

## V Blau 症候群 (Blau syndrome: Blau), 若年性サルコイドーシス (early-onset sarcoidosis: EOS)

4歳以下の乳幼児に発症し、関節炎、ぶどう膜炎、皮膚炎を3主徴とする疾患である。組織学的には非乾酪性類上皮肉芽腫を認めるが、成人のサルコイドーシスにみられる肺門やリンパ節の病変を伴わない。Blau 症候群は、EOS と同じ症状であるが、常染色体優性に遺伝する家族性の疾患である。責任遺伝子は16番染色体上の *CARD15/NOD2* である<sup>11)12)</sup>。*CARD15/NOD2* がコードする蛋白 NOD2 は細菌の細胞壁ペプチドグリカンに含まれる muramyl dipeptide (MDP) からのシグナルを認識して、炎症経路である NF- $\kappa$ B を活性化する。Blau/EOS では NOD2 の異常により NF- $\kappa$ B が活性化され、過剰な炎症が引き起こされている。

副腎皮質ステロイド薬が有効である。近年、TNF 阻害薬の有効性が報告されている。

## VI 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 and acne syndrome: PAPA syndrome)

皮膚と関節が傷害される疾患で、皮膚症状として壊疽性膿皮症とアクネを伴う。無菌性化膿性関節炎は小児期に出現し、関節破壊が進行する。責任遺伝子は15番染色体(15q)に位置する CD2 binding protein 1 (*CD2BP1*)/*PSTPIP1* で<sup>13)</sup>常染色体優性遺伝を呈する。*CD2BP1* に遺伝子変異があると pyrin との相互作用が亢進し、その結果 pyrin の炎症抑制作用を阻害する。このため炎症が引き起こされる。

治療はアクネには経口の抗菌薬を用いる。関節炎に対しては関節リウマチの治療に準ずる。

難治例には TNF 阻害薬 (etanercept/infliximab) や IL-1 受容体アンタゴニスト (anakinra) が有効である。

## VII 周期性発熱、アフタ性口内炎、咽頭炎、リンパ節炎症候群 (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis: PFAPA)

2~8日間の発熱を2~4週間ごとに繰り返し、発熱に伴ってアフタ性口内炎、滲出性扁桃炎、咽頭炎、左右対称性の圧痛を伴う非化膿性リンパ節炎などを認める非遺伝性の自己炎症性疾患である。発症年齢は3~5歳に好発し、4~8年程度で自然治癒する。責任遺伝子は判明していない。治療は経過観察が主体である。発作期間短縮の目的で副腎皮質ステロイド薬の短期投与を行う。また、H<sub>2</sub>受容体ブロッカーであるシメチジンの内服が予防投与として用いられる。内科的治療抵抗例には扁桃摘出で半数が治癒する。

## おわりに

周期性の発熱発作を呈する患者を診察する際には、自己炎症疾患を鑑別に入れていく必要がある。本疾患群は、発作初期では感染症との鑑別がもっとも重要である。炎症の持続および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。注意深い経過観察、特徴的な臨床所見、血液検査、遺伝子解析および治療に対する反応性によって確定診断ができると思われる。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を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 : 1509-1513
- 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 : 437-448
- 4) Drenth JP et al : Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic syndrome. *International Hyper IgD study Group. Nat Genet* 1999 ; 22 : 178-181
- 5) Williamson LM et al : Familial Hibernian fever. *Q J Med* 1982 ; 51 : 469-480
- 6) McDermott MF et al : Germline mutations in the extracellular domains of the 55kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999 ; 97 : 133-144
- 7) Hoffman HM et al : Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold antoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nature Genet* 2001 ; 29 : 301-305
- 8) Feldmann J et al : Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIASI, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes. *Am J Hum Genet* 2002 ; 71 : 198-203
- 9) Jéru I et al : Mutations in NALP12 cause hereditary periodic fever syndromes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 1614-1619
- 10) Saito M et al : Somatic mosaicism of CIASI in a patient with chronic infantile neurological, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum* 52 : 3579-3585
- 11) Miceli-Richard C et al : CARD15 mutations in Blau syndrome. *Nat Genet* 2001 ; 29 : 19-20
- 12) Kanazawa N et al : Early-onset sarcoidosis and CARD15 with constitutive nuclear factor- $\kappa$ B activation : common genetic etiology with Blau syndrome. *Blood* 2005 ; 105 : 1195-1197
- 13) Wise CA et al : Mutations in CD2BP1 disrupt binding to PTPPEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder. *Hum Mol Genet* 2002 ; 11 : 961-969

最近の話題

自己炎症疾患

信州大学医学部病理組織学

増本純也

はじめに

『自己炎症疾患』は、高い自己抗体価や自己反応性 T-リンパ球の増加を伴わない炎症性疾患として定義された。『自己炎症』は英語の『auto-inflammatory』の訳語である。それまで『周期性発熱症候群』(Inherited periodic fever syndromes)として知られていたが、共通の特徴があり、『自己免疫疾患』と区別されることが望ましいとして、1999年に McDermott ら<sup>1)</sup>によって初めて提案された。原因遺伝子が特定されてみると、コードされている蛋白質はいずれも自然免疫に關与する NOD-like レセプター (NLR) と呼ばれる細胞内の病原体認識受容体や、その周囲のシグナル伝達制御に關与するものであり、共通の分子基盤の存在が示唆された。なかでも NLR のひとつであるクリオパイリンを含むインフラマソームや、Nod2 を含むノッドソームといったシグナル伝達複合体の制御異常が原因として重要であることがわかってきている<sup>2)</sup>。

1. 臨床的な特徴

感染などの明らかな外因のない周期性あるいは持続性の発熱と炎症が特徴である。周期性発熱については繰り返し起こる程度の理解が適切であるように思われる。発熱周期や持続期間は、後述の亜分類される疾患群によってもまちまちである。炎症の特徴は、好中球による滲出性炎症が主体の漿膜炎や皮疹である。漿膜炎は腹膜炎と胸膜炎が多く、心膜炎や関節滑膜炎も見られる。自覚症状は、腹痛、胸痛、関節痛をはじめ、視力障害、嘔気嘔吐、皮膚の痛みなどである。発作の長いものでは増殖性炎症や肉芽腫性炎症を来す。発作時の検査所見としては、急性期蛋白質である CRP 高値、SSA 高値と白血球増多等を示す<sup>3)</sup>。

2. 本邦で比較的多いと考えられている疾患

現在までのところ表1に示す疾患が『自己炎症

表1 自己炎症疾患の特徴

疾患名	CAPS	FMF	BS/EOS	TRAPS	HID	PAPA
遺伝形式	常優	常劣	常優	常優	常劣	常優
発熱期間	不定	0.5~3 日	不定	数日~数週	4~6 日	
発熱間隔	不定	1 月	不定	2 月~数月	1~2 月	
臨床症状	蕁麻疹 結膜炎 感音性難聴 関節症状 中枢神経症状	腹膜炎 胸膜炎 心膜炎 関節炎	強膜炎 関節炎 皮下結節 (肉芽腫)	腹部症状 (嘔気, 腹痛) 結膜炎, 皮疹, 関節炎(筋痛)	頸部リンパ節 腫脹 腹部症状(下痢) 皮疹関節炎 予防接種が 誘因になる	関節炎 膿皮症 アクネ
責任遺伝子	CIAS1	MEFV	IBD1	TNFRSF1A	MVK	PSTPIP1
責任遺伝子 産物	クリオパイリン	パイリン	Nod2/CARD15	TNF 受容体 Type1	メバロン酸 キナーゼ	PSTPIP1/ CD2BP1
治療	アナキンラ	コルヒチン	ステロイド インフリキシマブ	エタナーセプト ステロイド	スタチン ステロイド	エタナーセプト インフリキシマブ

自己炎症疾患

クリオパイリンインフラマソーム

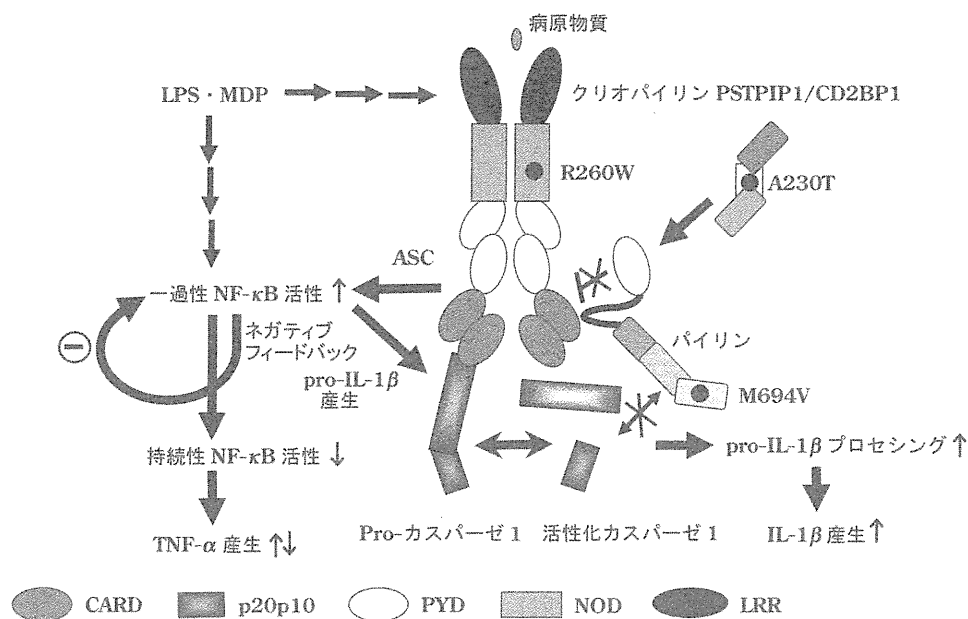


図1 クリオパイリンインフラマソームの模式図

クリオパイリンインフラマソームは細胞内の病原体認識受容体である。ウイルスや細菌の核酸成分、尿酸などの内因性の危険物質をロシニンリッチリピート(LRR)ドメインで認識するとASCと多量体を形成し、カスパーゼ1を活性化する。活性化されたカスパーゼ1はpro-IL-1βをプロセッシングし、活性化IL-1βとして細胞外へ放出する。CAPS 特異的な変異クリオパイリンは、病原体を認識せずにインフラマソームを活性化したり、少量の病原体でも活性化する。パイリンはインフラマソームを負に制御しているが、FMF 特異的な変異を持つパイリンは、この制御異常を示す。PSTPIP1 はパイリンと結合することでパイリンの制御をしているが、PAPA 特異的な変異を持つ PSTPIP1 ではパイリンの働きを阻害する。

疾患』として広く認知されつつある(表1)。我が国では、これまで認識されることの少なかった稀な疾患であるため、疾患名は訳者によってまちまちであるので注意されたい。比較的頻度の高い疾患と、病態研究の進んでいる疾患を紹介したい。

a. クリオパイリン関連周期熱症候群(Cryopyrin-associated periodic syndrome: CAPS)

後述の3つの独立した疾患の責任遺伝子(CIAS1)産物が同一のクリオパイリン(Cryopyrin)であったことから新たに命名された疾患である。クリオパイリンは細胞内のウイルスや細菌由来の核酸、あるいは尿酸などの病原物質を認識すると、インフラマソームという複合体を形成し、NF-κBの活性化とIL-1βの産生を促す(図1)。疾患特異的なクリオパイリン変異はこの機構を短絡させる。すなわち病原物質を認識しなくても活性化するか、もしくは活性化の閾値が低下する。そして変異部

位によってその程度が異なり、以下に紹介する順で重篤になると考えられる<sup>23)</sup>。

1) 家族性寒冷蕁麻疹/家族性寒冷自己炎症症候群 (Familial cold urticaria/Familial cold autoinflammatory syndrome: FCU/FACS)

寒冷刺激により膨疹と鞍鼻などの顔貌異常が特徴的である<sup>3)</sup>。

2) マックルウェルズ症候群 (Muckle-Wells syndrome: MWS)

蕁麻疹様の膨疹に加え、低身長、発熱、結膜炎、感音性難聴が特徴的である<sup>3)</sup>。

3) 新生児発症全身炎症疾患/慢性乳児期発症神経皮膚関節症候群 (Neonatal onset multisystemic inflammatory disease/Chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome: NOMID/CINCA)

1)2)の所見に加え、無菌性髄膜炎、神経障害、

知的障害を示し、最も重篤である。いずれの治療にも内因性 IL-1 $\beta$  レセプターアンタゴニストのリコンビナント製剤であるアナキンラや抗 IL-1 $\beta$  抗体であるカナキヌマブが有効である<sup>3)</sup>。

#### b. 家族性地中海熱

##### (Familial Mediterranean fever: FMF)

責任遺伝子 (*MEFV*) 産物のパイリン (pyrin) はインフラマソームのクリオパイリンと競合的に、すなわちパーシャルアゴニスト様に結合することで、インフラマソームの機能を負に制御する (図1)。疾患特異的な変異によるインフラマソームの制御異常が疾患につながると考えられる。臨床症状は周期性発熱、漿膜炎に起因する共通、腹痛、関節痛が特徴である。アミロイドーシスを合併すると予後を悪化させる。治療には低用量のコルヒチンが著効する<sup>3)4)</sup>。

#### c. ブラウ症候群/若年性サルコイドーシス

##### (Blau syndrome/Early-onset sarcoidosis: BS/EOS)

責任遺伝子 (*IBD1*) 産物の Nod2 は細菌細胞壁ペプチドグリカンの構成物であるムラミルジペプチド (Muramyl dipeptide: MDP) を認識すると NF- $\kappa$ B や MAP キナーゼを活性化する。疾患特異的な変異により MDP などを認識せずに持続活性化すると考えられる。臨床症状は、関節、皮膚、眼球強膜をはじめ全身の肉芽腫性炎症である。治療は副腎皮質ステロイド薬や TNF- $\alpha$  拮抗薬であるインフリキシマブが有効である<sup>3)</sup>。

### 3. 本邦で稀な疾患

#### a. TNF 受容体関連周期熱症候群 (TNF receptor-associated periodic syndrome: TRAPS)

繰り返す発熱と筋膜炎、脂肪織炎が特徴的である。TNF レセプター 1 の変異が報告されている。TNF- $\alpha$  拮抗薬であるエタネセプトが有効である<sup>3)</sup>。

#### b. 高 IgD 症候群 (Hyper-IgD syndrome: HIDS)

コレステロール合成に関わるメバロン酸キナーゼが責任遺伝子である。血清中の IgD 高値を示

すことが多いが正常値例も見られる。コレステロール合成を阻害するスタチンが有効である<sup>3)</sup>。

#### c. 化膿性無菌性関節炎、壊疽性膿皮症、アクネ症候群 (Syndrome of pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne: PAPA)

症状の特徴が疾患名である。責任遺伝子 (*PSTPIP1*) 産物の PSTPIP1/CD2BP1 は、疾患特異的な変異によりパイリンのインフラマソームに対する負の制御を阻害すると考えられている<sup>3)</sup>。

これらの疾患以外にもクローン病やベーチェット病など自己炎症疾患の特徴を持ち合わせる疾患も存在すること、遺伝子変異や分子病態に基づく新たな分類などが提案されてきたことから、今後さらに広く受け入れられる可能性がある<sup>5)</sup>。

### 4. まとめ

『自己炎症疾患』は、我が国で知られる機会が少なかったため、原因不明とされてきた疾患のなかにも数多く存在する可能性がある。特に FMF ではコルヒチンが著効であり、CAPS では IL-1 $\beta$  阻害による治療が奏効することから、炎症発作や発熱を繰り返す症例をみた場合には、自己炎症疾患を鑑別診断に挙げ、診断することが重要である。

### 文 献

- 1) McDermott MF, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999; 97: 133-44.
- 2) 増本純也, 他. NOD 蛋白質の機能から考える『自己炎症疾患』発症の分子メカニズム. *日本臨床免疫学会会誌* 2007; 30: 68-77.
- 3) Simon A, et al. Pathogenesis of familial periodic fever syndromes or hereditary autoinflammatory syndromes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 292: R86-98.
- 4) 山崎和子, 他. 自己炎症疾患としての家族性地中海熱. *臨床病理* 2009; 57: 371-81.
- 5) Masters SL, et al. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 621-68.

## 新しい疾患概念‘自己炎症症候群’

井田 弘明 江口 勝美

### Autoinflammatory syndrome

Hiroaki Ida, Katsumi Eguchi

First Department of Internal Medicine, Graduate School of Biomedical Sciences,  
Nagasaki University

### Abstract

The autoinflammatory syndromes include a group of inherited diseases that are characterized by 1) seemingly unprovoked episodes of systemic inflammations, 2) absence of high titer of autoantibody or auto-reactive T cell, and 3) inborn error of innate immunity. In this article, we will focus on the clinical features, the pathogenesis related the genetic defects, and the therapeutic strategies in the representative disorders including familial Mediterranean fever(FMF), TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS), cryopyrin-associated periodic syndrome(CAPS), hyper-IgD with periodic fever syndrome(HIDS), syndrome of pyogenic arthritis with pyoderma gangrenosum and acne(PAPA), and Blau syndrome. Recent advances in genetics and molecular biology have proceeded our understanding of the pathogenesis of autoinflammatory syndromes.

**Key words:** autoinflammatory syndrome, autoinflammatory disease, periodic fever, inflammation, inherited disease

### はじめに

‘自己炎症(autoinflammatory)’という言葉は、最近提唱された概念である autoinflammatory syndrome(自己炎症症候群), autoinflammatory disease(自己炎症疾患)を由来としたもので、‘自己免疫(autoimmune)’と対比される。

自己炎症症候群が近年注目されている理由としては、①新しく疾患概念が提唱されたこと、②原因遺伝子が発見されたこと(表1)、③Toll-like受容体、NLRファミリー(nucleotide-binding domain and leucine rich repeat containing

family)など自然免疫研究の進歩と原因遺伝子との関連が証明されたこと、④分子の多量体化と炎症メカニズムが解明されたこと、⑤我が国における症例が増加したこと、⑥診断がつけば生物学的製剤が有効であり、治療ができること、などがあげられる。

### 1. 自己炎症症候群の定義と分類

‘autoinflammatory(自己炎症)’という言葉は、1999年に Kastner, O’Shea, McDermott 各博士らによって提唱された<sup>1)</sup>。TNF receptor-associated periodic syndrome(TRAPS)の研究者

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 展開医療科学講座(第1内科)

表1 自己炎症症候群の原因遺伝子発見

疾患名	疾患遺伝子	変異タンパク	発見された年
FMF	<i>MEFV</i>	pyrin	1997
TRAPS	<i>TNFRSF1A</i>	TNFRSF1A(TNFR1)	1999
HIDS	<i>MVK</i>	mevalonate kinase	1999
FCAS	<i>CIAS1/NALP3</i>	cryopyrin (NALP3)	2001
MWS	<i>CIAS1/NALP3</i>	cryopyrin (NALP3)	2001
Blau	<i>NOD2/CARD15</i>	NOD2	2001
CINCA	<i>CIAS1/NALP3</i>	cryopyrin (NALP3)	2002
PAPA	<i>CD2BP1/PSTPIP1</i>	CD2BP1	2002

であった彼らは、この疾患を含め、自己免疫、アレルギー、免疫不全などの従来いわれてきた免疫病に合わない疾患群があることを提唱し、‘autoinflammatory disease(自己炎症疾患)’、‘autoinflammatory syndrome(自己炎症症候群)’と名付けた。自己炎症症候群とは、繰り返す全身性の炎症をきたす症候群で、多くは発熱がみられ、関節・皮膚・腸・眼などの部位の炎症を伴う。症状としては、感染症や膠原病に類似しているが、病原微生物は同定されず、また、自己抗体や抗原特異的T細胞も検出されない<sup>2,4)</sup>。

このような経緯で自己炎症症候群という概念は提唱されたため、どの疾患がその範疇に入るのか、その定義は意見が分かれる。表2に自己炎症症候群の分類を示す<sup>5,6)</sup>。自己炎症症候群を狭義に定義した場合、1のhereditary periodic syndromes(遺伝性周期熱症候群)のみとなる。familial Mediterranean fever(FMF: 家族性地中海熱)、hyper-IgD and periodic fever syndrome(HIDS: 高IgD症候群)、TRAPS、および疾患遺伝子が同一であったCINCA症候群・Muckle-Wells症候群(MWS)・家族性寒冷じんま疹(FCAS)の3疾患の総称であるcryopyrin-associated periodic syndrome(CAPS)が含まれる。広義に自己炎症症候群を定義するならば、様々な疾患が入ってくる。遺伝性ではないが、周期熱とアフタ性口内炎、頸部リンパ節炎、咽頭炎を主症状とするsyndrome of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenopathy(PFAPA)、疾患遺伝子が同定された肉芽腫疾患のBlau症候群と若年

発症サルコイドーシス、無菌性関節炎、壊疽性膿皮症、嚢胞性アクネを伴うsyndrome of pyogenic arthritis with pyoderma gangrenosum and acne(PAPA)なども含まれる。特異的な自己抗体が存在しない膠原病・膠原病類縁疾患、Behçet's disease(ベーチェット病)、adult-onset Still's disease(成人ステイル病)、systemic-onset juvenile idiopathic arthritis(全身型若年リウマチ)、synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome(SAPHO症候群)なども含まれる。また、代謝疾患であるgout(痛風)、pseudogout(偽痛風)もcryopyrinとの関連が最近証明され<sup>7)</sup>、自己炎症症候群の仲間入りをした。

Touitouらは、INFEVERS(遺伝性の発熱症候群などの突然変異の情報を掲示したサイト：<http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infervers/>)を開設し、世界中の自己炎症症候群患者の情報を集め、世界へ発信している<sup>8)</sup>。上記サイトでは、各自己炎症症候群における、現在まで報告されてきた突然変異の部位などの情報が得られる仕組みになっている。

3年に1度、自己炎症症候群研究者が集まり会議が開かれ(The International Congress on FMF and Systemic Autoinflammatory Diseases: FMF SAID)、疫学、病態、病因、定義などについて話し合いが行われている。2005年は、米国のNIHで議論され、また、2008年4月には、イタリアのローマで第5回目の会議が開かれた。Kastner博士は、‘The expanding autoinflammatory galaxy’の演題の中で、‘auto-inflammatory

表 2 自己炎症症候群の分類(文献<sup>5</sup>より改変)

I.	hereditary periodic syndromes
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● familial Mediterranean fever (FMF)</li> <li>● hyper-IgD with periodic fever syndrome (HIDS)</li> <li>● TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)</li> <li>● cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS)</li> <li>· chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular syndrome (CINCA syndrome)</li> <li>· neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID)</li> <li>· Muckle-Wells syndrome (MWS)</li> <li>· familial cold urticaria (FCU)/familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS)</li> </ul>
II.	idiopathic febrile syndromes
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● syndrome of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenopathy (PFAPA)</li> <li>● systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (SOJIA)</li> <li>● adult-onset Still's disease (AOSD)</li> </ul>
III.	granulomatous disorders
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● chronic granulomatous synovitis with uveitis and cranial neuropathy (Blau syndrome)</li> <li>● early onset sarcoidosis (EOS)</li> <li>● Crohn's disease (CD)</li> </ul>
IV.	pyogenic disorders
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● syndrome of pyogenic arthritis with pyoderma gangrenosum and acne (PAPA)</li> <li>● chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) and congenital dyserythropoietic anemia (Majeed syndrome)</li> <li>● synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome (SAPHO)</li> </ul>
V.	hemophagocytic disorders
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● primary hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)</li> <li>● macrophage activation syndrome (MAS)</li> </ul>
VI.	complement disorders
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● hereditary angioedema</li> </ul>
VII.	vasculitic syndromes
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Behçet's disease (BD)</li> </ul>
VIII.	metabolic disorders
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● gout</li> <li>● pseudogout</li> </ul>

(自己炎症)'の定義について、次の3項目をあげている。

1) episodes of seemingly unprovoked inflammations(一見したところいわれのない炎症が存在)

2) absence of high titer of autoantibody or auto-reactive T cell(高力価の自己抗体や自己反応性T細胞が存在しない)

3) inborn error of innate immunity(自然免疫の先天異常の存在)

定義は、今後変遷する可能性があるが、本稿では、病態がほぼ解明され、我が国でも報告が増えている狭義の自己炎症症候群、遺伝性周期

熱症候群と最近報告された新しい自己炎症症候群を中心に解説する。

## 2. 自己炎症症候群の特徴

遺伝性周期熱症候群の特徴を表3に示す。発症年齢は、一部のFMF、TRAPS、MWS以外は、乳児-幼少時期であり、小児科医へのこれらの疾患の啓蒙が必要である。臨床症状は、各疾患で異なるが、共通の症状としては、周期熱、皮疹、関節症状がある。これらの3つの症状は、他の膠原病・膠原病類似疾患でも多くみられるため、それらの疾患との鑑別が必要である。各疾患について、簡単に解説する<sup>7-14)</sup>。



表3 遺伝性自己炎症症候群の特徴

疾患名	遺伝様式	遺伝子名 (遺伝子座)	責任タンパク	発症年齢	発熱/症状 悪化期間	臨床症状	アミロイドーシス	治療
① FMF	常劣	<i>MEFV</i> (16p13)	pyrin	5-20歳	1-3日	丹毒様紅斑, 関節炎, 漿膜炎 (腹痛・胸痛)	あり	コルヒチン
② TRAPS	常優/ sporadic	<i>TNFRSF1A</i> (12p13)	TNFR1	2週-50歳代	1-4週	移動性発疹, 関節炎, 漿膜炎 (腹痛・胸痛)	10-15%	エタネルセプト ステロイド
③ CAPS								
1) FCAS	常優	<i>CIAS1</i> (1q44)	cryopyrin	1歳以下	24時間 以内	寒冷誘発じんま疹様, 結膜炎, 関節痛, 四肢痛	まれ	アナキンラ
2) MWS	常優	<i>CIAS1</i> (1q44)	cryopyrin	小児期	2-3日	感音性難聴, じんま疹様, 結 膜炎, 関節炎, 腹痛	25%	アナキンラ
3) NOMID/ CINCA	常優/ de novo	<i>CIAS1</i> (1q44)	cryopyrin	1歳以下	持続的	感音性難聴, じんま疹様, 視 神経乳頭浮腫, 関節障害, 特 有の顔貌, 成長障害	成人期に出現	アナキンラ
④ HIDS	常劣	<i>MVK</i> (12q24)	mevalonate kinase	1歳以下	3-7日	斑丘疹様発疹, 頸部リンパ節 腫脹, 腹部症状(下痢), 関節 炎	まれ	スタチン ステロイド
⑤ PAPA	常優	<i>CD2BP1</i> (15q24)	Pstpip1	幼少期	様々	壊疽性膿皮症, 嚢胞性アクネ, 無菌性関節炎	報告なし	ステロイド エタネルセプト アナキンラ
⑥ Blau syn.	常優	<i>NOD2</i> (16q12)	Nod2	5歳未満	様々	苔癬様皮膚炎, 関節炎(指趾 の屈曲拘縮), ブドウ膜炎	報告なし	ステロイド インフリキシマブ アナキンラ

### 1) FMF

周期熱と漿膜炎(腹膜炎, 胸膜炎)を特徴とする世界で 10 万人以上の患者が存在するといわれる最も患者が多い遺伝性周期熱症候群である。大関節中心の単関節炎も併発, なかには, 1 カ月以上遷延する場合(protracted arthritis)もある。漿膜や滑膜への著明な多核白血球浸潤が特徴で, それが症状発現にも関連している。FMF は, 第 16 番染色体に存在する *MEFV* 遺伝子の変異によって発症する。*MEFV* 遺伝子がコードするタンパクは, pyrin であり, IL-1 $\beta$  産生や NF- $\kappa$ B 活性化を制御するタンパクである。病因・病態は後述する。我が国からの報告は年々増加傾向であるが, すべて E148Q, あるいは M694I の変異を含んでいる。ただし, E148Q の変異は, 我が国の健常人にも十数%存在することから, 症状をよく観察して診断をつける必要がある。コルヒチンが特効薬であり, 使用されるようになってから, アミロイドーシスを合併する頻度も低下した。

### 2) TRAPS

発熱期間が長い周期熱, 腹痛, 筋肉痛, 発疹, 関節痛・関節炎, 眼症状, 胸膜炎, など多彩な症状を示す。最近では, 心外膜炎, 血管炎, 神経症状などの合併も報告されている。発熱期間は平均 14 日で, FMF より長い。TRAPS の生命予後を左右する二次性アミロイドーシスは, TRAPS 患者の約 14%に合併するが, 多くがシスチン残基の突然変異である。TRAPS は, ① TNFRSF1A(TNFR1)分子の切断異常により細胞表面にとどまり, TNF からの反応が持続するため, 発熱などの様々な TRAPS 症状が出現する場合, ② TNFR1 分子が internalization される時, plasma membrane が陥入し, 細胞外部分は plasma membrane の中に取り込まれ, その過程で NF- $\kappa$ B の活性化が誘導される場合, ③ 細胞表面に発現されない TNFR1 分子が, TNF と無関係に細胞内で凝集し, NF- $\kappa$ B の活性化やアポトーシス誘導を生じている場合, などが報告された。これまで細胞への遺伝子導入に基づく研究が主であったが, 導入する細胞の違いによって結果が異なり, 実験システム自体に問

題があることが指摘されるようになった。最近, TRAPS 患者から得られた末梢血を利用して, 異常を検討し, 病因・病態へ結びつける試みがなされている<sup>15)</sup>。治療として, コルヒチンは無効で, ステロイド剤の効果はあるが, 発作の回数は減少できない。生物学的製剤エタネルセプト(TNFR2 融合タンパク)が使用され, 発作の回数の減少とステロイド剤の減量ができたとの報告がある。エタネルセプトが全く効かない症例, また, 同じ生物学的製剤のインフリキシマブでは, 症状の悪化がみられた症例も存在する。近年, IL-1 を中和するアナキンラが, TNF 関連の生物学的製剤無効の TRAPS 症例に有効であるとの報告が増えてきた。

### 3) CAPS

同じ cryopyrin の異常であるが, 臨床症状が異なる 3 疾患の総称である。症状が最も軽い家族性寒冷じんま疹(FCAS)は, 寒冷曝露後に発熱, じんま疹様皮疹, 関節痛, 結膜炎などをきたす疾患である。次に症状が重い Muckle-Wells 症候群(MWS)は, 発熱, じんま疹様皮疹, 関節炎, 結膜炎などの発作を繰り返し, アミロイドーシスを約 25%に合併する。感音性難聴が徐々に進行することが特徴である。小児期から難聴があり, 大人になって診断がつく症例がある。最も重症の病型を示す CINCA 症候群は, 新生児期に発症し, 発熱, じんま疹様皮疹, 中枢神経病変, 関節症, 精神発達遅滞, リンパ節腫脹などを特徴とする。北米では, NOMID (neonatal onset multisystem inflammatory syndrome)と呼ばれる。責任遺伝子は, *CIAS1* (cold-induced autoinflammatory syndrome 1)で, そのコードするタンパクが, cryopyrin (NALP3, PYPAF1)である。突然変異した cryopyrin は IL-1 $\beta$  の持続産生と NF- $\kappa$ B 活性化を導き, 慢性的な炎症反応が生じる。ヒト IL-1 受容体アンタゴニストである生物学的製剤のアナキンラが有効である。

### 4) HIDS

乳幼児期からの周期熱, 頸部リンパ節腫脹, 関節痛・関節炎, 腹痛, 下痢, 嘔吐, 発疹を示し, 血清 IgD 値上昇, 尿中メバロン酸排泄増加

を特徴とする疾患である。HIDSは、メバロン酸経路におけるメバロン酸キナーゼ(MK)活性低下が原因である。発熱の機序としては、MK活性低下によるメバロン酸の蓄積、イソプレノイド化合物減少に伴う細胞内シグナル伝達物質低下によるIL-1 $\beta$ の産生亢進が考えられている。MKは、温度上昇に伴い、酵素活性が低下することから、体温上昇によって、炎症が更に増大する。脂質異常症治療薬HMG-CoA還元酵素阻害剤が、メバロン酸の蓄積を減らし、有効である。

### 5) PAPA

無菌性関節炎、壊疽性膿皮症、嚢胞性アクネを特徴とする症候群で関節・皮膚の病変は、一見、感染症が原因と考えられるほど炎症所見が激しいが、培養しても細菌は同定されず無菌である。関節液中には好中球が集まっており、関節軟骨の破壊も強い。下肢に多い皮膚潰瘍も壊疽性膿皮症の所見であるが、無菌である。疾患責任遺伝子として同定されたCD2BP1/PSTPIP1がコードするタンパクCD2BP1は、FMFの責任タンパクであるpyrinと結合する。CD2BP1の変異が存在するPAPA患者では、pyrinとの結合が増加する。後述するが、pyrinは炎症が進む経路を抑制していることから、CD2BP1への結合が増加することによってその抑制が効かなくなり、そのためPAPA患者では局所の炎症が増大するのではないかと考えられている。

### 6) Blau 症候群

乳幼児期に発症し、皮膚炎、関節炎、ブドウ膜炎を3主徴とする常染色体優性遺伝疾患である。肉芽腫形成を特徴とするが、遺伝形式が明白でない孤発例を若年発症サルコイドーシスと呼ぶ。症状が同一であることから、2疾患をpediatric granulomatous arthritisと呼ぶことが提唱されている。組織は、非乾酪壊死性類上皮細胞肉芽腫である。原因遺伝子として同定されたNOD2遺伝子は、Crohn病の原因遺伝子として有名であるが、NF- $\kappa$ B活性化不全がCrohn病で生じているのに対して、Blau症候群では、逆にNF- $\kappa$ Bの恒常的活性化が生じている。治療として、ステロイド、免疫抑制剤が使用され

てきたが、近年、生物学的製剤(インフリキシマブ、アナキンラ)の有効性が報告されている。

## 3. 自己炎症症候群の病態・病因

遺伝性周期熱症候群の疾患遺伝子は同定されており、そのメカニズムも解明されつつあるが、特に、細胞質の病原体センサーというべきNLRファミリー、別名NODタンパク(nucleotide-binding oligomerization domain protein)ファミリーの発見が、遺伝性周期熱症候群をはじめとする自己炎症症候群を注目させることになった<sup>1)</sup>。20世紀末に細胞死の一つであるアポトーシス研究が盛んとなり、多くの分子が同定された。そのなかで、内因性のアポトーシス誘導において、重要な役割を果たしている分子にApaf-1(apoptotic protease activating factor-1)分子がある。Apaf-1分子は細胞質に存在し、ミトコンドリアから逸脱した酵素、チトクロームcを認識すると、お互いの分子が多量体を形成、caspase 9を活性化させる。この多量体化のメカニズムは、その分子以下の反応を増強させるためには、大変理にかなった仕組みであった。分子生物学の発展により、容易に遺伝子検索が可能となり、1999年にApaf-1分子と相同の分子が単離され、NOD1/CARD4と命名された。以降、同様にNOD2分子が発見され、Crohn病の疾患責任遺伝子であることがわかり、このNLRファミリーが注目されることとなった。2002年には、NOD1との相同性検索から同定された遺伝子(*ppaf1/NALP3*)が、CAPSの連鎖解析による責任遺伝子(*CIAS1*)であることも判明した。その遺伝子産物が、cryopyrinである。

NLRファミリーは、基本骨格として核酸結合性多量体化ドメイン(NOD)をもち、N末側に下流分子と結合するエフェクタードメインを、C末に病原体を認識するセンサードメインをもつ(図1)。チトクロームcが、Apaf-1分子のセンサードメインに結合したように、細菌やウイルスの成分、結晶成分などが、各NLRファミリー分子のセンサードメインに結合、多量体化が生じ、下流への反応が増強し、炎症をはじめ多くの反応が生じる。

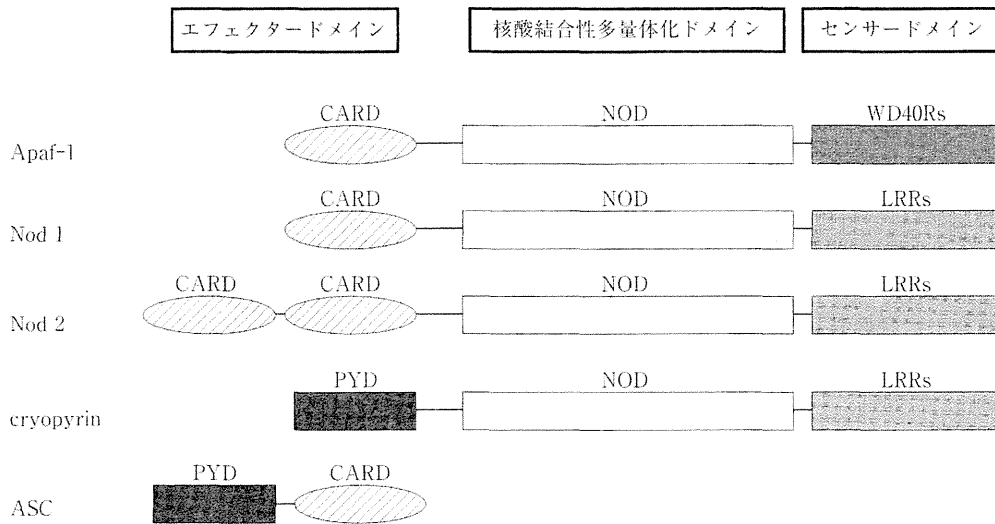


図1 NLRファミリー分子の構造

基本骨格は、N末側に下流分子と結合するエフェクタードメイン、中央に核酸結合性多量体化ドメイン(NOD)、C末に病原体を認識するセンサードメインの3つからなる。

CARD: caspase recruitment domain, NOD: nucleotide-binding oligomerization domain, LRRs: leucine rich repeats, PYD: pyrin domain.

次に、FMFとCAPSのこれまでにわかっている病態を解説する<sup>17)</sup>。FMFの責任タンパクはpyrinであるが、CAPSの責任タンパクcryopyrinと関連がみられる。図2のように、細胞質内でASC(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD)/cryopyrin complex, procaspase-1, caspase-1/cardinal complexが会合する。特にこの巨大なタンパク質複合体をinflammasomeと呼ぶ。caspase-1によって、pro IL-1 $\beta$ はIL-1 $\beta$ に変換される。この経路には、暴走しないように抑制があらかじめかかっている。cryopyrinは、細胞内では活性化されないように構造上折りたたまれ、自己抑制されている。また、ASCはpyrinと結合してASC sequesteredとなり、ASCとactive cryopyrinとの結合が結果的に抑制される。このような仕組みで、正常ではこれらの反応は最小限に食い止められている。ところが、FMF患者の場合、pyrinに突然変異がみられ、ASCとの結合が抑制される。そのため、フリーのASCが多く供給され、ASC/cryopyrin complexが増加する。一方、CAPS患者の場合、cryopyrinに突然変異が

みられ、自己抑制がかからず、active cryopyrinが多く供給される。結果的に、ASC/cryopyrin complexが増加する。FMF患者、CAPS患者ともに、ASC/cryopyrin complex, procaspase-1, caspase-1/cardinal complexが会合し、多量体化する。多量の活性化されたcaspase-1によって、pro IL-1 $\beta$ はIL-1 $\beta$ に変換され、多量のIL-1 $\beta$ が産生される(図2)。これらの反応の過程で、詳細はまだ解明されていないが、NF- $\kappa$ Bの活性化も生じる。

#### 4. 新しい自己炎症症候群

2008年4月には、イタリアのローマで第5回目のFMF SAID会議が開かれたが、そのなかで新しい自己炎症症候群‘中條病’が、和歌山県立医科大学皮膚科学教室の金澤伸雄先生から発表された。本稿では、この疾患を紹介する。

中條病は、我が国からの報告しかない新しい自己炎症疾患である。1例目は、昭和14(1939)年東北帝國大學医学部皮膚科・泌尿器科学教室の中條敦先生が発表された<sup>18)</sup>。以降この疾患は、現在広島でご開業の杉野禮俊先生が、

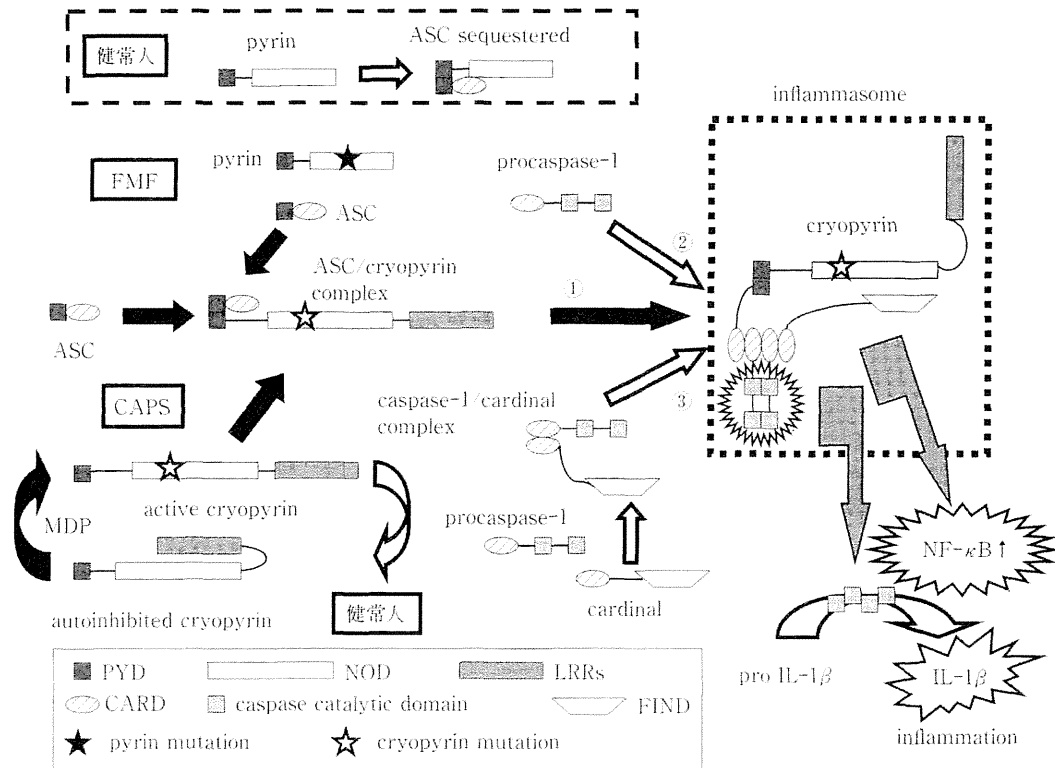


図2 FMFとCAPSの病態(文献<sup>17</sup>より改変)

1. ASC/cryopyrin complex. 2. procaspase-1. 3. caspase-1/cardinal complexが結合して、caspase-1が産生。pro IL-1βはIL-1βに変換される。cryopyrinは、細胞内では活性化されないように構造上折りたたまれ、自己抑制されている。また、ASCはpyrinと結合してASC sequesteredとなり、ASCとactive cryopyrinとの結合が抑制されている。

FMF患者の場合、pyrinに突然変異がみられ、ASCとの結合が抑制。ASC/cryopyrin complexが増加する。一方CAPS患者の場合、cryopyrinに突然変異がみられ、active cryopyrinが多く供給。ASC/cryopyrin complexが増加する。FMF患者、CAPS患者ともに、ASC/cryopyrin complex、procaspase-1、caspase-1/cardinal complexが会合、多量体化し、多量の活性化されたcaspase-1が産生、pro IL-1βはIL-1βに変換され、多量のIL-1βが産生される。これらの反応の過程でNF-κBの活性化も生じる。

PYD: pyrin domain. NOD: nucleotide-binding oligomerization domain. LRRs: leucine rich repeats. CARD: caspase recruitment domain. MDP: muramyl dipeptide.

和歌山県立医科大学 小児科学教室におられた頃熱心に研究され、昭和61(1986)年、'partial lipodystrophyに酷似した外観を呈し、凍瘡様皮疹、長く節くれだった指、基底核石灰化を伴い、炎症反応陽性を示す遺伝性疾患の4小児例'として日本小児科学会へ発表。日本小児科学会雑誌(第90巻、p727)へも掲載された。本疾患に対しての欧文誌発表は4編あるが<sup>19,20</sup>。これだけ興味深い症状を示しながら、世界ではまだ注目されていない。'中條病'の特徴を以下に列挙

する。

- (1) 常染色体劣性遺伝(両親血族婚)。ただし、孤発例の報告あり
- (2) 反復する高熱
- (3) 皮下脂肪減少と同部位の筋萎縮(顔面、上肢中心)
- (4) 関節拘縮、肥大性骨骨膜炎
- (5) 再発性、ステロイド反応性皮疹(凍瘡様皮疹、紅斑、ヘリオトロブ疹)
- (6) 精神遅滞(必発でない)

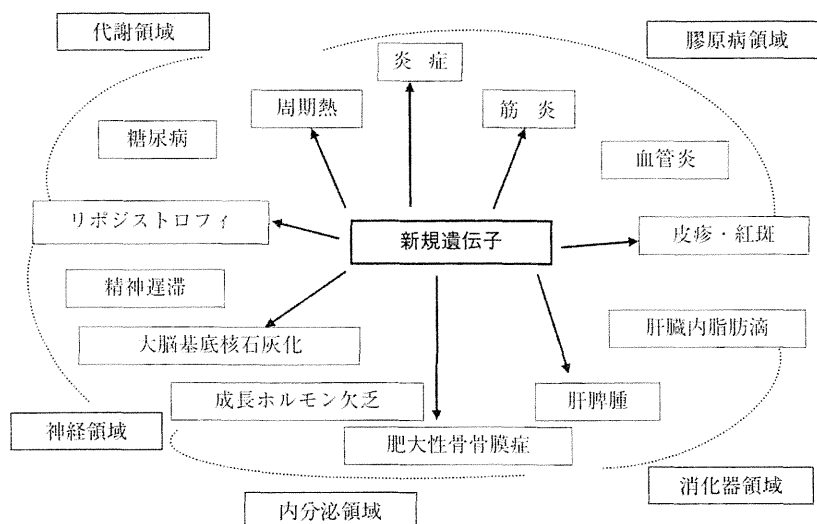


図3 中條病の疾患遺伝子と関連分野

中條病の多彩な症状から想像される疾患領域を図示した。

- (7) 巨大舌(必発でない)
  - (8) 肝脾腫
  - (9) 両側伸展性足底反射・腱反射消失
  - (10) 炎症反応, 高ガンマグロブリン血症, NK 活性低下
  - (11) 大脳基底核石灰化
  - (12) 心電図異常(ST 低下)
- このように, 多彩な症状を示す疾患であるが, この疾患遺伝子はいまだに同定されていない。この疾患遺伝子は, 図3のように多くの分野にかかわる遺伝子と想像される。著者らは, 常染色体劣性遺伝形式であることを利用して, SNPs の遺伝子チップを使用, 遺伝子座を同定した。現在, 疾患責任遺伝子を検索している。

### 5. 自己炎症症候群研究の意義

自己炎症症候群を研究する意義について下記に列挙した。

#### a. 疾患分類

これまでどの範疇にもあてはまらない疾患, 分類したがしっくりいかない疾患が存在する。例えば, 小児科領域の若年性特発性関節炎の全身型(SOJIA)は, 高熱を伴い全身症状が強く, 関節型とは異なる臨床症状・臨床経過を示す。自己免疫学的機序が明確でなかったが, これま

で自己免疫疾患として分類されていた。このような疾患を新たに自己炎症症候群として分類できる可能性がある。

#### b. 治療薬

原因が明確な多くの遺伝性周期熱症候群では, 有効な治療薬が存在する。正しく診断できれば, 特効薬を使用して症状が軽快することが多い。

#### c. ポストゲノムの時代のタンパク機能解析

ヒト遺伝子がすべて解読されたポストゲノム時代の昨今においては, 遺伝子がコードするタンパクがどのような機能をもつかを解析することに研究はシフトしている。これまで, 多くのノックアウトマウスが作成され, それを利用して, コードするタンパクの機能が証明されてきた。しかし, マウスとヒトとは異なる部分が多く, ヒトの疾患を想定した場合, マウスでは説明がつかない複雑なメカニズムであることが多い。遺伝子異常から明白なフェノタイプがヒトに出現する‘自己炎症症候群’を研究することで, ヒトの遺伝子がコードするタンパクの機能が解明できると考えられる。自己炎症症候群では, 一つの遺伝子異常によってヒトに生じる症状が明白であり, その遺伝子がコードするタンパクのヒトでの役割が解明される可能性がある。つまり, ポストゲノムの時代の有力なツールとな

りうる。

### おわりに

新しい概念 'autoinflammatory syndrome(自己炎症症候群)' について解説した。まだ概念が提唱されて間もないため、どの疾患がその範疇に入るのか、意見が分かれるところである。欧米の疾患と思われていた遺伝性周期熱症候群は、我が国にも存在が確認され、今や不明熱の鑑別にあげなければならなくなっている。今後、我が国における症例の蓄積が必要である。全国には不明熱患者は多く、診療の場で困っておられる医師も多い。著者らは、平成20(2008)年7月に全国の有志の先生方と全国規模で '自己炎症

疾患研究会' を立ち上げた。本邦症例の蓄積、ガイドライン作成などを行っていく予定である。

我が国における周期熱、慢性の炎症を繰り返す症例を一例一例詳細に検討することは、自己炎症症候群の病因解明にとどまらず、まだ不明な慢性炎症疾患のメカニズムにも迫れるものと期待している。

追記 この原稿をお読みになった先生方やお知り合いの先生で、不明熱・周期熱患者(原因不明の38.3℃以上の発熱が3週間以上持続し周期的に出現する)の診療をされている方は、ご遠慮なく idah@net.nagasaki-u.ac.jp までご連絡ください。

### ■ 文 献

- 1) McDermott MF, et al: Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* **97**: 133-144, 1999.
- 2) Galon J, et al: *TNFRSF1A* mutations and autoinflammatory syndromes. *Curr Opin Immunol* **12**: 479-486, 2000.
- 3) Hull KM, et al: The expanding spectrum of systemic autoinflammatory disorders and their rheumatic manifestations. *Curr Opin Rheumatol* **15**: 61-69, 2003.
- 4) Touitou I, et al: Identifying mutations in autoinflammatory diseases: Towards novel genetic tests and therapies? *Am J Pharmacogenomics* **4**: 109-118, 2004.
- 5) Kastner DL: Hereditary periodic Fever syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*: 74-81, 2005.
- 6) Galeazzi M, et al: Autoinflammatory syndromes. *Clin Exp Rheumatol* **24**: S79-85, 2006.
- 7) Martinon F, et al: Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* **440**: 237-241, 2006.
- 8) Touitou I, et al: Infervers: an evolving mutation database for auto-inflammatory syndromes. *Hum Mutat* **24**: 194-198, 2004.
- 9) Ryan JG, Goldbach-Mansky R: The spectrum of autoinflammatory diseases: recent bench to bedside observations. *Curr Opin Rheumatol* **20**: 66-75, 2008.
- 10) Stojanov S, Kastner DL: Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol* **17**: 586-599, 2005.
- 11) Farasat S, et al: Autoinflammatory diseases: clinical and genetic advances. *Arch Dermatol* **144**: 392-402, 2008.
- 12) Glaser RL, Goldbach-Mansky R: The spectrum of monogenic autoinflammatory syndromes: understanding disease mechanisms and use of targeted therapies. *Curr Allergy Asthma Rep* **8**: 288-298, 2008.
- 13) Gattorno M, et al: Diagnosis and management of autoinflammatory diseases in childhood. *J Clin Immunol* **28**(Suppl 1): S73-83, 2008.
- 14) Shinkai K, et al: Cryopyrin-associated periodic syndromes and autoinflammation. *Clin Exp Dermatol* **33**: 1-9, 2008.
- 15) Nedjai B, et al: Abnormal tumor necrosis factor receptor I cell surface expression and NF-kappaB

- activation in tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum* **58**: 273-283, 2008.
- 16) Inohara N. et al: NOD-LRR proteins: role in host-microbial interactions and inflammatory disease. *Annu Rev Biochem* **74**: 355-383, 2005.
  - 17) Brydges S. Kastner DL: The systemic autoinflammatory diseases: inborn errors of the innate immune system. *Curr Top Microbiol Immunol* **305**: 127-160, 2006.
  - 18) 中條 敦: 凍瘡ヲ合併セル續發性肥大性骨骨膜症. *皮膚科泌尿器科雑誌* **45**: 77-86, 1939.
  - 19) Kitano Y. et al: A syndrome with nodular erythema, elongated and thickened fingers, and emaciation. *Arch Dermatol* **121**: 1053-1056, 1985.
  - 20) Oyanagi K. et al: An autopsy case of a syndrome with muscular atrophy, decreased subcutaneous fat, skin eruption and hyper gamma-globulinemia: peculiar vascular changes and muscle fiber degeneration. *Acta Neuropathol* **73**: 313-319, 1987.
  - 21) Tanaka M. et al: Hereditary lipo-muscular atrophy with joint contracture, skin eruptions and hyper-gamma-globulinemia: a new syndrome. *Intern Med* **32**: 42-45, 1993.
  - 22) Kasagi S. et al: A case of periodic-fever-syndrome-like disorder with lipodystrophy, myositis, and autoimmune abnormalities. *Mod Rheumatol* **18**: 203-207, 2008.



## 家族性地中海熱

Familial Mediterranean fever

上松一永 右田清志

Kazunaga ASEMATSU<sup>1,2</sup> and Kiyoshi Migma<sup>3</sup>

信州大学医学系研究科感染防御学<sup>1</sup>, 同医学部小児科<sup>2</sup>, 国立病院機構長崎医療センターリウマチ科<sup>3</sup>

◎家族性地中海熱(FMF)は、漿膜炎などを反復する自己炎症疾患(autoinflammatory diseases)である。典型例では月に1回ほどの発熱を繰り返す。発熱期間は数日以内で、発熱に伴って激しい腹痛か胸背部痛を訴える。発熱時にはCRPは10 mg/ml以上と高値になり、発作間欠期にはその値は正常化する。本症は炎症を制御する分子群の異常によって発症する自己炎症疾患のなかでも代表的な疾患であり、責任遺伝子 *MEFV* (蛋白は pyrin) が同定されている。治療は好中球機能を抑制するコルヒチンが大多数例で奏効する。また、発熱期間が比較的長く、さまざまな随伴症状を呈し、*MEFV* の exon 3 に変異がみられる非典型例が見出されている。



自己炎症疾患、家族性地中海熱(FMF)、漿膜炎、腹痛

家族性地中海熱(familial Mediterranean fever : FMF)は、無菌性漿膜炎発作と寛解を繰り返す周期性発熱発作を特徴とする常染色体劣性遺伝の疾患で、ユダヤ系の民族を中心にアルメニア、トルコ、アラブの人びとに多い。FMFの責任遺伝子 *MEFV* (Mediterranean fever) が同定され、その遺伝子産物である pyrin の変異が病態に深くかかわっていることが明らかになった。わが国では1976年にはじめて症例報告されたが、*MEFV* 遺伝子変異を有する症例が記載されたのは2002年のShinozakiら<sup>1)</sup>、およびTomiyamaらが最初である。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わが国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。FMFには典型例とincomplete(不完全あるいは非典型例)があり<sup>2)</sup>、本稿では典型的なFMFの臨床臨床像を中心に述べ、さらに非典型例(*MEFV* exon 3 variants)<sup>3)</sup>についても概説する。

tional FMF Consortium)は、詳細な連鎖解析によってその遺伝子座を染色体16p13.3に絞り込み、責任遺伝子 *MEFV* を同定。その遺伝子産物を pyrin と命名した<sup>4)</sup>。ほぼ同時にフランス家族性地中海熱研究会(French FMF Consortium)によっても同様の結果が示された。

本症はおもに常染色体劣性遺伝である。FMF責任遺伝子産物 pyrin はインフラマソームとよばれ、炎症において中心的な役割を果たしているシグナル伝達複合体の構成分子である。インフラマソームは炎症性サイトカインであるIL-1β/IL-18活性化の舞台であり、pyrinはインフラマソームの活性化を調節している。FMF患者において pyrin 変異は多数報告されているが、地中海沿岸でもっとも頻度の高いものは、M694V, M680I, M694I, E148Q, V726Aの5つである<sup>5)</sup>。

わが国では、*MEFV* の第2エクソンにあるE148Qと、第10エクソンにあるM694Iのヘテロ接合体が多く認められる<sup>6)</sup>。M680I変異は1例のみで、M694Vは見出されていない(図1)。第2エクソンのE148Qはヘテロ接合体で健常人の23%

### 家族性地中海熱の原因と遺伝子変異

1997年に国際家族性地中海熱研究会(Interna-

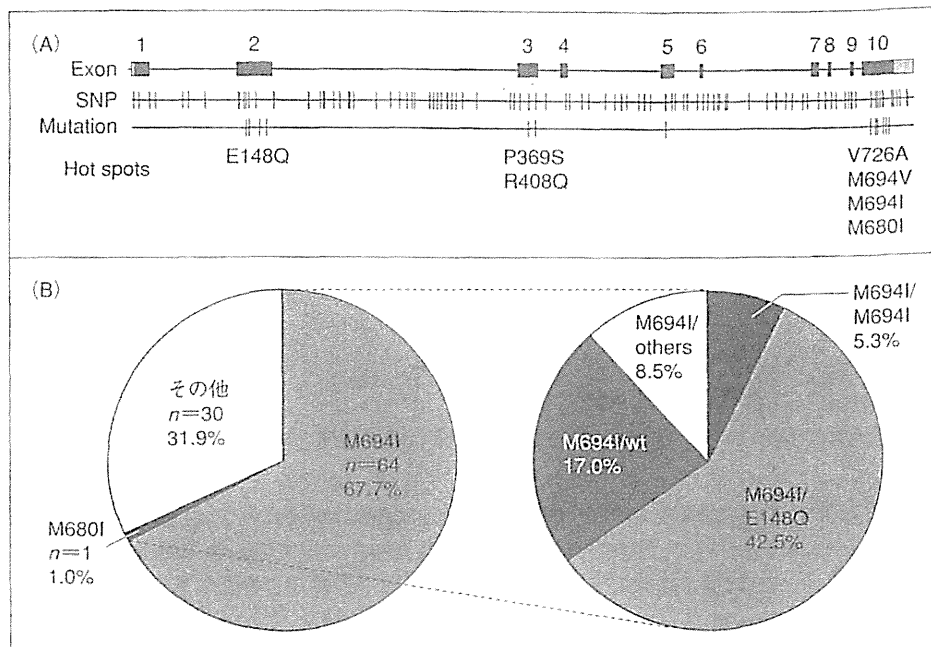


図 1 わが国における典型的家族性地中海熱の遺伝子変異

文献<sup>6)</sup>に自験例を加え 105 例を対象とした。

A: FEMV 遺伝子の変異部位と SNP 部位(理化学研究所 mutation@aglance : <http://rapid.rcai.riken.jp/mutation/>から引用)。

B: わが国における FMF 患者の M694I 変異を有する割合(左)と M694I 変異の詳細(右)。

表 1 家族性地中海熱の臨床的診断基準 (Tel-Hashomer criteria)

Major criteria	
1-4.	典型的発作
1.	腹膜炎(非限局性)
2.	胸膜炎(片側性), または心膜炎
3.	単関節炎(股関節, 膝関節, 足関節)
4.	発熱のみ(38°C以上)
Minor criteria	
1-2.	不完全な発作は, 下記の部位のひとつ以上を含む
1.	胸膜炎, または心膜炎
2.	単関節炎(股関節, 膝関節, 足関節)
3.	労作後の下肢痛
4.	コルヒチンの良好な反応性

