

研究成果の刊行に関する一覧表（書籍）

著者氏名	論文タイトル	書籍全体の編集者名	書籍名	出版名	出版地	出版年	ページ
斎藤潤、西小森隆太	免疫疾患	内山 聖、原 寿郎、高橋孝雄	EBM小児疾患の治療	中外医学社	東京	2011	374-80

## 以下のような症状を示す患者さんはおられませんか？

・全身型JIAで、皮膚症状としての結節性紅斑や丘疹の多発、眼症状（ぶどう膜炎）がある。

・RF陰性多関節型JIAや少関節型JIAで、以下の所見がある

関節腫脹があっても、関節痛が目立たない。

手背や足背に痛みや熱感を伴わない

**囊腫状の腫脹**（右図参照，特徴的です！）がある。

指関節の屈曲拘縮が強いが、Xpで破壊像に乏しい。

ぶどう膜炎があるが、抗核抗体は陰性。

ご家族やご親戚などに家族歴として上記に挙げた症状をもつ。

・アトピー性皮膚炎としては充実性丘疹が主体で痒みが少なく、関節症状を合併する。

・組織学的に肉芽腫性疾患（あるいは小児期発症のサルコイドーシス）で、関節症状や眼合併症を有する。



## → ブラウ症候群/若年発症サルコイドーシスの可能性があります。

なぜ、このような形でアンケートを行うかを説明します。

ブラウ症候群/若年発症サルコイドーシスは、その認知度の低さから、皮疹に対しては**アトピー性皮膚炎**や生検が行われた場合には**様々な皮膚肉芽腫性疾患**として、関節症状に対しては**若年性特発性関節炎（JIA）**あるいは**関節リウマチ（RA）**として経過観察されていることが多いのが現状です。

しかしながら、例えば、JIAとして診た場合には急性期の反応に乏しいことなどから、積極的な治療介入が行われずに長期に渡って病勢のコントロールが行われない場合があります。このような症例では、徐々に**手指関節の脱臼や変形、拘縮**を来し、眼病変においては虹彩後癒着、網膜炎など病変が全眼球に広範囲に及び**失明に至る**例が少なくありません。

サルコイドーシスの小児例は一般に稀ですが、疫学上、4歳以前に小さな発症のピークがあります。この4歳以前を侵す症例では、皮膚・関節・眼を3主徴とし、成人例では発見の契機となりやすい肺門部リンパ節腫脹（BHL）を欠くという特徴を有することから、若年発症サルコイドーシスと呼ばれてきました。

一方、1985年にBlauは、この若年発症サルコイドーシスと良く似た臨床像を4世代に渡って、常染色体優性の遺伝形式によって呈する家系を報告しました。報告者の名前を冠してブラウ症候群と呼ばれるこの疾患は、その後、消化管に肉芽腫をつくるクローン病の発症に関与するとして注目されるNOD2遺伝子に変異があることが同定されました。（ただし、クローン病では遺伝子変異の結果、遺伝子の機能が働かなくなることが発症に関与すると考えられているのに対して、ブラウ症候群に認められる遺伝子変異では遺伝子変異が認

められる部位が異なり、遺伝子が恒常的に活性化することがその発症に関与していると推定されています）。当初、欧州で行われた解析では、若年発症サルコイドーシスとブラウ症候群は異なる疾患群として報告されましたが、本邦で行われた検討が契機となって、今日では、若年発症サルコイドーシスとブラウ症候群は、ともにNOD2遺伝子の機能獲得性変異を背景として、**3主徴として皮膚・関節・眼を侵す肉芽腫性疾患**であると考えられています。

ブラウ症候群/若年発症サルコイドーシスという疾患の存在を認知することができれば、非常に特徴的な臨床像をとることから、臨床症状のみからでも、ブラウ症候群/若年発症サルコイドーシスとある程度診断を行うことは可能です。また、疑い例に対しては、遺伝子診断によって確定診断を行う体制をサポートしたいと考えています。

## 添付資料1 (つづき)

# ブラウ症候群/若年発症サルコイドーシスの臨床像

**皮膚症状, 関節症状, 眼症状が3主徴。**

BHLは認めない(但し, TBLBなどで肺野病変はあっても良い)

多くの症例では, **4歳以前に初発症状が出現**(例外もありますが, 詳細に問診するといずれかの症状(皮膚症状での発症が多い)は4歳以前に認められます)

