

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

診療ガイドライン/フローチャート作成、遺伝子検査の臨床的妥当性、有用性の評価と遺伝子診断に関する研究

研究代表者	西小森隆太	久留米大学・医学部・教授
研究分担者	井澤和司	京都大学・大学院医学研究科・助教
研究分担者	石村匡崇	九州大学・周産期・小児医療学講座・講師
研究分担者	井田弘明	久留米大学・医学部・教授
研究分担者	伊藤秀一	横浜市立大学・医学部・教授
研究分担者	今井耕輔	防衛医科大学校・医学教育部医学科・教授
研究分担者	大西秀典	東海国立大学機構・岐阜大学大学院医学系研究科・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・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・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・医学研究科・准教授
研究分担者	岸田 大	信州大学・医学部附属病院・講師
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	日衛嶋栄太郎	京都大学医学部附属病院・大学院医学研究科・特定病院助教
研究分担者	平家俊男	京都大学・大学院医学研究科・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・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・教授
研究分担者	八角高裕	京都大学・大学院医学研究科・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・招へい教員 客員教授
研究分担者	和田泰三	金沢大学・医薬保健研究域医学系・教授
研究協力者	森 雅亮	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・寄附講座非常勤教授
研究協力者	桐野洋平	横浜市立大学・大学院医学研究科・講師
研究協力者	村上良子	大阪大学・微生物病研究所・特任教授
研究協力者	井上徳光	和歌山県立医科大学・教授
研究協力者	田中征治	久留米大学・医学部・講師
研究協力者	後藤憲志	久留米大学・医学部・講師
研究協力者	屋宮清仁	久留米大学・医学部・助教
研究協力者	荒木潤一郎	久留米大学・医学部・助教
研究協力者	日吉祐介	久留米大学・医学部・助教

研究協力者	島 さほ	久留米大学・医学部・助教
研究協力者	北城恵史郎	久留米大学・医学部・助教
研究協力者	井手水紀	久留米大学・大学院医学研究科・大学院生
研究協力者	山崎聡士	久留米大学医療センター・准教授
研究協力者	東口素子	京都大学・大学院医学研究科・大学院生
研究協力者	加藤健太郎	京都大学・大学院医学研究科・大学院生
研究協力者	本田吉孝	京都大学・大学院医学研究科・特定助教
研究協力者	仁平寛士	京都大学・大学院医学研究科・医員
研究協力者	伊佐真彦	京都大学・大学院医学研究科・医員
研究協力者	前田由可子	京都大学・大学院医学研究科・大学院生
研究協力者	宮本尚幸	京都大学・大学院医学研究科・大学院生
研究協力者	青木茉莉子	京都大学・大学院医学研究科・大学院生
研究協力者	畑中彩李	京都大学・大学院医学研究科・大学院生
研究協力者	平田惟子	京都大学・大学院医学研究科・大学院生
研究協力者	荻野 諒	京都大学・大学院医学研究科・大学院生
研究協力者	岩田直也	京都大学・大学院医学研究科・大学院生
研究協力者	栗屋美絵	京都大学・医学部附属病院・非常勤医師
研究協力者	江口克秀	九州大学・九州大学病院・助教
研究協力者	園田素史	九州大学・九州大学病院・助教
研究協力者	木下恵志郎	九州大学・大学院医学研究院・大学院生
研究協力者	矢田裕太郎	九州大学・大学院医学研究院・大学院生
研究協力者	足立俊一	九州大学・九州大学病院・医員
研究協力者	白木真由香	岐阜大学・医学部附属病院・医員
研究協力者	門脇紗織	岐阜大学・医学部附属病院・医員
研究協力者	三輪友紀	岐阜大学・医学部附属病院・医員
研究協力者	土居岳彦	広島大学・大学院医系科学研究科・助教
研究協力者	溝口洋子	広島大学・大学院医系科学研究科・助教
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	内海孝法	広島大学・大学院医系科学研究科・大学院生
研究協力者	谷口真紀	広島大学・大学院医系科学研究科・大学院生
研究協力者	芦原康介	広島大学・大学院医系科学研究科・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・助教
研究協力者	石川智朗	奈良県立医科大学・助教
研究協力者	葉山惟大	日本大学・医学部板橋病院・助教
研究協力者	国本佳代	和歌山県立医科大学・講師
研究協力者	村田顕也	和歌山県立医科大学・教授
研究協力者	原 知之	和歌山県立医科大学・医学部・大学院生
研究協力者	北 佳奈子	兵庫医科大学・医学部・大学院生
研究協力者	高瀬真由	兵庫医科大学・医学部・大学院生
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・小児内科系専門診療部免疫科・医員
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	遠藤友志郎	長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・医員
研究協力者	伊藤莉子	京都大学・大学院医学研究科・大学院生
研究協力者	村岡勇貴	京都大学・大学院医学研究科・助教
研究協力者	松田智子	関西医科大学・助教

