

# 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2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	教授
研究協力者：神人 正寿	和歌山県立医科大学医学部皮膚科	教授
三木田直哉	和歌山県立医科大学医学部皮膚科	講師
国本 佳代	和歌山県立医科大学医学部皮膚科	助教
稲葉 豊	和歌山県立医科大学医学部皮膚科	助教
濱本 千晶	和歌山県立医科大学医学部皮膚科	助教
鎗山あずさ	和歌山県立医科大学医学部皮膚科	学内助教
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
日高 義彦	和歌山県立医科大学医学部分子遺伝学	講師
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	特定准教授
和田 吉弘	兵庫医科大学医学部皮膚科	助教
北 佳奈子	兵庫医科大学医学部皮膚科	レジデント

## 研究要旨

本分担研究では、自己炎症性皮膚疾患のうち、昨年度から追加となった顆粒状 C3 皮膚症について、全国皮膚科疫学調査の一次調査で回答のあった症例について、倫理委員会承認を得て二次調査を行ない、診断症例と疑い症例の詳細な臨床情報を得、まとめを水疱症研究会で報告した。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」班と連携し策定した中條・西村症候群の診断基準改定案について国際学会で報告した。

## 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）、スイト病、シュニッツラー症候群、さらに

本年度から対象となった顆粒状 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。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) 昨年に引き続き、WCS、スイート病とシュニッツラー症候群について、全国皮膚科一次調査で見出された症例について行なった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。
- 2) 昨年より対象に加わった顆粒状 C3 皮膚症 (GCD) について、全国皮膚科一次調査で見出された症例について、和歌山県立医科大学倫理委員会の承認を得て詳細な臨床情報を集積する二次調査を行い、調査で用いた診断基準案の妥当性について検討する。
- 3) 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、昨年に引き続き 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う。特に NNS について診断基準の改定案を作成し、報告する。
- 4) NNS が疑われるも *PSMB8* 変異を認めない症例について、さらにプロテアソーム関連パネル遺伝子解析やエキソーム解析を行い、原

因遺伝子変異の同定を試みる。

(倫理面への配慮)

本研究では、和歌山県立医科大学の臨床研究・遺伝子解析研究に関する倫理委員会および長崎大学大学院医歯薬学総合研究科倫理委員会の承認を得た計画に基づき、書面にてインフォームドコンセントを得て患者由来試料・資料を収集・解析する。

## C. 研究結果

- 1) シュニッツラー症候群の全国疫学調査 (一次、二次) のまとめを皮膚科学会で発表した。ストラスブル基準に基づいた診断基準に異論は出なかったが、IgM 高値があっても単クローン性が検討されていない症例が少なくなかった。また、少量ステロイド内服で維持されている症例が多いが、血液悪性腫瘍の発生を含め長期経過をフォローする必要がある。
- 2) GCD の全国疫学調査 (二次) で回答のあった症例とその後学会発表された症例を合わせ 4 施設 12 例についてまとめた。男性 4 例、女性 8 例と女性に多く、発症年齢は 24-84 歳 (平均 67 歳) と 60 歳以上の高齢者が 75% を占めた。皮疹は多くが多発性、ほとんどが再発性で、下肢に多いものの全身に見られ、水疱や紅斑を示すものが多い。大きさも 1-100mm と幅広く、粘膜症状は見られない。ほぼ全例がかゆみを伴い痛みは少数例のみ。血液所見で白血球数、CRP とともに正常が多いが、白血球、CRP 高値を示すものが 20-30% あり、白血球低値を示す症例もある。抗核抗体は 80 倍以下で、免疫グロブリンは正常が 1/3 で残りは IgE 高値、