### ● 皮膚症状

多くの症例で初発症状となります。

個々の皮疹は, 充実性の丘疹です。痒みなどの自覚症状は殆どなく, 淡くカサカサとした鱗屑が表面に付くことがあります。

時期によっては潮紅が強くなることがあります。また, 皮膚全体がカサカサと乾燥して発赤することがあります。紅皮症様, 魚鱗癬様として報告された症例もあります。

ステロイド外用剤に対する反応性は乏しく, 外用により表面の鱗屑は消退しますが, 丘疹は残ります。ただし, 長い経過中には一時的に出没・消退を認めることがあります。

BCG接種が発症の契機となった症例が報告されています。BCG接種部位は副反応の様に見えます。

結節性紅斑としての病型をとる症例も報告されています。

組織学的には, 皮疹はいずれも, 肉芽腫です

### ● 関節症状

通常サルコイドーシスでは関節症状を伴う症例は5%程度と報告されていることから, 関節症状の存在は本症を疑う上で最も重要な所見です。

皮疹に引き続いて出現しますが, 関節症状が初発症状となった症例も報告されています。

手背や足背などの関節末梢側に, 無痛性の軟らかい腫脹が出現します(かなり特徴的!)

手指, 足趾がソーセージ様に腫脹します。関節滑膜の肥厚と滲出性変化を伴った滑膜炎と腱鞘炎が本態であるため, レントゲン検査では骨の破壊は認めません。また腫脹による運動制限であるため, 痛みは伴わず, 他動は制限されません。

ただし, 進行例では, 関節の変形や脱臼, 拘縮を来します。

### ● 眼病変

ブドウ膜炎で始まるとされるものの, 虹彩後癒着, 結膜炎, 網膜炎, 視神経萎縮など病変は全眼球性に及ぶ広範囲なものです。

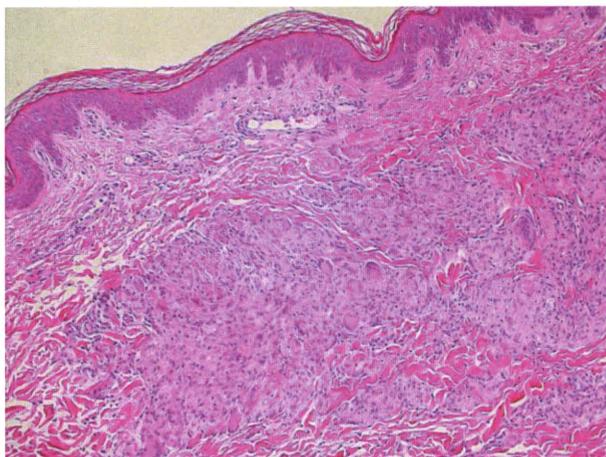
病変が長期にわたると2次性白内障, 緑内障から失明します。

厚生労働省難治性疾患克服事業

「NOD2変異を基盤とするブラウ症候群/若年発症サルコイドーシスに対する診療基盤の開発」研究班

研究代表者 千葉大学大学院医学研究院皮膚科学 神戸直智

研究分担者 松江弘之, 池田 啓(千葉大学), 西小森隆太(京都大学), 金澤伸雄(和歌山県立医科大学), 武井修治(鹿児島大学)



## NOD2 変異に関連した全身性炎症性肉芽腫性疾患

### (ブラウ症候群/若年発症サルコイドーシス)の診断基準(暫定版)

- 本症は、NOD2 遺伝子の変異を背景として全身に肉芽腫性病変を来す疾患である。
  - a) NOD2 遺伝子に変異を認める。多くは NOD2 遺伝子の exon 3 (NOD 領域) に変異を認め、in vitro において NF- $\kappa$ B の自発的な転写亢進を導く機能獲得型の変異である。また、家族歴のある者は常染色体優性遺伝形式をとるが、家族歴のない孤発例も認められる(ただし、この場合、発端者となり常染色体優性遺伝形式で遺伝する)
  - b) 罹患部位の組織学的検査では、肉芽腫を呈する。
    - 下記の臨床症状のいずれかに加えて、a) を認めるものを「確定例」、b) を認めるものを「組織学的診断例」とする。

- 皮膚症状、関節症状、眼症状が 3 主徴である。

#### 1) 皮膚症状

- 充実性の丘疹。痒みなどの自覚症状は殆ど無い。ときに潮紅し、あるいは乾燥する。
- 結節性紅斑  
(ステロイド外用に対する反応性は乏しい。ときに数ヶ月の単位で自然寛解と増悪を繰り返す)

#### 2) 関節症状

- 関節背面が無痛性に嚢腫状に腫脹する。
- 手指、足趾がソーセージ様に腫脹する。  
(レントゲン検査では骨破壊は認めない。腫脹による運動制限のため、痛みは伴わず、他動は制限されない。ただし、進行例では関節の変形や脱臼、拘縮を来す。)

#### 3) 眼症状

- ブドウ膜炎。
- 虹彩後癒着、結膜炎、網膜炎、視神経萎縮など病変は全眼球性に及ぶ。  
(進行例では、失明する)

→ 上記の 1), 2), 3) の小項目にあげた臨床症状の少なくとも 1 つを 3 項目共に認めるものの、遺伝子検査や病理組織検査で所見がないもの、あるいは未検査のものを「臨床的診断例」とする。なお、その際には診断の参考項目も参照する。

#### ○ 診断の参考項目

- 成人のサルコイドーシスに特徴的な両側肺門部リンパ節主徴は原則として認めない(ただし、肺病変の存在を否定するものではない)。
- 多くの症例では、4 歳以前に何らかの臨床症状が認められる。BCG 接種が臨床症状出現の契機となることがある。
- 高熱や弛張熱を認めることがある。
- 眼症状の出現までには時間がかかることから、3 主徴が揃うまで漫然と経過をみるのではなく、視力予後の改善のためには皮膚症状・関節症状が出現した段階で、組織診断あるいは遺伝子診断を考慮することが望ましい。

添付資料3 アンケートを回収した診療施設名一覧（郵便番号順）

北楡会札幌北楡病院，徳洲会札幌徳洲会病院，勤医協札幌病院，札幌社会保険総合病院，北海道立子ども総合医療・療育センター，手稲溪仁会病院，秋田大学，市立秋田総合病院，秋田赤十字病院，中通総合病院，秋田組合総合病院，平鹿総合病院，仙北組合総合病院，由利組合総合病院，山本組合総合病院，大館市立総合病院，岩手県立中央病院，岩手県立療育センター，岩手医科大学，岩手県立大船渡病院，済生会北上済生会病院，青森市民病院，青森県立中央病院，青森労災病院，八戸市立市民病院，三沢市立三沢病院，弘前大学，函館中央病院，函館五稜郭病院，日鋼記念病院，苫小牧市立病院，札幌厚生病院，北海道大学，札幌医科大学，中村記念病院，市立札幌病院，北海道社会保険病院，自衛隊札幌病院，西札幌病院，天使病院，市立千歳市民病院，旭川赤十字病院，市立旭川病院，砂川市立病院，富良野病院，旭川厚生病院，旭川医科大学，帯広厚生病院，帯広病院，釧路赤十字病院，釧路労災病院，市立釧路総合病院，北見赤十字病院，遠軽厚生病院，駿河台日本大学病院，東京通信病院，聖路加国際病院，虎の門病院，愛育病院，山王病院，北里大学北里研究所病院，済生会中央病院，東京大学，順天堂大学，東京医科歯科大学，日本医科大学，駒込病院，東京北社会保険病院，東京女子医科大学東医療センター，葛飾赤十字産院，賛育会病院，同愛記念病院，墨東病院，東京臨海病院，順天堂東京江東高齢者医療センター，関東病院，昭和大学東病院，大森赤十字病院，東邦大学，荏原病院，日本赤十字社医療センター，東海大学東京病院，東京医療センター，三宿病院，東邦大学医療センター大橋病院，自衛隊中央病院，国立成育医療センター，関東中央病院，慶応義塾大学，東京医科大学，国立国際医療センター戸山病院，東京女子医科大学，東京厚生年金病院，河北総合病院，東京衛生病院，大塚病院，東京都健康長寿医療センター，帝京大学，日本大学板橋病院，板橋中央総合病院，日本大学練馬光が丘病院，杏林大学，府中病院，立川病院，東海大学八王子病院，八王子小児病院，東京医科大学八王子医療センター，福生病院，青梅市立総合病院，東京慈恵会医科大学第三病院，雅会山本病院，稲城市立病院，日本医科大学多摩永山病院，川崎病院，川崎協同病院，関東労災病院，日本医科大学武蔵小杉病院，帝京大学溝口病院，聖マリアンナ医科大学川崎市立多摩病院，聖マリアンナ医科大学，けいゆう病院，横浜労災病院，昭和大学横浜市北部病院，昭和大学藤が丘病院，相模原病院，北里大学，横浜市東部病院，みなと赤十字病院，横浜市立大学市民総合医療センター，神奈川県立こども医療センター，横浜市南部病院，横浜市立大学，横浜南共済病院，横須賀市立うわまち病院，横須賀共済病院，浦賀病院，横浜市立市民病院，横須賀市立市民病院，横浜旭中央総合病院，聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院，厚木市立病院，神奈川県リハビリテーション病院，横浜医療センター，湘南鎌倉総合病院，小田原市立病院，大内病院，藤沢市民病院，茅ヶ崎市立病院，平塚市民病院，神奈川病院，足柄上病院，東海大学大磯病院，伊勢原協同病院，東海大学，千葉医療センター，千葉東病院，千葉市立青葉病院，千葉大学，千葉市立海浜病院，千葉県こども病院，白井聖仁会病院，日本医科大学