Major criteria の 1 項目以上, または Minor criteria の 2 項目以上で診断。典型的 FMF 発作は 38°C 以上の発熱を伴う発作が 12 時間~3 日間続き, 同じ型の発作を 3 回以上繰り返す。不完全な発作とは, 以下の 1~2 項目において典型的な発作とは異なる。①発熱が 38°C 未満, ②発作期間が 6 時間~1 週間, ③腹痛発作の間に, 腹膜炎所見がないか, 限局性の腹膜炎, ④上記の関節以外に関節炎を認める。

が保有するため, SNP(ポリモリフィズム)と考えられる。したがって, E148Q のホモ接合体では FMF は発症しない。おそらく, M694V, M680I, M694I, V726A などの変異に, SNP である E148Q が接合すると発症すると考えられる。

### 診断基準

FMF の診断基準としては Tel-Hashomer criteria が用いられる(表 1)<sup>2)</sup>。しかし, Tel-Hashomer criteria は典型的な発作と不完全な発作を含むためわかりにくい。平成 21 年度厚生労働科学研究費(難治性疾患克服研究)“わが国における家族性地中海熱の実態調査”研究班(右田清志班長)では, わが国における典型的な FMF の発症頻度などを調査する目的として, Tel-Hashomer criteria をもとに, あらたに典型的家族性地中海熱の診断基準を作成した(表 2)。本基準では 3 日以内の発熱を必須項目とし, 随伴症状, 炎症検査所見, コルヒチンの有効性を加えた<sup>7)</sup>。

表 2 家族性地中海熱の診断基準(典型例)  
(Tel-Hashomer criteria を改変)

1. 12 時間～3 日間続く 38°C以上の発熱を 3 回以上繰り返す
2. 発熱時の随伴症状として,
  - a. 非限局性の腹膜炎による腹痛
  - b. 胸膜炎による胸背部痛
  - c. 関節炎(股関節, 膝関節, 足即関節)
  - d. 心膜炎
  - e. 精巣漿膜炎
  - f. 髄膜炎による頭痛
 a～fのいずれかを伴う
3. 発熱時に CRP や血清アミロイド A(SAA)など炎症検査所見の著明な上昇を認めるが, 発作間欠期にはこれらは消失する
4. コルヒチンの予防内服によって発作が消失する

必須項目の 1 と, 2～4 のいずれかを 1 項目以上認める場合に診断。

### 臨床症状(典型例)

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・関節痛である(表 3)。性差はなく, おもに常染色体劣性遺伝を呈する。以下に, 典型的 FMF の臨床所見を述べる。

#### 1. 発症時期

FMF の発症年齢は 5～20 歳に多いが, 幼児期に徴候がみられることがあり, 成人でも発症する。『Nelson Textbook of Pediatrics 18<sup>th</sup>』の記述に基づく, 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, 53 歳で発症した例が報告されている。著者らのわが国における解析では 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<sup>6)</sup>。

#### 2. 発熱

突然高熱を認め, 半日から 3 日間持続する。発熱期間が短いことが特徴である。発熱はほぼ必発であり, 38°C以上の発熱がみられ, 投薬をしなくても自然に解熱する。発熱間隔は 2～6 週間で 4 週間ごとが多い。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 カ月ごとの発熱が典型的である。運動, 心理的なストレス, 感染, 手術などが発作の引き金になる可能性がある。女性患者では約半数が生理時に一致する。炎症を繰り返すものの発熱が軽度あるいは無熱で発見が遅れる例がきわめてまれにみられる。

#### 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 線写真にてニボー所見を認めることもある。とき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多い。

#### 4. 胸膜炎

胸膜炎による胸痛がみられ, 胸水貯留を認めることもある。胸背部痛として背中への痛みを訴えることもある。胸膜炎による痛みのため深く息ができず, 呼吸が浅く速くなることが発作時の特徴である。本症は漿膜炎による激しい腹痛や胸背部痛が特徴的であるが, 発作時には腹痛か胸痛のどちらかを伴い併発しないことが多い。

#### 5. 関節炎

関節炎または関節痛の頻度は諸外国では 85%と多いが, 人種により異なっており, わが国の随

表 3 わが国における典型的家族性地中海熱の臨床像

	日本 n=105 (%)	Jews(1967) <sup>7)</sup> n=455 (%)	Turkey (2009) <sup>8)</sup>	
			Early onset n=183 (%)	Adult onset n=77 (%)
発熱	103(98.9)	455(100)	166(90.7)	69(89.6)
腹痛	64(59.1)	432(95)	168(91.8)	71(92.2)
胸背部痛	50(53.7)	136(40)	52(28.4)	16(20.8)
関節炎	24(23.6)	350(77)	89(48.6)	26(33.8)
紅斑	8(8.6)	209(46)	59(32.4)	15(19.5)
心膜炎	1(1.0)	—	—	—
アミロイドーシス	5(5.3)	125(26)	7(3.8)	0(0)

文献<sup>6)</sup>に自験例を加えた 105 例のイスラム人ならびにトルコ人との比較。

伴率は 23.6% (24/105 例) である (表 3)<sup>6)</sup>。下肢の大関節(股関節, 膝関節, 足関節)の単関節炎で発症することが多く, 非破壊性である。好中球を含む関節液貯留を認める。

#### 6. その他

漿膜炎の症状としては上記のほか心膜炎や精巣漿膜炎がある。著者らも, 心膜炎を繰り返す, コルヒチン内服で改善している患児を経験している。丹毒様紅斑は関節痛に伴うことが多く, わが国では 8% でみられている (表 3)<sup>6)</sup>。下腿や大腿に労作時の筋痛を認めることがある。脾腫もときに認められるが, アミロイドーシスとは関連はない。睾丸炎, 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。

#### 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, 赤沈の亢進, CRP の上昇 (10 mg/dl 以上になる), 血清アミロイド A の上昇が認められるが, 発作間欠期にはこれらは劇的に陰性化する。白血球は増多するが, 核左方移動を認めない。プロカルシトニンも上昇することはない。一部の例で補体値が上昇する。発作時の胸部 X 線写真や腹部 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は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。

#### 治療

治療は第 1 に副腎皮質ステロイド薬の反応性について把握することが重要である。FMF は副腎皮質ステロイド薬は無効であるが, コルヒチンが大多数の症例で著効する。コルヒチンは成人で, 0.5~1.0 mg/day, 分 2 あるいは分 1 (2 mg/day は超えない) の連日内服を行い, 消化管症状などの副作用が出現した場合は減量する。著者らは, 小児においては 0.01 mg/kg, 分 1~2 から始めて, 予防できない場合は増量している。発作時のみの内服では効果がないため, 持続投与が必要である。コルヒチンが無効の難治例においては TNF 阻害薬の有効例が報告されている。アミロイドーシスを合併すると予後不良であるが, わが国における

合併例は数例把握されているのみである (表 3)。妊婦へのコルヒチン投与は影響がないとの報告があるが, 患者ごとの症状の程度や発作による胎児への影響なども考慮した総合的な判断が望まれる。

#### 不完全例 (MEFV exon 3 variants)

Tel-Hashomer criteria (表 1) では発熱, 腹膜炎, 胸膜炎, 関節炎 (股関節, 膝関節, 足関節), 心外膜炎を伴い, 典型例ではこうした発熱などの症状が 12 時間~3 日間持続することが特徴的である。注目すべきはこうした典型的な FMF 以外に, incomplete (不全型, 非典型例) として, 38°C 以下の発熱, 発作期間が 1 週間持続するもの, 腹痛が限局性あるいは腹痛はあるものの腹膜炎がないもの, 関節炎が非典型的な部位にあるもの, などをあげている点である。典型的な FMF は発熱期間が 12 時間~3 日であり, 4 日以上発熱することはない。典型例の随伴症状は腹痛, 胸背部痛, あるいは関節痛である。これに対し FMF 非典型例の範疇に入る MEFV exon 3 variants では発熱持続期間は比較的長く, 1~2 週間持続することが多く, 随伴症状として激しい腹痛や胸背部痛の合併が少ないのが特徴である<sup>3)</sup>。随伴する症状として, ①関節炎 (骨髄炎), ②難治性嘔吐, ③皮疹, ④筋痛などの TNF 受容体関連周期性症候群 (TNF-receptor-associated periodic syndrome: TRAPS) にみられる症状, ⑤周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・リンパ節炎症候群 (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis: PFAPA) 様症状など, 多彩な症状を随伴することが特徴である。MEFV 遺伝子解析では同一のアレルの exon 3 に, P369S, R408Q 変異をヘテロ接合体で認められる。また, 本症の一部では R408Q がなく P369S のみを認める場合がある。また, この約半数で exon 2 の E148Q 変異が同じアレルにみられる。コルヒチンは有効であるが, 増量が必要な場合もある。

#### おわりに

FMF は発作初期では感染症との鑑別がもっとも重要である。本症は急激には重篤な症状は呈さ