研究協力者	北浦次郎	順天堂大学・大学院医学研究科アトピー疾患研究センター・先任准教授
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	中野智太	東北大学病院・特任助手
研究協力者	佐藤大地	東北大学・大学院医学系研究科・大学院生
研究協力者	福島紘子	筑波大学・医学医療系・講師
研究協力者	今川和生	筑波大学・医学医療系・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・講師
研究協力者	野々山恵章	防衛医科大学校・名誉教授
研究協力者	関中悠仁	防衛医科大学校・医員
研究協力者	関中佳奈子	防衛医科大学校・医員
研究協力者	武 純也	防衛医科大学校・小児科学講座・研究科学生
研究協力者	萩原秀俊	防衛医科大学校・小児科学講座・研究科学生
研究協力者	廣瀬 文	防衛医科大学校・小児科学講座・研究科学生
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	川邊紀章	岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授
研究協力者	守田吉孝	川崎医科大学・医学部・教授
研究協力者	清水正樹	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・寄附講座講師
研究協力者	尾崎富美子	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・特任助教
研究協力者	井上健斗	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・大学院生
研究協力者	友政 弾	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・大学院生
研究協力者	竹崎俊一郎	北海道大学病院・医員
研究協力者	植木将弘	北海道大学病院・医員
研究協力者	信田大喜子	北海道大学・大学院医学院・大学院生
研究協力者	大畑央樹	北海道大学・大学院医学院・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・助教
研究協力者	松田裕介	金沢大学・医薬保健研究域医学系・助教
研究協力者	東馬智子	金沢大学附属病院・助教
研究協力者	白橋徹志郎	金沢大学附属病院・医員
研究協力者	宮澤英恵	金沢大学附属病院・医員

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、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）の診療ガイドライン作成ならびに改訂作業を行った。Minds に準拠し、患者及びその家族も参加した。それぞれの疾患における推奨文案が完成した。CDC42 異常症、SPENCDI の診療フローチャートが完成した。

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遺伝子診断ガイドラインは存在しない。

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

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。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。国際遺伝子診断ガイドラインを基に本邦の遺伝子診断の手引きを作成する。新規自己炎症性については診療フローチャートを作成する。

(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いに際しては、“人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針”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、“人を対象とする生命科学・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を中心に、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、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) の診療ガイドライン作成ならびに改訂作業を行った (資料 3)。Minds に準拠し、患者及びその家族も参加した。それぞれの疾患における推奨文案が完成した。CDC42 異常症、SPENCDI の診療フローチャートが完成した (資料 4)。ADA2 欠損症の国際共同研究である International Consensus Statement の作成に加わり、論文投稿中である。

前研究班から引き続き作成した診断基準、診療フローチャートについては、日本免疫不全・自己炎症学会ホームページで公開する手続き中である。

D. 考察

今年度も予定どおり、新規診療ガイドラインの作成、既存診療ガイドライン改訂作業を行うことができた。新規自己炎症性疾患の2疾患において診療フローチャートについても予定通り作成した。

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作成、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) の診療ガイドライン改訂を継続し推奨文案が完成した。新規自己炎症性疾患の2疾患に関する診療フローチャートも完成した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Nishitani-Isa M, Mukai K, Honda Y, Nihira H, Tanaka T, Shibata H, Kodama K, Hiejima E, Izawa K, Kawasaki Y, Osawa M, Katata Y, Onodera S, Watanabe T, Uchida T, Kure S, Takita J, Ohara O, Saito MK, Nishikomori R, Taguchi T, Sasahara Y, Yasumi T. Trapping of CDC42 C-terminal variants in the Golgi drives pyrin inflammasome hyperactivation. *J Exp Med.* 2022;219(6).
2. Yamada Y, Inui K, Okano T, Mandai K, Nishikomori R, Nakamura H, Tsuruta D. Ultrasound and biopsy

findings in arthritis with familial Mediterranean fever. *J Med Ultrason* (2001). 2022;49(1):115-6.

3. 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.* 2023;72(2):297-305.
4. Miyamoto S, Umeda K, Kurata M, Yanagimachi M, Iguchi A, Sasahara Y, Okada K, Koike T, Tanoshima R, Ishimura M, Yamada M, Sato M, Takahashi Y, Kajiwara M, Kawaguchi H, Inoue M, Hashii Y, Yabe H, Kato K, Atsuta Y, Imai K, Morio T. Hematopoietic Cell Transplantation for Inborn Errors of Immunity Other than Severe Combined Immunodeficiency in Japan: Retrospective Analysis for 1985-2016. *J Clin Immunol.* 2022;42(3):529-45.
5. Niwano T, Hosoya T, Kadowaki S, Toyofuku E, Naruto T, Shimizu M,

- Ohnishi H, Koike R, Morio T, Imai K, Yoshida M, Yasuda S. An adult case of suspected A20 haploinsufficiency mimicking polyarteritis nodosa. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(11):e337-e40.
6. 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*. 2022;13:895765.
7. Endo Y, Funakoshi Y, Koga T, Ohashi H, Takao M, Miura K, Yoshiura KI, Matsumoto T, Moriuchi H, Kawakami A. Large deletion in 6q containing the TNFAIP3 gene associated with autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Clin Immunol*. 2022;235:108853.
8. Kawakami A, Endo Y, Koga T, Yoshiura KI, Migita K. Autoinflammatory disease: clinical perspectives and therapeutic strategies. *Inflamm Regen*. 2022;42(1):37.
9. Koga T, Kawakami A. Interleukin-6 inhibition in the treatment of autoinflammatory diseases. *Front Immunol*. 2022;13:956795.
10. Koga T, Sato S, Hagimori N, Yamamoto H, Ishimura M, Yasumi T, Kirino Y, Ikeda K, Yachie A, Migita K, Kishida D, Atsumi T, Kawakami A. A randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trial on the efficacy and safety of tocilizumab in patients with familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(8):1535-42.
11. Tomokawa T, Koga T, Endo Y, Michitsuji T, Kawakami A. Efficacy and safety of canakinumab for colchicine-resistant or colchicine-intolerant familial Mediterranean fever: A single-centre observational study. *Mod Rheumatol*. 2022;32(4):797-802.
12. Chang SY, Kambe N, Fan WL, Huang JL, Lee WI, Wu CY. Incomplete penetrance of NOD2 C483W mutation underlining Blau syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2022;20(1):86.
13. Kambe N, Takimoto-Ito R, Kabashima K. Ten-year-format diary of fever episodes kept over a five-year period by a patient with familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*. 2022.
14. Kitagawa Y, Kawasaki Y, Yamasaki Y, Kambe N, Takei S, Saito MK. Anti-TNF treatment corrects IFN- γ -dependent proinflammatory signatures in Blau syndrome patient-derived macrophages. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(1):176-88.e7.