千葉北総病院，千葉西総合病院，松戸市立病院，東京歯科大学市川総合病院，国府台病院  
船橋中央病院，船橋市立医療センター，船橋二和病院，東京慈恵会医科大学柏病院，順天  
堂大学浦安病院，下志津病院，東邦大学医療センター佐倉病院，成田赤十字病院，旭中央  
病院，千葉労災病院，君津中央病院，亀田総合病院，帝京大学ちば総合医療センター，土  
浦協同病院，東京医科大学茨城医療センター，牛久愛和総合病院，龍ヶ崎済生会病院，総  
合守谷第一病院，筑波メディカルセンター病院，筑波大学，筑波学園病院，茨城西南医療  
センター病院，県西総合病院，茨城県立中央病院，水戸赤十字病院，茨城県立こども福祉  
医療センター，水戸医療センター，水戸済生会総合病院，日立製作所水戸総合病院，日立  
総合病院，栃木病院，とちぎリハビリテーションセンター，那須南病院，済生会宇都宮病  
院，芳賀赤十字病院，上都賀総合病院，大田原赤十字病院，足利赤十字病院，自治医科大  
学，宇都宮病院，国際医療福祉大学，埼玉社会保険病院，自治医科大学さいたま医療セン  
ター，済生会川口総合病院，川口市立医療センター，戸田中央総合病院，さいたま市立病  
院，さいたま赤十字病院，草加市立病院，越谷市立病院，順天堂大学越谷病院，獨協医科  
大学越谷病院，中田病院，東埼玉病院，済生会栗橋病院，埼玉医科大学，埼玉医科大学国  
際医療センター，入間川病院，埼玉医科大学総合医療センター，埼玉病院，防衛医科大学，  
上尾中央総合病院，北里大学北里研究所メディカルセンター病院，深谷赤十字病院，高崎  
病院，富岡総合病院，前橋赤十字病院，社会保険群馬中央総合病院，伊勢崎市民病院，総  
合太田病院，館林厚生病院，藤岡総合病院，桐生厚生総合病院，長野赤十字病院，北信総  
合病院，佐久総合病院，長野病院，篠ノ井総合病院，東御市民病院，信州大学，波田総合  
病院，諏訪中央病院，市立岡谷病院，飯田市立病院，伊那中央病院，中信松本病院，富士  
見高原病院，下伊那赤十字病院，甲府病院，甲府共立病院，市立甲府病院，山梨県立中央  
病院，山梨赤十字病院，都留市立病院，富士吉田市立病院，山梨厚生病院，沼津市立病院  
順天堂大学静岡病院，静岡医療センター，富士市立中央病院，重症心身障害児施設つばさ  
静岡，静岡赤十字病院，静岡県立こども病院，静岡県立総合病院，静岡病院，静岡徳洲会  
病院，静岡済生会総合病院，清水病院，焼津市立総合病院，藤枝市立総合病院，市立島田  
市民病院，聖隷浜松病院，浜松医科大学，県西部浜松医療センター，磐田市立総合病院，  
豊橋市民病院，豊川市民病院，蒲郡市民病院，愛知県立心身障害児療育センター第二青い  
鳥学園，岡崎市民病院，安城更生病院，碧南市民病院，刈谷豊田総合病院，名鉄病院，名  
古屋掖済会病院，藤田保健衛生大学坂文種報徳倉病院，中部労災病院，大同病院，中京病  
院，名古屋医療センター，名城病院，星ヶ丘マタニティ病院，名古屋市立東市民病院，名  
古屋大学，聖霊病院，名古屋第二赤十字病院，名古屋市立大学，名古屋記念病院，豊田厚  
生病院，トヨタ記念病院，あいち小児保健医療総合センター，半田病院，東海市民病院，  
愛知県心身障害者コロニー中央病院，江南厚生病院，小牧市民病院，春日井市民病院  
陶生病院，総合大雄会病院，一宮市立市民病院，海南病院，岐阜市民病院，岐阜県総合医  
療センター，中濃厚生病院，松波総合病院，長良医療センター，木沢記念病院，高山赤十  
字病院，多治見病院，三重県立総合医療センター，四日市病院，いなべ総合病院，三重中

