

## 移行期支援ガイド 各論

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

### 1. 病態

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

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

### 2. 小児期における一般的な診療

#### (1) 主な症状

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

#### 1) FCAS

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

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

## 2) MWS

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

## 3) NOMID/CICNA

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

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

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

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

さまざまである。

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

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

## (2) 診断の時期と検査法

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

## (3) 経過観察のための検査法

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

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

## (4) 治療法

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

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

#### (5) 小児期の合併症および障がいとその対応

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

### 3. 成人期以降も継続すべき診療(長期フォローアップ計画等を含む)

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

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

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

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

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

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

## 1. 疾患名ならびに病態（小慢対策での疾病名を含む）

家族性地中海熱

## 2. 小児期における一般的な診療（概略）

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

### 症状

#### ① 発症年齢

FMF の発症に性差は無く、発症年齢は  $18.2 \pm 14.3$  歳と海外症例に比べ高く、本邦では成人発症例が比較的多い傾向がある。

#### ② 発熱

発熱はほぼ必発の症状であり、突然高熱を認めて半日から3日間程度持続する。感染や外傷、ストレスなどが発作の引き金になる事もあり、女性患者では生理周期に一致することがある。

#### ③ 腹膜炎

非限局性(汎発性)腹膜炎による、腹膜刺激症状を伴う激しい腹痛が大多数の患者に認められ、1-3 日間持続し自然に軽快する。時に急性腹症との鑑別が困難である場合もある。

#### ④ 胸膜炎

胸膜炎による胸痛、咳嗽や呼吸苦などの症状を認める他、胸水の貯留を認める事もある。

#### ⑤ 関節炎

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

### 治療

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

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

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

### 3. 成人期以降も継続すべき診療(長期フォローアップ計画等も含む)

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

表1 診療科と診療内容

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

#### 4. 成人期の課題

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

#### 5. 社会支援（小児期、成人期）

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



## 文献

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

## 遺伝に関するガイド（医師用）

### 1. 遺伝子変異と疾患

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

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

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

### 2. 遺伝学検査

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

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

### 3. 遺伝カウンセリング

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

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

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

## 遺伝に関するガイド（患者用）

### 1. 遺伝と遺伝子

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

### 2. 遺伝子の病気への関わり

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

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

### 3. 遺伝学検査

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

#### 4. 遺伝カウンセリング

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

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

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

## 【PAPA 症候群 スコープ】

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

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

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



## 【中條・西村症候群 スコープ】

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

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

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

## 【A20 ハプロ不全症 スコープ】

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

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

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

## 【家族性地中海熱（FMF） スコープ】

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

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



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

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

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

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

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

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

### 患者数

世界で約 20 症例の報告がある。本邦では 2 名の患者が確認されている。

### 概要

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

### 原因の解明

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

### 主な症状

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

### 主な合併症

アミロイドーシス

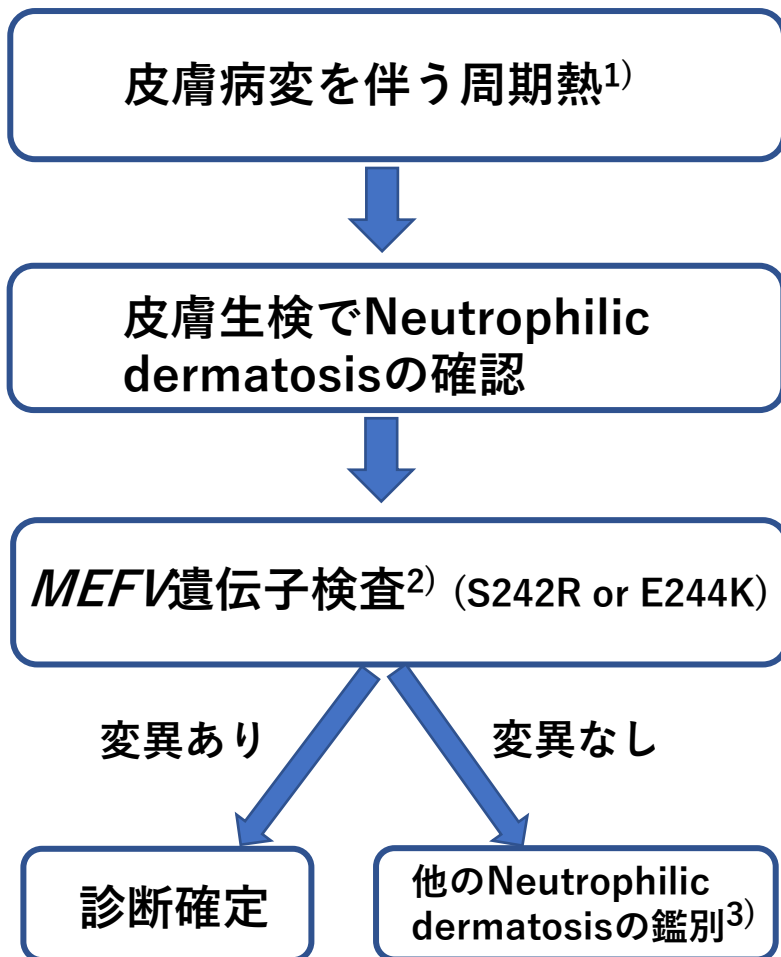
### 主な治療法

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

### 担当

井田弘明、八角高裕

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



1) 周期熱  
家族性地中海熱に準ずる

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

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

## <疾患のご紹介>： NLRP1 異常症

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

### • 患者数

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

### • 概要

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

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

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

### • 原因の解明

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

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

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

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

#### • 主な症状

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

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

#### • 主な合併症

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

#### • 主な治療法

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



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

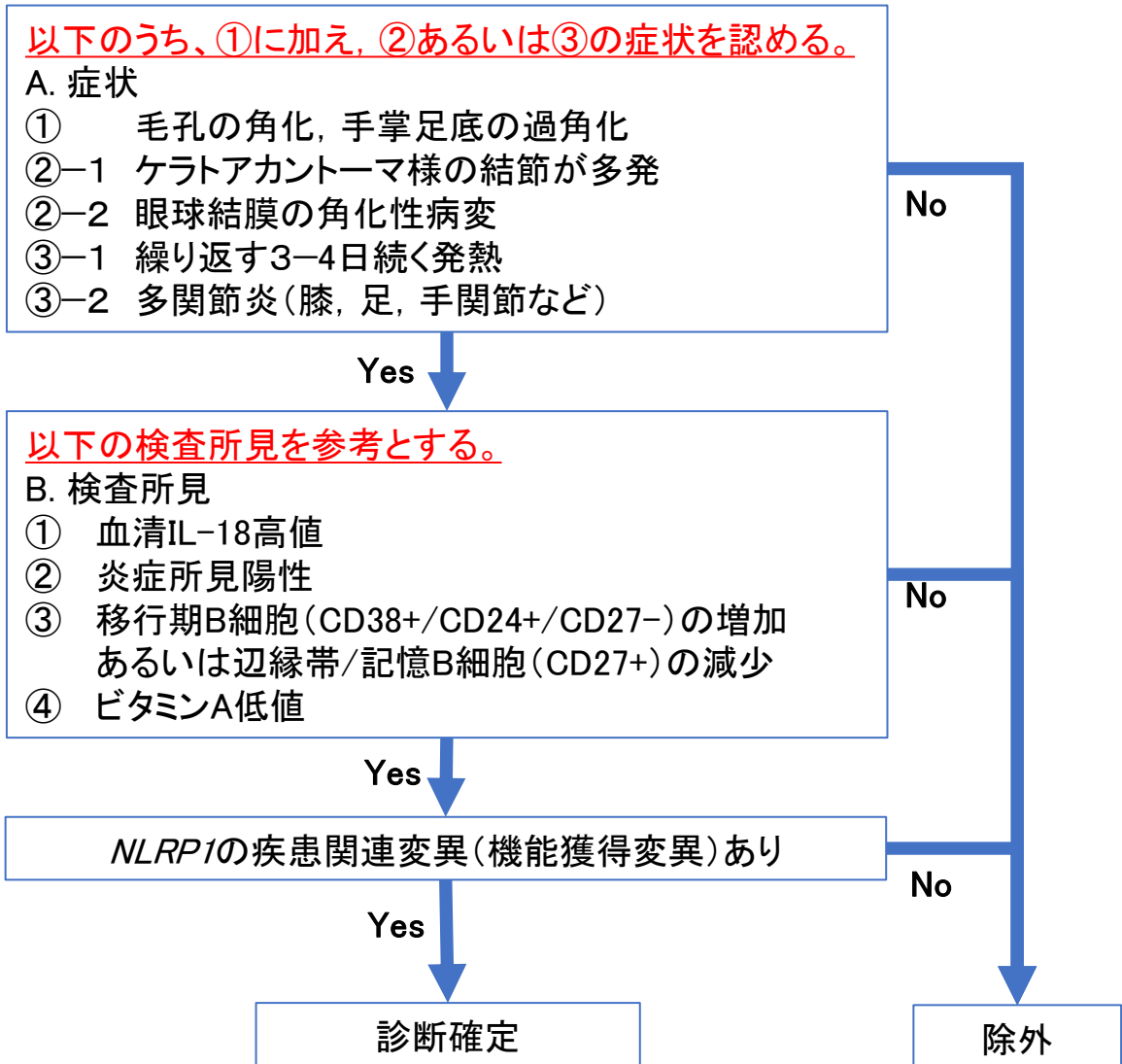
- 担当

杉浦一充，神戸直智，北浦次郎

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

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

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



※鑑別診断

ビタミンA欠乏症に伴う毛孔性角化症が鑑別に上がる。  
 ケラトアカントーマ様の腫瘍が多発する疾患群としては、Muir-Torre症候群(MIM #158320)には遺伝子の修復に関わるMSH2/MLH1の変異が、multiple self-healing squamous epithelioma (MSSE, MIM #132800)ではTGFBFR1の変異が同定されている。  
 成長に伴い、回帰熱、多関節炎が生じてくることからJIA(少関節型進展型、全身型)との鑑別が必要となるが、本症では大腿骨頭や膝の骨幹端の異常がX線で認められているのに対して、これらはJIAでは見られない。

※疾患関連変異

疾患関連性が確定された変異を言う。  
 疾患関連性の判断に関しては、専門家に相談する。

基本治療	<p>現時点で確立された治療法はない。</p> <p>MSPCにおいて、退縮がみられなかった結節に対しては、外科的切除が行われている。</p> <p>AIADKの関節炎に対してステロイドの関節内注射，エタネルセプト，メトトレキサートが試みられている。オランダの一例ではアナキンラが著効し，その後カナキムマブに変更されている。</p>
追加治療	<p>AIADKの皮膚症状にはアシトレチン（本邦未承認薬，レチノイド）を使用し，著明に改善したと報告されている。</p>
留意事項	<p>未承認、適応外薬を含む。 治療にあたっては、専門家への相談を考慮。</p>

- 現時点で確立された治療法はない。

## MSPC

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

## AIADK

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

## CINCA 症候群の遺伝子診断ガイドライン作成工程

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

\*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 Apr 1;66(4):525-536. doi: 10.1093/clinchem/hvaa024.

本作業は、厚生労働省難波班と連携して作業を行う。

具体的な今年度の作業の現状は、以下の通り。

1. 原因遺伝子 NLRP3 について、ClinVar と Infevers データベースからエビデンスレベルが definitive に近い病的遺伝子変異リストを作成する。(表)
2. 次世代シーケンシングによる原因遺伝子の分析的妥当性評価系 (小原、土方ら、論文準備中) を用いて NLRP3 を評価したが、イルミナ型の短鎖リードシーケンサーでも 1 塩基置換ならびに短配列の挿入欠失についてはほぼ全域が高精度で解析可能な遺伝子であることを確認した。



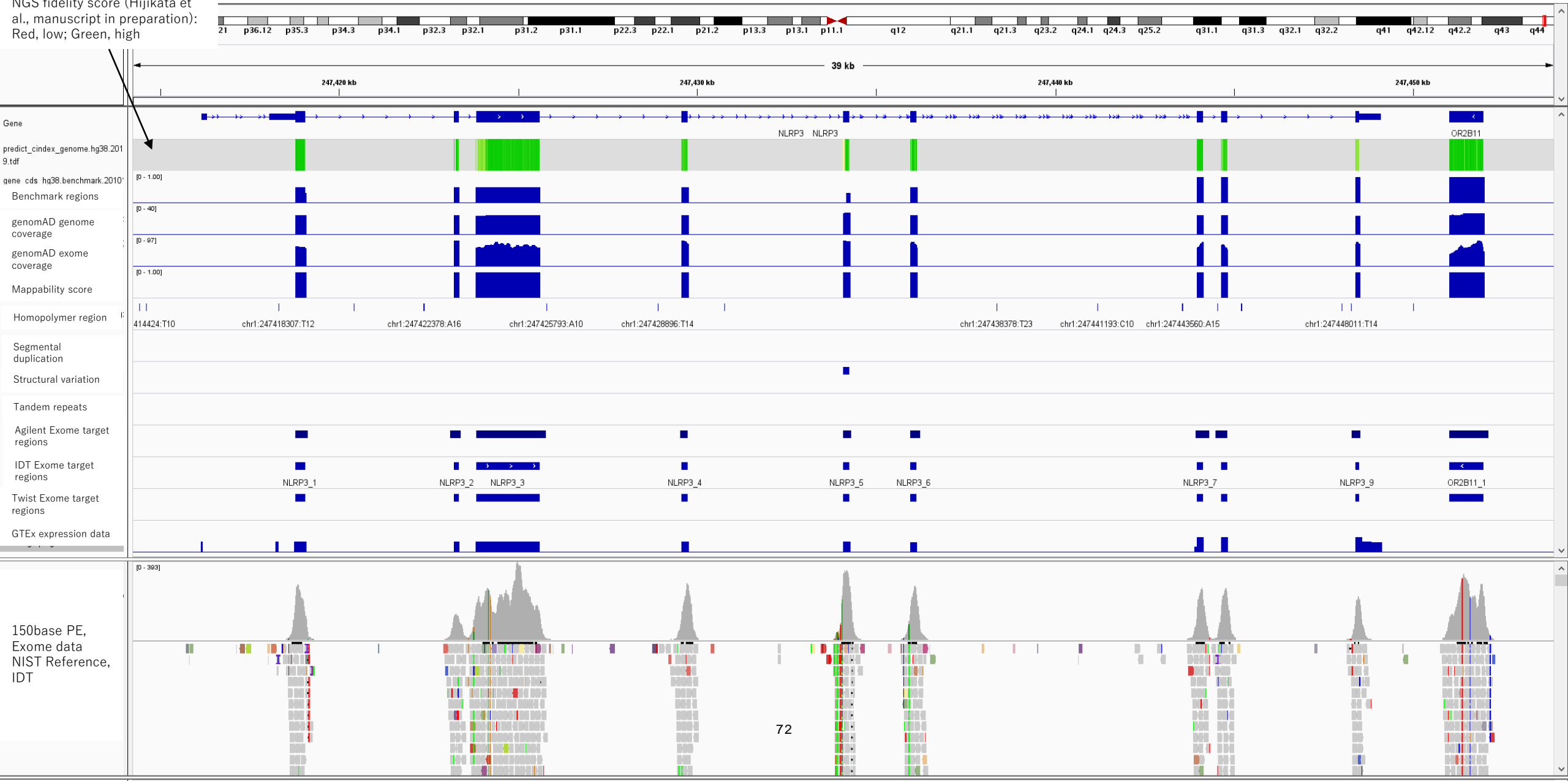
最上段が分析妥当性の指標をヒートマップで示したもので、緑が低エラー頻度で、赤はエラーリスクが高い塩基に対する指標である。

3. これ以外の、構造多型 (1つのエクソンの一部に報告がある)、モザイクなどについて、診断ガイドラインでどこまで言及するかは現在検討中。

# Analytical Validity of NLRP3 gene

資料12.1.2

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



Location	Usual name	protein name	Sequence change	Alteration	N base(s)	Base substituted	Classification	Status	Using In silico prediction?	Functional test	Functional approach?	Consequence
Exon 3	R170S	p.(Arg170Ser)	c.508C>A	substitution	1	C>A	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	UNKNOWN		
Exon 3	C259W	p.(Cys259Trp)	c.777T>G	substitution	1	T>G	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	NO		
Exon 3	R260W	p.(Arg260Trp)	c.778C>T	substitution	1	C>T	Pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	NO		
Exon 3	R260L	p.(Arg260Leu)	c.779G>T	substitution	1	G>T	Pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	NO		
Exon 3	R260P	p.(Arg260Pro)	c.779G>C	substitution	1	G>C	Pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	NO		
Exon 3	V262A	p.(Val262Ala)	c.785T>C	substitution	1	T>C	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	NO		
Exon 3	L264F	p.(Leu264Phe)	c.790C>T	substitution	1	C>T	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	NO		
Exon 3	L264V	p.(Leu264Val)	c.790C>G	substitution	1	C>G	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	NO		
Exon 3	L264H	p.(Leu264His)	c.791T>A	substitution	1	T>A	Pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	NO		
Exon 3	L264R	p.(Leu264Arg)	c.791T>G	substitution	1	T>G	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	NO		
Exon 3	L264P	p.(Leu264Pro)	c.791T>C	substitution	1	T>C	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	NO		
Exon 3	D303N	p.(Asp303Asn)	c.907G>A	substitution	1	G>A	Pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	NO		
Exon 3	D303H	p.(Asp303His)	c.907G>C	substitution	1	G>C	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	NO		
Exon 3	D303G	p.(Asp303Gly)	c.908A>G	substitution	1	A>G	Pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	NO		
Exon 3	D303A	p.(Asp303Ala)	c.908A>C	substitution	1	A>C	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	YES	Unknown	induced ASC-dependent NF-KB activation and necrosis-like programmed cell death of THP-1 cell line
Exon 3	E304K	p.(Glu304Lys)	c.910G>A	substitution	1	G>A	Pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	UNKNOWN		
Exon 3	L305P	p.(Leu305Pro)	c.914T>C	substitution	1	T>C	Pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	NO		
Exon 3	G307S	p.(Gly307Ser)	c.919G>A	substitution	1	G>A	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	NO		
Exon 3	G307V	p.(Gly307Val)	c.920G>T	substitution	1	G>T	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	UNKNOWN		
Exon 3	F309S	p.(Phe309Ser)	c.926T>C	substitution	1	T>C	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	NO		



Location	Usual name	protein name	Sequence change	Alteration	N base(s)	Base substituted	Classification	Status	Using In silico prediction?	Functional test	Functional approach?	Consequence
Exon 3	F309Y	p.(Phe309Tyr)	c.926T>A	substitution	1	T>A	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	NO		substitution
Exon 3	E311K	p.(Glu311Lys)	c.931G>A	substitution	1	G>A	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	UNKNOWN		
Exon 3	H312P	p.(His312Pro)	c.935A>C	substitution	1	A>C	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	YES	Unknown	Unknown
Exon 3	R325W	p.(Arg325Trp)	c.973C>T	substitution	1	C>T	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	YES	Unknown	No effect
Exon 3	G326E	p.(Gly326Glu)	c.977G>A	substitution	1	G>A	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	NO		
Exon 3	T348M	p.(Thr348Met)	c.1043C>T	substitution	1	C>T	Pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	NO		
Exon 3	A352T	p.(Ala352Thr)	c.1054G>A	substitution	1	G>A	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	UNKNOWN		
Exon 3	A352V	p.(Ala352Val)	c.1055C>T	substitution	1	C>T	Pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	NO		
Exon 3	L353P	p.(Leu353Pro)	c.1058T>C	substitution	1	T>C	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	NO		
Exon 3	E354D	p.(Glu354Asp)	c.1062G>T	substitution	1	G>T	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	NO		
Exon 3	K355T	p.(Lys355Thr)	c.1064A>C	substitution	1	A>C	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	YES	Unknown	induced ASC-dependent NF-KB activation and necrosis-like programmed cell death of THP-1 cell line
Exon 3	H358R	p.(His358Arg)	c.1073A>G	substitution	1	A>G	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	NO		
Exon 3	A374D	p.(Ala374Asp)	c.1121C>A	substitution	1	C>A	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	NO		
Exon 3	T405P	p.(Thr405Pro)	c.1213A>C	substitution	1	A>C	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	NO		
Exon 3	M406V	p.(Met406Val)	c.1216A>G	substitution	1	A>G	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	YES	Unknown	No effect
Exon 3	M406I	p.(Met406Ile)	c.1218G>C	substitution	1	G>C	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	NO		
Exon 3	T436P	p.(Thr436Pro)	c.1306A>C	substitution	1	A>C	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	NO		
Exon 3	T436A	p.(Thr436Ala)	c.1306A>G	substitution	1	A>G	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	NO		
Exon 3	T436N	p.(Thr436Asn)	c.1307C>A	substitution	1	C>A	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	NO		
Exon 3	T436I	p.(Thr436Ile)	c.1307C>T	substitution	1	C>T	Pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	NO		

Location	Usual name	protein name	Sequence change	Alteration	N base(s)	Base substituted	Classification	Status	Using In silico prediction?	Functional test	Functional approach?	Consequence
Exon 3	A439T	p.(Ala439Thr)	c.1315G>A	substitution	1	G>A	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	NO		
Exon 3	A439P	p.(Ala439Pro)	c.1315G>C	substitution	1	G>C	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	NO		
Exon 3	A439V	p.(Ala439Val)	c.1316C>T	substitution	1	C>T	Pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	NO		
Exon 3	F443L	p.(Phe443Leu)	c.1329C>G	substitution	1	C>G	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	UNKNOWN		
Exon 3	N477K	p.(Asn477Lys)	c.1431C>A	substitution	1	C>A	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	UNKNOWN		
Exon 3	I480F	p.(Ile480Phe)	c.1438A>T	substitution	1	A>T	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	NO		
Exon 3	F523C	p.(Phe523Cys)	c.1568T>G	substitution	1	T>G	Pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	NO		
Exon 3	F523Y	p.(Phe523Tyr)	c.1568T>A	substitution	1	T>A	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	NO		
Exon 3	F523LC>A	p.(Phe523Leu)	c.1569C>A	substitution	1	C>A	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	NO		
Exon 3	F523LC>G	p.(Phe523Leu)	c.1569C>G	substitution	1	C>G	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	NO		
Exon 3	E525K	p.(Glu525Lys)	c.1573G>A	substitution	1	G>A	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	UNKNOWN		
Exon 3	E525V	p.(Glu525Val)	c.1574A>T	substitution	1	A>T	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	NO		Another missense mutation in the same position is also disease causing
Exon 3	Y563N	p.(Tyr563Asn)	c.1687T>A	substitution	1	T>A	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	UNKNOWN		
Exon 3	F566L	p.(Phe566Leu)	c.1698C>A	substitution	1	C>A	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	YES	Unknown	No effect
Exon 3	E567K	p.(Glu567Lys)	c.1699G>A	substitution	1	G>A	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	YES	Unknown	No effect
Exon 3	E567A	p.(Glu567Ala)	c.1700A>C	substitution	1	A>C	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	UNKNOWN		
Exon 3	K568N	p.(Lys568Asn)	c.1704G>C	substitution	1	G>C	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	YES	Unknown	No effect

Location	Usual name	protein name	Sequence change	Alteration	N base(s)	Base substituted	Classification	Status	Using In silico prediction?	Functional test	Functional approach?	Consequence
Exon 3	G569R	p.(Gly569Arg)	c.1705G>C	substitution	1	G>C	Pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	NO		
Exon 3	G569A	p.(Gly569Ala)	c.1706G>C	substitution	1	G>C	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	NO		
Exon 3	Y570N	p.(Tyr570Asn)	c.1708T>A	substitution	1	T>A	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	UNKNOWN		
Exon 3	Y570C	p.(Tyr570Cys)	c.1709A>G	substitution	1	A>G	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	NO		
Exon 3	Y570F	p.(Tyr570Phe)	c.1709A>T	substitution	1	A>T	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	UNKNOWN		
Exon 3	L571F	p.(Leu571Phe)	c.1713G>T	substitution	1	G>T	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	UNKNOWN		
Exon 3	L571FG>C	p.(Leu571Phe)	c.1713G>C	substitution	1	G>C	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	UNKNOWN		
Exon 3	I572F	p.(Ile572Phe)	c.1714A>T	substitution	1	A>T	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	UNKNOWN		
Exon 3	F573S	p.(Phe573Ser)	c.1718T>C	substitution	1	T>C	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	NO		
Exon 3	S595G	p.(Ser595Gly)	c.1783A>G	substitution	1	A>G	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	UNKNOWN		published in the following article;;Klin Padiatr. 2009 Nov-Dec;221(6):379-81. Epub 2009 Nov 4.;;Twenty year follow up of a patient with a new de-novo NLRP3 mutation (S595G) and CINCA syndrome.;;Kanariou M, Dracou C, Spanou K, M̄καλλer J, R̄κασen-Wolff A, Schuster V. Roesler J.
Exon 3	I598F	p.(Ile598Phe)	c.1792A>T	substitution	1	A>T	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	NO		
Exon 3	E627G	p.(Glu627Gly)	c.1880A>G	substitution	1	A>G	Pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	NO		
Exon 3	E627D	p.(Glu627Asp)	c.1881A>T	substitution	1	A>T	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	NO		Substitution of a nucleotide
Exon 3	L632F	p.(Leu632Phe)	c.1896G>T	substitution	1	G>T	Pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	NO		
Exon 3	M659K	p.(Met659Lys)	c.1976T>A	substitution	1	T>A	Pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	NO		
Exon 3	M662T	p.(Met662Thr)	c.1985T>C	substitution	1	T>C	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	NO		
Exon 3	E688K	p.(Glu688Lys)	c.2062G>A	substitution	1	G>A	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	NO		
Exon 4	G755RG>C	p.(Gly755Arg)	c.2263G>C	substitution	1	G>C	Pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	UNKNOWN		

Location	Usual name	protein name	Sequence change	Alteration	N base(s)	Base substituted	Classification	Status	Using In silico prediction?	Functional test	Functional approach?	Consequence
Exon 4	G755RG>A	p.(Gly755Arg)	c.2263G>A	substitution	1	G>A	Pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	NO		
Exon 4	G755A	p.(Gly755Ala)	c.2264G>C	substitution	1	G>C	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	NO		
Exon 6	Y859H	p.(Tyr859His)	c.2575T>C	substitution	1	T>C	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	NO		
Exon 6	Y859C	p.(Tyr859Cys)	c.2576A>G	substitution	1	A>G	Likely pathogenic	VALIDATED	UNKNOWN	UNKNOWN		

Location	Usual name	N controls	Techniques used	Change/define RFLP	Disease related symptoms	Associated phenotype	Ancestry/origin
Exon 3	R170S		Sequencing Sanger	UNKNOWN	Symptomatic	NLRP3-AID-moderate (MWS)	/
Exon 3	C259W	196	Sequencing Sanger	UNKNOWN	Symptomatic	NLRP3-AID-mild (FCAS)	United states/Caucasian
Exon 3	R260W	134	Sequencing Sanger	NO	Symptomatic	NLRP3-AID-mild (FCAS) NLRP3-AID-moderate (MWS)	France/
Exon 3	R260L	74	Sequencing Sanger	UNKNOWN	Symptomatic	NLRP3-AID-moderate (MWS)	United kingdom/
Exon 3	R260P	74	Sequencing Sanger	UNKNOWN	Symptomatic	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)	United kingdom/
Exon 3	V262A	950	Sequencing Sanger	UNKNOWN	Symptomatic	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)	United states/Hispanic
Exon 3	L264F	924	Sequencing Sanger	UNKNOWN	Symptomatic	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)	United states/Caucasian and hispanic
Exon 3	L264V	200	Sequencing Sanger	UNKNOWN	Symptomatic	NLRP3-AID-moderate (MWS)	United kingdom/Caucasian
Exon 3	L264H	916	Sequencing Sanger	UNKNOWN	Symptomatic	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)	Argentina/
Exon 3	L264R	50	Sequencing Sanger	UNKNOWN	Symptomatic	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)	Bangladesh/
Exon 3	L264P	1000	Sequencing Sanger Sequencing NGS	UNKNOWN	Symptomatic	CAPS	France - Austria/Caucasian
Exon 3	D303N	138	Sequencing Sanger	destroys TaqI t/cga	Symptomatic	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID) NLRP3-AID-moderate (MWS)	France/
Exon 3	D303H	400	Sequencing Sanger	UNKNOWN	Symptomatic	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)	Spain/Caucasian
Exon 3	D303G	112	Sequencing Sanger	UNKNOWN	Symptomatic	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID) Mild	Thailand/
Exon 3	D303A	500	Sequencing Sanger Sequencing NGS	UNKNOWN	Symptomatic	NLRP3-AID-moderate (MWS)	Spain/
Exon 3	E304K		Sequencing Sanger	UNKNOWN	Symptomatic	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)	Italy/
Exon 3	L305P	68	Sequencing Sanger	destroys AluI ag/ct	Symptomatic	NLRP3-AID-mild (FCAS)	Canada/
Exon 3	G307S		Sequencing Sanger	UNKNOWN	Symptomatic	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)	Japan/Asian
Exon 3	G307V	300	Sequencing Sanger	UNKNOWN	Symptomatic	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)	United states/Asian
Exon 3	F309S	140	Sequencing Sanger	UNKNOWN	Symptomatic	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)	/

Location	Usual name	N controls	Techniques used	Change/define RFLP	Disease related symptoms	Associated phenotype	Ancestry/origin
Exon 3	F309Y	140	Sequencing Sanger	NO	Symptomatic	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID) NOMID with atypical features (congenital hearing loss, autoantibodies, hepatitis)	United states/Mexican
Exon 3	E311K		Sequencing Sanger	UNKNOWN	Symptomatic	NLRP3-AID-moderate (MWS)	France/
Exon 3	H312P	28	Sequencing Sanger	NO	Symptomatic	NLRP3-AID-moderate (MWS)	Japan/Asian
Exon 3	R325W		Sequencing Sanger	UNKNOWN	Unknown	NLRP3-AID-moderate (MWS)	United kingdom/Caucasian
Exon 3	G326E	300	Sequencing Sanger	UNKNOWN	Symptomatic	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)	/
Exon 3	T348M	146	Sequencing Sanger	creates NlaIII catg/	Symptomatic	NLRP3-AID-moderate (MWS)	France/
Exon 3	A352T	200	Sequencing Sanger	UNKNOWN	Symptomatic	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)	United kingdom/
Exon 3	A352V	300	Sequencing Sanger	creates AhdI gacnn/nngtc	Symptomatic	NLRP3-AID-moderate (MWS)	United states/
Exon 3	L353P	300	Sequencing Sanger	creates EcoHI /ccsgg	Symptomatic	NLRP3-AID-mild (FCAS)	United states/
Exon 3	E354D	98	Sequencing Sanger	UNKNOWN	Symptomatic	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)	United kingdom/
Exon 3	K355T	200	Sequencing Sanger Sequencing NGS	UNKNOWN	Symptomatic	NLRP3-AID-moderate (MWS)	Japan/
Exon 3	H358R	140	Sequencing Sanger	creates Eco47III agc/gct	Symptomatic	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)	/
Exon 3	A374D	972	Sequencing Sanger	NO	Symptomatic	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)	United states/
Exon 3	T405P	90	Sequencing Sanger	UNKNOWN	Symptomatic	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)	Czech republic/
Exon 3	M406V		Sequencing Sanger	UNKNOWN	Symptomatic	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)	France/Caucasian
Exon 3	M406I		Sequencing Sanger	UNKNOWN	Symptomatic	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)	Italy/
Exon 3	T436P	50	DGGE Sequencing Sanger	UNKNOWN	Symptomatic	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)	Belgium/
Exon 3	T436A		Unknown	UNKNOWN	Symptomatic	NLRP3-AID-mild (FCAS)	/
Exon 3	T436N	140	Sequencing Sanger	NO	Symptomatic	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)	/
Exon 3	T436I	78	Sequencing Sanger	UNKNOWN	Symptomatic	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID) Mild	France/Asian

Location	Usual name	N controls	Techniques used	Change/define RFLP	Disease related symptoms	Associated phenotype	Ancestry/origin
Exon 3	A439T	122	Sequencing Sanger	destroys Acil ccgc	Symptomatic	NLRP3-AID-moderate (MWS)	France/
Exon 3	A439P	50	Sequencing Sanger	creates HpalI c/cgg	Symptomatic	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)	Brazil/
Exon 3	A439V	300	Sequencing Sanger	destroys SacII ccgc/gg	Symptomatic	NLRP3-AID-mild (FCAS)	United states/
Exon 3	F443L	930	Sequencing Sanger	UNKNOWN	Symptomatic	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)	United states/Caucasian
Exon 3	N477K		Sequencing Sanger	UNKNOWN	Symptomatic	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)	Italy/
Exon 3	I480F	400	Sequencing Sanger	UNKNOWN	Symptomatic	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID) NLRP3-AID-moderate (MWS)	Turkey/
Exon 3	F523C	296	Sequencing Sanger	UNKNOWN	Symptomatic	NLRP3-AID-moderate (MWS)	United states/Caucasian
Exon 3	F523Y		Sequencing Sanger	UNKNOWN	Symptomatic	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)	/
Exon 3	F523LC>A	936	Sequencing Sanger	UNKNOWN	Symptomatic	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)	Canada/
Exon 3	F523LC>G	936	Sequencing Sanger	UNKNOWN	Symptomatic	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID) Schnitzler's syndrome	Argentina/
Exon 3	E525K	300	Sequencing Sanger	UNKNOWN	Symptomatic	NLRP3-AID-mild (FCAS)	United states/
Exon 3	E525V		Sequencing Sanger	UNKNOWN	Symptomatic	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)	Ukraine/
Exon 3	Y563N	188	Sequencing Sanger	UNKNOWN	Symptomatic	NLRP3-AID-mild (FCAS)	United states/Caucasian
Exon 3	F566L		Sequencing Sanger	UNKNOWN	Symptomatic	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)	France/
Exon 3	E567K	200	Sequencing Sanger	UNKNOWN	Symptomatic	NLRP3-AID-moderate (MWS)	Japan/Asian
Exon 3	E567A		Sequencing Sanger	UNKNOWN	Symptomatic	NLRP3-AID-moderate (MWS)	/
Exon 3	K568N		Sequencing Sanger	UNKNOWN	Symptomatic	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)	United states/

Location	Usual name	N controls	Techniques used	Change/define RFLP	Disease related symptoms	Associated phenotype	Ancestry/origin
Exon 3	G569R	122	Sequencing Sanger	creates Acil ccgc	Symptomatic	NLRP3-AID-moderate (MWS)	United kingdom/
Exon 3	G569A	37	Sequencing Sanger	UNKNOWN	Symptomatic	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)	Turkey/Caucasian
Exon 3	Y570N	1000	Sequencing Sanger Sequencing NGS	UNKNOWN	Symptomatic	CAPS	France/Caucasian
Exon 3	Y570C	936	Sequencing Sanger	UNKNOWN	Symptomatic	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)	United states/
Exon 3	Y570F		Sequencing Sanger	UNKNOWN	Symptomatic	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)	/
Exon 3	L571F	200	Sequencing Sanger	UNKNOWN	Symptomatic	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)	Norway/
Exon 3	L571FG>C		Sequencing Sanger	UNKNOWN	Symptomatic	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)	Puerto rico/Hispanic
Exon 3	I572F	200	Sequencing Sanger	UNKNOWN	Symptomatic	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)	Australia/Caucasian
Exon 3	F573S	140	Sequencing Sanger	NO	Symptomatic	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)	/
Exon 3	S595G	306	Sequencing Sanger	UNKNOWN	Symptomatic	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)	Greece/
Exon 3	I598F	50	Sequencing Sanger	UNKNOWN	Symptomatic	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID) NLRP3-AID-moderate (MWS)	India/
Exon 3	E627G	300	Sequencing Sanger	destroys Tsp509I /aatt	Symptomatic	NLRP3-AID-mild (FCAS)	United states/
Exon 3	E627D		PCR- amplification and bi-directional	UNKNOWN	Symptomatic	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)	Portugal/
Exon 3	L632F	98	Sequencing Sanger	UNKNOWN	Symptomatic	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID) Mild	France/
Exon 3	M659K	300	Sequencing Sanger	UNKNOWN	Symptomatic	NLRP3-AID-mild (FCAS)	United states/
Exon 3	M662T	140	Sequencing Sanger	destroys NlaIII catg/	Symptomatic	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)	/
Exon 3	E688K		Sequencing Sanger	UNKNOWN	Symptomatic	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)	Italy/
Exon 4	G755RG>C		Sequencing Sanger	UNKNOWN	Symptomatic	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)	United states/Asian



Location	Usual name	N controls	Techniques used	Change/define RFLP	Disease related symptoms	Associated phenotype	Ancestry/origin
Exon 4	G755RG>A		Sequencing Sanger	UNKNOWN	Symptomatic	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)	India/Asian
Exon 4	G755A	1476	Sequencing Sanger	UNKNOWN	Symptomatic	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID)	United states/Caucasian
Exon 6	Y859H	500	Sequencing Sanger	UNKNOWN	Symptomatic	CAPS	Netherlands/Netherlands
Exon 6	Y859C	50	Sequencing Sanger	UNKNOWN	Symptomatic	NLRP3-AID-severe (CINCA/NOMID) arthralgias, headache, intracranial hypertension, hearing loss, short stature	Netherlands/

Location	Usual name	Comment	Input date	References
Exon 3	R170S		2013/12/13	Nakagawa K et al Publication (Medline Abstract): <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24326009">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24326009</a>
Exon 3	C259W		2007/4/9	Aksentijevich I Putnam CD et al. Publication (Medline Abstract): <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17393462">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17393462</a>
Exon 3	R260W		2002/6/21	Dode et al Publication (Medline Abstract): <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11992256">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11992256</a>
Exon 3	R260L		2003/12/29	Neven B Publication (Medline Abstract): <a href="http://www.bloodjournal.org/cgi/reprint/2003-07-2531v1.pdf">http://www.bloodjournal.org/cgi/reprint/2003-07-2531v1.pdf</a>
Exon 3	R260P		2003/12/29	Neven B Publication (Medline Abstract): <a href="http://www.bloodjournal.org/cgi/reprint/2003-07-2531v1.pdf">http://www.bloodjournal.org/cgi/reprint/2003-07-2531v1.pdf</a>
Exon 3	V262A		2007/4/9	Aksentijevich I Putnam CD et al. Publication (Medline Abstract): <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17393462">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17393462</a>
Exon 3	L264F		2007/4/9	Aksentijevich I Putnam CD et al. Publication (Medline Abstract): <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17393462">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17393462</a>
Exon 3	L264V		2007/5/17	Rowczenio DM Russell TL Lachmann HJ Hawkins PN Personal communication
Exon 3	L264H		2002/9/16	Aksentijevich et al Publication (Medline Abstract): <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12483741">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12483741</a>
Exon 3	L264R		2004/8/17	Phuah HK Domingo-Rittore C Touitou I Personal communication
Exon 3	L264P	Mosaicism 6%	2017/8/16	Lazaro E Sarrabay G Dumont B Touitou I Personal communication
Exon 3	D303N		2002/6/21	Dode et al Publication (Medline Abstract): <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11992256">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11992256</a>
Exon 3	D303H		2007/3/15	Arostegui JI Ibanez M Yague J Personal communication
Exon 3	D303G		2003/12/29	Neven B Publication (Medline Abstract): <a href="http://www.bloodjournal.org/cgi/reprint/2003-07-2531v1.pdf">http://www.bloodjournal.org/cgi/reprint/2003-07-2531v1.pdf</a>
Exon 3	D303A	Somatic mosaicism	2013/12/13	Nakagawa K et al Publication (Medline Abstract): <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24326009">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24326009</a>
Exon 3	E304K		2007/7/3	Caroli F et al Publication (Medline Abstract): <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16920754">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16920754</a>
Exon 3	L305P		2002/7/12	Aganna et al Publication (Medline Abstract): <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12355493">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12355493</a>
Exon 3	G307S		2011/9/1	Saito M et al Publication (Medline Abstract): <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18063752">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18063752</a>
Exon 3	G307V		2006/8/8	Matsubara T Hasegawa M Shiraishi M Hoffman HM Ichiyama T Tanaka T Ueda H Ishihara T Furukawa S Publication (Medline Abstract): <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16802372">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16802372</a>
Exon 3	F309S		2002/7/28	Feldmann et al Publication (Medline Abstract): <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12032915">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12032915</a>

Location	Usual name	Comment	Input date	References
Exon 3	F309Y		2013/5/30	Broderick LB Chang J Szer I Hoffman HM Congress abstract:7th Congress of ISSAID, Lausanne, Switzerland, 2013
Exon 3	E311K		2006/8/8	Mirault T Launay D Cuisset L Hachulla E Lambert M Queyrel V Quemeneur T Morell-Dubois S Hatron P Publication (Medline Abstract): <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16646042">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16646042</a>
Exon 3	H312P		2007/12/26	Koike R Kubota T Hara Y Ito S Suzuki K Yanagisawa K Uchibori K Miyasaka N Publication (Medline Abstract): <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18084703">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18084703</a>
Exon 3	R325W		2009/1/7	Savic S Emery P McDermott MF Personal communication
Exon 3	G326E		2005/7/3	Kilcline C Shinkai K Bree A Modica R Von Scheven E Frieden IJ Publication (Medline Abstract): <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15724022">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15724022</a>
Exon 3	T348M		2002/6/21	Dode et al Publication (Medline Abstract): <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11992256">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11992256</a>
Exon 3	A352T		2009/6/19	Rowczenio DM Russell TL Lachmann HJ Hawkins PN Personal communication
Exon 3	A352V		2002/4/30	Hoffman et al Publication (Medline Abstract): <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11687797">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11687797</a>
Exon 3	L353P		2002/9/17	Hoffman et al Publication (Medline Abstract): <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12522564">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12522564</a>
Exon 3	E354D		2003/12/29	Neven B Publication (Medline Abstract): <a href="http://www.bloodjournal.org/cgi/reprint/2003-07-2531v1.pdf">http://www.bloodjournal.org/cgi/reprint/2003-07-2531v1.pdf</a>
Exon 3	K355T	Somatic mosaicism	2013/12/13	Nakagawa K et al Publication (Medline Abstract): <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24326009">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24326009</a>
Exon 3	H358R		2002/7/28	Feldmann et al Publication (Medline Abstract): <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12032915">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12032915</a>
Exon 3	A374D		2002/9/16	Aksentijevic et al Publication (Medline Abstract): <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12483741">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12483741</a>
Exon 3	T405P		2003/12/29	neven B Publication (Medline Abstract): <a href="http://www.bloodjournal.org/cgi/reprint/2003-07-2531v1.pdf">http://www.bloodjournal.org/cgi/reprint/2003-07-2531v1.pdf</a>
Exon 3	M406V	Associated with mosaicism	2011/10/10	Tanaka N Izawa K Saito MK Ohara O Nishikomori R Publication (Medline Abstract): <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21702021">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21702021</a>
Exon 3	M406I		2007/7/27	Caroli F et al Publication (Medline Abstract): <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16920754">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16920754</a>
Exon 3	T436P		2006/2/28	Verellen-Dumoulin C Dussart A Dumont B Rittore-Domingo C Touitou I Personal communication
Exon 3	T436A		2007/6/23	Zeft A et al Publication (Medline Abstract): <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17513575">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17513575</a>
Exon 3	T436N		2002/7/28	Feldmann et al Publication (Medline Abstract): <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12032915">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12032915</a>
Exon 3	T436I		2003/12/29	Neven B Publication (Medline Abstract): <a href="http://www.bloodjournal.org/cgi/reprint/2003-07-2531v1.pdf">http://www.bloodjournal.org/cgi/reprint/2003-07-2531v1.pdf</a>

Location	Usual name	Comment	Input date	References
Exon 3	A439T		2002/6/21	Dode et al Publication (Medline Abstract): <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11992256">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11992256</a>
Exon 3	A439P		2004/9/17	Raskin S Rittore C Touitou I Personal communication
Exon 3	A439V	De novo mutation	2002/4/30	Hoffman et al Publication (Medline Abstract): <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11687797">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11687797</a>
Exon 3	F443L		2007/4/9	Aksentijevich I Putnam CD et al. Publication (Medline Abstract): <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17393462">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17393462</a>
Exon 3	N477K		2007/7/3	Caroli F et al Publication (Medline Abstract): <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16920754">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16920754</a>
Exon 3	I480F		2007/5/23	Dalgic B Egritas O Sari S Cuisset L Publication (Medline Abstract): <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17486372">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17486372</a>
Exon 3	F523C		2007/4/9	Aksentijevich I Putnam CD et al. Publication (Medline Abstract): <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17393462">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17393462</a>
Exon 3	F523Y		2017/8/18	Rusmini et al. Publication (Medline Abstract): <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26386126?dopt=Abstract">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26386126?dopt=Abstract</a>
Exon 3	F523LC>A		2002/9/16	Aksentijevich et al Publication (Medline Abstract): <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12483741">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12483741</a>
Exon 3	F523LC>G	Also found in a patient with Schnitzler syndrome (somatic mosaicism)	2002/9/16	Aksentijevich et al Publication (Medline Abstract): <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12483741">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12483741</a>
Exon 3	E525K		2005/8/16	Stack JH Beaumont K Larsen PD Straley KS Henkel GW Randle JCR Hoffman HM Publication (Medline Abstract): <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16081838">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16081838</a>
Exon 3	E525V		2010/11/30	Roesler J Personal communication
Exon 3	Y563N		2007/4/9	Aksentijevich I Putnam CD et al Publication (Medline Abstract): <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17393462">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17393462</a>
Exon 3	F566L	Associated with mosaicism	2011/10/10	Tanaka N Izawa K Saito MK Ohara O Nishikomori R Publication (Medline Abstract): <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21702021">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21702021</a>
Exon 3	E567K	Associated with mosaicism	2007/12/6	Saito M Nishikomori R Kambe N Fujisawa A Tanizaki H Takeichi K Imagawa T Iehara T Takada H Matsubayashi T Tanaka H Kawashima H Kawakami K Kagami S et al. Publication (Medline Abstract): <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18063752">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18063752</a>
Exon 3	E567A		2013/12/13	Nakagawa K et al Publication (Medline Abstract): <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24326009">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24326009</a>
Exon 3	K568N	Associated with mosaicism	2011/10/10	Tanaka N Izawa K Saito MK Ohara O Nishikomori R Publication (Medline Abstract): <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21702021">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21702021</a>

Location	Usual name	Comment	Input date	References
Exon 3	G569R		2002/6/21	Dode et al Publication (Medline Abstract): <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11992256">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11992256</a>
Exon 3	G569A		2008/3/13	Horstmann RD Timmann C Burwinkel S Personal communication
Exon 3	Y570N	Mosaicism 24%	2017/8/16	Maurier F Sarrabay G Rittore C Touitou I Personal communication
Exon 3	Y570C		2002/9/16	Aksentijevich et al Publication (Medline Abstract): <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12483741">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12483741</a>
Exon 3	Y570F		2006/4/4	Bybee A Aganna E Lachmann HJ Nedjai B McDermott MF Hawkins PN Congress abstract:FMF and Beyond, Bethesda, USA, Nov 2005
Exon 3	L571F		2008/2/25	Rowczenio DM Russell TL Lachmann HJ Hawkins PN Personal communication
Exon 3	L571FG>C		2010/5/6	Aksentijevich I Personal communication
Exon 3	I572F		2008/2/25	Rowczenio DM Russell TL Lachmann HJ Hawkins PN Personal communication
Exon 3	F573S		2002/7/28	Feldmann et al Publication (Medline Abstract): <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12032915">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12032915</a>
Exon 3	S595G		2010/11/30	Kanariou M Dracou C Spanou K Mřaller J Rřksen-Wolff A Schuster V Roesler J. Publication (Medline Abstract): <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19890791">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19890791</a>
Exon 3	I598F	Mosaicism for this variant. Mutation found de novo	2013/3/29	Sawhney S Philibert L Dumont B Touitou I Personal communication
Exon 3	E627G	de novo mutation	2002/4/30	Hoffman et al Publication (Medline Abstract): <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11687797">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11687797</a>
Exon 3	E627D		2010/9/9	Novo A Sofia H Teixeira M Almeida R Matos P Guedes M. Personal communication
Exon 3	L632F		2003/12/29	Neven B Publication (Medline Abstract): <a href="http://www.bloodjournal.org/cgi/reprint/2003-07-2531v1.pdf">http://www.bloodjournal.org/cgi/reprint/2003-07-2531v1.pdf</a>
Exon 3	M659K		2005/8/16	Stack JH Beaumont K Larsen PD Straley KS Henkel GW Randle JCR Hoffman HM Publication (Medline Abstract): <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16081838">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16081838</a>
Exon 3	M662T		2002/7/28	Feldmann et al Publication (Medline Abstract): <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12032915">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12032915</a>
Exon 3	E688K		2007/7/3	Caroli F et al Publication (Medline Abstract): <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16920754">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16920754</a>
Exon 4	G755RG>C		2006/8/8	Matsubayashi T Sugiura H Arai T Oh-Ishi T Inamo Y Publication (Medline Abstract): <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16449034">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16449034</a>

Location	Usual name	Comment	Input date	References
Exon 4	G755RG>A	I have seen it in two patients with a fairly severe phenotype.	2012/5/7	Jesus AA et al 2008 J Clin Immunol Publication (Medline Abstract): <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18080732">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18080732</a>
Exon 4	G755A		2007/1/10	Aksentijevic I Remmers EF: Goldbach-Mansky R Reiff A Kastner DL Publication (Medline Abstract): <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16871551">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16871551</a>
Exon 6	Y859H		2013/5/6	Marielle Van Gijn Personal communication
Exon 6	Y859C		2004/9/2	Frenkel J Van Kempen MJA Kuis W Ploos Van Amstel JK Publication (Medline Abstract): <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15334500">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15334500</a>

Name	Gene(s)	Protein change	Condition(s)
NM_004895.4(NLRP3):c.61G>C (p.Asp21His)	NLRP3	D21H, D19H	Keratitis fugax hereditaria
NM_004895.4(NLRP3):c.784C>T (p.Arg262Trp)	NLRP3	R260W, R262W	Cryopyrin associated periodic syndromelFamilial amyloid nephropathy with urticaria AND deafness not provided Familial cold urticaria
NM_004895.4(NLRP3):c.785G>C (p.Arg262Pro)	NLRP3	R262P, R260P	Familial cold urticaria not provided Chronic infantile neurological, cutaneous and articular syndrome
NM_001243133.1(NLRP3):c.902G>A (p.Gly301Asp)	NLRP3	G303D, G301D	Familial cold urticaria not specified
NM_004895.5(NLRP3):c.911T>G (p.Phe304Cys)	NLRP3	F304C, F302C	Cryopyrin associated periodic syndrome
NM_004895.4(NLRP3):c.913G>A (p.Asp305Asn)	NLRP3	D303N, D305N	Cryopyrin associated periodic syndromelnot provided Familial cold urticaria Familial amyloid nephropathy with urticaria AND deafness Chronic infantile neurological, cutaneous and articular syndrome
NM_004895.4(NLRP3):c.916G>A (p.Glu306Lys)	NLRP3	E306K, E304K	Familial cold urticaria not provided
NM_004895.4(NLRP3):c.920T>C (p.Leu307Pro)	NLRP3	L307P, L305P	Familial cold urticaria not provided
NM_004895.4(NLRP3):c.925G>C (p.Gly309Arg)	NLRP3	G309R, G307R	not provided
NM_004895.4(NLRP3):c.926G>T (p.Gly309Val)	NLRP3	G309V, G307V	Familial cold urticaria Cryopyrin associated periodic syndrome
NM_001243133.1(NLRP3):c.926T>C (p.Phe309Ser)	NLRP3	F309S, F311S	Chronic infantile neurological, cutaneous and articular syndromelFamilial cold urticaria
NM_004895.4(NLRP3):c.983G>A (p.Gly328Glu)	NLRP3	G328E, G326E	Familial cold urticaria Cryopyrin associated periodic syndrome
NM_001243133.2(NLRP3):c.1000A>G (p.Ile334Val)	NLRP3	I334V, I336V	Cryopyrin associated periodic syndrome
NM_004895.4(NLRP3):c.1049C>T (p.Thr350Met)	NLRP3	T350M, T348M	not provided Familial amyloid nephropathy with urticaria AND deafness Familial cold urticaria Cryopyrin associated periodic syndrome
NM_004895.4(NLRP3):c.1061C>T (p.Ala354Val)	NLRP3	A352V, A354V	not provided Familial amyloid nephropathy with urticaria AND deafness Cryopyrin associated periodic syndromelFamilial cold urticaria
NM_004895.4(NLRP3):c.1064T>C (p.Leu355Pro)	NLRP3	L353P, L355P	not specified not provided Familial cold urticaria Chronic infantile neurological, cutaneous and articular syndrome DEAFNESS, AUTOSOMAL DOMINANT 34, WITH OR WITHOUT INFLAMMATION Familial cold urticaria Familial amyloid nephropathy with urticaria AND deafness Keratitis fugax hereditaria Cryopyrin associated periodic syndrome
NM_004895.4(NLRP3):c.1071A>C (p.Lys357Asn)	NLRP3	K357N, K355N	not provided
NM_004895.4(NLRP3):c.1219A>C (p.Thr407Pro)	NLRP3	T407P, T405P	not provided Familial cold urticaria
NM_004895.4(NLRP3):c.1313C>T (p.Thr438Ile)	NLRP3	T438I, T436I	Familial cold urticaria Cryopyrin associated periodic syndrome
NM_004895.4(NLRP3):c.1322C>T (p.Ala441Val)	NLRP3	A439V, A441V	Cryopyrin associated periodic syndromelnot specified not provided Familial cold urticaria
NM_004895.4(NLRP3):c.1579G>A (p.Glu527Lys)	NLRP3	E527K, E525K	Familial cold urticaria Cryopyrin associated periodic syndrome
NM_004895.4(NLRP3):c.1705G>A (p.Glu569Lys)	NLRP3	E569K, E567K	Familial cold urticaria Cryopyrin associated periodic syndrome

Name	Gene(s)	Protein change	Condition(s)
NM_004895.4(NLRP3):c.1711G>A (p.Gly571Arg)	NLRP3	G571R, G569R	not provided
NM_001243133.1(NLRP3):c.1705G>C (p.Gly569Arg)	NLRP3	G569R, G571R	Familial cold urticaria Familial amyloid nephropathy with urticaria AND deafness
NM_001243133.1(NLRP3):c.1718T>C (p.Phe573Ser)	NLRP3	F573S, F575S	Chronic infantile neurological, cutaneous and articular syndrome Familial cold urticaria
NM_004895.4(NLRP3):c.1789A>G (p.Ser597Gly)	NLRP3	S597G, S595G	not provided
NM_001079821.2(NLRP3):c.1805A>G (p.Gln602Arg)	NLRP3	Q602R, Q600R	Pleural effusion Pericardial effusion Fever
NM_001243133.1(NLRP3):c.1880A>G (p.Glu627Gly)	NLRP3	E627G, E629G	Familial cold urticaria
NM_004895.4(NLRP3):c.2582A>G (p.Tyr861Cys)	NLRP3	Y861C, Y859C, Y804C	not provided Familial cold urticaria



Name	Clinical significance (Last reviewed)	Review status	Accession	GRCh37Chr omosome	GRCh37Locatio n	GRCh38Chr omosome
NM_004895.4(NLRP3):c.61G>C (p.Asp21His)	Likely pathogenic(Last reviewed: Oct 15, 2018)	criteria provided, single submitter	VCV000495298	1	247582157	1
NM_004895.4(NLRP3):c.784C>T (p.Arg262Trp)	Pathogenic(Last reviewed: Mar 13, 2019)	criteria provided, multiple submitters, no conflicts	VCV000004374	1	247587529	1
NM_004895.4(NLRP3):c.785G>C (p.Arg262Pro)	Likely pathogenic(Last reviewed: Dec 11, 2018)	criteria provided, single submitter	VCV000097969	1	247587530	1
NM_001243133.1(NLRP3):c.902G>A (p.Gly301Asp)	Likely pathogenic(Last reviewed: May 18, 2019)	criteria provided, single submitter	VCV000097978	1	247587653	1
NM_004895.5(NLRP3):c.911T>G (p.Phe304Cys)	Pathogenic(Last reviewed: Dec 29, 2019)	criteria provided, single submitter	VCV000837881	1	247587656	1
NM_004895.4(NLRP3):c.913G>A (p.Asp305Asn)	Pathogenic(Last reviewed: Sep 19, 2019)	criteria provided, multiple submitters, no conflicts	VCV000004377	1	247587658	1
NM_004895.4(NLRP3):c.916G>A (p.Glu306Lys)	Pathogenic(Last reviewed: Apr 27, 2017)	criteria provided, single submitter	VCV000097981	1	247587661	1
NM_004895.4(NLRP3):c.920T>C (p.Leu307Pro)	Likely pathogenic(Last reviewed: Aug 11, 2016)	criteria provided, single submitter	VCV000097982	1	247587665	1
NM_004895.4(NLRP3):c.925G>C (p.Gly309Arg)	Likely pathogenic(Last reviewed: Jan 18, 2017)	criteria provided, single submitter	VCV000393082	1	247587670	1
NM_004895.4(NLRP3):c.926G>T (p.Gly309Val)	Likely pathogenic(Last reviewed: May 4, 2019)	criteria provided, single submitter	VCV000097985	1	247587671	1
NM_001243133.1(NLRP3):c.926T>C (p.Phe309Ser)	Pathogenic(Last reviewed: Jul 1, 2002)	no assertion criteria provided	VCV000004378	1	247587677	1
NM_004895.4(NLRP3):c.983G>A (p.Gly328Glu)	Pathogenic(Last reviewed: Apr 24, 2019)	criteria provided, single submitter	VCV000097992	1	247587728	1
NM_001243133.2(NLRP3):c.1000A>G (p.Ile334Val)	Likely pathogenic(Last reviewed: Sep 20, 2019)	criteria provided, single submitter	VCV000934291	1	247587751	1
NM_004895.4(NLRP3):c.1049C>T (p.Thr350Met)	Pathogenic(Last reviewed: Apr 1, 2020)	criteria provided, multiple submitters, no conflicts	VCV000097909	1	247587794	1
NM_004895.4(NLRP3):c.1061C>T (p.Ala354Val)	Pathogenic/Likely pathogenic(Last reviewed: Aug 9, 2019)	criteria provided, multiple submitters, no conflicts	VCV000004373	1	247587806	1
NM_004895.4(NLRP3):c.1064T>C (p.Leu355Pro)	Pathogenic(Last reviewed: Oct 25, 2019)	criteria provided, multiple submitters, no conflicts	VCV000004379	1	247587809	1
NM_004895.4(NLRP3):c.1071A>C (p.Lys357Asn)	Pathogenic(Last reviewed: May 4, 2017)	criteria provided, single submitter	VCV000429285	1	247587816	1
NM_004895.4(NLRP3):c.1219A>C (p.Thr407Pro)	Likely pathogenic(Last reviewed: Aug 28, 2018)	criteria provided, single submitter	VCV000097916	1	247587964	1
NM_004895.4(NLRP3):c.1313C>T (p.Thr438Ile)	Pathogenic(Last reviewed: Mar 13, 2019)	criteria provided, single submitter	VCV000097924	1	247588058	1
NM_004895.4(NLRP3):c.1322C>T (p.Ala441Val)	Pathogenic(Last reviewed: Nov 27, 2019)	criteria provided, multiple submitters, no conflicts	VCV000004370	1	247588067	1
NM_004895.4(NLRP3):c.1579G>A (p.Glu527Lys)	Likely pathogenic(Last reviewed: Oct 29, 2018)	criteria provided, single submitter	VCV000097939	1	247588324	1
NM_004895.4(NLRP3):c.1705G>A (p.Glu569Lys)	Pathogenic(Last reviewed: Aug 26, 2019)	criteria provided, single submitter	VCV000097944	1	247588450	1

Name	Clinical significance (Last reviewed)	Review status	Accession	GRCh37Chr omosome	GRCh37Locatio n	GRCh38Chr omosome
NM_004895.4(NLRP3):c.1711G>A (p.Gly571Arg)	Pathogenic(Last reviewed: Jul 9, 2013)	criteria provided, single submitter	VCV000234301	1	247588456	1
NM_001243133.1(NLRP3):c.1705G>C (p.Gly569Arg)	Pathogenic(Last reviewed: Jun 1, 2002)	no assertion criteria provided	VCV000004375	1	247588456	1
NM_001243133.1(NLRP3):c.1718T>C (p.Phe573Ser)	Pathogenic(Last reviewed: Jul 1, 2002)	no assertion criteria provided	VCV000004376	1	247588469	1
NM_004895.4(NLRP3):c.1789A>G (p.Ser597Gly)	Likely pathogenic(Last reviewed: Jul 25, 2017)	criteria provided, single submitter	VCV000449311	1	247588534	1
NM_001079821.2(NLRP3):c.1805A>G (p.Gln602Arg)	Likely pathogenic(Last reviewed: Jan 4, 2016)	no assertion criteria provided	VCV000374002	1	247588550	1
NM_001243133.1(NLRP3):c.1880A>G (p.Glu627Gly)	Pathogenic(Last reviewed: Nov 1, 2001)	no assertion criteria provided	VCV000004372	1	247588631	1
NM_004895.4(NLRP3):c.2582A>G (p.Tyr861Cys)	Pathogenic(Last reviewed: Jan 9, 2019)	criteria provided, single submitter	VCV000097960	1	247599355	1

Name	GRCh38Location	VariationID	AlleleID(s)	dbSNP ID	Canonical SPDI
NM_004895.4(NLRP3):c.61G>C (p.Asp21His)	247418855	495298	486795	rs200154873	NC_000001.11:247418854:G:C
NM_004895.4(NLRP3):c.784C>T (p.Arg262Trp)	247424227	4374	19413	rs121908150	NC_000001.11:247424226:C:T
NM_004895.4(NLRP3):c.785G>C (p.Arg262Pro)	247424228	97969	103861	rs180177442	NC_000001.11:247424227:G:C
NM_001243133.1(NLRP3):c.902G>A (p.Gly301Asp)	247424351	97978	103870	rs180177441	NC_000001.11:247424350:G:A
NM_004895.5(NLRP3):c.911T>G (p.Phe304Cys)	247424354	837881	823840		NC_000001.11:247424353:T:G
NM_004895.4(NLRP3):c.913G>A (p.Asp305Asn)	247424356	4377	19416	rs121908153	NC_000001.11:247424355:G:A
NM_004895.4(NLRP3):c.916G>A (p.Glu306Lys)	247424359	97981	103873	rs180177484	NC_000001.11:247424358:G:A
NM_004895.4(NLRP3):c.920T>C (p.Leu307Pro)	247424363	97982	103874	rs180177431	NC_000001.11:247424362:T:C
NM_004895.4(NLRP3):c.925G>C (p.Gly309Arg)	247424368	393082	364974	rs1057524777	NC_000001.11:247424367:G:C
NM_004895.4(NLRP3):c.926G>T (p.Gly309Val)	247424369	97985	103877	rs180177468	NC_000001.11:247424368:G:T
NM_001243133.1(NLRP3):c.926T>C (p.Phe309Ser)	247424375	4378	19417	rs121908154	NC_000001.11:247424374:T:C
NM_004895.4(NLRP3):c.983G>A (p.Gly328Glu)	247424426	97992	103884	rs180177456	NC_000001.11:247424425:G:A
NM_001243133.2(NLRP3):c.1000A>G (p.Ile334Val)	247424449	934291	930443		NC_000001.11:247424448:A:G
NM_004895.4(NLRP3):c.1049C>T (p.Thr350Met)	247424492	97909	103801	rs151344629	NC_000001.11:247424491:C:T
NM_004895.4(NLRP3):c.1061C>T (p.Ala354Val)	247424504	4373	19412	rs121908149	NC_000001.11:247424503:C:T
NM_004895.4(NLRP3):c.1064T>C (p.Leu355Pro)	247424507	4379	19418	rs28937896	NC_000001.11:247424506:T:C
NM_004895.4(NLRP3):c.1071A>C (p.Lys357Asn)	247424514	429285	421236	rs1131691298	NC_000001.11:247424513:A:C
NM_004895.4(NLRP3):c.1219A>C (p.Thr407Pro)	247424662	97916	103808	rs180177445	NC_000001.11:247424661:A:C
NM_004895.4(NLRP3):c.1313C>T (p.Thr438Ile)	247424756	97924	103816	rs180177433	NC_000001.11:247424755:C:T
NM_004895.4(NLRP3):c.1322C>T (p.Ala441Val)	247424765	4370	19409	rs121908146	NC_000001.11:247424764:C:T
NM_004895.4(NLRP3):c.1579G>A (p.Glu527Lys)	247425022	97939	103831	rs180177458	NC_000001.11:247425021:G:A
NM_004895.4(NLRP3):c.1705G>A (p.Glu569Lys)	247425148	97944	103836	rs104895389	NC_000001.11:247425147:G:A

Name	GRCh38Location	VariationID	AlleleID(s)	dbSNP ID	Canonical SPDI
NM_004895.4(NLRP3):c.1711G>A (p.Gly571Arg)	247425154	234301	231479	rs121908151	NC_000001.11:247425153:G:A
NM_001243133.1(NLRP3):c.1705G>C (p.Gly569Arg)	247425154	4375	19414	rs121908151	NC_000001.11:247425153:G:C
NM_001243133.1(NLRP3):c.1718T>C (p.Phe573Ser)	247425167	4376	19415	rs121908152	NC_000001.11:247425166:T:C
NM_004895.4(NLRP3):c.1789A>G (p.Ser597Gly)	247425232	449311	442799	rs1553287287	NC_000001.11:247425231:A:G
NM_001079821.2(NLRP3):c.1805A>G (p.Gln602Arg)	247425248	374002	360809	rs1057518827	NC_000001.11:247425247:A:G
NM_001243133.1(NLRP3):c.1880A>G (p.Glu627Gly)	247425329	4372	19411	rs121908148	NC_000001.11:247425328:A:G
NM_004895.4(NLRP3):c.2582A>G (p.Tyr861Cys)	247436053	97960	103852	rs180177452	NC_000001.11:247436052:A:G