IgM 低値、IgG 高値、IgA 高値など様々。補体は 2/3 が正常、1/3 が高値で、低値の症例はない。皮膚生検部位も下肢が多く、病理検査では半数に水疱を認め、表皮内水疱と表皮下水疱が同数であり、液状変性も半数に認めた。またほとんどの症例に炎症細胞浸潤を認め、血管周囲が約半数、次いで表皮直下、水疱内と続き、表皮内は少数であった。細胞の種類としては好酸球とリンパ球がほぼ同数で好中球は少数であった。蛍光抗体直接法では全例に表皮基底膜部に顆粒状の C3 沈着を認めたが、さらに表皮細胞間や血管壁に C3 の沈着を認めた症例、表皮基底膜部に線状に IgM の沈着を認めた症例、核に IgM と IgA の沈着を認めた症例、表皮基底膜部にシバット小体を認めた症例もある。一部で血清を用いた抗原解析も行われたが、全て陰性。水疱症の家族歴はなく、既往症・合併症としては高血圧、慢性心不全、心房細動、肺塞栓、脳梗塞、パージャージャー病、深部静脈血栓症などの心血管障害、脂質異常症、高尿酸血症などの代謝異常、肺炎、C 型肝炎などの感染症、関節リウマチ、IgA 腎症などの免疫異常、甲状腺乳頭癌、胃癌、肝癌などの悪性腫瘍、本態性振戦、身体表現性障害などの神経障害など様々であった。治療としては 5-30mg（平均 20mg）のプレドニゾン内服が約半数、次いでステロイド外用、無治療、DDS、光線療法と続くが、半数に再燃が見られた。以上から、「表皮基底膜部の C3 顆粒状沈着」のみでは病理・臨床像が均一でなく、オリジナルの疾患概念に合わない症例も多い事が判明した。

3) NNS の概念を広げ、海外から CANDLE や

JMP、PRAAS として報告されている症例をあわせて一つの疾患として診断できる改定診断基準案について、昨年に引き続き国際アレルギー学会で報告したが、Web開催となったこともあり本格的なディスカッションはできなかった。

4) 高齢発症の再発性炎症性疾患について、シュニツラー症候群が疑われ相談があったが、再発性軟骨炎とむしろスイート症候群に近い皮膚症状から、最近報告された VEXAS 症候群を疑い、UBA1 遺伝子について解析中である。

#### D. 考察

令和 2 年度は主に、昨年対象疾患に加わった GCD について全国皮膚科疫学調査の二次調査を行い、集計と解析を行った。臨床的には多彩である事が予想されていたが、「好中球を主体とし好酸球・リンパ球を混じる炎症細胞浸潤をともなう表皮下水疱・浮腫と液状変性」という診断基準案の記載に対して表皮内水疱を呈する症例が表皮下水疱を呈する症例と同程度あり、浸潤細胞も好酸球とリンパ球が多く好中球はむしろ少ないことが判明した。また、「蛍光抗体直接法で表皮基底膜部における C3 と C5b-9 の顆粒状沈着の他には免疫グロブリンや他の補体成分の沈着を認めない」という診断基準案の記載に対して表皮細胞間や血管壁への C3 沈着や表皮基底膜部や核への Ig 沈着を認めた症例も少なからず認め、バリエーションをどこまで認めるか、疾患概念の確立から見直しを迫られる結果となった。むしろ、症例レジストリと生体試料のレポジット

りの構築を進め、表皮基底膜部のプロテオミクスなどにより病態解明を進める事で、疾患概念を確立する必要があると考える。

また、難病適応となっている自己炎症性皮膚疾患の遺伝子検査が保険適応となったことから、相談症例に対して研究での遺伝子解析はそれらで診断できない症例に限定することとなったが、VEXAS 症候群のような疾患が今後も増える事が予想され、遅発例についてもモザイク変異を含め積極的に検討していきたい。

## 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事が期待される。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 金澤伸雄. 自然免疫を知る. WHAT'S NEW in 皮膚科学, メディカルレビュー社, 東京, pp.20-21, 2020
2. 金澤伸雄. 結節性紅斑. 今日の治療指針 2021, 医学書院, 東京, pp.1289-1290, 2020

3. 金澤伸雄: Sweet 病. 日本医事新報 5011: 60, 2020

4. 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

5. 森めぐみ, 金澤伸雄, 村田顕也, 伊東秀文. 筋炎と遺伝性筋疾患の間—中條・西村症候群—神経治療 37: 162-165, 2020

6. 金澤伸雄. CANDLE (chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature). 日本臨牀 78(増 7): 432-435, 2020

7. 濱田寛子, 金澤伸雄. コルヒチンとジェノゲストが著効した家族性地中海熱非典型例の 1 例. 産婦の進歩 73: 35-40, 2021

8. Okamoto K, Tojyo I, Shintani Y, Nakanishi T, Mizobata N, Takeda Y, Suzuki S, Ieda S, Ueda M, Kanazawa N, Fujita S. Dental treatment for patients with Nakajo-Nishimura syndrome: Report of three cases. J Oral Maxillofac Surg Med Pathol 32: 129-131, 2020

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

inflammatory myopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 46: 579-587, 2020

10. Nohara T, Yanagi T, Yabe I, Ota N, Kanazawa N, Ujiie H, Kosumi H, Mai Y, Shimizu H. Familial chilblain lupus with *TREX1* mutation and cerebrovascular disease. *Lancet Rheumatol* 2: e724, 2020

11. Matsuda T, Kambe N, Ueki Y, Kanazawa N, Izawa K, Honda Y, Kawakami A, Takei S, Tonomura K, Inoue M, Kobayashi H, Okafuji I, Sakurai Y, Kato N, Maruyama Y, Inoue Y, Otsubo Y, Makino T, Okada S, Kobayashi I, Yashiro M, Ito S, Fujii H, Kondo Y, Okamoto N, Ito S, Iwata N, Kaneko U, Doi M, Hosokawa J, Ohara O, Saito MK, Nishikomori R, PIDJ members in the JSIAD. Clinical characteristics and treatment of 50 cases of Blau syndrome in Japan confirmed by genetic analysis of the *NOD2* mutation. *Ann Rheum Dis* 79: 1492-1499, 2020

12. Arakawa A, Kambe N, Nishikomori R, Tanabe A, Ueda M, Nishigori C, Miyachi Y, Kanazawa N. *NOD2* mutation-associated case with Blau syndrome triggered by BCG vaccination. *Children (Basel)* 8: 117, 2021

13. Kase N, Terashima M, Ohta A, Niwa A, Honda-Ozaki F, Kawasaki Y, Nakahata T, Kanazawa N, Saito MK. 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* 10: 455-464, 2021

## 2. 学会発表

**第36回日本臨床皮膚科学会総会・臨床学術大会、2020.9.21-22、浜松**

金澤伸雄：自己炎症性疾患を疑う症状は？その2 膿皮症、膿疱症、凍瘡など。

**日本皮膚科学会第464回京滋地方会、2020.10.3、大津**

金澤伸雄、中谷友美、神人正寿：Schnitzler症候群 全国皮膚科疫学調査のまとめ。

**第71回日本皮膚科学会中部支部学術大会、2020.10.11、Web開催**

金澤伸雄、後藤仁志、田中康之、林大輔、立石千晴、鶴田大輔、深井和吉：JAK 阻害薬の内服が奏効したブラウ症候群の1例。

**第48回日本臨床免疫学会総会、2020.10.15、Web開催**

金澤伸雄：プロテアソーム異常による自己炎症性疾患。

**第42回水疱症研究会、2021.1.23、Web開催**

北佳奈子、濱本千晶、中谷友美、神人正寿、鶴田大輔、橋本隆、金澤伸雄：顆粒状 C3 皮膚症の全国疫学調査のまとめ。

第4回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術  
集会、2021.2.7、Web開催

金澤伸雄：I型インターフェン経路の異常と  
疾患。

第295回日本皮膚科学会東海地方会、2020.3.21、  
Web開催

金澤伸雄、中谷友美、本田吉孝、井澤和司、  
西小森隆太：*PSMB8*の新規変異を伴う中條・  
西村症候群の幼児例。

日本皮膚科学会愛媛地方会第72回学術集会、  
2020.3.27、松山

金澤伸雄：まるわかり！自己炎症性皮膚疾患。

第108回日本皮膚科学会大分地方会、2020.3.28、  
由布

金澤伸雄：まるわかり！自己炎症性皮膚疾患。

JSA/WAO XXVII World Allergy Congress  
2020, 2020.9.17-19, Online Meeting

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

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