中央医療センター，三重大学，松阪中央総合病院，山田赤十字病院，大津市民病院，滋賀医科大学，済生会滋賀県病院，大津赤十字病院，彦根市立病院，近江八幡市立総合医療センター，滋賀県立小児保健医療センター，滋賀県立成人病センター，市立長浜病院，長浜赤十字病院，住友病院，中津病院，北野病院，大阪市立十三市民病院，淀川キリスト教病院，大阪市立総合医療センター，中野こども病院，済生会野江病院，大阪府立成人病センター，大阪医療センター，大阪警察病院，大阪赤十字病院，大阪市立大学，日生病院，大阪厚生年金病院，千船病院，愛染橋病院，大阪府立急性期・総合医療センター，東豊中渡辺病院，刀根山病院，市立豊中病院，箕面市立病院，市立池田病院，吹田病院，市立吹田市民病院，大阪大学，国立循環器病センター，済生会茨木病院，高槻病院，大阪医科大学，松下記念病院，関西医科大学，西医科大学枚方病院，市立枚方市民病院，星ヶ丘厚生年金病院，星田南病院，河内総合病院，東大阪市立総合病院，若草第一病院，阪南中央病院，八尾市立病院，大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター，富田林病院，P L病院，大阪南医療センター，近畿大学，市立堺病院，近畿大学堺病院，耳原総合病院，大阪労災病院，和泉市立病院，大阪府立母子保健総合医療センター，泉大津市立病院，市立泉佐野病院，ベルランド総合病院，阪和第二泉北病院，武田総合病院，京都府立医科大学，京都第二赤十字病院，京都市立病院，京都第一赤十字病院，日本バプテスト病院，京都大学，音羽病院，南京都病院，田辺中央病院，宇治徳洲病院，京都市桃陽病院，京都医療センター，京都八幡病院，京都桂病院，宇多野病院，市立福知山市民病院，舞鶴医療センター，公立南丹病院，近畿大学奈良病院，西奈良病院，市立奈良病院，県立奈良病院，天理よろづ相談所病院，済生会中和病院，奈良県立医科大学，大和高田市立病院，県立三室病院，県立五條病院，歌山労災病院，日本赤十字社和歌山医療センター，和歌山県立医科大学，日高総合病院，社会保険紀南病院，橋本市民病院，公立那賀病院，神戸大学，神戸市立医療センター中央市民病院，社会保険神戸中央病院，済生会兵庫県病院，西神戸医療センター，兵庫県立こども病院，神戸医療センター，兵庫県立淡路病院，六甲アイランド病院，尼崎病院，昭和病院，関西労災病院，県立塚口病院，県立西宮病院，西宮市立中央病院，砂子療育園，兵庫医科大学，市立伊丹病院，豊岡病院，三田市民病院，県立柏原病院，姫路聖マリア病院，姫路赤十字病院，明石市立市民病院，加古川市民病院，神鋼加古川病院，小野市立小野市民病院，西脇市立西脇病院，赤穂中央病院，鳥取県立中央病院，米子医療センター，同愛会博愛病院，島根大学，鳥取医療センター，松江市立病院，松江赤十字病院，島根県立中央病院，済生会江津総合病院，川崎病院，岡山済生会総合病院，岡山大学，岡山赤十字病院，川崎医科大学，重井医学研究所附属病院，南岡山医療センター，岡山医療センター，セントラルシティ病院，津山中央病院，倉敷中央病院倉敷リバーサイド病院，福山医療センター，日本鋼管福山病院，尾道総合病院，三原赤十字病院，市立三次中央病院，広島市民病院，広島赤十字・原爆病院，県立広島病院，広島大学，呉医療センター，呉共済病院，広島総合病院，岩国医療センター，社会保険徳山中央病院，山口県立総合医療センター，山口赤十字病院，山口大学，済生会下関総合病院，高松赤十字病院，香川県立中央病院，

