

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

シムケ症候群、ネザートン症候群の診断基準について

研究分担者 大西 秀典 岐阜大学大学院医学系研究科小児科学
研究協力者 金子 英雄 岐阜県総合医療センター小児療育内科
研究協力者 加藤 善一郎 岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科医療情報学専攻

研究要旨

シムケ症候群は、クロマチンリモデリング異常を基盤とした特徴的な身体所見(短頸、短い体幹、腹部突出を伴う不均衡型低身長)、子宮内発育遅延、細胞性免疫不全(T細胞欠損)、進行性腎障害を呈する常染色体潜性(劣性)遺伝性の原発性免疫不全症であり、SMARCA1遺伝子が本症の責任遺伝子であることが2002年に報告されている。ネザートン症候群は、魚鱗癬様紅皮症、特徴的な毛髪異常、アトピー症状を呈する常染色体潜性(劣性)遺伝性の免疫不全症である。責任遺伝子は上皮系細胞や胸腺組織で発現するセリンプロテアーゼインヒビターをコードするSPINK5遺伝子であることが2000年に報告されている。本分担研究では、令和元年度に策定したシムケ症候群、ネザートン症候群のMinds準拠の診療ガイドラインを最新のエビデンスを再検索し更新を行った。

A. 研究目的

原発性免疫不全症の分類のうち、“免疫不全を伴う特徴的な症候群”に含まれる疾患、シムケ症候群及びネザートン症候群についてMinds準拠の診療ガイドラインの策定することを目的としている。

B. 研究方法

Minds準拠の手法に則り、新たにシムケ症候群及びネザートン症候群の診療ガイドラインの策定を試みた。策定方法は、主要な既報文献を参照し、第一に診療ガイドライン案を作成し、第二に重要臨床課題を抽出し、それに対する推奨文を作成しているが、令和元年度に策定した原案を基に最新のエビデンスを追加した。策定した診療ガイドライン案について研究班班会議における討議を経てさらに改定を行った。

(倫理面への配慮)
該当なし

C. 研究結果

別添のシムケ症候群及びネザートン症候群にの診療ガイドライン案を参照。

D. 考察

診療ガイドラインとして、シムケ症候群及びネザートン症候群の診断基準、診断フローチャート、重症度分類を含む診療ガイドラインを作成し、重要臨床課題としてClinical Question (CQ)をそれぞれ2項目、1項目提案し、班会議での討議を経て確定した。

E. 結論

シムケ症候群及びネザートン症候群についてMinds準拠の診療ガイドライン案を策定した

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tozaki N, Tawada C, Niwa H, Mizutani Y, Shu E, Kawase A, Miwa Y, Ohnishi H, Sasai H, Miyako K, Hosokawa J, Kato A, Kobayashi K, Miyazaki T, Shirakami Y, Shimizu M, Iwata H. A case of VEXAS syndrome (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic) with decreased oxidative stress levels after oral prednisone and tocilizumab treatment. Front Med (Lausanne). 2022 Dec 5;9:1046820.
- 2) Inoue K, Miyamoto S, Tomomasa D, Adachi E, Azumi S, Horikoshi Y, Ishihara T, Osone S, Kawahara Y, Kudo K, Kato Z, Ohnishi H, Kashimada K, Imai K, Ohara O, van Zelm MC, Cowan MJ, Morio T, Kanegane H. Clinical and Genetic Characterization of Patients with Artemis Deficiency in Japan. J Clin Immunol. 2023 Feb;43(2):466-478.

- 3) Ono R, Tsumura M, Shima S, Matsuda Y, Gotoh K, Miyata Y, Yoto Y, Tomomasa D, Utsumi T, Ohnishi H, Kato Z, Ishiwada N, Ishikawa A, Wada T, Uhara H, Nishikomori R, Hasegawa D, Okada S, Kanegane H. Novel STAT1 Variants in Japanese Patients with Isolated Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Diseases. *J Clin Immunol*. 2023 Feb;43(2):466-478.
- 4) Miyamoto T, Honda Y, Izawa K, Kanazawa N, Kadowaki S, Ohnishi H, Fujimoto M, Kambae 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, Ishimori 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*. 2022 Sep 23;13:905960.
- 5) Eto S, Nukui Y, Tsumura M, Nakagama Y, Kashimada K, Mizoguchi Y, Utsumi T, Taniguchi M, Sakura F, Noma K, Yoshida Y, Ohshimo S, Nagashima S, Okamoto K, Endo A, Imai K, Kanegane H, Ohnishi H, Hirata S, Sugiyama E, Shime N, Ito M, Ohge H, Kido Y, Bastard P, Casanova JL, Ohara O, Tanaka J, Morio T, Okada S. Neutralizing Type I Interferon Autoantibodies in Japanese Patients with Severe COVID-19. *J Clin Immunol*. 2022 Oct;42(7):1360-1370.
- 6) 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 Nov 2;61(11):e337-e340.
- 7) 大西 秀典, 自己炎症性症候群. 公益財団法人 日本リウマチ財団 教育研修委員会 一般社団法人 日本リウマチ学会 生涯教育委員会 編, リウマチ病学テキスト 改定第3版 南江堂, 東京, 428-432 (2022).
- 8) 大西 秀典, 笹井 英雄, 久保田 一生, 折居 建治, 下澤 伸行: 岐阜県下で開始された新生児マススクリーニング追加検査. *東海産科婦人科学会雑誌*. 58, 7-14 (2022)
- 9) 門脇 紗織, 門脇 朋範, 大西 秀典: A20ハプロ不全症(若年発症ベーチェット病). *臨床免疫・アレルギー科*. 78(5), 560-568 (2022).
- 10) 三輪 友紀, 大西 秀典: JAK阻害薬の適応と最近の話題. *小児科*. 63(12), 1387-1395 (2022).

2. 学会発表

- 1) 大西 秀典: 自己炎症性症候群の現状の把握、未来に向けてのメッセージ 自己炎症性症候群の新規疾患. 日本小児リウマチ学会総会・学術集会(第31回)(2022年10月14-16日 新潟市)
- 2) 大西 秀典: 自己炎症性疾患 PFAPAその鑑別疾患(HA20、高IgD症候群など). 日本小児感染症学会学術集会(第54回)(2022年11月5-6日 福岡市)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし