

Figure 3 Inflammasome による NF- κ B, caspase-1 (IL-1 β 変換酵素 : ICE) 活性化と pyrin による調節
cryopyrin と Ipaf は細胞の老廃物である尿酸や病原体構成成分を認識して inflammasome を形成し、NF- κ B の活性化と caspase-1 の活性化に関わっている。cryopyrin が細菌・ウイルスの RNA や尿酸などを、Ipaf が flagellin などを LRRs で認識すると、ASC を足場に NOD を介して多量体化する。ASC は caspase 1 を近接させ活性化し、pro IL 1 β からプロドメインを切り離し IL-1 β に成熟させる (プロセッシング)。NF- κ B の活性化も同時に惹き起こす。pyrin は PYD を介して ASC と相互作用し、さらに caspase-1 と相互作用することで、inflammasome の調節をしている。

を負に調節することで、cryopyrin や Ipaf が細胞にとって危険なリガンドを察知した際に誘導される急性期炎症反応が、遷延することによって惹き起こされる過剰な組織破壊を回避することを示している。

E. Pyrin の変異による inflammasome 活性化の遷延

FMF の原因となる pyrin の変異は、上述の inflammasome の活性化を調節する作用に障害をもたらす (Fig. 4)³⁷⁾。HEK293T 細胞の実験系では、cryopyrin と ASC の相互作用による NF- κ B の活性化も、Ipaf と ASC の相互作用による NF- κ B の活性化も、pyrin を共発現させることで阻害された³⁴⁾³⁹⁾。この実験系では、FMF で代表的な M694V の変異 pyrin を共発現させても NF- κ B の阻害効果が得られた。また、M694V の変異 pyrin と ASC との相互作用も同様に認められた (増本ら未発表)。しかし、いずれもその差は小さく、誤差範囲と考えられた。THP-1 細胞を使った実験では pyrin の PRY-SPRY ドメインが直接 caspase-1 に結合すると報告され、M694V を含む pyrin の変異では、その結合の程度は

わずかに弱く、遊離される IL-1 β の濃度もわずかながら高いという差異が認められた (Fig. 4)⁴⁰⁾。いずれも小さな差異で解釈が分かれる結果となったが、共通して言えることは、FMF の原因となる pyrin の変異体は機能欠失ではないということである。したがって、これまで報告されている種々の変異による表現型は、前述の inflammasome 活性化調節の程度の差異と捉えることができる。しかしながら、その結果は鋭敏で、この pyrin 変異によるわずかな inflammasome 活性化調節の程度の差異が、発熱を伴い、急性期反応蛋白の血清アミロイド A を持続的に高値にし、組織へのアミロイド沈着を助長する phenotype I から、変異 pyrin をもつが臨床的症状に乏しい phenotype III までの大きな違いを導き出すものと考えられる⁴¹⁾ (phenotype については後述)。第 2 エクソンを欠失させた変異体は、HEK293T 細胞での発現が悪く実験に供することができなかった³⁴⁾³⁹⁾。ゆえに、第 2 エクソンは pyrin の安定性に寄与している可能性がある。第 2 エクソンに E148Q のような

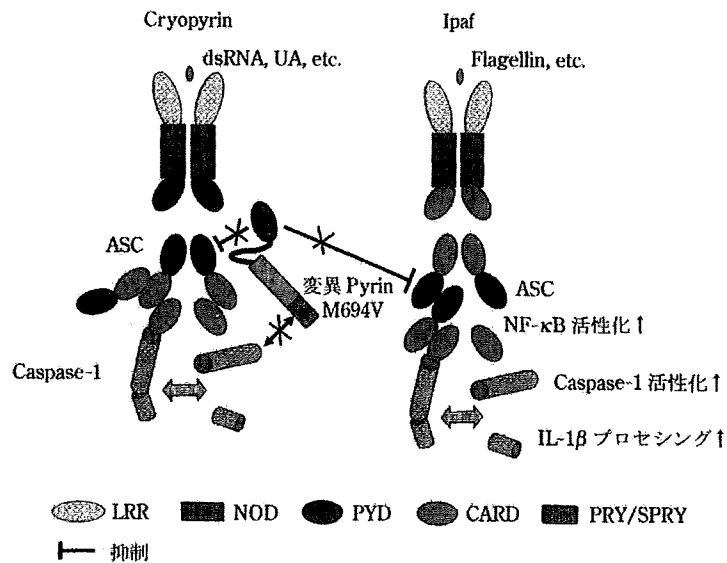


Figure 4 家族性地中海熱の原因となる pyrin の疾患特異的変異による inflammasome の調節障害
cryopyrin と Ipaf は inflammasome を形成して、NF- κ B と caspase-1 を活性化し炎症反応の誘導に関わっている。この経路は pyrin によって制御されている。pyrin に疾患特異的変異(ここでは M694V)があると、inflammasome を十分に調節することができない。このため、一旦誘導された NF- κ B や caspase-1 の活性化が抑制されず、炎症が遷延する。

変異がある場合、一方のアレルの第 10 エクソンの変異だけで FMF の phenotype が出る可能性があることを示唆している。

III. 家族性地中海熱の臨床像

A. 臨床症状

FMF の臨床的特徴は、周期的に繰り返す発熱、漿膜炎症状としての腹膜炎・胸膜炎・関節炎からくる腹痛・胸痛・関節痛(関節の発赤・熱感・腫脹)である。常染色体劣性遺伝を早する。本邦においては 1976 年に初めて症例報告されたが⁴²⁾、MEFV 遺伝子の変異として正確に記載されたのは 2002 年の Shinozaki ら、および Tomiyama らが最初である⁴³⁾⁴⁴⁾。以後、地中海沿岸地域を起源とする民族に特徴的と考えられていたこの疾患が本邦でも注目されるようになり、遺伝子解析を含めた症例の集積が進んでいる。

1. 発症時期

発症年齢は 10 歳以下が 60~70%、20 歳以下まで含めると 90%に達する。成人発症例もあり、本邦でも 53 歳で発症した例が報告されている⁴⁵⁾。我々は、

本邦では 5 歳以下の発症例が比較的少なく、成人発症例が比較的多いと考えている。

2. 発熱

発熱はほぼ必発であり、38℃以上の発熱が急速に出現し、半日から 3 日間持続することが多い。特に投薬をしなくても自然に解熱する。しかし、発作時の全身状態はしばしば悪化し、臥床を余儀なくされることも少なくない。発熱間欠期は無症状であり、発熱発作の間隔は 2~6 週間が多く、1 ヶ月毎の発熱が典型的である。運動、心理的なストレス、感染、生理、手術などが発作の引き金になることがある。炎症を繰り返すものの発熱が軽度で発見が遅れる例もみられる。

3. 腹膜炎

腹膜炎による激しい腹痛は大多数の患者に認められ、1~3 日程度持続し、自然に寛解する。腹部 X 線写真にてニボ一所見を認めることもある⁴⁶⁾。時に急性腹症との鑑別が困難となり、虫垂切除や胆嚢切除を受けた患者も存在する。

4. 胸膜炎

胸膜炎による胸痛は 20%の患者に見られ、呼吸が

浅くなったり胸水貯留を認めたりすることもある。

5. 関節炎

関節炎または関節痛の頻度は85%と多いが、人種により異なっていると考えられる。下肢の大関節(股関節や膝関節)の単関節炎で発症することが多い。多くは非破壊性であるが、時に慢性破壊性関節炎を生じることがあると言われている。本邦においては、関節症状の合併は比較的少ないと思われる。

6. その他

漿膜炎の症状としては上記の他に心膜炎や精巣漿膜炎がある。丹毒様紅斑は関節痛に伴うことが多い。下腿や大腿に労作時の筋痛を認めることがある。脾腫も時に認められるが後述のアミロイドーシスとは関連がない。辜丸炎、中枢神経症状および後述の血管炎などを伴った例も報告されている⁴⁷⁾⁴⁸⁾。

B. 合併症

1. 二次性アミロイドーシス(反応性AAアミロイドーシス)

本症の予後を最も左右するのがアミロイドーシスの合併の有無である。沈着アミロイドはアミロイドAであり、血清アミロイドAに由来する。標的臓器としては腎臓が最も多く、心臓や肝臓への沈着は軽度である。蛋白尿を認める割合は、後述の治療薬としてのコルヒチンを投与しない成人を4~11年間観察すると30%に達し、治療した例ではわずか0.4%にすぎない⁴⁹⁾。腎アミロイドーシスでは蛋白尿が出現してから7~8年で慢性腎不全に至る。コルヒチンを使用する前は人種差があるもののアミロイドーシスの合併の割合は非常に高かったが、コルヒチンが使用されるようになってからは1~2%に低下した⁵⁰⁾。

典型的なFMFの症状を呈さずにアミロイドーシスで発症する例がごく稀にあり、phenotype IIと呼ばれている。それに対して典型的なFMFの症状を経てアミロイドーシスを合併するものをphenotype Iと呼び、多くの場合は後者の様式で発症する。さらに、MEFV遺伝子の両方のアレルに変異をもつが、臨床的に無症状であるものをphenotype IIIと呼んでいる。

本邦におけるアミロイドーシス合併例の論文報告は1例あるが⁴⁴⁾、小児期に発症し成人後にアミロイドーシスを合併したFMFの2症例が2007年に本邦の学会で報告された(第43回中部日本小児科学会、第39回日本小児感染症学会)。

2. 血管炎

FMFに血管性紫斑病(Henoch Schönlein purpura)⁵¹⁾、結節性多発動脈炎(polyarteritis nodosa)⁵²⁾⁵³⁾などの合併がある。特に、小児の血管性紫斑病ではMEFV遺伝子の変異が高頻度であると報告されている⁵⁴⁾。また、FMFとBehçet病との合併あるいは関連の報告が多数ある。Behçet病患者ではMEFV遺伝子異常の保有率が高い⁵⁵⁾、FMF患者におけるBehçet病の有病率が高いなどの報告がある⁵⁶⁾。FMFとBehçet病はともにコルヒチンが有効であり、このことから病態の関連が示唆される。

C. 検査所見

FMFは炎症性疾患であるため、発作時には白血球数の増多、血沈の亢進、CRPの上昇(10mg/dl以上になる)、血清アミロイドAの上昇が認められるが、発作間欠期には正常値になることが多い。発作時の腹部CTで漿膜炎が画像的に検出されることがある。症状の程度と検査値の間に必ずしも有意な相関関係がみられるわけではない。FMFに特異的な検査所見はない。

D. 診断

月に1回くらいの発熱発作を繰り返す、発熱に伴って激しい腹痛あるいは胸痛を訴え、3日程度で自然に解熱してしまうという症状が典型的である。すなわち、繰り返す発熱と漿膜炎症状、およびその発作が数日で自然に消失するという特徴的な症状から本症を疑う。発熱時の炎症反応は陽性となり、発熱間欠期には正常化するという血液検査所見が得られればより強く疑う。非典型例としては、phenotype IIのように腎アミロイドーシスで発症する症例や発熱以外の症状がない症例などがあり、特異的な検査所見がないことから、確定診断のために遺伝子検査を施行する。本症はアミロイドーシスを合併すると予後は不良であるが、コルヒチンにより多くの症例で発作は抑制され、ほとんどの症例でアミロイドーシスを予防できるため、遺伝子診断は重要である。

E. 診断的遺伝子解析

FMFは常染色体劣性遺伝を呈し、その責任遺伝子はpyrinをコードするMEFVである。患者は変異型MEFVのホモ接合体もしくは複合ヘテロ接合体(compound heterozygote)となる。ただし、臨床的にFMFと診断された例でもMEFV遺伝子の変異が見つかからない例や、優性遺伝のようにみえる遺伝形式を呈する例も報告されている。

MEFV 遺伝子は 781 個のアミノ酸から構成され、10 のエクソンをもつ。FMF においては今まで 50 種類以上の MEFV 遺伝子変異が報告されているが、前述のように 5 つの major mutation があり、そのうち M694V, M680I, M694I, V726A の 4 つはエクソン 10 に存在し、E148Q はエクソン 2 に存在する (Fig. 1)³⁾。FMF と診断された患者のうち、これら 5 つのいずれかの変異をもつものが 74% に達し、その他の変異は 1% に満たない³⁾。エクソン 10 は pyrin の SPRY ドメインに相当するため、この部位の変異は pro-caspase-1 との相互作用に支障を来し、pyrin による caspase-1 に対する抑制効果が減弱する⁴⁰⁾。

アミロイドーシス発症の危険因子として MEFV 遺伝子異常が関連しており、特にエクソン 10 内の M694V を有する患者はアミロイドーシスの合併が多い⁴⁰⁾。さらに M694V を認める患者は早期に発症し、漿膜炎の発作が高頻度に起こり、コルヒチン治療の抵抗例が多いと言われている⁵⁷⁾。これまでの報告によると、本邦では M694I を有する患者が主で M694V は認められていない。

一方、エクソン 2 内の E148Q については疾患関連変異なのか遺伝子多型 (polymorphism) なのか議論のあるところである。健常人における E148Q 変異アレルの頻度は多く、とりわけ日本人には 16~23% に認められるという報告がある^{58) 59)}。当科の調査でも E148Q は健常日本人で 24% に認められ、これのみで病因となる変異とは考えにくいと思われた。しかしながら、当科で解析した FMF 患者において、E148Q が 78% に認められた。斎藤らの報告でも、本邦における FMF 患者 17 家系 22 例中、ほとんどが M694I のホモ接合体か M694I/E148Q の複合ヘテロ接合体患者であった⁶⁰⁾。M694I/E148Q が多いことが本邦における特徴である。以上のことから E148Q は M694I などとヘテロ接合体になるときに発症に関与する機能的な多型と考えられる。興味深いことに、これまでに日本では約 90 例の FMF 患者が報告されているが、その MEFV 遺伝子変異の 10% に E148Q に加え、同一アレルに L110P 変異が認められている。

IV. 治療

A. コルヒチン

FMF に対しては二重盲検試験によりコルヒチンの効果は証明されており^{49) 61)}、診断的治療にも用い

られることから、コルヒチンが特効薬と考えられる。0.02~0.03mg/kg/日 (最大 2mg/日) を分 1~2 で投与し、成人では通常 1~2mg/日を分 1~2 で投与するとされているが、成人に対して 0.5mg/日の投与量でも十分に反応する場合がある。コルヒチン投与例では約 2/3 の症例で発作が完全に消失し、約 1/3 の症例で発作の頻度が減少するが、5% 以下の症例ではコルヒチンが無効である⁵⁷⁾。コルヒチン投与により発作頻度が改善しない症例においてもアミロイドーシスへの移行率は減少することが知られており、既に腎アミロイドーシスを発症している患者に投与した場合でも進行を抑制することが期待できる⁴⁹⁾。

コルヒチンの作用機序は正確には分かっていないが、細胞内の微小管 (microtubules) に作用し、顆粒球の細胞内浸潤やメディエーターの放出を抑制しているという報告がある⁶²⁾。コルヒチンは肝臓においてチトクローム P450 3A4 により代謝されるため、マクロライドやシクロスポリンに相互作用を及ぼす可能性があり、また、グレープフルーツの摂取がコルヒチン代謝に影響を与えて通常量でも中毒を誘発する可能性がある⁶³⁾。副作用としては胃腸障害の頻度が多く用量依存性に発現し、腹痛、下痢、脂肪便、乳糖不耐症などの症状を呈する。末梢神経障害から来る神経筋障害も起こりうる。骨髄への影響から再生不良性貧血、汎血球減少、好中球減少、血小板減少などが急性期の副作用として報告されているが稀である。皮膚症状として蕁麻疹、紫斑、紅斑、浮腫などが稀に見られる。成長障害を起こすことは考えにくく、むしろコルヒチンにより治療した方が身長・体重の増加が良好となる。我々も胃腸症状と蕁麻疹の副作用を経験しているが、コルヒチンの減量によってその副反応は改善している。コルヒチンの無効例に対して、IL-1 受容体拮抗薬である anakinra ならびに抗 TNF- α 薬の infliximab や etanercept の有効例が報告されている^{49) 64) 65)}。

B. 妊娠時のコルヒチン投与

FMF による不妊およびコルヒチンによる胎児への影響が懸念される。FMF は地中海沿岸に多いため、この点においては詳細な検討がなされている^{66) 67)}。FMF の不妊の原因としては、繰り返す腹膜炎による腹膜炎の癒着、卵巣へのアミロイドの沈着による卵巣機能の低下がその原因ではないかと考えられてきた。コルヒチン投与はこれらを軽減し、不妊の合併が減少することが判明している。

コルヒチンの妊婦への投与については、コルヒチンが microtubules の微細構造を変化させることによって異数性を誘導する可能性が考えられ、受精前から妊娠3ヵ月までは休業すべきであると言われていた。しかしその後、妊娠初期においてもコルヒチン内服を継続した解析結果では、染色体や胎児への影響はないと判断された。以上の所見から最近では、妊娠時においてもコルヒチンの持続的な内服が推奨されている。

V. おわりに

これまでに日本国内で約90例のFMF患者症例が報告されており、FMFは本邦でも稀な疾患ではないといえる。周期性の発熱発作や漿膜炎を呈する患者を診察する際には、鑑別に入れていく必要がある。本症は、発作初期では感染症との鑑別が最も重要である。炎症の持続・反復によって障害が生じてくるため、急激に重篤な症状を呈することはない。そのため、性急な判断よりも確実な診断をすることが大切である。注意深い長期的な観察、特徴的な臨床所見、血液検査、さらには遺伝子解析およびコルヒチンに対する反応によって、確定診断ができると思われる。また、多彩な症状によって色々な診療科を訪れるため、各分野の医師の協力も必要である。適切な治療の有無によって患者のQOLや予後が大きく変わること念頭に置いて診療にあたる必要がある。

文 献

- 1) Pras E, et al. Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. *N Engl J Med* 1992; 326: 1509-13.
- 2) The International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 1997; 90: 797-807.
- 3) Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 473-83.
- 4) Gershoni-Baruch R, et al. The contribution of genotypes at the MEFV and SAA1 loci to amyloidosis and disease severity in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1149-55.
- 5) Komatsu M, et al. Familial mediterranean fever mediated with an herbal medicine in Japan. *Pediatr Int* 2004; 46: 81-4.
- 6) Nakamura A, et al. A Japanese patient with familial Mediterranean fever associated with compound heterozygosity for pyrin variant E148Q/M694I. *Intern Med* 2005; 44: 261-5.
- 7) Masumoto J, et al. ASC, a novel 22-kDa protein, aggregates during apoptosis of human promyelocytic leukemia HL-60 cells. *J Biol Chem* 1999; 274: 33835-8.
- 8) Bertin J, et al. The PYRIN domain: a novel motif found in apoptosis and inflammation proteins. *Cell Death Differ* 2000; 7: 1273-4.
- 9) Masumoto J, et al. Pyrin N-terminal homology domain and caspase recruitment domain-dependent oligomerization of ASC. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 280: 652-5.
- 10) Martinon F, et al. The pyrin domain: a possible member of the death domain-fold family implicated in apoptosis and inflammation. *Curr Biol* 2001; 11: R118-20.
- 11) Pawlowski K, et al. PAAD—a new protein domain associated with apoptosis, cancer and autoimmune diseases. *Trends Biochem Sci* 2001; 26: 85-7.
- 12) Staub E, et al. The DAPIN family: a novel domain links apoptotic and interferon response proteins. *Trends Biochem Sci* 2001; 26: 83-5.
- 13) Fairbrother WJ, et al. The PYRIN domain: a member of the death domain-fold superfamily. *Protein Sci* 2001; 10: 1911-8.
- 14) Inohara N, et al. NOD-LRR proteins: role in host-microbial interactions and inflammatory disease. *Annu Rev Biochem* 2005; 74: 355-83.
- 15) Inohara N, et al. NODs: intracellular proteins involved in inflammation and apoptosis. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 371-82.
- 16) Inohara N, et al. Nod1, an Apaf-1-like activator of caspase-9 and nuclear factor- κ B. *J Biol Chem* 1999; 274: 14560-7.
- 17) Bertin J, et al. Human CARD4 protein is a novel CED-4/Apaf-1 cell death family member that activates NF- κ B. *J Biol Chem* 1999; 274: 12955-8.
- 18) Ogura Y, et al. Nod2, a Nod1/Apaf-1 family member that is restricted to monocytes and activates NF- κ B. *J Biol Chem* 2001; 276: 4812-8.
- 19) Ogura Y, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*

- 2001; 411: 603-6.
- 20) Hugot JP, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 599-603.
- 21) Manji GA, et al. PYPAF1, a PYRIN-containing Apaf1-like protein that assembles with ASC and regulates activation of NF- κ B. *J Biol Chem* 2002; 277: 11570-5.
- 22) Hoffman HM, et al. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet* 2001; 29: 301-5.
- 23) Dode C, et al. New mutations of CIAS1 that are responsible for Muckle Wells syndrome and familial cold urticaria: a novel mutation underlies both syndromes. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 1498-506
- 24) Hoffman HM, et al. Fine structure mapping of CIAS1: identification of an ancestral haplotype and a common FCAS mutation, L353P. *Hum Genet* 2003; 112: 209-16.
- 25) Feldmann J, et al. Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 198-203.
- 26) Poyet JL, et al. Identification of Ipaf, a human caspase-1-activating protein related to Apaf-1. *J Biol Chem* 2001; 276: 28309-13.
- 27) Geddes BJ, et al. Human CARD12 is a novel CED4/Apaf 1 family member that induces apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 284: 77-82.
- 28) Tschopp J, et al. NALPs: a novel protein family involved in inflammation. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003; 4: 95-104.
- 29) Grenier JM, et al. Functional screening of five PYPAF family members identifies PYPAF5 as a novel regulator of NF- κ B and caspase-1. *FEBS Lett* 2002; 530: 73-8.
- 30) Mariathasan S, et al. Cryopyrin activates the inflammasome in response to toxins and ATP. *Nature* 2006; 440: 228-32.
- 31) Kanneganti TD, et al. Bacterial RNA and small antiviral compounds activate caspase-1 through cryopyrin/Nalp3. *Nature* 2006; 440: 233-6.
- 32) Martinon F, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006; 440: 237-41.
- 33) Kanneganti TD, et al. Critical role for Cryopyrin/Nalp3 in activation of caspase 1 in response to viral infection and double-stranded RNA. *J Biol Chem* 2006; 281: 36560-8.
- 34) Dowds TA, et al. Regulation of cryopyrin/Pypaf1 signaling by pyrin, the familial Mediterranean fever gene product. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 302: 575-80.
- 35) Srinivasula SM, et al. The PYRIN-CARD protein ASC is an activating adaptor for caspase-1. *J Biol Chem* 2002; 277: 21119-22.
- 36) Martinon F, et al. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL- β . *Mol Cell* 2002; 10: 417-26.
- 37) Dowds TA, et al. Cryopyrin induced IL-1 β secretion in monocytic cells: Enhanced activity of disease-associated mutants and requirement for ASC. *J Biol Chem* 2004; 279: 21924-8.
- 38) Agostini L, et al. NALP3 forms an IL-1 β -Processing Inflammasome with Increased Activity in Muckle-Wells Autoinflammatory Disorder. *Immunity* 2004; 20: 319-25.
- 39) Masumoto J, et al. ASC is an activating adaptor for NF- κ B and caspase-8 dependent apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 303: 69-73.
- 40) Chae JJ, et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 β production. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 9982-7.
- 41) Sohar E, et al. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967; 43: 227-53.
- 42) Hayashi A, et al. Letter: Periodic fever suppressed by reserpine. *Lancet* 1976; 1: 592.
- 43) Shinozaki K, et al. Familial Mediterranean fever in 2 Japanese families. *J Rheumatol* 2002; 29: 1324-5.
- 44) Tomiyama N, et al. End-stage renal disease associated with familial Mediterranean fever. *Intern Med* 2002; 41: 221-4.
- 45) Yamane T, et al. A Japanese case of familial Mediterranean fever with onset in the fifties. *Intern Med* 2006; 45: 515-7.

- 46) 矢崎正英. 家族性地中海熱. 信州医学雑誌 2007; 55: 173-80.
- 47) Finsterer, J, et al. Cranial nerve lesions and abnormal visually evoked potentials associated with the M694V mutation in familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 2002; 21: 317-21.
- 48) Ozkaya O, et al. Cerebral vasculitis in a child with Henoch-Schonlein purpura and familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1729-32.
- 49) Zemer, D, et al. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1986; 314: 1001-5.
- 50) El-Shanti H, et al. Familial mediterranean fever in Arabs. *Lancet* 2006; 367: 1016-24.
- 51) Flatau E, et al. Schonlein-Henoch syndrome in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 42-7.
- 52) Bakkaloglu SA, et al. Polyarteritis nodosa in a case of familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol*(Berlin, Germany) 2004; 19: 536-8.
- 53) Glikson M, et al. Polyarteritis nodosa and familial Mediterranean fever: a report of 2 cases and review of the literature. *J Rheumatol* 1989; 16: 536-9.
- 54) Gershoni-Baruch, R, et al. Prevalence and significance of mutations in the familial Mediterranean fever gene in Henoch-Schonlein purpura. *J Pediatr* 2003; 143: 658-61.
- 55) Touitou I, et al. MEFV mutations in Behcet's disease. *Hum Mutat* 2000; 16: 271-2.
- 56) Schwartz T, et al. Behcet's disease in Familial Mediterranean fever: characterization of the association between the two diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29: 286-95.
- 57) Tunca M, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine* 2005; 84: 1-11.
- 58) Komatsu M, et al. Familial mediterranean fever medicated with an herbal medicine in Japan. *Pediatr Int* 2004; 46, 81-4.
- 59) Sugiura T, et al. Familial Mediterranean fever in three Japanese patients, and a comparison of the frequency of MEFV gene mutations in Japanese and Mediterranean populations. *Mod Rheumatol* 2008; 18: 57-9.
- 60) 斎藤 潤, 他. 家族性地中海熱: MEFV 遺伝子異常と治療法の実際. 日本臨床免疫学会雑誌 2007; 30: 78-85.
- 61) Zemer D, et al. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial mediterranean fever. *N Engl J Med* 1974; 291: 932-4.
- 62) Ben-Chetrit E, et al. Colchicine: 1998 update. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 28: 48-59.
- 63) Goldbart A, et al. Near fatal acute colchicine intoxication in a child. A case report. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 895-7.
- 64) Metyas S, et al. Infliximab Treatment of Familial Mediterranean Fever and Its Effect on Secondary AA Amyloidosis. *J Clin Rheumatol* 2004; 10: 134-7.
- 65) Seyahi, E, et al. Treatment options in colchicine resistant familial Mediterranean fever patients: thalidomide and etanercept as adjunctive agents. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: s99-103.
- 66) Ben-Chetrit E, et al. Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 916-9.
- 67) Kallinich T, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics* 2007; 119: 474-83.

自然免疫の分子機構に基づいた自己炎症性症候群の診断へのアプローチ

岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学

大西 秀典 加藤善一郎 寺本 貴英 船戸 道徳
金子 英雄 深尾 敏幸 近藤 直実

Key words: autoinflammatory syndromes — cryopyrin — innate immunity — NOD —
pyrin — TNF- α

はじめに

近年, 自然免疫を担う病原体構成成分認識受容体 Pattern recognition receptor (PRR) として, Toll 様受容体 (TLR) のみならず, ウイルス由来 RNA 等を認識する RIG-I 様受容体 (RLR), 細胞内で核酸やペプチドグリカン等を認識する NOD 様受容体 (NLR) が同定されてきている. TLR のシグナル伝達経路の異常は, 主に原発性免疫異常症を来すことが判明してきており, 国際免疫学会連合原発性免疫不全症分類委員会発表の原発性免疫不全症 (PID) 分類においても自然免疫異常症として分類されている¹⁾. これに対し近年, 従来原因不明であったリウマチ性疾患類似の反復性発熱, 関節炎, 皮疹といった症状を呈するが, 自己抗体や

自己抗原特異的 T 細胞増殖反応の証明されない, 自然免疫型とも呼べる炎症性疾患群の病因遺伝子の多くが, NLR ファミリーのシグナル伝達経路の異常に存在することが証明され, これらを主軸とする自己炎症性疾患群も同じく PID 分類にひとつのカテゴリー *Autoinflammatory disorders* として確立されている. これらの疾患群の臨床症状は多彩であり, 中にはアレルギー疾患様の症状を呈する例も存在するため, 本稿では, 日常診療と研究の一助となるよう, 現在報告されている自己炎症性症候群について, 最近の報告を加えて概説する. また, 実際に診断に至るために利用可能なフローチャートや, 今後の新しい治療法の可能性についても述べる.

利益相反 (conflict of interest) に関する開示: 著者全員は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません.

DIAGNOSTIC APPROACH FOR THE AUTOINFLAMMATORY SYNDROMES BASED ON THE MOLECULAR MECHANISM OF INNATE IMMUNITY

Hidenori Ohnishi, Zenichiro Kato, Takahide Teramoto, Michinori Funato, Hideo Kaneko, Toshiyuki Fukao and Naomi Kondo

Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Gifu University

Abbreviations: ASC "Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD", CAPS "Cryopyrin-associated periodic syndromes", CARD "Caspase recruiting domain", CD2BP1 "CD2-binding protein 1", CINCA "Chronic infantile neurologic cutaneous and articular", DED "Death effector domain", EOS "Early-onset sarcoidosis", FADD "Fas-Associated protein with Death Domain", FCAS "Familiar cold autoinflammatory syndrome", FMF "Familiar Mediterranean fever", HIDS "Hyper IgD syndrome", LRR "Leucine rich repeat", MDP "Muramyl dipeptide", MWS "Muckle-Wells syndrome", NLR "NOD like receptor", NOD "Nucleotide oligomerization domain", NOMID "Neonatal-onset multisystem inflammatory disease", PBMCs "Peripheral blood mononuclear cells", PGN "Peptidoglycan", PID "Primary Immunodeficiency Syndrome", PRR "Pattern recognition receptor", PSTPIP1 "Proline-serine-threonine phosphatase interacting protein 1", SAA "Serum Amyloid A", TLR "Toll like receptor", TRADD "TNFRSF1A-Associated via Death Domain", TRAPS "TNF receptor-associated periodic syndromes"

大西秀典: 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 [〒501-1194 岐阜市柳戸 1-1]

E-mail: ohnishih@gifu-u.ac.jp

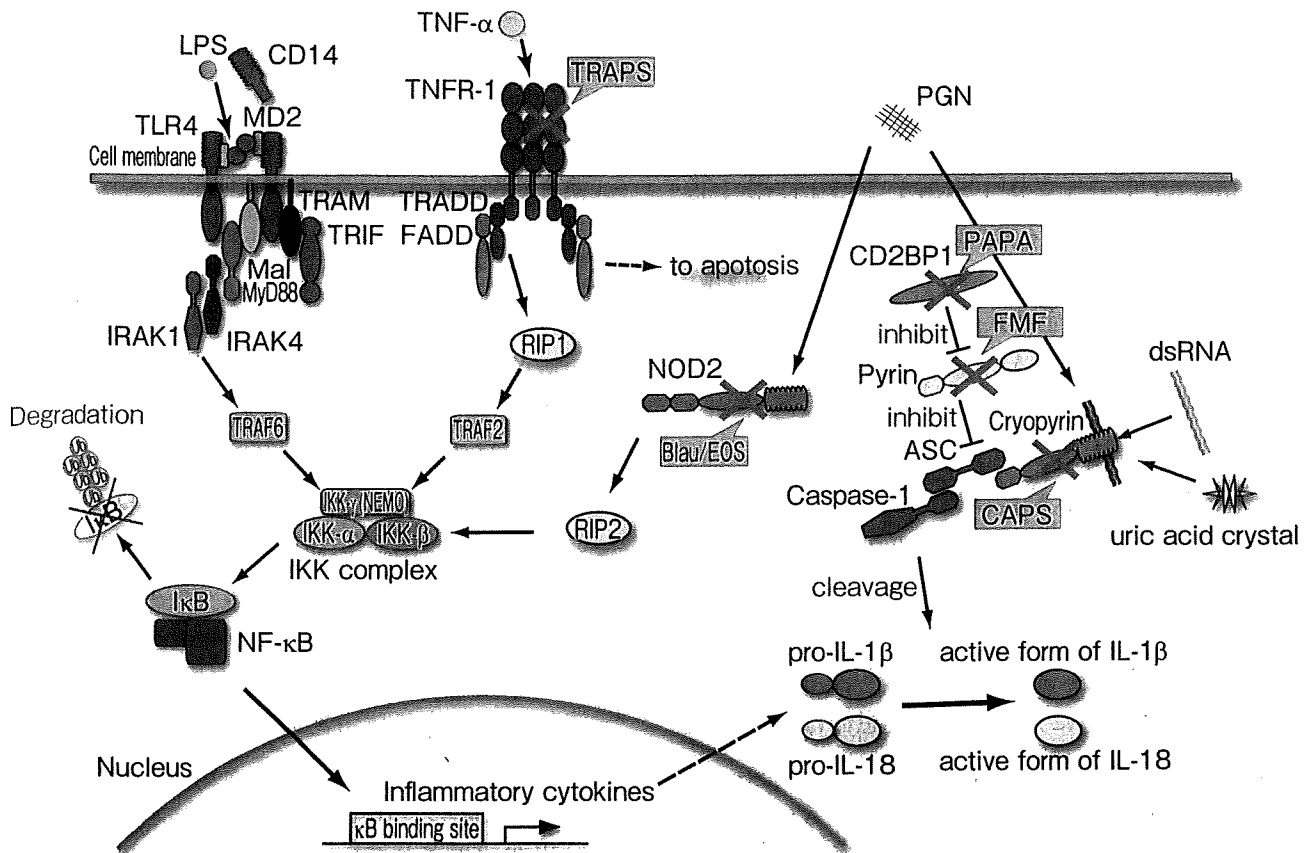


Fig. 1. Toll like receptor, NOD like receptor, and TNF- α signaling pathways. The indicated gene mutations on these pathways cause the autoinflammatory syndromes. FMF: familiar Mediterranean fever, CAPS: cryopyrin-associated periodic syndromes, TRAPS: TNF receptor-associated periodic syndromes, PAPA: Pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, acne syndrome, EOS: Early-onset sarcoidosis

疾患発症の分子機構

NLRは、タンパク質のアミド末端に Caspase recruiting domain (CARD), あるいは Pyrin とよばれる下流へシグナルを伝達する effector ドメインを有する。これらのドメインは Death ドメインと立体構造が極めて相同性の高く、6つの α ヘリックスで構成される 6-helix bundle fold を形成し、Death effector domain (DED) を含め、Death ドメインスーパーファミリーと呼ばれる²⁾。このドメインを有する分子のシグナル伝達系は、その名称の由来の通り、多くはアポトーシスに関連する分子として理解されているが、いくつかは炎症性サイトカインの産生を誘導する転写因子 NF-

κ B の活性化や、細胞内アダプター分子 Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD (ASC) を介して Caspase-1 を活性化し、IL-1 や IL-18 といった前炎症性サイトカインの前駆体を活性化型に変換することが知られている (Fig. 1)。また、中央のドメインは Nucleotide oligomerization domain (NOD あるいは NACHT) と呼ばれ、これらの分子の多量体形成に関わるとされる。カルボキシル末端にはロイシンリッチリピート配列 (LRR) を持つドメインを有し、同じく LRR をもつ TLR と同様に LRR ドメインで病原体構成成分を認識する。おそらく TLR 同様馬蹄形の立体構造をとり³⁾、細胞内に侵入したペプチドグリカン (PGN) や、ウイルス核酸等を効率的に認識してい

ると考えられている。通常 NLR は、折り畳まれた構造を形成し、effector ドメイン部分が下流因子と相互作用できない形状をとっているが、リガンド刺激が入力されると折りたたみ構造が解除され、effector ドメインが下流因子と相互作用可能となる⁴⁾。NLR のシグナル伝達経路の異常活性化や、このシグナルの抑制経路の異常による抑制破綻により、自己炎症性疾患が発生する。また、Cryopyrin (NLRP3/NALP3/PYPAF1/Caterpillar 1.1 と呼ばれる) は病原体構成成分のみならず内因性の尿酸結晶等も認識するため、細胞内への病原体の侵入だけでなく、内因性のリガンドに対する初期認識が、病態発生に関与している可能性が指摘されている⁵⁾。

自己炎症性症候群の分類

このカテゴリーに分類される疾患群は、まず原因不明の反復性発熱を呈することで疑われる。発熱が周期的であるか、そうでないかによって大きく区分する (Table 1)。それぞれの疾患群について、詳細を以下に記す⁶⁾。

1. 周期性発熱を呈する自己炎症性症候群

家族性地中海熱

familiar Mediterranean fever (FMF)

病因：Cryopyrin の拮抗的抑制因子である Pypin (marenostrin と呼ばれる) をコードする *MEFV* 遺伝子が原因遺伝子である。Cryopyrin が、ASC と会合し Caspase-1 を活性化することで、IL-1 や IL-18 を前駆体から活性型に変換する機構の抑制機能が破綻することで、IL-1 β や IL-18 による炎症の亢進が惹起される。また、NF- κ B の異常活性化によるさらなる炎症性サイトカインの産生亢進、炎症細胞のアポトーシスの抑制も病態形成の一因であると考えられる。

症状：発症年齢は、20 歳以下がほとんどで、周期性発熱(発熱期間は 12~72 時間で発作間隔は不定)、単関節炎、下肢の丹毒様皮疹、腹膜炎、胸膜炎、心外膜炎をきたす。特に、繰り返す腹痛あるいは胸痛症状が高率に認められることが臨床的特徴である。アレルギー性紫斑病も比較的高率に合併する。長期の反復性炎症の結果、腎アミロイドー

シスによる腎不全をきたすことがある。Livneh らによって 1997 年に提唱された臨床症状に基づいた診断基準案 (Tel-Hashmor criteria) が診断に用いられることが多い (Table 2)⁷⁾。

検査所見：

FMF に特異的な検査方法はない。発作期間には、好中球優位の白血球増多、赤沈の亢進、CRP の上昇、血清アミロイド A (SAA) の上昇といった一般的な炎症反応を認める。漿液中 C5a inhibitor の低下も認められる。血清 IL-1 β は、理論上高値となるが必ずしも高値を示さない例も認められる。発作間欠期には、これら炎症反応は正常化することが多いが、血清 IL-18 値は発作時、発作間欠期の両方で持続的に高値を示すことが報告されている⁸⁾。長期的な炎症の持続の結果、腎アミロイドーシスをきたした例では、蛋白尿も認められる。

遺伝性：常染色体劣性遺伝形式を示す。責任遺伝子である *MEFV* は 16 番染色体短腕 (16p13.3) に位置し、10 個の Exon 領域から構成される。現在報告されている遺伝子変異は、ほぼ全てが Exon2 の E148Q か、Exon10 上に存在する。

治療：コルヒチン内服が有効であるとされる。コルヒチンは、発作を予防し、発作頻度を減少させるが、特に腎アミロイドーシスによる腎不全の発生を予防しうることがこの疾患の治療に重要な点である。高頻度で有効なため、Tel-Hashmor の診断基準の Minor criteria にも採用されている。コルヒチン無効例に対して、IL-1 拮抗薬 (IL-1Ra, Anakinra) が有効な可能性が指摘されている⁹⁾。

TNF 受容体関連周期性症候群

TNF receptor-associated periodic syndromes (TRAPS)

病因：炎症性サイトカイン TNF- α の受容体である TNF 受容体 1 型 (TNFR-1, p55) をコードする *TNFRSF1A* 遺伝子が原因遺伝子である。TNFR-1 は、3 量体構成の 1 回膜貫通型受容体であり、その細胞内ドメインは Death ドメインと呼ばれ、NLR ファミリー同様細胞内の effector ドメインとして、下流の *TNFRSF1A*-Associated via Death Domain (TRADD) や Fas-Associated pro-

Table 1 Features of the autoinflammatory syndromes

Diseases	Gene chromosome	Protein	Inheritance	Clinical features	
I. Periodic fever syndrome					
Familial Mediterranean fever (FMF)	<i>MEFV</i> 16p13.3	Pyrin	AR	Duration of fever episodes: 12-72 hours Severe abdominal and chest pain Erysipelas-like erythema High incidence of renal amyloidosis in untreated patients Good response to colchicine	
Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)	<i>TNFRSF1A</i> 12p13.2	Type I TNF receptor	AD	Duration of fever episodes: 1-3 weeks Periorbital edema Monocytic fasciitis Renal amyloidosis Response to TNF-and IL-1 blockade	
Hyperimmunoglobulinemia D syndrome (HIDS)	<i>MVK</i> 12q24	Mevalonate kinase	AR	Early onset (< 12 months) Duration of fever episodes: 4-5 days Abdominal pain, vomiting and diarrhea Splenomegaly Good response to steroids High rate of self-resolution during adulthood Amyloidosis is rare	
The periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome (PFAPA)	unknown	unknown	unknown	Duration of fever episodes: 3-6 days Spike fever Aphthous stomatitis Pharyngitis Cervical lymphadenitis Good response to steroids High rate of self-resolution during adulthood	
Cryopyrin-associated periodic syndromes	Familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS)	<i>CIAS1</i> 1q44	Cryopyrin/NALP3	AD	Urticaria, fever, and arthralgia after cold exposure
	Muckle-Wells syndrome (MWS)	<i>CIAS1</i> 1q44	Cryopyrin/NALP3	AD	Urticaria-like skin rash Sensorineural hearing loss Amyloidosis
	Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome (CINCA)	<i>CIAS1</i> 1q44	Cryopyrin/NALP3	AD	As above + mental retardation, chronic aseptic meningitis, and bone deformities
II. Pyogenic disorders					
PAPA syndrome	<i>CD2BP1</i> 15q24	CD2BP1	AD	Pyogenic sterile arthritis Pyogenic gangrenosum Cystic acne Good response to IL-1 blockade	
Majeed syndrome	<i>LPIN2</i> 18p	LPIN2	AR	Multifocal osteomyelitis Congenital dyserythropoietic anemia Inflammatory dermatosis	
III. Granulomatous disorders					
Blau syndrome	<i>NOD2/CARD15</i> 16q12	NOD2	AD	Early onset (< 5 years) Polyarticular granulomatous arthritis Uvetis Fish scale disease-like skin rash Good response to TNF blockade	

AR: Autosomal recessive, AD: Autosomal dominant (modified from reference 6)

Table 2 The criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever (FMF)

Major criteria
Typical attacks
1. Peritonitis (generalized)
2. Pleuritis (unilateral) or pericarditis
3. Monarthrits (hip, knee, ankle)
4. Fever alone
Minor criteria
1-3. Incomplete attacks involving 1 or more of the following sites:
1. Abdomen
2. Chest
3. Joint
4. Exertional leg pain
5. Favorable response to colchicine

*The requirement for diagnosis of FMF are ≥ 1 major criteria, or ≥ 2 minor criteria.

Typical attacks were defined as recurrent (≥ 3 of the same type), febrile, and short duration (12-72hours).

Incomplete attacks are defined as painful and recurrent attacks that differ from typical attacks in 1 or 2 features, as follow: 1) the temperature is lower than 38°C; 2) atypical duration of fever episodes; 3) no signs of peritonitis are recorded during the abdominal attacks; 4) the abdominal attacks are localized; 5) the arthritis is in joints other than those specified.

Attacks are not counted if they do not fit the definition of either typical or incomplete attacks. (modified from reference 7)

tein with Death Domain (FADD) の Death ドメインと homomeric に会合する。TNFR-1 は細胞膜貫通部分近傍で Metalloproteinase により切断され、可溶性 TNF 受容体 (sTNFR-1) となる。この結果 TNF- α の刺激が細胞内に伝達されなくなる。あるいは、sTNFR-1 は、細胞外で TNF- α と結合しこれを中和するという抑制機構が存在する。従来これら TNF- α の抑制機能が *TNFRSF1A* 遺伝子の異常により破綻することで、TNF- α シグナルの異常活性化をきたし病態が形成されると理解されていたが、近年小胞体内に変異 TNFR-1 が蓄積し、その結果炎症反応の増強をきたすという新たな病態形成モデルも提唱された¹⁰⁾。TNFR-1 の細胞外ドメインは3つのシステインリッチドメイン (CRD) から構成されるが、遺伝子変異の多くはこの部分に存在し、結果 Misfolding が起きると考え

られる。

症状：発症年齢は、様々で平均 10 歳で発症とされる。周期性発熱(発熱期間は 1~3 週間で発作間隔は数カ月)、筋肉痛、丹毒様皮疹あるいは移動性の斑状皮疹、腹痛、結膜炎、眼瞼周囲浮腫をきたす。関節炎はまれにみられる。自己炎症性症候群の中では、反復する限局性筋痛(単球性筋膜炎)が臨床的特徴といえる。長期的には、FMF 同様腎アミロイドーシスの発症が問題となる。Hull らによって 2002 年に提唱された臨床症状に基づいた診断基準が診断に用いられることが多い¹¹⁾。

検査所見：発作期間には、好中球優位の白血球増多、赤沈の亢進、CRP の上昇、SAA の上昇といった一般的な炎症反応を認める。低色素性貧血も呈する。非発作時に、血漿可溶性 TNFR-1 の低下あるいは血漿可溶性 TNFR-1/TNFR-2 比の低

下を認めるとされるが、必ずしも TRAPS 症例全例にみられるわけではなく診断において参考となる程度の所見である。発作時には、血清 TNF- α や IL-6 が上昇する。

遺伝性：常染色体優性遺伝形式を示す。責任遺伝子である *TNFRSF1A* は 12 番染色体短腕 (12p13.2) に位置し、10 個の Exon 領域から構成される。現在報告されている遺伝子変異のほとんどは、Exon2, 3, 4, さらに 6 上に存在する。

治療：発作時には、ステロイドを使用する。しかしステロイドで効果不十分例も多く、TNF- α 阻害剤 (Etanercept) も試みられている。IL-1 拮抗薬 (IL-1Ra, Anakinra) が有効であったとの報告もみられる¹²⁾。

高 IgD 症候群

hyper IgD syndrome (HIDS)

病因：メバロン酸キナーゼをコードする *MVK* 遺伝子が原因遺伝子である。しかし、この遺伝子異常が、高 IgD 血症を起こす機構は不明である。

症状：発症年齢は、乳児期 (12 カ月未満) が多い。周期性発熱 (発熱期間は 4~5 日間で発作間隔は 4~8 週間)、腹痛、嘔吐、下痢、リンパ節腫脹、肝脾腫、皮疹、関節痛をきたす。関節炎は稀にみられる。アミロイドーシスの合併は稀である。高率に年齢とともに自然寛解する。

検査所見：発作期間には、好中球優位の白血球増加、高 IgD 血症 (100IU/L 以上)、尿中メバロン酸の上昇、*MVK* 活性の低下 (正常の 15% 以下) がみられる¹³⁾。Hilst らによって、血清 IgD 値の上昇を含めた臨床症状を主体とした診断基準が提唱されているが、HIDS 患者の血清 IgD 値は必ずしも高値を示さないこと、HIDS 以外の自己炎症性症候群 (PFAPA 等) でも IgD 高値を示す例が存在することから、血清 IgD 値の診断特異性は高くないと考えられる¹⁴⁾。そのため尿有機酸分析による尿中メバロン酸の測定、あるいは *MVK* 活性の測定が診断スクリーニングのためには重要である。

遺伝性：常染色体劣性遺伝形式を示す。責任遺伝子である *MVK* は 12 番染色体長腕 (12q24) に位置し、11 個の Exon 領域から構成される。

治療：NSAIDs やステロイドが発作時に試み

られる。ステロイドに対する反応性は良好である。また、HMG-CoA 還元酵素阻害薬スタチン系薬剤も使用される¹⁵⁾。

Cryopyrin 関連周期性症候群

cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS)/Cryopyrinopathies

病因：RNA や内因性の尿酸結晶を認識する細胞内受容体 Cryopyrin をコードする *CIAS1* 遺伝子の機能獲得型変異により発症する。Cryopyrin が、ASC と会合し Caspase-1 を持続的に異常活性化することで、IL-1 及び IL-18 が過剰に前駆体から活性型に変換される。また FMF 同様、NF- κ B の異常活性化によるさらなる炎症性サイトカインの産生亢進、炎症細胞のアポトーシスの抑制も病態形成の一因であると考えられる。臨床表現型により 3 つの病型 Familiar cold autoinflammatory syndrome (FCAS)、Muckle-Wells syndrome (MWS)、Neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID)/chronic infantile neurologic cutaneous and articular (CINCA) syndrome に分類される。発熱周期が不定であるため、周期性発熱群よりむしろ Cryopyrinopathies と別途分類する報告もある⁶⁾。

症状：

家族性寒冷蕁麻疹 (FCAS)：新生児期、乳児期に発症する 38~38.5°C 程度の中程度の発熱発作、再発性あるいは慢性の蕁麻疹様皮疹、結膜炎、関節痛がみられる。発作持続時間は 24 時間以内である。寒冷暴露から数時間で症状が誘発されることが特徴的である。感音性難聴や、アミロイドーシスを起こす頻度は低い。2001 年に Hoffman らが提唱した診断基準に基づき診断する¹⁶⁾。

Muckle-Wells 症候群 (MWS)：新生児期、乳児期に発症する 12~36 時間持続する発熱発作、蕁麻疹様皮疹、発作時に結膜炎や腹痛を伴うこともある。関節痛あるいは関節炎もみられる。寒冷暴露は、症状の発現に関係しない。小児期に始まる進行性の感音性難聴が臨床的特徴である。腎アミロイドーシスも併発しうる。発作間隔は不定である。

慢性乳児期発症神経皮膚関節症候群 (NOMID/CINCA)：CAPS3 疾患の中で最も重症であり、多

彩な症状を示す。出生後最初の一週間以内に、非搔痒性蕁麻疹様皮疹が出現し、特徴的な顔貌（前頭部突出、鞍鼻など）を呈する。膝蓋骨の過形成、四肢末端の過形成を伴う。骨破壊を伴う慢性多関節炎、中枢神経系の異常も伴い慢性無菌性髄膜炎、脳室拡大、脳萎縮、感音性難聴、乳頭浮腫がみられる。精神発達遅滞やてんかん合併例の報告もある。長期の炎症の持続の結果、心臓、腎臓、肝臓、消化管にアミロイドーシスを合併する。自検例では、心筋炎も合併した（論文準備中）。

検査所見：発作期間には、好中球優位の白血球増多、赤沈の亢進、CRPの上昇、SAAの上昇といった一般的な炎症反応を認める。低色素性貧血も認める。漿液中C5a inhibitorの低下も認められる。本疾患患者から採取した単球がLPS刺激でネクローシスを起こしやすいことを利用したスクリーニング法が提唱されている¹⁷⁾。また患者末梢血球をLPSで刺激した際、IL-1 β とIL-18の産生が亢進していることが報告されている¹⁸⁾。血清IL-1 β は、必ずしも高値を示さない例が多く認められる。血清中には、IL-1 β よりIL-18が元来高濃度で存在しているため¹⁹⁾、発作時のIL-18の上昇は検出されやすい。CINCA症候群の自検例では、発熱発作期間、発作間欠期を通じて血清IL-18値は極めて高く500~1000pg/mL程度であった。また、CINCA症候群の症状は他の前述の自己炎症性症候群とは異なり持続的かつ極めて重症であるためか、患者末梢血単核球(PBMCs)をIL-18で刺激した際、IFN- γ の産生が著しく抑制されていた(論文準備中)。このことは長期間の過剰なIL-18の持続的活性化によるDown regulationの結果であろうと推測される。また前述の通りFMF患者での報告においても、同様に発作期及び発作間欠期の血清IL-18値が高値であることが報告されている⁸⁾。FMFやCAPSではTRAPS、HIDSと異なり患者検体からの特異的な診断マーカーが存在しないため、診断には最終的に遺伝子診断に依存せざるを得ない面がある。さらには、臨床的にCINCA症候群の病型を呈する例でCIAS1遺伝子に異常が認められない例も存在するため²⁰⁾、今後このようなサイトカイン産生パターンの解析による診断

スクリーニングに応用可能なシステムの開発が期待される。

遺伝性：常染色体優性遺伝形式を示す。責任遺伝子であるCIAS1は1番染色体長腕(1q44)に位置し、9個のExon領域から構成される。ほとんど全ての遺伝子異常はCryopyrinのNACHTドメインをコードするExon3上に存在するが、Exon4上にも少数報告がある。通常の遺伝子解析で遺伝子異常が証明されない症例の中に、体細胞モザイク遺伝子変異を持つ例も報告されている²⁰⁾。

治療：IL-1拮抗薬(IL-1Ra, Anakinra)が著効する。コルヒチンや従来抗炎症療法のはほとんどは無効である。また、IL-1だけでなくIL-18の病態への関与を考えると、ヒト化IL-18抗体やリコンビナントヒトIL-18BPの併用がさらに有効な可能性も指摘される²¹⁾²²⁾。

周期性発熱、アフタ性口内炎、咽頭炎、頸部リンパ節炎症候群

periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA)

病因：原因遺伝子は、現在のところ不明である。

症状：通常5歳までに発症する周期性発熱で、3~6日間弛張熱が持続する。発熱周期は2~6週である。口唇、歯肉に小さく密集したアフタを形成する。滲出性扁桃炎、頸部リンパ節腫脹もみられる。発作間欠期は、全く症状を認めないことが他の周期性発熱性自己炎症性症候群との臨床的な相違点である。年齢とともに自然寛解もみられる。原因遺伝子が同定されていないため、臨床症状に基づいた診断基準で診断する²³⁾。

検査所見：発作期間には、好中球優位の白血球増多、赤沈の亢進、CRPの上昇、SAAの上昇といった一般的な炎症反応を認める。血清IgD値が高値を示す例もみられる。

遺伝性：不明である。

治療：発熱発作に対して、ステロイドが著効する。H₂受容体拮抗薬であるCimetidineが予防的に試みられている²³⁾。扁桃摘出が有効であるという報告もある²⁴⁾。

II. 化膿性病変を伴う自己炎症性症候群 Pyogenic diseases

化膿性無菌性関節炎, 壊疽性膿皮症, アクネ症候群

Pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, acne syndrome (PAPA 症候群)

病因: Pyrin と結合し, この機能を抑制する CD2-binding protein 1 (CD2BP1) (Proline-serine-threonine phosphatase interacting protein 1, PSTPIP1 と呼ばれる) をコードする CD2BP1 遺伝子が原因遺伝子である。Pyrin による ASC → Caspase-1 活性化反応の抑制機能を変異 CD2BP1 が阻害するため, 結果として炎症反応が亢進する。

症状: 好中球浸潤が著明だが, 起炎菌が証明されない関節炎がみられる。最終的には, 軟骨, 滑膜の破壊性炎症をきたす。壊疽性膿皮症, 膿疱性アクネといった皮膚病変も併発する。発熱は必ずしも示さない。

遺伝性: 常染色体優性遺伝形式を示す。責任遺伝子である CD2BP1 は 15 番染色体長腕 (15q24) に位置し, 15 個の Exon 領域から構成される。現在報告されている遺伝子変異のほとんどは, Exon10, 11 に集中して存在する。

治療: ステロイドが使用されるが, 不応例には Etanercept や Anakinra の使用も試みられている。

Majeed 症候群

Chronic recurrent multifocal osteomyelitis, congenital dyserythropoietic anemia, and neutrophilic dermatosis (CRMO)

病因: 2005 年に責任遺伝子として 18 番染色体短腕に位置し, LIPIN2 をコードする遺伝子 LPIN2 が報告されたが, その機能は不明である。最近, 多発性骨髓炎を自然発生したマウスの責任遺伝子として同じく 18 番染色体短腕に位置する PSTPIP2 が同定されている。

症状: 反復性多発性骨髓炎, 先天性赤血球形成不全性貧血, Sweet 症候群や, それとは異なる炎症性膿疱症がみられる。反復性発熱, 成長障害がみられる。

遺伝性: 常染色体劣性遺伝形式を示す。責任遺

伝子である LPIN2 は 18 番染色体短腕 (18p) に位置し, 20 個の Exon 領域から構成される。

治療: 症状再発時に経口ステロイドを併用しつつ, 非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID) による治療がある程度の効果が見込まれる。コルヒチンは無効である。貧血に対しては, 脾摘が効果的である。

III. 肉芽腫性病変を伴う自己炎症性症候群 Granulomatous diseases

Blau 症候群/若年性サルコイドーシス (EOS)

