPA* 遺伝子のイントロン 3，3′側のスプライシング受容部位の G から C への変異(IVS3-1G>C)をホモに認め，5%にヘテロ変異が検出される(創始者変異)．

a）コケイン症候群

XP の近縁疾患で，転写部位に生じた紫外線性 DNA 損傷が修復できないことで発症する常染色体潜性遺伝性の光線過敏症である．本邦での頻度は 100 万人に 3 人と極めて稀である．

CS は臨床的に CS I 型(古典型，予後は 20 歳前後)，CS II 型(重症，稀，5 歳までに死亡)，CS III 型(成人型，遅発型，稀)，XP 合併型 CS(稀，5 歳までに死亡)に分類される．CS の大部分を占める I 型では乳幼児期より日光過敏を訴えるが，XP でみられるような色素異常，皮膚腫瘍の発生はない．著明な発育低下(小頭症，低身長，低体重)，早老様顔貌，難聴，視力障害(網膜色素変性)は CS の主要徴候である．大脳基底核の石灰化は特徴的な所見である．合併する腎機能障害が生命予後に関係する．CS も小児慢性特定疾病，指定難病(192)の 1 つである．2021 年 7 月より公益財団法人かずさ DNA 研究所にて非保険(検査費用 38,500 円)であるが CS 発症に関わる 5 つの遺伝子検査(*ERCC8*(*CSA*)，*ERCC6*(*CSB*)，*ERCC3*(*XPB*)，*ERCC2*(*XPD*)，*ERCC5*(*XPG*))が外部発注にて可能となった．

b）赤芽球性プロトポルフィリン症

ポルフィリン症は指定難病(254)であり，先天性のものは小児慢性特定疾病でもある．ヘム合成経路に関わる酵素群の酵素活性低下により発症する．

ポルフィリン症において最も高頻度の病型は晩発性皮膚ポルフィリン症(porphyria cutanea

図 9. XLEPP 患者にみられる露光部皮膚の小陥凹(14 歳，男児)
(文献 9 症例の 2 年後の臨床像)

tarda：PCT)であるが(40%)，PCT 症例の多くは後天性の成人例(中年以降の大量飲酒歴や C 型肝炎を合併する男性)であり小児では稀である．一方ポルフィリン症全体の 15%を占める EPP は小児の重要疾患である．EPP のほとんどを占める EPP1 型はフェロケラターゼ活性の遺伝的な機能低下により発症し，特殊な常染色体顕性(優性)形式で遺伝する性疾患である[8]．幼小児期から発症し，日光露光部位に浮腫，紅斑，水疱などの強い急性反応が生じたあと小瘢痕を残す(**図 9**)．皮疹がなくても疼痛を訴えることが多い．血中プロトポルフィリンが高値となるが尿中ポルフィリンは正常である．患者赤血球内には蛍光顕微鏡下で赤色蛍光が観察される．日光曝露によりしばしば肝機能障害が悪化するため，厳重な遮光に加え定期的に血中プロトポルフィリン量の測定と肝機能のチェックを行う必要がある．臨床像，血液・尿検査所見は X 連鎖赤芽球性プロトポルフィリン症(XLEPP)(ALA 合成酵素 2 の遺伝的活性亢進で発症)と類似するため，両者の鑑別には *FECH*, *ALAS2* の遺伝学的検査が必要である[9]．

小児光線過敏症患者への対応

確定診断が重要で，外因が判明すれば除去，内因性では作用波長の光線曝露を避けるよう適切な遮光指導を行う．帽子，衣服などによる物理的遮光とサンスクリーン剤を用いる化学的遮光を適宜指導する．炎症性皮疹には対症療法が基本である．紅斑が強い皮疹に対してはステロイド外用薬，びらんが大きい場合には外用抗菌剤を併用する．瘙痒が強ければ経口抗ヒスタミン薬を投与する．強い腫脹，水疱形成が著明，散布疹があるなど重症例にはステロイド内服療法を考慮する[10]．

多形日光疹では軽症例が多く，サンスクリーン剤の使用と抗ヒスタミン薬内服，ステロイド外用薬による対症療法のみで耐性化現象(hardening 現象)誘導による自然治癒を待つ．日光蕁麻疹は難治の場合が多く抗ヒスタミン薬の長期内服が必要であり，光線療法(NB-UVB 療法，UVA 急速脱感作療法)が有用なこともある．遺伝性光線過敏症では厳重な遮光指導を行い，合併症(色素性乾皮症では露光部皮膚がんや神経症状，赤芽球性プロトポルフィリン症では肝機能障害)の早期発見・対応に留意する．赤芽球性プロトポルフィリン症に対して，欧米では皮膚のメラニンを増やす治療(アフェメラノチドなど)の有用性が示されているが本邦では未承認薬である．

文　献

1) 森脇真一：【子どもの皮膚を診る】小児の光線過敏症．小児内科，**48**：594-597，2016.
2) 森脇真一：【実践　こども皮膚科外来】小児の光線過敏症．*MB Derma*，**236**：89-95，2015.
3) 森脇真一：【疾患別・皮膚科の検査とその評価法】光線過敏症．皮膚臨床，**59**：785-793，2017.
4) 森脇真一：ケトプロフェン貼付剤(モーラステープ)による光接触皮膚炎．遮光はいつまで続ける必要があるでしょうか？　患者さんの質問に答えます．皮膚臨床，**63**(6 増)：922-923，2021.
5) 川村紀花，森脇真一：【環境と皮膚】幼児期に発症した日光蕁麻疹の姉妹例．皮膚病診療，**43**：588-592，2021.
6) Nimomiya Y, Kokunai Y, Tanizaki H, Nakano H, Moriwaki S：X-linked dominant protoporphyria：The first reported Japanese case. *J Dermatol*, **43**：401-408, 2016.
7) 森脇真一ほか：色素性乾皮症の診療ガイドライン．日皮会誌，**125**：2013-2022，2015.
8) 中野　創：ポルフィリン症．臨床光皮膚科学，錦織千佳子，川田　暁，森田明理，森脇真一編，南江堂，p. 124-141，2021.
9) Nimomiya Y, Kokunai Y, Tanizaki H, Nakano H, Moriwaki S：X-linked dominant protoporphyria：The first reported Japanese case. *J Dermatol*, **43**：401-408, 2016.
10) 森脇真一：日常診療における遮光指導-光線過敏症に対する患者ケアを中心に-日臨皮医誌，**35**：898-900，2018.

PNAS RESEARCH ARTICLE | MEDICAL SCIENCES OPEN ACCESS

Deep intronic founder mutations identified in the *ERCC4/XPF* gene are potential therapeutic targets for a high-frequency form of xeroderma pigmentosum

Chikako Senju[a,b,c,d,e,f,1], Yuka Nakazawa[a,b,1], Taichi Oso[a,b,1], Mayuko Shimada[a,b], Kana Kato[a,b], Michiko Matsuse[d], Mariko Tsujimoto[g], Taro Masaki[g], Yasushi Miyazaki[e], Satoshi Fukushima[h], Satoshi Tateishi[i], Atsushi Utani[j,2], Hiroyuki Murota[j,k], Katsumi Tanaka[f], Norisato Mitsutake[d], Shinichi Moriwaki, Chikako Nishigori[g,m], and Tomoo Ogi[a,b,n,o,3]

Edited by James Cleaver, University of California San Francisco Medical Center at Parnassus, San Francisco, CA; received October 26, 2022; accepted May 15, 2023

Xeroderma pigmentosum (XP) is a genodermatosis defined by cutaneous photosensitivity with an increased risk of skin tumors because of DNA repair deficiency. The worldwide prevalence of XP is ~1 to 4 in million, with higher incidence in some countries and regions including Japan (1 in 22,000) and North Africa due to founder mutations and a high degree of consanguinity. Among XP, the complementation group F (XP-F), is a rare form (1% of worldwide XP); however, this is underdiagnosed, because the *ERCC4*/*XPF* gene is essential for fetal development and most of previously reported *ERCC4*/*XPF* pathogenic variants are hypomorphs causing relatively mild phenotypes. From the largest Japanese XP cohort study, we report 17 XP-F cases bearing two pathogenic variants, both identified in deep intronic regions of the *ERCC4*/*XPF* gene. The first variant, located in intron 1, is a Japanese founder mutation, which additionally accounts for ~10% of the entire Japanese XP cases (MAF = 0.00196), causing an aberrant pre-mRNA splicing due to a miss-binding of U1snRNA. The second mutation located in intron eight induces an alternative polyadenylation. Both mutations cause a reduction of the *ERCC4*/*XPF* gene expression, resulting in XP clinical manifestations. Most cases developed early-onset skin cancers, indicating that these variants need critical attention. We further demonstrate that antisense oligonucleotides designed for the mutations can restore the XPF protein expression and DNA repair capacity in the patients' cells. Collectively, these pathogenic variants can be potential therapeutic targets for XP.

xeroderma pigmentosum | nucleotide excision repair (NER) | artificial antisense oligonucleotides (ASOs) | oligonucleotide therapeutics | DNA repair

Significance

Xeroderma pigmentosum (XP) is a genodermatosis that occasionally causes neurological abnormalities because of impaired DNA repair. The XPF endonuclease, compromised in the XP-F complementation group patients, is vital for genome maintenance. Patients completely lacking the XPF functionality are extremely rare and die in early infancy from fatal malformations. Other XP-F cases are still rare (<1% worldwide-XP), but they exhibit milder manifestations with residual XPF actibities. From the largest Japanese XP-cohort study, we identified 17 cases with previously uncharacterized *ERCC4*/*XPF* deep intronic founder mutations. One mutation accounts for approximately 10% of all Japanese XP patients (MAF = 0.002). Most cases developed early-onset skin cancers, necessitating critical attention to these mutations. Artificial antisense-oligonucleotide–based therapeutics hold promise for high-frequency XP cases with intron mutations.

Xeroderma pigmentosum (XP) is a rare genodermatosis associated with a dysfunction of DNA repair systems responsible for the processing of sunlight-induced photolesions (1–5). Typical XP patients display severe skin manifestations, including profound photosensitivity, dry skin, unusual pigmentation, and cancer predisposition of sun-exposed areas, many of which are common to all XP classes; in a minority of cases, they also develop neurological symptoms (6, 7). These XP clinical manifestations are heterogenous and highly dependent on the affected genes and type of mutations, living environment, and the thoroughness of medical interventions (7).

Typical XP cases are classified into seven genetic complementation groups, XP-A to XP-G (classical XP), as well as XP-variant (XP-V), based on the affected genes (*XPA* to *ERCC5*/*XPG*, and *POLH*/*XPV*). Classical XP patients are associated with defective nucleotide excision repair (NER) of photolesions (8–10), while XP variants are NER-proficient but are impaired in bypass synthesis (translesion synthesis: TLS) of damaged DNA (11, 12). Besides these major forms, several cases with specific minor mutations in *ERCC3*/*XPB*, *ERCC2*/*XPD*, and *ERCC5*/*XPG* display the combined features of XP and an orphan progeroid disorder, Cockayne syndrome (CS), termed XPCS (13, 14). In exceptional cases, patients with rare variants in *ERCC4*/*XPF*, encoding a subunit of the ERCC1-XPF NER endonuclease, exhibit the combined phenotypes of XP, CS, and Fanconi anemia (FA), a rare inherited bone marrow failure syndrome (IBMFS), designated XPCSFA (15).

NER removes bulky UV photoproducts and base adducts (16). Global genome NER (GG-NER) handles DNA damage anywhere in the genome (16), while transcription-coupled NER (TC-NER) rapidly removes transcription-blocking lesions from actively transcribed genes (17–20). The damage recognition process of GG-NER is mediated by the DDB2/XPE and XPC proteins (21), whereas TC-NER is initiated by the processing of stalled

Copyright © 2023 the Author(s). Published by PNAS. This open access article is distributed under Creative Commons Attribution License 4.0 (CC BY).

[1]C.S., Y.N., and T. Oso contributed equally to this work.

[2]Deceased November 12, 2016.

[3]To whom correspondence may be addressed. Email: togi@riem.nagoya-u.ac.jp.

This article contains supporting information online at https://www.pnas.org/lookup/suppl/doi:10.1073/pnas.2217423120/-/DCSupplemental.

Published June 26, 2023.

RNA polymerase II (22–24). After the damage recognition, all other XP proteins are involved in the damage incision process (25, 26). Because of the residual TC-NER activity, XP-C and XP-E patients do not display severe sunburn or neurological symptoms (5).

The incidence of XP is 2 to 4 in million in Western Europe and North America countries, wherein the most prevalent complementation groups are XP-C and XP-A (7). By contrast, in Japan, the incidence is 1 in 22,000 (2, 3); XP-A (53%) and XP-V (31%) account for the majority of the cases because of highly prevalent founder mutations (e.g., *XPA* c.390-1G>C; *POLH* c.490G>T) (27, 28). In contrast, XP-F is a rare form (1% in worldwide; 4% in Japan); however, XP-F cases are underdiagnosed, as typical early-onset patients only display relatively mild skin phenotypes. A limited number of patients with mutations in *ERCC4*/*XPF* display late-onset neurological symptoms with or without skin cancers (29, 30), although only exceptional cases with rare variants show early onset devastating symptoms observed in CS, FA, XPCSFA, cerebro-oculo-facio-skeletal syndrome (COFS), and XFE progeroid syndrome, because the ERCC1-XPF endonuclease is essential for development (15, 31–35).

In this report, from the largest Japanese XP cohort study, we describe 17 XP-F cases, all having one of two deep-intronic variants of *ERCC4*/*XPF*. Both mutations caused a significant reduction of the XPF protein expression and patients' cells exhibited DNA repair deficiency. The variants are located in a linkage disequilibrium (LD) block that spans ~55 kbp including the entire *ERCC4*/*XPF* gene. SNP analysis reveals that two unique haplotypes are shared among the patients, suggesting that common ancestral origins for the identified intronic variants underlie the disease development. Note that, the variant in intron 1 is a high-frequency founder mutation, being responsible for ~10% of the entire Japanese XP cases. Remarkably, a treatment of patient cells by antisense oligonucleotides designed for the mutations successfully restored the cellular XPF expression and DNA repair activity. Collectively, our results demonstrate that these variants can be potential therapeutic targets for XP.

Results

Case Reports. Detailed clinical reports of representative cases are described below. As summarized in Table 1, all cases display typical XP-F clinical manifestations; photos of the representative cases are shown in Fig. 1*A*. XP101OS (36), XP4NG (37), XP23OS (38), and XP2YO/XP3YO (39) are published previously as clinical reports. Most of the cases developed early-onset sun sensitivity during their childhood; devastating symptoms such as skin carcinomas were present in their middle age. Varying degrees of photosensitivity in childhood may depend on the daily practice of sunlight protection and geographic conditions. These cases were extracted from the largest Japanese XP cohort study: patients enrolled in the Genome Instability Syndrome Diagnosis Project, a part of the Rare/Intractable Disease (nanbyo) Project of Japan at the Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University; the collections of registered XP-patients in the Departments of Dermatology, Kobe University and the Osaka Medical and Pharmaceutical University. Unscheduled DNA synthesis (UDS) data in Table 1 were extracted from our archives.

XP133KO. A 24-y-old Japanese female was referred to Kobe University hospital. At the time of the referral, she had an increased number of freckle-like pigmented maculae on her face, bilateral upper extremities, and shoulders. At the age of 3 mo, she had experienced severe sunburn with blister formation; since then she had been photo-protected by her mother. At the age of 7 to 8 y, she noticed an appearance of freckle-like pigmented maculae on her face. She had conjunctival congestion when she got sunburnt. At the age of 22 to 23 y, she underwent CO_2 laser therapy for seborrheic keratosis of her cheeks; she also consulted an increase in multiple pigmented maculae on her face, arms, and forearms. Since the age of 22 y, she had been working as a nursery teacher, spending much time outdoors. Her parents were not consanguineous. Her two siblings did not present pigmented maculae.

XP165KO. A 44-y-old Japanese male was referred to Kobe University Hospital. At the time of the referral, he had multiple pigmented maculae and he developed multiple basal cell carcinomas (BCCs) on his face. Since his early childhood, he had experienced severe sunburn with blister formation; the exaggerated sunburn had remained 1 to 2 wk. During his school years, he was a member of a football club; he had experienced severe sunburn with purplish erythema after playing football. Since then, he had protected himself from sun exposure in his daily life. At the age of 35 y, he noticed an appearance of pigmented maculae. At the age of 44 y, he consulted a dermatologist for black pigmented papules on the bilateral nose alae, left cheek, and right ante-auricular region, all of which were histologically diagnosed as BCCs. He had no history of developmental retardation or epilepsy. He did not manifest photophobia, apparent neurological abnormalities, or hearing impairment. Minimal erythema dose (MED) at 24 h after UV exposure was 60 mJ/cm^2; however, it decreased to 30 mJ/cm^2 at 48 and 72 h after UV exposure.

XP136KO. A 44-y-old Japanese female was referred to Kobe University Hospital. At the time of the referral, she developed 2BCCs on her face. At the age of 3 y, she had experienced severe sunburn and photophobia. MED decreased to 30 mJ/cm^2; the peak of erythema was delayed.

XP97NG. A 71-y-old Japanese female was referred to Osaka Medical and Pharmaceutical University Hospital. At the time of the referral, she had severely photodamaged skin on sun-exposed areas. She had no skin cancer. At the age of 16 y, she had noticed gradually increasing freckle-like pigmented macules on the sun-exposed areas. As she was a farmer and she had noticed mild photosensitivity, she had a habit of sun protection by physical sunscreens and cosmetics. She had no neurological abnormalities. Her parents were not consanguineous. Her two siblings also developed similar skin abnormalities. She was assigned to XP-F by complementation test (plasmid host cell reactivation assay).

XP4NG. Original case report was published previously in Japanese (37). A 64-y-old Japanese male was referred to Nagasaki University Hospital. At the time of the referral, he developed actinic keratosis and seborrheic keratosis, although he manifested multiple pale brown pigmented maculae on sun-exposed areas, including face, neck, V area of the anterior chest, and arms. At the age of 5 y, he had noticed an increased number of pigmented maculae on sun-exposed areas. In his school age, he had often noticed erythema on sun-exposed areas. Since then, he had a habit of sun protection by wearing clothes with long sleeves and a hat. At the age of 61 y and thereafter, he had noticed photophobia and ophthalmalgia. He had no neurological abnormalities. MED decreased to 28 mJ/cm^2; the erythema peak was delayed at 48 h after UV exposure.

During our practical XP diagnosis, we initially performed UDS (measures GG-NER activity) and RRS (recovery of RNA synthesis, measures TC-NER activity) tests of fibroblasts derived from

Table 1. *ERCC4/XPF* intron mutations identified in Japanese XP-F patients

Subject ID	Sex	First visit	Onset	*ERCC4/XPF* mutations		Clinical findings	UDS %	Reference
				Allele1	Allele2			
XP136KO	F	44 y	3 y	**intron 1 c.207+196T>A**	**intron 1 c.207+196T>A**	decreased in MED & delayed erythema peak, BCC+, photophobia	13	this study
XP37NG	M	35 y	3 y	**intron 1 c.207+196T>A**	**intron 1 c.207+196T>A**	exposed pigmentation and dry skin, skin cancer	21	this study
XP43NG	F	50 y	severe sunburn from 5 y abnormal pigmented spots from 16 y	**intron 1 c.207+196T>A**	**intron 1 c.207+196T>A**	no skin cancer	21	this study
XP101OS	F	49 y	extensive sunburn from childhood	**intron 1 c.207+196T>A**	**intron 1 c.207+196T>A**	photophobia from childhood, marked photoaged skin on sun-exposed area, MED 30 mJ/cm^2, BCC (47 y, 49 y), KA (49 y)	31	Ref. 36
XP97NG	F	71 y	no history of severe sunburn abnormal pigmented spots from 16 y	**intron 1 c.207+196T>A**	**intron 1 c.207+196T>A**	no skin cancer	18	this study
XP165KO	M	44 y	severe sunburn from childhood	**intron 1 c.207+196T>A**	**intron 1 c.207+196T>A**	decrease in MED (30 mJ/cm^2) and delayed erythema peak, multiple BCC (44 y)	19	this study
XP103NG	F	48 y	severe sunburn from 5 y abnormal pigmented spots from 30 y	**intron 1 c.207+196T>A**	**intron 1 c.207+196T>A**	no skin cancer	15	this study
XP4NG	M	64 y	5 y	**intron 1 c.207+196T>A**	exon 11 c.2749T>C p.*917Rext*83	exposed pigmentation and dry skin, decrease in MED (28.0 mJ/cm^2) and delayed erythema peak, multiple AK	7	Ref. 37
XP48NG	M	67 y	extensive sunburn and pigmented plaque on the sun-exposed area from early childhood	**intron 1 c.207+196T>A**	exon 11 c.2749T>C p.*917Rext*83	multiple BCC and AK (at the first visit)	3	this study
XP90NG	M	50 y	severe sunburn from 1 y	**intron 1 c.207+196T>A**	exon 11 c.2749T>C p.*917Rext*83	SCC (nose, 49 y), BCC (nose, 49 y)	6	this study
XP95NG	M	40 y	severe sunburn from infancy	**intron 1 c.207+196T>A**	exon 11 c.2749T>C p.*917Rext*83	no skin cancer	10	this study
XP18NG	F	12 y	no history of severe sunburn abnormal pigmented spots from 10 y	**intron 1 c.207+196T>A**	exon 11 c.2480_2481delCA p.T827Sfs*9	no skin cancer	33	this study
XP133KO	F	24 y	blister formation after sunbathing at 3 mo	**intron 1 c.207+196T>A**	exon 8 c.1470delGp.K491Sfs*2	no consanguinity, increase in pigmented maculae from school age childhood, congestion of conjunctiva upon sun exposure	16	this study
XP23OS	F	45 y	increase in pigmented maculae from 6 y	**intron 1 c.207+196T>A**	exon 8 c.1364dupAp.E456Gfs*8	No evidence of skin cancer	7	Ref. 38
XP96NG	F	71 y	severe sunburn from childhood	**intron 1 c.207+196T>A**	exon 4 c.767delAp.N256Mfs*29	SCC (lower lip, 71) decreased MED (25 mJ/cm^2)	11	this study

Table 1. (Continued)

Subject ID	Sex	First visit	Onset	*ERCC4*/*XPF* mutations		Clinical findings	UDS %	Reference
				Allele1	Allele2			
XP2YO	F	64 y	extensive sunburn from 2 mo	**intron 8 c.1811+326C>T**	**intron 8 c.1811+326C>T**	tiny pigmented maculae on the sun-exposed area, SCC on lower lip (64), die of bile duct carcinoma (65 y)	4	Ref. 39
XP3YO	M	29 y	pigmented plaque on the sun-exposed area from early childhood	**intron 8 c.1811+326C>T**	**intron 8 c.1811+326C>T**	grandnephew of XP2YO, keratoacanthoma (26 y)	9	Ref. 39

the cases and determined their complementation groups (40). Representative data are shown (XP43NG: Fig. 1*B* and *SI Appendix*, Fig. S1 *A* and *B*; XP2YO: Fig. 1*C* and *SI Appendix*, Fig. S1 *C* and *D*). All cases described in this report were both UDS and RRS defective, indicating that they were compromised in both GG-NER and TC-NER pathways (*SI Appendix*, Table S1). Except for two cases without cellular materials, ectopic expression of the *ERCC4*/*XPF* cDNA by lentivirus infection exclusively rescued the UDS/RRS-deficiency in the patients' cells, confirming that they are all assigned to the XP-F complementation group (Fig. 1 *B* and *C* and *SI Appendix*, Table S1).

Deep-Intronic Variants Identified in the XP-F Cases. To determine disease causative mutations of the cases, we then performed Sanger sequencing of all the exons of *ERCC4*/*XPF* gene. Of 17 cases, eight patients carried at most one exonic *ERCC4*/*XPF* pathogenic/likely pathogenic mutations, and others had no obvious potentially pathogenic variants in *ERCC4*/*XPF* exons (Table 1). We therefore presumed that their unidentified pathogenic variants would be located in introns or regulatory regions of *ERCC4*/*XPF*. To identify additional pathogenic variants of the cases, we further conducted whole genome sequencing (WGS) and Sanger sequencing. Besides common variants, we identified either of two rare SNPs located in intron 1, c.207+196T>A [rs1175905917 (MAF: 33/16,760, 8.3K Japanese; 1/1,552, gnomAD East Asia), spliceAI score = 0.41 (Donor Gain)] (Fig. 2*A* red; *SI Appendix*, Fig. S2*A*), or in intron 8, c.1811+326C>T (not reported in public databases) (Fig. 2*A* green; *SI Appendix*, Fig. S2*B*), shared among all of the cases (Table 1).

To define the consequences of these deep intronic variants, we analyzed the *ERCC4*/*XPF* transcripts. We performed direct cDNA Sanger sequencing in the following representative cases, XP43NG bearing c.207+196T>A (intron 1 variant) and XP2YO carrying c.1811+326C>T (intron 8 variant). As shown in Fig. 2*A* (red) and Fig. 2*B*, the *ERCC4*/*XPF* cDNA derived from XP43NG contained an intronic segment of 192 bp between exons 1 and 2. This intronic fragment was derived from the exon1–intron1 boundary to the upstream of the c.207+196T>A variant, suggesting that this intron variant activates a cryptic 5′ donor splicing site and causes the aberrant mRNA product. In contrast, cDNA derived from XP2YO contained a partial intron 8 fragment with 3′ truncation of exons 9 to 11, indicating that an alternative polyadenylation occurred at the downstream of the c.1811+326C>T variant (Fig. 2*A* green, Fig. 2*C*).

To further study the effects of these intron variants in the stability of mRNA, we quantified the expression level of *ERCC4*/*XPF* in the patients' cells by quantitative digital PCR (see *SI Appendix*, Table S2 for PCR primer sets). In XP43NG cells, a PCR primer set amplifying the *ERCC4*/*XPF* cDNA containing the exon1–exon2 boundary determined a significant reduction of *ERCC4*/*XPF* expression compared to wild type (Fig. 2*D* filled bars). The aberrant cDNA with the cryptic intron 1 fragment, which leads to lack ~90% of the XPF protein, was also detected only in XP43NG cells (Fig. 2*D* gray bars). These data indicate that the intron 1 variant causes the reduction of *ERCC4*/*XPF* expression due to nonsense-mediated mRNA decay (NMD). Similarly in XP3YO cells, the full-length *ERCC4*/*XPF* cDNA, amplified by a primer set that spans the *ERCC4*/*XPF* exon8–exon9 boundary, was also significantly reduced (Fig. 2*E* gray bars), although the mRNA with the partial intron 8 fragment looks substantially stable (Fig. 2*E* filled/hatched bars). As the truncation leads to abolishing the nuclease- and the ERCC1-binding domains, the expressed protein is inactive.

We then confirmed the significant reduction of the XPF protein expression in all cases by immunoblot analysis; in addition, the aberrant proteins derived from the intron variants were not detectable (Fig. 2*F*). Of note, four cases bearing an exonic stoploss variant, p.*917Rext*83 (the mutation results in an extra 83 amino acids after the wild-type final lysine residue; this form in unstable), showed a doublet of the XPF protein bands (Fig. 2*F*: XP4NG, XP48NG, XP90NG, and XP95NG). Collectively, in all cases, the mutant proteins are not expressed and/or unstable, or even expressed they are lacking the essential functional domains; therefore, they are naturally inactive. Nevertheless, we detected a small quantity of the normal intact form of the XPF protein in all patients. Since the ERCC1-XPF endonuclease is essential for cell survival and development, we presume that the patients are surviving as some of the correct mRNA splicing and polyadenylation still occur in the cells.

SNP Analysis Reveals Common Haplotype Blocks Shared among the Patients. To evaluate whether these intronic variants are founder mutations, we performed SNP analysis using the WGS data of the patients. Initially, we analyzed haplotype data in HapMap from Japanese samples (41) to determine linkage-disequilibrium (LD) blocks located near the *ERCC4*/*XPF* gene. We identified an LD block that spans ~55 kbp, including the entire *ERCC4*/*XPF* gene (*SI Appendix*, Fig. S2*C*). We also calculated LD-units (LDU) of the 1,000 Genomes Project (1KGP) haplotypes from Japanese population (42) and generated a cumulative LDU map for the identified region (*SI Appendix*, Fig. S2*D*). These LD analyses indicate that the *ERCC4*/*XPF* intronic variants both coincide with the LD block, suggesting that the variants segregate nonrandom manner.

To determine common haplotypes shared among the patients, we then extracted tag-SNP haplotypes within the ~55 kbp LD region from the patients (WGS) as well as from HapMap Japanese/Chinese individuals (Table 2). Within 5 haplotype combinations

(Haplotype blocks1~5), the intron 1 variant (see rs1175905917, highlighted in red) segregates only with Haplotype block1 in homozygous patients. Cosegregation of the intron 1 variant with Haplotype block1 was also confirmed for a representative heterozygous patient, XP133KO, by long-read sequencing. Similarly, the intron 8 variant (see position chr16:14029926, highlighted in green) cosegregates with Haplotype block5. Collectively, these LD/haplotype analyses suggest that the identified intronic variants are founder mutations inherited from common ancestral origins.

Minigene Assay: Aberrant mRNA Splicing and Alternative Polyadenylation Are the Causes of Nonsense-Mediated mRNA Decay. To further study that the identified intron variants exclusively cause the aberrant mRNA processing, we performed minigene splicing assay. We had constructed GFP-*ERCC4*/*XPF* partial gene fusion vectors with the identified intron variants.

The *ERCC4*/*XPF* genomic DNA fragments (exon1–intron1–exon2) were PCR amplified from wild-type 48BR and XP43NG cells; they were cloned into the downstream of a GFP coding cDNA (Fig. 3*A*). Both wild-type (Int1Wt) and the intron 1 variant, c.207+196T>A (Int1Mut), loci were examined by Sanger sequencing, and the GFP-fusion transcripts were collected from wild type HeLa cells transfected with the plasmids. cDNA fragment length analysis (Fig. 3*B*, lanes 1 to 2) and direct cDNA Sanger sequencing (Fig. 3*C* and *SI Appendix*, Fig. S3*A*) confirmed that the aberrant splicing product with the additional 192bp partial intron 1 fragment was only detected from cells transfected with the mutant Int1Mut plasmid. Moreover, transcripts from cells with a wild-type revertant plasmid (Int1Rev), which was generated from the Int1Mut vector by site directed mutagenesis of the variant locus, confirmed that c.207+196T>A was solely responsible for the intron 1 aberrant splicing event (Fig. 3*B*, lane 3, and *SI Appendix*, Fig. S3*A*).

Similarly, to test that the intron 8 variant, c.1811+326C>T, contributes to the cryptic polyadenylation event, the *ERCC4*/*XPF* exon8–intron8–exon9 genomic fragments were amplified from wild-type and XP3YO cells, and they were cloned into the GFP vector to generate Int8Wt and Int8Mut plasmids, respectively (Fig. 3*D*). Int8Rev, a revertant for the intron 8 variant, was also generated from Int8Mut. After transfection of the plasmids, transcripts were analyzed as above described. Although we noticed that the fragment size difference was not remarkable (Fig. 3*E*) and that the normal transcript was also detectable (Fig. 3*F* and *SI Appendix*, Fig. S3*B*), the premature transcription termination and cryptic polyadenylation events were only observed from the mutant transcripts (Fig. 3*G* and *SI Appendix*, Fig. S3*C*). Int8Rev transcripts also confirmed that c.1811+326C>T was solely responsible for the intron 8 aberrant polyadenylation event.

Collectively, these data confirmed that these rare intron variants were exclusively pathogenic and no other variants in introns 1 and 8 were not the cause of XP.

Treatments with Antisense Oligonucleotides Designed for the Intronic Mutations Rescued Cellular DNA-Repair Defects. Artificial antisense oligonucleotides (ASOs) can be used to correct abnormal splicing events; therefore, they have a potential of treating various diseases (43). To evaluate that the identified XP intron mutations would be potential therapeutic targets, we designed ASOs that can interfere with the 5′ cryptic donor splice site as well as the alternative polyadenylation site, both created by the pathogenic intron mutations (scheme, Fig. 4*A*; sequences, *SI Appendix*, Tables S3 and S4). LNA- (locked nucleic acids, both DNA and RNA) and morpholino-oligos were chosen because of their efficiency and lower cytotoxicity, respectively (44, 45). The origin and design details of the ASOs as well as their off-target profiles, calculated by GGGenome, an ultrafast sequence search

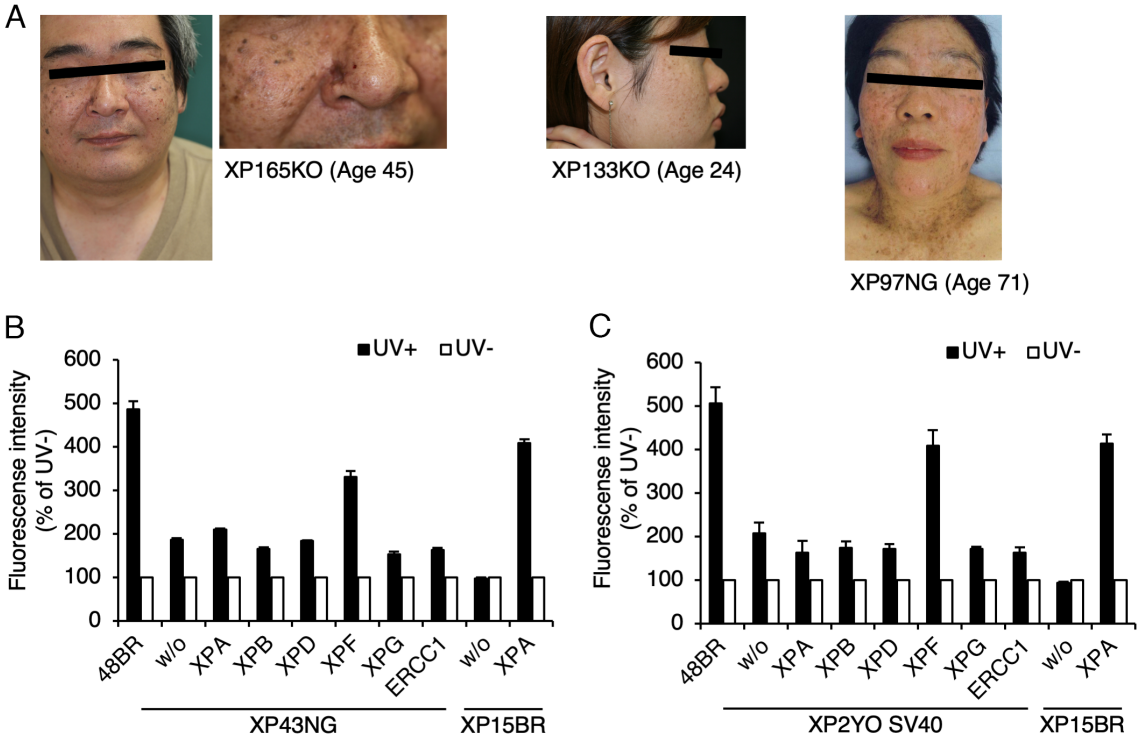


Fig. 1. Japanese XP-F cases. (*A*) Photos of representative cases. XP165KO, age 45 (first and second panels); XP133KO, age 24 (third panel); XP97NG, age 71. (*B*) Lentivirus-based complementation assay. Exclusive rescue of the UDS deficiency by the infection of recombinant lentivirus expressing the wild-type *ERCC4*/*XPF* cDNA in XP43NG cells (filled bars, 20 J/m^2 UVC; open bars, without UV). (*C*) Lentivirus-based complementation assay. XP2YO was also assigned to the XP-F complementation group. UDS was normalized to activity in nonirradiated cells. Error bars: SD of means of at least quintuplicate wells (*B* and *C*, representative data). See also *SI Appendix*, Fig. S1.

tool (DBCLS, Japan), are described in *Materials and Methods* and in Dataset S1 (summarized in *SI Appendix*, Table S5).

We first tested the correction of *ERCC4*/*XPF* pre-mRNA splicing event of the intron 1 variant site in XP43NG cells by the designed ASOs (Fig. 4*B*). After treatment with ASOs, the XPF protein expression was recovered to the normal level, indicating that the mRNA expression was efficiently restored by the ASOs. The efficiency was also confirmed in other XP-F cell lines with the intron 1 variant (*SI Appendix*, Fig. S4*A*). Similarly, the XPF protein expression was rescued by other ASOs designed for the intron 8 variant in XP3YO cells (Fig. 4*C*), indicating that the alternative polyadenylation event was also successfully inhibited and the *ERCC4*/*XPF* mRNA expression was restored by the ASO treatments. Note that all these ASOs and control oligonucleotides had no deleterious cellular toxicity affecting the XPF protein expression in wild-type cells (*SI Appendix*, Fig. S4*B*); however, the efficiency of recovery varied among the ASOs (Fig. 4 *B* and *C* and *SI Appendix*, Fig. S4*A*). This can be explained from the specificity of ASOs rather than their base chemical compounds, as we noticed that ASOs with less off-targets in genic regions gave better recovery (*SI Appendix*, Table S5); therefore, we decided to use selective ASOs (shown in red) for further experiments. Recovery of the *ERCC4*/*XPF* mRNA expression in consequence of inhibition of the aberrant splicing and the alternative polyadenylation events were also confirmed by digital qPCR (*SI Appendix*, Fig. S4 *C* and *D*).

To evaluate that the ASOs can also rescue the cellular XPF function, we assessed DNA repair capacity of the patient cells after treatments. Although the control and targeting ASOs have no effect on wild-type cells, the LNA- and morpholino-based ASOs designed for the intron 1 variant significantly restored the UDS activity of XP43NG cells (Fig. 4*D*). Similarly, only the morpholino oligonucleotide designed for the intron 8 variant also corrected the UDS defect of XP3YO cells (Fig. 4*E*). Correctively, these data indicate that the DNA repair defect of the patients' cells was restored by the ASO treatments, suggesting that these intron variants can be good therapeutic targets for the XP-F cases (see schematic representations in *SI Appendix*, Fig. S4 *E* and *F*).

Discussion

Among XP complementation groups, XP-F is a rare form, frequency of which in the worldwide population is ~1% of the entire XP cases (5, 7). By contrast, in Japan, XP-F is the fourth most frequent (4 to 7%) complementation group; therefore, most of the reported XP-F cases are from the Japanese population (3, 5). To date, all previously published *ERCC4*/*XPF* pathogenic variants have been identified in the exons, and with a limited number of variants resulting in devastating XFE and COFS, most of the pathogenic mutations are hypomorphic changes causing only mild XP clinical manifestations (31). In an extreme case, a hypomorphic variant associated with XP-F, p.P379S, is highly prevalent (rs1799802, MAF = 0.0041 in GnomAD); XP patients having this mutation only display very mild skin phenotypes due to residual endonuclease activity (46, 47). This is because vast majority of photosensitive individuals carrying this mutation may not be recognized as having XP (47, 48). It is therefore assumed that XP-F cases would be underdiagnosed and that XP-F patients with undefined pathogenic changes would have mutations in the introns as well. In this report, we, for the first time, described two *ERCC4*/*XPF* deep intronic rare variants responsible for 17 Japanese XP-F cases. All the cases are typical XP, showing skin phenotypes and early-onset skin tumors without marked neurological abnormalities. Importantly, the prevalence of the intron 1 variant, c.207+196T>A, is considerably high (MAF = 1/508) in the Japanese population, accounting for ~10% of the Japanese XP cases. According to the Hardy–Weinberg formula, the frequency of homozygotes for the intron 1 variant is expected to be 3.8×10^{-6} (0.00196 ^ 2). Based on the Japanese population (~126 million), this estimate suggests that there would be ~480 individuals who are homozygous for this variant. Despite this, most carriers of this variant, similar to the *XPF*/*ERCC4* p.P379S, may not be diagnosed with XP because of their relatively mild clinical phenotypes. Alternatively, many patients with this intron variant may remain undiagnosed because of the difficulty of genetic testing. At all events, XP-F now comes the third most-frequent complementation group in the Japanese population only to XP-A (53%) and XP-V (31%). This intron 1 variant should be included in routine clinical genetic testing of Japanese XP cases by Sanger sequencing.

Both *ERCC4*/*XPF* intron variants identified caused a reduction of *ERCC4*/*XPF* expression due to NMD (49). This may partly explain the relatively mild XP-F manifestations of the cases because of the normally functioning residual XPF protein expression. The transcribed intron 1 variant activates the 5′cryptic splicing donor site, which is predicted to have a higher binding affinity of U1snRNA than the original site (*SI Appendix*, Fig. S4*E*). Similarly, the intron 8 variant results in the polyadenylation consensus sequence (5′-AAUAAA-3′), which is a target for cleavage and polyadenylation specificity factor(*SI Appendix*, Fig. S4*F*). Both mutations interfere with the normal *ERCC4*/*XPF* mRNA processing, which eventually induces the aberrant pathogenic mRNA production and NMD.

A Long-Standing Problem with the Use of XP2YO/XP3YO Materials. XP2YO- and XP3YO-derived cell lines have been extensively used for decades in molecular and cellular biological studies in the NER field. These cell lines initially contributed to defining the functionality of the human ERCC1-XPF endonuclease complex and the defective gene (*ERCC4*/*XPF*) in XP-F patients (50, 51). They have been fundamental materials as *ERCC4*/*XPF*-defective cell lines used for various genetic complementation tests of XP cases as well as for the sources of recipient cellular extracts used in in vitro NER reconstitution assays (25). NER researchers invested substantial efforts into searching for pathogenic variants in these cell lines; however, no one has conclusively pointed out the causative mutations. Within the studies, Takebe (Kyoto University) and his colleagues reported that XP2YO and XP3YO had carried four different exonic variants in the cDNAs (XP2YO: p.T567A, p.V657Efs*28; XP3YO: p.R490Q, p.L608P) (52). On the other hand, Richard D. Wood (MD Anderson Cancer Center) and his colleagues had conducted sequencing analysis and initially noticed the absence of any potentially pathogenic variants within the cDNAs or the promoter region of genomic DNA from these cell lines. In this study, we confirmed that none of the exonic variants were present. We assume the discrepancy is due to an erroneous Sanger sequencing of the cloned *ERCC4*/*XPF* cDNAs performed in the Matsumura et al. paper. Our findings finally solve the outstanding issue in the NER field by locating the pathogenic variant in widely used, historically important XP-F cell lines.

XP Therapeutics by Antisense Oligonucleotides. Engineered nucleic acids such as artificial antisense oligonucleotides (ASOs) have a potential of treating various diseases. In recent years, ASO drugs have been approved for the treatment of several genetic disorders, such as Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy (43). ASOs designed for certain pathological intron sequences can bind to disease-causing pre-mRNAs and interfere with alternative

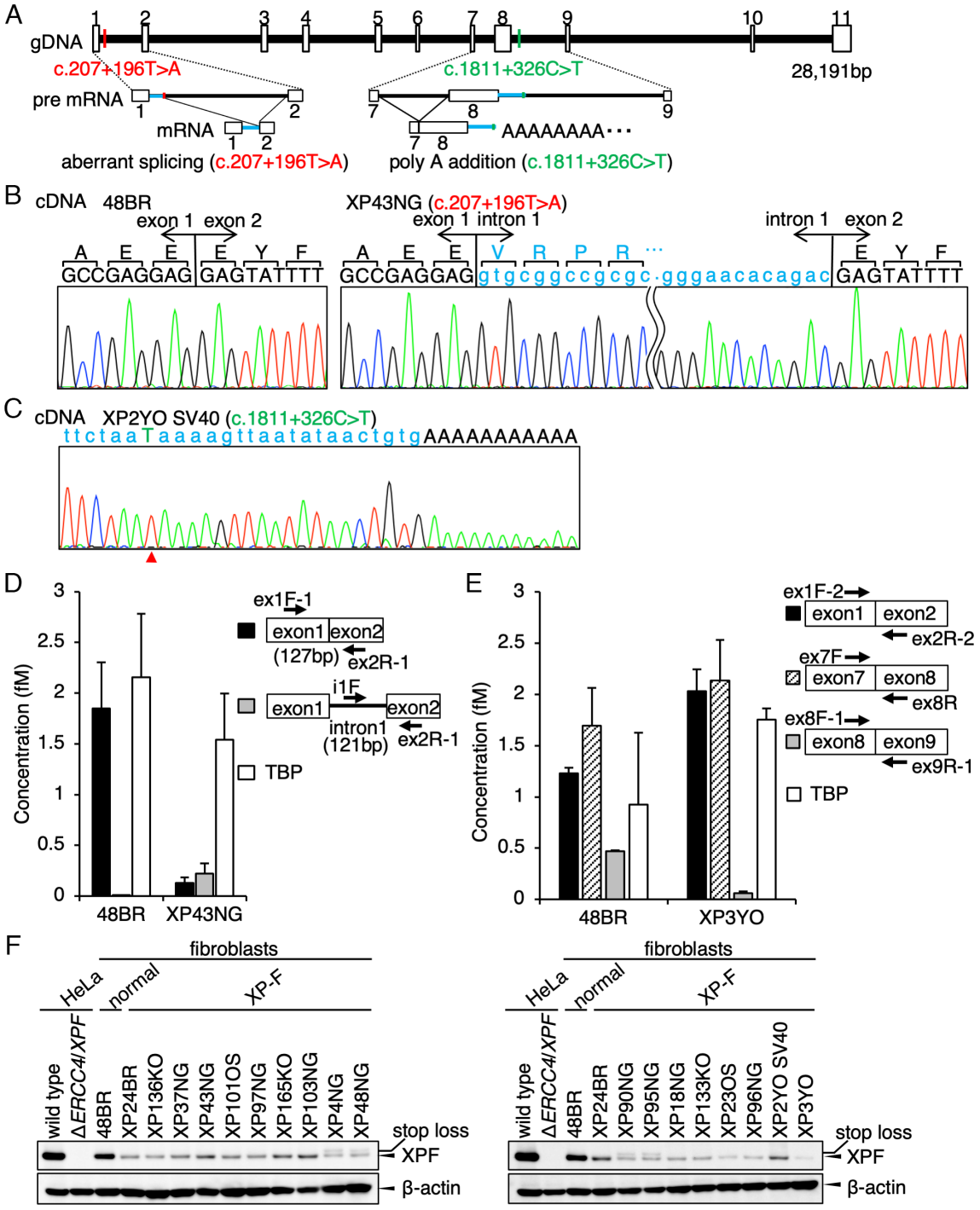


Fig. 2. Locations of the *ERCC4/XPF* intron variants identified in the Japanese XP-F cases. (*A*) Estimated structures of pre-mRNA products resulting from the *ERCC4/XPF* intron variants. Cryptic intron fragments identified in the patients' mRNA are shown in blue lines. (*B*) cDNA sequences of the *ERCC4/XPF* exons 1 to 2 boundary in 48BR (normal) and XP43NG (XP-F). The 5′ cryptic intron 1 fragment is shown in blue letters. (*C*) A cDNA sequence of the *ERCC4/XPF* exon8–intron9 boundary in XP2YO (XP-F). The cryptic intron 8 fragment is shown in blue letters. Arrowhead indicates the variant position. (*D*) Digital quantitative PCR (digital qPCR) detected the reduction of *ERCC4/XPF* expression and the aberrant splicing product of intron 1 in XP43NG (filled bars, PCR amplifying the *ERCC4/XPF* exons 1 to 2 boundary; gray bars, PCR amplifying the 5′ cryptic fragment of *ERCC4/XPF* intron 1; open bars, a control PCR product of the *TBP* gene). (*E*) Digital qPCR detected the reduction of *ERCC4/XPF* expression in XP3YO (XP-F) (filled bars, PCR amplifying the *ERCC4/XPF* exons 1 to 2 boundary; hatched bars, exons 7 to 8 boundary; gray bars, exons 8 to 9 boundary; open bars, *TBP*). (*F*) Immunoblotting of the XPF protein. wild type and Δ*ERCC4/XPF*, wild type and *ERCC4/XPF*-deficient HeLa cells; 48BR, normal; XP24BR, XP-F control; [XP136KO, XP37NG, XP43NG, XP101OS, XP97NG, XP165KO, XP103NG, XP4NG, XP48NG, XP90NG, XP95NG, XP18NG, XP133KO, XP23OS, XP96NG, XP2YOSV40, and XP3YO], the Japanese XP-F cases. b-actin (ACTB) as a loading control. XPF-upper bands represent the stop-loss product, p.*917Rext*83. The PCR primers are listed in *SI Appendix*, Fig. S2 and Table S2.

mRNA processing events (53). It increases the target mRNA stability; therefore, such ASO treatments can mitigate clinical features by resuming normal gene expression. This is because pathogenic intron variants can be possible therapeutic targets. We demonstrated that the reduced expression of *ERCC4/XPF* and the DNA repair deficiency can be restored by the treatment with ASOs.

Pharmacological treatment of systemic genetic disorders is generally difficult. Particularly, gene therapy requires a safe delivery of expression vectors to all affected organs; therefore, there is no

Table 2. Common haplotype blocks identified in the XP-F patients

SNP ID	rs3888364	rs753191	rs12597883	rs1175905917	-	rs8060520	Haplotype frequency	
Position (chr16)	13996140	14000581	14007563	14014425	14029926	14051776		
Ref/Alt	A/G	T/A	G/A	T/A	C/T	C/G		
MAF	0.650	0.374	0.221	0.002	0	0.311	JPT	CHB
Haplotype 1	G	A	A	T	C	C	0.119	0.060
Haplotype 2	**A**	**T**	**G**	T	C	C	0.190	0.185
Haplotype 3	G	**T**	**G**	T	C	**G**	-	-
Haplotype 4	G	A	**G**	T	C	C	0.120	0.162
Haplotype 5	G	A	A	T	C	**G**	-	0.056
Sample ID							Haplotype combination	
XP136KO	G	A	A	**A**	C	C	1	Allele1
	G	A	A	**A**	C	C	1	Allele2
XP37NG	G	A	A	**A**	C	C	1	
	G	A	A	**A**	C	C	1	
XP101OS	G	A	A	**A**	C	C	1	
	G	A	A	**A**	C	C	1	
XP97NG	G	A	A	**A**	C	C	1	
	G	A	A	**A**	C	C	1	
XP165KO	G	A	A	**A**	C	C	1	
	G	A	A	**A**	C	C	1	
XP103NG	G	A	A	**A**	C	C	1	
	G	A	A	**A**	C	C	1	
XP43NG	G	A	A	**A**	C	C	1	
	G	A	A	**A**	C	C	1	
XP4NG	G	A	A	**A**	C	C	1	
	A	**T**	**G**	T	C	C	2	
XP48NG	G	A	A	**A**	C	C	1	
	A	**T**	**G**	T	C	C	2	
XP133KO	G	A	A	**A**	C	C	1	
	A	**T**	**G**	T	C	C	2	
XP23OS	G	A	A	**A**	C	C	1	
	A	**T**	**G**	T	C	C	2	
XP90NG	G	A	A	**A**	C	C	1	
	A	**T**	**G**	T	C	C	2	
XP95NG	G	A	A	**A**	C	C	1	
	A	**T**	**G**	T	C	C	2	
XP18NG	G	A	A	**A**	C	C	1	
	G	**T**	**G**	T	C	**G**	3	
XP96NG	G	A	A	**A**	C	C	1	
	G	A	**G**	T	C	C	4	
XP2YO	G	A	A	T	**T**	**G**	5	
	G	A	A	T	**T**	**G**	5	
XP3YO	G	A	A	T	**T**	**G**	5	
	G	A	A	T	**T**	**G**	5	

established treatment for XP with neurologic symptoms. Since all of the XP cases reported here only display cutaneous manifestations, we would consider to attempt a pharmaceutical intervention by developing topical drug with anti-XP medical properties. A past study developed a skin lotion with liposomes containing a DNA repair enzyme, *Escherichia coli* T4 endonuclease V (54). This approach aimed to compensate for the compromised NER activity by removing UV-induced DNA lesions with the topically applied enzyme. In the trial, the treatment lowered the rate of development of actinic keratoses and BCCs in XP patients. Prospect of ASO-based therapeutics for genodermatoses is also supported by a clinical trial (Phase I/II) of QR-313 for dystrophic epidermolysis bullosa due to mutations of the *COL7A1* gene (55). As our study demonstrated that ASOs designed for intron pathogenic variants successfully restored DNA repair activity in XP-F patients cells, ASO-based treatment can be a potentially effective therapeutic approach for XP.

Materials and Methods

Human Studies. The full study protocol was reviewed and approved by the following institutional review boards: medical ethics committees at Kobe University

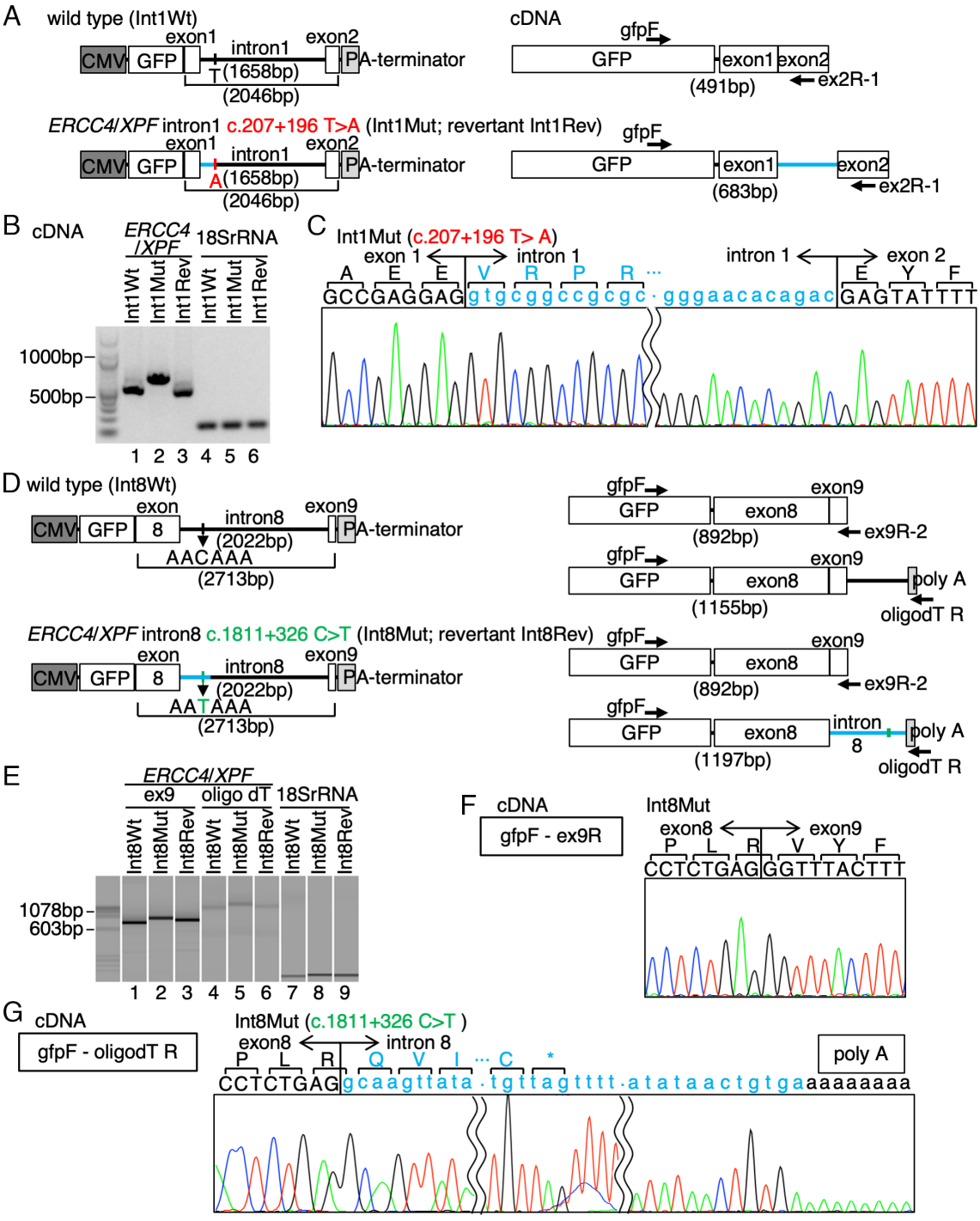


Fig. 3. Aberrant pre-mRNA splicing and alternative polyadenylation events of *ERCC4/XPF* in the cases. (*A*) Schematic representation of the minigene assay. GFP-*ERCC4/XPF* partial gene fusion vectors with or without the intron 1 variant, their corresponding transcripts, and the size of PCR amplified cDNAs are shown. Int1Wt, a wild-type vector with the wild-type intron 1 sequence amplified from normal 48BR cells; Int1Mut, a mutant vector with the intron 1 variant amplified from XP43NG; Int1Rev, a vector with a wild-type revertant of the intron 1 variant generated from Int1Mut. (*B*) The GFP-*ERCC4/XPF* minigene cDNA products were resolved on agarose-gel electrophoresis. RT-PCR was performed using the primers shown in *A*. Int1Wt and Int1Rev gave the same sized band, while Int1Mut gave a 192bp longer product. 18SrRNA as a control. (*C*) Direct Sanger sequencing of the cDNA products. Int1Mut gave a fragment with the cryptic intron 1 insertion. (*D*) Minigene vectors with or without the intron 8 variant and the corresponding transcripts are shown. Int8Wt, a wild-type vector with the wild-type intron 8 sequence; Int8Mut, a mutant vector with the intron 8 variant amplified from XP3YO; Int8Rev, a wild-type revertant of the intron 8 variant generated from Int8Mut. (*E*) Minigene cDNA products were resolved on a capillary-gel electrophoresis system, MultiNa (SHIMADZU). ex9 denotes the PCR products that spans exons 8 to 9, being amplified from the normal transcript, while oligodT represents the PCR products amplified from both normal- and 3′ truncated-mRNAs. (*F* and *G*) Direct Sanger cDNA sequencing of the exons 8 to 9 boundary (*F*) and the transcription termination site (*G*). Int8Mut gave a fragment with the cryptic intron 8 insertion. The PCR primers are listed in *SI Appendix*, Fig. S3 and Table S2.

(approval number 160); medical ethics committees at Osaka Medical and Pharmaceutical University (approval number 2569-1); the Nagasaki University Ethical, Legal and Social Implications Committee; medical ethics committees at Kumamoto University (approval number 232); the Ethics Committee for Human Genome Studies in Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University (approval number 337). XP patients and healthy control samples were obtained with written informed consent. We only publish the patients' haplotype data near the pathogenic loci.

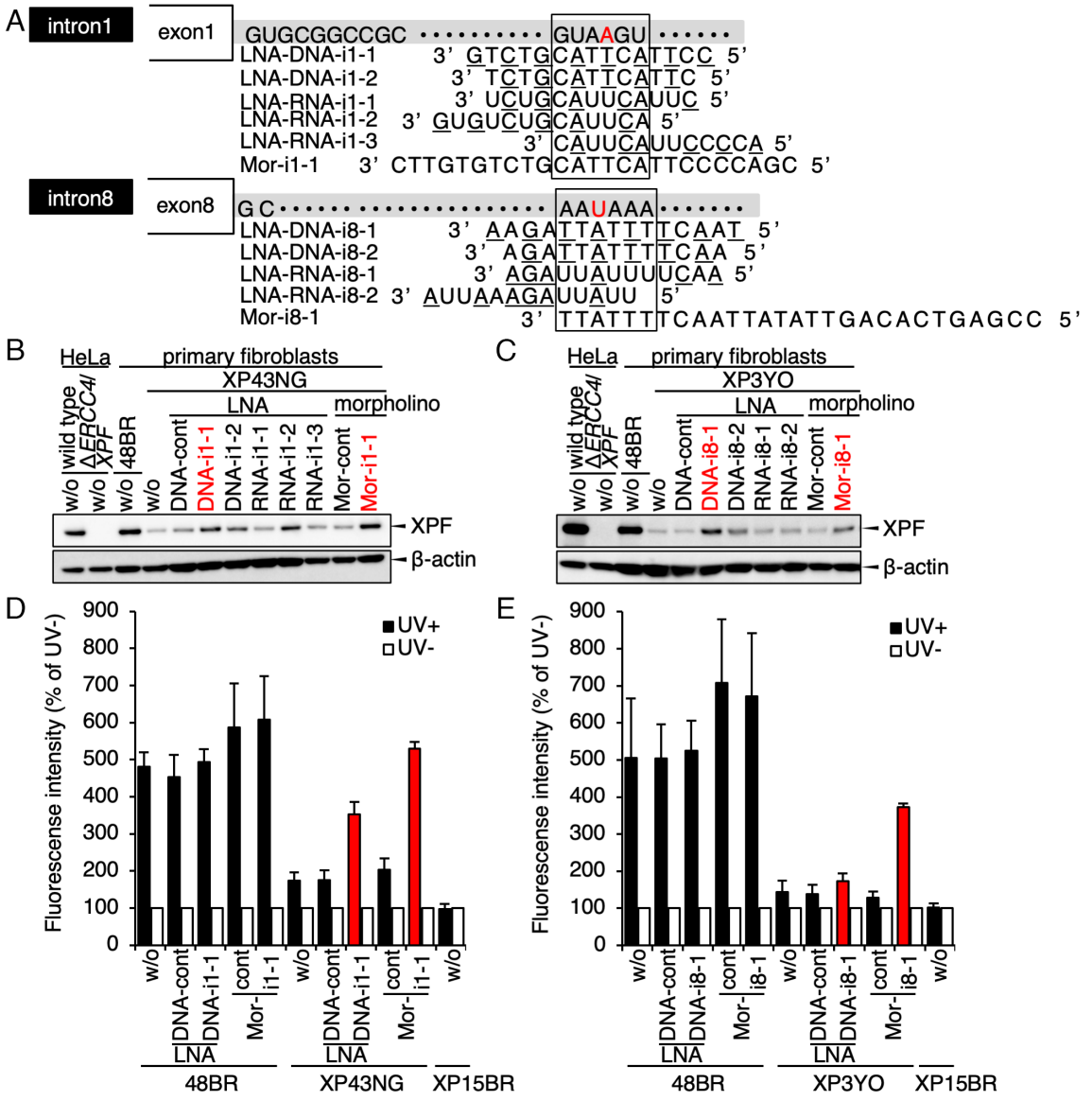


Fig. 4. Recovery of DNA repair activity by antisense nucleotide treatments. (*A*) Schematic representation of the artificial antisense oligonucleotides (ASOs) designed for the intron 1 and the intron 8 variants. (*B* and *C*) Recovery of the XPF protein expression by the ASO treatments. (*B*) XP43NG, bearing the intron 1 variant, was treated with the LNA- as well as with the morpholino-modified oligonucleotides shown in *A*. (*C*) XP3YO, with the intron 8 variant, was treated with the ASOs shown in *A*. (*D* and *E*) Recovery of DNA repair activity by the ASO treatments. The reduced UDS was restored by the ASOs designed for the intron 1 variant in XP43NG cells (*D*) and for the intron 8 variant in XP3YO cells (*E*) (filled bars, 20 J/m^2 UVC; open bars, without UV). Red bars indicate appropriate recoveries of *ERCC4*/*XPF* expression and DNA repair activity by the ASO treatments. The ASOs are listed in *SI Appendix*, Fig. S4 and Tables S3 and S4.

Cell Culture. The following human cell lines were used in this study: 48BR, normal primary fibroblast; XP15BR, primary fibroblasts from an XP-A patient; XP24BR, an XP-F patient of a control; XP136KO, XP37NG, XP43NG, XP101OS, XP97NG, XP165KO, XP103NG, XP4NG, XP48NG, XP90NG, XP95NG, XP18NG, XP133KO, XP23OS, XP96NG, and XP3YO, primary fibroblasts from the described XP-F patients; XP2YOSV40, SV40 immortalized fibroblasts from the XP-F patient; HeLa, human cervical cancer cell line (wild type and the *ERCC4*/*XPF* gene deficient). All cells were maintained in Dulbecco's modified Eagle medium (DMEM) (FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation, WAKO) supplemented with 10% fetal bovine serum (FBS) (Thermo Fisher Scientific) and 1% Penicillin-Streptomycin (WAKO), unless otherwise noted.

UDS and RRS Assays. Detailed protocols are described previously (40). Cells were cultured in DMEM (10% FBS) and plated in 96-well plastic plates (Corning). Cells were then UVC (254 nm) irradiated (20 J/m^2 for UDS and 12 J/m^2 for RRS assays). UDS was measured by the fluorescence-based 5-ethynyl deoxyuridine (EdU)-incorporation assay (56). Similarly, RRS levels were measured by the 5-ethynyl uridine (EU)-incorporation after 12-h incubation for RNA synthesis recovery (22, 23, 57). Nuclear fluorescent intensity was measured by high contents imaging systems (Thermo Fisher Scientific).

Lentivirus Complementation. Detailed protocols are described previously (40). The wild-type human *XPA* to *XPG* and *ERCC1* cDNAs were cloned into the pLenti6.3 viral vector (23). For the lentivirus production, HEK293 cells were transfected with the plasmids together with ViraPower Packaging Mix (Thermo Fisher Scientific) using Lipofectamine 2000 (Thermo Fisher Scientific). Forty-eight hours after transfection, lentivirus particles were purified and concentrated by PEG-it Virus Precipitation Solution (System Biosciences). For the complementation assays, the viruses were infected into XP43NG and XP2YOSV40 cells, as well as control XP15BR cells before UDS measurements.

Immunoblotting. Whole-cell lysates were prepared from the patient fibroblasts samples and resolved by 5 to 20% gradient-SDS-Poly-Acrylamide Gel Electrophoresis (PAGE) gels (WAKO). The resolved protein samples were then transferred to PVDF membranes (PALL Corporation), followed by blocking for 1 h at room temperature in 10% skim milk in TBST (25 mM Tris HCl pH 8.0, 135 mM NaCl, 0.05% Tween 20). The membranes were incubated with primary antibodies (mouse monoclonal anti-XPF, Ab-1, Thermo Fisher Scientific, 1:500; mouse monoclonal anti-b-actin (ACTB), sc-47778, Santa Cruz, 1:1000) in 5% skim milk in TBST (0.05% Tween 20) for 18 h at 4 °C. The membranes were washed three times in

TBST (0.05% Tween 20), followed by incubation with HRP-conjugated secondary antibodies (Cell Signaling Technologies: anti-mouse, 7076, 1:1000) in 5% skim milk in TBST (0.05% Tween 20). After washing twice with TBST (0.05% Tween 20), the proteins were detected using Western Lightning Plus-ECL (PerkinElmer) with ImageQuant LAS 4000 mini (GE Healthcare). b-actin is a loading control.

Genome Analysis. Genomic DNA (gDNA) of the patients was fragmented by Picoruptor 2 (Diagenode). The gDNA fragments were sequenced on the Illumina HiSeq 2500 (Illumina) or the MGI DNB-SEQ T7 (MGI Tech Co., Ltd.) sequencers using paired-end (PE) flow cells to obtain 150–base pair PE reads of 30× coverage. The sequence data were analyzed by our standard pipeline (58). The reads were aligned to the human reference genome (GRC h37/hg19).

SNP Analysis.

LD block extraction and visualization. HapMap data from Japanese (JPT) and Chinese (CHB) individuals used in the SNP analyses were downloaded from the following websites:

https://ftp.ncbi.nih.gov/hapmap/genotypes/latest_phaseII+III_ncbi_b36/forward/non-redundant/genotypes_chr16_JPT_r27_nr.b36_fwd.txt.gz (JPT)

https://ftp.ncbi.nih.gov/hapmap/genotypes/latest_phaseII+III_ncbi_b36/forward/non-redundant/genotypes_chr16_CHB_r27_nr.b36_fwd.txt.gz (CHB)

The hg18 HapMap data were converted to BED format, followed by liftovered to hg19 genomic coordinates. Using the converted HapMap data, LD blocks, located within ~1 Mbp region (chr16:13875363-14989844), around the *ERCC4*/*XPF* gene were extracted. LD-heatmaps for the ~1 Mbp- and ~55 kbp (chr16:13996140-14051776)- regions were visualized by Haploview software (59).

LDU calculation and plotting. The 1000 Genomes Project (1KGP) data were downloaded from the following websites:

https://bochet.gcc.biostat.washington.edu/beagle/1000_Genomes_phase3_v5a/b37.vcf/chr16.1kg.phase3.v5a.vcf.gz (vcf file: haplotype data)

http://ftp.1000genomes.ebi.ac.uk/vol1/ftp/release/20130502/integrated_call_samples_v3.20130502.ALL.panel (reference panel: cohort information)

Haplotype data of the 1 KGP Japanese population were extracted from the vcf file using cohort information in the reference panel. Linkage Disequilibrium Units (LDU) were calculated and plotted against ~211 kbp (chr16:13,900,333-14,111,429) region using LDMAP (parameters for the calculation: minor allele frequency cutoff = 0.05; Hardy–Weinberg equilibrium deviation *P* value cutoff = 0.001) (60).

Long-read sequencing. XP133KO patient's gDNA was fragmented by g-TUBE (Covaris). Long-read sequencing libraries were prepared using PacBio SMRT bell prep Kit 3.0 (PacBio). Sequence data were obtained on the PacBio Sequel II sequencer, using a SMRT Cell 8M and Sequel II Sequencing Plate 2.0 reagents (movie time 30 h). Output HiFi (highly accurate reads) FASTQ were analyzed using SMRT Tools software (PacBio, alignment to hg19 human reference genome with pbmm2).

Digital qPCR. Direct-zol RNA MiniPrep kit (ZYMO RESEARCH) was used to extract total RNA. The first strand was synthesized with Super Script IV reverse transcriptase (Thermo Fisher Scientific) with oligo dT primers. Digital quantitative PCR (digital qPCR) was performed using Eva Green ddPCR Supermix (Bio-Rad) and QX100 Droplet Digital PCR System (Bio-Rad). PCR conditions were as follows (95 °C 5 min; 95 °C 30 s, 60 °C 1 min, 40 cycles). PCR primers used for amplifying the designated *ERCC4*/*XPF* and *TBP* cDNA fragments are displayed in *SI Appendix*, Table S2.

Mini-Gene Constructs and In Vivo Splicing Assays. The *ERCC4*/*XPF* intron 1 gDNA fragments were PCR amplified from 48BR (normal) and XP43NG (XP-F) cells and cloned into pAcGFP1-C3 vector (Clontech). The resultant constructs were designated as Int1Wt (48BR) and Int1Mut (XP43NG). Sanger sequencing was performed to confirm the vector-insert junction sequences as well as genomic SNPs and the pathogenic variant. A wild-type revertant, Int1Rev (A to T reversion at c.207+196), was generated from Int1Mut construct by site-directed PCR mutagenesis. Similarly, the *ERCC4*/*XPF* intron 8 gDNA fragments were also amplified from 48BR and XP3YO (XP-F) cells and cloned into the vector. The resultant constructs were designated as Int8Wt (48BR) and Int8Mut (XP3YO). A revertant (T to C reversion at c.1811+326) was generated from Int8Mut construct (Int8Rev). We were aware that Int8Wt and Int8Mut constructs contained PCR errors (e.g., differences in the number of homopolymer bases), but we confirmed that Int8Rev had an identical sequence to that of Int8Mut except the C-base located at the pathogenic variant locus. The constructed GFP plasmids were introduced in the wild-type HeLa cells using Lipofectamin 2000 (Thermo Fisher Scientific), followed by RNA extraction 24 h after transfection. 1st-strands were synthesized from total RNA samples using Super Script IV reverse transcriptase (Thermo Fisher Scientific). Designated PCR fragments were amplified with sets of primers (*SI Appendix*, Table S2) and analyzed by gel electrophoresis and Sanger sequencing.

Design of the Antisense Oligo Nucleotides. Sequences of the antisense oligonucleotides (ASOs) are provided in *SI Appendix*, Tables S3 and S4. LNA (locked nucleic acids)-modified ASOs, made of DNA or RNA, were purchased from Ajinomoto Bio-Pharma Services (https://www.ajibio-pharma.com/). Morpholino ASOs were purchased from GENE TOOLS (https://www.gene-tools.com/). LNA-ASOs were designed based on the following principal criteria from a reference (45): 13 to 15 bp in total length; LNA-modifications (DNA or RNA) were introduced every other nucleotide if possible; in RNA-oligos, the modifications were introduced in other than uridine nucleotides. Morpholino ASOs were designed by the manufacturer based on the target sequences (strategies are not disclosed). Off-target profiles of the ASOs were calculated by GGGenome with the following criteria (https://gggenome.dbcls.jp/en/hg19/): database, human genome GRCh37/hg19; max number of mismatches/gaps, 0; search for both strands (Dataset S1). The off-targets in genic regions were summarized in *SI Appendix*, Table S5.

Transfection of ASOs. LNA-ASOs were transfected using Lipofectamine 2000 (ThermoFisher) under the manufacturer's instructions. Briefly, cells were seeded in plastic 6-96 well plates and cultured in DMEM (10% FBS, without antibiotics) for overnight. Transfection reagents were prepared in OptiMEM (ThermoFisher) mixed with Lipofectamine 2000 (1:100 dilution) and LNA-ASOs (final concentration 40 nM), followed by dilution in 1ml DMEM (10% FBS, without antibiotics). The culture media were replaced by the transfection reagents mixture. Four hours after the treatments, the media were replaced with fresh DMEM (10% FBS, with antibiotics). Cellular assays were conducted 24 h transfection. Morpholino-ASOs were transfected using Endo-porter (GENE TOOLS) under the manufacturer's instructions. Similar to the LNA-ASOs transfection, transfection reagents were prepared in 1ml DMEM (10% FBS, without antibiotics) mixed with Endo-porter solution (final concentration six microM) and morpholino-ASOs (final concentration three microM). Cellular assays were conducted 24 h transfection without replacing the transfection media.

Data, Materials, and Software Availability. All data needed to evaluate the conclusions are presented in the paper. Materials related to this paper are available from the corresponding author, Tomoo Ogi (togi@riem.nagoya-u.ac.jp), Department of Genetics, Research Institute of Environmental Medicine (RIeM), Nagoya University, Nagoya, Japan. All study data are included in the article and/or supporting information.

ACKNOWLEDGMENTS. We would like to thank the patients and families for their involvement and participation in this study. We are grateful to Dr. Richard D. Wood for discussions and information on previous *ERCC4*/*XPF* cDNA sequencing of the patient samples. This work was supported by the Special Coordination Funds for Rare and Intractable Diseases from the Japan Agency for Medical Research and Development (AMED) under Grant Numbers JP20ek0109488 and JP21ek0109549, Grants in Aid for Scientific Research KAKENHI from the Japan Society for the Promotion of Science (JSPS) (JP20H00629) and by Science Research Grants from The Uehara Memorial Foundation, and medical research grants from Takeda Science Foundation to T. Ogi. This work was supported by AMED under Grant Number JP20ak0101146, KAKENHI JSPS Grant Numbers JP21K19844 and JP21H02399 and by Takeda Science Foundation, The Naito Foundation, and Daiichi Sankyo Foundation of Life Science to Y.N. This work was supported by AMED under Grant Number JP15ek0109028h0002 and by Ministry of Health, Labor and Welfare under Grant number 20FC1043 to C.N. We are grateful to the following clinicians for their contributions to the cases and clinical information: Drs. Miki Tanioka and Kenji Kabashima, Department of Dermatology, Kyoto University; Drs. Yu Uno and Hidemi Nakagawa, Department of Dermatology, The Jikei University School of Medicine; Drs. Yoko Yokoyama and Shinichi Sato, Department of Dermatology, Nagasaki University. We are grateful to Drs. Makoto Koizumi and Atsushi Endo (Daiichi Sankyo Company, Limited) for their advice on the use of ASOs.

Author affiliations: [a]Department of Genetics, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University, Nagoya 464-8601, Japan; [b]Department of Human Genetics and Molecular Biology, Graduate School of Medicine, Nagoya University, Nagoya 464-8601, Japan; [c]Department of Genome Repair, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University, Nagasaki 852-8523, Japan; [d]Department of Radiation Medical Sciences, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University, Nagasaki 852-8523, Japan; [e]Department of Hematology, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University, Nagasaki 852-8523, Japan; [f]Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University, Nagasaki 852-8501, Japan; [g]Division of Dermatology, Department of Internal Related, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe 650-0017, Japan; [h]Department of Dermatology and Plastic Surgery, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University, Kumamoto 860-8556, Japan; [i]Department of Cell Maintenance, Institute of Molecular Embryology and Genetics, Kumamoto University, Kumamoto 860-0811, Japan; [j]Department of Dermatology, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University, Nagasaki 852-8501, Japan; [k]Leading Medical Research Core Unit, Life-Science Innovation, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University, Nagasaki 852-8501, Japan; [l]Department of Dermatology, Osaka Medical and Pharmaceutical University, Takatsuki 569-8686, Japan; [m]Department of iPS cell applications, Graduate School of Medicine, Kobe University, Kobe 650-0017, Japan; [n]Division of Animal Medical Science, Center for One Medicine Innovative Translational Research, Nagoya University, Nagoya 464-8601, Japan; and [o]Division of Molecular Physiology and Dynamics, Institute for Glyco-core Research, Tokai National Higher Education and Research System, Nagoya 464-8601, Japan

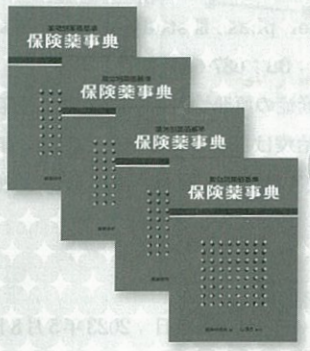
Author contributions: T. Ogi designed research; C.S., Y.N., T. Oso, M.S., K.K., N.M., S.M., C.N., and T. Ogi performed research; M.T., T.M., Y.M., S.F., S.T., A.U., H.M., K.T., S.M., and C.N. contributed new reagents/analytic tools; C.S., Y.N., T. Oso, M.M., N.M., and T. Ogi analyzed data; and T. Ogi wrote the paper.

Competing interest statement: Antisense oligonucleotides (ASOs) and experimental setup used in this paper are Japanese patent pending issues under application no. 2019-218038.

This article is a PNAS Direct Submission.

1. A. R. Lehmann, D. McGibbon, M. Stefanini, Xeroderma pigmentosum. *Orphanet J. Rare Dis.* **6**, 70 (2011).
2. C. Nishigori *et al.*, Characteristics of xeroderma pigmentosum in japan: Lessons from two clinical surveys and measures for patient care. *Photochem. Photobiol.* **95**, 140–153 (2019).
3. S. Moriwaki *et al.*, Xeroderma pigmentosum clinical practice guidelines. *J. Dermatol.* **44**, 1087–1096 (2017).
4. E. R. H. Rizza *et al.*, Xeroderma pigmentosum: A model for human premature aging. *J. Invest. Dermatol.* **141**, 976–984 (2021).
5. K. H. Kraemer, J. J. DiGiovanna "Xeroderma pigmentosum" in *GeneReviews((R))*, M. P. Adam *et al.*, Eds. (University of Washington, Seattle (WA), 2016).
6. J. J. DiGiovanna, K. H. Kraemer, Shining a light on xeroderma pigmentosum. *J. Invest. Dermatol.* **132**, 785–796 (2012).
7. K. H. Kraemer, M. M. Lee, J. Scotto, Xeroderma pigmentosum, Cutaneous, ocular, and neurologic abnormalities in 830 published cases. *Arch Dermatol.* **123**, 241–250 (1987).
8. J. A. Marteijn, H. Lans, W. Vermeulen, J. H. Hoeijmakers, Understanding nucleotide excision repair and its roles in cancer and ageing. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **15**, 465–481 (2014).
9. J. de Boer, J. H. Hoeijmakers, Nucleotide excision repair and human syndromes. *Carcinogenesis* **21**, 453–460 (2000).
10. J. E. Cleaver, E. T. Lam, I. Revet, Disorders of nucleotide excision repair: The genetic and molecular basis of heterogeneity. *Nat. Rev. Genet* **10**, 756–768 (2009).
11. C. Masutani, F. Hanaoka, S. I. Ahmad, Xeroderma pigmentosum variant, XP-V: Its product and biological roles. *Adv. Exp. Med. Biol.* **637**, 93–102 (2008).
12. H. Inui *et al.*, Xeroderma pigmentosum-variant patients from America, Europe, and Asia. *J. Invest. Dermatol.* **128**, 2055–2068 (2008).
13. A. R. Lehmann, DNA repair-deficient diseases, xeroderma pigmentosum. Cockayne syndrome and trichothiodystrophy. *Biochimie* **85**, 1101–1111 (2003).
14. A. R. Lehmann, The xeroderma pigmentosum group D (XPD) gene: one gene, two functions, three diseases. *Genes Dev.* **15**, 15–23 (2001).
15. K. Kashiyama *et al.*, Malfunction of nuclease ERCC1-XPF results in diverse clinical manifestations and causes Cockayne syndrome, xeroderma pigmentosum, and Fanconi anemia. *Am. J. Hum. Genet* **92**, 807–819 (2013).
16. L. C. Gillet, O. D. Scharer, Molecular mechanisms of mammalian global genome nucleotide excision repair. *Chem. Rev.* **106**, 253–276 (2006).
17. N. Jia *et al.*, Dealing with transcription-blocking DNA damage: Repair mechanisms, RNA polymerase II processing and human disorders. *DNA Repair (Amst)* **106**, 103192 (2021).
18. D. van den Heuvel, Y. van der Weegen, D. E. C. Boer, T. Ogi, M. S. Luijsterburg, Transcription-coupled DNA repair: From mechanism to human disorder. *Trends Cell Biol.* **31**, 359–371 (2021).
19. H. Lans, J. H. J. Hoeijmakers, W. Vermeulen, J. A. Marteijn, The DNA damage response to transcription stress. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **20**, 766–784 (2019).
20. P. C. Hanawalt, G. Spivak, Transcription-coupled DNA repair: Two decades of progress and surprises. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **9**, 958–970 (2008).
21. H. Naegeli, K. Sugasawa, The xeroderma pigmentosum pathway: Decision tree analysis of DNA quality. *DNA Repair (Amst)* **10**, 673–683 (2011).
22. Y. Nakazawa *et al.*, Ubiquitination of DNA damage-stalled RNAPII promotes transcription-coupled repair. *Cell* **180**, 1228–1244.e1224 (2020).
23. Y. Nakazawa *et al.*, Mutations in UVSSA cause UV-sensitive syndrome and impair RNA polymerase IIo processing in transcription-coupled nucleotide-excision repair. *Nat. Genet* **44**, 586–592 (2012).
24. D. B. Bregman *et al.*, UV-induced ubiquitination of RNA polymerase II: A novel modification deficient in Cockayne syndrome cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **93**, 11586–11590 (1996).
25. A. Aboussekhra *et al.*, Mammalian DNA nucleotide excision repair reconstituted with purified protein components. *Cell* **80**, 859–868 (1995).
26. D. Mu *et al.*, Reconstitution of human DNA repair excision nuclease in a highly defined system. *J. Biol. Chem.* **270**, 2415–2418 (1995).
27. T. Masaki *et al.*, Four types of possible founder mutations are responsible for 87% of Japanese patients with Xeroderma pigmentosum variant type. *J. Dermatol. Sci.* **52**, 144–148 (2008).
28. Y. Hirai *et al.*, Heterozygous individuals bearing a founder mutation in the XPA DNA repair gene comprise nearly 1% of the Japanese population. *Mutat. Res.* **601**, 171–178 (2006).
29. N. M. Shanbhag *et al.*, Neurodegeneration as the presenting symptom in 2 adults with xeroderma pigmentosum complementation group F. *Neurol. Genet* **4**, e240 (2018).
30. S. Moriwaki *et al.*, A case of xeroderma pigmentosum complementation group F with neurological abnormalities. *Br J. Dermatol.* **128**, 91–94 (1993).
31. S. Q. Gregg, A. R. Robinson, L. J. Niedernhofer, Physiological consequences of defects in ERCC1-XPF DNA repair endonuclease. *DNA Repair (Amst)* **10**, 781–791 (2011).
32. L. J. Niedernhofer *et al.*, A new progeroid syndrome reveals that genotoxic stress suppresses the somatotroph axis. *Nature* **444**, 1038–1043 (2006).
33. M. Manandhar, K. S. Boulware, R. D. Wood, The ERCC1 and ERCC4 (XPF) genes and gene products. *Gene* **569**, 153–161 (2015).
34. M. Bogliolo *et al.*, Mutations in ERCC4, encoding the DNA-repair endonuclease XPF, cause Fanconi anemia. *Am. J. Hum. Genet* **92**, 800–806 (2013).
35. N. G. Jaspers *et al.*, First reported patient with human ERCC1 deficiency has cerebro-oculo-facio-skeletal syndrome with a mild defect in nucleotide excision repair and severe developmental failure. *Am. J. Hum. Genet* **80**, 457–466 (2007).
36. C. Nishigori, K. Ishizaki, H. Takebe, S. Imamura, M. Hayakawa, A case of xeroderma pigmentosum group F with late onset of clinical symptoms. *Arch Dermatol.* **122**, 510–511 (1986).
37. M. Asai, Y. Koike, S. Tomimura, M. Takenaka, A. Utani, Long-term follow-up of a case of xeroderma pigmentosum complementation group F. *Nishinihon J. Dermatol.* **75**, 508–510 (2013).
38. S. Arase, T. Kozuka, K. Tanaka, M. Ikenaga, H. Takebe, A sixth complementation group in xeroderma pigmentosum. *Mutat Res.* **59**, 143–146 (1979).
39. C. Nishigori, H. Fujisawa, K. Uyeno, T. Kawaguchi, H. Takebe, Xeroderma pigmentosum patients belonging to complementation group F and efficient liquid-holding recovery of ultraviolet damage. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* **8**, 146–150 (1991).
40. N. Jia *et al.*, A rapid, comprehensive system for assaying DNA repair activity and cytotoxic effects of DNA-damaging reagents. *Nat. Protoc.* **10**, 12–24 (2015).
41. International Hapmap *et al.*, Integrating common and rare genetic variation in diverse human populations. *Nature* **467**, 52–58 (2010).
42. Genomes Project *et al.*, A global reference for human genetic variation. *Nature* **526**, 68–74 (2015).
43. T. C. Roberts, R. Langer, M. J. A. Wood, Advances in oligonucleotide drug delivery. *Nat. Rev. Drug Discov.* **19**, 673–694 (2020).
44. J. Summerton, D. Weller, Morpholino antisense oligomers: design, preparation, and properties. *Antisense Nucleic Acid Drug. Dev.* **7**, 187–195 (1997).
45. T. Shimo *et al.*, Design and evaluation of locked nucleic acid-based splice-switching oligonucleotides in vitro. *Nucleic Acids Res.* **42**, 8174–8187 (2014).
46. M. Sabatella *et al.*, Repair protein persistence at DNA lesions characterizes XPF defect with Cockayne syndrome features. *Nucleic Acids Res.* **46**, 9563–9577 (2018).
47. H. Fassihi *et al.*, Deep phenotyping of 89 xeroderma pigmentosum patients reveals unexpected heterogeneity dependent on the precise molecular defect. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **113**, E1236–1245 (2016).
48. J. Pugh *et al.*, Use of big data to estimate prevalence of defective DNA repair variants in the US population. *JAMA Dermatol.* **155**, 72–78 (2019).
49. F. Supek, B. Lehner, R. G. H. Lindeboom, To NMD or Not To NMD: Nonsense-mediated mRNA decay in cancer and other genetic diseases. *Trends Genet* **37**, 657–668 (2021).
50. A. M. Sijbers *et al.*, Xeroderma pigmentosum group F caused by a defect in a structure-specific DNA repair endonuclease. *Cell* **86**, 811–822 (1996).
51. K. W. Brookman *et al.*, ERCC4 (XPF) encodes a human nucleotide excision repair protein with eukaryotic recombination homologs. *Mol. Cell Biol.* **16**, 6553–6562 (1996).
52. Y. Matsumura, C. Nishigori, T. Yagi, S. Imamura, H. Takebe, Characterization of molecular defects in xeroderma pigmentosum group F in relation to its clinically mild symptoms. *Hum. Mol. Genet* **7**, 969–974 (1998).
53. S. Cavalieri, E. Pozzi, R. A. Gatti, A. Brusco, Deep-intronic ATM mutation detected by genomic resequencing and corrected in vitro by antisense morpholino oligonucleotide (AMO). *Eur. J. Hum. Genet* **21**, 774–778 (2013).
54. D. Yarosh *et al.*, Effect of topically applied T4 endonuclease V in liposomes on skin cancer in xeroderma pigmentosum: A randomised study. Xeroderma pigmentosum study group. *Lancet* **357**, 926–929 (2001).
55. O. Bornert *et al.*, QR-313, an antisense oligonucleotide, shows therapeutic efficacy for treatment of dominant and recessive dystrophic epidermolysis bullosa: A preclinical study. *J. Invest. Dermatol.* **141**, 883–893.e886 (2021).
56. S. Limsirichaikul *et al.*, A rapid non-radioactive technique for measurement of repair synthesis in primary human fibroblasts by incorporation of ethynyl deoxyuridine (EdU). *Nucleic Acids Res.* **37**, e31 (2009).
57. Y. Nakazawa, S. Yamashita, A. R. Lehmann, T. Ogi, A semi-automated non-radioactive system for measuring recovery of RNA synthesis and unscheduled DNA synthesis using ethynyluracil derivatives. *DNA Repair (Amst)* **9**, 506–516 (2010).
58. Y. Oka *et al.*, Digenic mutations in ALDH2 and ADH5 impair formaldehyde clearance and cause a multisystem disorder. AMeD syndrome. *Sci. Adv.* **6**, eabd7197 (2020).
59. J. C. Barrett, B. Fry, J. Maller, M. J. Daly, Haploview: Analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics* **21**, 263–265 (2005).
60. T. Y. Kuo, W. Lau, A. R. Collins, LDMAP: The construction of high-resolution linkage disequilibrium maps of the human genome. *Methods Mol. Biol.* **376**, 47–57 (2007).

保険薬事典 バックナンバー CD-ROM（1〜23巻）

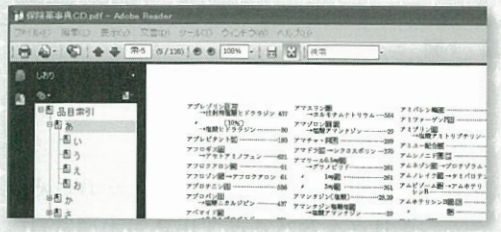


幻の昭和38年版（初版本）から
平成27年8月版まで 完全デジタル化

原則として薬価改定ごとに
数冊分まとめてこの1枚に！ パソコンで見れちゃいます！

- 小さく軽く，PDF化！
- 古いページも見やすい！ 劣化しない！
- 簡易検索可能！
- 22巻からは，保険薬事典Plus+ バージョン！

PDFの機能で，簡易検索が可能！



● 1〜23巻セット ￥345,000（税別）
● 各巻 ￥15,000（税別）

当CD-ROMは，**小社直販**にて販売しております。
（収録内容は小社ホームページでご確認ください）
※当CD-ROMはWindows専用です ※CD-ROMにはコピーガードを施しています

22巻からは『保険薬事典Plus+』をバックナンバーCD-ROMに収録！

最新版 23巻 発売中！

● **保険薬事典Plus+とは？**
半世紀にわたり受け継がれてきた保険薬事典のコンセプトを継承しつつ，新たな情報として追加された「適応」，「用法」は，同一成分内において適用，用法が違う商品，剤形が分かりやすく表記されています。

● **2色刷りで各項目の見分け易さがアップ！**
保険薬事典では，書体やロゴの形を変えることで分けて表記していた収載区分，先発・後発の違いを色分けすることで，さらに見やすくなりました。

最新23巻 収録内容
【保険薬事典Plus+】
平成26年4・8月版
平成27年4・8月版

医薬情報販売所
— DIYaku —
購入はこちらから➡ http://www.diyaku.jp/

株式会社 医薬情報研究所 〒101-0064 東京都千代田区神田猿楽町1-5-15 猿楽町SSビル3階
web：http://www.iyaku.info/ お問い合わせ：support@iyaku.info

指定難病最前線

Volume 140

コケイン症候群

大阪医科薬科大学医学部 皮膚科学教室
森脇 真一

コケイン症候群とは

コケイン症候群（Cockayne syndrome；CS）は紫外線性DNA損傷に対して稼働するヌクレオチド除去修復（nucleotide excision repair；NER），その中で特に転写共益修復（transcription coupled NER；TC-NER）が正常に機能しないことにより発症する。常染色体潜性形式で遺伝し，早老様形質を伴う極めて稀（本邦では3/100万人）な光線過敏症である[1]。1936年に英国の小児科医Cockayne[2]により「網膜萎縮と難聴を伴い著明な発育障害を示した1例」として最初に報告された。臨床的には特異な老人様顔貌，著明な発育障害（低身長，低体重，小頭症），悪液質様変化，重度の視力障害や難聴などの症状を呈する[3)〜5)]。2015年1月に小児慢性特定疾病として，同年7月には国の指定難病（192）として新たに認定された[6]。

本疾患の責任遺伝子はTC-NERに関わる*CSA*（*ERCC8*），*CSB*（*ERCC6*），そしてCS類縁疾患である色素性乾皮症（xeroderma pigmentosum；XP）B群，D群，G群の原因となる*XPB*，*XPD*，*XPG*の5つである[1]。

CSの臨床像と診断基準

CSは臨床的に古典型（Ⅰ型），重症型（Ⅱ型），遅発型（Ⅲ型），XP合併型（XP/CS complex）の4つに分類される。古典型（Ⅰ型）はCSの典型例で全CS患者の90％を占める。生後数カ月から光線過敏症状，2歳以降に発育・発達障害，小頭症，低身長，低体重，老人様顔貌を呈する。その後，網膜色素変性，難聴，大脳基底核部石灰化がみられるようになる。一方，重症型（Ⅱ型）はCSで最も稀な病型であるが，出生時，新生児期から成長障害があり，先天性白内障を合併する。遅発型（Ⅲ型）は光線過敏の自覚は少なく年長児，成人になりCS様の神経学的異常が徐々に出現してくる稀な病型である。Ⅲ型ではⅠ型にみられる様々なCS症状の時間軸を数倍引き延ばした時期（年齢）に出現する。XP合併型（XP/CS complex）はCSの稀な臨床型であり，*XPB*，*XPD*，*XPG*いずれかの遺伝子変異で発症する。Ⅰ，Ⅱ，Ⅲ型CSに比べてサンバーン症状が強くみられ，露光部の色素異常，高発がんなどXP様の症状に加えて，著明な発育・発達障害，特異な老人様顔貌など典型的なCS症状を呈するようになる。

筆者は厚生労働省研究班（皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班，研究代表者；橋本 隆 大阪公立大学特任教授）にて本邦報告例，自験例40例を再検討し，下記のようにCS症状を，早期から高頻度にみられる「主徴候」，幼児期には確認できず，幼児期以降に始まることが多い「副徴候」，比較的高頻度にみられ，年齢とともに出現，進行

するがCSに対する特異性は低い「その他の徴候」，そして「予後に影響する合併症」（CS患者の死因の大きな原因となる）に分類した。

1. 主徴候

⑴著明な成長障害
- 2歳で身長，体重，頭囲が5パーセンタイル以下
- 2歳以降はさらにパーセンタイル値が減少する
- Ⅰ型，XP合併型では生後1歳前後から，Ⅱ型では出生時から確認できるが，Ⅲ型では成人期以降に出現あるいはみられないこともある

⑵精神運動発達遅延
- 言葉や歩行の発達が極めて遅いなどで気づかれる

⑶早老様の特徴的な顔貌
- くぼんだ眼と頬，鳥の嘴様の鼻など一見老人様に見える顔貌
- 2歳前後で傾向が始まる，Ⅲ型ではみられない場合あり

⑷日光過敏症状
- 臨床像はサンバーン様の紅斑，浮腫，水疱形成
- 既往歴含む，思春期以降は軽減傾向あり

2. 副徴候
- 乳児期には稀で幼児期以降に始まることが多い
- ⑸，⑹は典型例では2歳前後までには確認できる
- ⑺は年長になって出現することが多い

⑸大脳基底核石灰化，⑹感音性難聴，⑺網膜色素変性症

3. その他の徴候（年齢とともに出現，進行するが，CSに対する特異性は低い）

⑻白内障（Ⅱ型では生下時から），⑼足関節拘縮（Ⅱ型では生下時から），⑽視神経萎縮（Ⅱ型では生下時から），⑾脊椎後弯，⑿齲歯，⒀手足の冷感，⒁性腺機能低下，⒂睡眠障害，⒃肝機能障害，⒄耐糖能異常

4. 予後に影響する合併症

⒅腎機能障害（CS患者死亡原因のトップである），⒆呼吸器感染，⒇外傷，㉑心血管障害

またCSの確定診断が患者の臨床所見のみからでは困難な場合には，下記の分子遺伝学的解析を適宜実施することが必要である。

①紫外線感受性試験（CSでは高感受性）
②紫外線照射後のUDS（Post-UV unscheduled DNA synthesis）（CSではXP/CSを除き正常）
③紫外線照射後のRRS（Post-UV recovery of RNA synthesis）（CSでは低下）
④相補性群試験（CSでは相補あり）

などのDNA修復テスト

⑤遺伝子解析

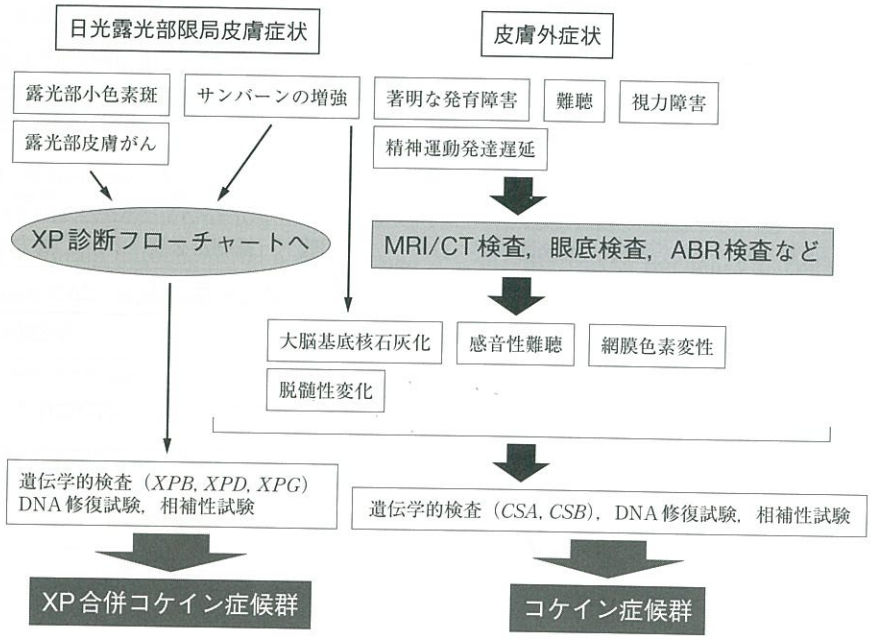
2021年7月より公益財団法人かずさDNA研究所 かずさ遺伝子検査室にて，*ERCC8*（*CSA*），*ERCC6*（*CSB*），*ERCC3*（*XPB*/CS），*ERCC2*（*XPD*/CS），*ERCC5*（*XPG*/CS）の5つすべてのCS関連遺伝子に関して非保険であるが外注検査が可能となっている。

以上からCS診断フローチャート（**図**），CS診断基準（**表1**），そしてCS重症度分類（**表2**）を2015年に策定（http://www.nanbyou.or.jp），2021年にCS診断フローチャートを一部改訂した（**図**）[6]。

コケイン症候群患者への対応：現状と今後の展望

CSは重篤，予後不良な単一遺伝子疾患であり，現在根治的あるいは有効な治療はない。したがって患者対応の基本は紫外線からの完全防御と合併症の早期発見，対症療法である。前者では高SPF値（30以上），高PAグレード（Ⅲ以上）サンスクリーンの使用（化学的遮光），可能な限りの長袖，長ズボン，帽子の着用（物理的遮光）を勧める。難聴に対する補聴器，視力障害に対する眼鏡は必須である。栄養障害，感染，腎障害などに対しては対症療法を実施する。このように，CSの確定診断後は小児科，眼科，耳鼻咽喉科，内科，皮膚科など多くの診療科がチームを組んで患者フォローを行う必要がある。XP/CSでは露光部皮膚がんの発症にも注意する。

加速する早老様症状，発育不全，栄養障害，合併する神経学的異常に対しては，いまだその発症機序が不明であるため進行を止める有用な対策法はない。近年，CSの主要な兆候である早老様症状の進行駆動に関与する機序と



図中のXP診断フローチャートは日皮会誌 2013：125：2013-2022を参照。

図 CS診断フローチャート

表1 CSの診断基準

⑴～⑷のうち2項目以上の主徴候があればCSを鑑別疾患として検討する。

A. 遺伝子検査でCS関連遺伝子に病的変異が同定される：CSと確定診断

B. 遺伝子検査でCS関連遺伝子の病的変異が未確定あるいは遺伝子解析未実施の場合：
   a. DNA修復試験での異常所見（修復能の低下あり，その低下は既知のCS関連遺伝子導入で相補）および主徴候⑴～⑷のうち2項目以上あればCSと確定診断
   b. DNA修復試験での異常所見（修復能の低下あり，その低下は既知のCS関連遺伝子導入で相補せず，あるいは相補性試験未実施）および主徴候⑴～⑷すべてあればCSと確定診断
   c. DNA修復試験未実施：1）に加え2）もしくは3）があればCSと確定診断
      1）主徴候⑴～⑷すべて，副徴候⑸～⑺のうち2項目以上
      2）その他の臨床所見，血液・画像など各種データで他疾患が否定される
      3）同胞が同様の症状からCSと確定診断されている

⑴～⑷のCS主徴候は本文参照。
DNA修復試験：紫外線感受性試験，宿主細胞回復を指標にしたDNA修復能測定，CS相補性試験など。

表2 CS重症度分類

□grade 1（重症度スコア総計0～2） □grade 2（重症度スコア総計3～5） □grade 3（重症度スコア総計6以上）

上記評価のためのスコアシート（合計点数：＿＿＿＿）

日光過敏	□正常（0）	□あり（1）		
視力	□正常（0）	□低下（眼鏡不要：1）	□低下（眼鏡必要：2）	□失明（6）
聴力	□正常（0）	□低下（補聴器不要：1）	□低下（補聴器必要：2）	□聴力なし（6）
知的機能	□正常（0）	□障害あり（日常生活可能：2）	□日常生活困難（6）	
移動	□障害なし（0）	□歩行障害（車いす不要：1）	□車いす（3）	
食事	□経口摂取可能（0）	□経口摂取不可能（6）		
腎障害	□なし（0）	□あり（6）		

CS重症度	CS重症度スコアの総計	stage of CS
grade 1（pre-severe）	0～2	early CS
grade 2（severe）	3～5	progressing CS
grade 3（very severe）	6以上	advanced CS

grade 2以上を重症CSと判断する。

して，*CSA*，*CSB*欠損があればDNA損傷の蓄積に加えてミトコンドリア機能不全が細胞内で生じていることが判明し，ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（NAD^+）がCSに有用である可能性が示唆されている[7)~9)]。まだ細胞，マウス，線虫レベルでの研究であるがNAD^+シグナルを活性化する創薬の発見，臨床応用が期待される。さらにCS患者由来，CSの表現型が確認されたiPS細胞を用いた治療法の網羅的探索も始まっている[10)11)]。

CS患者・家族の肉体的，精神的，経済的なストレスは多大である。このような疾患を持つ患者ケアや家族，社会への対応は主治医のみでは十分に行えない場合が多く，その際，患者家族，ボランティア主導で1996年から活動を行っているCS患者家族会の存在意義は非常に大きい（日本コケイン症候群ネットワーク：http://www.jpcsnet.com）。

文　献

1) Moriwaki S. Human DNA repair disorders in dermatology：A historical perspective, current concepts and new insight. *J Dermatol Sci*. 2016；**81**：77-84.
2) Cockayne EA. Dwarfism with retinal atrophy and deafness. *Arch Dis Child*. 1936；**11**：1-8.
3) Nance MA, Berry SA. Cockayne syndrome：review of 140 cases. *Am J Med Genet*. 1992；**42**：68-84.
4) 森脇真一．神経学のための皮膚アトラス コケイン症候群．*Brain and Nerve*. 2019；**71**：390-393.
5) Kubota M, Ohta S, Ando A, et al. Nationwide survey of Cockayne syndrome in Japan：Incidence, clinical course and prognosis. *Pediatr Int*. 2015；**57**：339-347.
6) 森脇真一．押さえておきたい新しい指定難病 コケイン症候群（疾病番号192）．*MB Derma*. 2017；**257**：83-89.
7) Bohr VA. Worldwide studies on Cockayne syndrome are needed. *Neurol India*. 2021；**69**：367-368.
8) Okur MN, Fang EF, Fivenson EM, et al. Cockayne syndrome proteins CSA and CSB maintain mitochondrial homeostasis through NAD^+ signaling. *Aging Cell*. 2020；**19**：e13268.
9) Scheibye-Knudsen M, Mitchell SJ, Fang EF, et al. A High-Fat Diet and NAD^+ Activate Sirt1 to Rescue Premature Aging in Cockayne Syndrome. *Cell Metab*. 2014；**20**：840-855.
10) Wang S, Min Z, Ji Q, et al. Rescue of premature aging defects in Cockayne syndrome stem cells by CRISPR/Cas9-mediated gene correction. *Protein Cell*. 2020；**11**：1-22.
11) Martins S, Hacheney I, Teichweyde N, et al. Generation of an induced pluripotent stem cell line（IUFi001）from a Cockayne syndrome patient carrying a mutation in the *ERCC6* gene. *Stem Cell Res*. 2021；**55**：102456.

表 薬疹の病型と主な原因薬剤

発疹型	主な原因薬剤
播種状紅斑丘疹型	抗菌薬，NSAIDs，他多くの薬剤
多形紅斑型	アモキシシリン，カルバマゼピン，フェニトイン，メキシレチン，セレコキシブ，など
湿疹型	ペニシリン系抗菌薬，チクロピジン，カルバマゼピン，チオプロニン，クロルプロマジン，金チオ硫酸ナトリウム
扁平苔癬型	カプトプリル，シアナミド，cinnarizine，チオプロニン，pyrithioxine，スピロノラクトン，エタンブトール
乾癬型	抗 TNF-α 抗体，インターフェロン，ニフェジピン，ベラパミル，インドメタシン，テルビナフィン，イソニアジド，インターフェロン
紫斑型	インターフェロン，ジゴキシン，カルバマゼピン，金チオ硫酸ナトリウム，プレドニゾロン，ダカルバジン，ジピリダモール
じん麻疹型	セフェム系抗菌薬，アスピリン，イオヘキソール，セトラキサート，ミノサイクリン，メフェナム酸
水疱型/類天疱瘡	DPP-4 阻害薬，バンコマイシン
固定薬疹型	アセトアミノフェン，メフェナム酸，テトラサイクリン，アリルイソプロピルアセチル尿素，カルボシステイン，メシル酸ガレノキサシン，レボフロキサシン
SJS/TEN	抗菌薬，アセトアミノフェン，アロプリノール，カルバマゼピン，フェニトイン，フェノバルビタール，ラモトリギン，ジクロフェナク
DIHS	カルバマゼピン，アロプリノール，ジアフェニルスルホン，サラゾスルファピリジン，メキシレチン，フェニトイン，ゾニサミド，ラモトリギン
AGEP	アモキシシリン，エリスロマイシン，ミノサイクリン，イトラコナゾール，テルビナフィン，アロプリノール
痤瘡型	副腎皮質ステロイド，EGFR 阻害薬
手足症候群	フッ化ピリミジン系代謝阻害薬，マルチキナーゼ阻害薬，ドキソルビシン，シタラビン
光線過敏型	ヒドロクロロチアジド，フロセミド，ピルフェニドン，ダカルバジン

AGEP：acute generalized exanthematous pustulosis（急性汎発性発疹性膿疱症），EGFR：epidermal growth factor receptor

Ⓑ 再発の防止（原因薬剤の同定）

可能な限り原因薬剤を同定する．「Ⓐ急性期の対応，1. 被疑薬の中止」の項で挙げられた薬剤を用いて，パッチテストまたは薬剤リンパ球刺激試験（DLST：drug-induced lymphocyte stimulation test）を行う．同定できた場合は，患者および家族に認識していただき，アレルギーカードを発行する．

▶専門医へのコンサルト

- 強い全身症状や血液学的異常，皮膚や粘膜のびらんが出現した場合には，重症薬疹の可能性があり，死亡や後遺症のリスクもあるため専門医を紹介する．

▶患者説明のポイント

- 急性期は，比較的短時間で症状が変化するため，激しく悪化すれば予約前に受診する必要があることを伝える．
- 治癒して何年も経った後でも，原因薬剤を再投与されると再発する可能性があるため，原因薬剤の名前を覚えておいて医療機関を受診する際には必ず伝えるように指導する．

エビデンス・文献

重症薬疹

severe drug eruption

長谷川瑛人　新潟大学・皮膚科学

頻度　あまりみない

GL 重症多形滲出性紅斑スティーヴンス・ジョンソン症候群・中毒性表皮壊死症診療ガイドライン（2016）

治療のポイント

- 重症薬疹には，SJS や TEN，DIHS などがある．
- SJS/TEN ではステロイドの全身投与が第 1 選択である．
- DIHS では，ウイルス再活性化や，後期の自己免疫性疾患の発症に注意する．

病態と診断

Ⓐ 病態

1. スティーヴンス・ジョンソン症候群（SJS）/中毒性表皮壊死症（TEN：toxic epidermal necrolysis）

- 発熱や全身の紅斑，水疱から表皮剝離を形成する．眼や口腔，陰部などの粘膜症状を生じる．失明などの後遺症をきたすこともある．
- 表皮剝離は表皮細胞の細胞死により生じる．この細胞死にはアポトーシスやネクロプトーシスなどのプログラムされた細胞死が関与している．
- 原因薬剤投与開始から数日～約 1 週間後に発症する．抗てんかん薬やアセトアミノフェン，アロプリノールなどの解熱鎮痛薬，抗菌薬などが原因として報告されることが多い．

2. 薬剤性過敏症症候群（DIHS：drug induced hypersensitivity syndrome）

- カルバマゼピンやラモトリギン，サラゾスルファピリジン，ジアフェニルスルホン，アロプリノール，スルファメトキサゾール・トリメトプリムなどの特定の薬剤を，3 週間～数か月と長期に内服することにより生じる．
- 原因薬剤中止後も症状が遷延，または増悪することがある．
- 皮疹消退後にヒトヘルペスウイルス（HHV）-6 やサイトメガロウイルス（CMV）の再活性化を起こすことがある．特に CMV の再活性化は致死的な臓器病変を生じるため中止が必要である．

Ⓑ 診断

1. SJS/TEN

- 臨床症状から重症薬疹を疑った場合は，詳細に薬歴を聴取する．
- 診断を確定するために皮膚生検を行う．病理組織学的に表皮細胞の細胞死が認められる．
- 原因薬剤の特定には薬剤添加リンパ球刺激試験（DLST：drug-induced lymphocyte stimulation test）やパッチテストを行う．SJS/TEN では急性期に陽性になりやすい．

2. DIHS

- 診断基準には特定の薬剤の投与開始後 2～6 週後に遅発性に生じる皮疹，原因薬中止後も遷延する皮疹，発熱，肝機能障害，血液学的異常（白血球増多，異型リンパ球，好酸球増多），リンパ節腫脹，HHV-6 の再活性化の 7 項目が含まれており，これらを参考に総合的に診断する．
- ウイルス再活性化の確認のために，抗体価の測定や PCR を経時的に行う．
- DIHS では急性期に DLST が陰性を示すことが多く，発症 1～2 か月後に行うとよい．

治療方針

薬疹を疑った場合，疑わしいと考えられる薬剤を速やかに中止し，病型や重症度の診断をしたうえで治療方針を決定する．

Ⓐ SJS/TEN

プレドニゾロン換算 1 mg/kg/日の投与やステロイドパルス療法を行う．症例に応じてヒト免疫グロブリン大量静注療法や血漿交換療法を行う．

℞ 処方例　下記のいずれかを用いる．

1）プレドニゾロン（プレドニン）錠（5 mg）　1 日 12 錠を 1～2 回に分服

2）メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（ソル・メドロール）注　1 回 1,000 mg　1 日 1 回　点滴静注　3 日間　保外

Ⓑ DIHS

ステロイドの全身投与（プレドニゾロン換算 1 mg/kg/日）を行う．ステロイドの急な減量はウイルス再活性化を誘発しうるため，ゆっくりと減量する．

℞ 処方例

プレドニゾロン（プレドニン）錠（5 mg）　1 日 12 錠を 1～2 回に分服

不適切処方：ステロイドパルス療法　ウイルス再活性化を起こしうるために，原則的には行わない．

▶専門医へのコンサルト

- 皮膚の水疱，びらんや粘膜疹，発熱などの全身症状や臓器障害など，重症薬疹の可能性を考えた場合は早期に皮膚科専門医へコンサルトする．

光線過敏症

photosensitive disorders

森脇真一　大阪医科薬科大学教授・皮膚科学

頻度　〔人口の数%（多形日光疹）から数万人に 1 人（色素性乾皮症）までさまざまである〕

治療のポイント

- 確定診断が重要で，外因が判明すれば除去，内因性では作用波長の光線曝露を避けるよう指導する．
- 遺伝性では厳重な遮光を指導し，合併症（色素性乾皮症では露光部皮膚癌や神経症状，骨髄性プロトポルフィリン症では肝機能障害）の早期発見・対応に留意する．帽子，衣服などによる物理的遮光とサンスクリーン剤を用いる化学的遮光を適宜指導する．
- 炎症性皮疹には対症療法が基本である．

病態と診断

Ⓐ 病態

- 通常では皮膚に異常が生じない波長あるいは短時間の光線（紫外線，可視光線）曝露後，浴びた部位に一致して異常な皮膚反応を呈する疾患群を光線過敏症と定義する．
- 外因性，内因性，遺伝性，代謝異常，EBV（Epstein-Barr virus）感染などさまざまな要因で発症し，外因が明らかなものは光接触皮膚炎，薬剤性光線過敏症，内因性では日光じん麻疹，多形日光疹，慢性光線性皮膚炎，遺伝性では色素性乾皮症，骨髄性プロトポルフィリン症，コケイン症候群（いずれも小児慢性特定疾病，指定難病）が代表的疾患である．種痘様水疱症はEBV感染が発症に関与し，晩発性皮膚ポルフィリン症はアルコール過剰摂取，薬剤（エストロゲン），喫煙，感染症（C型肝炎，HIV）が発症誘因となる．

Ⓑ 診断

- 皮疹の部位が日光曝露部位に一致すれば外因の有無，日光曝露と皮疹出現との関連について問診を行う．
- 皮膚症状は顔面，耳介，手背，上胸部，項部など露光部位に限局する．皮疹は多様で，紅斑，膨疹，丘疹，水疱，色素異常，小瘢痕などさまざまである．ポルフィリン症では光線曝露後のピリピリ感を訴える．
- 光線検査，血液・尿検査，遺伝学的検査を必要に応じて実施する．人工光源を用いた光線照射試験を行い，各波長領域の光線に対する過敏性を判断する．光貼付試験は光アレルギーが関与する外因が疑われる場合に実施する．種痘様水疱症，多形日光疹には誘発試験，色素性乾皮症ではDNA修復試験，ポルフィリン症では血中・尿中ポルフィリン値測定が有用で，適宜遺伝子解析を実施する．
- アゾール系抗真菌薬であるボリコナゾールによる光線過敏症では露光部皮膚癌リスクが高まるため早期診断が必要である．

治療方針

誘因，外因が明らかになれば避けるよう指示する．皮疹に対してはステロイド外用薬，びらんが大きい場合には外用抗菌薬を併用する．瘙痒が強ければ経口抗ヒスタミン薬を投与する．日光じん麻疹では抗ヒスタミン薬の長期内服が必要であり，UVA急速脱感作療法が有用なこともある．強い腫脹，水疱形成が著明，散布疹があるなど，重症例にはステロイド内服療法を考慮する．慢性光線性皮膚炎ではシクロスポリン内服，タクロリムス外用が有用である．

内因性，遺伝性の光線過敏症患者に対しては適切な遮光指導を行う．

1. 外用療法（炎症性皮疹に対して）

℞ 処方例　下記を適宜用いる．

1) ヒドロコルチゾン酪酸エステル（ロコイド）クリーム　1日2回　塗布（顔面）
2) ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル（アンテベート）クリーム　1日2回　塗布（顔面以外）

2. 内服療法

℞ 処方例　下記を症状に応じて適宜用いる．

（瘙痒）

1) ベポタスチン（タリオン）錠（10 mg）　1回1錠　1日2回　朝・夕

（難治もしくは重篤な皮疹）

2) プレドニゾロン（プレドニン）錠（5 mg）　1回2～3錠　1日1回　朝

（慢性光線性皮膚炎の難治例）

3) シクロスポリン（ネオーラル）カプセル（10・25 mg）　1回1～2.5 mg/kg　1日2回　朝・夕（保外）

光線過敏症患者のケアにおいては以下が重要である．

①正しい診断（光線過敏症かどうか），②光線過敏症を起こす外因（光線感受性物質）や作用波長の同定，③外因を避ける，④皮疹を生じさせる光線からの直接曝露を避ける（日傘などを用いた物理的遮光とスクリーン剤を用いた化学的遮光），⑤ステロイドなどを用いた炎症性皮疹への対症療法．

▶専門医へのコンサルト

- 光線過敏症を疑うが明らかな誘因が推定できない場合，重篤な光線過敏症が疑われる場合は専門施設への受診を勧める．

▶患者説明のポイント

- 皮疹の増悪を繰り返す場合は，光線曝露で発症していること，遮光の必要性を説明する．
- 外因の除去，遮光の必要性などを各疾患の病態を交えて理解させる．

▶看護・介護のポイント

- 診療の際，窓を閉める，カーテンをひくなど，患者に有害な波長領域の光線が診察室に入らないように工夫する．
- 長期にわたる屋外活動制限やサンスクリーン剤の使用は大変なストレスであることを理解する．

表皮水疱症

epidermolysis bullosa

石井文人　久留米大学准教授・皮膚科学

頻度　あまりみない

治療のポイント

- 皮膚科専門医へコンサルトし，各種検査により正確な病型診断を行う．
- 対症療法が主体で，処置には創傷被覆材を活用する．
- 劣性栄養障害型では，難治性潰瘍部における有棘細胞癌の発症に注意する．
- 一部の病型には，ヒト（自己）表皮由来細胞シートを用いることができる．

病態と診断

Ⓐ 病態

- 皮膚の先天的な脆弱性を示す．生下時より軽微な機械的外力で容易に皮膚や粘膜に水疱やびらんを生じる．
- 皮膚の表皮真皮境界部に存在する構造蛋白をコードする遺伝子の変異による．
- ①単純型，②接合部型，③栄養障害型と④キンドラー症候群の4型に大別される．病型により遺伝形式，臨床症状，重症度，合併症，臨床予後が異なる．
- 後天性表皮水疱症は栄養障害型の原因蛋白であるVII型コラーゲンに対する自己免疫性水疱症であり，表皮水疱症とは異なる．高齢者に好発する．

Ⓑ 診断

- 臨床症状，遺伝形式，病理組織検査，蛍光抗体法による基底膜部蛋白のパネル染色，電子顕微鏡検査，遺伝子解析により総合的に診断する．

治療方針

根治的治療法はなく対症療法が主体となる．軟膏を主とする局所療法や創傷被覆材を使用し，全身管理を施す．合併症はQOLを著しく低下させるものが多く，疼痛，瘙痒に対するケアや，指趾の癒着や食道狭窄をきたすことがあることに留意する．

単純型の多くは常染色体顕性遺伝形式をとり，主にケラチン5または14が責任遺伝子である．比較的軽症例が多い．

接合部型は常染色体潜性遺伝形式をとり，ラミニン332，XVII型コラーゲン，α_6・β_4インテグリンなどが責任遺伝子である．爪の変形や歯牙の異常などが診断の参考となる．

栄養障害型は，VII型コラーゲンが責任遺伝子であり，常染色体顕性遺伝と常染色体潜性遺伝形式がある．瘢痕，稗粒腫，爪の変形や口腔・食道粘膜病変の有無などが診断の参考となる．

Ⓐ 外用療法

皮膚の上皮化や感染症を考慮した外用薬を選択する．在宅難治性皮膚疾患処置指導管理料を算定し，特定保険医療材料として創傷被覆材やガーゼ，包帯などの衛生材料を支給できる．ヒト（自己）表皮由来細胞シート移植が，難治性または再発性のびらん・潰瘍を呈する栄養障害型および接合部型の表皮水疱症患者に適応拡大となり，治療選択肢が増えた．

℞ 処方例　下記を適宜組み合わせて用いる．

1) ジメチルイソプロピルアズレン（アズノール）軟膏　1日1～2回　塗布してガーゼなどで被覆
2) 白色ワセリン　1日1～2回　塗布してガーゼなどで被覆
3) メピレックスライト　1日1回　貼付（特定保険医療材料）

Ⓑ 全身療法

低栄養，貧血，疼痛，瘙痒を伴うことがあり，口腔ケア，栄養管理，輸液管理，鉄剤や鎮痛薬，抗ヒスタミン薬の投与を考慮する．皮膚感染症に対して，抗菌薬の全身投与を考慮する．

▶専門医へのコンサルト

- 出生時あるいは幼少時より皮膚に水疱やびらんを繰り返す場合，本症を疑い，皮膚科専門医へコンサルトする．

▶患者説明のポイント

- 病歴と家族歴を聴取し，各種検査により正確な病型診断を行う．
- 非常にまれな疾患であり，出生時より症状が発症することが多いため，患者やその家族への悩みや不安に対して，包括的なサポートが必要である．
- 厚生労働省の指定難病や小児慢性特定疾病制度による医療費助成の対象となりうる．

▶看護・介護のポイント

- 基本的に毎日の洗浄を行う．入浴や洗浄時に生理食塩液を用いると患部の疼痛緩和が期待できる．水疱は穿刺し，内容液を除去することが望ましい．

文献

天疱瘡，水疱性類天疱瘡，ジューリング疱疹状皮膚炎

pemphigus, bullous pemphigoid, and dermatitis herpetiformis Duhring

大日輝記　香川大学教授・皮膚科学

頻度　あまりみない

GL 天疱瘡診療ガイドライン（2010）

GL 類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）診療ガイドライン（2017）

ニュートピックス

- 天疱瘡に対してリツキサンの適応が拡大された．2022年4月20日付で入院診療のDPCにおいて出来高算定が可能となった．
- DPP-4阻害薬の内服中に水疱性類天疱瘡の発症

色素性乾皮症

もりわきしんいち
森脇真一
大阪医科薬科大学医学部 皮膚科学

POINT

- ●色素性乾皮症の臨床像は，異常なサンバーンを呈する場合と，サンバーン様反応を呈さず露光部皮膚の色素異常と皮膚がん発症で来院するという２つのパターンに分けられる．
- ●色素性乾皮症を疑った場合は，すみやかに専門施設へ検査依頼をする．
- ●色素性乾皮症の早期確定診断は，合併症の予防，早期対応につながり，患者・家族の QOL 低下防止や予後に寄与するものである．

ガイドラインの現況

色素性乾皮症（XP）は小児慢性特定疾病であり，指定難病（159）でもある．診断の手引き，診断基準，重症度分類や意見書作成については，小児慢性特定疾病情報センター（https://www.shouman.jp/disease/details/14_05_010/），難病情報センター（https://www.nanbyou.or.jp/entry/112）から情報提供を得ることができる．疾患の病態，診断のフローチャート，診断基準，重症度分類，患者対応に関しては，厚生労働省研究班（錦織千佳子班長）にて 2015 年に策定した「色素性乾皮症の診療ガイドライン」にて詳細に記載されている．

【本稿のバックグラウンド】 色素性乾皮症（XP）は神経皮膚症候群に含まれる疾患であり，XP-A 群など本邦典型例では複数科が連携して診療を行う必要がある．XP 診療ガイドラインは 2015 年に皮膚科，小児神経科，神経内科，耳鼻咽喉科，リハビリテーション科のエキスパートにより策定し，日本皮膚科学会雑誌に，The Journal of Dermatology にて公開された．

どういう疾患・病態か

色素性乾皮症（xeroderma pigmentosum：XP）は紫外線性 DNA 損傷の遺伝的修復欠損で発症する重篤な高発がん性光線過敏症である．XP には遺伝的に異なる A～G 群，バリアント型（V）計８つの病型が存在するが，わが国では皮膚症状，神経症状いずれも最重症型である XPA 群（XP-A）が 55％ともっとも多く，次いで皮膚症状のみを呈する XP バリアント型（XP-V）が 25％を占める．わが国の小児典型例では日光曝露後に激しいサンバーン様症状を繰り返したあと（サンバーン増強型 XP），徐々に雀卵斑様の小色素斑が増加し，厳重な紫外線防御を怠れば若年時から露光部に皮膚がんが多発する．わが国の症例では 60％に生命予後に関連する神経学的異常（精神運動発達障害，難聴など）を合併するが，サンバーン様症状を呈さない色素異常型 XP では，通常は神経学的異常を伴うことはなく，皮膚がん発症が予防できれば予後は比較的良好である．XP のわが国における頻度は２万人に１人と比較的稀ではあるが，光線過敏症が疑われた場合には鑑別すべき重要な疾患群である．常染色体潜性（劣性）形式で遺伝し，患者の両親は無症状の遺伝的保因者である．

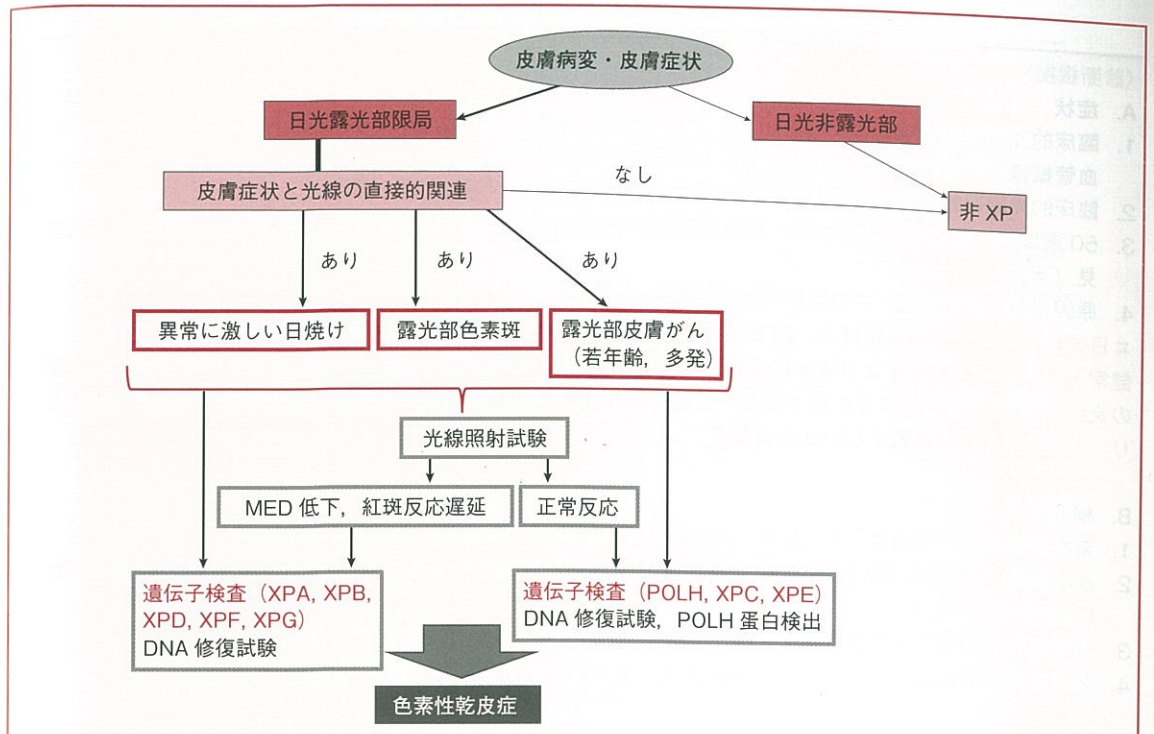


図１　XP 診断のフローチャート
（森脇真一，苅田典生，林　雅晴 他：色素性乾皮症の診療ガイドライン．日皮会誌 125：2013-2022，2015 より引用して改変）

確定診断の流れと患者評価

日に当たると異常に赤くなり，その反応が数日間持続する，不均一な雀卵斑様皮疹が徐々に増えてきた，その色素異常が顔面のみならず項部，手背，前腕外側にも広がり進行性である，若年齢（50 歳以下）にもかかわらず顔面など露光部に皮膚がんが多発するという所見があれば XP を疑う．現在 XP 検査は保険収載されているが，検査会社の外注はできないため，XP 確定診断目的では専門施設への精査依頼を検討する．専門施設において実施される XP 検査は以下である．

1 紫外線感受性試験

検査は患者生検皮膚由来培養線維芽細胞を用いて *in vitro* で実施する．XP 細胞は

表 1　XP の診断基準

〈診断根拠〉

A. 症状

1. 臨床的光線過敏の慢性期の症状（年齢に比して著明な露光部に限局した特徴的な色素斑：皮膚萎縮，毛細血管拡張などを伴うこともある）
2. 臨床的光線過敏の急性期症状（日光曝露後の高度の日焼け）＃
3. 50 歳以前に露光部の皮膚がん（基底細胞癌，有棘細胞癌，悪性黒色腫など），皮膚外症状の出現，検査所見（下記）
4. 原因不明の進行性脳・神経障害（難聴・歩行障害など）

＃日光曝露後の高度の日焼けで，以下の特徴を持つ
健常人が日焼けを起こすより遥かに少量の紫外線線量で日焼けを起こし，健常人では見られないような，高度の炎症性浮腫，水疱形成をきたすこと，日焼けの発現のピークが遅れ，日光曝露後 4 日くらいがピークとなり，消退するのに 10 日くらいかかるなど

B. 検査所見

1. 末梢神経障害（深部腱反射の低下，末梢神経伝導速度では感覚優位の軸索障害）
2. 患者細胞での DNA 修復試験での異常所見（紫外線致死感受性試験で高感受性，紫外線照射後の不定期 DNA 合成能の低下）
3. 患者細胞での紫外線感致死高感受性，または，カフェイン存在下での感受性増強
4. 聴力障害（聴性脳幹反応でのⅠ・Ⅱ波の異常，オーディオグラムでの聴力レベルの低下）

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する．
ポルフィリン症，遺伝性対側性色素異常症

D. 遺伝学的検査

XPA，*XPB*，*XPC*，*XPD*，*XPE*，*XPF*，*XPG*，*XPV* 遺伝子の変異

〈診断のカテゴリー〉Definite，Probable を対象とする

Definite XP

（1）A の症状を認める，または家族内発症から疑い，遺伝子検査で XP 関連遺伝子に病的変異が同定された場合
（2）A の症状の 1，2，3 のいずれかがあり，B-2 を満たし，遺伝的相補性試験により既知の *XP* 遺伝子導入により修復能が回復するが，遺伝子検査で XP 関連遺伝子の病的変異が未確定あるいは遺伝子検査未実施の場合

Probable XP

（1）A 症状の 4 のみがあり，B-2 を満たし，遺伝的相補性試験により既知の *XP* 遺伝子導入により修復能が回復するが，遺伝子検査で XP 関連遺伝子の病的変異が未確定あるいは遺伝子検査未実施の場合
（2）A 症状の 1，2，3 全てを満たす場合

Possible XP

（1）A 症状の 4 のみがあり，B-2 を満たし，遺伝的相補性試験により既知の *XP* 遺伝子導入により修復能が回復しない，もしくは遺伝的相補試験未実施の場合
（2）A 症状の 1，2 全てを満たす場合
（3）A 症状の 1，2 いずれかを満たすが，同様症状を呈する疾患が否定される場合
（4）A 症状の 1，2，3，4 いずれかを満たし，同朋が XP と診断されている場合

（森脇真一，苅田典生，林　雅晴 他：色素性乾皮症の診療ガイドライン．日皮会誌 125：2013-2022，2015 より引用して改変）

表 2　XP 重症度の評価と分類

XP 重症度評価のための指標

皮膚症状（D）スコア
　サンバーンの増強：0．なし，3．あり
　雀卵斑様皮疹：0．なし，1．軽度（鼻梁部から頬部のみ），2．中等度（顔面全体に拡大），3．重度（顔面の広い範囲に加えて頸，肩にも拡大）
　皮膚がん：0．なし，3．あり（単発），5．あり（多発）

皮膚外症状（N）スコア
　聴力：0．正常，1．低下（補聴器なし），3．低下（補聴器必要）
　移動：0．障害なし，2．歩行障害，3．車いす，4．ねたきり
　知的機能：0．正常，2．障害あり，3．日常生活困難
　嚥下・呼吸機能：0．正常，3．時にむせる，4．嚥下困難・呼吸困難，5．気管切開・胃瘻

XP 重症度スコア
　D1　スコア 0〜2：early cutaneous XP
　D2　スコア 3〜5：pre-severe cutaneous XP
　D3　スコア 6〜：severe cutaneous XP

　N(0)：no neurological symptoms
　N1　スコア 1：early neurological XP
　N2　スコア 2〜4：progressing neurological XP
　N3　スコア 5〜：advanced neurological XP

XP 重症度分類　ステージ 2 以上が医療助成対象
　ステージ 1：D1＋N(−)
　ステージ 2：D2＋N(−)　D1＋N1
　ステージ 3：D3＋N(−)　D1＋N2　D2＋N1
　ステージ 4：any D＋N3　D3＋any N

（森脇真一，苅田典生，林　雅晴 他：色素性乾皮症の診療ガイドライン．日皮会誌 125：2013-2022，2015 より引用して改変）

XP-E，XP-V を除いて紫外線高感受性である．XP-V 細胞では紫外線感受性は正常であるがカフェイン添加により感受性が高まる．

2 XP 相補性試験

1 同様，患者細胞を用いて，紫外線照射ルシフェラーゼ発現ベクターの宿主細胞回復能を指標に相補性群の同定を行う．以前は不定期 DNA 合成能 UDS を測定していたが，近年非 RI の検査が普及して実施する機会が減少している．

3 遺伝学的検査

わが国で過半数を占める XPA 患者では，*XPA* 遺伝子の IVS3-1G>C 変異がホモで 99%，ヘテロで 9%に検出される（創始者効果）．IVS3-1G>C 変異の有無は，少量の血液を材料に *Alw*NI を用いた制限酵素多型解析から簡易・迅速に確認できる．創始者変異未同定の XPA，XPV など XPA 以外の確定診断は通常の direct sequence でなされる．

臨床所見や検査結果を踏まえて XP の確定診断，重症度評価を行う．

治療の一般方針と実際（患者に対する対応と生活指導）

XP は単一遺伝子疾患であるため，根本的な治療法はなく，患者対応は生活指導と対症療法が中心となる．

1 紫外線対策

XP 患者では生涯にわたり厳重な紫外線防御を行う必要がある．DNA 損傷を生じさせる UVB～UVA 2 領域からの光線の直接曝露を完全に避けさせる．サンスクリーン剤の使用，紫外線防護服・長袖の衣服，眼鏡の着用は有用である．これらを患者のみならず家族や関係する教員などにも理解させる．

2 皮膚悪性腫瘍の早期発見と治療

XP では健常人と比べて数千倍リスクが高いとされる露光部皮膚がん（日光角化症，基底細胞癌，扁平上皮癌など）を早期に発見して切除する．抗腫瘍外用薬も有効であるが，光線力学療法は禁忌である．

3 神経症状への対応

酸化的 DNA 損傷が関与すると推測されているが，まだ病態は不明であり根本的な治療法はない．診断直後から脳の刺激や水泳などの全身運動を勧め，足変形が進行してくればマッサージ，リハビリで対応する．車椅子使用，補聴器装着，気管切開，胃瘻造設のタイミングは，各専門科と相談して決定する．

処 方 例

XP は遺伝性疾患であるため根治的治療は困難である．患者ケアは患児の親や担当教員の協力のもと，厳重な遮光，対症療法，合併症対策が中心となる．

サンバーン様皮疹が生じた場合

局所の冷却，対症療法を行う．

処方

①ロコイド® 軟膏

顔面皮疹に対して 1 日 2 回

②アンテベート® 軟膏

顔面以外の皮疹に対して 1 日 2 回

皮膚悪性腫瘍が発生した場合

可能な限り腫瘍切除術施行をする．多発して切除が困難な場合には，適宜外用療法を実施する．

処方

①ベセルナ® クリーム　1 日 1 回（週 3 回）（日光角化症のみ保険適用）

②5-FU 軟膏　1 日 1～2 回

遮光指導

XP 患者では生涯，UVB（＋UVA）からの曝露，回避を厳重に行う必要がある．そのため，物理的遮光に加え化学的遮光（サンスクリーン使用）が適切に行えるよう指導する．重症例では不要な屋外活動を制限し，外出の際は UV 防護服の着用を指示する．サンスクリーンは，紫外線吸収剤フリーのほうが低刺激で長期使用に適している．SPF は 40 以上，PA は＋＋＋以上が推奨される．

専門医に紹介するタイミング

異常なサンバーン反応が主訴の場合，露光部のみに雀卵斑様の小色素が進行している場合，光線過敏症があって原因不明の神経変性疾患を伴う場合，50 歳以下で露光部に皮膚がんが多発する場合には XP を疑い，すみやかに診断可能施設に紹介する．

専門医からのワンポイントアドバイス

早期確定診断は，患者・家族の QOL 低下を防ぐために重要である．患者フォローにおいては，生涯紫外線からの直接曝露を避ける必要があることを理解させる．患者・家族にとって，長期にわたる屋外活動の制限やサンスクリーンの使用は大変なストレスであることをわきまえ，よき理解者になるよう心がける．合併症（皮膚がん，神経症状，難聴など）の出現に留意して，皮膚科を中心に，小児科，耳鼻咽喉科，神経内科，整形外科，リハビリテーション科，眼科などがチームを組んで患者対応に当たる．

文　献

1) 森脇真一，苅田典生，林　雅晴 他：色素性乾皮症の診療ガイドライン．日皮会誌 125：2013-2022，2015
2) Moriwaki S, Kanda F, Hayashi M et al：Xeroderma pigmentosum clinical guideline. J Dermatol 44：1087-1096, 2017
3) 森脇真一：光線過敏症“今日の治療指針　第 8 版”永井良三 編，医学書院，pp1567-1569，2020
4) 森脇真一：色素性乾皮症“今日の小児治療指針　第 17 版”水口　雅 他編，医学書院，pp820-821，2020

資料 11

臨床ニュース

シリーズ 斯界の第一人者が書く治療総覧「私の治療」 »

光線過敏症【私の治療】

森脇真一 （大阪医科薬科大学皮膚科学教室教授）

日本医事新報・私の治療 2023年4月3日 (月)配信 アレルギー疾患 皮膚疾患 検査に関わる問題

前の記事 359 声帯結節・声帯ポリープ【私の治療】
次の記事 361 ざ瘡（にきび）【私の治療】

光線過敏症（photosensitive disorders）は、通常では皮膚に異常が生じない波長あるいは短時間の光線（紫外線、可視光線）曝露後、顔面など露光部に異常な皮膚反応が生じる疾患群の総称である。外因性、内因性、遺伝性、代謝異常、EBウイルス感染など様々な要因で発症し、外因が明らかなものは光接触皮膚炎、薬剤性光線過敏症、内因性では日光蕁麻疹、多形日光疹、慢性光線性皮膚炎、遺伝性では色素性乾皮症、骨髄性プロトポルフィリン症、コケイン症候群（いずれも小児慢性特定疾病、指定難病）が代表的疾患である。種痘様水痘症はEBウイルス感染が発症に関与し、晩発性皮膚ポルフィリン症はアルコール過剰摂取、薬剤（エストロゲン製剤）、喫煙、感染症（C型肝炎、HIVなど）が発症誘因となる。

診断のポイント

①皮疹の部位が日光曝露部位に一致すれば外因の有無、日光曝露と皮疹出現との関連について問診を行う。

②皮膚症状は顔面、耳介、手背、上胸部、項部など露光部位に限局する。皮疹は多様で、紅斑、膨疹、丘疹、水疱、色素異常、小瘢痕など様々である。ポルフィリン症では皮膚変化がなくても光線曝露後のピリピリ感を訴える。

③光線検査、血液・尿検査、遺伝学的検査を必要に応じて実施する。人工光源を用いた光線照射試験を行い、各波長領域の光線に対する過敏性を判断する。光貼付試験は光アレルギーが関与する外因が疑われる場合に実施する。種痘様水疱症、多形日光疹には誘発試験、色素性乾皮症ではDNA修復試験、ポルフィリン症では血中・尿中ポルフィリン値測定が有用で、適宜遺伝子解析を実施する。

私の治療方針・処方の組み立て方

外因が判明すれば除去、内因性では皮疹を誘発する作用波長の光線曝露を避けるよう指導する。遺伝性の場合は、単一遺伝子変異が原因であるため、根治は望めない。厳重な遮光を指示し、合併症（色素性乾皮症では露光部皮膚癌や神経症状、骨髄性プロトポルフィリン症では肝機能障害）の早期発見・対応に留意する。帽子、衣服などによる物理的遮光とサンスクリーン剤を用いる化学的遮光を行わせる。炎症性皮疹には対症療法が基本である。

炎症性皮疹に対してはステロイド外用薬、びらんが大きい場合には外用抗菌薬を併用する。瘙痒が強ければ経口抗ヒスタミン薬を投与する。日光蕁麻疹では抗ヒスタミン薬の長期内服が必要であり、紫外線療法（ナローバンド

資料 11

UVB）が有用なこともある。強い腫脹、水疱形成が著明、散布疹があるなど重症例にはステロイド内服療法を考慮する。慢性光線性皮膚炎ではシクロスポリン内服、タクロリムス外用が有用である。

治療の実際

【日光皮膚炎、光接触皮膚炎、薬剤性光線過敏症、遺伝性光線過敏症】

一手目：〈炎症性皮疹に対して〉顔面：ロコイドクリーム（ヒドロコルチゾン酪酸エステル）適量を1日2回（塗布）、顔面以外：メサデルムクリーム（デキサメタゾンプロピオン酸エステル）適量を1日2回（塗布）

二手目：〈瘙痒が強い場合、一手目に追加〉タリオン10 mg錠（ベポタスチンベシル酸塩）1回1錠1日2回（朝・夕食後）皮疹が消退するまで

三手目：〈水疱・びらん形成がある場合、一手目または二手目に追加〉ゲーベンクリーム（スルファジアジン銀）適量を1日1～2回（塗布）

四手目：〈難治もしくは重篤な場合、一手目または二手目または三手目に追加〉プレドニン5 mg錠（プレドニゾロン）1回2～3錠1日1回（朝食後）

【多形日光疹】

一手目：〈炎症性皮疹に対して〉顔面：ロコイドクリーム（ヒドロコルチゾン酪酸エステル）適量を1日2回（塗布）、顔面以外：メサデルムクリーム（デキサメタゾンプロピオン酸エステル）適量を1日2回（塗布）

二手目：〈瘙痒が強い場合、一手目に追加〉タリオン10 mg錠（ベポタスチンベシル酸塩）1回1錠1日2回（朝・夕食後）

【日光蕁麻疹】

一手目：ルパフィン10 mg錠（ルパタジンフマル酸塩）1回1錠1日1回（夕食後）長期内服

二手目：〈一手目に追加〉ナローバンドUVB療法、週1～2回

【慢性光線性皮膚炎】

一手目：〈炎症性皮疹に対して〉顔面：ロコイドクリーム（ヒドロコルチゾン酪酸エステル）適量を1日2回（塗布）、顔面以外：メサデルムクリーム（デキサメタゾンプロピオン酸エステル）適量を1日2回（塗布）

二手目：〈ステロイド外用が無効の場合、処方変更〉プロトピック軟膏（タクロリムス水和物）適量を1日2回（塗布）

三手目：〈非露光部まで皮疹が拡大した重症例の場合、一手目または二手目に追加〉ネオーラルカプセル（シクロスポリン）1回1～2.5 mg／kg 1日2回（朝・夕食後）、またはプレドニン5 mg錠（プレドニゾロン）1回2～3錠1日1回（朝食後）

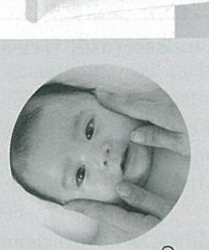
高齢患者への長期のステロイド全身投与、シクロスポリン投与は血圧上昇、血糖上昇、腎機能障害を生じやすいため、副作用には十分注意を要する。

〈外来診療の際の配慮〉

診療の際、窓を閉める、カーテンを引くなど、患者に有害な波長領域の光線が診察室に入らないように工夫する。また、長期にわたる屋外活動の制限やサンスクリーン剤の使用は大変なストレスであることの理解者になる。

森脇真一（大阪医科薬科大学皮膚科学教室教授）
日本医事新報『私の治療』No.5153 (2023年01月28日発行) P.53転載

＼小児皮膚科医・小児科医協力のもと開発／
やさしくうるおす低刺激ベビースキンケア
―ママ＆キッズ ベビーライン―
全国250以上の沐浴指導でも導入中
ママ＆キッズのベビースキンケアは、小児皮膚科医、小児科医、産婦人科医、助産師協力のもと開発。新生児から使える安全性を確認した低刺激処方で、赤ちゃんの肌をすこやかに育みます。


こだわりの保湿成分
ママの胎内環境をお手本に、セラミド、8種のアミノ酸などの厳選原料を使用。パラベン、アルコール（エタノール）、石油系界面活性剤・鉱物油など、肌にとって不要な成分を徹底カットしたこだわり処方です。
安心の低刺激処方
無香料 無着色 低刺激 弱酸性
・皮膚アレルギーテスト済※1
・新生児・乳幼児連用テスト済※2
・食物アレルギーテスト済※1
・眼刺激性テスト済※2
※1 すべての方にアレルギーが起こらないというわけではありません
※2 すべての方に合うというわけではありません

配布用サンプルをご提供をしています
サンプルのご依頼やご販売については こちらまでご連絡をお願いいたします。
株式会社ナチュラルサイエンス 営業部（担当：提／田中）
TEL：03-5665-3866 FAX：03-5665-2322
natural science 株式会社ナチュラルサイエンス 〒136-0073 東京都江東区北砂 3-4-27 www.natural-s.jp/

●原著（症例）●

血球貪食症候群発症後に確定診断された種痘様水疱症リンパ増殖異常症の１例

小野 祥子・金田 一真・森脇 真一

Key words：血球貪食症候群，種痘様水疱症リンパ増殖異常症，全身型種痘様水疱症，慢性活動性 EB ウイルス感染症，EB ウイルス感染症

要　旨

９歳，男児。当科初診の２年ほど前から顔面など露光部皮膚に小水疱，紅斑が繰り返し出現していた。初診３か月前に発熱，頸部リンパ節腫脹が出現し，血液検査で汎血球減少，LDH 高値，フェリチン高値を認め，当院小児科で血球貪食症候群と診断されステロイド全身投与による治療が開始された。ステロイド全身投与中は皮膚症状の軽快を認めていたがステロイド漸減中止後に皮膚症状の悪化を認め，当科紹介となった。露光部皮膚に小水疱，紅斑を慢性的に繰り返している経過より，種痘様水疱症リンパ増殖異常症（hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder：HV-LPD）の可能性を考え，右前腕紅斑部より皮膚生検を施行した。病理組織学的に真皮に EBER（Epstein-Barr virus-encoded nuclear RNA）陽性細胞がみられ，末梢血のリアルタイム PCR 解析にて Epstein-Barr virus（EBV）DNA が検出されたことから，HV-LPD と診断した。また，血球貪食症候群の既往があることから，全身型の種痘様水疱症（hydroa vacciniforme：HV）と考えられた。HV-LPD は EBV が関与する稀な光線過敏症の一種であり，小児に好発する。本症には皮膚症状のみの古典型，全身症状を伴う全身型がある。古典型の多くは自然寛解するが，全身型の一部は悪性リンパ腫などを生じ，予後不良の経過を辿るとされている。顔面や手背など露光部に水疱や痂皮を伴った皮疹の出現を繰り返す小児に遭遇した際は HV-LPD を鑑別疾患に挙げる必要がある。また，全身型の兆候がみられた際には専門機関への紹介が望ましいと考えられる。

はじめに

種痘様水疱症リンパ増殖異常症（hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder：HV-LPD）は，EBV が関与する稀な光線過敏症の一種であり，小児に好発する。日光曝露後数時間から数日で，露光部に臍窩を有した水疱，痂疲などを生じ，瘢痕治癒を繰り返すことを特徴とする疾患である。HV-LPD は主に，症状が皮疹のみで思春期までに自然寛解する古典型と，他臓器障害の他に EBV 関連 NK/T 細胞リンパ腫などの悪性リンパ腫を合併し予後不良な経過を辿る全身型の２つの病型に分けられる。本症の発症には古典型，全身型ともに，EBV 感染が関与するとされ，古典型から全身型に移行することもあり得ることから慎重に診療を行う必要があると考える[1]。今回我々は，血球貪食症候群を発症後に確定診断に至った全身型 HV の１例を経験したため，若干の文献的考察を加えて報告する。

大阪医科薬科大学皮膚科学教室

表1　当院小児科，当科初診時・再診時の血液・尿検査所見

当院小児科			当科初診時			当科再診時			
									基準値
WBC	4,090	/μL	WBC	8,830	/μL				
Neut	933	/μL	Neut	2,808	/μL	血中プロトポルフィリン	65	μg/dL RBC	(30-86)
Lymp	3,080	/μL	Lymp	5,095	/μL	血中コプロポルフィリン	≦1	μg/dL RBC	(≦1)
						尿コプロポルフィリン	76	μg/g・CRE	(≦170)
Hb	11.8	g/dL	Hb	12.1	g/dL	尿ウロポルフィリン	14	μg/g・CRE	(≦36)
Plt	14.1	万/μL	Plt	31.9	万/μL				
						EB抗VCA　IgG	160	倍	(＜10)
TP	6.1	g/dL	TP	6.9	g/dL	EB抗VCA　IgM	＜10	倍	(＜10)
Alb	3	g/dL	Alb	4.3	g/dL	EB-EBNA	40	倍	(＜10)
AST	53	U/L	AST	34	U/L	血中EBV DNA定量	6.7	Log IU/mL	(検出せず)
ALT	25	U/L	ALT	18	U/L				
LDH	753	U/L	LDH	250	U/L	NK細胞活性	62	%	(18-40)
ALP	97	U/L	ALP	271	U/L				
γ-GTP	14	U/L	γ-GTP	12	U/L				
T-bil	0.4	mg/dL	T-bil	0.4	mg/dL				
BUN	8	mg/dL	BUN	17	mg/dL				
Cre	0.53	mg/dL	Cre	0.45	mg/dL				
CRP	7.02	mg/dL	CRP	0.04	mg/dL				
TG	417	mg/dL							
フィブリノーゲン	197	mg/dL							
フェリチン	2,767	ng/mL							
可溶性IL-2レセプター	2,191	U/mL							

症　　例

患児：9歳，男児
主訴：顔面の水疱，紅斑，丘疹
既往歴：血球貪食症候群
家族歴：気管支喘息（母親）
現病歴：当科初診の2年ほど前から顔面など露光部に水疱や紅斑，丘疹が繰り返し出現するようになった。同時期頃より近医皮膚科にてデキサメタゾン吉草酸エステルやイオウ・カンフルローションなどにより治療されたが難治であった。初診3か月前に，発熱，頸部リンパ節腫脹が出現し，近医小児科を受診したところ，血液検査で汎血球減少，LDH高値，フェリチン高値を認め，造影CT検査で頸部リンパ節・縦隔リンパ節など複数のリンパ節腫脹を認めた。補液，アジスロマイシン内服などで約1週間の間加療されたが，38～40度台の高熱が持続しており当院小児科に紹介となった。当院小児科での血液検査結果を**表1**に示す。経過，各種検査より血球貪食症候群が疑われ，プレドニゾロン静注による治療が開始された。血球貪食症候群の原因は特定されていなかったが，何らかのウイルス感染が契機と推測された。プレドニゾロン投与開始後，速やかに解熱し，汎血球減少，頸部リンパ節腫脹ともに徐々に軽快し，LDHなどの逸脱酵素も低下傾向を認めたため，プレドニゾロン経口投与に変更された。その後も解熱維持し，症状再燃も認めなかったため，退院のうえ，約1か月かけてプレドニゾロンは漸減中止された。一方で，入院前から顔面に皮疹があり，プレドニゾロン全身投与中は皮膚症状は一時的に軽快していたが，プレドニゾロン中止に伴い皮膚症状が悪化したため小児科より当科紹介となった。

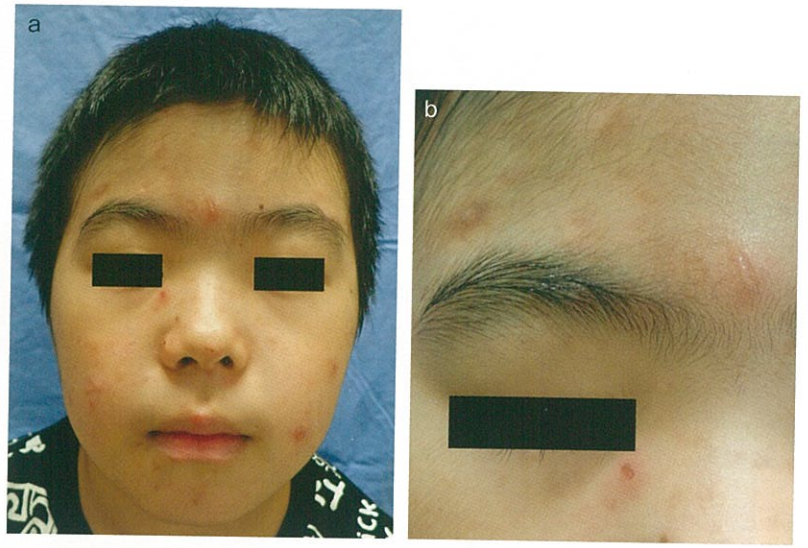


図1　初診時臨床像（a：顔面，b：右前額部付近の拡大像）
前額部，頬部を中心に，丘疹，紅斑，血管拡張が混在していた．

初診時現症：前額部，頬部を中心に瘢痕がみられ，一部に丘疹，紅斑を混じていた（**図1**）。血液検査所見（当科初診時）を**表1**に示す。

当科受診後の経過：ステロイド外用薬が長期に使用されていたため，ステロイドざ瘡や酒さの可能性を考えた。ステロイド外用薬を一旦中止し，ナジフロキサシン外用に変更した。しかし，当科初診2週間後に再診した際，顔面に水疱や痂皮を伴った丘疹がみられた。また，手背部，前腕には環状紅斑，浮腫性紅斑がみられ，瘙痒を伴っていた（**図2**）。小児において，顔面などの露光部に水疱や痂疲を伴った皮疹の出現を長期間繰り返しており，血球貪食症候群の既往もあったため，HV-LPDの可能性を考え皮膚生検と血液・尿検査を実施した。結果を**表1**に示す。

病理組織学的所見：右前腕の紅斑より皮膚生検を実施した（**図3a**）。HE染色では，散在性に表皮真皮接合部の空胞変性がみられ，真皮浅層の毛細血管周囲にリンパ球を主体とした炎症細胞浸潤を認めた。浸潤細胞に異型性はみられなかった（**図3b**）。免疫組織学的染色では，真皮浅層の血管周囲にCD4，CD8陽性細胞が散在していたが，両者に優位性を認めなかった（**図3c，d**）。CD56陽性細胞はみられなかった（**図3e**）。*In situ* hybridization（ISH）法では，浸潤細胞に一致してEBER陽性所見を認めた（**図3f**）。

フローサイトメトリーを用いたリンパ球サブセット検査（末梢血）：CD4 23.5％（基準値：25.0～54.0），CD8 27.7％（23.0～56.0），CD56 54.2％（9.0～43.0），TCR$\gamma\delta$ 1.3％（1.1～3.1％），TCR$\alpha\beta$ 31.6％（基準値なし）

サザンブロット法：EBウイルス感染細胞の単クローン性増殖を認めた（**図4**）。

光線テスト：単回照射ではUVB-MED（minimal erythema dose）90 mJ/cm^2（基準値：50～100），UVA-MRD（minimal response dose）10 J/cm^{2}未満（基準値：10未満）であり，ともに正常範囲内で，可視光照射部に皮疹は誘発されなかった。後日，反復照射試験（UVA 10 J/cm^{2}を背部の同一部位に1日1回，5日間連続照射）も実施したが，皮疹は誘発されなかった。

確定診断，治療経過：露光部の皮疹，EBER陽

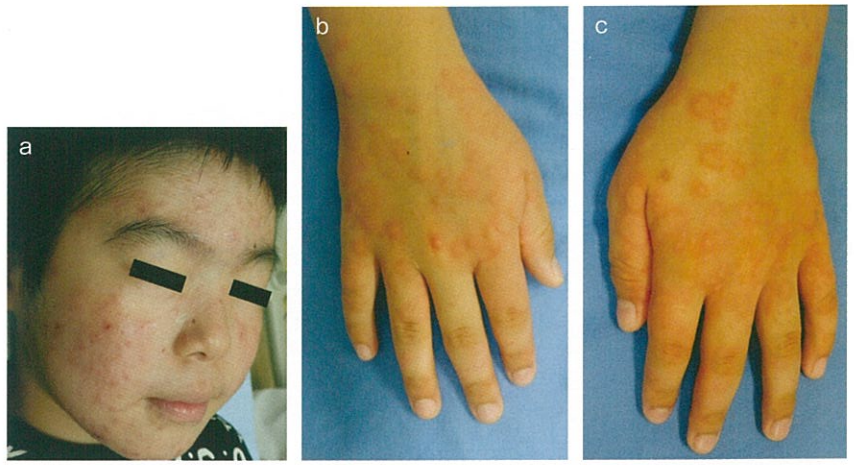


図2　初診2週間後臨床像（a：顔面，b：右手背，c：左手背）
顔面の皮疹の悪化を認め，手背部には浸潤を触れ，癒合傾向のある紅斑がみられた．皮疹は瘙痒を伴っていた．

性細胞の確認，及び末梢血でEBV DNAを検出したことよりHV-LPDと診断した。また，血球貪食症候群の既往があることから全身型HVと判断し，骨髄移植・化学療法目的に慢性活動性EBウイルス感染症（Chronic active EB virus infection：CAEBV）を専門的に診療している施設へ紹介した。その後のEBV感染細胞の検査にてCD56陽性NK細胞が主な感染細胞であることが判明し，リンパ球サブセットが予後良好なγδT細胞優位ではなく，血球貪食症候群の既往もあるため，根治治療として移植が必要であると判断された。CHOP療法（シクロホスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン，プレドニゾロン），ESCAP療法（エトポシド，シタラビン，L-アスパラギナーゼ，プレドニゾロン），HDCA療法（大量シタラビン）による多剤併用化学療法が施行され，その後，患児の弟より骨髄移植が施行された。EBV DNA量は移植後には感度未満，皮膚症状消失を達成し，移植後経過は良好である。

考　　察

HV-LPDは，1862年にフランスの皮膚科医Bazinにより報告された稀な小児の光線過敏症である[2]。本症は，自然治癒する予後良好な疾患と考えられてきた（古典型HV）。しかし，本症には重症な皮疹を生じたり日光曝露部以外にも同様の皮疹がみられたりする例や，発熱や肝機能異常を伴う例，蚊刺過敏症を伴う例で，しばしば悪性リンパ腫を合併しうることが指摘されるようになった[3)~5)]。また，白血病を合併したHV-LPDの報告[6]や，古典型HVにおいても，ほとんどすべての症例の病変部にEBV感染細胞が浸潤していることが見いだされたことにより[1]，HV-LPDが病型を問わずEBV感染により発症すると考えられるようになった。

本症の病型について，皮膚以外の臓器障害を欠くものを古典型，激しい皮膚症状と全身症状や他臓器障害を示すものを全身型と定義される。全身型では，血球貪食リンパ組織球症，悪性リンパ腫/白血病を合併し，しばしば予後不良となることが知られており，小児のみならず成人や高齢者にも発症する[7]。日本小児感染症学会により作成された，「慢性活動性EBウイルス病とその類縁疾患の診療ガイドライン2023」では，全身型HVはCAEBVとして扱われている。また，皮膚病変と一過性全身症状以外に明らかな臓器障害を認めないHV-LPDと蚊刺過敏症は「皮膚型」CAEBVと診断するが，CAEBV診断基準の主症状を満たし，明らかな臓器病変・合併症を認める場合にはCAEBVとして取り扱うとされている[8]。

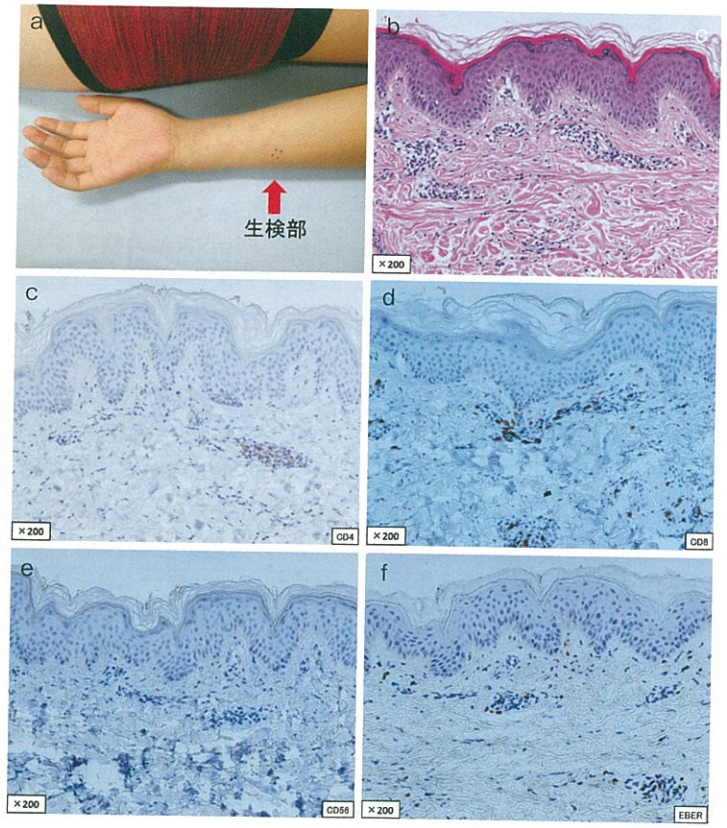


図3
a：皮膚生検部臨床像
右前腕の紅斑より皮膚生検を実施した．
b～f：病理組織学的所見
b：HE染色，200倍
散在性に接合部空胞変性を疑う所見を認め，真皮浅層の毛細血管周囲にリンパ球を主体とした炎症細胞浸潤を認めた．
c～e：免疫染色（c：CD4，d：CD8，e：CD56），200倍
真皮浅層毛細血管周囲にCD4，CD8陽性のリンパ球が散在しており，両者に優位性はなかった．CD56陽性細胞は陰性であった．
f：*In situ* hybridization（ISH）法，200倍
浸潤細胞に一致して，EBV-encoded nuclear RNA（EBER）陽性所見を認めた．

古典型および全身型HVの患者末梢血中には主にEBV感染Tリンパ球が増加しているとされる[9]。また前述の通り皮膚病変部でもEBV感染を示すEBER陽性のT細胞が浸潤しているが，一方でその背景に多くのEBER陰性細胞傷害性T細胞浸潤を伴うとされている[2]。即ち本症の病態は，血中EBV陽性T細胞が皮膚に浸潤・活性化され，それに対して惹起される宿主細胞性免疫応答であると考えられる。

本症の診断基準は，「慢性活動性EBウイルス病とその類縁疾患の診療ガイドライン2023」に示されている[8]。本症の代表的な検査は，自験例でも施行した病理組織学的検査，末梢血EBV DNA解析，光線誘発試験の他に，水疱天蓋・痂疲を用いた低侵襲性検査がある[2)7)]。まず，病理組織学的検査では，ヘルペス様皮疹部では，表皮

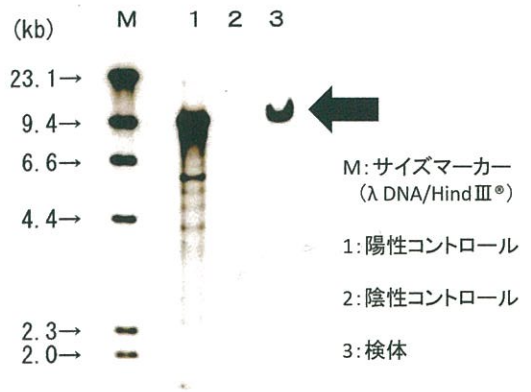


図4　サザンブロット法
EBウイルス感染細胞の単クローン性増殖を認めた.