15. 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.* 2022;13:895765.
 16. Hasegawa M, Fukushima H, Suzuki R, Yamaki Y, Hosaka S, Inaba M, Nakao T, Kobayashi C, Yoshimi A, Tsuchida M, Koike K, Fukushima T, Takada H. Effect of Germline MEFV Polymorphisms on the Prognosis of Japanese Children with Cancer: A Regional Analysis. *Oncology.* 2022;100(7):376-83.
 17. Matsumoto H, Ohashi H, Fujita Y, Yoshida S, Yokose K, Temmoku J, Matsuoka N, Shinden Y, Kusano K, Sonobe T, Nakamoto Y, Yashiro-Furuya M, Asano T, Sato S, Suzuki E, Yago T, Watanabe H, Migita K. Total Hip Joint Replacement in a Patient with Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever under Canakinumab Treatment. *Tohoku J Exp Med.* 2022;256(2):169-74.
 18. Migita K, Fujita Y, Asano T, Sato S. The Expanding Spectrum of Autoinflammatory Diseases. *Intern Med.* 2022.
 19. Miyashita K, Matsuda Y, Okajima M, Toma T, Yachie A, Wada T. Role of E148Q in familial Mediterranean fever with an exon 10 mutation in MEFV. *Pediatr Int.* 2022;64(1):e14696.
 20. 仁平寛士, 井澤和司, 八角高裕, 西小森隆太. 【血管炎の診療 update-診断・治療の新展開-】血管炎症候群の症候と診断 アデノシンデアミナーゼ 2(ADA2) 欠損症. *日本臨床.* 2022;80(8):1260-4.
 21. 仁平寛士, 井澤和司, 八角高裕, 西小森隆太. 【自己炎症性疾患の最前線】アデノシンデアミナーゼ 2(ADA2) 欠損症. *臨床免疫・アレルギー科.* 2022;77(6):705-10.
 22. 西小森隆太, 田中征治, 井手水紀, 井澤和司. 【自己炎症性疾患の治療最前線】自己炎症性疾患治療における生物学的製剤. *臨床免疫・アレルギー科.* 2022;78(5):552-9.
- ## 2. 学会発表
1. 宮本尚幸, 井澤和司, 禹美敬, 本田吉孝, 八角高裕, 滝田順子, 西小森隆太. クリオピリン関連周期熱症候群に関する全国疫学調査結果の報告. 第125回日本小児科学会学術集会 2022.4.15-17 (郡山/WEB・Hybrid開催)
 2. 朝倉杏紗圭, 沖剛, 佐々木淳, 山鹿友里絵, 廣上晶子, 神菌淳司, 新山新, 西小森隆太. MEFV 遺伝子関連腸炎の8歳男児例 鑑別診断の重要性. 第125回日本小児科学会学術集会 2022.4.15-17 (郡山/WEB・Hybrid開催)
 3. 西小森隆太. 自己炎症性症候群の診

療の実際(part2). 第66回日本リウマチ学会総会・学術集会 2022.4.25-27 (横浜/WEB・Hybrid開催)

4. 西小森隆太. 難病レジストリ研究の進捗状況 本邦における自己炎症性症候群のレジストリ研究. 第66回日本リウマチ学会総会・学術集会 2022.4.25-27 (横浜/WEB・Hybrid開催)
5. 西小森隆太, 田中征治, 荒木潤一郎, 日吉祐介, 井手水紀. 自己炎症性疾患における遺伝子検査. 第66回日本リウマチ学会総会・学術集会 2022.4.25-27 (横浜/WEB・Hybrid開催)
6. 前田由可子, 日衛嶋栄太郎, 井澤和司, 西小森隆太, 伊藤秀一, 八角高裕. 自己炎症症候群 本邦初の慢性再発性多発性骨髄炎(CRMO)全国疫学調査 患者数と臨床像. 第66回日本リウマチ学会総会・学術集会 2022.4.25-27 (横浜/WEB・Hybrid開催)
7. 加藤健太郎, 井澤和司, 本田吉孝, 宮本尚幸, 田中孝之, 山岸舞, 白崎善隆, 日衛嶋栄太郎, 滝田順子, 小原 收, 八角高裕, 西小森隆太. クリオピリン関連周期熱症候群における体細胞モザイク変異率の推移とシングルセル解析による病態解明. 第31回日本小児リウマチ学会総会・学術集会 2022.10.14-16 (新潟/WEB・Hybrid開催)
8. 加藤健太郎, 井澤和司, 本田吉孝, 宮本尚幸, 田中孝之, 山岸舞, 白

崎善隆, 日衛嶋栄太郎, 滝田順子, 小原 收, 八角高裕, 西小森隆太. クリオピリン関連周期熱症候群における体細胞モザイク変異率の推移とシングルセル解析による病態解明. 第31回日本小児リウマチ学会総会・学術集会 2022.10.14-16 (新潟/WEB・Hybrid開催)

9. 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31回日本小児リウマチ学会総会・学術集会 2022.10.14-16 (新潟/WEB・Hybrid開催)
10. 白木真由香, 三輪友紀, 門脇紗織, 井澤和司, 八角高裕, 西小森隆太, 大西秀典. A20 ハプロ不全症に関する全国疫学調査. 第31回日本小児リウマチ学会総会・学術集会 2022.10.14-16 (新潟/WEB・Hybrid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