屋島総合病院，香川大学，麻田総合病院，香川小児病院，三豊総合病院，徳島大学，徳島県立中央病院，鳴門病院，高知赤十字病院，高知病院，高知医療センター，高知大学，県立安芸病院，県立幡多けんみん病院，愛媛県立中央病院，松山市民病院，松山赤十字病院，愛媛大学，九州労災病院，北九州市立医療センター，小倉医療センター，小倉記念病院，大手町病院，九州厚生年金病院，福岡新水巻病院，産業医科大学，済生会福岡総合病院，福岡市立こども病院・感染症センター，浜の町病院，九州医療センター，福岡病院，水戸病院，久山療育園重症児者医療療育センター，福岡東医療センター，千鳥橋病院，九州大学，原土井病院，福岡記念病院，福岡大学，九州中央病院，福岡徳洲会病院，福岡大学筑紫病院，飯塚病院，久留米大学，聖マリア病院，高木病院，筑後市立病院，社会保険大牟田天領病院，大牟田市立総合病院，太刀洗病院，久留米大学医療センター，佐賀県立病院好生館，肥前精神医療センター，嬉野医療センター，唐津赤十字病院，佐賀大学，長崎県済生会病院，長崎市立市民病院，女の都病院，長崎大学，諫早総合病院，長崎県立こども医療福祉センター，長崎医療センター，佐世保共済病院，佐世保中央病院，佐世保市立総合病院，福田病院，熊本医療センター，熊本大学，熊本再春荘病院，熊本赤十字病院，熊本中央病院，熊本市市民病院，熊本労災病院，水俣市立総合医療センター，人吉総合病院，宇賀岳病院，大分県立病院，大分市医師会立アルメイダ病院，別府医療センター，西別府病院，大分大学，宮崎東病院宮崎病院，都城病院，県立日南病院，宮崎大学，池田病院，鹿児島大学，今給黎総合病院，鹿児島市立病院，鹿児島こども病院，南九州病院，沖縄赤十字病院，沖縄協同病院，沖縄県立南部医療センター・こども医療センター，海邦病院，ハートライフ病院，那覇市立病院，琉球大学，中部病院，沖縄県立宮古病院，沖縄県立八重山病院，福井県小児療育センター，福井大学，福井県立病院，市立敦賀病院，福井県済生会病院，福井赤十字病院，金沢大学，石川県立中央病院，浅ノ川総合病院，金沢医療センター，公立能登総合病院，富山大学，かみいち総合病院，富山赤十字病院，富山県立中央病院，高岡病院，黒部市民病院，市立砺波総合病院，富山市民病院，長岡中央総合病院，長岡赤十字病院，新潟南病院，済生会新潟第二病院，新潟市民病院，西新潟中央病院，新潟県はまぐみ小児療育センター，新潟大学，県立新発田病院，県立吉田病院，福島県立医科大学，大原総合病院，公立岩瀬病院，福島病院，太田熱海病院，星総合病院，寿泉堂総合病院，福島県総合療育センター，太田西ノ内病院，竹田総合病院，会津中央病院，磐城共立病院，東北大学，東北労災病院，仙台赤十字病院，東北厚生年金病院，仙台医療センター，仙台市立病院，宮城厚生協会坂総合病院，石巻市立病院，石巻赤十字病院，宮城県立こども病院，大崎市民病院，山形済生病院，山形県立中央病院，山形市立病院済生館，山形大学，米沢市立病院，公立置賜総合病院，荘内病院，日本海総合病院，山形県立総合療育訓練センター

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

「NOD2変異を基盤とするブラウ症候群/若年発症サルコイドーシスに対する診療基盤の開発」研究班  
平成22年度 総括・分担研究報告書

発行 平成 23年 5月 10日

発行所 〒260-8670

千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1

千葉大学大学院医学研究院皮膚科学 内

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

「NOD2変異を基盤とするブラウ症候群/若年発症サルコイドーシス  
に対する診療基盤の開発」研究班事務局