内及び真皮に密なリンパ球浸潤を認め，浸潤リンパ球の数～十数%にEBV感染を示すEBER陽性細胞を認める。末梢血EBV DNA解析では，全血及び単核球分画におけるEBV DNAの増加を認める。HV-LPDを疑う皮疹があり，病変組織でEBER陽性，または末梢血EBV DNA高値であれば，HV-LPDと診断できる。一般に全血のEBV DNAを定量した場合，4.0 Log IU/mL（10,000 IU/mL）以上が1つの目安とされている[8]。光線照射試験はUVAによる誘発試験であり，陽性率は高いとはいえないが皮疹が誘発されることがあるためHV-LPDが光線過敏症であることの根拠とされている[2]。誘発試験には定まったプロトコールはなく，また，HV-LPDの診断には必須ではないが，皮疹誘発に大量のUVA連日照射（10～15 J/cm^2 × 4回）が必要な場合が多いとされている。水疱天蓋・痂皮を採取し，EBERの検出を行う方法は，侵襲性が少なく，古い皮疹でも検査が可能で，乾燥させた状態で検体を保存すれば2～3か月後でも検査が可能である点から，小児に多い本症では有用である。自験例では確定診断に至ったため同検査は施行しなかった。さらに全身症状・臓器障害があれば全身型HVと診断される。

現在明らかになっているHV-LPDの予後不良因子は，①発症年齢が9歳以上であること，②古典型HV以外の病型あるいはその合併，③再活性化マーカー*BZLF1*mRNAの発現，④αβT細胞あるいはNK細胞優位型の4つである[2]。自験例は血球貪食症候群を合併したため，全身型HVと診断した。古典型HVではEBV感染γδT細胞が増加し（末梢血リンパ球の＞5％），時に20％以上を占めることもあるとされている[2]。自験例は*BZLF1*mRNAの検査はできていないが，リンパ球サブセット検査でTCRγδが1.3％と基準値内であることから，αβT細胞あるいはNK細胞優位型である可能性が考えられたため，予後不良の可能性が示唆された。

HV-LPDの治療は，古典型では積極的な全身療法は必要ではなく，遮光やステロイド外用薬などの対症療法で十分であるとされる。しかし，約10％の患者が全身型HVへ移行するため慎重な経過観察が必要である。全身型HVの標準治療は確立していないが，成人・高齢発症例やαβT細胞優位型，*BZLF1*mRNA発現例などの予後不良と推測される症例では，積極的な治療介入を検討し，造血幹細胞移植を行うこともある。しかし，古典型HV，全身型HV，CAEBVについてはオーバーラップもあるため鑑別が容易ではなく，予後不良因子を含めた評価及び長期のフォローアップが必要であり，早期の造血幹細胞移植については十分な検討をする必要がある[8]。

2002～2022年までのHV-LPDの本邦報告例を集計したところ，我々が調べ得た限り，自験例を含め21例であった。報告例は男女比が4：3とやや男性に多く，古典型10例，全身型11例とほぼ同数であり，21例中19例でISH法によりEBERが証明されていた[7][10]～[28]（**表2**）。光線反復誘発試験が施行されている症例は，自験例と岩月ら[11]の計2例のみであり，ともに皮疹の誘発はみられなかった。治療については，全身型のうち11例中9例で，化学療法や骨髄移植などを施行，もしくは施行予定となっていた。化学療法や骨髄移植が施行されていない2例に関しては，高齢であるため造血幹細胞移植のリスクを考えて施行していない，患者・患者家族より化学療法の同意が得られなかったためという理由で施行されていなかった。化学療法としては，シタラビン[12]，エトポシド[14][18]，EPOCH療法（エトポシド，プレドニゾロン，ビンクリスチン，シクロホスファミド，ドキソルビシン）やCapizzi療法（大量シタラビン，L-アスパラギナーゼ）[27]などが施行されていた。

CAEBVの治療は3つのステップからなるとされ，Step1は免疫化学療法であり，プレドニゾロン，シクロスポリン，エトポシドなどによる症状の鎮静化，Step2は多剤併用化学療法であるCHOP療法やESCAP療法である。これらにより移植までの急変を減少させることができる。また，Step2は造血幹細胞移植において生着率の向上や，移植後再発率の低減する効果もあると考えられている。Step3は同種造血幹細胞移植である[29]。

表2　HV-LPDの本邦報告例（2002～2022年）

症例	報告者	報告年	年齢/性別	HVの病型	VAHSの合併	EBER（ISH法）	光線反復照射試験	治療
1	大山ら[10]	2002	7/男	古典型	なし	N.D.	施行なし	遮光，ステロイド外用薬
2	岩月[11]	2003	10/男	古典型	なし	陽性	陰性	遮光，ステロイド外用薬
3	望月ら[12]	2003	21/女	全身型	あり/CAEBVが先行	陽性	施行なし	化学療法（シタラビン大量療法）
4	有川ら[13]	2005	12/男	古典型	なし	陽性	施行なし	遮光，ステロイド外用薬
5	幸田ら[14]	2005	13/女	全身型	なし	陽性	施行なし	化学療法（PSL＋エトポシド＋シクロスポリン），活性型T細胞療法
6	辻ら[15]	2005	14/女	古典型	なし	陽性	施行なし	遮光
7	山本ら[16]	2006	6/男	古典型	なし	陽性	施行なし	遮光，ステロイド外用薬
8	山本ら[17]	2006	29/女	全身型	なし	陽性	施行なし	遮光，ステロイド外用薬（造血幹細胞移植予定）
9	鈴木ら[18]	2010	29/女	全身型	なし	陽性	施行なし	化学療法（PSL+エトポシド）
10	水野ら[19]	2011	8/男	全身型	なし	陽性	施行なし	骨髄移植予定
11	永田ら[20]	2011	74/男	全身型	なし	陽性	施行なし	PSL全身投与，ステロイド外用薬
12	石田ら[21]	2011	5/女	古典型	なし	陽性	施行なし	遮光
13	鈴木ら[22]	2012	13/女	古典型	なし	陽性	施行なし	遮光
14	Komoriら[23]	2013	34/女	全身型	なし	陽性	施行なし	ステロイド外用薬
15	Nomuraら[24]	2014	74/男	全身型	なし	陽性	施行なし	（診断から3か月以内に死亡）
16	伊藤ら[25]	2015	17/男	古典型	なし	陽性	施行なし	経過観察
17	岡ら[26]	2016	8/男	古典型	なし	陽性	施行なし	遮光，ステロイド外用薬
18	Saburiら[27]	2016	41/男	全身型	なし	陽性	施行なし	EPOCH療法，Capizzi療法，臍帯血幹細胞移植
19	栗原ら[7]	2019	7/男	古典型	なし	陽性	施行なし	遮光，ステロイド外用薬
20	Sakakiら[28]	2019	5/女	全身型	なし	N.D.	施行なし	PSL全身投与，骨髄移植
21	自験例	2021	9/男	全身型	あり/CAEBVが先行	陽性	陰性	遮光，ステロイド外用薬，骨髄移植

VAHS（virus-associated hemophagocytic syndrome）：ウイルス関連血球貪食症候群　　N.D.：not described
EPOCH療法：エトポシド＋プレドニゾロン＋ビンクリスチン＋シクロホスファミド＋ドキソルビシン　　PSL：プレドニゾロン
Capizzi療法：大量シタラビン＋L-アスパラギナーゼ

おわりに

HV-LPDは古典型から全身型への移行例や，

全身型では予後不良となる例もあり，初診時には治療方針の決定に難渋することも多い。露光部での難治な皮疹や，全身症状を伴う皮疹を診た際には，本症を鑑別に検査をすることが重要であり，HV-LPDと診断した場合は，古典型でも慎重な経過観察が必要である。また，全身型の場合には，専門施設への紹介が必要と考えられる。

本論文の要旨は，第46回日本小児皮膚科学会学術大会（2022年7月3日）で報告した。

日本小児皮膚科学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

文　献

1) Iwatsuki K, et al.：The association of latent Epstein-Barr virus infection with hydroa vacciniforme, Br J Dermatol 1999；140：715-721.
2) 日本フォトダーマトロジー学会監：臨床光皮膚科学，2021：P167-176，南江堂，東京.
3) Oono T, et al.：Coexistence of hydroa vacciniforme and malignant lymphoma, Arch Dermatol 1986；122：1306-1309.
4) 池谷敏彦，他：特異な経過をとった小児の悪性リンパ腫　肝機能障害を伴った種痘様水疱症皮疹で発症し6年後にT細胞性悪性リンパ腫で死亡した1例，日皮会誌，1991；101(12)：1423-1431.
5) Cho KH, et al.：An Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative lesion of the skin presenting as recurrent necrotic papulovesicles of the face, Br J Dermatol 1996；134：791-796.
6) Asada H, et al.：Epstein-Barr virus-associated large granular lymphocyte leukemia with cutaneous infiltration, J Am Acad Dermatol 1994；31：251-255.
7) 栗原麻菜，他：EBウイルス感染に伴った古典型種痘様水疱症の1例，日小皮会誌，2019；38(1)：40-44.
8) 日本小児感染症学会監：慢性活動性EBウイルス病とその類縁疾患の診療ガイドライン2023，2023：P15-17，診断と治療社，東京.
9) Hirai Y, et al.：Hydroa vacciniforme is associated with increased numbers of Epstein-Barr virus-infected γδT cells, J Invest Dermatol 2012；132：1401-1408.
10) 大山正彦，堀田健人，狩野俊幸：hydroa vacciniforme，皮病診療，2002；24(2)：149-152.
11) 岩月啓氏：小児に好発する光線過敏症　種痘様水疱症，Visual Dermatol，2003；2(5)：434-435.
12) 望月満，秀道広，森田栄伸：特徴的皮膚所見を示すリンパ腫　種痘様水疱症様EBウイルス関連リンパ腫，Visual Dermatol，2003；2(10)：1032-1033.
13) 有川佳代，他：種痘様水疱症，皮病診療，2005；27(3)：285-288.
14) 幸田公人，他：いわゆる種痘様水疱症，皮病診療，2005；27(8)：881-884.
15) 辻和英，岩月啓氏：特徴的な小さなへこみ　種痘様水疱症，Visual Dermatol，2005；4(9)：910-911.
16) 山本剛伸，岩月啓氏：光線による水疱性疾患　種痘様水疱症，Visual Dermatol，2006；5(8)：760-761.
17) 山本剛伸，岩月啓氏：皮膚病変の発症メカニズムを探る　にきび様皮疹に隠された慢性活動性EBウイルス感染症，Visual Dermatol，2006；5(12)：1184-1185.
18) 鈴木大介，岩月啓氏：重症型種痘様水疱症，皮病診療，2010；32(4)：413-416.
19) 水野冴岐，他：慢性活動性EBウイルス感染症を合併した重症型種痘様水疱症の1例，臨皮，2011；65(8)：573-576.
20) 永田貴久，尹浩信：高齢発症した慢性活動性EBウイルス感染症，皮病診療，2011；33(11)：1109-1112.
21) 石田奈津子，他：γδT細胞にEBVの潜伏感染を認めた種痘様水疱症，皮病診療，2011；33(11)：1117-1120.
22) 鈴木薫，他：種痘様水疱症の1例，臨皮，2012；66(4)：295-298.
23) Komori S, et al.：Chronic active Epstein-Barr virus infection with progression to large granular lymphocytic leukemia, J Dermatol 2013；40：487-488.
24) Nomura H, et al.：An elderly patient with chronic active Epstein-Barr virus infection with severe hydroa vacciniforme-like eruptions associated with αβT-cell proliferation, J Dermatol 2014；41：360-362.
25) 伊藤満，他：γδT細胞にEBウイルスの感染がみられた種痘様水疱症，皮膚臨床，2015；57(12)；1931-1935.
26) 岡知徳，他：種痘様水疱症の1例，日小皮会誌，2016；35(1)：35-40.
27) Saburi M, et al.：Successful Cord Blood Stem Cell Transplantation for an Adult Case of Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection, Intern Med 2016；55：3499-3504.
28) Sakaki S, et al.：Shift in Epstein-Barr virus (EBV)-infected cells in chronic active EBV disease, Pediatr Int 2019；61：825-826.
29) 五百井彩，他：慢性活動性EBウイルス感染症による血球貪食性リンパ組織球症に対して緊急に同種末梢血幹細胞移植を施行した1例，日小児血がん会誌，2018；55(1)：23-27.

別刷請求先：〒569-8686
大阪府高槻市大学町2番7号
大阪医科薬科大学皮膚科学教室
小野　祥子

A case of hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder diagnosed after development of hemophagocytic syndrome

Department of Dermatology, Osaka Medical and Pharmaceutical University Hospital

Shoko ONO, Kazuma KANEDA, Shinichi MORIWAKI

A 9-year-old boy with hemophagocytic syndrome was treated in the pediatric department of our hospital. The patient was referred to our department because of recurrent vesiculobullous lesions on sun-exposed areas of the face since the age of 7 years, which were refractory to treatment. EBER (Epstein-Barr virus-encoded nuclear RNA)-positive cells were identified in the dermis of the lesion, and the EBV genome was detected by real-time PCR analysis of peripheral blood, which led to the diagnosis of the systemic type of hydroa vacciniforme (HV). Although most cases of HV-LPD remit spontaneously (classic HV), some lead to lymphoma and are associated with a poor prognosis (systemic HV). When blisters and crusts form on sun-exposed areas of the face and back of the hands in childhood, HV-LPD should be considered in the differential diagnosis.

Key words：chronic active EBV infection (CAEBV), EBV infection, hemophagocytic syndrome, hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder (HV-LPD), systemic type of hydroa vacciniforme (HV)

<J. Pediat. Dermatol., Vol. 42, No. 2, 2023>

4 色素性乾皮症

森脇 真一

色素性乾皮症（xeroderma pigmentosum：XP）は紫外線性DNA損傷の修復欠損で発症する重篤な遺伝性光線過敏症である．激しいサンバーン様症状を繰り返した後（サンバーン増強型XP），徐々に雀卵斑様の小色素斑が増加し，紫外線防御を怠れば若年時から露光部に皮膚癌が多発する．60％の症例には生命予後に関連する神経学的異常（精神運動発達障害，難聴など）を合併するが，サンバーン様症状を呈さない色素異常型XPでは通常神経学的異常を伴うことはなく，皮膚癌発症が予防できれば予後は比較的良好である．XPには遺伝的に異なるA～G群，バリアント（V）計8つの病型が存在するが，本邦では皮膚症状，神経症状いずれも最重症型であるXPA群（XP-A）が55％と最も多く，次いで皮膚症状のみを呈するXPバリアント型（XP-V）が25％を占める．XPは2.2万人に1人と比較的まれではあるが，光線過敏症が疑われた場合には鑑別すべき重要な疾患群である．常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）形式で遺伝し，患者の両親は無症状の遺伝的保因者である．

診断と検査

日に当たると赤くなりやすい，大小不同の雀卵斑が多い，雀卵斑様皮疹が顔面のみならず項部，手背，前腕外側にもみられ進行性である，若年齢（50歳以下）にもかかわらず顔面を含む露光部に皮膚癌が多発するといった所見があればXPを疑う．その際にはXP確定診断目的で専門施設への精査依頼を検討する．専門施設において実施されるXP検査は以下の通りである．

1 遺伝学的検査

本邦で過半数を占めるXPA患者では*XPA*遺伝子のIVS3-1G＞C変異がホモで99％，ヘテロで9％に検出される（創始者効果）．IVS3-1G＞C変異の有無は少量の血液を材料に*AlwN*Iを用いた制限酵素多型解析から簡易・迅速に確認できる．創始者変異未同定のXPA，XPVなどXPA以外の確定診断は通常のdirect sequenceでなされる．

2 XP相補性試験

患者皮膚由来初代培養線維芽細胞を用いて，紫外線感受性試験（コロニー形成法），紫外線照射ルシフェラーゼ発現ベクターの宿主細胞回復能を指標に相補性群の同定を行う．

治療の一般方針

XPは単一遺伝子疾患であるため，根本的な治療法はなく，患者対応は生活指導と対症療法が中心となる．

1 紫外線対策

XP患者では生涯にわたり厳重な紫外線防御を行う必要がある．DNA損傷を生じさせるUVB～UVA2領域からの光線の直接曝露を完全に避けさせる．サンスクリーン剤の使用，紫外線防護服，長袖の衣服，眼鏡の着用は有用である．これらを患者のみならず家族や関係する教員などにも理解させる．

2 皮膚悪性腫瘍の早期発見と治療

XPでは健常者と比べて数千倍リスクが高いとされる露光部皮膚癌（日光角化症，基底細胞癌，扁平上皮癌など）を早期に発見して切除する．抗腫瘍外用薬も有効であるが，光線力学療法は禁忌である．

3 神経症状への対応

酸化的DNA損傷が関与すると推測されているが，まだ病態は不明であり根本的な治療法はない．診断直後から脳の刺激や水泳などの全身運動を勧め，足変形が進行してくればマッサージ，リハビリテーションで対応する．車椅子使用，補聴器装着，気管切開，胃瘻造設のタイミングは各担当科と相談して決定する．

トピックス

XPは小児慢性特定疾病であり指定難病（159）でもある．診断の手引き，診断基準，重症度分類や意見書作成については小児慢性特定疾病情報センター（https://www.shouman.jp/disease/details/14_05_010/），難病情報センター（https://www.nanbyou.or.jp/entry/112）から情報提供を得ることができる．また，本症の詳細に関しては「色素性乾皮症診療ガイドライン」[1]を参照願いたい．

1）色素性乾皮症診療ガイドライン改定委員会：日皮会誌 *125*：*2013*，*2015*

5 熱　傷

吉野 雄一郎

熱傷は熱（加熱液体，加熱気体，加熱固体，火炎など）による皮膚の損傷であり，その温度と接触時間により深達度が変わる．また，熱傷の深達度とその範囲（面積）により全身状態に影響を与える．そのため熱傷診療においては，適切な初期評価・治療が必要となる．通常の熱傷のほか，特殊な熱傷として気道熱傷，化学熱傷，電撃傷，雷撃傷がある．

診断と検査

まず熱傷の受傷原因・状況の問診を行い，合併損傷の有無を確認する．次に受傷範囲・深達度の判定を行う．受傷範囲について成人では「9の法則」，小児では「5の法則」やLund and Browderの法則がよく用いられる（**図1**）．また，小範囲のものであれば手掌法も有用である．熱傷深度については**表1**のように分類される．臨床症状による深度判定が一般的であるが，深達性Ⅱ度熱傷とⅢ度熱傷の鑑別は困難なことがあり，その判定には抜毛法やピンプリックテストなどが用いられる．

重症度判定にはArtzの基準（**表2**）が一般的に用いられ，中等症～重症では入院治療が必要となる．また，予後の推定には熱傷指数（Burn Index）［Ⅲ度熱傷面積（％）＋1/2×Ⅱ度熱傷面積（％）］や，熱傷予後指数（Prognostic Burn Index）［熱傷指数＋年齢（歳）］などが有用である．

火炎による熱傷で閉所での受傷，顔面の熱傷，口腔内のスス，鼻毛の焦げなどがある場合は，気道熱傷の存在が疑われる．気道熱傷の診断には気管支鏡による検査が有用である．広範囲であっても熱傷単独で意識障害をきたすことはまれであり，意識障害があるときは一酸化炭素中毒，薬物中毒，脳血管疾患の合併などを考える．

治療の一般方針

1 全身管理

Artzの基準で中等症以上であれば入院治療の適応となり，一般的には熱傷面積が成人で体表面積の15％以上，小児で10％以上であれば輸液療法を行う．初期輸液には等張電解質液（乳酸リンゲル，酢酸リンゲルなど）を使用し，Parkland法（Baxter法）に従い輸液を開始する．初期24時間での輸液量［4 mL×熱傷面積（％）×患者体重（kg）］となり，その1/2量を最初の8時間で投与，後の16時間で残りの1/2量を投与する．輸液の投与速度は時間尿量を指標として，成人で0.5 mL/kg/時，小児で1 mL/kg/時を目標に調整する．汚染創の場合，他の外傷と同様に抗破傷風療法（破傷風トキソイド・ヒト破傷風免疫グロブリン投与）を行う．また，広範囲熱傷ではcurling ulcer（消化性潰瘍）予防のためH_2ブロッカーやプロトンポンプ阻害薬の投与を行う．

2 外用療法

受傷早期には創面の保護を目的として油脂性基剤軟膏を使用する．Ⅰ度熱傷～浅達性Ⅱ度熱傷であれば，疼痛軽減・炎症軽減の目的で副腎皮質ステロイド外用薬も使用可能であるが，受傷後数日にとどめる．熱傷深度がはっきりとしてきたら，創面の状態および範囲を考慮して外用薬・ドレッシング材の調整を行う．

3 その他の治療法

受傷直後からの局所の冷却は疼痛軽減，炎症・浮腫の軽減のために有用であるが，広範囲であれば低体温を起こす危険性があるため，体表面積の10％以上（特に小児・高齢者）であれば保温を心がける．

四肢・体幹の全周性の深達性Ⅱ度～Ⅲ度熱傷では，伸展性がなく輸液蘇生により四肢末梢循環障害や呼吸障害を生じ得るため，減圧のための減張

トピックス

2021年7月に日本熱傷学会より「熱傷診療ガイドライン（第3版）」が公開された[1]．全年齢層で受傷後4週間程度の入院治療が必要な程度にある重症度（中等症～重症）の熱傷が対象であり，外来通院可能な重症度（軽症）は対象とされていない．主な改訂点として電撃傷・化学損傷などの特殊熱傷，鎮痛・鎮静，輸血，深部静脈血栓症対策，リハビリテーション，リエゾン・終末期・家族対応の項目が追加されている．

1）熱傷診療ガイドライン〔改訂第*3*版〕作成委員会：熱傷 *47*（*Suppl*）：*S1*，*2021*

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
令和５年度分担研究報告書

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究
研究項目：家族性良性慢性天疱瘡・ダリエ病

研究分担者：岩田　浩明　　岐阜大学　教授

研究要旨

家族性良性慢性天疱瘡とダリエ病の診療ガイドラインを作成することを目的とする。いずれもカルシウムポンむの異常という病態の共通性があるため、診療ガイドラインの作成に向けてクリニカルクエスチョンや推奨度の評価について同時並行的に進めることとした。まず、治療エビデンスについて過去の論文のシステマティックレビューを実施した。治療を中心にクリニカルクエスチョン（CQ）作成とエビデンス評価した推奨度の決定、推奨文をそれぞれの疾患に対して作成した。一部病態あるいは症状、治療の異なる部分については個別に作成をすることとした。家族性良性慢性天疱瘡とダリエ病のシステマティックレビューでは、共通する治療と異なる治療エビデンスを分類した。それぞれの治療法に対して、疾患本体の治療と合併症に対する対応を分類して、診療ガイドラインに記載する位置づけを分類した。エビデンスの基礎となる臨床研究は稀少疾患のため、大規模研究はないため症例報告の集積が大部分であった。Minds に診療ガイドラインの作成指針に沿ったエビデンスレベルでは、いずれの治療法も有効性を推奨するエビデンスは得られない。そのため、ベーチェット病で採用されている、エキスパートによる各治療に対する経験、評価をもとに各治療に対する同意度、推奨度評価を実施した。家族性良性慢性天疱瘡について、軽症と中等症以上に治療指針を大別して一部海外で承認されている本邦未承認薬も将来性の観点から掲載した。根本的治療法が皆無のため、合併症に対する対応、予防的対応についてもそれぞれ項目を選定した。日本語版は、2024 年 2 月に発行された。

ダリエ病について、局所型・全身型に大別した治療指針を検討している。それぞれ、軽症と中等症以上に分類して治療指針を策定計画である。同様に、合併症に対する対応、予防的対応についても含める方向である。指定難病への登録のため、まずは診療ガイドラインの策定が優先されるため、できるだけ早期の完成を目指している。

データベース登録の構築のための準備は、取集する情報の選定を行った。実用に向けて REDCap システムの臨床研究の倫理審査手続きを主施設にて実施している。

Ａ．研究目的

家族性良性慢性天疱瘡（Hailey-Hailey 病，HHD）とダリエ病（Darier disease，DD）は稀な常染色体性優性遺伝性疾患である．

HHD では責任遺伝子として *ATP2C1*，DD では *ATP2A2* が相次いで同定された．前者はゴルジ体膜上に存在する SPCA1 というカルシウムポンプ（Ca2+/Mn2+-transport ATPase），後者は小胞体カルシウムポンプの SERCA2 をコードする．両疾患は臨床・病理学的に類似点が多く，皮膚 Ca ポンプ病として類縁疾患と見なされている．

HHD は多くが青壮年期に発症し，腋窩・陰股部・頸部・肛囲などの間擦部に水疱やびらん，痂皮を形成し，症状は慢性に経過する．夏季に増悪し冬季に軽快する傾向がある．特に高温多湿で発汗時に増悪する．紫外線や機械的刺激，妊娠・出産，二次感染が増悪因子になることがある．生命予後は良好であるが，繰り返すびらん形成と疼痛のために重症患者では日常・社会生活が著しく障害される．その原因として、細菌や真菌感染の合併を繰り返してより広範囲に皮膚病変が拡がること（汎発化）があり，胸部・腹部・背部・大腿部などに拡大することがあげられる．

DD は学童期から 10 歳代の発症が多く，褐色調の角化性小丘疹が，顔面，側頸部，前額部，頭皮，耳介とその周囲，腋窩，前胸部，乳房下，腹部，鼠径部，肛門・陰股部などの脂漏部や間擦部を中心に生じ，融合して時に局面を形成し，鱗屑・痂皮を伴う．夏に増悪し冬に軽快することが多い．夏の強い日光曝露などで皮疹が増悪し・拡大すると汎発化し通年性に悪化することがある．掌蹠には点状症陥凹や角化性小結節がみられ，時に手背・足背の扁平疣状丘疹（疣贅状肢端角化症）を伴う．硬口蓋，口腔粘膜，食道，外陰，および直腸に白色の小丘疹が生じることがあり，密に集簇することが多い（粘膜症状，白板症）．皮膚・粘膜外症状として神経発達症群（ADHD），てんかん，双極性障害，統合失調症などを合併することがある．

両疾患共にみられる爪甲異常は HHD の白色縦線条，DD では爪甲脆弱化による縦線条やＶ字型の陥凹がほぼ必発で診断の一助となる．

また，両疾患の増悪時の自覚症状とし HHD では間擦部に疼痛を DD では瘙痒を伴う．DD 患者の発汗の多い間擦部では丘疹が融合して乳頭状からコンジローマ様増殖を来たし，しばしば湿潤して悪臭を伴う．湿潤した気候で発汗時に間擦部から発生する臭気は，患者の QOL 低下につながる．HHD でも二次感染により悪臭が問題になることがある．

本研究では、二つの疾患の治療法とエビデンスの共通点および相違点について検討、診療ガイドラインの作成において共通に進めていく方向性を確認した．両疾患の治療は，①薬物療法，②レーザー・手術療法など侵襲的治療，③症状悪化の予防・合併症対策，の 3 つの柱からなる．

薬物療法ではステロイド等抗炎症薬，表皮細胞増殖・角化抑制薬，免疫抑制剤等の内服・外用療法のある程度の有効性が両疾患で確認されている．

HHD と DD は，病理組織学的に表皮に特徴的な角化異常・棘融解を認め，類似した所見を示す．このような病的状態を改善する目的で行われる薬物療法として，局所への副腎皮質ステロイドなどの外用による炎症抑制，レチノイドによる角化制御や，免疫抑制剤による免疫反応の抑制などの全身療法が報告されている．しかし，これら治療法が病態から考えられる治療法としては有効性の根拠に乏しいことは大きな課題である．

より病態に即した画期的な薬物治療の登場が期待される．しかし発症機序はほとんど解明されていないため，in vivo での薬物の作用点と実臨床での効果との接点に乏しいものもあり，今回はその現況を，症例報告が中心となる HHD と DD の治療薬のシステマティックレビューを比較して検証した．

更に，侵襲的治療や予防的・合併症対応についても評価を行い診療ガイドライン策定に向けたエビデンスの検証を実施した．この際、稀少疾患である特徴からベーチェット病の診療ガイドラインを参考に、エキスパートによる各治療の経験・同意度・推奨度の評価を行い少ないエビデンスの補完する手法をとった。

データベース構築による症例把握は、診断基準の適正化および重症度評価の適正化など

多くの課題を解決するために大変重要である。そなのためREDCapシステムを活用したデータベース構築を立ち上げる。

B．研究方法

診療ガイドライン作成

Pubmed（https://www.ncbi.nlm.nih.gov/）にて，令和3年11月08日の時点で，以下の検索式の条件で文献検索した.

#1 Hailey-Hailey disease

#2 Hailey-Hailey

#3 chronic benign pemphigus

#1 and "treatment"

#2 and "treatment"

#3 and "treatment"

#2 and #3

#1 and #2

#1 and #3

上記の検索で得られた論文についてシステマティックレビューを行い治療法についてエビデンスレベルに関係なく抽出した.

HHDの治療32を抽出した．これらについて診療ガイドライン作成メンバー15 人よる治療経験，HHD の治療に対する同意度をベーチェット病診療ガイドラインを参考にして5段階評価を行った（下記基準).

同意度	10回中	内容
5	9回以上	強く同意する
4	7回以上	同意する
3	5回以上	条件付きで同意する
2	4回以下	あまり同意できない
1	1回以下	同意できない

同様にDDについても実施して35治療について診療ガイドライン作成メンバー13 人よる治療経験，HHD の治療に対する同意度をベーチェット病診療ガイドラインを参考にして5段階評価を行った.

平均同意度	推奨度	内容
4.0以上	A	行うよう強く勧められる
3.5以上	B	行うよう勧められる
3.0以上	C1	行うことを考慮してもよいが、十分な根拠がない
	C2	根拠がないので積極的に勧められない
	D	行わないよう勧められる

データベース構築

REDCap システムを用いて全国の施設よりデータ収集をすることを目的として、基盤となるフォーマットの作成および収集するデータ項目について策定を進めた。

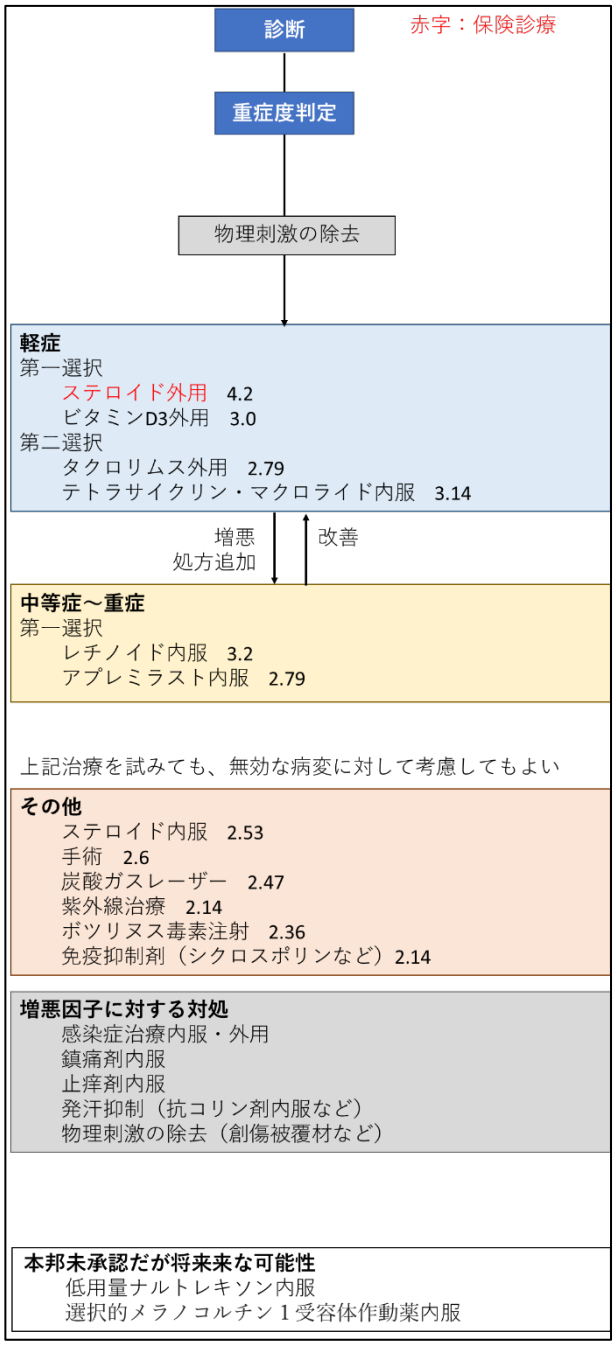
C．研究結果

診療ガイドライン作成

HHD の治療エビデンスは，システマティックレビューにより32治療を抽出した(下記).これら治療法について 15 名のエキスパートに治療経験の有無および同意度をアンケート調査を実施した結果，16治療法が少なくとも1人は経験があった．平均同意度のついては，およそ治療経験が多い治療が同意度が高い傾向がある.

各治療法に対する平均同意度から推奨度評価を以下のように行った．稀少疾患であり標準治療が定まっていないことを反映して，平均同意度で4.0を超える治療法はステロイド外用療法のみという結果であった．平均 4.0点以上が「同意する」に相当と判断されるため推奨度A「行うよう強く勧められる」と分類した．以下、3.5点以上を推奨度B「行うよう勧められる」，3.0点以上を推奨度C1「行うことを考慮してもよいが，十分な根拠がない」とした.2点台は，同意度で「あまり同意できない」を意味するため推奨度C2「根拠がないので積極的に進められない」とした.

HHD	15 人中	平均
抗生物質外用	15	3.53
ステロイド外用	14	4.20
テトラサイクリン・マクロライド内服	10	3.14
抗真菌剤外用	9	3.07
レチノイド内服	9	3.20
ビタミン D3 外用	8	3.00
鎮痛剤内服	8	3.15
ステロイド内服	7	2.53
創傷被覆材（抗菌剤含有も含む）	6	3.67
ゲンタマイシン外用（リードスルー）	5	2.80
アプレミラスト内服	3	2.79
タクロリムス外用	2	2.79
抗ウイルス剤外用	2	2.60
CO2 レーザー	2	2.47
紫外線治療	1	2.14
手術（植皮、アブレーション含む）	1	2.60
ボツリヌス毒素注射	0	2.36
レーザー治療	0	2.29
マグネシウム内服	0	2.21
免疫抑制剤内服 CyA・MTX・AZT	0	2.14
ナルトレキソン内服	0	2.14
デュピルマブ注射	0	2.14
PDT 療法	0	2.14
アファメラノチド内服	0	2.07
抗コリン剤内服	0	2.07
ビタミン D 内服	0	2.00
エタネルセプト注射	0	2.00
抗コリン剤外用	0	1.93
神経遮断術	0	1.86
サリドマイド内服	0	1.79
電子線	0	1.64
5-FU 外用	0	1.43



さらに，これら治療法について治療アルゴリズムの位置づけをシステマティックレビューおよびエキスパートの意見を参考に表のように位置づけした．エキスパートの治療経験がない治療法においても，システマティックレビューを参考に本邦で他疾患の治療などで普及している治療あるいは海外で高い評価を受けているが本邦未承認治療は，将来的な治療選択肢の可能性として含めた．各治療の位置づけはガイドライン作成委員のメンバーにて本邦の実情に合わせて総合的に判断した．

アルゴリズムでは，まず診断および重症度

DD	13 人中	平均
ステロイド外用	10	3.62
抗生物質外用	9	3.42
サリチル酸ワセリン外用	8	3.23
抗真菌剤外用	8	3.00
レチノイド内服	8	3.92
ビタミン D3 外用	7	3.54
鎮痛剤内服	6	2.92
テトラサイクリン内服	5	3.17
レチノイド外用	3	3.00
ジクロフェナクナトリウム外用	3	2.31
ステロイド内服	2	2.08
セチリジン	2	2.75

評価を指定難病（161）の診断基準および重症度評価に基づき行う．軽症と中等症以上に分類する．軽症の第一選択はステロイド外用あるいはビタミン D3 外用であり，それぞれ平均同意度が 4.2 あるいは 3.0 である．これら治療に抵抗性の症例においては、タクロリムス軟膏外用あるいはテトラサイクリン・マクロライド内服薬が選択される．テトラサイクリン・マクロライド内服は抗生物質としての機能ではなく，好中球抑制をはじめとした抗炎症効果を期待する治療選択肢である．症状が

進展した中等症以上の症例では，現在も経験的に使用されるレチノイド内服あるいは本邦からの症例報告も散見するアプレミラスト内服を位置付けた．これら治療に関しては，平均同意度で 2.5 点以上あり推奨度 C1 以上の位置づけとしている．

難治症例はしばしば経験されるためこれら治療でも症状コントロールができない症例では，その他の選択肢として候補を上げている．しかし，これら治療選択肢はシステマティックレビューによるエビデンスレベルは決して高くなく，またエキスパートの評価においても推奨する治療ではない．

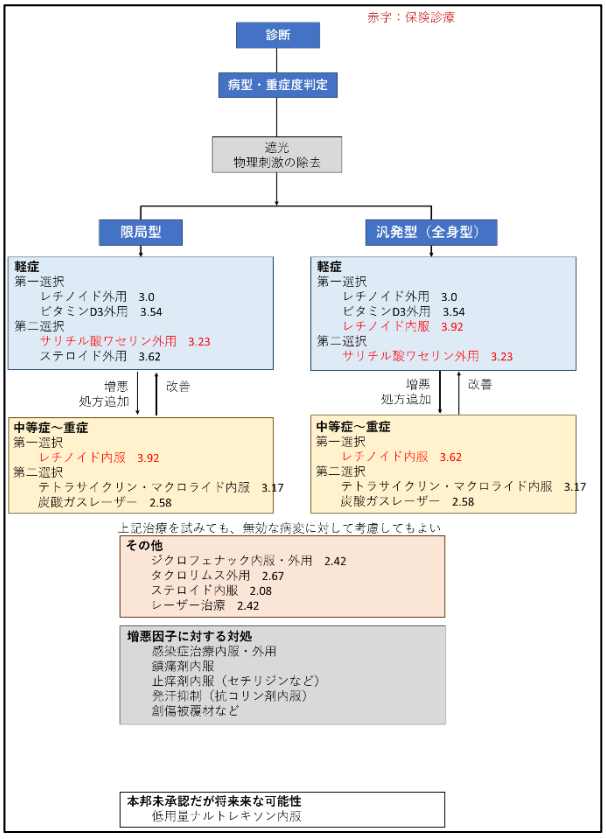
また，本邦未承認ながら海外では比較的エビデンスのある 2 つの治療法について本邦における将来的な可能性として記載している．この成果は，2024 年 2 月の日本皮膚科学会誌にて公表された（別添資料）．

DD については、同様にシステマティックレビューシステマティックレビューにより 35 治療を抽出した（下記）．これら治療法について 13 名のエキスパートに治療経験の有無および同意度をアンケート調査を実施した結果，21 治療法が少なくとも 1 人は経験があった．

同様に各治療に対する同意度から推奨度評価を実施した．4.0 を超える高い同意度を得る治療法は存在しなかった．

これらの治療に対して HHD 同様にガイドライン作成メンバーの協議の下で，治療アルゴリズムを作成した（表）．

HHD 同様に診断基準・重症度評価を行う．DD の診断基準および重症度評価は昨年度までの本研究班で提案した基準を用いて行う．HHD との相違点として，限局型と汎発型（全身型）に分類される点がある．そして，それぞれに対して重症度評価により軽症あるいは中等症以上として治療指針を分類した．



限局型は軽症ではレチノイド外用あるいはビタミン D3 外用治療が第一選択であり，無効例に対して第二選択してサリチル酸ワセリン外用あるいはステロイド外用を位置付けた．一方，汎発型では第一選択に外用に加えてレチノイド内服を位置付けている．

それぞれ，中等症以上にはレチノイド内服が第一選択となり，無効例に対してテトラサイクリン・マクロライド内服が抗炎症目的として第二選択としている．また，DD の特徴として炭酸ガスレーザーが比較的エビデンスが多くあり，エキスパートには 1 人しか経験者はいないが中等症以上の第二選択肢として位置付けている．

ジクロフェナクナトリウム内服	2	2.42
創傷被覆材	2	2.85
タクロリムス外用	1	2.67
抗ウイルス剤外用	1	2.50
アプレミラスト内服	1	2.75
ビタミン D 内服	1	2.42
CO2 レーザー	1	2.58
レーザー治療	1	2.42
紫外線治療	1	2.17
手術（植皮、アブレーション含む）	0	2.33
マグネシウム内服	0	2.33
ボツリヌス毒素注射	0	2.25
PDT 療法	0	2.25
メトロニダゾール外用	0	2.17
ナルトレキソン内服	0	2.17
アファメラノチド内服	0	2.08
マイクロジノン（ピル）内服	0	2.08
大量γグロブリン注射	0	2.00
免疫抑制剤内服	0	1.92
抗コリン剤内服	0	1.92
サリドマイド内服	0	1.83
電子線/放射線	0	1.83
5-FU 外用	0	1.67

いずれの治療にも抵抗性の症例に対して，その他としてジクロフェナック内服などの選択肢を挙げているが，推奨度は高いものはない．

HHD・DD いずれの疾患も日常生活における摩擦刺激あるいは DD では特に紫外線が増悪因子となることが知られているため，これらに対する回避は治療に先立ちすべての症例において実践が望ましい．また，感染症や疼痛管理，被覆材などを適切に組み合わせて使用することは症状の軽減につながることがあるため合併症の治療として列挙している．

データベース構築

HHD のデータベース登録を REDCap を用いて作成を開始した。データベース収集の目的として以下の 3 点を挙げる。

1）診断基準の見直し
2）重症度基準の見直し
3）治療エビデンスの創出

1）に関して、遺伝子検査を除外したより実臨床に基づく診断基準の策定の要望がある。データベースを活用して遺伝子検査なしで診断が確実にできるかどうか、またどのような項目を加えることで診断感度・特異度をあげることができるかを把握し、最終的に診断基準の改定が可能かどうかを判断する。

2）に関して、現在の重症度判定基準は治療経過、主観的評価が含まれている。一時点での重症度をより正確に反映する指標へ改定する。

3）診療ガイドライン作成で収集した本邦で実施されている治療を中心に実施状況と有効性の評価を行う。

個人調査票およびデータ入力を行う項目について添付のように抽出した。

Field Label 項目ラベル	Choices, Calculations, OR Slider Labels 選択肢、計算式など
Record ID	
（登録者）病院名	
（登録者）部署	
（登録者）ご担当者氏名	
（登録者）メールアドレス	
（登録者）電話番号	
「臨床調査個人票」の有無	1, あるのでアップロードする | 0, ない
「臨床調査個人票」のファイル（1）	
「臨床調査個人票」のファイル（2）	
「臨床調査個人票」のファイル（3）	
「臨床調査個人票」のファイル（4）	
「臨床調査個人票」のファイル（5）	
「臨床調査個人票」のファイル（6）	
「臨床調査個人票」のファイル（7）	
生まれ年	
性別	1, 男 | 2, 女
詳細	
発症年	
症状の概要、経過、特記すべき事項など	
A. 頸部や腋窩、鼠径部、肛囲などの間擦部位に、小水疱と痂皮を付着したびらん性な	1, 該当 | 0, 非該当 | 99, 不明
B. 青壮年期に発症後、症状を反復し慢性に経過する	1, 該当 | 0, 非該当 | 99, 不明
C. 常染色体優性遺伝を示す	1, 該当 | 0, 非該当 | 99, 不明
D. 増悪因子と合併症の存在：高温・多湿・多汗（夏季）、機械的刺激、細菌・真菌・	1, あり | 0, なし | 99, 不明
E. その他の稀な症状の存在：爪甲の白色縦線条、掌蹠の点状小陥凹や角化性小結節、	1, あり | 0, なし | 99, 不明
a. 光顕上、表皮マルピギー層の基底層直上を中心に棘融解による表皮内裂隙を形成す	1, あり | 0, なし | 99, 不明
b. 直接蛍光抗体法で自己抗体が検出されない	1, 該当 | 0, 非該当 | 99, 不明
遺伝子検査の実施	1, 実施 | 0, 未実施
遺伝子検査：ATP2C1	1, 実施 | 0, 未実施
確定診断 ★ 上記で自動判定に変更する	1, 診断確定1；A, B, Cを全て満たし、かつBのa, bの両方を満たすもの | 2, 診断確定2；AとBのa, b
実施した治療【複数選択可能】	0, === いずれの治療もなし | ste_ex, ステロイド外用 | vd3_ex, ビタミンD3外用 | tac_ex, タクロリ
ステロイド外用	1, 効果あり | 0, なし
ビタミンD3外用	1, 効果あり | 0, なし
タクロリムス外用	1, 効果あり | 0, なし
創傷被覆材（抗菌剤含有も含む）	1, 効果あり | 0, なし
抗生物質外用	1, 効果あり | 0, なし
抗真菌剤外用	1, 効果あり | 0, なし
抗ウイルス剤外用	1, 効果あり | 0, なし
レチノイド内服	1, 効果あり | 0, なし
ダプソン内服	1, 効果あり | 0, なし
ステロイド内服	1, 効果あり | 0, なし
アプレミラスト内服	1, 効果あり | 0, なし
テトラサイクリン・マクロライド内服	1, 効果あり | 0, なし
その他の治療内容、及び効果	
皮疹面積	0, 1％未満 | 1, 1％以上5％未満 | 2, 5％以上10％未満 | 3, 10％以上
皮疹部の症状および悪臭	0, なし | 1, 軽度（一時的） | 2, 中等度（頻繁） | 3, 重度（常時）、日常・社会生活の障害（整容上
治療による改善効果と経過	0, 軽快（再熱なし） | 1, 改善効果あり（増悪期間:罹患期間の50%未満） | 2, 改善効果あり（増悪期
合計点	sum([sev_rash_area_cat],[sev_cond_cat],[sev_effect_prog_cat])
腋窩	2, 両側 | 1, 片側 | 0, なし
腋窩の詳細（最大サイズ）	1, 10cm未満 | 2, 10cm以上
鼠径	2, 両側 | 1, 片側 | 0, なし
鼠径の詳細（最大サイズ）	1, 10cm未満 | 2, 10cm以上
頚部	1, あり | 0, なし
頚部の詳細（最大サイズ）	1, 10cm未満 | 2, 10cm以上
肛囲	1, あり | 0, なし
肛囲の詳細（最大サイズ）	1, 10cm未満 | 2, 10cm以上
臍	1, あり | 0, なし
臍の詳細（最大サイズ）	1, 10cm未満 | 2, 10cm以上
乳房下	2, 両側 | 1, 片側 | 0, なし
乳房下の詳細（最大サイズ）	1, 10cm未満 | 2, 10cm以上
その他	1, あり | 0, なし
その他の詳細（部位）	
その他の詳細（最大サイズ）	1, 10cm未満 | 2, 10cm以上
疼痛VAS	

Ｄ．考察

HHD および DD はいずれも稀少疾患のため，大規模な前向き研究は存在しない．そのような状況で,Minds 診療ガイドライン作成指針に沿った診療ガイドライン作成は必ずしも容易ではない.そのため,本研究では同じく稀少疾患であるベーチェット病で採用されているエキスパートによる治療法に対する同意度評価を参考にすることとした．しかし，HHD・DD いずれの疾患も標準的治療とされる概念すら乏しい状況のため，エキスパートの間でも同意度が著しく高い治療はほとんど存在しないことは，これら治療の難しさを反映していると思われる.

各治療選択肢については，エキスパートの経験の有無を重要視し，経験者のいない治療についてはシステマティックレビューを参考に本邦の医療状況を反映してアルゴリズムに取り上げるか判断をした.そのため,HHD に対するボツリヌス毒素治療などは海外では比較的高いエビデンスがある治療として取り上げている.

診療ガイドラインでは，将来的治療選択肢の可能性を示すことも重要な事である．そのため，本邦では未承認薬であるが海外で比較的エビデンスの豊富なナルトレキソンなどを取り上げている.しかし,これら治療について人種差など検証事項は多くある.

今年度成果として HHD の診療ガイドラインを日本皮膚科学会の監修の下で完成させることができた.

DD は，指定難病に向けた準備を行っているが学会認定の診断基準などの策定が前提条件という指摘があるため，診療ガイドラインの策定を進めることが優先される状況である.

Ｅ．結論

HHD の診療ガイドライン（日本語版）が完成した。これは HHD に対する世界初の診療ガイドラインとなるため，今後英語版の作成に向けて準備をして診断基準や重症度分類の標準化を目指す.

Ｆ．健康危険情報

なし

Ｇ.研究発表（令和５年度）

1. 論文発表

岩田浩明、宮内俊成、古村南夫、秋山真志、池田志斈、加賀麻弥、川上民裕、久保宜明、久保亮治、澤村大輔、須賀康、乃村俊史、橋本隆、深井和吉、山本明美、米田耕造

家族性良性慢性天疱瘡　診療ガイドライン

日本皮膚科学会雑誌 134, 273-287, 2024

2. 学会発表

なし

Ｈ．知的財産権の出願・登録状況

なし

家族性良性慢性天疱瘡診療ガイドライン 2023

家族性良性慢性天疱瘡診療ガイドライン策定委員会
岩田浩明[1)]　宮内俊成[2)]　古村南夫[3)]　秋山真志[4)]　池田志斈[5)]　加賀麻弥[5)]
川上民裕[6)]　久保宜明[7)]　久保亮治[8)]　澤村大輔[9)]　須賀　康[10)]　乃村俊史[11)]
橋本　隆[12)]　深井和吉[13)]　山本明美[14)]　米田耕造[15)]

診療ガイドラインの目的

本診療ガイドライン策定委員会は，厚生労働省難治性疾患政策研究事業の一環として発足したものである．家族性良性慢性天疱瘡（別名：ヘイリーヘイリー病）は，青年期以降に腋窩や鼠径部などに難治性のびらん局面を生じる遺伝性皮膚疾患である．責任遺伝子は知られているものの，疾患の発症機序はいまだ解明されておらず有効な治療はほとんどないのが現状である．本診療ガイドラインでは，診断と重症度判定基準は厚生労働省研究班で提唱されたものに準じ，対応する治療について evidence based medicine（EBM）に基づく推奨度を記載し，国内外から発表された新しい知見を踏まえて家族性良性慢性天疱瘡の診療を行うための指針を作成した．しかしながら，当該疾患の稀少さゆえエビデンスレベルの高い臨床研究は少ない．そのため本ガイドラインの治療指針においては，委員会見解に頼らざるを得なかった部分が多く存在する．本ガイドラインは現時点における本邦での標準的診療指針を示したものであるが，実際の診療では個々の症例が有する多彩な患者背景に配慮しながら治療を行っていく必要がある．したがって，本ガイドラインは家族性良性慢性天疱瘡の治療選択を強制するものではなく，医師の裁量を制限するものでもない．今後，診断や治療法の進歩に伴い，必要に応じて適宜改訂されていく必要がある．

1）岐阜大学
2）北海道大学
3）福岡歯科大学・口腔歯学部
4）名古屋大学
5）順天堂大学
6）東北医科薬科大学
7）徳島大学
8）神戸大学
9）弘前大学
10）順天堂大学・浦安病院
11）筑波大学
12）大阪公立大学
13）大阪市立総合医療センター
14）旭川医科大学
15）大阪大谷大学薬学部・臨床薬理学講座

エビデンスレベルと推奨度の基準

エビデンスレベルの評価と推奨度の決定は，ベーチェット病診療ガイドライン 2020 を参考にして行った．家族性良性慢性天疱瘡は稀少疾患でありランダム化比較試験は，2021 年 11 月現在 1 件もない．前向き試験もほとんど行われていないため，エビデンスレベルの高い科学的根拠となる論文や臨床試験はほとんどないのが現状である．副腎皮質ステロイド外用療法のように一般的に行われる治療に関しても前向き試験はないため，エビデンスレベルは低くなる．このような状況を補うためベーチェット病診療ガイドラインで採用されている 5 段階の同意度分類を採用した．ガイドライン策定委員メンバーで報告（症例報告を含む）のある治療法に加え日常的に行われていると推察される治療法を列挙し，それぞれに対して治療経験の有無と同意度を評価した．同意度は，10 回の診療中 9 回以上行う治療を同意度 5 として，以下同意度 4（7 回以上），同意度 3（5 回以上），同意度 2（4 回以下），同意度 1（1 回以下）とした．同意度レベルと推奨度の対応は以下のようにした．

同意度による推奨度

推奨度		同意度
A	行うよう強く勧められる	4.0 以上
B	行うよう勧められる	3.5 以上
C1	行うことを考慮してもよいが，十分な根拠がない	3.0 以上
C2	根拠がないので積極的に勧められない	2.5 以上
D	行わないよう勧められる	2.5 未満

利益相反

本ガイドライン策定委員が所属する施設の利益相反

(conflict of interest：以下 COI) に関する基準（または日本医学会の「医学研究の COI マネージメントに関するガイドライン」*) に基づき，策定委員の COI 状況について自己申告を行った．本ガイドラインの作成に使用した費用は，各委員の自己負担とした．また，策定委員は，本ガイドラインの原稿作成，会議参加等に対する報酬を受け取っていない．ガイドラインの各項は各担当に加えて他の策定委員を含めた全員のコンセンサスを重視するとともに，日本皮膚科学会の定めた手続きに従い推敲を進めた．

以下の項目についてガイドライン策定委員および各委員の一親等内の親族が，家族性良性慢性天疱瘡の診断・治療に関係する企業から何らかの報酬を得たかを申告した．対象期間は 2019 年 1 月 1 日から，2022 年 12 月 31 日までとした．1．役員，顧問報酬，2．株式の利益，3．特許権使用料，4．講演料など，5．原稿料など，6．臨床研究費（受託研究費，共同研究費，治験研究費など），7．奨学寄付金，8．企業などの寄付講座，9．旅費，贈答品などの受領．

開示内容等については，下記 URL を参照．

https://www.dermatol.or.jp/modules/guideline/index.php?content.id=25

概要

家族性良性慢性天疱瘡は，常染色体顕性遺伝を示す先天性皮膚疾患で，出生時には皮膚病変はなく青壮年期に発症することが多い．腋窩・陰股部・頸部・肛囲などの間擦部に小水疱やびらん，痂皮を形成するが，より広範囲に皮膚病変を形成することもある．通常，予後良好な疾患であるが，夏季に悪化し，紫外線曝露や機械的刺激，二次感染が増悪因子になることがある．病理組織学的には，表皮基底層直上から上層の棘融解が特徴的である．責任遺伝子である *ATP2C1* の変異により生じる．

1．原因と発症機序

本症の責任遺伝子である *ATP2C1* 遺伝子は，ゴルジ体膜上の secretory pathway calcium-ATPase 1 (SPCA1) というカルシウムポンプをコードする[1]．SPCA1 はカルシウムやマグネシウムをゴルジ体へ輸送する機能を持ち，細胞質及びゴルジ体のホメオスタシス維持に関与している．ダリエ病と同様に常染色体顕性遺伝を示す機序として，正常アレル由来遺伝子産物の発現が低下することにより生じるハプロ不全が考えられている．しかし細胞質内カルシウム上昇およびゴルジ内のカルシウム低下と皮膚病変の関係は明らかではなく，表皮細胞内に水疱を形成する機序も明らかにされていない[2~5]．現在までに 160 以上の *ATP2C1* 遺伝子の変異が報告されているが，変異部位と症状・重症度などに明らかな関係性はない[6]．

2．症状

I．皮膚症状

出生時には皮膚病変はなく，青壮年期になると腋窩・鼠径・頸部・肛門周囲などの間擦部を中心に，小水疱やびらんを生じ，症状は慢性に経過する[6~8]．天疱瘡や乾癬に類似した臨床像などを呈することがある[9,10]．ときに，より広範囲に皮膚病変が拡がることがあり，胸部・腹部・背部などに拡大する．重症例では，口腔粘膜，食道粘膜，腟粘膜に病変が及ぶこともある[11,12]．広範囲・重篤になったときは著明な疼痛を示し QOL が低下する．高度の湿潤状態の皮膚病変では，ときに，悪臭を呈することがある．全身の細胞でカルシウム調節異常が存在する可能性があるが，他臓器病変は一般的に認められない．

II．増悪因子

夏季に増悪し，冬季に軽快する傾向がある．発汗時に増悪する．しばしば，皮膚病変部に，ヘルペスウイルスや細菌の感染を合併する．そのほか，疥癬，妊娠，光線曝露などによる増悪の報告がある[13~20]．

III．合併症

皮膚症状に細菌・真菌・ウイルスなどの感染症を併発することがある．明らかながん化との因果関係は証明されていないが，腟粘膜や陰茎からの有棘細胞がんの発生の報告がある[21~24]．マウスにおいて *Atp2c1* のヘテロ変異によるハプロ不全では，ヒトの表現型は再現されず有棘細胞がんの発生が 25％ほどに認められた[25]．

IV．その他の症状

50％ほどの患者に爪甲の白色縦線条[7]，掌蹠の点状小陥凹や角化性小結節が認められる．

3．疫学

日本人の患者数についての正確な統計はないが，およそ 300 名程度の通院患者がおり，少なくとも数百名

表

以下３項目のスコアの合計点数（　　）点
重症：８点以上　中等症：３～７点　軽症：２点以下

スコア	皮疹面積[注1]	皮疹部の症状[注2]および悪臭	治療[注3]による皮疹面積の改善
0	1% 未満	なし	軽快（再燃なし）
1	1% 以上 5% 未満	軽度（一時的）	改善効果あり（増悪期間：罹患期間の 50% 未満）
2	5% 以上 10% 未満	中等度（頻繁）	改善効果あり（増悪期間：罹患期間の 50% 以上）
3	10% 以上	重度（常時） 日常・社会生活の障害[注4]	改善効果なし
スコア欄 （該当するスコアに○をつける）	0　1　2　3	0　1　2　3	0　1　2　3

注１　増悪時の皮疹が体表面積に占める割合（%）
注２　皮疹部の疼痛やそう痒，二次感染によるものを含む
注３　ステロイドやレチノイドなどによる内服治療および外科的切除など現時点でのあらゆる手段を用いたものを含む
注４　整容上の問題で身体的，精神的な著しい制約を受ける場合を含む

以上の患者が日本にいると推定される（https://www.nanbyou.or.jp/entry/4490）．一方，欧米では人口約５万人に１人の割合と推定されている[26]．常染色体顕性遺伝のため50%の確率で子に遺伝するが，約30%が孤発例である[7,24]．

4. 予後

長期にわたり皮膚症状の寛解・再燃を繰り返す．比較的長期間の寛解状態を示す例や，加齢に伴い軽快傾向がみられる例もある．

5. 病理組織学的所見

表皮基底層より上層で棘融解が見られ，裂隙を形成する．棘融解は“崩れたレンガの壁”様と表現される．異常角化細胞も散見される．真皮乳頭が基底層１層に覆われた絨毛状変化を呈することがある．真皮には種々の程度の炎症細胞浸潤を伴う[27~29]．

6. 診断・重症度評価

特徴的臨床所見と病理組織学的検査が重要である．さらに家族歴および遺伝子変異検索を組み合わせて診断をする．診断基準および重症度評価は以下のごとくである（表）．

1. 診断基準

I. 診断基準項目

A. 臨床的診断項目

1. 主要項目

a. 頸部や腋窩，鼠径部，肛囲などの間擦部位に，小水疱と痂皮を付着したびらん性ないし浸軟性紅斑局面を形成する．皮疹部のそう痒や肥厚した局面に生じた亀裂部の痛みを伴うこともある．

b. 青壮年期に発症後，症状を反復し慢性に経過する．20～50歳代の発症がほとんどである．皮疹は数カ月～数年の周期で増悪，寛解を繰り返す．

c. 常染色体顕性遺伝を示す（注：本邦症例の約３割は孤発例）．

2. 参考項目

a. 増悪因子と合併症の存在

高温・多湿・多汗（夏季），機械的刺激，細菌・真菌・ウイルスによる二次感染．

b. その他の稀な症状の存在

爪甲の白色縦線条，掌蹠の点状小陥凹や角化性小結節，口腔内～食道病変．

B. 病理診断項目

1. 光顕上，表皮マルピギー層の基底層直上を中心に棘融解による表皮内裂隙を形成する．裂隙中の棘融解した角化細胞は少数のデスモソームで緩やかに結合しており，崩れかけたレンガ壁 dilapidated brick wall と表現される．ダリエ病でみられる異常角化細胞〔顆粒体（grains）〕がまれに出現する．棘融解はダリエ病に比べて表皮中上層まで広く認められることが多い．

2. 直接蛍光抗体法で自己抗体が検出されない．

II. 遺伝子診断

病因となる遺伝子変異が，*ATP2C1* の遺伝子検査により確認される．変異には多様性があり，遺伝子変異

の部位・種類と臨床的重症度との相関は明らかにされていない．

III．診断のカテゴリー

Definite：以下の1）又は2）のいずれかを満たしたものをDefiniteとする．

1）臨床的診断項目Aの主要項目1のa～cを全て満たし，かつ病理診断項目Bの1，2の両方を満たすもの．

2）臨床的診断項目Aの主要項目1のaを満たすもののうち，病理診断項目Bの1，2の両方を満たし，かつ遺伝子変異陽性のもの．

但し，発症初期で臨床症状の軽微なものは疑診とし，後日，増悪・再燃時に明確な所見が得られた時にDefiniteとする．

注）間擦部に皮疹を生じる脂漏性皮膚炎や乾癬，白癬・皮膚カンジダ症・伝染性膿痂疹・ヘルペスなどの感染性皮膚疾患，乳房外パジェット病，尋常性天疱瘡，増殖性天疱瘡，ダリエ病などが除外できるものとする．

2．重症度分類

表に示すスコア計算表にもとづいて重症度を算定する．重症度は軽症，中等症，重症に分類される．

診療ガイドライン

未だ根治的治療法がなく，長期の療養を必要とし日常・社会生活に支障をきたす重症例も存在する．対症療法にて速やかに皮疹と自覚症状を寛解させ，増悪因子を避け，日常生活に支障のない状態（寛解状態）をできるだけ維持することが重要である．生活指導も併せて行う．発汗後はすぐに汗を拭き取り，乾燥した清潔な衣類に着替えるなど，患部を乾燥させ清潔な状態に保つようにする．ゆったりとした通気性の良い蒸れにくい衣類で摩擦を避け，温水洗浄便座の使用で皮膚への刺激を減らす．滲出液が多い場合には水分吸収パッドなどを下着と併用する．刺激物の摂取，ホルモンサイクル（月経や妊娠・出産），ストレス，肥満によって誘発される例もあり，食事内容や体重の管理などの生活指導を行う必要がある．

実際の診療では診断基準を満たし，重症度評価をしたのちに軽症か中等症以上かで初期治療を選択する．症状をコントロールする目的の治療と増悪因子（発汗抑制，感染対策など）に対する治療とに分けて選択する必要がある．なお，ここに列挙する治療は，ステロイド外用療法以外は家族性良性慢性天疱瘡に対して保険適用外であることに注意すべきである（図）．

軽症

ストロングクラス以上のステロイド外用を第一選択とする．ビタミンD3軟膏やタクロリムス軟膏も時に有効である．外用治療では密封療法（ODT）は増悪のリスクのため避けるべきである．

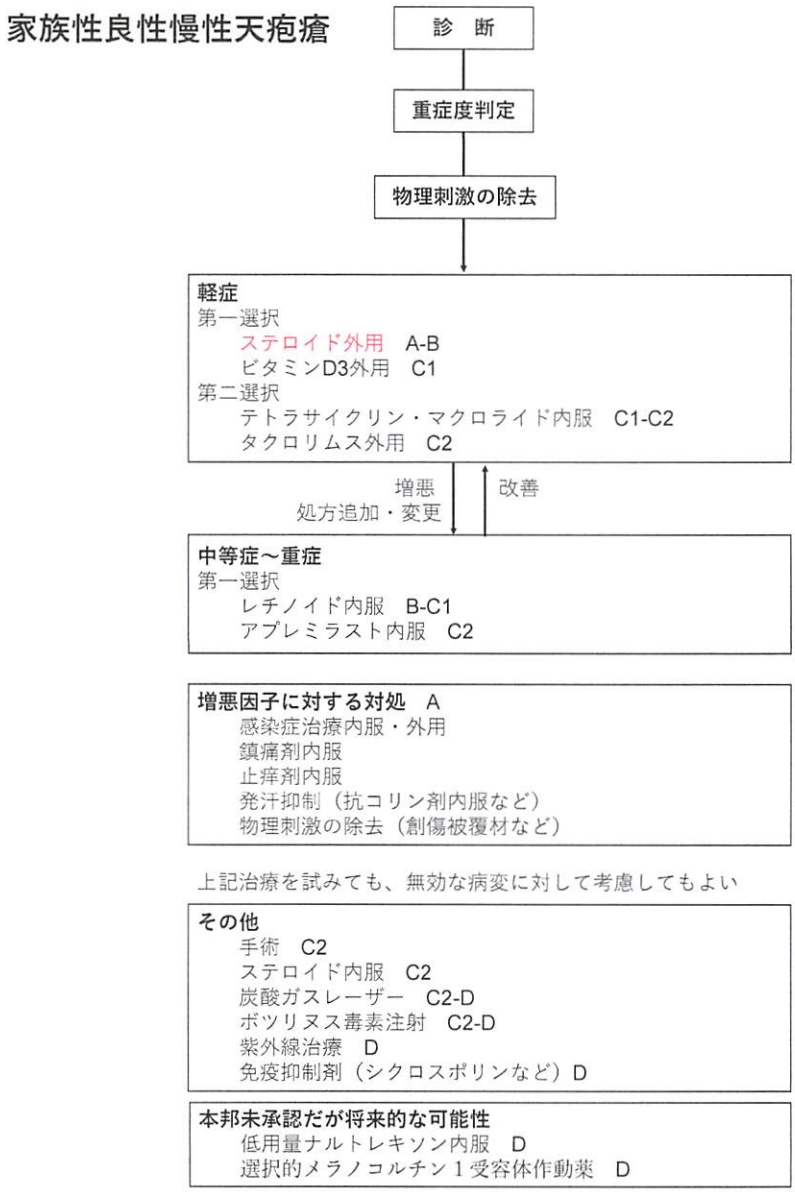
中等症以上

局所療法に加えて全身療法を考慮する．レチノイド内服や免疫抑制剤を用いることがある．アプレミラストの有効例の報告もある．一部にコントロールできない症状がある場合には，手術，炭酸ガスレーザー，ボツリヌス毒素注射などの局所治療を併用することも考慮する．

増悪因子に対して

高温，多湿，機械的刺激などすでに知られている増悪因子は避けることが重要である．二次感染として，細菌，真菌，ウイルス感染症は皮疹の悪化・拡大だけでなく，痛みやそう痒など自覚症状と悪臭を悪化させる．単純ヘルペスウイルスによるKaposi水痘様発疹症の合併は痛みが強く抗ウイルス薬にて治療する．そう痒と疼痛に対して，抗アレルギー薬・抗ヒスタミン薬，適宜鎮痛剤を併用する．発汗抑制のために抗コリン薬内服も併用されることがある．創傷被覆材については十分なエビデンスはないが，個々の症例にあわせて適宜使用を検討してもよい．

図　家族性良性慢性天疱瘡治療アルゴリズム



	推奨度	同意度
A	行うよう強く勧められる	4.0以上
B	行うよう勧められる	3.5以上
C1	行うことを考慮してもよいが，十分な根拠がない	3.0以上
C2	根拠がないので積極的に勧められない	2.5以上
D	行わないよう勧められる	2.5未満

赤字：保険適用*　（添付文章で効能・効果を確認のこと）

CQ1　家族性良性慢性天疱瘡の患者に対してステロイド外用を行うべきか？
CQ2　家族性良性慢性天疱瘡の患者に対してビタミン D3 外用を行うべきか？
CQ3　家族性良性慢性天疱瘡の患者に対してタクロリムス外用を行うべきか？
CQ4　家族性良性慢性天疱瘡の患者に対してテトラサイクリン・マクロライド内服を行うべきか？
CQ5　家族性良性慢性天疱瘡の患者に対してレチノイド内服を行うべきか？
CQ6　家族性良性慢性天疱瘡の患者に対してアプレミラスト内服を行うべきか？
CQ7　家族性良性慢性天疱瘡の患者に対してステロイド内服を行うべきか？
CQ8　家族性良性慢性天疱瘡の患者に対して手術治療を行うべきか？
CQ9　家族性良性慢性天疱瘡の患者に対して炭酸ガスレーザーを行うべきか？
CQ10　家族性良性慢性天疱瘡の患者に対して紫外線治療を行うべきか？
CQ11　家族性良性慢性天疱瘡の患者に対してボツリヌス毒素注射を行うべきか？
CQ12　家族性良性慢性天疱瘡の患者に対して免疫抑制剤内服を行うべきか？
CQ13　家族性良性慢性天疱瘡の患者に対して物理的刺激除去を含めた増悪因子の対処を行うべきか？
CQ14　家族性良性慢性天疱瘡の患者に対して低用量アヘン受容体拮抗薬のナルトレキソン内服を行うべきか？
CQ15　家族性良性慢性天疱瘡の患者に対して選択的メラノコルチン 1 受容体作動薬による治療を行うべきか？

CQ1　家族性良性慢性天疱瘡の患者に対してステロイド外用を行うべきか？

推奨度	推奨文	平均同意度
A～B	行うよう強く勧められる～行うよう勧められる	4.2

解説

家族性良性慢性天疱瘡の罹患皮膚に，ステロイド外用の治療が奏効することが指摘されている．Burge による横断研究では，58 例中 50 例（86%）の家族性良性慢性天疱瘡にステロイド外用が奏効した[7]．特に病初期に効果があり，抗菌薬外用との併用によってステロイド外用の副作用である易感染性が回避できた．Ikeda らは 7 例全例にステロイド外用が奏効し，うち 6 例がストロンゲストレベルのステロイド外用が奏効した[30]．ステロイド外用は 1 日 2 回の投与で，2～16 週間の寛解を導いた．また，ステロイド外用による皮膚局所の感染を予防するために，抗菌薬外用を併用した症例もあった．こうした過去の報告を反映して，レビュー論文では第一選択の既存治療としてステロイド外用が記載されている[26,31]．

エキスパートの見解として平均治療同意度 4.20 であるが，RCT 論文はなく基礎研究エビデンスもないため，委員会の見解として推奨度 A～B　行うよう強く勧められる～行うよう勧められる，とした．

CQ2　家族性良性慢性天疱瘡の患者に対してビタミン D3 外用を行うべきか？

推奨度	推奨文	平均同意度
C1	行うことを考慮してもよいが，十分な根拠がない	3.0

解説

家族性良性慢性天疱瘡におけるビタミン D3 外用の有効性を指摘する報告が少数ある．Bianchi ら，Rajpara らの報告ではびらん/痂皮へのカルシトリオール軟膏外用が有効だった[32,33]．Aoki らはタカルシトール軟膏外用が奏効した患者において，皮疹部からの培養表皮細胞においても培養液中へのタカルシトール添加が角化細胞の離開を抑えると結論付けている[34]．既存のレビュー論文では外用ステロイドの無効例に対する代替治療として推奨されている[26]．軟膏，ローションなど基材による比較を行った文献はなかった．

エキスパートの見解として平均治療同意度 3.00 であり，文献の蓄積が少なくガイドラインとしての根拠は低いものの安全性の高さを考慮し，推奨度 C1　行うことを考慮してもよいが，十分な根拠がない，とした．

CQ3　家族性良性慢性天疱瘡の患者に対してタクロリムス外用を行うべきか？

推奨度	推奨文	平均同意度
C2	根拠がないので積極的に勧められない	2.79

解説

家族性良性慢性天疱瘡におけるタクロリムス軟膏の外用の有効性を示すエビデンスレベルの高い臨床研究はない．一方，有効であったとする症例報告は多い[22,35~40]．多くの症例報告において，具体的な使用法は，タクロリムス 0.1％軟膏の 1 日 1～2 回の外用である．タクロリムス 0.03％軟膏の 1 日 2 回の外用が有効であった症例も報告されている[41]．エリスロマイシン内服と併用することで，2 週間で速やかに皮疹の軽快を得たとの報告もある[38]．レビュー論文において，タクロリムス軟膏の外用は，ステロイド外用のような皮膚萎縮をきたすことがないので，顔面，頸部などにも長期にわたり使用できる有益性が述べられている[26]．その一方では，タクロリムス軟膏の外用が無効であった症例[42]や，タクロリムス軟膏の外用によって増悪した症例報告がある[43]．また，タクロリムス軟膏の使用例で扁平上皮がんが生じた例が報告されている[22]．タクロリムス軟膏外用による発がんリスクについては十分なデータがなく，タクロリムス軟膏外用症例では注意深いフォローアップが必要である[44]．エキスパートの見解として平均治療同意度 2.79 であり，高いエビデンスレベルの臨床研究がないことや発がんリスクを考慮すると，タクロリムス軟膏外用は，軽症例における局所コントロール目的として第二選択の治療法と位置付ける．推奨度は，C2　根拠がないので積極的に勧められない，とした．

CQ4　家族性良性慢性天疱瘡の患者に対してテトラサイクリン・マクロライド内服を行うべきか？

推奨度	推奨文	平均同意度
C1～C2	行うことを考慮してもよいが，十分な根拠がない～根拠がないので積極的に勧められない	3.14

解説

テトラサイクリン系抗菌薬には，免疫調整作用があり種々の難治性皮膚疾患に使用されてきている．家族性良性慢性天疱瘡においても複数の症例報告がある．Le Saché-de Peufeilhoux らの報告によると，ドキシサイクリン 100 mg/日を 3 カ月内服治療することで 6 症例のうち 5 症例が完全寛解に至ったとしている[45]．この 5 症例のうち 2 症例は引き続いて 50～100 mg/日の内服を継続することで完全寛解を 5 年間維持でき，1 症例は良い状態を維持できた．さらに，ドキシサイクリンが有効であったとする 3 つの報告があり，まとめると 8 症例のうち 7 症例でドキシサイクリン治療による完全寛解が得られた[46~48]．

ミノサイクリン内服の効果があったとする報告がある．Higashimae らは，ミノサイクリンとニコチン酸アミド内服加療によって，2 症例に部分的な寛解が得られたとしている．ミノサイクリン 200 mg/日により，2 カ月で皮疹が完全消退し，中止後 3 カ月でも皮疹の再燃はなかった[49]．同じように，ミノサイクリン内服により皮疹が改善したという 2 つの症例報告がある[50,51]．

マクロライド内服については，テトラサイクリン系抗菌薬と同様に免疫調整作用を期待して投与するという選択肢の可能性はあるものの，1 例の症例報告があるのみで，タクロリムス軟膏外用との併用で効果があったというもので，内服単独の効果をみたものはない[38]．

エキスパートの見解として平均治療同意度 3.14 であり，これまでランダム化された報告はないものの，有効であるとする症例報告が散見され，副作用についても問題ないとされている．テトラサイクリン内服・マクロライド内服については，推奨度 C1～C2　行うことを考慮してもよいが，十分な根拠がない～根拠がないので積極的に勧められない，とした．

CQ5　家族性良性慢性天疱瘡の患者に対してレチノイド内服を行うべきか？

推奨度	推奨文	平均同意度
B～C1	行うよう勧められる～行うことを考慮してもよいが，十分な根拠がない	3.20

解説

本邦ではエトレチナートは家族性良性慢性天疱瘡に保険適用がないが，ビタミンA誘導体の有効性についていくつかの症例報告がある[9,15,52]．エトレチナートは，細菌感染を契機に汎発化した重症例（60 mg/day）[15]や水疱形成が目立った症例（25 mg/day）[9]に投与され，有効であったことが報告されている．低用量で有効であった症例報告（10 mg/day）[52]もある．本邦では使用することができないが，他のビタミンA誘導体についても症例報告レベルではあるが，アシトレチン，イソトレチノイン，アリトレチノインの有効例が報告されている[53～57]．一方で，ビタミンA誘導体の無効例や，かえって症状が悪化した症例の報告も少なくないこと[26]やプラセボと比較した二重盲検試験が存在しないことから，本症に対するビタミンA誘導体の有効性についてのエビデンスは十分とは言えない．しかしながら，有効な治療選択肢が少ない現状や本エキスパートの見解を鑑みてに対するアンケート結果に鑑みて，家族性良性慢性天疱瘡に対するエトレチナート内服については，推奨度B～C1　行うよう勧められる～行うことを考慮してもよいが，十分な根拠がない，とした．

CQ6　家族性良性慢性天疱瘡の患者に対してアプレミラスト内服を行うべきか？

推奨度	推奨文	平均同意度
C2	根拠がないので積極的に勧められない	2.79

解説

家族性良性慢性天疱瘡の患者に対してアプレミラスト内服が効果を示したとする症例報告[58～61]と，効果が見られなかったという症例報告[62]がある．効果を示したとする症例報告は独立した4報の報告であり，症例数はそれぞれ4例，2例，1例，1例の合計8症例で，皮膚症状の改善を認めたと報告されている．アプレミラストの内服維持量は60 mg/dayが4例，30 mg/dayが3例，記載なしが1例であった．一方，効果が見られなかった5例をまとめた報告[62]では，5例中4例では効果が見られず，1例では下痢の副作用のため内服を継続できなかったと報告されている．

副作用については，上記の合計13例中6例において認められており，その内容は下痢，頭痛，嘔気，筋肉痛であった．

独立した複数の施設で効果が見られており，副作用についても問題ないとされているものの，これまで高いエビデンスの報告はなく，エキスパートの見解として平均治療同意度2.79であった．そのため，推奨度C2　根拠がないので積極的に勧められない，とした．

CQ7　家族性良性慢性天疱瘡の患者に対してステロイド内服を行うべきか？

推奨度	推奨文	平均同意度
C2	根拠がないので積極的に勧められない	2.53

解説

家族性良性慢性天疱瘡に対するステロイド内服については慎重な使用が求められる．Burgeらの横断研究では，58例中2例に有効例を認めただけである[7]．Benmously-Mlikaらは，20例を後方視的に解析した結果，ステロイド内服は1例（0.5 mg/kg/日）に有効例を認めた[63]．ステロイド内服は増悪時に使用されることがあるが，休薬後の増悪リスクがあるため慎重に考慮すべきである．使用する際には，できるだけ短期の内服にとどめるべきである．

エキスパートの見解として平均治療同意度2.53であり，有効であるとする報告があるが，減量・休薬時の増悪リスクがある．そのため，推奨度C2　根拠がないので積極的に勧められない，とした．

CQ8　家族性良性慢性天疱瘡の患者に対して手術治療を行うべきか？

推奨度	推奨文	平均同意度
C2	根拠がないので積極的に勧められない	2.60

解説

家族性良性慢性天疱瘡に対する外科的処置は，アブレーション，外科的切除，植皮術などの報告がある．アブレーション術ではダイヤモンドホイールなどを用いて，真皮浅層まで皮膚表面を削り，10日前後で再上皮化を待つ手法である．Hamm らは，10例の46か所に対してアブレーション術を実施した結果，38部位で3〜79カ月の改善が得られた．しかし，8部位において再燃を認めている[64]．Hamm らの症例を含む18例，58部位に対するまとめでは，有効性が83%であった[65]．

外科的切除及び植皮術は，複数の症例報告[66〜68]による有効例が報告されており，侵襲的であるものの根治的治療の方法の一つと考えられている．

エキスパートの見解として平均治療同意度2.60であり，有効であるとする報告があるが，侵襲的治療であり高いエビデンスがない．そのため，推奨度C2　根拠がないので積極的に勧められない，とした．

CQ9　家族性良性慢性天疱瘡の患者に対して炭酸ガスレーザーを行うべきか？

推奨度	推奨文	平均同意度
C2〜D	根拠がないので積極的に勧められない〜行わないよう勧められる	2.47

解説

家族性良性慢性天疱瘡に対する炭酸ガスレーザー治療は最近の複数のレビュー論文で記載されている[69〜71]．アブレーション同様に真皮浅層までを焼却し再上皮による治癒を待つ．2015年に報告されたシステマティック・レビューでは，炭酸ガスレーザー治療を受けた23例において4〜144カ月間経過観察され，10例（43%）で再発なし，10例（43%）で50%以上の改善，2例（8%）で50%未満の改善，改善がみられなかったのは1例（4%）のみで，色素沈着や瘢痕などの副作用は軽度だったと報告されている[72]．その後，炭酸ガスレーザーの有効例は国内外から蓄積され，有効例は40例を超えている[73,74]．Hochwalt らは，炭酸ガスレーザー治療を行った13例に対して後方視的に検討した．全員が治療後のQOL改善を認めており，治療部位の再燃もなかった[71]．1症例に施術後の局所感染症を認めたが，それ以外の大きな有害事象は無かった．

エキスパートの見解として平均治療同意度2.47であり，有効であるとする報告があるが，侵襲的治療であり高いエビデンスがない．そのため，推奨度C2〜D　根拠がないので積極的に勧められない〜行わないよう勧められる，とした．

CQ10　家族性良性慢性天疱瘡の患者に対して紫外線治療を行うべきか？

推奨度	推奨文	平均同意度
D	行わないよう勧められる	2.14

解説

皮膚角化細胞に紫外線照射をした場合，*ATP2C1* mRNA発現が有意に低下したという基礎研究がある[75]．さらに，紫外線は家族性良性慢性天疱瘡に対する増悪因子の一つという意見もある[26]．一方で，紫外線治療の有効性は少数の報告がある．Hayakawa らは，乾癬との合併例に対してナローバンドUVBを実施したところ家族性良性慢性天疱瘡の皮疹も改善が得られたとしている[76]．その他にも，ナローバンドUVB治療単独[77〜79]あるいはレチノイド内服治療との併用[57,80]で良好な結果を得たとの報告がある．

エキスパートの見解として平均治療同意度2.14であり，有効であるとする報告があるが，悪化因子としての意見や基礎研究もある．そのため，推奨度D　行わないよう勧められる，とした．

CQ11　家族性良性慢性天疱瘡の患者に対してボツリヌス毒素注射を行うべきか？

推奨度	推奨文	平均同意度
C2〜D	根拠がないので積極的に勧められない〜行わないよう勧められる	2.36

解説

ボツリヌス毒素は，エックリン汗腺に作用する神経終末からのアセチルコリンの放出を抑制し発汗の減少をもたらす[69]．Dreyfus らは，26 例の患者に対する家族性良性慢性天疱瘡に対するボツリヌス A 毒素注射治療のオープンラベルの臨床研究を報告している[81]．25 IU/mL に希釈したボツリヌス A 毒素を 1 カ所に対して 50 IU 投与したところ，Improvement Global Assessment スコア（IGA，0〜4 の 5 段階評価）は，治療後 6 カ月の時点で評価できた 15 例中 12 例（80%）に軽度改善以上（1〜4）と報告された．全身性の有害事象は認めなかった[81]．Dousset らは，8 人の患者にボツリヌス A 毒素 300 IU を局所注射したところ 80%の患者に有効であった[82]．Koeyers らは複数の治療が無効であった 6 例にボツリヌス A 毒素を使用し，全例で症状が改善したと報告している[83]．

エキスパートの見解として平均治療同意度 2.36 であり，比較的多くの有効であるとする報告と少数例で実施した臨床研究がある．しかし，エキスパート委員の中に経験者は一人もいない．そのため，推奨度 C2〜D 根拠がないので積極的に勧められない〜行わないよう勧められる，とした．

CQ12　家族性良性慢性天疱瘡の患者に対して免疫抑制剤内服を行うべきか？

推奨度	推奨文	平均同意度
D	行わないよう勧められる	2.14

解説

免疫抑制剤の内服は家族性良性慢性天疱瘡に対して，ステロイド内服同様に治療抵抗例・増悪例に有効なことがあるが，休薬時の悪化に注意が必要である．シクロスポリン，アザチオプリン，メトトレキサートなどの有効例の報告は少数ある．シクロスポリンでは 2.5〜5 mg/kg/日で有効であったという報告は少数ある[84,85]が，無効例も同様に少数報告がある[42,86]．メトトレキサートの内服治療[86,87]，あるいは局所注射[88]の有効例が報告されている．

エキスパートの見解として平均治療同意度 2.14 であり，少数の有効例の報告がある．しかし，エキスパート委員の中に経験者は一人もいない．そのため，推奨度 D　行わないよう勧められる，とした．

CQ13　家族性良性慢性天疱瘡の患者に対して物理的刺激除去を含めた増悪因子の対処を行うべきか？

推奨度	推奨文
A	行うよう強く勧められる

解説

家族性良性慢性天疱瘡は，摩擦刺激は症状の誘発・悪化をもたらすことが知られている[69,89]．日常生活では，柔らかい肌触りの衣類を選ぶ，締め付けるような服や下着は避ける，こすれる部分には柔らかいパッドを当てるなど物理的な刺激を避ける工夫が求められる．また，体重コントロールを行い衣服との摩擦を減らすことも心掛ける必要がある．

発汗は増悪因子の一つであるため，熱刺激や高温の環境をできる限り避けるべきである．ボツリヌス毒素注射も発汗抑制により効果が生じると考えられるが，それ以外にも発汗の抑制を目的として抗コリン薬内服が用いられることもある．

患部のそう痒あるいは疼痛に対しては，適宜抗ヒスタミン薬内服や鎮痛剤の使用が求められる．

細菌，真菌，ウイルスによる二次感染が生じると病変の増悪をもたらすため，二次感染が生じた場合あるいは疑われる場合には，抗菌薬，抗真菌薬，抗ウイルス薬の内服・外用を行う必要がある．

CQ14　家族性良性慢性天疱瘡の患者に対して低用量アヘン受容体拮抗薬のナルトレキソン内服を行うべきか？

推奨度	推奨文	平均同意度
D	行わないよう勧められる	2.14

解説

Riquelme-Mc Loughlin らは，家族性良性慢性天疱瘡14例に対する低用量ナルトレキソンの使用例を報告している[90]．1.5～6 mg/日で開始し治療反応性を見ながら増量をしている症例が多く，結果8例に有効であり，そのうち6例は再燃を認めている．一方で，6例には無効であったとしている．ほかにも，低用量内服治療にて有効であったという30例以上の報告がある[91～93]．

本邦では未承認薬でありその有効性については検証できていない．将来的な治療選択肢の可能性として記載する．そのため，推奨度D　行わないよう勧められる，とした．

CQ15　家族性良性慢性天疱瘡の患者に対して選択的メラノコルチン1受容体作動薬による治療を行うべきか？

推奨度	推奨文	平均同意度
D	行わないよう勧められる	2.07

解説

家族性良性慢性天疱瘡に対する1件の前向き臨床研究がある．2例に対して皮下埋め込み型徐放製剤アファメラノチドを使用して2カ月後に寛解を得た[94]．有害事象は特になかったとされている．しかし，本剤は作用機序からメラノサイトの活性化による色素の増強の有害事象が生じる可能性がある[95]．

本邦では未承認薬でありその有効性については検証できていない．将来的な治療選択肢の可能性として記載する．そのため，推奨度D　行わないよう勧められる，とした．

エビデンスレベルと推奨度の決定基準

下記の様に，エビデンスレベル分類と推奨度の分類基準を用いた．

［エビデンスレベルと推奨度の分類基準］
A：エビデンスのレベル分類
I：システマティック・レビュー/メタアナリシス
II：1つ以上のランダム化比較試験
III：非ランダム化比較試験
IV：分析疫学的研究（コホート研究や症例対照研究）
V：記述研究（症例報告や症例集積研究）
VI：専門委員会や専門家個人の意見*1

B：推奨度の分類*2
A：行うよう強く勧められる
（少なくとも1つの有効性を示すレベルIもしくは良質のレベルIIのエビデンスがあること）
B：行うよう勧められる
（少なくとも1つ以上の有効性を示す質の劣るレベルIIか良質のレベルIII或いは非常に良質のIV．エビデンスレベルと推奨度の分類基準のエビデンスがあること）
C1：行うことを考慮してもよいが，十分な根拠*3がない
（質の劣るIII～IV，良質な複数のV，或いは委員会が認めるVI）
C2：根拠*3がないので積極的に勧められない
（有効なエビデンスがない，或いは無効であるエビデンスがある）
D：行わないよう勧められる
（無効或いは有害であることを示す良質のエビデンスがある）

注：
*1　基礎実験によるデータ及びそれから導かれる理論はこのレベルとする．
*2　本文中の推奨度が必ずしも上記と一致しないものがある．国際的にもエビデンスが不十分である状況，また海外のエビデンスをそのまま我が国に適用できない実情等を考慮し，さらに実用性を勘案し，エビデンスレベルを示した上で，委員会でのコンセンサスに基づき推奨度のグレードを決定した箇所があるからである．
*3　根拠とは臨床試験や疫学研究による知見を指す．

文献

1) Hu Z, Bonifas JM, Beech J, et al: Mutations in ATP2C1, encoding a calcium pump, cause Hailey-Hailey disease. Nat Genet, 2000; 24: 61–65.
2) Cialfi S, Le Pera L, De Blasio C, et al: The loss of ATP2C1 impairs the DNA damage response and induces altered skin homeostasis: Consequences for epidermal biology in Hailey-Hailey disease. Sci Rep, 2016; 6. doi:10.1038/srep31567.
3) Manca S, Magrelli A, Cialfi S, et al: Oxidative stress activation of miR-125b is part of the molecular switch for Hailey-Hailey disease manifestation. Exp Dermatol, 2011; 20: 932–937.
4) Jahangir A, Ozcan C, Holmuhamedov EL, Terzic A: Increased calcium vulnerability of senescent cardiac mitochondria: Protective role for a mitochondrial potassium channel opener. Mech Ageing Dev, 2001; 122: 1073–1086.
5) Aronchik I, Behne MJ, Leypoldt L, et al: Actin Reorganization Is Abnormal and Cellular ATP Is Decreased in Hailey-Hailey Keratinocytes. J Invest Dermatol, 2003; 121: 681–687.
6) Nellen RGL, Steijlen PM, van Steensel MAM, et al: Mendelian Disorders of Cornification Caused by Defects in Intracellular Calcium Pumps: Mutation Update and Database for Variants in ATP2A2 and ATP2C1 Associated with Darier Disease and Hailey-Hailey Disease. Hum Mutat, 2017; 38: 343–356.
7) Burge SM: Hailey-Hailey disease: the clinical features, response to treatment and prognosis. Br J Dermatol, 1992; 126: 275–282.
8) Ikeda S, Shigihara T, Mayuzumi N, et al: Mutations of ATP2C1 in japanese patients with Hailey-Hailey disease: Intrafamilial and interfamilial phenotype variations and

lack of correlation with mutation patterns. J Invest Dermatol, 2001; 117: 1654–1656.
9) Hunt MJ, Salisbury ELC, Painter DM, Lee S: Vesiculobullous Hailey-Hailey disease: Successful treatment with oral retinoids. Australas J Dermatol, 1996; 37: 196–198.
10) Iijima S, Hamada T, Kanzaki M, et al: Sibling cases of Hailey-Hailey disease showing atypical clinical features and unique disease course. JAMA Dermatology, 2014; 150: 97–99.
11) Dadban A, Guillot B: Oesophageal involvement in familial benign chronic pemphigus [2]. Acta Derm. Venereol, 2006; 86: 252–253.
12) Fresco A, Jacob J, Raciti P, et al: Hailey-Hailey disease with acantholysis of the oral and oesophagogastric mucosa. Br J Dermatol, 2020; 182: 1294–1296.
13) Rao AG: Hailey-Hailey disease on sun-exposed areas. Indian J Dermatol, 2013; 58: 412.
14) Choi DJ, Oh CW, Yoon TJ, Kim TH: Hailey-Hailey disease on sun-exposed areas. Photodermatol Photoimmunol Photomed, 2002; 18: 214–215.
15) Mashiko M, Akiyama M, Tsuji-Abe Y, Shimizu H: Bacterial infection-induced generalized Hailey-Hailey disease successfully treated by etretinate. Clin Exp Dermatol, 2006; 31: 57–59.
16) Takami Y, Akutsu Y, Suzuki M, Takahashi M: Familial benign chronic pemphigus generalized by Pseudomonas infection. J Dermatol, 1986; 13: 474–476.
17) Peppiatt T, Keefe M, White JE: Hailey-Hailey disease--exacerbation by herpes simplex virus and patch tests. Clin Exp Dermatol, 1992; 17: 201–202.
18) Gerdsen R, Hartl C, Christ S, et al: Hailey-Hailey disease: Exacerbation by scabies. Br J Dermatol, 2001; 144: 211–212.
19) Suehiro M, Katoh N, Kishimoto S: Hailey-Hailey disease exacerbated by scabies. J Dermatol, 2005; 32: 223–224.
20) Mauzo SH, Sulit DJ: Hailey-Hailey disease exacerbated by multiple pregnancies: Case report and review of the literature. Dermatol Online J, 2014; 20. doi: 10.5070/d320100242 57.
21) Chun SI, Whang KC, Su WPD: Squamous cell carcinoma arising in Hailey-Hailey disease. J Cutan Pathol, 1988; 15: 234–237.
22) Von Felbert V, Hampl M, Talhari C, et al: Squamous cell carcinoma arising from a localized vulval lesion of Hailey-Hailey disease after tacrolimus therapy. Am J Obstet Gynecol, 2010; 203.
23) Cockayne SE, Rassl DM, Thomas SE: Squamous cell carcinoma arising in Hailey-Hailey disease of the vulva. Br J Dermatol, 2000; 142: 540–542.
24) Holst VA, Fair KP, Wilson BB, Patterson JW: Squamous cell carcinoma arising in Hailey-Hailey disease. J Am Acad Dermatol, 2000; 43: 368–371.
25) Okunade GW, Miller ML, Azhar M, et al: Loss of the Atp2c1 Secretory Pathway Ca2+-ATPase (SPCA1) in mice causes Golgi stress, apoptosis, and midgestational death in homozygous embryos and squamous cell tumors in adult heterozygotes. J Biol Chem, 2007; 282: 26517–26527.
26) Ben Lagha I, Ashack K, Khachemoune A: Hailey-Hailey Disease: An Update Review with a Focus on Treatment Data. Am J Clin Dermatol, 2020; 21: 49–68.
27) Metze D, Hamm H, Schorat A, Luger T: Involvement of the adherens junction-actin filament system in acantholytic dyskeratosis of Hailey-Hailey disease. A histological, ultrastructural, and histochemical study of lesional and non-lesional skin. J Cutan Pathol, 1996; 23: 211–222.
28) Saggini A, Cota C, Cerroni L: Incidental Acantholysis in Hailey-Hailey Disease (Microscopic Nikolsky Sign): An Underappreciated Histologic Sign. Am J Dermatopathol, 2020; 42: e61–e64.
29) Oliveira A, Arzberger E, Pimentel B, et al: Dermoscopic and reflectance confocal microscopic presentation of Hailey-Hailey disease: A case series. Skin Res Technol, 2018; 24: 85–92.
30) Ikeda S, Suga Y, Ogawa H: Successful management of Hailey-Hailey disease with potent topical steroid ointment. J Dermatol Sci, 1993; 5: 205–211.
31) Chiaravalloti A, Payette M: Hailey-Hailey disease and review of management. J Drugs Dermatol, 2014; 13: 1254–1257.
32) Bianchi L, Chimenti MS, Giunta A: Treatment of Hailey-Hailey disease with topical calcitriol. J Am Acad Dermatol, 2004; 51: 475–476.
33) Rajpara SM, King CM: Hailey-Hailey disease responsive to topical calcitriol. Br J Dermatol, 2005; 152: 816–817.
34) Aoki T, Hashimoto H, Koseki S, et al: 1α, 24-Dihydroxyvitamin D3 (tacalcitol) is effective against Hailey-Hailey disease both in vivo and in vitro. Br J Dermatol, 1998; 139: 897–901.
35) Rabeni EJ, Cunningham NM: Effective treatment of Hailey-Hailey disease with topical tacrolimus. J Am Acad Dermatol, 2002; 47: 797–798.
36) Sand C, Thomsen HK: Topical Tacrolimus Ointment Is an Effective Therapy for Hailey-Hailey Disease. Arch Dermatol, 2003; 139: 1401–1402.
37) Umar SA, Bhattacharjee P, Brodell RT: Treatment of Hailey-Hailey disease with tacrolimus ointment and clobetasol propionate foam. J Drugs Dermatol, 2004; 3: 200–203.
38) Persic-Vojinovic S, Milavec-Puretić V, Dobrić I, et al: Disseminated Hailey-Hailey disease treated with topical tacrolimus and oral erythromycin: Case report and review of the literature. Acta Dermatovenerologica Croat, 2006; 14: 253–257.
39) Pagliarello C, Paradisi A, Dianzani C, et al: Topical tacrolimus and 50% zinc oxide paste for Hailey-Hailey disease: Less is more. Acta Derm. Venereol, 2012; 92: 437–438.
40) Wang YM, Zeng YP, Zhao WL, et al: Hailey-Hailey disease with lichenoid lesions around the anus. Chin Med J (Engl), 2019; 132: 738–740.

41) Kaur T, Sandhu S: Hailey-Hailey disease: A case treated with topical tacrolimus. Indian Dermatol Online J, 2011; 2: 43.
42) Hurd DS, Johnston C, Bevins A: A case report of Hailey-Hailey disease treated with alefacept (Amevive). Br J Dermatol, 2008; 158: 399–401.
43) Laffitte E, Panizzon RG: Is topical tacrolimus really an effective therapy for Hailey-Hailey disease? Arch Dermatol, 2004; 140: 1282.
44) Han F: Safety of Topical Calcineurin Inhibitors for Hailey-Hailey Disease. JAMA, 2018; 320: 1200.
45) Le Saché-De Peufeilhoux L, Raynaud E, Bouchardeau A, et al: Familial benign chronic pemphigus and doxycycline: a review of 6 cases. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2014; 28: 370–373.
46) Flores-Terry M, Cortina-de la Calle MP, López-Nieto M, Cruz-Conde de Boom R: Good Response to Doxycycline in Hailey-Hailey Disease. Actas Dermosifiliogr, 2016; 107: 537–539.
47) Mohr M, Kanter P, Cribier B, Lipsker D: [Acantholytic rosacea of the forehead and scalp in a patient with Hailey-Hailey disease]. Ann Dermatol Venereol, 2012; 139: 626–630.
48) Elfatoifi FZ, Fanian F, Chiheb S, Humbert P: Hailey-Hailey disease: Efficiency of combined doxycycline and vitamin PP. Ann Dermatol Venereol, 2017; 144: 216–217.
49) Higashimae K, Park K, Kabashima K, Tanabe H: A familial case of hailey-hailey disease successfully treated with minocycline and nicotinamide. Eur J Dermatology, 2013; 23: 265–266.
50) Chauhan P, Meena D, Hazarika N, et al: Generalized Hailey-Hailey disease with flexural keratotic papules: An interesting presentation and remarkable response with minocycline. Dermatol Ther, 2019; 32. doi:10.1111/dth.12945.
51) Shigehara Y, Shinkuma S, Fujimoto A, et al: Hailey-Hailey disease patient with a novel missense mutation in ATP2C1 successfully treated with minocycline hydrochloride. J Dermatol, 2018; 45: e306–e308.
52) 山本真由美，加納宏行，清島真理子：エトレチナートが有効であった Hailey-Hailey 病（特集 水疱症），皮膚科の臨床，2013; 55: 845–847.
53) Naidoo K, Tighe I, Barrett P, Bajaj V: Acitretin as a successful treatment for Hailey-Hailey disease. Clin Exp Dermatol, 2019; 44: 450–452.
54) Vasudevan B, Verma R, Badwal S, et al: Hailey-Hailey disease with skin lesions at unusual sites and a good response to acitretin. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2015; 81: 88–91.
55) Berger EM, Galadari HI, Gottlieb AB: Successful treatment of Hailey-Hailey disease with acitretin. J Drugs Dermatol, 2007; 6: 734–736.
56) Sárdy M, Ruzicka T: Successful therapy of refractory Hailey-Hailey disease with oral alitretinoin. Br J Dermatol, 2014; 170: 209–211.
57) Vanderbeck KA, Giroux L, Murugan NJ, Karbowski LM: Combined therapeutic use of oral alitretinoin and narrowband ultraviolet-B therapy in the treatment of hailey-hailey disease. Dermatology reports, 2014; 6: 21–23.
58) Kieffer J, Le Duff F, Montaudié H, et al: Treatment of Severe Hailey-Hailey Disease with Apremilast. JAMA Dermatology, 2018; 154: 1453–1456.
59) Di Altobrando A, Sacchelli L, Patrizi A, Bardazzi F: Successful treatment of refractory Hailey-Hailey disease with apremilast. Clin Exp Dermatol, 2020; 45: 604–605.
60) Siliquini N, Deboli T, Marchetti Cautela J, et al: Combination of dermabrasion and Apremilast for Hailey-Hailey disease. G Ital Dermatol Venereol, 2020. doi:10.23736/S0392-0488.20.06540-2.
61) Yoto A, Makino T, Mizawa M, et al: Two cases of Hailey-Hailey disease effectively treated with apremilast and a review of reported cases. J Dermatol, 2021. doi: 10.1111/1346-8138.16178.
62) Riquelme-Mc Loughlin C, Iranzo P, Mascaró JM: Apremilast in benign chronic pemphigus (Hailey-Hailey disease). Clin Exp Dermatol, 2020; 45: 737–739.
63) Benmously-Mlika R, Bchetnia M, Deghais S, et al: Hailey-Hailey disease in Tunisia. Int J Dermatol, 2010; 49: 396–401.
64) Hamm H, Metze D, Bröcker EB: Hailey-Hailey Disease: Eradication by Dermabrasion. Arch Dermatol, 1994; 130: 1143–1149.
65) Farahnik B, Blattner CM, Mortazie MB, et al: Interventional treatments for Hailey-Hailey disease. J Am Acad Dermatol, 2017; 76: 551-558.e3.
66) Crotty CP, Scheen SR, Masson JK, Winkelmann RK: Surgical Treatment of Familial Benign Chronic Pemphigus. Arch Dermatol, 1981; 117: 540–542.
67) Schwaiger K, Neureiter J, Neureiter D, et al: Hailey-Hailey Disease and Reduction Mammoplasty: Surgical Treatment of a Gene Mutation. Aesthetic Plast Surg, 2018; 42: 331–332.
68) Sonck CE, Rintala A: Treatment of familial benign chronic pemphigus by skin grafting. Acta Derm Venereol, 1975; 55: 395–397.
69) Arora H, Bray FN, Cervantes J, Falto Aizpurua LA: Management of familial benign chronic pemphigus. Clin Cosmet Investig Dermatol, 2016; 9: 281–290.
70) McElroy JA, Mehregan DA, Roenigk RK: Carbon dioxide laser vaporization of recalcitrant symptomatic plaques of Hailey-Hailey disease and Darier's disease. J Am Acad Dermatol, 1990; 23: 893–897.
71) Hochwalt PC, Christensen KN, Cantwell SR, et al: Carbon dioxide laser treatment for Hailey-Hailey disease: A retrospective chart review with patient-reported outcomes. Int J Dermatol, 2015; 54: 1309–1314.
72) Falto-Aizpurua LA, Griffith RD, Yazdani Abyaneh MA, Nouri K: Laser therapy for the treatment of Hailey-Hailey disease: A systematic review with focus on carbon dioxide laser resurfacing. J Eur Acad Dermatology Venereol, 2015; 29: 1045–1052.
73) García-Zamora E, López-Estebaranz JL, Dradi GG,

Álvarez-Fernández JG: Carbon Dioxide Laser Treatment in Hailey-Hailey Disease. Dermatol Surg. 2022; 48: 146–148.

74) 新見美希，長谷川敏男，丹羽祐介，大熊慶湖，宿谷涼子，池田志斈：炭酸ガスレーザー焼灼を行ったHailey-Hailey病の2例．臨床皮膚科．2011; 65: 400–402.

75) Mayuzumi N, Ikeda S, Kawada H, et al: Effects of ultraviolet B irradiation, proinflammatory cytokines and raised extracellular calcium concentration on the expression of ATP2A2 and ATP2C1. Br J Dermatol. 2005; 152: 697–701.

76) Hayakawa K, Shiohara T: Coexistence of psoriasis and familial benign chronic pemphigus: Efficacy of ultraviolet B treatment. Br J Dermatol. 1999; 140: 374.

77) Mizuno K, Hamada T, Hashimoto T, Okamoto H: Successful treatment with narrow-band UVB therapy for a case of generalized Hailey-Hailey disease with a novel splice-site mutation in ATP2C1 gene. Dermatol Ther. 2014; 27: 233–235.

78) Hamada T, Umemura H, Aoyama Y, Iwatsuki K: Successful therapeutic use of targeted narrow-band ultraviolet B therapy for refractory hailey-hailey disease. Acta Derm Venereol. 2013; 93: 110–111.

79) Abaca MC, Flores L, Parra V: Narrowband UV-B Phototherapy in the Treatment of Generalized Hailey-Hailey Disease. Actas Dermosifiliogr. 2018; 109: 924–927.

80) Lapa T, Breslavets M: Treatment of Hailey-Hailey disease with narrowband phototherapy and acitretin: A case report. SAGE open Med case reports. 2019; 7: 2050313X1984522.

81) Dreyfus I, Maza A, Rodriguez L, et al: Botulinum toxin injections as an effective treatment for patients with intertriginous Hailey-Hailey or Darier disease: an open-label 6-month pilot interventional study. Orphanet J Rare Dis. 2021; 16. doi:10.1186/s13023-021-01710-x.

82) Dousset L, Pham-Ledard A, Doutre MS, et al: Treatment of Hailey-Hailey disease with botulinic toxin: A retrospective study of 8 cases. Ann Dermatol Venereol. 2017; 144: 599–606.

83) Koeyers WJ, Van Der Geer S, Krekels G: Botulinum toxin type A as an adjuvant treatment modality for extensive Hailey-Hailey disease. J Dermatolog Treat. 2008; 19: 251–254.

84) Ormerod AD, Duncan J, Stankler L: Benign familial pemphigus responsive to cyclosporine, a possible role for cellular immunity in pathogenesis. Br J Dermatol. 1991; 124: 299–300.

85) Varada S, Ramirez-Fort MK, Argobi Y, David Simkin A: Remission of refractory benign familial chronic pemphigus (Hailey-Hailey Disease) with the addition of systemic cyclosporine. J Cutan Med Surg. 2015; 19: 163–166.

86) D'Errico A, Bonciani D, Bonciolini V, et al: Hailey-Hailey disease treated with methotrexate. J Dermatol Case Rep. 2012; 6: 49–51.

87) Vilarinho C, Ventura F, Brito C: Methotrexate for refractory Hailey-Hailey disease. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010; 24: 106.

88) Arjona-Aguilera C, Jiménez-Gallo D, Villegas-Romero I, et al: Subcutaneous methotrexate for Hailey-Hailey disease: two case reports and review of the literature. J Dtsch Dermatol Ges. 2021; 19: 278–281.

89) Rogner DF, Lammer J, Zink A, Hamm H: Darier and Hailey-Hailey disease: update 2021. J Dtsch Dermatol Ges. 2021; 19: 1478–1501.

90) Riquelme-Mc Loughlin C, Riera-Monroig J, Morgado-Carrasco D, et al: Low-dose naltrexone therapy in benign chronic pemphigus (Hailey-Hailey disease): A case series. J Am Acad Dermatol. 2019; 81: 644–646.

91) Lim D, Belisle A, Davar S: Improvement in Hailey-Hailey disease with a combination of low-dose naltrexone and oral magnesium chloride: A case report. SAGE open Med case reports. 2020; 8: 2050313X2098412.

92) McBride M, Witkoff BM, Trotter SC: Recalcitrant Hailey-Hailey Disease Successfully Treated with Low-dose Naltrexone. J Clin Aesthet Dermatol. 2020; 13: 19.

93) Jasans-Barceló M, Curman P, Hagströmer L, et al: Improvement of Hailey-Hailey disease with low-dose naltrexone. Br J Dermatol. 2020; 182: 1500–1502.

94) Biolcati G, Aurizi C, Barbieri L, et al: Efficacy of the melanocortin analogue Nle4-D-Phe7-α-melanocyte-stimulating hormone in the treatment of patients with Hailey-Hailey disease. Clin Exp Dermatol. 2014; 39: 168–175.

95) de Baat C, Phoa KH, Zweers PGMA, et al: [Medicaments and oral healthcare. Hyperpigmentation of oral soft tissues due to afamelanotide]. Ned Tijdschr Tandheelkd. 2020; 127: 237–243.

令和５年度厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

化膿性汗腺炎に関する研究

研究分担者　　葉山惟大　　日本大学医学部皮膚科　　准教授

研究要旨

化膿性汗腺炎（Hidradenitis suppurativa; HS）は患者の生活の質を著しく障害するにも拘わらず、本邦ではあまり研究されていなかった。以前の研究にて本邦における化膿性汗腺炎の実態を調査し、海外との患者背景の違いや日本人一般集団と比べてQoLが低いことを示してきた。海外との患者背景の違いは生活習慣に起因するものもあると考え、食生活と入浴習慣の調査を複数の施設にて行っている。食生活はBDHQ（簡易型自記式食事歴法質問票：brief-type self-administered diet history questionnaire）を用いてHS患者と健常人を比較した。結果からHS患者は健常人と比べるとタンパク質やビタミンなどの栄養素の摂取量が少ないことが分かった。HS患者では食生活が偏っている可能性がある。

A.研究目的

化膿性汗腺炎（Hidradenitis suppurativa; HS）は患者の生活の質（Quality of Life ： QoL）を著しく障害するにも拘わらず本邦ではあまり研究されていなかった。昨年度までの研究で我々は日本人HS患者が海外患者と比べて異なる特徴（男性優位、家族歴が少ない、重症患者が多いなど）を有していることを示した。また、QoLが日本人の一般的な集団と比べて統計学的に低いことを示した。これらの疾患背景は本研究では本邦での化膿性汗腺炎の実態を調査するために患者のQoLに関する生活習慣の調査を行う。今回は食習慣に関する中間報告を行う。

B.研究方法

生活習慣の調査は日本大学医学部皮膚科、大阪市立大学皮膚科、筑波大学医学部皮膚科、明和病院皮膚科、関西医科皮膚科の５施設にて行った。患者の疾患背景として主治医が患者の性別、年齢、既往歴、家族歴、罹病期間、既往歴、HSの重症度を臨床調査に記載する重症度は医師判断による重症度（軽症、中等症、重症、最重症）とInternational Hidradenitis Suppurativa Severity Score System(IHS4)、Hurley病期分類を使用する。患者には食事習慣と入浴習慣に関するアンケートを記載していただく。食事習慣はBDHQ（簡易型自記式食事歴法質問票：brief-type self-administered diet history questionnaire）を用いる。BDHQは直近一か月の食習慣を知ることができる簡便な質問票である。平均約15分ほどで回答可能であり、本邦において大規模疫学調査から個人の食習慣チェックまで幅広く使用されている。入浴習慣は簡単なアンケート票を用いた。食事習慣と入浴習慣のアンケートは患者と比べるために健常人に対しても行う。健常人は各施設の職員より募集する。患者、健常人ともに書面で本研究に対して同意を得た。

（倫理面への配慮）

日本大学医学部附属板橋病院倫理委員会において研究課題名「化膿性汗腺炎患者の生活習慣に関するアンケート調査」として承認を得て実行した。（承認日：2021年11月19日、承認番号RK-21-1109-5）

C.研究結果

今回は食生活データの中間報告を行う。計35例（健常人14名、患者21名）からBDHQを収集することができた。健常人は男性５名、女性９名、患者は男性16名、女性５名であった。患者のHurley病期分類は Ⅰ：５名、Ⅱ：８名、Ⅲ：５名であった。BMIは健常人が22.8±3.06で、患者が27.8±6.33であり、患者の方がBMIが有意に高値であった。

BDHQの項目ごとの分析ではタンパク質、動物性たんぱく質、脂質、動物性脂質、植物性脂質、カリウム、カルシウム、マグネシウム、リン、鉄、βカロテン、ビタミンD、アルファトコフェロール、ビタミンK、ビタミンB1、ビタミンB2、ナイアシン、ビタミンB6, ビタミンB12, 葉酸、パントテン酸、飽和脂肪酸、一価飽和脂肪酸、多価飽和脂肪酸、コレステロール、総食物繊維、ショ糖、ダイゼイン、ゲニステイン、n-3系脂肪酸、n-6脂肪酸において患者群で有意差を持って摂取量が少なかった（表1）。

D.考察

これらの結果からHS患者は健常人と比べるとタンパク質やビタミンなどの栄養素の摂取量が少ないことが分かった。HS患者では食生活が偏っている可能性がある。しかしながら本研究において健常人は病院に勤務する医師などの職員が多く含まれており、一般人に対して健康に関する意識が高かった可能性がある。今後、さらに検体数を増やして解析をしていきたい。

E.結論

HS患者では健常人に比べて多くの栄養素摂取量が少ない傾向にあった。患者は肥満であるものも多く、患者の生活指導に食事指導をいれることも検討すべきである。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1.論文発表

1. Hayashi N, Hayama K, Takahashi K, Kurokawa I, Okazaki M, Kashiwagi T, Iwashita E, Terui T. Real-world safety and effectiveness of adalimumab in patients with hidradenitis suppurativa: A 52-week analysis of a postmarketing surveillance study in Japan. J Dermatol. 2023 Aug;50(8):1034-1044.

2.学会発表

1. 葉山惟大、藤田英樹. 日本大学医学部の職員および学生における化膿性汗腺炎の有病率の調査. 第 75 回日本皮膚科学会西部支部学術大会(2023 年 9 月 16-17 日)
2. 葉山惟大, 岡﨑正晃,明山武嗣, 守田和央, 乃村俊史. 日本における自己診断化膿性汗腺炎患者の疾病負荷に関する横断的 Web 調査. 第 87 回日本皮膚科学会東京支部学術大会(2023 年 11 月 18-19 日)
3. Koremasa Hayama, Hideki Fujita. A Case of Palmoplantar Pustulosis-Like Paradoxical Reaction in a Patient with Hidradenitis Suppurativa Treated with Adalimumab. 13th Conference of the European Hidradenitis Suppurativa Foundation (2024 年 2 月 7-9 日)

H.知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

項目		単位	control(n=14)	HS (n=22)	p値	有意差
年齢	AGE(year)		41± 10.80598	38± 17.90531	0.522	
BMI値	BMI(kg/m2)		22.8± 3.06	27.8± 6.33	0.007	†
推定エネルギー必要量	EER	kcal/日	2245.40714± 318.15145	2438.51429± 274.90595	0.07	
エネルギー	EN	kcal/日	1815.48709± 448.61598	1699.43482± 572.23873	0.359	
重量	W	g/日	2064.8577± 447.51674	1981.52113± 679.74508	0.434	
水	WTR	g/日	1684.20685± 401.52596	1615.98419± 603.60589	0.454	
たんぱく質	PRT	g/日	75.33916± 19.47877	56.6907± 16.73987	0.009	†
動物性たんぱく質	APRT	g/日	46.55071± 13.36423	31.43143± 11.01362	0.001	†
植物性たんぱく質	VPRT	g/日	28.78857± 8.32037	25.25952± 9.14818	0.135	
脂質	FAT	g/日	65.33643± 16.75518	47.9619± 15.95521	0.007	†
動物性脂質	AFAT	g/日	27.82643± 8.74484	20.61143± 8.1509	0.013	†
植物性脂質	VFAT	g/日	37.50857± 10.5801	27.35048± 10.79007	0.011	†
炭水化物	CHO	g/日	212.62786± 61.67098	234.1281± 98.42769	0.96	
灰　分	ASH	g/日	18.46214± 3.33447	14.9019± 4.27701	0.01	†
ナトリウム	NA.	mg/日	4314.10786± 969.96553	3658.16476± 942.36388	0.077	
カリウム	K	mg/日	2497.03071± 592.95367	1895.32571± 746.28961	0.012	†
カルシウム	CA	mg/日	494.41714± 97.10436	365.06143± 158.03898	0.006	†
マグネシウム	MG	mg/日	255.12857± 58.35674	189.78857± 69.18178	0.007	†
リン	PP	mg/日	1084.95286± 247.99874	806.42952± 241.25203	0.003	†
鉄	FE	mg/日	8.28571± 1.70542	6.14571± 2.03889	0.005	†
亜鉛	ZN	mg/日	8.21± 1.99758	6.91286± 2.20744	0.08	
銅	CU	mg/日	1.11286± 0.3214	0.93095± 0.32106	0.138	
マンガン	MN	mg/日	2.93643± 0.84528	2.9081± 1.19915	0.727	
レチノール	RTN	μg/日	426.92± 241.35319	339.2± 212.58277	0.325	
βカロテン当量	BCRE	μg/日	3297.08571± 1427.38912	2261.33952± 1732.81421	0.016	†
レチノール当量	RTE	μg/日	706.22429± 228.33397	530.59619± 288.68776	0.066	
ビタミンD	VD	μg/日	16.09571± 8.74961	8.30619± 6.14404	0.003	†
αトコフェロール	ATC	mg/日	8.90214± 2.17964	6.00095± 2.08643	0.001	†
ビタミンK	VK	μg/日	335.11929± 125.05219	220.63667± 143.10751	0.002	†
ビタミンB1	VB1	mg/日	0.78143± 0.18161	0.62619± 0.21042	0.047	†
ビタミンB2	VB2	mg/日	1.34714± 0.23711	1.01619± 0.32475	0.003	†
ナイアシン	NAC	mg/日	19.64857± 5.1513	14.19381± 5.3088	0.008	†
ビタミンB6	VB6	mg/日	1.33929± 0.30295	0.99238± 0.34424	0.009	†
ビタミンB12	VB12	μg/日	12.01571± 5.47552	6.04714± 4.1315	0.001	†
葉酸	FOL	μg/日	342.32643± 80.42408	262.4881± 107.35922	0.015	†
パントテン酸	PAN	mg/日	6.545± 1.47041	5.23524± 1.56508	0.025	†
ビタミンC	VC	mg/日	106.58143± 43.49427	86.47667± 39.45819	0.186	
飽和脂肪酸	SFA	g/日	16.15929± 5.43963	12.08571± 4.35087	0.02	†
一価不飽和脂肪酸	MFA	g/日	24.29214± 6.19183	18.10333± 6.15767	0.011	†
多価不飽和脂肪酸	PFA	g/日	16.34786± 3.87772	11.96048± 3.96671	0.002	†
コレステロール	CHL	mg/日	481.63571± 152.21196	297.93762± 143.25627	0	†
水溶性食物繊維	WDF	g/日	2.91571± 0.85269	2.25524± 1.0118	0.059	
不溶性食物繊維	NDF	g/日	8.00714± 1.98631	6.47619± 2.56941	0.052	
総食物繊維	TDF	g/日	11.38143± 2.8573	9.01762± 3.74921	0.029	†
食塩相当量	SLT	g/日	10.90571± 2.47953	9.24476± 2.3825	0.083	
ショ糖	SG	g/日	15.57143± 9.76918	9.61619± 8.33829	0.016	†
アルコール	ALC	g/日	7.64786± 12.71056	10.87952± 18.74669	0.704	
ダイゼイン	DAID	mg/日	13.51286± 7.67267	7.31476± 6.63157	0.01	†
ゲニステイン	GENI	mg/日	22.96571± 12.93208	12.41952± 11.25239	0.008	†
n-3系脂肪酸	N3	g/日	3.47071± 1.0806	2.17286± 0.7839	0.001	†
n-6系脂肪酸	N6	g/日	12.825± 2.9404	9.75905± 3.34071	0.015	†

表1

A Case of Palmoplantar Pustulosis-Like Paradoxical Reaction in a Patient with Hidradenitis Suppurativa Treated with Adalimumab.

T6-P-01

Koremasa Hayama, Hideki Fujita
Division of Cutaneous Science, Department of Dermatology, Nihon University School of Medicine, Tokyo, Japan

Conflict of Interest:
KH has received honoraria for speaker and consultancy from AbbVie, Boehringer Ingelheim, Eisai, Hisamitsu Pharmaceutical, Janssen, Kaken, Kyorin, Kyowa Kirin, Maruho, Meiji Seika Pharma, Mitsubishi-Tanabe, Nihon Pharmaceutical, Novartis, Sanofi, Taiho, and Torii.
FH has received honoraria or fees for serving on advisory boards, as a speaker and as a consultant, as well as grants as an investigator from AbbVie, Amgen, Boehringer Ingelheim, Celgene, Eisai, Eli Lilly, Janssen, Kyowa Kirin, LEO Pharma, Maruho, Mitsubishi-Tanabe, Novartis, Sanofi, Sun Pharma, Taiho, Torii, UCB, and Ushio.

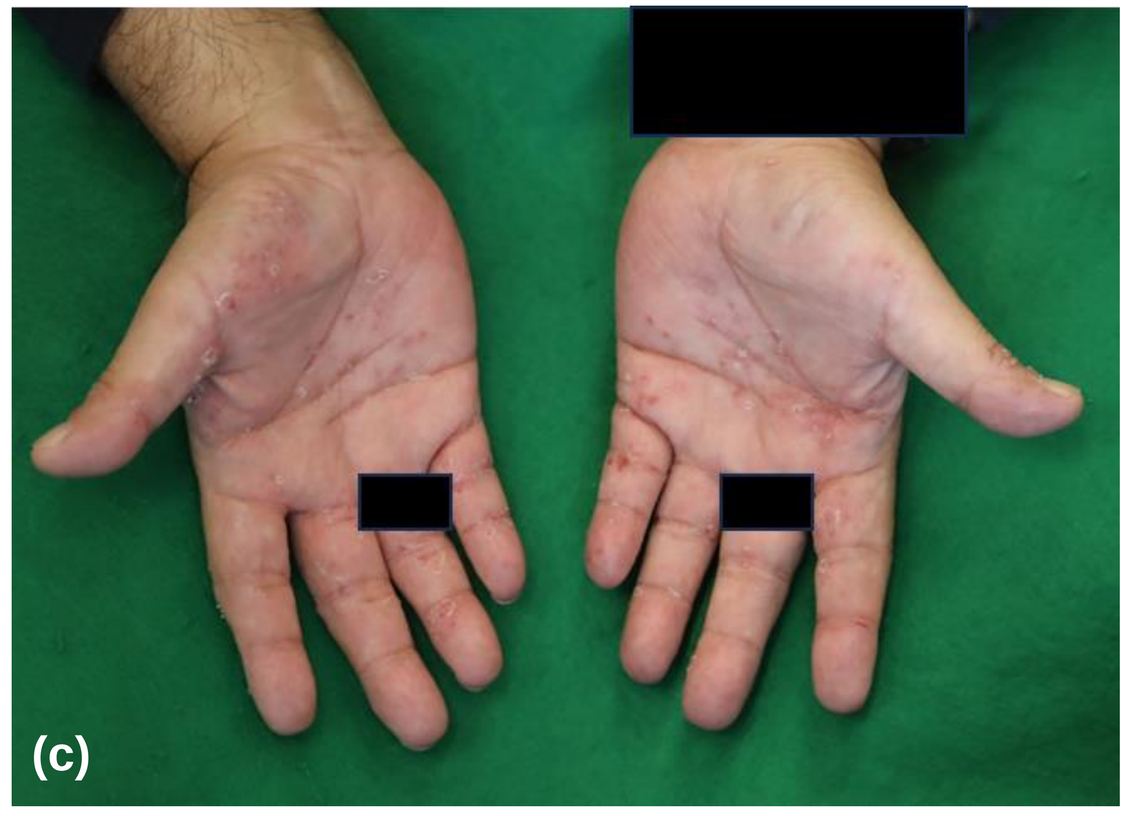
Introduction

Adalimumab is a monoclonal antibody against TNF-α that is commonly used for the treatment of psoriasis, rheumatoid arthritis, and inflammatory bowel diseases. In recent years, it has also been employed for treating refractory hidradenitis suppurativa (HS) and contributes to improve patients' quality of life.[1] However, a cutaneous adverse effect known as a paradoxical reaction may occur in some patients.[2] Paradoxical reactions triggered by anti-TNF antibodies manifest as various forms of rashes, such as psoriasis-like, palmoplantar pustulosis (PPP)-like, and generalized pustular psoriasis-like eruptions. Although paradoxical reactions during adalimumab treatment for HS have been reported, all of them were psoriasis-like type. [3]

Here, we report a case of a palmoplantar pustulosis-like paradoxical reaction during adalimumab therapy for HS.

Case Description

A male HS patient in his 50s presented with a history of recurrent suppurative lesions in the buttocks and axillae since his late teens, which had not received any particular treatment. Upon examination at our outpatient clinic, he had indurated masses in the axillae. There were nodules, abscesses, and draining fistulas on the right buttock and the thigh. The patient had a history of heart failure, renal failure, and obesity. Oral antibiotics were ineffective. Therefore, adalimumab treatment was initiated. Although his pain significantly ameliorated approximately in three months, symptoms such as drainage did not, leading to a decision to perform an extensive excision surgery for the lesions on the right buttock and the thigh. After the surgery, there was a marked improvement in the rash, and the patient could maintain a good quality of life even without using adalimumab.



1.5 years after the surgery, his HS recurred in the axilla(a), and oral doxycycline was started. The treatment was switched to adalimumab again after one month, because doxycycline was not effective. Although there was a minor improvement in the symptoms such as pain and drainage three months after the initiation of second adalimumab treatment (b), vesicles and pustules developed on the palms and soles of the patient (c, d, e). Dermoscopy revealed pustulo-vesicles (f). Based on the clinical course and dermoscopy findings, a diagnosis of palmoplantar pustulosis-like paradoxical reaction was made. Although discontinuation of adalimumab was considered, the patient wanted to continue the treatment because he felt no pain in the palms and soles and thought that adalimumab alleviated HS-related pain. Consequently, topical steroids and active vitamin D3 ointments were applied to the palms and soles as in the treatment for PPP while continuing adalimumab. After three months of the topical treatment, the symptoms on the palms and soles improved, and with almost disappearance of pustules.

dermoscopy findings

On examining the left palm with a dermoscopy, multiple yellowish pustules were observed. Pustulo-vesicles characterized by a yellow center and white or transparent surroundings were also seen and highlighted by a red circle (f). The combination of vesicles and pustules on the palms and soles is a common symptom of palmoplantar pustulosis.[4]

Discussion

Paradoxical reactions during adalimumab treatment often mimic PPP or psoriasis. Psoriasis-like skin rash as a paradoxical reaction of adalimumab has also been reported in Japanese HS patients.[5] While psoriasis-like reactions are frequently reported in HS patients, cases resembling PPP have not been reported in HS patients so far. Considering the relatively high prevalence of PPP in the Japanese population,[6] it cannot be entirely ruled out the possibility that PPP coincidentally developed. However, when vesicles and pustules appear on the palms and soles during the use of anti-TNF antibodies, clinicians should consider the possibility of a paradoxical reaction.

References

1. Hayashi N, Hayama K, Takahashi K, et al. Real-world safety and effectiveness of adalimumab in patients with hidradenitis suppurativa: A 52-week analysis of a postmarketing surveillance study in Japan. J Dermatol. 2023;50(8):1034-1044.
2. Mori M, Tobita R, Egusa C, et al. Clinical background of patients with psoriasiform skin lesions due to tumor necrosis factor antagonist administration at a single center. J Dermatol. 2021;48(11):1745-1753.
3. Burzi L, Repetto F, Ribero S, Mastorino L, Quaglino P, Dapavo P. Paradoxical psoriasiform reactions during treatment with adalimumab for hidradenitis suppurativa: Real-life experience and therapeutic response to other biological drugs. Dermatol Ther. 2022;35(12):e15866.
4. Murakami M, Terui T. Palmoplantar pustulosis: Current understanding of disease definition and pathomechanism. J Dermatol Sci. 2020;98(1):13-19.
5. Ikeya S, Takeichi T, Taki T, Muro Y, Ogi T, Akiyama M. Paradoxical Reaction in a Patient with Hidradenitis Suppurativa Undergoing Adalimumab Treatment. Acta Derm Venereol. 2021;101(6):adv00484.
6. Kubota K, Kamijima Y, Sato T, et al. Epidemiology of psoriasis and palmoplantar pustulosis: a nationwide study using the Japanese national claims database. BMJ Open. 2015;5(1):e006450.

Check for updates

Received: 24 October 2022 | Accepted: 3 May 2023

DOI: 10.1111/1346-8138.16835

THE JOURNAL OF DERMATOLOGY

ORIGINAL ARTICLE

Real-world safety and effectiveness of adalimumab in patients with hidradenitis suppurativa: A 52-week analysis of a postmarketing surveillance study in Japan

Nobukazu Hayashi[1] | Koremasa Hayama[2] | Kenzo Takahashi[3] | Ichiro Kurokawa[4] | Masateru Okazaki[5] | Tomoko Kashiwagi[5] | Eri Iwashita[5] | Tadashi Terui[2]

[1]Toranomon Hospital, Tokyo, Japan

[2]Nihon University School of Medicine, Tokyo, Japan

[3]University of the Ryukyus, Okinawa, Japan

[4]Meiwa Hospital, Nishinomiya, Hyogo, Japan

[5]AbbVie GK, Tokyo, Japan

Correspondence
Koremasa Hayama, Division of Cutaneous Science, Department of Dermatology, Nihon University School of Medicine, 30-1 Oyaguchikamicho, Itabashi-ku, Tokyo 173-8610, Japan.
Email: hayama.koremasa@nihon-u.ac.jp

Present address
Tadashi Terui, University Research Center, Nihon University, Tokyo, Japan

Funding information
AbbVie GK

Abstract

Adalimumab is a human monoclonal antibody against tumor necrosis factor-α that was approved in Japan for the treatment of hidradenitis suppurativa (HS), a chronic recurrent inflammatory skin disease. We report the results of the final analysis of the postmarketing surveillance (PMS) study (ClinicalTrials.gov: NCT03894956), which evaluated the 52-week safety and efficacy of adalimumab for HS treatment in real-world clinical practice in Japan. This multicenter, prospective, open-label, observational study (March 2019 to May 2021) included patients with HS treated with subcutaneous adalimumab at doses following the package insert. The primary endpoint was safety, and the secondary endpoints were effectiveness, including HS clinical response (HiSCR), C-reactive protein (CRP), skin pain, and Dermatology Life Quality Index (DLQI). Of the 84 patients registered at 65 sites, 83 patients were included in the analyses. Adverse drug reactions (ADRs) were reported by 10 (12.0%) patients; two patients reported a serious ADR, including one patient with serious infection. Other safety events of special interest reported were liver disorder and dermatitis psoriasiform (one patient each). Almost all patients with ADRs were recovering or had recovered, except for one patient who experienced a serious ADR of liver disorder and died. At 12 weeks, 55.4% of patients achieved HiSCR; this increased to 60.5% and 62.8% at 24 and 52 weeks of adalimumab treatment, respectively. Significant reductions from baseline in CRP ($P<0.05$), skin pain ($P<0.0001$), and DLQI ($P<0.0001$) were observed at all time points. The results from this PMS study demonstrated that long-term adalimumab treatment is well tolerated and effective in patients with HS in real-world clinical practice in Japan.

KEYWORDS
adalimumab, hidradenitis suppurativa, Japan, postmarketing product surveillance, safety

1 | INTRODUCTION

Hidradenitis suppurativa (HS) is a chronic recurrent inflammatory disease that typically affects the apocrine gland-bearing skin, including axillae, groin, and buttocks.[1] The global prevalence of HS, which is estimated to be 0.00033%–4.1%,[2] varies markedly among geographic regions and ethnicity.[3] HS is associated with painful inflammatory nodules, abscesses, sinus tract formations, and scarring,

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
© 2023 AbbVie GK and The Authors. *The Journal of Dermatology* published by John Wiley & Sons Australia, Ltd on behalf of Japanese Dermatological Association.

which can have a substantial impact on the patient's mental health, social functioning, and quality of life (QOL).[4–8] The pathogenesis of HS is not fully understood, making disease management challenging. However, it is thought to be multifactorial, with genetic, immunological, behavioral, and endocrine factors interplaying in the development of HS.[9] In particular, pro-inflammatory cytokines, including tumor necrosis factor-α (TNF-α), are elevated in patients with HS[10,11] and may be involved in the excessive inflammatory responses that are observed in HS lesions.[12]

Adalimumab is a human monoclonal antibody against TNF-α that is approved for the treatment of HS in Europe, the USA, Canada, and Japan. Adalimumab has demonstrated efficacy and safety in patients with moderate-to-severe HS in several phase III clinical trials[13,14] and real-world observational studies.[15,16] In the PIONEER I and II studies,[13] significantly higher clinical response rates were observed at 12 weeks in patients receiving adalimumab compared with those receiving placebo; the incidence of adverse events (AEs) was similar between the treatment groups. A phase III, open-label, single-arm study of adalimumab in Japanese patients with moderate-to-severe HS also showed sustained efficacy, with 66.7% of patients achieving clinical responses at 52 weeks, with no severe or new AEs reported.[14] Furthermore, recent real-world observational studies conducted in Europe and Canada have demonstrated the efficacy of adalimumab, reporting sustained clinical responses through 52 weeks in patients with HS.[15,16] However, there are no long-term data on the effectiveness and safety of adalimumab in Japanese patients with HS in a real-world clinical setting.

A postmarketing surveillance (PMS) study of adalimumab in Japanese patients with HS was therefore conducted.[17] In the 12-week interim analysis, 57.4% of patients had achieved a clinical response at 12 weeks of adalimumab treatment, and skin pain, C-reactive protein (CRP), and QOL, assessed by the Dermatology Life Quality Index (DLQI), had significantly improved from baseline; no serious infections or new safety concerns were reported. Here we report the final analysis of the PMS study and evaluate the 52-week safety and effectiveness results of adalimumab treatment in patients with HS in real-world clinical practice in Japan.

2 | METHODS

2.1 | Study design

This was a multicenter, prospective, open-label observational study conducted at 65 centers in Japan between March 11, 2019 and May 14, 2021. The study design has been described previously in the 12-week interim report.[17] Briefly, patient enrollment started in April 2019 and ended in February 2020. Patients were registered using a central registration method, and their data were collected using a case report form, which was completed by the physician in charge of the study and submitted via an internet-based electronic data capture system. The study was conducted in accordance with the GPSP Ordinance (Good Post-marketing Study Practice; Ministerial Ordinance No. 171 of the Ministry of Health, Labour and Welfare dated December 20, 2004) and was registered at ClinicalTrials.gov (identifier: NCT03894956). All patients provided informed consent prior to study participation.

2.2 | Study population

Patients included in this study were those diagnosed with HS and were prescribed adalimumab for the first time by their treating physicians per routine practice. Patients who were previously treated with adalimumab and who did not consent to participate in the study were excluded.

2.3 | Treatment protocol

Dosage and administration of adalimumab followed the description in the package insert. Adalimumab was administered subcutaneously at a dose of 160 mg as the first dose, 80 mg as the second dose (2 weeks after the initial dose), then 40 mg every week or 80 mg every 2 weeks as the third (4 weeks after the initial dose) and subsequent doses. Patients were observed for 52 weeks from the start of adalimumab treatment. If treatment was discontinued before 52 weeks, the occurrence of AEs was observed up to 70 days after treatment discontinuation.

2.4 | Survey items

Survey items in this study have been described previously.[17] Briefly, patient information collected was as follows: baseline characteristics, including age, sex, body weight, HS severity per the Hurley classification, HS family history, and affected site(s); medical history, including comorbidities and previous disease; adalimumab treatment status; previous medication and nonpharmacological therapy for HS; concomitant medication and nonpharmacological therapy for HS; occurrence of AEs, including name and seriousness of the AE; and effectiveness evaluation (described below).

2.5 | Outcome measures

Details on the outcome measures were reported previously.[17] The primary endpoint was safety. The incidence of serious infection, any adverse drug reactions (ADRs), any infection, and any safety event of special interest were assessed using the Medical Dictionary for Regulation Activities/Japanese edition (MedDRA/J) Version 24.0. Safety events of special interest were serious infection, reactivation of hepatitis B, tuberculosis, demyelinating disorders, lupus-like syndrome, serious allergic reaction, interstitial pneumonia, serious blood disorder, liver disorder (fulminant hepatitis, liver dysfunction, jaundice, liver failure), malignant tumor, dermatitis psoriasiform (exacerbation and new onset of psoriasis), exacerbation of sarcoidosis, and immunogenicity.

13468138, 2023, 8, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1346-8138.16835 by School Of Medicine, Nihon University, Wiley Online Library on [08/04/2024]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

The secondary endpoints assessed at 12, 24, and 52 weeks, and at adalimumab discontinuation were as follows: the proportion of patients who achieved HS clinical response (HiSCR), defined as ≥50% reduction in the number of abscesses and inflammatory nodules, and no increase in the number of abscesses and draining fistulas relative to baseline; total number of abscesses and inflammatory nodules (AN), in which AN was defined as the sum of abscess and inflammatory nodule count measured in the same examination period; the proportion of patients achieving an overall improvement of "improved", which was subjectively assessed by the physicians as "improved", "unchanged", or "impossible to evaluate"; change from baseline in CRP to evaluate the extent of inflammation; change from baseline in the patient's global assessment of skin pain, evaluated using an 11-point numeric rating scale (NRS), with 0 indicating "no pain" and 10 indicating "worst skin pain imaginable"; the proportion of patients achieving NRS30, defined as a ≥30% reduction and ≥1-unit reduction from baseline in NRS in patients whose baseline NRS value was ≥3; and change from baseline in DLQI.[18] The DLQI is a questionnaire that assesses the patient's health-related QOL; the total score is the sum of each question, with a higher score indicating greater impairment in QOL.

