

**厚生労働科学研究費補助金（難治性政策研究事業）
分担研究報告書**

自己炎症性疾患の診療ガイドライン/フローチャートの作成に関する研究

研究代表者	西小森隆太	久留米大学・医学部小児科・教授
研究分担者	井澤和司	京都大学・大学院医学研究科発達小児科学・助教
研究分担者	石村匡崇	九州大学・九州大学病院総合周産期母子医療センター（小児科）・助教
研究分担者	井田弘明	久留米大学・医学部 呼吸器・神経・膠原病内科・教授
研究分担者	伊藤秀一	横浜市立大学・大学院医学研究科発生成育小児医療学・教授
研究分担者	今井耕輔	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科 茨城県小児・周産期地域医療学講座・寄附講座准教授
研究分担者	大西秀典	岐阜大学・大学院医学系研究科・医学部・准教授
研究分担者	岡田 賢	広島大学・大学院医系科学研究科・教授
研究分担者	小原 收	公益財団法人かずさ DNA 研究所・ゲノム事業推進部・副所長兼部長
研究分担者	金澤伸雄	兵庫医科大学・医学部皮膚科学・主任教授
研究分担者	金兼弘和	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・寄附講座教授
研究分担者	河合利尚	国立成育医療研究センター・生体防御系内科部免疫科・診療部長
研究分担者	川上 純	長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授
研究分担者	神戸直智	京都大学・大学院医学研究科皮膚科学・特定准教授
研究分担者	岸田 大	信州大学・医学部附属病院・助教
研究分担者	笹原洋二	東北大学・大学院医学系研究科・准教授
研究分担者	杉浦一充	藤田医科大学・医学部・教授
研究分担者	高田英俊	筑波大学・医学医療系・教授
研究分担者	武井修治	鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・客員研究員
研究分担者	野々山恵章	防衛医科大学校・医学教育部医学科小児科学講座・教授
研究分担者	平家俊男	京都大学・大学院医学研究科発達小児科学・名誉教授
研究分担者	右田清志	福島県立医科大学・医学部・主任教授
研究分担者	宮前多佳子	東京女子医科大学・医学部・准教授
研究分担者	向井知之	川崎医科大学・医学部リウマチ・膠原病学・准教授
研究分担者	盛一享徳	国立成育医療研究センター・研究所 小児慢性特定疾病情報室・室長
研究分担者	森尾友宏	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合科 発生発達病態学分野・教授
研究分担者	八角高裕	京都大学・大学院医学研究科発達小児科学・准教授
研究分担者	山田雅文	北海道大学・大学院医学研究院小児科学教室・准教授
研究分担者	和田泰三	金沢大学・医薬保健研究域医学系小児科・教授
研究協力者	田中征治	久留米大学・医学部小児科・講師
研究協力者	後藤憲志	久留米大学・医学部感染制御部・講師
研究協力者	江口克秀	九州大学・九州大学病院 小児科・助教
研究協力者	幸伏寛和	九州大学・九州大学病院 総合周産期母子医療センター（小児科）・医員
研究協力者	藪田素史	九州大学・大学院医学研究院 成長発達医学・大学院生
研究協力者	木下恵志郎	九州大学・九州大学病院 小児科・医員
研究協力者	土居岳彦	広島大学病院・助教
研究協力者	溝口洋子	広島大学病院・医科診療医
研究協力者	津村弥来	広島大学・大学院医系科学研究科・研究員

