

# 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4年度分担研究報告書

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究

研究項目：自己炎症性皮膚疾患（ウェーバー・クリスチャン症候群など）

研究分担者：金澤 伸雄	兵庫医科大学医学部皮膚科学	教授
研究協力者：原 知之	和歌山県立医科大学医学部皮膚科	大学院生
中谷 友美	和歌山県立医科大学医学部皮膚科	研究補助員
井上 徳光	和歌山県立医科大学医学部分子遺伝学	教授
日高 義彦	和歌山県立医科大学医学部分子遺伝学	講師
神戸 直智	京都大学大学院医学研究科皮膚科学	特定准教授
伊藤 莉子	京都大学大学院医学研究科皮膚科学	大学院生
和田 吉弘	兵庫医科大学医学部皮膚科学	助教

## 研究要旨

本分担研究では、自己炎症性皮膚疾患のうち、シュニッツラー症候群について AMED 難治性疾患実用化研究事業の「本邦のシュニッツラー症候群患者の急性期炎症所見に対するカナキヌマブを用いた多施設医師主導治験」と連携して全国の症例の実態についてまとめ、報告した。顆粒状 C3 皮膚症については昨年引き続き新規症例を増やし、新鮮検体を用いた解析により局所での補体活性化メカニズムの解明を進めた。またスイト病に関連し、臨床的に VEXAS 症候群が疑われた新規症例について *UBAI* 遺伝子の体細胞変異を検討したが、変異は同定されなかった。さらに「自己炎症性疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備、移行医療体制の構築、診療ガイドライン確立に関する研究」班と連携し、中條・西村症候群と化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群について診療ガイドラインの策定を行った。また、NNS の 2 成人例を新たに遺伝子診断するとともに、未診断の成人例について体細胞変異を含めた変異の有無を検索中である。

## A. 研究目的

自己炎症性皮膚疾患のうち、本研究班独自のウェーバー・クリスチャン症候群（WCS）、スイト病、シュニッツラー症候群、顆粒状 C3 皮膚症について、本邦皮膚科における診療

実態を明らかにし、その実態に即した診断基準・重症度分類・診療ガイドラインを策定する。すでに難病を取得している中條・西村症候群（NNS）、TNF 受容体関連周期性症候群（TRAPS）、クリオピリン関連周期熱症候群

(CAPS)、ブラウ症候群 (BS)、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ (PAPA) 症候群の5疾患については、主たる研究班と連携し、診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの改定・策定をおこなう。

## B. 研究方法

1) WCS、スイート病、シュニッツラー症候群、GCD について、全国皮膚科一次・二次調査結果をもとに、調査で用いた診断基準案の妥当性について検討し、報告する。シュニッツラー症候群については、さらに文献からの症例集積も行う。

2) 金澤が NNS 担当の研究分担者として参画している政策研究事業「自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究」班 (西小森班) と連携し、NNS、TRAPS、CAPS、BS、PAPA 症候群の5疾患について診断基準と重症度分類の見直しを行い、NNS と PAPA 症候群について MINDS に基づいたガイドライン策定を行う。

3) 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、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に基づき、和歌山県立医科大学、長崎大学、および京都大学で承認を得た計画に基づき、書面にてインフォームドコンセントを得て患者由来試料・資料を

収集・解析する。

## C. 研究結果

1) シュニッツラー症候群については、令和4年度AMED難治性疾患実用化研究事業の「本邦のシュニッツラー症候群患者の急性期炎症所見に対するカナキヌマブを用いた多施設医師主導治験」(研究責任:神戸直智)と連携して全国の症例の実態についてまとめ、報告した。

GCDについても、昨年に引き続き私信による新規症例を増やし、新鮮検体を用いた解析により局所での補体活性化メカニズムの解明を進めた。

スイート病に関連し、臨床的に VEXAS 症候群が疑われた新規症例について検討したが、*UBAI* 遺伝子の体細胞変異は同定されなかった。

2) NNSとPAPA症候群について、西小森班と連携し、Delphi法により診療ガイドラインの策定を行った。

3) 和歌山医大にてNNSの成人2症例を新たに見出し、遺伝子診断にて確定した。一方、京都大学小児科で加療中の幼児例については、バリシチニブによる治療経験を含め、「自己炎症性IFN異常症を認める未診断例のまとめ」として報告した。

成人後に顔面の脂肪萎縮が右半から出現し周期的な発熱と結節性紅斑様皮疹を認めるとともに末梢血の mRNA 発現解析で IFN signature を認めた女性例について、両親とトリオでのエキソーム解析を行った結果、最近8番目のエカルディ・グティエール症候群

(AGS) の原因遺伝子として報告された LSM11 に新規変異を見出した。また、全指に激しい凍瘡様皮疹を認める高齢男性例について、SAMHD1 の全長にわたって 25%欠失を認め、更なる精査中である。

#### D. 考察

シュニッツラー症候群について、医師主導治験が AMED に採択されたこともあり、ようやく本邦症例のまとめを論文化することができた。そのほかの疾患については疫学調査のまとめの論文化には至らなかったが、WCS と GCD については疾患概念が確立できていないのが現状であり、今後も症例の集積とコンセンサスの醸成が必要である。VEXAS 症候群について新たな症例を見出すことはできなかったが、内科領域での認知が進んでおり、Sweet 病関連疾患として早急に概念をまとめる必要がある。シュニッツラー症候群については症例のまとめを報告したことから、ガイドラインや診療の手引きを策定し、自己炎症性疾患として難病指定を目指す。症例のまとめをもとにしたレジストリ作成も課題として残る。

一方、超希少疾患なためガイドライン策定は難しいと考えられていた NNS と PAPA 症候群について、西小森班と連携し世界中の報告例を検討し診療ガイドラインを策定したことで、今後両疾患の認知が高まり臨床現場で生かされることが期待される。また、未診断の自己炎症性疾患の中に IFN signature を示す症例が少なからず存在し、その中に新規 NNS 症例もあったというのは重要な発見である。遺伝子変異がはっきりした NNS、AGS、STING

関連血管炎 (SAVI) を対象とした JAK 阻害薬の臨床試験で有用性が認められたことで、今後「自己炎症性 IFN 異常症」として病態に基づいた治療が可能になることが期待される。

#### E. 結論

本分担研究により、皮膚科領域での自己炎症性皮膚疾患 (WCS、スイート病、シュニッツラー症候群、GCD、CAPS、BS、TRAPS、NNS、PAPA 症候群) の概念とその重要性が認識され、最適な医療提供につながることを期待される。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 金澤伸雄：下腿に硬結をきたす皮膚疾患．皮膚疾患診療実践ガイド 第 3 版，文光堂，東京，pp. 14-15，2022
2. 金澤伸雄、和田吉弘：Sweet 病．皮膚科の臨床．64(5, 4 月臨時増刊号): 674-678, 2022
3. 金澤伸雄：自己炎症性疾患．Seminaria Dermatologie マルホ皮膚科セミナー．(277): 18-23, 2022
4. 金澤伸雄：自己炎症性症候群としての好中球性皮膚疾患．Monthly Book Derma．(324): 61-71, 2022

5. 藤本真由、永井諒、今井康友、金澤伸雄 : シクロスポリンが治療に有効であった Weber-Christian 病の 1 例. 皮膚科の臨床. 64(10): 1635-1639, 2022
6. 金澤伸雄 : プロテアソーム異常による自己炎症性疾患. 兵庫医科大学医学会雑誌. 47(1): 41-47, 2022
7. 金澤伸雄 : 自己炎症性疾患. 皮膚科. 2(6): 735-742, 2022
8. 金澤伸雄 : 結節性紅斑. 日本医事新報 (5145): 45-46, 2022
9. 金澤伸雄 : PRAAS の基本病態と新概念. BIO Clinica 38(2): 116-121, 2023
10. 金澤伸雄 : プロテアソーム関連自己炎症性症候群. 小児科診療 86(3): 331-336, 2023
11. 金澤伸雄 : 自己炎症性凍瘡様ループス. 皮膚科 3(4): 473-482, 2023
11. Matsuda T, Kambe N, Takimoto-Ito R, Ueki Y, Nakamizo S, Saito MK, Takei S, Kanazawa N: Potential benefits of TNF targeting therapy in Blau syndrome, a NOD2-associated systemic autoinflammatory granulomatosis. Front Immunol 13: 895765, 2022
12. Miyamoto T, Honda Y, Izawa K, Kanazawa N, Kadowaki S, Ohnishi H, Fujimoto M, Kambe N, Kase N, Shiba T, Nakagishi Y, Akizuki S, Murakami K, Bamba M, Nishida Y, Inui A, Fujisawa T, Nishida D, Iwata N, Otsubo Y, Iahimori S, Nishikori M, Tanizawa K, Nakamura T, Ueda T, Ohwada Y, Tsuyusaki Y, Shimizu M, Ebato T, Iwao K, Kubo A, Kawai T, Matsubayashi T, Miyazaki T, Kanayama T, Nishitani-Isa M, Nihira H, Abe J, Tanaka T, Hiejima E, Okada S, Ohara O, Saito MK, Takita J, Nishikomori R, Yasumi T: Assessment of type I interferon signatures in undifferentiated inflammatory diseases: A Japanese multicenter experience. Front Immunol 13: 905960, 2022
13. Matsuki Y, Kawai R, Suyama T, Katagiri K, Kanazawa N, Inaba Y: A case of VEXAS syndrome with myositis possibly associated with macrophage activation syndrome. J Dermatol 49(12): e441-e443, 2022
14. Takimoto-Ito R, Kambe N, Kogame T, Nomura T, Izawa K, Jo T, Kazuma Y, Yoshifuji H, Tabuchi Y, Abe H, Yamamoto M, Nakajima K, Tomita O, Yagi Y, Katagiri K, Matsuzaka Y, Takeuchi Y, Hatanaka M, Kanekura T, Takeuchi S, Kadono T, Fujita Y, Migita K, Fujino T, Akagi T, Mukai T, Nagano T, Kawano M, Kimura H, Okubo Y, Morita A, Hide M, Satoh T, Asahina A, Kanazawa N, Kabashima K: Summary of the current status of clinically diagnosed cases of Schnitzler syndrome in Japan.

Allergol Int 72(2): 297-305, 2023

15. Kanazawa N, Ishii T, Takita Y, Nishikawa A, Nishikomori R: Efficacy and safety of baricitinib in Japanese patients with autoinflammatory type I interferonopathies (NNS/CANDLE, SAVI, And AGS). *Pediatr Rheumatol* 21: 38, 2023

## 2. 学会発表

**第 78 回日本皮膚科学会高知地方会、2021.4.3、高知**

尼木麻実, 金澤伸雄, 兼松明弘: 温存できなかった陰茎壊疽性膿皮症の 1 例.

**第 66 回日本リウマチ学会総会・学術総会、2022.4.26、横浜**

Miyamoto T, Izawa K, Honda Y, Kanazawa N, Ohnishi H, Nishikomori R, Yasumi T: Assessment of type 1 interferon signature in undifferentiated inflammatory diseases.

**第 121 回日本皮膚科学会総会、2022.6.2、京都**

松木康讓, 河合良奈, 片桐一元, 金澤伸雄, 中谷友美, 稲葉豊: 発熱・皮疹を繰り返し、増悪時に筋炎を生じた VEXAS 症候群の 1 例.

**四国免疫フォーラム、2022.6.11、松山**

邊見弘明, 金澤伸雄, 改正恒康: 免疫不全を伴うプロテアソーム関連自己炎症症候群モデルマウスの解析.

**第 46 回日本小児皮膚科学会学術大会、**

**2021.7.2、浦安**

金澤伸雄: 自己炎症性疾患を知り、「わからない」疾患を減らそう.

**第 90 回和歌山医学会総会、2022.7.3、和歌山**  
改正恒康, 金澤伸雄, 邊見弘明, 佐々木泉, 加藤喬, 山本明日美: 和歌山からの研究発信—自己炎症性疾患—.

**第 31 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会、2022.10.15、新潟**

西小森隆太, 石井泰子, 多喜田保志, 西川厚嗣, 金澤伸雄: I 型インターフェロン関連自己炎症性疾患(NNS/CANDLE、SAVI、及び AGS) を有する日本人患者を対象としたバリシチニブの有効性及び安全性.

**第 74 回日本皮膚科学会西部支部学術大会、2022.10.22、久留米**

金澤伸雄: プロテアソーム関連自己炎症性症候群.

**第 58 回兵庫県臨床アレルギー研究会、2022.11.19、神戸**

金澤伸雄: IL-1 ファミリーと自己炎症、乾癬、アトピー.

**第 38 回日本臨床皮膚科医会近畿ブロック総会・学術大会、2022.11.27、神戸**

金澤伸雄: アトピー性皮膚炎と自己炎症性疾患.

**第 6 回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学**

**術集会、2022.2.11-12、東京**

金澤伸雄：プロテアソーム関連自己炎症性症候群の最近の話題.

金澤伸雄, 石井泰子, 多喜田保志, 西川厚嗣, 西小森隆太：I型インターフェロン関連自己炎症性疾患(NNS/CANDLE、SAVI、及びAGS)を有する日本人患者を対象としたバリシチニブ 52 週投与時の長期有効性及び安全性.

**第 19 回近畿サルコイドーシス/肉芽腫性疾患研究会、2023.2.25、大阪**

石原朋典, 谷口玲子, 村田光麻, 夏秋優, 金澤伸雄, 清田穰太郎, 森下実咲, 南俊行, 木島貴志, 月野暁彦：乾癬様皮疹を呈したサルコイドーシスの一例.

**51st Annual ESDR Meeting 2022, 2022.9.28-10.1, Amsterdam**

Kambe N, Takimoto-Ito R, Kanazawa N: Summary of all cases of Schnitzler syndrome in Japan.

**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