2.6 | Statistical analysis

As described previously,[17] the planned target sample size was 80 patients, which was based on the safety results of two phase III studies of adalimumab in patients with HS (PIONEER I and PIONEER II).[13] The safety analysis population included all patients who received ≥1 dose of adalimumab with ≥1 follow-up safety evaluation. The effectiveness analysis population included all patients who received ≥1 dose of adalimumab with ≥1 follow-up effectiveness evaluation. Categorical data are reported as *n* (%), and continuous data are reported as mean (standard deviation [SD]) and median (minimum, maximum). The achievement rate of HiSCR was assessed in the effectiveness analysis population and by subgroup (post hoc analyses, i.e. patient baseline characteristics, use of concomitant nonpharmacological therapy, and use of concomitant antibacterial drugs), and was reported as a percentage (95% confidence interval [CI]). Changes from baseline in AN, NRS, CRP, and DLQI are summarized using descriptive statistics; a paired *t*-test was performed, and two-sided $P<0.05$ was considered statistically significant. Multiplicity was not considered in the hypothesis test. Missing data were not imputed. Statistical analyses were performed using SAS 9.3 or higher (SAS Institute Inc.).

3 | RESULTS

3.1 | Demographic and baseline clinical characteristics

Of the 84 patients registered for the study, 83 patients were included in the safety analysis and the effectiveness analysis.[17] One patient was excluded from the analyses due to consent withdrawal. Patient

TABLE 1 Patient baseline demographic and disease characteristics (safety analysis population, $n=83$).

Characteristic	
Age, years	
<15	0 (0)
≥15 to <65	75 (90.4)
≥65	8 (9.6)
Mean (SD)	42.0 (15.2)
Median (min, max)	44.0 (15, 70)
Sex, male	65 (78.3)
Body weight, kg	
n	64
Mean (SD)	78.6 (23.2)
Median (min, max)	74.6 (38.7, 140.0)
BMI, kg/m^2	
<25	24 (28.9)
≥25 to <30	18 (21.7)
≥30	19 (22.9)
Unknown	22 (26.5)
n	61
Mean (SD)	26.9 (6.8)
Median (min, max)	25.9 (15.1, 46.8)
Smoking history	
No	25 (30.1)
Yes	42 (50.6)
Unknown	16 (19.3)
Comorbidity	
No	35 (42.2)
Yes	48 (57.8)
Previous disease	
No	58 (69.9)
Yes	21 (25.3)
Unknown	4 (4.8)
Duration of HS, years	
<2	7 (8.4)
≥2 to <5	12 (14.5)
≥5 to <10	14 (16.9)
≥10	33 (39.8)
Unknown	17 (20.5)
n	66
Mean (SD)	12.8 (11.1)
Median (min, max)	9.6 (0.4, 40.0)
HS severity (Hurley stage)	
I	3 (3.6)
II	27 (32.5)
III	51 (61.4)
Unknown	2 (2.4)

13468138, 2023, 8, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1346-8138.16835 by School Of Medicine, Nihon University, Wiley Online Library on [08/04/2024]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

TABLE 1 (Continued)

Characteristic	
HS family history	
No	60 (72.3)
Yes	6 (7.2)
Unknown	17 (20.5)
Affected site[a]	
Armpit	50 (60.2)
Breast	11 (13.3)
Buttocks	49 (59.0)
Inguinal and femoral regions	39 (47.0)
Perianal region	23 (27.7)
Perineum	17 (20.5)
Other[b]	23 (27.7)
NRS, *n*	52
Mean (SD)	5.3 (3.2)
Median (min, max)	5.5 (0, 10)
DLQI, *n*	39
Mean (SD)	8.5 (6.1)
Median (min, max)	7.0 (1, 23)

Note: Data are *n* (%) unless otherwise stated.

Abbreviations: BMI, body mass index; DLQI, Dermatology Life Quality Index; HS, hidradenitis suppurativa; max, maximum; min, minimum; NRS, numeric rating scale; SD, standard deviation.

[a]Selection of multiple sites was possible.

[b]"Other" included face area (5/83, 6.0%), head area (5/83, 6.0%), head and/or face and/or neck (4/83, 4.8%), neck (2/83, 2.4%), nuchal region (2/83, 2.4%), abdomen (2/83, 2.4%), back (2/83, 2.4%), and trunk (1/83, 1.2%).

baseline demographic and disease characteristics have been described previously[17] and are summarized in Table 1. Mean (SD) age was 42.0 (15.2) years and most patients were male (78.3%). Approximately 60% of patients had ≥1 comorbidity; almost 40% of patients had HS for ≥10 years, with 61.4% of patients with Hurley stage III disease.

3.2 | Previous and concomitant treatments before and during adalimumab administration

Before starting adalimumab treatment, most patients (84.3%, 70/83 patients) were taking medications for HS (Supporting Information Table S1). Of these, 90.0% (63/70) of patients received systemic antibacterial drugs (orally [61/70 patients] and/or as an injection [3/70 patients]); of the three patients who received antibacterial injection, two patients had Hurley stage III disease. Systemic anti-inflammatory drugs were received by 11.4% (8/70) of patients. Previous nonpharmacological therapy was received by 65.1% (54/83) of patients, with 92.6% (50/54) of these patients undergoing surgical procedures including incision and drainage, and 46.3% (25/54) of these patients undergoing surgery, including local/wide excision and skin grafting. After starting adalimumab treatment, the proportion of patients receiving medications decreased, with 66.3% (55/83) of patients using concomitant medications for HS. Systemic (oral/injection) antibacterial drugs (all used for the treatment of HS) and anti-inflammatory drugs were received by 70.9% (39/55) and 14.5% (8/55) of these patients, respectively. Furthermore, the proportion of patients receiving nonpharmacological therapy also decreased to 22.9% (19/83 patients). During adalimumab treatment, 52.6% (10/19) and 63.2% (12/19) of patients who had nonpharmacological therapy underwent concomitant surgical procedures and surgery, respectively. Of the 12 patients who underwent concomitant surgery, 83.3% (10/12) had Hurley stage III disease. The types of antibacterial drugs used as previous and concomitant treatments were reported previously.[17]

3.3 | Treatment status with adalimumab

More than half (56.6%) of patients received adalimumab for ≥52 weeks; mean (SD) duration of adalimumab treatment was 40.1 (16.1) weeks (Supporting Information Table S2). Almost all patients (96.4%) received adalimumab at a dose of 160 mg (first dose), 80 mg (second dose), and 40 mg every week (third and subsequent doses); only 3.6% (3/83) of patients received adalimumab at the alternative dose regimen at least once during the study (i.e., 160 mg [first dose], 80 mg [second dose], and 80 mg every 2 weeks [third and subsequent doses]). Overall, 43.4% (36/83) of patients discontinued adalimumab treatment for one or more reasons. The reasons for treatment discontinuation (multiple selections allowed) were "changed hospital or did not visit hospital" (38.9%, 14/36 patients), "symptom improvement" (27.8%, 10/36 patients), "insufficient effect" (13.9%, 5/36 patients), "AE" (13.9%, 5/36 patients), surgery for HS (11.1%, 4/36 patients), and other (2.8%, 1/36 patients).

3.4 | Safety

Serious infection was reported by two (2.4%) patients, with one patient having a serious infection classified as an ADR (Table 2). Overall, there were 39 AEs reported by 21 (25.3%) patients, and an AE of any infection was reported by 11 (13.3%) patients (Table 2 and Supporting Information Table S3). Nineteen ADRs were reported by 10 (12.0%) patients and ADRs of any infection were reported by five (6.0%) patients. Two patients reported a serious ADR, both of whom discontinued adalimumab treatment: one patient was hospitalized for serious infection (subcutaneous abscess, abscess on the left forearm, and a staphylococcal infection) and one patient died of liver disorder. Dermatitis psoriasiform (physician-reported term: rash psoriasiform, one patient), a safety event of special interest, was observed in a patient who did not have previous or comorbid psoriasis. The incidence of ADRs evaluated by patient characteristics is shown in Supporting Information Table S4.

13468138, 2023, 8, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1346-8138.16835 by School Of Medicine, Nihon University, Wiley Online Library on [08/04/2024]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

TABLE 2 Safety summary of adalimumab (safety analysis population, $n=83$)[a]

	AE		ADR	
	Any	Serious	Any	Serious
Patients with serious infection	2 (2.4)	2 (2.4)	1 (1.2)	1 (1.2)
Patients with ADR	–	–	10 (12.0)	2 (2.4)
Patients with any infections	11 (13.3)	2 (2.4)	5 (6.0)	1 (1.2)
Patients with any safety events of special interest other than serious infection				
Reactivation of hepatitis B	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tuberculosis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Demyelinating disorders	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lupus-like syndrome	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Serious allergic reaction	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Interstitial pneumonia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Serious blood disorder	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Liver disorder (fulminant hepatitis, liver dysfunction, jaundice, liver failure)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)
Malignant tumor	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dermatitis psoriasiform (exacerbation and new onset of psoriasis)	1 (1.2)	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)
Exacerbation of sarcoidosis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Immunogenicity	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Note: Data are *n* (%).

Abbreviations: ADR, adverse drug reaction; AE, adverse event.

[a]Per the Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese edition (MedDRA/J) Version 24.0.

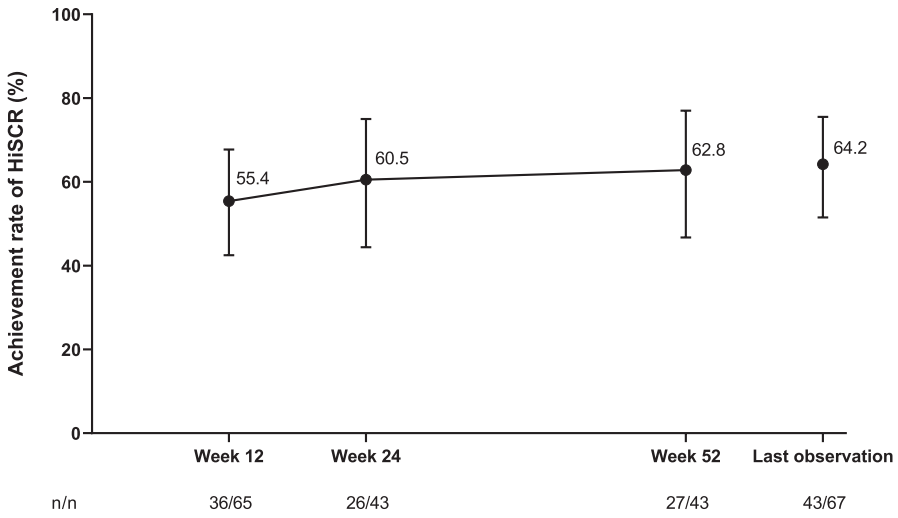


FIGURE 1 Achievement rate of HiSCR over time (effectiveness analysis population, $n=83$). Error bars indicate 95% CI. CI, confidence interval; HiSCR, hidradenitis suppurativa clinical response.

3.5 | Effectiveness

3.5.1 | Achievement of HiSCR

In this final analysis, 55.4% (95% CI 42.5–67.7) of patients achieved HiSCR at 12 weeks of adalimumab treatment (Figure 1). This increased to 60.5% (95% CI 44.4–75.0) at 24 weeks and was maintained through 52 weeks of adalimumab treatment; at 52 weeks and last observation, the achievement rates of HiSCR were 62.8% (95% CI 46.7–77.0) and 64.2% (95% CI 51.5–75.5), respectively. Although the sample size was too small to conduct statistical significance tests, the achievement rate of HiSCR at last observation was generally similar regardless of baseline characteristics (Supporting Information Table S5). The proportion of patients achieving HiSCR at last observation was 68.4%, 57.1%, and 58.8% for patients with a body mass index (BMI) of <25, ≥25 to <30, and ≥30 kg/m^2, respectively. However, the achievement rate of HiSCR was 72.7% in patients without a smoking history, which was numerically higher than those with a smoking history (57.1%; Supporting Information Table S5). Among patients who did not receive concomitant

13468138, 2023, 8, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1346-8138.16835 by School Of Medicine, Nihon University, Wiley Online Library on [08/04/2024]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

antibacterial drugs (i.e., received previous antibacterial drugs but discontinued them and never received them at the start of and during adalimumab treatment), 60.0% and 50.0% achieved HiSCR at 12 and 52 weeks, respectively (Supporting Information Table S6). In those who continued to receive concomitant antibacterial drugs, 30.0% and 50.0% achieved HiSCR at 12 and 52 weeks, respectively (Supporting Information Table S6). Among patients who received previous nonpharmacological HS therapy, the achievement rates of HiSCR in patients who did not receive concomitant nonpharmacological therapy were 58.8%, 64.7%, and 64.7% at 12, 24, and 52 weeks, respectively (Supporting Information Table S6). The achievement rates of HiSCR in patients who received both previous and concomitant nonpharmacological therapy were 42.9%, 44.4%, and 55.6% at 12, 24, and 52 weeks, respectively.

3.5.2 | HS lesions (inflammatory nodules, abscesses, and drainage fistulas)

Compared with baseline, the number of HS lesions (inflammatory nodules, abscesses, and drainage fistulas) decreased at 12, 24, and 52 weeks of treatment (Figure 2a–c); the reduction from baseline was significant for all time points and all lesions. The reduction in the mean (SD) number of HS lesions from baseline to 52 weeks was 8.1 (7.3) to 3.6 (5.3) for inflammatory nodules, 4.8 (7.4) to 1.5 (3.5) for abscesses, and 5.5 (8.7) to 2.3 (3.8) for drainage fistulas, with mean (SD) change from baseline to 52 weeks in inflammatory nodules, abscesses, and drainage fistulas of −4.9 (4.8), −2.5 (3.5), and −2.5 (4.6), respectively. Furthermore, the proportion of patients achieving AN count of 0–2 increased from 9.0% at baseline to 47.7% at 12 weeks and remained stable at 24 weeks (48.8%) and through to 52 weeks (48.8%) of adalimumab treatment (Figure 2d).

3.5.3 | Physician-assessed overall improvement and CRP

The proportion of patients with a status of "improved" for physician-assessed overall improvement was 93.8% at 12 weeks (Supporting Information Figure S1). The proportion remained relatively stable through 52 weeks of adalimumab treatment, with 93.6% of patients having a physician-assessed overall improvement status of

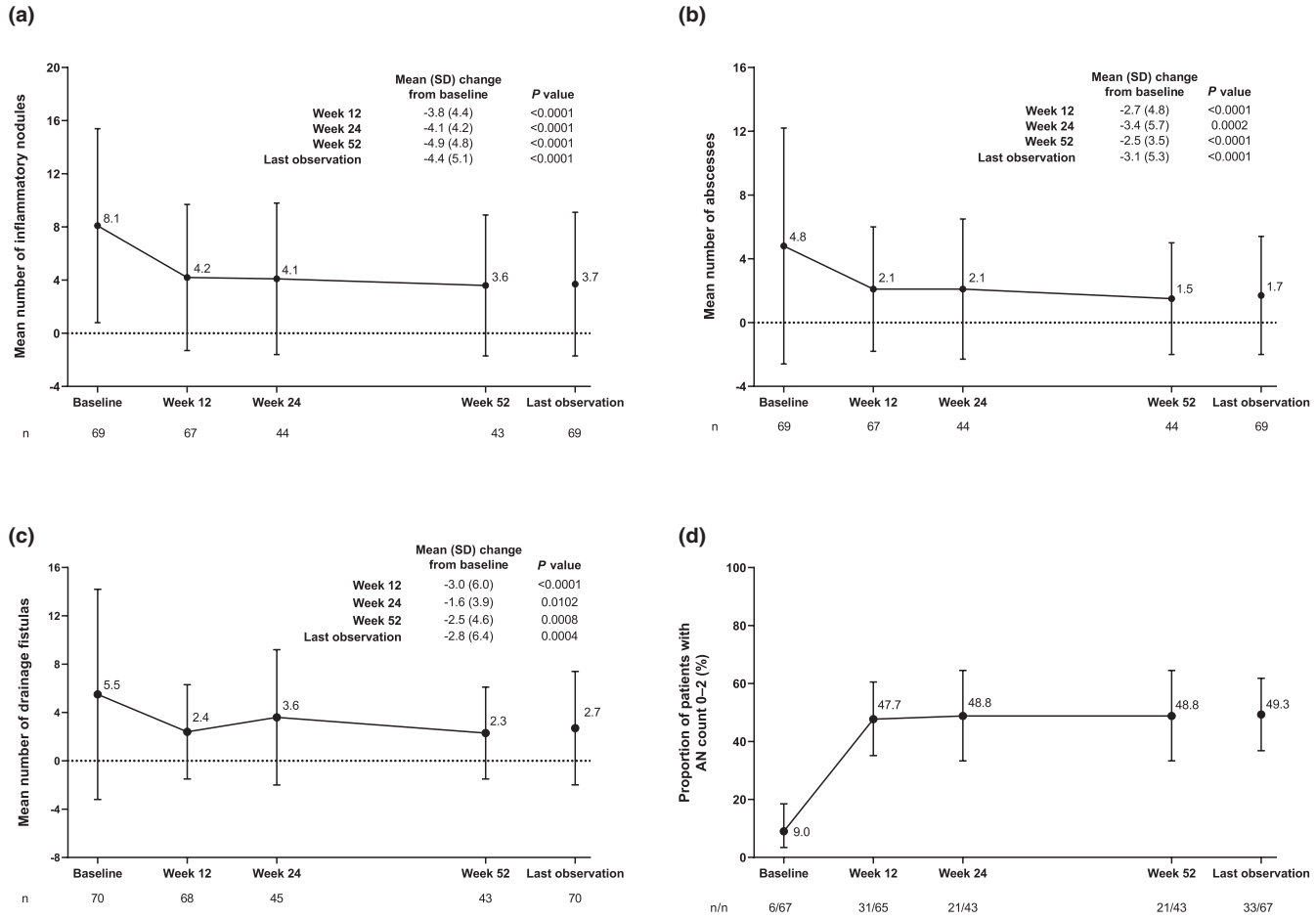


FIGURE 2 Skin lesion evaluation over time. (a) Inflammatory nodules, (b) abscesses, (c) drainage fistulas, (d) proportion of patients with AN count 0–2. (a–c) Error bars indicate SD. (d) Error bars indicate 95% CI. AN, abscess and inflammatory nodule; CI, confidence interval; SD, standard deviation.

13468138, 2023, 8, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1346-8138.16835 by School Of Medicine, Nihon University, Wiley Online Library on [08/04/2024]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

資料 16

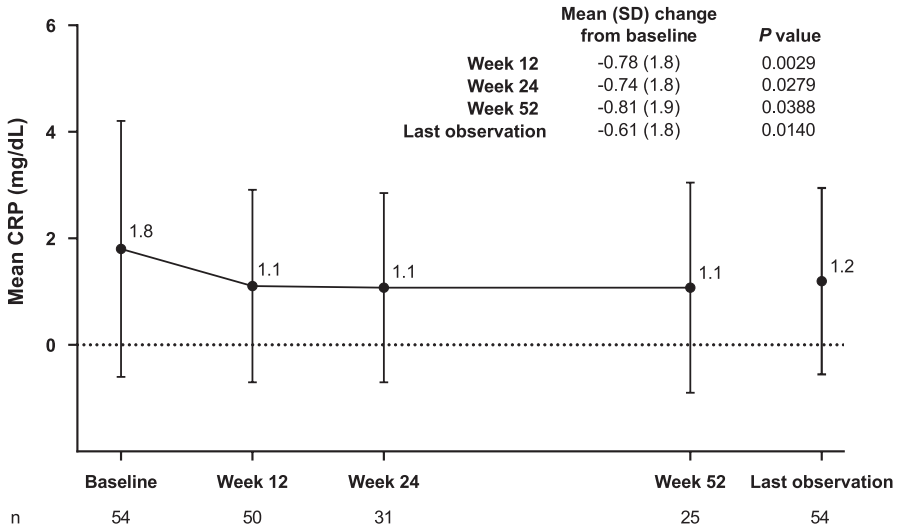


FIGURE 3 CRP over time. Error bars indicate SD. CRP, C-reactive protein; SD, standard deviation.

"improved" at 52 weeks. Mean (SD) CRP decreased from baseline to 12 weeks; the reduction was maintained through 52 weeks of adalimumab treatment (Figure 3). Mean (SD) CRP (mg/dL) was 1.8 (2.4) at baseline, 1.1 (1.8) at 12 weeks, 1.1 (1.8) at 24 weeks, and 1.1 (2.0) at 52 weeks. Mean (SD) change from baseline in CRP was significant at all time points.

3.5.4 | Skin pain and QOL

Mean (SD) NRS of skin pain was 5.3 (3.2) at baseline, 2.0 (2.3) at 12 weeks, 1.9 (2.1) at 24 weeks, and 1.7 (1.8) at 52 weeks (Figure 4a). Mean (SD) change from baseline in NRS of skin pain was significant at all time points ($P < 0.0001$). The proportion of patients achieving NRS30 also remained relatively stable during adalimumab treatment (Figure 4b); the achievement rates of NRS30 were 76.3% at 12 weeks, 82.6% at 24 weeks, and 80.8% at 52 weeks. Furthermore, an improvement in mean (SD) DLQI score was observed during adalimumab treatment (Figure 4c). Mean (SD) DLQI was 8.5 (6.1), 4.2 (4.5), and 2.4 (2.9) at baseline, 12, and 52 weeks, respectively; the improvement was significant at all time points ($P < 0.0001$).

4 | DISCUSSION

This 52-week PMS was the first study to evaluate the long-term safety and effectiveness of adalimumab in patients with HS in real-world clinical settings in Japan. In this final analysis, the incidence of ADRs was 12.0%; most were nonserious, and almost all patients with ADRs were recovering or had recovered. Furthermore, no new safety concerns were observed over 52 weeks of adalimumab treatment. Adalimumab was also effective in improving clinical response, HS symptoms, and QOL. The effects observed at 12 weeks were maintained at 24 weeks and through 52 weeks of adalimumab treatment. These results provide real-world evidence of the long-term safety and effectiveness of adalimumab in the treatment of patients with HS in Japan.

In this study, the incidence of any ADR with adalimumab treatment was 12.0%, which was lower than that reported in a clinical trial but higher than the incidences reported in recent observational studies. The Japanese phase III, open-label, single-arm study reported that 47% of patients had any ADR.[14] However, a multicenter post-marketing observational study of adalimumab in mainly White patients with HS (HARMONY study) reported an incidence rate of any ADR of 9.5%.[15] Moreover, in a 1-year, Canadian, prospective observational PMS (SOLACE study), 7.1% of patients reported any ADR.[16] The difference in the overall incidence rate of ADRs between the current study and previous studies may be explained by the differences in study design (clinical trials vs. observational studies). Furthermore, patient characteristics, including ethnicity, sex, and patients' comorbidity and previous disease, may also explain these differences given that the present study demonstrated that the incidence of ADRs was higher in women than in men and in patients with previous disease or comorbidity than in those without. However, further studies are needed to confirm this because no statistical test was conducted for the subgroup analyses.

Increased risks of serious infections, malignancies, and tuberculosis have been reported previously with TNF-α inhibitors, including adalimumab.[19,20] However, in this study, AE of serious infection was reported in only two (2.4%) patients, and AEs of liver disorder and dermatitis psoriasiform were reported in one (1.2%) patient each; no patients reported malignancies or tuberculosis. These results were not markedly different from the safety results observed in previous studies,[13–16] therefore the results from this study suggest that long-term adalimumab treatment is well tolerated and safe in Japanese patients with HS.

Consistent with the results from a previous clinical trial and observational studies,[14–16] the present study reported that the proportion of patients achieving HiSCR increased and stabilized over time, reaching an achievement rate of 62.8% at 52 weeks of adalimumab treatment. This was also supported by a significant reduction in

13468138, 2023, 8, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1346-8138.16835 by School Of Medicine, Nihon University, Wiley Online Library on [08/04/2024]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

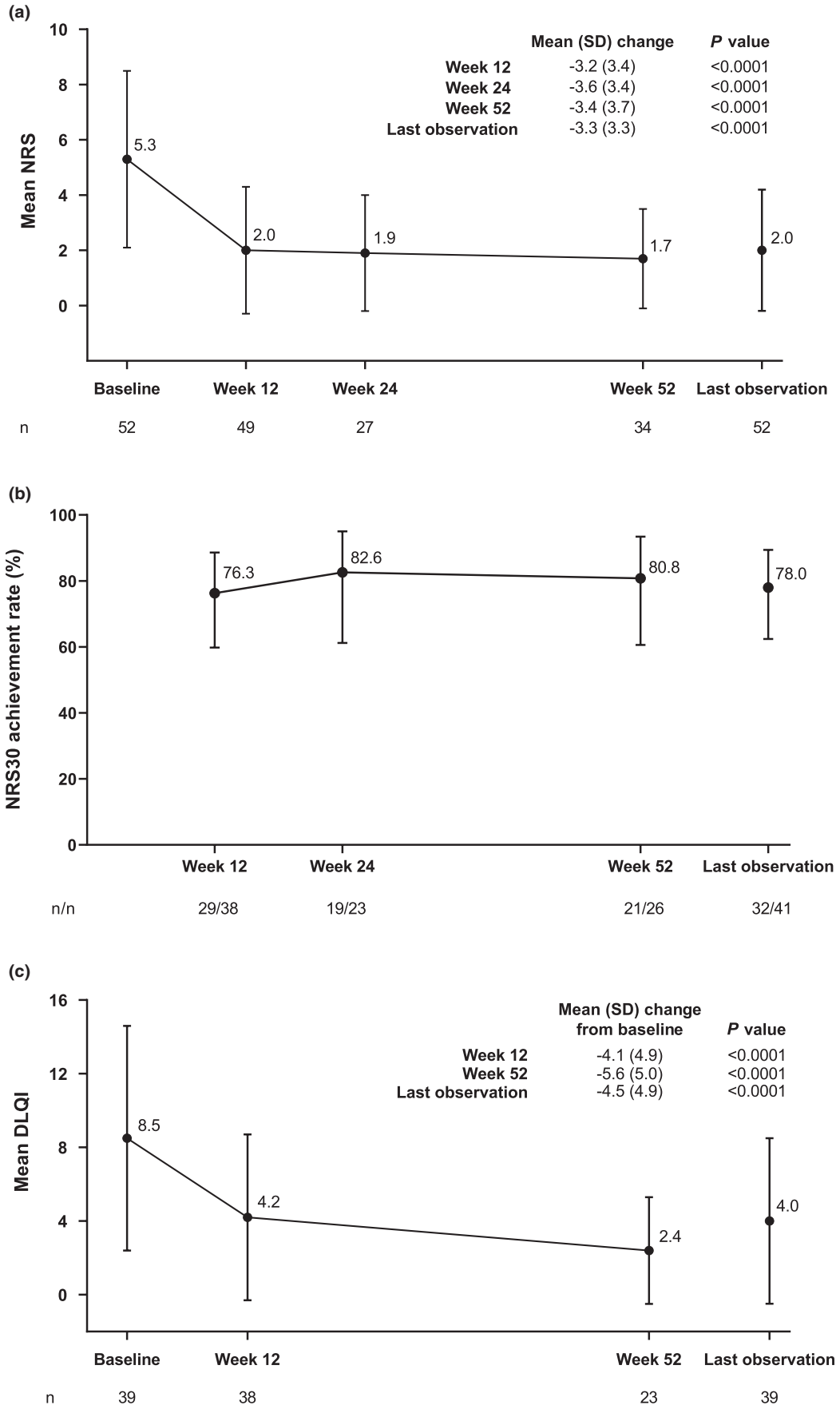


FIGURE 4 Improvement in skin pain and QOL over time: (a) NRS, (b) proportion of patients with NRS30, (c) DLQI. (a, c) Error bars indicate SD. (b) Error bars indicate 95% CI. CI, confidence interval; DLQI, Dermatology Life Quality Index; NRS, numeric rating scale; NRS30, ≥30% or ≥1-unit reduction from baseline in NRS; QOL, quality of life; SD, standard deviation.

13468138, 2023, 8, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1346-8138.16835 by School Of Medicine, Nihon University, Wiley Online Library on [08/04/2024]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

資料 16

HS lesions and improvements in inflammation (CRP) and skin pain through 52 weeks relative to baseline. Moreover, QOL in this study significantly improved over time ($P < 0.0001$ at all time points); mean DLQI score of 8.5 at baseline continued to decrease after 12 weeks and was <3 at 52 weeks of adalimumab treatment. This is similar to the results observed in the HARMONY study,[15] which reported an approximately 50% reduction in DLQI from baseline (16.9) to 52 weeks (8.6), although the mean DLQI scores at baseline and at 12 and 52 weeks were substantially lower in this study than in the HARMONY study. Health-related QOL is considerably affected by bodily pain,[8] therefore the greater reduction in skin pain observed in this study compared with that observed in the HARMONY study[15] (NRS 1.7 vs. 2.69 at 52 weeks) may have contributed to the difference observed in DLQI scores. Furthermore, given that the baseline DLQI score in this study was similar to that reported by a recent Japanese multicenter questionnaire-based study (8.5 vs. 9.9),[8] the difference in DLQI scores between the current study and the HARMONY study may also be due to the difference in ethnicity (Japanese vs. White). Nonetheless, these results indicate that adalimumab treatment demonstrates long-term effectiveness in Japanese patients with HS.

A previous Italian cohort study reported that a significant risk factor for nonresponse to adalimumab treatment is therapeutic delay.[21] In this study, although clinical response by disease duration did not show a clear trend, patients with Hurley stage I disease, as well as patients with no previous medications or nonpharmacological therapy, had a numerically higher clinical response than those with Hurley stage II/III disease or those who had previous medications or nonpharmacological therapy. The results from this study may indirectly support the correlation between therapeutic delay and a lack of response to adalimumab, suggesting the potential benefit of early treatment with adalimumab. Given that the current Japanese guidelines recommend adalimumab for patients with Hurley stage II/III disease unresponsive to all existing treatment options, but treatment can be tailored to the individual situation,[22] these results indicate that adalimumab may potentially be used before starting other medications and nonpharmacological therapy for HS or in patients with mild disease.

In this study, clinical response at last observation was numerically higher in patients with lower BMI and in those with no smoking history. These results are consistent with the results from a post hoc analysis of the PIONEER I and II studies,[23] in which significantly reduced odds of achieving HiSCR were observed for every unit increase in BMI (odds ratio [OR] 0.93, 95% CI 0.89–0.97, $P < 0.001$) and current smokers were associated with a significant reduction in the achievement of HiSCR compared with nonsmokers (OR 0.56, 95% CI 0.31–0.98, $P = 0.04$), therefore these results may justify recommending smoking cessation and weight loss in patients with HS. Furthermore, in the present study, the achievement rate of HiSCR in this study was higher in patients with mild disease (Hurley stage I) than in those with more severe disease (Hurley stage II/III). A lower achievement rate of HiSCR was observed in patients who had the perianal region as the affected site than in those with other affected sites; although patients may have had multiple affected sites, this suggests that patients with perianal lesions may have more severe disease. These findings therefore suggest that baseline and clinical factors may predict the effectiveness of adalimumab. However, given that baseline characteristics were not adjusted between the groups, and that no significance testing was conducted, the results from the subgroup analyses should be interpreted with caution.

The mainstay treatments for HS include topical and systemic antibacterial drugs. Topical clindamycin is recommended as first-line treatment for less severe HS to reduce inflammation and inhibit biofilm formation.[24] Systemic antibacterial drugs provide anti-inflammatory and antibacterial effects in HS, and oral tetracyclines are recommended as first-line systemic therapy.[24] However, the use of antibacterial drugs has been reported to be associated with a reduced achievement rate of HiSCR (OR 0.47, 95% CI 0.23–0.93, $P = 0.03$),[23] and the prevalence of antibiotic resistance is also high in patients with HS.[25] In the present study, use of systemic antibacterial drugs decreased after the start of adalimumab treatment, suggesting that use of adalimumab may prevent or reduce the use of antibacterial drugs. Furthermore, although a significance test was not conducted, the achievement rate of HiSCR at 52 weeks was similar between patients who received and did not receive concomitant antibacterial drugs (i.e. continued and discontinued previous antibacterial drugs prior to the initiation of adalimumab). These results suggest that adalimumab alone is effective in eliciting clinical response, and that unnecessary antibacterial drug use with adalimumab should be avoided to prevent antibiotic resistance in Japanese patients with HS.

In the randomized controlled SHARPS study,[26] a significantly greater proportion of patients receiving adalimumab with surgery achieved HS clinical response than those receiving placebo with surgery in patients with moderate-to-severe HS; no increased risk of postoperative wound infection, complication, or hemorrhage between the treatment groups was observed. Results from the SHARPS study[26] suggested that discontinuation of adalimumab in patients undergoing surgery for HS is not necessary, and that the use of adalimumab in combination with surgery could be considered at an appropriate time with the aim of curing the disease. In the present study, 25 patients had surgery for HS prior to starting adalimumab treatment, which possibly reflects the fact that surgery was the standard treatment for HS before the start of this study. During the study, 12 patients received adalimumab concomitantly with surgery, and four patients discontinued adalimumab treatment to undergo surgery for HS; however, no significance test was conducted, therefore additional real-world studies are required to confirm the benefit of continuing adalimumab during surgery in patients with HS in Japan.

The real-world discontinuation rate of adalimumab was reported to be 23.3% in the Canadian SOLACE study[16]; reasons for discontinuation were withdrawal by patients (37.8%), lost to follow-up (35.6%), and AEs (11.1%). In another observational study conducted in the USA,[27] 32.9% of patients discontinued adalimumab treatment due to a lack of therapeutic improvement (64%) and AEs (28%). Compared with these previous studies, a higher discontinuation

13468138, 2023, 8, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1346-8138.16835 by School Of Medicine, Nihon University, Wiley Online Library on [08/04/2024]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

rate was reported in this current study (43.4% for one or more reasons); however, this included 27.8% of patients who discontinued due to symptom improvement. Also, 38.9% of patients discontinued adalimumab due to patients changing hospital or not visiting the hospital. These patients may have continued adalimumab treatment after changing hospital; however, the treatment status of these patients could not be followed up, which was a limitation of this study. Furthermore, in this real-world study of Japanese patients, discontinuation rates of adalimumab due to AEs or lack of efficacy were lower than or similar to those reported in the Canadian and US studies,[16,27] suggesting that discontinuation rates of adalimumab are similar across diverse patient populations, including Japanese patients with HS.

This study evaluated real-world long-term (up to 52 weeks) data of >80 patients with HS in Japan. Unlike clinical trials, which have strict eligibility criteria and exclude patients who are using concomitant medications or have mild disease, the patients assessed in this study better reflect the real patient population in Japan. In this study, the effectiveness of adalimumab was also evaluated using a variety of outcome measures, including HiSCR, CRP, NRS, and DLQI, and a subgroup analysis was conducted for both efficacy and safety outcomes. However, this study was limited by the absence of a control or comparator group and the exclusion of patients with a history of adalimumab use for HS and other diseases. The severity of HS was also not reported using the International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System, and the results of some outcomes were not analyzed or were based on a small sample size due to missing patient data. Furthermore, for the subgroup analyses, no significance test was conducted and no baseline characteristics were adjusted. Subgroup analysis of patients with and without concomitant antibacterial drugs or nonpharmacological therapy may also be subject to selection bias, therefore the clear relationship between the use of concomitant antibacterial drug or nonpharmacological therapy and the achievement of HiSCR may be lacking.

In conclusion, this PMS study demonstrated the long-term safety and effectiveness of adalimumab for the treatment of patients with HS in real-world clinical practice in Japan. No new safety concerns were observed over the 52 weeks of treatment; adalimumab was well tolerated regardless of patient demographic and clinical characteristics. Furthermore, adalimumab showed sustained improvements in clinical response, symptoms, and QOL through the 52 weeks of treatment.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank all study participants. This surveillance study was conducted at 65 institutions nationwide in Japan. We would like to thank all the physicians and medical staff members who cooperated in this surveillance.

FUNDING INFORMATION

This study was sponsored by AbbVie GK, manufacturer and licensee of adalimumab. Medical writing assistance was provided by Hana Nomura, BPharm (Hons), and Prudence Stanford, PhD, CMPP, of ProScribe – Envision Pharma Group, and was funded by AbbVie GK. ProScribe's services complied with international guidelines for Good Publication Practice. AbbVie GK was involved in the study design, data collection, data analysis, and preparation.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

N.H. has received consultancy fees from AbbVie GK and Maruho, and speaker honoraria from AbbVie GK, Maruho, and Sun Pharma Japan. K.H. has received grants, speaker honoraria, and consultancy fees from AbbVie GK; speaker honoraria and consultancy fees from Boehringer Ingelheim; grants and speaker honoraria from Eisai, Kaken Pharmaceutical, Kyowa Kirin, Maruho, Mitsubishi Tanabe Pharma, Novartis Pharma, Sanofi, and Taiho Pharmaceutical; speaker honoraria from Janssen Pharmaceutical and Meiji Seika Pharma; and grants from Nihon Pharmaceutical and Sun Pharma Japan. K.T. has served as a paid speaker for and/or participated in clinical trials sponsored by companies that manufacture drugs used for the treatment of psoriasis, including AbbVie GK, Boehringer Ingelheim, Celgene (Bristol-Myers Squibb), Eisai, Eli Lilly Japan, Janssen Pharmaceutical, Kyowa Kirin, LEO Pharma, Maruho, Mitsubishi Tanabe Pharma, Novartis Pharma, Taiho Pharmaceutical, and Torii Pharmaceutical. I.K. has no conflict of interest. M.O., T.K., and E.I. are employees of AbbVie GK. T.T. has received research funds from Maruho and honoraria for serving as a speaker, consultant, and advisory board member from AbbVie GK, Boehringer Ingelheim, Celgene (Bristol-Myers Squibb), Eli Lilly Japan, Janssen Pharmaceutical, Kyowa Kirin, LEO Pharma, Mitsubishi Tanabe Pharma, Novartis Pharma, and Sanofi.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The datasets generated during and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

ORCID

Koremasa Hayama https://orcid.org/0000-0001-8651-2493
Ichiro Kurokawa https://orcid.org/0000-0002-1440-5178
Masateru Okazaki https://orcid.org/0000-0001-5455-2909

REFERENCES

1. Dufour DN, Emtestam L, Jemec GB. Hidradenitis suppurativa: a common and burdensome, yet under-recognised, inflammatory skin disease. Postgrad Med J. 2014;90:216–21; quiz 20.
2. Nguyen TV, Damiani G, Orenstein LAV, Hamzavi I, Jemec GB. Hidradenitis suppurativa: an update on epidemiology, phenotypes, diagnosis, pathogenesis, comorbidities and quality of life. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021;35:50–61.
3. Phan K, Charlton O, Smith SD. Global prevalence of hidradenitis suppurativa and geographical variation—systematic review and meta-analysis. Biomed Dermatol. 2020;4:2.
4. Shavit E, Dreiher J, Freud T, Halevy S, Vinker S, Cohen AD. Psychiatric comorbidities in 3207 patients with hidradenitis suppurativa. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29:371–6.
5. Krajewski PK, Matusiak Ł, von Stebut E, Schultheis M, Kirschner U, Nikolakis G, et al. Quality-of-life impairment among patients with hidradenitis suppurativa: a cross-sectional study of 1795 patients. Life. 2021;11:34.

13468138, 2023, 8, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1346-8138.16835 by School Of Medicine, Nihon University, Wiley Online Library on [08/04/2024]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

6. Kouris A, Platsidaki E, Christodoulou C, Efstathiou V, Dessinioti C, Tzanetakou V, et al. Quality of life and psychosocial implications in patients with hidradenitis suppurativa. Dermatology. 2016;232:687–91.
7. Esmann S, Jemec GBE. Psychosocial impact of hidradenitis suppurativa: a qualitative study. Acta Derm Venereol. 2011;91:328–32.
8. Hayama K, Fujita H, Hashimoto T, Terui T. Overall impairment of quality of life in Japanese patients with hidradenitis suppurativa: comparison with national standard. Acta Derm Venereol. 2022;102:adv00632.
9. Napolitano M, Megna M, Timoshchuk EA, Patruno C, Balato N, Fabbrocini G, et al. Hidradenitis suppurativa: from pathogenesis to diagnosis and treatment. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2017;10:105–15.
10. van der Zee HH, de Ruiter L, van den Broecke DG, Dik WA, Laman JD, Prens EP. Elevated levels of tumour necrosis factor (TNF)-α, interleukin (IL)-1β and IL-10 in hidradenitis suppurativa skin: a rationale for targeting TNF-α and IL-1β. Br J Dermatol. 2011;164:1292–8.
11. Matusiak L, Bieniek A, Szepietowski JC. Increased serum tumour necrosis factor-alpha in hidradenitis suppurativa patients: is there a basis for treatment with anti-tumour necrosis factor-alpha agents? Acta Derm Venereol. 2009;89:601–3.
12. Seyed Jafari SM, Hunger RE, Schlapbach C. Hidradenitis suppurativa: current understanding of pathogenic mechanisms and suggestion for treatment algorithm. Front Med. 2020;7:68.
13. Kimball AB, Okun MM, Williams DA, Gottlieb AB, Papp KA, Zouboulis CC, et al. Two phase 3 trials of adalimumab for hidradenitis suppurativa. N Engl J Med. 2016;375:422–34.
14. Morita A, Takahashi H, Ozawa K, Imafuku S, Takekuni N, Takahashi K, et al. Long-term analysis of adalimumab in Japanese patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: open-label phase 3 results. J Dermatol. 2021;48:3–13.
15. Hafner A, Ghislain PD, Kovács R, Batchelor R, Katoulis AC, Kirby B, et al. Improvement in hidradenitis suppurativa and quality of life in patients treated with adalimumab: real-world results from the HARMONY study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021;35:2277–84.
16. Gulliver W, Alavi A, Wiseman MC, Gooderham MJ, Rao J, Alam MS, et al. Real-world effectiveness of adalimumab in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa: the 1-year SOLACE study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021;35:2431–9.
17. Hayashi N, Hayama K, Takahashi K, Kurokawa I, Okazaki M, Kashiwagi T, et al. Real-world safety and effectiveness of adalimumab in patients with hidradenitis suppurativa: 12-week interim analysis of postmarketing surveillance in Japan. J Dermatol. 2022;49:411–21.
18. Finlay AY, Khan GK. Dermatology life quality index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol. 1994;19:210–6.
19. Zhang Z, Fan W, Yang G, Xu Z, Wang J, Cheng Q, et al. Risk of tuberculosis in patients treated with TNF-α antagonists: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ Open. 2017;7:e012567.
20. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. JAMA. 2006;295:2275–85.
21. Marzano AV, Genovese G, Casazza G, Moltrasio C, Dapavo P, Micali G, et al. Evidence for a 'window of opportunity' in hidradenitis suppurativa treated with adalimumab: a retrospective, real-life multicentre cohort study. Br J Dermatol. 2021;184:133–40.
22. Committee for the Development of a Guide to the Treatment of Hidradenitis Suppurativa. Guide to diagnosis and treatment of hidradenitis suppurativa 2020 [in Japanese]. Jpn J Dermatol. 2021;131:1–28.
23. Frew JW, Jiang CS, Singh N, Grand D, Navrazhina K, Vaughan R, et al. Clinical response rates, placebo response rates, and significantly associated covariates are dependent on choice of outcome measure in hidradenitis suppurativa: a post hoc analysis of PIONEER 1 and 2 individual patient data. J Am Acad Dermatol. 2020;82:1150–7.
24. Hendricks AJ, Hsiao JL, Lowes MA, Shi VY. A comparison of international management guidelines for hidradenitis suppurativa. Dermatology. 2021;237:81–96.
25. Bettoli V, Manfredini M, Massoli L, Carillo C, Barozzi A, Amendolagine G, et al. Rates of antibiotic resistance/sensitivity in bacterial cultures of hidradenitis suppurativa patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33:930–6.
26. Bechara FG, Podda M, Prens EP, Horváth B, Giamarellos-Bourboulis EJ, Alavi A, et al. Efficacy and safety of adalimumab in conjunction with surgery in moderate to severe hidradenitis suppurativa: the SHARPS randomized clinical trial. JAMA Surg. 2021;156:1001–9.
27. Khosravi H, Anderson AM, Kettering C, Mizes A, Patton T. Real-world experience of adalimumab in the treatment of hidradenitis suppurativa. J Am Acad Dermatol. 2021;84:1406–9.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: Hayashi N, Hayama K, Takahashi K, Kurokawa I, Okazaki M, Kashiwagi T, et al. Real-world safety and effectiveness of adalimumab in patients with hidradenitis suppurativa: A 52-week analysis of a postmarketing surveillance study in Japan. J Dermatol. 2023;50:1034–1044. https://doi.org/10.1111/1346-8138.16835

13468138, 2023, 8, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1346-8138.16835 by School Of Medicine, Nihon University, Wiley Online Library on [08/04/2024]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

背景

・化膿性汗腺炎(Hidradenitis suppurativa; HS)は慢性・炎症性・再発性・消耗性の皮膚毛包性疾患であり、排膿や痛みなどで患者の生活の質を著しく障害する。腋窩や臀部などアポクリン汗腺の多い部分に炎症性結節、膿瘍を形成し、最終的に排膿性瘻孔に至る。[1, 2)]

・HSの有病率は欧米では1%前後と報告されているが、東アジアからは0.06-0.14%と報告されている。[3,-5)]

・日本における化膿性乾癬患者の背景は男性優位、重症患者が多い、家族歴が少ないなど欧米と異なり、韓国など東アジアの患者背景に近いと考えられる。[1)]

・レセプトデータベースを用いた研究ではHSの有病率は0.0039%と推定されている。[6)]

・日本において一般人口における有病率を調べた研究はない。

	海外	本邦
有病率	1-4%	?
男女比	1:2	2:1
発生時期	思春期以降	30代前後
好発部位	腋窩、乳房下部、鼠径	臀部
家族歴	30-40%	2-3%
重症度	Hurley Ⅲ 4%	Hurley Ⅲ 20-40%
重症化因子	肥満、糖尿病、多毛、クローン病	糖尿病

本邦では男性に多い。韓国でも同様の報告あり。東洋人の特徴？

好発部位が異なる。

家族歴が少ない。

重症患者が多い。

肥満、炎症性腸疾患が少ない。

目的

本研究の目的はwebアンケートを用いて日本人一般集団におけるHSの有病率を調べることである。

方法

年齢、性別、身長、体重（BMI）、再発性のおできの有無、おできがある場合の場所（腋窩、鼠径部、乳房下、臀部）、喫煙の有無を大学のメールを持つ日本大学医学部の職員、学生を対象に調査した。

コペンハーゲン大学皮膚科 Gregor Jemec教授の主催する国際共同研究「Global prevalence of Hidradenitis Suppurativa 」の一環として日本も参加した。

おできの定義については本邦のガイドライン、痛いおでき.comを参考情報として提示した。

https://kurikaesuitaiodeki.com/

アンケート

①あなたの性別を教えてください。
□男性　□女性

②あなたの年齢を教えてください。
（　　）歳

③あなたの身長、体重を教えてください。
（　.　）cm　（　.　）kg

④現在喫煙していますか？
□はい　□いいえ

⑤再発性のおできがありますか。
□はい　□いいえ　□分からない

⑥過去6ヵ月間に、以下の部位のいずれかに2つ以上のおできや膿が生じましたか?

	はい	いいえ	わからない
- 腋窩			
- 鼠径部			
- 性器周辺			
- 乳房の下			
- 臀部			
- いくつかの部位。（例えば、最初に臀部、その後腋窩など。）			

おできの個数を入力

日本大学医学部附属板橋病院臨床研究倫理審査委員会にて承認（承認番号：RK220604-11)

統計法

半年で2回以上出現するおでき（炎症性結節、膿瘍、瘻孔）があるものの割合を計算する。

症例数が十分に集まった場合は男女比、BMIとの関係性を検定する。2群間の検定はMann–Whitney U 、関連性の検定はFisherの正確確率検定を用いた。

検定ソフトはGraphPad Prism version 8 (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA)を用いる。

結果

回答数：922名 (男性 498名, 女性 424名）
回答率：31.2%（全体数：職員2200名＋学生749名）

肥満（BMI 25以上） ：149名（16.2%)
喫煙歴あり ：73名（7.9%)

おできの有病率
①再発性のおできあり ：96名（10.4%)
②複数の箇所にある ：37名(4.0%)
③計2個以上 ：76名（7.3%)

回答率は31.2%であり、計922名のデータを得ることができた。

肥満の割合、喫煙率は国民全体の値より低かった。

日本の診断基準で計算した有病率は0.76%、欧州の診断基準で計算した有病率は4.6%であった。

欧州の診断基準で計算した場合、HS群における肥満の割合が統計学的に有意に高かった。

日本の診断基準

HSの確定診断には、下記3つの項目を満たす必要がある。

①皮膚深層に生じる有痛性結節、膿瘍、瘻孔、及び瘢痕など典型的な皮疹が認められる。
② 複数の解剖学的部位に1個以上の皮疹が認められる。好発部位は腋窩、鼠径、会陰、臀部、乳房下部と乳房間の間擦部である。
③ 慢性に経過し再発＊をくり返す。

＊6か月で2回以上が目安

また，以下の2つはHSの診断を補助する所見である。
④化膿性汗腺炎の家族歴。
⑤微生物の培養検査で陰性、あるいは、皮膚常在菌のみを検出。

上記の①～③を満たす

本邦の診断基準に基づく

	Control group	HS group	*p*-value
n	915	7	
Sex (%) Male Female	 495 (54.1) 420 (45.9)	 3 (42.9) 4 (57.1)	*p =0.7092*
Age, median (IQR)*, y	30 (24 – 44)	27 (23– 33)	*p=0.5173*
BMI ♯, median (IQR)*	21.7 (19.9– 23.9)	21.5 (19.7 – 23.8)	*p=0.9309*
Smoker (%) Yes No	 72 (7.9) 843 (92.1)	 1 (14.2) 6 (85.7)	*p = 0.4397*

有病率: 7/922 = 0.76 % (95% CI 0.22 % - 1.41%)

欧州の診断基準

一次診断基準:
6か月に2回以上再発する痛みまたは化膿性の病変があること。

症状：腋窩、大腿生殖器領域、会陰、臀部および乳房下領域に症状がある。
結節（炎症または非炎症）、瘻孔（炎症または非炎症）、膿瘍、瘢痕（萎縮性、網目状、赤色、肥厚性または線状）。

二次診断基準 病歴:
HS の家族歴があること。
スワブによる培養が陰性であるか、正常な皮膚細菌叢が検出される場合はHSの可能性が高い。

上記の①と③を満たす

欧州の診断基準に基づく

	Control group	HS group	*p*-value
n	880	42	
Sex (%) Male Female	 473 (53.8) 407 (46.3)	 25 (59.5) 15 (40.5)	*p* =0.5276
Age, median (IQR)*, y	30 (22 – 44)	28 (23.0– 39.5)	*p=0.6047*
BMI ♯, median (IQR)*	21.6 (19.9– 23.9)	23.1 (20.4 – 25.0)	***p=0.0398***
Smoker (%) Yes No	 68 (7.8) 812 (92.2)	 5 (11.5) 37 (88.5)	*p = 0.7350*

有病率:42/922 = 4.7 % (95% CI 2.4 % - 6.2%)

*IQR: Interquartile range ♯BMI: Body Mass Index

考察

	国名	設定	サンプル数	有病率	診断者	参考文献	母集団の種類
欧州	デンマーク	臨床例	195	2.56	医師	Kjaersgaard Andersen et al, 2020	肥満の小児患者のみ
	デンマーク	人口統計	585	1.03	患者	Jemec et al, 1996 (a)	15-69歳
	デンマーク	臨床例	507	3.94	医師	Jemec et al, 1996 (b)	性病科に受診した患者
	デンマーク	人口統計	27765	1.80	患者	Theut Riis et al, 2019	血液ドナーのレジストリ
	デンマーク	人口統計	16404	2.10	医師	Vinding et al, 2014	レジストリ
	アイルランド	臨床例	15,547	1.42	医師	Delany et al, 2018	4つの病院のすべての患者
	英国	人口統計	4,364,308	0.77	医師	Ingram et al, 2018	レジストリ
	スウェーデン	人口統計	9,747,335	0.14	医師	Killasli et al, 2020	レジストリ
	ドイツ	人口統計	2,319,584	0.03	医師	Kirsten et al, 2019	レジストリ
	ドイツ	人口統計	20,112	0.28	医師	Kirsten et al, 2021	会社勤務のドイツ人
	フランス	人口統計	6,887	0.97	患者	Revuz et al, 2008	15歳以上のレジストリ
	フランス	人口統計	20,012	0.14	患者	Richard et al, 2018	15歳以上のレジストリ
米国・豪州	米国	人口統計	139,280	0.13	医師	Shahi et al, 2014	Olmstead群の全人口
	米国	人口統計	455,855,960	0.10	医師	Garg et al, 2017	レジストリ
	米国	人口統計	4,578,790	0.03	医師	Garg et al, 2018 (a)	小児から思春期の患者のレジストリ
	米国	人口統計	16,813,290	0.28	医師	Garg et al, 2018 (b)	レジストリ
	オーストラリア	人口統計	11433	0.77	医師＋患者	Calao et al,2018	レジストリ
欧米以外	ガーナ	臨床例	1517	0.67	医師＋患者	Hagan PG et al. 2021	病院に受診した患者の家族一部医師が診察
	韓国	人口統計	28,516	0.06	医師	Lee JH et al. 2018	保険データベース
	韓国	人口統計	韓国の人口の約98%	0.14	医師	Lee JH et al. 2023	保険データバース
	台湾	人口統計	台湾の人口の99.9%	0.11	医師	Liang YT et al. 2021	保険データベース
	日本	人口統計	922	0.76	患者	Hayama K et al .2023	アンケート調査

各国における化膿性汗腺炎の有病率

欧州・米国・豪州の有病率は統計解析にて有病率は0.40% (95% CI, 0.26%-0.63%) と計算されている。[3)]

本研究における有病率は0.76%（欧州の基準では4.6%)と韓国の0.06%、欧州諸国の0.4%、本邦のレセプトデータからの推定値の0.0039%と比較して高い数値となった。数値が大きく異なる原因として下記が考えられる。

過大評価する要因

・おできの定義があいまいなため、炎症性粉瘤、毛包炎などが混在している可能性がある。
・レセプトデータによる有病率より高くなった原因として軽症の患者は病院に受診していない可能性がある。

過小評価する要因

・母集団が医学部の職員、学生なので一般人口より収入が高い可能性がある。欧州の研究ではHSの患者は収入が低い傾向にあるため[7)]、HSの有病率を過小評価している可能性がある。

結論

- 化膿性汗腺炎の有病率をweb形式のアンケートで調べた。
- 計922名から回答があり、本邦のガイドラインに基づいた有病率は0.76%と推定された。欧州のガイドラインに基づいた有病率は4.7%であった。
- いずれの値も既報告より高い値であった。
- 炎症性粉瘤や毛包炎などが混在している可能性は否定できず、過大評価している可能性がある。
- 軽症の患者は病院に受診しておらず、レセプトデータによる有病率の推測値（0.0039%）より高くなった可能性が示唆された。

参考文献

1)葉山惟大, 他. 日皮会誌. 131: 1-18, 2020
2)Zouboulis CC, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol 29:619-44, 2015
3)Jfri A, et al. JAMA Dermatol 157:924-31, 2021
4)Liang YT, et al. J Dermatol 48:613-9, 2021
5)Lee JW, et al. J Dermatol 50:778-86, 2023
6)Hayama K, et al. J Dermatol. 47:743-8, 2020
7)照井 正, 他. 皮膚臨床 40: 353-60, 2018
8)Vinding GR, et al. Br J Dermatol 170:884-9, 2014
9)Killasli H, et al. Dermatology 236:281-8, 2020

本研究は厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(23FC1036)を得て行われた。

COI開示：演題発表に関連し、開示すべき利益相反（COI）関係にある企業・法人組織や営利を目的とした団体はありません。

日本における自己診断化膿性汗腺炎患者の疾病負荷に関する横断的Web調査

葉山惟大[1], 岡﨑正晃[2],明山武嗣[3], 守田和央[2], 乃村俊史[4]

[1]日本大, [2]アッヴィ合同会社, [3]IQVIAジャパン, [4]筑波大

Presented at the 87th Annual Meeting of the Tokyo Division of JDA, 18–19 November 2023; Tokyo, Japan

資料 18

日本皮膚科学会
ＣＯＩ 開示

葉山　惟大

演題発表に関連し、開示すべき利益相反（COI）関係にある企業・法人組織や営利を目的とした団体などとして、

顧問：アッヴィ合同会社

講演料：アッヴィ合同会社、エーザイ、ノバルティスファーマ、マルホ製薬、UCB

奨学寄付金：アッヴィ合同会社、エーザイ、マルホ製薬

緒言

背景

- 化膿性汗腺炎（Hidradenitis Suppurativa：HS）は痛みを伴う慢性皮膚疾患であり、再発性の炎症性結節および膿瘍の存在を特徴とし、病状の進行により瘻孔形成および瘢痕化を引き起こす (1~3)。
- 日本のHS患者の有病率は健康保険組合レセプトデータベースより0.0039%と推定されており(4)、他国の有病率(欧州 1.0% -4.1% (5, 6) 、米国 0.1% -0.2% (7) 、台湾 0.11% (8) 、韓国 0.06% (9))と比較して低いことから、日本には診断が不十分な患者や未診断の患者が多数存在する可能性がある(10) 。
- 日本人HS患者は生活の質 (QOL) の低下が報告されている(11, 12)。医師によるHSの診断を受けるまでに平均で約10年かかることから(13, 14)、未診断のままHSの症状を有している患者の疾患負荷は重要な問題と考えられる。

目的

- HSの自己診断基準に合致する未診断HS患者の疾病負荷を明らかにすることを目的とした。

[1]Kurzen H, Kurokawa I, Jemec GB, Emtestam L, Sellheyer K, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. Exp Dermatol 2008; 17: 455-472., [2]Fimmel S, Zouboulis CC. Dermatoendocrinol 2010; 2: 9-16., [3]Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, Hunger RE, Ioannides D, Juhász I, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015; 29: 619-644., [4]Terui T, Torii H, Kurokawa I, Ota M, Kurimoto S, Yamazaki K, et al. Rinsho Derma 2018; 60: 353-360. (in Japanese), [5]Revuz JE, Canoui-Poitrine F, Wolkenstein P, Viallette C, Gabison G, Pouget F, et al. J Am Acad Dermatol 2008; 59: 596-601., [6]Jemec GB, Heidenheim M, Nielsen NH. J Am Acad Dermatol 1996; 35: 191-194., [7]Sung S, Kimball AB. J Am Acad Dermatol 2013; 69: 818-819., [8]Liang YT, Yeh CJ, Huang JY, Wei JC. J Dermatol 2021; 48: 613-619., [9]Lee JH, Kwon HS, Jung HM, Kim GM, Bae JM. J Eur Acad Dermatol Venereol 2018; 32: 1784-1790., [10]Hayashi N, Kimura J, Watanebe T. JOCD 2018; 35: 601-609. (in Japanese), [11]Hayama K, Fujita H, Hashimoto T, Terui T. J Dermatol 2020; 47: 743-748., [12]Hayama K, Fujita H, Hashimoto T, Terui T. Acta Derm Venereol 2022; 102: adv00632., [13]Garg A, Neuren E, Cha D, Kirby JS, Ingram JR, Jemec GBE, et al. J Am Acad Dermatol 2020; 82: 366-376., [14]Kokolakis G, Wolk K, Schneider-Burrus S, Kalus S, Barbus S, Gomis-Kleindienst S, et al. Dermatology 2020; 236: 421-430.

研究方法

研究デザイン

- 楽天パネルを用いたウェブベースのアンケート調査による横断的非介入研究
- 自己記入式の質問票を用いて自己診断HSの参加者から収集

主な収集項目

- ✓ 皮膚疾患特異的QOL: Dermatology Life Quality Index (DLQI)
- ✓ HS特異的QOL: Hidradenitis Suppurativa Quality of Life (HiSQOL)
- ✓ 健康関連QOL: Short form 36-item health survey version 2 (SF-36v2)
- ✓ 仕事及び日常生活動作能力: Work Productivity and Activity Impairment: HS (WPAI: HS)
- ✓ 人口統計学的特徴、疾患関連情報

適格性基準

選択基準

(i) 3つのHS自己診断基準をすべて満たす

(ii) 16歳以上

(iii) インフォームド・コンセントが可能

除外基準

(i) 医師からのHS診断を有する

(ii) 全てのWebアンケート調査質問に回答しない

症例数

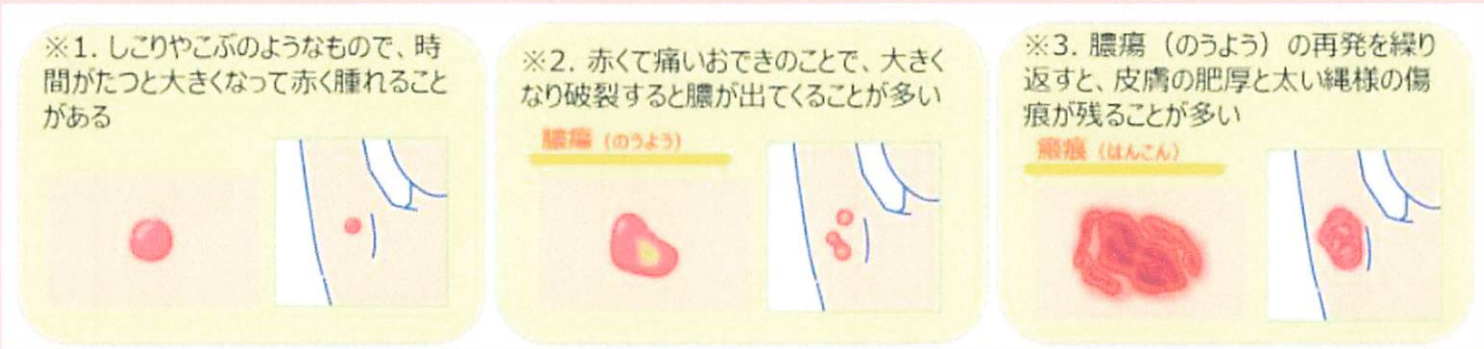
400例

HSの自己診断基準

本研究で用いたHSの自己診断基準は、日本皮膚科学会が公表した診断基準(15)をもとに作成した。

以下の3つの基準をすべて満たす;

a) 結節（炎症性又は非炎症性）、瘻孔（炎症性又は非炎症性）、毛嚢炎/膿疱（濾胞炎）、膿瘍、瘢痕(萎縮性、網目状、赤色、肥大性、線状、架橋形成)の存在が認められる。



b) 腋窩、鼠径、会陰、臀部、女性の乳房下部などの異なる部位に2つ以上の臨床徴候が認められる。

c) 疼痛性又は化膿性の病変が過去6か月以内に2回以上再発する。

[16]Hayama K, Inoue R, Ohtsuki M, Omine T, Kadono T, Kurokawa I, et al. JPN J Dermatol 2021; 131: 1-28. (in Japanese)

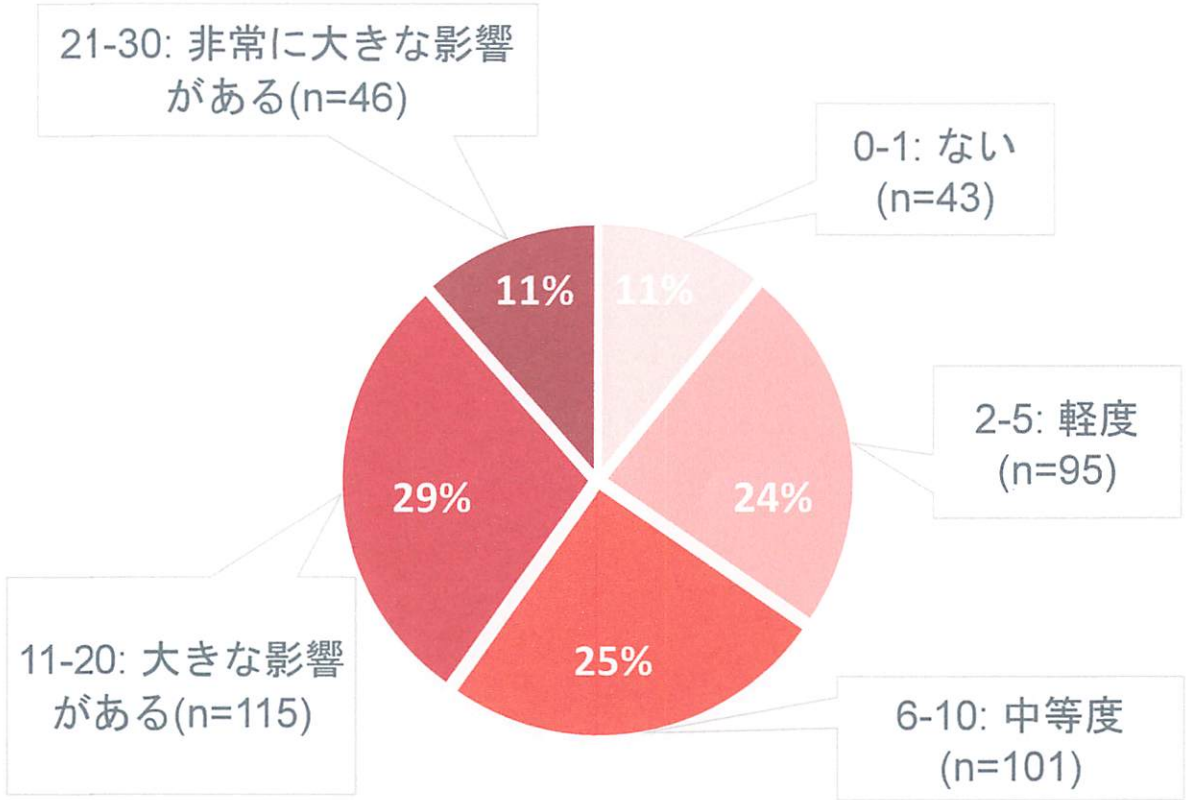
結果_自己診断HS患者の背景

- 1000例での予備調査の結果、自己診断HS患者の有病率は0.9% (95%信頼区間 0.4% -1.7%)だった。
- 本調査では自己診断HS患者400例を対象に調査を行った。

	Total (n = 400)
年齢, Mean (SD), Years	46.5 (13.2)
性別, n (%)	
女性	130 (32.5)
男性	270 (67.5)
BMI, Median [IQR], kg/m^2	22.5 [20.2, 25.4]
BMI, n (%)	
低体重（18.5未満）	35 (8.8)
普通体重（18.5以上25未満	252 (63.0)
過体重（25以上30未満）	78 (19.5)
肥満（30以上）	35 (8.8)
喫煙状況, n (%)	
現在喫煙	132 (33.2)
過去喫煙	124 (31.2)
日常生活の座位時間, Mean (SD), Hours	7.0 (3.2)
勤務時間の座位時間, Mean (SD), Hours	5.9 (3.3)
発症時の年齢, Mean (SD), Years	32.8 (17.8)
罹病期間, n (%)	
<10 Years	209 (52.2)
10+ Years	191 (47.8)
HSの家族歴, n (%)	
Yes	70 (17.5)
HS症状の部位, n (%)	
頭部	144 (36.0)
胸部	110 (27.5)
腋窩	169 (42.2)
腹部	131 (32.8)
背中	164 (41.0)
臀部	184 (46.0)
股関節および足の付け根	137 (34.2)
陰部および肛門周辺	76 (19.0)
その他	37 (9.2)
PGIS: 患者評価による全般重症度, n (%)	
なし	33 (8.2)
わずか	67 (16.8)
軽度	108 (27.0)
中等度	111 (27.8)
やや重度	62 (15.5)
重度	13 (3.2)
極めて重度	6 (1.5)
痛み止めの使用, n (%)	139 (34.8)
医師からのHS以外の皮膚疾患の診断の有無, n (%)	138 (34.5)

Abbreviations: BMI, body mass index; HS, hidradenitis suppurativa; HSSA, hidradenitis suppurativa symptom assessment; IQR, interquartile range; PGIS, patient global impression of severity; SD, standard deviation.

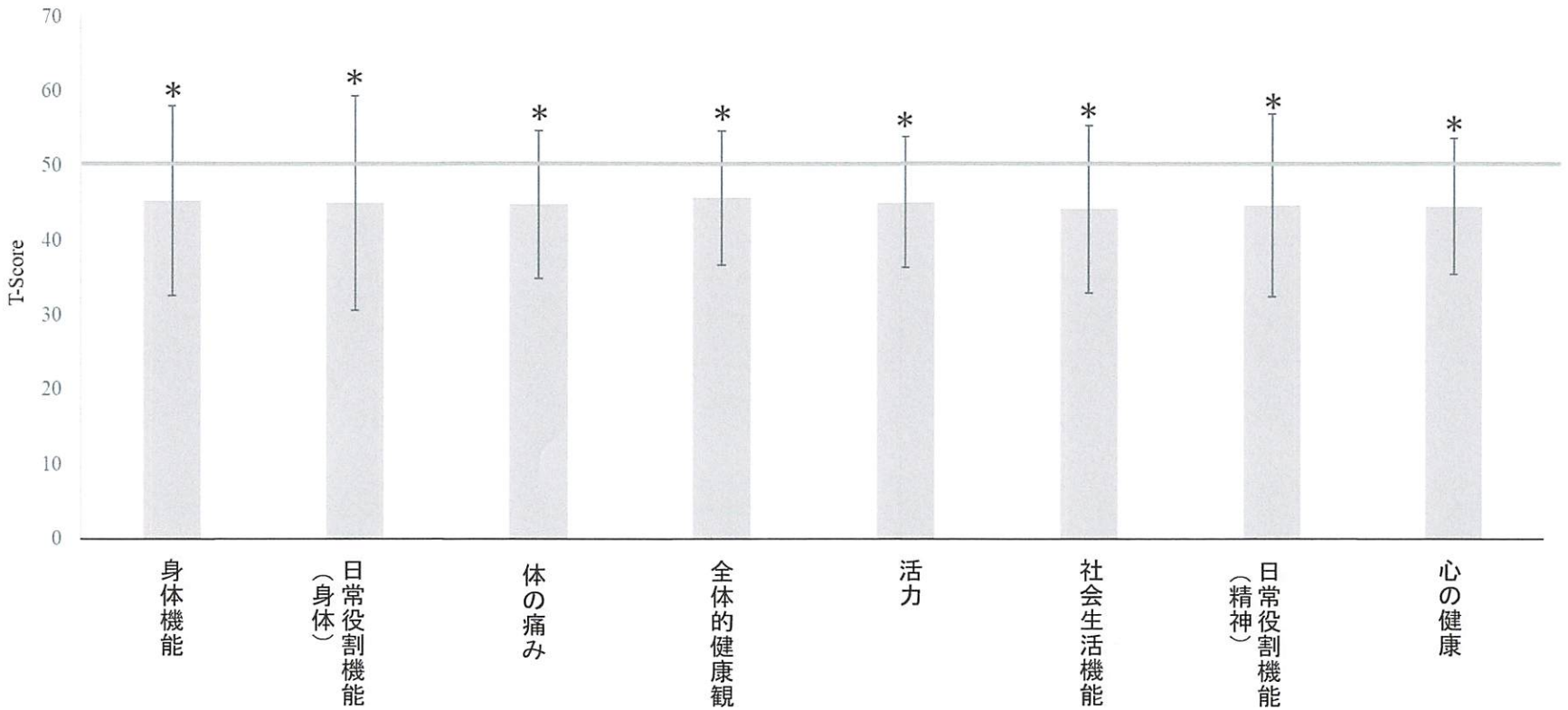
結果_自己診断HS患者におけるDLQI



	Total (n = 400)
DLQI トータル, Mean (SD)	9.9 (7.4)
DLQI 下位尺度, Mean (SD)	
症状・感情	2.9 (1.6)
日常生活	2.0 (1.7)
レジャー	1.7 (1.7)
仕事・学校	1.2 (1.2)
人間関係	1.3 (1.6)
治療	0.8 (0.9)

DLQIトータルスコアに基づいて5群に分類された: (i) 0-1: ない(n=43), (ii) 2-5: 軽度(n=95), (iii) 6-10: 中等度(n=101), (iv) 11-20: 大きな影響がある(n=115), (v) 21-30: 非常に大きな影響がある (n=46)
Abbreviation: DLQI, dermatology life quality index.

結果_自己診断HS患者におけるSF-36v2



Z検定により、すべてのSF-36v2の項目のTスコアが2017年に一般集団と比較して自己診断HS患者で有意に低いことを示した。すべてのSF-36v2 の項目のTスコアを平均値±標準偏差で示す。灰色の横線は日本の一般集団の値を示す。*はp値が0.05未満であることを示す。

Abbreviations: HS, hidradenitis suppurativa; SF-36v2, short form 36-item health survey version 2.

結果_自己診断HS患者におけるWPAI: HS

	N	Mean (SD)
労働・勉学時間損失スコア（Absenteeism） %	285	8 (16)
労働・勉学障害スコア（Presenteeism） %	274	29 (20)
全般労働・勉学障害スコア（上記２つを合わせたもの）%	274	37 (25)
日常活動性障害スコア%	400	29 (20)

Abbreviation: SD, standard deviation.

結果_自己診断HS患者におけるHiSQOL

HiSQOLの平均スコアは21.7±18.2だった。【参考】HS患者のHiSQOL 米国: 29.0±17.5、デンマーク: 27.0±17.9[17]

	HSが原因で全くできなかった	極めて強く/非常に強く	中程度に	わずかに/全くなかった	関連なし*
HiSQOL評価, n (%)					
過去7日間に、以下の行動に対するHSによる影響がどの程度ありましたか？					
(a) 歩く（運動のためではない）	36 (9.0)	41 (10.3)	50 (12.5)	273 (68.3)	NA
(b) 運動する	37 (9.3)	55 (13.8)	49 (12.3)	259 (64.8)	NA
(c) 眠る	NA	84 (21.0)	68 (17.0)	248 (62.0)	NA
(d) 自分で身体を洗う	NA	86 (21.5)	59 (14.8)	255 (63.8)	NA
(e) 服を着る	NA	73 (18.3)	57 (14.3)	270 (67.5)	NA
(f) 集中する	NA	81 (20.3)	73 (18.3)	246 (61.5)	NA
過去7日間に、以下の行動に対するHSによる影響がどのようにありましたか？					
(g)不快にならないように何を着るか	NA	80 (20.0)	90 (22.5)	230 (57.5)	NA
過去7日間に、HSが原因で、以下のことによって、あなたはどの程度影響を受けましたか？					
(h) 痛み	NA	63 (15.8)	96 (24.0)	241 (60.3)	NA
(i) 痒み	NA	119 (29.8)	106 (26.5)	175 (43.8)	NA
(j) 膿が出る	NA	63 (15.8)	81 (20.3)	256 (64.0)	NA
(k) におい	NA	52 (13.0)	64 (16.0)	284 (71.0)	NA
過去7日間に、HSが原因で、以下のようにどの程度感じましたか？					
(l)落ち込んだり、うつ状態になったりした	NA	63 (15.8)	65 (16.3)	272 (68.0)	NA
(m) 恥ずかしく思った	NA	71 (17.8)	78 (19.5)	251 (62.8)	NA
(n) 不安を感じたり、神経質になったりした	NA	71 (17.8)	81 (20.3)	248 (62.0)	NA
過去7日間に、HSが原因で、以下のことがどの程度生じましたか？					
(o) 性的活動を難しくした	47 (11.8)	35 (8.8)	31 (7.8)	217 (54.3)	70 (17.5)
(p) 性的活動への欲求に影響した	NA	84 (21.0)	42 (10.5)	274 (68.5)	NA
過去7日間に、HSが原因で、以下のことがどの程度影響を受けましたか？					
(q) 仕事や勉強をする能力	42 (10.5)	52 (13.0)	46 (11.5)	230 (57.5)	30 (7.5)

*“関連なし“は“(o)性的活動を難しくした”については”私は性的に活発でない” 、“(q)仕事や勉強をする能力”については “仕事や勉強をしていない”を示す

Abbreviations: HiSQOL, hidradenitis suppurativa quality of life; HS, hidradenitis suppurativa; NA, not applicable.

[17]Kirby JS, Thorlacius L, Villumsen B, Ingram JR, Garg A, Christensen KB, et al. Br J Dermatol 2020; 183: 340-348.

結論

- 本研究は、日本の自己診断HS患者における最初の大規模ウェブ調査研究であった。
- 自己診断基準を用いた予備調査では、推定有病率は0.9%であった。過去に報告された日本のHS有病率推定値 (0.0039%) (4) と比較して、本結果は海外の有病率 (5~9) に近かった。
- 本研究における自己診断HS患者の特徴は、 男性が多いこと、皮膚症状の発症年齢、罹患部位(11, 16)など、日本で過去に報告されたHS患者の特徴と一致していた。
- 自己診断HS患者の1/3がHS以外の異なる皮膚疾患の診断を受けていたことから誤った診断を受けている可能性が示唆された。
- 自己診断HS患者のDLQI総スコアは9.9±7.4であり、 医師による診断を受けた日本人HS患者における既報 (DLQI総スコア9.87±8.85) (12) と同等だった。 65.4%が生活への影響が"中程度"から"非常に大きな影響がある"に該当し、自己診断HS患者が皮膚症状によるQOLの障害を経験していることが示された。

[4].Terui T, Torii H, Kurokawa I, Ota M, Kurimoto S, Yamazaki K, et al. Rinsho Derma 2018; 60: 353-360. (in Japanese), [5]Revuz JE, Canoui-Poitrine F, Wolkenstein P, Viallette C, Gabison G, Pouget F, et al. J Am Acad Dermatol 2008; 59: 596-601., [6]Jemec GB, Heidenheim M, Nielsen NH. J Am Acad Dermatol 1996; 35: 191-194., [7]Sung S, Kimball AB. J Am Acad Dermatol 2013; 69: 818-819., [8]Liang YT, Yeh CJ, Huang JY, Wei JC. J Dermatol 2021; 48: 613-619., [9]Lee JH, Kwon HS, Jung HM, Kim GM, Bae JM. J Eur Acad Dermatol Venereol 2018; 32: 1784-1790., [11]Hayama K, Fujita H, Hashimoto T, Terui T. J Dermatol 2020; 47: 743-748., [12]Hayama K, Fujita H, Hashimoto T, Terui T. Acta Derm Venereol 2022; 102: adv00632., [16]Kurokawa I, Hayashi N. J Dermatol 2015; 42: 747-749.

令和５年度厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

壊疽性膿皮症の重症度の検討

研究分担者　　葉山惟大　　日本大学医学部皮膚科　　准教授

研究要旨

壊疽性膿皮症(pyoderma gangrenosum:PG)は慢性に経過し繰り返す蚕蝕性の皮膚潰瘍を特徴とする疾患である。比較的有名な疾患ではあるが、国際的に統一された診断基準や重症度分類がない。今回我々は臨床的に使用しやすい重症度と生物学的製剤の導入基準の検討を行った。海外の文献や本邦におけるアダリムマブの治験のデータをもとに重症度と生物学的製剤の導入基準の検討を行った。その結果、重症度はPGA（ Physician’s Global Assessment）を用い、生物学的製剤の導入基準として潰瘍面積33cm2以上かつPGA 4以上が妥当と考えた。

A.研究目的

壊疽性膿皮症(pyoderma gangrenosum:PG)は慢性に経過し繰り返す蚕蝕性の皮膚潰瘍を特徴とする疾患である。皮膚潰瘍以外にも水疱、膿疱、増殖性の変化が生じることもある。潰瘍を呈するタイプが代表的で、増殖性、壊疽性の深い蚕食性潰瘍が主に下腿に単発もしくは多発する。炎症性腸疾患、関節リウマチ、血液疾患などに伴うことが多く、長期間の治療を要することが多い。比較的有名な疾患ではあるが、国際的に統一された診断基準や重症度分類がない。今回我々は臨床的に使用しやすい重症度と生物学的製剤の導入基準の検討を行った。

B.研究方法

海外の文献や本邦におけるアダリムマブの治験のデータをもとに重症度と生物学的製剤の導入基準の検討を行った。

（倫理面への配慮）

文献の検索による研究であるので、倫理委員会への申請は行っていない。

C.研究結果

PGには明確な重症度分類はなく、潰瘍面積に対する治療反応性が評価に使用されることが多い。下記の医師による総合評価を生物学的製剤の導入基準の用いる重症度分類に使用した。

PGA（Physician’s Global Assessment：医師による総合評価）

0= 完全に消失：色素沈着の残存は除く

1 = ほぼ消失：非常に顕著な消退 （約90%）；しかし薄暗い紅斑や、非常に小さい潰瘍が部分的に残存する状態

2 =著明に改善：顕著な改善（約75%）；しかし疾患が少し残存（例えば大きさの縮小した潰瘍、軽微な紅斑、かろうじてわかる程度の辺縁隆起が残存）する状態

3 = 中等度改善：軽度～高度の中間；約50%改善した状態

4 = 僅かに改善：ある程度の改善（約25%）；しかし重度の疾患が残存（例えば大きさが僅かに減少したのみの潰瘍、紅斑、辺縁隆起が残存）する状態

5 = ベースラインから変化なし

6 = 悪化

本邦におけるアダリムマブの治験では潰瘍面積の縮小が治療の指標となっている。この治験では標的となる潰瘍の面積は平均33cm^{2}であり、おおよそ直径6cmの円に相当する。生物学的製剤の導入基準としてこの面積は妥当と考えた。

生物学的製剤の導入基準も世界的に使われている指標がないため、生物学的製剤の治験における導入基準を参考に基準作成した。既存の治療が無効（一般的に使用される治療法であるステロイド内服が無効）の患者が生物学的製剤の対象となる。そのためPGAで4以上の重症度が生物学的製剤の導入基準として妥当と考えた。

D.考察

PGに対する生物学的製剤はアダリムマブのみが保険適用となっている。治験は22名しか参加しておらず、十分なエビデンスではない。またPGに対するアダリムマブは日本以外では保険適用になっておらず、海外からのエビデンスも十分ではない。そのため今回検討した基準が臨床的に使用できるものかを検討する必要がある。

E.結論

PGに対する生物学的製剤の導入基準として潰瘍面積33cm^{2}以上かつPGA 4以上が妥当と考えた。今後、アダリムマブの使用実績と合致するかを検討する。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1. 論文発表

1. 葉山惟大. 【皮膚科らしい傷の治しかた】壊疽性膿皮症の診断と治療. Derma. 2024:344:84-92.

2. 学会発表

1. 葉山惟大. 壊疽性膿皮症からみえる自己炎症性疾患. 第 39 回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会（2023 年 6 月 17-18 日）

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

壊疽性膿皮症からみえる自己炎症性疾患

日本大学医学部附属板橋病院皮膚科
葉山　惟大

令和5年6月18日
第39回日本臨床皮膚科医会総会･臨床学術大会

資料 19

日本皮膚科学会
COI開示

葉山　惟大

演題発表に関連し、開示すべき利益相反（COI）関係にある企業・法人組織や営利を目的とした団体などとして、

講演料：　アッヴィ合同会社、エーザイ、大鵬薬品、田辺三菱製薬、ノバルティスファーマ、マルホ、ヤンセンファーマ、UCB

奨学寄付金：　アッヴィ合同会社、エーザイ、大鵬薬品、田辺三菱製薬、マルホ

資料 19

＊日本大学の基準に従い開示

壊疽性膿皮症

壊疽性膿皮症とは?

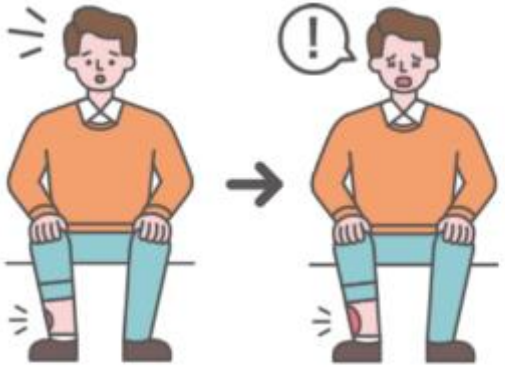
「水ぶくれ」や「ただれ」がなかなか治らない、原因不明の痛みを伴う炎症性の皮膚の病気です。

傷跡がなかなか治らず、皮膚の内側に膿（うみ）がたまって「水ぶくれ」になったり、表面に「ただれ」ができて赤く腫れ上がってから皮膚が「掘られて」くる潰瘍（かいよう）という状態になる病気、それが壊疽性膿皮症といわれるものです。

ケガや虫刺されの後の治りづらい傷ももしかしたら壊疽性膿皮症かもしれません。

主に膝から下の脚にできやすいですが、頭、顔面、耳、手足の指、外陰部にもまれにみられます。

壊疽性膿皮症は、海外では1年で100万人のうち6.3人[1)]と報告されている、きわめてまれな病気です。そのため病気自体もあまりよく知られておらず、きちんと診断されて治療を受けている患者さんはとても少ないと考えられています。



多くは急に進行して、傷跡がどんどん外側に拡がっていくタイプで、なかなか治らない難治性のものもあります。

1） Langan SM, et al. J Invest Dermatol. 2012; 132(9): 2166-2170.

監修　東北大学大学院医学系研究科・医学部・皮膚科 准教授　山崎 研志 先生

資料 19

https://hirogatteikuhifunokizu.com/

壊疽性膿皮症

日本皮膚科学会診療の手引き

壊疽性膿皮症診療の手引き 2022

壊疽性膿皮症診療の手引き作成委員会
山本俊幸[1)]　山﨑研志[2)]　山中恵一[3)]　小宮根真弓[4)]　川上民裕[5)]　山元　修[6)]
金蔵拓郎[7)]　樋口哲也[8)]　高橋隼也[2)]　松島由明[3)]　菊池信之[1)]

資料 19

山本俊幸, 他. 日皮会誌. 132:1415-40, 2022

壊疽性膿皮症

急速に遠心性に拡大する、増殖性・壊疽性の深い潰瘍で、辺縁は堤防状に軽度隆起し、さらにその周辺には浮腫を伴う。始まりは無菌性小膿疱だが、潰瘍化が継続する経過中に、表面には膿苔が付着し細菌が二次的に検出されることも多い。慢性期になると潰瘍の辺縁に浮腫はみられなくなる。

下腿伸側に好発するが，他にも頭頸部，体幹，外陰部，指趾などにもみられる。

病理組織学的には特徴的な所見はなく、非特異的な慢性炎症像で、好中球，単核球の浸潤がみられる。

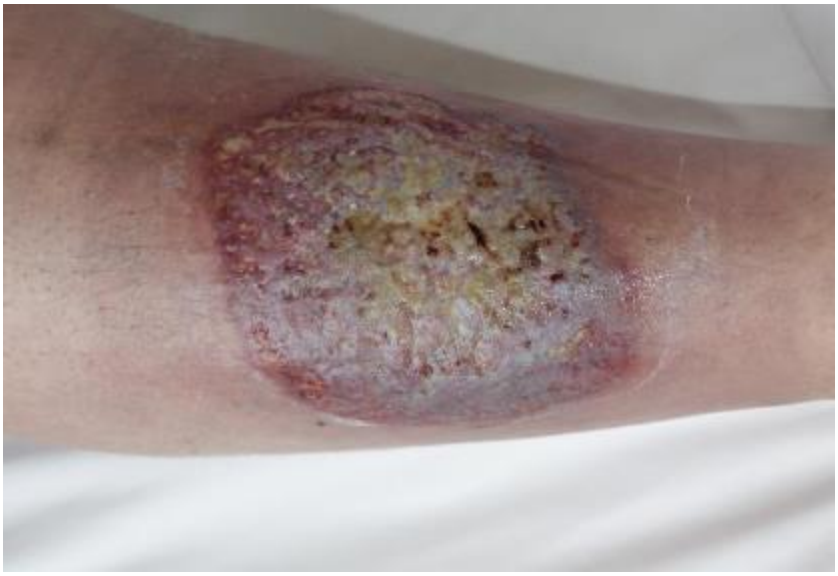
従って、壊疽性膿皮症の診断は，主にその臨床的な特徴からなされる。診断基準に統一されたものはない。

資料 19

山本俊幸. 日皮会誌 130; 1439-48, 2020

壊疽性膿皮症

自験例



壊疽性膿皮症の診断基準

大項目をすべて満たす。
1) 青白い深掘性，無菌性で慢性の潰瘍
2) 潰瘍を形成する他の要因が否定できる

小項目のうち2つ以上を満たす。
1) 潰瘍辺縁からの生検組織で好中球の浸潤
2) 基礎疾患（炎症性腸疾患，関節リウマチ，血液疾患）の存在
3) 免疫抑制剤に対する速やかな治療反応性

資料 19

Von den Driesch P. Br J Dermatol 137:1000-5, 1997

壊疽性膿皮症の診断基準

■潰瘍型壊疽性膿皮症の診断基準

下記、大項目はいずれも満たし、小項目は少なくとも2つ以上を満たすことが条件となる。

大項目
1. 不規則な紫色の穿掘性辺縁を呈する有痛性[a]、壊死性の皮膚潰瘍[b]の急速[c]な進行
2. 皮膚生検やその他精密検査による他の皮膚潰瘍形成の原因の除外
小項目
1. パテルギー※及び篩状瘢痕がある
2. 全身性の関連疾患がある（炎症性腸疾患、関節炎、IgA免疫グロブリン異常症及び悪性腫瘍）
3. 病理組織学的所見がある（無菌性真皮好中球増加、±混合型炎症、±リンパ性血管炎）
4. 治療反応性がよい（全身性ステロイド療法で1ヵ月で50%改善）

a. 疼痛の程度は潰瘍の大きさと比例しない。b. 一般に丘疹、膿疱又は水疱の後に生じる。c. 辺縁拡大速度が1日あたり1～2cm又は潰瘍の大きさが1ヵ月以内に50%拡大。

※パテルギー：局所の皮膚損傷に対する反応

Su WP et al. Int J Dermatol. 43: 790-800. 2004

壊疽性膿皮症の診断基準

PARACELSUSスコア

壊疽性膿皮症と診断するためには下記項目の合計点が10点以上となる必要がある。

大項目（3点）

1) 症状が進行性である。
2) 潰瘍を形成する他の疾患を否定できる
3) 紅～紫調の潰瘍辺縁

小項目（2点)

1) 免疫抑制剤による改善
2) 特徴的な潰瘍
3) VASで痛みスコアが4点以上
4) Pathergyがある。
5) 病理組織学的に化膿性病変がみられる
6) 潰瘍の辺縁が穿掘性である
7) 関連する全身性疾患がある

資料 19

Jockenhöfer F,et al. Br J Dermatol. 180:615-20, 2019

壊疽性膿皮症の病型

病型	潰瘍型	水疱型	膿疱型	増殖型	ストーマ周囲型
解説[1,2]	最も多い病型で古典型ともいわれる。中心部に潰瘍を形成しながら急速に数日で拡大する。	有痛性の小水疱から始まり、水疱となり急速に拡大する。	潰瘍型と初期病変が似ているが、潰瘍を形成することなく、膿疱のままゆっくりと軽快する。	潰瘍型よりも浅い潰瘍ができて、膿性変化がなく上方へ増殖性に変化する。	ストーマ周囲に有痛性の症状が出て、ストーマ装着に障害をきたす。
好発部位[1,3]	下肢	手背、前腕、下腿	頭部、体幹、四肢	体幹	ストーマ装着部

1) 岡 昌宏. 皮膚臨床. 60: 1069-77, 2018
2) George C, et al. Clin Med. 19: 224-8, 2019
3) 山本俊幸. 日皮会誌 130; 1439-48, 2020

壊疽性膿皮症の疫学

PGに対する日本皮膚科学会認定専門医研修病院668施設におけるアンケート調査

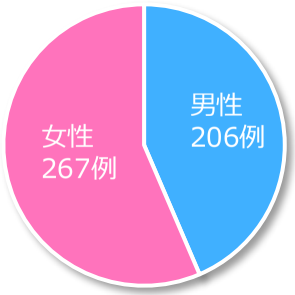
■患者背景

基礎疾患名	例数
潰瘍性大腸炎	111
関節リウマチ	46
血液疾患	41
クローン病	34
高安動脈炎	6

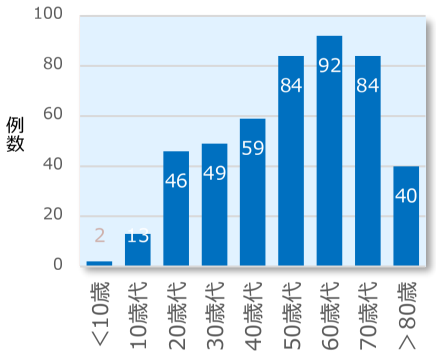
発症部位	例数
頭部	12
顔	26
体幹	110
上肢	36
下肢	314
性器	20

臨床型	例数
潰瘍型	373
水疱型	9
膿疱型	37
表在型	24
ストーマ周囲型	21

性　別



年　齢　(n=473)



■全身療法

治療	投与例
ステロイド*	249
ステロイド*+シクロスポリン*	52

治療	投与例
シクロスポリン*	5
生物学的製剤	29
手術	16

対象方法：日本全国で2015～2017年にPGと診断された473例、日本皮膚科学会認定専門医研修病院668施設にアンケート調査を行った。アンケート回収率41.3%（276施設より回答あり）

*本邦承認効能効果外

Yamamoto T. J Dermatol 46: e145, 2019

壊疽性膿皮症の病態生理

Neutrophil Dysfunction
-Pathergy
-Inflammatory bowel disease
-Rheumatoid arthritis (seropositive or seronegative)
-Paraproteinemias (IgA monoclonal gammopathy, Waldenstrom's macroglobulinemia)
-Hematologic abnormalities (Myelogenous leukemia, myelodysplasia, multiple myeloma)
-Solid organ malignancy (breast, gastrointestinal, genitourinary)

Inflammation
-IL1β
-TNFα
-IL6
-IL8
-IL17
-IL23
-CXCL 1,2,3,8,16
-MMPs
-GCSF

潰瘍底にはMPO陽性の好中球が多数浸潤する。
MMP-9，IL-8の発現が強い。

辺縁部にはT細胞やマクロファージが多数浸潤する。
TNF-α やIL-17の発現が強い。
MMP-1，26の発現は低下。

Genetics
-PSTPIP-1
-IL-8RA
-PRDMI
-TIMP3
-TRAF31P2

IL-8RA ， PRDM1, TIMP3 の変異は炎症性腸疾患と壊疽性膿皮症とで共通

病態はいまだに不明な点が多い。

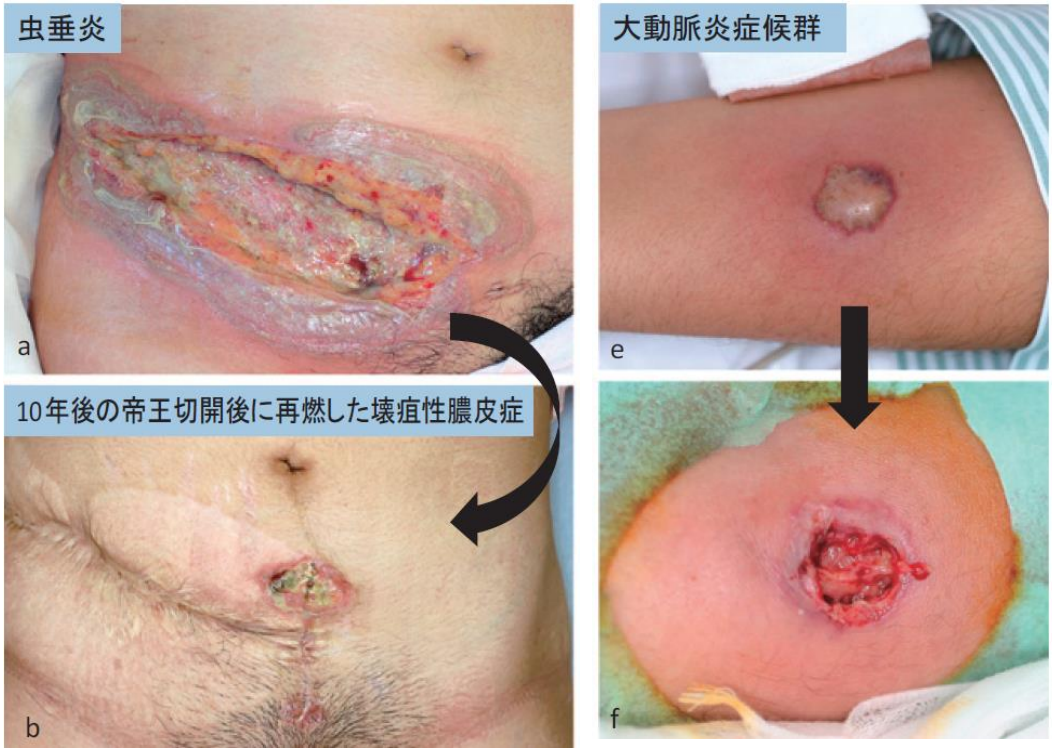
①好中球の機能障害
②炎症の継続
③遺伝的背景

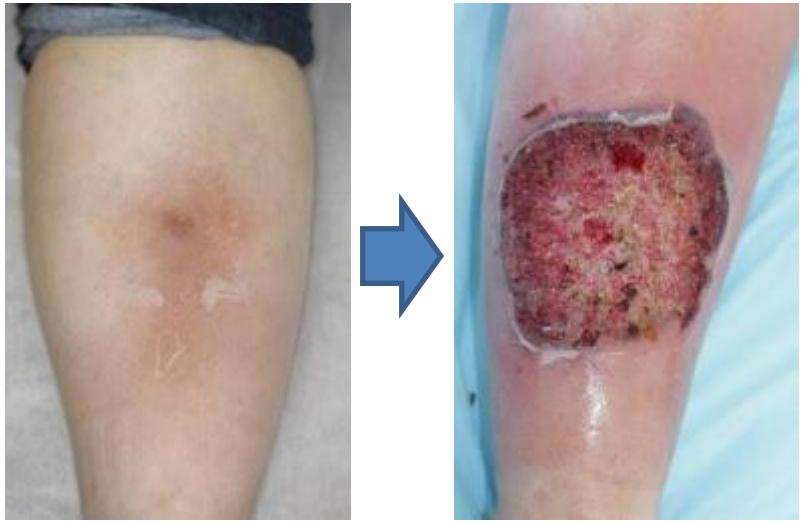
資料 19

Braswell SF, et al. J Am Acad Dermatol. 73: 691-8, 2015

Pathergy

壊疽性膿皮症は，些細な外傷，外的刺激を契機に発症することがあり、この現象をpathergy と呼ぶ。20～30% 程度にみられる[1)]。手術や点滴、カテーテル刺入を契機に発症することもある[2)]。





下腿の打撲を契機に発症（自験例）

資料 19

文献2より引用

1) Callen JP, Jackson JM. Rheum Dis Clin North Am. 33:787-802, 2007
2) 山本俊幸. 日皮会誌 130; 1439-48, 2020

壊疽性膿皮症の全身療法

Drug	Dosage, main routes of administration and schedule[a]	Target/mechanism of action	Current level of evidence
Classical immunosuppressive and immunomodulating agents			
Corticosteroids	0.5–2 mg/kg/day po or iv	Bind glucocorticoid-responsive elements, thereby altering transcription, with NF-κB inhibition and broad anti-inflammatory and immunosuppressant effects	1B
Cyclosporine	3–5 mg/kg/day po	Inhibits calcineurin-NFAT pathway, thereby reducing IL-2 production and blocking lymphocyte activation	1B
Methotrexate	15–25 mg/kg/week sc	Inhibits ATIC, leading to increased adenosine release, which has immunomodulatory effects; inhibits DHFR, leading to nitric oxide synthase uncoupling and increased sensitivity of T cells to apoptosis; increases the expression of lincrNa-p21, which broadly regulates immune responses	4
Mycophenolate mofetil	2 g/day po	Inhibits inosine monophosphate dehydrogenase, thereby blocking lymphocyte proliferation	2B
Azathioprine	1.5–2 mg/kg/day po	Inhibits GPAT, halting purine synthesis; inhibits RAC1 and/or BCL-XL, increasing proneness to apoptosis of activated T and mononuclear cells	4
Tacrolimus	2 mg/day po	Binds to FK506 binding protein, then inhibits calcineurin-NFAT pathway, thereby reducing IL-2 production and blocking lymphocyte activation	4
Dapsone	1.5–2 mg/kg/day po	Inhibits the myeloperoxidase-peroxide halide-mediated cytotoxic system, dampening neutrophil respiratory burst; inhibits neutrophil migration and adhesion	2B
Colchicine	2 mg/day po	Disrupts microtubule polymerization, thereby perturbing intracellular trafficking, inflammasome assembly, proinflammatory chemokine/cytokine secretion, cell (e.g., neutrophil) migration and division	4
Thalidomide	100–400 mg/kg/day po	Binds cereblon, inhibiting TNF-α release and exerting complex immunomodulatory and antiangiogenic effects	4
Intravenous immunoglobulin	0.4–2 g/kg/day iv, 2–5 consecutive days infusions every month	Inhibits immune complex-mediated activation of FcγRs; disrupts auto-reactive T-cells/APC interactions; antagonizes proinflammatory cytokines; down-regulates antibody production; reduces half-life of circulating antibodies through neonatal Fc receptor binding; blocks complement activation	3A
Granulocyte and monocyte adsorption apheresis	10 or more sessions at 5-day or 7-day intervals	Reduces circulating leukocytes	4
Biologics			
Infliximab	5–10 mg/kg/day iv on week 0, 2, 6 then every 8 weeks	TNF-α	1B
Adalimumab	80 mg/week sc, then taper to 40 mg/week and then to 40 mg every other week	TNF-α	2B
Etanercept	25–50 mg sc twice a week	TNF-α	3A

エビデンスレベル2B以上は経口ステロイド、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、ダプソン、インフリキシマブ、アダリムマブのみ。

Maronese CA, et al. Am J Clin Dermatol. 23:615-34, 2022

資料 19

壊疽性膿皮症の全身療法

Table 2 (continued)

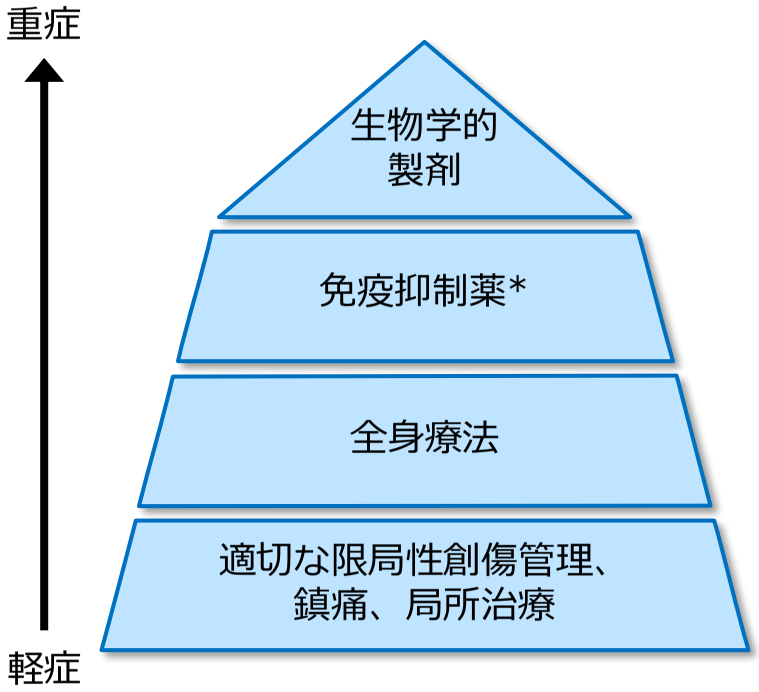
Drug	Dosage, main routes of administration and schedule[a]	Target/mechanism of action	Current level of evidence
Certolizumab pegol	400 mg sc on week 0, 2, 4, then 200–400 mg sc every 2–4 weeks	TNF-α	4
Golimumab	200 mg sc on week 0, then 100 mg sc on week 2 then every 4 weeks	TNF-α	4
Anakinra	1–8 mg/kg/day sc	IL-1β	3A
Canakinumab	150–600 mg sc on week 0, (1, 2), then every 4–8 weeks	IL-1β	2B
Gevokizumab	NA	IL-1β	5
Secukinumab	300 mg sc on week 0, 1, 2, 3, 4 then every 4 weeks	IL-17A	2B
Brodalumab	210 mg sc on week 0, 1, 2 then every 2 weeks	IL-17RA	4
Ixekizumab	160 mg sc on week 0, then 80 mg sc on week 2, 4, 6, 8, 10, 12 then every 4 weeks	IL-17A/F	4
Ustekinumab	45–90 mg sc on week 0, 4 then every 8–12 weeks	Common p40 subunit of IL-12 and IL-23	3A
Guselkumab	100 mg sc on week 0, 4 then every 8 weeks	p19 subunit of IL-23	4
Risankizumab	150 mg sc on week 0, 4 then every 12 weeks	p19 subunit of IL-23	4
Vilobelimab	NA	C5a	2B
Tocilizumab	162 mg/week sc	IL-6R	4
Visilizumab	NA	CD3	4
Rituximab	1 g iv on week 0, 2	CD20	4
Vedolizumab	300 mg iv on week 0, 2, 6 then every 8 weeks	Targets α4β7 integrin, thereby blocking lymphocyte homing	4
Small molecules			
Apremilast	30 mg twice a day	PDE4	4
Tofacitinib	10–11 mg/day	JAK1/3	4
Ruxolitinib	10 mg twice a day	JAK1/2	4
Baricitinib	4 mg/day	JAK1/2	4

抗IL-1β抗体、抗IL-17抗体、抗IL-23抗体、JAK阻害薬などで有効性が報告されているが、エビデンスレベルは低い。

資料 19

Maronese CA, et al. Am J Clin Dermatol. 23:615-34, 2022

壊疽性膿皮症の治療



＜重症例＞

- ✓ 主として経口ステロイド薬*
  （推奨度　A）
- ✓ シクロスポリン*も併用及び切り替え可能　（シクロスポリン推奨度　A）
- ✓ 生物学的製剤（第1選択薬無効の場合）
  (アダリムマブ　推奨度　A）

＜軽症、限局性＞

- ✓ 創傷管理　推奨度　C1～C2
- ✓ 疼痛緩和　推奨度　C1
- ✓ コルチコステロイド外用*　推奨度　A

*本邦承認効能効果外

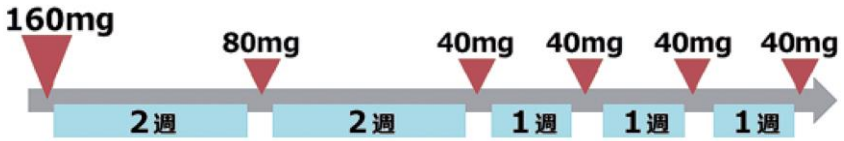
本邦では顆粒球吸着除去療法なども行われている。
手術が有効な場合もある。

George C, et al. Clin Med. 19: 224-8, 2019
山本俊幸. 日皮会誌 130; 1439-48, 2020
山本俊幸, 他. 日皮会誌. 132:1415-40, 2022

壊疽性膿皮症の治療：アダリムマブ

図 1　壊疽性膿皮症治療における，アダリムマブの投与方法

1 回 160mg の皮下投与を行い，その 2 週後に 80mg の負荷投与した後，さらに 2 週後から 1 週間隔で 40mg 投与を継続する．

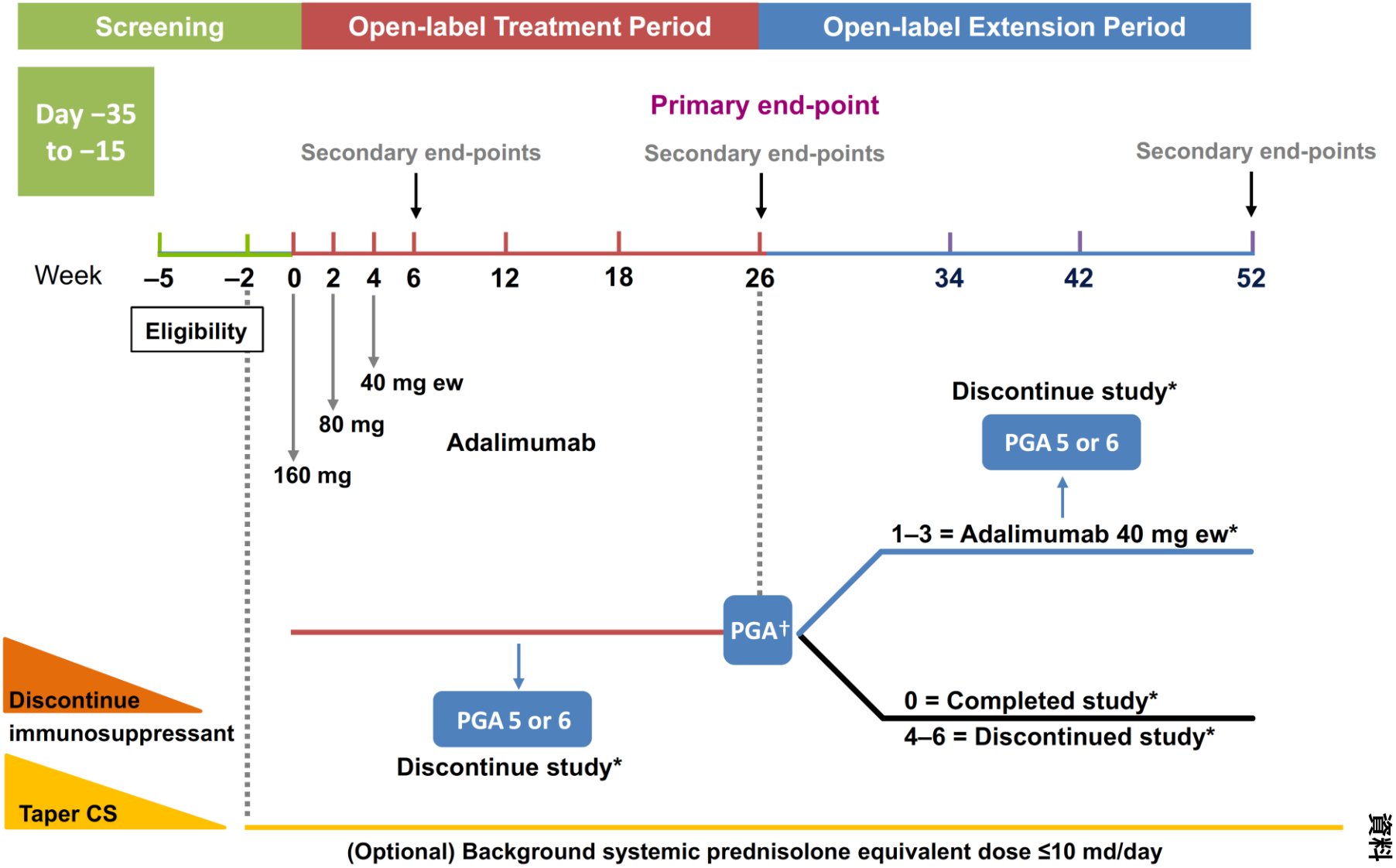


通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160 mg を，初回投与2 週間後に80 mg を皮下注射する．初回投与4 週間後以降は，40 mg を毎週1 回，皮下注射する（図1）。

本剤による治療反応は，通常投与開始から26週以内に得られる．26週以内に治療効果が得られない場合は，本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。自己投与の適用については，医師がその妥当性を慎重に検討し，十分な教育訓練を実施したのち，本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し，患者自ら確実に投与できることを確認した上で，医師の管理指導のもとで実施すること。

山本俊幸，他．日皮会誌．131:479-89，2021

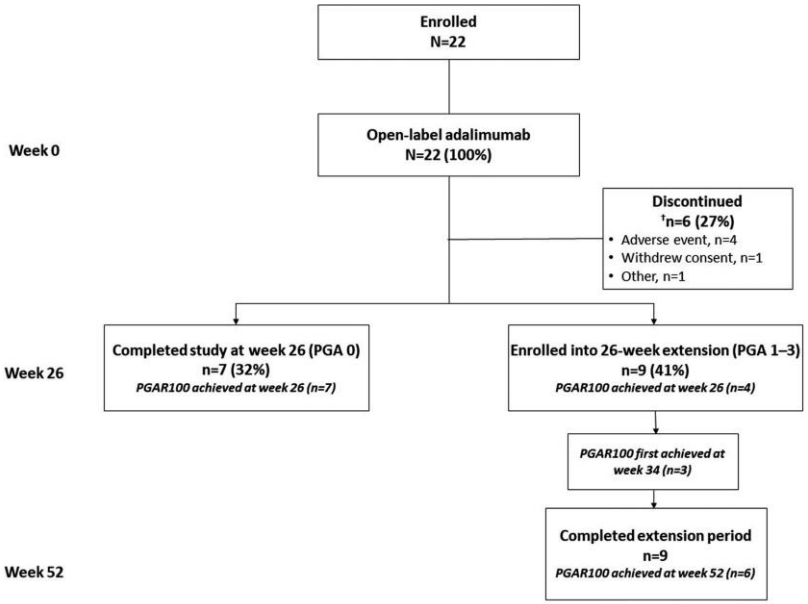
壊疽性膿皮症の治療：アダリムマブ

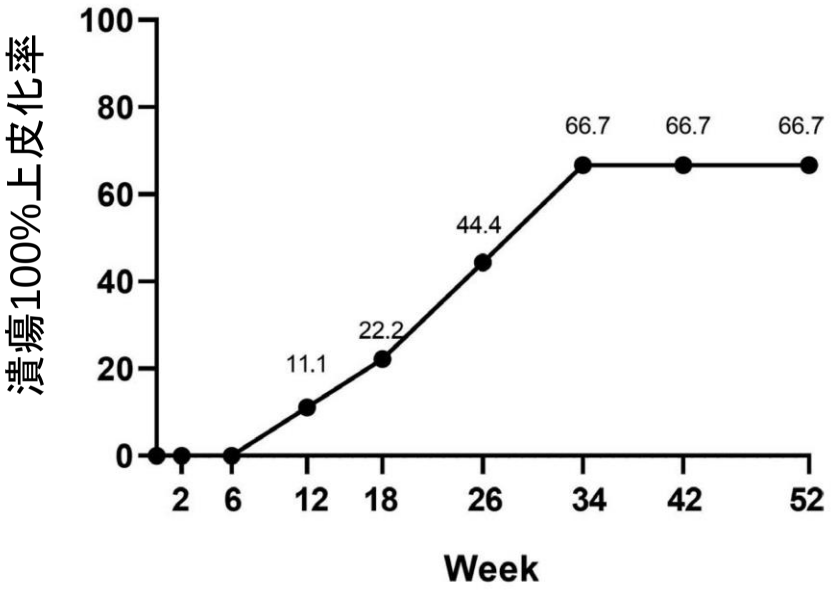


資料 19

1) Yamasaki K, et al. J Dermatol. 47:1383-90, 2020
2) Yamasaki K, et al. J Dermatol. 49:479-87, 2022

壊疽性膿皮症の治療：アダリムマブ





アダリムマブ投与52週目で潰瘍が完全に上皮化した患者の割合は66.7%であった。
（n=9と症例数は少ない。）

資料 19

Yamasaki K, et al. J Dermatol. 49:479-87, 2022

症例供覧-1

症例：10代女性

初診：20XX年Y月

主訴：発熱、全身に多発する膿疱、潰瘍

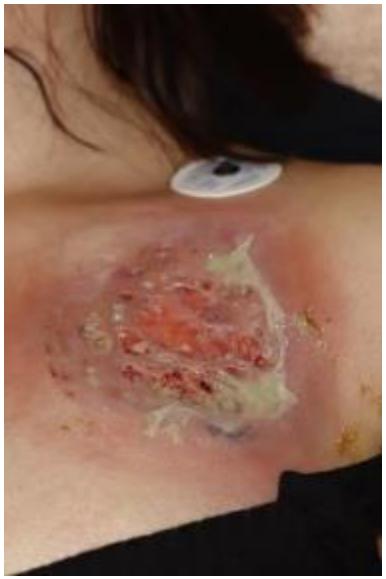
既往歴：　なし

家族歴・生活歴：特記すべき事項なし。

経過：数か月前から発熱、全身の膿疱、潰瘍が出現した。全身精査のため当院受診。皮膚生検、現症から壊疽性膿皮症と診断。ステロイドの内服にて経過良好だったが、ステロイド内服終了後に再発した。発熱と腹痛が伴ったため内科にて精査。潰瘍性大腸炎の診断となる。ステロイドの内服にてコントロールが悪いため、アダリムマブを導入した。

葉山惟大. M Derma 320: 256-62, 2022

症例供覧:炎症性腸疾患に合併した例



治療開始前

PSL 0.5mg/kg
アダリムマブ開始時
※潰瘍性大腸炎量で投与

開始1か月後

開始2か月後

葉山惟大. M Derma 320: 256-62, 2022

資料 19

症例供覧-2

症例：50代男性

初診：20XX年Y月

主訴：発熱、背部の膿疱、潰瘍

既往歴：　骨髄線維症(JAK2遺伝子変異陽性)、高尿酸血症、緑内障

家族歴・生活歴：特記すべき事項なし。

経過：一カ月前から右上背部の腫瘤を自覚し、近医皮膚科を受診し炎症性アテロームとして切開排膿した。その後も改善に乏しく骨髄線維症で通院中の総合病院皮膚科を受診し、追加切開と抗菌薬の内服外用を行ったが症状は改善しなかった。さらに38度台の発熱も出現したため、精査加療目的に当院紹介受診となった。

症例供覧:血液疾患に合併した例

初診時

PSL30mg内服
2週間後

PSL30mg内服
4週間後

アダリムマブ
開始時

アダリムマブ
開始時1か月

アダリムマブ
開始時2か月

自験例

症例供覧-3

症例：60代男性

初診：20XX年Y月

主訴：耳の難治性の潰瘍

既往歴：　なし（炎症性腸疾患なし）

家族歴・生活歴：特記すべき事項なし。

経過：左耳後部に辺縁が堤防状に隆起する10×5mmの潰瘍があり、周囲に発赤を伴っていた。精製白糖・ポピドンヨード外用を開始したが、次第に潰瘍は辺縁が堤防状、蛇行状を呈しつつ遠心性に拡大し、耳垂にまで及んだ。病理所見、臨床所見より壊疽性膿皮症と診断。ステロイド外用にていったん軽快したが、再発したため、PSL内服を開始した。

症例供覧: まれな部位に発生した例

初診4か月後耳後部の潰瘍は拡大した。耳垂は発赤腫脹し、耳後部の潰瘍から穿掘性に耳垂部まで潰瘍が拡大した。

初診5か月後
ステロイド外用により潰瘍は上皮化した。

初診8か月後
波動を伴う紅斑と排膿が再燃した。

車谷紋乃, 他. 臨床皮膚科. 73, 662-6, 2019

資料 19

壊疽性膿皮症を伴う自己炎症症候群

皮膚症状として壊疽性膿皮症、化膿性汗腺炎を呈する自己炎症性症候群が複数報告されている。

	壊疽性膿皮症	痤瘡	化膿性汗腺炎	化膿性関節炎	脊椎関節炎	乾癬性関節炎	炎症性腸疾患	報告されている遺伝子変異
PAPA	+	+	−	+	−	−	−	*PSTPIP1*
PASH	+	+	+	−	−	−	−	*PSTPIP1*のプロモーター領域のCCTG変異など
PAPASH	+	+	+	+	−	−	−	*PSTPIP1*
PASS	+	+	+	−	+	−	−	不明
PsAPASH	+	+	+	−	−	+	−	不明
PAC	+	+	−	−	−	−	+	*PSTPIP1*

PAPA ; pyoderma gangrenosum, acne, pyogenic arthritis
PASH ; pyoderma gangrenosum, acne, hidradenitis suppurativa
PAPASH ; pyoderma gangrenosum, acne, pyogenic arthritis, hidradenitis suppurativa, PASS ; pyoderma gangrenosum, acne, hidradenitis suppurativa, seronegative spondyloarthritis
PsAPASH ; psoriatic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne, hidradenitis suppurativa ; PAC ; pyoderma gangrenosum, acne, ulcerative colitis.

Vinkel C, Thomsen SF. Int J Dermatol. 56: 811-8, 2017

PAPA症候群

Pyogenic arthritis with pyoderma gangrenosum and acne(PAPA) 症候群

・化膿性無菌性関節炎、壊疽性膿皮症、重症嚢腫性ざ瘡（集簇性ざ瘡）を3主徴とする自己炎症性疾患。発熱を呈さない[1)]。臨床症状と遺伝子検査で診断する。

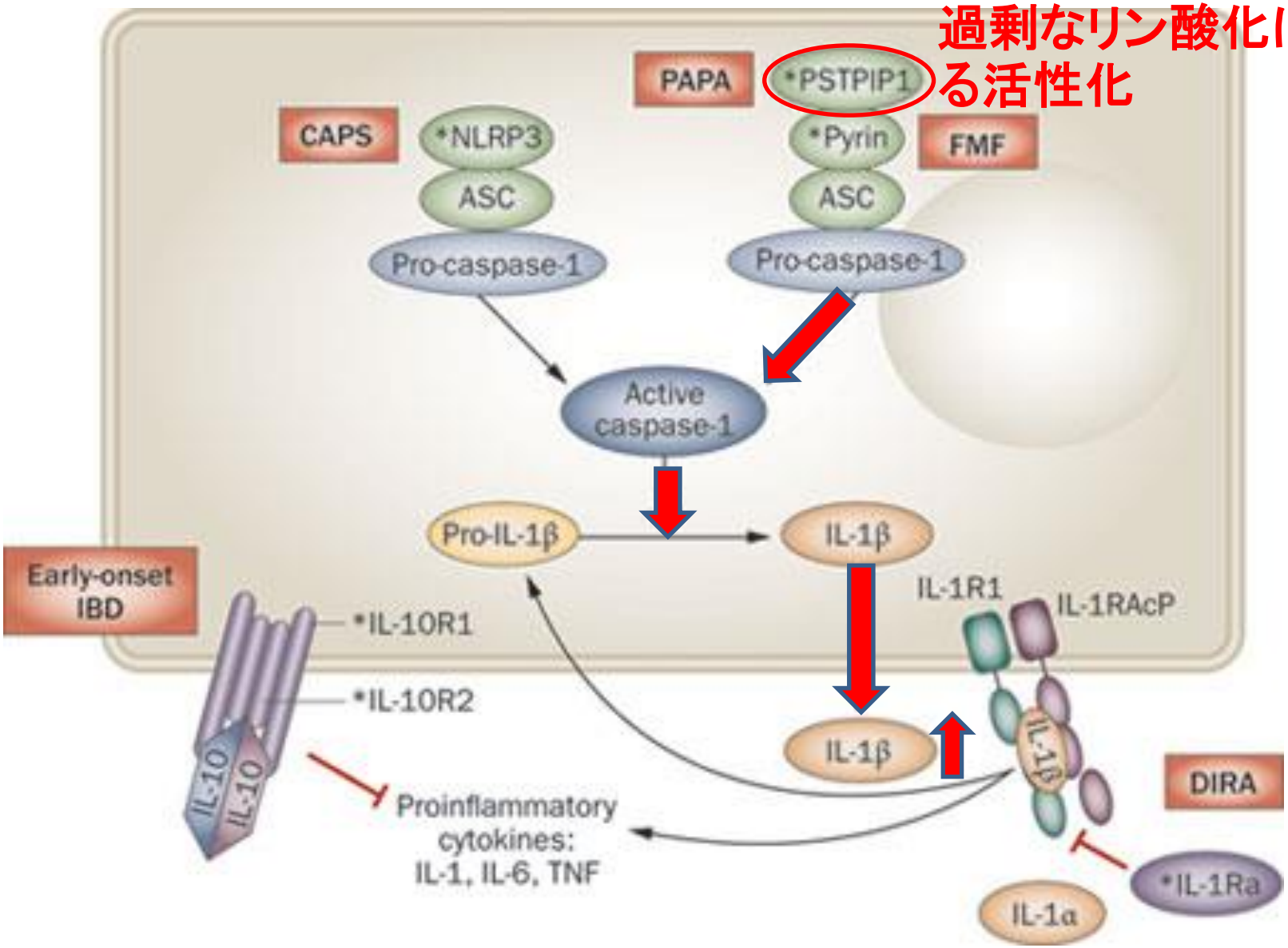
・本邦では100例未満の超希少性疾患。

・炎症産生の要となる細胞質内タンパク質複合体であるインフラマソームの異常活性化が病因となる。

・常染色体優性遺伝または孤発性。責任遺伝子は15番染色体長腕に存在する*PSTPIP 1*遺伝子。ただし遺伝子変異のない症例もあり[2)]。

1) 高田　英俊．リウマチ科. 54;173-7, 2015
2) Hong JB, et al. J Am Acad Dermatol. 61: 533-5, 2009
3) 難病情報センターHP

PAPA症候群



Aksentijevich I, Kastner DL. Nat Rev Rheumatol. 7: 469-78, 2011より引用改変

PAPA症候群

・乳幼児期から小児期
　予防接種時の針反応。無菌性化膿性関節炎。

・思春期・成人期
　このころになると関節炎は軽快する。嚢胞性ざ瘡、壊疽性膿皮症が出現してくる。これらは成人後も継続する。

・経口ステロイドや免疫抑制剤内服が行われることが多い。TNF-α、IL-1βが重要な役割を果たすため、これらの阻害薬が有効なこともある。

文献2より引用

1)　高田　英俊．リウマチ科．54；173-7, 2015
2)　Hong JB, et al. J Am Acad Dermatol. 61: 533-5, 2009

PAPA症候群

診断方法
化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群（PAPA症候群）の診断基準：
下記①、②の症状はPAPA症候群に特徴的である。
①幼児期に発症する反復性の化膿性無菌性関節炎＊
②思春期前後より認められる壊疽性膿皮症や重症嚢腫性ざ瘡＊＊

＊関節炎は外傷により惹起される事がある。
＊＊初期には、ワクチン接種等の際に注射部位に膿疱ができる過敏反応（pathergy）も参考になる。

＜診断のカテゴリー＞
上記①又は②を認めた場合、PSTPIP1遺伝子解析を施行し、疾患関連変異を有する症例を化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群と診断する。

難病情報センターHPより引用

臨床疑い例

A.　症状　a. 反復性関節炎（穿刺により無菌性、化膿性、好中球浸潤を認める）※
　　b. 壊疽性膿皮症
　　c.　嚢腫性痤瘡

B. 常染色体優性遺伝を示唆する家族歴（但し、孤発例も存在する）

※関節炎は外傷により惹起されることがある。

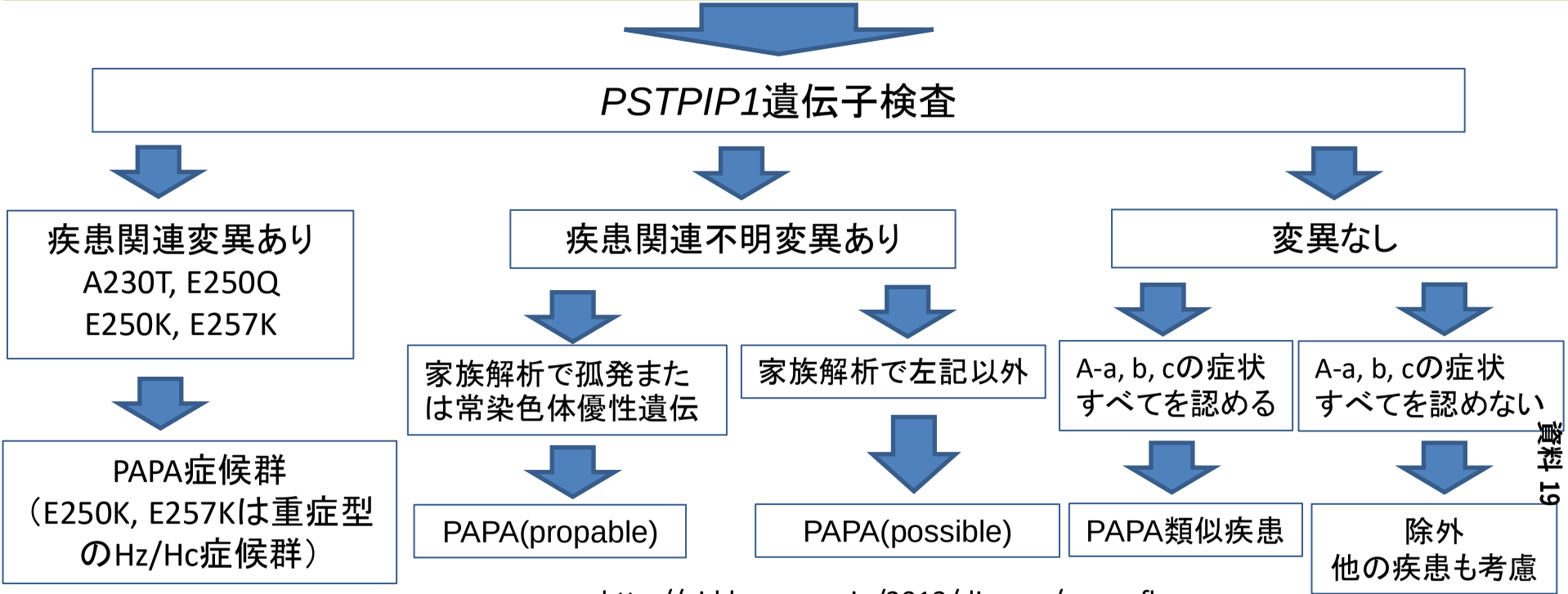
※※初期にはワクチン接種などの際に注射部位に膿疱ができる過敏症（pathergy)も参考となる

参考所見：特徴的なものはないがCRP高値、血中IL-1β1の軽度上昇、血中好中球酵素(エラスターゼ、MPOなどの上昇を認める。

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

遺伝子検査が推奨される場合

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



http://aid.kazusa.or.jp/2013/disease/papa_flow

PAPA症候群

＜重症度分類＞
下記の（1）、（2）、（3）のいずれかを満たした場合を対象とする。

（1）活動性関節炎発症例
関節炎による疼痛の持続、又は関節破壊・拘縮の進行がみられる。なお、関節炎の診断は単純レントゲン検査、関節エコー又はMRI検査により確認する。

（2）壊疽性膿皮症様病変・嚢腫性ざ瘡発症例

（3）合併症併発例
当該疾患が原因となり、血液疾患（脾腫、溶血性貧血、血小板減少）、炎症性疾患（炎症性腸疾患、ブドウ膜炎）、糸球体腎炎、糖尿病を合併した例

難病情報センターHPより引用

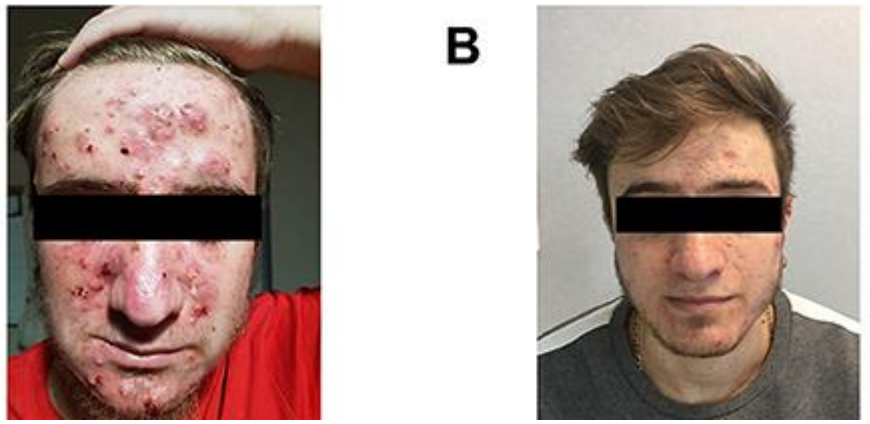
PAPA症候群の亜型：Hz/Hc症候群

・PAPA症候群のうち、*PSTPIP1*遺伝子にE250K、E257Kに変異があるとより重症になる。

・高亜鉛血症(Hyperzinicemia)、高カルロプロラクチン血症(Hypercalprotecinemia)を誘発するのでHz/Hc症候群と称される。

・PAPA症候群の典型的な症状のほかに、反復感染、肝脾腫、貧血などを伴う。汎血球減少、CRP高値がみられる。

・治療はPAPA症候群と同様に抗TNF抗体や抗IL-1抗体が試みられる。



葉山惟大. MB Derma. 293, 15-20, 2020
Borgia P, et al. Front Med (Lausanne). 8:759092, 2021

PASH

Pyoderma gangrenosum, acne, and supprative hidradenitis (PASH)

・壊疽性膿皮症、ざ瘡、化膿性汗腺炎を3主徴とする自己炎症性疾患。関節炎はなし。臨床症状で診断する。

・PAPA症候群の責任遺伝子である*PSTPIP* 1遺伝子に異常はないが、そのプロモーター領域に異常あり。

・抗TNF抗体、抗IL-1β抗体が有効か？

1) Braun-Falco M, et al. J Am Acad Dermatol. 66: 409-415, 2012

PAPASH

Pyoderma gangrenosum, Acne, Psoriasis, Arthritis Supprative Hidradenitis (PAPASH)

・壊疽性膿皮症、ざ瘡、乾癬、関節炎、化膿性汗腺炎を3主徴とする自己炎症性疾患。臨床症状で診断する。

・PAPA症候群の責任遺伝子である*PSTPIP* 1遺伝子に変異あり。

・抗TNF抗体、抗IL-1β抗体が有効なことあり。

資料 19

Huang J, et al. Front Med (Lausanne). 9:856786, 2022

Take-home message

- 壊疽性膿皮症は下腿に好発する増殖性・壊疽性の潰瘍である。
- 壊疽性膿皮症は好中球性皮膚症に含まれ、自己炎症が病態生理の中心と考えられている。
- 複数の好中球性皮膚症が合併する疾患がある。
- 生物学的製剤など新しい治療によりQoLや予後の改善が期待される。

ご清聴ありがとうございました。

日本大学医学部皮膚学系皮膚科学分野
https://www.nu-dermatology.com/

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
令和５年度分担研究報告書

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究

研究項目：自己炎症性皮膚疾患（ウェーバー・クリスチャン症候群など）

研究分担者：金澤　伸雄　兵庫医科大学医学部皮膚科学　教授

研究協力者：神人　正寿　和歌山県立医科大学医学部皮膚科　教授

国本　佳代　和歌山県立医科大学医学部皮膚科　講師

稲葉　　豊　和歌山県立医科大学医学部皮膚科　講師

原　　知之　和歌山県立医科大学医学部皮膚科　大学院生

中谷　友美　和歌山県立医科大学医学部皮膚科　研究補助員

井上　徳光　和歌山県立医科大学医学部分子遺伝学　教授

辻本　　弘　和歌山県立医科大学医学部分子遺伝学　助教

吉浦孝一郎　長崎大学原爆後障害医療研究所人類遺伝学　教授

神戸　直智　京都大学大学院医学研究科皮膚科学　特定准教授

伊藤　莉子　京都大学大学院医学研究科皮膚科学　大学院生

村田　光麻　兵庫医科大学医学部皮膚科学　助教

和田　吉弘　兵庫医科大学医学部皮膚科学　助教

尼木　麻実　兵庫医科大学大学院医学研究科皮膚病態学　大学院生

北　佳奈子　兵庫医科大学大学院医学研究科皮膚病態学　大学院生

研究要旨

本分担研究では、自己炎症性皮膚疾患のうち、シュニッツラー症候群について AMED 難治性疾患実用化研究事業の「本邦のシュニッツラー症候群患者の急性期炎症所見に対するカナキヌマブを用いた多施設医師主導治験」と連携して難病申請を目指して診断基準案と重症度分類案を作成した。またスイート病に関連し、*UBA1* 遺伝子の体細胞モザイク変異によって発症する後天性自己炎症性疾患である VEXAS 症候群について、「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」班と連携して診断基準案と重症度分類案を作成し、さらに AMED 難治性疾患実用化研究事業の「新規自己炎症性疾患 VEXAS 症候群の deep phenotyping を通じた病態解明」と連携して症例のレジストリを開始した。顆粒状 C3 皮膚症については昨年に引き続き新規症例を増やし、新鮮検体を用いた解析により局所での補体活性化メカニズムの解明を進めた。さらに「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」班と連携し、中條・西村症候群の診断基準を改定し、中條・西村症候群と化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群について診療ガイドラインの作成を行った。また、未診断の自己炎症性皮膚疾患疑い例について体細胞変異を含めた変異の有無を検索中である。

A. 研究目的

自己炎症性皮膚疾患のうち、本研究班独自のウェーバー・クリスチャン症候群（WCS）、スイート病、シュニッツラー症候群、顆粒状C3皮膚症について、本邦皮膚科における診療実態を明らかにし、その実態に即した診断基準・重症度分類・診療ガイドラインを策定する。VEXAS症候群とシュニッツラー症候群については、新しいAMED研究班とも連携する。すでに難病を取得している中條・西村症候群（NNS）、TNF受容体関連周期性症候群（TRAPS）、クリオピリン関連周期熱症候群（CAPS）、ブラウ症候群（BS）、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ（PAPA）症候群の５疾患については、主たる研究班と連携し、診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの改定・策定をおこなう。

B. 研究方法

1) WCS、スイート病、シュニッツラー症候群、GCDについて、全国皮膚科一次・二次調査結果をもとに、調査で用いた診断基準案の妥当性について検討し、報告する。シュニッツラー症候群については、さらに文献からの症例集積も行う。

2) 金澤がNNS担当の研究分担者として参画している政策研究事業「自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究」班（西小森班）と連携し、NNS、TRAPS、CAPS、BS、PAPA症候群の5疾患について診断基準と重症度分類の見直しを行い、NNSとPAPA症候群についてMINDSに基づいたガイドライン策定を行う。

3) 自己炎症性皮膚疾患が疑われる症例について、さらにエキソーム解析や全ゲノム解析を行い、原因遺伝子変異の同定を試みる。

（倫理面への配慮）

本研究では、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に基づき、和歌山県立医科大学、長崎大学、および京都大学で承認を得た計画に基づき、書面にてインフォームドコンセントを得て患者由来試料・資料を収集・解析する。

C. 研究結果

1) シュニッツラー症候群については、AMED難治性疾患実用化研究事業の「本邦のシュニッツラー症候群患者の急性期炎症所見に対するカナキヌマブを用いた多施設医師主導治験」（研究責任:神戸直智）と連携して診断基準案と重症度分類案を作成した。

またスイート病に関連し、*UBA1*遺伝子の体細胞モザイク変異によって発症する後天性自己炎症性疾患であるVEXAS症候群について、

西小森班と連携して診断基準案と重症度分類案を作成し、さらに AMED 難治性疾患実用化研究事業の「新規自己炎症性疾患 VEXAS 症候群の deep phenotyping を通じた病態解明」と連携して症例のレジストリを開始した。

GCD についても、昨年に引き続き私信による新規症例を増やし、複数の症例の生検皮膚を用いた蛍光染色により、C3 の顆粒状沈着が見られる表皮基底膜部に C5b-9 neoantigen も顆粒状に沈着していることを見出し、補体が MAC まで活性化していることを確認した。

2)西小森班と連携し、NNSの診断基準を改定し、NNSとPAPA症候群についてDelphi法により診療ガイドラインの策定を行った。

3) SAMHD1 の全長にわたって 25%欠失を認めた全指に激しい凍瘡様皮疹を認める高齢男性例について全ゲノム解析を行い、SAMHD1 を含む 20 番染色体の大きな領域における 25%欠失を見出し、さらに精査中である。そのほか、難治性紅皮症や爪甲異常をきたす症例などについてエキソーム解析を行い、解析中である。

D. 考察

シュニッツラー症候群について、AMED にてカナキヌマブの医師主導治験が順調に進んでいることもあり、難病申請を目指して診断基準案と重症度分類案を作成した。今後、各学会での承認作業を経て難病申請を行う。そのほかの疾患については疫学調査のまとめの論文化には至らなかったが、WCS と GCD については疾患概念が確立できていないのが現状であり、今後も症例の集積とコンセンサスの醸成が必要である。VEXAS 症候群についてもレジストリによる疾患概念や治療法の確立を目的とした AMED 研究が開始されたことにより、当方で把握している症例の洗い出しなど早急に対応する必要がある。

一方、超希少疾患の NNS と PAPA 症候群について、診療ガイドライン策定の仕上げを行った。NNS について海外からの報告例にも対応できるよう診断基準を改定したことと合わせ、今後両疾患の認知が高まり臨床現場で生かされることが期待される。また、未診断の自己炎症性皮膚疾患についても引き続き遺伝子解析を行い、データの蓄積を行っていく必要がある。

E. 結論

本分担研究により、皮膚科領域での自己炎症性皮膚疾患（WCS、スイート病、シュニッツラー症候群、GCD、CAPS、BS、TRAPS、NNS、PAPA 症候群）の概念とその重要性が認識され、最適な医療提供につながることが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 金澤伸雄 : サルコイドーシス. 最新ガイドラインに基づく皮膚疾患診療指針 2023-'24, 総合医学社, 東京, pp. 194-199, 2023

2. 金澤伸雄 : Blau 症候群. サルコイドーシス診療の手引き 2023, 克誠堂出版, 東京, pp.220-

222, 2023

3. 金澤伸雄 : Weber-Christian 症候群. 別冊 日本臨牀 領域別症候群シリーズ No.29 血液症候群（第 3 版）ーその他の血液疾患を含めてーIV, 日本臨牀社, 東京, pp.504-507, 2023

4. 金澤伸雄 : 自己炎症性凍瘡様ループス. 皮膚科. 3(4): 473-482, 2023

5. 金澤伸雄 : こどもの蕁麻疹・血管性浮腫. Monthly Book Derma. (334): 8-16, 2023

6. 改正恒康、金澤伸雄、邊見弘明 : 自己炎症と獲得免疫不全を呈するプロテアソーム機能異常症. 臨床免疫・アレルギー科. 80(1): 49-55, 2023

7. 金澤伸雄 : 中條・西村症候群/プロテアソーム関連自己炎症性症候群. リウマチ科. 70(5): 478-485, 2023

8. 金澤伸雄 : 自己炎症性疾患. 皮膚科の臨床. 66(1): 41-52, 2024

9. 金澤伸雄 : アトピー性皮膚炎と鑑別を要する遺伝性疾患. 皮膚科. 5(1): 64-69, 2024

10. 金澤伸雄 : 紅斑を伴う自己炎症性疾患. Monthly Book Derma. (345): 67-76, 2024

11. Sasaki I, Kato T, Kanazawa N, Kaisho T : Autoinflammatory diseases due to defects in degradation or transport of intracellular proteins. Advances in Experimental Medicine and Biology book series, Basic Immunology and Its Clinical Application. Springer, Tokyo, pp.83-95, 2024

12. 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 72: 297-305, 2023

13. Kanazawa N, Ishii T, Takita Y, Nishikawa A, Nishikomori R: Efficacy and safety of baricitinib in Japanese patients with autoinflammatory type I interferonopathies (NNS/CANDLE, SAVI, And AGS). Pediatric Rheumatol 21: 38, 2023

14. Watanabe N, Murata T, Sugisawa T, Gomi F, Kanazawa N: Uveitis in a psoriasis vulgaris patient receiving deucravacitinib: a case report. J Cutan Immunol Allergy 7: 12545, 2024

2. 学会発表

第 122 回日本皮膚科学会総会、2023.6.1-4、横浜

薄井利大, 江波戸孝輔, 高野哲郎, 小原宏哉, 増澤真実子, 本田吉孝, 金澤伸雄, 天羽康之：TREX1 遺伝子変異を認めた Familial chilblain lupus の 1 例.

金澤伸雄: 脂肪萎縮症・脂肪壊死症を極める.

金澤伸雄: サルコイドーシスを始めとする肉芽腫性疾患の治療.

第 39 回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会、2023.6.18、札幌

金澤伸雄：自己炎症性疾患の考え方.

第 44 回日本炎症・再生医学会、2023.7.12、大阪

加瀬直也, 丹羽明, 金澤伸雄, 齋藤潤：再生効率に着目した中條・西村症候群における骨格筋萎縮の評価.

47 回日本小児皮膚科学会学術大会、2023.7.15、大阪

金澤伸雄, 石井泰子, 多喜田保志, 西川厚嗣, 西小森隆太：I 型インターフェロン関連自己炎症性疾患（NNS/CANDLE、SAVI、AGS）日本人患者における高用量バリシチニブ 52 週内服の有効性と安全性.

第 38 回日本乾癬学会学術大会、2023.8.25、東京

渡辺奈津, 村田光麻, 金澤伸雄, 杉澤孝彰, 五味文：デュークラバシチニブ投与後にブドウ膜炎をきたした尋常性乾癬の 1 例.

第 87 回日本皮膚科学会東京支部学術大会、2022.11.20、東京

金澤伸雄：Sweet 病と VEEXAS 症候群.

第 7 回日本免疫不全・自己炎症学会学術大会、2024.3.22-23、東京

谷諭美, 川邊智宏, 岸崇之, 金澤伸雄, 井田弘明, 針谷正祥, 宮前多佳子：自己炎症性角化症が疑われる皮膚変性病変を認めた 13 歳女児例.

原知之, 加藤喬, 濱崎純, 木下晃, 稲葉豊, 佐々木泉, 吉浦孝一郎, 神人正寿, 改正恒康, 金澤伸雄：中條−西村症候群のモデルとしての Psmb8 G201V 変異ノックインマウスの作製と特性評価.

第 196 回日本皮膚科学会鹿児島地方会、2024.3.31、鹿児島

金澤伸雄：ウパダシチニブが有効であったブラウ症候群の一例.

International Society for Investigative Dermatology 2023, 2023.5.11, Tokyo

Hara T, Kato T, Hamazaki J, Kinoshita A, Inaba Y, Sasaki I, Yoshiura KI, Jinnin M, Kaisho T, Kanazawa N: Generation and characterization of the Psmb8 G201V mutation knock-in mice as a model for Nakajo-Nishimura syndrome.

Annual Meeting 2023 of the International Society of Systemic Auto-Inflammatory Diseases, 2023.5.16, Toronto, Canada

Kambe N, Takimoto-Ito R, Izawa K, Kanazawa N: Evaluation of colchicine treatment for Schnitzler syndrome in Japan.

JSICR/MMCB2023, 2023.5.25, Wakayama

Kato T, Yamamoto A, Sasaki I, Wakaki-Nishiyama N, Hemmi H, Kanazawa N, Ise W, Kaisho T: Impaired plasma cell differentiation in a novel model mouse of the proteasome-associated autoinflammatory syndromes with immunodeficiency.