研究協力者	佐倉文祥	広島大学・大学院医系科学研究科・大学院生
研究協力者	江藤昌平	広島大学・大学院医系科学研究科・大学院生
研究協力者	野間康輔	広島大学・大学院医系科学研究科・大学院生
研究協力者	市川貴規	信州大学・医学部附属病院・助教
研究協力者	川邊紀章	岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科歯科矯正学分野・准教授
研究協力者	守田吉孝	川崎医科大学・医学部リウマチ膠原病学・教授
研究協力者	福島紘子	筑波大学・医学医療系小児科学・講師
研究協力者	今川和生	筑波大学附属病院・講師
研究協力者	古賀智裕	長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教
研究協力者	白木真由香	岐阜大学・医学部附属病院小児科・医員
研究協力者	門脇紗織	岐阜大学・医学部附属病院小児科・医員
研究協力者	小野寺雅史	国立成育医療研究センター・遺伝子細胞治療推進センター・センター長
研究協力者	内山 徹	国立成育医療研究センター研究所成育遺伝研究部・室長
研究協力者	石川尊士	国立成育医療研究センター・生体防御系内科部免疫科・専門修練医
研究協力者	岡井真史	国立成育医療研究センター・生体防御系内科部免疫科・専門修練医
研究協力者	日衛嶋栄太郎	京都大学・大学院医学研究科発達小児科学・助教
研究協力者	本田吉孝	京都大学・大学院医学研究科発達小児科学・医員
研究協力者	粟屋智就	京都大学・大学院医学研究科・特定助教
研究協力者	阿部純也	北野病院・小児科・副部長
研究協力者	仁平寛士	京都大学・大学院医学研究科発達小児科学・大学院生
研究協力者	伊佐真彦	京都大学・大学院医学研究科発達小児科学・大学院生
研究協力者	前田浩一	京都大学・大学院医学研究科発達小児科学・大学院生
研究協力者	宮本由可子	京都大学・大学院医学研究科発達小児科学・大学院生
研究協力者	金城紀子	琉球大学・大学院医学研究科育成医学(小児科)講座・助教
研究協力者	石川智朗	奈良県立医科大学・小児科・助教
研究協力者	葉山惟大	日本大学・医学部板橋病院皮膚科学分野・助教
研究協力者	国本佳代	和歌山県立医科大学・皮膚科・助教
研究協力者	関中悠仁	防衛医科大学校・小児科学講座・助教
研究協力者	関中佳奈子	防衛医科大学校・小児科学講座
研究協力者	竹崎俊一郎	北海道大学病院・小児科・医員
研究協力者	植木将弘	北海道大学病院・小児科・医員
研究協力者	信田大喜子	北海道大学・大学院医学院小児科学教室・大学院生
研究協力者	大畑央樹	北海道大学・大学院医学院小児科学教室・大学院生
研究協力者	シェイア アブドラフ	北海道大学・大学院医学院小児科学教室・大学院生
研究協力者	伊藤莉子	京都大学・大学院医学研究科皮膚科学・大学院生
研究協力者	松田智子	関西医科大学・皮膚科学講座・医員
研究協力者	佐藤秀三	福島県立医科大学・医学部・講師
研究協力者	山崎雄一	鹿児島大学病院・小児診療センター小児科・助教

研究要旨

自己炎症性疾患は、自然免疫関連遺伝子異常を主たる原因とし、全身炎症や多臓器障害を呈する稀少疾患群である。本分担研究の目的は、新規自己炎症性疾患の診療ガイドライン/フローチャートの作成ならびに既存の診療ガイドラインの見直しをおこなうことである。

今年度は、化膿性関節炎・壊疽性膿皮症・ざ瘡症候群（PAPA 症候群）、中條・西村症候群、A20 ハプロ不全症の診療ガイドライン作成を開始し、スコープが完成した。既存の診療ガイドラインに関しての見直しを行い、家族性地中海熱、周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・リンパ節炎症候群（PFAPA 症候群）に関しては改訂が必要と判断し、改訂のためのスコープを作成した。

また、PAAND、NLRP1 異常症の診療フローチャートを作成した。

A. 研究目的

自己炎症性疾患は、自然免疫系遺伝子異常を原因とし、全身炎症や多臓器障害を呈する稀少疾患群である。平成 29-令和元年度“自己炎症性疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究”班で、診療体制整備、患者登録システム構築、診療ガイドライン/フローチャートの作成・改訂、を行った。しかし、診療ガイドラインや診療フローチャート未整備の疾患が存在する。また自己炎症性疾患全体の国際遺伝子診断ガイドラインが報告されているが、本邦においてはそのような存在しない。

本分担課題においては、未だ未整備の自己炎症性疾患ガイドライン、診療フローチャートの作成、国際遺伝子診断ガイドラインを基に本邦のガイドライン作成、を行うことを目的とする。

B. 研究方法

令和2年8月班会議において対象疾患について検討を行い、化膿性関節炎・壊疽性膿皮症・ざ瘡症候群（PAPA症候群）、中條・西村症候群、A20ハプロ不全症の診療ガイドラインを作成する。診療ガイドラインに関しての見直しを行い、家族性地中海熱、周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・リンパ節炎症候群（PFAPA症候群）に関しては改訂を行う。PAAND、NLRP1異常症の診療フローチャートを作成する。国際遺伝子診断ガイドラインを基に本邦の遺伝子診断ガイドライン作成する。疾患別の診療ガイドラインについては、Mindsに基づいた作成を行う。

（倫理面への配慮）

1) 患児及びその家族の遺伝子解析の取扱に際しては、“ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針”及び文部科学省研究振興局長通知に定める細則に沿い、提供者その家族血縁者その他の関係者の人権及び利益の保護について十分配慮しながら研究する。

2) 本研究は生体試料の採取をともなう研究であり、また患者登録において患者臨床情報等を扱う。よって個人情報保護を厳密に扱う必要があり、“人を対象とする医学系研究に関する倫理指針”を遵守し研究計画を遂行する。