病因: NOD2/CARD15 が責任遺伝子である。

NOD2 は, 前述の通り自然免疫を形成する受容体群のひとつであり, 細菌細胞壁の muramyl dipeptide (MDP) を認識する。変異はほぼ NOD2 の中央 NACHT ドメインに集中し, これの機能獲得型変異により NF- κ B の恒常的な活性化をきたし, 病態が形成される。

症状: 通常 5 歳までに発症し, ぶどう膜炎, 左右対称性の肉芽腫性多関節炎, 50% が白内障に進展し, 1/3 が二次性緑内障に進展する。魚鱗癬様発疹が 90% にみられる。皮膚生検により皮疹から非乾酪性肉芽腫が証明される。周期性発熱はみられない。

遺伝性: 常染色体優性遺伝形式を示す。責任遺伝子である NOD2 は 16 番染色体長腕 (16q12) に位置し, 12 個の Exon 領域から構成される。Blau 症候群を呈する変異の多くは Exon4 領域に集中して存在している。

治療: ステロイドや免疫抑制剤 (Methotrexate, Cyclosporin A) が使用される。

TNF 阻害薬も有効とされる。

なお, NOD2 の LRR ドメインの機能損失型変異は, Crohn 病の原因遺伝子のひとつであることがよく知られているが, この変異により NOD2 依存性のシグナルが活性化不能であるにも関わらず, クローン病の慢性炎症状態が惹起される一見矛盾しているかのような病態についてはいまだ解明されていない。

自己炎症性症候群診断フローチャート

このカテゴリーに分類される疾患のいくつかについて

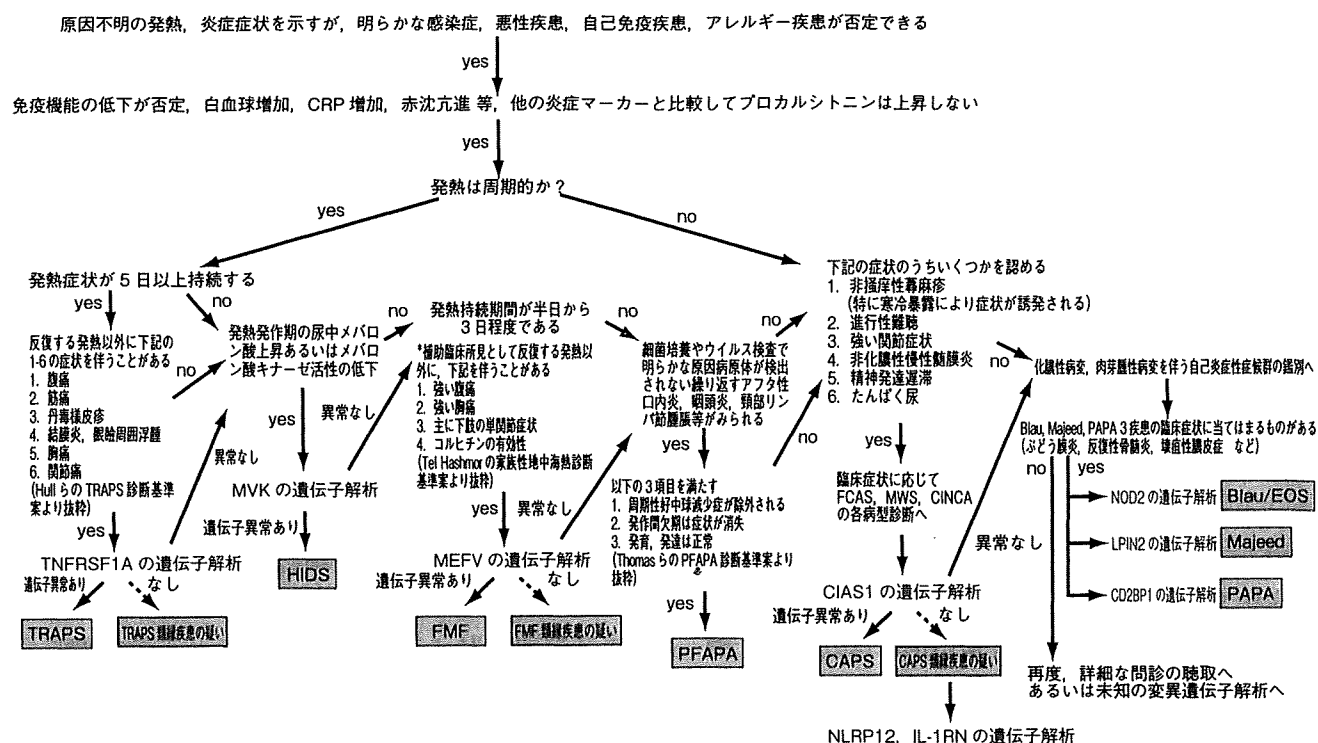


Fig. 2. The diagnostic flow chart for the autoinflammatory syndromes.

は，従来の抗炎症治療が無効で，疾患特異的な治療法が試みられているものも存在するため，診断を確定する必要性が極めて高い。それぞれの疾患群について，臨床的特徴について前述したが，実際の診療の一助となるよう，診断フローチャートを作成した (Fig. 2)。それに基づき，当科でも確定診断を行うように診療を進めているが，その過程で CINCA 症候群の遺伝子診断に至った。診断を簡潔に進めるため有効と思われたので，ここに掲載する。第一段階の鑑別として自己炎症性症候群やリウマチ系疾患と，細菌感染や川崎病との鑑別には CRP 等の炎症マーカーと血清プロカルシトニン値の解離が有用である²⁵⁾。有熱期間や特徴的な臨床症状と補助的な検査所見で診断可能な場合が多いが，診断に至れない場合再度発症年齢，家族歴，臨床症状等の詳細な問診が必要である。場合によっては，自己炎症性症候群の原因疾患として分類されている原因遺伝子群の網羅的解析が必要になるケースもあるが，盲目的に行うものではない。また近年 CAPS 様症状を呈する NLRP12 関連周期性症候群 (NLRP12-associated periodic syndrome, NAPS12)²⁶⁾や IL-1RN 欠損症 (defi-

ciency of the interleukin-1-receptor antagonist, DIRA)²⁷⁾²⁸⁾といった関連遺伝子の異常症の報告が相次いでいることや，既知の原因遺伝子異常が認められない症例も存在することから，あくまで臨床症状を熟慮した診断が求められる。フローチャート上では，病型が各疾患に当てはまるが遺伝子に異常が認められない疑い症例について類縁疾患の疑いとする可能性についても補完的に破線矢印で含めている。

まとめ

自然免疫を担う TLR や NLR シグナル伝達経路の機能解析が進むにつれ，従来原因不明とされていた原発性免疫不全症候群や，自己抗体の証明されない反復性発熱や関節炎症状を呈するリウマチ性疾患様の疾患群の病態が判明してきた。しかしすでにこれら自己炎症性症候群の発症に関わる分子として報告されている分子以外にも，この NLR シグナル伝達経路や IL-1 の活性に関わる分子の新規の遺伝子異常が，周期性発熱に関わること，さらには Autophagy の機構が NLR シグナルを修飾するという最新の報告もあり²⁹⁾，今後さら

に従来原因不明であった様々な反復性発熱を呈する自己炎症性疾患の診断がなされるものと考えられる。特に、自己炎症性症候群の多くは、ステロイドや従来 of 抗炎症治療が無効であることも多く、詳細な分子生物学的な手法による病態把握、それに立脚した正確な診断、さらには治療法の確立が重要である。

文 献

- 1) Geha RS, Notarangelo LD, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Fischer A, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 776-94.
- 2) Park HH, Lo YC, Lin SC, Wang L, Yang JK, Wu H. The death domain superfamily in intracellular signaling of apoptosis and inflammation. *Annu Rev Immunol* 2007; 25: 561-86.
- 3) Proell M, Riedl SJ, Fritz JH, Rojas AM, Schwarzenbacher R. The Nod-like receptor (NLR) family: a tale of similarities and differences. *PLoS ONE* 2008; 3: e2119.
- 4) Riedl SJ, Li W, Chao Y, Schwarzenbacher R, Shi Y. Structure of the apoptotic protease-activating factor 1 bound to ADP. *Nature* 2005; 434: 926-33.
- 5) Martinon F, Petrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006; 440: 237-41.
- 6) Gattorno M, Federici S, Pelagatti MA, Caorsi R, Brisca G, Malattia C, et al. Diagnosis and management of autoinflammatory diseases in childhood. *J Clin Immunol* 2008; 28 Suppl 1: S73-83.
- 7) Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1879-85.
- 8) Simsek I, Pay S, Pekel A, Dinc A, Musabak U, Erdem H, et al. Serum proinflammatory cytokines directing T helper 1 polarization in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2007; 27: 807-11.
- 9) Belkhir R, Moulonguet-Doleris L, Hachulla E, Prinseau J, Baglin A, Hanslik T. Treatment of familial Mediterranean fever with anakinra. *Ann Intern Med* 2007; 146: 825-6.
- 10) Kimberley FC, Lobito AA, Siegel RM, Screaton GR. Falling into TRAPS—receptor misfolding in the TNF receptor 1-associated periodic fever syndrome. *Arthritis Res Ther* 2007; 9: 217.
- 11) Hull KM, Drewe E, Aksentijevich I, Singh HK, Wong K, McDermott EM, et al. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 349-68.
- 12) Gattorno M, Pelagatti MA, Meini A, Obici L, Barcellona R, Federici S, et al. Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1516-20.
- 13) Haas D, Hoffmann GF. Mevalonate kinase deficiencies: from mevalonic aciduria to hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1: 13.
- 14) van der Hilst JC, Bodar EJ, Barron KS, Frenkel J, Drenth JP, van der Meer JW, et al. Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87: 301-10.
- 15) Simon A, Drewe E, van der Meer JW, Powell RJ, Kelley RI, Stalenhoef AF, et al. Simvastatin treatment for inflammatory attacks of the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75: 476-83.
- 16) Hoffman HM, Wanderer AA, Broide DH. Familial cold autoinflammatory syndrome: phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 615-20.
- 17) Saito M, Nishikomori R, Kambe N, Fujisawa A, Tanizaki H, Takeichi K, et al. Disease-associated CIAS1 mutations induce monocyte death, revealing low-level mosaicism in mutation-negative cryopyrin-associated periodic syndrome patients. *Blood* 2008; 111: 2132-41.
- 18) Janssen R, Verhard E, Lankester A, Ten

- Cate R, van Dissel JT. Enhanced interleukin-1beta and interleukin-18 release in a patient with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3329-33.
- 19) Pietruczuk A, Swierzbinska R, Pancewicz S, Pietruczuk M, Hermanowska-Szpakowicz T. Serum levels of interleukin-18 (IL-18), interleukin-1beta (IL-1beta), its soluble receptor sIL-1RII and C-reactive protein (CRP) in patients with Lyme arthritis. *Infection* 2006; 34: 158-62.
- 20) Saito M, Fujisawa A, Nishikomori R, Kambe N, Nakata-Hizume M, Yoshimoto M, et al. Somatic mosaicism of CIAS1 in a patient with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3579-85.
- 21) Hamasaki T, Hashiguchi S, Ito Y, Kato Z, Nakanishi K, Nakashima T, et al. Human anti-human IL-18 antibody recognizing the IL-18-binding site 3 with IL-18 signaling blocking activity. *J Biochem* 2005; 138: 433-42.
- 22) Kimura T, Kato Z, Ohnishi H, Tochio H, Shirakawa M, Kondo N. Expression, purification and structural analysis of human IL-18 binding protein: a potent therapeutic molecule for allergy. *Allergol Int* 2008; 57: 367-76.
- 23) Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999; 135: 15-21.
- 24) Galanakis E, Papadakis CE, Giannoussi E, Karatzanis AD, Bitsori M, Helidonis ES. PFAPA syndrome in children evaluated for tonsillectomy. *Arch Dis Child* 2002; 86: 434-5.
- 25) Breda L, Nozzi M, De Sanctis S, Chiarelli F. Laboratory Tests in the Diagnosis and Follow-Up of Pediatric Rheumatic Diseases: An Update. *Semin Arthritis Rheum* 2009.
- 26) Jeru I, Duquesnoy P, Fernandes-Alnemri T, Cochet E, Yu JW, Lackmy-Port-Lis M, et al. Mutations in NALP12 cause hereditary periodic fever syndromes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 1614-9.
- 27) Reddy S, Jia S, Geoffrey R, Lorier R, Suchi M, Broeckel U, et al. An autoinflammatory disease due to homozygous deletion of the IL1RN locus. *N Engl J Med* 2009; 360: 2438-44.
- 28) Aksentijevich I, Masters SL, Ferguson PJ, Dancey P, Frenkel J, van Royen-Kerkhoff A, et al. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *N Engl J Med* 2009; 360: 2426-37.
- 29) Saitoh T, Fujita N, Jang MH, Uematsu S, Yang BG, Satoh T, et al. Loss of the autophagy protein Atg16L1 enhances endotoxin-induced IL-1beta production. *Nature* 2008; 456: 264-8.

RS ウイルス感染症入院例における退院後の喘鳴についての検討

1) 国立病院機構三重病院臨床研究部

2) 同 小児科

細木 興亜¹⁾²⁾ 長尾みづほ¹⁾²⁾ 平口 雪子¹⁾ 徳田 玲子¹⁾ 藤澤 隆夫¹⁾²⁾

【目的】RSV 感染後の反復喘鳴について関与する因子を明らかにする。

【方法】2006年1月から2007年6月の間にRSV 感染症のため入院した99例を対象に退院後の喘鳴についてアンケート調査並びに追跡調査を行った。退院後1年以上経過を追跡でき、入院時年齢が3歳未満の症例58例を解析した。

【結果】入院時月齢は 9.4 ± 8.8 カ月(0~30カ月)、退院後から最終調査までの期間は 703.6 ± 105.5 日(432~950日)、退院後に喘鳴を認めた頻度は50.0%だった。単変量解析、多変量解析共に入院前の喘鳴の既往と保育園通園歴が有意に退院後喘鳴と相関を認めた。その他本人のアトピー素因、両親の喘息の家族歴は関連を認めなかった。

【結論】RSV 感染後50.0%の児が喘鳴を認め、単変量解析、多変量解析の結果、RSV 感染後の反復喘鳴に有意に関与する因子は入院前の喘鳴の既往、保育園通園歴であった。RSV 感染そのものより喘鳴の素因、感染機会の増加が反復喘鳴、あるいは将来の喘息発症に強い影響を持つと考えられた。

Key words: RS virus — wheezing

はじめに

Respiratory syncytial virus (RSV) は乳幼児の呼吸器感染症として代表的なウイルスの一つであり、毎年冬から早春にかけて流行する¹⁾。ほとんどの乳幼児が生後1~2年以内に感染し、その後再感染を繰り返し次第に症状は軽減するとされている²⁾。ライノウイルス等その他の呼吸器ウイルスと同様に喘息の増悪因子となるが³⁾⁴⁾、RSV による細気管支炎など重症下気道感染で入院した児はその後の繰り返す喘鳴、喘息発症のリスクが高いとする疫学的報告は多く⁵⁾⁸⁾、喘息発症因子としても重要である。しかし日本でのRSV 感染後の反復喘鳴についての報告は多くない⁹⁾。また、RSV 感染

後の反復喘鳴につながるリスクファクターについてもまだ不明な点が多く、喘息の早期介入・早期治療をめざすために適切な介入対象を同定する必要がある。そこで、本研究ではRSV 感染症により入院した児の退院後の喘鳴予後とそれに関わる背景因子を明らかにするためアンケート調査並びに追跡調査を行った。

対 象

2006年1月から2007年6月の間にRSV 感染症のため国立病院機構三重病院に入院した99例を対象とした。RSV 感染症の診断には、迅速抗原検出用キット(イムノカードST RSVR (TFB社))を用いた。

Received: September 22, 2008, Accepted: August 3, 2009

利益相反 (conflict of interest) に関する開示: 著者全員は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

Abbreviation: RSV "Respiratory syncytial virus"

細木興亜: 国立病院機構三重病院 (〒514-0125 三重県津市大里窪田町 357 番地)

E-mail: hosokik@mie-m.hosp.go.jp

総 説

免疫不全とアレルギー

—特に、自然免疫系の分子のタンパク構造生物学的視点から—

近藤直実, 大西秀典, 加藤善一郎, 松井永子, 木村 豪,
徳見哲司, 森田秀行, 金子英雄, 寺本貴英
岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学

和文抄録

日本小児アレルギー学会の英文名は Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology (JASPACI) である。さらに、アメリカのアレルギー学会もヨーロッパのアレルギー学会も同様であり、世界のアレルギーのトップ誌も The Journal of Allergy and Clinical Immunology である。このようにアレルギーの学会では、いわゆるアレルギー疾患に加えて、臨床免疫も対象にしていることを強く意識している。そのような観点から、本稿ではアレルギーと免疫不全について、特に、近年解明が著しく進んでいる自然免疫系の遺伝子やタンパク分子のレベルから著者らの成績も含めて考察した。

はじめに

生体に入ってくる外界からの環境刺激は、ウイルス、細菌、真菌などの微生物、ダニ、花粉、卵などある人にアレルギーを起こした場合、アレルゲンと称されるアレルゲン、さらに地球環境規模的な温度や光や pH の変化などもある。このうち、生体に微生物が侵入して上手く処理できない場合の1つに、免疫不全状態がある。一方、アレルゲンになりうるタンパクを上手く処理できないとアレルギーが発症する。免疫不全症や自己免疫疾患は免疫疾患の代表的疾患である。アレルギーもまた、免疫系の分子や遺伝子やそれらの発現に何らかの変化が存在することが少なくないことから、重要な免疫疾患と捉えることができる。

一方、ヒトの免疫系のうち、ヒトの獲得免疫系に対してヒトの自然免疫系に関する知見がここ10年のうちに大いに明らかになってきた。さらに、その自然免疫系における異常による疾患も報告されてきている。

そこで、本稿では、免疫不全とアレルギーについて、特に、自然免疫系を中心とする免疫疾患の視点から、著者らの成績も含めて概説する。

ヒトの感染防御機構

感染防御という生体の機能全体を狭義の免疫のみを捉えて論じることはできない。たとえば微生物の侵入に対する生体の防御は、皮膚、粘膜からはじまり免疫を中心に多彩な機構から成り立っている。免疫システムは自然免疫 (innate immunity) と獲得免疫 (acquired immunity) の大きく2つに分けられる。前者はマクロファージ、白血球、樹状細胞 (dendritic cell; DC) などの食細胞が担当し、体内に侵入してきた病原体を貪食し分解する。侵入に際し、いくつかの種類の Toll 様受容体 (Toll like receptor; TLR, ショウジョウバエにおける Toll に似た分子という意味) が働く。後者はリンパ球を中心としたシステムである。この自然免疫系の活性化が、獲得免疫系の誘導に必須である¹⁾。

自然免疫系と獲得免疫系

ヒトの免疫系は獲得免疫系を中心に研究が進められてきたが、ヒトにも自然免疫系が存在することが明らかになり、ここ10年の間に急速に研究が進められ、多くの成績が発表されてきた^{2,3)}。