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

サルコイドーシス

金澤伸雄（かなざわのぶお）
兵庫医科大学 皮膚科学

POINT

- 非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が組織学的に証明され，かつ既知の原因の肉芽腫性疾患を除外できれば，単一臓器病変のみでもサルコイドーシスと診断される．
- サルコイドは類上皮細胞肉芽腫が集合して肉眼で見えるようになった結節を意味し，皮膚サルコイドはサルコイドーシスの特異的皮膚病変を指す．
- 皮膚病変のある症例については皮膚科医が定期的にフォローし，必要に応じて専門医に紹介するなどの役割をはたすことが期待される．

ガイドラインの現況

類上皮細胞肉芽腫が組織学的に証明され，かつ既知の原因の肉芽腫性疾患を除外できる「組織診断群」と，組織生検を得ることができない場合でも，明確な規定に基づいて診断される「臨床診断群」からなる厚生省（当時）の診断基準が 1976 年に作成され，一部改訂されたものが 2014 年まで使用されていた[1, 2]．2015 年の難病法施行に伴い，日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会と厚生労働省のびまん性肺疾患に関する調査研究班とが合同で診断基準の改訂を行い，重症度分類と合わせて発表した[3]．さらに 2020 年に診療の手引きが作成され，学会ホームページで公開されている[4]．

【本稿のバックグラウンド】 本稿では，「サルコイドーシス診療の手引き 2020」を参考に，サルコイドーシスについて解説した．「サルコイド」と「サルコイドーシス」の使い分けについても，手引きに従い，類上皮細胞肉芽腫が集合して肉眼的に見えるようになった結節をサルコイド（類肉腫），サルコイドが全身性に現れている疾患をサルコイドーシスとした（「皮膚サルコイドーシス」は「サルコイドーシスの皮膚病変」「皮膚のサルコイドーシス」を表す）．

どういう疾患・病態か

サルコイドーシスは，19 世紀後半に英国で見いだされた「乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫」からなる原因不明の疾患であり，当初は皮膚疾患とみられていたが，その後全身のほぼすべての臓器が罹患しうることが明らかになった．発病時の症状はきわめて多彩であり，検診発見の肺サルコイドーシスなど無症状のものもあるが，近年は有症状のものが増えている．症状には，咳・痰・息切れ，眼症状，皮疹，不整脈，神経麻痺，筋肉

腫瘤，骨痛などのさまざまな臓器特異的なものと，発熱，体重減少，疲れ，痛み，息切れなどの臓器非特異的な全身症状があり，急性あるいは慢性緩徐に発症する．皮膚病変は緩徐に発症するものが多いが，発熱・関節痛・紅斑・両側肺門リンパ節腫脹（BHL）を特徴とするLöfgren症候群は，わが国では稀ながら海外では急性発症型の代表とされており，注意を要する．その後の臨床経過もきわめて多様であり，ごく短期間で自然改善するものから，治療の有無によらず慢性に持続するもの，さらに難治化し著しいQOLの低下をきたすものまである．女性に多く，従来，発病年齢は女性は20代と50代以降にピークがある2峰性を示し，男性は20代のみにピークがある1峰性とされていたが，最近は男女で若年発症が減少し，高齢者発症の増加がみられている．

皮膚病変は，わが国では福代の分類に基づき，特異的病変（皮膚サルコイド），瘢痕浸潤，非特異的病変の3つに分けて考えられているが，どれにも該当しないものもありうる．特異的病変としては，①結節型（顔面や四肢に好発する粟粒大から指頭大までの紅色隆起性病変で，特異的病変のなかでもっとも頻度が高い），②局面型（顔面や頭部に多く，額では境界明瞭な環状で中央がやや陥凹ないし中心治癒傾向がみられ，頭部では過角化や脱毛を伴うことが多い），③びまん浸潤型（手指や耳，顔面頬部にみられる凍瘡様の紫紅色斑であり，手指ではX線で嚢状骨炎の所見がみられることもある），④皮下型（四肢や臀部に，胡桃大の皮下結節が散在性に多発したり広範囲に板状の硬結を呈する），⑤その他（苔癬様型，結節性紅斑様皮疹，魚鱗癬型，その他の稀な病変：乾癬様，潰瘍型，強皮症様，白斑型，紅皮症型，網状皮斑など）がある．瘢痕浸潤は，膝などの陳旧性の外傷瘢痕が赤みを帯びてきたり隆起してきたりしたもので，わが国ではサルコイドーシスの皮膚病変のなかでもっとも多くみられる．生検によって肉芽腫を確認し，さらに偏光顕微鏡で重屈折性を示す異物（シリカが多い）が確認される．海外ではscar sarcoidとして特異疹の稀な病型とされており，わが国でもKöbner現象による特異的病変とする考え方が提唱されている．非特異的病変の代表である結節性紅斑は，熱感や痛みを伴う淡紅色の皮下硬結であり，生検にて肉芽腫を認めない．

原因は不明とされているが，疾患感受性のある個体において，病因となる抗原に対するTh1型細胞免疫反応（Ⅳ型アレルギー反応）によって全身諸臓器に肉芽腫が形成され，原因抗原に対するアレルギー反応が継続する期間は疾患の活動性も継続すると考えられている．原因抗原としてプロピオニバクテリア（アクネ菌）や結核菌などの微生物が有力な候補として挙げられており，遺伝要因としてヒト白血球抗原（HLA）遺伝子のほか，複数の疾患感受性遺伝子の関与が推定されている．若年発症のタイプは皮膚，関節，眼を系統的に冒し遺伝歴が多いことが知られていたが，2005年に*NOD2*遺伝子変異による自己炎症性疾患であるBlau症候群と同一疾患であることが判明した[5]．Blau症候群はサルコイドーシスとは別に指定難病に登録されている．

治療に必要な検査と診断

自覚症状がなく，健康診断の胸部写真で異常を指摘される場合と，眼症状，呼吸器症状，不整脈などの循環器症状からサルコイドーシスが疑われる場合があり，一般的には胸部X線単純写真，胸部CT，採血をまず行

い，サルコイドーシスが疑わしい場合は精密検査を勧める．検査としては，病変の拡がりを確認するための画像診断（X 線単純写真，CT，エコー，ガリウムシンチグラフィ，MRI，^{18}F-FDG/PET，内視鏡などがあり，臓器病変ごとにその有用性が異なる），組織学的な診断に重要な各種生検（肺生検，リンパ節生検，皮膚生検など），鑑別診断に重要な各種血液尿検査（血算，生化学（肝機能，腎機能，カルシウムなど），蛋白分画，免疫グロブリン，リゾチーム，アンギオテンシン I 変換酵素（ACE），sIL-2R，KL-6 など），ツベルクリン反応（ツ反），気管支肺胞洗浄（BAL）などがある．その他，鑑別診断のために結核検査と真菌検査も必要である．

皮膚病変においては，多彩で他の皮膚疾患と類似することがあるため，サルコイドーシスによるものと確定診断するためには皮膚生検が必須である．特に，皮膚は生検組織を採取しやすいため，確定診断のために皮膚生検の重要性が強調されている．

治療の実際

1 副腎皮質ステロイド薬（以下ステロイド）

サルコイドーシスは全身の慢性肉芽腫性炎症性疾患であり，自覚症状が少なく自然改善もありうる反面，心臓病変，肺病変などは生命を脅かす重篤な結果をもたらしうること，眼，神経，皮膚，腎臓などいくつかの臓器病変では病変の持続によって QOL が著しく損なわれることから，適切な治療介入が必要となる．ステロイドは少なくとも短期的には本症の肉芽腫性炎症の制圧にきわめて有効であり，すべての臓器病変において急激に悪化してくる例では，ためらわずに十分な治療を開始すべきである．しかし，本症の臨床経過が多様で長期にわたるために治療の有効性を適切に評価することは難しく，大規模な前向き臨床試験はこれまで肺病変に限られており，その数も少ないのが現状である．また，ステロイドは肉芽腫性炎症をすみやかに消退させる力がある反面，原因物質を排除しようとするリンパ球の働きを抑制するため「両刃の剣」として作用し，また副作用は，ときに著しい QOL の低下をきたしてむしろ害になるため，患者がステロイド忌避となりうることに留意する．

サルコイドーシスの呼吸器病変に対する全身ステロイド投与の有効性について，エビデンスの総括として「観察期間中に限れば，胸部陰影の改善度はステロイド治療群のほうが無治療群よりもややすぐれており，サブグループ解析では，1 期ではこの有効性はなく，2 期と 3 期で認められた」とされるが，肺野病変消退率と肺機能改善度がわずかに治療群で優れていた程度の益では，ステロイド治療によるさまざまな害を払拭できるとはいいきれない．2003 年に日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会から出された「サルコイドーシス治療に関する見解-2003」で[1]，「2 期，3 期の肺病変例で症状がないか乏しいものは経過観察とし，これに画像所見悪化を伴うものでは個々の状態に応じてステロイド治療を考慮する」という内容の「肺サルコイドーシスの治療手順」が示されたが，肉芽腫性病変に由来する線維化が肺病変例の生命予後を悪化させることから，「肉芽腫性病変が広汎に線維化していく例（広汎線維化型）」では早期にステロイドなどの抗炎症薬による治療介入が必要と考えられる一方，「肉芽腫性病変が慢性化するものの線維化をきたさないか乏しい例（肉芽腫型）」ではできるだけ自然改善をめざし，治療内容もステロイドの量や期間が小さくなるようにしてよいと思われる．結論は「広汎な線維化をきたしそうな例を早め

にとらえて適切に治療介入する」ということになろうが，どういう所見の場合に広汎線維化型と考えて治療を開始すべきか合意を得るのはこれからである．またその際，ステロイド使用の量，期間，および他の代替治療薬の適応についてもわかっておらず，今後の知見の集積が必要である．

肺外病変に対するステロイドの適応についての報告は乏しい．心臓病変の存在はそれだけで life threatening であり，自覚症状の有無によらず病変の存在が認められればステロイド治療が勧められる．しかし，その際のステロイドの量と期間についてのエビデンスはなく，主治医の判断に任されている．眼病変はほぼ自覚症状受診であるが，自覚的に無症状のうちに緑内障や視野狭窄が進んでいる場合もあり，定期的な経過観察が必要である．経過中，自覚的に無症状でも眼の炎症が認められれば，点眼治療の適応となる．また，カルシウム代謝異常や腎病変による腎機能障害も，無症状で進行し腎不全に陥る例があるため，適切に経過観察を行い治療介入することが求められる．その他の臓器の治療適応は主に QOL の改善であるため，自然改善を待つ余裕がある場合には無治療とし，肉芽腫性病変で QOL の低下が認められる例ではステロイドなどの治療適応となる．ただし，皮膚病変の治療に当たっては，局所療法によって皮膚病変が改善しても内臓病変が進行している可能性があり，注意が必要である．

2 免疫抑制薬

ステロイドの副作用を軽減する目的やステロイド不応性の患者において，ステロイド代替薬として第二次選択薬である免疫抑制薬（メトトレキサート，アザチオプリン，レフルノミドなど），抗菌薬，抗マラリア薬，第三次選択薬である TNFα 阻害薬などが欧米において使用され，これらの薬剤を患者の状態にあわせ段階的に追加することが推奨されている．ただしわが国ではステロイド代替薬でサルコイドーシスに保険適用のある薬剤はなく，またこれらの薬剤は効果や副作用の出現に個人差が大きく，罹患臓器によっても効果が異なり，特に肺外病変においては肺病変における肺機能などのような客観的生理学的指標が少ないために治療決定と効果判定が難しく，エビデンスも確立されていない．なお，難治性の非感染性ブドウ膜炎に対してシクロスポリンが保険適用となっている．

3 TNFα阻害薬

TNFα は肉芽腫の形成などにおいて主要な役割を担うサイトカインとされ，これを阻害する TNFα 阻害薬は難治性サルコイドーシスの治療において大きな期待が持たれている．これまでのエビデンスを総合すると，肺，皮膚，神経などのサルコイドーシスにおいて有効との結果が得られているが，いずれも比較的短期間（6 ヵ月間程度）の投与であり，中止後の再発が多く報告されている．TNFα 阻害薬のなかではインフリキシマブ（IFX）がもっともよく研究され評価もほぼ定まり，アダリムマブ（ADA）の評価がそれに次ぐ．有害事象の発生率は関節リウマチと同等とされるが，逆説的反応としてリウマチ性疾患に対する TNFα 阻害薬投与後のサルコイドーシスの発症が多数報告されており，エタネルセプト（ETN）投与例が多い．治療薬としては，高コスト，効果の不確実性，再発の多さなどからステロイドおよびその他の免疫抑制薬に不応の場合の第三次選択薬としての位置づけであるが，重い皮膚病変（lupus pernio）や神経サルコイドーシスにおいては，海外では第二次選択薬として用いてよいとされている．心臓サルコイドーシ

スについては有効，無効，むしろ増悪との報告があり一定しないが，皮膚サルコイドーシスについては，IFX と ADA が用いられ，良好との結果が報告されている．また，ADA は非感染性ブドウ膜炎に対して保険適用となっている．

4 抗菌薬

皮膚サルコイドーシスに対してテトラサイクリンが 3 ヵ月ほどで効果を示し，副作用はみられなかったとの症例集積研究がある．抗菌薬投与が真に臨床経過を変えたかの判断は難しいが，ミノサイクリン内服中止後に臨床症状の悪化，血清 ACE 値の上昇がみられ，内服再開で改善したことで効果を検証したとする皮膚・筋肉病変の症例報告もある．抗菌薬 5 剤（クラリスロマイシン，レボフロキサシン，エタンブトール，アジスロマイシン，リファンピシン）の併用療法が，慢性経過の皮膚サルコイドーシスに対して，プラセボと比較して有意に皮膚病変を改善させたとのランダム化比較試験（一重盲検）も報告されている．胸郭内病変では，気管支内腔の隆起性多発結節性病変に対してクラリスロマイシンとミノサイクリンの併用にて効果を認めたとの症例報告がある一方，肺病変へのテトラサイクリン治療は全例無効であったとの報告もある．以上から，有効性の確証はないことを理解したうえで，テトラサイクリンを皮膚サルコイドーシス症例に対する代替治療，治療オプションとして検討してもよいとされる．一方，肺病変については，抗菌薬の使用は推奨されない．なお，サルコイドーシスに対する抗菌薬治療の作用機序がアクネ菌などに対する抗菌作用によるものか，抗菌薬のもつ免疫調節作用によるものか，決着はついておらず，サルコイドーシスに対して抗菌薬治療の保険適用もない．

5 皮膚病変に対して

局所療法としては，力価の強いステロイドでも単純塗布では効果がないことが多く，症状に合わせて密封療法や局注療法が行われる．保険適用外治療として，テトラサイクリン内服のほか，タクロリムス外用，紫外線療法，トラニラスト内服などの有効例が報告されている．ステロイド内服は，顔面の皮疹などで美容的に問題となる症例において考慮され，標準療法的に中等量で開始して漸減する，あるいは 2〜4 週間で一旦中止し悪化したら繰り返すなど，病状に合わせて行われる．

処 方 例

処方 A　プレドニン® 0.5mg/kg/日にて開始し 2〜4 週間継続した後，4〜8 週ごとに 5〜10mg/日ずつ漸減し，2.5〜5mg/日で維持する（標準療法）

処方 B　プレドニン® 5〜10mg/日（糖尿病や感染症の合併がある場合）

●上記で軽快しない場合，副作用にて十分量投与できない場合（上記内服に加え）

処方 A　①リウマトレックス®
6〜8mg/週（2〜3 回に分割）
②フォリアミン®
5mg/週（MTX 最終内服 24〜48 時間後）必要に応じて併用

処方 B　ヒュミラ®（40〜80mg）
皮下注/2 週

●皮膚病変に対して

処方 A　ドレニゾン® テープ　1 日 1 回貼付（病変部に合わせて）

処方 B　ケナコルト®A　皮下注/4 週

処方 C　リザベン®（100mg）　1 日 3 回

処方 D　ミノマイシン®（100mg）

1日2回

専門医に紹介するタイミング

サルコイドーシスが疑われれば生検すべき皮膚病変を探し，病理学的にサルコイドーシスと診断されれば，内臓病変を検索する．有意な所見があれば，罹患臓器の専門医と併診し，難病申請や全身療法の要否を判断する．

専門医からのワンポイントアドバイス

皮膚病変は，患者に自覚され治療対象になるとともに，生検により確定診断できることから他科から紹介されることも多く，サルコイドーシスの診断と治療のキーとなりうる．したがって，皮膚病変のある症例については，皮膚科医が定期的に全体像を把握しつつ経過をフォローし，必要に応じて専門医に紹介するなどコーディネーター的役割をはたすことが期待される．

文　献

1) 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会 治療ガイドライン策定委員会：サルコイドーシス治療に関する見解-2003．日呼吸会誌 41：150-159，2003
2) 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会，日本呼吸器学会，日本心臓病学会，日本眼科学会，日本皮膚科学会，日本神経学会，厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業 びまん性肺疾患に関する調査研究班：サルコイドーシスの診断基準と診断の手引き—2006．日サ会誌 27：89-102，2007
3) 四十坊典晴，山口哲生：わが国におけるサルコイドーシスの診断基準と重症度分類．日サ会誌 35：3-8，2015
4) 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会 サルコイドーシス診療の手引き 作成委員会「サルコイドーシス診療の手引き 2020」https://www.jssog.com/journal#journal-guide（2023年2月閲覧）
5) Kanazawa N, Okafuji I, Kambe N et al：Early-onset sarcoidosis and *CARD15* mutations with constitutive nuclear factor-kappa B activation：common genetic etiology with Blau syndrome. Blood 105：1195-1197，2005

3 Blau 症候群

3-1 病態・頻度

Blau 症候群は，非乾酪性類上皮細胞肉芽腫からなる皮膚炎・関節炎・ぶどう膜炎を 3 主徴とする常染色体顕性（優性）遺伝性疾患である[1,2]。孤発性の若年発症サルコイドーシスと同一で，代表的な遺伝性自己炎症性疾患の 1 つである[3,4]。平成 27 年 1 月より難病指定となった。

責任遺伝子である *NOD2* は，単球・マクロファージの細胞質内に発現し，細菌細胞壁ペプチドグリカンの共通成分を認識するパターン認識受容体をコードする[5]。分子重合化に関わる NOD ドメインに存在するヘテロ接合性変異によって，恒常的に NF-κB シグナルが活性化することが示されているが，類上皮細胞肉芽腫が形成される分子機序は明らかではない。

典型的には，4 歳以前の乳幼児期にかゆみのない充実性丘疹が多数出現することで発症し，次いで手や足の関節が痛みや熱感を伴わず嚢腫様に腫れ，遅れてぶどう膜炎による眼の症状が出現する。そのほか，発熱や大動脈炎症候群，中枢神経症状などを伴うこともある。進行すると肝臓や腎臓をはじめさまざまな内部臓器にも肉芽腫ができる。通常のサルコイドーシスに特徴的とされる肺門リンパ節腫脹は認めない。

わが国の 50 症例のまとめによると，年齢は 0～61 歳で 20 歳代がもっとも多く，男性 26 例・女性 24 例，9 家族 18 例以外の 32 例が孤発例であった。原因となった *NOD2* 変異は 15 種あり，もっとも多いのは p.R334W（15 例）であった。26 例は発症後早期に発熱を認めた。皮疹は 43 例に認められ，そのうち 9 例は BCG ワクチン接種後に発症していた。関節症状は 45 例，眼症状は 38 例に認められ，そのうち 7 例が失明していた[6]。

3-2 検査・診断

難病指定にあたって制定された診断基準を**表 1** に示す。遺伝子変異を認める確定例と組織学的診断例，臨床的診断例のうち，重症例が難病指定の対象とされる。組織学的には通常のサルコイドーシスと区別できない類上皮細胞肉芽腫が認められる[7]。

3-3 治療・予後

確立した治療法はない。弛張熱や眼病変に対して経口ステロイド薬が用いられるが，副作用から継続投与は勧められていない。2017 年に刊行された自己炎症性疾患診療ガイドラインでは，副腎皮質ステロイドの全身投与および局所投与，メトトレキサート内服，TNF 阻害薬がいずれも推奨度 C とされている[8]。そのほか，サリドマイド，シクロスポリン，JAK 阻害薬，抗 IL-1 製剤や抗 IL-6 製剤などの有効例が報告されている[9]。

最近，TNF-α などの炎症刺激存在下で分化したマクロファージを IFN-γ で刺激すると，*NOD2* に変異がある場合のみ各種炎症性サイトカインが産生され，それによって活性化された T 細胞が分泌する IFN-γ によってマクロファージがさらに炎症性サイトカインを分泌するという「自己炎症ループ」が形成されることが判明し[9～11]，TNF 阻害薬がこの「自己炎症ループ」の抑制に有効であることが示されている。

皮疹は外用ステロイド薬に抵抗性で出没を繰り返すが，やがて自然寛解する症例も多い。一方，関節と眼の症状は進行性で，適切な治療が行われないと拘縮（屈指症）や亜脱臼，失明に至る結果，QOL が著しく障害される。実際，わが国の症例のまとめにおいて，失明に至った 7 例のうち 5 例は TNF 阻害薬を投与されていなかった一方，TNF 阻害薬を投与された 26 症例中 1 例しか失明に至らなかったことが示されており，進行性の関節と眼の症状に対して，早期の TNF 阻害薬の導入が望まれる[6]。

表 1　*NOD2* 変異に関連した全身性肉芽腫性疾患〔Blau（ブラウ）症候群 / 若年発症サルコイドーシス〕の診断基準

○本症は，*NOD2* 遺伝子の変異を背景として全身に肉芽腫病変を来す疾患である。
a）*NOD2* 遺伝子に変異を認める。多くは *NOD2* 遺伝子の exon3（NOD 領域）に変異を認め，*in vitro* において NF-κB の自発的な転写亢進を導く機能獲得型の変異である。また，家族歴のあるものは常染色体優性遺伝形式をとるが，家族歴のない弧発例も認められる（ただし，この場合，発端者となり常染色体優性遺伝形式で遺伝する）。
b）罹患部位の組織学的検査では，肉芽腫を呈する。
→下記の臨床診断のいずれかに加えて，a）を認めるものを「確定例」，b）を認めるものを「組織学的診断例」とする。

○皮膚症状，関節症状，眼症状が 3 主徴である。
1）皮膚症状
・充実性の丘疹。痒みなどの自覚症状はほとんどない。時に潮紅し，あるいは乾燥する。
・結節性紅斑
（外用ステロイド薬に対する反応性は乏しい。時に数ヵ月の単位で自然緩解と増悪を繰り返す）
2）関節症状
・関節背面が無痛性に嚢腫状に腫脹する。
・手指，足趾がソーセージ様に腫脹する。
（X 線検査では骨破壊は認めない。腫脹による運動制限のため，痛みは伴わず，他動は制限されない。ただし，進行例では関節の変形や脱臼，拘縮を来す）
3）眼症状
・ぶどう膜炎
・虹彩後癒着，結膜炎，網膜炎，視神経萎縮など病変は全眼球性に及ぶ（進行例では，失明する）。
→上記の 1），2），3）の小項目にあげた臨床症状の少なくとも 1 つを 3 項目ともに認めるものの，遺伝子検査や病理組織検査で所見がないもの，あるいは未検査のものを「臨床的診断例」とする。なお，その際には診断の参考項目も参照する。

○診断の参考項目
・成人のサルコイドーシスに特徴的な両側肺門部リンパ節腫脹は原則として認めない（ただし，肺病変の存在を否定するものではない）。
・多くの症例では，4 歳以前から何らかの臨床症状が認められる。BCG 接種が臨床症状出現の契機となることがある。
・高熱や弛張熱を認めることがある。
・眼症状の出現までには時間がかかることから，3 主徴が揃うまで漫然と経過をみるのではなく，視力予後の改善のためには，皮膚症状・関節症状が出現した段階で，組織診断あるいは遺伝子診断を考慮することが望ましい。

＜重症度分類＞
重症例を対象とする。
重症例の定義：
・発熱などの全身性の炎症症状
・進行性の関節症状
・眼病変を認めるため副腎皮質ホルモンや免疫抑制薬，生物学的製剤の投与を要する症例
のいずれかを満たすもの。

文献

1) Blau EB. Familial granulomatous arthritis, iritis, and rash. J Pediatr 1985; 107: 689-93.
2) Miceli-Richard C, Lesage S, Rybojad M, et al. CARD15 mutations in Blau syndrome. Nat Genet 2001; 29: 19-20.
3) Kanazawa N, Okafuji I, Kambe N, et al. Early-onset sarcoidosis and CARD15 mutations with constitutive nuclear factor-kB activation: common genetic etiology with Blau syndrome. Blood 2005; 105: 1195-7.
4) 金澤伸雄．Blau 症候群．長井苑子 編．最新医学別冊 新しい診断と治療の ABC, 3 サルコイドーシス．改訂第 2 版, 大阪：最新医学社．2012, p.210-8.
5) Kambe N, Nishikomori R, Kanazawa N. The cytosolic pattern-recognition receptor Nod2 and inflammatory granulomatous disorders. J Dermatol Sci 2005; 39: 71-80.
6) Matsuda T, Kambe N, Ueki Y, et al. 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: 1492-9.
7) Kanazawa N, Tchernev G, Kambe N. Monogenic early-onset sarcoidosis is no longer a variant of "idiopathic" sarcoidosis. J Am Acad Dermatol 2013; 69: 164-5.
8) 日本小児リウマチ学会 編．ブラウ（Blau）症候群．自己炎症性疾患ガイドライン 2017．東京：診断と治療社，2017, p.72-81.
9) Matsuda T, Kambe N, Takimoto-Ito R, et al. Potential benefits of TNF targeting therapy in Blau syndrome, a NOD2-associated systemic autoinflammatory granulomatosis. Front Immunol 2022; 13: 895765.
10) Takada S, Kambe N, Kawasaki Y, et al. Pluripotent stem cell models of Blau syndrome reveal an IFN- γ -dependent inflammatory response in macrophages. J Allergy Clin Immunol 2018; 141: 339-49. e11.
11) Kitagawa Y, Kawasaki Y, Yamasaki Y, et al. Anti-TNF treatment corrects IFN- γ -dependent proinflammatory signatures in Blau syndrome patient-derived macrophages. J Allergy Clin Immunol 2022; 49: 176-188. e7.

IX　リンパ系の腫瘍

組織球性疾患　リピドーシス

Weber-Christian 症候群

Weber-Christian syndrome

金澤伸雄

Key words：再発性熱性結節性非化膿性脂肪織炎，小葉性脂肪織炎，全身性自己炎症性疾患，Weber-Christian 症候群，Weber-Christian 病

1. 概念・定義

Weber-Christian 症候群（Weber-Christian syndrome: WCS）は，再発性熱性結節性非化膿性脂肪織炎（relapsing febrile nodular non-suppurative panniculitis）とも呼ばれるように，全身の発熱を伴って非化膿性脂肪織炎による有痛性皮下結節の出没を繰り返す原因不明の疾患と定義される．特に，急性期皮疹の病理検査にて，脂肪織に小葉優位の好中球を中心とした炎症細胞浸潤と脂肪変性を認めることを特徴とする．1892 年に初めて記載され[1]，1925 年の Weber[2]，1928 年の Christian の報告[3]によって確立した歴史ある疾患であるが，1998 年に White らにより，そのほとんどが異なる疾患であったと報告されて以降[4]，疾患の独立性に疑問がもたれ，安易にこの病名を使用すべきでないとされている．

一方，近年また本疾患名の報告が増えてきており，全身性自己炎症性疾患としての側面からも興味がもたれている．1937 年に命名されて以来，Weber-Christian 病（Weber-Christian disease: WCD）との疾患名が広く用いられ，さらに基礎疾患や病因の明らかになった脂肪織炎を除いた原因不明のものが狭義の WCD とされているが，独立疾患としての存在を否定的に捉える意見もある[5]．実際，筆者が分担研究で参加している厚生労働科学研究にて，2014～2015 年に行われた全国調査で過去 5 年間に本疾患と診断された症例が 20 例近くあったにもかかわらず，調査で用いられた診断基準案では日本皮膚科学会にて疾患単位として認められなかった[6]．

これを受け，厚生労働科学研究では，本疾患をサルコイドーシスなどと同様，特徴的な臨床・病理組織像と原因不明であることで診断されるヘテロな症候群として改めて定義し，従来の WCD からさらに鑑別診断を徹底しても残る症候群として WCS と呼ぶことが提唱されており，本稿もそれに倣った．

2. 疫　　学

1986～2000 年における本邦報告 104 例を集計した高橋・小野田の報告によると，0～80 代まで各年齢層の男女にわたり発症し，小児期や 30 代では女性，40～50 代では男性が多い傾向にあり，全体での男女比は 1：1.3 と女性に多かった[7]．筆者が厚生労働科学研究にて 2014～2015 年に全国の大学と大病院の皮膚科と免疫・膠原病内科を合わせて 1,000 施設を対象に行った全国調査では，回答のあった 302 施設のうち 29 施設に，過去 5 年間に本疾患と診断された（疑いを含む）症例が 34 あり，二次調査で回答が得られた症例から最終的に悪性リンパ腫と診断された 2 例を除いた 19 例の内訳は，8～80 歳の男性 3 人と女性 16 人であった[6]．症例が少なく，症例報告，全国調査共にバイアスが大きいと考えられる．

Nobuo Kanazawa: Department of Dermatology, Hyogo Medical University　兵庫医科大学 皮膚科学

0047-1852/24/¥60/頁/JCOPY

資料 22

表1 Weber-Christian 症候群の診断基準案

以下の必須3項目を全て満たす症例について，他疾患を十分に除外した上で Weber-Christian 症候群と診断する．

必須項目

①反復性の発熱

②反復性に圧痛・熱感を伴う皮下硬結および紅斑
(時に潰瘍化ないし皮下組織の萎縮をみる)

③病理学的に脂肪小葉内に種々の炎症細胞浸潤と脂肪細胞の変性，時に線維化を認めるが，血管の障害は軽度である．

鑑別すべき疾患

✓結節性紅斑
✓硬結性紅斑
✓皮下型 Sweet 病
✓α1-アンチトリプシン欠損症
✓膵炎・膵癌に伴う脂肪織炎
✓外傷性脂肪織炎
✓ステロイド後脂肪織炎
✓組織球貪食性脂肪織炎
✓皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫などの悪性リンパ腫
✓深在性エリテマトーデスなどの膠原病
✓結節性多発動脈炎などの血管炎症候群
✓サルコイドーシス
✓ TNF 受容体関連周期性症候群，中條・西村症候群などの遺伝性自己炎症性疾患
✓その他，薬物反応などに伴い生じた二次性脂肪織炎など

3. 病因と病態

病因は不明であるが，副腎皮質ステロイドやシクロスポリンなどの免疫抑制薬が有効であることから，T 細胞や IL-1β，IL-6，TNFα などの炎症サイトカインの関与が想定されている．特に組織球性貪食性脂肪織炎(cytophagic histiocytic panniculitis)への進展に際し，脂肪細胞の異常活性化とサイトカイン過剰産生が想定されている[8]．近年，脂肪織炎における I 型 IFN の関与が示されており[9]，新たな治療ターゲットとして注目されている．

4. 診断と鑑別診断

疾患の定義に鑑み，反復性の全身性発熱，反復性の圧痛・熱感・発赤を伴う皮下硬結という臨床所見と，脂肪小葉内に種々の炎症細胞浸潤と脂肪細胞の融解・変性を認める病理組織所見(小葉性脂肪織炎)の3項目を必須とする診断基準(**表1**)が提唱されている[6,10]．

発熱は 38.5℃ 以上になり，さまざまな熱型を示す．皮下硬結は四肢，特に下肢に多く，まず単発し，その後多発・融合して拡大し，治癒後に陥凹を残す(**図1**)．発熱以外の全身症状は必須ではないが，全身倦怠感，頭痛，関節痛，筋肉痛などを伴うことが多く，内臓の脂肪織炎を来すと腹痛や胸痛を伴い，肝臓や肺，心臓などの臓器障害の他，播種性血管内凝固，脳出血やマクロファージ活性化症候群，敗血症などの重症合併症を伴い予後不良となることもある．

CRP や赤沈などの炎症マーカーの上昇を認めるほかに，特異的な血液検査所見はない．白血球数は増多も減少もある．臓器障害に応じて各種逸脱酵素が上昇する．他疾患の多くは病理組織所見にて鑑別可能であるが，血中アミラーゼやリパーゼなどの膵酵素，α1-アンチトリプシン活性，抗核抗体や抗 dsDNA 抗体・抗好中球細胞質抗体(ANCA)などの特異抗体の測定，病理検体の免疫組織学的検討や T 細胞受容体遺伝子再構成の検討，末梢血での *TNFRSF1* や *PSMB8* 遺伝子などの変異解析，エコーや CT，MRI による画像検索が必要になる場合もある．

病理組織所見は，脂肪細胞間への好中球優位の炎症細胞浸潤と脂肪組織の変性を認める早期(stage 1)，組織球主体の細胞浸潤と変性した脂肪を貪食した組織球である泡沫細胞を認める中

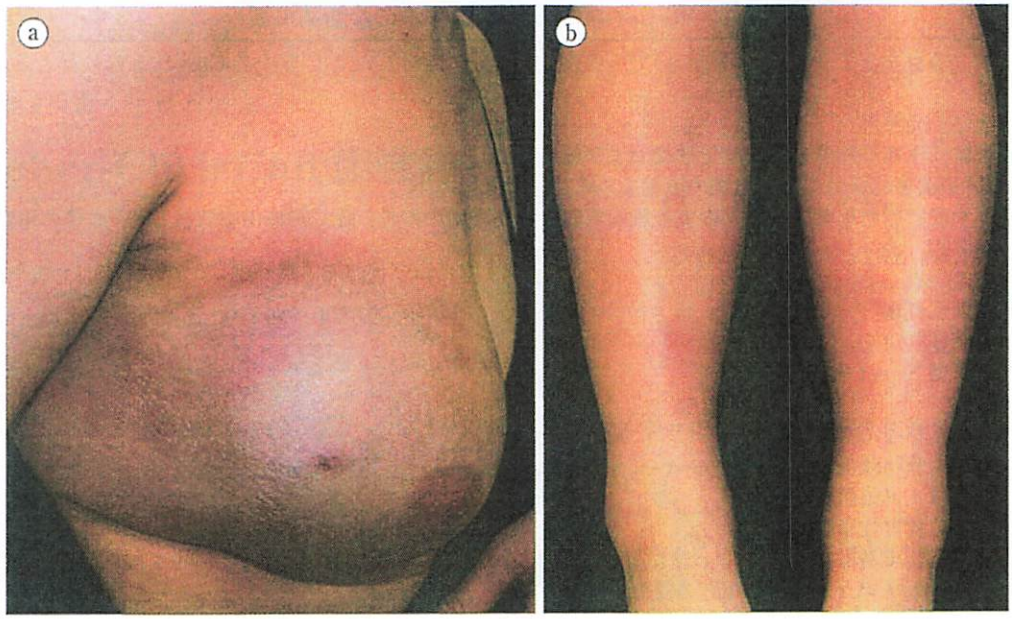


図 1　Weber-Christian 病の臨床所見(文献 12 より引用)
右乳房から腋窩にかけて(a)と両下腿(b)に軽度の圧痛を伴う大小の皮下硬結を認める.

期(stage 2), 形質細胞を混じた線維芽細胞の浸潤が主体となる後期(stage 3)の所見をさまざまな程度に混じる(**図 2**).

除外診断としての疾患の性格上, 以下のような鑑別すべき疾患について可能な限り除外する必要がある. 結節性紅斑, 硬結性紅斑, 皮下型 Sweet 病, α1-アンチトリプシン欠損症, 膵炎・膵癌に伴う脂肪織炎, 外傷性脂肪織炎, ステロイド後脂肪織炎, 組織球貪食性脂肪織炎, 皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫などの悪性リンパ腫, 深在性エリテマトーデスなどの膠原病, 結節性多発動脈炎などの血管炎症候群, サルコイドーシス, さらに TNF 受容体関連周期性症候群 (TNF receptor-associated periodic syndrome: TRAPS)や中條・西村症候群などの遺伝性自己炎症性疾患[11], その他薬物反応などに伴い生じた二次性脂肪織炎などが鑑別すべき疾患として挙げられており(**表 1**), 経過を追って慎重に除外した上でなければ確定診断とは言えない.

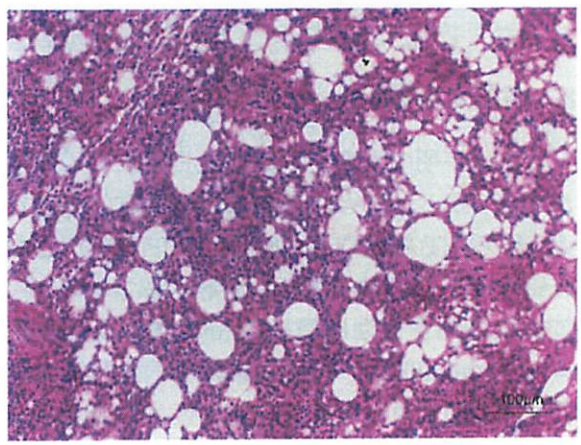


図 2　Weber-Christian 病の病理組織所見(文献 12 より引用)
脂肪織小葉にリンパ球を主体とした高度の炎症細胞浸潤と脂肪細胞の変性を認める. リンパ球に明らかな異型はみられない.

5. 治療と予後

エビデンスのある治療法はない. 対症的には, 安静指示と非ステロイド系抗炎症薬の内服を行うが, 通常, 中等量(プレドニゾロン 20～30 mg/日)から高用量(プレドニゾロン 40～60 mg/日)のステロイドの内服が必要であり, 重症例ではステロイドパルス療法が行われる. 効果判定を行いつつステロイドを漸減し, 通常プレドニゾロン 10～15 mg/日で維持する. ステロイド抵抗例に対してシクロスポリン, シクロホスファミド, メトトレキサート,

6 Autoinflammatory Diseases Due to Defects in Degradation or Transport of Intracellular Proteins

Izumi Sasaki, Takashi Kato, Nobuo Kanazawa, and Tsuneyasu Kaisho

Abstract

The number of human inborn errors of immunity has now gone beyond 430. The responsible gene variants themselves are apparently the cause for the disorders, but the underlying molecular or cellular mechanisms for the pathogenesis are often unclear. In order to clarify the pathogenesis, the mutant mice carrying the gene variants are apparently useful and important. Extensive analysis of those mice should contribute to the clarification of novel immunoregulatory mechanisms or development of novel therapeutic maneuvers critical not only for the rare monogenic diseases themselves but also for related common polygenic diseases. We have recently generated novel model mice in which complicated manifestations of human inborn errors of immunity affecting degradation or transport of intracellular proteins were recapitulated. Here, we review outline of these disorders, mainly based on the phenotype of the mutant mice we have generated.

I. Sasaki · T. Kato · T. Kaisho (✉)
Department of Immunology, Institute of Advanced Medicine, Wakayama Medical University, Wakayama, Japan
e-mail: tkaisho@wakayama-med.ac.jp

N. Kanazawa
Department of Dermatology, Hyogo Medical University, Nishinomiya, Japan

Keywords

Autoinflammatory disease · Inborn error of immunity · Innate immunity · Proteasome · Immunodeficiency · COPA syndrome

6.1 Introduction

The immune defense of higher animals depends on the cooperation of innate and adaptive immunity. Adaptive immunity is mediated by lymphocytes such as B and T cells. They recognize a variety of molecular structures derived from pathogens, the so-called antigens, by means of immunoglobulins and T cell receptors. Although adaptive immunity is an elaborate system in terms of antigen specificity, it takes time to be established, and in the early stages of infection, innate immunity plays a major role in the immune response. Innate immunity is mediated by macrophages, dendritic cells, and neutrophils. These cells phagocytose or sense pathogens and produce inflammatory cytokines, including type I interferons (IFNs) to elicit inflammatory responses and eliminate pathogens. Macrophages and dendritic cells also play an important role in the establishment of adaptive immunity by inducing the activation and differentiation of T cells as antigen-presenting cells.

© The Author(s), under exclusive license to Springer Nature Singapore Pte Ltd. 2024

M. Matsumoto (ed.), *Basic Immunology and Its Clinical Application*, Advances in Experimental Medicine and Biology 1444, https://doi.org/10.1007/978-981-99-9781-7_6

Next-generation sequencing technology greatly contributed to identification of genetic variants responsible for various kinds of hereditary diseases, including immune disorders. The term, inborn error of immunity (IEI) is proposed to cover monogenic diseases manifesting a variety of immune disorders including autoimmunity, autoinflammation, and/or allergy. The number of inborn errors of immunity (IEI) has reached more than 430 in 2020 [1]. They are mostly caused by monogenic variants that lead to loss of function (LOF) or gain of function (GOF) of the encoded proteins. Immune disorders can be roughly categorized into deficiency or hyperactivation of innate or adaptive immunity. Surprisingly, however, monogenic variants often lead to mixed manifestations of those dysfunctions. We have generated two novel mutant mice in which the mixed manifestations of human inborn errors of immunity were recapitulated. One carries a novel gene variant in the subunit of proteasome, which is involved in protein homeostasis by degrading unnecessary or useless proteins and manifests increase of innate immune cells with adaptive immunodeficiency. The other carries a novel gene variant in the subunit of COPI, which is critical for retrograde transport of intracellular proteins and exhibits dysregulated cytosolic DNA sensor signaling with adaptive immune hyperactivation.

6.2 Autoinflammatory Disease

The term, autoinflammatory, was first used by Kastner in 1999 [2]. Kastner group identified missense mutations of *TNFRSF1A,* encoding the 55 kDa tumor necrosis factor receptor (TNFR1), responsible for the autosomal dominant periodic fever syndrome, TNFR1-associated periodic syndromes (TRAPS) [2]. Autoinflammatory diseases are primarily monogenic hereditary diseases manifesting mainly dysregulated innate immunity, in contrast to autoimmune diseases, which represent dysregulated adaptive immunity, although most of them are polygenic [3].

Familial Mediterranean fever (FMF) and cryopyrin-associated periodic fever syndrome (CAPS) are known as representative autoinflammatory diseases. The pathogenesis of FMF and CAPS mainly depends on the overactivation of pyrin and NLRP3 inflammasomes, respectively, which are required for cleavage of an immature inactive to a mature active form of a proinflammatory cytokine, IL-1β [4]. Overproduction of IL-1β is caused by GOF variants of those inflammasome subunits. Furthermore, LOF variants of the molecules regulating the inflammasomes are also being clarified. One example would be Hyper IgD syndrome. It is an autoinflammatory disease caused by LOF variants of mevalonate kinase (MVK), involved in the cholesterol metabolism [5, 6]. In steady states, pyrin inflammasome activity is negatively regulated by a Rho GTPase, RhoA, which is localized in the plasma membrane. MVK catalyzes generation of geranylgeranyl pyrophosphate, which is required for geranylation and membrane localization of RhoA. Without MVK, RhoA is released from the membrane and cannot negatively regulate the pyrin inflammasome [7].

In 1984, Aicardi and Goutières described an inherited disease characterized by calcification of the basal ganglia and lymphocyte proliferation in the cerebrospinal fluid, with findings resembling viral infection via the placenta [8]. This disease is now classified as a group of autoinflammatory diseases called Aicardi-Goutières syndrome (AGS). Gene variants for AGS were found in several genes encoding the molecules involved in intracellular degradation or sensing of nucleic acids [9–14]. Those gene variants cause dysregulated activation of nucleic acid sensors or type I IFN signaling and lead to exaggerated production or signaling of type I interferons (IFNs). The resultant pathological conditions are collectively called as type I interferonopathies [15, 16]. In addition, a GOF variant of the genes encoding stimulator of IFN genes (STING), which is an adapter molecule essential for the cytosolic DNA sensor pathway, also results in the increase of type I IFN production, called as STING-associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI) [17]. Type I interferonopathy is also observed in some polygenic autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus (SLE).

There remain a number of autoinflammatory diseases, pathogenesis of which is still unknown. In the following chapters, we discuss those diseases which also manifest adaptive immune dysfunctions.

6.3 Proteasome-Associated Autoinflammatory Syndrome

In order to keep protein homeostasis, proteins should be degraded promptly when they are deteriorated or fail to achieve the correct higher-order structure. The degradation of such unnecessary or useless proteins involves a protein complex called proteasome (Fig. 6.1) [18, 19]. Proteasome is composed mainly of seven α and seven β subunits, which form α and β rings, respectively. Two α and two β rings are assembled as a αββα form, which is called the 20S core complex. Then several regulatory subunits are added to form the 26S proteasome, which functions as a mature proteasome (Fig. 6.1a). Proteasome activity is mediated by three β subunits, β1, β2, and β5 and the proteasome containing these three subunits is called as the constitutive proteasome, which is expressed in most cells (Fig. 6.1b). Cytokine-stimulated cells or most of hematopoietic cells contain β1i, β2i, and β5i, instead of β1, β2, and β5, respectively, and this form of proteasome is called as the immunoproteasome. Cortical thymic epithelial cells, which are involved in positive selection of CD8 T cells, express their specific subunit, β5t, and carry the thymoproteasome, which contains β5t as well as β1i and β2i [20]. Proteasome is involved not only in protein degradation but also in generation of MHC class I-restricted antigen peptides, thereby playing critical roles in generation and responses of cytotoxic T cells.

In 1939, Nakajo described a systemic autoinflammatory disease with progressive wasting as "secondary hypertrophic osteoperiostitis with pernio" in a brother and a sister cases of a consanguineous family [21]. In 1950, Nishimura also reported three cases with similar phenotype of two consanguineous families [22, 23]. Kitano

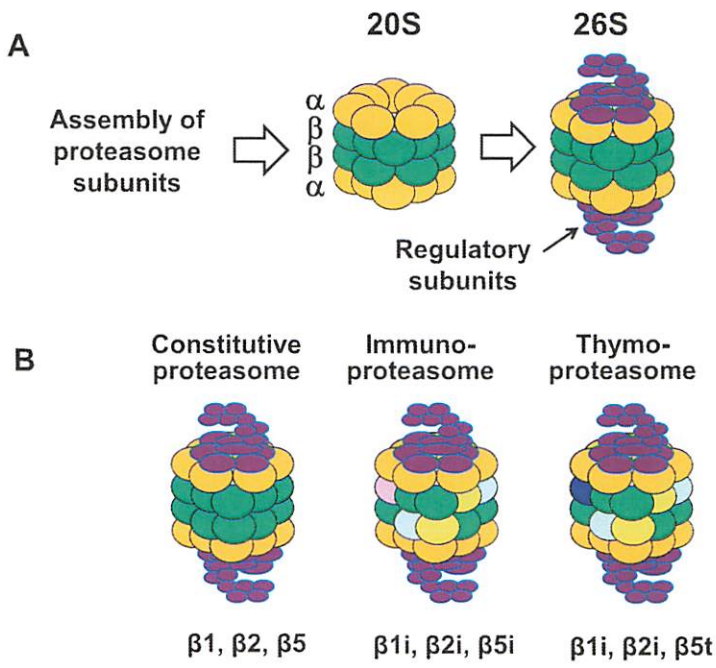


Fig. 6.1 Structure of proteasome. (**a**) Seven α and seven β subunits bind and form the α and β rings, respectively. Then two α and two β rings are assembled as a αββα form, which is called the 20S core complex. After the addition of several regulatory subunits, the 26S proteasome is generated as a mature proteasome. (**b**) The 26S proteasomes exist as constitutive proteasome, immunoproteasome and thymoproteasome. They carry their own β subunits with proteasome activity

further summarized 12 cases of eight families as a novel "syndrome with nodular erythema, elongated and thickened fingers, and emaciation" [24]. The disease was then named as Nakajo-Nishimura syndrome after the two discoverers and the responsible gene variant was identified as a homozygous missense variant (c.602G > T, p.G201V) in *PSMB8* encoding a proteasome subunit, β5i [25, 26]. Autoinflammatory diseases carrying other *PSMB8* variants have been reported and called by various names, including joint contractures, muscular atrophy, microcytic anemia, and panniculitis-induced lipodystrophy (JMP) syndrome or chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature (CANDLE) syndrome [27, 28]. Then gene variants of other proteasome subunits or proteasome-related chaperons were also found to cause similar autoinflammatory manifestations. Now diseases caused by these gene variants are collectively called as proteasome-associated autoinflammatory syndrome (PRAAS) [29]. In most cases, PRAAS patients carry monogenic homozygous or compound heterozygous variants of proteasome subunits, but some carry digenic heterozygous variants of the subunits [25–34] or monogenic heterozygous variants of proteasome-associated chaperon molecules [29, 35, 36]. Thus, PRAAS is an autoinflammatory disease caused by gene variants of proteasome subunits and their related molecules.

In PRAAS, proteasome assembly is impaired and the activity is decreased. Proteins degraded by the proteasome are ubiquitinated, so ubiquitin and ubiquitinated proteins accumulate in the tissues and cells of PRAAS patients. Several molecules were found to be responsible for elevated production of proinflammatory cytokines or type I interferons (IFNs) in PRAAS patients. Phosphorylated p38, a mitogen-activated protein kinase, was accumulated in PRAAS patient cells [25, 26]. Inhibitor for p38 decreased the production of proinflammatory cytokines such as IL-6 in myeloid cell lines from the patient-derived induced pluripotent stem cells, indicating the involvement of p38 [37]. THP-1, a human monocytic cell line, shows increased production of type I IFNs and proinflammatory cytokines in a protein kinase R (PKR)-dependent manner, when a proteasome subunit, β1i or β5i, is deleted or upon the treatment with proteasome inhibitors [38]. The PKR activation was found to be caused by intracellular accumulation of IL-24. Furthermore, the PKR inhibitor ameliorated increased expression of type I IFN-induced genes in PRAAS patient samples [38]. It is also notable that the homozygous *Psmb8 G201V* mutant mice show exaggerated manifestations of imiquimod-induced dermatitis, which was ameliorated by deficiency of a chemokine receptor, CXCR3, indicating the involvement of this chemokine system [39].

6.4 Phenotype of Proteasome Subunit-Deficient Mice

Various proteasome subunit-deficient mice have been generated and analyzed. In mice lacking all three β-subunits β1i, β2i, and β5i, which are responsible for proteolytic activity in the immunoproteasome, the pattern of antigen peptides presented by MHC class I is altered, which leads to decreased membrane surface expression of MHC class I, and CD8 T cell responses are impaired [40]. In mice lacking β5t in addition to β1i, β2i, and β5i (quadruple knock out mice), the number of CD8 T cells and their responses are also significantly impaired [41]. However, in both mutant mice, immune cells other than CD8 T cells are hardly impaired, and no inflammatory symptoms have been reported. Furthermore, the adaptive immunity of PRAAS patients is sometimes abnormally activated, which is indicated by detection of antinuclear antibodies, but CD8 T cells are rarely reduced. Thus, there is a discrepancy between the findings of PRAAS patients and the phenotype of proteasome subunit-deficient mice.

On the other hand, "emaciation" phenotype of the patients seems to be recapitulated in mice. Impaired adipocyte differentiation has been observed not only in β5i deficient mice but also in mice carrying the *Psmb8 G201V* mutation [39, 42]. It is, however, still unknown whether the PRAAS patients show similar defects in adipo-

資料 23

cyte differentiation. Further studies are required to elucidate the molecular mechanisms how the defective immunoproteasome leads to impairment of adipocyte differentiation.

6.5 Proteasome-Associated Autoinflammatory Syndrome with Immunodeficiency

Two independent patients were found to show clinical manifestations similar to, but distinct from PRAAS [43]. Both patients presented periodic and refractory myositis and other inflammatory symptoms similar to PRAAS in the neonatal period, and basal ganglia calcification characteristic of PRAAS was observed on head CT. Meanwhile, the patients did not show any signs of lipoatrophy, which is usually seen in PRAAS, and they also had pulmonary hypertension and lymphocytopenia (adaptive immunodeficiency), which are rare in PRAAS. Exome analysis of these patients together with their parents revealed a de novo heterozygous missense variant (c.467G > A, p.G156D) in *PSMB9* encoding the proteasome subunit β1i as the same gene variant specific to the patients. This glycine is conserved across species not only among β1i but also among β1 and structural modeling analysis infers that it is located at the interface between two β-rings (Fig. 6.2a, b). It is noteworthy that the previous PRAAS gene variants are mostly found at or near the active site and that the active sites are conformationally disrupted. The variated glycine, however, is far from the active site and the active site structure is hardly affected by the substitution to aspartic acid. Furthermore, the proteasome activity defect is also different from that of PRAAS described so far. Both 20S and 26S proteasome activities are reduced and, as a result, ubiquitin accumulation was observed in typical PRAAS. Meanwhile, in the patient-derived cells, 26S proteasome activity was almost intact and ubiquitin accumulation was hardly detected, although proteasome formation such as β1i maturation was defective and 20S proteasome activity was decreased.

To further clarify the pathological significance of this gene variant, mutant mice carrying the variant were generated and analyzed [43]. The heterozygous mutant mice appeared healthy at a glance. In embryonic fibroblasts from the heterozygous mutant mice, β1i protein maturation was impaired and the 20S proteasome activity was reduced, while the 26S proteasome activity was retained and ubiquitin accumulation was not detected. This pattern of proteasome defect is similar to that of patient-derived cells. Immunological analysis further revealed decrease of T and B lymphocytes and dendritic cells and severe decrease in the serum of all isotypes of immunoglobulins. Meanwhile, neutrophils and monocytes were increased. Interestingly, the homozygous mutant mice also showed similar patterns of proteasome defects, such as decrease and retainment of the 20S and 26S proteasome activities, respectively, though they showed complete loss of T, B, and dendritic cells. Thus, the mice carrying the *Psmb9 G156D* manifested proteasome defects and adaptive immunodeficiency in similar to the patients, indicating that *PSMB9 G156D* is the causative gene variant.

It is noteworthy that *PSMB9 G156D* can cause the manifestations as a monogenic heterozygous variant in a dominant form of inheritance, while most of the gene variants responsible for PRAAS to date show a latent (recessive) form of inheritance. In the heterozygous *Psmb9 G156D* mice, MHC class I expression was not impaired and processing and MHC class I-restricted presentation of the ovalbumin protein was intact. This is in contrast to the findings that deficiency of β1i as well as all of four β subunits, β1i, β2i, β5i, and β5t in mice does not show a marked immunodeficiency but only a mild decrease in CD8 T cells due to defective expression of MHC class I. This suggests that *PSMB9 G156D* caused a functional modification rather than a mere loss of function. We can surmise that the variant lead to disruption of β ring association and 20S proteasome dysfunction, thereby impairing the mechanisms that maintain immune homeostasis while retaining protein degradation (Fig. 6.3). It is also notable that the immunodeficient phenotype is observed also in mice carrying a missense mutation of β2i,

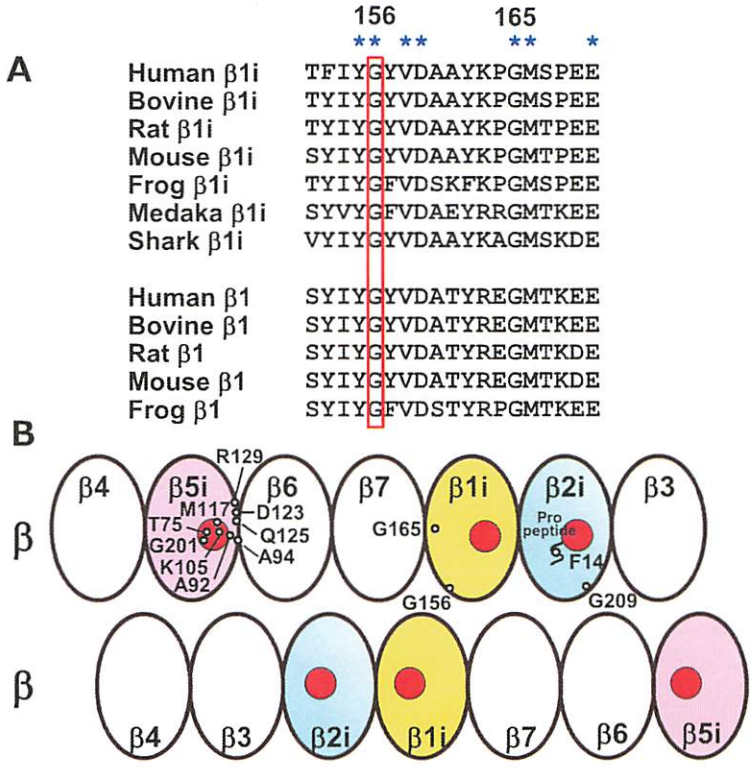


Fig. 6.2 Characterization of the proteasome β subunit variants. (**a**) Comparison of glycine at position 156 (boxed) of the proteasome β1i subunit and its surrounding amino acids among β1 and β1i from various species. Conserved amino acids are indicated by asterisks. (**b**) Locational distribution of published amino acid variants (https://infevers.umai-montpellier.fr/web/index.php) on the schematic model of β rings in the immunoproteasome. Catalytic active sites in β1i, β2i and β5i are marked with red circles. G156 of β1i is located in the interface of β rings, away from the active site. G209 of β2i is also located in the interface of β rings. Here G209 is numbered, based on the amino acid number from the first methionine, although it is described as G170 in the original paper [44]

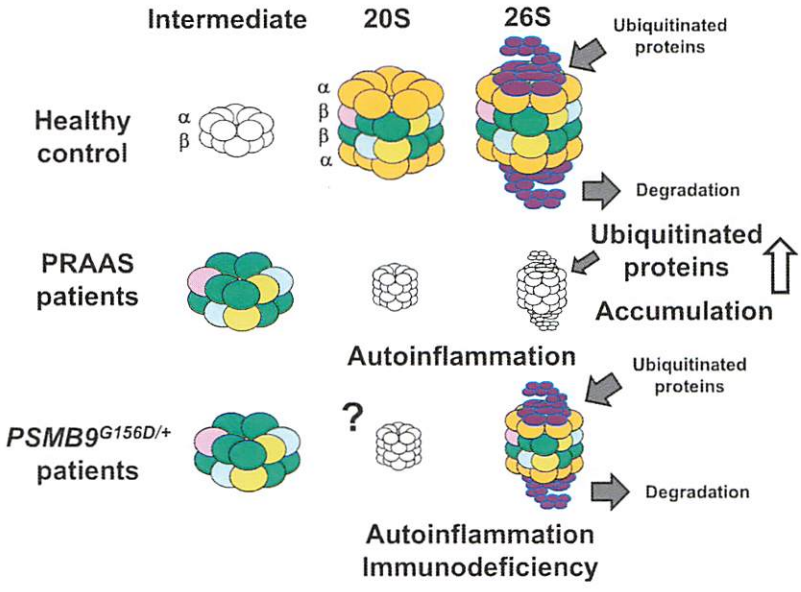


Fig. 6.3 Comparison of immunoproteasome assembly. In healthy control, 20S and 26S proteasomes are formed and few intermediates are detected. In PRAAS patients, formation of both 20S and 26S proteasomes is reduced and intermediates are increased. As a result, ubiquitinated proteins are accumulated, leading to autoinflammation. In patients with a heterozygous variant for *PSMB9 p.G156D*, the 20S proteasome activity is decreased and intermediates are increased, while the 26S proteasome activity is retained and accumulation of ubiquitinated proteins are hardly detected. However, the patients show not only autoinflammation but also adaptive immunodeficiency

Psmb10 G209W, which is introduced by N-ethyl-N-nitrosourea mutagenesis [44]. The heterozygous mutant mice showed defects of both CD4 and CD8 T cells and the homozygous mutant mice lacked B as well as T cells and manifested skin disorders with hyperkeratosis and infiltration of neutrophils. This amino acid, G209, is highly conserved among β2 and β2i across species and structural modeling analysis shows that it is located at the interface of the two β rings (Fig. 6.2b). Furthermore, this mutation also caused decrease of the 20S, while keeping the 26S proteasome formation. It can be assumed that these gene variants in the interface of the two β rings should impair the formation of the 20S complex and cause adaptive immunodeficiency. Further studies are necessary to clarify why the 26S proteasome formation is retained and why the defects of the 20S proteasome leads to adaptive immunodeficiency. Based on these findings, we have now proposed the concept of proteasome-associated autoinflammatory syndrome with immunodeficiency (PRAAS-ID) as a unique category of disease, similar to, but distinct from typical PRAAS.

A treatment for PRAAS has not yet been established, but it has been suggested that JAK inhibitors, which block cytokine signaling, are effective [45, 46]. It should also be noted that tofacitinib was effective in one PRAAS-ID patient [47]. In addition, cord blood transplantation was effective in this case, suggesting that hematopoietic cell abnormalities are important in the pathogenesis of PRAAS-ID.

6.6 COPA Syndrome

Intracellular proteins should be transported properly among various organelles such as the Golgi apparatus or the endoplasmic reticulum (ER) (Fig. 6.4). Secretary or membrane proteins are synthesized in the rough ER, transported through the Golgi apparatus to trans-Golgi network (TGN) and then secreted or reach the cell surface. Meanwhile, some proteins are transported to lysosome or endosome. A protein complex, coat protein complex II (COPII), is involved in this

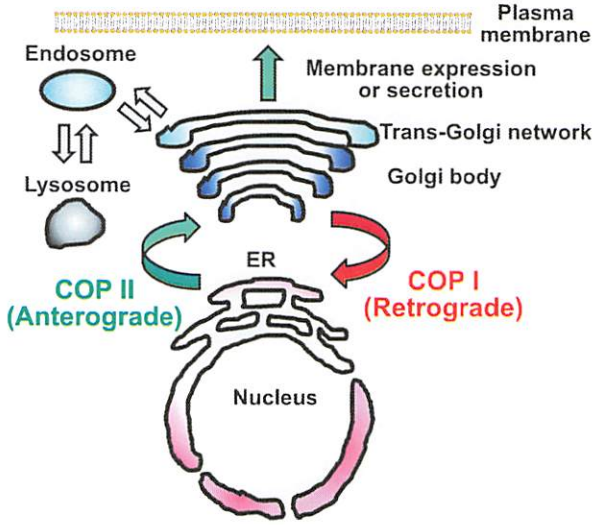


Fig. 6.4 Transport of intracellular proteins. COPII mediates anterograde transport from the ER to the Golgi, while COPI is involved in retrograde transport from the Golgi to the ER

transport from the ER to the Golgi, which is called as anterograde transport. Another protein complex, coat protein complex I (COPI), functions in the opposite transport from the Golgi to the ER, which is called as retrograde transport.

COPA syndrome was reported in 2015 as an autosomal dominant hereditary autoinflammatory disease characterized by interstitial pneumonia, arthritis, and glomerulonephritis [48]. The adaptive immunity such as T cells were also activated and helper T (Th) cell differentiation was skewed from Th1 to Th17 cells [1]. The responsible gene variants were identified as heterozygous missense variants in *COPA* encoding coatomer subunit alpha (COPA), a subunit of COPI. All variants are found in the WD40 domain, which is supposed to be involved in a protein–protein interaction (Fig. 6.5). COPA syndrome patients also manifest increased expression of IFN-stimulated genes (ISGs), i.e., type I interferonopathy. Recently, analysis on the mutant mice carrying the gene variants from COPA syndrome patients revealed the type I interferonopathy is caused by hyperactivation of the cytoplasmic DNA sensor signaling pathway [49, 50].

Matsubayashi et al. found four patients from one family with COPA syndrome-like symptoms such as interstitial pneumonia and arthritis and

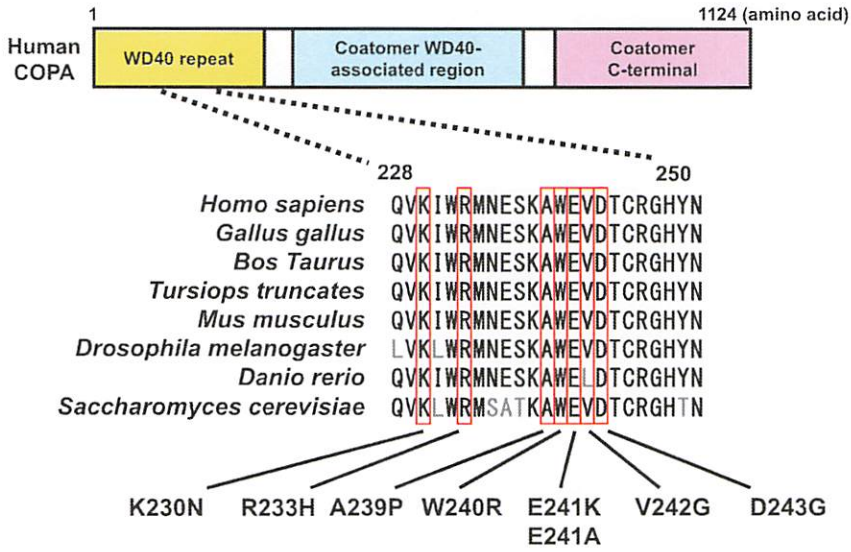


Fig. 6.5 Gene variants of the COPA syndrome patients. Gene variants of the COPA syndrome patients are found in the WD 40 domain of COPA

type I interferonopathy [50]. The whole exome analysis revealed a novel heterozygous missense variant (c.725 T > G, p.V242G) in *COPA* of the four patients. V242 is an amino acid conserved across species and is located in the WD40 repeat region, as found in COPA syndrome patients previously reported (Fig. 6.5).

6.7 COPA Syndrome Model Mice

We have then generated *Copa V242G* mice to clarify the pathological contribution of the variant [50]. Heterozygous *Copa V242G* mice appeared healthy at a glance, but showed histological abnormalities in their lungs from around 16 weeks after birth. The abnormalities include thickening of alveolar walls, infiltration of inflammatory cells including lymphocytes, and formation of lymph follicle-like structures, which are similar to pathological findings in the lungs of COPA syndrome patients. On the other hand, no histological abnormalities were observed in other organs such as joints, kidneys, or livers. In addition, expression of ISGs in the spleen was enhanced in heterozygous *Copa V242G* mice, compared to wild-type mice. Thus, the lung pathology and type I interferonopathy of COPA syndrome patients was recapitulated in the mutant mice. As for T cells, both CD4 and CD8 T cells in the spleen were normal in number in the mutant mice, but the percentage of naive T cells was decreased, while that of effector memory T cells was increased, indicating that T cells were significantly activated in the mutant mice. Concerning the cytokine production from T cells, IFN-γ-, rather than IL-17-producing cells were prominently increased in both CD4 and CD8 T cells from the mutant mice.

Representative sensors as type I IFN inducers are nucleic acid sensors. Those sensors include transmembrane sensors, Toll-like receptors (TLRs), TLR7 and TLR9, which sense single strand RNA and DNA carrying unmethylated CpG motif, respectively. In the cytosol, retinoic acid-inducible gene-I-like receptors (RLRs) and the cyclic GMP-AMP synthase (cGAS)-STING pathway functions as RNA and DNA sensors, respectively.

Among these sensors, the cGAS-STING pathway was supposed to be the candidate pathways upregulated in the *Copa V242G* mice. In the cGAS-STING pathway, cGAS senses double stranded DNA (dsDNA) and generates cyclic dinucleotides, cGAMP, which binds to STING in the ER (Fig. 6.6). Then STING forms a homodimer and is activated as it translocates to the Golgi, In the Golgi, STING activates a kinase, TANK binding kinase 1 (TBK1), which subsequently phosphorylates a transcription factor, interferon regulatory factor 3 (IRF3) and induce expression of type I IFNs and other cytokines. Thus, intracellular localization of STING is important in regulating the cGAS-STING pathway. Indeed,

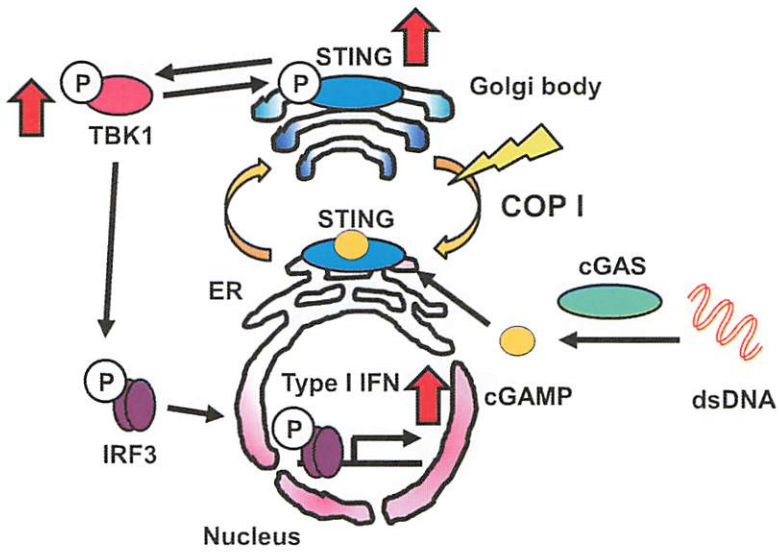


Fig. 6.6 Hyperactivation of the cGAS-STING pathway by the COPA syndrome gene variants. The COPA syndrome gene variants cause defect of COPI-mediated protein transport. As a result, STING shifts from the ER to the Golgi and subsequently activate the downstream pathway, leading to TBK1 activation and overproduction of type I IFNs

gene variants of STING in SAVI, which is characterized by interstitial lung disease and type I interferonopathy, render STING localized in the Golgi rather than the ER [17].

Then bone marrow-derived GM-CSF-induced cells consisting of DCs and macrophages revealed hyperactivation of the cGAS-STING pathway in the heterozygous *Copa V242G* mutant mice. The mutant cells produced more amounts of type I IFNs in response to a STING agonist. In resting states, TBK1 as well as STING were unphosphorylated and STING resided in the ER in mutant cells. However, upon stimulation with the STING agonist, phosphorylation of TBK1 and STING was more potently induced and STING tended to be localized in the Golgi, compared with wild-type cells. Meanwhile, type I IFN induction by the other nucleic acid sensors were rather decreased. Thus, *V242G* variant should cause defects in trafficking of STING and lead to accumulation in the Golgi and hyperactivation of the STING pathway (Fig. 6.6). Furthermore, STING inhibitors attenuated upregulated expression of ISGs in the spleen of the mutant mice, indicating that type I interferonopathy in the heterozygous *Copa V242G* mice is caused by upregulation of the cGAS-STING pathway.

Another group led by Drs. Shum and Taguchi also demonstrated activation of the cGAS-STING system due to another gene variant, E241K, of COPA syndrome by analyzing the cell lines and *Copa E241K* mice [49]. The heterozygous *Copa E241K* mutant mice showed not only interstitial pneumonia but also type I interferonopathy due to hyperactivation of the cGAS-STING pathway. Curiously, the mutant fibroblasts showed enhanced phosphorylation of TBK1 and STING and accumulation of STING in the Golgi prior to stimulation. It is currently unknown whether this phenotypic difference depends on the position of mutated amino acids or on the cell type analyzed. According to Taguchi, COPA does not directly bind to STING, but SURF4, a multi-pass transmembrane protein chaperone, mediates the interaction between COPA and STING [51]. Knockdown of subunits of COPI, including COPA, in THP-1 cells was also shown to cause hyperactivation of the cGAS-STING pathway [52]. Thus, COPA-mediated trafficking is critical for regulating the cGAS-STING pathway.

6.8 SAVI Model Mice

It should be useful to compare the phenotype of the COPA syndrome model mice with that os SAVI model mice. Several SAVI model mice have been generated and analyzed in several groups [53]. In the mutant mice carrying the *Sting N153S* and *Sting V154M*, STING is accumulated in the Golgi and the signaling pathway is upregulated. They also manifest interstitial pneumonia and type I interferonopathy, as observed in COPA syndrome model mice. However, the phe-

notype is variable, depending on the mutations or laboratories. For example, the heterozygous *Sting N153S* mice manifest intestinal inflammation with dysbiosis or skin ulcers [54, 55]. Kidney inflammation was reported in the heterozygous *Sting V154M* mice [56].

In the immune system, neutrophils and monocytes are increased, while lymphocytes are decreased in both *Sting N153S* and *V154M* mice. Thymus and lymph nodes are small, and T cells show enhanced cell death and their numbers are markedly decreased [55, 56]. B cells tend to be decreased, but in the heterozygous *Sting N153S* mice, serum IgM level is high and autoantibodies are detected [55].

Sting N153S mice have been crossed with several kinds of mutant mice. The analysis on the resultant mutant mice revealed that T cell deficiency abolished, but B cell or type I IFN receptor deficiency did not ameliorate the interstitial pneumonia [57]. The results suggest that T cells are critical, but B cells or type I IFN signaling are dispensable for development of interstitial pneumonia. Enhanced STING leads to hyperresponsiveness to T cell receptor-induced ER stress and disruption of calcium homeostasis, thereby inducing T cell death in a type I IFN-independent manner [58, 59]. It is, however, unknown how such T cell abnormality causes interstitial pneumonia. In addition to the direct consequence of STING signaling activation, it is also possible that abnormal T cell activation secondary to enhanced cell death is involved.

Both SAVI and COPA model mice have in common the development of interstitial pneumonia, increased ISGs, accumulation of STINGs in the Golgi, and T cell activation. Interstitial pneumonia in the heterogenous *Copa E241K* mice is dependent on T cells [60]. Meanwhile, T cells in the mutant mice are activated, but does not manifest enhanced cell death and their numbers are not decreased. It should be important to clarify how T cells are involved in the development of interstitial pneumonia of COPA model mice.

In addition, there are still many important issues to be resolved in the pathogenesis of COPA syndrome. It is unknown which pathway is responsible for the pathogenesis, type I IFN induction or inflammatory cytokine induction pathway, or both. Furthermore, it is still possible that any other molecules in addition to STING, transport of which is impaired, contribute to the pathogenesis.

6.9 Summary

During these past 20 years identification of human IEIs has greatly advanced. Furthermore, it is also important to note that progress of genome editing techniques, especially the CRISPR/Cas9 technology, has allowed us to easily introduce the gene variants and generate the mutant mice carrying them.

Each monogenic disease itself is very rare, but similar or related dysfunctions can also be seen in more common diseases. For example, inflammasome activation is observed not only in autoinflammatory diseases but also in gouty arthritis or atherosclerosis. Concerning the proteasome, its activity is upregulated in cancer cells and proteasome inhibitors are used for treating multiple myeloma. The proteasome dysfunctions are also observed in a variety of pathological conditions including aging, neurodegenerative diseases, or intestinal bowel diseases. Concerning the STING pathway, aberrant or ectopic accumulation of DNAs leads to the activation of the pathway, which plays a driving role in progression of a variety of inflammatory or degenerative diseases [61]. They include neurological disorders such as amyotrophic lateral sclerosis and Parkinson disease, autoimmune diseases such as SLE, and metabolic diseases such as nonalcoholic steatohepatitis. Some antitumor therapies were also found to depend on the cGAS-STING pathway. Furthermore, interstitial pneumonia and type I interferonopathy are also observed in polygenic autoimmune diseases such as SLE. Thus, elucidation of the pathogenesis of monogenic diseases should pave the way for understanding and manipulating the pathological conditions in common polygenic diseases. Furthermore, unexpected link between the mutated molecules and the manifestations should also lead to clarifica-

tion of novel regulatory mechanisms for immune responses.

Acknowledgments We thank Aoi Tawaki and Sumiko Okura for secretarial assistance. This work was in part supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research (B) (JP20H03505 to T. Kai.), for Scientific Research (C) (JP19K07628 and JP22K07006 to I. S., JP19K08798 and JP19K08754 to N. K.), for Exploratory Research (JP21K19384 to N. K. and T. Kai., JP23K18222 to T. Kai.) and for JSPS Research Fellows (JP21J22615 to T. Kat) from the Japan Society for the Promotion of Science, for Scientific Research on Innovative Areas (JP19H04813 to T. Kai.), for Transformative Research Areas (JP22H05187 to I. S. and T. Kai.) from The Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology (MEXT), the Japan Agency for Medical Research and Development (AMED) under Grant Number JP19ek0109199 (to N. K. and T. Kai), Takeda Science Foundation (to T. Kai.) and GSK Japan Research Grant 2021 (to I. S.).

This work was also supported in part by the Grant from International Joint Usage/Research Center, the Institute of Medical Science, the University of Tokyo and Wakayama Medical University Special Grant-in-Aid for Research Projects.

Conflicts of InterestThe authors declare no competing financial interests.

References

1. Notarangelo LD, Bacchetta R, Casanova JL, Su HC. Human inborn errors of immunity: an expanding universe. Sci Immunol. 2020;5(49):eabb1662.
2. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. Cell. 1999;97(1):133–44.
3. Manthiram K, Zhou Q, Aksentijevich I, Kastner DL. The monogenic autoinflammatory diseases define new pathways in human innate immunity and inflammation. Nat Immunol. 2017;18(8):832–42.
4. Swanson KV, Deng M, Ting JP. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. Nat Rev Immunol. 2019;19(8):477–89.
5. Houten SM, Kuis W, Duran M, de Koning TJ, van Royen-Kerkhof A, Romeijn GJ, et al. Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever syndrome. Nat Genet. 1999;22(2):175–7.
6. Drenth JP, Cuisset L, Grateau G, Vasseur C, van de Velde-Visser SD, de Jong JG, et al. Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. International hyper-IgD study group. Nat Genet. 1999;22(2):178–81.
7. Park YH, Wood G, Kastner DL, Chae JJ. Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. Nat Immunol. 2016;17(8):914–21.
8. Aicardi J, Goutieres F. A progressive familial encephalopathy in infancy with calcifications of the basal ganglia and chronic cerebrospinal fluid lymphocytosis. Ann Neurol. 1984;15(1):49–54.
9. Crow YJ, Leitch A, Hayward BE, Garner A, Parmar R, Griffith E, et al. Mutations in genes encoding ribonuclease H2 subunits cause Aicardi-Goutieres syndrome and mimic congenital viral brain infection. Nat Genet. 2006;38(8):910–6.
10. Crow YJ, Hayward BE, Parmar R, Robins P, Leitch A, Ali M, et al. Mutations in the gene encoding the 3′-5′ DNA exonuclease TREX1 cause Aicardi-Goutieres syndrome at the AGS1 locus. Nat Genet. 2006;38(8):917–20.
11. Rice GI, Bond J, Asipu A, Brunette RL, Manfield IW, Carr IM, et al. Mutations involved in Aicardi-Goutieres syndrome implicate SAMHD1 as regulator of the innate immune response. Nat Genet. 2009;41(7):829–32.
12. Rice GI, Kasher PR, Forte GM, Mannion NM, Greenwood SM, Szynkiewicz M, et al. Mutations in ADAR1 cause Aicardi-Goutieres syndrome associated with a type I interferon signature. Nat Genet. 2012;44(11):1243–8.
13. Rice GI, Forte GM, Szynkiewicz M, Chase DS, Aeby A, Abdel-Hamid MS, et al. Assessment of interferon-related biomarkers in Aicardi-Goutieres syndrome associated with mutations in TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, and ADAR: a case-control study. Lancet Neurol. 2013;12(12):1159–69.
14. Rice GI, Del Toro DY, Jenkinson EM, Forte GM, Anderson BH, Ariaudo G, et al. Gain-of-function mutations in IFIH1 cause a spectrum of human disease phenotypes associated with upregulated type I interferon signaling. Nat Genet. 2014;46(5):503–9.
15. Crow YJ. Type I interferonopathies: mendelian type I interferon up-regulation. Curr Opin Immunol. 2015;32:7–12.
16. Barrat FJ, Crow MK, Ivashkiv LB. Interferon target-gene expression and epigenomic signatures in health and disease. Nat Immunol. 2019;20(12):1574–83.
17. Liu Y, Jesus AA, Marrero B, Yang D, Ramsey SE, Sanchez GAM, et al. Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. N Engl J Med. 2014;371(6):507–18.
18. Sahara K, Kogleck L, Yashiroda H, Murata S. The mechanism for molecular assembly of the proteasome. Adv Biol Regul. 2014;54:51–8.
19. Murata S, Takahama Y, Kasahara M, Tanaka K. The immunoproteasome and thymoproteasome: functions, evolution and human disease. Nat Immunol. 2018;19(9):923–31.

20. Murata S, Sasaki K, Kishimoto T, Niwa S, Hayashi H, Takahama Y, et al. Regulation of CD8+ T cell development by thymus-specific proteasomes. Science. 2007;316(5829):1349–53.
21. Nakajo A. Secondary hypertrophic osteoperiostosis with pernio. Jap J Dermatol Urol. 1939;45:77–86; (in Japanese).
22. Nishimura N, Deki T, Kato S. Hypertrophic pulmonary osteo-arthropathy with pernio-like eruptions in the two families (report of the three cases). Jap J Dermatol Venereol. 1950;60:136–41; (in Japanese).
23. Kanazawa N. Nakajo-Nishimura syndrome: an autoinflammatory disorder showing pernio-like rashes and progressive partial lipodystrophy. Allergol Int. 2012;61(2):197–206.
24. Kitano Y, Matsunaga E, Morimoto T, Okada N, Sano S. A syndrome with nodular erythema, elongated and thickened fingers, and emaciation. Arch Dermatol. 1985;121(8):1053–6.
25. Arima K, Kinoshita A, Mishima H, Kanazawa N, Kaneko T, Mizushima T, et al. Proteasome assembly defect due to a proteasome subunit beta type 8 (PSMB8) mutation causes the autoinflammatory disorder, Nakajo-Nishimura syndrome. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108(36):14914–9.
26. Kitamura A, Maekawa Y, Uehara H, Izumi K, Kawachi I, Nishizawa M, et al. A mutation in the immunoproteasome subunit PSMB8 causes autoinflammation and lipodystrophy in humans. J Clin Invest. 2011;121(10):4150–60.
27. Agarwal AK, Xing C, DeMartino GN, Mizrachi D, Hernandez MD, Sousa AB, et al. PSMB8 encoding the beta5i proteasome subunit is mutated in joint contractures, muscle atrophy, microcytic anemia, and panniculitis-induced lipodystrophy syndrome. Am J Hum Genet. 2010;87(6):866–72.
28. Liu Y, Ramot Y, Torrelo A, Paller AS, Si N, Babay S, 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. Arthritis Rheum. 2012;64(3):895–907.
29. Brehm A, Liu Y, Sheikh A, Marrero B, Omoyinmi E, Zhou Q, et al. Additive loss-of-function proteasome subunit mutations in CANDLE/PRAAS patients promote type I IFN production. J Clin Invest. 2015;125(11):4196–211.
30. McDermott A, Jesus AA, Liu Y, Kim P, Jacks J, Montealegre Sanchez GA, et al. A case of proteasome-associated auto-inflammatory syndrome with compound heterozygous mutations. J Am Acad Dermatol. 2013;69(1):e29–32.
31. Kluk J, Rustin M, Brogan PA, Omoyinmi E, Rowczenio DM, Willcocks LC, et al. Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature syndrome: a report of a novel mutation and review of the literature. Br J Dermatol. 2014;170(1):215–7.
32. Cavalcante MP, Brunelli JB, Miranda CC, Novak GV, Malle L, Aikawa NE, et al. CANDLE syndrome: chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature-a rare case with a novel mutation. Eur J Pediatr. 2016;175(5):735–40.
33. Contreras-Cubas C, Cardenas-Conejo A, Rodriguez-Velasco A, Garcia-Ortiz H, Orozco L, Baca V. A homozygous mutation in the PSMB8 gene in a case with proteasome-associated autoinflammatory syndrome. Scand J Rheumatol. 2018;47(3):251–4.
34. Sarrabay G, Mechin D, Salhi A, Boursier G, Rittore C, Crow Y, et al. PSMB10, the last immunoproteasome gene missing for PRAAS. J Allergy Clin Immunol. 2020;145(3):1015–7 e6.
35. Poli MC, Ebstein F, Nicholas SK, de Guzman MM, Forbes LR, Chinn IK, et al. Heterozygous truncating variants in POMP escape nonsense-mediated decay and cause a unique immune Dysregulatory syndrome. Am J Hum Genet. 2018;102(6):1126–42.
36. de Jesus AA, Brehm A, VanTries R, Pillet P, Parentelli AS, Montealegre Sanchez GA, et al. Novel proteasome assembly chaperone mutations in PSMG2/PAC2 cause the autoinflammatory interferonopathy CANDLE/PRAAS4. J Allergy Clin Immunol. 2019;143(5):1939–43 e8.
37. Kanazawa N, Honda-Ozaki F, Saito MK. Induced pluripotent stem cells representing Nakajo-Nishimura syndrome. Inflamm Regen. 2019;39:11.
38. Davidson S, Yu CH, Steiner A, Ebstein F, Baker PJ, Jarur-Chamy V, et al. Protein kinase R is an innate immune sensor of proteotoxic stress via accumulation of cytoplasmic IL-24. Sci Immunol. 2022;7(68):eabi6763.
39. Sasaki Y, Arimochi H, Otsuka K, Kondo H, Tsukumo SI, Yasutomo K. Blockade of the CXCR3/CXCL10 axis ameliorates inflammation caused by immunoproteasome dysfunction. JCI Insight. 2022;7(7):e152681.
40. Kincaid EZ, Che JW, York I, Escobar H, Reyes-Vargas E, Delgado JC, et al. Mice completely lacking immunoproteasomes show major changes in antigen presentation. Nat Immunol. 2011;13(2):129–35.
41. Kincaid EZ, Murata S, Tanaka K, Rock KL. Specialized proteasome subunits have an essential role in the thymic selection of CD8(+) T cells. Nat Immunol. 2016;17(8):938–45.
42. Arimochi H, Sasaki Y, Kitamura A, Yasutomo K. Differentiation of preadipocytes and mature adipocytes requires PSMB8. Sci Rep. 2016;6:26791.
43. Kanazawa N, Hemmi H, Kinjo N, Ohnishi H, Hamazaki J, Mishima H, et al. Heterozygous missense variant of the proteasome subunit beta-type 9 causes neonatal-onset autoinflammation and immunodeficiency. Nat Commun. 2021;12(1):6819.
44. Treise I, Huber EM, Klein-Rodewald T, Heinemeyer W, Grassmann SA, Basler M, et al. Defective immuno- and thymoproteasome assembly causes severe immunodeficiency. Sci Rep. 2018;8(1):5975.
45. Sanchez GAM, Reinhardt A, Ramsey S, Wittkowski H, Hashkes PJ, Berkun Y, et al. JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. J Clin Invest. 2018;128(7):3041–52.

46. Kanazawa N, Ishii T, Takita Y, Nishikawa A, Nishikomori R. Efficacy and safety of baricitinib in Japanese patients with autoinflammatory type I interferonopathies (NNS/CANDLE, SAVI, and AGS). Pediatr Rheumatol Online J. 2023;21(1):38.
47. Kataoka S, Kawashima N, Okuno Y, Muramatsu H, Miwata S, Narita K, et al. 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.
48. Watkin LB, Jessen B, Wiszniewski W, Vece TJ, Jan M, Sha Y, et al. COPA mutations impair ER-Golgi transport and cause hereditary autoimmune-mediated lung disease and arthritis. Nat Genet. 2015;47(6):654–60.
49. Deng Z, Chong Z, Law CS, Mukai K, Ho FO, Martinu T, et al. A defect in COPI-mediated transport of STING causes immune dysregulation in COPA syndrome. J Exp Med. 2020;217(11):e20201045.
50. Kato T, Yamamoto M, Honda Y, Orimo T, Sasaki I, Murakami K, et al. Augmentation of stimulator of interferon genes-induced type I interferon production in COPA syndrome. Arthritis Rheumatol. 2021;73(11):2105–15.
51. Mukai K, Ogawa E, Uematsu R, Kuchitsu Y, Kiku F, Uemura T, et al. Homeostatic regulation of STING by retrograde membrane traffic to the ER. Nat Commun. 2021;12(1):61.
52. Steiner TS, Nataro JP, Poteet-Smith CE, Smith JA, Guerrant RL. Enteroaggregative Escherichia coli expresses a novel flagellin that causes IL-8 release from intestinal epithelial cells. J Clin Invest. 2000;105(12):1769–77.
53. MacLauchlan S, Fitzgerald KA, Gravallese EM. Intracellular sensing of DNA in autoinflammation and autoimmunity. Arthritis Rheumatol. 2022;74(10):1615–24.
54. Shmuel-Galia L, Humphries F, Lei X, Ceglia S, Wilson R, Jiang Z, et al. Dysbiosis exacerbates colitis by promoting ubiquitination and accumulation of the innate immune adaptor STING in myeloid cells. Immunity. 2021;54(6):1137–53 e8.
55. Warner JD, Irizarry-Caro RA, Bennion BG, Ai TL, Smith AM, Miner CA, et al. STING-associated vasculopathy develops independently of IRF3 in mice. J Exp Med. 2017;214(11):3279–92.
56. Bouis D, Kirstetter P, Arbogast F, Lamon D, Delgado V, Jung S, et al. Severe combined immunodeficiency in stimulator of interferon genes (STING) V154M/wild-type mice. J Allergy Clin Immunol. 2019;143(2):712–25 e5.
57. Luksch H, Stinson WA, Platt DJ, Qian W, Kalugotla G, Miner CA, et al. STING-associated lung disease in mice relies on T cells but not type I interferon. J Allergy Clin Immunol. 2019;144(1):254–66 e8.
58. Wu J, Chen YJ, Dobbs N, Sakai T, Liou J, Miner JJ, et al. STING-mediated disruption of calcium homeostasis chronically activates ER stress and primes T cell death. J Exp Med. 2019;216(4):867–83.
59. Siedel H, Roers A, Rosen-Wolff A, Luksch H. Type I interferon-independent T cell impairment in a Tmem173 N153S/WT mouse model of STING associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI). Clin Immunol. 2020;216:108466.
60. Deng Z, Law CS, Ho FO, Wang KM, Jones KD, Shin JS, et al. A defect in thymic tolerance causes T cell-mediated autoimmunity in a murine model of COPA syndrome. J Immunol. 2020;204(9):2360–73.
61. Decout A, Katz JD, Venkatraman S, Ablasser A. The cGAS-STING pathway as a therapeutic target in inflammatory diseases. Nat Rev Immunol. 2021;21(9):548–69.

皮膚科，3(4)：473-482，2023

話　題

自己炎症性凍瘡様ループス*

金　澤　伸　雄**

Key Words：Aicardi-Goutières syndrome(AGS)，chilblain lupus，familial chilblain lupus(FCL)，STING-associated vasculopathy with onset in infancy(SAVI)，type I interferonopathy

はじめに

凍瘡様ループスは，寒冷によって誘発され，悪化すると自壊して潰瘍化したり，治癒後に特徴的な色素沈着や瘢痕を残す，凍瘡様の皮疹である．英文表記ではchilblain lupusとlupus pernioがあり，前者が皮膚エリテマトーデスの1病型であるのに対し，後者は皮膚サルコイドーシスのびまん浸潤型を指し，病理学的に鑑別される．前者の中で家族性に生じる症例が，家族性凍瘡様ループス(familial chilblain lupus；FCL)と呼ばれていたが，原因遺伝子変異が同定されると，同様の症状を伴う遺伝性自己炎症性疾患であるエカルディ・グティエール症候群(Aicardi-Goutières syndrome；AGS)や乳児発症STING関連血管炎(STING-associated vasculopathy with onset in infancy；SAVI)と共通の変異であることが明らかとなった．これらの疾患はいずれも，細胞内で核酸の代謝や認識にかかわる遺伝子に変異を持ち，I型インターフェロン(interferon；IFN)応答の異常活性化によって発症する．

筆者は自己炎症性疾患を定型的な皮疹から分類し，これら凍瘡様ループスを呈する自己炎症性疾患を自己炎症性凍瘡様ループス(autoinflammatory chilblain lupus；AiCL)としてまとめた[1]．本稿では，その背景となるI型IFN応答の基礎から解説する．

細胞内核酸受容体

DNAやRNAなどの核酸は，ウイルスをはじめとする各種微生物由来のPAMPs(pathogen-associated molecular patterns)であるとともに，ダ

表1　細胞内核酸受容体

ファミリー	受容体	局在	認識核酸
TLRs	TLR3 TLR7 TLR8 TLR9	エンドソーム	dsRNA ssRNA ssRNA 非メチル化CpG-DNA
RLRs	RIG-I MDA-5	細胞質	5′3リン酸化短dsRNA 長dsRNA
OLRs	cGAS OAS	細胞質	dsDNA dsRNA
ALRs	AIM2 IFI16(IFNγ-inducible protein 16)	細胞質	dsDNA dsDNA
その他	DAI	細胞質	dsDNA

* Autoinflammatory chilblain lupus.

** Nobuo KANAZAWA, M.D., Ph.D.: 兵庫医科大学皮膚科学教室〔〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1-1〕；Department of Dermatology, Hyogo Medical University, Nishinomiya, Hyogo 663-8501, JAPAN

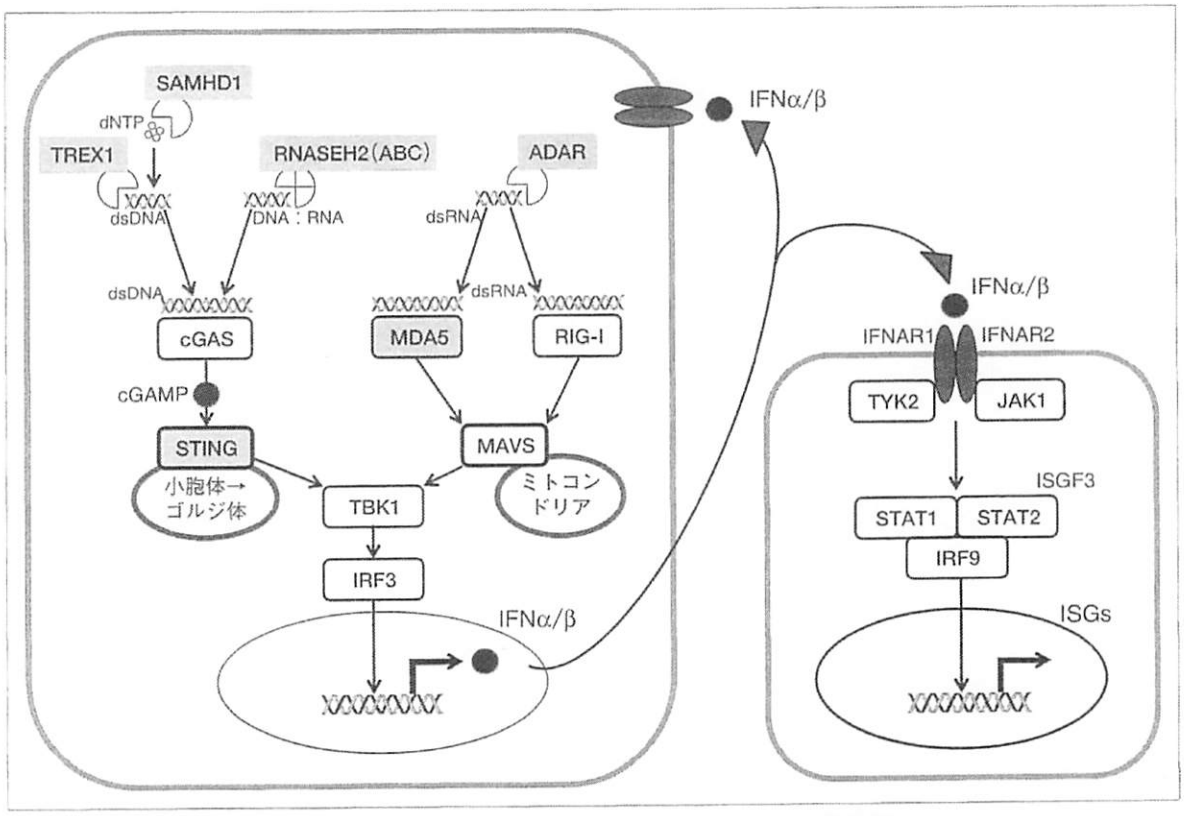


図1　I型IFN応答シグナル経路と核酸代謝による調節機構
灰色に塗った遺伝子は本稿で解説した疾患責任遺伝子である．

メージを受けた細胞や組織由来のDAMPs(damage-associated molecular patterns)でもある．その細胞内受容体としては，エンドソームに存在するToll様受容体(toll-like receptors；TLRs)と，細胞質に存在するRIG-I様受容体(RIG-I-like receptors；RLRs)が代表的なものであるが，OAS(oligoadenylate synthase)様セカンドメッセンジャー受容体(OAS-like receptors；OLRs)やAIM2(absent in melanoma 2)様受容体(AIM2-like receptors；ALRs)，DAI(DNA-dependent activator of IFN regulatory factors)なども細胞質内で核酸受容体として働く(表1)[2]．

RLRにはRIG-I(retinoic acid-inducible gene-I)とMDA5(melanoma differentiation-associated gene 5)があるが，それぞれ特異的な二本鎖(ds)RNAを認識して活性化すると，ミトコンドリア外膜上に局在するアダプター分子であるMAVS(mitochondrial antiviral signaling)を介してTBK1(TRAF family member-associated NF-κB activator-binding kinase 1)が活性化し，リン酸化されたIRF3(IFN regulatory factor 3)が核内に移行しI型IFNの転写を誘導する(図1)[2][3]．

OLRにはcGAS(cGMP-AMP synthase)とOASがあり，それぞれdsDNAとdsRNAを認識する．cGASがdsDNAを認識して活性化すると，ATPとGTPからcGAMP(cGMP-AMP)を生成する．cGAMPがセカンドメッセンジャーとなって，小胞体膜上に局在するアダプター分子であるSTING(stimulator of interferon genes)を介してゴルジ体でTBK1が活性化し，リン酸化されたIRF3が核内に移行しI型IFNの転写を誘導する(図1)．

I型IFN

IFNは，「ウイルス干渉(interference)因子」として見出されたことから名づけられたもので，抗ウイルス効果や抗腫瘍効果を持つ[2][3]．I型，II型，III型の3つに分類され，I型にはIFNα 13種とIFNβ，IFNδ，IFNε，IFNκ，IFNτ，IFNω，IFNζがあるのに対し，II型はIFNγのみ，III型は

IFNλ 4種類からなる．II型のIFNγが主にTh1細胞から産生され，マクロファージの活性化などTh1応答に重要な役割を果たすのに対し，I型のIFNα/βはリンパ球のほかマクロファージ，線維芽細胞，血管内皮細胞，骨芽細胞などさまざまな細胞から産生され，強い抗ウイルス・抗腫瘍作用を持つ．

I型IFNの発現はIRFによって制御されるが，特にIRF3とIRF7がその誘導に重要である．分泌されたI型IFNはいずれも，細胞膜表面のIFNα受容体に結合して機能を発揮するが，IFNα受容体はIFNAR1とIFNAR2のヘテロ二量体からなり，それぞれの細胞内領域にアダプター分子であるTYK2(tyrosine kinase 2)とJAK1(Janus kinase 1)が結合する(図1)．I型IFNが受容体に結合すると，その両者が近接しお互いをリン酸化することによって活性化し，IFNα受容体の細胞内領域にあるチロシン残基をリン酸化する．このIFNα受容体複合体によって，細胞質内のSTAT1(signal transducer and activator of transcription 1)とSTAT2がリン酸化され，さらにIRF9と結合し，ISGF3(IFN-stimulated gene factor 3)と呼ばれる複合体を形成する．これが核に入って転写因子として働き，さまざまなIFN刺激遺伝子(IFN-stimulated genes；ISGs)を誘導し，抗ウイルス・抗腫瘍作用を発揮する．その中には，IRFやSTATのほか，MDA5やcGASも含まれ，正のフィードバックを示す[3]．

I型IFN異常症

全身性エリテマトーデス(SLE)の疾患感受性遺伝子がAGSやFCLと重なり，共通する病態としてISGs産生の異常亢進がみられることから[4]，2011年にCrowはI型IFN応答経路の異常活性化あるいはその制御不全による，新しいカテゴリーの免疫異常症として「I型IFN異常症(type I interferonopathy)」という概念を提唱した[5]．その後，SAVIなど新たな疾患や遺伝子が加わり，表2に示すように，中條・西村症候群などのプロテアソーム関連自己炎症性症候群(proteasome-associated autoinflammatory syndromes；PRAASs)やADA2欠損症(deficiency of adenosine deaminase 2；DADA2)も含む，大きなカテゴリーを形成している[2][6]．中條・西村症候群も，従来「凍瘡を合併する骨骨膜症」と報告されたように凍瘡様皮疹を特徴とするが[7]，自己炎症性脂肪萎縮症(autoinflammatory lipoatrophy；AiL)にまとめられている[1]．ちなみに，COVID-toeとして知られる，SARS-CoV-2ウイルス感染による凍瘡様皮疹も，RNAウイルス感染によるI型IFN異常症として理解することができる．なお，本邦の未診断の炎症性疾患を集め，IFNスコアと臨床症状の関連を解析した結果，IFNスコア高値を示すI型IFN異常症患者に凍瘡が有意に多くみられたと報告されている[8]．

エカルディ・グティエール症候群(AGS)

1．概念・定義

AicardiとGoutièresによって，1984年に最初に報告された遺伝性早発性脳症であり，神経症状・脳内石灰化・髄液異常を特徴とする[9]．胎内感染が疑われる偽性TORCH(Toxoplasma, others, rubella, CMV, HSV)症候群の一つであり，発熱，肝脾腫や凍瘡様皮疹などの神経外症状を伴うことがある．これまでに9種類の原因遺伝子が知られ，それぞれAGS1-9と呼ばれるが，核酸の代謝や認識の異常によってI型IFN産生が亢進することが疾患の本態と考えられ，自己炎症性I型IFN異常症の代表である[10][11]．

2．疫　学

世界で数百例が報告されているが，本邦では20例ほどとされる[12]．ただ，診断されないまま早期に死亡する例や，逆に未診断の軽症例などもあると考えられている．

3．臨床症状・検査所見

出生後数日以内に易刺激性や哺乳力低下などで発症する「早発型」は全体の約20%程度である．その約半数は肝脾腫，肝酵素上昇や血小板減少などを伴い，胎内感染様となる．一方，生後間もなくは正常発達を示すが，生後4か月頃に易刺激性，発熱，退行，定頸の遅れなどで発症する「遅発型」が全体の約70%を占め，1歳以降での発症は10%程度とされる．

経過中，ジストニア，進行性の小頭症，筋緊張低下，痙縮，四肢麻痺，発達障害などさまざまな神経障害を認め，重症のことが多いが，最近は軽

表2　主なI型IFN異常症

疾患	責任遺伝子（HGNCシンボル＆OMIM登録名）		タンパク質機能	遺伝形式
エカルディ・グティエール症候群（AGS）	*TREX1*	*3′ REPAIR EXONUCLEASE 1*	3′-5′ DNAエキソヌクレアーゼ	常劣・優
	RNASEH2B	*RIBONUCLEASE H2, SUBUNIT B*	RNA：DNAハイブリッドRNAヌクレアーゼ	常劣
	RNASEH2C	*RIBONUCLEASE H2, SUBUNIT C*		
	RNASEH2A	*RIBONUCLEASE H2, SUBUNIT A*		
	SAMHD1	*SAM DOMAIN- AND HD DOMAIN-CONTAINING PROTEIN 1*	3′エキソヌクレアーゼ・dNTPトリホスフォヒドロラーゼ	常劣
	ADAR	*ADENOSINE DEAMINASE, RNA-SPECIFIC*	RNAアデノシンデアミナーゼ	常劣・優
	IFIH1	*INTERFERON-INDUCED HELICASE C DOMAIN-CONTAINING PROTEIN 1*	MDA5	常優
	LSM11	*U7 SMALL NUCLEAR RNA-ASSOCIATED PROTEIN*	Sm様タンパク質	常劣
	RNU7-1	*RNA, U7 SMALL NUCLEAR, 1*	核内低分子RNA	常劣
脳白質萎縮を伴う網膜血管症（RVCL）	*TREX1*	*3′ REPAIR EXONUCLEASE 1*	3′-5′ DNAエキソヌクレアーゼ	常優
乳児発症STING関連血管炎（SAVI）	*STING1*	*STIMULATOR OF INTERFERON RESPONSE cGAMP INTERACTOR 1*	STING	常優
家族性凍瘡様ループス（FCL）	*TREX1*	*3′ REPAIR EXONUCLEASE 1*	3′-5′ DNAエキソヌクレアーゼ	常優
	SAMHD1	*SAM DOMAIN- AND HD DOMAIN-CONTAINING PROTEIN 1*	3′エキソヌクレアーゼ・dNTPトリホスフォヒドロラーゼ	常優
	STING1	*STIMULATOR OF INTERFERON RESPONSE cGAMP INTERACTOR 1*	STING	常優
全身性エリテマトーデス（SLE）	*TREX1*	*3′ REPAIR EXONUCLEASE 1*	3′-5′ DNAエキソヌクレアーゼ	多因子性
	RNASEH2A-C	*RIBONUCLEASE H2A-C*	RNA：DNAハイブリッドRNAヌクレアーゼ	多因子性
	ACP5	*ACID PHOSPHATASE, TYPE 5, TERTRATE-RESISTANT*	酸性ホスファターゼ	多因子性
	DNASE I	*DEOXYRIBONUCLEASE 1*	DNAエンドヌクレアーゼ	多因子性・常優
	DNASE1L3	*DEOXYRIBONUCLEASE 1-LIKE 3*	DNAエンドヌクレアーゼ	常劣
	C1QA-C	*COMPLEMENT COMPONENT 1QA-C*	補体第1q成分	多因子性・常劣
	C4	*COMPLEMENT COMPONENT 4*	補体第4成分	多因子性・常劣
シングルトン・マーテン症候群（Singleton-Merten syndrome；SMS）	*IFIH1*	*INTERFERON-INDUCED HELICASE C DOMAIN-CONTAINING PROTEIN 1*	MDA5	常優
	RIGI	*RETINOIC ACID-INDUCIBLE GENE-I*	RIG-I	常優
免疫制御異常を伴う脊椎軟骨異形成症（spondyloenchondrodysplasia with immune dysregulation；SPENCDI）	*ACP5*	*ACID PHOSPHATASE, TYPE 5, TERTRATE-RESISTANT*	酸性ホスファターゼ	常劣
ISG15欠損症	*ISG15*	*UBIQUITIN-LIKE MODIFIER ISG15*	ユビキチン様分子	常劣

USP18欠損症	*USP18*	*UBIQUITIN SPECIFIC PROTEASE 18*	脱ISG化酵素	常劣
中條・西村症候群/プロテアソーム関連自己炎症性症候群（PRAASs）	*PSMB8*	*PROTEASOME SUBUNIT BETA-TYPE 8*	プロテアーゼb5iサブユニット	常劣
	PSMA3	*PROTEASOME SUBUNIT ALPHA-TYPE 3*	プロテアーゼa7サブユニット	常劣
	PSMB4	*PROTEASOME SUBUNIT BETA-TYPE 4*	プロテアーゼb7サブユニット	常劣
	PSMB9	*PROTEASOME SUBUNIT BETA-TYPE 9*	プロテアーゼb1iサブユニット	常劣
	PSMB10	*PROTEASOME SUBUNIT BETA-TYPE 10*	プロテアーゼb2iサブユニット	常劣
	PSMG2	*PROTEASOME ASSEMBLY CHAPERONE 2*	プロテアーゼ合成シャペロン	常劣
	POMP	*PROTEASOME MATURATION PROTEIN*	プロテアーゼ合成シャペロン	常優
ADA2欠損症（DADA2）	*ADA2*	*ADENOSINE DEAMINASE 2*	アデノシンデアミナーゼ	常劣

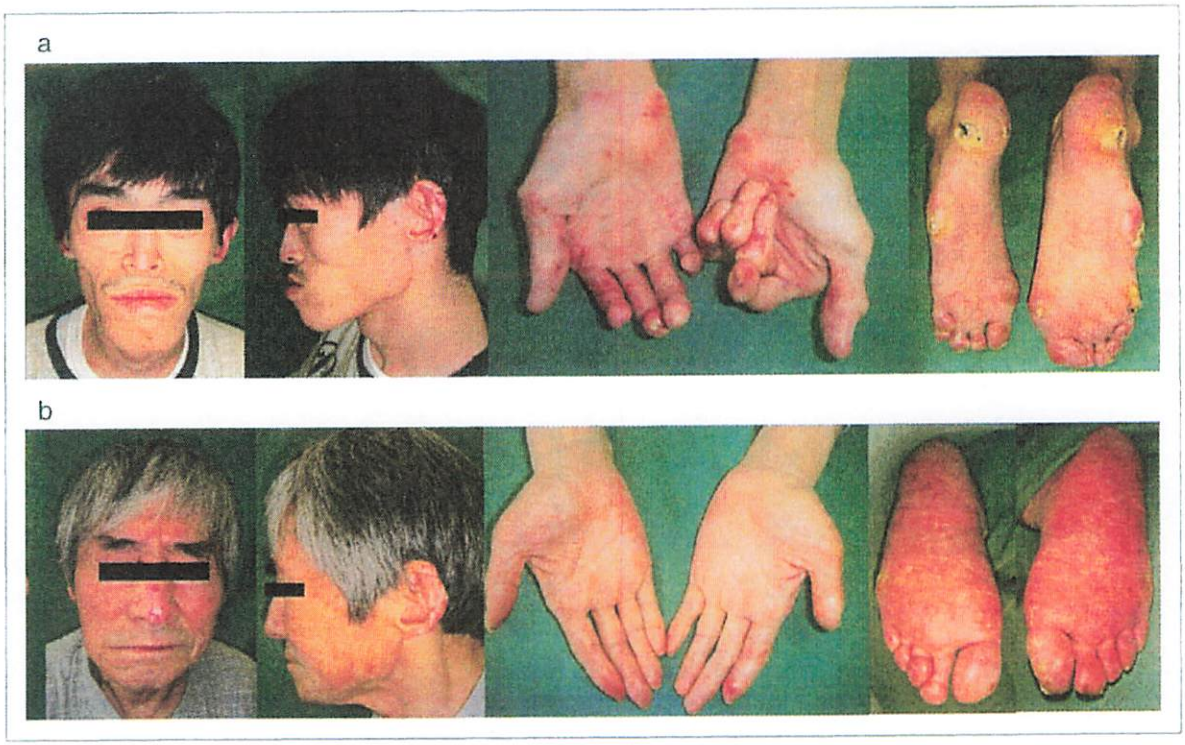


図2　エカルディ・グティエール症候群/家族性凍瘡様ループスの父子例
a：36歳男性（子）．顔面・手足の脂肪萎縮と指趾・耳介の凍瘡様皮疹・変形，足底の胼胝が著明．1歳半時に高熱と皮疹で発症し，ウェーバー・クリスチャン病との診断でプレドニン内服．精神発達遅滞・大脳基底核石灰化あり．b：73歳男性（父）．鼻尖・耳介・指趾に角化を伴う凍瘡様皮疹を認める．54歳時に発症し円板状エリテマトーデスと診断．認知症があるが大脳基底核石灰化は認めず．父子ともに*TREX1*にヘテロ接合性変異を認めた．
（文献[18]より引用改変）

症例の報告が増えている．また，約半数にけいれんを認める．一方，AGS全体の約3～4割にみられる凍瘡様皮疹（図2）をはじめ，反復性発熱や肝脾腫，緑内障，肥大型心筋症，炎症性腸疾患，側弯，末梢神経障害などの合併症もみられる．凍瘡様皮疹は通常小児期早期に発症し，四肢末端や耳介に好発し，冬季に悪化する．

髄液検査におけるIFNαやネオプテリンの上昇が重要な所見であるが，数年の経過で正常化することが多いとされる．IFNαは血清でも上昇することが多いが，髄液ほどではなく，その絶対値を測定するよりも，細胞変性効果阻害活性をみる方法やISGsの発現をセットでみる方法が推奨されている．

各種自己抗体が検出されるが，本疾患に特異的なものはなく，抗核抗体のほかssDNA抗体やdsDNA抗体などが多くみられる．そのほか，低補体血症や高グロブリン血症，血小板減少や肝

表3　エカルディ・グティエール症候群の診断基準

Definite, probableを対象とする.
A. 症状
　①神経症状(早発性脳症, 発達遅滞, 進行性の小頭症, けいれん)
　②神経外症状(不明熱, 肝脾腫, 凍瘡様皮疹)
B. 検査所見
　①髄液検査異常(ア～ウの1項目以上)
　　ア)髄液細胞数増多(WBC≧5/mm³, 通常はリンパ球優位)
　　イ)髄液中インターフェロンα上昇(>6 IU/ml)
　　ウ)髄液中ネオプテリン増加(年齢によりカットオフ値は異なる)
　②画像検査所見：頭蓋内石灰化(加齢による生理的変化を除く)
C. 遺伝学的検査
　TREX1, *RNASEH2B*, *RNASEH2C*, *RNASEH2A*, *SAMHD1*, *ADAR*, *IFIH1*等の疾患原因遺伝子のいずれかに疾患関連変異を認める.
＜診断のカテゴリー＞
Definite：Aの①＋B①およびB②＋Cのいずれかを満たすもの
Probable：(1)Aの1項目＋B②＋Cのいずれかを満たすもの
　　(2)Aの①＋B①およびB②を満たすもの
＜参考所見＞
鑑別診断：他の自己炎症性疾患, 全身型若年性特発性関節炎, 慢性感染症, リウマチ・膠原病疾患, CMV・風疹・トキソプラズマ・単純ヘルペス・HIVを含む出生前/周産期感染症, 既知の先天代謝性疾患・脳内石灰化症・神経変性疾患を除外する.

酵素上昇, 甲状腺機能低下やインスリン依存性糖尿病なども報告されている.

脳の画像所見としては, 頭蓋内石灰化, 白質異常, 大脳萎縮の3点が特徴的とされ, 生涯持続する. 頭蓋内石灰化はほぼ必発で, 両側基底核を中心に, 白質や脳室周囲にもみられる. 生後早期からみられることが多く, TORCH症候群との鑑別が必要となるが, 数年後に遅れて陽性になることもあり, 注意が必要である. 白質異常も4分の3以上の患者に認め, 主に脳室周囲や前頭葉・側頭葉などに, MRIのT2強調画像で高信号を呈する領域を認める. 大脳萎縮も9割以上の患者に認め, 発達障害と相関するとされる.

4. 診　断

難病指定においては, 表3の診断基準に従い, 神経症状・髄液所見・画像所見・疾患関連遺伝子変異のすべてが揃い, TORCH症候群や他の自己炎症性疾患などが除外できたものを確定(definite), 神経症状と神経外症状のいずれか・画像所見・疾患関連遺伝子変異, あるいは神経症状・画像所見・髄液所見のみで, TORCH症候群や他の自己炎症性疾患などが除外できたものを疑い(probable)例とする.

5. 病因・病態

これまでに9種類の疾患関連遺伝子(*TREX1*, *RNASEH2B*, *RNASEH2C*, *RNASEH2A*, *SAMHD1*, *ADAR*, *IFIH1*, *LSM11*, *RNU7-1*)が同定され, それぞれAGS1-9の原因とされる(表1). AGS7以外は劣性遺伝性であるが, AGS1とAGS6の一部は優性遺伝性であることが知られる.

TREX1(*3′ REPAIR EXONUCLEASE 1*)は3′-5′ DNAエキソヌクレアーゼ, *RNASEH2*(*RIBONUCLEASE H2*)はRNA：DNAハイブリッドRNAヌクレアーゼ, *SAMHD1*(*SAM DOMAIN AND HD DOMAIN-CONTAINING PROTEIN 1*)は3′エキソヌクレアーゼとdNTPトリホスフォヒドロラーゼ, *ADAR*(*ADENOSINE DEAMINASE, RNA-SPECIFIC*)はRNAアデノシンデアミナーゼ活性を持ち, いずれも核酸代謝にかかわる. それらの機能喪失型変異によって細胞内にDNAやRNAが蓄積することにより, cGMP-AMP合成酵素(cyclic GMP-AMP synthase；cGAS)を活性化し, STING(stimulator of IFN-inducing genes)を介してI型IFN産生が亢進する. 一方, *IFIH1*(*INTERFERON-INDUCED HELICASE C DOMAIN-CONTAINING PROTEIN 1*)はdsRNAの細胞内センサーであるMDA5をコードすることから, その機能獲得型変異によりdsRNA応答シグナル

が亢進する．すなわち，いずれも核酸応答シグナルの亢進により，転写因子のIRFを介してI型IFNの産生が亢進することが病因と考えられる(図1)．

一方，*RNU7-1*(*RNA, U7 SMALL NUCLEAR, 1*)は，*LSM11*(*U7 SMALL NUCLEAR RNA-ASSOCIATED PROTEIN*)などとU7 snRNP(small nuclear ribonucleoprotein)複合体を構成し，複製依存性ヒストンのプレmRNAの3′ステムループ構造のプロセシングを担うが，いずれかの遺伝子の機能喪失型変異によってクロマチン中のリンカーヒストンの化学平衡が保てなくなっても，cGASの分布が変化しSTING経路を介してI型IFNシグナルが増強する[13]．

さらに，内在性の核酸が細胞質で代謝・認識されるメカニズムとして，レトロトランスポゾンの関与が指摘されている．ゲノム上のレトロトランスポゾンから転写されたmRNAとともに，自身がコードする逆転写酵素によって合成されたssDNAやRNA：DNAハイブリッドが，細胞質内でそれぞれADAR, TREX1とSAMHD1, RNaseH2によって代謝される[1]．実際，*TREX1*変異iPS細胞から分化させた神経細胞において，ゲノムの20%を占めるレトロトランスポゾンであるLINE1(long interspersed element 1)が蓄積しISGsの発現が亢進することが示されている[14]．

AGS患者の脳内では主にアストロサイトがIFNαを産生することが示されており，それが特徴的な石灰化や白質異常をきたすとされる．皮膚や筋肉においても，体細胞が産生するIFNαがT細胞を活性化し炎症を惹起するとともに，B細胞を活性化して自己抗体を産生すると考えられる[15]．

6．病　　型

(1)AGS1(OMIM＃225750)：*TREX1*変異による．欧米ではAGS2に次いで2番目に多く，本邦では最多の病型である．本邦ではヘテロ接合性変異によるデノボや優性遺伝性の症例が多いのが特徴とされ，体細胞モザイクによる症例も報告されている．出生直後から重度の神経症状を呈し死亡率が高く，早発型として典型的な経過をとる症例が多い．一方，優性遺伝性の症例では凍瘡様皮疹が有意に多くみられることが報告されている．全身性エリテマトーデスの診断基準を満たす症例も報告されており，自己免疫疾患との関連性が強いと考えられる．*TREX1*変異はAGSのほか，FCLやretinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy(RVCL)の病型を示すことがあり，またSLEの疾患感受性遺伝子としても報告されている．

(2)AGS2(OMIM＃610181)：*RNASEH2B*変異による．欧米では最も多い病型であるが，本邦での報告は少ない．早発型は少なく，生後1年以内に発症する遅発型が約9割を占める．重度の神経症状を呈する例が多いが，軽症例も報告されている．

(3)AGS3(OMIM＃610329)：*RNASEH2C*変異による．欧米では1割程度を占めるとされるが，本邦での報告はまだない．

(4)AGS4(OMIM＃610333)：*RNASEH2A*変異による．欧米でも本邦でも報告は少ない．ほぼ全例が生後1年以内に発症し，重度の神経症状を呈する．以上の*RNASEH2A-C*の変異も，SLEの疾患感受性遺伝子として報告されている．

(5)AGS5(OMIM＃612952)：*SAMHD1*変異による．欧米では1割強を占めるとされ，本邦でも2番目に多い病型である．重度の神経症状を呈する例が多く，脳内大血管障害を伴う症例も報告されているが，軽症例の報告もある．欧米では半数以上の症例に凍瘡様皮疹がみられる．全身性エリテマトーデスやシェーグレン症候群を合併する症例も報告されており，自己免疫疾患との関連性が強いと考えられる．*SAMHD1*変異もFCLの病型を示すことがある．

(6)AGS6(OMIM＃615010)：*ADAR*変異による．欧米では7%を占めるとされ，ヘテロ接合性変異による孤発例や優性遺伝性の症例も報告されている．早発型は1割以下と少なく，3割以上の症例は1歳以降に発症する．発症までは正常発達を示す症例が多く，軽症例も報告されている．凍瘡様皮疹を認める症例は少ないが，*ADAR*変異のヘテロ接合によって生じる遺伝性対側性色素異常症(dyschromatosis symmetrica hereditaria；DSH)の家系に生じた，AGSとDSHを合併した症例が本邦から報告され，DSHがAGS6の東アジア人に特有の皮膚症状である可能性が

想定されている[16]．DSHなどの網状色素異常症も，I型IFN異常症を背景とした自己炎症性疾患の可能性がある．

(7)AGS7(OMIM＃615846)：*IFIH1*変異による．他の病型と異なり，全例優性遺伝性である．早発型は2割程度と少なく，約3割の症例は1歳以降に発症する．発症までは正常発達を示す症例が多く，軽症例が最も多い病型とされる．急速進行性間質性肺炎を合併する無筋症性皮膚筋炎(ADM)において抗MDA5抗体が出現することが知られており，I型IFN異常症との関連が示唆されている．

(8)AGS8(OMIM＃619486)：*LSM11*変異による．近親婚に生じたパキスタン人兄弟2症例ともに新生児期から過敏とけいれんを生じ，重度の発達遅滞と神経症状の悪化により2歳で死亡した．大脳基底核を含む頭蓋内石灰化とびまん性に異常な白質，特に側頭葉と前頭葉で重度の脳萎縮を示し，IFNスコアの上昇を弟で認めた．

(9)AGS9(OMIM＃619487)：*RNU7-1*変異による．新生児期に緊張または痙性が増加し痙性ジストニア，両麻痺，または四肢麻痺を発症する．認知を保つ例もあるが，ほとんどの患者は発話に障害を持つ．

7．治　　療

確立した治療法はなく，対症療法にとどまる．IFNαシグナルを抑える目的でJAK阻害薬が投与され，有効性が報告されている[17]．また，内因性のRNAの安定化に寄与する逆転写酵素阻害薬の効果も期待されている[14]．

凍瘡様皮疹に対しては，凍瘡に準じてステロイド外用や血管拡張剤の内服などが行われるが，効果は限定的である．

8．予　　後

典型的には，幼少期から重度の神経症状や発達障害を認め，生命予後は悪い．ただ近年，軽症例の報告が増えており，同じ変異を持つ同一家系内でも重症度が異なる症例も報告されている(図2)[18]．

乳児発症STING関連血管炎(SAVI)

1．概念・定義

STINGは，DNAウイルス感染症に対するI型IFN産生に必須のセンサー補助因子として，2009年に同定された分子である．2014年に，生後間もなく全身性の炎症とともに皮膚血管障害と炎症性肺疾患を発症した6症例において，STINGをコードする*STING1*(*STIMULATOR OF INTERFERON RESPONSE cGAMP INTERACTOR 1*)の機能獲得型変異が同定されたことから，命名された疾患(OMIM＃615934)である[19][20]．AGSと並んで自己炎症性I型IFN異常症の代表である．

2．疫　　学

世界で20家系30症例ほどが報告されているが，本邦ではまだ少数例のみである[21][22]．

3．臨床症状・検査所見

出生後8週間以内に皮膚症状と呼吸器症状にて発症する．多くの症例に発熱を伴うが，熱型や発熱期間はさまざまである．出生直後から顔面や四肢に紅斑や紫斑を呈することもあるが，寒冷刺激などを契機に頬や耳介，鼻尖などに紅斑を生じ，その中央に潰瘍や壊疽を伴う．指趾先端にも紫斑や潰瘍・壊疽を認め，爪の欠損や形成異常を伴う．大腿や上腕に網状皮斑を呈することもある．ダーモスコピーで爪母を観察すると，毛細血管の不整や係蹄の消失がみられる．

また，乳児期から間質性肺炎や肺線維症を発症し，呼吸機能が低下する．胸部CTにおいてすりガラス様などの間質影を両側性に認め，蜂巣肺を呈することもある．

病理組織学的には，皮膚微小血管周囲に核塵を伴う好中球やリンパ球の浸潤やフィブリン析出を認める．STINGは，皮膚では主に血管内皮細胞に発現することから，STINGの恒常的活性化に伴う血管内皮細胞の活性化がその傷害にかかわると考えられる．一方，肺では胸膜下や肺胞壁の気腫性変化，肺実質のリンパ球浸潤と間質の線維化を認め，浸潤するリンパ球は主にB細胞である．STINGは，肺では2型肺胞上皮や気管上皮，肺胞マクロファージに発現することが関与すると考えられる．

4．診　　断

現時点で明確な診断基準は示されていないが，典型的な乳児期発症の発熱を伴う皮膚と肺症状にて疑い，*STING1*遺伝子に疾患関連変異を認

めれば確定する．

5．病因・病態

STINGは4回膜貫通型タンパクで，エクソン5～8の領域がcGAMP結合にかかわる．SAVIでみられる変異はこの領域あるいはその近傍にあり，特にSTINGが二量体を形成する部位の近傍あるいは二量体形成に重要なリンカー領域の近傍に位置する．したがって，それらの変異は，STINGの二量体形成を安定化させることによって，I型IFNの転写を亢進させると考えられる．

6．治　療

確立した治療法はない．ステロイドをはじめ各種免疫抑制・調節薬，免疫グロブリンはいずれも無効あるいは限定的な効果しかなく，エタナセプト，インフリキシマブ，アナキンラ，トシリズマブ，リツキシマブ，ベリムマブなどの生物学的製剤によっても著効は得られていない．間質性肺疾患に対して両側の肺移植を行っても無効であったと報告されている．一方，近年JAK1/2阻害薬のバリシチニブの有効例が報告されており，理論的にも効果が期待される[17]．

7．予　後

多くの症例は生後8週までに発症し，原病による臓器障害に合併した肺炎や気管支炎などの呼吸器感染症，蜂窩織炎や壊死性筋膜炎などの皮膚感染症を繰り返す．10歳代で死亡した症例が報告されている一方，3歳以降や20歳以降に発症し，60歳代や80歳代まで生存している高齢患者も報告されている．皮膚と肺以外の合併症として，壊死性肉芽腫性肝炎と胆汁うっ滞性肝炎をきたした症例が1例ずつ報告されている．

家族性凍瘡様ループス（FCL）

前述したように，凍瘡様ループス（chilblain lupus）は皮膚エリテマトーデスの一つであり，全身性エリテマトーデスの皮膚症状のこともあるが，家族性，常染色体優性遺伝性に発症するものをFCLと呼ぶ．I型IFN異常症であることが指摘されてきたが，近年，原因遺伝子が同定され，AGSやSAVIの1病型とも考えられている．

原因として，AGS1の原因である*TREX1*（*Chilblain lupus 1*：OMIM＃610448），AGS5の原因である*SAMHD1*（*Chilblain lupus 2*：OMIM＃614415），SAVIの原因である*STING1*遺伝子のヘテロ接合性変異が同定されている．AGSにみられる神経症状やSAVIにみられる肺症状を認めないことを特徴とするが，*TREX1*変異を持つ同一家系内に，AGSとFCLの患者双方を認める例も報告されており，厳密には区別できないと考えられる（図2）[18]．

おわりに

AGS，SAVI，FCLを中心に，I型IFN異常症を呈する自己炎症性凍瘡様ループスについて解説した．自己炎症性I型IFN異常症は，古典的な自己炎症性インフラマソーム異常症と異なり，自己免疫疾患に近い自己炎症性疾患として位置づけることができる．凍瘡というありふれた皮膚症状を通じて，核酸の代謝・認識からI型IFN応答に至る分子メカニズムと，自己炎症と自己免疫の境界を見つめていただけると幸いである．

文　献

1) Kanazawa N. Designation of Autoinflammatory Skin Manifestations With Specific Genetic Backgrounds. Front Immunol 2020；11：475.
2) 岡本圭祐，森尾友宏．核酸シグナル異常によるI型インターフェロン症．医のあゆみ　2018；267：696.
3) 小田紘嗣．インターフェロンと疾患．日本臨牀　2018；76：1730.
4) Bennet L, Palucka AK, Arch E, et al. Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. J Exp Med 2003；197：711.
5) Crow YJ. Type I interferonopathies：a novel set of inborn errors of immunity. Ann N Y Acad Sci 2011；1238：91.
6) Lee-Kirsch MA. The Type I Interferonopathies. Annu Rev Med 2017；68：297.
7) Kanazawa N. Nakajo-Nishimura syndrome：an autoinflammatory disorder showing pernio-like rashes and progressive partial lipodystrophy. Allergol Int 2012；61：197.
8) Miyamoto T, Honda Y, Izawa K, et al. Assessment of type I interferon signatures in undifferentiated inflammatory diseases：A Japanese multicenter

experience. Front Immunol 2022 ; 13 : 905960.

9) Aicardi J, Goutières F. A progressive familial encephalopathy in infancy with calcification of the basal ganglia and chronic cerebrospinal fluid lymphocytosis. Ann Neurol 1984 ; 15 : 49.

10) Crow YJ, Manel N. Aicardi-Goutières syndrome and the type I interferonopathies. Nat Rev Immunol 2015 ; 15 : 429.

11) 阿部純也, 西小森隆太, 平家俊男. Aicardi-Goutieres症候群(AGS), Spondyloenchondrodysplasia with immune dysregulation (SPENCDI). 日本臨牀 2018 ; 76 : 1815.

12) Abe J, Nakamura K, Nishikomori R, et al. A nationwide survey of Aicardi-Goutières syndrome patients identifies a strong association between dominant TREX1 mutations and chilblain lesions : Japanese cohort study. Rheumatology (Oxford) 2014 ; 53 : 448.

13) Uggenti C, Lepelley A, Depp M, et al. cGAS-mediated induction of type I interferon due to inborn errors of histone pre-mRNA processing. Nature Genet 2020 ; 52 : 1364.

14) Thomas CA, Tejwani L, Trujillo CA, et al. Modeling of TREX1-Dependent Autoimmune Disease using Human Stem Cells Highlights L1 Accumulation as a Source of Neuroinflammation. Cell Stem Cell 2017 ; 21 : 319.

15) Gall A, Treuting P, Elkon KB, et al. Autoimmunity initiates in nonhematopoietic cells and progresses via lymphocytes in an interferon-dependent autoimmune disease. Immunity 2012 ; 36 : 120.

16) Kono M, Matsumoto F, Suzuki Y, et al. Dyschromatosis Symmetrica Hereditaria and Aicardi-Goutières Syndrome 6 Are Phenotypic Variants Caused by ADAR1 Mutations. J Invest Dermatol 2016 ; 136 : 875.

17) Sanchez GAM, Reinhardt A, Ramsey S, et al. JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. J Clin Invest 2018 ; 128 : 3041.

18) 花見由華, 山本俊幸, 金澤伸雄, ほか. エカルディ・グティエール症候群(家族性凍瘡様ループス)の父子例—当初中條－西村症候群を疑った症例. J Visual Dermatol 2017 ; 16 : 133.

19) Liu Y, Jesus AA, Marrero B, et al. Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. N Eng J Med 2014 ; 371 : 507.

20) 河合利尚. 乳児発症STING関連血管炎. 日本臨牀 2018 ; 76 : 1825.

21) Nishida T, Nakano K, Inoue Y, et al. Stimulator of interferon genes-associated vasculopathy with an onset in infancy diagnosed after the development of atypical pulmonary lesions during treatment as juvenile idiopathic arthritis. Intern Med 2021 ; 60 : 1109.

22) Ishikawa T, Tamura E, Kasahara M, et al. Severe liver disorder following liver transplantation in STING-associated vasculopathy with onset in infancy. J Clin Immunol 2021 ; 41 : 967.

*　　*　　*

MB Derma, 334：8-16, 2023.

◆特集／こどもの皮膚疾患検査マニュアル

こどもの蕁麻疹・血管性浮腫

金澤伸雄*

Key words：蕁麻疹(urticaria)，遺伝性血管性浮腫(hereditary angioedema)，色素性蕁麻疹(urticaria pigmentosa)，クリオピリン関連周期熱症候群(cryopyrin-associated periodic syndrome)，NLRC4 異常症(NLRC4-associated autoinflammatory diseases)

Abstract　小児の蕁麻疹・血管性浮腫では成人と異なり，感染症を契機とした急性蕁麻疹や食物に対するアレルギー性蕁麻疹，コリン性蕁麻疹の頻度が高い．また，蕁麻疹に関連した遺伝性疾患として，遺伝性血管性浮腫，色素性蕁麻疹，クリオピリン関連周期熱症候群，NLRC4 異常症に注意する必要がある．これら小児の蕁麻疹・血管性浮腫の特徴をよく理解し，特に蕁麻疹と鑑別を要する希少遺伝性疾患を早期に正しく診断することで，重篤な発作や合併症を未然に防ぐことが重要である．

はじめに

日本皮膚科学会策定の蕁麻疹診療ガイドライン2018[1]によると，蕁麻疹は「膨疹，すなわち紅斑を伴う一過性・限局性の皮膚の浮腫が病的に出没し，多くは痒みを伴う」と定義され，「通常の蕁麻疹に合併して，あるいは単独に，皮膚ないし粘膜の深部を中心とした限局性浮腫は，特に血管性浮腫と呼ぶ」と記載されている．血管性浮腫には，通常の蕁麻疹と同様に肥満細胞が関与するものと，ブラジキニンが関与するものがあり，前者は通常の表在性の蕁麻疹に伴って，あるいは単独に出現するのに対し，後者では基本的に表在性の蕁麻疹は伴わない．いずれも基本的には視診にて診断可能な最もありふれた皮膚疾患の1つであるが，いつものように問診と視診のみで安易に診断治療していると，思わぬ落とし穴にはまることがある．

ガイドラインに示されている蕁麻疹・血管性浮腫の主たる病型(**表1**)に沿って議論を進める[1]．小児の蕁麻疹・血管性浮腫の診療にあたっては，慢性蕁麻疹や機械性蕁麻疹の頻度が高い成人と比べ，急性蕁麻疹やアレルギー性蕁麻疹，コリン性蕁麻疹などの頻度が高いことに留意する[2]．またガイドラインに記載のある遺伝性血管性浮腫(hereditary angioedema：HAE)，色素性蕁麻疹(urticaria pigmentosa：UP)，クリオピリン関連周期熱症候群(cryopyrin-associated periodic syndrome：CAPS)と，遺伝性自己炎症疾患の1つとして難病指定を受けたNLRC4異常症も，小児の蕁麻疹・血管性浮腫と鑑別を要する遺伝性疾患として重要である[3]．

特発性の蕁麻疹・血管性浮腫

個々の皮疹について，直接の原因や誘因なく自発的に出現し，数十分から数時間以内に，あるいは2～3日間持続して自然に消退する．皮疹の大きさや形，分布は様々で，散在性，一部集簇性に出現する小型の皮疹と，融合して地図状に拡大する大型の皮疹が混在することが多いが，地図状・環状の膨疹はこの病型によることが多いとされる．基本的に毎日，または毎日のように出没するが，血管性浮腫では毎日ではなく，数日以上の間隔をあけて出現することが多い．発症してから6週間

* Nobuo KANAZAWA，〒663-8501 西宮市武庫川町1-1　兵庫医科大学皮膚科学教室，主任教授

表 1. 蕁麻疹と血管性浮腫の主たる病型

Ⅰ. 特発性の蕁麻疹 spontaneous urticaria
1. 急性蕁麻疹 acute spontaneous urticaria(発症後 6 週間以内)
2. 慢性蕁麻疹 chronic spontaneous urticaria(発症後 6 週間以上)
Ⅱ. 刺激誘発型の蕁麻疹(特定刺激ないし負荷により皮疹を誘発することができる蕁麻疹)inducible urticaria
1. アレルギー性の蕁麻疹 allergic urticaria
2. 食物依存性運動誘発アナフィラキシー food-dependent exercise-induced anaphylaxis
3. 非アレルギー性の蕁麻疹 non-allergic urticaria
4. アスピリン蕁麻疹(不耐症による蕁麻疹)aspirin-induced urticaria(urticaria due to intolerance)
5. 物理性蕁麻疹 physical urticaria(機械性蕁麻疹 mechanical urticaria, 寒冷蕁麻疹 cold urticaria, 日光蕁麻疹 solar urticaria, 温熱蕁麻疹 heat urticaria, 遅延性圧蕁麻疹 delayed pressure urticaria, 水蕁麻疹 aquagenic urticaria)
6. コリン性蕁麻疹 cholinergic urticaria
7. 接触蕁麻疹 contact urticaria
Ⅲ. 血管性浮腫 angioedema
1. 特発性の血管性浮腫 idiopathic angioedema
2. 刺激誘発型の血管性浮腫 inducible angioedema(振動血管性浮腫 vibratory angioedema を含む)
3. ブラジキニン起因性の血管性浮腫 bradykinin mediated angioedema
4. 遺伝性血管性浮腫 hereditary angioedema(HAE)
Ⅳ. 蕁麻疹関連疾患 urticaria associated diseases
1. 蕁麻疹様血管炎 urticarial vasculitis
2. 色素性蕁麻疹 urticaria pigmentosa
3. Schnitzler 症候群およびクリオピリン関連周期熱症候群 Schnitzler syndrome and cryopyrin-associated periodic syndrome

以内に収束するものを急性蕁麻疹，6 週間を越えて持続するものを慢性蕁麻疹と呼ぶ．発症の誘因や悪化因子として，感染のほか食物，疲労・ストレスなどがあり，虫刺症や多形滲出性紅斑，アレルギー性紫斑病，結節性紅斑，薬疹など，さらに血管性浮腫においては丹毒，蜂窩織炎，episodic angioedema with eosinophilia などの鑑別が必要である．

1．急性蕁麻疹

小児では 1 か月以内に収束する急性蕁麻疹が多く，その半数以上が上気道感染や感染性腸炎などの感染症を誘因として発症し，発熱や好中球増多，CRP 上昇などを伴う．治療により感染症が軽快すれば蕁麻疹も消退することで，感染症が原因と判断されるが，感染の原因は細菌とは限らず，ウイルスや真菌の可能性もあり，注意を要する．また特に誘因がない場合でも，適切な抗ヒスタミン薬の内服加療により 1 か月以内に治癒する例が多いとされる[4]．

2．慢性蕁麻疹

小児では稀であり，適切な抗ヒスタミン薬の内服加療によりやがて治癒する例が多いとされる．難治の場合，12 歳以上の症例にオマリズマブが使用可能である．

刺激誘発型の蕁麻疹・血管性浮腫

外来抗原および非ステロイド系抗炎症薬(non-steroidal anti-inflammatory drugs：NSAIDs)をはじめとする種々の薬剤，物理的刺激など，特定の刺激あるいは条件が加わったときに皮疹が誘発されるものをいう．皮疹の性状は蕁麻疹の種類によって異なるが，基本的に原因物質への曝露後数時間以内に出現し，個疹は数十分から数時間以内には消退する．皮疹の出現頻度は，刺激によって 1 日に何度も出没することもあれば，数日から数か月間出現しないこともある．

1．アレルギー性の蕁麻疹・血管性浮腫

小児では，食物に対するアレルギー性の蕁麻疹が多くみられる．原因食物を摂取直後から 2 時間以内に，全身性の蕁麻疹，潮紅や血管性浮腫が出現し，ときに呼吸器症状，消化器症状，血圧低下や意識障害を伴いアナフィラキシーショックとなることがある．原因となる食物や臨床的な特徴は患者の年代によって異なり，乳児期から幼児期においてはアトピー性皮膚炎に合併する例が多く，乳児期では鶏卵と牛乳，幼児期では魚卵や木の

表 2. 新規発症食物アレルギーの年齢別原因食物

	0歳 (n=1,356)	1~2歳 (n=676)	3~6歳 (n=369)	7~17歳 (n=246)	18歳以上 (n=117)
1位 (%)	鶏卵 (55.6)	鶏卵 (34.5)	木の実類 (32.5)	果物類 (21.5)	甲殻類 (17.1)
2位 (%)	牛乳 (27.3)	魚卵類 (14.5)	魚卵類 (14.9)	甲殻類 (15.9)	小麦 (16.2)
3位 (%)	小麦 (12.2)	木の実類 (13.8)	落花生 (12.7)	木の実類 (14.6)	魚類 (14.5)
4位 (%)	—	牛乳 (8.7)	果物類 (9.8)	小麦 (8.9)	果物類 (12.8)
5位 (%)	—	果物類 (6.7)	鶏卵 (6.0)	鶏卵 (5.3)	大豆 (9.4)

(各年齢群において5%以上占めるものを上位5位表記)

実，果物類などが主なアレルゲンとなるのに対し，学童期以降においてはアトピー性皮膚炎の既往とは関係なく，果物，甲殻類，木の実，小麦などがアレルゲンとして多くみられる(表2)[2)5)]．また学童期以降になると，後述する食物依存性運動誘発アナフィラキシー(food-dependent exercise-induced anaphylaxis：FDEIA)や，花粉アレルギーとの交差反応による口腔アレルギー症候群(oral allergy syndrome：OAS)などの特殊な病型の割合が増える．なお，乳児期の主要なアレルゲンである鶏卵と牛乳については，学童期までに多くが耐性を獲得するが，幼児期以降に問題となる魚卵類，木の実，果物，甲殻類，小麦などでは耐性は得られにくいとされる．

食物に対するアレルギー性蕁麻疹が疑われれば，血液検査による特異的IgE検査，プリックテストなどの皮膚テスト，食物経口負荷試験(oral food challenge：OFC)などにより原因となる食物を検索するが，蕁麻疹との因果関係が確定できるのはOFCしかないことに留意する必要がある．CAP-RASTにおいて，鶏卵や牛乳では検査結果と臨床症状の一致率が高いが，小麦や大豆では低いことが知られており，検査結果が臨床症状と一致しない場合は特に慎重な解釈を行い，必要に応じてOFCを考慮する．

患者管理の原則は，正しい診断に基づいた必要最小限の原因食物の除去である．そのために，OFCなどにより原因食物を食べられる範囲を確認し，安全性を確保できる範囲での摂取を指導する．食物アレルギー診療ガイドライン2021では，一般診療における経口免疫療法は推奨されていない[5)]．

2．食物依存性運動誘発アナフィラキシー(FDEIA)

食物アレルギーの特殊型であり，学童期以降，原因食物摂取後に運動や疲労，寒冷刺激や非ステロイド系抗炎症薬の内服によって，通常なら吸収されない未消化の食物抗原が吸収されてアレルギーを引き起こすと考えられている．多くは食物摂取後60分以内に運動を開始しており，さらに30分以内に，蕁麻疹に続いて喘鳴，喉頭浮腫，呼吸器困難などの呼吸器症状や悪心，嘔吐などの消化器症状を呈し，さらにショックとなって意識消失することも稀ではない．原因食物としては小麦と甲殻類が多いが，魚介類やナッツ類，ソバなど多岐にわたる．

原因食物が判明すれば，摂取後2~4時間は運動を避けるよう指導し，症状発現時に備えてアドレナリン自己注射剤を携行させ，使用法と使用するタイミングについて指導する．学童期においては，家族や教員への指導も不可欠である．

3．コリン性蕁麻疹

運動や入浴，熱い食物や香辛料の摂取，精神的な緊張や興奮など，身体の中心温度が上がり汗をかくような刺激により誘発され，痒みよりもピリピリ，チクチクした刺激感や灼熱感を伴って，数mm程度の点状の紅斑・膨疹が多発性に出現する．眼瞼や口唇の血管性浮腫を伴うこともある

表 3. 蕁麻疹と鑑別を要する遺伝性疾患

疾患			原因分子	原因遺伝子
遺伝性血管性浮腫(HAE)	HAE Ⅰ型		C1インヒビター(C1-INH)	*C1NH (SERPING)*
	HAE Ⅱ型			
	C1-INH正常HAE(HAEnCI)	HAE Ⅲ型	XII因子	*F12*
			プラスミノゲン	*PLG*
			アンギオポイエチン-1	*ANGPT1*
			キニノゲン-1	*KNG1*
肥満細胞症	皮膚肥満細胞症(CM)	色素性蕁麻疹(UP)	CD117	*KIT*
		皮膚肥満細胞腫		
		びまん性皮膚肥満細胞症		
	全身性肥満細胞症(SM)			
クリオピリン関連周期熱症候群(CAPS)	家族性寒冷自己炎症性症候群(FCAS)		NLRP3(クリオピリン)	*NLRP3*
	Muckle-Wells症候群(MWS)			
	新生児期発症多臓器系炎症性疾患(NOMID)/慢性乳児神経皮膚関節(CINCA)症候群			
NLRC4異常症	家族性寒冷自己炎症性症候群4(FCAS4)		NLRC4	*NLRC4*
	Autoinflammation with infantile enterocolitis(AIFEC)			
振動性蕁麻疹・血管性浮腫			Adhesion G protein-coupled receptor 2	*ADGRE2*

が，通常は数分から2時間以内に消退する．小児から若年成人に好発し，皮疹のみの軽症例が多いが，稀に頭痛，めまい，悪心，呼吸困難，腹痛，下痢，血圧低下，ショックなどをきたすことがある．発汗異常を伴う場合は，運動や入浴などで徐々に汗をかくよう訓練することで蕁麻疹の症状が改善する可能性があるが，蕁麻疹が重症化するだけでなく，温度管理ができず熱中症をきたす危険もあり，無理は禁物である．コリン性蕁麻疹は病態から汗アレルギー性，毛包一致性，減汗性の3つに分けられ，特に体表の25%以上の発汗異常を伴う場合は，特発性後天性全身性無汗症(acquired idiopathic generalized anhidrosis：AIGA)と診断する[6]．いずれも抗ヒスタミン薬内服による治療が基本となるが，AIGAに対してはステロイドパルスも行われる．

蕁麻疹・血管性浮腫と鑑別を要する遺伝性疾患

本稿で解説する遺伝性疾患を表3にまとめた．HAEのほとんどはC1インヒビター(C1 inhibitor：C1-INH)をコードする*C1NH*遺伝子変異による遺伝性補体制御異常症であり，緊急時に正確な診断により特効薬を投与しないと生命に関わる[7]．近年，C1-INHの異常を伴わないHAEⅢ型の家系に新たな遺伝子の変異が報告され，トピックになっている[8)~11)]．UPを含む肥満細胞症は*KIT*遺伝子の機能獲得型体細胞変異が原因であるが，稀な家族例において生殖細胞の*KIT*変異も報告されている[12]．CAPSはインフラマソームシグナル異常による遺伝性自己炎症性疾患のなかで最もよく研究されているが，やはり早期に正確な診断を行い適切な治療を開始しないと難聴やアミロイドーシスなどの合併症が進行する[13]．NLRC4異常症においても，CAPSの軽症型である家族性寒冷自己炎症性症候群(familial cold autoinflammatory syndrome：FCAS)の類縁疾患としての病型も報告されている[14]．さらに最近，振動蕁麻疹・血管性浮腫の家族例の原因遺伝子が同定されるなど[15]，未だ原因不明の遺伝性血管性浮腫・蕁麻疹の症例が残る可能性がある．

1．遺伝性血管性浮腫(HAE)

HAE(OMIM#106100)は，皮下または粘膜下組織の血管漏出により，これらの組織の浮腫を発作性に繰り返す稀な常染色体顕性遺伝性疾患であ

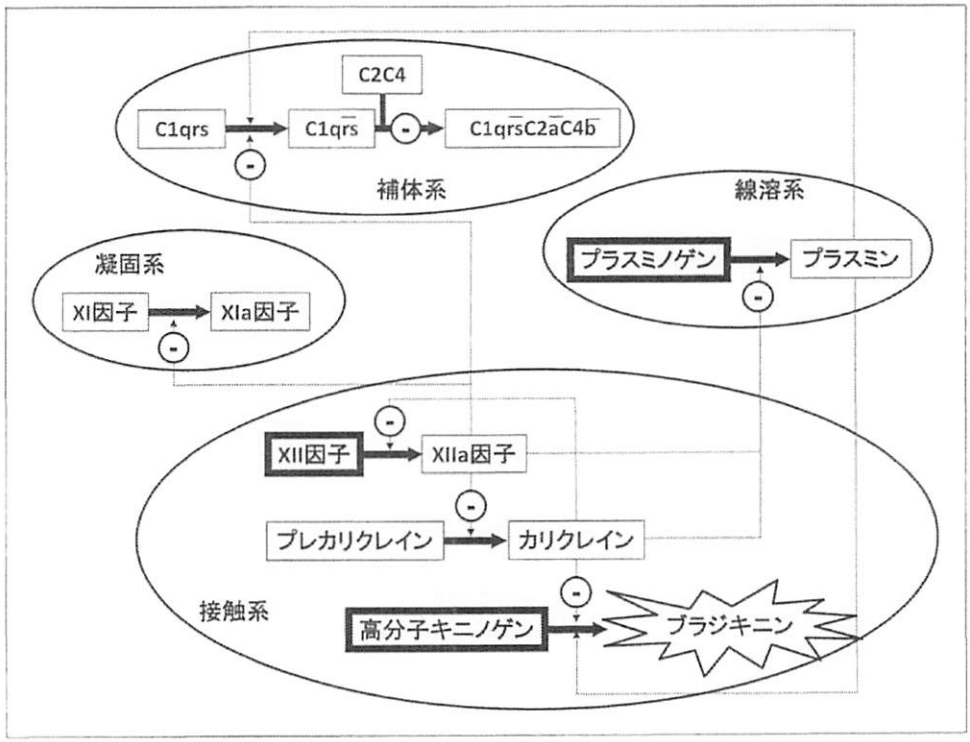


図 1. HAE の発症機序
C1-INH の作用点を⊖で示す．C1-INH の低下により，補体系においては C4 の消費が促進される．HAEnCI の原因となる分子を太字で囲んだ．

る[7]．クインケ浮腫との呼称の由来となった本疾患の最初の報告は19世紀後半に遡るが，原因となる C1-INH の欠損の同定は 1960 年代になってからである．組織の浮腫は通常の蕁麻疹よりも長く持続し，四肢，顔面，外陰部などの腫れによって日常生活が妨げられる．特に喉頭および上気道の腫れは生命を脅かす可能性があり，緊急対応が必要となる．腸管浮腫による吐き気，嘔吐，下痢を伴う腹痛が急性腹症と誤診され，外科的に治療されることもある．さらに，顔面浮腫によりまぶたや唇が腫れると，患者の身体イメージが傷つき，患者とその家族の生活の質が損なわれる．

HAE は，C1-INH の発現量と活性によって 3 つのタイプに分類される．Ⅰ型では，C1-INH の発現量と活性がともに低下し，HAE 全体の約 85% を占める．Ⅱ型では，C1-INH の発現量は正常または上昇するも活性低下を認め，残りの約 15% に当たる．どちらのタイプも，*C1NH*(*SERPING1* とも呼ばれる)遺伝子のヘテロ接合変異によって引き起こされ，C1-INH 活性のハプロ不全を引き起こす．これまでに同定された 200 以上の疾患関連変異のうち，C1-INH の産生低下を引き起こす欠失または挿入がⅠ型，C1-INH のプロテアーゼ結合領域の点突然変異がⅡ型と関連する．一方，C1-INH の発現量と活性が正常な HAEⅢ型(OMIM #610618)は稀で，女性に限定される．2006 年に，*F12* 遺伝子のヘテロ接合性ミスセンス変異が，ドイツとフランスの家系で同定された[8]．この機能獲得型変異は，キニンの生成に関与し，エストロゲンによって制御されるⅫ因子(Hageman 因子とも呼ばれる)の活性を高めることが示されている．さらに，病因不明の C1-INH 活性正常 HAE(HAE with normal activity of C1-INH：HAEnCI)の家系において，2018 年に線溶系に関わるプラスミノゲンをコードする *PLG*，血管透過性を制御するアンギオポイエチン-1 をコードする *ANGPT1*，2019 年にキニノゲン-1 をコードする *KNG1* 遺伝子に新たな変異が報告された[9)~11)]．

C1-INH は，セリンプロテアーゼインヒビター(serine protease inhibitor：SERPIN)ファミリーに属する血漿蛋白質であり，補体系，接触系(キニン-カリクレイン系)，凝固系および線溶系の複数

のステップで抑制因子として働く(図1)．補体系におけるC1-INH欠乏は血清C4低値をきたし，HAEの診断上重要である．一方，HAEの病因にはキニン-カリクレイン系におけるC1-INH欠乏が重要であり，Ⅻ因子とプレカリクレインが活性化することで，強力な血管拡張作用を持ち血管透過性を誘導するブラジキニンの過剰生産につながる．実際にHAE患者において，発作中に血漿ブラジキニン濃度が上昇することが示されている．

HAEの適切な管理には，緊急治療と短期および長期の予防が必要である．急性発作の場合，コルチコステロイドもエピネフリンも無効であり，原因療法として血漿由来C1-INH製剤の補充が有効である．緊急時には新鮮凍結血漿も使用されるが，発作を悪化させるリスクがあり慎重に使用する必要がある．最近，選択的ブラジキニンB2受容体拮抗薬であるイカチバントが承認され，携行し発作時に自己投与することが可能となった．歯科処置や手術前の短期予防のためにも，血漿由来C1-INH製剤の使用が承認された．長期予防にはトラネキサム酸や蛋白同化ホルモンが使用されてきたが，最近，経口カリクレイン阻害剤のベロトラルスタットと抗カリクレイン抗体のラナデルマブが承認され，使用されている．

2．肥満細胞症

肥満細胞症(OMIM#154800)は，皮膚に限定する皮膚肥満細胞症(cutaneous mastocytosis：CM)と皮膚外病変がある全身性肥満細胞症(systemic mastocytosis：SM)に大きく分類され，CMはさらにUP，皮膚肥満細胞腫とびまん性CMに分けられる[12]．CMは生後6か月齢以内の小児に多くみられ，そのほとんどは思春期前に自然に消退するが，30～40歳代の成人にもみられ，その場合はSMに進行するリスクが高く，悪性化し肥満細胞性白血病などを呈することもある．UPはCMのなかで最も多くみられ，播種状の褐色斑または丘疹を呈し，組織学的には表皮過形成を伴う真皮乳頭への大量の肥満細胞浸潤を認める．病変を掻くと肥満細胞が脱顆粒し局所的な発赤と膨疹反応を引き起こす現象はダリエ徴候と呼ばれ，機械刺激や熱刺激によっても引き起こされ，UPの診断に役立つ．一方，皮膚肥満細胞腫は直径1 cmを超える褐色局面または結節を複数呈するもの，びまん性CMは肥満細胞が全身に浸潤して紅皮症を呈するもので，いずれも非常に稀である．CMにおいては，刺激後または自発的に水疱が出現する可能性があり，特に皮膚肥満細胞腫とびまん性CMによく見られる．さらに，肥満細胞からのメディエーターの過剰放出によって下痢，喘鳴，失神などの全身症状を呈し，アナフィラキシーとなることがあるので，注意を要する．一方，SMでは半数以上の症例に皮膚症状がみられるが，その存在はむしろ経過がより緩やかであることを示唆するとされる．

CMの原因として，*KIT*遺伝子の機能獲得型変異が病変部皮膚の肥満細胞に認められるが，通常は体細胞性変異であり，血液または骨髄では見られない．*KIT*がコードするCD117は，肥満細胞と色素細胞に不可欠な成長因子であるstem cell factor(SCF)の受容体であり，受容体型チロシンキナーゼとして働く．最も一般的な*KIT*変異であるp.D816Vは，成人SM症例の90%以上に認められるのに対し，小児CM患者においては約1/3にしか認められず，残りの成人SM症例と半数以上の小児CM症例ではほかの*KIT*変異があると考えられている．なお，p.D816V変異のみでは肥満細胞は悪性化せず，小児CM症例が進行性となる予測因子にはなりえないとされる．患者家系および一卵性双生児における肥満細胞症の検討にて，生殖細胞に*KIT*変異が同定されていることから，肥満細胞症が*KIT*変異による遺伝性疾患となり得ることに留意する必要がある．

通常は皮膚の刺激を避けるなどの生活指導を主とし，出現する蕁麻疹やアナフィラキシーショックに対して抗ヒスタミン薬やエピネフリンを用いた対症療法を行う．欧米では悪性例を含むSMに対してチロシンキナーゼ阻害薬のイマチニブが使用されているが，本邦では適応はない．

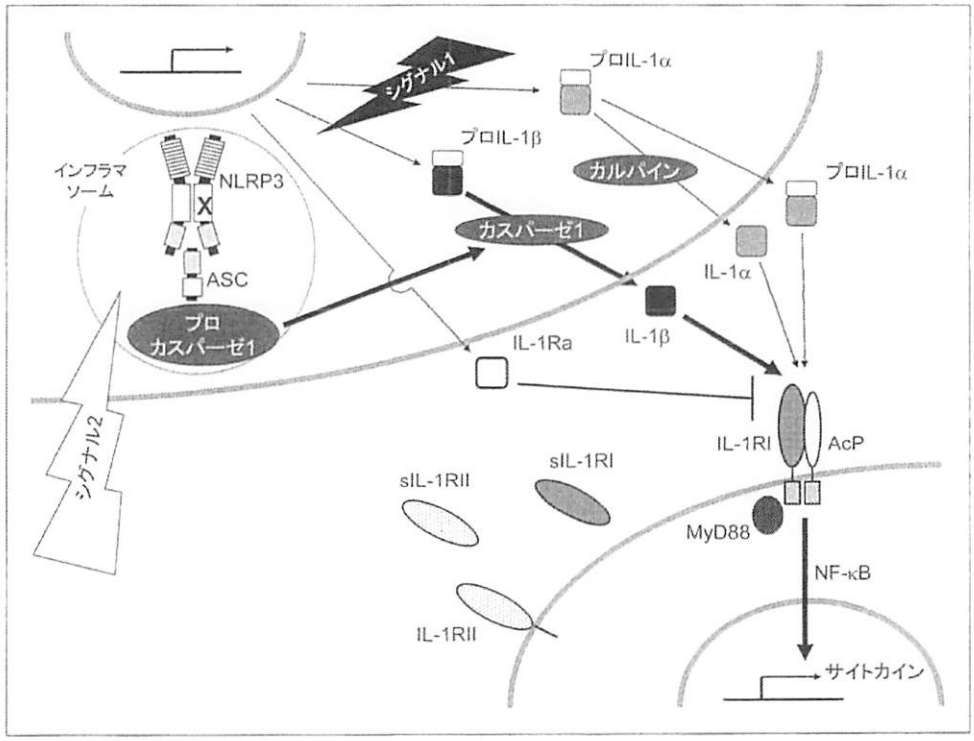


図 2. CAPS の発症機序
NLRP3 のヘテロ変異を X で示す．CAPS においては，シグナル 2 なしでカスパーゼ 1 が活性化し，シグナル 1 のみで IL-1β が分泌される．

3．クリオピリン関連周期熱症候群(CAPS)

家族性寒冷蕁麻疹(現在では FCAS(OMIM #120100)と呼ばれる)は，寒冷曝露後に蕁麻疹とともに関節痛，筋肉痛，悪寒，発熱を伴う発作を繰り返す常染色体顕性遺伝性疾患で，1940 年に最初に報告された．一方，寒冷曝露に関係なくこれらの症状を伴う蕁麻疹発作を繰り返し，遅れて感音性難聴および腎アミロイドーシスをきたす遺伝性疾患が 1962 年に最初に報告され，Muckle-Wells 症候群(Muckle-Wells syndrome：MWS, OMIM#191900)と名付けられた．2001 年に，両方の疾患に共通な原因として，後に *NLRP3* と命名される新規遺伝子の変異が同定され，家族性地中海熱の原因となるピリンとの相同性から，クリオピリンと名付けられた．2002 年には，*NLRP3* 遺伝子の変異がさらに乳児期発症の蕁麻疹様皮疹，慢性髄膜炎，および関節炎を 3 主徴とする慢性乳児神経皮膚関節(chronic infantile neurological cutaneous articular：CINCA)症候群(OMIM #607115)にも検出され，これら 3 つの疾患を合わせ，同じ遺伝的病因を共有し連続したスペクトルを有する CAPS との名称が提唱された[13]．臨床的に CAPS と診断されるも *NLRP3* 変異が同定できない症例のなかに，*NLRP3* の体細胞モザイク変異を持つ症例が世界的に報告されている．

クリオピリン(NLRP3)は NOD 様受容体(NOD-like receptor：NLR)ファミリーの 1 つであり，N 末端のピリンドメイン(pyrin domain：PYD)，中央のヌクレオチド結合性重合化ドメイン(nucleotide-binding oligomerization domain：NOD)，および C 末端の leucine-rich repeat (LRR)から構成されている．様々な危険信号によって NLRP3 が重合し五量体を形成すると，PYD とカスパーゼリクルートドメイン(caspase-recruitment domain：CARD)からなる apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD(ASC)というアダプター分子を介してさらにプロカスパーゼ 1 と会合し，NLRP3 インフラマソームを形成する．そこで活性化したカスパーゼ 1 によって，あらかじめ合成されていたプロ interleukin(IL)-1β から IL-1β が切り出され，速やかに分泌される．CAPS の場合，*NLRP3* のミ

スセンス変異は，恒常的なインフラマソーム活性化によるIL-1βの過剰分泌を引き起こす(図2)．単球でのNLRP3の活性化は血清IL-1βレベルの上昇をもたらし，真皮肥満細胞におけるその活性化とIL-1β分泌は蕁麻疹様皮疹における血管漏出と好中球動員に寄与する．

本邦で保険適用のある抗IL-1β抗体のカナキヌマブのほか，IL-1受容体アンタゴニスト(IL-1 receptor antagonist：IL-1Ra)のアナキンラ，細胞外IL-1RIとアクセサリータンパク質からなるリロナセプトなどの抗IL-1療法によって，CAPSのほぼすべての症状が劇的に改善されるが，そのことから，CAPSの病態におけるIL-1βの重要性がわかる．

4．NLRC4異常症

2014年に，若年発症の周期性発熱や関節痛を伴う寒冷蕁麻疹を3世代にわたって顕性遺伝する本邦の家系の解析により，NLRファミリーの*NLRC4*遺伝子のヘテロ接合性ミスセンス変異が見い出され，FCAS4(OMIM#616115)と名付けられた[14]．NLRC4は，NLRP3と異なり，PYDの代わりにCARDを持ちプロカスパーゼ1と直接会合し得るが，さらに，細菌の鞭毛の成分であるフラジェリンを認識するneuronal apoptosis inhibitory protein(NAIP)とASCとの会合を介してインフラマソームを形成し，IL-1β/IL-18を活性化・分泌することが知られていた．CAPSと同様，FCAS4では変異によってNLRC4が恒常的に活性化状態にあり，プロIL-1β/IL-18が産生されるとすぐにIL-1β/IL-18が切り出され放出されると考えられる．

一方，同年に，新生児期発症の水様便を伴う腸炎と周期性発熱を呈し脾腫や汎血球減少，フェリチン増加を伴う全身性炎症によって生後23日で死亡した男児を含む親子例と，同様に乳児期にマクロファージ活性化症候群(macrophage activation syndrome：MAS)を発症しその後も腸炎とMASを繰り返す孤発例においても，それぞれ*NLRC4*遺伝子の異なるミスセンス変異のヘテロ接合が見い出された．いずれの症例においても，単球・マクロファージからのIL-1β/IL-18の産生とパイロトーシスと呼ばれる細胞死の亢進を認め，FCAS4に見られた変異と同様に機能獲得型変異と考えられた．Autoinflammation with infantile enterocolitis(AIFEC，OMIM#616050)との疾患名が与えられたが，NLRC4が鞭毛の成分によって活性化され，腸管の常在菌と病原菌の区別に重要であるとの報告とよく合致する．本邦では，FCAS4とAIFECを合わせてNLRC4異常症と名付けられ，遺伝性自己炎症疾患の1つとして指定難病に登録されている．

5．振動蕁麻疹・血管性浮腫

振動蕁麻疹・血管性浮腫は，皮膚の局所の振動によって誘発される蕁麻疹・血管性浮腫で，1972年にスウェーデンの4世代にわたる家系が報告された(vibratory urticaria/angioedema，OMIM #125630)．激しい振動により頭痛や顔面・全身の潮紅をきたすこともある．さらに1981年に，反復性の皮膚の振動・進展刺激後に痒い紅斑が数分で出現し1時間以内に消失するレバノンの家系が報告され，皮膚の歪みによる蕁麻疹(dermodistortive urticaria)と呼ばれた．皮疹における肥満細胞の脱顆粒と血中ヒスタミンの増加を認めたが，皮膚描記症は陰性であった．2012年に，この家系を含むレバノンの3家系の解析によって，*ADGRE2*遺伝子にヘテロ接合性ミスセンス変異が原因として同定された[15]．Adhesion G protein-coupled receptor 2(ADGRE2)はepidermal growth factor(EGF)-like module-containing mucin-like hormone receptor 2(EMR2)とも呼ばれ，CD97ファミリーに属する7回膜貫通型G蛋白質共役型受容体である．各種肥満細胞に強い発現が見られ，デルマタン硫酸をリガンドとする．変異細胞においては，シェイカーによる振動刺激によって，ADGRE2のサブユニットの会合が阻害されその不安定性が増すことにより，カルシウム依存性脱顆粒がより顕著となることが示された．最近，本邦でも孤発例が報告されており，その遺

伝的背景に興味が持たれる．

おわりに

こどもの蕁麻疹・血管性浮腫の代表的な病型について解説するとともに，見落としてはならない遺伝性疾患として，HAE，肥満細胞症，CAPS，NLRC4 異常症，振動蕁麻疹・血管性浮腫を選び，解説した．蕁麻疹という病名は非常にありふれているために，患者や紹介医に安易に使用され，また出没を繰り返すことが特徴であるために診察の際には消失していることも多く，意外と慎重に診断すべき疾患である．「見慣れない」，「どこかひっかかる」症例については，経過をみながら可能な限り病態の解明に努めることが重要である．本稿がそのための一助となれば幸いである．

文　献

1) 秀　道広ほか：蕁麻疹診療ガイドライン 2018．日皮会誌，**128**：2503-2624，2018.
2) 猪又直子：【実践 子ども皮膚科外来】小児の蕁麻疹の原因と治療．*MB Derma*，**236**：21-26，2015.
3) 金澤伸雄：蕁麻疹と鑑別を要する遺伝性疾患．日小ア誌，**34**：253-263，2020.
4) 田中稔彦ほか：特発性蕁麻疹の初期治療と病悩期間に関する解析．アレルギー，**64**：1261-1268，2015.
5) 海老原元宏ほか監修：食物アレルギー診療ガイドライン 2021．協和企画，2021.
6) 水野真由子ほか：コリン性蕁麻疹の多様性．*J Visual Dermatol*，**20**：634-637，2021.
7) 堀内孝彦ほか：遺伝性血管性浮腫(Hereditary angioedema：HAE)診療ガイドライン 改訂 2019 年版．補体，**57**：3-22，2020.
8) Cichon S, et al：Increased activity of coagulation factor XII(Hageman factor)causes hereditary angioedema type III. *Am J Hum Genet*, **79**：1098-1104, 2006.
9) Bork K, et al：Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy*, **73**：442-450, 2018.
10) Bafunno V, et al：Mutation of the angiopoietin-1 gene(ANGPT1)associates with a new type of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*, **141**：1009-1017, 2018.
11) Bork K, et al：Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin. *Allergy*, **74**：2479-2481, 2019.
12) Fuller SJ：New insights into the pathogenesis, diagnosis, and management of mastocytosis. *Hematol Oncol Clin N Am*, **26**：1143-1168, 2012.
13) Yu JR, et al：Cryopyrin-associated periodic syndrome：an update on diagnosis and treatment response. *Curr Allergy Asthma Rep*, **22**：12-20, 2011.
14) Kitamura A, et al：An inherited mutation in NLRC4 causes autoinflammation in human and mice. *J Exp Med*, **211**：2385-2396, 2014.
15) Boyden SE, et al：Vibratory urticaria associated with a missense variant in ADGRE2. *N Engl J Med*, **374**：656-663, 2016.

臨床免疫・アレルギー科，80(1)：49-55，2023

特集II 疾患病態にかかわる自然免疫

自己炎症と獲得免疫不全を呈するプロテアソーム機能異常症*

改正恒康[1]
金澤伸雄[2,3]
邊見弘明[1,4]

Key Words：autoinflammatory disease, proteasome, immunodeficiency

はじめに

高等動物の生体防御は，マクロファージや樹状細胞などにより担われる自然免疫と，T細胞，B細胞，すなわちリンパ球により担われる獲得免疫の連携により成立する．自然免疫は，病原体の感染により活性化され，さまざまな炎症応答，炎症病態を誘導するが，非感染性の炎症病態にも自然免疫が関与することが明らかになりつつある．特に，遺伝子バリアントにより，自然免疫の異常な活性化をきたす疾患群は，自己炎症性疾患と総称されている．代表的な自己炎症性疾患としては，家族性地中海熱やクリオピリン関連周期熱症候群が知られており，これらの疾患では，遺伝子バリアントによりインフラマソームと呼ばれる蛋白質複合体が恒常的に活性化され，IL-1βを中心とした炎症性サイトカインの過剰産生が病態をひき起こしている．

蛋白質の分解処理を担うプロテアソームの機能不全をきたす遺伝子バリアントは，プロテアソーム関連自己炎症症候群（proteasome-associated autoinflammatory syndrome；PRAAS）と呼ばれる自己炎症性疾患の原因であることが明らかになっている．PRAASは，乳幼児期から周期性発熱，凍瘡様皮膚炎，いわゆる「しもやけ」と進行性の脂肪萎縮，いわゆる「痩せ」を主徴とするが，通常，獲得免疫系の異常はほとんど認められない．われわれは，獲得免疫不全を併発したPRAAS様の炎症症状を呈する独立した2症例に共通する，プロテアソームサブユニットの新規の遺伝子バリアントを見出した．そして，これらの症例，およびこの遺伝子バリアントを導入した遺伝子改変マウスの解析により，免疫不全を伴うPRAAS（PRAAS with immunodeficiency；PRAAS-ID）という疾患概念を提唱するに至った[1]．ここでは，プロテアソーム機能異常による病態について概説する．

中條・西村症候群からPRAASへ

東北帝国大学皮膚科泌尿器科の中條は，1939年に，血族婚家系に生じた「凍瘡ヲ合併セル続発性肥大性骨骨膜症」の兄妹例を報告した[2]．1950年には和歌山県立医科大学皮膚科泌尿器科の西村が，血族婚の2家系に生じた和歌山の3症例も同じ疾患であり，原発性の遺伝性疾患である可能性を指摘している[3]．さらに大阪大学皮膚科の喜多野らが，本邦の8家系12症例をまとめ，A syndrome with nodular erythema, elon-

* Proteasome disorders manifesting autoinflammation and adaptive immunodeficiency.

[1] Tsuneyasu KAISHO, M.D., Ph.D. & Hiroaki HEMMI, Ph.D.: 和歌山県立医科大学先端医学研究所生体調節機構研究部〔〒641-8509 和歌山県和歌山市紀三井寺811-1〕；Department of Immunology, Institute of Advanced Medicine, Wakayama Medical University, Wakayama 641-8509, JAPAN
[2] Nobuo KANAZAWA, M.D., Ph.D.: 和歌山県立医科大学皮膚科学
[3] 兵庫医科大学皮膚科学
[4] 岡山理科大学獣医学部獣医免疫学

表1　PRAASの主な原因遺伝子変異

遺伝子	蛋白質とその遺伝子バリアント		変異パターン
PSMB8	β5i	p.G201V	ホモ
		p.T75M	ホモ
		p.T75M, p.A92T	複合ヘテロ
		p.A92T	ホモ
		p.A94P	ホモ
		p.M117V	ホモ
		p.D123N, p.R129C	複合ヘテロ
		p.Q125P	ホモ
		p.C135*	ホモ
PSMB8 *PSMA3*	β5i α7	p.T75M p.R233del	2遺伝子ヘテロ
PSMB8 *PSMA3*	β5i α7	p.T75M p.H111Ffs*10	2遺伝子ヘテロ
PSMB8 *PSMB4*	β5i β7	p.K105Q p.Y222*	2遺伝子ヘテロ
PSMB4	β7	c.-9G>A, p.D212_V214del	複合ヘテロ
PSMB4 *PSMB9*	β7 β1i	p.P16Sfs*45 p.G165D	2遺伝子ヘテロ
PSMB10	β2i	p.F14S	ホモ
※*PSMB9*	β1i	p.G156D	ヘテロ
POMP	POMP	p.I112Wfs*3	ヘテロ
		p.F114Lfs*18	ヘテロ
		p.E115Dfs*20	ヘテロ
PSMG2	PAC2	p.Y223Sfs*2, p.N225K	複合ヘテロ

バリアントの詳細については https://infevers.umai-montpellier.fr/web/index.php を参照されたい.
※は今回著者らが見出した遺伝子バリアント[1].

gated and thickened fingers, and emarciationとして報告した[4]. そして, この, 凍瘡と脂肪萎縮, つまり「しもやけ」と「やせ」を主徴とする遺伝性炎症性疾患は, 2009年中條・西村症候群と命名された. そして2011年に, 和歌山医大皮膚科の金澤・長崎大学人類遺伝学の吉浦ら, および徳島大学免疫寄生虫学の安友らにより, 原因遺伝子バリアントとして, プロテアソームの中で蛋白質分解活性を有するサブユニットβ5iをコードする*PSMB8*遺伝子のホモ接合性のアミノ酸置換バリアント(201番目のアミノ酸グリシンがバリンに置換されるバリアント, p.G201V)が同定され, 中條・西村症候群はプロテアソームの機能不全をきたす自己炎症性疾患であることが明らかになった[5][6]. *PSMB8*遺伝子バリアントによる自己炎症性疾患は, joint contractures, muscular atrophy, microcytic anemia, and panniculitis-induced lipodystrophy(JMP)症候群, chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature(CANDLE)症候群とも呼ばれた[7][8]が, その後, β5i以外のサブユニットの遺伝子バリアントを持つ症例も報告され, 今では, PRAASという総称が定着しつつある[9]. PRAASは, 多くの場合, プロテアソームサブユニットの単一遺伝子のホモあるいは複合ヘテロ接合性バリアントであるが, 2つの遺伝子のヘテロ接合性バリアントによる症例も報告されている(表1)[5]~[14]. また, プロテアソームサブユニットに加えて, プロテアソームの構成にかかわるシャペロン分子のヘテロ接合性バリアントを持つ

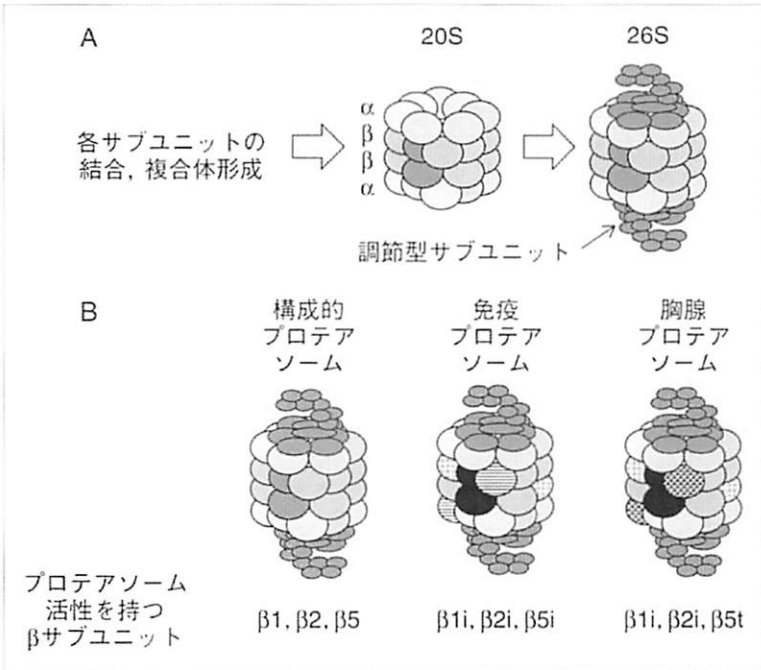


図1　プロテアソームの基本構造

A：プロテアソームの形成過程．α，βそれぞれのサブユニットがリング状に結合し20Sプロテアソームが形成された後，調節型サブユニットが加わり，26Sプロテアソームが生成される．B：プロテアソーム活性を有するサブユニットはβ1，β2，β5，β1i，β2i，β5i，β5tである．26Sプロテアソームは，これらのβサブユニットの違いにより，構成的プロテアソーム，免疫プロテアソーム，あるいは胸腺プロテアソームと呼ばれている．

症例も報告されている[9,15,16]．

プロテアソーム機能とその異常

蛋白質は合成と分解のバランスにより，細胞内で一定量に維持されている．合成後正しい高次構造をとれなかった蛋白質や劣化した蛋白質は分解処理されなければならないが，この分解処理は，プロテアソームと呼ばれる蛋白質複合体に担われている[17,18]．プロテアソームは，7個のαと7個のβサブユニット（α1～7，β1～7）が一定の順序で結合し，2つのαリング，2つのβリングがαββαの形で会合した20Sプロテアソームがまず形成される．さらにいくつかの調節型サブユニットが加わり，26Sプロテアソームが形成される（図1-A）．蛋白質分解活性は，3種類のβサブユニット（β1，β2，β5）に担われており，プロテアソームは，ほとんどの細胞で，この形（構成的プロテアソーム）で存在する（図1-B）．一方，サイトカイン刺激を受けた細胞，および多くの造血系細胞においては，蛋白質分解活性を持つサブユニットとして，β1，β2，β5がそれぞれβ1i（PSMB9），β2i（PSMB10），β5i（PSMB8）に置換された，免疫プロテアソームという形で主に存在する（図1-B）．これらの構成比率の割合は，組織，細胞により若干異なる．特に，胸腺皮質上皮細胞では，β1i，β2iに加えて，この細胞に選択的に発現する，蛋白質分解活性を担うサブユニットβ5tを含む胸腺プロテアソームという形で存在する（図1-B）[19]．いずれのプロテアソームも蛋白質の分解処理に関与するが，免疫プロテアソーム，胸腺プロテアソームは，MHCクラスIで提示される抗原ペプチドの生成にも関与し，その機能を介して，CD8T細胞，すなわちキラーT細胞の生成，反応にも重要な役割を果たしている．

PRAASでは，遺伝子バリアントによりプロテアソームの形成障害，機能不全が生じている．プロテアソームで分解される蛋白質はユビキチン化されているため，PRAAS患者の組織，細胞ではユビキチン化蛋白質の蓄積が認められる．病態に関与する分子機構としては，シグナル伝達分子p38

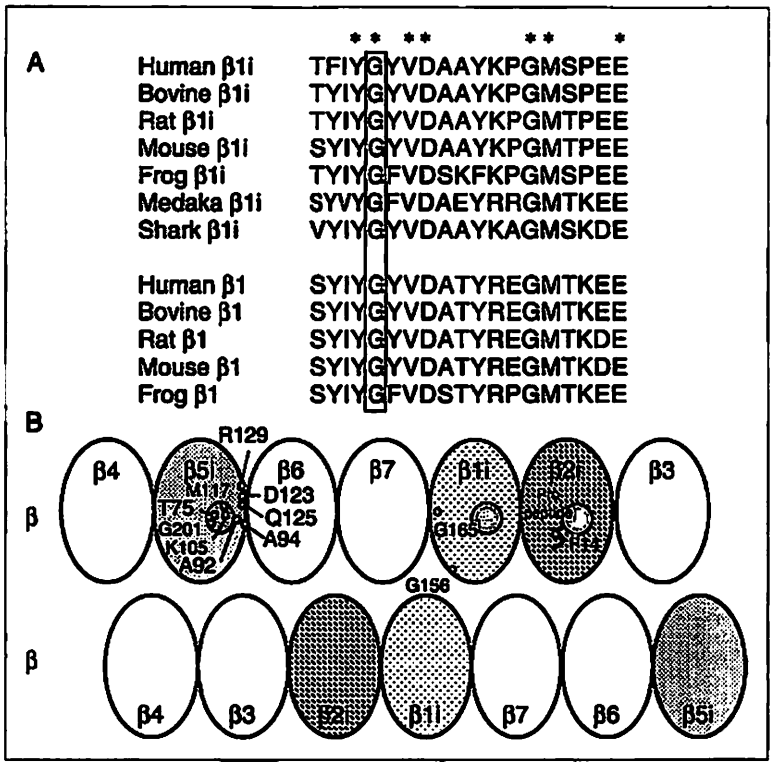


図2　β1iサブユニットの新規アミノ酸置換バリアント
A：さまざまな種におけるβ1，β1iのアミノ酸比較．ヒトβ1iの156番目のアミノ酸グリシン（枠で囲んでいる）周辺を比較している．＊種の間で保存されているアミノ酸．B：これまでに報告されているプロテアソームサブユニットのアミノ酸置換バリアントの位置の模式図．β1i，β2i，β5iにおけるプロテアソーム活性中心はそれぞれ丸印で示されている．β1iの156番目のアミノ酸グリシンは活性中心から離れ，βリングの接合面に位置すると推定される．

の蓄積により炎症性サイトカインの産生が亢進すること，IL-24の細胞内蓄積によりプロテインキナーゼRの活性化，I型インターフェロンの産生が亢進（I型インターフェロン症）すること，中條・西村症候群由来の遺伝子バリアントを持つマウスにおけるイミキモド誘導型皮膚炎の増悪にケモカインCXCL10が関与することなどが指摘されている[5)20)21)]．しかし，プロテアソームの機能不全による病態の分子基盤についてはまだわかっていないことが多い．

プロテアソーム関連遺伝子の遺伝子改変マウスの解析

これまで，さまざまなプロテアソームサブユニット欠損マウスが作製，解析されている．免疫プロテアソームにおいて蛋白質分解活性を担う3つのβサブユニットβ1i，β2i，β5iすべてを欠損するマウス（triple KOマウス）では，MHCクラスIで提示される抗原ペプチドのパターンが変化し，その結果，MHCクラスIの膜表面の発現が低下し，CD8T細胞応答が障害されている[22)]．また，β1i，β2i，β5iに加えて，β5tも欠損するマウス（quadruple KOマウス）においては，CD8T細胞の数，応答がより顕著に障害されている[23)]．しかし，triple KOマウス，quadruple KOマウスのいずれにおいても，CD8T細胞以外の免疫担当細胞はほとんど障害されず，炎症症状を呈することも報告されていない．一方，PRAAS患者の獲得免疫については，抗核抗体が検出されるなどときに異常に活性化されていることが報告されているが，CD8T細胞の減少はほとんど認められない．このように，PRAAS患者の所見とプロテアソームサブユニット欠損マウスの表現型との間には乖離が認められる．

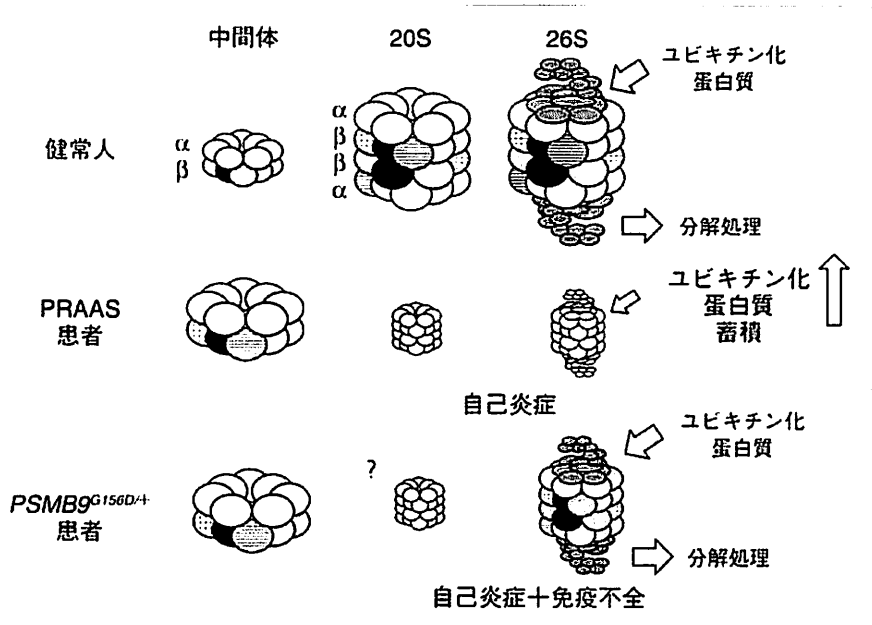


図3　プロテアソーム形成の比較

健常人では，20S，26Sプロテアソームが形成され，中間体はほとんど検出されない．PRAAS患者では，20S，26Sプロテアソームの形成はともに低下し，ユビキチン化された蛋白質が蓄積し，自己炎症が発症する．*PSMB9* p.G156Dをヘテロ接合性に有する患者では，20Sプロテアソーム活性が低下し，中間体が増加するが，26Sプロテアソーム活性はほぼ正常に保たれ，ユビキチン化された蛋白質はほとんど蓄積しない．しかしながら，自己炎症に加えて，免疫不全が発症する．

一方，「やせ」に関しては，β5i欠損マウス，中條・西村症候群患者由来の*PSMB8*バリアントを有するマウスにおいて，脂肪細胞の分化障害が認められている[21,22]．免疫プロテアソームがどのような分子機構を介して脂肪細胞の分化に関与するのか，さらなる研究の発展が期待される．

プロテアソームサブユニットの新規の遺伝子バリアントの同定

われわれは最近，PRAASに似て非なる，独立した2症例を見出した[1]．2症例とも，新生児期にPRAASと同様の周期性かつ難治性の筋炎などの炎症症状を呈し，頭部CTでもPRAASに特徴的な大脳基底核の石灰化が認められた．しかし，通常のPRAASに認められる脂肪萎縮は示さず，また，PRAASでは稀な肺高血圧やリンパ球減少（獲得免疫不全）が認められた．これらの症例について，それぞれの両親とともにエキソーム解析を行ったところ，症例に特異的かつ共通の遺伝子バリアントとして，プロテアソームのサブユニットβ1iをコードする*PSMB9*遺伝子に，de novoの（両親には認められない）ヘテロ接合性のアミノ酸置換バリアント（156番目のアミノ酸グリシンのアスパラギン酸への置換，G156D）が見出された．このグリシンは，種を超えてβ1，β1iを通じて保存されており，立体構造解析からは，βリング同士の接合面に位置すると推定された（図2-A，B）．特に，これまでのPRAASの遺伝子バリアントのほとんどは活性中心あるいはその付近に認められるが，このグリシンは活性中心から離れており，アスパラギン酸への置換によっても，活性中心構造はほとんど影響を受けていないことは大変興味深い（図2-B）．PRAASでは，通常，20S，26Sどちらのプロテアソーム活性も低下する．しかし，患者由来細胞では，β1iの成熟障害など，プロテアソームの形成障害が認められ，20Sプロテアソーム活性は低下しているものの，26Sプロテアソーム活性はほぼ正常であり，不要な蛋白質蓄積の指標となるユビキチンの蓄積もほとんど認められなかった．

さらにこの遺伝子バリアントの病理的意義を明らかにするため，そのバリアントをマウスに導入

し解析したところ，ヘテロ変異マウスにおいて，患者由来細胞と同様に，β1i蛋白質の成熟障害，20Sプロテアソーム活性低下が認められる一方で，26Sプロテアソーム活性が保持され，ユビキチン蓄積も認められないことが明らかになった．また，ヘテロ変異マウスを免疫学的に解析したところ，血中免疫グロブリンレベルが低下し，T細胞，B細胞，樹状細胞が減少している一方で，好中球や単球は増加していた．興味深いことに，ホモ変異マウスでは，T細胞，B細胞，樹状細胞，NK細胞が完全に欠失するなどさらに重篤な免疫不全を示したにもかかわらず，プロテアソーム活性は20Sだけが低下し，ユビキチン蓄積も検出されなかった．このように，遺伝子バリアントを導入したマウスにおいて，患者と共通したプロテアソーム異常，獲得免疫不全が認められたことから，*PSMB9* p.G156Dが原因遺伝子バリアントであることが強く示唆された．

免疫不全を伴うPRAAS

これまでのPRAASの原因遺伝子バリアントのほとんどは潜性(劣性)遺伝形式を示すが，今回見出された遺伝子バリアントが，単一遺伝子のヘテロ接合性バリアント，すなわち顕性(優性)遺伝形式を示す点は大変興味深い．マウスの解析でも，単なるβ1i欠損では，CD8T細胞の減少程度で顕著な免疫不全は示さないことから，p.G156Dは，単なる機能低下ではなく，機能修飾をひき起こした可能性も考えられる．おそらく，p.G156Dによるβリング会合障害が20Sプロテアソーム機能異常をきたし，非特異的な蛋白質分解能を保持しながらも免疫恒常性を保持する機構が障害されているのではないかと考えられる(図3)．われわれは，今回同定された遺伝子バリアントによって生じるユニークな病態，PRAASと似て非なる病態について，免疫不全を伴う自己炎症性疾患，PRAAS-IDという疾患概念を提唱している．

おわりに

PRAASの治療法はまだ確立されていないが，サイトカインシグナルを遮断するJAK阻害剤が有効であるということが指摘され[25]，PRAAS-IDの1症例についてもJAK阻害剤が有効であった[26]．またこの症例に臍帯血移植が有効であったことから，造血系細胞の異常がPRAAS-IDの病態形成に重要と考えられる．

PRAASを含めて，個々の自己炎症性疾患は稀少性疾患である．しかし，プロテアソームの機能異常はがん細胞で亢進しており，プロテアソーム阻害剤が多発性骨髄腫の治療薬として使用されているし，神経変性疾患，心疾患，腸炎，加齢などにおいてプロテアソーム機能異常が認められている．今回樹立されたモデルマウスの解析を進めることにより，プロテアソームの機能異常によって生じる病態解明が進み，PRAASばかりでなく，common diseaseに広く応用できる炎症制御剤，炎症制御手段が確立されることが期待される．

謝辞：和歌山県立医科大学生体調節機構研究部の研究室員諸氏，ならびに，共同研究者としてご協力いただきました琉球大学・金城紀子先生，岐阜大学・大西秀典先生，長崎大学・吉浦孝一郎先生および木下　晃先生，東京大学・村田茂穂先生および濱崎　純先生，兵庫県立大学・水島恒裕先生に厚く御礼申し上げます．

文　献

1) Kanazawa N, Hemmi H, Kinjo N, et al. Heterozygous missense variant of the proteasome subunit beta-type 9 causes neonatal-onset autoinflammation and immunodeficiency. Nat Commun 2021；12：6819.
2) 中條　敦．凍瘡ヲ合併セル続発性肥大性骨骨膜症．皮膚科泌尿器科雑誌 1939；45：77.
3) 西村長愈，出来利夫，加藤正一郎．2家族に発生した凍瘡様皮膚病変を併発した続発性肥大性骨骨膜症．皮膚科性病科雑誌 1950；60：136.
4) Kitano Y, Matsunaga E, Morimoto T, et al. A syndrome with nodular erythema, elongated and thickened fingers, and emaciation. Arch Dermatol 1985；121：1053.
5) Arima K, Kinoshita A, Mishima H, et al. Proteasome assembly defect due to a proteasome subunit beta type 8 (PSMB8) mutation causes the autoinflammatory disorder, Nakajo-Nishimura syndrome. Proc Natl Acad Sci U S A 2011；108：14914.
6) Kitamura A, Maekawa Y, Uehara H, et al. A muta-

tion in the immunoproteasome subunit PSMB8 causes autoinflammation and lipodystrophy in humans. J Clin Invest 2011 ; 121 : 4150.
7) Agarwal AK, Xing C, DeMartino GN, et al. PSMB8 encoding the beta5i proteasome subunit is mutated in joint contractures, muscle atrophy, microcytic anemia, and panniculitis-induced lipodystrophy syndrome. Am J Hum Genet 2010 ; 87 : 866.
8) Liu Y, Ramot Y, Torrelo A, 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. Arthritis Rheum 2012 ; 64 : 895.
9) Brehm A, Liu Y, Sheikh A, et al. Additive loss-of-function proteasome subunit mutations in CANDLE/PRAAS patients promote type I IFN production. J Clin Invest 2015 ; 125 : 4196.
10) McDermott A, Jesus AA, Liu Y, et al. A case of proteasome-associated auto-inflammatory syndrome with compound heterozygous mutations. J Am Acad Dermatol 2013 ; 69 : e29.
11) Kluk J, Rustin M, Brogan PA, et al. Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature syndrome : a report of a novel mutation and review of the literature. Br J Dermatol 2014 ; 170 : 215.
12) Cavalcante MP, Brunelli JB, Miranda CC, et al. CANDLE syndrome : chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature-a rare case with a novel mutation. Eur J Pediatr 2016 ; 175 : 735.
13) Contreras-Cubas C, Cardenas-Conejo A, Rodriguez-Velasco A, et al. A homozygous mutation in the PSMB8 gene in a case with proteasome-associated autoinflammatory syndrome. Scand J Rheumatol 2018 ; 47 : 251.
14) Sarrabay G, Mechin D, Salhi A, et al. PSMB10, the last immunoproteasome gene missing for PRAAS. J Allergy Clin Immunol 2020 ; 145 : 1015.
15) Poli MC, Ebstein F, Nicholas SK, et al. Heterozygous Truncating Variants in POMP Escape Nonsense-Mediated Decay and Cause a Unique Immune Dysregulatory Syndrome. Am J Hum Genet 2018 ; 102 : 1126.
16) de Jesus AA, Brehm A, VanTries R, et al. Novel proteasome assembly chaperone mutations in PSMG2/PAC2 cause the autoinflammatory interferonopathy CANDLE/PRAAS4. J Allergy Clin Immunol 2019 ; 143 : 1939.
17) Sahara K, Kogleck L, Yashiroda H, et al. The mechanism for molecular assembly of the proteasome. Adv Biol Regul 2014 ; 54 : 51.
18) Murata S, Takahama Y, Kasahara M, et al. The immunoproteasome and thymoproteasome : functions, evolution and human disease. Nat Immunol 2018 ; 19 : 923.
19) Murata S, Sasaki K, Kishimoto T, et al. Regulation of CD8+ T cell development by thymus-specific proteasomes. Science 2007 ; 316 : 1349.
20) Davidson S, Yu CH, Steiner A, et al. Protein kinase R is an innate immune sensor of proteotoxic stress via accumulation of cytoplasmic IL-24. Sci Immunol 2022 ; 7 : eabi6763.
21) Sasaki Y, Arimochi H, Otsuka K, et al. Blockade of the CXCR3/CXCL10 axis ameliorates inflammation caused by immunoproteasome dysfunction. JCI Insight 2022 ; 7 : e152681.
22) Kincaid EZ, Che JW, York I, et al. Mice completely lacking immunoproteasomes show major changes in antigen presentation. Nat Immunol 2011 ; 13 : 129.
23) Kincaid EZ, Murata S, Tanaka K, et al. Specialized proteasome subunits have an essential role in the thymic selection of CD8(+) T cells. Nat Immunol 2016 ; 17 : 938.
24) Arimochi H, Sasaki Y, Kitamura A, et al. Differentiation of preadipocytes and mature adipocytes requires PSMB8. Sci Rep 2016 ; 6 : 26791.
25) Sanchez GAM, Reinhardt A, Ramsey S, et al. JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. J Clin Invest 2018 ; 128 : 3041.
26) Kataoka S, Kawashima N, Okuno Y, et al. 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 : 639.

リウマチ科，70(5)：478-485，2023

特集 自己炎症性疾患

中條・西村症候群/プロテアソーム関連自己炎症性症候群*

金澤伸雄**

Key Words：immunoproteasome, Nakajo-Nishimura syndrome, proteasome, proteasome-associated autoinflammatory syndrome, PSMB8

はじめに

自己炎症性疾患のプロトタイプとして，臨床的にはローマ時代から知られる家族性地中海熱をはじめとする遺伝性周期熱，病態的にはクリオピリン関連周期熱症候群をはじめとするインフラマソーム異常症があげられる．さらに，NOD2異常から全身性肉芽腫症を示すブラウ症候群や，核酸の代謝や認識の異常からI型インターフェロン(interferon；IFN)異常症を示すエカルディ・グティエール症候群(Aicardi-Goutieres syndrome；AGS)など，インフラマソーム以外の炎症シグナルの異常によって特徴的な病像を示す自己炎症性疾患が見出され，年々その数を増している[1]．中條・西村症候群(Nakajo-Nishimura syndrome；NNS)は，本邦では古くより知られ，進行性の脂肪筋肉萎縮や痩せといった代謝異常症としての側面をもつ稀少難治性遺伝性疾患であったが，免疫プロテアソーム機能不全によりI型IFN異常症を示すことが判明し，AGSと同様に自己免疫疾患に近い自己炎症性I型IFN異常症として注目を浴びている．

本稿では，NNSに代表されるプロテアソーム関連自己炎症性症候群(proteasome-associated autoinflammatory syndrome；PRAAS)について，その歴史をふまえ，プロテアソームの基礎とその異常による炎症病態について解説する．

NNS/PRAAS

NNSは，非常に稀ながら本邦では古くから知られた，慢性反復性の炎症と進行性のやせ・消耗を特徴とする常染色体潜性遺伝性疾患である[2]．幼小児期に凍瘡様皮疹で発症し，結節性紅斑様皮疹や発熱を繰り返しながら，しだいに長く節くれ立った指，顔面と上肢を主体とする部分性脂肪筋肉萎縮が進行する(図1-a, b)．1939年の中條[3]，1950年の西村ら[4]の報告以来「凍瘡を合併する骨骨膜症」などの病名で報告され，和歌山・泉南を中心とした関西と関東・東北から30例ほどの報告があった．2009年以降，筆者らによって研究班が組織され，新しい遺伝性自己炎症性疾患として疾患概念が確立したのを受け，中條・西村症候群(NNS)として，2014年に小児慢性特定疾病(膠原病19番)，2015年に指定難病(268番)に登録された．当初は本邦特有とされたが，2010年に本疾患と臨床的に酷似する欧米と中東の症例がjoint contractures, muscular atrophy, microcytic anemia and panniculitis-induced lipodystrophy (JMP)症候群[5]とchronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated tem-

* Nakajo-Nishimura syndrome/proteasome-associated autoinflammatory syndrome.

** Nobuo KANAZAWA, M.D., Ph.D.: 兵庫医科大学皮膚科学〔〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1-1〕；Department of Dermatology, Hyogo Medical University, Nishinomiya, Hyogo 663-8501, JAPAN

図1　プロテアソーム関連自己炎症性症候群各疾患の代表的な症例の臨床像
a, b：中條・西村症候群，c, d：CANDLE症候群，e, f：JMP症候群．（文献[10]より許可を得て転載，改変）

perature（CANDLE）症候群[6]という病名で報告された（図1-c～f）．さらに3疾患とも，免疫プロテアソーム（immunoproteasome；IP）を構成する誘導型酵素サブユニットであるβ5iをコードする*PSMB8*遺伝子に変異のあることが報告され[7)~9)]，これを原因とする同一疾患としてプロテアソーム関連自己炎症性症候群（PRAAS）との疾患名が提唱された[10]．その後，残る2つの誘導型酵素サブユニットをコードする*PSMB9*（β1i），*PSMB10*（β2i）だけでなく，非誘導型非酵素サブユニットをコードする*PSMA3*（α7），*PSMB4*（β7）の変異，さらにそれらの変異の組み合わせで発症する症例，さらにプロテアソーム複合体形成に必要なシャペロン分子をコードする*POMP*，*PSMG2*遺伝子に変異がある症例も報告され，変異型により報告順にPRAAS1から5に分類されている（表1）[11)~14)]．

また*PSMB8*は，指定難病（265番）に指定されている脂肪萎縮症のうち，家族性部分性脂肪萎縮症の原因遺伝子としても記載されており，JMP症候群として報告された症例のように，発熱を伴わず部分性脂肪萎縮症が目立つ症例は脂肪萎縮症と診断される可能性もある[5]．

本邦のNNS患者は皆，強い創始者効果を伴う*PSMB8*遺伝子の602番目のグアニンのチミンへの変異（c.602G＞T）に伴う201番目のグリシンのバリンへの置換（p.Gly201Val）をもち，最近見出された複合ヘテロ接合性の1症例を除き，ホモ接合性である[2)7)]．この変異は，β5iの酵素活性発現に必要なN末端切断による成熟を妨げ，そのキモトリプシン様活性を著しく低下させるだけでなく，隣接する非酵素サブユニットであるβ4，β6との接合面を変化させ複合体の形成を妨げ完全なIPの量を著明に減少させることにより，β1iとβ2iがもつトリプシン様活性とカスパーゼ様活性も大きく低下させる．そのため，患者の末梢血単核球や炎症組織に浸潤するマクロファージなどにユビキチン化蛋白質の蓄積を認め，筋炎部の筋肉細胞にはユビキチンだけでなくp62やTDP-43陽性の凝集体も認め，成人発症の指定難病（15番）である封入体筋炎とよく似た病理像を示すこともある[15]．

表1　PRAASとPRAAS-IDの原因遺伝子

疾患名	遺伝子変異		接合様式
PRAAS1 (OMIM #256040)	*PSMB8*(β5i)	*PSMB8*(β5i)	ホモ接合・ 複合ヘテロ接合
	PSMB8(β5i)	*PSMA3*(α7)	2遺伝子 ダブルヘテロ接合
	PSMB8(β5i)	*PSMB4*(β7)	
PRAAS2 (OMIM #618048)	*POMP*(hUmp1)	−	ヘテロ接合
PRAAS3 (OMIM #617591)	*PSMB4*(β7)	*PSMB4* (β7)	複合ヘテロ接合
	PSMB4(β7)	*PSMB9*(β1i)	2遺伝子 ダブルヘテロ接合
PRAAS4 (OMIM #619183)	*PSMG2*(PAC2)	*PSMG2*(PAC2)	複合ヘテロ接合
PRAAS5 (OMIM #619175)	*PSMB10*(β2i)	*PSMB10*(β2i)	ホモ接合
PRAAS-ID	*PSMB9*(β1i)	−	ヘテロ接合

プロテアソーム活性が低下し正しい立体構造を取れない蛋白質が小胞体に蓄積すると，unfolded protein responseと呼ばれる小胞体ストレスが亢進し細胞死や炎症が誘導されると同時に，メカニズムはまだ未解明ながら，I型IFNの過剰産生とI型IFN受容体の過剰活性化により刺激遺伝子の発現が亢進し，I型IFN異常症を生じる[16]．I型IFN異常症は核酸の代謝や認識にかかわる遺伝子の変異によって生じるAGSにおいてもみられ，抗核抗体の産生を伴う自己免疫と自己免疫をつなぐ病態として注目されている[17]．これら自己炎症性I型IFN異常症に対し，I型IFN受容体からのシグナルを抑制するJanus kinase(JAK)阻害薬の効果が報告されており，臨床応用が待たれる[18][19]．

さらに，NNS患者由来induced pluripotent stem cells(iPSC)から分化させた単球株の解析により，変異細胞ではユビキチン化蛋白質だけでなく活性酸素が蓄積し，mitogen-activated protein kinase(MAPK)とJAK/signal transduction and activator of transcription(STAT)シグナルの活性化を介してIL-6やIP-10などのサイトカインやケモカインの産生が亢進することが示されている[20][21]．これらのアウトプットに対し，抗酸化剤やJAK阻害薬の効果が確認されているが，大規模な薬物スクリーニングにより複数のヒストン脱アセチル化酵素(histone deacetylase；HDAC)阻害薬の効果が認められており，さらなる検証が待たれる[22]．

一方，脂肪萎縮については，PSMB8発現阻害や*Psmb8*ノックアウトマウスにおいて脂肪前駆細胞から脂肪細胞への分化成熟が妨げられることから，免疫プロテアソームが直接脂肪細胞の分化成熟に寄与すると考えられている[23][24]．

ユビキチン－プロテアソームシステム

ここで，プロテアソームの基礎について解説する．

細胞がその機能を遂行するためには，適時必要な蛋白質を合成し，不要な蛋白質を分解することを繰り返す必要がある．また，蛋白質合成に伴って生成される不良品も処理する必要がある．ユビキチン－プロテアソームシステム(ubiquitin-proteasome system；UPS)は，そのような不要や不良な蛋白質をポリユビキチンでラベルし，プロテアソームでペプチドに分解するシステムであり，細胞内の選択的非リソソーム蛋白質分解を担う[25]~[27]．これによって細胞内蛋白質の品質や量の管理が行われるが，プロテアソームはさらに細胞周期やDNA修復，RNA発現，ストレ

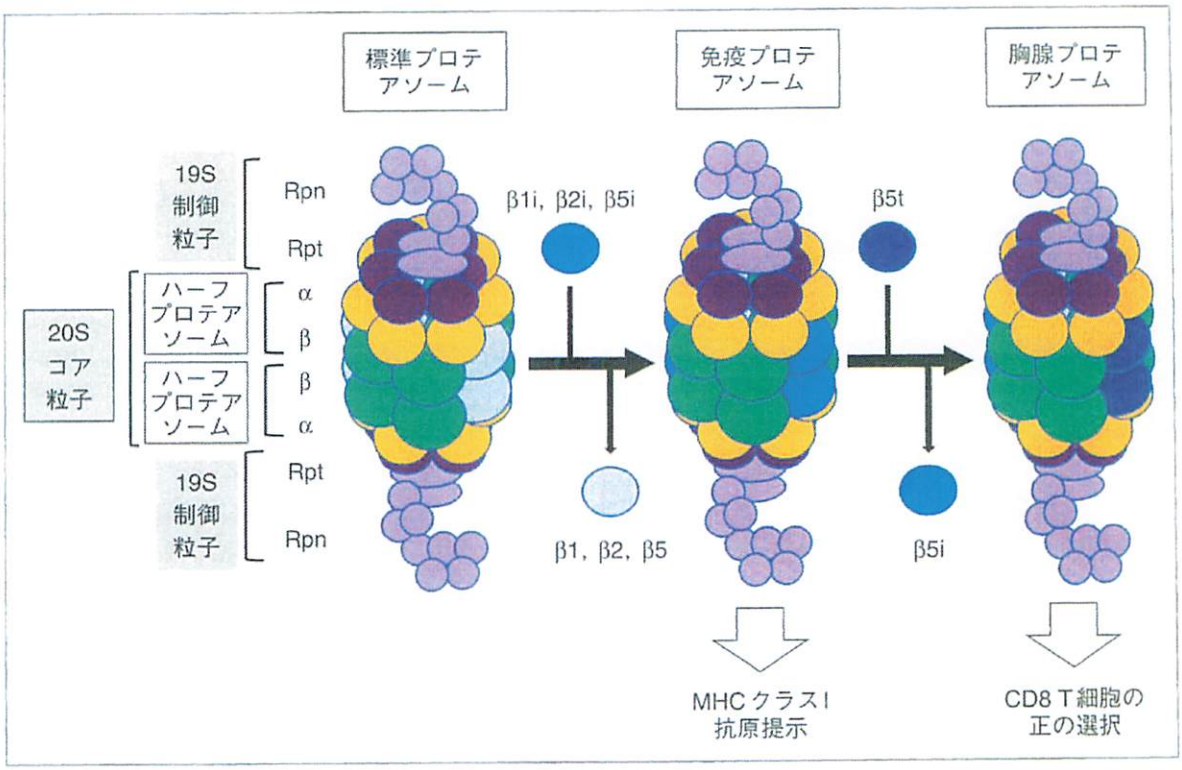


図2　プロテアソームの構造

ス応答，シグナル伝達，免疫反応などさまざまな生命活動にもかかわる．特に，発現細胞の違いや刺激によって酵素サブユニットが誘導型に置き換わった免疫プロテアソームや胸腺プロテアソームは，抗原提示やT細胞分化に重要である．したがって，このシステムの破綻がさまざまな炎症性・消耗性疾患の発症や老化につながることは容易に想像される．

プロテアソームは多くのサブユニットからなる巨大な分子複合体である[25)~27)]．その基本構造は，α1～α7のαサブユニットとβ1～β7のβサブユニットがそれぞれリングを形成(αリングとβリング)して上下に組み合わさったもので，ハーフプロテアソーム(half proteasome；HP)と呼ばれる．HP 2個が上下に組み合わさってα-β-β-αと並んだものが20Sコア粒子(core particle；CP)である．さらに，6個のATPase(Rpt1～6)と13個のnon-ATPase(Rpn1～3，5～13，15)からなる19S制御粒子(regulatory particle；RP)が20S CPの上下に組み合わさることによって，完全な26Sプロテアソームが形成される(図2)．E1，E2，E3ユビキチンリガーゼを介してポリユビキチン化された蛋白質は，19S RPのRpn10とRpn13によるユビキチン鎖の認識・捕捉，Rpn11による脱ユビキチン化，Rptリングによる立体構造の解きほぐしを経て，20S CPに送り込まれる．さらに，樽型の20S CPの内腔において，酵素活性をもつβ1(カスパーゼ活性)，β2(トリプシン活性)，β5(キモトリプシン活性)によって2～8アミノ酸のペプチド断片に分解される．プロテアソームと同じく細胞内蛋白質の分解を行うシステムとしてオートファジー－リソソーム経路(autophagy-lysosome pathway；ALP)があるが，ALPが蛋白質を分解して他の新しい蛋白質を合成するための材料を供給する(リサイクル)ことを目的とするのに対し，UPSは目的蛋白質を特異的に分解し，細胞内から除去することを主な目的とする．

すべての細胞に発現する標準プロテアソーム(standard proteasome；SP)に対し，20S CPのうち酵素活性を持つサブユニットのβ1・β2・β5が，誘導型のより活性の高いβ1i・β2i・β5iに置き換わったものを免疫プロテアソーム(immunoproteasome；IP)と呼ぶ(図2)．IPは免疫担当細胞で恒常的に発現し，また炎症時にはIFNγや

TNFαなどの刺激によってその他の細胞にも誘導され，高い酵素活性により効率的に蛋白質を分解するとともに，分解産物であるペプチド抗原をMHCクラスI上に提示し，CD8 T細胞を活性化して獲得免疫を起動する役割を持つ．さらに，胸腺皮質上皮細胞には特異的にβ5tサブユニットが発現し，IPのβ5iがβ5tに置き換わった胸腺プロテアソーム(thymoproteasome；TP)は，自己抗原ペプチドの産生とそのクラスI提示により，CD8 T細胞の正の選択にかかわる(図2)．進化的にも，プロテアソームは細菌や酵母を含むすべての真核生物に存在するが，IPとTPは獲得免疫が成立する脊椎動物にのみみられる．

また，多くのサブユニットが集合するプロテアソームの形成には，proteasome assembling chaperone(PAC)とproteasome maturation protein(POMP, hUmp1)と呼ばれる専用のシャペロンが用いられる．αリングの形成にはまずPAC3とPAC4のヘテロ二量体がα5と結合し，次いでα4を引き寄せ複合体を形成し，さらに残りのαサブユニットが順次結合する．PAC1とPAC2のヘテロ二量体は，αリングの19S RP結合面に蓋をするように結合してαリングを安定化させる．次にβ2・β3が取り込まれ，PAC3-PAC4は立体阻害作用により離れる．さらにPOMPとβ4・β5・β6・β1が順次結合し，比較的安定な中間体を形成する．この段階では，プロテアーゼ活性を持つβ1・β2・β5は，プロペプチドが残った未成熟な前駆体のままである．ここにβ7が結合しHPとなると，POMPとβサブユニットのプロペプチドの働きで速やかに二量体化し，20S CP構造をとる．するとプロペプチドが切断されてCPが活性化し，POMPとPAC1-PAC2はその最初の基質として分解され，活性型20S CPが完成する．

免疫不全を伴うPRAAS

臨床症状からNNSが疑われ遺伝子解析を行うが有意な変異が見出されない症例が多い中，PRAASの新たなタイプと考えられる2症例を見出し報告したので紹介する[28]．乳児期発症の弛張熱，浸潤性紅斑，筋炎などの炎症所見とともに，重症肺高血圧を伴い，乳児期発症皮膚筋炎と診断されていた沖縄の症例について，脂肪萎縮はないが大脳基底核石灰化があったことから，NNSではないが似た病態と考え，症状のない両親と合わせてトリオでエキソーム解析を行った．その結果，患児のみに，β1iをコードする*PSMB9*遺伝子の467番目のグアニンがアデニンに変異(c.457G>A)することにより156番目のグリシンがアスパラギン酸に置換(p.Gly156Asp)する新規変異がヘテロ接合性に見出された．この変異は，PRAAS3の症例において*PSMA4*の変異との組み合わせで発症するとされた，*PSMB9*のp.Gly165Asp変異と異なり，2つのHPの会合面に存在し，HPの二量体化を阻害すると考えられる．そのためβ1iは成熟不全となるが，20Sの発現量と活性が著しく低下するのに比べ26Sの発現量と活性は比較的保たれ，明らかなユビキチン化蛋白質の蓄積はみられなかった．

そこで，*PSMB9*遺伝子のp.Gly165Asp変異の病原性を確認するため，CRISPR-Cas9法でノックインマウスを作成したところ，患児と同様に26Sの機能低下は軽度でユビキチン化蛋白質の蓄積も明らかではないにもかかわらず，T細胞，B細胞，樹状細胞，NK細胞の顕著な減少を認め，特にホモ変異マウスは胸腺を欠き，6～7か月齢までに死亡した．いずれのマウスも清潔な環境下では明らかな炎症所見は示さなかったが，脾臓中の好中球や単球はむしろ増えており，自己炎症の存在を示唆するものであった．それを受けて患児のデータを見直したところ，B細胞減少によりウイルス感染を繰り返しガンマグロブリンの補充が必要な状態であった．

さらに，沖縄の症例と同じく弛張熱，浸潤性紅斑，筋炎，重症肺高血圧，大脳基底核石灰化を示すとともにCD8 T細胞，γδ T細胞，NK細胞が低下し複合型免疫不全を示す岐阜の乳児例にもまったく同じ遺伝子変異を認め，ポリオーマウイルスの持続感染とともにIFN刺激遺伝子の発現亢進も認められた．

表2にそれらの特徴をまとめ，NNS/PRAASと比較した．NNSなどの従来のPRAASと比べ，一見プロテアソーム機能低下は軽度と思われるにもかかわらず，臨床的にはより重症で肺高血圧や免疫不全を伴う新しいPRAASとして，免疫不全

資料 27

表2　NNS/PRAAS と PRAAS-ID の臨床像の比較

	NNS/PRAAS	PRAAS-ID	*Psmb9*変異マウス
発熱	＋	＋	－
皮疹	＋	＋	－
筋炎	＋	＋	NA
肝障害	＋	＋	NA
脾腫	＋	＋	－
脂肪萎縮	＋	－	－
肺高血圧	稀	＋	NA
大脳基底核石灰化	＋	＋	NA
I型IFN異常症	＋	＋(症例2)	＋
ポリオーマウイルス血症	－	＋	NA
血球数	不定	CD8 T細胞・γδ T細胞減少 B細胞減少(症例1)	T細胞・B細胞低下 好中球・単球増多
免疫グロブリン	高値	低値	低値
β1i成熟	不定	不全	不全
プロテアソーム活性	26S, 20S低下	20S低下	20S低下
ユビキチン蓄積	＋	－	－

を伴うPRAAS(PRAAS with immunodeficiency；PRAAS-ID)と名づけ，報告した[28]．なお，症例1は急性肝出血のため11歳で死亡したが，症例2はJAK阻害薬が奏効し，7か月齢時に臍帯血移植を行い，寛解した[29]．以上の知見から，プロテアソームには，まだ知られていない，ユビキチン非依存性にリンパ球の分化成熟にかかわる重要な役割があることが示唆され，今後の検討が待たれる．

おわりに

筆者は皮膚科医であり，皮膚症状を伴う自己炎症性疾患の遺伝子解析から，プロテアソームの世界に足を踏みこんだ．NNSは古くから本邦で存在が知られていたにもかかわらず，非常に稀で患者の発生も散発的であったため，長く研究が進まなかったが，近年の遺伝性自己炎症性疾患の概念と遺伝子解析技術の進歩により，世界的に急速に解析が進んだ．病態におけるI型IFN異常症の果たす役割が明らかとなり，自己炎症と自己免疫の中間に位置する疾患と位置づけられ，JAK阻害薬の応用も試みられている．一方，やはり根本的，また今後の応用拡大のためにはプロテアソーム機能異常そのものを正常化させる試みが必要と考えられる[30]．プロテアソームの機能制御機構自体まだまだ不明な点が多い中，これら稀少遺伝性疾患の原因究明・治療介入によって，プロテアソームの生物学の全貌が明らかとなり，これら稀少遺伝性疾患の治療が可能となるだけでなく，癌や感染症，自己免疫疾患や神経変性疾患などプロテアソーム機能異常がかかわるさまざまな病態の治療につながることが期待される．

文　献

1) 金澤伸雄・編．まるわかり！ 自己炎症性疾患．MB Derma 2020；293.
2) 金澤伸雄，有馬和彦，井田弘明，ほか．中條－西村症候群．日臨免会誌 2011；34：388.
3) 中條　敦．凍瘡ヲ合併セル続発性肥大性骨骨膜症．皮泌誌 1939；45：77.
4) 西村長應，出来利夫，加藤正一郎．2家族に発生した凍瘡様皮膚病変を併発した続発性肥大性骨骨膜症．皮性誌 1950；60：136.
5) Garg A, Hernandez MD, Sousa AB, et al. An autosomal recessive syndrome of joint contractures, muscular atrophy, microcytic anemia, and panniculitis-associated lipodystrophy. J Clin Endocrinol Metab 2010；5：E58.
6) Torrelo A, Patel S, Colmenero I, et al. Chronic

資料 27

atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature (CANDLE) syndrome. J Am Acad Dermatol 2010 ; 62 : 489.
7) Arima K, Kinoshita A, Mishima H, et al. Proteasome assembly defect due to a proteasome subunit beta type 8 (PSMB8) mutation causes the autoinflammatory disorder, Nakajo-Nishimura syndrome. Proc Natl Acad Sci USA 2011 ; 108 : 14914.
8) Agarwal AK, Xing C, DeMartino GN, et al. PSMB8 encoding the β5i proteasome subunit is mutated in joint contractures, muscle atrophy, microcytic anemia, and panniculitis-induced lipodystrophy syndrome. Am J Hum Genet 2010 ; 87 : 866.
9) 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. Arthritis Rheum 2012 ; 64 : 895.
10) McDermott A, Jacks J, Kessler M, et al. Proteasome-associated autoinflammatory syndromes : advances in pathogeneses, clinical presentations, diagnosis, and management. Int J Dermatol 2015 ; 54 : 121.
11) Brehm A, Liu Y, Sheikh A, et al. Additive loss-of-function proteasome subunit mutations in CANDLE/PRAAS patients promote type I IFN production. J Clin Invest 2015 ; 125 : 4196.
12) Poli MC, Ebstein F, Nicholas SK, et al. Heterozygous Truncating variants in POMP escape nonsense-mediated decay and cause a unique immune dysregulatory syndrome. Am J Hum Genet 2018 ; 102 : 1126.
13) de Jesus AA, Brehm A, VanTries R, et al. Novel proteasome assembly chaperone mutations in PSMG2/PAC2 cause the autoinflammatory interferonopathy CANDLE/PRAAS4. J Allergy Clin Immunol 2019 ; 143 : 1939.
14) Sarrabay G, Méchin D, Salhi A, et al. PSMB10, the last immunoproteasome gene missing for PRAAS. J Allergy Clin Immunol 2020 ; 145 : 1015.
15) Ayaki T, Murata K, Kanazawa N, et al. Myositis with sarcoplasmic inclusions in Nakajo-Nishimura syndrome : a genetic inflammatory myopathy. Neuropathol Appl Neurobiol 2020 ; 46 : 579.
16) Ebstein F, Poli Harlowe MC, Studencka-Turski M, Krüger E. Contribution of the unfolded protein response (UPR) to the pathogenesis of proteasome-associated autoinflammatory syndromes (PRAAS). Front Immunol 2019 ; 10 : 2756.
17) Kretschmer S, Lee-Kirsch MA. Type I interferon-mediated autoinflammation and autoimmunity. Curr Opin Immunol 2017 ; 49 : 96.
18) Sanchez GAM, Reinhardt A, Ramsey S, et al. JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. J Clin Invest 2018 ; 128 : 3041.
19) Kanazawa N, Ishii T, Takita Y, et al. Efficacy and safety of baricitinib in Japanese patients with autoinflammatory type I interferonopathies (NNS/CANDLE, SAVI, And AGS). Pediatr Rheumatol 2023 ; 21 : 38.
20) Honda-Ozaki F, Terashima M, Niwa A, et al. Pluripotent stem cell model of Nakajo-Nishimura syndrome untangles proinflammatory pathways mediated by oxidative stress. Stem Cell Reports 2018 ; 10 : 1835.
21) Kanazawa N, Honda-Ozaki F, Saito MK. Induced pluripotent stem cells representing Nakajo-Nishimura syndrome 2019 ; 39 : 11.
22) Kase N, Terashima M, Ohta A, et al. Pluripotent stem cell-based screening identifies CUDC-907 as an effective compound for restoring the in vitro phenotype of Nakajo-Nishimura syndrome. Stem Cells Transl Med 2021 ; 10 : 455.
23) Kitamura A, Maekawa Y, Uehara H, et al. A mutation in the immunoproteasome subunit PSMB8 causes autoinflammation and lipodystrophy in humans. J Clin Invest 2011 ; 121 : 4150.
24) Arimochi H, Sasaki Y, Kitamura A, Yasutomo K. Differentiation of preadipocytes and mature adipocytes requires PSMB8. Sci Rep 2016 ; 6 : 26791.
25) 田中啓二．プロテアソームの生物学－免疫型酵素の発見と分子免疫学への貢献－．アレルギー 2012 ; 61 : 785.
26) 八代田英樹，村田茂穂．酵母からヒトまでのプロテ

アソームの構造と機能．生化学 2012；84：409.
27) 佐伯　康．プロテアソームの作動機序と細胞内動態．生化学 2015；87：705.
28) Kanazawa N, Hemmi H, Kinjo N, et al. Heterozygous missense variant of the proteasome subunit β-type 9 causes neonatal-onset autoinflammation and immunodeficiency. Nat Commun 2021；12：6819.
29) Kataoka S, Kawashima N, Okuno Y, et al. 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；148：639.
30) 村田茂穂，池浦隆真．タンパク質分解装置プロテアソームと創薬．フロンティア 2020；56：11.

＊　　＊　　＊

皮膚臨床 66(1)：41～52，2024 | 41

臨床講義

自己炎症性疾患

金澤　伸雄*

はじめに

「自己炎症性疾患(autoinflammatory diseases)」は，自己免疫疾患（autoimmune diseases）が獲得免疫の制御異常によるのに対して，自然免疫や炎症の制御異常を原因とする稀少疾患として1999年に提唱された，まだ新しい疾患概念です[1]。家族性地中海熱などの「遺伝性周期熱症候群（hereditary periodic fever syndrome)」をプロトタイプとし，発熱や皮疹，関節炎などの症状を呈し，感染症やアレルギー，膠原病などに似ますが，無菌性でアレルゲンなどの誘因がなく，各種自己抗体は陰性です。その多くは単一遺伝子変異による遺伝性の稀少疾患ですが，多遺伝子性と考えられ非遺伝性の疾患や，モザイク変異による後天性の疾患も見出されています。ただし，肥満における飽和脂肪酸や，環状肉芽腫における変性コラーゲンなど，“self”としての自己成分（内因性リガンド）に対してtoll様受容体などを介して反応する炎症応答は，「自然炎症（homeostatic inflammation)」とよばれ，自己炎症とは区別されます。自己免疫（autoimmunity）の“auto”が“self”を意味するのに対し，自己炎症(autoinflammation）の“auto”はむしろ“automatic（自動)”や“autonomous（自律)”の意味と捉えれば，その違いがわかりやすくなります[2]。

本稿で紹介する，難病指定を受ける代表的な遺伝性自己炎症性疾患を**表1**に示します。そのほかにも，汎発性膿疱性乾癬を呈するIL-36受容体アンタゴニスト欠損症（deficiency of interleukin thirty-six receptor antagonist；DITRA）や遺伝性血管性浮腫（hereditary angioedema；HAE）など，難病指定を受ける重要な遺伝性自己炎症性疾患がありますが，通常は別に扱われます。一方，次世代シーケンサーを用いた全ゲノム解析やエキソーム解析により，それまで遺伝性と考えられていなかった孤発例においても新たな遺伝子変異が発見され，例えばE1ユビキチンリガーゼをコードする*UBA1*遺伝子が単球・顆粒球などのミエロイド系細胞に特異的に体細胞モザイク変異をおこすことで発症するVEXAS（vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic）症候群など，まだまだ新たな疾患概念が生まれています[3]。皮膚病変はこれらの疾患の重要な特徴であり，診断の手掛かりとなるため，紅斑症や蕁麻疹，肉芽腫症，好中球性皮膚症，凍瘡・血管炎など，よくみられる皮膚症状から自己炎症性疾患を分類することで，その背景にある遺伝子異常や炎症制御異常との関連を理解しようという試みもなされています（**表2**）[4]。では，この分類に沿って，各疾患について詳しくみていきましょう。

❶ 自己炎症性紅斑症

1. 家族性地中海熱（familial Mediterranean fever；FMF）

ローマ時代より地中海世界で知られてきた疾患で，本邦でももっとも多い遺伝性自己炎症性疾患です。2～3日で自然に軽快する，発熱と胸痛や腹

* Nobuo KANAZAWA，兵庫医科大学，皮膚科学教室，主任教授

Key words　遺伝性自己炎症性疾患，指定難病，インフラマソーム，NLRファミリー，I型IFN

表 1　難病指定を受ける代表的な遺伝性自己炎症性疾患

疾患	家族性地中海熱（FMF）	高IgD症候群（HIDS）	TNF受容体関連周期性症候群（TRAPS）	クリオピリン関連周期熱症候群（CAPS）			Blau症候群	化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ（PAPA）症候群	中條・西村症候群	遺伝性自己炎症疾患			
				家族性寒冷自己炎症性症候群（FCAS）	Muckle-Wells症候群	慢性乳児神経皮膚関節（CINCA）症候群				Aicardi-Goutières症候群	アデノシンデアミナーゼ-2（ADA2）欠損症	NLRC4異常症	A20ハプロ不全症
皮膚症状	丹毒様紅斑	紅斑	（筋肉痛に伴う）移動性紅斑	蕁麻疹様紅斑			苔癬様丘疹結節性紅斑	壊疽性膿皮症嚢胞性痤瘡	凍瘡様紅斑結節性紅斑脂肪萎縮	凍瘡様紅斑	蛇状皮斑Raynaud症状	蕁麻疹様紅斑水疱	痤瘡様皮疹結節性紅斑口腔アフタ外陰部潰瘍
遺伝形式	劣性・優性	劣性	優性	優性（まれにモザイク）			優性（まれにモザイク）	優性	劣性	劣性・優性	劣性	優性	優性
責任遺伝子	*MEFV*	*MVK*	*TNFRSFIA*	*NLRP3*			*NOD2*	*PSTPIP1*	*PSMB8, PSMA3, PSMB4, PSMB9, PSMB10, PSMG2, POMP*	*TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, ADAR, IFIH1, LSM11, RNU7-1*	*ADA2*	*NLRC4*	*TNFAIP3*
発症年齢	幼児～青年	乳幼児	幼児～成人	乳児～青年	乳児～青年	新生児～乳児	幼児	幼児	乳幼児	新生児～乳児	乳児	乳児	新生児～青年
発熱	＋	＋	＋	＋	＋	＋	−/＋	−/＋	＋	＋	＋	＋	＋
皮膚外症状	有痛性腹膜炎胸膜炎関節炎	腹痛，嘔吐下痢関節炎有痛性リンパ節腫脹	腹痛，胸痛移動性筋肉痛結膜炎関節痛	関節痛結膜充血	関節炎感音性難聴	無菌性髄膜炎成長軟骨異常増殖	関節炎ぶどう膜炎	反復性化膿性無菌性関節炎針反応	大脳基底核石灰化脂肪萎縮関節拘縮	頭蓋内石灰化早発性脳症痙攣発達遅滞自己免疫疾患	麻痺，痺れ視力障害筋痛関節痛	関節痛，腸炎マクロファージ活性化症候群	消化管潰瘍ぶどう膜炎関節炎自己免疫疾患
アミロイドーシス	＋＋	＋	＋＋	＋	＋＋	＋	−	−	−	−	−	＋	−
治療	コルヒチン，カナキヌマブ	ステロイド，カナキヌマブ	ステロイド，カナキヌマブ	ステロイド，カナキヌマブ			ステロイド，TNFα抗体	ステロイド，TNFα抗体	ステロイド，JAK阻害薬	ステロイド，JAK阻害薬	TNFα抗体，骨髄移植	ステロイド，カナキヌマブ	ステロイド，コルヒチン，TNFα抗体
指定難病	266	267	108	106			110	269	268	325			

表 2　皮膚症状別に分類した遺伝性自己炎症性疾患と関連疾患

自己炎症性紅斑症
・家族性地中海熱（FMF） ・高 IgD 症候群（HIDS） メバロン酸キナーゼ欠損症（MKD） ・TNF 受容体関連周期性症候群（TRAPS）
自己炎症性蕁麻疹
・クリオピリン関連周期熱症候群（CAPS） 家族性寒冷自己炎症性症候群（FCAS） Muckle-Wells 症候群 慢性乳児神経皮膚関節（CINCA）症候群 ・NLRC4 異常症
自己炎症性肉芽腫症
・Blau 症候群 若年発症サルコイドーシス
自己炎症性好中球性皮膚症
・化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ（PAPA）症候群 高亜鉛・高カルプロテクチン血症（Hz/Hc） PSTPIP 関連骨髄関連炎症（PAMI）症候群 関連疾患：PASH 症候群，PAPASH 症候群，PsAPASH 症候群，PASS 症候群，PAC 症候群， 好中球性皮膚症を伴うピリン関連自己炎症性疾患（PAAND） ・A20 ハプロ不全症（HA20）
自己炎症性脂肪萎縮症
・中條・西村症候群 プロテアソーム関連自己炎症性症候群（PRAAS） 脂肪萎縮と発熱を伴う慢性非典型的好中球性皮膚症（CANDLE）症候群 関連疾患：免疫不全を伴う PRAAS（PRAAS-ID）
自己炎症性凍瘡・血管炎
・Aicardi-Goutiéres 症候群（AGS） 関連疾患：乳児発症 STING 関連血管炎（SAVI），家族性凍瘡様ループス（FCL） ・アデノシンデアミナーゼ-2（ADA2）欠損症

痛を伴う漿膜炎発作を特徴とします。発作時のみ血清アミロイドなどの炎症マーカーが陽性になりますが，無治療ではアミロイドーシスによる不可逆性の機能不全をきたすことがあり，注意を要します。皮疹として丹毒様紅斑が有名ですが，まれにしかみられません。従来，常染色体潜性遺伝性とされ，1997 年に原因としてピリン（pyrin）をコードする *MEFV* 遺伝子変異が同定されました[5]。ただ，*MEFV* 遺伝子には健常者でもよくみられる多型が多く，エキソン 10 のまれな変異（M680I，M694I，M694V，V726A）以外は診断に直結するものではないことに注意を要します。

ピリンは当初，後述する NLRP3 インフラマソーム（inflammasome）の抑制因子として働くと考えられましたが，孤発性や顕性遺伝性の場合は，独自に ASC とプロカスパーゼ 1 と会合して形成するピリンインフラマソームが異常に活性化し，IL-1β が過剰産生されると考えられています（図 1）。コルヒチンが有効で診断基準にも取り入れられていますが，副作用などで使用できない例やコントロール不良例では抗 IL-1β 抗体のカナキヌマブ（イラリス®）が有効で保険適用となっています。

■2. 高 IgD 症候群（hyper-IgD syndrome；HIDS）

オランダ型の遺伝性周期熱症候群とよばれた非常にまれな疾患です。HIDS と命名されたように血清 IgD 高値が特徴的ですが，必発ではありません。HMG-CoA からのコレステロール合成経路の中間で働くメバロン酸キナーゼをコードする *MVK* 遺伝子のホモ接合性機能喪失型変異による，常染色体潜性遺伝性疾患です[6]。活性を完全に欠損すると，先天性代謝異常症であるメバロン酸尿症となりますが，HIDS とあわせてメバロン酸キナーゼ欠損症（mevalonate kinase defi-

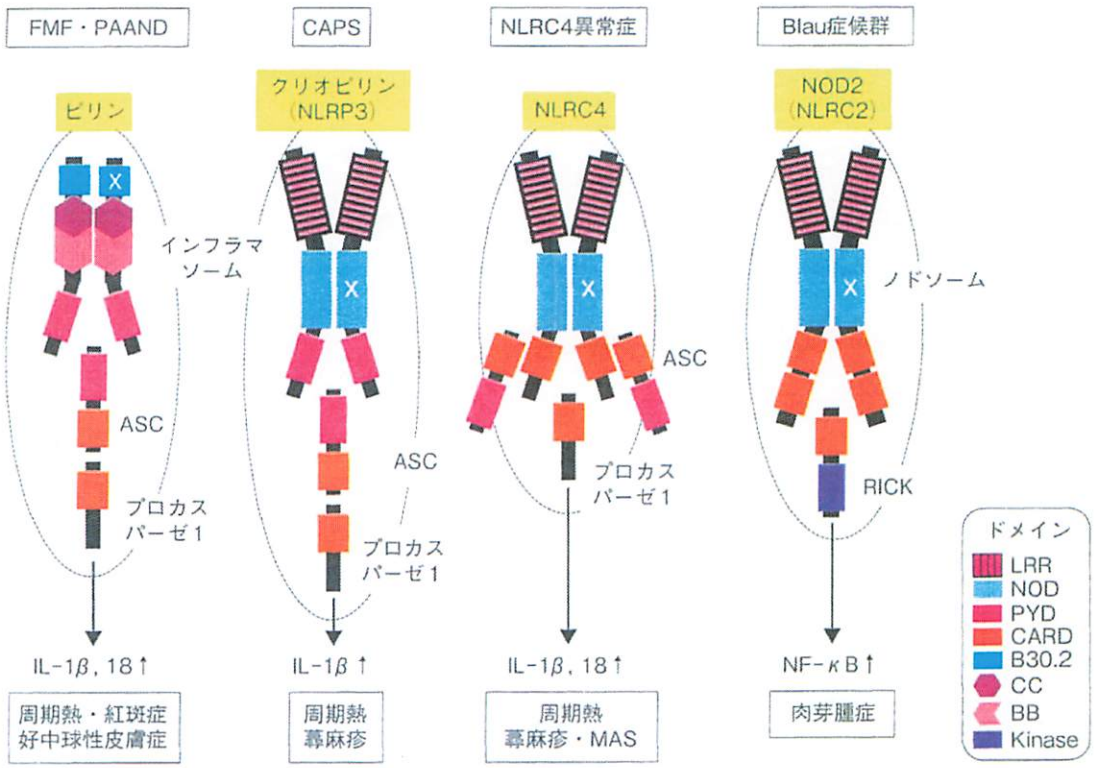


図1　ピリンと各種NLRファミリーパターン認識受容体の変異による遺伝性自己炎症性疾患：Xはヘテロ接合性変異を示す。

ciency；MKD）ともよばれます。HIDSでは乳児期早期に発症する反復性発熱と有痛性リンパ節腫脹，腹部症状，関節炎を呈し，紅斑や紫斑を伴うこともありますが，メバロン酸尿症になると，これらの症状に加え先天奇形や精神発達障害を伴い重症となります。診断基準に発作時の尿中メバロン酸高値とメバロン酸キナーゼ活性低下が含まれますが，測定可能な施設は限られます。

メバロン酸キナーゼ活性の低下により，メバロン酸が蓄積し，その後の中間代謝物が減少しますが，特にゲラニルゲラニルピロリン酸が減少し，NLRP3インフラマソームを制御するRho GTPaseのゲラニルゲラニル化が低下することによって，IL-1βによる炎症を生じるとされます。軽症例にはHMG-CoA還元酵素阻害薬であるスタチンも用いられますが，ステロイド無効例にはやはりカナキヌマブが有効で，保険適用となっています。

3. TNF受容体関連周期性症候群（TNF receptor-associated periodic syndrome；TRAPS）

常染色体顕性の遺伝性周期熱症候群とよばれ，I型TNF受容体をコードする*TNFRSF1A*遺伝子のヘテロ接合性変異が見出されたことから，自己炎症の概念が提唱される契機となった疾患です[1]。比較的長い弛張熱発作を繰り返し，胸痛，腹痛，関節痛，移動性の筋肉痛とそれに伴う紅斑，結膜炎を呈します。若年性特発性関節炎や成人Still病との鑑別を要し，アミロイドーシスの合併にも注意が必要です。

当初，変異によって，細胞膜上に発現するTNF受容体の細胞外領域が切断されず負のフィードバックがかからなくなることが本疾患の原因と考えられ，抗TNFα製剤が治療に用いられました。しかし最近では，変異したTNF受容体が細胞内に蓄積することに伴う活性酸素ストレスから，MAPキナーゼを介した炎症とともにインフラマソームを介したIL-1β産生が生じると考えられています。ステロイド減量が難しい症例ではやはりカナキヌマブが有効であり，保険適用となっています。

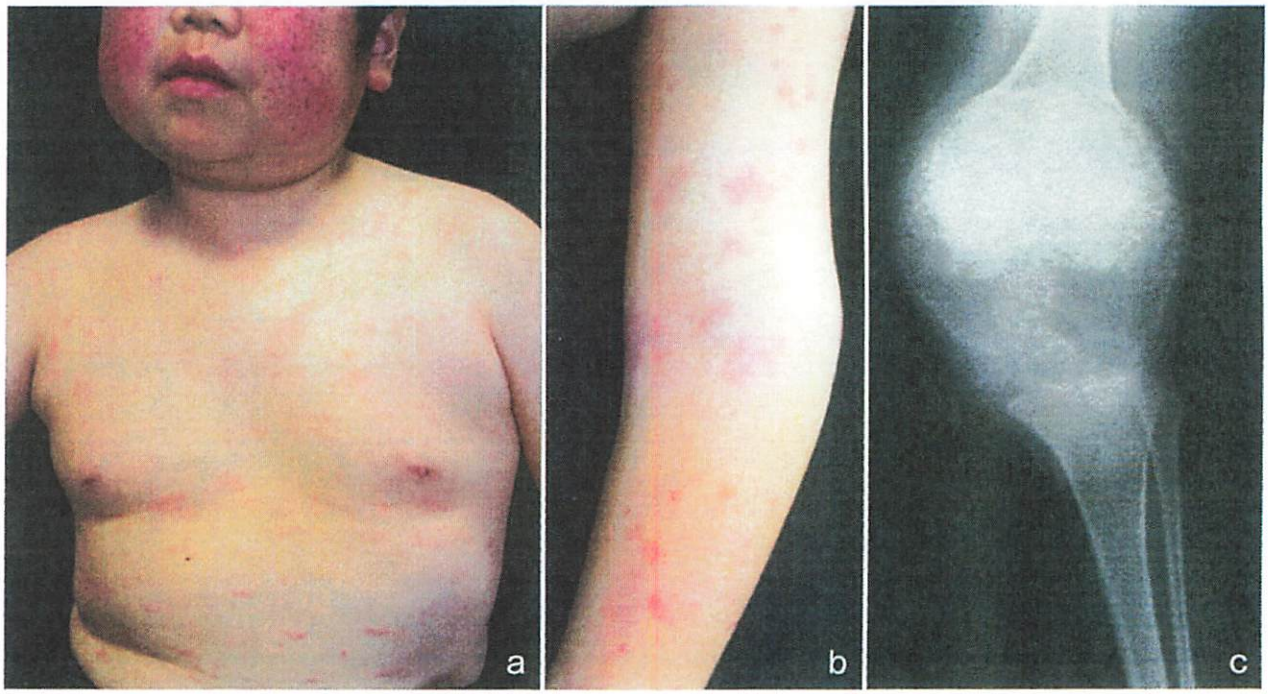


図2　クリオピリン関連周期熱症候群の臨床像：全身の蕁麻疹様紅斑（a，b）と膝の骨過形成（c）を認める。
（文献2）より引用）

② 自己炎症性蕁麻疹

■1. クリオピリン関連周期熱症候群（cryopyrin-associated periodic syndrome；CAPS）

クリオピリン（cryopyrin）をコードする*NLRP3*遺伝子のヘテロ接合性機能獲得型変異による常染色体顕性遺伝性疾患です[7]。寒冷曝露後に蕁麻疹とともに悪寒，発熱，関節痛，筋肉痛を伴う発作を繰り返す，軽症型の家族性寒冷自己炎症性症候群（familial cold-induced autoinflammatory syndrome；FCAS），寒冷曝露に関係なくこれらの症状を伴う蕁麻疹発作を繰り返し，感音性難聴と腎アミロイドーシスをきたす中等症型のマックル・ウェルズ（Muckle-Wells）症候群，乳児期発症の蕁麻疹様皮疹，慢性髄膜炎，関節炎を3主徴とする重症型の慢性乳児神経皮膚関節（chronic infantile neurological cutaneous articular；CINCA）症候群からなります（図2-a～c）。通常の遺伝子検査で変異がみられなくても，精査により体細胞モザイク変異が検出されることがあり，特に遅発性の場合はミエロイド系細胞優位に変異が検出されることが報告されています[8][9]。

クリオピリン/NLRP3は，核酸や尿酸結晶などさまざまな危険・傷害刺激に反応する，NOD様受容体（NOD-like receptor；NLR）ファミリーに属する細胞内パターン認識受容体で，刺激を受けて活性化するとASCとプロカスパーゼ1と会合してインフラマソームとよばれる複合体を形成し，すでに細胞内に蓄えられていたプロIL-1βからIL-1βを切り出して細胞外に放出するとともに，ピロトーシス（pyroptosis）とよばれる細胞死を誘導します（図1，3）。

CAPSでは，遺伝子変異によってNLRP3インフラマソームが異常に活性化し，IL-1βが過剰に産生されることが主な病因であり，カナキヌマブや本邦未承認のIL-1受容体アンタゴニスト（IL-1 receptor antagonist；IL-1Ra）製剤が著効します。

ちなみにIL-1RaはIL-1α/βと相同性が高く，炎症時に新たにmRNA産生が誘導され遅れて分泌されてIL-1α/βと受容体との結合を拮抗的に阻害します（図3）。IL-1Ra欠損症（deficiency of IL-1Ra；DIRA）は生後間もなくからの膿疱症，骨髄炎，骨膜炎を特徴とする常染色体潜性遺伝性の自己炎症性疾患で[10]，小児慢性特定疾病に登録されていますが，本邦での報告はなく指定難病としての登録はありません。

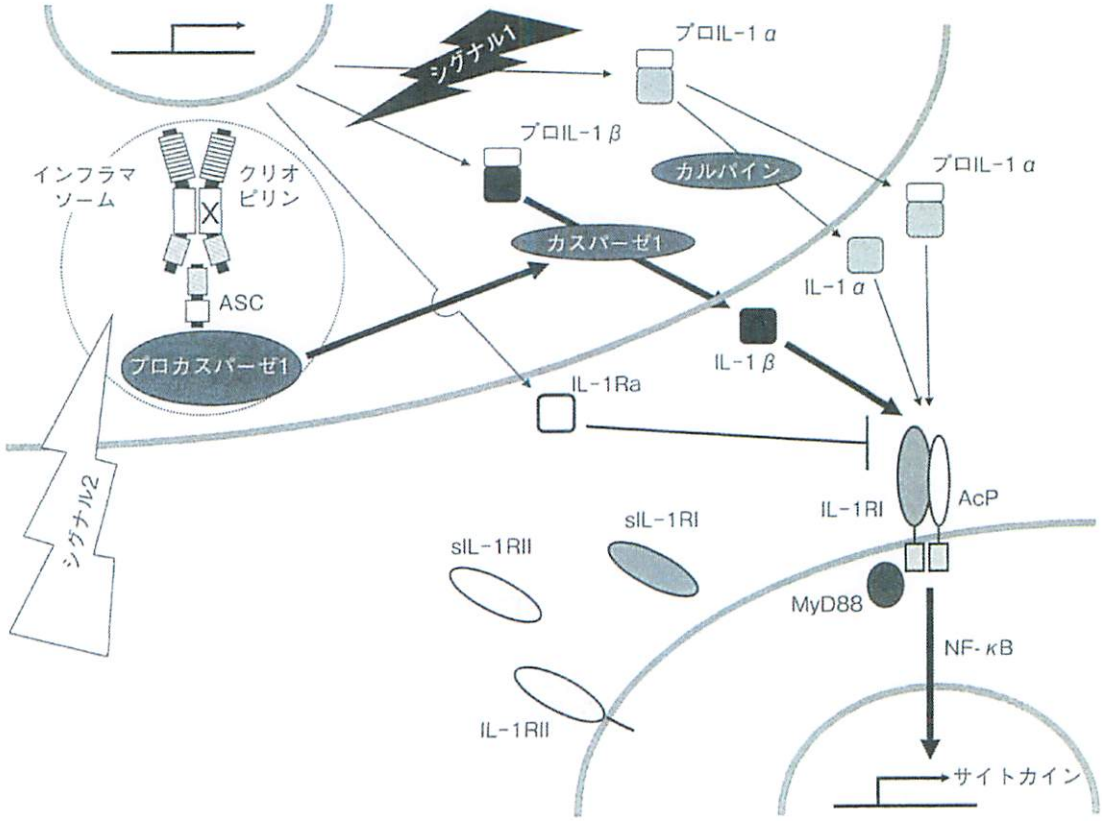


図 3　*NLRP3* 変異による IL-1β 過剰応答メカニズム：NLRP3 インフラマソームの異常活性化のため，太い矢印に従って IL-1β 過剰応答性炎症が発現する。遅れて分泌される IL-1Ra のほか，可溶性受容体やデコイ受容体も IL-1β 抑制因子として機能する。

■2. NLRC4 異常症

NLRC4 遺伝子のヘテロ接合性変異によって発症する，若年発症の周期熱や関節痛を伴う寒冷蕁麻疹[11]や乳児期発症の反復性腸炎，マクロファージ活性化症候群（macrophage activation syndrome；MAS）[12]などを総称し，NLRC4 異常症とよびます。特に寒冷蕁麻疹は，CAPS における FCAS と似ることから，FCAS4 ともよばれます。ちなみに，FCAS2 は *NLRP12*，FCAS3 は *PLCG2* 遺伝子の変異が原因です。

NLRC4 は，NLRP3 や NOD2 と同様，NLR ファミリーの細胞内パターン認識受容体に属し，細菌の鞭毛成分を認識します。NLRC4 は NOD2（NLRC2）と同様にエフェクタードメインとしてカスパーゼリクルートドメイン（caspase recruitment domain；CARD）をもちますが，ピリンドメイン（pyrin domain；PYD）をもつ NLRP3 と同様に，活性化すると ASC とプロカスパーゼ 1 と会合してインフラマソームを形成します（図 1）。変異による NLRC4 インフラマソームの異常活性化によって，IL-1β とともに IL-18 の過剰産生がおこるために多彩な病像を呈すると考えられることから，カナキヌマブとともに IL-18 を抑える新しい薬剤の開発が期待されています。

❸ 自己炎症性肉芽腫症

■1. ブラウ（Blau）症候群

NOD2（*NLRC2*）遺伝子のヘテロ接合性機能獲得型変異による常染色体顕性遺伝性疾患です。乳幼児期に発症し，非乾酪性類上皮細胞肉芽腫による特徴的な皮膚炎，関節炎，ぶどう膜炎を 3 主徴とします（図 4-a～d）。従来，若年発症サルコイドーシス（early-onset sarcoidosis；EOS）とよばれていた疾患も含まれます[13]。

NOD2 は，抗原提示細胞内において，細菌細胞壁ペプチドグリカンの共通成分であるムラミルジペプチド（muramyl dipeptide；MDP）によって活性化し，RICK というキナーゼを介して NF-κB

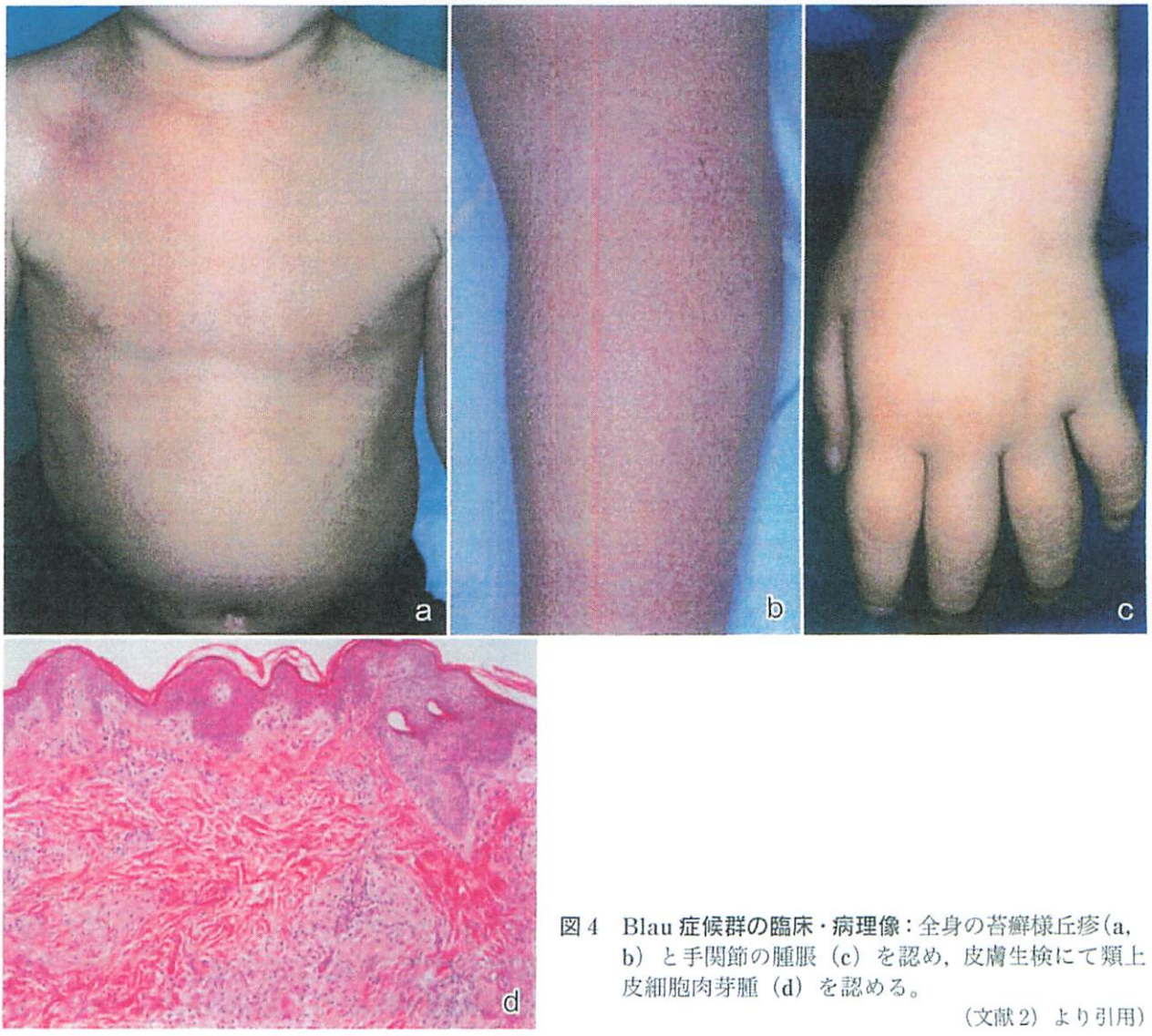


図 4　Blau 症候群の臨床・病理像：全身の苔癬様丘疹（a, b）と手関節の腫脹（c）を認め，皮膚生検にて類上皮細胞肉芽腫（d）を認める。
（文献 2）より引用）

の活性化を誘導するパターン認識受容体です。クリオピリン/NLRP3 と同じく NLR ファミリーに属し，Blau 症候群の原因となる変異は CAPS の原因となる *NLRP3* 変異と構造的・機能的相同性を示します（図 1）。Blau 症候群と同じく肉芽腫性炎症を示す Crohn 病において認められる機能喪失型変異との違いなど，変異から肉芽腫形成に至る詳細なメカニズムは未だ不明です。単球の IL-1β 産生能はむしろ低下しており[14]，不可逆な関節変形や視力低下を予防するために抗 TNFα 製剤が有用です[15]。

❹ 自己炎症性好中球性皮膚症

■1. 化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ（pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne；PAPA）症候群と PAPA 関連疾患

PSTPIP1 遺伝子のヘテロ接合性機能獲得型変異によるまれな常染色体顕性遺伝性疾患で，幼児期に反復性化膿性無菌性関節炎で発症し，思春期になって壊疽性膿皮症，嚢腫性痤瘡を順に発症します[16]。特定の変異（E250K，E257K）によって成長障害や汎血球減少などを生じる重症の病態は，高亜鉛・高カルプロテクチン血症（hyperzincemia with hypercalprotectinemia；Hz/Hc）あるいは PSTPIP1 関連骨髄関連炎症（PSTPIP1-asso-

図 5　PASH 症候群の臨床像：間擦部の化膿性汗腺炎（a）と下腿の壊疽性膿皮症（b，c）を認める。

ciated myeloid-related inflammatory；PAMI）症候群とよばれます[17]。そのほか，関節症状がなく皮膚症状のみで化膿性汗腺炎を伴う PASH（pyoderma gangrenosum, acne, suppurative hidradenitis）症候群（**図 5-a～c**）[18]，PASH に化膿性関節炎を伴う PAPASH 症候群，PASH に乾癬性関節炎を伴う PsAPASH 症候群，PASH に脊椎関節炎を伴う PASS 症候群，さらに化膿性汗腺炎の代わりに潰瘍性大腸炎を伴う PAC 症候群など，多彩な PAPA 関連疾患が報告され，*PSTPIP1* のほかにも，家族性化膿性汗腺炎の原因であるγセクレターゼ遺伝子複合体を形成する *NCSTN* の変異や，*MEFV*，*NOD2* などにさまざまな変異や疾患関連多型が同定されています[19][20]。特に，*MEFV* の S242R，E244K 変異のヘテロ接合によって小児期から関節痛や筋痛を伴って発熱と好中球性皮膚症を繰り返す顕性遺伝性疾患は，好中球性皮膚症を伴うピリン関連自己炎症性疾患（pyrin-associated autoinflammation with neutrophilic dermatosis；PAAND）とよばれます[21]。

PSTPIP1 は，ピリンインフラマソームの制御因子として働くとともに，細胞骨格のアクチンとも会合し，両者のバランスによって炎症を制御しています。変異によってピリン制御機能が弱まると同時にアクチン機能が亢進することにより，特徴的な好中球性炎症をおこすと考えられています。

■2. A20 ハプロ不全症（haploinsufficiency for A20；HA20）

TNFAIP3 遺伝子のヘテロ接合性変異によって，そのコードする A20 が機能不全をきたして発症する，常染色体顕性遺伝性疾患です。新生児期から若年期に発熱，反復性口腔内アフタ，皮疹，関節痛，外陰部潰瘍，消化管潰瘍，ぶどう膜炎などの Behçet 病様症状を発症するとともに，橋本病や全身性エリテマトーデス，自己免疫性肝炎などの自己免疫疾患の併発もみられるのが特徴です[22]。

A20 は E3 ユビキチンリガーゼ活性と脱ユビキチン化酵素活性をあわせもちますが，総体として TNFα シグナルを抑制性に制御することから，変異に伴うハプロ不全性機能低下によって，各種炎症性サイトカインの産生が亢進すると考えられています。

⑤ 自己炎症性脂肪萎縮症

■1. 中條・西村症候群とプロテアソーム関連自己炎症性症候群（proteasome-associated autoinflammatory syndrome；PRAAS）

免疫プロテアソームを構成する誘導型の β5i サブユニットをコードする *PSMB8* 遺伝子のホモ接合性変異による，常染色体潜性遺伝性疾患です。

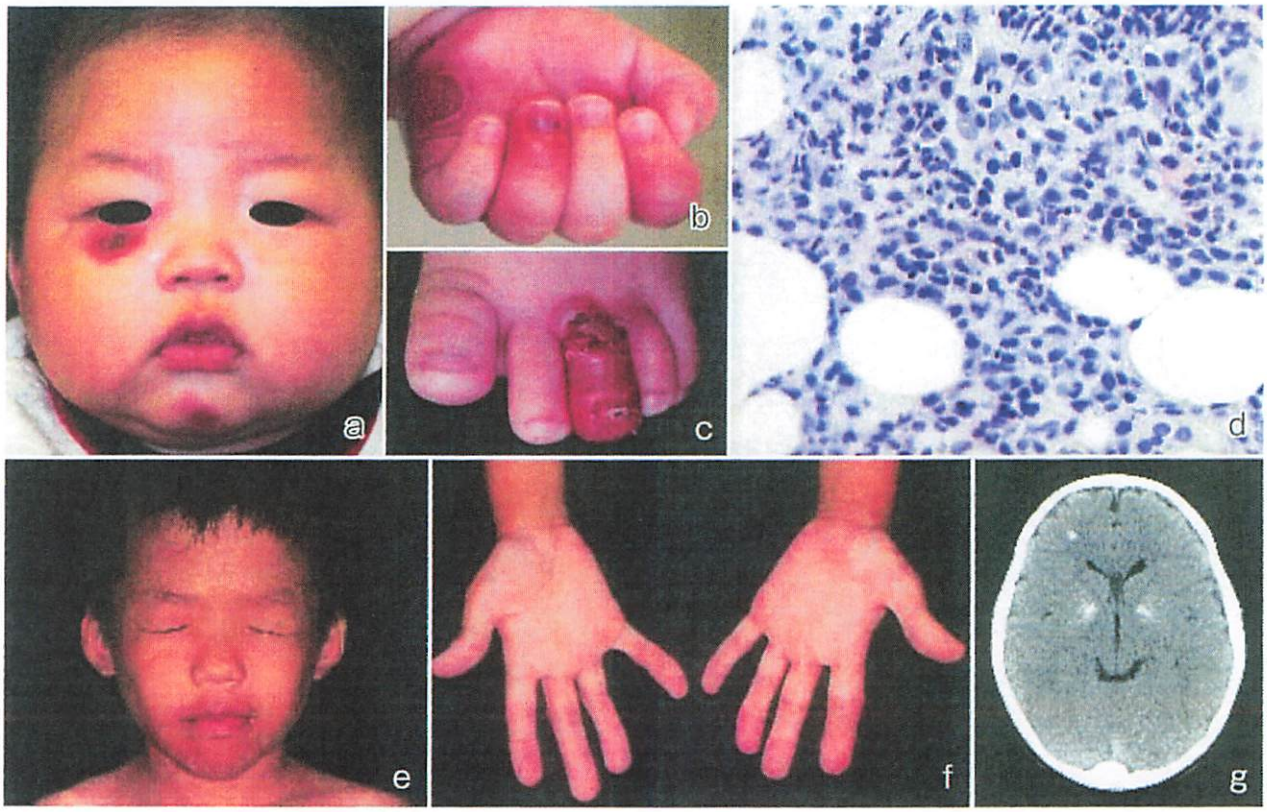


図 6　中條・西村症候群の臨床像：顔面と手の凍瘡様皮疹（a～c）で発症し，徐々に顔面の痩せ（e）と長く節くれだった指（f）が目立つようになる。皮膚生検にて異型な好中球・組織球の浸潤（d）と CT にて大脳基底核石灰化（g）を認める。

（文献 24）より引用）

幼小児期に特に冬季の手足や顔面の凍瘡様皮疹にて発症し，四肢・体幹の結節性紅斑様皮疹や筋炎，弛張熱を不定期に繰り返すとともに，徐々に上半身を中心とした脂肪筋肉萎縮が進行し，特徴的な痩せた顔貌・関節拘縮をきたします（**図 6-a～g**）[23]。明らかな精神発達遅滞はありませんが，大脳基底核石灰化も特徴の 1 つです。1939 年に世界で初めて本邦から報告された疾患で，血族婚が多いため限られた地域にのみみられます。長く本邦固有とされてきましたが，近年になって広く世界各国から，脂肪萎縮と発熱を伴う慢性非典型的好中球性皮膚症（chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature；CANDLE）症候群など，*PSMB8* だけでなくそれ以外のサブユニット（*PSMA3*, *PSMB4*, *PSMB9*, *PSMB10*）やプロテアーゼ複合体の形成に関わるシャペロン（*PSMG2*, *POMP*）遺伝子の変異による同一病態が報告されるようになり，あわせてプロテアソーム関連自己炎症性症候群（PRAAS）と総称されます[24)25)]。

PSMB8 遺伝子は，免疫プロテアソームのコア粒子を構成する誘導型の β5i サブユニットをコードします。変異によって，β5i のキモトリプシン活性が著しく低下するだけでなく，隣接するサブユニットとの接合面の変化のために複合体の形成不全がおこり，免疫プロテアソームのすべての酵素活性が大きく低下する結果，分解されるべきユビキチン化・酸化蛋白質がマクロファージなど各種細胞内に蓄積することによって，I 型 IFN 応答異常を特徴とする炎症と萎縮をきたします。それに対して，IFN 受容体シグナルを抑える JAK 阻害薬の有効性が示されています。

最近筆者らは，誘導型の β1i サブユニットをコードする *PSMB9* 遺伝子の新規ヘテロ接合性変異によって，免疫プロテアソームの酵素活性低下は部分的でユビキチン化蛋白質の蓄積も目立たないにもかかわらず，凍瘡様皮疹，大脳基底核石灰化のほかに重症肺高血圧と獲得免疫不全を呈する

図 7　Aicardi-Goutiéres 症候群の父子の臨床像：父（b）子（a）ともに耳介と手足に凍瘡様皮疹を認めるが，手指の屈曲拘縮と足底の胼胝，大脳基底核石灰化は子（a）にのみ認める。子は精神発達遅滞，父は認知症を伴った。

（a ならびに b の臨床像は文献 28）より引用）

本邦 2 症例を見出し，免疫不全を伴う PRAAS（PRAAS with immunodeficiency；PRAAS-ID）として報告しましたが，臨床的にも病態的にもその他の PRAAS とは異なると考えられます[26]。

⑥ 自己炎症性凍瘡・血管炎

1. エカルディ・グティエール（Aicardi-Goutiéres）症候群と関連疾患

TREX1，*RNASEH2B*，*RNASEH2C*，*RNASEH2A*，*SAMHD1*，*ADAR*，*IFIH1*，*LSM11*，*RNU7-1* の 9 つの遺伝子のいずれかの変異による遺伝性早発性脳症であり，神経症状，脳内石灰化，髄液異常を特徴とします（**図 7-a，b**）[27][28]。胎内感染が疑われる偽性 TORCH（toxoplasma，others，rubella，CMV，HSV）症候群の 1 つであり，発熱，肝脾腫や凍瘡様皮疹などの神経外症状も伴います。*TREX1* は 3'-5'DNA エキソヌクレアーゼ，*RNASEH2* は RNA：DNA ハイブリッド RNA ヌクレアーゼ，*SAMHD1* は 3' エキソヌクレアーゼと dNTP トリホスフォヒドロラーゼ，*ADAR* は RNA アデノシンデアミナーゼ活性をもち，いずれも核酸の代謝に関わることから，その機能喪失型変異により細胞内に DNA や RNA が蓄積してその応答シグナルが亢進することが病因と考えられます（**図 8**）。一方，*IFIH1* は dsRNA の細胞内受容体である MDA5 をコードすることから，その機能獲得型変異により dsRNA 応答シグナルが亢進することが病因と考えられます。さらに最近，U7 snRNP 複合体を構成する *LSM11* と U7 snRNA をコードする *RNU7-1* 遺伝子の機能獲得型変異が新たに報告されました。これらの変異は cGMP-AMP 合成酵素（cyclic GMP-AMP synthase；cGAS）を活性化し，STING（stimulator of IFN genes）を介して I 型 IFN 産生を誘導します[29]。

さらに，STING をコードする *STING1* 遺伝子の機能獲得型変異によって生じる乳児発症 STING 関連血管炎（STING-associated vasculopathy with onset in infancy；SAVI）では，乳児期から重篤な間質性肺炎や大血管炎をきたします[30]。一方，*TREX1*，*SAMHD1*，*STING1* 遺伝子のいずれかの変異によって生じる常染色体顕性遺伝性の家族性凍瘡様ループス（familial chilblain lupus；FCL）は，神経症状を欠き凍瘡様皮疹を呈する皮膚エリテマトーデスの一型ともされます

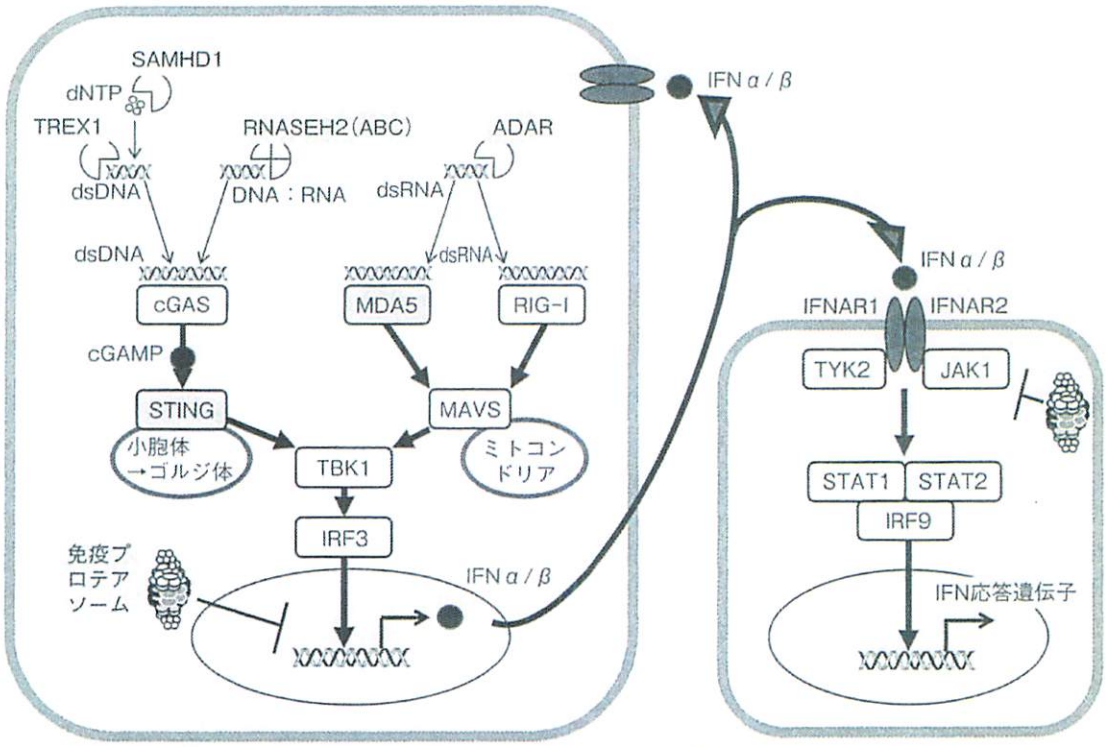


図 8　核酸代謝・認識異常による I 型 IFN 過剰応答メカニズム：灰色で塗った，核酸の代謝に関わる酵素や，dsRNA を認識する MDA5，dsDNA シグナルの中継分子である STING の変異により，太い矢印に従って I 型 IFN の過剰応答性炎症が発現する。詳細は不明だが，免疫プロテアソーム異常は I 型 IFN の過剰産生と過剰反応の双方に関与するらしい。

が，脳動脈瘤を伴う症例もあり，注意が必要です[31]。これらの疾患は，中條・西村症候群とともに，I 型 IFN 応答が亢進していわゆる IFN signature を呈する，自己炎症性 I 型 IFN 異常症としてまとめられます。

■2. アデノシンデアミナーゼ-2（adenosine deaminase-2；ADA2）欠損症

ADA2 遺伝子のホモ接合性機能喪失型変異による常染色体潜性遺伝性疾患であり，若年発症結節性多発動脈炎とよばれていたものです。ラクナ梗塞を特徴とする中小動脈炎による脳血管障害と，網状皮斑を特徴とする皮膚症状を主症状とします。発熱などの炎症症状を伴うことが多く，皮下結節，指趾の紫斑や壊疽，Raynaud 症状，口内炎なども認めます[32]。血漿中 ADA2 活性の明らかな低下によって診断されます。

ADA2 は増殖因子としてマクロファージの分化に作用することから，ADA2 欠損によるマクロファージ分化異常が原因と考えられています。重篤な免疫不全を呈し，酵素補充療法が必要な ADA 欠損症と異なり，ADA2 補充療法は実用化されていません。

● おわりに

難病指定を受けている遺伝性自己炎症性疾患を中心に，関連疾患について概説しました。それら難病の原因となる遺伝子変異については，かずさ遺伝子検査室での単独遺伝子あるいは鑑別診断を目的としたパネルでの複数遺伝子の検査が保険適用となっていますが，遺伝子検査にあたっては遺伝カウンセリング体制の整備が必要です。日本免疫不全・自己炎症学会のホームページ（https://jsiad.org/）には，実際の症例について，遺伝子検査の要否やその選択，紹介先などについて相談できるコーナーもあるので，診療・検査体制の最新情報について適宜確認してください。

文　献

1) McDermott MF et al：Cell, 97：133-144, 1999
2) Kanazawa N, Furukawa F：J Dermatol, 34：601-618, 2007

3) Beck DB et al：N Engl J Med, 383：2628-2636, 2020
4) Kanazawa N：Front Immunol, 11：475, 2020
5) The International FMF Consortium：Cell, 90：797-807, 1997
6) Drenth JP et al：Nat Genet, 22：178-181, 1999
7) Hoffman HM et al：Nat Genet, 29：301-305, 2001
8) Saito MK et al：Arthritis Rheum, 52：3579-3585, 2005
9) Nishikomori R et al：Int Immunol, 31：649-655, 2019
10) Aksentijevich I et al：N Engl J Med, 360：2426-2437, 2009
11) Kitamura A et al：J Exp Med, 211：2385-2396, 2014
12) Canna SW et al：Nat Genet, 46：1140-1146, 2014
13) Kanazawa N et al：Blood, 105：1195-1197, 2005
14) Masumoto J et al：Arthritis Rheum, 60：2544-2545, 2009
15) Matsuda T et al：Front Immunol, 13：895765, 2022
16) Wise CA et al：Hum Mol Genet, 11：961-969, 2002
17) Holzinger D et al：J Allergy Clin Immunol, 136：1337-1345, 2015
18) Saito N et al：J Dermatol, 45：e213-e214, 2018
19) Duchatelet S et al：Br J Dermatol, 173：610-612, 2015
20) Marzano AV et al：Br J Dermatol, 176：1588-1598, 2017
21) Masters SL et al：Sci Transl Med, 8：332ra45, 2016
22) Zhou Q et al：Nat Genet, 48：67-73, 2016
23) Arima K et al：Proc Natl Acad Sci USA, 108：14914-14919, 2011
24) Kunimoto K et al：Dermatology, 227：26-30, 2013
25) Brehm A et al：J Clin Invest, 125：4196-4211, 2015.
26) Kanazawa N et al：Nat Commun, 12：6819, 2021
27) Abe J et al：Rheumatology, 53：448-458, 2014
28) 花見由華ほか：Visual Dermatol, 16：133-135, 2017
29) Uggenti C et al：Nat Genet, 52：1364-1372, 2020
30) Liu Y et al：N Engl J Med, 371：507-518, 2014
31) Nohara T et al：Lancet Rheumatol, 2：e724, 2020
32) Zhou Q et al：N Engl J Med, 370：911-920, 2014

皮膚科，5(1)：64-69，2024

特集 遺伝性皮膚疾患

アトピー性皮膚炎と鑑別を要する遺伝性疾患*

金澤伸雄**

Key Words：atopic dermatitis(AD)，hyper-IgE syndrome(HIES)，hereditary diseases，Netherton syndrome，Wiskott-Aldrich syndrome(WAS)

はじめに

アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2021によると，アトピー性皮膚炎は「増悪と軽快を繰り返す瘙痒のある湿疹を主病変とし，患者の多くはアトピー素因を持つ」疾患と定義される[1]．特徴的な左右対称性の分布を示し，年齢により好発部位が異なる．乳児期あるいは幼児期に発症し小児期に寛解するものが多いが，一部は寛解することなく再発を繰り返し，痒みのある湿疹病変が慢性的に成人まで持続する．また「アトピー素因」とは，①気管支喘息，アレルギー性鼻炎・結膜炎，アトピー性皮膚炎のうち1つ以上の疾患の家族歴・既往歴，または②IgE抗体を産生しやすい素因，すなわち血中総IgE値とアレルゲン特異的IgE抗体価の双方あるいはいずれかが高値であることとされるが，必須ではない[1]．

角層の周辺帯や天然保湿因子の形成に重要な*FILAGGRIN*(*FLG*)遺伝子の変異が，尋常性魚鱗癬の原因となると同時に，アトピー性皮膚炎，さらには食物アレルギーなどのアレルギーマーチの発症と関連することが判明し，ドライスキンと呼ばれていた先天的な皮膚バリア不全が，「アトピー素因」の主な原因と考えられるようになった[2]．皮膚バリアの機能不全のために，過敏症といわれるほど容易に皮膚炎症を起こし，また伝染性膿痂疹，伝染性軟属腫，カポジ水痘様発疹症などの皮膚感染症を合併しやすいとすれば，アトピー性皮膚炎自体，一種の自己炎症・免疫不全症と捉えることもできる．

ドライスキンをベースに，急性期の湿潤性病変から慢性期の苔癬化局面や痒疹など多彩な病変が混在し，抗原の反復刺激による2型ヘルパーT細胞(type 2 helper T；Th2)型反応だけでなく，Th1，Th17，Th22などさまざまなリンパ球やサイトカインが関与する複雑な炎症病態が想定されるが，特に，傷害された表皮細胞が分泌するIL-33，IL-25，thymic stromal lymphopoietin(TSLP)によって活性化した2型自然リンパ球(type 2 innate lymphoid cells；ILC2)が，Th2細胞とともに誘導する2型炎症反応が重要とされる[1]．皮膚バリア異常，アレルギー炎症，痒みが互いに増悪因子となって病態を形成する三位一体論が提唱され，三病態それぞれにかかわる多くの遺伝子の変化がアトピー性皮膚炎の遺伝性素因となり，それらの組み合わせによってアトピー性皮膚炎の発症リスクが上がると考えられるが，そのうちのいくつかについては，単一遺伝子変異によってアトピー性皮膚炎様の皮膚症状を呈する遺伝性疾患を呈することが知られている．

Lyonsと Milnerは，Cocaと Cookeが1923年

* Hereditary diseases that should be differentiated from atopic dermatitis.

** Nobuo KANAZAWA, M.D., Ph.D.: 兵庫医科大学皮膚科学教室〔〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1-1〕；Department of Dermatology, Hyogo Medical University, Nishinomiya, Hyogo 663-8501, JAPAN

表1　「原発性アトピー性疾患」の原因となる変異遺伝子

機能異常	変異遺伝子
皮膚バリアの破壊	*FLG*, *CDSN*, *DSG1*, *DSP*, *SPINK5*
細胞骨格リモデリングの異常	*WAS*, *WIPF1*, *ARPC1B*, *DOCK8*, *CARMIL2*
サイトカインシグナルの異常	*STAT3*, *STAT1*, *STAT5B*, *STAT5*, *STAT6*, *JAK1*, *TYK2*, *IL4RA*, *IL6ST*, *IL6R*, *TGFBR1*, *TGFBR2*, *ERBB2IP*, *ZNF341*
T細胞レパトアの制限	*RAG1*, *RAG2*, *DCLRE1C*, *ADA*, *IL2RG*, *IL7RA*, *CHD7*, *LIG4*, *ZAP70*, *22q11del*
T細胞受容体シグナルの異常	*ZAP70*, *CARD11*, *MALT1*
免疫寛容の破綻	*FOXP3*, *IL2RA*, *STAT5B*, *TGFBR1*, *TGFBR2*, *WAS*, *CARD11*, *STAT1*
肥満細胞の脱顆粒	*KIT*, *PLCG2*, *ADGRE2*, *TPSAB1*
代謝障害	*PGM3*, *CARD11*, *MALT1*

本稿で解説した変異遺伝子について太字下線で示す．　（文献[3]より引用改変）

に提唱した定義に忠実に，単一遺伝子変異による1型アレルギー性疾患を「原発性アトピー性疾患」と命名し，総説にまとめている[3]．その中で，変異に伴う病態を「皮膚バリアの破壊」，「細胞骨格リモデリングの異常」，「サイトカインシグナルの異常」，「T細胞レパトアの制限」，「T細胞受容体シグナルの異常」，「免疫寛容の破綻」，「肥満細胞の脱顆粒」，「代謝障害」の8つのカテゴリーに分類している（表1）．ガイドラインにおいては，アトピー性皮膚炎と鑑別すべき疾患として，各種皮膚疾患とともに，免疫不全による疾患としてWiskott-Aldrich症候群（Wiskott-Aldrich syndrome；WAS）と高IgE症候群（hyper-IgE syndrome；HIES），魚鱗癬とともにNetherton症候群があげられているが，さらに小児においてはOmenn症候群とimmune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked（IPEX）症候群もあげられている[1]．それらの発症メカニズムを知ることにより，アトピー性皮膚炎の複雑な病態を理解する一助となると期待される．また近年，2型炎症をより広く抑制できるJanus kinase（JAK）阻害薬が小児アトピー性皮膚炎にも適応となり，アトピー性皮膚炎との鑑別を要する遺伝性疾患の中で，これら原発性免疫不全症の鑑別がますます重要となっている．本稿では，アトピー性皮膚炎と鑑別が必要な遺伝性疾患のうち，皮膚バリア異常や炎症・免疫制御異常によるこれらの原発性免疫不全症について紹介する．

Netherton症候群（OMIM ＃256500）

先天性紅皮症，特異な毛髪異常，および高IgE血症を伴うアトピー症状を特徴とする，稀で重篤な常染色体潜性遺伝性皮膚疾患である（図1）[4][5]．出生時または出生直後に全身の角化性紅皮症が出現し，新生児期に高張性脱水，低体温，極度の体重減少，気管支肺炎，敗血症など，命にかかわる合併症が頻繁に発生する．頭髪はまばらで折れやすく，毛幹の遠位部分が近位部分に陥入して特徴的な「竹」のような形状を呈し（bamboo hair），診断的価値が高い．アトピー症状には，湿疹様皮疹，痒み，高IgE血症のほか，血管浮腫，蕁麻疹，花粉症，および好酸球増多症がある．小児期にも慢性紅皮症，持続性皮膚感染症や腸疾患の結果，栄養失調，代謝障害，成長障害がよくみられる．

Lymphoepithelial Kazal-type-related inhibitor（LEKTI）をコードする*SERINE PROTEASE INHIBITOR KAZAL-TYPE 5*（*SPINK5*）遺伝子の機能喪失型変異によって，表皮顆粒層上層において主にカリクレインファミリーのプロテアーゼが過剰に活性化する結果，フィラグリンの過剰な分解や細胞間接着に重要なデスモグレイン1の分解が起こり，角層が十分に形成されず剥離してしまうことで皮膚バリアが大きく破壊され，アトピー性皮膚炎様皮膚症状の発症につながるとされる．実際，*Kallikrein 5*（*Klk5*）顆粒層特異的トランスジェニックマウスが*Spink5*ノックアウトマウスと同様にNetherton症候群の表現型をよく再

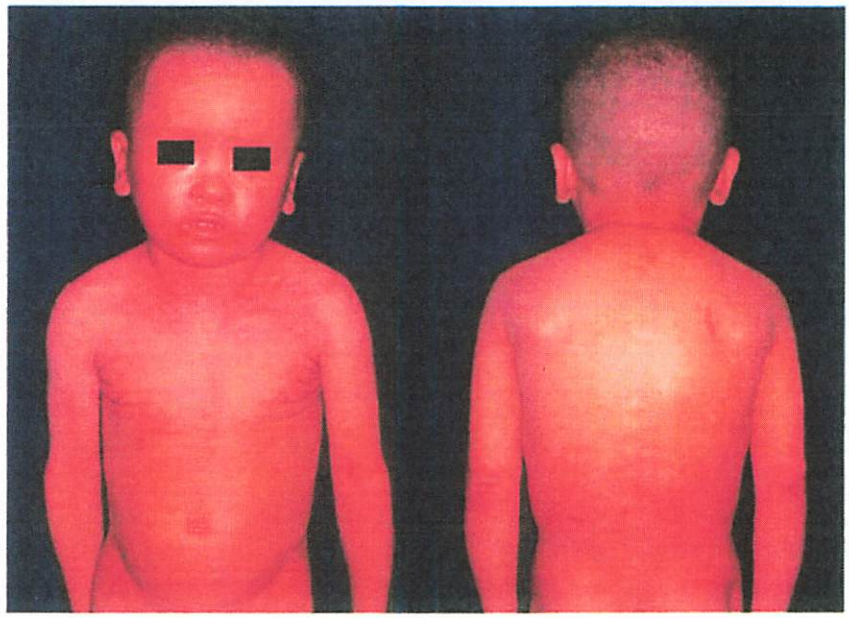


図1　Netherton症候群(5歳男児)の臨床像
細かい落屑を伴う紅皮症を認める.

現することが報告されている[6][7]. なお, *SPINK5* の多型は *FLG* 同様にアトピー性皮膚炎や喘息と関連することが報告されている.

近年, アトピー性皮膚炎に有効な抗IL-4受容体抗体製剤であるデュピルマブが痒みに有効であった症例[5]など, 各種生物学的製剤の投与例が報告されており, 免疫不全をきたさないデュピルマブの有効性が期待されている.

小児慢性特定疾病においては先天性魚鱗癬に分類されているが, LECTIは皮膚と粘膜表層のほか胸腺にも発現し, T細胞数に変化はないがその成熟異常によって, B細胞数の減少, IgG低値, IgE高値, natural killer(NK)細胞機能低下などの全身性免疫異常を呈すると考えられることから, 指定難病においては先天性魚鱗癬とともに, 原発性免疫不全症の「免疫不全を伴う特徴的な症候群」にも分類されている. なお, 最新のInternational Union of Immunological Societies (IUIS)の原発性免疫不全症(human inborn errors of immunity)の分類(IUIS2022)では, HIESに分類されている[8].

Wiskott-Aldrich症候群 (OMIM ＃301000)

血小板減少, 湿疹, 易感染性を3主徴とするX染色体潜性遺伝性疾患で, 通常男児に発症する[9]. 原因遺伝子の *WAS* がコードするWAS protein(WASP)は, Rhoファミリーのcell division cycle 42(CDC42)によって活性化されると, WASP-interacting protein(WIP)との会合が解けてactin-related protein 2/3 complex(Arp2/3 complex)と会合し, アクチン重合化を介して細胞移動や分裂を誘導する[3]. WASPは主にリンパ球系と巨核球系細胞に発現することから, リンパ球における発現低下の有無, さらにその程度を検討することで診断, さらに重症度の予測が可能である. WIPをコードする *WIPF1* とArp2/3 complex subunit 1Bをコードする *ARPC1B* の機能喪失型変異によっても, 古典的なWASとほぼ同じ表現型をとることが報告されている[10][11].

血小板減少は必発でサイズ減少を伴うことが多く, 皮下出血などが初発症状として重要である. WASPの発現が低いながら保たれる例では血小板減少のみを呈し, X連鎖性血小板減少症と呼ばれる. 一方, WASPを完全に欠損する重症例では, 乳幼児期早期から湿疹病変を認め, 皮下出血, 皮膚感染症, 環状紅斑, 粘膜病変を伴うことがあり, アトピー性皮膚炎様ながらステロイド外用治療に抵抗性で難治である. 易感染性の程度も症例によって異なるが, 肺炎球菌やブドウ球

菌などの細胞外寄生菌やヘルペス属ウイルスによる感染が多い．複合型免疫不全を呈し，T細胞数の減少とCD3抗体に対する反応低下に加え，IgM低下，IgAとIgEの上昇，特異抗体産生低下を認め，さらにNK活性低下や好中球と単球の遊走能低下もみられる．アトピー性皮膚炎様皮膚症状も，T細胞分化異常によるTh2への偏位が原因と考えられる．

WASPの発現を認めず感染を繰り返す症例では，早期に造血幹細胞移植を考慮すべきで，5歳以上になると合併症のため成功率が低下することに留意しなければならない．小児慢性特定疾病，指定難病ともに原発性免疫不全症の「免疫不全を伴う特徴的な症候群」の筆頭にあげられている．IUIS2022では，WIP deficiency，Arp2/3-mediated filament branching defectとともに，Immunodeficiency with Congenital Thrombocytopeniaとして分類されている[8]．

高IgE症候群（OMIM ＃147060，＃243700）

黄色ブドウ球菌を中心とする細胞外寄生細菌による皮膚膿瘍と肺炎，新生児期から発症するアトピー性皮膚炎，血清IgE高値を呈し，やはり小児慢性特定疾病，指定難病ともに原発性免疫不全症の「免疫不全を伴う特徴的な症候群」に分類されている[12][13]．常染色体顕性遺伝性のタイプは古典型（1型）とも呼ばれ，*SIGNAL TRANSDUCER AND ACTIVATOR OF TRANSCRIPTION 3*（*STAT3*）遺伝子のドミナントネガティブ変異によってIL-6，IL-10，IL-23などのシグナル伝達異常を生じ，Th17細胞とB細胞の分化やクラススイッチが障害されると考えられる．骨・結合組織の形成異常による特徴的な顔貌や側弯症，病的骨折，乳歯脱落遅延を伴い，肺炎の治癒後に嚢胞を形成するのが特徴である．皮疹は頭や体幹の膿疱性丘疹にはじまり瘙痒や苔癬化を伴うようになるが，炎症の乏しい冷膿瘍を形成することもある．

一方，常染色体潜性遺伝性のタイプは2型と呼ばれ，小児慢性特定疾病，指定難病ともに*TYROSINE KINASE 2*（*TYK2*）変異によって高IgE血症と抗酸菌易感染性を示す[14]と記載されているが，その後の解析でこの変異は高IgE血症と関係ないことが示され，現在はHIESの原因には含まれていない[3]．IUIS2022では，Tyk2 deficiencyとしてmendelian susceptibility to mycobacterial disease（MSMD）に分類されている[8]．

むしろ，Online Mendelian Inheritance in Man（OMIM）には，*DEDICATOR OF CYTOKINESIS 8*（*DOCK8*）遺伝子の機能喪失型変異による疾患がHIES2型として登録されている[15]．DOCK8はCDC42結合分子として同定されたもので，WIPを介してWASPと会合しアクチン重合に働くが，単球とリンパ球，特に活性化T細胞に強く発現し，その欠損によってTh2に偏位するが血小板減少はきたさない．皮疹はより典型的なアトピー性皮膚炎に似ており，食物アレルギーや喘息も効率に合併する．*Dock8*ノックアウトマウスの解析により，DOCK8がアトピー性皮膚炎における痒みに重要とされるIL-31の産生に必須な転写因子の核移行を制御することでその発症を制御していることが示されている[16]．ただ，DOCK8 deficiencyも，IUIS2022ではHIESではなくcombined Immunodeficiency（CID），generally less profound than severe CID（SCID）に分類されている[8]．

さらに最近，STAT3のプロモーターに結合する転写因子である*ZINC FINGER PROTEIN 341*（*ZNF341*）[17]や，IL-6受容体を形成するgp130をコードする*INTERLEUKIN 6 SIGNAL TRANSDUCER*（*IL6ST*）[18]とIL-6受容体α鎖をコードする*INTERLEUKIN 6 RECEPTOR*（*IL6R*）遺伝子に機能喪失型変異[19]，さらに*STAT6*遺伝子に機能獲得型変異[20]を持つ症例が報告され，それぞれHIES3，4，5，6型と呼ばれている．IUIS2022では，さらに前述のNetherton症候群のほか，ERBIN deficiency，TGFBR deficiency，PGM3 deficiency，CARD11 deficiencyがHIESとして分類されている[8]．

Omenn症候群（OMIM ＃603554）

生後間もなくからの湿疹様皮膚病変，リンパ節腫大，肝脾腫，易感染性などを特徴とし，*RECOMBINATON-ACTIVATING GENE 1*（*RAG1*），*RAG2*，あるいはArtemisをコードす

る *DNA CROSS-LINK REPAIR PROTEIN 1C* (*DCLRE1C*) などの複合型免疫不全症(SCID)をきたす遺伝子のハイポモルフィックな変異によって発症する[21]．責任遺伝子によって常染色体潜性あるいはX連鎖性遺伝形式をとる．T細胞分化機能不全による病態と残存するT細胞のオリゴクローナルな分化増殖による病態を合わせ持ち，免疫寛容破綻に伴う自己免疫疾患とTh2偏位に伴う血清IgE高値と好酸球増多症を示す．皮疹は重症アトピー性皮膚炎による紅皮症に似る．通常生後数か月以内に日和見感染を含むさまざまな重症感染症を発症するため，生後1年以内に造血幹細胞移植を行わなければ予後不良である．

IPEX症候群(OMIM ＃304790)

病名のとおり，X連鎖性に免疫調節異常，多腺性内分泌異常，腸症をきたす．乳児期に自己免疫性腸症による下痢で発症する例が多いが，新生児先天代謝異常マス・スクリーニングで甲状腺機能低下症が発見されたり，新生児糖尿病で発症することもある．自己免疫性溶血性貧血・血小板減少症・好中球減少症，自己免疫性腎炎・肝炎，重症筋無力症，全身性血管炎を合併することもある．血清IgE高値や好酸球増多を伴い，湿疹がしばしばみられることから，アトピー性皮膚炎との鑑別を要する．

古くから知られた乾燥皮膚，結膜充血，自己免疫性疾患を3主徴とするscurfy(「ふけだらけ」の意味)マウスの原因遺伝子の発見と同時期に，ともにregulatory T(Treg)細胞の分化に必須の転写因子である *FORKHEAD BOX P3* (*FOXP3*) 遺伝子の機能喪失型変異が原因であることが判明した[22][23]．胸腺由来と誘導性Treg細胞の双方が欠損し，中枢性と末梢性免疫寛容がともに破綻することにより，多彩な自己免疫性，アレルギー性疾患を生じる．難治性下痢のため無治療では早期に死亡しうるため，免疫抑制療法の後に造血幹細胞移植を行う例が多い．

小児慢性特定疾病においては炎症性腸疾患のうち自己免疫性腸症の代表とされるが，指定難病においては原発性免疫不全症の「その他の免疫調節障害」に分類されている．なお，IUIS2022ではRegulatory T Cell Defectsに分類されている[8]．

おわりに

アトピー性皮膚炎は非常にありふれた疾患で，診断は容易である．治療に難渋する症例も少なくなく，一度診断されてしまうと，十分な検査や鑑別を行わないまま難治性アトピー性皮膚炎として漫然と強力なステロイド外用を継続してしまいがちである．デュピルマブや複数のJAK阻害薬の内服が保険適用となり，悪性リンパ腫の鑑別の必要性は広く認識されるようになったが，アトピー性皮膚炎と診断できる症例の中に，稀ながら原発性免疫不全症が潜んでいることを認識し，特に若年発症例や重症例においては積極的に疑って必要な検査を行う必要がある．早期に正確に診断しないと手遅れになりうることを肝に銘じ，臨床症状や検査異常から病態，さらに原因となる遺伝子変異を推測し同定するスキルが求められる．

原発性免疫不全症の研究は日進月歩であり，まだまだ新しい遺伝子変異に基づく新しい病態が報告され，常にアップデートされている[8]．アトピー性皮膚炎は病因的にはかなりヘテロな疾患と考えられ，その病態にはまだまだ未解明の部分が多くあることから，これら単一遺伝子変異によってアトピー性皮膚炎様皮膚症状を呈する疾患の発症メカニズムを解明することにより，複雑なアトピー性皮膚炎のさらなる病態解明や新たな創薬につながることが期待される．

文　献

1) 佐伯秀久，大矢幸弘，古田淳一，ほか(日本皮膚科学会・日本アレルギー学会アトピー性皮膚炎診療ガイドライン作成委員会)．アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2021．日皮会誌 2021；131：2691.

2) O'Regan GM, Sandilands A, McLean WH, Irvine AD. Filaggrin in atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2008；122：689.

3) Lyons JJ, Milner JD. Primary atopic disorders. J Exp Med 2018；215：1009.

4) Chavanas S, Bodemer C, Rochat A, et al. Mutations in SPINK5, encoding a serine protease inhibitor,

cause Netherton syndrome. Nat Genet 2000 ; 25 : 141.
5) Yang T, Liang D, Koch PJ, et al. Epidermal detachment, desmosomal dissociation, and destabilization of corneodesmosin in *Spink5*$^{-/-}$ mice. Genes Dev 2004 ; 18 : 2354.
6) Furio L, de Veer S, Jaillet M, et al. Transgenic kallikrein 5 mice reproduce major cutaneous and systemic hallmarks of Netherton syndrome. J Exp Med 2014 ; 211 : 499.
7) Inaba Y, Kanazawa N, Muraoka K, et al. Dupilumab Improves Pruritus in Netherton Syndrome : A Case Study. Children (Basel) 2022 ; 9 : 310.
8) Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity : 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Clin Immunol 2022 ; 42 : 1473.
9) Derry JM, Ochs HD, Francke U. Isolation of a novel gene mutated in Wiskott-Aldrich syndrome. Cell 1994 ; 78 : 635.
10) Kahr WH, Pluthero FG, Elkadri A, et al. Loss of the Arp2/3 complex component ARPC1B causes platelet abnormalities and predisposes to inflammatory disease. Nat Commun 2017 ; 8 : 14816.
11) Lanzi G, Moratto D, Vairo D, et al. A novel primary human immunodeficiency due to deficiency in the WASP-interacting protein WIP. J Exp Med 2012 ; 209 : 29.
12) Holland SM, DeLeo FR, Elloumi HZ, et al. STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. New Eng J Med 2007 ; 357 : 1608.
13) Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S, et al. Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. Nature 2007 ; 448 : 1058.
14) Minegishi Y, Saito M, Morio T, et al. Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity. Immunity 2006 ; 25 : 745.
15) Zhang Q, Davis JC, Lamborn IT, et al. Combined immunodeficiency associated with DOCK8 mutations. N Eng J Med 2009 ; 361 : 2046.
16) Yamamura K, Uruno T, Shiraishi A, et al. The transcription factor EPAS1 links DOCK8 deficiency to atopic skin inflammation via IL-31 induction. Nat Commun 2017 ; 8 : 13946.
17) Béziat V, Li J, Lin JX, et al. A recessive form of hyper-IgE syndrome by disruption of ZNF341-dependent STAT3 transcription and activity. Sci Immunol 2018 ; 3 : eaat4956.
18) Schwerd T, Twigg SR, Aschenbrenner D, et al. A biallelic mutation in *IL6ST* encoding the GP130 co-receptor causes immunodeficiency and craniosynostosis. J Exp Med 2017 ; 214 : 2547.
19) Spencer S, Bal SK, Egner W, et al. Loss of the interleukin-6 receptor causes immunodeficiency, atopy, and abnormal inflammatory responses. J Exp Med 2019 ; 216 : 1986.
20) Sharma M, Leung D, Momenilandi M, et al. Human germline heterozygous gain-of-function STAT6 variants cause severe allergic disease. J Exp Med 2023 ; 220 : e20221755.
21) Villa A, Santagata S, Bozzi F, et al. Partial V(D) J Recombination Activity Leads to Omenn Syndrome. Cell 1998 ; 93 : 885.
22) Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. Nat Genet 2001 ; 27 : 20.
23) Ramsdell F, Ziegler SF. FOXP3 and scurfy : how it all began. Nat Rev Immunol 2014 ; 14 : 343.

* * *

MB Derma, 345：67-76, 2024.

◆特集／基本のキ！紅斑の診かた・治しかた

紅斑の診療；紅斑を伴う自己炎症性疾患

金澤伸雄*

Key words：遺伝子変異(genetic mutations)，遺伝性周期熱(hereditary periodic fever)，紅斑(erythema)，自己炎症性疾患(autoinflammatory diseases)，蕁麻疹(urticaria)，凍瘡(chilblain)

Abstract　自己炎症性疾患のプロトタイプである遺伝性周期熱症候群に伴う紅斑症のなかで，丹毒に似て熱感や赤みの強いものは家族性地中海熱，斑状丘疹状のものは高 IgD 症候群，筋肉痛に合わせて移動するものは TNF 受容体関連周期性症候群に特徴的とされるが，いずれも出現頻度は高くない．寒冷刺激に伴って反復性・持続性の発熱と痒みのない蕁麻疹様紅斑を生じる場合にはクリオピリン関連周期熱症候群の 3 病型や NLRC4 異常症を疑う．冬季の凍瘡様紅斑と進行性の脂肪萎縮や指趾短縮を認める場合は中條・西村症候群やエカルディ・グティエール症候群，レイノー症状や網状皮斑を呈する場合は ADA2 欠損症を疑う．家族性地中海熱は臨床診断が基本となるが，その他の疾患は遺伝子診断にて確定する．各疾患をよく理解し，難治性の反復性紅斑に対して，その臨床的特徴と発熱様式，皮膚外症状の組み合わせから，その原因となる遺伝子変異とそれに対する治療適用を想定することが重要である．

はじめに

自己炎症性疾患(autoinflammatory diseases)は，自己免疫疾患(autoimmune diseases)が獲得免疫の制御異常によるのに対し，自然免疫や炎症の制御異常を原因とする稀少疾患として 1999 年に提唱された疾患概念である[1]．家族性地中海熱(familial Mediterranean fever：FMF)をはじめとする遺伝性周期熱(hereditary periodic fever：HPF)症候群をプロトタイプとし，発熱や皮疹，関節炎などの炎症症状を定期的あるいは不定期に繰り返す[2]．感染症やアレルギー，膠原病などに似るが，原因となるような微生物やアレルゲン，自己抗体などは見出されない．自己免疫(autoimmunity)の“auto”が“self”を意味するのに対し，自己炎症(autoinflammation)の“auto”はむしろ“automatic(自動)”や“autonomous(自律)”の意味と捉えると理解しやすい．生殖細胞における単一遺伝子変異による遺伝性自己炎症性疾患だけでなく，モザイク変異による軽症例や遅発例，全身型若年性特発性関節炎のような多遺伝子性・非遺伝性の疾患も含まれる．もともと臨床症状から症候群として定義された疾患に遺伝子変異が見出され，遺伝子疾患として定義し直されたものが多く，臨床と遺伝子の両面から診断基準が策定されているものの，境界例や非典型例・不全例も多く，診断に苦慮することが少なくない．

皮膚症状は，これら自己炎症性疾患の「見た目」を特徴付け，診断の手掛かりとなる重要な症候である．筆者は，自己炎症性疾患に伴う皮膚症状について，紅斑症や蕁麻疹，肉芽腫症，好中球性皮膚症，凍瘡・血管炎などの特徴で分け「自己炎症性皮膚疾患」と捉えることを提唱し，診断の手掛かりとするだけでなく，各皮膚症状の病態理解に役立てることを目指している[3]．

皮膚科医として知っておくべき難病指定の各遺伝性自己炎症性疾患について，自己炎症性皮膚疾患としての分類とともに，具体的な皮膚症状を含

* Nobuo KANAZAWA，〒663-8501 西宮市武庫川町 1-1　兵庫医科大学皮膚科学教室，主任教授

表 1. 指定難病となる遺伝性自己炎症性疾患

疾患	家族性地中海熱(FMF)	高 IgD 症候群(HIDS)	TNF 受容体関連周期性症候群(TRAPS)	クリオピリン関連周期熱症候群(CAPS)			ブラウ症候群	化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ(PAPA)症候群	中條・西村症候群	遺伝性自己炎症疾患			
				家族性寒冷自己炎症性症候群(FCAS)	マックル・ウェルズ症候群(MWS)	慢性乳児神経皮膚関節(CINCA)症候群				エカルディ・グティエール症候群(AGS)	ADA2 欠損症	NLRC4 異常症	A20 ハプロ不全症
皮膚疾患	紅斑症			蕁麻疹			肉芽腫症	好中球性皮膚症	凍瘡・血管炎			蕁麻疹	好中球性皮膚症
皮膚症状	丹毒様紅斑	播種性斑状丘疹，紫斑	(筋肉痛に伴う)移動性浮腫性紅斑	蕁麻疹様紅斑			苔癬様丘疹，結節性紅斑	壊疽性膿皮症，嚢腫性痤瘡	凍瘡様紅斑，結節性紅斑，脂肪萎縮	凍瘡様紅斑	網状皮斑，皮下結節，指趾壊疽，レイノー症状，口内炎	蕁麻疹様紅斑	再発性口腔内アフタ，痤瘡様皮疹，結節性紅斑，外陰部潰瘍
遺伝形式	潜性・顕性	潜　性	顕　性	顕性(稀にモザイク)			顕性(稀にモザイク)	顕　性	潜　性	潜性・顕性	潜　性	顕　性	顕　性
責任遺伝子	*MEFV*	*MVK*	*TNFRSF1A*	*NLRP3*			*NOD2*	*PSTPIP1*	*PSMB8*	*TREX1, RNASEH2A, B, C, SAMHD1, ADAR, IFIH1, LSM11, RNU7-11*	*ADA2*	*NLRC4*	*TNFAIP3*
発症年齢	幼児～青年	乳幼児	幼児～成人	乳児～青年	乳児～青年	新生児～乳児	幼　児	幼　児	乳幼児	新生児～乳児	乳　児	乳　児	新生児～青年
発　熱	＋	＋	＋	＋	＋	＋	−/＋	−/＋	＋	＋	＋	＋	＋
皮膚外症状	有痛性腹膜炎，胸膜炎，関節炎	腹痛，嘔吐，下痢，関節炎，有痛性リンパ節腫脹	腹痛，胸痛，移動性筋肉痛，結膜炎，関節痛	関節痛，結膜充血	関節炎，感音性難聴	無菌性髄膜炎，成長軟骨異常増殖	関節炎，ブドウ膜炎	反復性化膿性無菌性関節炎，針反応	大脳基底核石灰化，痩せ，関節拘縮	頭蓋内石灰化，早発性脳症，痙攣，発達遅滞，自己免疫疾患	麻痺，痺れ，視力障害，筋肉痛，関節痛	関節痛，腸炎，マクロファージ活性化症候群	消化管潰瘍，ブドウ膜炎，関節炎，自己免疫疾患
アミロイドーシス	＋＋	＋	＋＋	＋	＋＋	＋	−	−	−	−	＋	−	−
治　療	コルヒチン，カナキヌマブ	ステロイド，カナキヌマブ，造血細胞移植	ステロイド，カナキヌマブ	ステロイド，カナキヌマブ			ステロイド，TNFα 抗体	ステロイド，TNFα 抗体	ステロイド，JAK 阻害薬	ステロイド，JAK 阻害薬	TNFα 抗体，造血細胞移植	ステロイド，カナキヌマブ	ステロイド，コルヒチン，TNFα 抗体
難　病	266	267	108	106			110	269	268	325			

めた臨床的特徴について**表1**にまとめた．特徴的な皮膚症状を正しく理解し的確にその存在を把握するだけでなく，発熱やその他の随伴する皮膚外症状と関連付けることで，臨床的に各自己炎症性疾患を疑い，最適な遺伝子診断と治療につなげることが可能となる．

本稿のテーマである「紅斑」については，**表1**にあるように，ほぼすべての疾患で何らかの紅斑がみられるが，本稿では，肉芽腫症と好中球性皮膚症を除いた紅斑症，蕁麻疹，凍瘡・血管炎を呈する疾患について，臨床・検査所見と遺伝子変異に基づく病態理解をふまえ，診かたと治しかたについて解説する．なお，各疾患の診断基準と重症度分類の詳細については，難病情報センターのホームページ(https://www.nanbyou.or.jp)を参照されたい．

自己炎症性紅斑症

紅斑は，真皮上層の細小血管の拡張充血によって生じる，均一に赤く平らな皮疹をいい，ガラス板で圧迫すると消失するのを特徴とする．HPF症候群に伴う紅斑症のなかでも，溶連菌感染による丹毒に似て熱感や赤みの強いものはFMF，血管炎による斑状丘疹状のものは高IgD症候群(hyper-IgD syndrome：HIDS)，筋肉痛に合わせて移動するものはTNF受容体関連周期性症候群(TNF receptor-associated periodic syndrome：TRAPS)に特徴的とされる(**図1**)[4]が，いずれも出現頻度は高くない[2]．発熱パターンと皮膚外症状を合わせて臨床的に疑い，遺伝子診断にて確定するが，FMFでは臨床診断が基本となる．

1．家族性地中海熱(FMF)

半日～3日ほど続き自然消退する発熱に伴って胸痛や腹痛をきたす漿膜炎発作を特徴とし，ローマ時代より地中海世界で知られた，HPF症候群の代表疾患である[2)5)]．運動や心理的ストレス，感染，手術，外傷や，女性では月経が発作の誘因となり，発作時にはCRPや血清アミロイドなどの炎症マーカーが高値になるが，発作間歇期には正常化する．無治療ではアミロイドーシスをきたし腎不全により生命予後に関わることがあり，診断すれば継続的な加療が必要である．従来，常染色体潜性遺伝性とされてきたが，顕性遺伝性の家系も報告されている．

12～72時間続く38℃以上の発熱を3回以上繰り返し，発熱時の炎症検査所見の上昇と発作間歇期の消失を必須項目とし，補助項目として腹膜炎による腹痛，胸膜炎による胸腹部痛，関節炎，心膜炎，精巣漿膜炎，髄膜炎による頭痛のいずれか1項目以上と，コルヒチンの予防効果のいずれかがあれば，臨床的にFMF典型例と診断される．皮疹は診断基準に入っていないが，下肢の足関節周囲や足背に主に生じ好中球浸潤を特徴とする丹毒様紅斑が有名であり，稀とされるも患者は自覚していることがあるので確認が必要である(**図1-a**)[4]．

「熱」を意味するギリシャ語に由来するピリンをコードする*MEFV*遺伝子変異を原因とし，エキソン10のバリアントであるM694I，M680I，M694V，V726Aがあれば，ヘテロ接合性であってもそれだけでFMFと診断される(本邦の臨床的典型例の大半はM694Iをヘテロ接合性に持つ)が，それ以外のバリアントは健常者にも多くみられる多型であり，それをもってFMFと診断することはできない．発熱の期間が長かったり38℃未満であったり，随伴症状が関節痛のみ，などで臨床的に典型例と診断できなくても，コルヒチンが有効であれば，*MEFV*遺伝子多型の有無にかかわらずFMF非典型例と診断されるが，FMFではない可能性も念頭に置いておく必要がある[6]．

ピリンは当初NLRP3インフラマソームの抑制因子と考えられたが，ピリン自体がインフラマソームを形成しIL-1β産生促進に働き，病的変異によってIL-1β産生が亢進すると考えられている．コルヒチンの有効性はバリアントによって異なり，コルヒチンによる適切な治療を行っても明らかな症状が残る場合は，抗IL-1β抗体であるカナキヌマブの適用となる．コルヒチンを最大用量まで増量しても年4回以上の発作を認める場合を

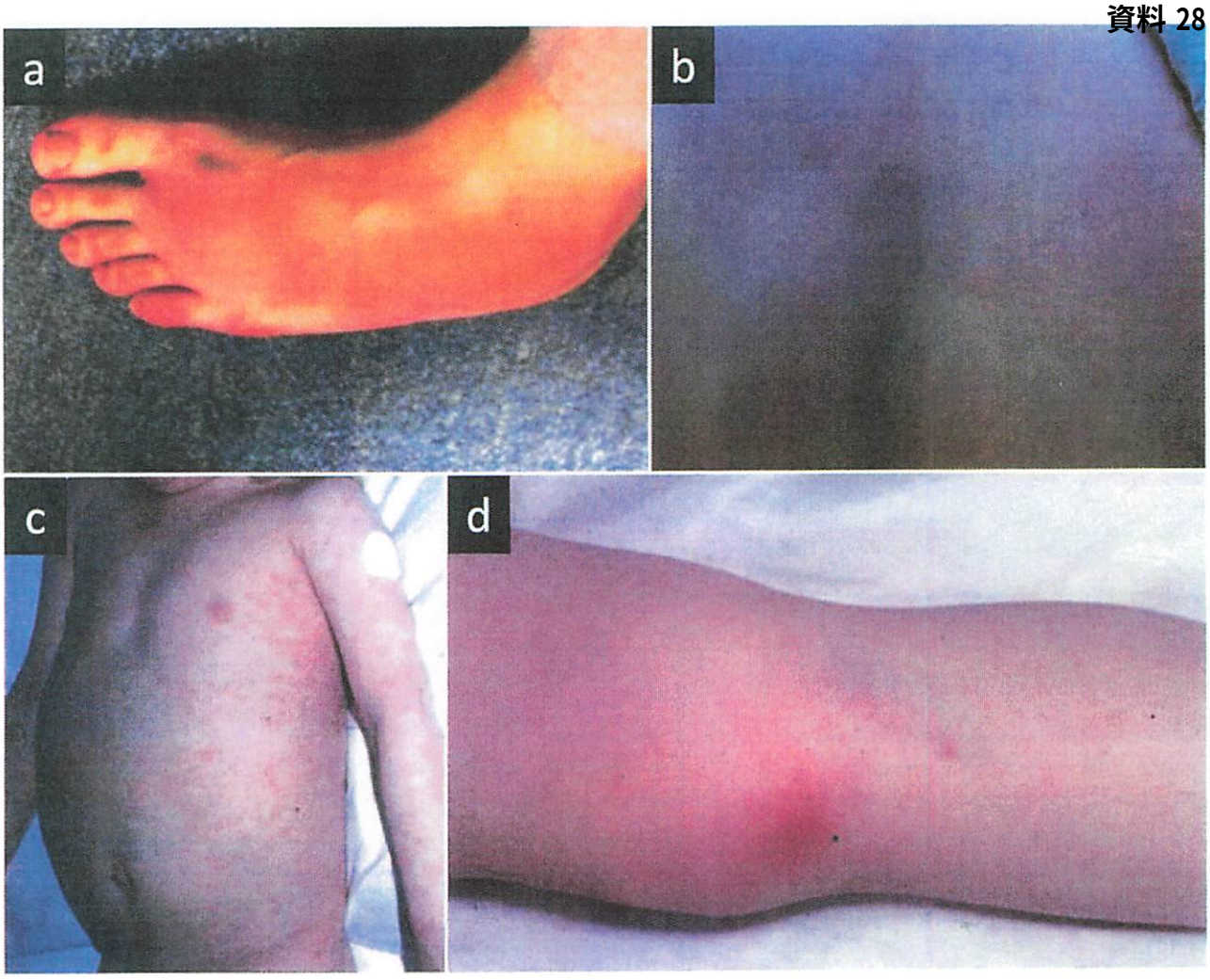


図 1.
a：FMF 症例における丹毒様紅斑
b：TRAPS 症例における移動性の浮腫性紅斑
c，d：HIDS 症例における播種性斑状丘疹と膝部紅斑
（文献 4 より引用）

無効，副作用のために増量できず年 4 回以上の発作を認める場合を不耐とし，いずれかの場合とアミロイドーシス合併例が重症として難病指定対象となる．

2．高 IgD 症候群（HIDS）

乳児期早期に発症する反復性発熱と有痛性リンパ節腫脹，腹部症状，関節炎を呈し，オランダ型の HPF 症候群と呼ばれた常染色体潜性遺伝性疾患で，非常に稀である[2]．血清 IgD 高値が特徴的として HIDS と命名されたが，病態とは無関係であり，HMG-CoA からのコレステロール合成経路の中間で働くメバロン酸キナーゼ（mevalonate kinase：MVK）の遺伝的機能低下による代謝性疾患でもある．MVK 活性が 1～10％程度に低下することで HIDS を発症するが，活性が完全に消失すると，HIDS でみられる炎症症状に加えて先天奇形や精神発達障害を伴うメバロン酸尿症を生じることから，両者を合わせてメバロン酸キナーゼ欠損症（mevalonate kinase deficiency：MKD）とも呼ばれる[7]．

CRP 上昇を伴い 6 か月以上反復する発熱発作を必須条件とし，6 歳未満での発症と，有痛性リンパ節腫脹，嘔吐，下痢のうち 1 つ以上のいずれかの補助項目を満たせば HIDS を疑い，遺伝子検査にて両アリルに疾患関連変異を認める，遺伝子検査にて片アリルのみに疾患関連変異を認め発熱時尿中メバロン酸高値を示す，遺伝子検査にて疾患関連変異を認めないが発熱時尿中メバロン酸高値

でかつ MVK 活性が 10%未満である，のいずれかに該当することで確定(Definite)とする．血管炎による斑状丘疹状皮疹や紫斑を伴うこともあるが稀であり，診断基準には入っていない(図 1-c, d)[4]．

MVK 活性低下に伴うメバロン酸の蓄積が病態に関与すると考えられ，HMG-CoA 還元酵素阻害薬であるスタチンが有効な症例も報告されたが，むしろメバロン酸の代謝産物であるイソプレノイドの減少のために，ピリンをリン酸化し安定化させている RhoA の GTPase 活性が低下してピリンインフラマソームが活性化し，IL-1β 産生が亢進することが病態に重要であることが明らかとなり[8]，カナキヌマブが保険適用となっている．副腎皮質ステロイドの全身投与も有効であるが，スタチンは推奨されていない．重症のメバロン酸尿症ではいずれの治療も無効で，造血細胞移植によって炎症所見だけでなく神経症状も回復した症例が報告されている．発熱発作頻回例，炎症持続例と，活動性関節炎，関節拘縮，アミロイドーシスのいずれかの合併例が重症として難病指定対象となる．

3．TNF 受容体関連周期性症候群(TRAPS)

1 か月近くと比較的長い弛張熱発作に胸痛，腹痛，関節痛，移動性の筋肉痛とそれに伴う紅斑，結膜炎を伴い，アイルランド型の常染色体顕性遺伝性 HPF 症候群と呼ばれた疾患である[2]．アミロイドーシスのリスクも高い．

発熱，胸痛，腹痛，関節痛あるいは単関節滑膜炎，移動性の筋肉痛，筋肉痛に伴う紅斑様皮疹(図 1-b)[4]，結膜炎・眼窩周囲浮腫のいずれかが 6 か月以上反復する(通常は複数の症状が同時にみられる)ことを必須条件とし，補助項目の家族歴，20 歳未満の発症，症状(変化する)が平均 5 日以上持続，のうち 2 項目以上有することで TRAPS を疑い，遺伝子検査で疾患関連変異があれば診断確定，疾患関連性が不明な変異があれば他疾患を十分に除外したうえで診断とする．なお，不定形のリウマトイド疹を特徴とする全身型若年性特発性関節炎あるいは成人 still 病として治療されているが，慢性の持続する関節炎がなく，再燃を繰り返す症例に TRAPS が紛れている可能性が想定されており，それらも TRAPS 疑いとして遺伝子検査を行う．

TNF 受容体タイプ 1(TNF receptor 1：TNFR1)をコードする *TNFRSF1A* 遺伝子のヘテロ接合性変異が見出されたことから，自己炎症との概念が提唱される契機となった[1]．当初は変異によって TNFR1 の細胞外ドメインの切断が障害されネガティブフィードバックがかからないことが病態に関与すると考えられたが，むしろ変異 TNFR1 は機能喪失性であり，正常 TNFR1 と協調して MAP キナーゼの活性化をきたすこと，さらに変異 TNFR1 は小胞体に蓄積し，小胞体ストレスからミトコンドリア由来活性酸素の産生と炎症性サイトカインの発現が亢進することなどが示され，各種マイクロ RNA の関与も報告されている[9]．軽症例では副腎皮質ステロイドが有効であるが，頻回の発作のために減量・中止が困難であり生物学的製剤の投与を要する症例は重症として難病指定対象となる．生物学的製剤として，当初は可溶性 TNFR 製剤であるエタネルセプトの有効性が報告されたが，臨床試験によって有効性が示されたカナキヌマブが保険適用となっている．

自己炎症性蕁麻疹

蕁麻疹は，真皮内血管からの主として液体成分の漏出による限局性浮腫である膨疹に様々な程度に紅斑を伴い，自然消退することを特徴とする．周期性発熱に伴って痒みのない蕁麻疹を生じる場合，寒冷刺激との関連と持続時間，皮膚外症状からクリオピリン関連周期熱症候群(cryopyrin-associated periodic syndrome：CAPS)の 3 病型である家族性寒冷自己炎症性症候群(familial cold-induced autoinflammatory syndrome：FCAS)，マックル・ウェルズ症候群(Muckle-Wells syndrome：MWS)，慢性乳児神経皮膚関節(chronic infantile neurological cutaneous articular：CINCA)症候群，あるいは NLRC4 異常症を疑い，

図 2. CAPS 症例における蕁麻疹様紅斑
（文献 10 より引用）

遺伝子診断にて確定する．

1．クリオピリン関連周期熱症候群（CAPS）

①寒冷曝露後に蕁麻疹（図 2）[10]とともに悪寒，発熱，関節痛，筋肉痛を伴う発作を繰り返し，かつては家族性寒冷蕁麻疹と呼ばれた軽症型の FCAS，②寒冷曝露に関係なくこれらの症状を伴う蕁麻疹発作を繰り返し，感音性難聴と腎アミロイドーシスをきたす中等症型の MWS，③乳児期発症の蕁麻疹様ながら持続する皮疹，慢性髄膜炎，関節炎を 3 主徴とする重症型の CINCA 症候群の 3 病型からなる．皮疹の生検では血管や付属器周囲の好中球浸潤を認め，好中球性蕁麻疹の像を呈する[4]．「寒冷による熱」を意味するクリオピリンをコードする *NLRP3* 遺伝子のヘテロ接合性機能獲得型変異による常染色体顕性遺伝性疾患である．NLRP3 インフラマソームの異常活性化によって IL-1β 産生が亢進する，インフラマソーム異常症の代表疾患である[11]．

診断基準では，典型的な臨床症状から CAPS を疑えば *NLRP3* 遺伝子検査を必須とし，疾患関連変異を認めるか，疾患関連変異が同定されない場合は乳児期発症の持続性の炎症所見と，骨幹端過形成，蕁麻疹様皮疹，中枢神経症状（うっ血乳頭，髄液細胞増多，感音性難聴のいずれか）の 3 項目のうち 2 項目以上の双方を満たすことで診断する．通常の遺伝子検査で変異がみられなくても，精査により体細胞モザイク変異が検出されることがあり，本来は重症型をきたす変異の体細胞モザイクにより軽症型を呈したり，ミエロイド系細胞優位の体細胞モザイクにより遅発性や成人発症となることが報告されている[10][12]ことから，モザイク検査まで行うことが診断基準に盛り込まれている．保険適用のカナキヌマブが著効するが，神経症状には効果が弱いとされる．中等症の MWS より重症で難病指定の対象となるが，ほかの難病と同様，軽症であってもカナキヌマブなど高額な医療の継続が必要な場合は，医療費助成の対象となる．

2．NLRC4 異常症

若年発症の周期熱や関節痛を伴う寒冷蕁麻疹を呈し，FCAS4 と呼ばれる軽症型[13]や，乳児期発症の周期熱や関節痛，紅斑に加え反復性腸炎・マクロファージ活性化症候群（macrophage activation syndrome：MAS）をきたす重症型[14]など多彩な臨床像を示すが，合わせて NLRC4 異常症と称する．*NLRC4* 遺伝子のヘテロ接合性機能獲得型変異による常染色体顕性遺伝性疾患であり，NLRPC4 イ

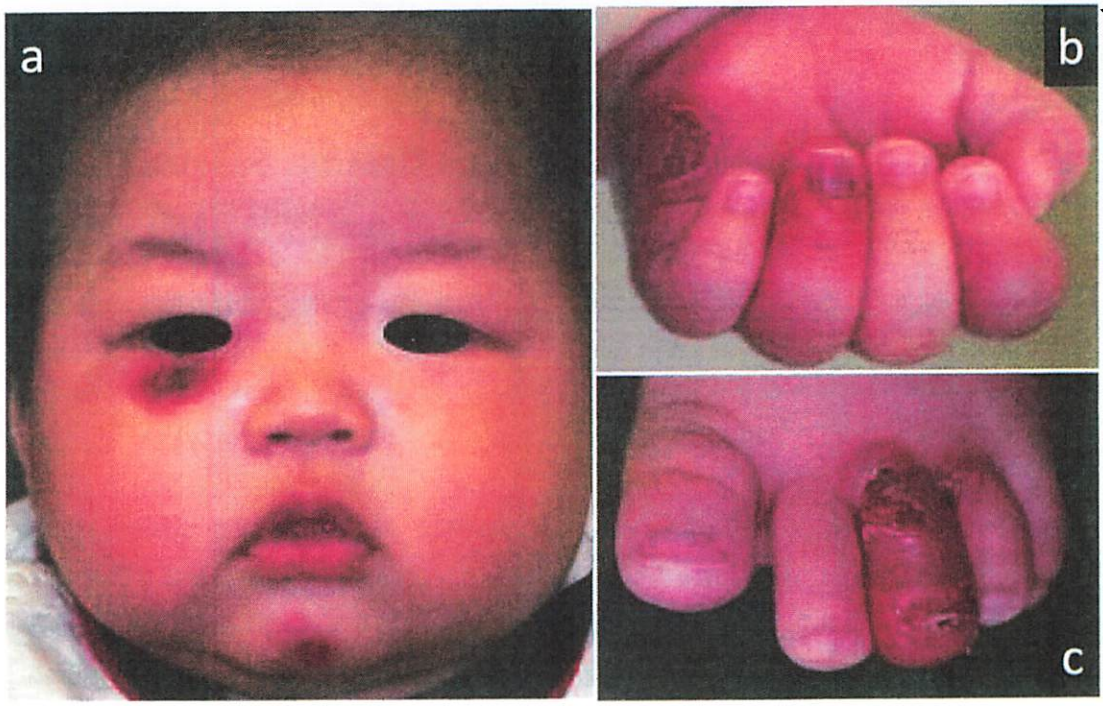


図 3. 中條・西村症候群症例における凍瘡様紅斑
（文献 16 より引用）

ンフラマソームの異常活性化によってIL-1βのみならずIL-18産生が亢進する．

症状として紅斑・蕁麻疹様皮疹，発熱，持続する下痢などの腸炎症状のうち2項目以上，検査所見として炎症所見陽性，血清IL-18高値，MASのうち2項目以上に加え，*NLRC4*遺伝子に疾患関連変異を認めた場合にDefinite，*NLRC4*遺伝子に疾患関連変異を認めるも，症状と検査所見のいずれかあるいは双方が1項目しか認めない場合にProbableと診断する．

カナキヌマブの有効例が報告されているが，保険適用にはなっていない．特にMASを呈する重症例に対して，IL-18結合蛋白による抗IL-18療法の有効性が報告されている[15]．遺伝性自己炎症疾患の1つとして難病指定になっているが，日常生活動作（activity of daily living：ADL）の指標であるバーセルインデックスで85点（100点満点）以下の場合に対象となる．

自己炎症性凍瘡・血管炎

凍瘡は，持続性の寒冷刺激と急激な温熱刺激に対する毛細血管の運動障害によって生じる浮腫性紫紅色斑である．似て非なる病態として，寒冷刺激にて白・紫・赤と三相性に色調が変化するレイノー症状や，網の目状の紫紅色斑を生じる網状皮斑もあり，いずれも悪化すると壊死や潰瘍を伴うことがある．冬季の手足の凍瘡様皮疹にて発症し，温かくなると改善するも徐々に末梢から脂肪萎縮や指趾の短縮を認める場合，発熱や家族歴，地域性などその他の症状も考慮して中條・西村症候群（Nakajo-Nishimura syndrome）やエカルディ・グティエール症候群（Aicardi-Goutieres syndrome：AGS）などを疑い，またレイノー症状や網状皮斑を呈する場合はadenosine deaminase 2（ADA2）欠損症（deficiency of ADA2）を疑い，遺伝子診断にて確定する．病理検査での血管炎の像は様々である．

1．中條・西村症候群

幼小児期の特に冬季に手足や顔面の凍瘡様皮疹（図3）[16]にて発症し，四肢・体幹の結節性紅斑様皮疹や筋炎，弛張熱を不定期に繰り返しつつ，徐々に上半身を中心とした脂肪筋肉萎縮が進行し，特徴的な痩せて骨ばった顔貌と長く節くれだった指，さらに関節拘縮をきたす．1939年に世界で初めて本邦から報告された疾患であるが，血族婚が多く，限られた地域にのみみられる．免疫

プロテアソームを構成する誘導型β5iサブユニットをコードする*PSMB8*遺伝子のホモ接合性変異による常染色体潜性遺伝性疾患であり長く本邦固有と考えられたが，近年になって広く世界各国から，*PSMB8*以外のサブユニット(*PSMA3*, *PSMB4*, *PSMB9*, *PSMB10*)やプロテアーゼ複合体の形成に関わるシャペロン(*PSMG2*, *POMP*)遺伝子の変異を持つ症例も報告され，プロテアソーム関連自己炎症性症候群(proteasome-associated autoinflammatory syndrome：PRAAS)と総称される[17]．臨床症状の常染色体潜性遺伝，手足の凍瘡様紫紅色斑，繰り返す弛張熱，強い浸潤・硬結を伴う紅斑の出没，進行性の限局性脂肪筋肉萎縮・やせ，手足の長く節くれだった指・関節拘縮，肝脾腫，大脳基底核石灰化のうち5項目以上を目安に疑い，*PSMB8*遺伝子の双遺伝子座に疾患関連変異を認めた場合にDefinite，5項目以上陽性であれば，双遺伝子座に疾患関連変異を認めなくてもProbable(臨床的診断)とする．

免疫プロテアソーム機能不全によりユビキチン化蛋白質が蓄積し小胞体ストレスが誘導されMAPキナーゼが活性化するが，Ⅰ型インターフェロン(interferon：IFN)異常症を呈する理由は不明である．特に発症早期の若年者において，Ⅰ型IFNシグナルを抑制するJAK阻害薬の有効性が示されている[18]．発熱発作，皮疹，脂肪筋肉萎縮・関節拘縮，内臓病変のうち1つでもスコア2以上(満点3)があれば中等症とし，難病指定対象となる．

2．エカルディ・グティエール症候群(AGS)

神経症状，脳内石灰化，髄液異常を特徴とする遺伝性早発性脳症であり，胎内感染が疑われる偽性TORCH(toxoplasma, others, rubella, CMV, HSV)症候群の1つでもある．凍瘡様皮疹は発熱，肝脾腫などとともに，神経外症状とされる．細胞内で核酸の代謝や認識に関わる*TREX1*, *RNASEH2B*, *RNASEH2C*, *RNASEH2A*, *SAMHD1*, *ADAR*, *IFIH1*, *LSM11*, *RNU7-11*の9つの遺伝子(*AGS1-9*)のいずれかの変異によって，核酸応答シグナルからのⅠ型IFN産生が亢進する，自己炎症性Ⅰ型IFN異常症の代表疾患である[19]．

神経症状としての早発性脳症・発達遅滞・進行性の小頭症・痙攣，髄液検査での細胞数増多，IFNα上昇，ネオプテリン増加のうち1項目以上，画像検査での頭蓋内石灰化に加え，疾患原因遺伝子のいずれかに疾患関連変異を認めた場合にDefinite，これらの神経症状と髄液検査異常があっても疾患関連変異を認めない場合，あるいは臨床症状として神経症状と不明熱・肝脾腫・凍瘡様皮疹の神経外症状のいずれかに加え，頭蓋内石灰化と疾患関連変異を認める場合にProbableと診断する．

関連疾患として，乳児期から重篤な間質性肺炎や大血管炎，指趾の壊疽を呈し，核酸からのシグナル伝達の要となるSTING(stimulator of IFN gene)をコードする*STING1*遺伝子の機能獲得型変異を認める乳児発症STING関連血管炎(STING-associated vasculopathy with onset in infancy：SAVI)がある．さらに，凍瘡様皮疹を主症状とし神経症状を欠くが，AGSと共通な*TREX1*, *SAMHD1*, SAVIと共通な*STING1*のいずれかの遺伝子のヘテロ接合性変異を認める家族性凍瘡様ループスがある．皮膚エリテマトーデスの一型ともされるが，脳動脈瘤を伴う症例[20]や同一家系内で異なる病型の発生[21]もあり，AGSやSAVIとオーバーラップする病態と考えられる．

これらの疾患はいずれもⅠ型IFN異常症を呈し，JAK阻害薬の有効性が示されているが，進行した神経症状には無効である．

3．ADA2(adenosine deaminase 2)欠損症

若年発症結節性多発動脈炎と呼ばれていた稀な疾患であり，中小動脈炎によるラクナ梗塞を特徴とする脳血管障害と，網状皮斑を特徴とする皮膚症状を主症状とする．発熱などの炎症症状を伴うことが多く，皮下結節，指趾の紫斑や壊疽，レイノー症状，口内炎なども認める．*ADA2*遺伝子のホモ接合性機能喪失型変異による常染色体潜性遺

伝性疾患であり，血漿中ADA2活性の明らかな低下を認める．重症複合型免疫不全症を呈するADA欠損症とは全く異なるが，低ガンマグロブリン血症，赤芽球癆，好中球減少などにより易感染性をきたす症例もある[22]．

症状として繰り返す発熱，蔓状皮斑やレイノー症状などの皮膚症状，麻痺や痺れなどの神経症状のうち1項目以上，画像検査での虚血性(ときに出血性)梗塞や動脈瘤の存在か組織検査での血管炎の存在のいずれかに加え，血漿中ADA2活性の明らかな低下か遺伝子検査での*ADA2*遺伝子のホモ接合性または複合型ヘテロ接合性の機能喪失型変異のいずれかを認めればDefinite，症状のうち1項目以上と酵素活性低下か遺伝子変異のいずれかのみで，画像所見と組織所見がなければProbableと診断する．

ADA2は主に単球やマクロファージから分泌され細胞外で働くことから，その活性低下によって細胞外アデノシン濃度が上昇し，炎症性のM1マクロファージへの分化に偏り血管炎症が促進する可能性が推測されている．結節性多発動脈炎様の炎症病態，特に脳梗塞や脳出血に対しては抗TNFα製剤が奏効し，第一選択とされる．低ガンマグロブリン血症に対しては免疫グロブリン補充が行われるが，赤芽球癆に対して造血細胞移植の奏効例も報告されている．AGSとともに遺伝性自己炎症性疾患の1つとして難病指定になっており，バーセルインデックスで85点(100点満点)以下の場合に対象となる．

おわりに

自己炎症性疾患でみられる皮膚症状である自己炎症性皮膚疾患について概説し，紅斑を呈する自己炎症性疾患として，自己炎症性紅斑症，蕁麻疹，凍瘡・血管炎のうち指定難病として知っておくべきFMF，HIDS，TRAPS，CAPS，NLRC4異常症，中條・西村症候群，AGS，ADA2欠損症について，一部関連疾患も交えて紹介した．特徴的な臨床所見や病理所見の奥にある，遺伝子変異からつながる病態解明のモデルとして重要であるが，まだまだ不明な点も多い．今後更なる病態解明と治療法の開発が進み，紅斑症，蕁麻疹，凍瘡・血管炎といった皮膚症の治療への応用が進むことが期待される．

文　献

1) McDermott MF, et al : Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell*, **97** : 133-144, 1999.
2) Drenth JP, et al : Hereditary periodic fever. *N Engl J Med*, **345** : 1748-1757, 2001.
3) Kanazawa N : Designation of autoinflammatory skin manifestations with specific genetic backgrounds. *Front Immunol*, **11** : 475, 2020.
4) Shinkai K, et al : Cryopyrin-associated periodic syndrome and autoinflammation. *Clin Exp Dermatol*, **33** : 1-9, 2007.
5) Ozen S : Familial Mediterranean fever : revisiting an ancient disease. *Eur J Pediatr*, **162** : 449-454, 2003.
6) 八角高裕：家族性地中海熱と類縁疾患．小児科診療，**86**：269-273，2023.
7) van der Burgh R, et al : Mevalonate kinase deficiency, a metabolic inflammatory disease. *Clin Immunol*, **147** : 197-206, 2013.
8) Park YH, et al : Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nat Immunol*, **17** : 914-921, 2016.
9) Cudrici C, et al : Revisiting TNF receptor-associated periodic syndrome(TRAPS) : current perspectives. *Int J Mol Sci*, **21** : 3263, 2020.
10) Saito M, et al : Somatic mosaicism of CIAS1 in a patient with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum*, **52** : 3579-3585, 2005.
11) Kanazawa N : Rare hereditary autoinflammatory disorders : towards an understanding of critical in vivo inflammatory pathways. *J Dermatol Sci*, **66** : 183-189, 2012.
12) Nishikomori R, et al : Low-frequency mosaicism

in cryopyrin-associated periodic fever syndrome : mosaicism in systemic autoinflammatory diseases. *Int Immunol*, **31** : 649-655, 2019.
13) Kitamura A, et al : An inherited mutation in NLRC4 causes autoinflammation in human and mice. *J Exp Med*, **211** : 2385-2396, 2014.
14) Canna SW, et al : An activating NLRC4 inflammasome mutation causes autoinflammation with recurrent macrophage activation syndrome. *Nat Genet*, **46** : 1140-1146, 2014.
15) Canna SW, et al : Life-threatening NLRC4-associated hyperinflammation successfully treated with IL-18 inhibition. *J Allergy Clin Immunol*, **139** : 1698-1701, 2017.
16) Kunimoto K, et al : 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. *Dermatology*, **227** : 26-30, 2013.
17) Brehm A, et al : Additive loss-of-function proteasome subunit mutations in CANDLE/PRAAS patients promote type I IFN production. *J Clin Invest*, **125** : 4196-4211, 2015.
18) Kanazawa N, et al : Efficacy and safety of baricitinib in Japanese patients with autoinflammatory type I interferonopathies(NNS/CANDLE, SAVI, and AGS). *Pediatr Rheumatol Online J*, in press.
19) Lin B, et al : Pathogenic insights from genetic causes of autoinflammatory inflammasomopathies and interferonopathies. *J Allergy Clin Immunol*, **149** : 819-832, 2022.
20) Nohara T, et al : Familial chilblain lupus with TREX1 mutation and cerebrovascular disease. *Lancet Rheumatol*, **2** : e724, 2020.
21) 花見由華，山本俊幸，金澤伸雄ほか：エカルディ・グティエール症候群(家族性凍瘡様ループス)の父子例—当初中條-西村症候群を疑った症例．*Visual Dermatol*, **16** : 133-135, 2017.
22) 井澤和司ほか：アデノシンデアミナーゼ-2(ADA2)欠損症．日本臨牀，**76** : 1804-1808, 2018.

皮膚科，5(1)：64-69，2024

特集 遺伝性皮膚疾患

アトピー性皮膚炎と鑑別を要する遺伝性疾患*

金澤伸雄**

Key Words：atopic dermatitis(AD)，hyper-IgE syndrome(HIES)，hereditary diseases，Netherton syndrome，Wiskott-Aldrich syndrome(WAS)

はじめに

アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2021によると，アトピー性皮膚炎は「増悪と軽快を繰り返す瘙痒のある湿疹を主病変とし，患者の多くはアトピー素因を持つ」疾患と定義される[1]．特徴的な左右対称性の分布を示し，年齢により好発部位が異なる．乳児期あるいは幼児期に発症し小児期に寛解するものが多いが，一部は寛解することなく再発を繰り返し，痒みのある湿疹病変が慢性的に成人まで持続する．また「アトピー素因」とは，①気管支喘息，アレルギー性鼻炎・結膜炎，アトピー性皮膚炎のうち1つ以上の疾患の家族歴・既往歴，または②IgE抗体を産生しやすい素因，すなわち血中総IgE値とアレルゲン特異的IgE抗体価の双方あるいはいずれかが高値であることとされるが，必須ではない[1]．

角層の周辺帯や天然保湿因子の形成に重要な*FILAGGRIN*(*FLG*)遺伝子の変異が，尋常性魚鱗癬の原因となると同時に，アトピー性皮膚炎，さらには食物アレルギーなどのアレルギーマーチの発症と関連することが判明し，ドライスキンと呼ばれていた先天的な皮膚バリア不全が，「アトピー素因」の主な原因と考えられるようになった[2]．皮膚バリアの機能不全のために，過敏症といわれるほど容易に皮膚炎症を起こし，また伝染性膿痂疹，伝染性軟属腫，カポジ水痘様発疹症などの皮膚感染症を合併しやすいとすれば，アトピー性皮膚炎自体，一種の自己炎症・免疫不全症と捉えることもできる．

ドライスキンをベースに，急性期の湿潤性病変から慢性期の苔癬化局面や痒疹など多彩な病変が混在し，抗原の反復刺激による2型ヘルパーT細胞(type 2 helper T；Th2)型反応だけでなく，Th1，Th17，Th22などさまざまなリンパ球やサイトカインが関与する複雑な炎症病態が想定されるが，特に，傷害された表皮細胞が分泌するIL-33，IL-25，thymic stromal lymphopoietin(TSLP)によって活性化した2型自然リンパ球(type 2 innate lymphoid cells；ILC2)が，Th2細胞とともに誘導する2型炎症反応が重要とされる[1]．皮膚バリア異常，アレルギー炎症，痒みが互いに増悪因子となって病態を形成する三位一体論が提唱され，三病態それぞれにかかわる多くの遺伝子の変化がアトピー性皮膚炎の遺伝性素因となり，それらの組み合わせによってアトピー性皮膚炎の発症リスクが上がると考えられるが，そのうちのいくつかについては，単一遺伝子変異によってアトピー性皮膚炎様の皮膚症状を呈する遺伝性疾患を呈することが知られている．

LyonsとMilnerは，CocaとCookeが1923年

* Hereditary diseases that should be differentiated from atopic dermatitis.

** Nobuo KANAZAWA, M.D., Ph.D.: 兵庫医科大学皮膚科学教室〔〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1-1〕；Department of Dermatology, Hyogo Medical University, Nishinomiya, Hyogo 663-8501, JAPAN

表1　「原発性アトピー性疾患」の原因となる変異遺伝子

機能異常	変異遺伝子
皮膚バリアの破壊	*FLG*, *CDSN*, *DSG1*, *DSP*, *SPINK5*
細胞骨格リモデリングの異常	*WAS*, *WIPF1*, *ARPC1B*, *DOCK8*, *CARMIL2*
サイトカインシグナルの異常	*STAT3*, *STAT1*, *STAT5B*, *STAT5*, *STAT6*, *JAK1*, *TYK2*, *IL4RA*, *IL6ST*, *IL6R*, *TGFBR1*, *TGFBR2*, *ERBB2IP*, *ZNF341*
T細胞レパトアの制限	*RAG1*, *RAG2*, *DCLRE1C*, *ADA*, *IL2RG*, *IL7RA*, *CHD7*, *LIG4*, *ZAP70*, *22q11del*
T細胞受容体シグナルの異常	*ZAP70*, *CARD11*, *MALT1*
免疫寛容の破綻	*FOXP3*, *IL2RA*, *STAT5B*, *TGFBR1*, *TGFBR2*, *WAS*, *CARD11*, *STAT1*
肥満細胞の脱顆粒	*KIT*, *PLCG2*, *ADGRE2*, *TPSAB1*
代謝障害	*PGM3*, *CARD11*, *MALT1*

本稿で解説した変異遺伝子について太字下線で示す．　（文献[3]より引用改変）

に提唱した定義に忠実に，単一遺伝子変異による1型アレルギー性疾患を「原発性アトピー性疾患」と命名し，総説にまとめている[3]．その中で，変異に伴う病態を「皮膚バリアの破壊」，「細胞骨格リモデリングの異常」，「サイトカインシグナルの異常」，「T細胞レパトアの制限」，「T細胞受容体シグナルの異常」，「免疫寛容の破綻」，「肥満細胞の脱顆粒」，「代謝障害」の8つのカテゴリーに分類している（表1）．ガイドラインにおいては，アトピー性皮膚炎と鑑別すべき疾患として，各種皮膚疾患とともに，免疫不全による疾患としてWiskott-Aldrich症候群（Wiskott-Aldrich syndrome；WAS）と高IgE症候群（hyper-IgE syndrome；HIES），魚鱗癬とともにNetherton症候群があげられているが，さらに小児においてはOmenn症候群とimmune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked（IPEX）症候群もあげられている[1]．それらの発症メカニズムを知ることにより，アトピー性皮膚炎の複雑な病態を理解する一助となると期待される．また近年，2型炎症をより広く抑制できるJanus kinase（JAK）阻害薬が小児アトピー性皮膚炎にも適応となり，アトピー性皮膚炎との鑑別を要する遺伝性疾患の中で，これら原発性免疫不全症の鑑別がますます重要となっている．本稿では，アトピー性皮膚炎と鑑別が必要な遺伝性疾患のうち，皮膚バリア異常や炎症・免疫制御異常によるこれらの原発性免疫不全症について紹介する．

Netherton症候群（OMIM ＃256500）

先天性紅皮症，特異な毛髪異常，および高IgE血症を伴うアトピー症状を特徴とする，稀で重篤な常染色体潜性遺伝性皮膚疾患である（図1）[4][5]．出生時または出生直後に全身の角化性紅皮症が出現し，新生児期に高張性脱水，低体温，極度の体重減少，気管支肺炎，敗血症など，命にかかわる合併症が頻繁に発生する．頭髪はまばらで折れやすく，毛幹の遠位部分が近位部分に陥入して特徴的な「竹」のような形状を呈し（bamboo hair），診断的価値が高い．アトピー症状には，湿疹様皮疹，痒み，高IgE血症のほか，血管浮腫，蕁麻疹，花粉症，および好酸球増多症がある．小児期にも慢性紅皮症，持続性皮膚感染症や腸疾患の結果，栄養失調，代謝障害，成長障害がよくみられる．

Lymphoepithelial Kazal-type-related inhibitor（LEKTI）をコードする*SERINE PROTEASE INHIBITOR KAZAL-TYPE 5*（*SPINK5*）遺伝子の機能喪失型変異によって，表皮顆粒層上層において主にカリクレインファミリーのプロテアーゼが過剰に活性化する結果，フィラグリンの過剰な分解や細胞間接着に重要なデスモグレイン1の分解が起こり，角層が十分に形成されず剥離してしまうことで皮膚バリアが大きく破壊され，アトピー性皮膚炎様皮膚症状の発症につながるとされる．実際，*Kallikrein 5*（*Klk5*）顆粒層特異的トランスジェニックマウスが*Spink5*ノックアウトマウスと同様にNetherton症候群の表現型をよく再

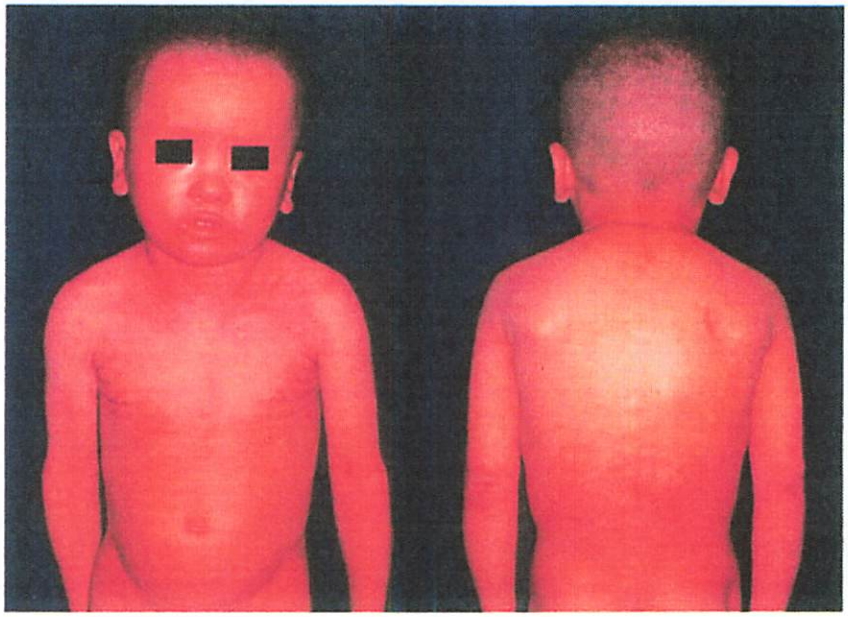


図1　Netherton症候群(5歳男児)の臨床像
細かい落屑を伴う紅皮症を認める.

現することが報告されている[6][7]. なお, *SPINK5* の多型は *FLG* 同様にアトピー性皮膚炎や喘息と関連することが報告されている.

近年, アトピー性皮膚炎に有効な抗IL-4受容体抗体製剤であるデュピルマブが痒みに有効であった症例[5]など, 各種生物学的製剤の投与例が報告されており, 免疫不全をきたさないデュピルマブの有効性が期待されている.

小児慢性特定疾病においては先天性魚鱗癬に分類されているが, LECTIは皮膚と粘膜表層のほか胸腺にも発現し, T細胞数に変化はないがその成熟異常によって, B細胞数の減少, IgG低値, IgE高値, natural killer(NK)細胞機能低下などの全身性免疫異常を呈すると考えられることから, 指定難病においては先天性魚鱗癬とともに, 原発性免疫不全症の「免疫不全を伴う特徴的な症候群」にも分類されている. なお, 最新のInternational Union of Immunological Societies (IUIS)の原発性免疫不全症(human inborn errors of immunity)の分類(IUIS2022)では, HIESに分類されている[8].

Wiskott-Aldrich症候群 (OMIM ＃301000)

血小板減少, 湿疹, 易感染性を3主徴とするX染色体潜性遺伝性疾患で, 通常男児に発症する[9]. 原因遺伝子の *WAS* がコードするWAS protein(WASP)は, Rhoファミリーのcell division cycle 42(CDC42)によって活性化されると, WASP-interacting protein(WIP)との会合が解けてactin-related protein 2/3 complex(Arp2/3 complex)と会合し, アクチン重合化を介して細胞移動や分裂を誘導する[3]. WASPは主にリンパ球系と巨核球系細胞に発現することから, リンパ球における発現低下の有無, さらにその程度を検討することで診断, さらに重症度の予測が可能である. WIPをコードする *WIPF1* とArp2/3 complex subunit 1Bをコードする *ARPC1B* の機能喪失型変異によっても, 古典的なWASとほぼ同じ表現型をとることが報告されている[10][11].

血小板減少は必発でサイズ減少を伴うことが多く, 皮下出血などが初発症状として重要である. WASPの発現が低いながら保たれる例では血小板減少のみを呈し, X連鎖性血小板減少症と呼ばれる. 一方, WASPを完全に欠損する重症例では, 乳幼児期早期から湿疹病変を認め, 皮下出血, 皮膚感染症, 環状紅斑, 粘膜病変を伴うことがあり, アトピー性皮膚炎様ながらステロイド外用治療に抵抗性で難治である. 易感染性の程度も症例によって異なるが, 肺炎球菌やブドウ球

菌などの細胞外寄生菌やヘルペス属ウイルスによる感染が多い．複合型免疫不全を呈し，T細胞数の減少とCD3抗体に対する反応低下に加え，IgM低下，IgAとIgEの上昇，特異抗体産生低下を認め，さらにNK活性低下や好中球と単球の遊走能低下もみられる．アトピー性皮膚炎様皮膚症状も，T細胞分化異常によるTh2への偏位が原因と考えられる．

WASPの発現を認めず感染を繰り返す症例では，早期に造血幹細胞移植を考慮すべきで，5歳以上になると合併症のため成功率が低下することに留意しなければならない．小児慢性特定疾病，指定難病ともに原発性免疫不全症の「免疫不全を伴う特徴的な症候群」の筆頭にあげられている．IUIS2022では，WIP deficiency，Arp2/3-mediated filament branching defectとともに，Immunodeficiency with Congenital Thrombocytopeniaとして分類されている[8]．

高IgE症候群（OMIM ＃147060，＃243700）

黄色ブドウ球菌を中心とする細胞外寄生細菌による皮膚膿瘍と肺炎，新生児期から発症するアトピー性皮膚炎，血清IgE高値を呈し，やはり小児慢性特定疾病，指定難病ともに原発性免疫不全症の「免疫不全を伴う特徴的な症候群」に分類されている[12][13]．常染色体顕性遺伝性のタイプは古典型（1型）とも呼ばれ，*SIGNAL TRANSDUCER AND ACTIVATOR OF TRANSCRIPTION 3*（*STAT3*）遺伝子のドミナントネガティブ変異によってIL-6，IL-10，IL-23などのシグナル伝達異常を生じ，Th17細胞とB細胞の分化やクラススイッチが障害されると考えられる．骨・結合組織の形成異常による特徴的な顔貌や側弯症，病的骨折，乳歯脱落遅延を伴い，肺炎の治癒後に嚢胞を形成するのが特徴である．皮疹は頭や体幹の膿疱性丘疹にはじまり瘙痒や苔癬化を伴うようになるが，炎症の乏しい冷膿瘍を形成することもある．

一方，常染色体潜性遺伝性のタイプは2型と呼ばれ，小児慢性特定疾病，指定難病ともに*TYROSINE KINASE 2*（*TYK2*）変異によって高IgE血症と抗酸菌易感染性を示す[14]と記載されているが，その後の解析でこの変異は高IgE血症と関係ないことが示され，現在はHIESの原因には含まれていない[3]．IUIS2022では，Tyk2 deficiencyとしてmendelian susceptibility to mycobacterial disease（MSMD）に分類されている[8]．

むしろ，Online Mendelian Inheritance in Man（OMIM）には，*DEDICATOR OF CYTOKINESIS 8*（*DOCK8*）遺伝子の機能喪失型変異による疾患がHIES2型として登録されている[15]．DOCK8はCDC42結合分子として同定されたもので，WIPを介してWASPと会合しアクチン重合に働くが，単球とリンパ球，特に活性化T細胞に強く発現し，その欠損によってTh2に偏位するが血小板減少はきたさない．皮疹はより典型的なアトピー性皮膚炎に似ており，食物アレルギーや喘息も効率に合併する．*Dock8*ノックアウトマウスの解析により，DOCK8がアトピー性皮膚炎における痒みに重要とされるIL-31の産生に必須な転写因子の核移行を制御することでその発症を制御していることが示されている[16]．ただ，DOCK8 deficiencyも，IUIS2022ではHIESではなくcombined Immunodeficiency（CID），generally less profound than severe CID（SCID）に分類されている[8]．

さらに最近，STAT3のプロモーターに結合する転写因子である*ZINC FINGER PROTEIN 341*（*ZNF341*）[17]や，IL-6受容体を形成するgp130をコードする*INTERLEUKIN 6 SIGNAL TRANSDUCER*（*IL6ST*）[18]とIL-6受容体α鎖をコードする*INTERLEUKIN 6 RECEPTOR*（*IL6R*）遺伝子に機能喪失型変異[19]，さらに*STAT6*遺伝子に機能獲得型変異[20]を持つ症例が報告され，それぞれHIES3，4，5，6型と呼ばれている．IUIS2022では，さらに前述のNetherton症候群のほか，ERBIN deficiency，TGFBR deficiency，PGM3 deficiency，CARD11 deficiencyがHIESとして分類されている[8]．

Omenn症候群（OMIM ＃603554）

生後間もなくからの湿疹様皮膚病変，リンパ節腫大，肝脾腫，易感染性などを特徴とし，*RECOMBINATON-ACTIVATING GENE 1*（*RAG1*），*RAG2*，あるいはArtemisをコードす

る *DNA CROSS-LINK REPAIR PROTEIN 1C* (*DCLRE1C*) などの複合型免疫不全症(SCID)をきたす遺伝子のハイポモルフィックな変異によって発症する[21]．責任遺伝子によって常染色体潜性あるいはX連鎖性遺伝形式をとる．T細胞分化機能不全による病態と残存するT細胞のオリゴクローナルな分化増殖による病態を合わせ持ち，免疫寛容破綻に伴う自己免疫疾患とTh2偏位に伴う血清IgE高値と好酸球増多症を示す．皮疹は重症アトピー性皮膚炎による紅皮症に似る．通常生後数か月以内に日和見感染を含むさまざまな重症感染症を発症するため，生後1年以内に造血幹細胞移植を行わなければ予後不良である．

IPEX症候群(OMIM ＃304790)

病名のとおり，X連鎖性に免疫調節異常，多腺性内分泌異常，腸症をきたす．乳児期に自己免疫性腸症による下痢で発症する例が多いが，新生児先天代謝異常マス・スクリーニングで甲状腺機能低下症が発見されたり，新生児糖尿病で発症することもある．自己免疫性溶血性貧血・血小板減少症・好中球減少症，自己免疫性腎炎・肝炎，重症筋無力症，全身性血管炎を合併することもある．血清IgE高値や好酸球増多を伴い，湿疹がしばしばみられることから，アトピー性皮膚炎との鑑別を要する．

古くから知られた乾燥皮膚，結膜充血，自己免疫性疾患を3主徴とするscurfy(「ふけだらけ」の意味)マウスの原因遺伝子の発見と同時期に，ともにregulatory T(Treg)細胞の分化に必須の転写因子である *FORKHEAD BOX P3* (*FOXP3*) 遺伝子の機能喪失型変異が原因であることが判明した[22][23]．胸腺由来と誘導性Treg細胞の双方が欠損し，中枢性と末梢性免疫寛容がともに破綻することにより，多彩な自己免疫性，アレルギー性疾患を生じる．難治性下痢のため無治療では早期に死亡しうるため，免疫抑制療法の後に造血幹細胞移植を行う例が多い．

小児慢性特定疾病においては炎症性腸疾患のうち自己免疫性腸症の代表とされるが，指定難病においては原発性免疫不全症の「その他の免疫調節障害」に分類されている．なお，IUIS2022ではRegulatory T Cell Defectsに分類されている[8]．

おわりに

アトピー性皮膚炎は非常にありふれた疾患で，診断は容易である．治療に難渋する症例も少なくなく，一度診断されてしまうと，十分な検査や鑑別を行わないまま難治性アトピー性皮膚炎として漫然と強力なステロイド外用を継続してしまいがちである．デュピルマブや複数のJAK阻害薬の内服が保険適用となり，悪性リンパ腫の鑑別の必要性は広く認識されるようになったが，アトピー性皮膚炎と診断できる症例の中に，稀ながら原発性免疫不全症が潜んでいることを認識し，特に若年発症例や重症例においては積極的に疑って必要な検査を行う必要がある．早期に正確に診断しないと手遅れになりうることを肝に銘じ，臨床症状や検査異常から病態，さらに原因となる遺伝子変異を推測し同定するスキルが求められる．

原発性免疫不全症の研究は日進月歩であり，まだまだ新しい遺伝子変異に基づく新しい病態が報告され，常にアップデートされている[8]．アトピー性皮膚炎は病因的にはかなりヘテロな疾患と考えられ，その病態にはまだまだ未解明の部分が多くあることから，これら単一遺伝子変異によってアトピー性皮膚炎様皮膚症状を呈する疾患の発症メカニズムを解明することにより，複雑なアトピー性皮膚炎のさらなる病態解明や新たな創薬につながることが期待される．

文　献

1) 佐伯秀久，大矢幸弘，古田淳一，ほか(日本皮膚科学会・日本アレルギー学会アトピー性皮膚炎診療ガイドライン作成委員会)．アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2021．日皮会誌 2021；131：2691.

2) O'Regan GM, Sandilands A, McLean WH, Irvine AD. Filaggrin in atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2008；122：689.

3) Lyons JJ, Milner JD. Primary atopic disorders. J Exp Med 2018；215：1009.

4) Chavanas S, Bodemer C, Rochat A, et al. Mutations in SPINK5, encoding a serine protease inhibitor,

cause Netherton syndrome. Nat Genet 2000 ; 25 : 141.

5) Yang T, Liang D, Koch PJ, et al. Epidermal detachment, desmosomal dissociation, and destabilization of corneodesmosin in *Spink5*$^{-/-}$ mice. Genes Dev 2004 ; 18 : 2354.

6) Furio L, de Veer S, Jaillet M, et al. Transgenic kallikrein 5 mice reproduce major cutaneous and systemic hallmarks of Netherton syndrome. J Exp Med 2014 ; 211 : 499.

7) Inaba Y, Kanazawa N, Muraoka K, et al. Dupilumab Improves Pruritus in Netherton Syndrome : A Case Study. Children (Basel) 2022 ; 9 : 310.

8) Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity : 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Clin Immunol 2022 ; 42 : 1473.

9) Derry JM, Ochs HD, Francke U. Isolation of a novel gene mutated in Wiskott-Aldrich syndrome. Cell 1994 ; 78 : 635.

10) Kahr WH, Pluthero FG, Elkadri A, et al. Loss of the Arp2/3 complex component ARPC1B causes platelet abnormalities and predisposes to inflammatory disease. Nat Commun 2017 ; 8 : 14816.

11) Lanzi G, Moratto D, Vairo D, et al. A novel primary human immunodeficiency due to deficiency in the WASP-interacting protein WIP. J Exp Med 2012 ; 209 : 29.

12) Holland SM, DeLeo FR, Elloumi HZ, et al. STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. New Eng J Med 2007 ; 357 : 1608.

13) Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S, et al. Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. Nature 2007 ; 448 : 1058.

14) Minegishi Y, Saito M, Morio T, et al. Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity. Immunity 2006 ; 25 : 745.

15) Zhang Q, Davis JC, Lamborn IT, et al. Combined immunodeficiency associated with DOCK8 mutations. N Eng J Med 2009 ; 361 : 2046.

16) Yamamura K, Uruno T, Shiraishi A, et al. The transcription factor EPAS1 links DOCK8 deficiency to atopic skin inflammation via IL-31 induction. Nat Commun 2017 ; 8 : 13946.

17) Béziat V, Li J, Lin JX, et al. A recessive form of hyper-IgE syndrome by disruption of ZNF341-dependent STAT3 transcription and activity. Sci Immunol 2018 ; 3 : eaat4956.

18) Schwerd T, Twigg SR, Aschenbrenner D, et al. A biallelic mutation in *IL6ST* encoding the GP130 co-receptor causes immunodeficiency and craniosynostosis. J Exp Med 2017 ; 214 : 2547.

19) Spencer S, Bal SK, Egner W, et al. Loss of the interleukin-6 receptor causes immunodeficiency, atopy, and abnormal inflammatory responses. J Exp Med 2019 ; 216 : 1986.

20) Sharma M, Leung D, Momenilandi M, et al. Human germline heterozygous gain-of-function STAT6 variants cause severe allergic disease. J Exp Med 2023 ; 220 : e20221755.

21) Villa A, Santagata S, Bozzi F, et al. Partial V(D) J Recombination Activity Leads to Omenn Syndrome. Cell 1998 ; 93 : 885.

22) Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. Nat Genet 2001 ; 27 : 20.

23) Ramsdell F, Ziegler SF. FOXP3 and scurfy : how it all began. Nat Rev Immunol 2014 ; 14 : 343.

* * *

MB Derma, 345：67-76, 2024.

◆特集／基本のキ！紅斑の診かた・治しかた

紅斑の診療；紅斑を伴う自己炎症性疾患

金澤伸雄*

Key words：遺伝子変異(genetic mutations)，遺伝性周期熱(hereditary periodic fever)，紅斑(erythema)，自己炎症性疾患(autoinflammatory diseases)，蕁麻疹(urticaria)，凍瘡(chilblain)

Abstract　自己炎症性疾患のプロトタイプである遺伝性周期熱症候群に伴う紅斑症のなかで，丹毒に似て熱感や赤みの強いものは家族性地中海熱，斑状丘疹状のものは高 IgD 症候群，筋肉痛に合わせて移動するものは TNF 受容体関連周期性症候群に特徴的とされるが，いずれも出現頻度は高くない．寒冷刺激に伴って反復性・持続性の発熱と痒みのない蕁麻疹様紅斑を生じる場合にはクリオピリン関連周期熱症候群の 3 病型や NLRC4 異常症を疑う．冬季の凍瘡様紅斑と進行性の脂肪萎縮や指趾短縮を認める場合は中條・西村症候群やエカルディ・グティエール症候群，レイノー症状や網状皮斑を呈する場合は ADA2 欠損症を疑う．家族性地中海熱は臨床診断が基本となるが，その他の疾患は遺伝子診断にて確定する．各疾患をよく理解し，難治性の反復性紅斑に対して，その臨床的特徴と発熱様式，皮膚外症状の組み合わせから，その原因となる遺伝子変異とそれに対する治療適用を想定することが重要である．

はじめに

自己炎症性疾患(autoinflammatory diseases)は，自己免疫疾患(autoimmune diseases)が獲得免疫の制御異常によるのに対し，自然免疫や炎症の制御異常を原因とする稀少疾患として 1999 年に提唱された疾患概念である[1]．家族性地中海熱(familial Mediterranean fever：FMF)をはじめとする遺伝性周期熱(hereditary periodic fever：HPF)症候群をプロトタイプとし，発熱や皮疹，関節炎などの炎症症状を定期的あるいは不定期に繰り返す[2]．感染症やアレルギー，膠原病などに似るが，原因となるような微生物やアレルゲン，自己抗体などは見出されない．自己免疫(autoimmunity)の“auto”が“self”を意味するのに対し，自己炎症(autoinflammation)の“auto”はむしろ“automatic(自動)”や“autonomous(自律)”の意味と捉えると理解しやすい．生殖細胞における単一遺伝子変異による遺伝性自己炎症性疾患だけでなく，モザイク変異による軽症例や遅発例，全身型若年性特発性関節炎のような多遺伝子性・非遺伝性の疾患も含まれる．もともと臨床症状から症候群として定義された疾患に遺伝子変異が見出され，遺伝子疾患として定義し直されたものが多く，臨床と遺伝子の両面から診断基準が策定されているものの，境界例や非典型例・不全例も多く，診断に苦慮することが少なくない．

皮膚症状は，これら自己炎症性疾患の「見た目」を特徴付け，診断の手掛かりとなる重要な症候である．筆者は，自己炎症性疾患に伴う皮膚症状について，紅斑症や蕁麻疹，肉芽腫症，好中球性皮膚症，凍瘡・血管炎などの特徴で分け「自己炎症性皮膚疾患」と捉えることを提唱し，診断の手掛かりとするだけでなく，各皮膚症状の病態理解に役立てることを目指している[3]．

皮膚科医として知っておくべき難病指定の各遺伝性自己炎症性疾患について，自己炎症性皮膚疾患としての分類とともに，具体的な皮膚症状を含

* Nobuo KANAZAWA，〒663-8501 西宮市武庫川町 1-1　兵庫医科大学皮膚科学教室，主任教授

表 1. 指定難病となる遺伝性自己炎症性疾患

疾患	家族性地中海熱(FMF)	高 IgD 症候群(HIDS)	TNF 受容体関連周期性症候群(TRAPS)	クリオピリン関連周期熱症候群(CAPS)			ブラウ症候群	化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ(PAPA)症候群	中條・西村症候群	遺伝性自己炎症疾患			
				家族性寒冷自己炎症性症候群(FCAS)	マックル・ウェルズ症候群(MWS)	慢性乳児神経皮膚関節(CINCA)症候群				エカルディ・グティエール症候群(AGS)	ADA2 欠損症	NLRC4 異常症	A20 ハプロ不全症
皮膚疾患	紅斑症			蕁麻疹			肉芽腫症	好中球性皮膚症	凍瘡・血管炎			蕁麻疹	好中球性皮膚症
皮膚症状	丹毒様紅斑	播種性斑状丘疹，紫斑	(筋肉痛に伴う)移動性浮腫性紅斑	蕁麻疹様紅斑			苔癬様丘疹，結節性紅斑	壊疽性膿皮症，嚢腫性痤瘡	凍瘡様紅斑，結節性紅斑，脂肪萎縮	凍瘡様紅斑	網状皮斑，皮下結節，指趾壊疽，レイノー症状，口内炎	蕁麻疹様紅斑	再発性口腔内アフタ，痤瘡様皮疹，結節性紅斑，外陰部潰瘍
遺伝形式	潜性・顕性	潜　性	顕　性	顕性(稀にモザイク)			顕性(稀にモザイク)	顕　性	潜　性	潜性・顕性	潜　性	顕　性	顕　性
責任遺伝子	*MEFV*	*MVK*	*TNFRSF1A*	*NLRP3*			*NOD2*	*PSTPIP1*	*PSMB8*	*TREX1*, *RNASEH2A*, *B*, *C*, *SAMHD1*, *ADAR*, *IFIH1*, *LSM11*, *RNU7-11*	*ADA2*	*NLRC4*	*TNFAIP3*
発症年齢	幼児～青年	乳幼児	幼児～成人	乳児～青年	乳児～青年	新生児～乳児	幼　児	幼　児	乳幼児	新生児～乳児	乳　児	乳　児	新生児～青年
発　熱	＋	＋	＋	＋	＋	＋	−/＋	−/＋	＋	＋	＋	＋	＋
皮膚外症状	有痛性腹膜炎，胸膜炎，関節炎	腹痛，嘔吐，下痢，関節炎，有痛性リンパ節腫脹	腹痛，胸痛，移動性筋肉痛，結膜炎，関節痛	関節痛，結膜充血	関節炎，感音性難聴	無菌性髄膜炎，成長軟骨異常増殖	関節炎，ブドウ膜炎	反復性化膿性無菌性関節炎，針反応	大脳基底核石灰化，痩せ，関節拘縮	頭蓋内石灰化，早発性脳症，痙攣，発達遅滞，自己免疫疾患	麻痺，痺れ，視力障害，筋肉痛，関節痛	関節痛，腸炎，マクロファージ活性化症候群	消化管潰瘍，ブドウ膜炎，関節炎，自己免疫疾患
アミロイドーシス	＋＋	＋	＋＋	＋	＋＋	＋	−	−	−	−	＋	−	−
治　療	コルヒチン，カナキヌマブ	ステロイド，カナキヌマブ，造血細胞移植	ステロイド，カナキヌマブ	ステロイド，カナキヌマブ			ステロイド，TNFα 抗体	ステロイド，TNFα 抗体	ステロイド，JAK 阻害薬	ステロイド，JAK 阻害薬	TNFα 抗体，造血細胞移植	ステロイド，カナキヌマブ	ステロイド，コルヒチン，TNFα 抗体
難　病	266	267	108	106			110	269	268	325			

めた臨床的特徴について**表1**にまとめた．特徴的な皮膚症状を正しく理解し的確にその存在を把握するだけでなく，発熱やその他の随伴する皮膚外症状と関連付けることで，臨床的に各自己炎症性疾患を疑い，最適な遺伝子診断と治療につなげることが可能となる．

本稿のテーマである「紅斑」については，**表1**にあるように，ほぼすべての疾患で何らかの紅斑がみられるが，本稿では，肉芽腫症と好中球性皮膚症を除いた紅斑症，蕁麻疹，凍瘡・血管炎を呈する疾患について，臨床・検査所見と遺伝子変異に基づく病態理解をふまえ，診かたと治しかたについて解説する．なお，各疾患の診断基準と重症度分類の詳細については，難病情報センターのホームページ（https://www.nanbyou.or.jp）を参照されたい．

自己炎症性紅斑症

紅斑は，真皮上層の細小血管の拡張充血によって生じる，均一に赤く平らな皮疹をいい，ガラス板で圧迫すると消失するのを特徴とする．HPF症候群に伴う紅斑症のなかでも，溶連菌感染による丹毒に似て熱感や赤みの強いものはFMF，血管炎による斑状丘疹状のものは高IgD症候群（hyper-IgD syndrome：HIDS），筋肉痛に合わせて移動するものはTNF受容体関連周期性症候群（TNF receptor-associated periodic syndrome：TRAPS）に特徴的とされる（**図1**）[4]が，いずれも出現頻度は高くない[2]．発熱パターンと皮膚外症状を合わせて臨床的に疑い，遺伝子診断にて確定するが，FMFでは臨床診断が基本となる．

1．家族性地中海熱（FMF）

半日～3日ほど続き自然消退する発熱に伴って胸痛や腹痛をきたす漿膜炎発作を特徴とし，ローマ時代より地中海世界で知られた，HPF症候群の代表疾患である[2)5)]．運動や心理的ストレス，感染，手術，外傷や，女性では月経が発作の誘因となり，発作時にはCRPや血清アミロイドなどの炎症マーカーが高値になるが，発作間歇期には正常化する．無治療ではアミロイドーシスをきたし腎不全により生命予後に関わることがあり，診断すれば継続的な加療が必要である．従来，常染色体潜性遺伝性とされてきたが，顕性遺伝性の家系も報告されている．

12～72時間続く38℃以上の発熱を3回以上繰り返し，発熱時の炎症検査所見の上昇と発作間歇期の消失を必須項目とし，補助項目として腹膜炎による腹痛，胸膜炎による胸腹部痛，関節炎，心膜炎，精巣漿膜炎，髄膜炎による頭痛のいずれか1項目以上と，コルヒチンの予防効果のいずれかがあれば，臨床的にFMF典型例と診断される．皮疹は診断基準に入っていないが，下肢の足関節周囲や足背に主に生じ好中球浸潤を特徴とする丹毒様紅斑が有名であり，稀とされるも患者は自覚していることがあるので確認が必要である（**図1-a**）[4]．

「熱」を意味するギリシャ語に由来するピリンをコードする*MEFV*遺伝子変異を原因とし，エキソン10のバリアントであるM694I，M680I，M694V，V726Aがあれば，ヘテロ接合性であってもそれだけでFMFと診断される（本邦の臨床的典型例の大半はM694Iをヘテロ接合性に持つ）が，それ以外のバリアントは健常者にも多くみられる多型であり，それをもってFMFと診断することはできない．発熱の期間が長かったり38℃未満であったり，随伴症状が関節痛のみ，などで臨床的に典型例と診断できなくても，コルヒチンが有効であれば，*MEFV*遺伝子多型の有無にかかわらずFMF非典型例と診断されるが，FMFではない可能性も念頭に置いておく必要がある[6]．

ピリンは当初NLRP3インフラマソームの抑制因子と考えられたが，ピリン自体がインフラマソームを形成しIL-1β産生促進に働き，病的変異によってIL-1β産生が亢進すると考えられている．コルヒチンの有効性はバリアントによって異なり，コルヒチンによる適切な治療を行っても明らかな症状が残る場合は，抗IL-1β抗体であるカナキヌマブの適用となる．コルヒチンを最大用量まで増量しても年4回以上の発作を認める場合を

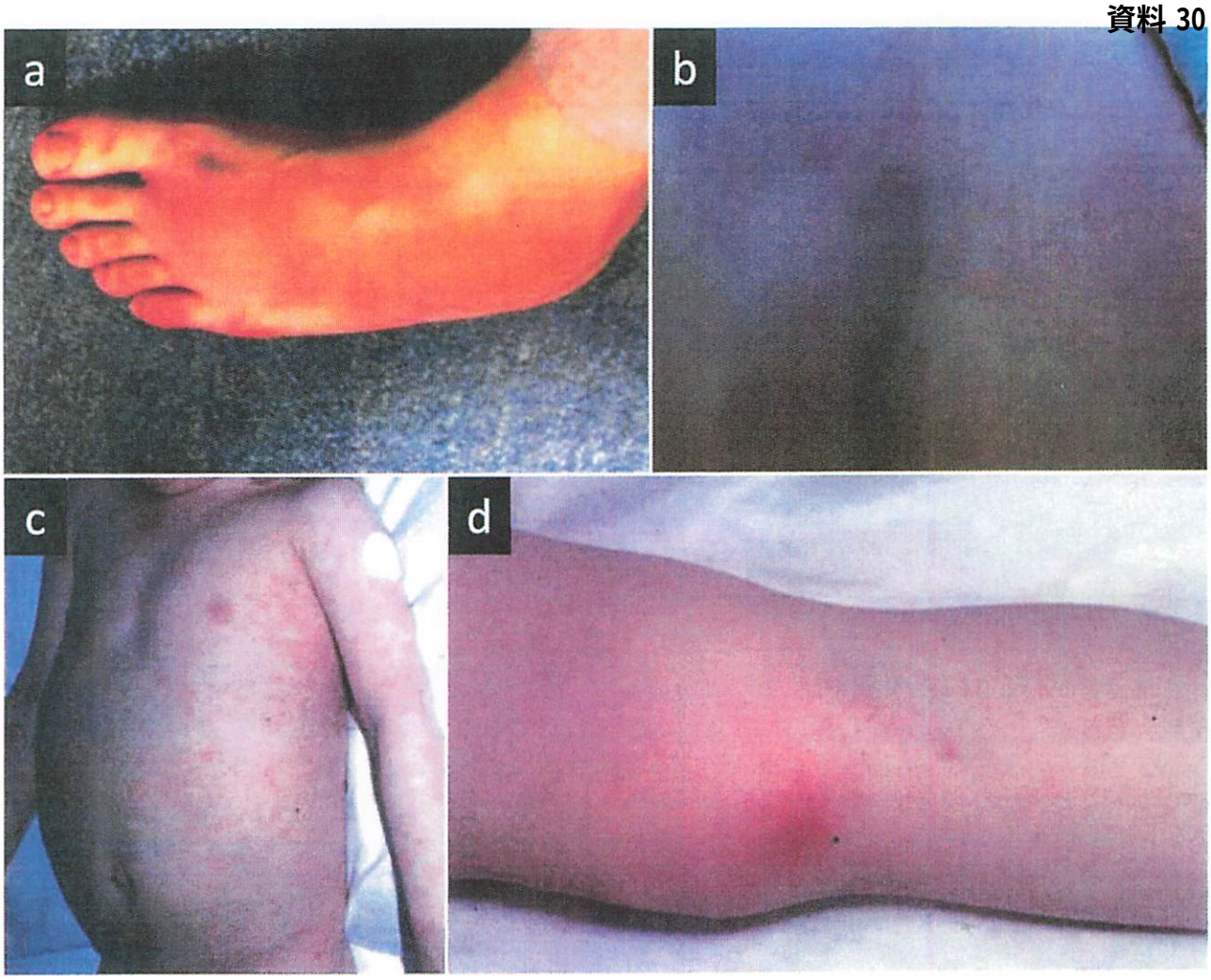


図 1.
a：FMF 症例における丹毒様紅斑
b：TRAPS 症例における移動性の浮腫性紅斑
c，d：HIDS 症例における播種性斑状丘疹と膝部紅斑
（文献 4 より引用）

無効，副作用のために増量できず年 4 回以上の発作を認める場合を不耐とし，いずれかの場合とアミロイドーシス合併例が重症として難病指定対象となる．

2．高 IgD 症候群（HIDS）

乳児期早期に発症する反復性発熱と有痛性リンパ節腫脹，腹部症状，関節炎を呈し，オランダ型の HPF 症候群と呼ばれた常染色体潜性遺伝性疾患で，非常に稀である[2]．血清 IgD 高値が特徴的として HIDS と命名されたが，病態とは無関係であり，HMG-CoA からのコレステロール合成経路の中間で働くメバロン酸キナーゼ（mevalonate kinase：MVK）の遺伝的機能低下による代謝性疾患でもある．MVK 活性が 1～10％程度に低下することで HIDS を発症するが，活性が完全に消失すると，HIDS でみられる炎症症状に加えて先天奇形や精神発達障害を伴うメバロン酸尿症を生じることから，両者を合わせてメバロン酸キナーゼ欠損症（mevalonate kinase deficiency：MKD）とも呼ばれる[7]．

CRP 上昇を伴い 6 か月以上反復する発熱発作を必須条件とし，6 歳未満での発症と，有痛性リンパ節腫脹，嘔吐，下痢のうち 1 つ以上のいずれかの補助項目を満たせば HIDS を疑い，遺伝子検査にて両アリルに疾患関連変異を認める，遺伝子検査にて片アリルのみに疾患関連変異を認め発熱時尿中メバロン酸高値を示す，遺伝子検査にて疾患関連変異を認めないが発熱時尿中メバロン酸高値

でかつMVK活性が10%未満である，のいずれかに該当することで確定(Definite)とする．血管炎による斑状丘疹状皮疹や紫斑を伴うこともあるが稀であり，診断基準には入っていない(図1-c, d)[4]．

MVK活性低下に伴うメバロン酸の蓄積が病態に関与すると考えられ，HMG-CoA還元酵素阻害薬であるスタチンが有効な症例も報告されたが，むしろメバロン酸の代謝産物であるイソプレノイドの減少のために，ピリンをリン酸化し安定化させているRhoAのGTPase活性が低下してピリンインフラマソームが活性化し，IL-1β産生が亢進することが病態に重要であることが明らかとなり[8]，カナキヌマブが保険適用となっている．副腎皮質ステロイドの全身投与も有効であるが，スタチンは推奨されていない．重症のメバロン酸尿症ではいずれの治療も無効で，造血細胞移植によって炎症所見だけでなく神経症状も回復した症例が報告されている．発熱発作頻回例，炎症持続例と，活動性関節炎，関節拘縮，アミロイドーシスのいずれかの合併例が重症として難病指定対象となる．

3．TNF受容体関連周期性症候群(TRAPS)

1か月近くと比較的長い弛張熱発作に胸痛，腹痛，関節痛，移動性の筋肉痛とそれに伴う紅斑，結膜炎を伴い，アイルランド型の常染色体顕性遺伝性HPF症候群と呼ばれた疾患である[2]．アミロイドーシスのリスクも高い．

発熱，胸痛，腹痛，関節痛あるいは単関節滑膜炎，移動性の筋肉痛，筋肉痛に伴う紅斑様皮疹(図1-b)[4]，結膜炎・眼窩周囲浮腫のいずれかが6か月以上反復する(通常は複数の症状が同時にみられる)ことを必須条件とし，補助項目の家族歴，20歳未満の発症，症状(変化する)が平均5日以上持続，のうち2項目以上有することでTRAPSを疑い，遺伝子検査で疾患関連変異があれば診断確定，疾患関連性が不明な変異があれば他疾患を十分に除外したうえで診断とする．なお，不定形のリウマトイド疹を特徴とする全身型若年性特発性関節炎あるいは成人still病として治療されているが，慢性の持続する関節炎がなく，再燃を繰り返す症例にTRAPSが紛れている可能性が想定されており，それらもTRAPS疑いとして遺伝子検査を行う．

TNF受容体タイプ1(TNF receptor 1：TNFR1)をコードする*TNFRSF1A*遺伝子のヘテロ接合性変異が見出されたことから，自己炎症との概念が提唱される契機となった[1]．当初は変異によってTNFR1の細胞外ドメインの切断が障害されネガティブフィードバックがかからないことが病態に関与すると考えられたが，むしろ変異TNFR1は機能喪失性であり，正常TNFR1と協調してMAPキナーゼの活性化をきたすこと，さらに変異TNFR1は小胞体に蓄積し，小胞体ストレスからミトコンドリア由来活性酸素の産生と炎症性サイトカインの発現が亢進することなどが示され，各種マイクロRNAの関与も報告されている[9]．軽症例では副腎皮質ステロイドが有効であるが，頻回の発作のために減量・中止が困難であり生物学的製剤の投与を要する症例は重症として難病指定対象となる．生物学的製剤として，当初は可溶性TNFR製剤であるエタネルセプトの有効性が報告されたが，臨床試験によって有効性が示されたカナキヌマブが保険適用となっている．

自己炎症性蕁麻疹

蕁麻疹は，真皮内血管からの主として液体成分の漏出による限局性浮腫である膨疹に様々な程度に紅斑を伴い，自然消退することを特徴とする．周期性発熱に伴って痒みのない蕁麻疹を生じる場合，寒冷刺激との関連と持続時間，皮膚外症状からクリオピリン関連周期熱症候群(cryopyrin-associated periodic syndrome：CAPS)の3病型である家族性寒冷自己炎症性症候群(familial cold-induced autoinflammatory syndrome：FCAS)，マックル・ウェルズ症候群(Muckle-Wells syndrome：MWS)，慢性乳児神経皮膚関節(chronic infantile neurological cutaneous articular：CINCA)症候群，あるいはNLRC4異常症を疑い，

図 2. CAPS 症例における蕁麻疹様紅斑
（文献 10 より引用）

遺伝子診断にて確定する．

1．クリオピリン関連周期熱症候群（CAPS）

①寒冷曝露後に蕁麻疹（図 2）[10]とともに悪寒，発熱，関節痛，筋肉痛を伴う発作を繰り返し，かつては家族性寒冷蕁麻疹と呼ばれた軽症型の FCAS，②寒冷曝露に関係なくこれらの症状を伴う蕁麻疹発作を繰り返し，感音性難聴と腎アミロイドーシスをきたす中等症型の MWS，③乳児期発症の蕁麻疹様ながら持続する皮疹，慢性髄膜炎，関節炎を 3 主徴とする重症型の CINCA 症候群の 3 病型からなる．皮疹の生検では血管や付属器周囲の好中球浸潤を認め，好中球性蕁麻疹の像を呈する[4]．「寒冷による熱」を意味するクリオピリンをコードする *NLRP3* 遺伝子のヘテロ接合性機能獲得型変異による常染色体顕性遺伝性疾患である．NLRP3 インフラマソームの異常活性化によって IL-1β 産生が亢進する，インフラマソーム異常症の代表疾患である[11]．

診断基準では，典型的な臨床症状から CAPS を疑えば *NLRP3* 遺伝子検査を必須とし，疾患関連変異を認めるか，疾患関連変異が同定されない場合は乳児期発症の持続性の炎症所見と，骨幹端過形成，蕁麻疹様皮疹，中枢神経症状（うっ血乳頭，髄液細胞増多，感音性難聴のいずれか）の 3 項目のうち 2 項目以上の双方を満たすことで診断する．通常の遺伝子検査で変異がみられなくても，精査により体細胞モザイク変異が検出されることがあり，本来は重症型をきたす変異の体細胞モザイクにより軽症型を呈したり，ミエロイド系細胞優位の体細胞モザイクにより遅発性や成人発症となることが報告されている[10][12]ことから，モザイク検査まで行うことが診断基準に盛り込まれている．保険適用のカナキヌマブが著効するが，神経症状には効果が弱いとされる．中等症の MWS より重症で難病指定の対象となるが，ほかの難病と同様，軽症であってもカナキヌマブなど高額な医療の継続が必要な場合は，医療費助成の対象となる．

2．NLRC4 異常症

若年発症の周期熱や関節痛を伴う寒冷蕁麻疹を呈し，FCAS4 と呼ばれる軽症型[13]や，乳児期発症の周期熱や関節痛，紅斑に加え反復性腸炎・マクロファージ活性化症候群（macrophage activation syndrome：MAS）をきたす重症型[14]など多彩な臨床像を示すが，合わせて NLRC4 異常症と称する．*NLRC4* 遺伝子のヘテロ接合性機能獲得型変異による常染色体顕性遺伝性疾患であり，NLRPC4 イ

図 3. 中條・西村症候群症例における凍瘡様紅斑
（文献 16 より引用）

ンフラマソームの異常活性化によってIL-1βのみならずIL-18産生が亢進する．

症状として紅斑・蕁麻疹様皮疹，発熱，持続する下痢などの腸炎症状のうち2項目以上，検査所見として炎症所見陽性，血清IL-18高値，MASのうち2項目以上に加え，*NLRC4*遺伝子に疾患関連変異を認めた場合にDefinite，*NLRC4*遺伝子に疾患関連変異を認めるも，症状と検査所見のいずれかあるいは双方が1項目しか認めない場合にProbableと診断する．

カナキヌマブの有効例が報告されているが，保険適用にはなっていない．特にMASを呈する重症例に対して，IL-18結合蛋白による抗IL-18療法の有効性が報告されている[15]．遺伝性自己炎症疾患の1つとして難病指定になっているが，日常生活動作（activity of daily living：ADL）の指標であるバーセルインデックスで85点（100点満点）以下の場合に対象となる．

自己炎症性凍瘡・血管炎

凍瘡は，持続性の寒冷刺激と急激な温熱刺激に対する毛細血管の運動障害によって生じる浮腫性紫紅色斑である．似て非なる病態として，寒冷刺激にて白・紫・赤と三相性に色調が変化するレイノー症状や，網の目状の紫紅色斑を生じる網状皮斑もあり，いずれも悪化すると壊死や潰瘍を伴うことがある．冬季の手足の凍瘡様皮疹にて発症し，温かくなると改善するも徐々に末梢から脂肪萎縮や指趾の短縮を認める場合，発熱や家族歴，地域性などその他の症状も考慮して中條・西村症候群（Nakajo-Nishimura syndrome）やエカルディ・グティエール症候群（Aicardi-Goutieres syndrome：AGS）などを疑い，またレイノー症状や網状皮斑を呈する場合はadenosine deaminase 2（ADA2）欠損症（deficiency of ADA2）を疑い，遺伝子診断にて確定する．病理検査での血管炎の像は様々である．

1．中條・西村症候群

幼小児期の特に冬季に手足や顔面の凍瘡様皮疹（図3）[16]にて発症し，四肢・体幹の結節性紅斑様皮疹や筋炎，弛張熱を不定期に繰り返しつつ，徐々に上半身を中心とした脂肪筋肉萎縮が進行し，特徴的な痩せて骨ばった顔貌と長く節くれだった指，さらに関節拘縮をきたす．1939年に世界で初めて本邦から報告された疾患であるが，血族婚が多く，限られた地域にのみみられる．免疫

プロテアソームを構成する誘導型β5iサブユニットをコードする*PSMB8*遺伝子のホモ接合性変異による常染色体潜性遺伝性疾患であり長く本邦固有と考えられたが，近年になって広く世界各国から，*PSMB8*以外のサブユニット(*PSMA3*, *PSMB4*, *PSMB9*, *PSMB10*)やプロテアーゼ複合体の形成に関わるシャペロン(*PSMG2*, *POMP*)遺伝子の変異を持つ症例も報告され，プロテアソーム関連自己炎症性症候群(proteasome-associated autoinflammatory syndrome：PRAAS)と総称される[17]．臨床症状の常染色体潜性遺伝，手足の凍瘡様紫紅色斑，繰り返す弛張熱，強い浸潤・硬結を伴う紅斑の出没，進行性の限局性脂肪筋肉萎縮・やせ，手足の長く節くれだった指・関節拘縮，肝脾腫，大脳基底核石灰化のうち5項目以上を目安に疑い，*PSMB8*遺伝子の双遺伝子座に疾患関連変異を認めた場合にDefinite，5項目以上陽性であれば，双遺伝子座に疾患関連変異を認めなくてもProbable(臨床的診断)とする．

免疫プロテアソーム機能不全によりユビキチン化蛋白質が蓄積し小胞体ストレスが誘導されMAPキナーゼが活性化するが，Ⅰ型インターフェロン(interferon：IFN)異常症を呈する理由は不明である．特に発症早期の若年者において，Ⅰ型IFNシグナルを抑制するJAK阻害薬の有効性が示されている[18]．発熱発作，皮疹，脂肪筋肉萎縮・関節拘縮，内臓病変のうち1つでもスコア2以上(満点3)があれば中等症とし，難病指定対象となる．

2．エカルディ・グティエール症候群(AGS)

神経症状，脳内石灰化，髄液異常を特徴とする遺伝性早発性脳症であり，胎内感染が疑われる偽性TORCH(toxoplasma, others, rubella, CMV, HSV)症候群の1つでもある．凍瘡様皮疹は発熱，肝脾腫などとともに，神経外症状とされる．細胞内で核酸の代謝や認識に関わる*TREX1*, *RNASEH2B*, *RNASEH2C*, *RNASEH2A*, *SAMHD1*, *ADAR*, *IFIH1*, *LSM11*, *RNU7-11*の9つの遺伝子(*AGS1-9*)のいずれかの変異によって，核酸応答シグナルからのⅠ型IFN産生が亢進する，自己炎症性Ⅰ型IFN異常症の代表疾患である[19]．

神経症状としての早発性脳症・発達遅滞・進行性の小頭症・痙攣，髄液検査での細胞数増多，IFNα上昇，ネオプテリン増加のうち1項目以上，画像検査での頭蓋内石灰化に加え，疾患原因遺伝子のいずれかに疾患関連変異を認めた場合にDefinite，これらの神経症状と髄液検査異常があっても疾患関連変異を認めない場合，あるいは臨床症状として神経症状と不明熱・肝脾腫・凍瘡様皮疹の神経外症状のいずれかに加え，頭蓋内石灰化と疾患関連変異を認める場合にProbableと診断する．

関連疾患として，乳児期から重篤な間質性肺炎や大血管炎，指趾の壊疽を呈し，核酸からのシグナル伝達の要となるSTING(stimulator of IFN gene)をコードする*STING1*遺伝子の機能獲得型変異を認める乳児発症STING関連血管炎(STING-associated vasculopathy with onset in infancy：SAVI)がある．さらに，凍瘡様皮疹を主症状とし神経症状を欠くが，AGSと共通な*TREX1*, *SAMHD1*, SAVIと共通な*STING1*のいずれかの遺伝子のヘテロ接合性変異を認める家族性凍瘡様ループスがある．皮膚エリテマトーデスの一型ともされるが，脳動脈瘤を伴う症例[20]や同一家系内で異なる病型の発生[21]もあり，AGSやSAVIとオーバーラップする病態と考えられる．

これらの疾患はいずれもⅠ型IFN異常症を呈し，JAK阻害薬の有効性が示されているが，進行した神経症状には無効である．

3．ADA2(adenosine deaminase 2)欠損症

若年発症結節性多発動脈炎と呼ばれていた稀な疾患であり，中小動脈炎によるラクナ梗塞を特徴とする脳血管障害と，網状皮斑を特徴とする皮膚症状を主症状とする．発熱などの炎症症状を伴うことが多く，皮下結節，指趾の紫斑や壊疽，レイノー症状，口内炎なども認める．*ADA2*遺伝子のホモ接合性機能喪失型変異による常染色体潜性遺

伝性疾患であり，血漿中ADA2活性の明らかな低下を認める．重症複合型免疫不全症を呈するADA欠損症とは全く異なるが，低ガンマグロブリン血症，赤芽球癆，好中球減少などにより易感染性をきたす症例もある[22]．

症状として繰り返す発熱，蕁状皮疹やレイノー症状などの皮膚症状，麻痺や痺れなどの神経症状のうち1項目以上，画像検査での虚血性(ときに出血性)梗塞や動脈瘤の存在か組織検査での血管炎の存在のいずれかに加え，血漿中ADA2活性の明らかな低下か遺伝子検査での*ADA2*遺伝子のホモ接合性または複合型ヘテロ接合性の機能喪失型変異のいずれかを認めればDefinite，症状のうち1項目以上と酵素活性低下か遺伝子変異のいずれかのみで，画像所見と組織所見がなければProbableと診断する．

ADA2は主に単球やマクロファージから分泌され細胞外で働くことから，その活性低下によって細胞外アデノシン濃度が上昇し，炎症性のM1マクロファージへの分化に偏り血管炎症が促進する可能性が推測されている．結節性多発動脈炎様の炎症病態，特に脳梗塞や脳出血に対しては抗TNFα製剤が奏効し，第一選択とされる．低ガンマグロブリン血症に対しては免疫グロブリン補充が行われるが，赤芽球癆に対して造血細胞移植の奏効例も報告されている．AGSとともに遺伝性自己炎症性疾患の1つとして難病指定になっており，バーセルインデックスで85点(100点満点)以下の場合に対象となる．

おわりに

自己炎症性疾患でみられる皮膚症状である自己炎症性皮膚疾患について概説し，紅斑を呈する自己炎症性疾患として，自己炎症性紅斑症，蕁麻疹，凍瘡・血管炎のうち指定難病として知っておくべきFMF，HIDS，TRAPS，CAPS，NLRC4異常症，中條・西村症候群，AGS，ADA2欠損症について，一部関連疾患も交えて紹介した．特徴的な臨床所見や病理所見の奥にある，遺伝子変異からつながる病態解明のモデルとして重要であるが，まだまだ不明な点も多い．今後更なる病態解明と治療法の開発が進み，紅斑症，蕁麻疹，凍瘡・血管炎といった皮膚症の治療への応用が進むことが期待される．

文　献

1) McDermott MF, et al : Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell*, **97** : 133-144, 1999.
2) Drenth JP, et al : Hereditary periodic fever. *N Engl J Med*, **345** : 1748-1757, 2001.
3) Kanazawa N : Designation of autoinflammatory skin manifestations with specific genetic backgrounds. *Front Immunol*, **11** : 475, 2020.
4) Shinkai K, et al : Cryopyrin-associated periodic syndrome and autoinflammation. *Clin Exp Dermatol*, **33** : 1-9, 2007.
5) Ozen S : Familial Mediterranean fever : revisiting an ancient disease. *Eur J Pediatr*, **162** : 449-454, 2003.
6) 八角高裕：家族性地中海熱と類縁疾患．小児科診療，**86**：269-273，2023.
7) van der Burgh R, et al : Mevalonate kinase deficiency, a metabolic inflammatory disease. *Clin Immunol*, **147** : 197-206, 2013.
8) Park YH, et al : Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nat Immunol*, **17** : 914-921, 2016.
9) Cudrici C, et al : Revisiting TNF receptor-associated periodic syndrome(TRAPS) : current perspectives. *Int J Mol Sci*, **21** : 3263, 2020.
10) Saito M, et al : Somatic mosaicism of CIAS1 in a patient with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum*, **52** : 3579-3585, 2005.
11) Kanazawa N : Rare hereditary autoinflammatory disorders : towards an understanding of critical in vivo inflammatory pathways. *J Dermatol Sci*, **66** : 183-189, 2012.
12) Nishikomori R, et al : Low-frequency mosaicism

in cryopyrin-associated periodic fever syndrome : mosaicism in systemic autoinflammatory diseases. *Int Immunol*, **31** : 649-655, 2019.
13) Kitamura A, et al : An inherited mutation in NLRC4 causes autoinflammation in human and mice. *J Exp Med*, **211** : 2385-2396, 2014.
14) Canna SW, et al : An activating NLRC4 inflammasome mutation causes autoinflammation with recurrent macrophage activation syndrome. *Nat Genet*, **46** : 1140-1146, 2014.
15) Canna SW, et al : Life-threatening NLRC4-associated hyperinflammation successfully treated with IL-18 inhibition. *J Allergy Clin Immunol*, **139** : 1698-1701, 2017.
16) Kunimoto K, et al : 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. *Dermatology*, **227** : 26-30, 2013.
17) Brehm A, et al : Additive loss-of-function proteasome subunit mutations in CANDLE/PRAAS patients promote type I IFN production. *J Clin Invest*, **125** : 4196-4211, 2015.
18) Kanazawa N, et al : Efficacy and safety of baricitinib in Japanese patients with autoinflammatory type I interferonopathies(NNS/CANDLE, SAVI, and AGS). *Pediatr Rheumatol Online J*, in press.
19) Lin B, et al : Pathogenic insights from genetic causes of autoinflammatory inflammasomopathies and interferonopathies. *J Allergy Clin Immunol*, **149** : 819-832, 2022.
20) Nohara T, et al : Familial chilblain lupus with TREX1 mutation and cerebrovascular disease. *Lancet Rheumatol*, **2** : e724, 2020.
21) 花見由華，山本俊幸，金澤伸雄ほか：エカルディ・グティエール症候群(家族性凍瘡様ループス)の父子例—当初中條-西村症候群を疑った症例．*Visual Dermatol*, **16** : 133-135, 2017.
22) 井澤和司ほか：アデノシンデアミナーゼ-2(ADA2)欠損症．日本臨牀，**76** : 1804-1808, 2018.

Allergology International 72 (2023) 297–305

Contents lists available at ScienceDirect

Allergology International

journal homepage: http://www.elsevier.com/locate/alit

Original Article

Summary of the current status of clinically diagnosed cases of Schnitzler syndrome in Japan

Riko Takimoto-Ito [a], Naotomo Kambe [a, *], Toshiaki Kogame [a], Takashi Nomura [a], Kazushi Izawa [b], Tomoyasu Jo [c], Yasuhiro Kazuma [c], Hajime Yoshifuji [d], Yuya Tabuchi [d], Hiroyasu Abe [e], Mayuko Yamamoto [f], Kimiko Nakajima [f], Ozumi Tomita [g], Yosuke Yagi [h], Kazumoto Katagiri [i], Yuki Matsuzaka [j], Yohei Takeuchi [k], Miho Hatanaka [l], Takuro Kanekura [l], Sora Takeuchi [m], Takafumi Kadono [m], Yuya Fujita [n], Kiyoshi Migita [n], Takahiro Fujino [o], Takahiko Akagi [p], Tomoyuki Mukai [q], Tohru Nagano [r], Mitsuhiro Kawano [s], Hayato Kimura [t], Yukari Okubo [u], Akimichi Morita [v], Michihiro Hide [w, x], Takahiro Satoh [y], Akihiko Asahina [z], Nobuo Kanazawa [aa], Kenji Kabashima [a]

[a] Department of Dermatology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan
[b] Department of Pediatrics, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan
[c] Department of Hematology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan
[d] Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan
[e] Department of Biomedical Statistics and Bioinformatics, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan
[f] Department of Dermatology, Kochi Medical School, Kochi University, Kochi, Japan
[g] Department of Dermatology, Faculty of Medicine, University of Yamanashi, Chuo, Japan
[h] Dermatology Clinic, Japanese Red Cross Osaka Hospital, Osaka, Japan
[i] Department of Dermatology, Dokkyo Medical University Saitama Medical Center, Koshigaya, Japan
[j] Dermatology Clinic, JA Hiroshima Kouseiren Onomichi General Hospital, Onomichi, Japan
[k] Department of Internal Medicine, Sanuki Municipal Hospital, Sanuki, Japan
[l] Department of Dermatology, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima, Japan
[m] Department of Dermatology, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Japan
[n] Department of Rheumatology, Fukushima Medical University School of Medicine, Fukushima, Japan
[o] Division of Hematology and Oncology, Department of Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan
[p] Department of Rheumatology, Kawasaki Medical School, Kurashiki, Japan
[q] Department of Immunology and Molecular Genetics, Kawasaki Medical School, Kurashiki, Japan
[r] Department of Dermatology, Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe, Japan
[s] Department of Rheumatology, Kanazawa University Graduate School of Medicine, Kanazawa, Japan
[t] Department of Diagnostic Pathology, Itami City Hospital, Itami, Japan
[u] Department of Dermatology, Tokyo Medical University, Tokyo, Japan
[v] Department of Geriatric and Environmental Dermatology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya, Japan
[w] Department of Dermatology, Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University, Hiroshima, Japan
[x] Department of Dermatology, Hiroshima Citizens Hospital, Hiroshima, Japan
[y] Department of Dermatology, National Defense Medical College, Tokorozawa, Japan
[z] Department of Dermatology, The Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan
[aa] Department of Dermatology, Hyogo Medical University, Nishinomiya, Japan

ARTICLE INFO

Article history:
Received 22 August 2022
Received in revised form
16 October 2022
Accepted 31 October 2022
Available online 2 December 2022

ABSTRACT

Background: Schnitzler syndrome is a rare disorder with chronic urticaria, and there is no report summarizing the current status in Japan.
Methods: A nationwide survey of major dermatology departments in Japan was conducted in 2019. We further performed a systematic search of PubMed and Ichushi-Web, using the keywords "Schnitzler syndrome" and "Japan" then contacted the corresponding authors or physicians for further information.

* Corresponding author. Department of Dermatology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto 606-8507, Japan.
E-mail address: nkambe@kuhp.kyoto-u.ac.jp (N. Kambe).
Peer review under responsibility of Japanese Society of Allergology.

https://doi.org/10.1016/j.alit.2022.11.004
1323-8930/© 2022 Japanese Society of Allergology. Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Keywords:
Autoinflammatory disorders
Chronic urticaria
Japan
Monoclonal gammopathy
Schnitzler syndrome

Results: Excluding duplicates, a total of 36 clinically diagnosed cases were identified from 1994 through the spring of 2022, with a male to female ratio of 1:1. The median age of onset was 56.5 years. It took 3.3 years from the first symptom, mostly urticaria, to reach the final diagnosis. The current status of 30 cases was ascertained; two patients developed B-cell lymphoma. SchS treatment was generally effective with high doses of corticosteroids, but symptoms sometimes recurred after tapering. Colchicine was administered in 17 cases and was effective in 8, but showed no effect in the others. Tocilizumab, used in six cases, improved laboratory abnormalities and symptoms, but lost its efficacy after several years. Rituximab, used in five cases, was effective in reducing serum IgM levels or lymphoma mass, but not in inflammatory symptoms. Four cases were treated with IL-1 targeting therapy, either anakinra or canakinumab, and achieved complete remission, except one case with diffuse large B-cell lymphoma.
Conclusions: Since Schnitzler syndrome is a rare disease, the continuous collection and long-term follow-up of clinical information is essential for its appropriate treatment and further understanding of its pathophysiology.
© 2022 Japanese Society of Allergology. Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Abbreviations

ALP	alkaline phosphatase
CT	computed tomography
CLC	colchicine
CRP	C-reactive protein
CsA	cyclosporine
DFPP	double filtration plasmapheresis
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma
DMARDs	disease-modified anti-rheumatic drugs
ESR	erythrocyte sedimentation rate
KU	Kyoto University
MRI	magnetic resonance imaging
PET	positron emission tomography
PGA	physician global assessment
PSL	prednisolone
PUVA	ultraviolet radiation
RTX	rituximab
SchS	Schnitzler syndrome
SDC	Strasbourg Diagnostic Criteria
WBC	white blood cell
WM	Waldenström macroglobulinemia

Introduction

Schnitzler syndrome (SchS) is a rare disorder characterized by chronic urticarial rash and monoclonal IgM or, rarely, IgG gammopathy. This syndrome was first reported in 1972 by French dermatologist Lilian Schnitzler. Since then, over 200 cases have been reported in 25 countries; most patients were Caucasian.[1,2]

In 2010, Lipsker *et al.*[3] proposed SchS diagnostic criteria. In 2013, Lipsker, Schnitzler, and other experts compiled the current diagnostic criteria (Strasbourg Diagnostic Criteria; SDC),[1] which defined chronic urticarial rash and monoclonal IgM or, rarely, IgG gammopathy as obligate criteria and the following symptoms as minor criteria: recurrent fever, abnormal bone remodeling with or without bone pain, a neutrophilic dermal infiltrate upon skin biopsy, and leukocytosis and/or elevated C-reactive protein (CRP). The major complications are lymphoproliferative disorders,[3] including Waldenström macroglobulinemia (WM), lymphoplasmacytic lymphoma with IgM monoclonal protein.

The first case in Japan was reported in 1995 by Nagoya City University.[4] We recently experienced five cases at Kyoto University (KU),[5] and became aware that there is no established treatment for this syndrome, though some clinical trials have been conducted for anakinra,[6] rilonacept,[7] canakinumab,[8,9] and tocilizumab.[10] To address this situation, we first collected cases of this acquired autoinflammatory disorder in Japan to understand its current status and needs.

Methods

Collecting patient data in Japan

In 2019, Dr. Nobuo Kanazawa conducted a nationwide survey to identify domestic cases of SchS in the dermatology departments of 122 university hospitals and 233 large (more than 500 beds) hospitals. The project was led by Dr. Takashi Hashimoto of the Osaka Metropolitan University and funded by the Science Research Grant for Policy Research on Intractable Diseases from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan.

Collecting patient data from the literature

Next, we conducted a search of PubMed (National Library of Medicine) and Ichushi-Web (Japan Medical Abstracts Society) using the keywords "Schnitzler syndrome" and "Japan" and collected published manuscripts and conference reports from 1994 to the spring of 2022.

Clinical information collection

From the literature, we extracted the age at onset, symptoms, blood sampling data, imaging data, and treatments performed. We then contacted the authors for more detailed information and a physician global assessment (PGA) for the five primary SchS symptoms (urticarial rash, fatigue, fever/chills, myalgia, and arthralgia/bone pain), which were each graded on a 5-point Likert scale: 0 = no, 1 = minimal, 2 = mild, 3 = moderate, and 4 = severe disease activity.[7,8,10] From the authors' responses, we supplemented the existing clinical and laboratory information with the long-term course of treatment and its effects. The study was approved by the ethics committee of KU (R2559).

Results

Patient data collection

The nationwide survey conducted in 2019 identified seven cases (cases 1–6 and 28 in Table 1). We received responses from 109 (31%) of the 355 facilities, including 60 (49%) of the 122 university hospitals and 49 (21%) of the 233 large hospitals. A literature search

資料 31

Table 1
Demographic and characteristics per the Strasbourg diagnostic criteria.

Case†	Age‡	M/F	Obligate criteria		Minor criteria				Ref
			Rash§	IgM or IgG¶	Fever††	Bone‡‡	Biopsy§§	WBC & CRP¶¶	
Definitive cases									
1	51	F	+	IgMκ	+	N/A	+	+	11
2	51	F	+	IgMκ	+	N/A	+	+	20
3	45	F	+	IgMκ	+	N/A	+	+	22
4	57	M	+	IgMκ	+	N/A	+	+	23
5	35	M	+	IgMκ	+	N/A	+	+	N/A
6	40	F	+	IgM	+	N/A	+	+	24
7	75	F	+	IgMκ	+	N/A	N/A	+	13
8	46	M	+	IgMκ	+	+	N/A	N/A	16
9	39	M	+	IgMκ	+	N/A	+	+	17
10	68	F	+	IgMκ	+	N/A	+	−	18
11	42	F	+	IgMκ	+	N/A	+	+	4
12†	76	M	+	IgMκ	+	N/A	+	+	25
13	73	M	+	IgMκ	+	−	+	+	27
14	62	F	+	IgMκ	+	N/A	+	+	28
15†	71	F	+	IgMκ	+	N/A	+	−	29
16	72	M	+	IgM	+	+	+	N/A	30
17†	63	F	+	IgM	+	N/A	+	N/A	32
18	64	M	+	IgM	+	N/A	+	+	33
19	63	F	+	IgM	+	N/A	+	−	35
20	45	M	+	IgMκ	+	+	+	+	36
21	61	F	+	IgMκ	+	−	+	+	5,56
22	60	M	+	IgMλ	+	N/A	+	+	5
23	43	F	+	IgMκ	+	+	+	+	5,39
24	56	F	+	IgMκ	+	+	+	+	5
25	41	M	+	IgMκ	+	N/A	+	+	38
26	54	M	+	IgMκ and IgGκ	+	N/A	−	+	40
27	49	M	+	IgMκ	+	N/A	−	+	N/A
Probable cases									
28	67	F	+	IgMκ	−	N/A	+	−	21
29	75	M	+	IgMκ	−	N/A	+	−	12
30	68	M	+	IgGκ	+	N/A	+	N/A	14
31	62	M	+	IgMκ	+	N/A	N/A	−	15
32	65	M	+	IgMκ	+	N/A	N/A	N/A	26
33	57	F	+	IgM	−	N/A	+	N/A	34
34	65	M	+	IgMκ	−	N/A	N/A	+	37
Unmet Cases									
35	39	F	+	−	+	+	+	+	19
36	42	F	+	IgAλ	+	−	N/A	+	31

N/A, Not performed or not mentioned in the literature.
† Case with: Indicates that the patient is already dead.
‡ Age = the age (year) of onset.
§ Rash = urticarial rash.
¶ IgM or IgG = the monoclonal IgM or IgG and subtype of κ or λ, where available.
†† Fever = recurrent fever over 38 °C, and otherwise unexplained.
‡‡ Bone = the presence or absence of abnormal bone remodeling with or without bone pain as assessed by bone scintigraphy, MRI, or elevated bone alkaline phosphatase.
§§ Biopsy = the presence or absence of neutrophilic dermal infiltrate without fibrinoid necrosis and significant dermal edema in the biopsy specimen.
¶¶ WBC & CRP = the presence or absence of leukocytosis (neutrophils >10,000/mm^3) and/or elevated CRP (>30 mg/L).

revealed 10 cases published in English,[4,11–19] 21 cases published or presented in Japanese,[20–40] and our previous 5 cases at KU Hospital.[5] Excluding duplicates, a total of 36 clinically diagnosed cases were identified in Japan from 1994 to the spring of 2022, of which 27 were definitive cases when checked with the SDC, 7 were probable, and 2 did not meet the SDC (Table 1). An additional case was reported as SchS,[41] but we excluded it since the reporters themselves revised the diagnosis to polyarteritis nodosa with secondary amyloidosis.

Epidemiology

The mean age of onset for the 27 definitive cases is 55.6 years, with a male-to-female ratio of about 1:1. Among the 36 total cases, the mean age of onset is 56.5 years, and the gender composition remained the same. On average, based on available data for 35 patients, it took 3.3 years from the first symptom, mostly urticaria, to reach a final diagnosis of SchS. None of the cases presented with a family history of SchS symptoms nor was there any identifiable, common patient history.

Among the 36 cases, we were able to contact the paper authors or the patients' physicians for 30 cases; three definitive cases were reported to have died (Table 1). Two cases of SchS-related lymphomas were reported: a mature B-cell lymphoma of uncertain histologic subtype from a probable case[18] and a diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) from a definitive case.[32] The former survived following treatment, but the latter patient died; an autopsy revealed that the intima of the great vessels and heart valves were covered with IgM-positive deposits. The remaining two definitive patients died of diseases unrelated to SchS, interstitial pneumonia[25] and non-occlusive mesenteric ischemia.[29] Eight cases (cases 5, 7, 10, 11, 13, 18, 31 and 33) have not recently followed up with their physicians. However, 19 patients are still attending their care physicians, 7 of whom (cases 1, 2, 6, 9, 14, 21 and 24) are alive more than 10 years after the symptom onset, and all are definitive cases. The mean follow-up period was 6.1 years.

Obligate criteria

All 36 patients had a chronic urticarial rash (Fig. 1A, Supplementary Fig. 1A), an obligate criterion of the SDC.[1] The frequency of urticaria ranged from daily to several times a year, and the extent of skin lesions varied over the trunk and extremities, sparing the head, palms, and soles. Usually, the lesions were non-pruritic and lasted more than 24 h.

Gammopathy was present in all, except one unmet case[19] for the SDC, and 34 cases were monoclonal. One patient presented with IgGκ and IgMκ biclonal gammopathy[40] (Fig. 1B, C), and we counted this case as definitive. Among the 27 definitive cases, there was no mention of the light chain subtype for 5 patients but all patients, except the biclonal gammopathy case, had monoclonal IgM gammopathy, 20 (74%) had the IgMκ subtype, and 1 (3.7%) IgMλ.[5] In contrast, one probable case of IgGκ subtype[14] and an IgAλ subtype unmet case[31] were reported (Supplementary Fig. 1C). Based on the available data from 27 definitive patients, the average IgM serum level at first visit was 792.4 mg/dl (normal range; male: 33–190 mg/dl, female: 46–260 mg/dl) (Fig. 2A, B). Even in definitive cases, there were cases with IgM levels close to the upper limit of normal in both men and women (Fig. 2A, B), but over time, many cases were observed to have elevated IgM levels (Fig. 2C). The outliers (*1 in Fig. 2A and *2 in 2B) are cases 9[17] and 19,[35] respectively; case 9 presented 10 years after the onset of urticaria; detailed information for case 19 was unavailable. Bence-Jones proteins in the urine were only mentioned for 11 cases of SchS, out of which 6 definitive cases (cases 2, 9, 11, 12, 14 and 22) and one probable case (case 30) were positive.

Minor criteria

One of the minor SchS criteria was fever. In definitive cases, all patients had recurrent fevers (Fig. 1D), mostly up to 38–39 °C, sometimes accompanied by a rash. Febrile events ranged in frequency from daily to several times per year. On the other hand, among the 36 cases for which information could be collected, 4 probable cases did not develop fever (Supplementary Fig. 1D).

In Japan, magnetic resonance imaging (MRI) and bone scintigraphy were not performed routinely but occasionally, when bone pain or arthralgia was observed. Only 9 patients were examined using these techniques, and 5 definitive cases[5,16,30,36,39] and one

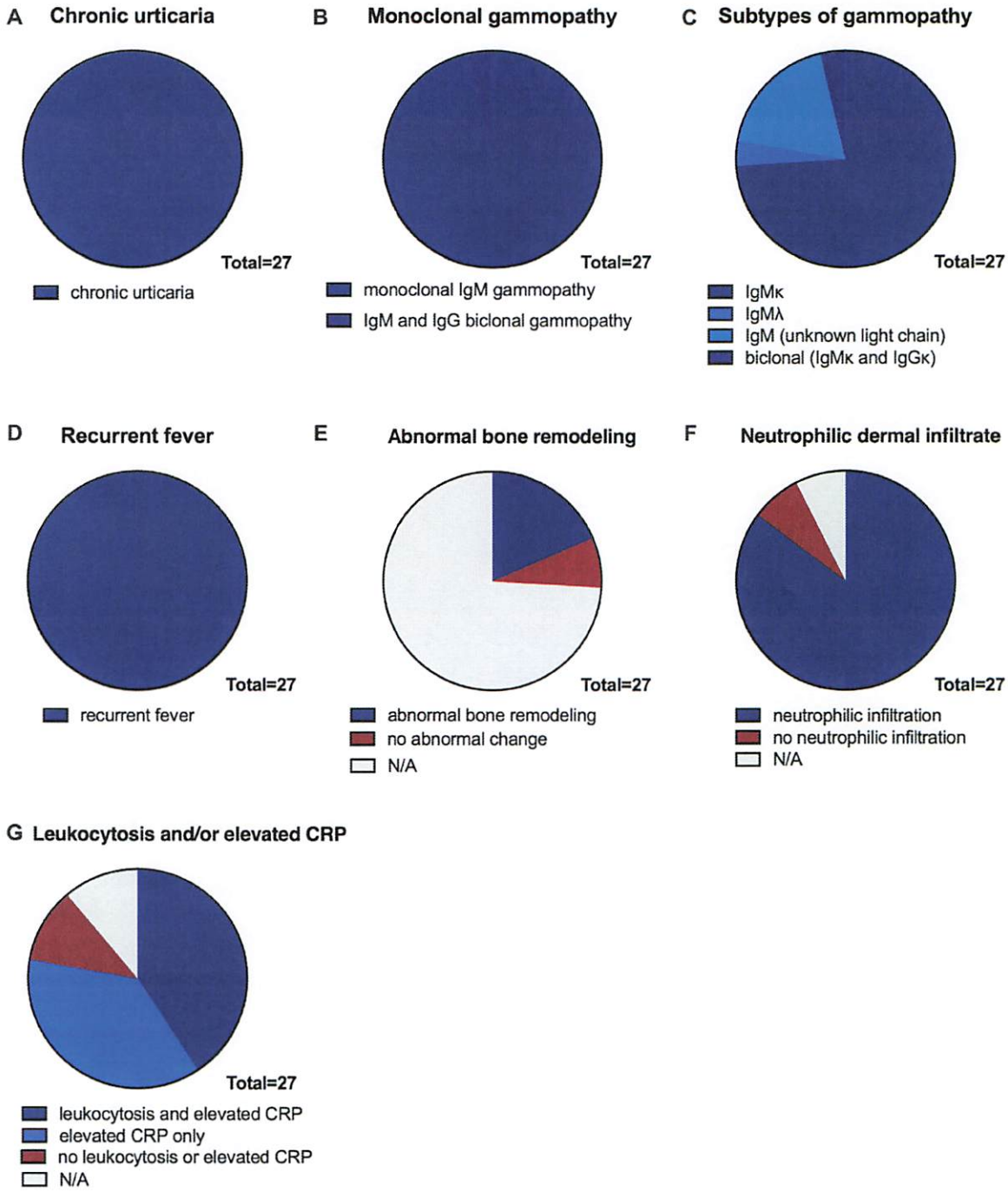


Fig. 1. The ratio of definitve patients with clinical and laboratory features defined in the Strasbourg diagnostic criteria (n = 27). **(A)** Chronic urticaria was seen in 100% of patients. **(B)** Monoclonal IgM or IgG gammopathy was seen in 100% of patients. **(C)** Subtypes of monoclonal gammopathy. **(D)** Recurrent fever was seen in 100% of patients. **(E)** Five cases were positive for abnormal bone remodeling (n = 7). **(F)** Skin biopsy revealed 23 cases with neutrophilic dermal infiltrate (n = 25). **(G)** Leukocytosis and/or elevated CRP was seen in 21 cases (11 with both leukocytosis and elevated CRP, and 10 with elevated CRP only); 3 cases had neither leukocytosis nor elevated CRP.

unmet case[19] were positive for abnormal bone remodeling of the lumbar vertebrae, femur, or tibia (Fig. 1E, Supplementary Fig. 1E). In some cases, positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) revealed fluorodeoxyglucose uptake by the bone marrow,[19,31] or osteosclerosis was discovered by a whole-body CT scan[5] or X-ray.[37] Out of 36 patients, bone pain, mostly of the femur or tibia,[5,17,39] affected 8 out of 27 definitive cases, and 2 probable and one unmet cases, while 10 out of 27 definitive cases, 3 probable and one unmet cases suffered from joint pain, such as in the knees.[12,14,18]

Skin biopsies were performed in 25 definitive cases, and 23 showed perivascular and/or interstitial infiltrate of neutrophils (Fig. 1F), sometimes with lymphocyte or eosinophil infiltration and nuclear dust. Among probable and unmet cases, all the 5 cases (4 probable and one unmet) in which skin biopsy was performed showed neutrophilic infiltration, and one of the probable cases

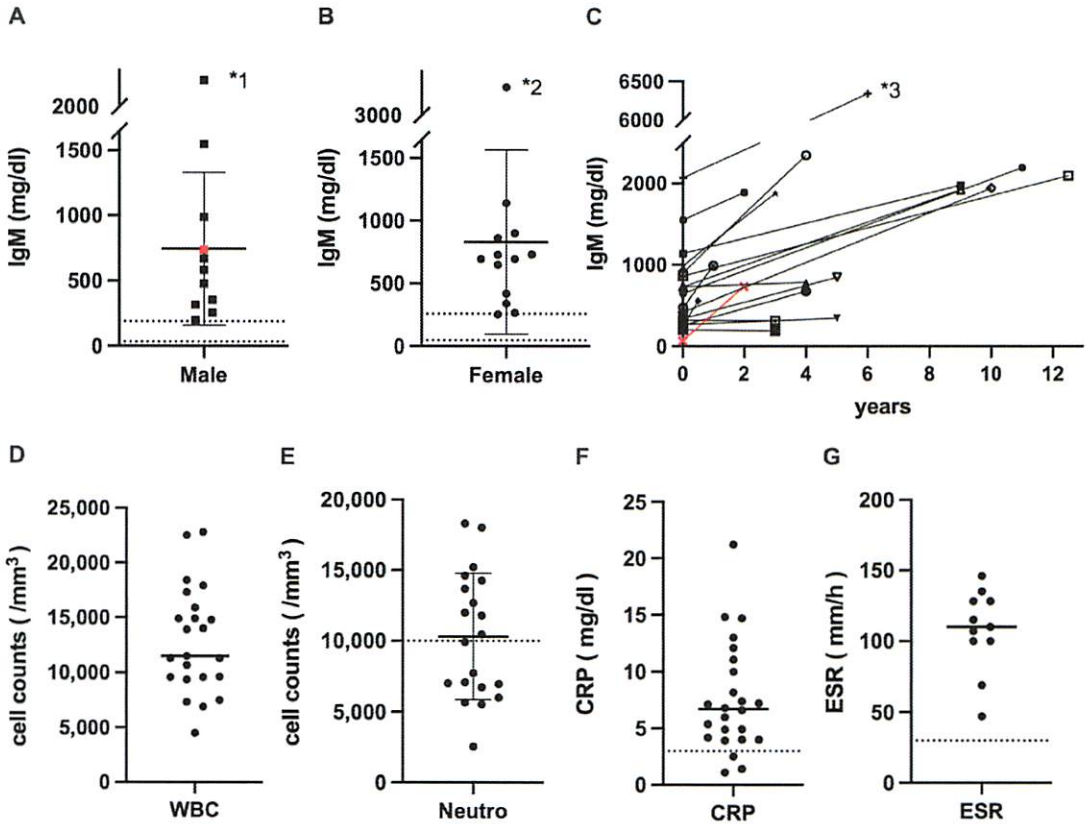


Fig. 2. Laboratory data of definitive patients. **(A, B)** Serum IgM levels at first presentation of male (n = 11) and female (n = 13) patients. The standard value (male: 33–190 mg/dl, female: 46–260 mg/dl) is marked with a dotted line. **(C)** The long-term changes of serum IgM levels (n = 18). In case 12 (red line), the serum IgM level was 71 mg/dl when the patient first notic ed urticaria and fever and visited the previous doctor, but at the first presentation to the authors it had risen to 743 mg/dl,[25] which was plotted in **(A)** (red dot). **(D)** White blood cell counts at first presentation (n = 23). **(E)** Neutrophil counts at first presentation (n = 20). The threshold in the Strasbourg diagnostic criteria (neutrophils >10,000/mm^3) is marked with a dotted line. **(F)** Serum CRP levels at first presentation (n = 24). The threshold in the Strasbourg diagnostic criteria (CRP >3.0 mg/dl) is marked with a dotted line. **(G)** ESR levels at first presentation (n = 10). The threshold described as biological findings of SchS patients by Simon *et al.*[1] (>30 mm/h) is marked with a dotted line.

showed basophilic infiltration.[12] No fibrinoid necrosis of the vessel wall was reported. Immuno-deposits consisting of IgM, C3, and sometimes IgG were seen in a few cases,[4,18,29] but the deposit locations varied from interstitial granular patterns to along vessel walls.

In 27 definitive cases, leukocytosis (neutrophils >10,000/mm^3) and/or elevated C-reactive protein (CRP >3 mg/dl) were observed in 21 cases (Fig. 1G); 11 of these presented with leukocytosis (average = 10,311/mm^3) and all 21 presented with elevated CRP (average = 7.6 mg/dl) (Fig. 2E, F). Erythrocyte sedimentation rate (ESR), another laboratory marker of systemic inflammation, was elevated in most patients (when tested, 10 of 27) for an average of 107 mm/h (Fig. 2G). When probable and unmet cases were included in the analysis, 24 of the 30 cases with data were found to have leukocytosis and/or elevated CRP (Supplementary Fig. 1G), including 12 cases with leukocytosis (average = 10,090/mm3) but all 24 cases had elevated CRP (average = 7.2 mg/dl) (Supplementary Fig. 2E, F). ESR was elevated in 12 of 36 tested for an average of 108 mm/h (Supplementary Fig. 2G).

Other features

Some cases of SchS progress to hematologic tumors,[2] and this evaluation is necessary. Lymphadenopathy was reported in 5 definitive patients (cases 8, 13, 14, 16 and 20)[16,27,28,30,36] and each one probable (case 34)[37] and unmet case (case 36).[31] Only two definitive patients[16,30] had hepatosplenomegaly. Bone-marrow aspiration was performed in 19 cases, and normal bone marrow was observed in most cases, but one each of definitive (case 2), probable (case 30), and unmet (case 36) cases showed a moderate increase in plasma cells without atypical differentiation. Only in a definitive case 10,[18] which had B-cell lymphoma, did the analysis of bone-marrow aspirates indicate the existence of clonal, mature lymphoma cells.

One definitive patient (case 15)[29] developed membranoproliferative glomerulonephritis due to cryoglobulinemic vasculitis. None were found to develop amyloidosis.

Genetic analysis

Previously, somatic mosaicism of *NLRP3* in the myeloid lineage and the *MYD88* p.L265P mutation were found in a few cases of SchS[42,43]; a gain-of function mutation in *NLRP3* causes overexpression of IL-1β in cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS),[44] and the *MYD88* p.L265P mutation is detectable in more than 90% of WM.[45] In the survey of Japanese hospitals, only a few patients were screened for these mutations, but none presented with either an *NLRP3* or *MYD88* mutation. The somatic mosaicism of *NLRP3*, first detected in CAPS by our group,[44] was not reported either.

Treatment

Supplementary Table 1 shows treatments performed on each case. Since the treatment effects described in the literature for SchS

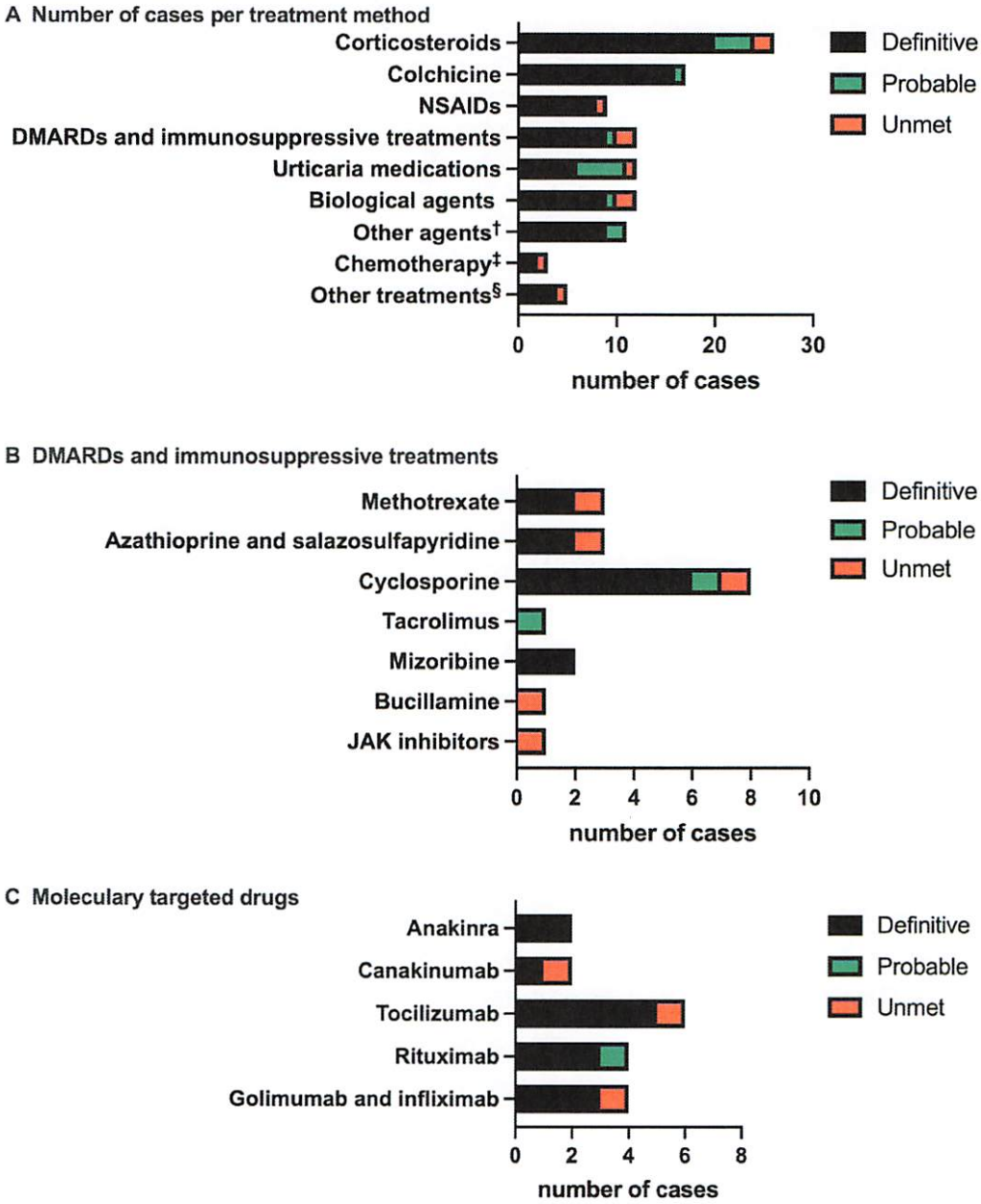


Fig. 3. Number of cases treated with each treatment method. **(A)** is a summary, while **(B)** or **(C)** is more detailed data. **(B)** Number of patients treated with DMARDs, immunosuppressive agents and biological agents. **(C)** Number of cases treated with molecularly targeted drugs including IL-1 blocking therapies (Anakinra and Canakinumab), an anti-IL-6 agent, Tocilizumab, and an anti-CD20 antibody, Rituximab. Other agents[†]: KI (potassium iodide), DDS (diaminodiphenyl sulfone), RXM (roxithromaycin), and BP (bisphosphonate). Chemotherapy[‡]: R-EPOCH (rituximab, etoposide, prednisolone, vincristine, cyclophosphamide, and doxorubicin), DMVM-IFNa (dexamethasone, ranimustine, vincristine, melphalan, and interferon-α), and BD (bortezomib and dexamethasone). Other treatments[§]: Radiation, PUVA (psoralen and long-wave ultraviolet radiation), DFFP (double filtration plasmapheresis), and TKR (total knee replacement).

are short-term and lack standard evaluation criteria, we evaluated the disease status of the 19 cases for whom we had direct contact with their physicians using the provided PGA scores (Supplementary Table 2). Of these, 16 had a definitive diagnosis, one had a probable, and two did not meet SDC.

Corticosteroids were the most common treatment; used in 20 definitive, 4 probable and 2 unmet cases (Fig. 3A, Supplementary Table 1). They were usually started at high doses (over 0.5 mg/kg/day) and were effective. However, the side effects of corticosteroids limit its use at high doses for extended periods, and symptoms sometimes recurred when corticosteroids were tapered off. Therefore, most cases were treated with other therapies in addition to steroids, with the exception of a definitive case 14,[28] who was maintained only on prednisolone (PSL) 15 mg/day (Supplementary Table 2).

Colchicine (CLC) was used in 16 definitive and one probable cases (Fig. 3A). Among 19 cases under follow-up (Supplementary Table 2), CLC was administered to 9 definitive cases, and 4 of the 9 patients achieved a PGA of zero. Three of these patients (cases 1, 2 and 5) were treated with CLC alone and one (case 4) with CLC plus 2 mg/day PSL. In three cases (cases 6, 12 and 27), the post-treatment PGA score improved, but did not reach zero. Two cases (cases 3 and

資料 31

25) showed no clinical response to treatment with CLC. Among eight cases where information could not be confirmed directly with the care physicians and was collected only from the literature, two (cases 7 and 29) reportedly showed improvement following CLC therapy. Briefly, for a probable case 29,[12] who was resistant to antihistamines and omalizumab, and a definitive case 7,[13] who responded to 30 mg PSL but relapsed upon tapering, the initiation or addition of CLC dramatically improved symptoms. The remaining six cases[4,5,17,33] showed little or no response to CLC.

Both in the literature and follow-up data, NSAIDs alone had little therapeutic effect but reduced fever and bone pain when used on demand (Supplementary Table 2).[4] According to the literature we collected, most kinds of disease-modified anti-rheumatic drugs (DMARDs) and immunosuppressive treatments (Fig. 3B) like azathioprine, methotrexate, mizoribine, salazosulfapyridine, and tacrolimus were ineffective,[4,5] while cyclosporine (CsA) was sometimes effective but difficult to continue due to side effect.[11] Common urticaria medications, like antihistamines and omalizumab, were ineffective therapies for SchS.[12,19,21]

Molecularly targeted drugs (Fig. 3C) were also used. IL-1 blocking therapy is regarded as one of the most effective treatments[2] but was tried only in a few cases in Japan. Anakinra, an IL-1 receptor antagonist, was used in two definitive cases,[5,32] one of whom died of DLBCL (case 17). Canakinumab, an anti-IL-1β antibody, was used in two cases, one is definitive and the other is unmet case who does not have monoclonal IgM.[5,19] In the three cases under follow up that received either of the IL-1-targeting therapies, a PGA of zero was achieved, but serum IgM levels in two definitive cases did not improve (Supplementary Table 2).

Tocilizumab, an anti-IL-6 agent, was used in six cases (Fig. 3C). The literature showed that initiating tocilizumab dramatically improved laboratory abnormalities, joint symptoms, and fever.[5,30,39] Two definitive patients (cases 22 and 26) have been on tocilizumab for 1 and 3 years, respectively, and both have achieved a PGA of zero (Supplementary Table 2). However, some patients treated with tocilizumab experienced symptom recurrence within a few years (definitive cases 21, 23, and unmet case 36).

The anti-CD-20 antibody rituximab (RTX) was used in five cases (Fig. 3C). RTX was effective in improving serum IgM levels or lymphoma lesions, but was insufficient for cutaneous symptoms.[18,33] According to follow-up data for a probable case 28, after receiving five doses of RTX, the patient remained asymptomatic for 2 years with PSL, CsA, and diaminodiphenyl sulfone; however, the withdrawal of CsA was accompanied by an urticarial rash. In a definitive case 9, an interview revealed that after their serum IgM level rose to 6342 mg/dl (*3, Fig. 2C), seven RTX injections lowered serum IgM, but they gradually relapsed with fevers and high CRP. In another definitive case 10, where a retroperitoneal tumor suggested to be a B-cell lymphoma was found,[18] the mass disappeared with RTX therapy but the urticarial rash was resistant. The rash gradually improved with post-RTX radiation along with complete remission of the mass.

Chemotherapy regimens for malignant myeloma were performed in three cases (Supplementary Table 1); one definitive case combined with RTX failed against DLBCL,[32] one unmet case achieved a reduction of paraprotein but failed at improving symptoms,[31] and another definitive case was repeated three times before reducing paraprotein levels but still failed to control skin eruptions.[36]

Psoralen and long-wave ultraviolet radiation (PUVA) was tried in one case,[27] and while symptoms improved, it needed to be repeated. In cases 15 and 20,[29,36] double filtration plasmapheresis (DFPP) temporarily improved serum IgM levels and skin symptoms but they relapsed after discontinuation (Fig. 3A).

Discussion

In this survey, 36 clinically diagnosed cases of SchS were identified, which we believe includes all the cases diagnosed in Japan, of which 27 were definitive cases when checked for SDC, 7 were probable, and 2 did not meet the SDC (Table 1). We also followed up with the reporting author and/or physician. Since this disease is rare, with a total of only about 300 cases reported worldwide to date, mainly in Europe and the United States,[2] it is essential to first determine the number of cases, the clinical course and treatment course, also in Asian country, Japan. We believe that this report will raise awareness of potential and under-diagnosed patients.

The mean age of onset and clinical characteristics of the Japanese cases are similar to previous reviews from overseas,[2] except that objective findings of abnormal bone remodeling, arthralgia, bone pain, and/or anemia are less common in Japanese cases (Fig. 1E); comparing 27 definitive cases in this Japanese research with 281 cases in the previous review,[2] abnormal bone remodeling in only 5 out of 9 tested cases vs 85% (82 out of 97 tested cases showed increased uptake by bone scintigraphy), arthralgia in 37% vs 68% (192 out of 281 cases), bone pain in 29.6% vs 55% (155 out of 281 cases), and anemia 0% vs 63% (62 out of 98 cases), respectively. One reason is that SchS is described as an urticaria-related disease in the Japanese urticaria practice guidelines and is highly recognized by dermatologists in Japan. It may be necessary to raise awareness that abnormal bone remodeling is better detected by MRI or bone scintigraphy than PET/CT.[46] Since few patients reported bone pain or arthralgia and a very few cases showed elevated alkaline phosphatase (ALP), it is possible that the number of cases with abnormal bone remodeling is really small in Japan, rather than it being overlooked.

Of note, chronic urticaria often precedes other symptoms, and it may take several years to complete the symptoms. In particular, paraprotein and hyper IgMemia may not present in the first 2–3 years.[25] Some patients had serum IgM levels near the upper border of normal at their first visit (Fig. 2A, B), and IgM levels gradually increased over the course of the disease (Fig. 2C). Therefore, it is necessary to monitor immunoglobulins continuously if SchS is suspected. In fact, even in a definitive case 12,[25] the serum IgM level was 71 mg/dl when the patient first sought care for urticaria and fever, but 2 years later it had risen to 743 mg/dl (red dot, Fig. 2A) when he presented to the authors and was diagnosed with SchS. Similarly, low inflammatory markers at first visits (Fig. 2D, E) do not rule out SchS, and must be reexamined especially when a patient is symptomatic.

Regarding treatment, Japan seems to be unique in that CLC is used more (17/36) than in other countries (51/281),[2] possibly due to difficulty accessing IL-1-targeting therapy. CLC inhibits the formation of NLRP3 inflammasomes by disrupting microtubules, which decreases IL-1β production,[47] and inhibits neutrophil recruitment.[48] Cases 1, 2, and 4 were initially treated with either PSL or CsA, which were successfully tapered off after the addition of CLC. Case 5 has been successfully treated with CLC only since his SchS diagnosis, while case 25 was initially treated unsuccessfully with CsA and high-dose of PSL and switched to CLC, but was still resistant to CLC. Though the number of cases is low for generalizable conclusions, those who respond well to low-dose PSL or CsA are likely to have their symptoms controlled with CLC. Simon *et al.*[1] recommended that cases without severe symptoms or persistent, elevated inflammation markers should be controlled with CLC.

Patients with severe symptoms may initially respond well to tocilizumab but might develop secondary failure. In addition, in most cases treated with IL-1 targeting therapy, the paraprotein levels increased progressively even when autoinflammatory

symptoms were well-controlled.[5] A similar phenomenon was observed in the long term study of canakinumab on SchS,[8] which suggests that suppressing autoinflammation may not prevent lymphoma development. In our present survey, the detailed clinical course is unknown outside of a postmortem report, but it was reported that anakinra did not prevent the development of DLBCL in case 17.[32] In contrast, only RTX succeeded in lowering serum IgM levels. Since erythema and fever remained or recurred in all RTX-treated patients, we suspect that immune cells such as neutrophils and mature plasma cells that do not express CD20 are responsible for the inflammation. Recently, Masson Regnault *et al.* reported that the spontaneous release of proinflammatory cytokines by the peripheral blood mononuclear cells of SchS patients was higher than in controls, suggesting myeloid inflammation in SchS.[49]

Thus, the most interesting part of SchS is the association between the pathogenesis of autoinflammatory symptoms and monoclonal IgM gammopathy. One of the reasons why SchS is considered an acquired autoinflammatory syndrome is that it shares clinical manifestations with CAPS, in which mutations in *NLRP3* cause clinical symptoms such as urticaria, fever, and abnormal bone remodeling. NLRP3 is an intracellular pattern recognition receptor, and activation of this molecule leads to the formation of inflammasomes and activation of IL-1β, one of the cytokines that trigger inflammation.[50,51] Therefore, acute-phase inflammatory findings observed in CAPS, such as clinical symptoms and abnormal laboratory values, are clearly mediated by IL-1β. Nevertheless, Louvrier *et al.* recently reported that no somatic or germline pathogenic variations have been identified in *NLRP3* in their large cohort of 40 SchS patients,[52] indicating that *NLRP3* is not a potential candidate gene for SchS and that previously reported SchS patients with an *NLRP3* mosaic mutation may instead have a late-onset NLRP3-autoinflammatory disease.[53] However, the efficacy of IL-1 targeting therapy for SchS probably indicates that IL-1β is the main actor of SchS inflammation, and thus, if accessible, SchS should be treated with IL-1 targeting therapy, as the therapeutic effect on inflammation lasts for a long observation period. Since there is no difference in the clinical presentation except for fewer findings associated with abnormal bone remodeling than in foreign patients, we expect that IL-1 targeted therapy will be successful in Japanese patients with SchS. When the therapy is introduced in Japan, further observation is needed to determine whether long-term treatments targeting IL-1 can prevent IgM elevation and progression to hematologic malignancies.

Conversely, MYD88, of which gain-of-function mutations were reported in more than 90% of WM,[45] is involved in signal transduction downstream of the IL-1 receptor. Neutrophil infiltration of the skin, which causes an urticaria-like rash, and abnormal bone remodeling in SchS, can be evoked by enhanced IL-1R1/MYD88 signaling.[54,55] Although the mechanism of SchS development remains unclear, we believe that accumulating detailed clinical manifestations is a reliable approach to elucidating its pathogenesis.

In summary, all Japanese cases clinically diagnosed as definitive SchS showed urticarial rash, monoclonal IgM gammopathy and recurrent fever. Most of their clinical features are similar to that of foreign cases, but less showed abnormal bone remodeling and more cases were treated with Colchicine than foreign cases. In contrast, this study has limitations. Although this research covers almost all the SchS cases diagnosed in Japan, statistical analysis was impractical due to the number of cases and the lack of unified treatment plan.

Acknowledgements

The authors would like to thank Drs. Tatsuyoshi Kawamura (University of Yamanashi), Yasushi Inoue (Fukuoka Redcross Hospital), Akira Ishiko (Toho University), Yoichi Iwabuchi (JA Niigata Sanjo General Hospital), Yukiko Shoda (Sumitomo Hospital), Tsutomu Kobayashi (Kyoto Prefectural University of Medicine), Eri Shiraki (Mitsubishi Kobe Hospital), Mirei Kanzaki (Tokyo Medical University Ibaraki Medical Center), Hiroyuki Murota (Nagasaki University), Yoshitaka Morita and Eisei Kondo (Kawasaki Medical School), Michiko Yamada (Steel Memorial Muroran Hospital), Minoru Hasegawa (Fukui University), and Yoshie Kawahara (Keiyu Hospital). We also thank Dr. Dan Lipsker (University of Strasbourg) for the opportunity to discuss our project.

This work was supported in part by a research grant from MHLW (NaK and NoK) and the Practical Research Project for Rare/Intractable Diseases (22ek0109582h0001) from AMED (NaK).

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at https://doi.org/10.1016/j.alit.2022.11.004.

Conflict of interest

NaK will receive canakinumab free of charge from Novartis on behalf of the investigator-initiated clinical trial. The rest of the authors have no conflict of interest.

Authors' contributions

RT-I, NaK, ToK, TaN, KI, TJ, HY, YuT, NoK and KeK designed the study and wrote the manuscript. YK, MY, KN, OT, YY, KaK, YM, YoT, MihH, TakuK, ST, TakaK, YF, KM, TF, TA, TM, ToN, MK, HK, YO, AM, MicH, TS, and AA contributed to data collection. HA performed the statistical analysis. All authors read and approved the final manuscript.

References

1. Simon A, Asli B, Braun-Falco M, De Koning H, Fermand J-P, Grattan C, et al. Schnitzler's syndrome: diagnosis, treatment, and follow-up. *Allergy* 2013;**68**:562–8.
2. Koning HD. Schnitzler's syndrome: lessons from 281 cases. *Clin Transl Allergy* 2014;**4**:41.
3. Lipsker D. The Schnitzler syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2010;**5**:38.
4. Morita A, Sakakibara S, Yokota M, Tsuji T. A case of urticarial vasculitis associated with macroglobulinemia (Schnitzler's syndrome). *J Dermatol* 1995;**22**:32–5.
5. Takimoto-Ito R, Kambe N, Kogame T, Otsuka A, Nomura T, Izawa K, et al. 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**:1789–92.
6. Néel A, Henry B, Barbarot S, Masseau A, Perrin F, Bernier C, et al. Long-term effectiveness and safety of interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) in Schnitzler's syndrome: a French multicenter study. *Autoimmun Rev* 2014;**13**:1035–41.
7. Krause K, Weller K, Stefaniak R, Wittkowski H, Altrichter S, Siebenhaar F, et al. Efficacy and safety of the interleukin-1 antagonist rilonacept in Schnitzler syndrome: an open-label study. *Allergy* 2012;**67**:943–50.
8. Krause K, Bonnekoh H, Ellrich A, Tsianakas A, Wagner N, Fischer J, et al. Long-term efficacy of canakinumab in the treatment of Schnitzler syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2020;**145**:1681–6.e5.
9. Krause K, Tsianakas A, Wagner N, Fischer J, Weller K, Metz M, et al. Efficacy and safety of canakinumab in Schnitzler syndrome: a multicenter randomized placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2017;**139**:1311–20.
10. Bonnekoh H, Frischbutter S, Roll S, Maurer M, Krause K. Tocilizumab treatment in patients with Schnitzler syndrome: an open-label study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;**9**:2486–9.e4.
11. Nakajima K, Takahashi M, Yamamoto M, Takahashi A, Sano S, Kodama H, et al. Successful treatment of Schnitzler syndrome with cyclosporine. *Int J Dermatol* 2014;**53**:e361–3.
12. Shimokata M, Munetsugu T, Okuzawa M, Shinada Y, Matsuo S, Satoh T. Schnitzler syndrome with basophil infiltration. *J Dtsch Dermatol Ges* 2020;**18**:1034–6.
13. Kimura N, Takeshita H, Kai T, Inoue Y, Furue M. Schnitzler's syndrome: a female elderly case presenting intractable non-pruritic febrile urticarial rush. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2020;**38**:64–6.
14. Akimoto R, Yoshida M, Matsuda R, Miyasaka K, Itoh M. Schnitzler's syndrome with IgG κ gammopathy. *J Dermatol* 2002;**29**:735–8.
15. Iwafuchi Y, Morita T, Hata K, Nakamura A, Miyazaki S. Schnitzler syndrome complicated by membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 2012;**78**:497–500.
16. Tomkova H, Shirafuji Y, Arata J. Schnitzler's syndrome versus adult onset Still's disease. *Eur J Dermatol* 1998;**8**:118–21.

資料 31

17. Asahina A, Sakurai N, Suzuki Y, Narushima K. Schnitzler's syndrome with prominent neutrophil infiltration misdiagnosed as Sweet's syndrome: a typical example of urticarial neutrophilic dermatosis. *Clin Exp Dermatol* 2010;**35**: e123–6.
18. Murota H, Shoda Y, Ishibashi T, Sugahara H, Matsumura I, Katayama I. Improvement of recurrent urticaria in a patient with Schnitzler syndrome associated with B-cell lymphoma with combination rituximab and radiotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2009;**61**:1070–5.
19. Fujita Y, Asano T, Sakai A, Norikawa N, Yamamoto T, Matsumoto H, et al. A case of Schnitzler's syndrome without monoclonal gammopathy successfully treated with canakinumab. *BMC Musculoskelet Disord* 2021;**22**:257.
20. Tomita O, Matsuzawa M, Watanabe S, Ando N, Harada K, Kawamura T, et al. [A case of Schnitzler syndrome in which Colchicine was effective]. *Rinsho Derma* 2014;**56**:1275–8 (in Japanese).
21. Saito R, Takahagi S, Hide M. [A case of Schnitzler syndrome]. *Nihon Hifuka Gakkai Zasshi* 2019;**129**:1169–70 (in Japaneese).
22. Kanazawa N. [Schnitzler syndrome and Cryopyrin-associated periodic syndrome]. *[Visual Dermatology]* 2021;**20**:619–21 (in Japanese).
23. Mitsuishi S, Okuhira A, Takeuchi S, Kadono T, Yamasaki Y. [A case of Schnitzler syndrome that showed improvement with oral steroids and colchicine]. *Nihon Hifuka Gakkai Zasshi* 2019;**129**:1204 (in Japanese).
24. Tanaka A, Ugajin T, Kato K, Katagiri K. [A case of Schnitzler syndrome preceded by urticaria-like erythema for 10 years]. *Nihon Hifuka Gakkai Zasshi* 2018;**128**: 1373 (in Japanese).
25. Shiraki E, Otsuka H, Sarayama Y, Onishi T, Kosaka H. [A case of Schnitzler syndrome]. *[Skin Research]* 2018;**17**:375 (in Japanese).
26. Umemoto N, Maki N, Nagashima K, Nakamura T, Nakamura S, Yamada T, et al. [A case of Schnitzler's syndrome diagnosed as urticaria-like vasculitis treated with oral steroids]. *[J Environ Dermatol Cutan Allergol]* 2014;**8**:528 (in Japanese).
27. Suetsugu K, Okubo Y, Setoyama M, Mitsuhashi Y, Tsuboi R. [A case of Schnitzler syndrome in which bath-PUVA was effective]. *Hifubyoh-shinryoh* 2010;**32**: 419–22 (in Japanese).
28. Kawasaki M, Yonekura K, Ibusuki A, Uchimiya H, Kawai K, Kanekura T. [A case of Schnitzler's syndrome]. *[Nishinihon J Dermatol]* 2011;**73**:437 (in Japanese).
29. Inoue R, Okada K, Miyagi K, Kawano M, Koni I, Mabuchi H. [A case of cryoglobulinemia developed during the course of Schnitzler syndrome]. *[Annual General Assembly and Scientific Meeting of Japan College of Rheumatology/International Rheumatology Symposium]* 2004;**48**:366 (in Japanese).
30. Yamashita R. [A case of Schnitzler's syndrome successfully treated with tocilizumab]. *[The 640th Regional Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine in the Kanto District]* 2018;**640**:43 (in Japanese).
31. Kobayashi T, Mizuno Y, Chinen Y, Mizutani S, Nagoshi H, Shimura Y, et al. [IgA-type Schnitzler's syndrome with chromosomal translocation t(4;14)]. *[Int J Myeloma]* 2016;**6**:118 (in Japanese).
32. Kimura H, Doi R, Hanada M, Adachi S. [An autopsy case of Schnitzler syndrome with diffuse large B-cell lymphoma and unique vascular and valve findings]. *[Proceedings of the Japanese Society of Pathology]* 2013;**102**:484 (in Japanese).
33. Morimoto K, Hori I, Matsuzaka Y, Nakamura R, Mihara K. [A case of Schnitzler syndrome treated with rituximab]. *[J Environ Dermatol Cutan Allergol]* 2010;**4**: 434 (in Japanese).
34. Onita A, Taguchi J. [A case of Schnitzler's syndrome]. *[Nishinihon J Dermatol]* 2007;**69**:327 (in Japanese).
35. Ebi Y, Katagiri S. [A case of Schnitzler syndrome]. *Rinsho Ketsueki* 2003;**44**:861 (in Japanese).
36. Shirabe H, HIno N, Fujimoto M, Takagi K, Kawatsu T. [A case of Schnitzler's syndrome]. *Nihon Hifuka Gakkai Zasshi* 2001;**111**:947–53 (in Japanese).
37. Suzuki T. [A case of macroglobulinemia (Schnitzler syndrome) with chronic urticaria and osteosclerosis]. *[Int J Hematol]* 1997;**65**:221 (in Japanese).
38. Kusume E, Yamamoto M, Fujioka A, Nakajima K, Izawa K, Nishikomori R, et al. [A case of Schnitzler syndrome]. *[Nishinihon J Dermatol]* 2019;**81**:134 (in Japanese).
39. Takeuchi Y, Mizoguchi H, Ohara A, Nakahara M, Okura R, Nanki N, et al. [A case of Schnitzler's syndrome with fever, rash and extremity pain]. *Nihon Naika Gakkai Zasshi* 2018;**107**:88–94 (in Japanese).
40. Fujita S, Morita Y, Mukai T, Akagi T. [Evaluation of Pathophysiology by Inflammation Resolution Factors in Patients with Autoinflammatory Diseases. Presented at The 11th Annual Meeting of Kawasaki Medical School][abstract]; 2020. p. 60 (in Japanese). https://kms.kms-igakkai.com/archives/432.
41. Kuroda H, Ishikawa K, Jomen W, Yamada M, Sakurai T, Abe T, et al. A case of variant Schnitzler syndrome with IgG-λ M-proteinemia successfully treated with infliximab. *Rheumatology* 2012;**47**:446–52.
42. de Koning HD, van Gijn ME, Stoffels M, Jongekrijg J, Zeeuwen PL, Elferink MG, et al. Myeloid lineage-restricted somatic mosaicism of NLRP3 mutations in patients with variant Schnitzler syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2015;**135**: 561–4.
43. Goodman AM, Cohen PR, Li A, Hinds B, Kurzrock R. Schnitzler syndrome associated with MYD88 L265P mutation. *JAAD Case Rep* 2019;**5**:312–6.
44. Nakagawa K, Gonzalez-Roca E, Souto A, Kawai T, Umebayashi H, Campistol JM, et al. Somatic NLRP3 mosaicism in Muckle-Wells syndrome. A genetic mechanism shared by different phenotypes of cryopyrin-associated periodic syndromes. *Ann Rheum Dis* 2015;**74**:603–10.
45. Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia: 2021 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2021;**96**:258–69.
46. Alix L, Neel A, Cador B, Smail A, Serratrice J, Closs-Prophette F, et al. Diagnostic value of 18-F fluorodeoxyglucose PET/CT and bone scan in Schnitzler syndrome. *Autoimmunity* 2019;**52**:264–71.
47. Misawa T, Takahama M, Kozaki T, Lee H, Zou J, Saitoh T, et al. Microtubule-driven spatial arrangement of mitochondria promotes activation of the NLRP3 inflammasome. *Nat Immunol* 2013;**14**:454–60.
48. Slobodnick A, Shah B, Krasnokutsky S, Pillinger MH. Update on colchicine 2017. *Rheumatology* 2018;**57**:i4–11.
49. Masson Regnault M, Frouin E, Jeru I, Delwail A, Charreau S, Barbarot S, et al. Cytokine signature in Schnitzler syndrome: proinflammatory cytokine production associated to Th suppression. *Front Immunol* 2020;**11**:588322.
50. Booshehri LM, Hoffman HM. CAPS and NLRP3. *J Clin Immunol* 2019;**39**:277–86.
51. Moltrasio C, Romagnuolo M, Marzano AV. NLRP3 inflammasome and NLRP3-related autoinflammatory diseases: from cryopyrin function to targeted therapies. *Front Immunol* 2022;**13**:1007705.
52. Louvrier C, Awad F, Amselem S, Lipsker D, Giurgea I. Absence of NLRP3 somatic mutations and VEXAS-related UBA1 mutations in a large cohort of patients with Schnitzler syndrome. *Allergy* 2022;**77**:3435–6.
53. Nishikomori R, Izawa K, Kambe N, Ohara O, Yasumi T. Low-frequency mosaicism in cryopyrin-associated periodic fever syndrome: mosaicism in systemic autoinflammatory diseases. *Int Immunol* 2019;**31**:649–55.
54. Martino MM, Maruyama K, Kuhn GA, Satoh T, Takeuchi O, Müller R, et al. Inhibition of IL-1R1/MyD88 signalling promotes mesenchymal stem cell-driven tissue regeneration. *Nat Commun* 2016;**7**:11051.
55. Miller LS, O'Connell RM, Gutierrez MA, Pietras EM, Shahangian A, Gross CE, et al. MyD88 mediates neutrophil recruitment initiated by IL-1R but not TLR2 activation in immunity against Staphylococcus aureus. *Immunity* 2006;**24**: 79–91.
56. Kamido H, Shimomiya D, Kogame T, Takimoto-Ito R, Kataoka TR, Hirata M, et al. Inducible skin-associated lymphoid tissue (iSALT) in a patient with Schnitzler syndrome who manifested wheals on recurrent localized erythema. *Br J Dermatol* 2021;**184**:1199–201.

Kanazawa *et al. Pediatric Rheumatology* (2023) 21:38
https://doi.org/10.1186/s12969-023-00817-8

Pediatric Rheumatology

RESEARCH ARTICLE Open Access

Efficacy and safety of baricitinib in Japanese patients with autoinflammatory type I interferonopathies (NNS/CANDLE, SAVI, And AGS)

Nobuo Kanazawa[1], Taeko Ishii[2*], Yasushi Takita[2], Atsushi Nishikawa[2] and Ryuta Nishikomori[3]

Abstract

Background This study evaluated the efficacy and safety of baricitinib (Janus kinase-1/2 inhibitor), in adult and pediatric Japanese patients with Nakajo-Nishimura syndrome/chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature (NNS/CANDLE), stimulator of interferon genes-associated vasculopathy with onset during infancy (SAVI), or Aicardi-Goutières syndrome (AGS).

Methods A Phase 2/3, multicenter, open-label study (NCT04517253) was conducted across 52 weeks. Primary efficacy endpoint assessed the change in mean daily diary score (DDS) from baseline to the end of primary treatment period. Other efficacy endpoints included change in mean DDS to the end of maintenance period, daily corticosteroid use, Physician's Global Assessment of Disease Activity (PGA) scores, and daily symptom-specific score (DSSS) from baseline to primary and maintenance treatment periods. All treatment-emergent adverse events (TEAEs) that occurred postdosing were recorded.

Results Overall, 9 patients (5 with NNS, 3 with SAVI, and 1 with AGS) were enrolled; 55.6% were females, mean age was 26 years, and mean corticosteroid use/weight was 0.2 mg/kg. At the end of primary treatment period, mean DDS decreased from baseline in patients with NNS/CANDLE (0.22) and SAVI (0.21) and increased in the patient with AGS (0.07). At the end of maintenance treatment period, mean DDS decreased from baseline in patients with NNS/CANDLE (0.18) and SAVI (0.27) and increased in the patient with AGS (0.04). Mean percent corticosteroid use decreased by 18.4% in 3 out of 5 patients with NNS/CANDLE and 62.9% in 1 out of 3 patients with SAVI. Mean PGA score decreased from baseline in patients with NNS/CANDLE (1.60), SAVI (1.33), and AGS (1.0), and mean DSSS improved from baseline. All patients reported ≥ 1 TEAE. Frequently reported AEs included BK polyomavirus detection (3; 33.3%), increased blood creatine phosphokinase (2; 22.2%), anemia (2; 22.2%), and upper respiratory tract infection (2; 22.2%). Three (33.3%) patients reported serious adverse events, 1 of which was related to study drug. One patient with SAVI died due to intracranial hemorrhage, which was not related to study drug.

Conclusion Baricitinib may offer a potential therapeutic option for patients with NNS/CANDLE, SAVI, and AGS, with a positive benefit/risk profile in a vulnerable patient population with multiple comorbidities.

Trial registration NLM clinicaltrials.gov, NCT04517253. Registered 18 August 2020.

*Correspondence:
Taeko Ishii
ishii_taeko@lilly.com
Full list of author information is available at the end of the article

© The Author(s) 2023. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Keywords AGS, Autoinflammatory type I interferonopathies, Baricitinib, NNS/CANDLE, SAVI

Background

Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature (CANDLE), stimulator of interferon genes (STING)-associated vasculopathy with onset during infancy (SAVI), and Aicardi-Goutières syndrome (AGS) are Mendelian autoinflammatory interferonopathies characterized by early-onset systemic and organ-specific inflammation and a prominent interferon (IFN) response gene signature (IGS) [1].

CANDLE, SAVI, and AGS are monogenic disorders caused by pathogenic genetic defects [1, 2]. Autosomal recessive loss-of-function (LOF) mutations in the proteasome subunit beta type 8 (*PSMB8*) cause Nakajo-Nishimura syndrome (NNS) with nodular erythema, elongated and thickened fingers, and emaciation [1, 3, 4], and CANDLE [1, 4, 5]. Additionally, LOF mutations in other proteasome subunits (*PSMB9, PSMB4, PSMA3*) and the proteasome assembly proteins could contribute to the disease condition [1]. Clinical manifestations commonly associated with CANDLE include fever, nodular or plaque-like violaceous skin rashes, myositis, and joint contractures [1, 5, 6]. SAVI is caused by dominant gain-of-function mutations in *TMEM173* encoding the STING protein [1]. Clinical manifestations commonly associated with SAVI include rash with fever, vasculopathic lesions in cold sensitive acral areas, paratracheal adenopathy, abnormal pulmonary function tests, myositis, and arthritis [1, 7, 8]. Although AGS is a monogenic disorder, it is genetically heterogenous and caused by mutations in seven genes encoding nucleic-acid-processing enzymes and cytosolic nucleic acid sensor. AGS is characterized by unexplained fevers, hepatosplenomegaly, encephalopathy and white matter disease, "chilblains" or cold-induced acral dermatosis, systemic and pulmonary hypertension, and early-onset, monophasic, congenital infection-like syndrome [1, 2, 9, 10]. Moreover, the cerebrospinal fluid shows chronic lymphocytosis and increased IFN-α levels [10].

Considering the dysregulation of IFNs in CANDLE, SAVI, and AGS, an anti-IFN approach could be a possible therapeutic option. Moreover, due to the presence of a high IGS, patients with CANDLE and SAVI respond poorly to disease-modifying antirheumatic drugs and interleukin-1-blocking agents [11]. In patients with AGS, neurological improvement was variable when administered with corticosteroids such as prednisolone [12]. Janus kinase (JAK)–signal transducer and activator of transcription (STAT) pathway is the principal signal transduction pathway for IFNs [13]. Thus, blocking molecules involved in the JAK–STAT pathway could be a possible therapeutic option for NNS/CANDLE, SAVI, and AGS.

Baricitinib is a selective JAK1/2 inhibitor that reduces the phosphorylation and activation of STATs, consequently modulating inflammation, cellular activation, and proliferation of key immune cells [14]. In Japan, baricitinib is approved for the treatment of rheumatoid arthritis (RA) in patients who have had an inadequate response to conventional treatments (including the prevention of structural joint damage), in patients with moderate to severe atopic dermatitis in patients who have had an inadequate response to topical treatments, alopecia areata for extensive and intractable cases, and pneumonia associated with COVID-19 infection (limited to patients requiring supplemental oxygen) [15]. A population pharmacokinetic (PK) modeling was performed to characterize the PK profile of baricitinib in patients with rare Mendelian autoinflammatory interferonopathies enrolled in the FDA-approved compassionate use program (NCT01724580) [16]. The results indicated a dose-dependent decrease of IFN biomarkers and IGS, confirming an in vivo effect of baricitinib and supporting a weight- and estimated glomerular filtration rate (eGFR)-based baricitinib dosing regimen as a therapeutic option for patients with Mendelian autoinflammatory interferonopathies [16].

This study evaluates the efficacy and safety of baricitinib in pediatric and adult Japanese patients with NNS/CANDLE, SAVI, and AGS. The safety and tolerability data from this study are intended to establish an understanding of the benefit/risk relationship of baricitinib in patients with NNS/CANDLE, SAVI, and AGS.

Methods

Study population

Patients demonstrating ≥ 2 signs and symptoms and with a confirmed genetic diagnosis of NNS/CANDLE, SAVI, or AGS (including familial chilblain lupus) were eligible. Patients with NNS/CANDLE or SAVI ≥ 17.5 months of age and patients with AGS ≥ 6 months of age were included in the trial [17]. All the patients weighed ≥ 5 kg with average daily dairy score (DDS) of

- ≥ 0.5 for patients with NNS/CANDLE at Visit 2,
- ≥ 1.0 for patients with SAVI at Visit 6, and
- ≥ 0.5 for patients with AGS at Visit 6

Study design

This Phase 2/3, multicenter, open-label study (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04517253) evaluated the efficacy and safety of baricitinib in adult and pediatric Japanese patients with autoinflammatory type I interferonopathies including NNS/CANDLE, SAVI, and AGS.

The study was divided into 6 periods including (i) screening, (ii) pre-treatment (only for patients with NNS/CANDLE), (iii) dose adjustment, (iv) primary treatment, (v) maintenance treatment, and (vi) post-treatment follow-up period (Fig. 1).

The screening period varied for patients with NNS/CANDLE, SAVI, and AGS. The screening period ranged from 7 to 35 days prior to baseline (Visit 6) for patients with SAVI and AGS, whereas patients with NNS/CANDLE had a screening period of 1 week (Visit 1) before entering the pre-treatment period.

Patients with NNS/CANDLE entered a 12-week pre-treatment period at the beginning of Visit 1. The data from the pre-treatment period was used for baseline comparison.

Patients who met all eligibility criteria entered the 8-week dose adjustment period (Visit 6 to Visit 9). Patients initially received treatment dose based on weight class and eGFR, which was further escalated to identify tolerable dose. The dose escalation model was based on the results from previous PK studies of baricitinib [11, 16]. Patients who weighed < 40 kg received baricitinib tablets or liquid suspension orally based on patient choice, whereas patients who weighed ≥ 40 kg were recommended to receive only tablets. If the patients' weight changed during the study, dose regimens could be modified. Compliance was assessed by counting returned tablets or weighing a returned bottle for liquid suspension. Patients treated with baricitinib were considered noncompliant if they missed ≥ 20% of the prescribed doses during the study or if they were judged by the investigator to have intentionally or repeatedly taken more than the prescribed amount of study medication.

Patients received the optimized dosage throughout the primary and maintenance treatment periods. The

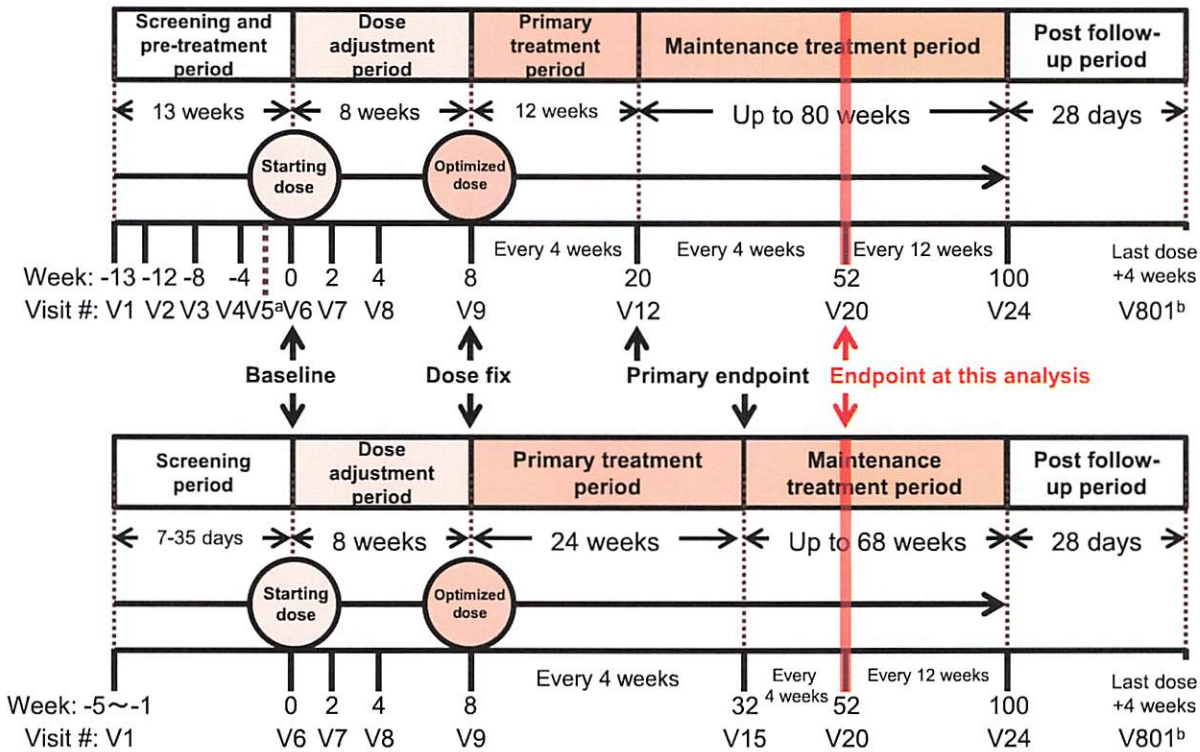


Fig. 1 Study design. AGS = Aicardi-Goutières syndrome; NNS/CANDLE = Nakajo-Nishimura syndrome/chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature; SAVI = STING-associated vasculopathy with onset during infancy; STING = stimulator of interferon genes; V = visit; wk = week. [a]Patient can skip Visit 5 and proceed to Visit 6 if biologic agents are not administered during pre-treatment period or an appropriate washout duration of biologic agents defined in Exclusion Criterion #28 has already passed at Visit 5. [b]Visit 801 should occur approximately 28 days after the last dose of study drug. Patients who will transition from this study to commercial baricitinib are not required to complete Visit 801

duration of primary treatment period was 12 weeks for patients with NNS/CANDLE and 24 weeks for patients with SAVI and AGS based on the results from the JAGA (NCT01724580) trial [11]. Entry into the maintenance period after completion of the primary treatment period occurred at Visit 12 for patients with NNS/CANDLE and Visit 15 for patients with SAVI and AGS. This study is ongoing to collect long-term efficacy and safety results.

Treatment period was considered from the first dose of baricitinib (Visit 6; Week 0) to the date of final visit or early discontinuation period. Endpoint of post-follow-up period was Visit 801. Primary endpoint assessed the change in mean DDS from baseline (Week 0; Visit 6) to Week 20 in patients with NNS/CANDLE and Week 32 in patients with SAVI and AGS. Other efficacy and safety endpoints were assessed until Week 52.

The study protocol was approved by the institutional review boards prior to patient recruitment, and each patient or their guardian provided written informed consent prior to enrollment. The study was conducted in accordance with consensus ethics principles derived from international ethics guidelines, including the Declaration of Helsinki and the International Ethical Guidelines by the Council for International Organizations of Medical Sciences and the International Council for Harmonization E6 Guidelines for Good Clinical Practice.

Clinical benefit assessment

Decrease in daily diary score

The primary effectiveness measure evaluated the decrease in DDS of patients' signs and symptoms. Daily symptoms, including fever, rash, musculoskeletal pain, headache, and fatigue, were rated with increasing level of severity. Signs and symptoms for NNS/CANDLE, SAVI, and AGS are detailed in Supplementary Table 1. The average score of each symptom was calculated using the data from 7 days preceding the current visit. The calculated average score for each symptom is summed up and divided by the number of assessed symptoms (5 symptoms for NNS/CANDLE, 6 symptoms for SAVI, and 8 symptoms for AGS) to calculate the average score for each patient. DDS does not change linearly; therefore, no settings for "minimal clinically important difference" could be set. However, patients were considered well-controlled if a DDS of <0.5 for NNS/CANDLE and <1.0 for SAVI was observed [11].

Decrease in daily dose of corticosteroids

A decrease in daily dose of corticosteroids was defined by a <0.15 mg/kg/day prednisone equivalent systemic corticosteroid dose or a daily dose percentage decrease of at least 50% from baseline.

Decrease in physician's global assessment of disease activity score

The patients' current disease activities were assessed using the 21-circle visual analog scale ranging from 0 to 10 with increasing level of severity [18].

Other clinical assessments

An improvement in diary symptom-specific score (DSSS) from baseline, Barthel index evaluating the activity of living with intractable diseases [19], mean changes in height and growth from baseline, and laboratory parameters including C-reactive protein (CRP), aspartate transaminase, alanine aminotransferase, gamma glutamyl transferase, and creatine phosphokinase were assessed.

Mean change from baseline in biomarkers of IFN signaling and IGS was assessed throughout the study. The IFN signature score used in IGS assessment, comprised of 6-gene IFN signature assays from 28 IFN Response Genes. The final assay was parameterized to separate IFN-high and IFN-low patients with a cut point of zero where each gene was scaled to have the same range. A change of 1 point in the IFN signature means twofold change in gene concentration.

Safety assessment

All adverse events (AEs) occurring after signing the informed consent form were recorded in the electronic case report form. AEs were classified based on the Medical Dictionary for Regulatory Activities. AE of special interest included infections, myelosuppressive events, thrombocytosis, malignancies, hepatic events, major adverse cardiovascular events, and thrombotic events. Electrocardiograms, physical examinations, vital signs including lung and liver function tests, BK virus plasma and urine screening using quantitative PCR, hepatitis B virus DNA monitoring (only in patients who were positive for HbcAb or HbsAb at Visit 1), and height and weight measurement were performed, and clinically significant findings were reported.

Statistics

In lieu of anticipating that relatively few patients with each condition would be enrolled, no formal statistical tests were planned. Instead, descriptive summaries and data listings were planned to summarize the results.

Continuous data were summarized in terms of the mean, standard deviation (SD), minimum, maximum, median, and number of observations; categorical data were summarized as frequency counts and percentages. Although the efficacy population set included all enrolled patients who had at least 1 dose of baricitinib, efficacy analyses were divided among diagnosis-specific efficacy population subsets.

Mean DDS was calculated from the average scores of 7 days preceding the current visit; however, if more than 50% symptom scores were missing, the mean DDS was not calculated. A last-observation-carried-forward imputation replaced missing data with the most recent non-missing postbaseline assessment. Proportion of days meeting threshold was calculated by the total number of days meeting the threshold divided by total number of days with non-missing diary scores during the interval. Mean DDS with < 0.5 was used as a threshold for all diseases as an indication of disease control. All corticosteroid doses were standardized to an equivalent prednisone dose.

Results

Study population

A total of 9 patients were enrolled in the study. Five patients were diagnosed with NNS/CANDLE, 3 patients with SAVI, and 1 patient with AGS. One patient with NNS/CANDLE discontinued the study treatment and study due to an AE and one patient with SAVI discontinued the study treatment and study due to death.

Overall, the mean age (SD) of patients was 26 (19.1) years, a higher proportion were female (5; 55.6%), and the mean baseline eGFR was 117.6 mL/min/1.73 m^2 (Table 1). All patients had a history of concomitant medications, with a majority of patients using prednisolone (8; 88.9%), and the mean corticosteroid dose per weight was 0.2 mg/kg (Table 1).

Table 1 Summary of demographic and baseline characteristics

Parameter	NNS/CANDLE (*N* = 5)	SAVI (*N* = 3)	AGS (*N* = 1)	Total (*N* = 9)
Age, years				
Mean (SD)	39.2 (13.8)	9.7 (9.8)	9.0 (NA)	26.0 (19.1)
Range (minimum, maximum)	15–48	4–21	9–9	4–48
Sex, n (%)				
Female	1 (20.0)	3 (100.0)	1 (100.0)	5 (55.6)
eGFR (mL/min/1.73m^2)				
Mean (SD)	124.7 (19.3)	109.4 (22.5)	106.7 (NA)	117.6 (19.6)
Weight, kg				
Mean (SD)	45.8 (5.9)	22.7 (17.3)	14.30 (NA)	34.6 (16.6)
Weight, n (%)				
≥ 10 to < 20 kg	0	2 (66.7)	1 (100.0)	3 (33.3)
≥ 40 to < 50 kg	4 (80.0)	1 (33.3)	0	5 (55.6)
≥ 50 to < 60 kg	1 (20.0)	0	0	1 (11.1)
Height (cm)				
Mean (SD)	150.9 (11.2)	112.9 (31.2)	112.2 (NA)	133.9 (26.6)
BMI (kg/m^2)				
Mean (SD)	20.2 (2.3)	15.7 (3.2)	11.4 (NA)	17.7 (4.0)
Corticosteroid use				
n (%)	5 (100.0)	1 (33.3)	0	6 (66.7)
Corticosteroid total daily dose (mg)[a]				
Mean (SD)	8.9 (4.3)	4 (NA)	0	8.08 (4.3)
Corticosteroid dose per weight (mg/kg)[a]				
Mean (SD)	0.2 (0.1)	0.4 (NA)	0	0.2 (0.1)

AGS Aicardi-Goutières syndrome, *BMI* body mass index, *eGFR* estimated glomerular filtration rate, *n* number of patients with non-missing data, *N* number of patients in the safety population within each disease subpopulation, *NA* not applicable, *NNS/CANDLE* Nakajo-Nishimura syndrome/chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature, *SAVI* STING-associated vasculopathy with onset during infancy, *SD* standard deviation, *STING* stimulator of interferon genes

[a] The mean corticosteroid doses are reported as prednisone equivalent doses in patients taking corticosteroids

Treatment

The maximum total daily dose of baricitinib ranged from 8 to 12 mg. The median (range) duration of exposure to baricitinib was 52.1 (8.4–53.1) weeks. Among patients with NNS/CANDLE, the minimum and maximum duration of exposure was 13.3 weeks and 52.4 weeks, respectively. In patients with SAVI, the minimum and maximum duration of exposure was 8.4 weeks and 53.0 weeks, respectively; 1 patient discontinued early due to death and 1 patient was enrolled in the study after primary data cutoff and did not complete 52 weeks as of April 2022. In the patient with AGS, the duration of exposure was 53.1 weeks. Patients were deemed compliant if they missed < 20% of the expected number of doses; all patients were compliant in the study.

Efficacy

Primary efficacy endpoint

Mean daily diary score at the end of the primary treatment period The overall mean DDS decreased from baseline in patients with NNS/CANDLE (0.22) and SAVI (0.21), but slightly increased in the patient with AGS (0.07) (Table 2).

At the end of the primary treatment period (Week 20), patients with NNS/CANDLE met the response criterion of mean DDS < 0.5 with a mean proportion of days of 0.4 and a change from the pre-treatment baseline with a mean proportion of days of 0.04 (Table 2).

Secondary endpoint

Mean daily diary score at the end of the maintenance treatment period The overall mean DDS decreased from baseline in patients with NNS/CANDLE (0.18) and SAVI (0.27), but slightly increased for the patient with AGS (0.04) (Table 2 and Fig. 2). Three of 5 patients with NNS/CANDLE and all 3 patients with SAVI showed decreased

Table 2 Summary of efficacy parameters by subgroup

Parameters	Period	Week	NNS/CANDLE (*N* = 5)		SAVI (*N* = 3)		AGS (*N* = 1)	
			Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change
Mean DDS, mean (SD)	Pre-treatment[a]		0.64 (0.32)		-		-	
	Baseline	0	0.92 (0.35)		0.79 (0.28)		1.25 (NA)	
	Primary treatment[b]	20/32	0.70 (0.51)	-0.22 (0.59)	0.57 (0.23)	-0.21 (0.25)	1.3 (NA)	0.07 (NA)
	Maintenance treatment	52	0.74 (0.57)	-0.18 (0.64)	0.52 (0.28)	-0.27 (0.34)	1.29 (NA)	0.04 (NA)
Proportion of days with < 0.5 in mean DDS, mean (SD)	Pre-treatment[a]		0.36 (0.24)		-		-	
	Baseline	0	0.0 (0)		0.23 (0.39)		0 (NA)	
	Primary treatment[b]	20/32	0.40 (0.55)	0.40 (0.55)	0.32 (0.56)	0.10 (0.17)	0 (NA)	0.0 (NA)
	Maintenance treatment	52	0.36 (0.50)	0.36 (0.50)	0.63 (0.55)	0.41 (0.47)	0 (NA)	0.0 (NA)
Physician's Global Assessment of disease activity, mean (SD)	Pre-treatment[a]		5.45 (1.33)		-		-	
	Baseline	0	5.80 (1.15)		3.83 (1.26)		2.50 (NA)	
	Primary treatment	20/32	3.70 (1.10)	-2.10 (0.82)	2.50 (1.80)	-1.33 (1.76)	2.0 (NA)	-0.50 (NA)
	Maintenance treatment	52	4.20 (2.80)	-1.60 (1.85)	2.50 (1.80)	-1.33 (1.76)	1.50 (NA)	-1.0 (NA)
Dose of systemic corticosteroid with prednisone equivalent (mg/kg/day)[c]	Baseline, mean (SD)	0	0.19 (0.09)		0.39 (NA)		-	
	Primary treatment, mean (SD)	20/32	0.15 (0.15)	-0.04 (0.10)	0.15 (NA)	-0.24 (NA)	-	-
	Primary treatment, % change			-23.5% (41.5%)		-61.2% (NA)		
	Maintenance treatment, mean (SD)	52	0.17 (0.15)	-0.03 (0.11)	0.14 (NA)	-0.24 (NA)	-	-
	Maintenance treatment, % change			-18.4% (43.4%)		-62.9% (NA)		

AGS Aicardi-Goutières syndrome, *DDS* daily diary score, *N* total number of patients, *NA* not applicable, *NNS/CANDLE* Nakajo-Nishimura syndrome/chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature, *SAVI* STING-associated vasculopathy with onset during infancy, *STING* stimulator of interferon genes

Patients with SAVI and AGS had no pre-treatment scores

[a] Averaged scores collected during pre-treatment period were used

[b] Week 20 for NNS/CANDLE; Week 32 for SAVI and AGS

[c] Patients on systemic corticosteroid at baseline were included

mean DDS at last observation compared with baseline (Fig. 2).

At the end of the maintenance treatment period (Week 52), patients with NNS/CANDLE met the response criteria of mean DDS < 0.5 with a mean proportion of days of 0.36 and a change from the pre-treatment baseline with a mean proportion of days of 0.01 (Table 2 and Fig. 2).

Daily dose of corticosteroid At the end of the primary treatment period, all 5 patients with NNS/CANDLE reported corticosteroid use at baseline and showed a mean decrease of 23.5% in systemic corticosteroid use with a mean change of -0.04 mg/kg/day from baseline. One patient with SAVI reported corticosteroid use at baseline and showed a clinically significant mean per-

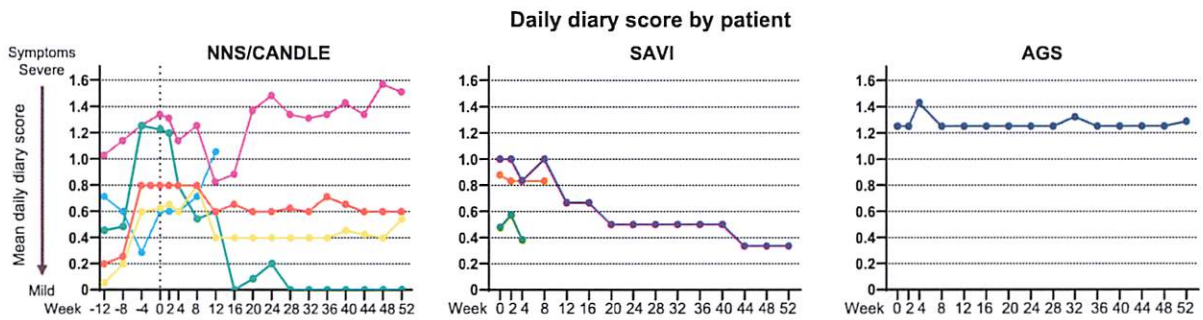


Fig. 2 Mean daily diary score by patients with (**A**) NNS/CANDLE, (**B**) SAVI, and (**C**) AGS. AGS = Aicardi-Goutières syndrome; NNS/CANDLE = Nakajo-Nishimura syndrome/chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature; SAVI = STING-associated vasculopathy with onset during infancy; STING = stimulator of interferon genes

cent decrease of 61.2% in corticosteroid use and a mean change of -0.24 mg/kg/day from baseline (Table 2 and Fig. 3).

At the end of the maintenance period, patients with NNS/CANDLE showed a mean percent decrease of 18.4% in systemic corticosteroids use with a mean change of -0.03 mg/kg/day from baseline. The patient with SAVI showed a clinically significant mean percent decrease of 62.9% in systemic corticosteroids use and a mean change of -0.24 mg/kg/day from baseline (Table 2 and Fig. 3). The patient with AGS did not use any corticosteroid at baseline.

Physician's global assessment of disease activity score At the end of the primary treatment period, patients with NNS/CANDLE (2.10), SAVI (1.33), and AGS (0.50) showed mean decrease in Physician's Global Assessment of Disease Activity (PGA) score from baseline. Decrease in PGA score (1.75) from pre-treatment baseline was observed in patients with NNS/CANDLE (Table 2).

A similar trend was observed at the end of the maintenance period (Week 52). Patients with NNS/CANDLE (1.60), SAVI (1.33), and AGS (1.0) showed mean decrease in PGA score from baseline. Decrease in PGA score (1.25) from pre-treatment baseline was observed in patients with NNS/CANDLE (Table 2).

Individual patient PGA scores are listed in Fig. 4.

Other efficacy analyses DSSS across all patient subgroups improved from baseline. Rash, musculoskeletal pain, and fatigue symptom scores improved in patients with NNS/CANDLE. Fever, rash, musculoskeletal pain, fatigue, and respiratory/breathing symptom scores improved in patients with SAVI, and length of uninterrupted sleep increased in the patient with AGS (Supplementary Table 2).

A mean decrease from baseline in disease severity of fever and rash was observed in patients with NNS/CANDLE. Patients with SAVI and AGS were assessed using the Barthel index, with 1 patient with SAVI

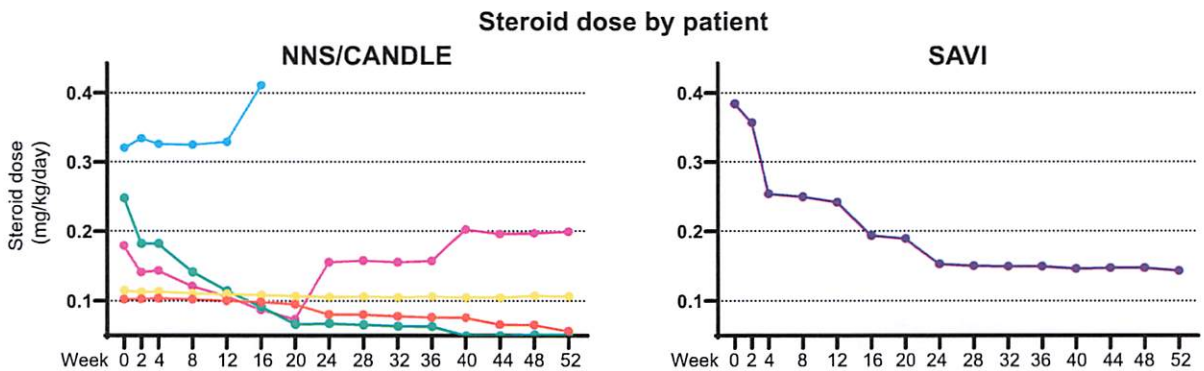


Fig. 3 Corticosteroid use in patients with (**A**) NNS/CANDLE and (**B**) SAVI. NNS/CANDLE = Nakajo-Nishimura syndrome/chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature; SAVI = STING-associated vasculopathy with onset during infancy; STING = stimulator of interferon genes

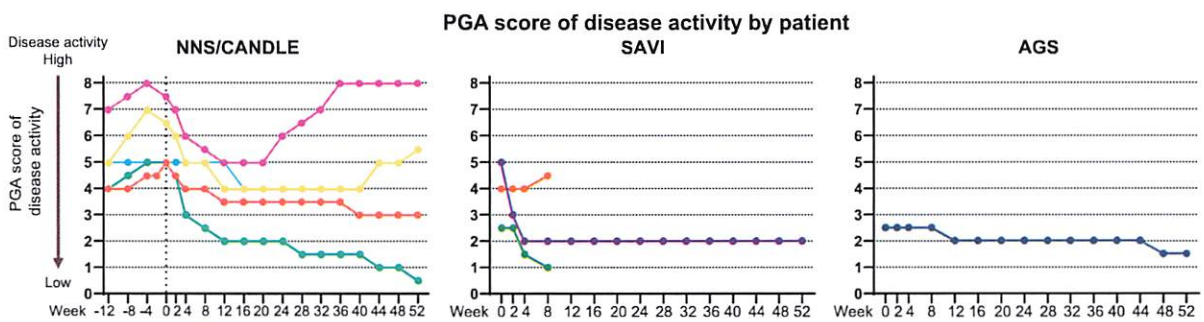


Fig. 4 PGA scores in patients with (**A**) NNS/CANDLE, (**B**) SAVI, and (**C**) AGS. AGS = Aicardi-Goutières syndrome; NNS/CANDLE = Nakajo-Nishimura syndrome/chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature; SAVI = STING-associated vasculopathy with onset during infancy; STING = stimulator of interferon genes

Table 3 Summary of adverse events during the dose adjustment and primary treatment period, and maintenance period

Incidence, n (%)	NNS/CANDLE (*N* = 5) n (%)	SAVI (*N* = 3) n (%)	AGS (*N* = 1) n (%)	Total (*N* = 9) n (%)
TEAE[a]	5 (100.0)	3 (100.0)	1 (100.0)	9 (100.0)
Severe TEAEs[b]	2 (40.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	3 (33.3)
Moderate TEAEs[b]	2 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
Mild TEAEs[b]	1 (20.0)	2 (66.7)	1 (100.0)	4 (44.4)
Death[c]	0 (0.0)	1 (33.3)[c]	0 (0.0)	1 (11.1)
SAE	2 (40.0)	1 (33.3)[c]	0 (0.0)	3 (33.3)
Discontinuation from study and study treatment due to AE	1 (20.0)	1 (33.3)[c]	0 (0.0)	2 (22.2)

AE adverse event, *AGS* Aicardi-Goutières Syndrome, *n* number of patients with at least one adverse event per event type, *NNS/CANDLE* Nakajo-Nishimura syndrome/chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature, *SAE* serious adverse event, *SAVI* STING-associated vasculopathy with onset during infancy, *STING* stimulator of interferon genes, *TEAE* treatment-emergent adverse event

[a] Patients may be counted in more than one category

[b] Patients with multiple occurrences of the same event are counted under the highest severity

[c] The death event was included in SAE and discontinuations due to AE

demonstrating an increase in index scores for transfers and mobility on level surfaces and stairs.

Safety

Adverse events

All 9 patients across disease subgroups reported at least 1 treatment-emergent adverse event (TEAE). Overall, a higher proportion 4 (44.4%) of patients reported mild TEAEs. At the end of the primary treatment period, 3 (33.3%) patients reported serious adverse events (SAEs) including acute coronary syndrome, pancytopenia, and bronchopulmonary aspergillosis, of which pancytopenia was deemed related to the study drug. One (11.1%) patient with SAVI was reported dead due to intracranial hemorrhage, which was not related to the study drug, and 1 (11.1%) patient with NNS/CANDLE discontinued study treatment due to *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, which was related to the study drug (Table 3). No SAEs or deaths were reported during the maintenance treatment period.

The most frequently reported events by preferred term included BK polyomavirus test positive (3; 33.3%), increased blood creatine phosphokinase (2; 22.2%), anemia (2; 22.2%), and upper respiratory tract infection (2; 22.2%).

Adverse events of special interest

A majority (6; 66.7%) of patients had infections. Upper respiratory tract infections were observed in 2 patients (22.2%). All other infections including BK virus infection were observed in 1 patient each, across NNS/CANDLE, SAVI, and AGS groups (Table 4).

Clinical laboratory evaluation

No clinically meaningful changes were observed in systolic blood pressure, diastolic blood pressure, or pulse rate.

Mean increase in growth (height and weight) and growth velocity were observed for all 4 patients younger than 18 years of age during the study, from baseline (Visit 6).

Table 4 Adverse events of special interest – infections

Preferred Term	NNS/CANDLE (*N* = 5) n (%)	SAVI (*N* = 3) n (%)	AGS (*N* = 1) n (%)	Total (*N* = 9) n (%)
Patients ≥ 1 TEAE	3 (60.0)	2 (66.7)	1 (100.0)	6 (66.7)
Upper respiratory tract infection	1 (20.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	2 (22.2)
Atypical mycobacterial infection	0	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (11.1)
BK virus infection	1 (20.0)	0	0 (0.0)	1 (11.1)
Bronchopulmonary aspergillosis	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (11.1)
Conjunctivitis	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (11.1)
Cytomegalovirus chorioretinitis	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
Folliculitis	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
Localized infection	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
Periodontitis	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
Pharyngitis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (11.1)
Pneumocystis jirovecii pneumonia	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
Pneumonia cytomegaloviral	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
Tinea capitis	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)

AGS Aicardi-Goutières syndrome, *n* number of patients with at least one adverse event per event type, *NNS/CANDLE* Nakajo-Nishimura syndrome/chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature, *SAVI* STING-associated vasculopathy with onset during infancy, *STING* stimulator of interferon genes, *TEAE* treatment-emergent adverse event

Biomarkers

Interferon-inducible protein 10/C-X-C motif chemokine 10 (IP-10/CXCL10) decreased from baseline in patients with NNS/CANDLE at the end of the primary treatment period (9146.5) and maintenance treatment period (7652.2). Results of IP-10/CXCL10 could not be determined for patients with SAVI and AGS due to limited blood samples. IGS decreased in patients with NNS/CANDLE and AGS consistently throughout the study, with the mean change from baseline at -2.7 and -1.4 at the end of the maintenance period (Week 52), respectively (Fig. 5). CRP level decreased from baseline in patients with NNS/CANDLE (0.83) and in the patient with AGS (0.13) and minor change in patients with SAVI (-0.003) was observed (Fig. 6).

Discussion

Our study was the first that evaluated the efficacy and safety of baricitinib in Japanese patients with autoinflammatory interferonopathies, NNS/CANDLE, SAVI, or AGS. The overall reduction in mean DDS from baseline in patients with NNS/CANDLE or SAVI at the end of the primary treatment period and maintenance period demonstrated consistent efficacy. Decrease in PGA score and DSSS, consequently leading to decrease in corticosteroid use, reinforced the efficacy of baricitinib in patients with these rare autoinflammatory type I interferonopathies. Four (44.4%) of 9 patients had mild TEAEs, and infections were the most frequently reported. SAEs observed at the end of the primary treatment period were not reported at the end of the maintenance period, and 1 SAE was deemed related to the study drug. Two patients with NNS/CANDLE and SAVI discontinued study due to AE and death, respectively. The patient with SAVI had SAEs, including pneumonia due to aspergillus infection and nontuberculous mycobacterium infection, who consequently died. As per the study investigator, the SAEs were related to the study drug, as the drug was immunosuppressive. However, the death due to intracranial hemorrhage was not deemed to be related to the study drug, as the study drug

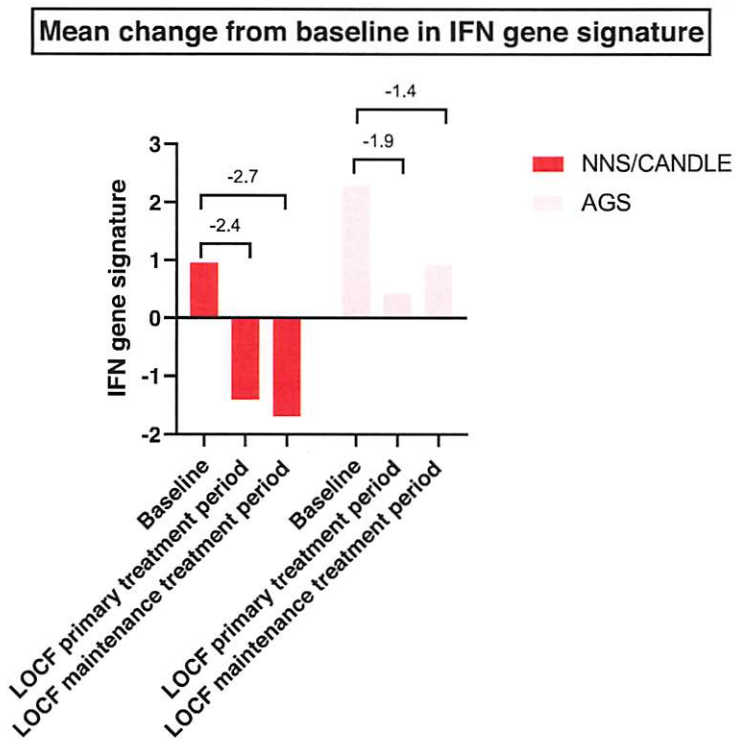


Fig. 5 Mean change from baseline in IFN gene score across patients with NNS/CANDLE and AGS. AGS = Aicardi-Goutières syndrome; IFN = interferon; LOCF = last observation carried forward; NNS/CANDLE = Nakajo-Nishimura syndrome/chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature; SAVI = STING-associated vasculopathy with onset during infancy; SLE = Systemic Lupus Erythematosus; STING = stimulator of interferon genes. Note: Genes including *OAS3*, *IFI44*, *MX1*, *USP18*, *LY6E*, and *DDX60* were used to calculate the IFN gene signature. The IFN signature score is composed of a 6-gene IFN signature assays from 28 IFN Response Genes of the ModaPlex platform. A 6-gene IFN signature assay was developed by Lilly based on data from more than 2000 SLE patients. The final ModaPlex assay is parameterized to separate IFN-high and IFN-low patients with a cut point of 0 where each gene is scaled to have the same range. A difference of 1 point in the IFN signature correlates with twice the difference in gene concentration. LOCF data were used for imputation. For patients with SAVI, samples were not obtained due to young age; therefore, no patients had both baseline and postbaseline measurements of IFN gene signature

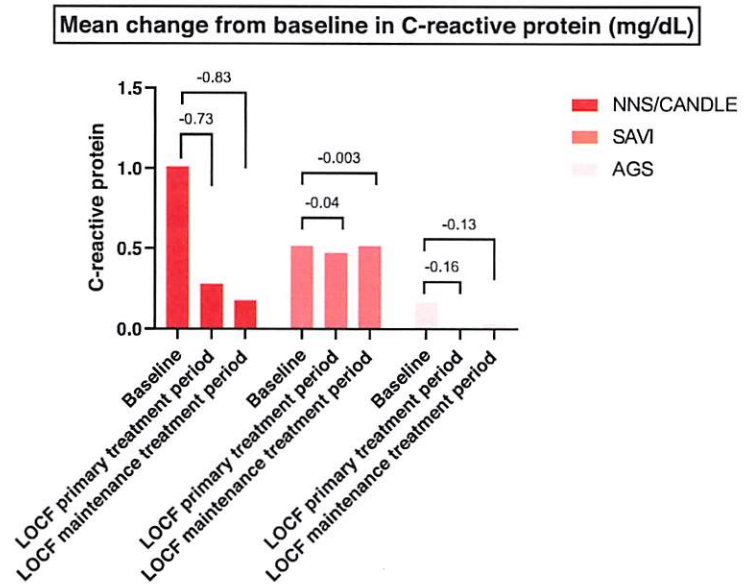


Fig. 6 Mean change from baseline in C-reactive protein (mg/dL) across patients with NNS/CANDLE, SAVI, or AGS. AGS = Aicardi-Goutières syndrome; IFN = interferon; LOCF = last observation carried forward; NNS/CANDLE = Nakajo-Nishimura syndrome/chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature; SAVI = STING-associated vasculopathy with onset during infancy; STING = stimulator of interferon genes. LOCF data were used for imputation

was discontinued three months prior due to *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. The safety results were comparable to an earlier baricitinib trial (NCT01724580) [11]. Mean increases in height and weight was observed in patients younger than 18 years, indicating that this JAK inhibitor potentially does not inhibit growth hormone receptor-induced tyrosine kinase JAK2 phosphorylation [20]. Moreover, biomarkers including IP-10/CXCL10, CRP, and IGS decreased in patients with NNS/CANDLE, indicating a pronounced clinical response.

The results of our study were comparable to the baricitinib trial conducted as an expanded access program in patients with type I IFN-mediated autoinflammatory diseases (JAGA trial; NCT01724580) [11]. Among the individual subgroups of patients, percent improvement in DDS in our study was observed in a lower percent of patients with NNS/CANDLE (60% vs 80%) and higher percent of patients with SAVI (100% vs 75%) compared with the JAGA trial [11]. The variation in the percentage of patients with NNS/CANDLE could be attributed to the mean age difference in the population. In the JAGA trial, the mean age was 12.5 years (range: 1.2–24.1 years), whereas in our study the mean age for patients with NNS/CANDLE was 39.2 years (range: 15–48 years). In concordance with the JAGA trial [11], symptoms and corticosteroid usage decreased across all patient disease subgroups, with the clinical responses being most distinct in patients with NNS/CANDLE. The safety profile of baricitinib in patients with RA [21] was similar to our study, with upper respiratory tract infection being commonly observed. Based on the wide age group, it can be hypothesized that the pediatric population with shorter disease history could respond effectively to baricitinib. Further studies in this population could be helpful.

Our data showed a smaller proportion of patients with upper respiratory tract infections (22.2% vs 77.8%) and BK polyomavirus infection (33.3% vs 50%) than the JAGA trial [11]. This could be due to the smaller sample size in our study, the varied demographics, ethnicity, and duration of the trial. However, both studies indicated that infections were the most frequently reported, and overall, the drug was well tolerated.

BK polyomavirus positivity in patients treated with baricitinib was consistent between our study and the JAGA trial. Safety was assessed and BK viral load was monitored in 7 additional patients after the JAGA trial. Of the total 23 patients in the trial, 20 (87%) developed BK viruria [22]. Observation of BK viruria and viraemia is unique and monitoring an evaluation of BK viral load in patients on chronic immunosuppressive therapy should be considered.

The study had limitations including small sample size, heterogenous patient population, absence of comparators and randomization, use of immunosuppressive concomitant medications, and presence of clinically significant

preexisting conditions, leading to potential bias. However, although the enrolled Japanese patient population was small, open label baricitinib consistently decreased mean DDS across 52 weeks. Overall, the drug was well tolerated, but physicians need to be cautious of BK polyomavirus. Continuation of this trial would further provide clarity on the long-term effect and benefit/risk ratio of baricitinib in patients with NNS/CANDLE, SAVI, or AGS.

Conclusion

In conclusion, the findings suggest that baricitinib could be a potential therapeutic agent with a positive benefit/risk profile in a vulnerable patient population with autoinflammatory interferonopathies.

Abbreviations

AE	Adverse event
AGS	Aicardi-Goutières syndrome
CANDLE	Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature
CRP	C-reactive protein
CXCL10	C-X-C motif chemokine 10
DDS	Daily diary score
DSSS	Daily symptom-specific score
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
IGS	Interferon gene signature
IFN	Interferon
IP-10	Interferon-inducible protein 10
JAGA	I4V-MC-JAGA (NCT01724580)
JAK	Janus kinase
LOF	Loss of function
NNS	Nakajo-Nishimura syndrome
PGA	Physician's Global Assessment of Disease Activity
PK	Pharmacokinetic
RA	Rheumatoid arthritis
SAE	Serious adverse event
SAVI	Stimulator of interferon genes-associated vasculopathy with onset during infancy
SD	Standard deviation
STAT	Signal transducer and activator of transcription
STING	Stimulator of interferon genes
TEAE	Treatment-emergent adverse event

Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at https://doi.org/10.1186/s12969-023-00817-8.

Additional file 1: Supplementary Table S1. Daily symptoms of patients with NNS/CANDLE, SAVI, and AGS. Supplementary Table S2. Symptom-specific change from baseline in patients with NNS/CANDLE, SAVI, and AGS.

Acknowledgements

We thank all participants, their caregivers, investigators, and study site staff who were involved in the study. Writing and editing assistance for this article was provided by Dr. Shaleen Multani of Eli Lilly Services India Private Limited.

Authors' contributions

NK, TI, YT, AN, RN participated in the interpretation of study results, and in the drafting, critical revision, and approval of the final version of the manuscript. TI was an investigator in the study. YT conducted the statistical analysis and was involved in conception of work and data analysis.

Funding

Sponsorship for this study was funded by Eli Lilly Japan K.K., Kobe, Japan, the manufacturer of baricitinib. Publication Processing Fee (Rapid Service Fee and Open Access) for the journal was funded by Eli Lilly Japan and Daiichi Sankyo Company, Limited.

Availability of data and materials

Eli Lilly and Company provides access to all individual participant data collected during the trial, after anonymization, with the exception of PK or genetic data. Data are available to be requested for 6 months after the indication studied has been approved in the United States and the European Union and after primary publication acceptance, whichever is later. No expiration date of data requests is currently set once data are made available. Access is provided after a proposal has been approved by an independent review committee identified for this purpose and after receipt of a signed data sharing agreement. Data and documents, including the study protocol, statistical analysis plan, clinical study report, and blank or annotated case report forms, will be provided in a secure data-sharing environment. For details on submitting a request, see the instructions provided at https://vivli.org/.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

The protocol was approved by the institutional review boards prior to patient recruitment, and each patient provided written informed consent prior to enrollment. The study was conducted in accordance with consensus ethics principles derived from international ethics guidelines, including the Declaration of Helsinki and the International Ethical Guidelines by the Council for International Organizations of Medical Sciences and the International Council for Harmonisation E6 Guidelines for Good Clinical Practice.

Consent for publication

All named authors meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria for authorship of this article, take responsibility for the integrity of the work as a whole, and have given their approval for this version to be published.

Competing interests

Taeko Ishii, Yasushi Takita, and Atushi Nishikawa are Lilly's employees and shareholders of Eli Lilly and Company. Nobuo Kanazawa and Ryuta Nishikomori have no conflicting interests.

Author details

[1]Department of Dermatology, Hyogo Medical University, Nishinomiya, Japan. [2]Eli Lilly Japan K.K, Lilly Plaza One Bldg., 5-1-28, Isogamidori, Chuo-ku, Kobe 651-0086, Japan. [3]Department of Pediatrics and Child Health, Kurume University School of Medicine, Kurume, Japan.

Received: 10 November 2022 Accepted: 6 April 2023
Published online: 22 April 2023

References

1. Kim H, Sanchez GA, Goldbach-Mansky R. Insights from Mendelian interferonopathies: comparison of CANDLE, SAVI with AGS. Monogenic Lupus J Mol Med (Berl). 2016;94(10):1111–27.
2. Liza NAS, Anwar SS, Kundu GK. Aicardi-Goutieres syndrome-a case report. J Bangladesh CollPhys Surgeons. 2022;40(2):132–5.
3. Arima K, Kinoshita A, Mishima H, Kanazawa N, Kaneko T, Mizushima T, et al. Proteasome assembly defect due to a proteasome subunit beta type 8 (PSMB8) mutation causes the autoinflammatory disorder, Nakajo-Nishimura syndrome. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108(36):14914–9.
4. Brehm A, Liu Y, Sheikh A, Marrero B, Omoyinmi E, Zhou Q, et al. Additive loss-of-function proteasome subunit mutations in CANDLE/PRAAS patients promote type I IFN production. J Clin Invest. 2015;125(11):4196–211.
5. Liu Y, Ramot Y, Torrelo A, Paller AS, Si N, Babay S, 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. Arthritis Rheum. 2012;64(3):895–907.

6. Montealegre Sanchez GA, de Jesus AA, Goldbach-Mansky R. Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature syndrome (CANDLE)/proteasome-associated autoinflammatory syndromes (PRAAS). In: Orange JS, Chinen J, editors. Encyclopedia of medical immunology: immunodeficiency diseases. New York: Springer, New York; 2020. p. 156–61.
7. König N, Fiehn C, Wolf C, Schuster M, Cura Costa E, Tüngler V, et al. Familial chilblain lupus due to a gain-of-function mutation in STING. Ann Rheum Dis. 2017;76(2):468–72.
8. Liu Y, Jesus AA, Marrero B, Yang D, Ramsey SE, Sanchez GAM, et al. Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. N Engl J Med. 2014;371(6):507–18.
9. Crow YJ, Chase DS, Lowenstein Schmidt J, Szynkiewicz M, Forte GM, Gornall HL, et al. Characterization of human disease phenotypes associated with mutations in TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, ADAR, and IFIH1. Am J Med Genet A. 2015;167(2):296–312.
10. Orcesi S, La Piana R, Fazzi E. Aicardi-Goutieres syndrome. Br Med Bull. 2009;89:183–201.
11. Sanchez GAM, Reinhardt A, Ramsey S, Wittkowski H, Hashkes PJ, Berkun Y, et al. JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. J Clin Invest. 2018;128(7):3041–52.
12. Crow YJ, Vanderver A, Orcesi S, Kuijpers TW, Rice GI. Therapies in Aicardi-Goutières syndrome. Clin Exp Immunol. 2014;175(1):1–8.
13. Igaz P, Tóth S, Falus A. Biological and clinical significance of the JAK-STAT pathway; lessons from knockout mice. Inflamm Res. 2001;50(9):435–41.
14. Baricitnib FDA label. https://www.pmda.go.jp/files/000243207.pdf. Accessed 3 June 2022.
15. Baricitinib Pharmaceutical and Medical Devices Agency. https://www.pmda.go.jp/files/000243207.pdf. Accessed 3 June 2022.
16. Kim H, Brooks KM, Tang CC, Wakim P, Blake M, Brooks SR, 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(2):364–73.
17. Vanderver A, Adang L, Gavazzi F, McDonald K, Helman G, Frank DB, et al. Janus Kinase Inhibition in the Aicardi-Goutières Syndrome. N Engl J Med. 2020;383(10):986–9.
18. Filocamo G, Davi S, Pistorio A, Bertamino M, Ruperto N, Lattanzi B, et al. Evaluation of 21-numbered circle and 10-centimeter horizontal line visual analog scales for physician and parent subjective ratings in juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol. 2010;37(7):1534–41.
19. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: The Barthel index. Md State Med J. 1965;14:61–5.
20. Argetsinger LS, Campbell GS, Yang X, Witthuhn BA, Silvennoinen O, Ihle JN, et al. Identification of JAK2 as a growth hormone receptor-associated tyrosine kinase. Cell. 1993;74(2):237–44.
21. Keystone EC, Taylor PC, Drescher E, Schlichting DE, Beattie SD, Berclaz P-Y, et al. Safety and efficacy of baricitinib at 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate. Ann Rheum Dis. 2015;74(2):333–40.
22. Gedik KC, Adeva GS, Wade J, Sanchez GM, de Jesus A, Goldbach-Mansky R, editors. Monitoring of BK Reactivation and Long-term Safety on JAK1/2 Inhibition with Baricitinib. Arthritis Rheumatol. Hoboken: Wiley; 2020.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions

JOURNAL OF CUTANEOUS IMMUNOLOGY AND ALLERGY

TYPE Letter to the Editor
PUBLISHED 05 March 2024
DOI 10.3389/jcia.2024.12545

Check for updates

OPEN ACCESS

*CORRESPONDENCE
Nobuo Kanazawa,
nkanazaw@hyo-med.ac.jp

RECEIVED 10 December 2023
ACCEPTED 23 February 2024
PUBLISHED 05 March 2024

CITATION
Watanabe N, Murata T, Sugisawa T, Gomi F and Kanazawa N (2024), Uveitis in a psoriasis vulgaris patient receiving deucravacitinib: a case report. *J. Cutan. Immunol. Allergy* 7:12545. doi: 10.3389/jcia.2024.12545

COPYRIGHT
© 2024 Watanabe, Murata, Sugisawa, Gomi and Kanazawa. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Uveitis in a psoriasis vulgaris patient receiving deucravacitinib: a case report

Natsu Watanabe [1], Teruasa Murata [1], Takaaki Sugisawa[2], Fumi Gomi [2] and Nobuo Kanazawa [1]*

[1]Department of Dermatology, Hyogo Medical University, Nishinomiya, Hyogo, Japan, [2]Department of Ophthalmology, Hyogo Medical University, Nishinomiya, Hyogo, Japan

KEYWORDS

deucravacitinib, uveitis, psoriatic uveitis, paradoxical reaction, psoriasis vulgaris

Dear Editors,

A 55-year old man with a 10-year history of psoriasis vulgaris had shown little response to oral apremilast and was introduced to our department. On the first visit, he showed multiple scaly erythemas on the trunk and extremities (PASI:15, DLQI:10, BSA:18.5%) (Figure 1A). As the lower risk for severe infection was expected, the patient selected oral deucravacitinib for the next treatment. After 2 months of deucravacitinib application, skin lesions became widely in remission (PASI:6, DLQI: 4) (Figure 1B). However, soon after that, he suddenly developed painful photophobia and hyperemia of the left eye, and deucravacitinib was discontinued. Examination of the anterior segment of the left eye showed ciliary hyperemia and anterior chamber cells, while fundus findings included vitreous opacification and retinal hemorrhage. Branch retinal vein occlusion and uveitis were given as the ophthalmologic diagnosis, although their origin was unclear. By the application of tropicanide eye drop, 0.01% betamethasone butyrate ester eye drop, 0.3% gatifloxacin hydrate eye drop, and Tenon's intracapsular triamcinolone acetonide injection, the hyperemia and swelling of his left eye were rapidly subsided. For skin lesions, topical betamethasone dipropionate ointment was applied as an alternative treatment. However, after 3 months of the discontinuation of deucravacitinib, his rash became in relapse and was again keratotic and wide-spread (Figure 1C). As uveitis was unilateral and had not been reported domestic and overseas as a side effect or paradoxical reaction of deucravacitinib, psoriatic uveitis was strongly suspected and deucravacitinib was restarted according to the patient's consent. This time, his eye lesions did not deteriorate and skin condition again got improved. No uveitis findings were revealed in his left eye, even 3 months after the deucravacitinib restart.

Characteristic acute unilateral anterior uveitis observed in our case is not specific but compatible with psoriatic uveitis. Psoriatic uveitis is a rare complication of psoriasis and is reportedly recognized in nearly 3% of psoriasis patients [1, 2]. As the pathogenesis of psoriatic uveitis has not been well-clarified, therapeutic effect of deucravacitinib, a specific tyrosine kinase 2 inhibitor, on psoriatic uveitis might be less than that on psoriasis vulgaris [3]. Although patients with psoriatic arthritis and severe psoriasis are reportedly more prone to psoriatic uveitis, our case is neither so severe nor accompanied with arthritis. These facts suggest that, in our case, deucravacitinib might have induced uveitis as the paradoxical reaction even

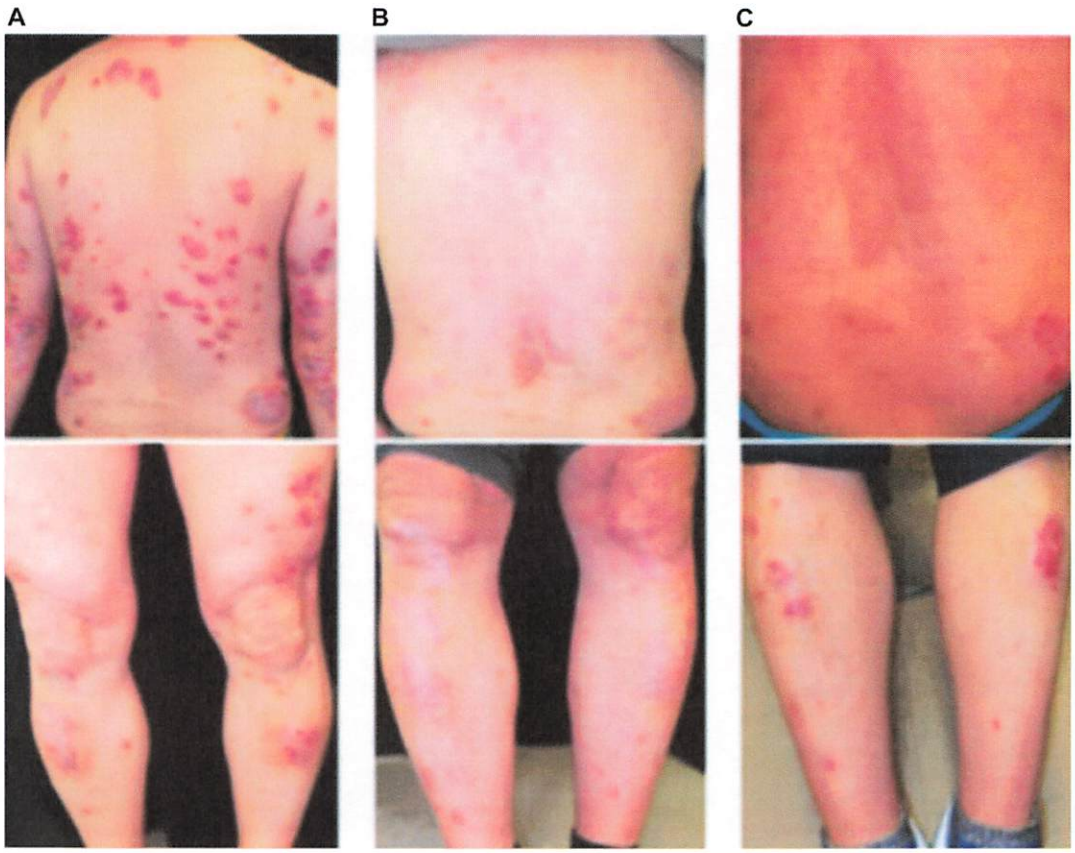


FIGURE 1
Skin manifestation in our case during the course of deucravacitinib treatment. **(A)** on the first visit, **(B)** 3 weeks after the deucravacitinib application, **(C)** 3 months after the deucravacitinib discontinuation.

without reproducibility of the symptoms. Indeed, cases with biologics-induced uveitis and those with Janus kinase inhibitors-induced inflammatory skin diseases have been reported as the paradoxical reaction [4, 5]. Notably, when the original disease recurred after discontinuing the medication, readministration was successful in some cases, but in others it again induced the paradoxical reaction. In our case, no recurrence of uveitis findings has been observed after deucravacitinib was readministered, but careful follow-up is required. In order to verify the role of deucravacitinib on the development of uveitis in our case, further study of case series should be required.

Data availability statement

The original contributions presented in the study are included in the article/supplementary material, further inquiries can be directed to the corresponding author.

Ethics statement

This retrospective study was approved by the Ethics Committee of Hyogo Medical University. Written informed consent was obtained from the individual(s) for the publication of any potentially identifiable images or data included in this article.

Author contributions

All authors listed have made a substantial, direct, and intellectual contribution to the work and approved it for publication.

Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

References

1. Kobayashi S, Kishimoto M. Comorbidities of psoriasis vulgaris. *Pharma Med* (2021) 38:10.

2. Charlton T, Green A, Shaddick G, Snowball J, Nightingale A, Tillett W, et al. Risk of uveitis and inflammatory bowel disease in people with psoriatic arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* (2018) 77:277–80. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212328

3. Wrobleski ST, Moslin R, Lin S, Zhang Y, Spergel S, Kempson J, et al. Highly selective inhibition of tyrosine kinase 2 (TYK2) for the treatment of autoimmune diseases: discovery of the allosteric inhibitor BMS-986165. *J Med Chem* (2019) 62:8973–95. doi:10.1021/acs.jmedchem.9b00444

4. Zheng Q, Zhu Y, Cheng H, Zhu K. Uveitis occurring in a patient with psoriasis during adalimumab therapy: a case report. *Indian J Dermatol* (2022) 67:207. doi:10.4103/ijd.ijd_366_21

5. Shibata T, Muto J, Hirano Y, Takama H, Yanagishita T, Ohshima Y, et al. Palmoplantar pustulosis-like eruption following tofacitinib therapy for juvenile idiopathic arthritis. *JAAD Case Rep* (2019) 5:518–21. doi:10.1016/j.jdcr.2019.03.024

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
令和５年度分担研究報告書

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究
穿孔性皮膚症（反応性穿孔性膠原症、キルレ病、穿孔性毛包炎、蛇行性穿孔性弾力線維症）・スタージ・ウェーバー症候群の疾患研究と生物統計学研究

研究分担者　川上　民裕　東北医科薬科大学医学部皮膚科学教授

研究要旨
穿孔性皮膚症、特に後天性反応性穿孔性膠原症は、μオピオイド受容体が皮膚生検標本の表皮上中層全体に過発現していた。ケラチノサイトにμオピオイド受容体を含んだプラスミドを導入した細胞を作成し、IL-31、TSLP、IL-33 の発現を RT-PCR や免疫染色で検証した。本細胞は、正常ケラチノサイトと比較して IL-31 が異常な高発現を呈した。穿孔性皮膚症は、掻痒が特徴であるが、その機序に内因性オピオイドや IL-31 が関与している可能性が高い。スタージ・ウェーバー症候群は、患者の遺伝子解析を行い、病因を解明している。橋本班での各研究における統計を担当し、確立に貢献する。

A．研究目的

穿孔性皮膚症は、変性した皮膚成分が表皮を経由して外部に排泄される（経表皮性排泄という）を主徴とする疾患群を指す。キルレ病、穿孔性毛包炎、反応性穿孔性膠原症、蛇行性穿孔性弾力線維症の 4 疾患はそれぞれ特徴が異なる疾患であるが、特に、後天性反応性穿孔性膠原症が、臨床的に多い。慢性腎疾患、糖尿病、透析患者での発症が目立ちかつ掻痒を訴える。その発症機序を解明したい。

母斑・母斑症の代表的存在であるスタージ・ウェーバー症候群を対象とした新規診断基準・重症度分類を完成させた後、「希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究」班（研究代表者　国立病院機構　静岡・てんかん神経医療センター　院長　井上有史先生）に参加し、検証をすすめる。

B．研究方法

穿孔性皮膚症重症度分類に準じた中等症から重症の後天性反応性穿孔性膠原症は、μオピオイド受容体が皮膚生検標本の表皮上中層全体に過発現していた。そこで正常表皮細胞であるケラチノサイトを購入し、その細胞にμオピオイド受容体を含んだプラスミドを導入した細胞を作成した。この細胞は導入しない正常細胞と比較してμオピオイド受容体が過発現している。両細胞における IL-31、TSLP、IL-33 など皮膚の掻痒に関連する物質の発現を RT-PCR や免疫染色で検証する。

スタージ・ウェーバー症候群、特に顔面の色素斑をもつ患者の遺伝子解析を行い、病因を解明した。GNAQ 遺伝子異常を含んだ遺伝子異常検討の解析から、疾患概念の構築をすすめる。

（倫理面への配慮）

本臨床研究に関するプロトコールを作成し、東北医科薬科大学医学部倫理委員会に申請し、承認を得た。本試験では、患者のプライバシー保護のため、患者の全てのデータは症例登録番号、イニシャル、カルテ番号、生年月日で識別、同定、照会。また、試験成績の公表などに関しても、患者のプライバシー保護に十分配慮する。データの二次利用は行わない。被験者のデータ等を病院外に出す場合は、個人情報管理者を置く。

C．研究結果

μオピオイド受容体を過発現した細胞（ケラチノサイト）は、RT-PCR や免疫染色ともに IL-31 が時間依存性に過剰発現していた。特に培養 4 日目では、100 倍以上の有意差を生じたため、きわめて関連が深いと推測した。本疾患の特徴である掻痒と関連性が高いことが推測される。一方、μオピオイド受容体を過発現した細胞（ケラチノサイト）は、RT-PCR や免疫染色ともに IL-33・TSLP が時間依存性に有意に抑制された。

多施設共同臨床研究として Sturge-Weber 症候群を疑う臨床所見を呈する症例での遺伝子解析と検証を進めている。しかし、井上班

との連携窓口となっていた菅野秀宣先生が担当を外れてしまい、連携が困難となっている。実際、対象患者の確保も困難となっている。

D．考察

穿孔性皮膚症の特に後天性反応性穿孔性膠原症は、掻痒が特徴であるが、その機序に内因性オピオイドが関与するデータとなった。ケラチノサイトにμオピオイド受容体を直接、導入した細胞株では、正常ケラチノサイトと比較して IL-31 が異常な高発現を呈した。IL-31 はアトピー性皮膚炎の掻痒機序で注目された物質である。さらなる検証をすすめている。

スタージ・ウェーバー症候群における GNAQ 遺伝子変異の検証から、疾患概念の再編がすすむかもしれない。

E．結論

キルレ病、穿孔性毛包炎、反応性穿孔性膠原症、蛇行性穿孔性弾力線維症の 4 疾患および包括した穿孔性皮膚症は、稀な疾患として対応され、十分な考察が行われてこなかった。しかし、実臨床ではしばしば遭遇し、治療に難渋する皮疹や掻痒などが、患者の QOL を著しく低下させている。本穿孔性皮膚症班の検討によって、機序解明、必要な検査、効果的なエビデンスに基づいた治療へと繋がる。

スタージ・ウェーバー症候群における遺伝子異常の検討、特にすでに獲得された標本の GNAQ 遺伝子変異を検証し、疾患解明へのアプローチとする。

F．健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記載。

G．研究発表

1.論文発表

Kawakami T, Ikeda T, Yokoyama K, Dong Y. μ-opioid receptor overexpression in acquired reactive perforating collagenosis associated with IL-31. J Dermatol Sci. 2023 May;110(2):69-71.

川上民裕　母斑症（Sturge-Weber 症候群を中心に）　皮膚科　4（6）:673-677、科学評論社　千代田区　2023 年 12 月

H.知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
令和5年度分担研究報告書

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究
研究項目：掌蹠角化症

研究分担者：乃村俊史　筑波大学医学医療系皮膚科・教授

研究要旨
本年度は、指定難病への申請と患者会の立ち上げを行った。患者会の立ち上げについては、掌蹠角化症の患者と複数回の会合を重ねて入念な打ち合わせのもと行った。

Ａ．研究目的
掌蹠角化症の指定難病への認定を目指す。さらに、掌蹠角化症の患者とともに 患者会の発足を目指すことにした。

Ｂ．研究方法
指定難病への申請を2020年に発表した「掌蹠角化症診療の手引き」に準拠した内容で行った。また、掌蹠角化症の患者と複数回の会合を重ねて入念な打ち合わせを行い、患者会の立ち上げとホームページの公開を目指した。

Ｃ．研究結果
指定難病への申請を行った。また、掌蹠角化症の患者会を立ち上げ、ホームページを公開した。

Ｄ．考察
掌蹠角化症の指定難病への申請は過去に不採択になった経緯があるため、「掌蹠角化症診療の手引き」に可能な限り準拠した内容とし、エビデンスに基づいた記載にした。また、掌蹠角化症の患者会はこれまで存在しておらず、稀な疾患である本症の患者同士の情報交換が不可能な状況であった。患者会の立ち上げにより、この状況が改善されることが期待される。

Ｅ．結論
掌蹠角化症の指定難病への申請と患者会の立ち上げ、ホームページの公開を行った。これらの活動が患者の健康福祉向上に役立つことを願っている。

Ｆ．健康危険情報
なし

Ｇ．研究発表
1.　論文発表
別紙に記載

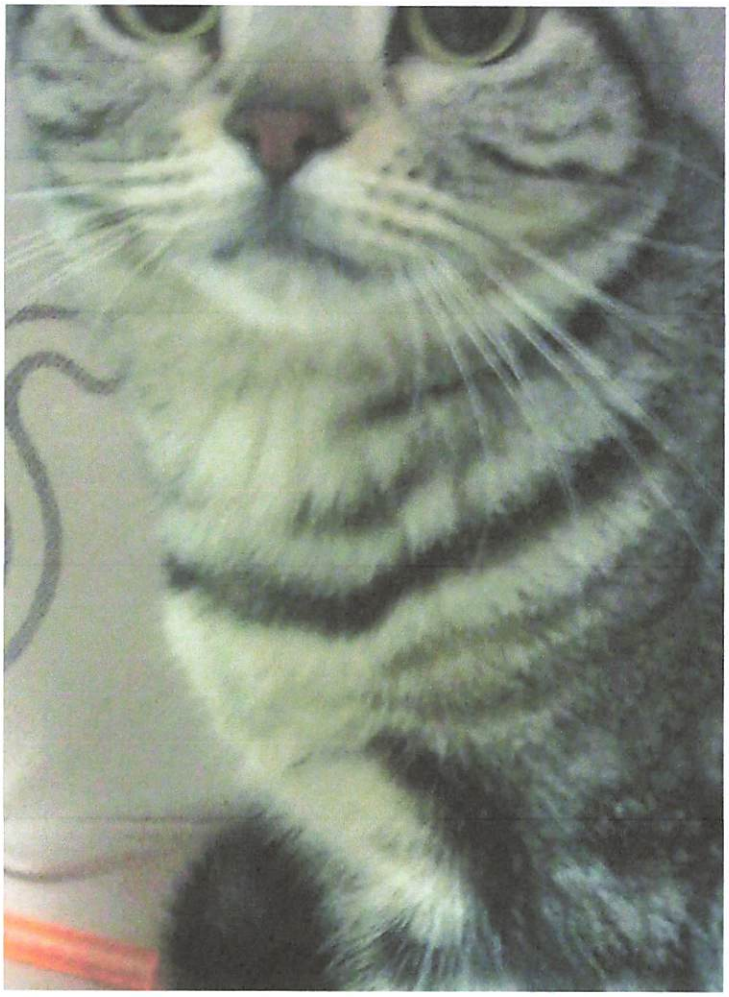
2. 学会発表
なし
（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

Ｈ．知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む。）
1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

ぱあむ２９９



ぱあむ２９９へ

<掌蹠角化症患者会ホームページ>ようこそ

Welcome to Palm299.

なにかお役に立てることはありますか？

May I help you？

ぱあむ２９９について

当サイトについて

ぱあむ２９９は誰にでもご利用いただける掌蹠角化症患者会の運営サイトです。当会は、掌蹠角化症の患者さまとそのご家族、親類縁者のみなさまと悩みを分かち合い、耳を傾け、学び、支援し合うための情報を提供していきます。

チャットしましょう

ぱあむ２９９

ごあいさつ

ぱあむ２９９は、掌蹠角化症を患われている患者さまやその関係者の皆さまとのコミュニティの場として、2024年4月に日本で初めて設立された掌蹠角化症患者会です。設立してから間がなくてまだまだどのような活動をしていくか試行錯誤を重ねています。

しかしながら、概要に書いていますコンセプトのもとで、必要とする活動を見つけていきます。本会に興味を抱かれた皆さまとともに、より良い社会生活を過ごせるように力を合わせていきたいと思います。

ご賛同いただける皆さまからのご指導、ご鞭撻をお待ちしております。

掌蹠角化症患者会　代表

ぱあむ２９９

infokppjapan@gmail.com

©2023 ぱあむ２９９Wix.com で作成されました。

チャットしましょう

本会の概要（プロフィール）

１．本会の目的

本会は掌蹠角化症の患者会とし、次の３点を会の目的とする。

１）会員間の情報交換の場とし、会員の日常生活の質を向上させること

２）病院の先生と連携し、治療研究への協力をおこなうこと

３）公的医療費補助を獲得すること

２．会則

本会は別途会則を定め、会員に通知する。

３．運営責任者

代表 兼 事務局　加藤秀司

４．会員種別

会員　　掌蹠角化症の患者さま

家族会員　　掌蹠角化症患者のご家族さま、縁者さま

賛助会員　　上記以外で本会趣旨にご賛同いただける方

５．医療アドバイザー

橋本隆 特任教授（大阪公立大学大学院医学研究科 皮膚病態学）

乃村俊史 教授（筑波大学 医学医療系 皮膚科学）

infokppjapan@gmail.com

©2023 ぱあむ２９９ Wix.com で作成されました。

チャットしましょう

ぱあむ２９９

トピックス

2024.4.1 患者会を発足しました...

ぱあむ２９９

infokppjapan@gmail.com

©2023 ぱあむ２９９ Wix.com で作成されました。

チャットしましょう

ぱあむ２９９

お問い合わせ（入会）

当会へのお問い合わせや入会に関しては必要事項をご記入のうえ、ご送信ください。
お電話の場合は、下記事務局までお願いいたします。

090 3680 5528

infokppjapan@gmail.com

姓

名

メールアドレス *

メッセージ

送信

ぱあむ２９９

infokppjapan@gmail.com

©2023 ぱあむ２９９ Wix.com で作成されました。

チャットしましょう

ぱあむ２９９

リンク

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班
hifu-iden-nanbyou.com

魚鱗癬の会
http://gyorinsen.blog.fc2.com/

ぱあむ２９９

infokppjapan@gmail.com

©2023 ぱあむ２９９ Wix.com で作成されました。

チャットしましょう

厚生労働科学研究費補助金分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究

研究分担者　新谷　歩　大阪公立大学・大学院医学研究科　医療統計学・教授
研究分担者　鶴田大輔　大阪公立大学・大学院医学研究科　皮膚病態学・教授

質の高い研究の実施の為には臨床研究研究計画の科学性、倫理的妥当性及びデータの信頼性が必要になる。データの信頼性保証の為には、ITシステムの活用としてEDCを活用する事が非常に有用である。大阪公立大学では高品質・セキュアな世界標準の電子データ集積システムであるEDC「REDCap」を導入し臨床研究等に活用している。症例が少なく、また発症地も日本全国に及ぶ希少疾患データ収集・管理における運用側の業務負荷を軽減する為にも「REDCap」を使用した希少疾患レジストリ構築運用体制を確立することを目的とする。

A．研究目的

世界標準とされているResearch Electronic Data Capture 「REDCap」を用い、希少疾患のデータを収集・管理することを目的とする。

B．研究方法

本研究班で対象としている疾患のデータ収集のため、EDC「REDCap」を使用したデータ収集画面を作成する。

C．研究結果

（令和5年度）本研究班で対象としている「コケイン症候群」の入力画面について登録時の情報のみではなく追跡情報を追加できるように改修を行った（図1、図2）。本疾患は倫理委員会の承認を得てデータ入力を行った。「ゴーリン症候群、カウデン症候群」は次フェーズでのデータ収集のことも考慮し、以前に実施した紙アンケートの画面構築及びデータの電子化を実施したが、今年度これらのデータについてデータマネージメントの観点を取り入れ改修を行った（図3、図4、図5）。また、倫理委員会への申請前の疾患についても素案作成を実施した。「家族性慢性良性天疱瘡」は研究班の担当の医師と収集項目の再検討を実施し素案を改修した。「掌蹠角化症」についても同様に素案を作成した（図６、図7、図８）。また、今後、疾患が増えていくことも考慮し、複数の疾患のレジストリを同時に実施する時の症例共通の一次調査画面の案の改修を行った。

D．考察

複数の希少疾患であっても構築は可能であったが「家族性慢性良性天疱瘡」のように「臨床調査個人票」データ収集している対象患者と重複する場合には二重の手間をいかに減らすかが重要であることが示唆された。

E．結論

希少疾患の場合であっても、Web上でデータの入力が可能なREDCapを使用したデータ収集システムを構築することが可能ではあることが分かった。疾患によっては難病の「臨床調査個人票」でデータ収集している症例も存在する為、二重の手間を減らす為に「臨床調査個人票」を提出させるといった工夫も重要である。

また、希少疾患のレジストリとして複数の疾患のレジストリを同時に実施する時の症例共通の一次調査画面を活用することも有用であると考えられる。

症例が少なく、また発症地も日本全国に及ぶ希少疾患データ収集・管理における運用側の業務負荷を軽減する為に「REDCap」を使用したデータ収集を行う事は非常に有用であると言える。

F．健康危険情報

該当なし

G．研究発表

1.　論文発表

なし

2.　学会発表

なし

H．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得　　なし
2. 実用新案登録　　なし
3. その他　　なし

図 1. 「コケイン症候群」の入力画面（追跡時）

図 2. 「コケイン症候群」の入力画面（追跡時）

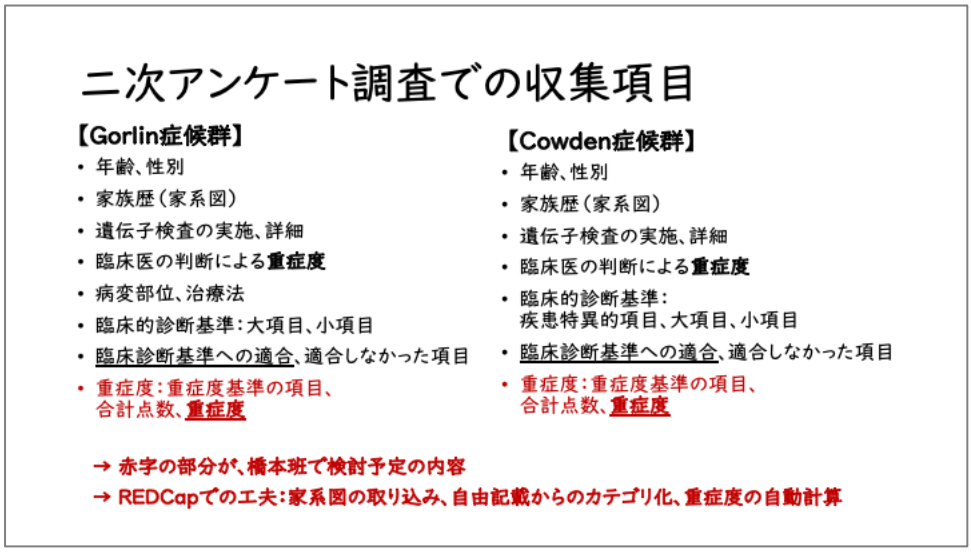
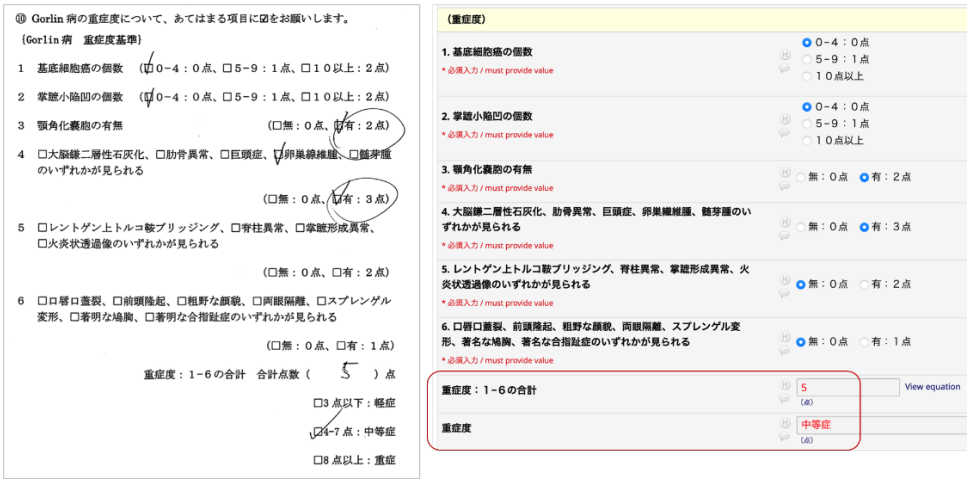


図 3. 「ゴーリン症候群、カウデン症候群」の収集項目



⑩ Gorlin 病の重症度について、あてはまる項目に☑をお願いします。

{Gorlin 病　重症度基準}

1　基底細胞癌の個数　（□0−4：0点、□5−9：1点、□10以上：2点）

2　掌蹠小陥凹の個数　（□0−4：0点、□5−9：1点、□10以上：2点）

3　顎角化嚢胞の有無　（□無：0点、□有：2点）

4　□大脳鎌二層性石灰化、□肋骨異常、□巨頭症、□卵巣線維腫、□髄芽腫のいずれかが見られる

（□無：0点、□有：3点）

5　□レントゲン上トルコ鞍ブリッジング、□脊柱異常、□掌蹠形成異常、□火炎状透過像のいずれかが見られる

（□無：0点、□有：2点）

6　□口唇口蓋裂、□前頭隆起、□粗野な顔貌、□両眼隔離、□スプレングル変形、□著明な鳩胸、□著明な合指趾症のいずれかが見られる

（□無：0点、□有：1点）

重症度：1−6の合計　合計点数（ 5 ）点

□3点以下：軽症

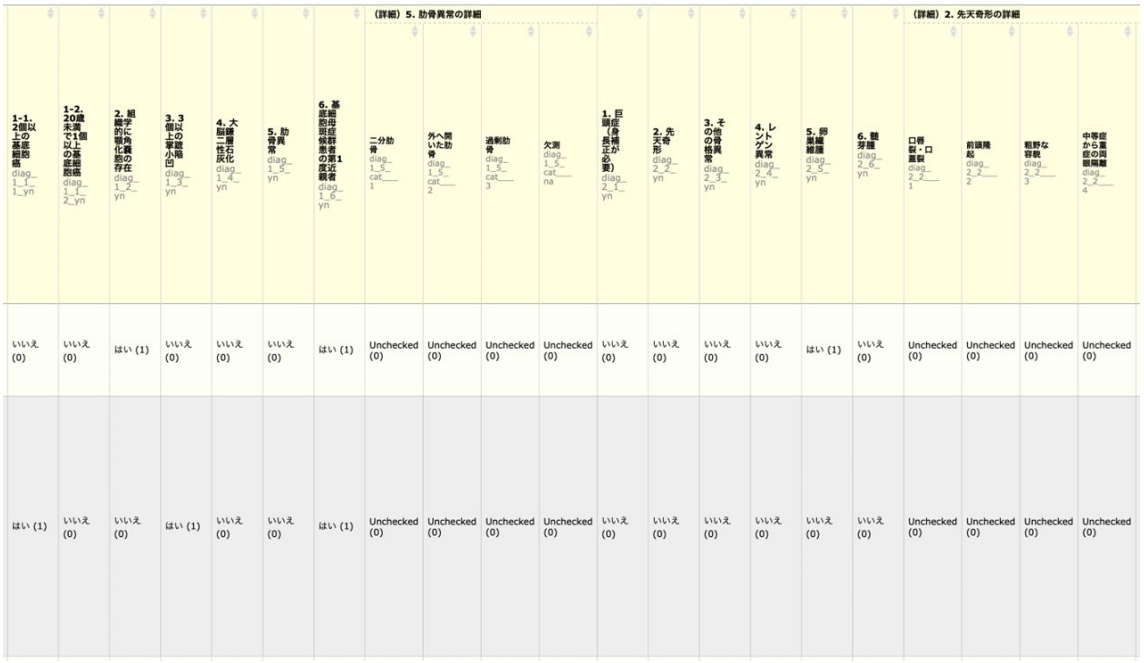
□4−7点：中等症

□8点以上：重症

（重症度）

1. 基底細胞癌の個数 * 必須入力 / must provide value	◉ 0−4：0点 ○ 5−9：1点 ○ 10点以上
2. 掌蹠小陥凹の個数 * 必須入力 / must provide value	◉ 0−4：0点 ○ 5−9：1点 ○ 10点以上
3. 顎角化嚢胞の有無 * 必須入力 / must provide value	○ 無：0点　◉ 有：2点
4. 大脳鎌二層性石灰化、肋骨異常、巨頭症、卵巣線維腫、髄芽腫のいずれかが見られる * 必須入力 / must provide value	○ 無：0点　◉ 有：3点
5. レントゲン上トルコ鞍ブリッジング、脊柱異常、掌蹠形成異常、火炎状透過像のいずれかが見られる * 必須入力 / must provide value	◉ 無：0点　○ 有：2点
6. 口唇口蓋裂、前頭隆起、粗野な顔貌、両眼隔離、スプレングル変形、著名な鳩胸、著名な合指趾症のいずれかが見られる * 必須入力 / must provide value	◉ 無：0点　○ 有：1点
重症度：1−6の合計	5　View equation
重症度	中等症

図 4.　「ゴーリン症候群、カウデン症候群」の画面（重症度の入力）



							（詳細）5. 肋骨異常の詳細									（詳細）2. 先天奇形の詳細			
1-1. 2個以上の基底細胞癌 diag_1_1_1_yn	1-2. 20歳未満で1個以上の基底細胞癌 diag_1_1_2_yn	2. 組織学的に嚢胞化嚢胞の存在 diag_1_2_yn	3. 3個以上の掌蹠小陥凹 diag_1_3_yn	4. 大脳鎌二層性石灰化 diag_1_4_yn	5. 肋骨異常 diag_1_5_yn	6. 基底細胞母斑症候群患者の第1度近親者 diag_1_6_yn	二分肋骨 diag_1_5_cat_1	外へ開いた肋骨 diag_1_5_cat_2	過剰肋骨 diag_1_5_cat_3	欠測 diag_1_5_cat_na	1. 巨頭症（身長が標準より高い） diag_2_1_yn	2. 先天奇形 diag_2_2_yn	3. その他の骨格異常 diag_2_3_yn	4. レントゲン異常 diag_2_4_yn	5. 卵巣線維腫 diag_2_5_yn	6. 髄芽腫 diag_2_6_yn	口唇裂・口蓋裂 diag_2_2_1	前頭隆起 diag_2_2_2	粗野な容貌 diag_2_2_3	中等症から重症の両眼隔離 diag_2_2_4
いいえ (0)	いいえ (0)	はい (1)	いいえ (0)	いいえ (0)	いいえ (0)	はい (1)	Unchecked (0)	Unchecked (0)	Unchecked (0)	Unchecked (0)	いいえ (0)	いいえ (0)	いいえ (0)	いいえ (0)	はい (1)	いいえ (0)	Unchecked (0)	Unchecked (0)	Unchecked (0)	Unchecked (0)
はい (1)	いいえ (0)	いいえ (0)	はい (1)	いいえ (0)	いいえ (0)	はい (1)	Unchecked (0)	Unchecked (0)	Unchecked (0)	Unchecked (0)	いいえ (0)	いいえ (0)	いいえ (0)	いいえ (0)	いいえ (0)	いいえ (0)	Unchecked (0)	Unchecked (0)	Unchecked (0)	Unchecked (0)

図 5.　「ゴーリン症候群、カウデン症候群」の画面（データセット）

図 6. 「掌蹠角化症」の画面素案（その１）

図 7. 「掌蹠角化症」の画面素案（その２）

図 8. 「掌蹠角化症」の画面素案（その３）

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

疣贅状表皮発育異常症の遺伝子診断と診療ガイドラインの作成に関する研究

分担研究者　赤坂　英二郎　弘前大学大学院医学研究科皮膚科学講座

研究要旨
疣贅状表皮発育異常症が疑われた4症例につき遺伝子診断を行ったが、遺伝子変異は同定されなかった。診療ガイドラインの作成を目的としてデータを収集、分析したところ、原因遺伝子に病的変異が同定されている症例のうち、疣贅病変部でウイルス学的検査が行われた症例の、ほとんどすべての症例でEV型HPVが検出されていた。EVの診断には特徴的な臨床所見、病理所見に加え、疣贅局所からのEV型HPVの検出が必須であり、遺伝子診断によって確定診断がなされることを診療ガイドラインに盛り込む必要がある。

A．研究目的

①疣贅状表皮発育異常症（EV）は全身の皮膚にウイルス性疣贅を多発する、非常にまれな常染色体劣性遺伝性疾患である。また、露光部位に生じた疣贅からは、有棘細胞癌を主とする皮膚悪性腫瘍を高率に生じるため、的確な診断が必要である。そこで、本邦における EV の診療実態を知る目的で、全国から症例を募集し、遺伝子診断を行った。②学会の承認を受けた EV 診療ガイドライン作成のために、EV ガイドライン作成委員会を組織し、ガイドライン記載内容の検討を行った。

B．研究方法

①遺伝子診断：EV と臨床診断された患者あるいはその家族から末梢血を採取し、ゲノム DNA および全 RNA を抽出し、EV の原因遺伝子として同定されている 9 つの遺伝子（TMC6、TMC8、RHOH、CORO1A、IL-7、STK4（MST-1）、DOCK8、CIB1、LCK）について、サンガー法を用いて目的遺伝子の塩基配列を決定し、遺伝子変異検索を行った。②ガイドラインに記載すべき診断、治療等の文献は PubMed、医学中央雑誌等で収集した。（倫理面への配慮）遺伝子変異検索は弘前大学医学部倫理委員会の承認を受け、被検者のインフォームドコンセントを得たうえで、ヘルシンキ宣言に則り行われた。

C．研究結果

遺伝子診断：臨床的に EV が疑われた 4 症例に対し、遺伝子診断を行ったが、上述の 9 つの原因遺伝子に病的変異は同定されなかった。

ガイドライン作成：インターネット上のデータベースをもとに EV の文献を調べたところ、国内外いずれにおいても高いエビデンスを示す治療研究は存在せず、大部分が症例報告やケーススタディーであった。また、上述の 9 つの原因遺伝子に病的変異が同定されている症例のうち、疣贅病変部でウイルス学的検査が行われた症例のほとんどすべで、EV 型ヒト乳頭腫ウイルス（HPV）が検出されていた。また、後天性の EV ではイミキモド外用、トレチノイン外用、アシトレチン内服に加え、組換え 4 価 HPV 様粒子ワクチン接種により皮膚病変が消失した症例の報告があることがわかった。

D．考察

検索した 4 症例では 9 種類の原因遺伝子のいずれにも変異が同定されなかった。昨年度の研究で、*TMC8* に Disease-associated polymorphism がホモ接合性に有する固体においては、免疫低下が起こり EV 型 HPV への感染感受性が増す可能性があると考えられた。今年度の検索した 4 症例では上記遺伝子多型も見られなかた。未知の遺伝子の変異が原因の可能性もある。EV の診断には特徴的な臨床所見、病理所見に加え、疣贅局所からの EV 型 HPV の検出が必須であり、遺伝子診断によって確定診断がなされることを診断の手引きに盛り込む必要がある。EV は極めてまれな疾患であるうえ、治療法が確立されておらず、症例ごとに対症療法がなされているに過ぎない。遺伝性 EV に対しても HPV ワクチンの有効性が検討されるべきである。

E．結論

EV の報告例は非常に少数であるため、継続して症例を収集することが求められる。現在、EV の診療ガイドラインは国内外に存在しないが、そ

の稀少性から疾患の稀少性から手引きとするのが望ましく、遺伝子診断によって確定診断がなされることを診断の手引きに盛り込む必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kuriyama Y, Yasuda M, Saito S, **Nakano H**, Shimizu A, Tamura A, Motegi SI. Epidermodysplasia verruciformis with squamous cell carcinomas and the identification of a novel TMC8 mutation. J Dermatol Sci 2023;50:e325-e326

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3.その他

なし。

Journal of Clinical Immunology (2022) 42:1473–1507
https://doi.org/10.1007/s10875-022-01289-3

ORIGINAL ARTICLE

Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee

Stuart G. Tangye[1,2] · Waleed Al-Herz[3] · Aziz Bousfiha[4] · Charlotte Cunningham-Rundles[5] · Jose Luis Franco[6] · Steven M. Holland[7] · Christoph Klein[8] · Tomohiro Morio[9] · Eric Oksenhendler[10] · Capucine Picard[11,12] · Anne Puel[13,14] · Jennifer Puck[15] · Mikko R. J. Seppänen[16] · Raz Somech[17] · Helen C. Su[7] · Kathleen E. Sullivan[18] · Troy R. Torgerson[19] · Isabelle Meyts[20]

Received: 20 March 2022 / Accepted: 2 May 2022 / Published online: 24 June 2022
© The Author(s) 2022

Abstract
We report the updated classification of inborn errors of immunity, compiled by the International Union of Immunological Societies Expert Committee. This report documents the key clinical and laboratory features of 55 novel monogenic gene defects, and 1 phenocopy due to autoantibodies, that have either been discovered since the previous update (published January 2020) or were characterized earlier but have since been confirmed or expanded in subsequent studies. While variants in additional genes associated with immune diseases have been reported in the literature, this update includes only those that the committee assessed that reached the necessary threshold to represent novel inborn errors of immunity. There are now a total of 485 inborn errors of immunity. These advances in discovering the genetic causes of human immune diseases continue to significantly further our understanding of molecular, cellular, and immunological mechanisms of disease pathogenesis, thereby simultaneously enhancing immunological knowledge and improving patient diagnosis and management. This report is designed to serve as a resource for immunologists and geneticists pursuing the molecular diagnosis of individuals with heritable immunological disorders and for the scientific dissection of cellular and molecular mechanisms underlying monogenic and related human immune diseases.

Keywords Inborn errors of immunity · immune dysregulation · primary immunodeficiencies · autoinflammatory disorders · IUIS Committee update

Introduction

Inborn errors of immunity (IEI) are caused by damaging germline variants in single genes. IEI present clinically as increased susceptibility to infections, autoimmunity, autoinflammatory diseases, allergy, bone marrow failure, and/or malignancy. While individually rare, the aggregated number of individuals with an IEI represents a significant health burden [1]. Genetic variants cause disease by altering the encoded gene product, such as by abolishing or reducing protein expression and function (null/hypomorphic) or modifying the protein to acquire gain-of-function (GOF) [2–5]. Mechanisms of disease in IEI depend on the nature of the variant as well as the mode of inheritance. Thus, monoallelic variants can cause disease by haploinsufficiency, negative dominance, or GOF. In contrast, biallelic genetic lesions (homozygous, compound heterozygous) cause autosomal recessive (AR) traits by loss of expression, loss of function (LOF), GOF, or even neomorphic function of the encoded protein, while X-linked recessive traits arise from LOF or GOF variants on the X chromosome, either in hemizygosity in males, or homozygous state in females.

The fact that some monogenic variants are pathogenic clearly highlights the non-redundant and fundamental roles of individual genes and proteins, and associated pathways and cell types, in the development and function of leukocytes and non-hematopoietic cells that contribute to immune homeostasis and host defense [6, 7]. Thus, IEI represent an elegant model linking defined monogenic defects with clinical phenotypes of immune dysregulation. IEI have also revealed mechanisms of disease pathogenesis in, and

✉ Stuart G. Tangye
s.tangye@garvan.org.au

Extended author information available on the last page of the article

enabled the implementation of gene- or pathway-specific therapies for the treatment of, rare and common conditions and established fundamental aspects of human immunology [8–10]. Thus, the study of IEI has enabled profound advances in molecular medicine and human biology.

Since 1970, an international expert committee comprising pediatric and adult clinical immunologists, clinician/scientists and researchers in basic immunology — initially under the auspices of the World Health Organization and currently the International Union of Immunological Societies (IUIS) — has provided the clinical and research communities with an update of genetic causes of immune deficiency and dysregulation https://iuis.org/committees/iei/ (Fig. 1A).

IEI are currently categorized into 10 Tables, with subtables segregating groups of disorders into overlapping phenotypes. These tables describe the following: combined

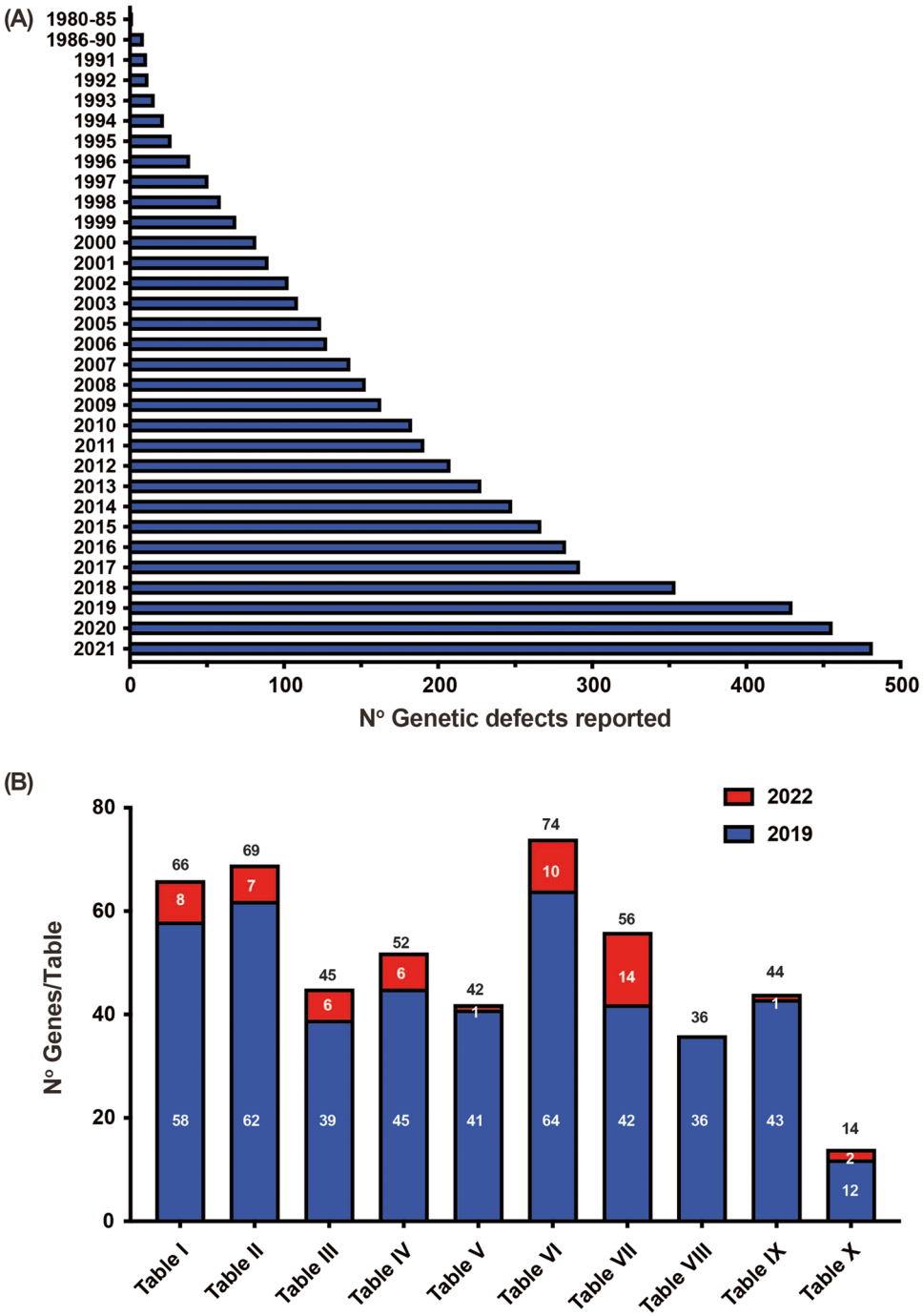


Fig. 1 Accumulative discovery of novel inborn errors of immunity: 1980–2022. (A) The number of genetic defects underlying monogenic immune disorders as reported in the indicated year. (B) The number of pathogenic variants listed in each Table of the IUIS IEI committee 2022 report. The numbers in each column correspond to the number of genes reported in the 2019 IUIS update (blue bars) [4, 5], the number of new genes for each Table contained in this report (red bars), and the total number of genes for each Table (black number). Note: The 14 conditions listed for Table 10 are either phenocopies of germline IEI due to somatic variants or neutralizing autoAbs. Somatic variants in *UBA1* are also listed in Table 10, although there is currently no IEI resulting from germline *UBA1* variants [97]

immunodeficiencies (Table 1, 3 subtables); combined immunodeficiencies with syndromic features (Table 2; 9 subtables); predominantly antibody deficiencies (Table 3; 3 subtables); diseases of immune dysregulation (Table 4; 7 subtables); congenital defects of phagocytes (Table 5; 4 subtables); defects in intrinsic and innate immunity (Table 6; 9 subtables); autoinflammatory diseases (Table 7; 3 subtables); complement deficiencies (Table 8); bone marrow failure (Table 9), and phenocopies of inborn errors of immunity (Table 10) (Fig. 1B) [5].

The committee strives to publish an updated report approximately every 2 years to consolidate advances and catalog current IEIs (Fig. 1A) [5]. While COVID-19 has delayed producing this report in the desired timeframe, it has also uncovered several new IEI — some of these are highlighted below. Many genetic variants related to IEI have been reported recently. Rather than including every candidate gene reported in the peer-reviewed scientific literature, the committee applies stringent criteria to classify gene defects as novel causes of IEI [11]. These criteria include:

1. The patient's candidate genotype is monogenic and does not occur in individuals without the clinical phenotype (acknowledging that some conditions have incomplete penetrance).
2. Experimental studies establish that the genetic variant impairs, destroys, or alters expression or function of the gene product.
3. The causal relationship between the candidate genotype and the clinical phenotype must be confirmed via a relevant cellular phenotype, including — where possible — rescue of a functional defect [11].

These criteria can be met by publication of multiple cases from unrelated kindreds, including detailed immunologic data, or publication of very few — even single — cases for whom compelling mechanistic data are provided, often revealed from complementary studies in animal or cell culture models. We also considered whether sufficient justification was provided to exclude alternative candidate gene variants identified in single cases, the depth of the clinical descriptions of affected individuals, and the level of immune and mechanistic characterization. This 2022 update and the accompanying "Phenotypical IUIS Classification" publications are intended as resources for clinicians and researchers, as well as guiding the design of panels used for targeted gene sequencing to facilitate genetic diagnoses of IEI. Here, we summarize data on the genetic cause of 55 novel IEI, and 1 phenocopy due to autoantibodies, that have been assessed since the previous update [5] (Supplementary Table 1). Remarkably, 15 of the 55 novel IEI have come from the identification and extensive work-up of single patients. Two themes that are expanded in this new set of genes are narrow infection susceptibility and immune dysregulation, which collectively account for over half of the phenotypes associated with these new genetic etiologies of IEI. This paper increases the number of known genetic defects identified as causing IEI to 485 (Fig. 1A, B; see all Tables and Supplementary Table 1).

Novel Inborn Errors of Immunity

Novel gene defects have been found for most categories of IEI, including novel causes of:

- Combined immunodeficiencies (*LCP2* (SLP76) [12], *PAX1* [13, 14], *ITPKB* [15]; *SASH3* [16, 17], *MAN2B2* [18], *COPG1* [19], *IKZF2* [20–23], *CHUK* [24], *IKZF3* [25, 26], *CRACR2A* [27], *CD28* [28]) (Table 1; Supplementary Table 1);
- Combined immunodeficiencies with syndromic features (*MCM10* [29, 30], *IL6ST* [31–33], *DIAPH1* [34]) (Table 2; Supplementary Table 1);
- B cell deficiencies, agammaglobulinemia, or hypogammaglobulinemia (*FNIP1* [35, 36], *SP1I* [37], *PIK3CG* [38, 39], *POU2AF1* [40], *CTNNBL1* [41], *TNSRSF13* [42]) (Table 3; Supplementary Table 1);
- Immune dysregulation (*RHOG* [43], *SOCS1* [44–46], *PDCD1* [47], *ELF4* [48, 49], *TET2* [50], *CEBPE* [51], *IKZF1* GOF [52]) (Table 4; Supplementary Table 1)
- neutropenia *CXCR2* [53, 54] (Table 5, Supplementary Table 1)
- innate immune defects resulting in susceptibility to mycobacterial/bacterial (*TBX21* [55, 56], *IFNG* [57], *TLR8* [58, 59]), viral (*NOS2* [60], *SNORA31* [61], *ATG4A, MAP1LC3B2* [62], *ZNFX1* [63–65], *TLR7* [66–68]), and/or fungal infections (*MAPK8* [69]) (Table 6; Supplementary Table 1);
- Autoimmune/autoinflammatory disorders (*TMEM173* [70], *LSM11, RNU7-1* [71], *CDC42* [72–78], *STAT2* [79, 80], *ATAD3A* [81], AR *TBK1* [82], *C2orf69* [83, 84], *RIPK1* [85, 86], *NCKAP1L* [87–89], *SYK* [90], *HCK1* [91], *IKBKG* [92–94]); *PSMB9* [95, 96]; and somatic variants in *UBA1* [97]) (Table 7, 10, Supplementary Table 1);

- Bone marrow failure (*MECOM1*) [98, 99] (Table 9; Supplementary Table 1); and
- Phenocopies of IEI (somatic variants in *TLR8* [58], autoAbs against type 1 IFNs [100–104]) (Table 10; Supplementary Table 1).

Novel IEI Phenocopy Known IEI, Confirming Critical Pathways for Immune Function

Some of these novel genetic findings link common clinical phenotypes that converge on a shared pathway. Examples in this update include:

- SLP76, encoded by *LCP2*, is part of the TCR signalosome, interacting with or being downstream of ZAP70, LCK, LAT and ITK [105]. Thus, the phenotype of AR SLP76 deficiency overlaps substantially with that of individuals with mutations in these genes [12].
- MCM10 is a component of the DNA replication machinery of mammalian cells and forms part of multimeric/multiprotein "replisome" complexes [106]. Thus, bi-allelic mutations in *MCM10* result in a clinical phenocopy of AR *MCM4* or *GINS1* variants [29, 30], which also encode key proteins involved in DNA replication [106].
- The non-redundant role of IFNγ-mediated immunity in protection against mycobacterial infection was established by identifying individuals with mutations in not only *IFNG* itself [57], but also *TBX21* [55], the transcription factor that regulates IFNγ, who develop Mendelian susceptibility to mycobacterial disease. T-bet deficiency also resulted in upper airway inflammation and Th2 dysregulation [56], further highlighting immune regulation mediated by opposing functions of transcription factors in T cells with distinct fates (Th1 vs Th2).
- Individuals with complete gp130-deficiency due to bi-allelic mutations of *IL6ST* [33], or dominant negative heterozygous variants of *IL6ST* [31], present with eczema, hyper-IgE, and eosinophilia, similar to individuals with AD hyper-IgE syndrome due to dominant negative mutations in *STAT3* or AR mutation in *ZNF341* [107]. These findings from the different genotypes indicate a key role for IL-6 signaling, via STAT3/ZNF341, in regulating hyper-IgE and atopy.
- Store-operated calcium entry via Ca^{2+}-release activated Ca^{2+} channels (CRAC) enable transfer of Ca^{2+} across cell membranes following activation of surface receptors, thereby eliciting Ca^{2+} flux and initiation of key intracellular signals [108]. Bi-allelic LOF variants in *STIM1* or *ORA1* disrupt Ca^{2+} flux, thereby impairing lymphocyte activation following engagement of antigen receptors, resulting in combined immunodeficiencies [108]. The first report of an individual with compound heterozygous inactivating variants in *CRACR2A* provides further insight into the importance of Ca^{2+}-dependent signaling in immune cells [27].
- The IKAROS family of proteins — IKAROS, AIOLOS, and HELIOS — interacts with one another as homodimers, heterodimers, or heterotrimers to regulate immune cell development and function [109]. While variants in *IKZF1* encoding IKAROS have been previously reported [5, 109], individuals have now been identified with pathogenic variants in *IKZF2* (HELIOS) [20–23] and *IKZF3* (AIOLOS) [25, 26], as well as GOF variants in *IKZF1* [52]. While these genotypes present with some distinct clinical phenotypes, there is also substantial overlap, such as B cell deficiency, hypo- or agammaglobulinemia, recurrent infections, and predisposition to B cell malignancy.

One Gene, Several Phenotypes

The discovery of novel IEI continues to demonstrate that distinct types of variants (GOF, LOF, mono-allelic, bi-allelic, exon splicing) in the same gene can cause disparate clinical conditions. This update includes AR and AD forms of *IKZF2* (HELIOS) [20–23] and *IL6ST* [31–33] deficiency, as well as AD *RIPK1* LOF [85, 86], AR GOF *TMEM173/STING* [70], AR LOF *TBK1* [82], and mono-allelic *IKZF1* GOF [52] variants which complement previous reports of AR RIPK1 deficiency, AD GOF *TMEM173/STING*, AD *TBK1* deficiency, and mono-allelic *IKZF1* inactivating variants, respectively [5]. AR GOF variants in *CEBPE* also represent a novel IEI [51]. Notably, these variants resulted in neomorphic function of the C/EBPε transcription factor, causing dysregulated expression of >400 genes, ~15–20% of which are not normally targeted by C/EBPε [51]. This may represent the prototype for neomorphic variants causing IEI.

Intriguingly, specific variants in *STAT2* or *IKBKG* — which are already well-known to cause IEIs — have recently been reported that cause very distinct phenotypes from those previously associated with pathogenic variants in these genes. STAT2 plays a ying/yang role in type 1 IFN signalling. Thus, it is responsible for not only inducing, but also restraining, responses elicited via IFNαR1/2 complexes [110]. This regulatory role of STAT2 is mediated by binding to and recruiting USP18 to IFNαR2, which then prevents further recruitment of JAKs to type 1 IFN receptors, thereby attenuating IFNα signalling [110]. Bi-allelic variants in *STAT2* that specifically affect amino acid R148 ($STAT2^{R148Q/W}$) have now been reported [79, 80]. These $STAT2^{R148Q/W}$ variants are LOF for binding to USP18 [79, 80, 110]. Consequently, $STAT2^{R148Q/W}$ prevents USP18-mediated restraint of type 1 IFN signalling. It is important to appreciate that while $STAT2^{R148Q/W}$ is not intrinsically GOF, the net outcome of loss of STAT2-mediated regulation of type 1 IFN signalling is reminiscent of other Mendelian IFN-opathies. Indeed, $STAT2^{R148Q/W}$ is a phenocopy of USP18 deficiency [110], which is clearly distinct from severe susceptibility to some live attenuated viral vaccines and viral infections typical of individuals with null/nonsense mutations in *STAT2* [110]. Lastly, unique variants in *IKBKG* that result in deletion of exon 5 were found to cause an autoinflammatory disease which is also very different from ectodermal dysplasia and immunodeficiency that is typically associated with hypomorphic *IKBKG* variants that impair NEMO expression and/or function [92–94].

Somatic/mosaic disease-causing mutations in *TLR8* [58] and *UBA1* [97] have also been identified, even though the pathogenic alleles were detected in only 5–30% of most blood cells (*TLR8*) [58] or 50–85% of myeloid cells but not in lymphocytes of fibroblasts (*UBA1*) [97]. These findings are an important reminder to consider the nature of genetic variants identified from unbiased next-generation sequencing, recognizing multiple mechanisms of pathogenicity for the same gene. This is highlighted by at least 40 genes having multiple entries in the current update to reflect these distinct modes of disease pathogenesis (Supplementary Table). This also emphasizes the crucial need to undertake in-depth in vitro functional validation of any variant considered to be potentially pathogenic. Alternatively, it signifies the difficulty in excluding a candidate pathogenic variant without functional testing. It also underscores the need to consider variants detected at low allelic frequencies that may represent somatic/mosaic, rather than germline, variants. These findings also predict that somatic variants in key immune genes will be frequently discovered as causes of novel IEI in the not-too distant future [111].

IEI Define Specific Roles for Known Genes and Reveal Immune-Specific Functions of Novel Genes

One of most profound outcomes of discovering the genetic cause of an IEI is the ability to ascribe unequivocally non-redundant, as well as redundant, functions to a specific gene in human immunity. Classic examples of this are the fundamental requirement for *IL2RG* in humans for the development of T and NK cells, but not B cells, and the essential role of STAT3 for $CD4^+$ T cell differentiation into Th17 cells and subsequent host defense against fungal infections, but not for the generation of most other $CD4^+$ T cell effector populations [112]. Findings included in this update confirm data from mice on the importance of *FNIP1* and *SPI1* (encoding PU.1) during human B cell development [35–37] and the fundamental regulatory role of PD-1 (encoded by *PDCD1*) in human immune function [47]. However, and perhaps counter to all expectations and immunology dogma relating to T cell co-stimulation, CD28 is required for host defense against HPV but is largely redundant in the face of other infectious pathogens [28]. Who would have thought!

The latest IEI have also revealed critical roles for genes not previously strongly associated with immune regulation and/or host defense. For instance, we have now learned that:

- The SH3-domain containing protein SASH3 contributes to B and T cell developments [16, 17].
- *ZNFX1*, a member of an RNA helicase superfamily, plays a dual role in human immunity, including in innate immune responses against viruses, bacteria, mycobacteria, and fungi, as well as in restraining type 1 IFN-mediated inflammation [63–65].

- The small nucleolar RNA *SNORA31* plays a critical role in CNS-intrinsic immunity against HSV-2 infection, likely via production of type 1 IFN, yet the exact mechanism remains unknown [61].
- The hitherto uncharacterized protein-coding gene *C2orf69* has a multitude of roles across numerous biological systems, including regulating autoinflammation [83, 84].

The discovery of these novel IEIs provides opportunities to further extend our understanding of human immunity and immune regulation.

SARS-CoV2 and Inborn Errors of Immunity

The emergence of novel pathogens poses potential health risks to the general population due to the lack of substantial pre-existing immune memory. More critically though, individuals with specific germline genetic variants — causing known and unknown IEIs — may be at greater risk of experiencing more severe disease following infection than the general population. The COVID-19 pandemic has indeed revealed genes and pathways essential for anti-SARS-CoV2 immunity. Genomic studies discovered that ~2–3% of cases of severe life-threatening SARS-CoV2 infection resulted from germline LOF/LOE variants in the type 1 IFN signaling pathway: *TLR3, UNC93B1, TICAM1, TBK1, IRF3, IRF7, IFNAR1*, and *IFNAR2* [113]. These findings are reminiscent of earlier studies that identified variants in these genes in individuals susceptible to life-threatening infections with other viruses, including influenza virus, HSV-1, and live viral vaccines [114]. Hemizygous deleterious variants have also been identified in *TLR7* in ~1% of males who developed severe/fatal COVID-19 [66–68]. Thus, X-linked TLR7 deficiency represents a novel IEI predisposing to severe COVID-19.

The importance of type 1 IFN in anti-SARS-CoV2 immunity was also realized by the finding that ~10–20% of patients with severe COVID-19 have high levels of neutralizing serum autoantibodies (autoAbs) against type 1 IFNs; these were not detected in asymptomatic infected individuals [100–104]. Collectively, these studies defined a non-redundant role for type 1 IFNs in host defense against SARS-CoV2 infection and established that autoAbs against type 1 IFN phenocopy an IEI.

Conclusions

The goals of the IUIS Expert Committee on IEI are to increase awareness, facilitate recognition, promote optimal treatment, and support research in the field of clinical immunology. Since the last IEI update, we have continued to witness the ongoing rapid identification, and molecular, biochemical, and cellular characterization, of genetic variants that cause human diseases by disrupting host defense or immune regulation. The 55 novel gene defects reported here bring to total number of IEI to 485 (Fig. 1A, B), thus underscoring the power of next-generation sequencing technologies and sophisticated functional validation of candidate pathogenic variants to (1) identify novel gene defects underlying human disease, (2) elucidate mechanisms of disease pathogenesis, (3) define non-redundant functions of key genes in human immune cell development, host defense and immune regulation, (4) expand the immunological and clinical phenotypes of IEI, and (5) implement gene-specific therapies. These fundamental discoveries continue to highlight the critical contributions of IEI to our broader understanding of basic, translational, and clinical immunology, as well as molecular medicine. And we will no doubt observe novel insights into basic and clinical immunology with the next wave of novel IEIs.

Table 1 Immunodeficiencies affecting cellular and humoral immunity

1. T-B+ Severe Combined Immune Deficiency (SCID)							
Disease	**Genetic defect**	**Inheritance**	**OMIM**	**T cells**	**B cells**	**Ig**	**Associated features**
γc deficiency (common gamma chain SCID, CD132 deficiency)	*IL2RG*	XL	308380	Very low	Normal to high	Low	Low NK
JAK3 deficiency	*JAK3*	AR	600173	Very low	Normal to high	Low	Low NK
IL7Rα deficiency	*IL7R*	AR	146661	Very low	Normal to high	Low	Normal NK
CD45 deficiency	*PTPRC*	AR	151460	Very low	Normal	Low	Normal γ/δ T cells
CD3δ deficiency	*CD3D*	AR	186790	Very low	Normal	Low	Normal NK, no γ/δ T cells
CD3ε deficiency	*CD3E*	AR	186830	Very low	Normal	Low	Normal NK, no γ/δ T cells
CD3ζ deficiency	*CD3Z*	AR	186780	Very low	Normal	Low	Normal NK, no γ/δ T cells
Coronin-1A deficiency	*CORO1A*	AR	605000	Very low	Normal	Low	Detectable thymus
LAT deficiency	*LAT*	AR	602354	Normal to low	'Normal to low	High	Typical SCID or combined immunodeficiency, the latter with adenopathy, splenomegaly, recurrent infections, autoimmunity
SLP76 deficiency (1 patient)	***LCP2***	**AR**	**619374**	**Reduced**	**Normal**	**High IgM, low IgA**	**Early-onset skin abscesses, rash, recurrent infections, autoimmunity**

2. T-B- SCID							
Disease	**Genetic defect**	**Inheritance**	**OMIM**	**T cells**	**B cells**	**Ig**	**Associated features**
RAG deficiency	*RAG1*	AR	179615	Very low	Very low	Decreased	Normal NK cell number, but increased risk of graft rejection, possibly due to activated NK cells
	RAG2		179616				
DCLRE1C (Artemis) deficiency	*DCLRE1C*	AR	605988	Very low	Very low	Decreased	Normal NK cell number, but increased risk of graft rejection, possibly due to activated NK cells, radiation sensitivity
DNA PKcs deficiency	*PRKDC*	AR	615966	Very low	Very low	Variable	Normal NK, radiation sensitivity, microcephaly
Cernunnos/XLF deficiency	*NHEJ1*	AR	611290	Very low	Very low	Decreased	Normal NK, radiation sensitivity, microcephaly
DNA ligase IV deficiency	*LIG4*	AR	601837	Very low	Very low	Decreased	Normal NK, radiation sensitivity, microcephaly
Adenosine deaminase (ADA) deficiency	*ADA*	AR	608958	Very low	Low, decreasing	Low, decreasing	Low NK, bone defects, may have pulmonary alveolar proteinosis, cognitive defects
AK2 defect	*AK2*	AR	103020	Very low	Very Low	Decreased	Reticular dysgenesis with neutropenia; deafness
Activated RAC2 defect	*RAC2*	AD GOF	602049	Very low	Very Low	Low, poor specific antibody responses	Recurrent bacterial and viral infections, lymphoproliferation; neutropenia

3. Combined Immunodeficiency (CID), Generally Less Profound than SCID							
Disease	**Genetic defect**	**Inheritance**	**OMIM**	**T cells**	**B cells**	**Ig**	**Associated features**
CD40 ligand (CD154) deficiency	*CD40LG*	XL	308230	Normal to low	$sIgM^+IgD^+$ naïve B cells present; IgG^+, IgA^+, IgE^+ memory B cells absent	IgM normal or high, other Ig isotypes low	Severe and opportunistic infections, idiopathic neutropenia; hepatitis and cholangitis, *Cryptosporidium* infections, cholangiocarcinoma; autoimmune blood cytopenias; peripheral neuroectodermal tumors
CD40 deficiency	*CD40*	AR	606843	Normal			Neutropenia, opportunistic infections, gastrointestinal and biliary tract and liver disease, *Cryptosporidium* infections
ICOS deficiency	*ICOS*	AR	604558	Normal	Normal	Low	Recurrent infections, autoimmunity, gastroenteritis, granulomas
ICOSL deficiency	*ICOSLG*	AR	605717	Low	Low	Low	Recurrent bacterial and viral infections, neutropenia
CD3γ deficiency	*CD3G*	AR	186740	Normal number, but low TCR expression	Normal	Normal	Immune deficiency and autoimmunity of variable severity
CD8 deficiency	*CD8A*	AR	186910	Absent CD8, Normal CD4	Normal	Normal	Recurrent infections, may be asymptomatic
ZAP-70 deficiency (ZAP70 LOF)	*ZAP70*	AR	269840	Low CD8 number, normal CD4 number but with poor function	Normal	Normal	May have immune dysregulation, autoimmunity
ZAP-70 combined hypomorphic and activating mutations	*ZAP70*	AR (LOF/GOF)	617006	Decreased CD8, normal or decreased CD4 cells	Normal or decreased	Normal IgA, low IgM, low/normal IgG; protective Ab responses to vaccines	Severe autoimmunity (bullous pemphigoid, inflammatory colitis
MHC class I deficiency	*TAP1*	AR	170260	Low CD8, normal CD4, absent MHC I on lymphocytes	Normal	Normal	Vasculitis, pyoderma gangrenosum
	TAP2	AR	170261				
	TAPBP	AR	601962				
	B2M	AR	109700				Sinopulmonary infections, cutaneous granulomas. Absent β2m associated proteins MHC-I, CD1a, CD1b, and CD1c
MHC class II deficiency group A, B, C, D	*CIITA*	AR	600005	Low CD4+ T cells, reduced MHC II expression on lymphocytes	Normal	Normal to low	Failure to thrive, respiratory and gastrointestinal infections, liver/biliary tract disease
	RFXANK	AR	603200				
	RFX5	AR	601863				
	RFXAP	AR	601861				
IKAROS deficiency	*IKZF1*	AD DN	603023	no memory T cells	no memory B cells	Low Ig,	recurrent sinopulmonary infections, pneumocystis early CID onset

Table 1 (continued)

DOCK8 deficiency	*DOCK8*	AR	243700	T cell lymphopenia, reduced naïve CD8 T cells, increased exhausted CD8+ T_{EM} cells, reduced MAIT, NKT cells, increased γδ T cells; poor proliferation; few Treg with poor function	increased total B cells, reduced memory B cells Poor peripheral B cell tolerance.	Low IgM, normal/high IgG and IgA, very high IgE, poor antibody responses	Low NK cells with poor function. Eosinophilia, recurrent infections, cutaneous viral, fungal and staphylococcal infections, severe atopy/allergic disease, cancer diathesis
DOCK2 deficiency	*DOCK2*	AR	603122	Low	Normal	IgG normal or low, poor antibody responses	Early invasive herpes viral, bacterial infections, Normal NK cell number, but defective function. Poor interferon responses in hematopoietic and non-hematopoietic cells
Polymerase δ deficiency	*POLD1* *POLD2*	AR	174761 600815	Low CD4 T cells	Low B cells but normal maturation	Low igG	Recurrent respiratory tract infections, skin infections, warts and molluscum, short stature, intellectual disability
RHOH deficiency	*RHOH*	AR	602037	Normal, few naïve T cells, restricted repertoire, poor proliferation to CD3	Normal	Normal	HPV infection, lung granulomas, molluscum contagiosum, lymphoma
STK4 deficiency	*STK4*	AR	614868	CD4 lymphopenia, reduced naïve T cells, increased TEM and TEMRA cells, poor proliferation	Reduced memory B cells	Reduced IgM, increased IgG, IgA, IgE; impaired Ab responses	Intermittent neutropenia, bacterial, viral (HPV, EBV, molluscum), candidal infections, lymphoproliferation, autoimmune cytopenias, lymphoma, congenital heart disease
TCRα deficiency	*TRAC*	AR	615387	Absent TCRαβ except for a minor CD3-dim TCRαβ population; most T cells γδ; poor proliferation	Normal	Normal	Recurrent viral, bacterial, fungal infections, immune dysregulation and autoimmunity, diarrhea
LCK deficiency	*LCK*	AR	615758	Low $CD4^+$, low Treg, restricted T cell repertoire, poor TCR signaling	Normal	Normal IgG and IgA, high IgM	Recurrent infections, immune dysregulation, autoimmunity
ITK deficiency	*ITK*	AR	186973	Progressive CD4 T cell lymphopenia; reduced T cell activation	Normal	Normal to low serum Ig	EBV associated B cell lymphoproliferation, lymphoma, immune dysregulation
MALT1 deficiency	*MALT1*	AR	615468	Normal number, poor proliferation	Normal	Normal levels, poor specific antibody response	Bacterial, fungal and viral infections
CARD11 deficiency	*CARD11*	AR LOF	615206	Normal number, predominantly naïve T-cells, poor proliferation	Normal, transitional B cell predominance	Absent/low	*Pneumocystis jirovecii* pneumonia, bacterial and viral infections
BCL10 deficiency	*BCL10*	AR	616098	Normal number, few memory T and Treg cells, poor antigen and anti-CD3 proliferation	Normal number, decreased memory and switched B cells	Low	Recurrent bacterial and viral infections, candidiasis, gastroenteritis
IL-21 deficiency	*IL21*	AR	615767	Normal number, normal/low function	Low, decreased memory and switched B cells	Hypogammaglobulinemia, poor specific antibody responses; increased IgE	Severe early onset colitis, recurrent sinopulmonary infections
IL-21R deficiency	*IL21R*	AR	615207	Normal number, low cytokine production, poor antigen proliferation	Normal, decreased memory and switched B cells		Recurrent infections, *Pneumocystis jiroveci*, *Cryptosporidium* infections, liver disease
OX40 deficiency	*TNFRSF4*	AR	615593	Normal numbers, low antigen specific memory CD4+	Normal numbers, low memory B cells	Normal	Impaired immunity to HHV8, Kaposi's sarcoma
IKBKB deficiency	*IKBKB*	AR	615592	Normal number, absent Treg and γ/δ T cells, impaired TCR activation	Normal number, poor function	Low	Recurrent bacterial, viral, fungal infections, opportunistic infections
NIK deficiency	*MAP3K14*	AR	604655	Normal number, poor proliferation to antigen	Low, low switched memory B cells	Low Ig's	Low NK number and function, recurrent bacterial, viral and *Cryptosporidium* infections
RelB deficiency	*RELB*	AR	604758	Normal number, poor diversity, reduced proliferation to mitogens; no response to Ag	Marked increase in B cell number	Normal Ig levels but Impaired specific antibody responses	Recurrent infections
RelA haploinsufficiency	*RELA*	AD	618287	Normal/increased	Normal	Normal	Chronic mucocutaneous ulceration, Impaired NFkB activation; reduced production of inflammatory cytokines
Moesin deficiency	*MSN*	XL	300988	Normal number, defective migration, proliferation	Low number	Low Ig's over time	Recurrent infections with bacteria, varicella, neutropenia
TFRC deficiency	*TFRC*	AR	616740	Normal number, poor proliferation	Normal number, low memory B cells	Low	Recurrent infections, neutropenia, thrombocytopenia

Table 1 (continued)

c-Rel deficiency	*REL*	AR	164910	Normal, decreased memory CD4, poor proliferation	Low, mostly naïve; few switched memory B cells, impaired proliferation	Low, poor specific antibody responses	Recurrent infections with bacteria, mycobacteria, salmonella and opportunistic organisms. Defective innate immunity
FCHO1 deficiency	*FCHO1*	AR	613437	Low, poor proliferation	Normal number	Normal	Recurrent infections (viral, mycobacteria, bacterial, fungal), lymphoproliferation, failure to thrive, increased activation-induced T-cell death, defective clathrin-mediated endocytosis
PAX1 deficiency (8 patients)	***PAX1***	**AR**	615560	**severe T cell lymphopenia, low TRECs**	**Normal number**	**Normal**	**Omenn-like syndrome (erythroderma, lymphocytosis, eosinophilia, severe/recurrent infections), no thymus, T cell deficiency not corrected by HSCT. Otofaciocervical syndrome type 2, ear abnormalities**
ITPKB deficiency (1 patient)	***ITPKB***	**AR**	NA	**Very few T cells**	**Normal**	**Normal IgM, A; low IgG**	**FTT, recurrent bacterial/fungal infections, pan-leukopenia, anemia, thrombocytopenia**
SASH3 deficiency (5 patients)	***SASH3***	**XL**	NA	**T/NK cell lymphopenia**	**B cell lymphopenia**	**Low, poor specific antibody responses**	**Recurrent sinopulmonary, cutaneous and mucosal infections, refractory autoimmune cyto-/neutropenia**
MAN2B2 deficiency (1 patient)	***MAN2B2***	**AR**	NA	**Low T cells**	**Low B cells**	**Normal/low**	**recurrent infections, vasculitis, arthritis, FTT, microcephaly, neurodevelopmental delay; congenital disorder of glycosylation**
***COPG1 deficiency (*5 patients)**	***COPG1***	**AR**	NA	**T cell lymphopenia**	**Normal**	**Normal but poor Ig response to vaccines**	**recurrent pneumonia, viral respiratory infections, chronic EBV, CMV viremia, FTT, bronchiectasis**
HELIOS deficiency	***IKZF2***	**AD AR**	NA	**Increased activated T cells**	**Normal number; reduced memory**	**Reduced**	**recurrent upper respiratory infections/pneumonia, thrush, mucosal ulcers, chronic lymphadenopathy, SLE, ITP, AIHA (Evan's syndrome), EBV-associated HLH, lymphoma**
IKKα deficiency (1 patient)	***CHUK***	**AR**	NA	**Normal**	**Reduced**	**Low**	**recurrent bacterial, viral, fungal infections, absent secondary lymphoid tissues; skeletal abnormalities, FTT**

SCID/CID spectrum: Infants with SCID who have maternal T cell engraftment may have T cells in normal numbers that do not function normally; these cells may cause autoimmune cytopenias or graft versus host disease. Hypomorphic mutations in several of the genes that cause SCID may result in Omenn syndrome (OS), or "leaky" SCID, or still less profound combined immunodeficiency (CID) phenotypes. Both OS and leaky SCID can be associated with >300 autologous T cells/uL of peripheral blood and reduced, rather than absent, proliferative responses when compared with typical SCID caused by null mutations. A spectrum of clinical findings including typical SCID, OS, leaky SCID, CID, granulomas with T lymphopenia, autoimmunity and CD4 T lymphopenia can be found in an allelic series of *RAG1/2* and other SCID-associated genes. There can be clinical overlap between some genes listed here and those listed in Table 7

Total number of mutant genes: 66. New inborn errors of immunity: 8 (*SLP76* [12], *PAX1* [13, 14], *ITPKB* [15]; *SASH3* [16, 17], *MAN2B2* [18], *COPG1* [19], *IKZF2* [20–23], *CHUK* [24])

SCID severe combined immunodeficiency, *CID* combined immunodeficiency, *EBV* Epstein-Barr virus, *MHC* major histocompatibility complex, *HPV* human papillomavirus, *Treg* T regulatory cell, *XL* X-linked inheritance, *AR* autosomal recessive inheritance, *AD* autosomal dominant inheritance, *LOF* loss-of-function, *GOF* gain-of-function, *FTT* failure to thrive

Table 2 Combined immunodeficiencies with associated or syndromic features

1. Immunodeficiency with Congenital Thrombocytopenia							
Disease	**Genetic defect**	**Inheritance**	**OMIM**	**T cells**	**B cells**	**Ig**	**Associated features**
Wiskott-Aldrich syndrome (WAS LOF)	*WAS*	XL	300392	Progressive decrease in numbers, abnormal lymphocyte responses to anti-CD3	Normal numbers	Low IgM and antibody responses to polysaccharides, often high IgA and IgE	Thrombocytopenia with small platelets, eczema, recurrent bacterial/viral infections, bloody diarrhea, lymphoma, autoimmune disease, IgA- nephropathy. Patients with XL-thrombocytopenia have later onset of complications and more favourable life expectancy but eventually develop similar complications as observed in WAS
WIP deficiency	*WIPF1*	AR	602357	Reduced, defective lymphocyte responses to anti-CD3	Normal or low	Normal, except for high IgE	Thrombocytopenia with or without small platelets, recurrent bacterial and viral infections, eczema, bloody diarrhea; WAS protein absent
Arp2/3-mediated filament branching defect	*ARPC1B*	AR	604223	Normal	Normal numbers	Normal except for high IgA and IgE	Mild thrombocytopenia with normal sized platelets, recurrent invasive infections; colitis, vasculitis, autoantibodies (ANA, ANCA), eosinophilia; defective Arp2/3 filament branching

2. DNA Repair Defects Other Than Those Listed in Table 1							
Disease	**Genetic defect**	**Inheritance**	**OMIM**	**T cells**	**B cells**	**Ig**	**Associated features**
Ataxia-telangiectasia	*ATM*	AR	607585	Progressive decrease, poor proliferation to mitogens; may have low TRECs and T cells by newborn screening (NBS)	Normal	Often low IgA, IgE and IgG subclasses, increased IgM monomers; antibodies variably decreased	Ataxia, telangiectasia especially of sclerae; pulmonary infections; lymphoreticular and other malignancies; increased alpha fetoprotein; increased radiosensitivity, chromosomal instability and chromosomal translocations
Nijmegen breakage syndrome	*NBS1*	AR	602667	Progressive decrease; may have low TRECs and T cells by NBS	Variably reduced	Often low IgA, IgE, and IgG subclasses, increased IgM; antibodies variably decreased	Microcephaly, dysmorphic facies; lymphomas and solid tumors; increased radiosensitivity;, chromosomal instability
Bloom syndrome	*BLM*	AR	604610	Normal	Normal	Low	Short stature, dysmorphic facies sun-sensitive erythema; marrow failure; leukemia, lymphoma; chromosomal instability
Immunodeficiency with centromeric instability and facial anomalies (ICF types 1, 2, 3, 4)	*DNMT3B*	AR	602900	Decreased or normal, responses to PHA may be decreased	Decreased or normal	Hypogammaglobulinemia or agammaglobulinemia, variable antibody deficiency	Facial dysmorphic features, developmental delay, macroglossia; bacterial/opportunistic infections; malabsorption; cytopenias; malignancies; multiradial configurations of chromosomes 1, 9, 16
	ZBTB24	AR	614064	Decreased or normal			Facial dysmorphic features, macroglossia; bacterial/opportunistic infections; malabsorption; cytopenias; malignancies; multiradial configurations of chromosomes 1, 9, 16
	CDCA7	AR	609937	Decreased or normal; responses to PHA may be decreased			
	HELLS	AR	603946	Decreased or normal			
PMS2 Deficiency	*PMS2*	AR	600259	Normal	Low B cells, switched and non-switched	Low IgG and IgA, high IgM, abnormal antibody responses	Recurrent infections; café-au-lait spots; lymphoma, colorectal carcinoma, brain tumors
RNF168 deficiency (Radiosensitivity, Immune Deficiency, Dysmorphic features, Learning difficulties [RIDDLE] syndrome)	*RNF168*	AR	612688	Normal	Normal	Low IgG or IgA	Short stature, mild defect of motor control to ataxia; normal intelligence to learning difficulties; mild facial dysmorphism to microcephaly; increased radiosensitivity
MCM4 deficiency	*MCM4*	AR	602638	Normal	Normal	Normal	NK cells: low number and function; viral infections (EBV, HSV, VZV); short stature; B cell lymphoma; adrenal failure
X-linked reticulate pigmentary disorder (POLA1 deficiency)	*POLA1*	XL	301220	Not assessed	Not assessed	Not assessed	Hyperpigmentation, characteristic facies, lung and GI involvement
POLE1 (Polymerase ε subunit 1) deficiency (FILS syndrome)	*POLE1*	AR	174762	Normal; decreased T cell proliferation	Low memory B cells	Low IgG2 and IgM, lack of antibody to PPS	Recurrent respiratory infections, meningitis; facial dysmorphism, livedo, short stature
POLE2 (Polymerase ε subunit 2) deficiency	*POLE2*	AR	602670	Lymphopenia, lack of TRECS at NBS, absent proliferation in response to antigens	Very low	Hypogammaglobulinemia	Recurrent infections, disseminated BCG infections; autoimmunity (type 1 diabetes), hypothyroidism, facial dysmorphism
Ligase I deficiency	*LIG1*	AR	126391	Lymphopenia, increased γδ T cells, decreased mitogen response	Normal	Hypogammaglobulinemia, Reduced antibody responses	Recurrent bacterial and viral infections; growth retardation; sun sensitivity, radiation sensitivity; macrocytic red blood cells
NSMCE3 deficiency	*NSMCE3*	AR	608243	Decreased number, poor responses to mitogens and antigens	Normal	Normal IgG, IgA, normal to elevated IgM; decreased antibody responses to PPS	Severe lung disease (possibly viral); thymic hypoplasia; chromosomal breakage, radiation sensitivity
ERCC6L2 (Hebo deficiency)	*ERCC6L2*	AR	615667	Lymphopenia	Low	Normal	Facial dysmorphism, microcephaly; bone marrow failure
GINS1 deficiency	*GINS1*	AR	610608	Low or normal	Low or normal	High IgA, low IgM and IgG	Neutropenia; IUGR; NK cells very low
***MCM10* deficiency (1 patient)**	***MCM10***	**AR**	619313	**Low or normal**	**Low**	**Normal IgM, IgA, decreased IgG**	**severe (fatal) CMV infection, HLH-like, phenocopies *GINS1* and *MCM4* deficiencies; ↓ NK cells and NK function**

Table 2 (continued)

3. Thymic Defects with Additional Congenital Anomalies							
Disease	**Genetic defect**	**Inheritance**	**OMIM**	**T cells**	**B cells**	**Ig**	**Associated features**
DiGeorge/velocardio-facial syndrome Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (22q11.2DS)	*Large deletion (3Mb) typically in chromosome 22 (TBX1)*	AD	602054	Decreased or normal, 5% have low TRECs at NBS and <1500 CD3T cells/μL in neonatal period	Normal	Normal or decreased	Hypoparathyroidism; conotruncal cardiac malformation, velopalatal insufficiency; abnormal facies; intellectual disability
DiGeorge/velocardio-facial syndrome	Unknown	Sporadic		Decreased or normal			
TBX1 deficiency	*TBX1*	AD	602054	Decreased or normal, may have low TRECs at NBS			
CHARGE syndrome	*CHD7*	AD	608892	Decreased or normal, may have low TRECs at NBS; response to PHA may be decreased	Normal	Normal or decreased	Coloboma of eye; heart anomaly; choanal atresia; intellectual disability; genital and ear anomalies, CNS malformation; some are SCID-like
	SEMA3E	AD	608166				
	Unknown						
Winged helix nude FOXN1 deficiency	*FOXN1*	AR	601705	Very low	Normal	Decreased	Severe infections; abnormal thymic epithelium, immunodeficiency; congenital alopecia, nail dystrophy; neural tube defect
FOXN1 haploinsufficiency	*FOXN1*	AD	600838	Severe T cell lymphopenia at birth, normalised by adulthood	Normal/ low	Not assessed	Recurrent, viral and bacterial respiratory tract infections; skin involvement (eczema, dermatitis), nail dystrophy
Chromosome 10p13-p14 deletion syndrome (10p13-p14DS)	*Del10p13-p14*	AD	601362	Normal, rarely lymphopenia and decreased lymphoproliferation to mitogens and antigens; hypoplastic thymus may be present	Normal	Normal	Hypoparathyroidism; renal disease; deafness; growth retardation; facial dysmorphism; cardiac defects may be present; recurrent infections +/-
Chromosome 11q deletion syndrome (Jacobsen syndrome)	*11q23del*	AD	147791	Lymphopenia; low NK cells	Decreased B cells and switched memory B cells	Hypogammaglobulinemia, decreased antibody responses	Recurrent respiratory infections; multiple warts; facial dysmorphism, growth retardation

4. Immuno-osseous Dysplasias							
Disease	**Genetic defect**	**Inheritance**	**OMIM**	**T cells**	**B cells**	**Ig**	**Associated features**
Cartilage hair hypoplasia (CHH)	*RMRP*	AR	157660	Varies from severely decreased (SCID) to normal; impaired lymphocyte proliferation	Normal	Normal or reduced, antibodies variably decreased	Short-limbed dwarfism with metaphyseal dysostosis; sparse hair; bone marrow failure; autoimmunity; susceptibility to lymphoma and other cancers; impaired spermatogenesis; neuronal dysplasia of the intestine
Schimke Immuno-osseous dysplasia	*SMARCAL1*	AR	606622	Decreased	Normal	Normal	Short stature, spondyloepiphyseal dysplasia, intrauterine growth retardation; nephropathy; bacterial, viral, fungal infections; may present as SCID; bone marrow failure
MYSM1 deficiency	*MYSM1*	AR	612176	T cell lymphopenia, reduced naïve T cells, low NK cells	B-cell deficiency	Hypogammaglobulinemia	Short stature; recurrent infections; congenital bone marrow failure, myelodysplasia; immunodeficiency affecting B-cells and granulocytes; skeletal anomalies; cataracts; developmental delay
MOPD1 Deficiency (Roifman syndrome)	*RNU4ATAC*	AR	601428	Decreased NK cell function	Decreased total and memory B cells	Hypogammaglobulinemia, variably decreased specific antibodies	Recurrent bacterial infections; lymphadenopathy; spondyloepiphyseal dysplasia, extreme intrauterine growth retardation; retinal dystrophy; facial dysmorphism; may present with microcephaly; short stature
Immunoskeletal dysplasia with neurodevelopmental abnormalities (EXTL3 deficiency)	*EXTL3*	AR	617425	Decreased	Normal	Decreased to normal	Short stature; cervical spinal stenosis, neurodevelopmental impairment; eosinophilia; may have early infant mortality

Table 2 (continued)

5. Hyper IgE Syndromes (HIES)							
Disease	**Genetic defect**	**Inheritance**	**OMIM**	**T cells**	**B cells**	**Ig**	**Associated features**
AD-HIES STAT3 deficiency (Job syndrome)	*STAT3*	AD LOF (dominant negative)	147060	Normal overall; Th17, T follicular helper, MAIT, NKT cells decreased, Tregs may be increased; impaired responses to STAT3-activating cytokines	Normal, reduced memory B cells, BAFF expression increased, impaired responses to STAT3-activating cytokines	Very high IgE, specific antibody production decreased	Distinctive facial features (broad nasal bridge); bacterial infections (boils, pulmonary abscesses, pneumatoceles) due to *S. aureus*, pulmonary Aspergillus, *Pneumocystis jirovecii*; eczema, mucocutaneous candidiasis; hyperextensible joints, osteoporosis and bone fractures, scoliosis, retained primary teeth; coronary and cerebral aneurysms
IL6 receptor deficiency	*IL6R*	AR	147880	Normal/increased; normal responses to mitogens	Normal total and memory B; reduced switched memory B	Normal/low serum IgM, G, A. Very high IgE; specific antibody production low	Recurrent pyogenic infections, cold abscesses; high circulating IL-6 levels
IL6 signal transducer (IL6ST) deficiency (partial)	*IL6ST*	AR	618523	Decreased Th17 cells	Reduced switched and non-switched memory B cells	High IgE, specific antibody production variably affected	Bacterial infections, boils, eczema, pulmonary abscesses, pneumatoceles; bone fractures; scoliosis; retention of primary teeth; craniosynostosis
IL6ST deficiency (partial) (12 patients)	***IL6ST***	**AD**	619752	**Normal, increased naïve, increased Th2**	**Normal total but reduced memory**	**Normal IgM, G, A; hyper-IgE**	**Dermatitis/eczema, eosinophilia, recurrent skin infections, pneumonia, bronchiectasis, pneumatoceles with severe secondary pulmonary aspergillosis, connective tissue defects (scoliosis, face, joints, fractures, palate, tooth retention). Phenocopies aspects of IL6R and IL11R deficiencies (due to unresponsiveness to these cytokines), as well as STAT3 DN/AR ZNF341**
IL6ST deficiency (complete) (6 patients)	***IL6ST***	**AR**	**619751**	**ND death in utero or in neonatal period occurred for most affected individuals)**			**Fatal Stuve-Wiedemann-like syndrome; skeletal dysplasia, osteoporosis, hyperextensibility, lung dysfunction, renal abnormalities, thrombocytopenia, dermatitis, eczema. Defective acute phase response. Completely unresponsive to IL-6 family cytokines**
ZNF341 deficiency AR-HIES	*ZNF341*	AR	618282	Decreased Th17 and NK cells	Normal, reduced memory B cells, impaired responses to STAT3-activating cytokines	High IgE and IgG, specific antibody production decreased	Phenocopy of AD-HIES; mild facial dysmorphism; early onset eczema, MCC, bacterial skin infections, abscesses, recurrent bacterial respiratory infections (S. aureus), lung abscesses and pneumatoceles; hyperextensible joints; bone fractures and retention of primary teeth
ERBIN deficiency	*ERBB2IP*	AD	606944	Increased circulating Treg	Normal	Moderately increased IgE	Recurrent respiratory infections, susceptibility to S. aureus, eczema; hyperextensible joints, scoliosis; arterial dilatation in some patients
Loeys-Dietz syndrome (TGFBR deficiency)	*TGFBR1* *TGFBR2*	AD	609192 610168	Normal	Normal	Elevated IgE	Recurrent respiratory infectons; eczema, food allergies; hyper-extensible joints, scoliosis, retention of primary teeth; aortic aneurisms.
Comel-Netherton syndrome	*SPINK5*	AR	605010	Normal	Low switched and non-switched B cells	High IgE and IgA, Antibody variably decreased	Congenital ichthyosis, bamboo hair, atopic diathesis; increased bacterial infections; failure to thrive
PGM3 deficiency	*PGM3*	AR	172100	CD8 and CD4 T cells may be decreased	Low B and memory B cells	Normal or elevated IgG and IgA, most with high IgE, eosinophilia	Severe atopy; autoimmunity; bacterial and viral infections; skeletal anomalies/dysplasia: short stature, brachydactyly, dysmorphic facial features; intellectual disability and cognitive impairment, delayed CNS myelination in some affected individuals
CARD11 deficiency (heterozygous DN)	*CARD11*	AD LOF	617638	Normal overall, but defective T cell activation and proliferation; skewing toward Th2	Normal to low	High IgE, poor specific antibody production; impaired activation of both NF-κB and mTORC1 pathways	Variable atopy, eczema, food allergies, eosinophilia; cutaneous viral infections, recurrent respiratory infections; lymphoma; CID

6. Defects of Vitamin B12 and Folate Metabolism							
Disease	**Genetic defect**	**Inheritance**	**OMIM**	**T cells**	**B cells**	**Ig**	**Associated features**
Transcobalamin 2 deficiency	*TCN2*	AR	613441	Normal	Variable	Decreased	Megaloblastic anaemia, pancytopenia; if untreated (B12) for prolonged periods results in intellectual disability
SLC46A1/PCFT deficiency causing hereditary folate malabsorption	*SLC46A1*	AR	229050	Variable numbers and activation profile	Variable	Decreased	Megaloblastic anaemia, failure to thrive; if untreated for prolonged periods results in intellectual disability
Methylene-tetrahydrofolate dehydrogenase 1 (MTHFD1) deficiency	*MTHFD1*	AR	172460	Low thymic output, normal in vitro proliferation	Low	Decreased/poor antibody responses to conjugated polysaccharide antigens	Recurrent bacterial infection, *Pneumocystis jirovecii;* megaloblastic anaemia; failure to thrive; neutropenia; seizures, intellectual disability; folate-responsive

7. Anhidrotic Ectodermodysplasia with Immunodeficency (EDA-ID)							
Disease	**Genetic defect**	**Inheritance**	**OMIM**	**T cells**	**B cells**	**Ig**	**Associated features**
EDA-ID due to NEMO /IKBKG deficiency (ectodermal dysplasia, immune deficiency)	*IKBKG*	XL	300248	Normal or decreased, TCR activation impaired	Normal; Low memory and isotype switched B cells	Decreased, some with elevated IgA, IgM, poor specific antibody responses, absent antibodies to polysaccharide antigens	Anhidrotic ectodermal dysplasia (in some); various infections (bacteria, mycobacteria, viruses, fungi); colitis; conical teeth, variable defects of skin, hair and teeth; monocyte dysfunction
EDA-ID due to IKBA GOF mutation	*NFKBIA*	AD GOF	164008	Normal total T cells, TCR activation impaired	Normal B cell numbers, impaired BCR activation, low memory and isotype switched B cells	Decreased IgG and IgA, elevated IgM, poor specific antibody responses, absent antibody to polysaccharide antigens	Anhidrotic ectodermal dysplasia; various infections (bacteria, mycobacteria, viruses, fungi); colitis; variable defects of skin, hair and teeth; T cell and monocyte dysfunction

Table 2 (continued)

EDA-ID due to IKBKB GOF mutation	*IKBKB*	AD GOF	618204	Decreased T cells, impaired TCR activation	Normal number, poor function	Reduced	Recurrent bacterial, viral, fungal infections; variable ectodermal defects

8. Calcium Channel Defects							
Disease	**Genetic defect**	**Inheritance**	**OMIM**	**T cells**	**B cells**	**Ig**	**Associated features**
ORAI-1 deficiency	*ORAI1*	AR	610277	Normal, defective TCR mediated activation	Normal	Normal	Autoimmunity; EDA; non-progressive myopathy
STIM1 deficiency	*STIM1*	AR	605921				
CRACR2A deficiency (1 patient)	***CRACR2A***	**AR**	**NA**	**Mild reduction in T cell numbers**	**Normal**	**Low**	**Later onset, chronic diarrhea, recurrent lower respiratory tract infections, including pneumonia**

9. Other Defects							
Disease	**Genetic defect**	**Inheritance**	**OMIM**	**T cells**	**B cells**	**Ig**	**Associated features**
Purine nucleoside phosphorylase (PNP) deficiency	*PNP*	AR	164050	Progressive decrease	Normal	Normal or low	Autoimmune haemolytic anaemia; neurological impairment
Immunodeficiency with multiple intestinal atresias	*TTC7A*	AR	609332	Variable, but sometimes absent or low TRECs at NBS; may have SCID phenotype at birth	Normal or low	Markedly decreased IgG, IgM, IgA	Bacterial (sepsis), fungal, viral infections; multiple intestinal atresias, often with intrauterine polyhydramnios and early demise
Tricho-Hepato-Enteric Syndrome (THES)	*TTC37*	AR	222470	Impaired IFNγ production	Variably low numbers of switched memory B cells	Hypogammaglobulinemia, may have low antibody responses	Respiratory infections; IUGR; facial dysmorphic features, wooly hair; early onset intractable diarrhea, liver cirrhosis; platelet abnormalities
	SKIV2L		614602				
Hepatic veno-occlusive disease with immunodeficiency (VODI)	*SP110*	AR	604457	Normal (decreased memory T cells)	Normal (decreased memory B cells)	Decreased IgG, IgA, IgM, absent germinal center and tissue plasma cells	Hepatic veno-occlusive disease; susceptibility to *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, CMV, candida; thrombocytopenia; hepatosplenomegaly; cerebrospinal leukodystrophy
BCL11B deficiency	*BCL11B*	AD	617237	Low, poor proliferation	Normal	Normal	Congenital abnormalities, neonatal teeth, dysmorphic facies; absent corpus callosum, neurocognitive deficits
EPG5 deficiency (Vici syndrome)	*EPG5*	AR	615068	Profound depletion of CD4+ cells	Defective	Decreased (particularly IgG2)	Agenesis of the corpus callosum; cataracts; cardiomyopathy; skin hypopigmentation; intellectual disability; microcephaly; recurrent infections, chronic mucocutaneous candidiasis
HOIL1 deficiency	*RBCK1*	AR	610924	Normal numbers	Normal, decreased memory B cells	Poor antibody responses to polysaccharides	Bacterial infections; autoinflammation; amylopectinosis
HOIP deficiency	*RNF31*	AR	612487	Normal numbers	Normal, decreased memory B cells	decreased	Bacterial infections; autoinflammation; amylopectinosis; lymphangiectasia
Hennekam-lymphangiectasia-lymphedema syndrome	*CCBE1*	AR	612753	Low/variable	Low/variable	decreased	Lymphangiectasia and lymphedema with facial abnormalities and other dysmorphic features
	FAT4	AR	612411	Low/variable	Low/variable	decreased	Lymphangiectasia and lymphedema with facial abnormalities and other dysmorphic features
Activating de novo mutations in nuclear factor, erythroid 2-like (NFE2L2)	*NFE2L2*	AD	617744	Not reported	Decreased switched memory B cells	Hypogammaglobulinemia, decreased antibody responses	Recurrent respiratory and skin infections; growth retardation, developmental delay; white matter cerebral lesions; increased level of homocysteine; increased expression of stress response genes
STAT5b deficiency	*STAT5B*	AR	245590	Modestly decreased, reduced Treg number and function	Normal	hypergammaglobulinemia, increased IgE	Growth-hormone insensitive dwarfism; dysmorphic features; eczema; lymphocytic interstitial pneumonitis; prominent autoimmunity
STAT5b deficiency	*STAT5B*	AD (dominant negative)	604260	Normal	Normal	Increased IgE	Growth-failure; eczema (no immune defects compared to AR STAT5 deficiency)
Kabuki syndrome (type 1 and 2)	*KMT2D*	AD	602113	Normal	Normal	Low IgA and occasionally low IgG	Typical facial abnormalities, cleft or high arched palate, skeletal abnormalities, short stature; intellectual disability; congenital heart defects; recurrent infections (otitis media, pneumonia) in 50% of patients; autoimmunity may be present
	KDM6A	XL (females may be affected)	300128				
KMT2A deficiency (Wiedemann-Steiner syndrome)	*KMT2A*	AD	605130	Normal	Decreased switched and non-switched memory B cells	Hypogammaglobulinemia, decreased antibody responses	Respiratory infections; short stature; hypertelorism; hairy elbows; developmental delay, intellectual disability
DIAPH1 deficiency (7 patients)	***DIAPH1***	**AR**	616632	**Reduced naïve T cells**	**Decreased memory B cells**	**Low IgM, normal IgG**	**Seizures, cortical blindness, microcephaly syndrome (SCBMS); recurrent bacterial, viral, fungal infections; B-lymphoma (3/7)**
AIOLOS deficiency (7 patients)	***IKZF3***	**AD**	619437	**Normal**	**Reduced; impaired development**	**Very low**	**EBV susceptibility, recurrent sinopulmonary & respiratory infections, *Pneumocystis jirovecii*, warts (HPV), *M avium*, B cell malignancy**
CD28 deficiency (3 patients)	***CD28***	**AR**	**NA**	**Normal**	**Normal**	**Normal**	Susceptibility to HPV infection only

Total number of mutant genes in Table 2: 69. New inborn errors of immunity: 7 (*MCM10* [29, 30], AR and AD *IL6ST* [31–33], *CRACR2A* [27], *DIAPH1* [34], *IKZF3* [25, 26], *CD28* [28]). Unknown cause of DiGeorge syndrome, unknown cause of CHARGE syndrome, unknown gene(s) within 10p13-14 deletion responsible for phenotype

EDA ectodermal dysplasia anhidrotic, *HSV* herpes simplex virus, *VZV* varicella zoster virus, *BCG Bacillus* Calmette-Guerin, *NBS* newborn screen, *TREC* T cell receptor excision circle (biomarker for low T cells used in NBS), *IUGR* intrauterine growth retardation

Table 3 Predominantly antibody deficiencies

1. Severe Reduction in All Serum Immunoglobulin Isotypes with Profoundly Decreased or Absent B Cells, Agammaglobulinemia					
Disease	**Genetic defect**	**Inheritance**	**OMIM**	**Ig**	**Associated features**
BTK deficiency, X-linked agammaglobulinemia (XLA)	*BTK*	XL	300300	All isotypes decreased in majority of patients, some patients have detectable immunoglobulins	Severe bacterial infections, normal numbers of pro-B cells
μ heavy chain deficiency	*IGHM*	AR	147020	All isotypes decreased	Severe bacterial infections, normal numbers of pro-B cells
λ5 deficiency	*IGLL1*	AR	146770		
Igα deficiency	*CD79A*	AR	112205		
Igβ deficiency	*CD79B*	AR	147245		
BLNK deficiency	*BLNK*	AR	604515		
p110δ deficiency	*PIK3CD*	AR	602839		Severe bacterial infections; autoimmune complications (IBD)
p85 deficiency	*PIK3R1*	AR	615214		Severe bacterial infections, cytopenias, decreased or absent pro-B cells
E47 transcription factor deficiency	*TCF3*	AD	616941		Recurrent bacterial infections
	TCF3	AR	147141		Severe, recurrent bacterial infections, failure to thrive
SLC39A7 (ZIP7) deficiency	*SLC39A7*	AR	601416		Early onset infections, blistering dermatosis, failure to thrive, thrombocytopenia
Hoffman syndrome/TOP2B deficiency	*TOP2B*	AD	126431		Recurrent infections, facial dysmorphism, limb anomalies
FNIP1 deficiency (6 patients)	***FNIP1***	**AR**	619705		**Early onset recurrent infections, bronchiectasis, fibrosis, interstitial pneumoniae; neutropenia (severe or intermittent); Crohn disease (one patient); congenital heart defects, muscular hypotonia; developmental delay**
PU1 deficiency	***SPI1***	**AD**	619707		**Sinopulmonary infections with encapsulated bacteria, viral infections**

2. Severe Reduction in at Least 2 Serum Immunoglobulin Isotypes with Normal or Low Number of B Cells, CVID Phenotype					
Disease	**Genetic defect**	**Inheritance**	**OMIM**	**Ig**	**Associated features**
Common variable immune deficiency with no gene defect specified (CVID)	Unknown	Variable		Low IgG and IgA and/or IgM	Clinical phenotypes vary: most have recurrent infections, some have polyclonal lymphoproliferation, autoimmune cytopenias and/or granulomatous disease
Activated p110δ syndrome (APDS)	*PIK3CD* GOF	AD	615513 (APDS1)	Normal/increased IgM, reduced IgG and IgA	Severe bacterial infections; reduced memory B cells and increased transitional B cells, EBV ± CMV viremia, lymphadenopathy/splenomegaly, autoimmunity, lymphoproliferation, lymphoma
	PIK3R1	AD	616005 (APDS2)		Severe bacterial infections, reduced memory B cells and increased transitional B cells, lymphadenopathy/splenomegaly, lymphoproliferation, lymphoma; developmental delay
PTEN Deficiency (LOF)	*PTEN*	AD	158350	Normal/Decreased	Recurrent infections, Lymphoproliferation, Autoimmunity; developmental delay
CD19 deficiency	*CD19*	AR	107265	Low IgG and IgA and/or IgM	Recurrent infections, may have glomerulonephritis (CD81 mutation abolishes expression of CD19, thereby phenocopying CD19 mutations)
CD81 deficiency	*CD81*	AR	186845	Low IgG, low or normal IgA and IgM	
CD20 deficiency	*CD20*	AR	112210	Low IgG, normal or elevated IgM and IgA	Recurrent infections
CD21 deficiency	*CD21*	AR	120650	Low IgG, impaired anti-pneumococcal response	Recurrent infections
TACI deficiency#	*TNFRSF13B*	AR or AD	604907	Low IgG and IgA and/or IgM	Variable clinical expression and penetrance for monoallelic variants
BAFF receptor deficiency	*TNFRSF13C*	AR	606269	Low IgG and IgM,	Variable clinical expression
TWEAK deficiency	*TNFSF12*	AD	602695	Low IgM and A, lack of anti-pneumococcal antibody	Pneumonia, bacterial infections, warts, thrombocytopenia. neutropenia
TRNT1 deficiency	*TRNT1*	AR	612907	B cell deficiency and hypogammaglobulinemia	congenital sideroblastic anemia, deafness, developmental delay
NFKB1 deficiency	*NFKB1*	AD	164011	Normal or low IgG, IgA, IgM, low or normal B cells, low memory B cells	Recurrent sinopulmonary infections, COPD, EBV proliferation, autoimmune cytopenias, alopecia and autoimmune thyroiditis
NFKB2 deficiency	*NFKB2*	AD	615577	Low serum IgG, A and M; low B cell numbers	Recurrent sinopulmonary infections, alopecia and endocrinopathies
IKAROS deficiency	*IKZF1*	AD (haploinsufficiency)	603023	Low IgG, IgA, IgM, low or normal B cells; B cells and Ig levels reduce with age	Decreased pro-B cells, recurrent sinopulmonary infections; increased risk of ALL, autoimmunity, CVID phenotype
IRF2BP2 deficiency	*IRF2BP2*	AD	615332	Hypogammaglobulinemia, absent IgA	Recurrent infections, possible autoimmunity and inflammatory disease
ATP6AP1 deficiency	*ATP6AP1*	XL	300972	Variable immunoglobulin findings	Hepatopathy, leukopenia, low copper
ARHGEF1 deficiency	*ARHGEF1*	AR	618459	Hypogammaglobulinemia; lack of antibody	Recurrent infections, bronchiectasis
SH3KBP1 (CIN85) deficiency	*SH3KBP1*	XL	300310	IgM, IgG deficiency; loss of antibody	Severe bacterial infections
SEC61A1 deficiency	*SEC61A1*	AD	609213	Hypogammaglobulinemia	Severe recurrent respiratory tract infections
RAC2 deficiency	*RAC2*	AR	602049	Low IgG, IgA, IgM, low or normal B cells; reduced Ab responses following vaccination	Recurrent sinopulmonary infections, selective IgA deficiency; poststreptococcal glomerulonephritis; urticaria
Mannosyl-oligosaccharide glucosidase deficiency	*MOGS*	AR	601336	Low IgG, IgA, IgM, increased B cells; poor Ab responses following vaccination	Bacterial and viral infections; severe neurologic disease; also known as congenital disorder of glycosylation type IIb (CDG-IIb)
PIK3CG deficiency (2 patients)	***PIK3CG***	**AR**	619802	**Reduced memory B cells, hypogammaglobulinemia**	**Recurrent infections, Cytopenia /lymphopenia, eosinophilia, splenomegaly, lymphadenopathy, HLH-like**
BOB1 deficiency (1 patient)	***POU2AF1***	**AR**	NA	**Reduced memory B cells, agammaglobulinemia**	**Recurrent respiratory infections, possible chronic viral infection of CNS with progressive tetraparesia**

Table 3 (continued)

3. Severe Reduction in Serum IgG and IgA with Normal/Elevated IgM and Normal Numbers of B cells, Hyper IgM					
Disease	**Genetic defect**	**Inheritance**	**OMIM**	**Ig**	**Associated features**
AID deficiency	*AICDA*	AR	6055258	IgG and IgA decreased, IgM increased; normal memory B cells but lacking somatic hypermutation	Bacterial infections, enlarged lymph nodes and germinal centers; autoimmunity
		AD	605257	IgG absent or decreased, IgA undetected, IgM increased; normal memory B cells with intact somatic hypermutation	Bacterial infections, enlarged lymph nodes and germinal centers. Mutations uniquely localise to the nuclear export signal.
UNG deficiency	*UNG*	AR	191525	IgG and IgA decreased, IgM increased	Enlarged lymph nodes and germinal centers
INO80 deficiency	*INO80*	AR	610169	IgG and IgA decreased, IgM increased	Severe bacterial infections
MSH6 deficiency	*MSH6*	AR	600678	Variable IgG, defects, increased IgM in some, normal B cells, low switched memory B cells, Ig class switch recombination and somatic hypermutation defects	Family or personal history of cancer
CTNNBL1 deficiency (1 patient)	***CTNNBL1***	**AR**	NA	**Reduced memory B cells, Ig class switch recombination and somatic hypermutation defects, progressive hypogammaglobulinemia**	**CVID, autoimmune cytopenias, recurrent infections, hyperplastic germinal centers**
APRIL deficiency (1 patient)	***TNFSF13***	**AR**	NA	**Normal total B cell counts, Reduced memory B cells, hypogammaglobulinemia**	**CVID, chronic but mild infections, alopecia areata**

4. Isotype, Light Chain, or Functional Deficiencies with Generally Normal Numbers of B Cells					
Disease	**Genetic defect**	**Inheritance**	**OMIM**	**Ig**	**Associated features**
Ig heavy chain mutations and deletions	Mutation or chromosomal deletion at 14q32	AR		One or more IgG and/or IgA subclasses as well as IgE may be absent	May be asymptomatic
Kappa chain deficiency	*IGKC*	AR	147200	All immunoglobulins have lambda light chain	Asymptomatic
Isolated IgG subclass deficiency	Unknown	?		Reduction in one or more IgG subclass	Usually asymptomatic, a minority may have poor antibody response to specific antigens and recurrent viral/bacterial infections
IgG subclass deficiency with IgA deficiency	Unknown	?		Reduced IgA with decrease in one or more IgG subclass	Recurrent bacterial infections May be asymptomatic
Selective IgA deficiency	Unknown	?		Absent IgA with other isotypes normal, normal subclasses and specific antibodies	May be asymptomatic Bacterial infections, autoimmunity mildly increased
Specific antibody deficiency with normal Ig levels and normal B cells	Unknown	?		Normal	Reduced ability to produce antibodies to specific antigens
Transient hypogammaglobulinemia of infancy	Unknown	?		IgG and IgA decreased	Normal ability to produce antibodies to vaccine antigens, usually not associated with significant infections
CARD11 GOF	*CARD11*	AD GOF	616452	polyclonal B cell lymphocytosis due to constitutive NF-κB activation	Splenomegaly, lymphadenopathy, poor vaccine response
Selective IgM deficiency	Unknown	?		Absent serum IgM	Pneumococcal / bacterial

Common variable immunodeficiency disorders (CVID) include several clinical and laboratory phenotypes that may be caused by distinct genetic and/or environmental factors. Some patients with CVID and no known genetic defect have markedly reduced numbers of B cells as well as hypogammaglobulinemia. Identification of causal variants can assist in defining treatment. In addition to monogenic causes on this table, a small minority of patients with XLP (Table 4), WHIM syndrome (Table 6), ICF (Table 2), VODI (Table 2), thymoma with immunodeficiency (Good syndrome) or myelodysplasia are first seen by an immunologist because of recurrent infections, hypogammaglobulinemia and normal or reduced numbers of B cells

Total number of mutant genes in Table 3: 45. New inborn errors of immunity: 6 (*FNIP1* [35, 36], *SP1I* [37], *PIK3CG* [38, 39], *POU2AF1* [40], *CTNNBL1* [41], *TNSRSF13* [42])

EBV Epstein-Barr virus, *COPD* chronic obstructive pulmonary disease

[#]Heterozygous variants in *TNFRSF13B* have been detected in healthy individuals, thus such variants are likely to be disease-modifying rather than disease-causing

Table 4 Diseases of immune dysregulation

1. Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (FHL syndromes)							
Disease	**Genetic defect**	**Inheritance**	**OMIM**	**Circulating T Cells**	**Circulating B cells**	**Functional defect**	**Associated Features**
Perforin deficiency (FHL2)	*PRF1*	AR	170280	Increased activated T cells	Normal	Decreased to absent NK and CTL activities cytotoxicity	Fever, HSM, hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), cytopenias
UNC13D / Munc13-4 deficiency (FHL3)	*UNC13D*	AR	608897	Increased activated T cells	Normal	Decreased to absent NK and CTL activities (cytotoxicity and/or degranulation)	Fever, HSM, HLH, cytopenias,
Syntaxin 11 deficiency (FHL4)	*STX11*	AR	605014				
STXBP2 / Munc18-2 deficiency (FHL5)	*STXBP2*	AR or AD	601717				
FAAP24 deficiency	*FAAP24*	AR	610884	Increased activated T cells	Normal	Failure to kill autologous EBV transformed B cells. Normal NK cell function	EBV-driven lymphoproliferative disease
SLC7A7 deficiency	*SLC7A7*	AR	222700	Normal	Normal	Hyper-inflammatory response of macrophages Normal NK cell function	Lysinuric protein intolerance, bleeding tendency, alveolar proteinosis
RHOG deficiency (1 patient)	***RHOG***	**AR**	NA	**Normal**	**Slightly reduced**	**Impaired CTL and NK cell cytotoxicity**	**HLH (hemophagocytosis, hepatosplenomegaly, fever, cytopenias, low hemoglobin, hyper-triglyceridemia, elevated ferritin, sCD25)**

2. FHL Syndromes with Hypopigmentation							
Disease	**Genetic defect**	**Inheritance**	**OMIM**	**Circulating T Cells**	**Circulating B cells**	**Functional defect**	**Associated Features**
Chediak-Higashi syndrome	*LYST*	AR	606897	Increased activated T cells	Normal	Decreased NK and CTL activities (cytotoxicity and/or degranulation)	Partial albinism, recurrent infections, fever, HSM, HLH, giant lysosomes, neutropenia, cytopenias, bleeding tendency, progressive neurological dysfunction
Griscelli syndrome, type 2	*RAB27A*	AR	603868	Normal	Normal	Decreased NK and CTL activities (cytotoxicity and/or degranulation)	Partial albinism, fever, HSM, HLH, cytopenias
Hermansky-Pudlak syndrome, type 2	*AP3B1*	AR	603401	Normal	Normal	Decreased NK and CTL activities (cytotoxicity and/or degranulation)	Partial albinism, recurrent infections, pulmonary fibrosis, increased bleeding, neutropenia, HLH
Hermansky-Pudlak syndrome, type 10	*AP3D1*	AR	617050	Normal	Normal	Decreased NK and CTL activities (cytotoxicity and/or degranulation)	Oculocutaneous albinism, severe neutropenia, recurrent infections, seizures, hearing loss and neurodevelopmental delay
CEBPE neofunction (3 patients)	***CEBPE***	**AR GOF**	**245480**	**Mild reduction**	**Not done**	**Autoinflammasome activation/ ↑ IFN gene expression, altered chromatin occupancy of mutant CEBPE, and transcriptional changes**	**Recurrent abdominal pain, aseptic fever, systemic inflammation; abscesses, ulceration, infections; mild bleeding diathesis**

3. Regulatory T Cell Defects							
Disease	**Genetic defect**	**Inheritance**	**OMIM**	**Circulating T Cells**	**Circulating B cells**	**Functional defect**	**Associated Features**
IPEX, immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy X-linked	*FOXP3*	XL	300292	Normal	Normal	Lack of (and/or impaired function of) $CD4^+$ $CD25^+$ $FOXP3^+$ regulatory T cells (Tregs)	Autoimmune enteropathy, early onset diabetes, thyroiditis hemolytic anemia, thrombocytopenia, eczema, elevated IgE and IgA
CD25 deficiency	*IL2RA*	AR	147730	Normal to decreased	Normal	No CD4+C25+ cells with impaired function of Tregs cells	Lymphoproliferation, autoimmunity, impaired T cell proliferation in vitro
CD122 deficiency	*IL2RB*	AR	618495	Increased memory CD8 T cells, decreased Tregs	Increased memory B cells	Diminished IL2Rβ expression, dysregulated signaling in response to IL-2/IL-15; increased immature NK cells	Lymphoproliferation, lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, autoimmune hemolytic anemia, dermatitis, enteropathy, hypergammaglobulinemia, recurrent viral (EBV, CMV) infections
CTLA4 haploinsufficiency (ALPS-V)	*CTLA4*	AD	123890	Decreased	Decreased	Impaired function of Tregs.	Autoimmune cytopenias, enteropathy, interstitial lung disease, extra-lymphoid lymphocytic infiltration, recurrent infections
LRBA deficiency	*LRBA*	AR	606453	Normal or decreased CD4 numbers T cell dysregulation	Low or normal numbers of B cells	Reduced IgG and IgA in most	Recurrent infections, inflammatory bowel disease, autoimmunity
DEF6 deficiency	*DEF6*	AR	610094	Mild CD4 and CD8 lymphopenia	Low or normal numbers of B cells	Impaired Treg function	Enteropathy, hepatosplenomegaly, cardiomyopathy, recurrent infections

Table 4 (continued)

STAT3 GOF mutation	*STAT3*	AD GOF	102582	Decreased	Decreased	Enhanced STAT3 signaling, leading to increased Th17 cell differentiation, lymphoproliferation and autoimmunity. Decreased Tregs and impaired function	Lymphoproliferation, solid organ autoimmunity, recurrent infections
BACH2 deficiency	*BACH2*	AD	605394	Progressive T cell lymphopenia	Impaired memory B cell development	Haploinsufficiency for a critical lineage specification transcription factor	Lymphocytic colitis, sinopulmonary infections
FERMT1 deficiency	*FERMT1*	AR	173650	Normal	Normal	Intracellular accumulation of IgG, IgM, IgA, and C3 in colloid bodies under the basement membrane	Dermatosis characterized by congenital blistering, skin atrophy, photosensitivity, skin fragility, and scaling
IKAROS GOF (8 patients)	***IKZF1***	**AD GOF**	NA	**Normal**	**Normal/mild decrease**	**Increased binding of mutant IKAROS to DNA/target genes**	**Multiple autoimmune features (diabetes, colitis, thyroiditis), allergy, lymphoproliferation, plasma cell expansion (IgG4+), Evans Syndrome, recurrent infections**

4. Autoimmunity with or without Lymphoproliferation							
Disease	**Genetic defect**	**Inheritance**	**OMIM**	**Circulating T Cells**	**Circulating B cells**	**Functional defect**	**Associated Features**
APECED (APS-1), autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dystrophy	*AIRE*	AR or AD	240300	Normal	Normal	AIRE serves as check-point in the thymus for negative selection of autoreactive T cells and for generation of Tregs	Autoimmunity: hypoparathyroidism, hypothyroidism, adrenal insufficiency, diabetes, gonadal dysfunction and other endocrine abnormalities; dental enamel hypoplasia, alopecia areata enteropathy, pernicious anemia; chronic mucocutaneous candidiasis
ITCH deficiency	*ITCH*	AR	606409			Itch deficiency may cause immune dysregulation by	Early-onset chronic lung disease (interstitial pneumonitis), autoimmunity (thyroiditis, type I
				Not assessed	Not assessed	affecting both anergy induction in auto-reactive effector T cells and generation of Tregs	diabetes, chronic diarrhea/enteropathy, and hepatitis), failure to thrive, developmental delay, dysmorphic facial features
Tripeptidyl-Peptidase II Deficiency	*TPP2*	AR	190470	Decreased	Decreased	TPP2 deficiency results in premature immunosenescence and immune dysregulation	Variable lymphoproliferation, severe autoimmune cytopenias, hypergammaglobulinemia, recurrent infections
JAK1 GOF	*JAK1*	AD GOF	147795	Not assessed	Not assessed	Hyperactive JAK1	HSM, eosinophilia, eosinophilic enteritis, thyroid disease, poor growth, viral infections
Prolidase deficiency	*PEPD*	AR	613230	Normal	Normal	Peptidase D	Autoantibodies common, chronic skin ulcers, eczema, infections
SOCS1 haploinsufficiency (15 patients)	***SOCS1***	**AD**	619375	**Decreased**	**Reduced switched memory B cells**	**↑ pSTAT1, ↑ type I/II IFN signature**	**Early onset severe multisystemic autoimmunity, neutropenia, lymphopenia, ITP, AIHA, SLE, GN, hepatosplenomegaly, psoriasis, arthritis, thyroiditis, hepatitis; recurrent bacterial infections. Incomplete penetrance**
PD-1 deficiency (1 patient)	***PDCD1***	**AR**	NA	**Mostly intact**	**Normal**	**Lack of PD-1 on patient PBMCs, reduced IFNγ production in response to mycobacterial stimuli**	**Tuberculosis, autoimmunity (T1D, hypothyroidism, JIA), fatal pulmonary autoimmunity, hepatosplenomegaly**

5. Immune Dysregulation with Colitis							
Disease	**Genetic defect**	**Inheritance**	**OMIM**	**Circulating T Cells**	**Circulating B cells**	**Functional defect**	**Associated Features**
IL-10 deficiency	*IL10*	AR	124092	Normal	Normal	No functional IL-10 secretion	Inflammatory bowel disease (IBD) Folliculitis, recurrent respiratory diseases, arthritis,
IL-10R deficiency	*IL10RA*	AR	146933	Normal	Normal	Leukocytes unresponsive to IL-10	IBD, Folliculitis, recurrent respiratory diseases, arthritis, lymphoma
	IL10RB	AR	123889	Normal	Normal	Leukocytes unresponsive to IL-10, and IL-22, IL-26, IL-28A, IL-28B and IL-29	
NFAT5 haploinsufficiency	*NFAT5*	AD	604708	Normal	Normal	Decreased memory B cells and plasmablasts	IBD, recurrent sinopulmonary infections
TGFB1 deficiency	*TGFB1*	AR	618213	Normal	Normal	Decreased T cell proliferation in response to anti-CD3	IBD, immunodeficiency, recurrent viral infections, microcephaly, and encephalopathy
RIPK1	*RIPK1*	AR	618108	Reduced	Normal/ Reduced	Reduced activation of MAPK, NFkB pathways to	Recurrent infections, early-onset IBD, progressive polyarthritis
ELF4 deficiency (3 patients)	***ELF4***	**XL**	301074	**Normal**	**Normal**	**hyper inflammatory macrophages**	**Early onset IBD/mucosal autoinflammation, fevers, ulcers, Responded to IL-1, TNF or IL-12p40 blockade**

Table 4 (continued)

6. Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome (ALPS, Canale-Smith syndrome)							
Disease	**Genetic defect**	**Inheritance**	**OMIM**	**Circulating T Cells**	**Circulating B cells**	**Functional defect**	**Associated Features**
ALPS-FAS	*TNFRSF6*	AD AR	134637	Increased TCR α/β+ $CD4^-CD8^-$ double negative (DN) T cells	Normal, low memory B cells	Apoptosis defect FAS mediated	Splenomegaly, adenopathies, autoimmune cytopenias, increased lymphoma risk, IgG and A normal or increased, elevated serum FasL, IL-10, vitamin B12
ALPS-FASLG	*TNFSF6*	AR	134638	Increased DN T cells	Normal	Apoptosis defect FASL mediated	Splenomegaly, adenopathies, autoimmune cytopenias, SLE, soluble FasL is not elevated
ALPS-Caspase10	*CASP10*	AD	601762	Increased DN T cells	Normal	Defective lymphocyte apoptosis	Adenopathies, splenomegaly, autoimmunity
ALPS-Caspase 8	*CASP8*	AR	601763	Slightly increased DN T cells	Normal	Defective lymphocyte apoptosis and activation	Adenopathies, splenomegaly, bacterial and viral infections, hypogammaglobulinemia
FADD deficiency	*FADD*	AR	602457	Increased DN T cells	Normal	Defective lymphocyte apoptosis	Functional hyposplenism, bacterial and viral infections, recurrent episodes of encephalopathy and liver dysfunction

7. Susceptibility to EBV and Lymphoproliferative Conditions							
Disease	**Genetic defect**	**Inheritance**	**OMIM**	**Circulating T Cells**	**Circulating B cells**	**Functional defect**	**Associated Features**
SAP deficiency (XLP1)	*SH2D1A*	XL	300490	Normal or Increased activated T cells	Reduced Memory B cells	Reduced NK cell and CTL cytotoxic activity	Clinical and immunologic features triggered by EBV infection: HLH, Lymphoproliferation, Aplastic anaemia, Lymphoma. Hypogammaglobulinemia, Absent iNKT cells
XIAP deficiency (XLP2)	*XIAP*	XL	300079	Normal or Increased activated T cells; low/normal iNK T cells	Normal or reduced Memory B cells	Increased T cells susceptibility to apoptosis to CD95 and enhanced activation-induced cell death (AICD)	EBV infection, Splenomegaly, lymphoproliferation HLH, Colitis, IBD, hepatitis Low iNKT cells
CD27 deficiency	*CD27*	AR	615122	Normal	No memory B cells	hypogammaglobulinemia; poor Ab responses to some vaccines/infections	Features triggered by EBV infection, HLH, aplastic anemia, low iNKT cells, B-lymphoma
CD70 deficiency	*CD70*	AR	602840	Normal number, low Treg, poor activation and function	Decreased memory B cells	hypogammaglobulinemia; poor Ab responses to some vaccines/infections	EBV susceptibility, Hodgkin lymphoma; autoimmunity in some patients
CTPS1 deficiency	*CTPS1*	AR	615897	Normal to low, but reduced activation, proliferation	Decreased memory B cells	Normal/high IgG poor proliferation to antigen	Recurrent/chronic bacterial and viral infections (EBV, VZV), EBV lymphoproliferation, B-cell non-Hodgkin lymphoma
CD137 deficiency (41BB)	*TNFRSF9*	AR	602250	Normal	Normal	Low IgG, low IgA, poor responses to T cell-dependent and T cell independent antigens, decreased T cell proliferation,$IFN\gamma$ secretion, cytotoxicity	EBV lymphoproliferation, B-cell lymphoma, chronic active EBV infection
RASGRP1 deficiency	*RASGRP1*	AR	603962	Poor activation, proliferation, motility. Reduced naïve T cells	Poor activation, proliferation, motility	Normal IgM, IgG, increased IgA	Recurrent pneumonia, herpesvirus infections, EBV associated lymphoma Decreased NK cell function
RLTPR deficiency	*CARMIL2*	AR	610859	Normal number, high CD4, increased naïve $CD4^+$ and $CD8^+$, low Treg and MAIT, poor CD28-induced function	Normal B cell numbers, reduced memory B cells	Normal to low, poor T dependent antibody response	Recurrent bacterial, fungal and mycobacterial infections, viral warts, molluscum and EBV lymphoproliferative and other malignancy, atopy
X-linked magnesium EBV and neoplasia (XMEN)	*MAGT1*	XL	300853	Low CD4 Low recent thymic emigrant cells, inverted CD4/CD8 ratio, reduced MAIT cells, poor proliferation to CD3	Normal but decreased memory B cells	Progressive hypogammaglobulinemia Reduced NK cell and CTL cytotoxic activity due to impaired expression of NKG2D	EBV infection, lymphoma, viral infections, respiratory and GI infections Glycosylation defects
PRKCD deficiency	*PRKCD*	AR	615559	Normal	Low memory B cells, high CD5 B cells	Apoptotic defect in B cells	Recurrent infections, EBV chronic infection, lymphoproliferation, SLE-like autoimmunity (nephrotic and antiphospholipid syndromes), low IgG
TET2 deficiency (3 patients)	***TET2***	**AR**	**619126**	**Increased $CD4^-CD8^-$ T cells**	**Low memory B cells**	**DNA hypermethylation, defective FAS-mediated apoptosis**	**ALPS-like, recurrent viral infections, EBV viremia, lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, autoimmunity, B-lymphoma, FTT, developmental delay**

Total number of mutant genes in Table IV: 52. New inborn errors of immunity: 7 (*RHOG* [43], *CEBPE* [51], AD GOF *IKZF1* [52], *SOCS1* [44–46], *PDCD1* [47], *ELF4* [48], *TET2* [50])

FHL familial hemophagocytic lymphohistiocytosis, *HLH* hemophagocytic lymphohistiocytosis, *HSM* hepatosplenomegaly, *DN* double-negative, *SLE* systemic lupus erythematous, *IBD* inflammatory bowel disease

Table 5 Congenital defects of phagocyte number or function

1. Congenital Neutropenias						
Disease	**Genetic defect**	**Inheritance**	**OMIM**	**Affected cells**	**Affected function**	**Associated features**
Elastase deficiency (Severe congenital neutropenia [SCN] 1)	*ELANE*	AD	130130	N	Myeloid differentiation	Susceptibility to MDS/leukemia Severe congenital neutropenia or cyclic neutropenia
GFI 1 deficiency (SCN2)	*GFI1*	AD	600871	N	Myeloid differentiation	B/T lymphopenia
HAX1 deficiency (Kostmann Disease) (SCN3)	*HAX1*	AR	605998	N	Myeloid differentiation	Cognitive and neurological defects in patients with defects in both HAX1 isoforms, susceptibility to MDS/leukemia
G6PC3 deficiency (SCN4)	*G6PC3*	AR	611045	N	Myeloid differentiation, chemotaxis, O_2^- production	Structural heart defects, urogenital abnormalities, inner ear deafness, and venous angiectasias of trunks and limbs
VPS45 deficiency (SCN5)	*VPS45*	AR	610035	N	Myeloid differentiation, migration	Extramedullary hematopoiesis, bone marrow fibrosis, nephromegaly
Glycogen storage disease type 1b	*G6PT1*	AR	602671	N + M	Myeloid differentiation, chemotaxis, O_2^- production	Fasting hypoglycemia, lactic acidosis, hyperlipidemia, hepatomegaly
X-linked neutropenia/myelodysplasia	*WAS*	XL GOF	300299	N	Differentiation, mitosis. Results from GOF mutations in GTPase binding domain of WASp	Neutropenia, myeloid maturation arrest, monocytopenia, variable lymphoid anomalies
P14/LAMTOR2 deficiency	*LAMTOR2*	AR	610389	N + M	Endosomal biogenesis	Neutropenia Hypogammaglobulinemia ↓CD8 cytotoxicity, partial albinism, growth failure
Barth Syndrome (3-Methylglutaconic aciduria type II)	*TAZ*	XL	300394	N+L Mel	Mitochondrial function	Cardiomyopathy, myopathy, growth retardation, neutropenia
Cohen syndrome	*VPS13B*	AR	607817	N	Myeloid differentiation	Dysmorphism, mental retardation, obesity, deafness, neutropenia
Clericuzio syndrome (Poikiloderma with neutropenia)	*USB1*	AR	613276	N	Myeloid differentiation	Retinopathy, developmental delay, facial dysmorphisms, poikiloderma
JAGN1 deficiency	*JAGN1*	AR	616012	N	Myeloid differentiation	Myeloid maturation arrest, osteopenia
3-Methylglutaconic aciduria	*CLPB*	AR	616254	N	Myeloid differentiation Mitochondrial protein	Neurocognitive developmental aberrations, microcephaly, hypoglycemia, hypotonia, ataxia, seizures, cataracts, IUGR
G-CSF receptor deficiency	*CSF3R*	AR	138971	N	Stress granulopoiesis disturbed	
SMARCD2 deficiency	*SMARCD2*	AR	601736	N	Chromatin remodeling, Myeloid differentiation and neutrophil functional defect	Neutropenia, developmental aberrations, bones, hematopoietic stem cells, myelodysplasia
Specific granule deficiency	*CEBPE*	AR	189965	N	Terminal maturation and global dysfunction	Neutropenia, Neutrophils with bilobed nuclei
Shwachman-Diamond Syndrome	*SBDS*	AR	607444	N	Neutrophil maturation, chemotaxis, ribosomal biogenesis	Pancytopenia, exocrine pancreatic insufficiency, chondrodysplasia
	DNAJC21	AR	617052	N + HSC		Pancytopenia, exocrine pancreatic insufficiency
	EFL1	AR	617941	N + HSC		
HYOU1 deficiency	*HYOU1*	AR	601746	N	Unfolded protein response	Hypoglycemia, inflammatory complications
SRP54 deficiency	*SRP54*	AD	604857	N	Protein translocation to ER, myeloid differentiation and neutrophil functional defect	Neutropenia, exocrine pancreatic insufficiency
CXCR2 deficiency (6 patients)	***CXCR2***	**AR**	619407	**N**	**Reduced expression of CXCR2 on patient cells, impaired responses to CXCL8**	**Profound neutropenia, myelokathexis, recurrent gingivitis, oral ulcers, hypergammaglobulinemia**

2. Defects of Motility						
Disease	**Genetic defect**	**Inheritance**	**OMIM**	**Affected cells**	**Affected function**	**Associated features**
Leukocyte adhesion deficiency type 1 (LAD1)	*ITGB2*	AR	600065	N + M + L + NK	Adherence, Chemotaxis, Endocytosis, T/NK cytotoxicity	Delayed cord separation, skin ulcers, periodontitis, leukocytosis
Leukocyte adhesion deficiency type 2 (LAD2)	*SLC35C1*	AR	605881	N + M	Rolling, chemotaxis	Mild LAD type 1 features with hh-blood group, growth retardation, developmental delay
Leukocyte adhesion deficiency type 3 (LAD3)	*FERMT3*	AR	607901	N + M + L + NK	Adherence, chemotaxis	LAD type 1 plus bleeding tendency
Rac2 deficiency	*RAC2*	AD LOF	608203	N	Adherence, chemotaxis O_2^- production	Poor wound healing, leukocytosis
β actin deficiency	*ACTB*	AD	102630	N + M	Motility	Mental retardation, short stature
Localized juvenile periodontitis	*FPR1*	AR	136537	N	Formylpeptide induced chemotaxis	Periodontitis only
Papillon-Lefèvre Syndrome	*CTSC*	AR	602365	N + M	Chemotaxis	Periodontitis, palmoplantar hyperkeratosis in some patients
WDR1 deficiency	*WDR1*	AR	604734	N	Spreading, survival, chemotaxis	Mild neutropenia, poor wound healing, severe stomatitis, neutrophil nuclei herniate
Cystic fibrosis	*CFTR*	AR	602421	M only	Chemotaxis	Respiratory infections, pancreatic insufficiency, elevated sweat chloride
Neutropenia with combined immune deficiency due to MKL1 deficiency	*MKL1*	AR	606078	N + M +L + NK	Impaired expression of cytoskeletal genes	Mild thrombocytopenia

Table 5 (continued)

3.Defects of Respiratory Burst						
Disease	**Genetic defect**	**Inheritance**	**OMIM**	**Affected cells**	**Affected function**	**Associated features**
X-linked chronic granulomatous disease (CGD), gp91phox	*CYBB*	XL	306400	N + M	Killing (faulty O_2^- production)	Infections, autoinflammatory phenotype, IBD McLeod phenotype in patients with deletions extending into the contiguous Kell locus
Autosomal recessive CGD	*CYBA*	AR	608508			Infections, autoinflammatory phenotype
	CYBC1		618334			
	NCF1		608512			
	NCF2		608515			
	NCF4		613960			
G6PD deficiency class I	*G6PD*	XL	305900	N	Reduced O2− production	Infections

4. Other Non-Lymphoid Defects						
Disease	**Genetic defect**	**Inheritance**	**OMIM**	**Affected cells**	**Affected function**	**Associated features**
GATA2 deficiency	*GATA2*	AD	137295	Monocytes + peripheral DC	Multi lineage cytopenias	Susceptibility to mycobacteria, HPV, histoplasmosis, alveolar proteinosis, MDS/AML/CMML, lymphedema
Pulmonary alveolar proteinosis	*CSF2RA*	XL (Biallelic mutations in pseudo-autosomal gene)	300770	Alveolar macrophages	GM-CSF signaling	Alveolar proteinosis
	CSFR2B	AR	614370			

Total number of mutant genes in Table 5: 42. New inborn errors of immunity: 1 (*CXCR2* [53, 54]). Removed: Cyclic neutropenia was merged with elastase deficiency

MDS myelodysplastic syndrome, *IUGR* intrauterine growth retardation, *LAD* leukocyte adhesion deficiency, *AML* acute myelogenous leukemia, *CMML* chronic myelomonocytic leukemia, *N* neutrophil, *M* monocyte, *MEL* melanocyte, *L* lymphocyte, *NK* natural killer

Table 6 Defects in intrinsic and innate immunity

1. Mendelian Susceptibility to mycobacterial disease (MSMD)						
Disease	**Genetic defect**	**Inheritance**	**OMIM**	**Affected cells**	**Affected function**	**Associated features**
IL-12 and IL-23 receptor β1 chain deficiency	*IL12RB1*	AR	601604	L + NK	IFN-γ secretion	Susceptibility to mycobacteria and *Salmonella*
IL-12p40 (IL-12 and IL-23) deficiency	*IL12B*	AR	161561	M		
IL-12Rβ2 deficiency	*IL12RB2*	AR	601642	L + NK		
IL-23R deficiency	*IL23R*	AR	607562	L +NK		
IFN-γ receptor 1 deficiency	*IFNGR1*	AR	209950	M + L	IFN-γ binding and signaling	
		AD	615978	M + L		
IFN-γ receptor 2 deficiency	*IFNGR2*	AR	147569	M + L	IFN-γ signaling	
STAT1 deficiency	*STAT1*	AD LOF	614892	M + L		
Macrophage gp91 phox deficiency	*CYBB*	XL	300645	Macrophage only	Killing (faulty O_2^- production)	Isolated susceptibility to mycobacteria
IRF8 deficiency	*IRF8*	AD	614893	M + L	Impaired development of cDCs and Th1* cells	Susceptibility to mycobacteria
		AR	226990	M	Lack of circulating monocytes and DCs, reduced NK cell numbers and function reported in some patients	Susceptibility to mycobacteria and multiple other infectious agents including EBV
SPPL2a deficiency	*SPPL2A*	AR	608238	M + L	Impaired development of cDCs and Th1* cells	Susceptibility to mycobacteria and *Salmonella*
Tyk2 deficiency	*TYK2*	AR	611521	M + L	Impaired cellular responses to IL-10, IL-12, IL-23, and type I IFNs	Susceptibility to intracellular bacteria (mycobacteria, Salmonella), and viruses
P1104A TYK2 homozygosity	*TYK2*	AR	176941	L	Impaired cellular responses to IL-23	MSMD or tuberculosis
ISG15 deficiency	*ISG15*	AR	147571		IFNγ production defect	Susceptibility to mycobacteria (BCG), brain calcification
RORγt deficiency	*RORC*	AR	602943	L + NK	Lack of functional RORγT protein, IFNγ production defect, complete absence of IL-17A/F-producing T cells	Susceptibility to mycobacteria and candida
JAK1 deficiency	*JAK1*	AR LOF	147795	N + L	Reduced JAK1 activation to cytokines, Reduced IFNγ production	Susceptibility to mycobacteria and viruses, urothelial carcinoma
T-bet deficiency (1 patient)	***TBX21***	**AR**	**619630**	**L**	**↓ IFN-γ and TNF-α production by γδ T cells, MAIT cells, iNKT cells, NK cells, and CD4⁺ T cells**	**Susceptibility to mycobacteria**
IFNγ deficiency (2 patients)	***IFNG***	**AR**	**618963**	**L**	**No IFN-γ production by patient T and NK cells**	**Susceptibility to mycobacteria**

2. Epidermodysplasia verruciformis (HPV)						
Disease	**Genetic defect**	**Inheritance**	**OMIM**	**Affected cells**	**Affected function**	**Associated features**
EVER1 deficiency	*TMC6*	AR	605828	Keratinocytes	EVER1, EVER2 and CIB1 form a complex in keratinocytes	Human papillomavirus (HPV) (group B1) infections and cancer of the skin (typical EV)
EVER2 deficiency	*TMC8*		605829			
CIB1 deficiency	*CIB1*		618267			
WHIM (Warts, Hypogammaglobulinemia, infections, Myelokathexis) syndrome	*CXCR4*	AD GOF	162643	Leukocytes	Increased response of the CXCR4 chemokine receptor to its ligand CXCL12 (SDF-1)	Warts (HPV) infection, neutropenia, low B cell number, hypogammaglobulinemia

3. Predisposition to Severe Viral Infection						
Disease	**Genetic defect**	**Inheritance**	**OMIM**	**Affected cells**	**Affected function**	**Associated features**
STAT1 deficiency	*STAT1*	AR LOF	600555	Leukocytes and other cells	STAT1-dependent IFN-α/β γ and λ responses	Severe viral infections, mycobacterial infection
STAT2 deficiency	*STAT2*	AR	600556	Leukocytes and other cells	STAT2-dependent IFN-α/β and λ response	Severe viral infections (disseminated vaccine-strain measles)
IRF9 deficiency	*IRF9*	AR	147574*	Leukocytes and other cells	IRF9- and ISGF3-dependent IFN-α/β and λ responses	Severe influenza disease
IRF7 deficiency	*IRF7*	AR	605047	Leukocytes, plasmacytoid dendritic cells, non-hematopoietic cells	IFN-α, β and γ production and IFN-λ production	
IFNAR1 deficiency	*IFNAR1*	AR	107450*	Leukocytes and other cells	IFNAR1-dependent responses to IFN-α/β	Severe disease caused by Yellow Fever vaccine and Measles vaccine
IFNAR2 deficiency	*IFNAR2*	AR	602376	Broadly expressed	IFNAR2-dependent responses to IFN-α/β	Severe viral infections (disseminated vaccine-strain measles, HHV6)
CD16 deficiency	*FCGR3A*	AR	146740	NK cells	Altered NK cells function	Severe herpes viral infections, particularly VZV, Epstein Barr virus (EBV), and (HPV)
MDA5 deficiency	*IFIH1*	AR LOF	606951	Broadly expressed	Viral recognition and IFN induction	Rhinovirus and other RNA viruses
***NOS2* deficiency (1 patient)**	***NOS2***	**AR**	NA	**Myeloid cells**	**Mutant NOS2 failed to induce nitrous oxide**	**Severe (fatal) susceptibility to CMV-induced disease; pneumocystis pneumonia secondary to CMV; intact responses to infection with other herpes viruses (EBV, VZV, HSV)**
***ZNFX1* deficiency (28 patients)**	***ZNFX1***	**AR**	**619644**	**Broadly expressed**	**↑ ISG in response to poly I/C**	**Severe infections by RNA/DNA viruses, mycobacteria; early-onset severe inflammation affecting liver, brain, kidneys, lungs; virally triggered inflammatory episodes, hepatosplenomegaly, lymphadenopathy**
RNA polymerase III deficiency	*POLR3A*	AD	614258	Leukocytes and other cells	Impaired viral recognition and IFN induction in response to VZV or poly I:C	Severe VZV infection
	POLR3C	AD	617454			
	POLR3F	AD	617455			

Table 6 (continued)

4. Herpes Simplex Encephalitis (HSE)						
Disease	**Genetic defect**	**Inheritance**	**OMIM**	**Affected cells**	**Affected function**	**Associated features**
TLR3 deficiency	*TLR3*	AD AR	613002	Central nervous system (CNS) resident cells and fibroblasts	TLR3-dependent IFN-α, β and γ response	Herpes simplex virus 1 encephalitis (incomplete clinical penetrance for all etiologies listed here); severe pulmonary influenza; VZV
UNC93B1 deficiency	*UNC93B1*	AR	608204		UNC-93B-dependent IFN-α, β and γ response	Herpes simplex virus 1 encephalitis
TRAF3 deficiency	*TRAF3*	AD	601896		TRAF3-dependent IFN-α, β and γ response	
TRIF deficiency	*TICAM1*	AD AR	607601		TRIF-dependent IFN-α, β and γ response	
TBK1 deficiency	*TBK1*	AD	604834		TBK1-dependent IFN-α, β and γ response	
IRF3 deficiency	*IRF3*	AD	616532		Low IFN –α/β production in response to HSV1 and decreased IRF3 phosphorylation	
DBR1 deficiency	*DBR1*	AR	607024		Impaired production of anti-viral IFNs	HSE of the brainstem. Other viral infections of the brainstem.
***SNORA31* deficiency (5 patients)**	***SNORA31***	**AD**	619396		**Impaired production of anti-viral IFNs**	**Forebrain HSV1 encephalitis**
***ATG4A* deficiency (1 patient**	***ATG4***	**AD**	NA	**Central nervous system (CNS) resident cells and fibroblasts**	**Impaired HSV2-induced autophagy → increased viral replication and apoptosis of patient fibroblasts**	**Mollaret's meningitis (recurrent lymphocytic meningitis) due to HSV2**
***MAP1LC3B2* deficiency (1 patient**	***MAP1LC3B2***					

5. Predisposition to INVASIVE Fungal Diseases						
Disease	**Genetic defect**	**Inheritance**	**OMIM**	**Affected cells**	**Affected function**	**Associated features**
CARD9 deficiency	*CARD9*	AR	607212	Mononuclear phagocytes	CARD9 signaling pathway	Invasive candidiasis infection, deep dermatophytoses, other invasive fungal infections

6. Predisposition to Mucocutaneous Candidiasis						
Disease	**Genetic defect**	**Inheritance**	**OMIM**	**Affected cells**	**Affected function**	**Associated features**
IL-17RA deficiency	*IL17RA*	AR	605461	Epithelial cells, fibroblasts, mononuclear phagocytes	IL-17RA signaling pathway	CMC, folliculitis
IL-17RC deficiency	*IL17RC*	AR	610925		IL-17RC signaling pathway	CMC
IL-17F deficiency	*IL17F*	AD	606496	T cells	IL-17F-containing dimers	CMC, folliculitis
STAT1 GOF	*STAT1*	AD GOF	600555	T cells, B cells, monocytes	Gain-of-function STAT1 mutations that impair the development of IL-17-producing T cells	CMC, various fungal, bacterial and viral (HSV) infections, auto-immunity (thyroiditis, diabetes, cytopenias), enteropathy
ACT1 deficiency	*TRAF3IP2*	AR	607043	T cells, fibroblasts	Fibroblasts fail to respond to IL-17A and IL-17F, and their T cells to IL-17E	CMC, blepharitis, folliculitis and macroglossia
***JNK1* haplo-insufficiency (3 patients)**	***MAPK8***	**AD**	NA	**T cells, fibroblasts**	**↓ Th17 cells ex vivo, in vitro, ↓ responses of fibroblasts to IL-17A, IL-17F, ↓ c-Jun/ATF-2-dependant TGF β signaling**	**CMC, connective tissue disorder (similar to Ehlers-Danlos syndrome)**

7. TLR Signaling Pathway Deficiency with Bacterial Susceptibility						
Disease	**Genetic defect**	**Inheritance**	**OMIM**	**Affected cells**	**Affected function**	**Associated features**
IRAK4 deficiency	*IRAK4*	AR	606883	Lymphocytes + Granulocytes+ Monocytes	TIR-IRAK4 signaling pathway	Bacterial infections (pyogenes)
MyD88 deficiency	*MYD88*	AR	602170	Lymphocytes + Granulocytes+ Monocytes	TIR-MyD88 signaling pathway	
IRAK1 deficiency	*IRAK1*	XL	300283	Lymphocytes + Granulocytes+ Monocytes	TIR-IRAK1 signaling pathway	Bacterial infections, X-linked MECP2 deficiency-related syndrome due to a large de novo Xq28 chromosomal deletion encompassing both *MECP2* and *IRAK1*
TIRAP deficiency	*TIRAP*	AR	614382	Lymphocytes + Granulocytes+ Monocytes	TIRAP- signaling pathway, TLR1/2, TLR2/6, and TLR4 agonists were impaired in the fibroblasts and leukocytes	Staphylococcal disease during childhood
TLR7 deficiency	***TLR7***	**XL**	**301051**	**Lymphocytes, Myeloid cells**	**impaired responses to TLR7 ligands; reduced production of type 1 IFN**	**Severe COVID19 infection**
TLR8 GOF	***TLR8***	**XL**	NA	**Myeloid cells**	**Elevated proinflammatory serum cytokines; increased pro-inflammatory responses of patient myeloid cells to TLR8 agonists; reduced ability of mutant TLR8 to attenuate TLR7 signaling**	**Early onset, severe cytopenias, hepatosplenomegaly, lymphadenopathy; progressive autoinflammatory disease**

8. Other Inborn Errors of Immunity Related to Non-Hematopoietic Tissues						
Disease	**Genetic defect**	**Inheritance**	**Gene OMIM**	**Affected cells**	**Affected function**	**Associated features**
Isolated congenital asplenia (ICA)	*RPSA*	AD	271400	No spleen	RPSA encodes ribosomal protein SA, a component of the small subunit of the ribosome	Bacteremia (encapsulated bacteria)
	HMOX	AR	141250	Macrophages	HO-1 regulates iron recycling and heme-dependent damage occurs	Hemolysis, nephritis, inflammation
Trypanosomiasis	*APOL1*	AD	603743	Somatic	Pore forming serum protein	Trypanosomiasis

Table 6 (continued)

Acute liver failure due to NBAS deficiency	*NBAS*	AR	608025	Somatic and hematopoietic	ER stress	Fever induces liver failure
Acute necrotizing encephalopathy	*RANBP2*	AR	601181	Ubiquitous expression	Nuclear pore	Fever induces acute encephalopathy
Osteopetrosis	*CLCN7*	AR	602727	Osteoclasts	Secretory lysosomes	Osteopetrosis with hypocalcemia, neurologic features
	SNX10	AR	614780			Osteopetrosis with visual impairment
	OSTM1	AR	607649			Osteopetrosis with hypocalcemia, neurologic features
	PLEKHM1	AR	611466			Osteopetrosis
	TCIRG1	AR	604592			Osteopetrosis with hypocalcemia
	TNFRSF11A	AR	603499		Osteoclastogenesis	Osteopetrosis
	TNFSF11	AR	602642	Stromal	Osteoclastogenesis	Osteopetrosis with severe growth retardation
Hidradenitis suppurativa	*NCSTN*	AD	605254	Epidermis	Notch signaling/ Gamma-secretase in hair follicle regulates keratinization	Verneuil's disease/ Hidradenitis suppurativa with acne
	PSEN	AD	613737			Verneuil's disease/ Hidradenitis suppurative with cutaneous hyperpigmentation
	PSENEN	AD	613736			Verneuil's disease/ Hidradenitis suppurativa

9. Other Inborn Errors of Immunity Related to Leukocytes						
Disease	**Genetic defect**	**Inheritance**	**Gene OMIM**	**Affected cells**	**Affected function**	**Associated features**
IRF4 haploinsufficiency	*IRF4*	AD	601900	L + M	IRF4 is a pleiotropic transcription factor	Whipple's disease
IL-18BP deficiency	*IL18BP*	AR	604113	Leukocytes and other cells	IL-18BP neutralizes secreted IL-18	Fulminant viral hepatitis

Total number of mutant genes in Table 6: 74. New inborn errors of immunity: 10 (*TBX21* [55], *IFNG* [57], *NOS2* [60], *ZNFX1* [63–65], *SNORA31* [61], *ATG4A, MAP1LC3B2* [62], *MAPK8* [69], *TLR7* [66–68], *TLR8* [58, 59])

NF-κB nuclear factor kappa B, *TIR* Toll and interleukin 1 receptor, *IFN* interferon, *TLR* Toll-like receptor, *MDC* myeloid dendritic cell, *CNS* central nervous system, *CMC* chronic mucocutaneous candidiasis, *HPV* human papillomavirus, *VZV* varicella zoster virus, *EBV* Epstein-Barr virus

Table 7 Autoinflammatory disorders

1. Type 1 Interferonopathies							
Disease	**Genetic defect**	**Inheritance**	**OMIM**	**T Cells**	**B cells**	**Functional defect**	**Associated Features**
AD STING-associated vasculopathy, infantile-onset (SAVI)	*TMEM173 (STING)*	AD	612374	Not assessed	Not assessed	STING activates both the NF-kappa-B and IRF3 transcription pathways to induce expression of IFN	Skin vasculopathy, inflammatory lung disease, systemic autoinflammation and ICC, FCL
AR STING-associated vasculopathy, infantile-onset (SAVI)	***TMEM173 (STING)***	**AR GOF**	615934	**Not assessed**	**Not assessed**	**STING activates both the NF-kappa-B and IRF3 transcription pathways to induce expression of IFN**	**FTT, early onset rash, fever, dyspnea, interstitial lung disease/pneumonitis, polyarthritis, autoAbs, increased inflammatory markers, IFN gene signature. Phenocopy of SAVI due to AD GOF *TMEM173***
ADA2 deficiency	*ADA2*	AR	607575	Not assessed	Not assessed	ADAs deactivate extracellular adenosine and terminate signaling through adenosine receptors	Polyarteritis nodosa, childhood-onset, early-onset recurrent ischemic stroke and fever; some patients develop hypogammaglobulinemia
TREX1 deficiency, Aicardi-Goutières syndrome 1 (AGS1)	*TREX1*	AR AD	606609	Not assessed	Not assessed	Intracellular accumulation of abnormal ss DNA species leading to increased type I IFN production	Classical AGS, SLE, FCL
RNASEH2B deficiency, AGS2	*RNASEH2B*	AR	610326	Not assessed	Not assessed	Intracellular accumulation of abnormal RNA-DNA hybrid species leading to increased type I IFN production	Classical AGS, SP
RNASEH2C deficiency, AGS3	*RNASEH2C*	AR	610330	Not assessed	Not assessed		Classical AGS
RNASEH2A deficiency, AGS4	*RNASEH2A*	AR	606034	Not assessed	Not assessed		Classical AGS
SAMHD1 deficiency, AGS5	*SAMHD1*	AR	606754	Not assessed	Not assessed	Controls dNTPs in the cytosol, failure of which leads to increased type I IFN production	Classical AGS, FCL
ADAR1 deficiency, AGS6	*ADAR1*	AR	146920	Not assessed	Not assessed	Catalyzes the deamination of adenosine to inosine in dsRNA substrates, failure of which leads to increased type I IFN production	Classical AGS, BSN, SP
Aicardi-Goutières syndrome 7 (AGS7)	*IFIH1*	AD GOF	615846	Not assessed	Not assessed	IFIH1 gene encodes a cytoplasmic viral RNA receptor that activates type I interferon signaling through the MAVS adaptor molecule	Classical AGS, SLE, SP, SMS
DNAse II deficiency	*DNASE2*	AR	126350	Not assessed	Not assessed	DNAse II degrades and eliminates DNA. Loss of DNase II activity induces type I interferon signaling	AGS
LSM11 deficiency (2 patients)	***LSM11***	**AR**	619486	**Not assessed**	**Not assessed**	**Increased IFN signaling in fibroblasts**	**AGS, type 1 IFN-opathy**
RNU7-1 deficiency (16 patients)	***RNU7-1***	**AR**	619487	**Not assessed**	**Not assessed**	**Increased IFN signaling in fibroblasts**	**AGS, type 1 IFN-opathy**
Pediatric systemic lupus erythematosus due to DNASE1L3 deficiency	*DNASE1L3*	AR	614420			DNASE1L3 is an endonuclease that degrades extracellular DNA. DNASE1L3 deficiency decreases clearance of apoptotic cells	Very early onset SLE, reduced complement levels, autoantibodies (dsDNA, ANCA), lupus nephritis, hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome
Spondyloenchondro-dysplasia with immune dysregulation (SPENCD)	*ACP5*	AR	171640	Not assessed	Not assessed	Upregulation of IFN through mechanism possibly relating to pDCS	Short stature, SP, ICC, SLE, thrombocytopenia and autoimmune hemolytic anemia, possibly recurrent bacterial and viral infections
X-linked reticulate pigmentary disorder	*POLA1*	XL	301220	Not assessed	Not assessed	POLA1 is required for synthesis of cytosolic RNA:DNA and its deficiency leads to increase production of type I interferon	Hyperpigmentation, characteristic facies, lung and GI involvement
USP18 deficiency	*USP18*	AR	607057	Not assessed	Not assessed	Defective negative regulation of ISG15 leading to increased IFN	TORCH like syndrome
OAS1 deficiency	*OAS1*	AD GOF	164350		Low	Increased interferon from recognition of RNA	Pulmonary alveolar proteinosis, skin rash
CDC42 deficiency (15 patients)	***CDC42***	**AD**	616737	**Normal/ decreased**	**Normal/ decreased**	**↑ serum levels of IL1, IL18, IFN-γ, ferritin, sCD25, CRP etc. Mutation affects actin function, ↓ NK cell cytotoxicity**	**Neonatal onset: pancytopenia, fever, rash, hepatosplenomegaly, multisystemic inflammation, myelofibrosis/proliferation, HLH, enterocolitis; Recurrent GIT/URT infections; neurodevelopmental delay, FTT**
STAT2 R148 LOF/regulation (3 patients)	***STAT2***	**AR**	616636	**Increased**	**Normal**	**Patient cells hyper-sensitive to IFN-α, GOF for induction of the late (not early) response to type 1 IFNs due to impaired interaction of mutant STAT2 with USP18, a negative regulator of type 1 IFN responses**	**Severe fatal early onset autoinflammation, ↑ serum IFN-α, IL6, TNFα, phenocopy of USP18 deficiency**
ATAD3A deficiency (8 patients)	***ATAD3A***	**AD/AR**	617183	**Not assessed**	**Not assessed**	**Elevated ISG expression, increased serum type 1 IFNs**	**Predominantly neurological defects (development delay, spasticity)**

2. Defects Affecting the Inflammasome						
Disease	**Genetic defect**	**Inheritance**	**OMIM**	**Affected cells**	**Functional defects**	**Associated Features**
Familial Mediterranean fever	*MEFV*	AR LOF	249100	Mature granulocytes, cytokine-activated monocytes.	Increased inflammasome-mediated induction of IL1β.	Recurrent fever, serositis and inflammation responsive to colchicine. Predisposes to vasculitis and inflammatory bowel disease.

Table 7 (continued)

		AD	134610	Mature granulocytes, cytokine-activated monocytes.	Usually M694del variant.	
Mevalonate kinase deficiency (Hyper IgD syndrome)	*MVK*	AR	260920	Somatic and hematopoietic	affecting cholesterol synthesis, pathogenesis of disease unclear	Periodic fever and leukocytosis with high IgD levels
Muckle-Wells syndrome	*NLRP3*	AD GOF	191900	PMNs Monocytes	Defect in cryopyrin, involved in leukocyte apoptosis and NFkB signaling and IL-1 processing	Urticaria, SNHL, amyloidosis.
Familial cold autoinflammatory syndrome 1		AD GOF	120100	PMNs, monocytes		Non-pruritic urticaria, arthritis, chills, fever and leukocytosis after cold exposure.
Neonatal onset multisystem inflammatory disease (NOMID) or chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome (CINCA)		AD GOF	607115	PMNs, chondrocytes		Neonatal onset rash, chronic meningitis, and arthropathy with fever and inflammation.
Familial cold autoinflammatory syndrome 2	*NLRP12*	AD GOF	611762	PMNs, monocytes		Non-pruritic urticaria, arthritis, chills, fever and leukocytosis after cold exposure.
NLRC4-MAS (macrophage activating syndrome)	*NLRC4*	AD GOF	616050	PMNs monocytes macrophages	Gain of function mutation in *NLRC4* results in elevated secretion of IL-1β and IL-18 as well as macrophage activation	Severe enterocolitis and macrophage activation syndrome
Familial cold autoinflammatory syndrome 4			616115			
PLAID (PLCγ2 associated antibody deficiency and immune dysregulation)	*PLCG2*	AD GOF	614878	B cells, NK, Mast cells	Mutations activate IL-1 pathways	Cold urticaria hypogammaglobulinemia, impaired humoral immunity, autoinflammation
Familial cold autoinflammatory syndrome 3 or APLAID (c2120A>C)			614468			
NLRP1 deficiency	*NLRP1*	AR	617388	leukocytes	Systemic elevation of IL-18 and caspase 1, suggesting involvement of NLRP1 inflammasome	Dyskeratosis, autoimmunity and arthritis
NLRP1 GOF	*NLRP1*	AD GOF	615225	Keratinocytes	Increased IL1β	Palmoplantar carcinoma, corneal scarring; recurrent respiratory papillomatosis
RIPK1 deficiency (12 patients)	***RIPK1***	**AD**	618852		**↑ inflammatory markers and pro-inflammatory cytokines/gene signature**	**Autoinflammatory disorder: regular/prolonged fevers, lymphadenopathy, spleno/hepatomegaly, ulcers, arthralgia, GI features,**

3. Non-Inflammasome Related Conditions						
Disease	**Genetic defect**	**Inheritance**	**OMIM**	**Affected cells**	**Functional defects**	**Associated Features**
TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)	*TNFRSF1A*	AD	142680	PMNs, monocytes	Mutations of 55-kD TNF receptor leading to intracellular receptor retention or diminished soluble cytokine receptor available to bind TNF	Recurrent fever, serositis, rash, and ocular or joint inflammation
Pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, acne (PAPA) syndrome, hyperzincemia and hypercalprotectinemia	*PSTPIP1*	AD	604416	Hematopoietic tissues, upregulated in activated T-cells	Disordered actin reorganization leading to compromised physiologic signaling during inflammatory response	Destructive arthritis, inflammatory skin rash, myositis
Blau syndrome	*NOD2*	AD	186580	Monocytes	Mutations in nucleotide binding site of CARD15, possibly disrupting interactions with lipopolysaccharides and NF-kB signaling	Uveitis, granulomatous synovitis, camptodactyly, rash and cranial neuropathies, 30% develop Crohn colitis
ADAM17 deficiency	*ADAM17*	AR	614328	Leukocytes and epithelial cells	Defective TNFα production	Early onset diarrhea and skin lesions
Chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anemia (Majeed syndrome)	*LPIN2*	AR	609628	Neutrophils, bone marrow cells	Undefined	Chronic recurrent multifocal osteomyelitis, transfusion-dependent anemia, cutaneous inflammatory disorders
DIRA (Deficiency of the Interleukin 1 Receptor Antagonist)	*IL1RN*	AR	612852	PMNs, Monocytes	Mutations in the IL1 receptor antagonist allow unopposed action of Interleukin 1	Neonatal onset of sterile multifocal osteomyelitis, periostitis and pustulosis.
DITRA (Deficiency of IL-36 receptor antagonist)	*IL36RN*	AR	614204	Keratinocytes, leukocytes	Mutations in IL-36RN leads to increase IL-8 production	Pustular psoriasis
SLC29A3 mutation	*SLC29A3*	AR	602782	Leukocytes, bone cells		Hyperpigmentation hypertrichosis, histiocytosis-lymphadenopathy plus syndrome
CAMPS (CARD14 mediated psoriasis)	*CARD14*	AD	602723	Mainly in keratinocytes	Mutations in CARD14 activate the NF-*k*B pathway and production of IL-8	Psoriasis
Cherubism	*SH3BP2*	AD	118400	Stroma cells, bone cells	Hyperactive macrophage and increase NF -kB	Bone degeneration in jaws

Table 7 (continued)

CANDLE (chronic atypical neutrophilic dermatitis with lipodystrophy)	*PSMB8**	AR and AD	256040	Keratinocytes, B cell adipose cells	Mutations cause increased IFN signaling through an undefined mechanism	Contractures, panniculitis, ICC, fevers
	PSMG2	AR	609702	Lymphocytes		Panniculitis, lipodystrophy, autoimmune hemolytic anemia
COPA defect	*COPA*	AD	6011924	PMN and tissue specific cells	Defective intracellular transport via the coat protein complex I (COPI)	Autoimmune inflammatory arthritis and interstitial lung disease with Th17 dysregulation and autoantibody production
Otulipenia/ORAS	*OTULIN*	AR	615712	Leukocytes	Increase LUBAC induction of NF-KB activation leading to high proinflammatory cytokines levels.	Fever, diarrhea , dermatitis
A20 deficiency	*TNFAIP3*	AD	616744	Lymphocytes	Defective inhibition of NF-KB signaling pathway	Arthralgia, mucosal ulcers, ocular inflammation
AP1S3 deficiency	*AP1S3*	AR	615781	Keratinocytes	Disrupted TLR3 translocation	Pustular psoriasis
ALPI deficiency	*ALPI*	AR	171740	Intestinal epithelial cells	Deficient inhibition of LPS in intestine	Inflammatory bowel disease
TRIM22	*TRIM22*	AR	606559	Macrophages, intestinal epithelial cells	Granulomatous colitis	Inflammatory bowel disease
T-cell lymphoma subcutaneous panniculitis-like (TIM3 deficiency)	*HAVCR2*	AR	618398	Leukocytes	Increased inflammasome activity due to defective checkpoint signaling	Panniculitis, HLH, polyclonal cutaneous T cell infiltrates or T-cell lymphoma
C2orf69 deficiency (28 patients)	***C2orf69***	**AR**	619423			**Early onset severe autoinflammation disorder, often fatal. Global developmental delay, with recurrent seizures, Muscle weakness. Liver dysfunction,**
NCKAP1L deficiency (9 patients	***NCKAP1L***	**AR**	618982	**Lymphocytes**	**Hyperinflammation and cytokine overproduction (↑ Th1), ↓ T cell proliferation, cytoskeletal defects**	**Recurrent URTI, skin rashes/abscesses/ atopy, ulcers, lymphoproliferation/ lymphadenopathy, hyperinflammation, anti dsDNA Abs, fever, FTT**
SYK GOF (6 patients)	***SYK***	**AD GOF**	619381	**Lymphocytes**	**Increased SYK phosphorylation, enhance downstream signaling**	**Recurrent infections, multi-organ inflammation/inflammatory disease (gut, skin, CNS, lung, liver), B cell lymphoma (2 pts)**
HCK GOF (1 patient)	***HCK***	**AD GOF**	NA		**Increased kinase activity of HCK mutant in vitro; ↑ production of inflammatory cytokines (IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α), ROS**	**cutaneous vasculitis, inflammatory leukocyte infiltration of the lungs (pulmonary fibrosis) and skin, anemia, hepatosplenomegaly**
PSMB9 GOF (3 patients)	***PSMB9***	**AD GOF**	617591	**Mild pancytopenia; Leukocytes**	**Elevated levels of inflammatory cytokines (IL-6, IL-18, IP-10, IFNα), liver enzymes in blood and CSF (IFNα), hyperactivation of IFN-α, pSTAT1, reduced proteasome activities**	**Severe autoinflammatory phenotype (neonatal-onset fever, skin rash, myositis, severe pulmonary hypertension, basal ganglia calcification), periodic inflammatory exacerbation; immunodeficiency. Partial phenocopy of PRAAS**
IKBKG (NEMO exon 5 deletion (5 patients)	***IKBKG***	**XL**	NA	**Leukocytes**	**Mutant NEMO lacked exon 5 (NEMO-Δex5), failed to bind TBK1; NEMO-Δex5 stabilized IKKi, increasing type 1 IFN production**	**fever, skin rash, systemic autoinflammation, infections, CNS involvement, panniculitis, uveitis, hepatosplenomegaly, ectodermal dysplasia**
TBK1 deficiency (4 patients)	***TBK1***	**AR**	NA	**Leukocytes**	**Autoinflammation driven by TNF-induced RIPK1-dependent cell death**	**Chronic systemic autoinflammation (polyarthritis, vasculitis, rash); delayed neurocognitive development**

Total number of disorders in Table 7: 56. New inborn errors of immunity: 14 (AR GOF *TMEM173* [70], *LSM11, RNU7-1* [71], *CDC42* [72–78], *STAT2* [79, 80], *ATAD3A* [81], *C2orf69* [83, 84], *RIPK1* [85, 86], *NCKAP1L* [87–89], *SYK* [90], *HCK1* [91], *PSMB9* [95, 96], *IKBKG* NEMO-Δex5, AR *TBK1* [82])

IFN interferon, *HSM* hepatosplenomegaly, *CSF* cerebrospinal fluid, *SLE* systemic lupus erythematosus, *TORCH* toxoplasmosis, other, rubella, cytomegalovirus, and herpes infections, *SNHL* sensorineural hearing loss, *AGS* Aicardi-Goutières syndrome, *BSN* bilateral striatal necrosis, *FCL* familial chilblain lupus, *ICC* intracranial calcification, *IFN* interferon type I, *pDCs* plasmacytoid dendritic cells, *SP* spastic paraparesis, *SMS* Singleton-Merten syndrome, *ss* single-stranded DNA

*Variants in *PSMB4*, *PSMB9*, *PSMA3*, and *POMP* have been proposed to cause a similar CANDLE phenotype in compound heterozygous monogenic (*PSMB4*), digenic (*PSMA3/PSMB8*, *PSMB9/PSMB4*, *PSMB4/PSMB8*) and AD monogenic (*POMP*) models [115]

Table 8 Complement deficiencies

Complement Deficiencies					
Disease	**Genetic defect**	**Inheritance**	**Gene OMIM**	**Laboratory features**	**Associated features**
C1q deficiency due to defects	*C1QA*	AR	120550	Absent CH50 hemolytic activity, defective activation of the classical pathway, diminished clearance of apoptotic cells	SLE, infections with encapsulated organisms
	C1QB	AR	120570		
	C1QC	AR	120575		
C1r deficiency	*C1R*	AR	613785	Absent CH50 hemolytic activity, defective activation of the classical pathway	SLE, infections with encapsulated organisms, Ehlers Danlos phenotype
C1r Periodontal Ehlers-Danlos	*C1R*	AD GOF	613785	Normal CH50	Hyperpigmentation, skin fragility
C1s deficiency	*C1S*	AR	613785	Absent CH50 hemolytic activity, defective activation of the classical pathway	SLE, infections with encapsulated organisms, Ehlers Danlos phenotype
C1s Periodontal Ehlers-Danlos	*C1S*	AD GOF	613785	Normal CH50	Hyperpigmentation, skin fragility
Complete C4 deficiency	*C4A+C4B*	AR	120810	Absent CH50 hemolytic activity, defective activation of the classical pathway, complete deficiency requires biallelic mutations/deletions/conversions of both C4A and C4B	SLE, infections with encapsulated organisms , partial deficiency is common (either C4A or C4B) and appears to have a modest effect on host defense
C2 deficiency	*C2*	AR	217000	Absent CH50 hemolytic activity, defective activation of the classical pathway	SLE, infections with encapsulated organisms, atherosclerosis
C3 deficiency (LOF)	*C3*	AR	120700	Absent CH50 and AH50 hemolytic activity, defective opsonization, defective humoral immune response	Infections , glomerulonephritis, atypical hemolytic-uremic syndrome with GOF mutations.
C3 GOF	*C3*	AD GOF	120700	Increased activation of complement	Atypical hemolytic-uremic syndrome
C5 deficiency	*C5*	AR	120900	Absent CH50 and AH50 hemolytic activity Defective bactericidal activity	Disseminated neisserial infections
C6 deficiency	*C6*	AR	217050	Absent CH50 and AH50 hemolytic activity, defective bactericidal activity	
C7 deficiency	*C7*	AR	217070		
C8α deficiency	*C8A*	AR	120950		
C8 γ deficiency	*C8G*	AR	120930		
C8 β deficiency	*C8B*	AR	120960		
C9 deficiency	*C9*	AR	120940	Reduced CH50 and AP50 hemolytic activity, deficient bactericidal activity	Mild susceptibility to disseminated neisserial infections
MASP2 deficiency	*MASP2*	AR	605102	Deficient activation of the lectin activation pathway	Pyogenic infections, inflammatory lung disease, autoimmunity
Ficolin 3 deficiency	*FCN3*	AR	604973	Absence of complement activation by the Ficolin 3 pathway.	Respiratory infections, abscesses
C1 inhibitor deficiency	*SERPING1*	AD	606860	Spontaneous activation of the complement pathway with consumption of C4/C2, spontaneous activation of the contact system with generation of bradykinin from high molecular weight kininogen	Hereditary angioedema
Factor B GOF	*CFB*	AD GOF	612924	Gain-of-function mutation with increased spontaneous AH50	Atypical hemolytic-uremic syndrome
Factor B deficiency	*CFB*	AR	615561	Deficient activation of the alternative pathway	Infections with encapsulated organisms
Factor D deficiency	*CFD*	AR	134350	Absent AH50 hemolytic activity	Neisserial infections
Properdin deficiency	*CFP*	XL	300383	Absent AH50 hemolytic activity	Neisserial infections
Factor I deficiency	*CFI*	AR	217030	Spontaneous activation of the alternative complement pathway with consumption of C3	Infections, disseminated neisserial infections, atypical Hemolytic-uremic syndrome, preeclampsia
Factor H deficiency	*CFH*	AR or AD	134370	Spontaneous activation of the alternative complement pathway with consumption of C3	
Factor H –related protein deficiencies	*CFHR1*	AR or AD	134371,	Normal CH50, AH50, autoantibodies to Factor H., linked deletions of one or more CFHR genes leads to susceptibility autoantibody-mediated aHUS	Older onset atypical hemolytic-uremic syndrome, disseminated neisserial infections
	CFHR2		600889,		
	CFHR3		605336,		
	CFHR4		605337,		
	CFHR5		608593		
Thrombomodulin deficiency	*THBD*	AD	188040	Normal CH50, AH50	Atypical hemolytic-uremic syndrome
Membrane Cofactor Protein (CD46) deficiency	*CD46*	AD	120920	Inhibitor of complement alternate pathway, decreased C3b binding	Atypical hemolytic-uremic syndrome, infections, preeclampsia
Membrane Attack Complex Inhibitor (CD59) deficiency	*CD59*	AR	107271	Erythrocytes highly susceptible to complement-mediated lysis	Hemolytic anemia, polyneuropathy
CD55 deficiency (CHAPEL disease)	*CD55*	AR	125240	Hyperactivation of complement on endothelium	Protein losing enteropathy, thrombosis

Total number of mutant genes in Table 8: 36. New disorders: Nil

MAC membrane attack complex, *SLE* systemic lupus erythematosus

Table 9 Bone marrow failure

Bone Marrow Failure									
Disease	**Genetic defect**	**Inheritance**	**Gene OMIM**	**T cells**	**B cells**	**Other affected cells**	**Associated features**	**Major Category**	**Subcategory**
Fanconi Anemia Type A	*FANCA*	AR	227650	normal to low	normal to low	HSC	normal to low NK, CNS, skeletal, skin, cardiac, GI, urogenital anomalies, increased chromosomal breakage	Bone marrow failure with immune deficiency	Fanconi Anemia
Fanconi Anemia Type B	*FANCB*	XLR	300514						
Fanconi Anemia Type C	*FANCC*	AR	227645						
Fanconi Anemia Type D1	*BRCA2*	AR	605724						
Fanconi Anemia Type D2	*FANCD2*	AR	227646						
Fanconi Anemia Type E	*FANCE*	AR	600901						
Fanconi Anemia Type F	*FANCF*	AR	603467						
Fanconi Anemia Type G	*XRCC9*	AR	614082						
Fanconi Anemia Type I	*FANCI*	AR	609053						
Fanconi Anemia Type J	*BRIP1*	AR	609054						
Fanconi Anemia Type L	*FANCL*	AR	614083						
Fanconi Anemia Type M	*FANCM*	AR	618096						
Fanconi Anemia Type N	*PALB2*	AR	610832						
Fanconi Anemia Type O	*RAD51C*	AR	613390						
Fanconi Anemia Type P	*SLX4*	AR	613951						
Fanconi Anemia Type Q	*ERCC4*	AR	615272						
Fanconi Anemia Type R	*RAD51*	AR	617244						
Fanconi Anemia Type S	*BRCA1*	AR	617883						
Fanconi Anemia Type T	*UBE2T*	AR	616435						
Fanconi Anemia Type U	*XRCC2*	AR	617247						
Fanconi Anemia Type V	*MAD2L2*	AR	617243						
Fanconi Anemia Type W	*RFWD3*	AR	617784						
MIRAGE (myelodysplasia, infection, restriction of growth, adrenal hypoplasia, genital phenotypes, enteropathy)	*SAMD9*	AD GOF	617053	Not reported	Not reported	HSC, myeloid cells	Intrauterine growth retardation, gonadal abnormalities, adrenal failure, MDS with chromosome 7 aberrations, predisposition to infections, enteropathy, absent spleen		
Ataxia Pancytopenia Syndrome	*SAMD9L*	AD GOF	611170	Normal	low	HSC, myeloid cells	MDS, neurological features		
DKCX1	*DKC1*	XL	305000	Normal to low	Normal to low	HSC	Bone marrow failure, pulmonary and hepatic fibrosis, nail dystrophy, leukoplakia, reticulate skin pigmentation; microcephaly, neurodevelopmental delay		Dyskeratosis Congenita
DKCA1	*TERC*	AD	127550						
DKCA2	*TERT*	AD	187270						
DKCA3	*TINF2*	AD	604319						
DKCA4	*RTEL1*	AD	616373						
DKCA5	*TINF2*	AD	268130						
DKCA6	*ACD*	AD	616553						
DKCB1	*NOLA3*	AR	224230						
DKCB2	*NOLA2*	AR	613987						
DKCB3	*WRAP53*	AR	613988						

Table 9 (continued)

DKCB4	*TERT*	AR	613989						
DKCB5	*RTEL1*	AR	615190		low		nail dystrophy, leukoplakia, bone marrow failure, severe B-cell immunodeficiency, intrauterine growth retardation, growth retardation, microcephaly, cerebellar hypoplasia, and esophageal dysfunction		
DKCB6	*PARN*	AR	616353		Normal to low		developmental delay, microcephaly, and cerebellar hypoplasia		
DKCB7	*ACD*	AR	616553		Normal to low		Bone marrow failure, pulmonary and hepatic fibrosis, nail dystrophy, leukoplakia, reticulate skin pigmentation; microcephaly, neurodevelopmental delay		
BMFS1 (SRP72-deficiency)	*SRP72*	AD	602122	NA	NA		Bone marrow failure and congenital nerve deafness		
BMFS2	*ERCC6L2*	AR	615667	NA	NA		Bone marrow failure, learning difficulties, microcephaly		
BMFS5	*TP53*	AD	618165	NA	low B		Erythroid hypoplasia, B-cell deficiency		
Coats plus syndrome	*STN1*	AR	613129	Normal	Normal		Intrauterine growth retardation, premature aging, pancytopenia, hypocellular bone marrow, gastrointestinal hemorrhage due to vascular ectasia, intracranial calcification, abnormal telomeres		
	CTC1	AR	617053	Not reported	Not reported				
MECOM deficiency	*MECOM*	AD	**616738**	Not reported	B cell deficiency		Bone marrow failure, thrombocytopenia/pancytopenia, radioulnar synostosis, clinodactyly, cardiac and renal malformations		

Total number of mutant genes in Table 9: 44. New Inborn errors of immunity: 1 (*MECOM1*) [98, 99])

HSC hematopoietic stem cell, *NK* natural killer, *CNS* central nervous system, *GI* gastrointestinal, *MDS* myelodysplastic syndrome, *DKCX* X-inked dyskeratosis congenital, *DKCA* autosomal dominant dyskeratosis congenita, *DKCB* autosomal recessive dyskeratosis congenita, *BMFS* bone marrow failure syndrome

Table 10 Phenocopies of inborn errors of immunity

1. Phenocopies of Inborn Errors of Immunity					
Disease	**Genetic defect/presumed pathogenesis**	**Circulating T cells**	**Circulating B cells**	**Serum Ig**	**Associated features/similar PID**
Associated with somatic mutations					
Autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS–SFAS)	Somatic mutation in *TNFRSF6*	Increased $CD4^-CD8^-$ double negative (DN) αβ T cells	Normal, but increased number of CD5+ B cells	Normal or increased	Splenomegaly, lymphadenopathy, autoimmune cytopenias, Defective lymphocyte apoptosis/ALPS–FAS (=ALPS type Im)
RAS-associated autoimmune leukoproliferative disease (RALD)	Somatic mutation in *KRAS* (GOF)	Normal	B cell lymphocytosis	Normal or increased	Splenomegaly, lymphadenopathy, autoimmune cytopenias, granulocytosis, monocytosis/ALPS-like
RAS-associated autoimmune leukoproliferative disease (RALD)	Somatic mutation in *NRAS* (GOF)	Increased CD4−CD8−double negative (DN) T alpha/beta cells	Lymphocytosis	Normal or increased	Splenomegaly, lymphadenopathy, autoantibodies/ALPS-like
Cryopyrinopathy, (Muckle-Wells /CINCA/NOMID-like syndrome)	Somatic mutation in *NLRP3*	Normal	Normal	Normal	Urticaria-like rash, arthropathy, neurological signs
Hypereosinophilic syndrome due to somatic mutations in STAT5b	Somatic mutation in *STAT5B* (GOF)	Normal	Normal	Normal	Eosinophilia, atopic dermatitis, urticarial rash, diarrhea
VEXAS (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic) syndrome	**Somatic mutation in *UBA1* (XL)**		**Reduced**		**Late onset treatment-refractory inflammatory syndrome (fevers, cytopenias, dysplastic bone marrow, interstitial nephritis, chondritis, vasculitis).**
TLR8 GOF (5 patients)	**Somatic mutation in *TLR8***	**↑(mild) CD4+, CD8+ T cells, effector/memory subsets; ↓NK cells**	**Normal B cells/subsets, ↓ pDCs**	**Normal/low IgG, ↑IgM/IgA**	**Severe cytopenias,, hepatosplenomegaly, lymphadenopathy; recurrent infections; hypocellular bone marrow, elevated proinflammatory serum cytokines**
Associated with autoantibodies					
Chronic mucocutaneous candidiasis	AutoAb to IL-17 and/or IL-22	Normal	Normal	Normal	Endocrinopathy, chronic mucocutaneous candidiasis/CMC
Adult-onset immunodeficiency with susceptibility to mycobacteria	AutoAb to IFNγ	Decreased naive T cells	Normal	Normal	Mycobacterial, fungal, *Salmonella* VZV infections/MSMD, or CID
Recurrent skin infection	AutoAb to IL-6	Normal	Normal	Normal	Staphylococcal infections/STAT3 deficiency
Pulmonary alveolar proteinosis	AutoAb to GM-CSF	Normal	Normal	Normal	Pulmonary alveolar proteinosis, cryptococcal meningitis, disseminated nocardiosis/CSF2RA deficiency
Acquired angioedema	AutoAb to CI inhibitor	Normal	Normal	Normal	Angioedema/*C1 INH* deficiency (hereditary angioedema)
Atypical Hemolytic Uremic Syndrome	AutoAb to Complement Factor H	Normal	Normal	Normal	aHUS = Spontaneous activation of the alternative complement pathway
Thymoma with hypogammaglobulinemia (Good syndrome)	AutoAb to various cytokines	Increased CD8+ T cells	No B cells	Decreased	Invasive bacterial, viral or opportunistic infections, autoimmunity, PRCA, lichen planus, cytopenia, colitis, chronic diarrhea
Severe COVID-19	**AutoAb to type 1 IFNs (IFNα, IFNω)**				**Severe, life-threatening infection with SARS-CoV-2**

Total number of conditions for Table 10: 15 (7 due to somatic mutations; 8 due to autoAbs). New phenocopies: 3 (somatic variants in *UBA1* [97], *TLR8* [58]; autoAbs against type 1 IFNs [100–104])

aHUS atypical hemolytic uremic syndrome, *XL* X-linked inheritance, *AR* autosomal recessive inheritance, *AD* autosomal dominant inheritance, *LOF* loss-of-function, *GOF* gain-of-function, *PRCA* pure red cell aplasia

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at https://doi.org/10.1007/s10875-022-01289-3.

Author Contribution SGT wrote the drafts of the manuscript, prepared the tables, and revised the original manuscripts for resubmission. All co-authors contributed to and edited drafts of the original and revised manuscripts and tables and approved the final submitted version.

Funding The Inborn Errors of Immunity Expert Committee received funding from the International Union of Immunological Societies; CSL Behring, Baxalta, and Shire/Takeda provided educational grants to enable us to compile this interim update to novel causes of immune diseases. This work was also supported in part by the Intramural Research Program of the NIAID, NIH. SGT is supported by an Investigator Grant (Level 3) awarded by the National Health and Medical Research Council of Australia. IM is a senior clinical investigator of FWO Vlaanderen (EBD-D8974-FKM)

Data Availability Not applicable

Declarations

Ethics Approval This work is a summary of recently reported genetic variants that represent novel inborn errors of immunity. No human research studies were performed to produce this summary. Thus, no approvals by appropriate institutional review boards or human research ethics committees were required to undertake the preparation of this report.

Consent to Participate Not applicable.

Consent for Publication The authors consent to publish the content of this summary. However, as noted above, as this is a summary of recently-reported genetic variants that represent novel inborn errors of immunity, we did not require consent to publish from participants.

Conflict of Interest The authors declare no competing interests.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/.

References

1. Zhang Q, Frange P, Blanche S, Casanova JL. Pathogenesis of infections in HIV-infected individuals: insights from primary immunodeficiencies. Curr Opin Immunol. 2017;48:122–33. https://doi.org/10.1016/j.coi.2017.09.002.
2. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee report on inborn errors of immunity. J Clin Immunol. 2018;38(1):96–128. https://doi.org/10.1007/s10875-017-0464-9.
3. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. The 2017 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. J Clin Immunol. 2018;38(1):129–43. https://doi.org/10.1007/s10875-017-0465-8.
4. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS Phenotypical Classification. J Clin Immunol. 2020;40(1):66–81. https://doi.org/10.1007/s10875-020-00758-x.
5. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. 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. https://doi.org/10.1007/s10875-019-00737-x.
6. Casanova JL, Abel L. Human genetics of infectious diseases: unique insights into immunological redundancy. Semin Immunol. 2018;36:1–12. https://doi.org/10.1016/j.smim.2017.12.008.
7. Fischer A, Rausell A. What do primary immunodeficiencies tell us about the essentiality/redundancy of immune responses? Semin Immunol. 2018;36:13–6. https://doi.org/10.1016/j.smim.2017.12.001.
8. Picard C, Fischer A. Contribution of high-throughput DNA sequencing to the study of primary immunodeficiencies. Eur J Immunol. 2014;44(10):2854–61. https://doi.org/10.1002/eji.201444669.
9. Leiding JW, Forbes LR. Mechanism-based precision therapy for the treatment of primary immunodeficiency and primary immunodysregulatory diseases. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(3):761–73. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.12.017.
10. Ma CS, Tangye SG. Flow cytometric-based analysis of defects in lymphocyte differentiation and function due to inborn errors of immunity. Front Immunol. 2019;10:2108. https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02108.
11. Casanova JL, Conley ME, Seligman SJ, Abel L, Notarangelo LD. Guidelines for genetic studies in single patients: lessons from primary immunodeficiencies. J Exp Med. 2014;211(11):2137–49. https://doi.org/10.1084/jem.20140520.
12. Lev A, Lee YN, Sun G, Hallumi E, Simon AJ, Zrihen KS, et al. Inherited SLP76 deficiency in humans causes severe combined immunodeficiency, neutrophil and platelet defects. J Exp Med. 2021;218(3). https://doi.org/10.1084/jem.20201062.
13. Yamazaki Y, Urrutia R, Franco LM, Giliani S, Zhang K, Alazami AM, et al. PAX1 is essential for development and function of the human thymus. Sci Immunol. 2020;5(44). https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aax1036.
14. Paganini I, Sestini R, Capone GL, Putignano AL, Contini E, Giotti I, et al. A novel PAX1 null homozygous mutation in autosomal recessive otofaciocervical syndrome associated with severe combined immunodeficiency. Clin Genet. 2017;92(6):664–8. https://doi.org/10.1111/cge.13085.
15. Almutairi A, Wallace JG, Jaber F, Alosaimi MF, Jones J, Sallam MTH, et al. Severe combined immunodeficiency caused by inositol-trisphosphate 3-kinase B (ITPKB) deficiency. J Allergy Clin Immunol. 2020. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.01.014.
16. Delmonte OM, Bergerson JRE, Kawai T, Kuehn HS, McDermott DH, Cortese I, et al. SASH3 variants cause a novel form of X-linked combined immunodeficiency with immune dysregulation. Blood. 2021;138(12):1019–33. https://doi.org/10.1182/blood.2020008629.
17. Labrador-Horrillo M, Franco-Jarava C, Garcia-Prat M, Parra-Martinez A, Antolin M, Salgado-Perandres S, et al. Case report: X-Linked SASH3 deficiency presenting as a common variable immunodeficiency. Front Immunol. 2022;13:881206. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.881206.
18. Verheijen J, Wong SY, Rowe JH, Raymond K, Stoddard J, Delmonte OM, et al. Defining a new immune deficiency syndrome: MAN2B2-CDG. J Allergy Clin Immunol. 2020;145(3):1008–11. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.11.016.

19. Bainter W, Platt CD, Park SY, Stafstrom K, Wallace JG, Peters ZT, et al. Combined immunodeficiency due to a mutation in the gamma1 subunit of the coat protein I complex. J Clin Invest. 2021;131(3). https://doi.org/10.1172/JCI140494.
20. Hetemaki I, Kaustio M, Kinnunen M, Heikkila N, Keskitalo S, Nowlan K, et al. Loss-of-function mutation in IKZF2 leads to immunodeficiency with dysregulated germinal center reactions and reduction of MAIT cells. Sci Immunol. 2021;6(65):eabe3454. https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abe3454.
21. Shahin T, Kuehn HS, Shoeb MR, Gawriyski L, Giuliani S, Repiscak P, et al. Germline biallelic mutation affecting the transcription factor Helios causes pleiotropic defects of immunity. Sci Immunol. 2021;6(65):eabe3981. https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abe3981.
22. Hadjadj J, Aladjidi N, Fernandes H, Leverger G, Magerus-Chatinet A, Mazerolles F, et al. Pediatric Evans syndrome is associated with a high frequency of potentially damaging variants in immune genes. Blood. 2019;134(1):9–21. https://doi.org/10.1182/blood-2018-11-887141.
23. Shahin T, Mayr D, Shoeb MR, Kuehn HS, Hoeger B, Giuliani S, et al. Identification of germline monoallelic mutations in IKZF2 in patients with immune dysregulation. Blood Adv. 2021. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006367.
24. Bainter W, Lougaris V, Wallace JG, Badran Y, Hoyos-Bachiloglu R, Peters Z, et al. Combined immunodeficiency with autoimmunity caused by a homozygous missense mutation in inhibitor of nuclear factor B kinase alpha (IKKalpha). Sci Immunol. 2021;6(63):eabf6723. https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abf6723.
25. Yamashita M, Kuehn HS, Okuyama K, Okada S, Inoue Y, Mitsuiki N, et al. A variant in human AIOLOS impairs adaptive immunity by interfering with IKAROS. Nat Immunol. 2021;22(7):893–903. https://doi.org/10.1038/s41590-021-00951-z.
26. Kuehn HS, Chang J, Yamashita M, Niemela JE, Zou C, Okuyama K, et al. T and B cell abnormalities, pneumocystis pneumonia, and chronic lymphocytic leukemia associated with an AIOLOS defect in patients. J Exp Med. 2021;218(12). https://doi.org/10.1084/jem.20211118.
27. Wu B, Rice L, Shrimpton J, Lawless D, Walker K, Carter C, et al. Biallelic mutations in calcium release activated channel regulator 2A (CRACR2A) cause a primary immunodeficiency disorder. Elife. 2021;10. https://doi.org/10.7554/eLife.72559.
28. Beziat V, Rapaport F, Hu J, Titeux M, Bonnet des Claustres M, Bourgey M et al. Humans with inherited T cell CD28 deficiency are susceptible to skin papillomaviruses but are otherwise healthy. Cell. 2021;184(14):3812-28 e30. doi:https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.06.004.
29. Mace EM, Paust S, Conte MI, Baxley RM, Schmit MM, Patil SL, et al. Human NK cell deficiency as a result of biallelic mutations in MCM10. J Clin Invest. 2020. https://doi.org/10.1172/JCI134966.
30. Baxley RM, Leung W, Schmit MM, Matson JP, Yin L, Oram MK, et al. Bi-allelic MCM10 variants associated with immune dysfunction and cardiomyopathy cause telomere shortening. Nat Commun. 2021;12(1):1626. https://doi.org/10.1038/s41467-021-21878-x.
31. Beziat V, Tavernier SJ, Chen YH, Ma CS, Materna M, Laurence A, et al. Dominant-negative mutations in human IL6ST underlie hyper-IgE syndrome. J Exp Med. 2020;217(6). https://doi.org/10.1084/jem.20191804.
32. Monies D, Abouelhoda M, Assoum M, Moghrabi N, Rafiullah R, Almontashiri N, et al. Lessons learned from large-scale, first-tier clinical exome sequencing in a highly consanguineous population. Am J Hum Genet. 2019;104(6):1182–201. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.04.011.
33. Chen YH, Grigelioniene G, Newton PT, Gullander J, Elfving M, Hammarsjo A, et al. Absence of GP130 cytokine receptor signaling causes extended Stuve-Wiedemann syndrome. J Exp Med. 2020;217(3). https://doi.org/10.1084/jem.20191306.
34. Kaustio M, Nayebzadeh N, Hinttala R, Tapiainen T, Astrom P, Mamia K, et al. Loss of DIAPH1 causes SCBMS, combined immunodeficiency, and mitochondrial dysfunction. J Allergy Clin Immunol. 2021;148(2):599–611. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.12.656.
35. Niehues T, Ozgur TT, Bickes M, Waldmann R, Schoning J, Brasen J, et al. Mutations of the gene FNIP1 associated with a syndromic autosomal recessive immunodeficiency with cardiomyopathy and pre-excitation syndrome. Eur J Immunol. 2020;50(7):1078–80. https://doi.org/10.1002/eji.201948504.
36. Saettini F, Poli C, Vengoechea J, Bonanomi S, Orellana JC, Fazio G, et al. Absent B cells, agammaglobulinemia, and hypertrophic cardiomyopathy in folliculin interacting protein 1 deficiency. Blood. 2020. https://doi.org/10.1182/blood.2020006441.
37. Le Coz C, Nguyen DN, Su C, Nolan BE, Albrecht AV, Xhani S, et al. Constrained chromatin accessibility in PU.1-mutated agammaglobulinemia patients. J Exp Med. 2021;218(7). https://doi.org/10.1084/jem.20201750.
38. Takeda AJ, Maher TJ, Zhang Y, Lanahan SM, Bucklin ML, Compton SR, et al. Human PI3Kgamma deficiency and its microbiota-dependent mouse model reveal immunodeficiency and tissue immunopathology. Nat Commun. 2019;10(1):4364. https://doi.org/10.1038/s41467-019-12311-5.
39. Thian M, Hoeger B, Kamnev A, Poyer F, Kostel Bal S, Caldera M, et al. Germline biallelic PIK3CG mutations in a multifaceted immunodeficiency with immune dysregulation. Haematologica. 2020. https://doi.org/10.3324/haematol.2019.231399.
40. Kury P, Staniek J, Wegehaupt O, Janowska I, Eckenweiler M, Korinthenberg R, et al. Agammaglobulinemia with normal B-cell numbers in a patient lacking Bob1. J Allergy Clin Immunol. 2021;147(5):1977–80. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.01.027.
41. Kuhny M, Forbes LR, Cakan E, Vega-Loza A, Kostiuk V, Dinesh RK, et al. Disease-associated CTNNBL1 mutation impairs somatic hypermutation by decreasing nuclear AID. J Clin Invest. 2020. https://doi.org/10.1172/JCI131297.
42. Yeh TW, Okano T, Naruto T, Yamashita M, Okamura M, Tanita K, et al. APRIL-dependent life-long plasmacyte maintenance and immunoglobulin production in humans. J Allergy Clin Immunol. 2020. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.03.025.
43. Kalinichenko A, Perinetti Casoni G, Dupre L, Trotta L, Huemer J, Galgano D, et al. RhoG deficiency abrogates cytotoxicity of human lymphocytes and causes hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood. 2021;137(15):2033–45. https://doi.org/10.1182/blood.2020008738.
44. Lee PY, Platt CD, Weeks S, Grace RF, Maher G, Gauthier K, et al. Immune dysregulation and multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in individuals with haploinsufficiency of SOCS1. J Allergy Clin Immunol. 2020. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.07.033.
45. Thaventhiran JED, Lango Allen H, Burren OS, Rae W, Greene D, Staples E, et al. Whole-genome sequencing of a sporadic primary immunodeficiency cohort. Nature. 2020;583(7814):90–5. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2265-1.
46. Hadjadj J, Castro CN, Tusseau M, Stolzenberg MC, Mazerolles F, Aladjidi N, et al. Early-onset autoimmunity associated with SOCS1 haploinsufficiency. Nat Commun. 2020;11(1):5341. https://doi.org/10.1038/s41467-020-18925-4.
47. Ogishi M, Yang R, Aytekin C, Langlais D, Bourgey M, Khan T, et al. Inherited PD-1 deficiency underlies tuberculosis and autoimmunity in a child. Nat Med. 2021;27(9):1646–54. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01388-5.
48. Tyler PM, Bucklin ML, Zhao M, Maher TJ, Rice AJ, Ji W, et al. Human autoinflammatory disease reveals

ELF4 as a transcriptional regulator of inflammation. Nat Immunol. 2021;22(9):1118–26. https://doi.org/10.1038/s41590-021-00984-4.
49. Sun G, Qiu L, Yu L, An Y, Ding Y, Zhou L, et al. Loss of function mutation in ELF4 causes autoinflammatory and immunodeficiency disease in human. J Clin Immunol. 2022. https://doi.org/10.1007/s10875-022-01243-3.
50. Stremenova Spegarova J, Lawless D, Mohamad SMB, Engelhardt KR, Doody G, Shrimpton J, et al. Germline TET2 loss of function causes childhood immunodeficiency and lymphoma. Blood. 2020;136(9):1055–66. https://doi.org/10.1182/blood.2020005844.
51. Goos H, Fogarty CL, Sahu B, Plagnol V, Rajamaki K, Nurmi K, et al. Gain-of-function CEBPE mutation causes noncanonical autoinflammatory inflammasomopathy. J Allergy Clin Immunol. 2019;144(5):1364–76. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.06.003.
52. Hoshino A, Boutboul D, Zhang Y, Kuehn HS, Hadjadj J, Ozdemir N, et al. Gain-of-function IKZF1 variants in humans cause immune dysregulation associated with abnormal T/B cell late differentiation. Sci Immunol. 2022;7(69):eabi7160. https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abi7160.
53. Marin-Esteban V, Youn J, Beaupain B, Jaracz-Ros A, Barlogis V, Fenneteau O, et al. Biallelic CXCR2 loss-of-function mutations define a distinct congenital neutropenia entity. Haematologica. 2021. https://doi.org/10.3324/haematol.2021.279254.
54. Auer PL, Teumer A, Schick U, O'Shaughnessy A, Lo KS, Chami N, et al. Rare and low-frequency coding variants in CXCR2 and other genes are associated with hematological traits. Nat Genet. 2014;46(6):629–34. https://doi.org/10.1038/ng.2962.
55. Yang R, Mele F, Worley L, Langlais D, Rosain J, Benhsaien I, et al. Human T-bet governs innate and innate-like adaptive IFN-gamma immunity against mycobacteria. Cell. 2020;183(7):1826–47 e31. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.10.046.
56. Yang R, Weisshaar M, Mele F, Benhsaien I, Dorgham K, Han J, et al. High Th2 cytokine levels and upper airway inflammation in human inherited T-bet deficiency. J Exp Med. 2021;218(8). https://doi.org/10.1084/jem.20202726.
57. Kerner G, Rosain J, Guerin A, AlKhabaz A, Oleaga-Quintas C, Rapaport F, et al. Inherited human IFNgamma deficiency underlies mycobacterial disease. J Clin Invest. 2020. https://doi.org/10.1172/JCI135460.
58. Aluri J, Bach A, Kaviany S, Chiquetto Paracatu L, Kitcharoensakkul M, Walkiewicz MA, et al. Immunodeficiency and bone marrow failure with mosaic and germline TLR8 gain of function. Blood. 2021;137(18):2450–62. https://doi.org/10.1182/blood.2020009620.
59. Fejtkova M, Sukova M, Hlozkova K, Skvarova Kramarzova K, Rackova M, Jakubec D, et al. TLR8/TLR7 dysregulation due to a novel TLR8 mutation causes severe autoimmune hemolytic anemia and autoinflammation in identical twins. Am J Hematol. 2022;97(3):338–51. https://doi.org/10.1002/ajh.26452.
60. Drutman SB, Mansouri D, Mahdaviani SA, Neehus AL, Hum D, Bryk R, et al. Fatal cytomegalovirus infection in an adult with inherited NOS2 deficiency. N Engl J Med. 2020;382(5):437–45. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910640.
61. Lafaille FG, Harschnitz O, Lee YS, Zhang P, Hasek ML, Kerner G, et al. Human SNORA31 variations impair cortical neuron-intrinsic immunity to HSV-1 and underlie herpes simplex encephalitis. Nat Med. 2019;25(12):1873–84. https://doi.org/10.1038/s41591-019-0672-3.
62. Hait AS, Olagnier D, Sancho-Shimizu V, Skipper KA, Helleberg M, Larsen SM, et al. Defects in LC3B2 and ATG4A underlie HSV2 meningitis and reveal a critical role for autophagy in antiviral defense in humans. Sci Immunol. 2020;5(54). https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abc2691.
63. Vavassori S, Chou J, Faletti LE, Haunerdinger V, Opitz L, Joset P, et al. Multisystem inflammation and susceptibility to viral infections in human ZNFX1 deficiency. J Allergy Clin Immunol. 2021;148(2):381–93. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.03.045.
64. Le Voyer T, Neehus AL, Yang R, Ogishi M, Rosain J, Alroqi F, et al. Inherited deficiency of stress granule ZNFX1 in patients with monocytosis and mycobacterial disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 2021;118(15). https://doi.org/10.1073/pnas.2102804118.
65. Alawbathani S, Westenberger A, Ordonez-Herrera N, Al-Hilali M, Al Hebby H, Alabbas F, et al. Biallelic ZNFX1 variants are associated with a spectrum of immuno-hematological abnormalities. Clin Genet. 2022;101(2):247–54. https://doi.org/10.1111/cge.14081.
66. Asano T, Boisson B, Onodi F, Matuozzo D, Moncada-Velez M, Maglorius Renkilaraj MRL, et al. X-linked recessive TLR7 deficiency in ~1% of men under 60 years old with life-threatening COVID-19. Sci Immunol. 2021;6(62). https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abl4348.
67. van der Made CI, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers J, van den Heuvel G, Mantere T, Kersten S, et al. Presence of genetic variants among young men with severe COVID-19. JAMA. 2020;324(7):663–73. https://doi.org/10.1001/jama.2020.13719.
68. Abolhassani H, Vosughimotlagh A, Asano T, Landegren N, Boisson B, Delavari S, et al. X-linked TLR7 deficiency underlies critical COVID-19 pneumonia in a male patient with ataxia-telangiectasia. J Clin Immunol. 2021. https://doi.org/10.1007/s10875-021-01151-y.
69. Li J, Ritelli M, Ma CS, Rao G, Habib T, Corvilain E, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis and connective tissue disorder in humans with impaired JNK1-dependent responses to IL-17A/F and TGF-beta. Sci Immunol. 2019;4(41). https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aax7965.
70. Lin B, Berard R, Al Rasheed A, Aladba B, Kranzusch PJ, Henderlight M, et al. A novel STING1 variant causes a recessive form of STING-associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI). J Allergy Clin Immunol. 2020;146(5):1204–8 e6. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.06.032.
71. Uggenti C, Lepelley A, Depp M, Badrock AP, Rodero MP, El-Daher MT, et al. cGAS-mediated induction of type I interferon due to inborn errors of histone pre-mRNA processing. Nat Genet. 2020;52(12):1364–72. https://doi.org/10.1038/s41588-020-00737-3.
72. Verboon JM, Mahmut D, Kim AR, Nakamura M, Abdulhay NJ, Nandakumar SK, et al. Infantile myelofibrosis and myeloproliferation with CDC42 dysfunction. J Clin Immunol. 2020. https://doi.org/10.1007/s10875-020-00778-7.
73. Lam MT, Coppola S, Krumbach OHF, Prencipe G, Insalaco A, Cifaldi C, et al. A novel disorder involving dyshematopoiesis, inflammation, and HLH due to aberrant CDC42 function. J Exp Med. 2019;216(12):2778–99. https://doi.org/10.1084/jem.20190147.
74. Gernez Y, de Jesus AA, Alsaleem H, Macaubas C, Roy A, Lovell D, et al. Severe autoinflammation in 4 patients with C-terminal variants in cell division control protein 42 homolog (CDC42) successfully treated with IL-1beta inhibition. J Allergy Clin Immunol. 2019;144(4):1122–5 e6. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.06.017.
75. Bucciol G, Pillay B, Casas-Martin J, Delafontaine S, Proesmans M, Lorent N, et al. Systemic inflammation and myelofibrosis in a patient with Takenouchi-Kosaki syndrome due to CDC42 Tyr64Cys mutation. J Clin Immunol. 2020. https://doi.org/10.1007/s10875-020-00742-5.
76. Bekhouche B, Tourville A, Ravichandran Y, Tacine R, Abrami L, Dussiot M, et al. A toxic palmitoylation of Cdc42 enhances NF-kappaB signaling and drives a severe autoinflammatory syndrome. J Allergy Clin Immunol. 2020. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.03.020.

77. He T, Huang Y, Ling J, Yang J. A new patient with NOCARH syndrome due to CDC42 defect. J Clin Immunol. 2020;40(4):571–5. https://doi.org/10.1007/s10875-020-00786-7.
78. Szczawinska-Poplonyk A, Ploski R, Bernatowska E, Pac M. A novel CDC42 mutation in an 11-year old child manifesting as syndromic immunodeficiency, autoinflammation, hemophagocytic lymphohistiocytosis, and malignancy: a case report. Front Immunol. 2020;11:318. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00318.
79. Duncan CJA, Thompson BJ, Chen R, Rice GI, Gothe F, Young DF et al. Severe type I interferonopathy and unrestrained interferon signaling due to a homozygous germline mutation in STAT2. Sci Immunol 2019;4(42). https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aav7501.
80. Gruber C, Martin-Fernandez M, Ailal F, Qiu X, Taft J, Altman J, et al. Homozygous STAT2 gain-of-function mutation by loss of USP18 activity in a patient with type I interferonopathy. J Exp Med. 2020;217(5). https://doi.org/10.1084/jem.20192319.
81. Lepelley A, Della Mina E, Van Nieuwenhove E, Waumans L, Fraitag S, Rice GI, et al. Enhanced cGAS-STING-dependent interferon signaling associated with mutations in ATAD3A. J Exp Med. 2021;218(10). https://doi.org/10.1084/jem.20201560.
82. Taft J, Markson M, Legarda D, Patel R, Chan M, Malle L, et al. Human TBK1 deficiency leads to autoinflammation driven by TNF-induced cell death. Cell. 2021;184(17):4447–63 e20. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.07.026.
83. Wong HH, Seet SH, Maier M, Gurel A, Traspas RM, Lee C, et al. Loss of C2orf69 defines a fatal autoinflammatory syndrome in humans and zebrafish that evokes a glycogen-storage-associated mitochondriopathy. Am J Hum Genet. 2021;108(7):1301–17. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2021.05.003.
84. Lausberg E, Giesselmann S, Dewulf JP, Wiame E, Holz A, Salvarinova R, et al. C2orf69 mutations disrupt mitochondrial function and cause a multisystem human disorder with recurring autoinflammation. J Clin Invest. 2021;131(12). https://doi.org/10.1172/JCI143078.
85. Tao P, Sun J, Wu Z, Wang S, Wang J, Li W, et al. A dominant autoinflammatory disease caused by non-cleavable variants of RIPK1. Nature. 2020;577(7788):109–14. https://doi.org/10.1038/s41586-019-1830-y.
86. Lalaoui N, Boyden SE, Oda H, Wood GM, Stone DL, Chau D, et al. Mutations that prevent caspase cleavage of RIPK1 cause autoinflammatory disease. Nature. 2020;577(7788):103–8. https://doi.org/10.1038/s41586-019-1828-5.
87. Cook SA, Comrie WA, Poli MC, Similuk M, Oler AJ, Faruqi AJ, et al. HEM1 deficiency disrupts mTORC2 and F-actin control in inherited immunodysregulatory disease. Science. 2020;369(6500):202–7. https://doi.org/10.1126/science.aay5663.
88. Salzer E, Zoghi S, Kiss MG, Kage F, Rashkova C, Stahnke S, et al. The cytoskeletal regulator HEM1 governs B cell development and prevents autoimmunity. Sci Immunol. 2020;5(49). https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abc3979.
89. Castro CN, Rosenzwajg M, Carapito R, Shahrooei M, Konantz M, Khan A, et al. NCKAP1L defects lead to a novel syndrome combining immunodeficiency, lymphoproliferation, and hyperinflammation. J Exp Med. 2020;217(12). https://doi.org/10.1084/jem.20192275.
90. Wang L, Aschenbrenner D, Zeng Z, Cao X, Mayr D, Mehta M, et al. Gain-of-function variants in SYK cause immune dysregulation and systemic inflammation in humans and mice. Nat Genet. 2021;53(4):500–10. https://doi.org/10.1038/s41588-021-00803-4.
91. Kanderova V, Svobodova T, Borna S, Fejtkova M, Martinu V, Paderova J, et al. Early-onset pulmonary and cutaneous vasculitis driven by constitutively active SRC-family kinase HCK. J Allergy Clin Immunol. 2021. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.07.046.
92. de Jesus AA, Hou Y, Brooks S, Malle L, Biancotto A, Huang Y, et al. Distinct interferon signatures and cytokine patterns define additional systemic autoinflammatory diseases. J Clin Invest. 2020;130(4):1669–82. https://doi.org/10.1172/JCI129301.
93. Hegazy S, Marques MC, Canna SW, Goldbach-Mansky R, de Jesus AA, Reyes-Mugica M, et al. NEMO-NDAS: a panniculitis in the young representing an autoinflammatory disorder in disguise. Am J Dermatopathol. 2022. https://doi.org/10.1097/DAD.0000000000002144.
94. Lee Y, Wessel AW, Xu J, Reinke JG, Lee E, Kim SM, et al. Genetically programmed alternative splicing of NEMO mediates an autoinflammatory disease phenotype. J Clin Invest. 2022;132(6). https://doi.org/10.1172/JCI128808.
95. Kataoka S, Kawashima N, Okuno Y, Muramatsu H, Miwata S, Narita K, et al. 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. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.03.010.
96. Kanazawa N, Hemmi H, Kinjo N, Ohnishi H, Hamazaki J, Mishima H, et al. Heterozygous missense variant of the proteasome subunit beta-type 9 causes neonatal-onset autoinflammation and immunodeficiency. Nat Commun. 2021;12(1):6819. https://doi.org/10.1038/s41467-021-27085-y.
97. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, Ombrello AK, Collins JC, Pei W, et al. Somatic mutations in UBA1 and severe adult-onset autoinflammatory disease. N Engl J Med. 2020. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026834.
98. Niihori T, Ouchi-Uchiyama M, Sasahara Y, Kaneko T, Hashii Y, Irie M, et al. Mutations in MECOM, encoding oncoprotein EVI1, cause radioulnar synostosis with amegakaryocytic thrombocytopenia. Am J Hum Genet. 2015;97(6):848–54. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2015.10.010.
99. Germeshausen M, Ancliff P, Estrada J, Metzler M, Ponstingl E, Rutschle H, et al. MECOM-associated syndrome: a heterogeneous inherited bone marrow failure syndrome with amegakaryocytic thrombocytopenia. Blood Adv. 2018;2(6):586–96. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018016501.
100. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. Science. 2020;370(6515). https://doi.org/10.1126/science.abd4585.
101. Bastard P, Gervais A, Le Voyer T, Rosain J, Philippot Q, Manry J, et al. Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in ~4% of uninfected individuals over 70 years old and account for ~20% of COVID-19 deaths. Sci Immunol. 2021;6(62). https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abl4340.
102. Abers MS, Rosen LB, Delmonte OM, Shaw E, Bastard P, Imberti L, et al. Neutralizing type-I interferon autoantibodies are associated with delayed viral clearance and intensive care unit admission in patients with COVID-19. Immunol Cell Biol. 2021;99(9):917–21. https://doi.org/10.1111/imcb.12495.
103. Troya J, Bastard P, Planas-Serra L, Ryan P, Ruiz M, de Carranza M, et al. Neutralizing autoantibodies to type I IFNs in >10% of patients with severe COVID-19 pneumonia hospitalized in Madrid, Spain. J Clin Immunol. 2021;41(5):914–22. https://doi.org/10.1007/s10875-021-01036-0.
104. Solanich X, Rigo-Bonnin R, Gumucio VD, Bastard P, Rosain J, Philippot Q, et al. Pre-existing autoantibodies neutralizing high concentrations of type I interferons in almost 10% of COVID-19 patients admitted to intensive care in Barcelona. J Clin Immunol. 2021;41(8):1733–44. https://doi.org/10.1007/s10875-021-01136-x.
105. Koretzky GA, Abtahian F, Silverman MA. SLP76 and SLP65: complex regulation of signalling in lymphocytes and beyond. Nat Rev Immunol. 2006;6(1):67–78. https://doi.org/10.1038/nri1750.

106. Bellelli R, Boulton SJ. Spotlight on the replisome: aetiology of dna replication-associated genetic diseases. Trends Genet. 2021;37(4):317–36. https://doi.org/10.1016/j.tig.2020.09.008.
107. Chen YH, Spencer S, Laurence A, Thaventhiran JE, Uhlig HH. Inborn errors of IL-6 family cytokine responses. Curr Opin Immunol. 2021;72:135–45. https://doi.org/10.1016/j.coi.2021.04.007.
108. Lacruz RS, Feske S. Diseases caused by mutations in ORAI1 and STIM1. Ann N Y Acad Sci. 2015;1356:45–79. https://doi.org/10.1111/nyas.12938.
109. Yamashita M, Morio T. Inborn errors of IKAROS and AIOLOS. Curr Opin Immunol. 2021;72:239–48. https://doi.org/10.1016/j.coi.2021.06.010.
110. Duncan CJA, Hambleton S. Human disease phenotypes associated with loss and gain of function mutations in STAT2: viral susceptibility and type I interferonopathy. J Clin Immunol. 2021;41(7):1446–56. https://doi.org/10.1007/s10875-021-01118-z.
111. Van Horebeek L, Dubois B, Goris A. Somatic variants: new kids on the block in human immunogenetics. Trends Genet. 2019;35(12):935–47. https://doi.org/10.1016/j.tig.2019.09.005.
112. Casanova JL, Holland SM, Notarangelo LD. Inborn errors of human JAKs and STATs. Immunity. 2012;36(4):515–28. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.03.016.
113. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, Le Pen J, Moncada-Velez M, Chen J, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. Science. 2020;370(6515). https://doi.org/10.1126/science.abd4570.
114. Moens L, Meyts I. Recent human genetic errors of innate immunity leading to increased susceptibility to infection. Curr Opin Immunol. 2020;62:79–90. https://doi.org/10.1016/j.coi.2019.12.002.
115. Brehm A, Liu Y, Sheikh A, Marrero B, Omoyinmi E, Zhou Q, et al. Additive loss-of-function proteasome subunit mutations in CANDLE/PRAAS patients promote type I IFN production. J Clin Invest. 2015;125(11):4196–211. https://doi.org/10.1172/JCI81260.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Authors and Affiliations

Stuart G. Tangye[1,2] · Waleed Al-Herz[3] · Aziz Bousfiha[4] · Charlotte Cunningham-Rundles[5] · Jose Luis Franco[6] · Steven M. Holland[7] · Christoph Klein[8] · Tomohiro Morio[9] · Eric Oksenhendler[10] · Capucine Picard[11,12] · Anne Puel[13,14] · Jennifer Puck[15] · Mikko R. J. Seppänen[16] · Raz Somech[17] · Helen C. Su[7] · Kathleen E. Sullivan[18] · Troy R. Torgerson[19] · Isabelle Meyts[20]

1 Garvan Institute of Medical Research, Darlinghurst, Sydney, NSW 2010, Australia
2 St Vincent's Clinical School, Faculty of Medicine & Health, UNSW Sydney, Darlinghurst, NSW, Australia
3 Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Kuwait University, Kuwait City, Kuwait
4 Laboratoire d'Immunologie Clinique, d'Inflammation et d'Allergy LICIA Clinical Immunology Unit, Casablanca Children's Hospital, Ibn Rochd Medical School, King Hassan II University, Casablanca, Morocco
5 Departments of Medicine and Pediatrics, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY, USA
6 Grupo de Inmunodeficiencias Primarias, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia UdeA, Medellin, Colombia
7 Laboratory of Clinical Immunology & Microbiology, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA
8 Dr von Hauner Children's Hospital, Ludwig-Maximilians-University Munich, Munich, Germany
9 Department of Pediatrics and Developmental Biology, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan
10 Department of Clinical Immunology, Hôpital Saint-Louis, APHP, Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Paris, France
11 Study Center for Primary Immunodeficiencies, Necker Hospital for Sick Children, APHP, Paris, France
12 Laboratory of Lymphocyte Activation and Susceptibility to EBV, INSERM UMR1163, Imagine Institute, Necker Hospital for Sick Children, Université Paris Cité, Paris, France
13 Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, INSERM U1163, Necker Hospital, 75015 Paris, France
14 Université Paris Cité, Imagine Institute, 75015 Paris, France
15 Department of Pediatrics, University of California San Francisco and UCSF Benioff Children's Hospital, San Francisco, CA, USA
16 Adult Immunodeficiency Unit, Infectious Diseases, Inflammation Center and Rare Diseases Center, Children's Hospital, University of Helsinki and Helsinki University Hospital, Helsinki, Finland
17 Pediatric Department and Immunology Unit, Sheba Medical Center, Tel Aviv, Israel
18 Division of Allergy Immunology, Department of Pediatrics, Children's Hospital of Philadelphia, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, PA, USA
19 Allen Institute for Immunology, Seattle, WA, USA
20 Department of Immunology and Microbiology, Laboratory for Inborn Errors of Immunity, Department of Pediatrics, University Hospitals Leuven and KU Leuven, 3000 Leuven, Belgium

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍（和文）

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
森脇真一	色素性乾皮症	高橋健造、佐伯秀久	皮膚疾患最新の治療2023-2024	南江堂		2023	124
森脇真一	光線過敏症	猿田亮男、北村惣一郎	私の治療2021-2022年度版	日本医事新報		2023	5153
森脇真一	光線過敏症	福井次矢、高木誠、小室一成	今日の治療指針2023年度版－私はこう治療している	医学書院		2023	1257-1258
森脇真一	色素性乾皮症	石河晃	最新ガイドライン	総合医学者		2023	154-159
岩田浩明	類天疱瘡群		最新ガイドラインに基づく皮膚疾患診療指針	総合医学社		2023	95-99
金澤伸雄	サルコイドーシス	石河晃	最新ガイドラインに基づく　皮膚疾患　診療指針　2023-’24	総合医学社	東京	2023	194-199
金澤伸雄	Blau症候群	日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会	サルコイドーシス診療の手引き 2023	克誠堂出版	東京	2023	220-222
金澤伸雄	Weber-Christian症候群		別冊　日本臨牀	日本臨牀社	東京	2024	504-507
川上民裕	母斑症（Sturge-Weber症候群を中心に）	佐藤伸一	皮膚科	科学評論社	東京	2023	673-677

書籍（英文）

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
Hashimoto T	Intercellular IgA dermatosis (IAD)/IgA pemphigus	Kang	A CIinician's Guide to Dermatologic Treatments: Chapter 43	Fitzpatrick's Therapeutics		2023	212-214
Hashimoto T	Intercellular IgA dermatosis/IgA pemphigus	Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Marglis DJ, McMichael AJ, Orringer JS	10th edition of Fitzpatrick's Ddermataology: Chapter 62	McGraw Hill Education	New York, US	2023	

Hashimoto T,	Autoimmune blistering diseases	Joly P, Schmidt E, Hashimoto T, Di Zenzo G, Li X	Autoimmune blistering diseases volume II	Front Immunol		2023	
Hashimoto T	Case Reports in Dermatology	Reck A, Hashimoto T	e-Book for Frontiers in Medicine Case Reports in Dermatology	Frontiers Publisher		2023	1-136
Hashimoto T	Immunoblot Assay and Immunoprecipitation	Khandpur S, Li X, Hashimoto T, Keshavamurthy V	IADVL Textbook of Pemphigus and other Autoimmune Bullous Diseases: Chapter18	JAYPEE BROTHERS Medical Publishers(P) Ltd.	India	2024	182-190
Sasaki I, Kato T, Kanazawa N, Kaisho T	Autoinflammatory diseases due to defects in degradation or transport of intracellular proteins	Matsumoto M	Advances in Experimental Medicine and Biology book series, Basic Immunology and Its Clinical Application	Springer	Tokyo	2024	83-95
Kawakami T, Ikeda T, Yokoyama K, Dong Y.	μ-opioid receptor overexpression in acquired reactive perforating collagenosis associated with IL-31.	Abe R	Journal of Dermatological Science	Wiley	Japan	2023	69-71

雑誌（和文）

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
角田孝彦，吉岡千春，川口純之介，泉健太郎，石井文人，橋本隆	後天性表皮水疱症の１例	山形済生館医学雑誌【短報】	48(1)	129-132	2023
福村絵理奈，大霜智子，橋本 隆，鶴田大輔	Focal Acral Hyperkeratosisの1例	皮膚科の臨床	65(4)	501-504	2023
松尾 彩子，佐藤 雅子，柳原 茂人，遠藤 英樹，大磯 直毅，川田 暁，大塚 篤司，立石 千晴	皮疹を伴った抗LAD-1抗体陽性粘膜類天疱瘡の1例	皮膚の科学	22(2)	85-91	2023
岩田浩明，宮内俊成，古村南夫，秋山真志，池田志斈，加賀麻弥，川上民裕，久保宜明，久保亮治，澤村大輔，須賀　康，乃村俊史，橋本　隆，　深井和吉，山本明美，米田耕造	日本皮膚科学会ガイドライン　家族性良性慢性天疱瘡診療ガイドライン 2023	日皮会誌	134(2)	273-287	2024

森脇真一	こどもによくみられる光線過敏症UPDATE こどもの皮膚疾患検査マニュアル	MB Derma	334	29-37	2023
小野祥子、金田一真、森脇真一	血球貪食症候群発症後に確定診断された種痘様水疱症リンパ増殖異常症の1例	日本小児皮膚科学会雑誌	42(2)	143-151	2023
森脇真一	コケイン症候群	新薬と臨床	72(6)	483-487	2023
森脇真一	色素性乾皮症と将来の治療展望	皮膚科	4(4)	423-427	2023
岩田浩明、宮内俊成、古村南夫、秋山真志、池田志斈、加賀麻弥、川上民裕、久保宜明、久保亮治、澤村大輔、須賀康、乃村俊史、橋本隆、深井和吉、山本明美、米田耕造	家族性良性慢性天疱瘡　診療ガイドライン	日本皮膚科学会誌	134(2)	273-287	2024
岩田浩明	新・皮膚科セミナリウム 経口分子標的薬の新時代への可能性	日本皮膚科学会雑誌	133	1657-1662	2023
岩田浩明	類天疱瘡の裂隙が基底膜部の透明帯に生じる機序	西日皮膚	85	157-163	2023
青山裕美、杉山聖子、山上淳、高橋勇人、岩田浩明、名嘉眞武国、池田志斈、石井文人、黒沢美智子、澤村大輔、鶴田大輔、天谷雅行、氏家英之	類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）診療ガイドライン補遺版	日本皮膚科学会雑誌	133	189-193	2023
岩田浩明	角化症を知る　ダリエ病・ヘイリーヘイリー病	皮膚科	4	193-199	2022
岩田浩明	私の視点　Köbner現象の不思議	日本皮膚科学会雑誌	133	1657-1662	2023
岩田浩明	マイオピニオン　教室の発展計画	臨床皮膚科	77	10	2023
岩田浩明	皮疹伝心　将来を見据えた自己研鑽	皮膚病診療	45	100	2023
葉山惟大	【皮膚科らしい傷の治しかた】壊疽性膿皮症の診断と治療	MB Derma	344	84-92	2024

金澤伸雄	自己炎症性凍瘡様ループス	皮膚科	3(4)	473-482	2023
金澤伸雄	こどもの蕁麻疹・血管性浮腫	Monthly Book Derma	334	8-16	2023
改正恒康, 金澤伸雄, 邊見弘明	自己炎症と獲得免疫不全を呈するプロテアソーム機能異常症	臨床免疫・アレルギー科	80(1)	49-55	2023
金澤伸雄	中條・西村症候群/プロテアソーム関連自己炎症性症候群	リウマチ科	70(5)	478-485	2023
金澤伸雄	自己炎症性疾患	皮膚科の臨床	66(1)	41-52	2024
金澤伸雄	アトピー性皮膚炎と鑑別を要する遺伝性疾患	皮膚科	5(1)	64-69	2024
金澤伸雄	紅斑を伴う自己炎症性疾患	Monthly Book Derma	(345)	67-76	2024

雑誌（英文）

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Gao Y, Qian H, Hashimoto T, Li X	Potential contribution of anti-p200 autoantibodies to mucosal lesions in anti-p200 pemphigoid	Front Immunol	14	1118846	2023
Li X, Di Zenzo G, Schmidt E, Joly P, Hashimoto T	Autoimmune blistering diseases	volume II, Front Immunol	14	1175962	2023
Liu W, Li H, Jin Y, Cheng L, She L, Gao Y, Zhou Z, Feng S, Qian H, Hashimoto T	Mucous membrane pemphigoid with complicated autoantibody profile indicating the necessity of comprehensive diagnostic methods and the contribution of IgA autoantibodies	Front Immunol	14	1149119	2023
Vernal S, Bueno-Filho R, Hashimoto T, Roselino AM	Pemphigus vulgaris associated with nasoseptal perforation, ocular conjunctival herpes infection and milia	An Bras Dermatol	98	550-552	2023

Antiga E, Bech R, Maglie R, Genovese G, Borradori L, Bockle B, Caproni M, Caux F, Chandran NS, Corrà A, D'Amore F, Daneshpazhooh M, De D, Didona D, Dmochowski M, Drenovska K, Ehrchen J, Feliciani C, Goebeler M, Groves R, Günther C, Handa S, Hofmann SC, Horvath B, Ioannidis D, Jedlickova H, Kowalewski C, Kridin K, Joly P, Lim YL, Marinovic B, Maverakis E, Meijer J, Patsatsi A, Pincelli C, Prost C, Setterfield J, Sprecher E, Skiljevic D, Tasanen K, Uzun S, Van Beek N, Vassileva S, Vorobyev A, Vujic I, Wang G, Wang M, Wozniak K, Yayli S, Zambruno G, Hashimoto T, Schmidt E, Mascarò JM Jr, Marzano AV	S2k guidelines on the management of paraneoplastic pemphigus/paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology	J Eur Acad Dermatol Venereol	37	1118-1134	2023
Kitayama S, Makino T, Hayashi M, Mizawa M, Ishii N, Hashimoto T, Shimizu T	Usefulness of immunofluorescence overlay antigen mapping in the identification of autoantigen in anti-p200 pemphigoid	J Dermatol	20		2023
Hashimoto T, Qian H, Ishii N, Nakama T, Tateishi C, Tsuruta D, Li X	Classification and antigen molecules of autoimmune bullous diseases	Biomolecules	13	703	2023
Minakawa S, Matsuzaki Y, Yao S, Sagara C, Akasaka E, Koga H, Ishii N, Hashimoto T, Sawamura D	A case of epidermolysis bullosa acquisita with IgG and IgM anti-basement membrane zone antibodies relapsed after COVID-19 mRNA vaccination	Front Med	10	1093827	2023
Buján-Bonino C, Bosch-Amate X, Hashimoto T, Ishii N, Mascaró JM Jr	IgA anti-p200 pemphigoid with areolar tropism.	J Dtsch Dermatol Ges			2023
Yeruva S, Stangner K, Anna Jungwirth A, Hiermaier M, Shoykhet M, Kugelmann D, Hertl M, Egami S, Ishii N, Koga H, Hashimoto T, Weis M, Beckmann BM, Biller R, Schüttler D, Kääb S, Waschke J	Catalytic antibodies in arrhythmogenic cardiomyopathy patients cleave desmoglein 2and N-cadherin and impair cardiomyocyte cohesion	Cell Mol Life Sci	80	203	2023

Recke A, Hashimoto T	Case Reports in Dermatology	Front Med	10	1269802	2023
Guerrero-Juarez CF, Schilf P, Li J, Zappia MP; Bao L, Patel PM; Gieseler-Tillmann J, Murthy S, Cole C, Sverdlov M, Frolov MV, Hashimoto T, Ishii N, Rülicke T , Bieber K, Ludwig RJ, Sadik CD, Amber KT	C-type lectin receptor expression is a hallmark of neutrophils infiltrating the skin in epidermolysis bullosa acquisita	Front Immunol	14	1266359	2023
Miyazaki A, Itoi-Ochi S, Hayashi M, Ota A, Nagai K, Inoue S, Tomita N, Eguchi H, Okazaki Y, Ishida H, Hashimoto T	A Case of Lamina Lucida-Type Linear IgA Disease Complicated by Colon Polyposis and Rectal Adenocarcinoma	Case Reports in Dermatology	15	126-132	2023
Kurokawa I, Kita K, Hashimoto T	Successful treatment of ulceration in hidradenitis suppurativa with topical bucladesine: A case report	Skin Health Disease	4	321	2023
Yoshida N, Miyagawa F, Mitsui Y, Ogawa K, Hashimoto T, Asada H	A case of mucosal fixed drug eruption with oral, conjunctival, nasal, and anal lesions resembling paraneoplastic pemphigus	Acta DermatoVenereol	103	adv18295	2023
Ishii K, Ishii N, Ishiko A, Hashimoto T	Pemphigus autoantibodies to desmocollin 3, but not to desmocollin 1, directly block heterophilic desmoglein/desmocollin transinteraction	J Invest Dermatol			2023
Hashimoto T, Yamagami J	Development of novel treatment for pemphigus and confirmation of its efficacy: a randomized controlled trial of protein A-immunoadsorption therapy (Commentary)	Br J Dermatol			2024 Online ahead of print
Koszegi B, Stone C, Ishii N, Hashimoto T, Murrel DF	Sustained Clinical Remission for Five Years in Severe Epidermolysis Bullosa Acquisita Following Rituximab Infusions	J Eur Acad Dermatol Venero		jdv.19863	2024 Online ahead of print.
Nakatani K, Noborio R, Nomura Y, Ueki Y, Kiyohara T ,Hashimoto T	A case of anti-laminin γ1 (p200) pemphigoid developed after dipeptidyl peptidase-4 inhibitor administration	J Dermatol			2024 Online ahead of print
Kitayama S, Makino T, Kataoka K, Mori S, Takemoto K, Furukawa F, Torai R, Hayashi M, Mizawa M, Ishii N, Hashimoto T, Shimizu T	Successful treatment with guselkumab in a case of anti-p200 pemphigoid associated with plaque psoriasis	Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (JDDG)			2024 Online ahead of print
Steiner L, Fuchs M, Sigmund AM, Didona D, Hudemann C, Möbs C, Hertl M, Magin T, Hashimoto T, Waschke J, Vielmuth F	Desmosomal hyper-adhesion affects direct inhibition of desmoglein interactions in pemphigus	J Invest Dermatol			2024

Li X, H Pas H, Qian H, Rashid H, Horvath B, Yilmaz K, Beek N, Schmidt E, Zillikens D , Ishii N, Tsuruta D, Hashimoto T	Potential correlation between anti-laminin 332 autoantibodies and malignant tumors in anti-BP180-type mucous membrane pemphigoid	Clin Exp Dermatol			2024 Online ahead of print
Kusano M, Ohashi T, Hiraiwa T, Hashimoto T, Yamamoto T	Scarring alopecia and nail loss in a patient with epidermolysis bullosa acquisita	J Dermatol			2024 Online ahead of print
Hayashi D, Hashimoto T, Mine M, Ishii N, Hashimoto K, Tsuchisaka A, Tsuruta D	Study of original B cells producing pathogenic IgG and IgA autoantibodies in anti-BP180-type mucous membrane pemphigoid	Arch Dermatol Res	316	169	2024
Hayashi D, Hashimoto T, Mine M, Ishii N, Izumi K, Tsuruta D	Analysis of anti–laminin γ1 autoantibodies in anti-p200 pemphigoid by immunoblotting using cultured cells	Osaka City Medical Journal			2023 in press
Jennifer E. Hundt, Christian D. Sadik, Nina van Beek, Hauke Busch, Frédéric Caux, Matthias Goebeler, Christoph M. Hammers, Karin Hartmann, Hashimoto T, Saleh Ibrahim, Michael Kasperkiewicz, Dedee Murrell, Andreas Recke, Christian Rose, Nina Schumacher, Iakov Shimanovich, Cassian Sitaru1, Patrick Terheyden, Diamant Thaçi1, Ralf J. Ludwig, Enno Schmidt	A life for autoimmune blistering diseases - in memoriam Detlef Zillikens	Front Immunol			2023 in press
Shimamoto, Someda Y, Ushimura A, Tateishi C, Hayashi D, Tsuruta D, Hashimoto T, Goto H	A case of anti-p200 pemphigoid after COVID-19 vaccination	Eur J Dermatol			2024 in press
Takayama E, Kuwahara S, Yoshioka A, Tateishi C, Hashimoto T	Granular C3 dermatosis – a report of two cases and a mini-review of literature	J Dermatol			2024 in press
Schmidt E, Ludwig RJ, Caux F, Payne AS, Sadik CD, Hashimoto T, Murrell D	Pemphigus and pemphigoid diseases: in memoriam Detlef Zillikens	Front Immunol			2024 in press
Li X, Pas HH, Qian H, Rashid H, Horvath B, Yilmaz K, van Beek N, Schmidt E, Zillikens D, Ishii N, Tsuruta D, Hashimoto T	Potential correlation between anti-laminin 332 autoantibodies and malignant tumours in anti-BP180-type mucous membrane pemphigoid	Clin Exp Dermatol			2024 in press
Sugiwaki H, Kotani M, Fujita A, Moriwaki S	Effects of Schumann resonance on the proliferation and migration of normal human epidermal keratinocytes and the expression of *DEFB1* and *SIRT1*.	J Cosm Dermatol	2023 Sept 11 DOI:10.1111/jocd15988		2023

Tsujimoto M, Kakei Y, Yamano N, Fujita T, Ueda T, Ono R, Murakami S, Moriwaki S, Nishigori C	Clinical Trial on the Efficacy and Safety of NPC-15 for Patients with Xeroderma Pigmentosum Exaggerated Sunburn Reaction Type: A Multicenter, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Two-Group Crossover Study followed by a Long-Term Open Study: XP-1 study.	BMJ Open	2023;13:e068112. doi:10.1136/bmjopen-2022-068112		2023
Senju C, Nakazawa Y, Oso T, Shimada M, Kato K, Matsuse M, Tsujimoto T, Masaki T, Tateishi S, Miyazaki Y, Utani A, Murota H, Tanaka K, Mitsutake N, Moriwaki S, Nishigori C, Ogi T	Deep intronic founder mutations identified in the *ERCC4*/*XPF* gene are potential therapeutic targets for a high-frequency form of xeroderma pigmentosum.	Proc Natl Acad Sci	120(27)	e2217423120.	2023
Matsuo M, Niwa H, Koga H, Ishii N, Nakamura N, Iwata H	A case of paraneoplastic pemphigus associated with follicular lymphoma positive only for anti-desmoglein 3 antibody	J Dermatol			in press
Matsuo M, Niwa H, Onishi H, Iwata H	A case of generalized pustular psoriasis with discrepant resolution time between pustules and erythema after treatment with spesolimab	J Dermatol			in press
Matsuo M, Niwa H, Iwata H	Papular Umbilicated Granuloma Annulare in a Patient With Systemic Lupus Erythematosus	Cureus	15	e47600	2023
Imafuku K, Yanagi T, Yoshimoto N, Miyazawa H, Iwata H, Ujiie H	Multiple courses of steroid pulse therapy are required in treating acquired idiopathic generalized anhidrosis patients with a large anhidrotic area: A retrospective study of 28 cases	Aust J Dermatol			in press
Matsuo M, Tawada C, Tanaka K, Ichiki N, Niwa H, Mizutani Y, Shu E, Iwata H	Oxidative stress and dermatomyositis: Report of d-ROM measurements in 13 cases	Int J Rheum Dis			in press
Tsuji H, Ichiki N, Niwa H, Iwata H	Bullous pemphigoid following hand, foot and mouth disease	J Dermatol			in press
Li ML, Hong YK, Lin YC, Natsuga K, Ujiie H, Izumi K, Iwata H, Hsu CK	Transcriptomic response of peripheral blood mononuclear cells to dupilumab in a 65-year-old bullous pemphigoid patient	Clin Exp Dermatol			in press
Ozeki T, Muramatsu K, Yoshimoto N, Ujiie I, Izumi K, Iwata H, Mushiroda T, Ujiie H	Association of Genetic Variants of HLA-DQA1 with Bullous Pemphigoid Induced by Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors	J Invest Dermatol	143	2219-2225	2023
Imafuku K, Iwata H*, Natsuga K, Okumura M, Kobayashi Y, Kitahata H, Kubo A, Nagayama M, Ujiie H	Zonula occludens-1 distribution and barrier functions are affected by epithelial proliferation and turnover rates	Cell Prolif	56	e13441	2023

Hayashi N, Hayama K, Takahashi K, Kurokawa I, Okazaki M, Kashiwagi T, Iwashita E, Terui T.	Real-world safety and effectiveness of adalimumab in patients with hidradenitis suppurativa: A 52-week analysis of a postmarketing surveillance study in Japan.	J Dermatol	50(8)	1034-1044	2023
Ikeda Y, Tsutihashi H, Wada A, Koyama S, Yoshihara N, Ikeda S	Evaluation of the Involvement of Coiled-coil alpha-helical Rod Protein 1 (CCHCR1) in Imiquimod-induced Psoriasis Models.	Ann Dermatol	35(4)	328-331	2023
Manome-Zenke Y, Denda-Nagai K, Murakami R, Noji M, Tsuneda N, Ishii-Schrade KB, Kanomata N, Arai S, Irimura T, Ikeda S	Possible Involvement of Antigen-Presenting Cells Expressing the Macrophage Galactose-Type C-Type Lectin in Inflammatory Skin Diseases	J Invest Dermatol	143(9)	1834-1838	2023
Wada S, Namiki T, Ebata A, Takeichi T, Akiyama M, Yamada M, Hijikata A, Shimomura Y, Kanegane H, Okiyama N.	Generalized pustular psoriasis that developed in a patient with an NFKB2 variant.	J Dtsch Dermatol Ges	22(1)	118-120	2024
Trujillo-Paez JV, Peng G, Le Thanh Nguyen H, Nakamura M, Umehara Y, Yue H, Ikutama R, Takahashi M, Ikeda S, Ogawa H, Okumura K, Niyonsaba F	Calcitriol modulates epidermal tight junction barrier function in human keratinocytes.	J Dermatol Sci	S0923-1811(24)00015-X.	Online ahead of print.	2024
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	Allergology International	72	297-305	2023
Kanazawa N, Ishii T, Takita Y, Nishikawa A, Nishikomori R	Efficacy and safety of baricitinib in Japanese patients with autoinflammatory type I interferonopathies (NNS/CANDLE, SAVI, And AGS)	Pediatric Rheumatology	21	38	2023
Watanabe N, Murata T, Sugisawa T, Gomi F, Kanazawa N	Uveitis in a psoriasis vulgaris patient receiving deucravacitinib: a case report	Journal of Cutaneous Immunology and Allergy	7	12545	2024

Ichimura Y, Ikei H, Konishi R, Zeniya M, Okai T, Nomura T, Negishi K, Okiyama N	Relevance of leukemia inhibitory factor to anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-positive interstitial lung disease	Rheumatology (Oxford)	62	2267-2272	2023
Ansai O, Miyauchi T, Hayashi R, Katsumi T, Nishiguchi T, Hasegawa A, Shinkuma S, Natsuga K, Nomura T, Shimomura Y, Abe R	Interleukin-18 as a severity marker and novel potential therapeutic target for epidermolytic ichthyosis	Clin Exp Dermatol	49	199-210	2023
Kubota N, Tanaka R, Ichimura Y, Konishi R, Tso JY, Tsurushita N, Nomura T, Okiyama N	Blockade of CD122 on memory T cells in the skin suppresses sclerodermatous graft-versus-host disease	J Dermatol Sci	109	127-135	2023
Kakurai M, Oya K, Ishii Y, Nomura T	Multiple subepidermal calcified nodule confined to café-au-lait spots	J Dermatol	50	e232-e233	2023
Kakurai M, Kubota N, Ishii Y, Izumi K, Nomura T	Brunsting-Perry type pemphigoid with IgG antibody against full-length BP180 mimicking squamous cell carcinoma.	J Dermatol	50	e234-e235	2023
Endo R, Tanaka R, Nomura T	Bromide-Induced Acneiform Eruption.	Dermatitis	34	276-277	2023
Inaba M, Fukushima H, Hara M, Hosaka S, Fujiyama S, Maruo K, Nomura T, Okiyama N, Takada H	Antigen-specific T cell balance reveals Why patients with atopic dermatitis fail to achieve immune tolerance	Clin Immunol	252	109649	2023
Oya K, Nakamura Y, Watanabe R, Tanaka R, Ichimura Y, Kubota N, Matsumura Y, Tahara H, Okiyama N, Fujimoto M, Nomura T, Fujisawa Y	Eribulin mesylate exerts antitumor effects via CD103	Oncoimmunology	12	2218782	2023
Kakurai M, Oya K, Ishizuki S, Suehara Y, Nomura T	Erythroderma with brentuximab vedotin in a patient with mycosis fungoides	Eur J Dermatol	33	167-168	2023
Matsuyoshi N, Oya K, Nomura T	Skin fragility: Caution is required with the use of pain relief patches during enfortumab vedotin treatment	J Dermatol	50	e303-e304	2023
Oya K, Kakurai M, Izumi K, Ishii N, Nomura T	Bullous pemphigoid with autoantibodies against full-length BP180 protein after COVID-19 infection	J Eur Acad Dermatol Venereol	37	e1266-e1267	2023
Kiyohara S, Oya K, Nomura T	Radiation recall dermatitis induced by eribulin mesylate	J Dtsch Dermatol Ges	21	1405-1406	2023
Omura N, Taguchi A, Kuwahara T, Hamada K, Watanabe M, Nakakuki M, Konno S, Takayama K, Taniguchi A, Nomura T, Shuto S,Hayashi Y	Development of conformationally restricted negamycin derivatives for potent readthrough activity	ACS Med Chem Lett	14	1807-1814	2023

Kakurai M, Oya K, Furuta J, Iijima S, Nomura T	A Case of Eosinophilic Pustular Folliculitis with Vegetating Lesions on the Lower Legs and Feet Resembling Pemphigus Vegetans	Acta Derm Venereol	103	adv11622	2023
Oya K, Kakurai M, Ishii Y, Nomura T	Atypical radiation recall dermatitis induced by radiotherapy targeting a different site from the previously irradiated site	J Dermatol	51	e11-e12	2024
Takano A, Oya K, Ishii Y, Maruyama Y, Nomura T	Amicrobial pustulosis of the folds concurrent with graft-versus-host disease	J Dermatol	51	e35-e36	2024
Oya K, Ishizuki S, Yasunaga S, Fujisawa Y, Nomura T	Metastatic carcinoma of the oral cavity showing prompt regression with the use of BRAF/MEK inhibitors	J Dermatol	51	e61-e62	2024
Kakurai M, Kubota N, Harada K, Nomura T	An unusual presentation of sporotrichosis with multiple fixed papulonodular skin lesions	J Dermatol	51	e133-e134	2024
Oya K, Ishii Y, Anju K, Nomura T	Pityriasis rosea with multiple herald patches resulting in a V-shaped pattern and a Christmas tree distribution	Cureus	16	e52052	2024
Miyahara H, Oya K, Kubota N, Ishii N, Nomura T	Pemphigoid without mucous involvement showing IgG antibodies to the β3 subunit of laminin-332	J Dtsch Dermatol Ges	22	570-573	2024
Ichimura Y, Konishi R, Shobo M, Tanaka R, Kubota N, Kayama H, Takeda K, Nomura T, Fujimoto M, Okiyama N	Autoimmunity against melanoma differentiation-associated gene 5 induces interstitial lung disease mimicking dermatomyositis in mice	Proc Natl Acad Sci U S A	121	e2313070121	2024
Miyahara H, Kubota N, Furuta J, Iijima S, Nomura T	Novel disinfectant Olanexidine gluconate-induced contact dermatitis	J Eur Acad Dermatol Venereo			in press
Amadearu A, Kubota N, Ogawa R, Furuta J, Ishii Y, Nomura T	Wells syndrome confined to the back of the hands mimicking contact dermatitis	J Dermatol			in press
Konishi R, Ichimura Y, Tanaka R, Miyahara H, Okune M, Miyamoto M, Hara M, Iwabuchi A, Takada H, Nakahishi Y, Mizuta M, Kaneko S, Shimizu M, Morio T, Nishio I, Nomura T, Okiyama N	Possible correlation between serum interleukin-8 levels and the activity of myositits in anti-NXP2 antibody-positive dermatomyositis	Immunol Med			in press
Kuriyama Y, Yasuda M, Saito S, Nakano H, Shimizu A, Tamura A, Motegi SI	Epidermodysplasia verruciformis with squamous cell carcinomas and the identification of a novel TMC8 mutation	Journal of DermatologicalScience	50	e325-e326	2023

【24公大医研第74号】
令和　6年　5月　　15日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　公立大学法人大阪

所属研究機関長　職　名　理事長

氏　名　福島　伸一

次の職員の令和５年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究

３．研究者名　（所属部署・職名）大学院医学研究科・特任教授

（氏名・フリガナ）橋本　隆・ハシモト　タカシ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有　無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	□　■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和６年２月２７日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　大阪医科薬科大学

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　佐野　浩一

次の職員の令和５年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　医学部・教授

（氏名・フリガナ）　森脇　真一・モリワキ　シンイチ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有　無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	■　□	■	大阪医科薬科大学 研究倫理委員会（旧ヒトゲノム・遺伝子解析研究専門部会）	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和６年２月１日

国立保健医療科学院長　　殿

機関名　国立大学法人東海国立大学機構

所属研究機関長　職　名　機構長

氏　名　松尾　清一

次の職員の令和５年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究

３．研究者名　（所属部署・職名）岐阜大学大学院医学系研究科・教授

（氏名・フリガナ）岩田　浩明・イワタ　ヒロアキ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有　無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	□　■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和　6年　3月　31日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　日本大学医学部

所属研究機関長　職　名　医学部長

氏　名　木下　浩作

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　医学部・准教授

（氏名・フリガナ）　葉山　惟大・ハヤマ　コレマサ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有　無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	■　□	■	日本大学医学部附属板橋病院臨床研究倫理審査員会	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　）	□　■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

臨床研究倫理審査委員会承認番号：RK-150310-11、RK-180313-7、RK-211109-5、RK-220314-11

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和　6年　4月　2日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　　兵庫医科大学

所属研究機関長　職　名　　学長

氏　名　鈴木　敬一郎

次の職員の令和５年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　医学部・主任教授

（氏名・フリガナ）　金澤 伸雄・カナザワ ノブオ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有　無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	■　□	■	兵庫医科大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和６年１月２５日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　国立大学法人筑波大学

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　永田　恭介

次の職員の令和５年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究

３．研究者名　（所属部署・職名）医学医療系・教授

（氏名・フリガナ）乃村　俊史・ノムラ　トシフミ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有　無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	□　■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和６年　３月１５日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　東北医科薬科大学

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　大野　勲

次の職員の令和５年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　医学部・教授

（氏名・フリガナ）　川上　民裕・カワカミ　タミヒロ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有　無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	■　□	■	東北医科薬科大学病院	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

【24公大医研第75号】

令和　6年　5月　15日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　公立大学法人大阪

所属研究機関長　職　名　理事長

氏　名　福島　伸一

次の職員の令和５年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究

３．研究者名　（所属部署・職名）大学院医学研究科・教授

（氏名・フリガナ）鶴田大輔　・ツルタ　ダイスケ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有　無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	□　■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和６年３月４日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　国立大学法人　弘前大学

所属研究機関長　職　名　学　長

氏　名　福田　眞作

次の職員の令和５年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　大学院医学研究科　・　教授

（氏名・フリガナ）　赤坂　英二郎・アカサカ　エイジロウ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有　無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	■　□	■	弘前大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 6年 3月 6日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　国立大学法人　弘前大学

所属研究機関長　職　名　学　長

氏　名　福田　眞作

次の職員の令和５年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　大学院医学研究科　・　准教授

（氏名・フリガナ）　中野　創　・　ナカノ　ハジメ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有　無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	■　□	■	弘前大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 □　無 ■（無の場合はその理由：学内での報告期間以前の４月２９日に亡くなったため）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

【24公大医研第76号】

令和　6年　　5月　15日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　公立大学法人大阪

所属研究機関長　職　名　理事長

氏　名 福島　伸一

次の職員の令和５年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究

３．研究者名　（所属部署・職名）大学院医学研究科・教授

（氏名・フリガナ）新谷　歩・シンタニ　アユミ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有　無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	□　■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。