C. 研究結果

各疾患担当グループにおいて、化膿性関節炎・壊疽性膿皮症・ざ瘡症候群（PAPA症候群）、中條・西村症候群、A20ハプロ不全症の診療ガイドラインのスコープ（案）を作成した。令和3年2月の班会議で討議した後に修正を行い、作成が完了した。家族性地中海熱、周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・リンパ節炎症候群（PFAPA症候群）に関しては改訂が必要と判断した。改訂のためのスコープについて令和3年2月の班会議において討議を行い、修正を行ったのちに完成した。PAAND、NLRP1異常症の診療フローチャートについても担当グループで作成し、令和3年2月の班会議において承認された。また、自己炎症性疾患の遺伝子診断ガイドライン作成に向けて、ワーキンググループにて検討を行った。

D. 考察

今年度は予定どおり、新規診療ガイドラインの作成、既存診療ガイドラインの見直しを開始することができた。診療フローチャートについても予定通り作成が進んだ。自己炎症性疾患の遺伝子診断ガイドライン作成についてはまだ検討中の段階であり、今後も継続していく必要がある。

E. 結論

化膿性関節炎・壊疽性膿皮症・ざ瘡症候群 (PAPA 症候群)、中條・西村症候群、A20 ハプロ不全症の診療ガイドラインのスコープを作成した (資料 5-7)。また、家族性地中海熱、周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・リンパ節炎症候群 (PFAPA 症候群) に関しては改訂のためのスコープを作成した (資料 8-9)。新規自己炎症性疾患の PAAND、NLRP1 異常症の診療フローチャートを作成した (資料 10-11)。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Akiyama M, De Vita V, Sugiura K. Editorial: Autoinflammatory Keratinization Disease (AiKD). *Front Immunol.* 2020;11:1753.
2. Kanazawa N. Designation of Autoinflammatory Skin Manifestations With Specific Genetic Backgrounds. *Front Immunol.* 2020;11:475.
3. Kiyota M, Oya M, Ayano M, Niino H, Iwasaki T, Fujiwara M, Oda Y, Fujimoto K, Ida H. First case of pyrin-associated autoinflammation with neutrophilic

dermatosis complicated by amyloidosis. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(9):e41-e3.

4. Matsuda T, Kambe N, Ueki Y, Kanazawa N, Izawa K, Honda Y, Kawakami A, Takei S, Tonomura K, Inoue M, Kobayashi H, Okafuji I, Sakurai Y, Kato N, Maruyama Y, Inoue Y, Otsubo Y, Makino T, Okada S, Kobayashi I, Yashiro M, Ito S, Fujii H, Kondo Y, Okamoto N, Ito S, Iwata N, Kaneko U, Doi M, Hosokawa J, Ohara O, Saito MK, Nishikomori R. Clinical characteristics and treatment of 50 cases of Blau syndrome in Japan confirmed by genetic analysis of the NOD2 mutation. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(11):1492-9.

5. Shinar Y, Ceccherini I, Rowczenio D, Aksentijevich I, Arostegui J, Ben-Chétrit E, Boursier G, Gattorno M, Hayrapetyan H, Ida H, Kanazawa N, Lachmann HJ, Mensa-Vilaro A, Nishikomori R, Oberkanins C, Obici L, Ohara O, Ozen S, Sarkisian T, Sheils K, Wolstenholme N, Zonneveld-Huijssoon E, van Gijn ME, Touitou I. ISSAID/EMQN Best Practice Guidelines for the Genetic Diagnosis of Monogenic Autoinflammatory Diseases in the Next-Generation Sequencing Era. *Clin Chem.* 2020;66(4):525-36.

6. Nihira H, Izawa K, Ito M, Umabayashi H, Okano T, Kajikawa S, Nanishi E, Keino D, Murakami K, Isa-Nishitani M, Shiba T, Honda Y, Hijikata A, Yasu T, Kubota T, Hasegawa Y, Kawashima Y, Nakano N, Takada H, Ohga S, Heike T, Takita J, Ohara O, Takei S, Takahashi M, Kanegane H, Morio T, Iwaki-Egawa S, Sasahara Y, Nishikomori R, Yasumi T. Detailed analysis of Japanese patients with

adenosine deaminase 2 deficiency reveals characteristic elevation of type II interferon signature and STAT1 hyperactivation. J Allergy Clin Immunol. 2021.

2. 学会発表

1. 西小森隆太. インターフェロノパチー. 第3回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会. 2020.2.15 (東京)
2. 西小森隆太. 家族性地中海熱アップデート. 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2020.9.3 (web開催)
3. 西小森隆太. 自己炎症性疾患：自然免疫系の遺伝性炎症性疾患 脊椎関節炎との接点. 第30回日本脊椎関節炎学会. 2020.9.26 (web開催)
4. 前田由可子, 本田吉孝, 井澤和司, 芝剛, 田中孝之, 東口素子, 加藤健太郎, 宮本尚幸, 伊佐真彦[西谷], 仁平寛士, 柴田洋史, 日衛嶋栄太郎, 滝田順子, 西小森隆太. 免疫疾患の遺伝的背景 新規機能解析系による MEFV バリエントの病原性評価・分類の試み. 第43回日本臨床免疫学会総会. 2020.10.15-17 (web開催)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし