

ないため、注意深い観察、特徴的な臨床所見、血液検査およびコルヒチンの有効性から診断できる。さらに、遺伝子解析から確定診断できることが多い。また、不完全型(variants)にも注意する必要がある。本症は適切な診断治療によって患者のQOLや予後が大きく変わることが念頭におきたい。

#### 文献

- 1) Shinozaki, K. et al. : Familial Mediterranean fever in 2 Japanese families. *J. Rheumatol.*, **29** : 1324-1325, 2002.
- 2) Livneh, A. et al. : Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.*, **40** : 1879-1885, 1997.
- 3) Ryan, J. G. et al. : Clinical features and functional significance of the P369S/R408Q variant in pyrin, the familial Mediterranean fever protein. *Ann. Rheum. Dis.*, **69** : 1383-1388, 2010.
- 4) The International FMF Consortium : Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell*, **90** : 797-807, 1997.
- 5) Touitou, I. et al. : The spectrum of Familial Mediterranean Fever(FMF)mutations. *Eur. J. Hum. Genet.*, **9** : 473-483, 2001.
- 6) Tsuchiya-Suzuki, A. et al. : Clinical and Genetic Features of Familial Mediterranean Fever in Japan. *J. Rheumatol.*, **36** : 1671-1676, 2009.
- 7) Sohar, E. et al. : Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am. J. Med.*, **43** : 227-253, 1967.
- 8) Üreten, K. : Familial Mediterranean fever with chronic ascites : a case report and a review of literature. *Rheumatol. Int.*, **29** : 1477-1480, 2009.

\* \* \*

## 49 自己炎症性症候群

あげまつ かずなが\*1 / やまざき かずこ\*1 / ますもと じゅんや\*2  
上松 一永\*1 / 山崎 和子\*1 / 増本 純也\*2

\*1信州大学医学研究科感染防御学 \*2信州大学医学部病理組織学  
\*1〒390-8621 長野県松本市旭 3-1-1

**Key words** 家族性地中海熱, 蕁麻疹様皮疹, 丹毒様皮疹, 好中球浸潤, 脂肪織炎

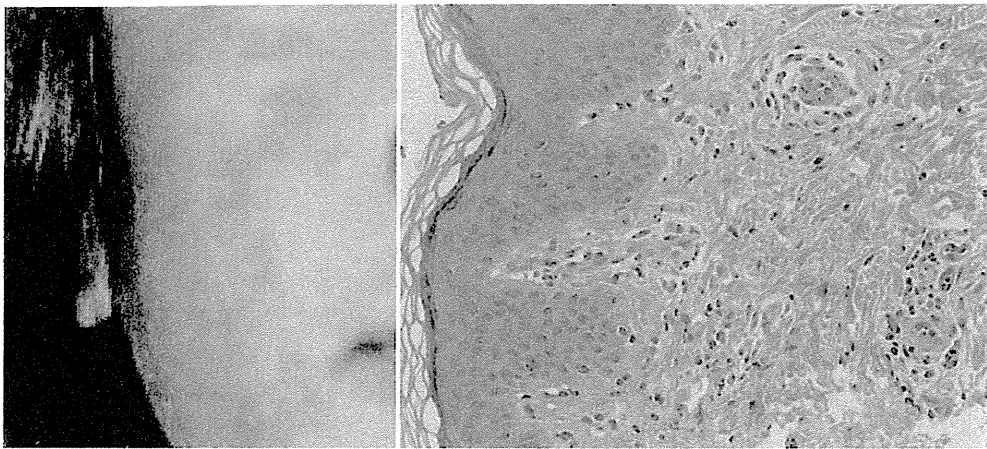


図1・Muckle-Wells 症候群  
①顔面の蕁麻疹様皮疹

②上肢皮膚生検所見 (HE 染色)。真皮上層から中層の血管周囲, 表皮真皮境界部に単核球および好中球浸潤があり, 液状変性がみられる。

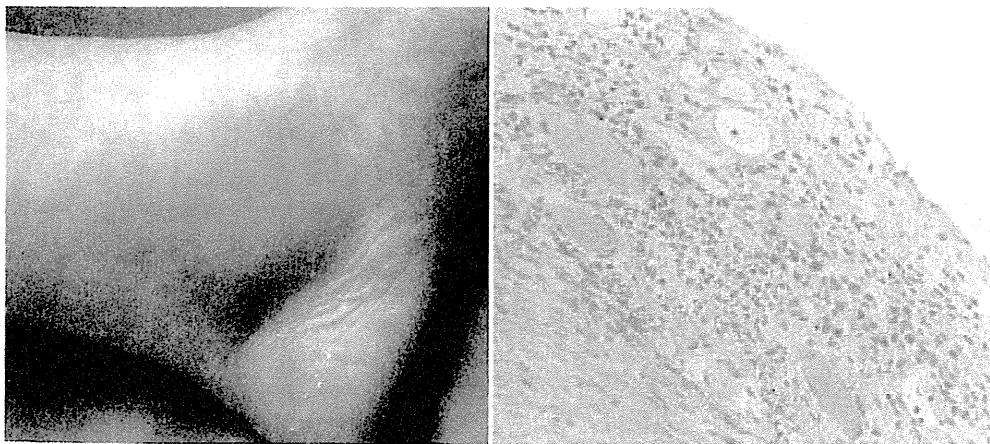


図2・家族性地中海熱

①発熱時にみられた足関節の丹毒様皮疹, 境界明瞭な痛みと腫脹を伴う紅斑が数日後に消失した。

②心膜炎を反復する家族性地中海熱の心膜病理所見 (HE 染色)。心膜に著明な好中球の浸潤を認める (長野県立こども病院・安河内聡先生提供)。

## 1 疾患の概説

炎症が持続あるいは反復する多種多様な疾患群で、特徴的な皮膚所見を呈することが多い。炎症経路において中心的な役割を果たすシグナル伝達複合体、インフラマソームが関与する疾患として、クライオパイリン関連周期性症候群、家族性地中海熱、化膿性無菌性関節炎-壊疽性膿皮症-アクネ症候群、IL-1受容体アンタゴニスト欠損症がある。また、NF- $\kappa$ B経路の疾患としてTNF受容体関連周期性症候群とBlau症候群/若年性サルコイドーシスがあり、ほかに高IgD症候群や類縁疾患が知られている。皮膚症状は自己炎症疾患の診断に重要であり、診断のポイントになる。

## 2 病気の原因

病原微生物を構成する膜成分蛋白、糖脂質、DNA、RNAあるいは鞭毛などは、toll-like receptors (TLRs)などを刺激して、炎症の主な経路でもあるNF- $\kappa$ B経路が活性化され、免疫応答が惹起される。病原微生物の成分は、細胞表面などに存在するTLRsのみならず、細胞内のセンサーにも反応することがわかってきた。この細胞内センサーは、NODファミリーに属する蛋白で、NOD-like受容体とよばれ、NF- $\kappa$ B活性や炎症性サイトカインであるIL-1 $\beta$ /IL-18のプロセッシングをインフラマソームにおいて制御している。炎症の制御が障害されて、自己炎症疾患の多くは、このセンサーあるいはその関連分子の遺伝子異常によって発症することが判明した。インフラマソームにかかわる分子群の異常では、好中球の活性化と皮疹部位への好中球浸潤を認め、NF- $\kappa$ B経路の異常では、皮膚病変に単球やマクロファージがみられる。

## 3 診断のポイント

### a. クライオパイリン関連周期性症候群（慢性乳児期発症、神経、皮膚、関節症候群/Muckle-Wells症候群/家族性寒冷蕁麻疹）

3疾患の原因遺伝子はいずれも*CIAS1*であり、そのコードする蛋白cryopyrinが関連して

いるため、これら3疾患はcryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS)と総称される。

**皮膚所見：**蕁麻疹様皮疹が顔、体幹、四肢などに認められることが診断のポイントである（図1-a）。蕁麻疹様皮疹は痒みが比較的軽度で、消退は認めるものの持続するのが特徴である。慢性乳児期発症、神経、皮膚、関節症候群では蕁麻疹様皮疹は乳児時早期からみられる。Muckle-Wells症候群や家族性寒冷蕁麻疹では発症は遅れるが、発症に伴って蕁麻疹様皮疹がみられる。家族性寒冷蕁麻疹では寒冷刺激によって誘発される。蕁麻疹治療では改善はしないが、IL-1 $\beta$ 阻害薬治療によって皮疹は劇的に消失する。皮膚生検所見は、通常の蕁麻疹に比し好中球浸潤を多く認める（図1-b）。

### b. 家族性地中海熱

月に1回くらいの発熱発作を繰り返し、発熱に伴って激しい腹痛あるいは胸痛を訴え、典型例は3日程度で自然に解熱する疾患である。

**皮膚所見：**丹毒様の皮疹が特徴的である（図2-a）。丹毒の皮疹は、溶レン菌感染症によって表皮や真皮に起こる炎症で、顔面や下腿などに生じる境界明瞭な痛みと腫脹を伴う紅斑で、きわめて家族性地中海熱の発疹に類似している。下腿とくに足関節部位に多く、発熱発作時に出現し、発熱の改善とともに数日で消退してくる。随伴頻度は低く、本邦においては家族性地中海熱患者の8%で認められている<sup>1)</sup>。皮膚病理学的には、表皮、真皮の浮腫と血管周囲へのまばらな細胞浸潤がみられる。本症では腹部、胸部の漿膜や心膜に好中球が浸潤するが（図2-b）、皮膚においても浸潤細胞は好中球を主体とし、リンパ球や組織球もみられる。血管炎はない。血管壁のC3沈着が報告されている。

### c. 化膿性無菌性関節炎-壊疽性膿皮症-アクネ症候群

皮膚と関節が障害される疾患で、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。

**皮膚所見：**壊疽性膿皮症とアクネである。幼児期に関節症状が出現、その後思春期頃に皮膚症状がみられる。壊疽性膿皮症は辺縁が崩れた

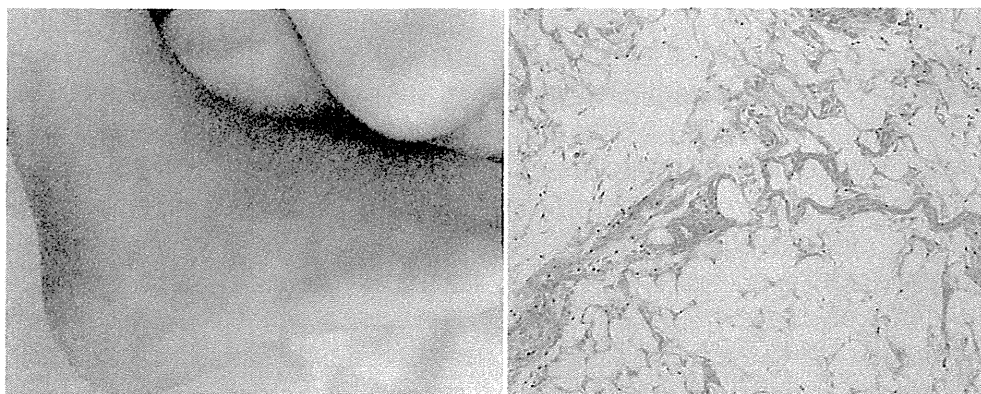


図3・TNF 受容体関連周期性症候群

併発した下腿の発疹。歩行困難な痛みを伴う紅斑がみられた。  
皮膚生検所見 (H&E 染色)。血管周囲や間質への単核球の浸潤がみられる。CD68 陽性の単球浸潤が脂肪組織にあり、脂肪織炎を認めた。

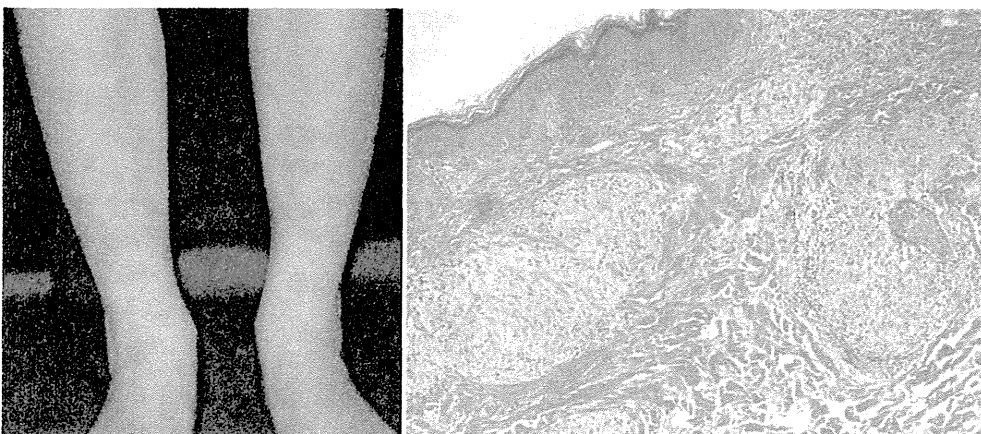


図4・Blau 症候群

皮膚所見。かさかさした粟粒大の小さな丘疹がみられる。ややうろこ状である。さわると細かな腫瘍状に触知される。  
皮膚生検所見 (H&E 染色)。非乾酪性類上皮細胞性肉芽腫を認める。

難治性の潰瘍を形成する。この潰瘍は医原的なものを含め傷のあとに生じやすい。アクネはほぼ頬発で、小結節性膿胞性、難治性で癬痕化する。皮膚生検では表在性潰瘍と好中球優位の浸潤を認める。

#### d. IL-1 受容体アンタゴニスト欠損症

IL-1 受容体アンタゴニストは生体内に存在し、IL-1 からの IL-1 受容体シグナルを抑制し炎症反応を制御している。2009 年に IL-1 受容体アンタゴニストの欠損症が同定され、乳幼児期から皮膚と骨に生命にかかわる強い炎症を生じることが判明した。新生児期から膿胞症が出現し、時間ともに皮膚の膿胞は広がってくる。皮膚生検では、広範囲に好中球の浸潤が表皮や真皮にみられる。表皮肥厚、角化亢進、毛嚢に沿った膿胞形成がみられる。

#### e. TNF 受容体関連周期性症候群

1 週間以上持続する発熱を反復し、随伴症状として嘔気を伴う広範な腹痛、筋膜炎による筋肉痛、発疹、結膜炎、関節痛などがみられる疾患である (図 3-a)。発作時は CRP などの炎症所見の著明高値を認め、発作間歇期には正常化する。発熱発作時に分節性、移動性の紅斑が筋肉痛部位にみられる。全身型 JIA の発熱時の紅斑に類似している。病理学的には、血管周囲や間質への単核球の浸潤が主体である (図 3-b)。脂肪織炎 (panniculitis) が特徴的で、CD68 陽性の単核球浸潤が脂肪組織に認められる。

#### f. Blau 症候群/若年性サルコイドーシス

若年性サルコイドーシスは 4 歳以下の乳幼児に発症し、肺門やリンパ節の病変を伴わず、関節炎、ぶどう膜炎、皮膚炎を 3 主徴とする疾患である。Blau 症候群は、症状は若年性サルコイドーシスと同様であるが、家族歴がみられる常染色体優性遺伝の疾患である。

皮膚所見：特徴的で、四肢などにうろこ状の丘疹がみられる (図 4-a)。粟粒大で表面はかさかさしている。さわるとブツブツした感じで

触手できる。副腎皮質ステロイド薬などの治療で消失する。皮膚生検では非乾酪性類上皮細胞性肉芽腫が多数散在してみられる (図 4-b)。免疫組織染色では、類上皮細胞は CD68 陽性で単核/マクロファージと考えられる。

#### g. 高 IgD 症候群

乳児期から発熱を周期的に繰り返し、随伴症状として、発疹、関節炎、消化器症状 (腹痛、下痢、嘔吐)、リンパ節腫脹などを伴う疾患である。Drenth らの 44 例の報告によると、紅斑がもっとも多い皮膚所見で 15 例に認められている。また、紅斑性丘疹が 12 例、膨疹が 9 例、紅斑性小結節が 7 例にみられている。皮膚生検所見は多様で軽度の血管炎所見がみられる。

#### h. その他の関連疾患

Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CROM, Majeed 症候群) は長骨の骨幹端が障害され、好中球性の皮膚症状を伴うことがある。ベーチェット病も自己炎症性症候群の範疇に入る炎症性疾患である。膿疱性丘疹や結節性紅斑で、病理学的には好中球浸潤を伴う血管周囲炎がみられる。全身型若年性特発性関節炎や成人発症スティル病も自己炎症性症候群に近く、弛張熱時にサーモンピンクの紅斑が出現する。

## 4 治療

クライオパイリン関連周期性症候群や IL-1 受容体アンタゴニスト欠損症の治療には、IL-1 受容体のアンタゴニスト、アナキンラや抗 IL-1β 抗体、カナキヌマブなどが第 1 選択薬である。家族性地中海熱の治療にはコルヒチンが著効し、副腎皮質ステロイド薬は無効である。化膿性無菌性関節炎-壊疽性膿皮症-アクネ症候群、TNF 受容体関連周期性症候群、Blau 症候群/若年性サルコイドーシスには副腎皮質ステロイド薬が有効であるが、副腎皮質ステロイド薬依存例には TNF 阻害薬を併用する。スタチンは高 IgD 症候群治療に有効である。

## 周期性の発熱を呈し臨床的にTNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) と診断した成人女性の1例

大谷 寛<sup>1)</sup> 中西里永子<sup>1)</sup> 山田 秀樹<sup>1)</sup> 向山 新<sup>2)</sup>  
 布村 眞季<sup>3)</sup> 山崎 和子<sup>4)</sup> 上松 一永<sup>4)</sup>

**要旨** TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)は周期性発熱をきたす自己炎症症候群で、その病因としてTNF受容体タイプ1 (TNFR-1) の異常などによる炎症制御機構の障害が推測されている。症例は37歳女性。筋痛、腹痛、関節痛を伴う発熱を反復し、精査を行ったが原因不明であった。臨床経過・検査所見から臨床的にTRAPSと診断したが、TNFR-1の責任遺伝子に異常はみられなかった。プレドニゾン投与で寛解した。

[日内会誌 99:1058~1060, 2010]

**Key words** : 周期性発熱, TNF $\alpha$ , TNF受容体

### 症 例

患者：37歳，女性。主訴：繰り返す発熱・筋痛・関節痛。既往歴：15歳時に発熱を繰り返し、全身型若年性特発性関節炎 (sJIA) と診断。プレドニゾン (PSL) 内服によって発熱の頻度は減少し3年間で治療終了。現病歴：5年前から発熱発作の頻度が増加し、当院を含め複数の病院で精査を繰り返したが、確定診断には至らなかった。2カ月前から両手関節周囲・肩・左下腿の運動時痛を自覚。解熱鎮痛剤で経過をみたが改善せず、精査加療のため入院した。これまでの経過では、3日から長くとも10日程度で自然軽快する弛張熱と、筋痛・関節痛・腹痛・嘔吐が主な症状で、まれに眼瞼結膜充血、皮疹を伴った。発作時の血液検査では白血球 10,000~20,000/ $\mu$ l 程度の上昇、CRP・血沈・MMP-3の上昇を認め

た。各種自己抗体陰性。画像所見では全身CT、ガリウムシンチ、PET検査に異常はなかった。コルヒチン投与は無効であった。家族歴：類症なし。入院時現症：体温 38.5 $^{\circ}$ C、皮疹なし、リンパ節腫脹なし、胸腹部異常所見なし、両手背に圧痛と軽度の腫脹、左下腿の把握痛、両肩関節・手関節に運動時痛を認めた。入院時検査所見：血液検査では白血球：8,560/ $\mu$ l (好中球 84.0%)、生化学では肝障害・腎障害などなし。CK、フェリチンの上昇なし。CRP：11.69 mg/dl, ESR：60 mm/h, MMP-3：800 ng/ml以上, TNF $\alpha$ ：40.9 pg/ml, 可溶性TNF受容体タイプ1 (sTNFR-1)：2,210 pg/ml, 可溶性TNF受容体タイプ2 (sTNFR-2)：3,250 pg/ml, 尿所見では特記異常を認めず。四肢関節のレントゲンでは関節の骨変化は認めず、手関節のMRIでは伸側・屈側両

[第563回関東地方会 (2009/06/13) 推薦][受稿 2009/11/30, 採用 2009/12/25]

<sup>1)</sup> 立川相互病院内科, <sup>2)</sup> 同 整形外科, <sup>3)</sup> 同 病理科, <sup>4)</sup> 信州大学医学研究科感染防御学講座

A female patient with periodic fever clinically diagnosed as TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS). Hiroshi Ohtani<sup>1)</sup>, Rieko Nakanishi<sup>1)</sup>, Hideki Yamada<sup>1)</sup>, Arata Mukouyama<sup>2)</sup>, Maki Nunomura<sup>3)</sup>, Kazuko Yamazaki<sup>4)</sup> and Kazunaga Agematsu<sup>4)</sup> : <sup>1)</sup>Department of Internal Medicine, <sup>2)</sup>Department of Orthopedics and <sup>3)</sup>Department of Pathology, Tachikawa Sougo Hospital, Tachikawa and <sup>4)</sup>Department of Infection and Host Defense, Graduate School of Medicine, Shinshu University, Matsumoto.

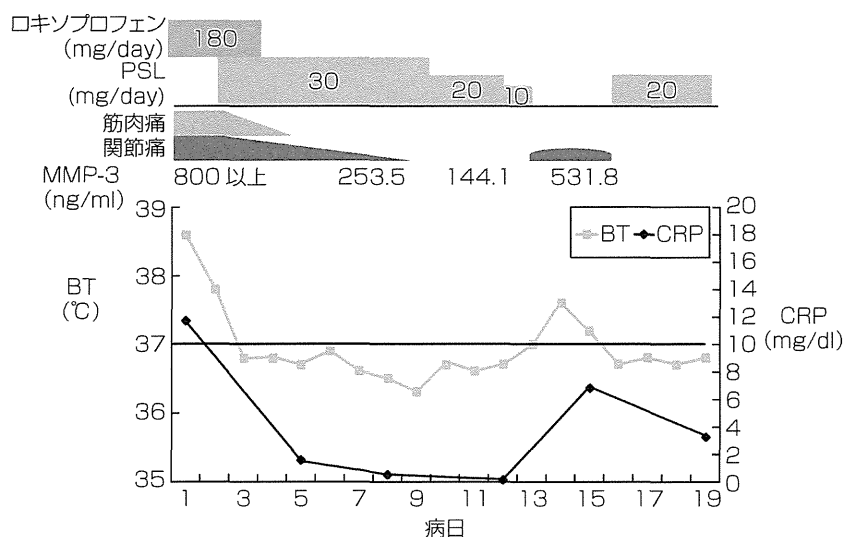


図. 臨床経過

PSL 投与開始後臨床症状は速やかに改善したが、中止後再燃が見られた。

表. TRAPS の診断基準 (案)

1. 6 カ月以上反復する炎症徴候の存在 (一般的にいくつかの症状が同時にみられる)
  - 1.1 発熱
  - 1.2 腹痛
  - 1.3 筋痛 (移動性)
  - 1.4 皮疹 (筋痛を伴う紅斑様皮疹)
  - 1.5 結膜炎, 眼窩周囲浮腫
  - 1.6 胸痛
  - 1.7 関節痛, あるいは単関節滑膜炎
2. 症状が平均 5 日以上持続
3. グルココルチコイドに反応するがコルヒチンに反応しない
4. 家族歴あり (孤発例も存在する)
5. どの民族でも起こりうる

(文献 1 より和訳引用)

側腱の炎症所見を認めた。繰り返す発熱や症状から TRAPS を疑い、TNFR-1 の遺伝子である TNF receptor superfamily 1A (TNFRSF1A) の遺伝子解析を行ったが、変異はなかった。TRAPS の病理所見では単球性の筋膜炎や脂肪織炎が特徴的とされ<sup>1)</sup>、5 年前に行った皮膚生検を再検討したところ、真皮から皮下脂肪織に血管周囲主体の単球浸潤が認められた。

## 入院後経過

TNFRSF1A の異常は認めなかったが、病理所見と臨床経過などを合わせて TRAPS と診断。発作時にはステロイド剤が有効であり、第 2 病日から PSL 30 mg/日 で投与開始。速やかに解熱し、臨床症状、検査所見とも改善が得られた。短期投与が推奨されており<sup>1)</sup>、第 13 病日に一旦終了としたが症状再燃がみられ、20 mg/日投与継続で退院とした (図)。

## 考察

TRAPS は 1982 年に Familial Hibernian Fever としてアイルランドの家系が報告され<sup>2)</sup>、1999 年に McDermott らによって TNFR-1 の遺伝子 TNFRSF1A の異常が原因と同定された周期性の自己炎症症候群である<sup>3)</sup>。本邦でも 2004 年以降文献報告が散見されている<sup>4-8)</sup>。細胞膜表面の TNFR-1 分子の切断異常によって、TNF $\alpha$  による炎症のシグナルが持続することが当初病因とされたが<sup>9)</sup>、近年さまざまな TNFR-1 の機能異常や、低浸透率の遺伝子異常、さらには孤発例や遺伝子異常を伴わない例の存在も知られている<sup>9,10)</sup>。

2002 年に Hull らによって多数の症例の臨床的特徴がまとめられ、診断基準案が提唱されてい

る(表)。検査所見では発作時の血液での非特異的炎症所見以外に, sTNFR-1 と sTNFR-2 の解離が診断に有用とされる。病理所見では前述のように単球性の筋膜炎や脂肪織炎がみられ, 特徴的な所見とされる<sup>1)</sup>。

本例では再発性の発熱のほか, 筋痛, 関節痛(検査所見から腱・滑膜炎), 腹痛, 皮疹を認め, Hullらの臨床的診断基準案に合致し, 病理所見と合わせてTRAPSと診断した。PSLの反応性は良好であった。本症ではアミロイドーシスの合併も知られているが, 本例ではアミロイドーシスを示唆する臨床症状や検査所見はなく, 検査は行っていない。

本例では*TNFRSF1A*に異常を認めず, その他の周期性自己炎症症候群や, sJIA, 成人Still病などの鑑別が必要であった。TRAPS以外の周期性自己炎症症候群とは症状や有熱期の長さで鑑別が可能である。また病理所見での単球性の脂肪織炎が鑑別に有効であるとの報告もある<sup>1)</sup>。本症ではときに数週間の発熱を呈することもあり, 臨床所見ではsJIAや成人Still病との鑑別が困難な例もみられるが, 本例では多くの発作が数日で自然寛解していることや, 特徴的な病理所見からTRAPSと診断した。血清TNF $\alpha$ 値は本症では上昇しないことも多いが, 本例では高値を呈していた。また, 本例ではsTNFR-1 と sTNFR-2 の解離もみられず, これらの解釈については今後の課題と考えられる。

以前は稀な遺伝性の疾患と考えられていたが, 本例のように*TNFRSF1A*遺伝子に異常がない例

や, 弧発例も散見されており, 成人の反復する発熱症例では本症を念頭に置く必要がある。

#### 文 献

- 1) Hull KM, et al: The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS); Emerging concepts of an auto-inflammatory disorder. *Medicine* 81: 349-368, 2002.
- 2) Stojanov S, McDermott MF: The tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: Current concepts. *Expert Rev Mol Med* 7: 1-18, 2005.
- 3) Williamson LM, et al: Familial Hibernian fever. *Q J Med* 51: 469-480, 1982.
- 4) 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.
- 5) Ida H, et al: A novel mutation (T61I) in the gene encoding tumour necrosis factor receptor superfamily 1A (*TNFRSF1A*) in a Japanese patient with tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) associated with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 43: 1292-1299, 2004.
- 6) Kusuha K, et al: Tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome with a novel mutation in the *TNFRSF1A* gene in Japanese family. *Eur J Pediatr* 163: 30-32, 2004.
- 7) Horiuchi T, et al: Novel mutations in *TNFRSF1A* in patients with typical tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome and with systemic lupus erythematosus in Japanese. *Int J Mol Med* 14: 813-818, 2004.
- 8) Manki A, et al: Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome mimicking systemic juvenile idiopathic arthritis. *Allergol Int* 55: 337-341, 2006.
- 9) Takagi K, et al: Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome with a C30R mutation in a Japanese family. *Mod Rheumatol* 17: 265-266, 2007.
- 10) 井田弘明, 他: わが国におけるTRAPSの診断と治療. *リウマチ科* 41: 62-70, 2009.



## 臨床リウマチ医のための基礎講座

## 自己炎症疾患とインフラマソーム

信州大学医学部病理組織学講座

増本純也

## 自己炎症疾患とは

みなさん、『自己炎症疾患』ってご存知ですか？多くの先生には耳慣れない用語かも知れませんが、でも、『自己免疫疾患』については、よくご存知のことと思います。『自己免疫疾患』が自己抗体の産生や自己反応性 T 細胞数の増加など、獲得免疫系の異常で理解することができるのに対し、『自己炎症疾患』は自然免疫系の異常で理解することのできる炎症疾患です。1999年に McDermott らが、感染や悪性疾患などの明らかな外因を伴わない周期性発熱発作を特徴とする疾患を、自己抗体や自己反応性 T 細胞の明らかな増加を伴わないことから、『自己免疫 (autoimmune)』とするより『自己炎症 (autoinflammatory)』とした方が望ましいとして『自己炎症疾患』と定義しました<sup>1)</sup>。

前後して、上記の定義にあてはまる『自己炎症疾患』の原因遺伝子が、疾患連鎖解析によってつぎつぎに明らかにされました(表1)。なかでも家族性地中海熱 (FMF) は、『自己炎症疾患』

の代表と言われています。それは、地中海沿岸地方で患者や保因者が、多い人種で5人に1人と普通に見られるからです。FMF は一ヶ月程度の周期でやってくる発熱発作と、随伴する漿膜炎と皮疹が特徴です。1997年にこの家族性地中海熱の原因遺伝子として MEFV が同定され、MEFV のコードする蛋白質は pyrin (パイリン) と名付けられました<sup>2)</sup>。パイリンは『インフラマソーム』という細胞内の高分子複合体を負に制御する分子であることがわかりつつあります。

## インフラマソームとは

それでは、『インフラマソーム』とは何でしょうか？細胞生物学の世界で『ソーム』というのは、細胞膜と同じ脂質二重膜で覆われた小体という意味で使われることが普通ですが、最近では大きな蛋白質の複合体にも『ソーム』と付けるのが流行 (はやり) になっているようです。『インフラマソーム』は文字どおり、形成されると炎症 (インフラメーション) を誘導すると考

表1 代表的な自己炎症疾患と責任分子

疾患名	遺伝形式	責任遺伝子産物
家族性地中海熱 (FMF)	常劣	Pyrin
クライオパイリン関連周期性 (発熱) 症候群 (CAPS)	常優	Cryopyrin
TNF 受容体関連周期性 (発熱) 症候群 (TRAPS)	常優	TNFR1
高 IgD 症候群 (HIDS)	常劣	Mevalonate kinase
Blau 症候群	常優	Nod2
若年性サルコイドーシス (EOS)		
PAPA 症候群	常優	CD2BP1

Autoinflammatory disease and the inflammasome.

Junya Masumoto.

Department of Pathology, Shinshu University School of Medicine.

えられている高分子複合体です。細胞内の細胞傷害因子とくっつくことのできる受容体である Nod-like receptor (NLR), 炎症を誘導するサイトカインであるインターロイキン (IL)-1 $\beta$  前駆体を切断する蛋白分解酵素のカスパーゼ 1 (別名インターロイキン 1 $\beta$  変換酵素), 両者をつなぐアダプターである ASC の 3 つの分子からなるのがプロトタイプです(図 1)。ASC に結合する NLR の種類によって呼び分けがあります。最もよく研究されているのはクライオパイリンインフラマソームです(図 1)。クライオパイリンは, 家族性寒冷蕁麻疹(FCU), Muckle-Wells 症候群(MWS), CINCA 症候群という良く似た周期熱発作と皮疹を示す『自己炎症疾患』の原因遺伝子 CIAS1 の遺伝子産物です。上記の 3 つの疾患は, CIAS1 という同一の遺伝子変異が原因であったことから, これらをまとめて

クライオパイリン関連周期熱症候群 (CAPS) と呼ぶこともあります。クライオパイリンは細胞内の細胞傷害因子と相互作用することにより, インフラマソームを形成, IL-1 $\beta$  前駆体は切断されて細胞外に放たれます。クライオパイリンと相互作用する物質には, 細菌やウイルスの核酸, 細胞の代謝産物である尿酸や ATP, 金属化合物の結晶などの報告があります<sup>5)</sup>。炎症は病理学総論的には細胞傷害因子に対する生体の防御反応であり, 傷害に対する組織の修復反応であると定義されています。そこでクライオパイリンと相互作用する物質を, 生物学的因子, 化学的因子, 物理学的因子などの病理学総論的な細胞傷害因子として理解すると, 非常に理解しやすいものがあります。

### インフラマソームの性能に影響する自己炎症疾患特異的遺伝子変異

CAPS に特異的な変異クライオパイリンは, 細胞傷害因子がなくても, あるいは, わずかな細胞傷害因子の刺激でインフラマソームを形成すると考えられます<sup>2)</sup>。したがって, ちょっとした寒冷暴露などで皮疹がでたりすると考えられます。パイリン, クライオパイリン, ASC はパイリンドメイン (PYD) という共通のドメインで相互作用します。通常, パイリンはこの PYD 同士の相互作用を使い, クライオパイリンと競合したり, カスパーゼの活性に影響したりして, インフラマソームを負に制御しています。ところが, FMF の原因となる変異パイリンは, この制御作用が弱いと考えられます<sup>13)</sup>。このようにインフラマソームを構成する分子やそれを制御する分子に変異があると, インフラマソームの性能に影響がでます。例えば CAPS は繊細なアクセルワークを要求されるレーシングカー並みの強力なインフラマソームを持っていて, FMF はちょっとブレーキに問題のあるインフラマソームを持っていると考えるとわかりやすいと思います。

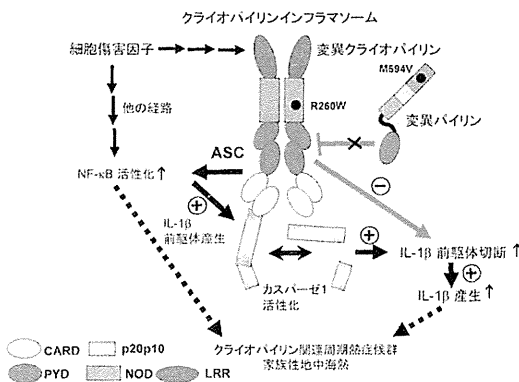


図 1 クライオパイリンインフラマソームの構造と変異  
 クライオパイリンインフラマソームは, 細胞内に存在する蛋白質複合体で, クライオパイリン, ASC, カスパーゼ 1 からなっている。クライオパイリンは, リガンドの細胞傷害因子と相互作用することにより, ASC と PYD を介して結合, ASC はカスパーゼ 1 前駆体と CARD を介して結合, インフラマソームを形成し IL-1 $\beta$  を産生する。260 番目のアルギニンがトリプトファンに変異 (R260W) した CAPS 特異的なクライオパイリンは, リガンドなしに, わずかな細胞傷害因子でインフラマソームを形成すると考えられる。694 番目のメチオニンがバリン (M694V) に変異した FMF 特異的なパイリンは, PYD を介したクライオパイリンと ASC の結合を, 阻害する作用が弱いか, カスパーゼ 1 の活性を制御する作用が弱いと考えられる。略語: CARD, caspase recruitment domain; p20p10, processed 20 or 10 kilodalton fragment; PYD, pyrin domain; NOD, nucleotide binding domain; LRR, leucine rich repeat.

### 今後の展望

CAPS や FMF のような『自己炎症疾患』の研究と、自然免疫系の生体防御に関与するインフラマソームの研究から、自己炎症疾患は、第一線の生体防御に関わる分子の異常が原因となることが明らかにされてきました。明らかな外因が認められず、自己抗体や自己反応性 T 細胞の明らかな増加を伴わない炎症疾患には、まだ同定されていない自然免疫系の疾患責任分子の異常による『自己炎症疾患』が隠されている可能性があると思われます。今後、多くの臨床でご活躍されている先生によって、新たな『自己炎症疾患』の疾患責任分子が同定されるかもしれません。

### 文 献

- 1) Dowds, T.A., Masumoto, J., Chen, F.F., et al.: Regulation of cryopyrin/Pypaf1 signaling by pyrin, the familial Mediterranean fever gene product. *Biochem, Biophys, Res, Commun.*, 302 : 575-580, 2003.
- 2) Dowds, T.A., Masumoto, J., Zhu, L., et al.: Cryopyrin-induced interleukin 1 $\beta$  secretion in monocytic cells: enhanced activity of disease-associated mutants and requirement for ASC. *J. Biol. Chem.*, 279 : 21924-21928, 2004.
- 3) Masumoto, J., Dowds, T.A., Schaner, P., et al.: ASC is an activating adaptor for NF- $\kappa$ B and caspase -8- dependent apoptosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 303 : 69-73, 2003.
- 4) McDermott, M.F., Aksentijevich, I., Galon, J., 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.
- 5) Schroder, K., Tschopp, J.: The inflammasomes. *Cell*, 140 : 821-832, 2010.
- 6) The International FMF Consortium.: Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell*, 90 : 797-807, 1997.

## 自己炎症症候群

久留米大学医学部呼吸器・神経・膠原病内科

井田 弘 明

### はじめに

Autoinflammation (自己炎症) は、自然免疫の先天異常が存在し、自己免疫的機序に乏しく、一見誘因のなさそうな炎症と定義される。近年、従来の自己免疫疾患に当てはまらない Autoinflammatory syndrome (自己炎症症候群) の存在が注目され、免疫疾患を分類するにあたって、自然免疫、獲得免疫のどちらが主体であるかに加え、遺伝学的背景も加味した「Autoinflammatory-Autoimmune Continuum」という概念が提唱されている。本稿では、自己炎症の定義を検討するとともに、自己炎症症候群の分類、臨床的特徴、病因を解説、また、本邦特有で新しい自己炎症症候群である中條-西村症候群を紹介、さらに自己炎症症候群の研究を行う意義について述べたい。

### I. Autoinflammation (自己炎症) の概念

Autoinflammation (自己炎症) という言葉は、1999年に TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) の研究者らによってつくられた<sup>1)</sup>。TRAPSを含め、自己免疫、アレルギー、免疫不全などの従来言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 syndrome (自己炎症症候群)」、「autoinflammatory disease (自己炎症疾患)」と名付けた。Autoinflammation の概念を論じるうえで重要なことは、長い間使われてきた Autoimmunity (自己免疫) と対比させて考えることである。Autoinflammation と Autoimmunity の基本的

な差は、自然免疫が主役か、獲得免疫が主役かということであるが、獲得免疫反応の主座がリンパ節、脾臓、胸腺、骨髄であるのに対して、自然免疫反応の主座は、皮膚、眼、関節、漿膜、腸管などの局所の組織であることも重要である。Autoinflammation の代表である遺伝性の自己炎症症候群は、繰り返す全身性の炎症を来す症候群で、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>。

2～3年に一度、自己炎症症候群研究者が集まり会議が開かれ (FMF SAID; The International Congress on FMF and Systemic Autoinflammatory Diseases)、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。2008年4月イタリアのローマで第5回目の会議が開かれた。「Autoinflammation」提唱者のひとりである Kastner 博士は、「The expanding autoinflammatory galaxy」の演題のなかで、「Auto-inflammatory」の定義について、次の3項目を挙げた。

- 1) Episodes of seemingly unprovoked inflammations (一見したところ誘因のない炎症が存在)
- 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

H. Ida. Autoinflammatory syndrome.

免疫の先天異常の存在)

今後、症例の詳細な解析が進むにつれて、これらの定義も変わる可能性がある。

獲得免疫の象徴である自己抗体，自己反応性 T 細胞・B 細胞の活性化が免疫疾患の病態の主役であることから始まった概念は，免疫学，遺伝学の近年の進歩によって，獲得免疫反応だけでは説明がつかないケースが増え，Autoimmunity，Autoinflammation と単純に分けることが困難になってきている．そこで McDermott らは，「Autoinflammatory-Autoimmune Continuum」という概念を導入して免疫疾患を再分類する試みを行っている<sup>5)6)</sup>．この概念は，自然免疫と獲得免疫との関わり合いと遺伝学的背景をもとに分類したものである．つまり，単一遺伝子異常に伴う蛋白変異で自然免疫異常，獲得免疫異常を生じた極端な疾患を対局に据え，自然免疫異常が優位な疾患，獲得免疫異常が優位な疾患を並べたもので，大きく5つに分けられる(図1)．

① Monogenic Innate Immune Diseases

単一遺伝子異常に伴う蛋白変異が自然免疫担当細胞(好中球やマクロファージ)にみられ，その異常によって病気が起こる疾患である．自己炎症症候群の代表である遺伝性周期熱症候群が含まれる．新しく疾患遺伝子が同定されると今後増加する可能性がある．

② Polygenic Innate Immune Diseases

クローン病を代表とする炎症性腸疾患が当てはまる．連鎖解析によってクローン病と遺伝子座16q13に存在するNod2の関連が証明され，Nod2の変異が罹患率と強い相関を示した．

③ Intermediate Diseases

Mixed pattern diseasesとも呼ばれる．MHC class I分子との関連が証明されている疾患で，自己免疫機序より自然免疫機序の方が病態に強く関係している疾患である．ベーチェット病が代表である．

④ Polygenic Autoimmune Diseases

臓器特異的，非特異的にかかわらず，ほとんどの自己免疫疾患が含まれる．

⑤ Monogenic Autoimmune Diseases

単一遺伝子異常に伴う蛋白変異が獲得免疫担当

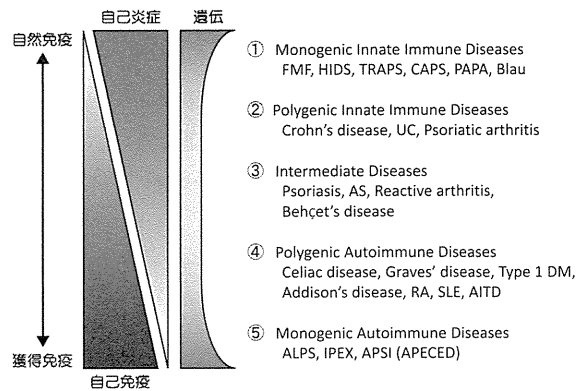


図1 「Autoinflammatory-Autoimmune Continuum」という概念(文献5)6)を改変)

自然免疫と獲得免疫との関わり合いと遺伝学的背景をもとに分類したもの．単一遺伝子異常に伴う蛋白変異で自然免疫異常，獲得免疫異常を生じた極端な疾患を対局に据え，自然免疫異常が優位な疾患，獲得免疫異常が優位な疾患を並べた．

FMF; Familial Mediterranean fever, HIDS; Hyper-IgD and periodic fever syndrome, TRAPS; TNF receptor-associated periodic syndrome, CAPS; Cryopyrin-associated periodic syndrome, PAPA; Syndrome of pyogenic arthritis with pyoderma gangrenosum and acne, UC; Ulcerative colitis, AS; Ankylosing spondylitis, DM; Diabetes mellitus, RA; Rheumatoid arthritis, SLE; Systemic lupus erythematosus, AITD; Autoimmune thyroid disease, ALPS; Autoimmune lymphoproliferative syndrome, IPEX; Immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy X-linked syndrome, APSI; Autoimmune polyglandular syndrome type I

細胞(T細胞やB細胞)にみられ，その異常によって自己免疫異常が起こる疾患である．非常にまれであるが，Autoimmune lymphoproliferative syndrome(ALPS)，Immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy X-linked syndrome(IPEX)，Autoimmune polyglandular syndrome type I(APS I)，の3疾患がある．

II. 自己炎症症候群の定義，分類，特徴

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，3) Toll-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) 本邦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などが有効であり，治療ができること，などが挙げられる。

最初は遺伝性周期熱症候群を中心に分類されていたが，広義な分類へと徐々に変化してきている。最近，updateされた分類を紹介する。

a. 臨床分類<sup>7)</sup>；臨床症状をもとに分類されたものである。

- 1) Hereditary recurrent fevers；疾患遺伝子が明確である遺伝性周期熱症候群が入る。家族性地中海熱 (Familial Mediterranean fever; FMF)，高 IgD 症候群 (Hyper-IgD and periodic fever syndrome; HIDS)，TNF 受容体関連周期熱症候群 (TNF receptor-associated periodic syndrome; TRAPS)，および疾患遺伝子が同一であった CINCA 症候群 (Chronic neurologic cutaneous and articular syndrome, 別名 Neonatal-onset multisystem inflammatory disease; NOMID)・Muckle-Wells 症候群・家族性寒冷蕁麻疹 (Familial cold autoinflammatory syndrome; FCAS) の3疾患の総称である Cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS)。
- 2) Idiopathic febrile syndromes；全身型若年性特発性関節炎 (Systemic onset juvenile idiopathic arthritis)，成人発症ステイル病 (Adult-onset Still's disease) など。
- 3) Pyogenic disorders；無菌性関節炎，壊疽性膿皮症，嚢胞性アクネを伴う Pyogenic arthritis with pyoderma gangrenosum and acne (PAPA)。
- 4) Granulomatous diseases；Blau 症候群 (Chronic granulomatous synovitis with uveitis and cranial neuropathy)，炎症性腸疾患のクローン病 (Crohn's disease)。

5) Autoinflammatory disorders of skin and bone；最近報告された新しい疾患 DIRA (Deficiency in IL-1 receptor antagonist)<sup>8)</sup>，SAPHO (Synovitis acne pustulosis hyperostosis osteitis)，CRMO (Chronic recurrent multifocal osteomyelitis)。

6) Metabolic disorders；Cryopyrin (NLRP3) との関連が証明された痛風，偽痛風<sup>9)</sup>。

7) Complement disorders

8) Vasculitis；Behçet 病

9) Macrophage activation syndromes

10) Storage disease

11) Fibrosing diseases；Cryopyrin (NLRP3) との関連が証明された石綿肺，珪肺<sup>10)</sup>。

b. 病態分類<sup>11)</sup>；研究によって新しい知見が得られ，病態別の分類も行われるようになった。

1) IL-1 $\beta$  activation disorders

(inflammasomopathies)；FMF, CAPS, PAPA, CRMO/SAPHO, HIDS, DIRA, 痛風, 偽痛風, 石綿肺, 珪肺など。

2) NF- $\kappa$ B activation disorders；Blau 症候群，クローン病など。

3) Protein folding disorders of the innate immune system；TRAPS など。

4) Complement disorders

5) Cytokine signaling disorders

6) Macrophage activation

前述した McDermott らの「Autoinflammatory-Autoimmune Continuum」の概念・分類の① Monogenic Innate Immune Diseases，② Polygenic Innate Immune Diseases，③ Intermediate Diseases，の3つのカテゴリーに入る疾患が含まれる。

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/infevers/>) 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>12)</sup>。上記サイトでは，各自己炎症症候群の現在まで報告されている突然変異の

部位などの情報が得られる。

遺伝性周期熱症候群の特徴であるが、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重要である。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特に重要である。

### Ⅲ. 自己炎症症候群の病態・病因

FMF と CAPS のこれまでにわかっている病態を解説する<sup>13)</sup>。FMF の責任蛋白は Pypyrin であるが、CAPS の責任蛋白 NALP3 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)/NALP3 complex, Procaspase-1, Caspase-1/cardinal complex が会合する。特にこの巨大な蛋白質複合体を 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。NALP3 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 Pypyrin と結合して ASC sequestered となり、ASC と Active NALP3 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止められている。ところが、FMF 患者の場合、Pypyrin 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/ NALP3 complex が増加する。一方 CAPS 患者の場合、NALP3 に突然変異

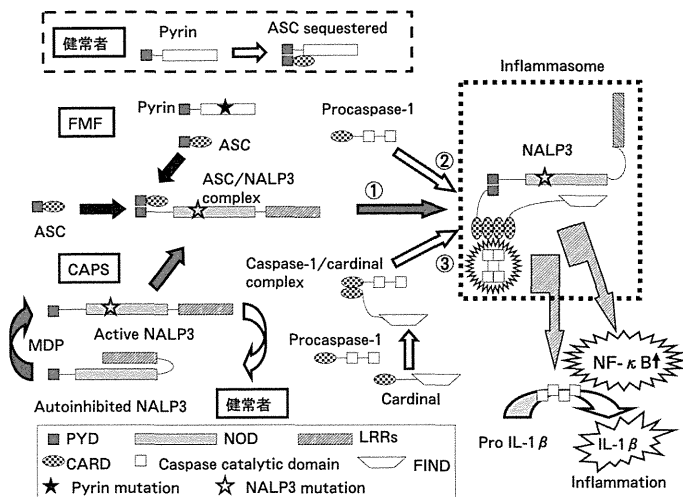


図2 FMF と CAPS の病態 (文献13) を改変

①ASC/cryopyrin complex, ②Procaspase-1, ③Caspase-1/cardinal complex が結合して、Caspase-1 が産生、Pro IL-1 $\beta$  は IL-1 $\beta$  に変換される。NALP3 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 Pypyrin と結合して ASC sequestered となり、ASC と Active NALP3 との結合が抑制されている。FMF 患者の場合、Pypyrin に突然変異がみられ、ASC との結合が抑制、ASC/ NALP3 complex が増加する。一方 CAPS 患者の場合、NALP3 に突然変異がみられ、Active NALP3 が多く供給、ASC/ NALP3 complex が増加する。FMF 患者、CAPS 患者ともに、ASC/ NALP3 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-1 $\beta$  は IL-1 $\beta$  に変換され、多量の IL-1 $\beta$  が産生。これらの反応の過程で NF- $\kappa$ B 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

がみられ、自己抑制がかからず、Active NALP3が多く供給される。結果的に、ASC/ NALP3 complexが増加する。FMF患者、CAPS患者ともに、ASC/ NALP3 complex, Procasase-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。

#### IV. 新しい自己炎症症候群

中條-西村症候群は、本邦からの報告しかない新しい自己炎症症候群である。1例目は、昭和14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>14)</sup>。以降この疾患は、現在広島でご開業の杉野禮俊先生が、和歌山県立医大小児科学教室におられた頃、熱心に研究され、昭和61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>15) - 18)</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-西村症候群」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

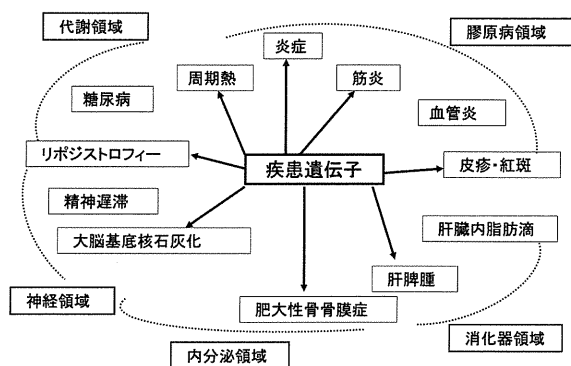


図3 「中條-西村症候群」の疾患遺伝子と関連分野  
「中條-西村症候群」の多彩な症状から想像される疾患領域を図示した。

- 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、ヘリオトロープ疹)
- 6) 精神遅滞(必発でない)
- 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関わる遺伝子と想像される。私たちは、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、さらに疾患遺伝子を決定した(論文投稿中)。また、この内容を2010年9月オランダのアムステルダムで開かれた第6回目のFMF SAID会議で発表した。

#### V. 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。

- 1) 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。たとえば、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。
- 2) 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。生物学的製剤の効果はすさまじいものがあるが、遺伝性周期熱症候群に対しても例外ではない。



3) ポストゲノムの時代の蛋白機能解析；ヒト遺伝子がすべて解読されたポストゲノム時代、遺伝子がコードする蛋白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、コードする蛋白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蛋白の機能が解明できると考えられる。自己炎症症候群では、ひと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蛋白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

本邦においても周期熱、慢性の炎症を繰り返す症例は多い。各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。

私は、京都大学小児科の西小森隆太先生と共同で、平成20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。これまでに3回開催した。この研究会は、内科・小児科・皮膚科などの臨床家と基礎医学の研究者を中心に、本邦における自己炎症症候群の疫学、臨床像、定義、病因、治療法などを検討することを目的とする。自己炎症症候群を疑った場合、どのようなプロセスで診断、鑑別、治療するのか、ガイドラインを作成するとともに、本邦の自己炎症症候群の現状を把握し、迅速な診断と的確な治療が行えるように、研究会で議論する。そして、最終的には、それらの情報が自己炎症症候群患者へ還元できることを最大の目的とする。今後、本邦症例の蓄積、ガイドライン作成など行っていく予定である。毎年、日本炎症・再生医学会最終日の午後に、学会とは独立して開催される(参加費無料)。興味がある方はご参加いただきたい。

#### 文 献

- 1) McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, 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, Aksentijevich I, McDermott MF, O'Shea JJ, Kastner DL : *TNFRSF1A* mutations and autoinflammatory syndromes. *Curr Opin Immunol*, **12** : 479 - 486, 2000
- 3) Hull K, Shoham N, Chae JJ, Aksentijevich I, Kastner DL : The expanding spectrum of systemic autoinflammatory disorders and their rheumatic manifestations. *Curr Opin Rheumatol*, **15** : 61 - 69, 2003
- 4) Touitou I, Notarnicola C, Grandemange S : Identifying mutations in autoinflammatory diseases: Towards novel genetic tests and therapies? *Am J Pharmacogenomics*, **4** : 109 - 118, 2004
- 5) McGonagle D, McDermott MF : A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med*, **3** : e297, 2006
- 6) McGonagle D, Aziz A, Dickie LJ, McDermott MF : An integrated classification of pediatric inflammatory diseases, based on the concepts of autoinflammation and the immunological disease continuum. *Pediatr Res*, 2009.
- 7) Kastner DL, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R : Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell*, **140** : 784 - 790, 2010
- 8) Aksentijevich I, Masters SL, Ferguson PJ, et al : An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *N Engl J Med*, **360** : 2426 - 2437, 2009
- 9) Martinon F, Petrilli V, Mayor A, et al :

- Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*, **440** : 237 - 241, 2006
- 10) Dostert C, Petrilli V, Van Bruggen R, et al : Innate immune activation through Nalp3 inflammasome sensing of asbestos and silica. *Science*, **320** : 674 - 677, 2008
- 11) Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, et al : Horror aut inflammaticus: the molecular pathophysiology of auto-inflammatory disease. *Annu Rev Immunol*, **27** : 621 - 668, 2009
- 12) Touitou I, Lesage S, McDermott M, et al : Infevers: an evolving mutation database for auto-inflammatory syndromes. *Hum Mutat*, **24** : 194 - 198, 2004
- 13) Brydges S, Kastner DL : The systemic auto-inflammatory diseases: inborn errors of the innate immune system. *Curr Top Microbiol Immunol*, **305** : 127 - 160, 2006
- 14) 中條 敦：凍瘡ヲ合併セル續發性肥大性骨骨膜症。皮膚科泌尿器科雜誌, **45** : 77 - 86, 1939
- 15) Kitano Y, Matsunaga E, Morimoto T, Okada N, Sano S : A syndrome with nodular erythema, elongated and thickened fingers, and emaciation. *Arch Dermatol*, **121** : 1053 - 1056, 1985
- 16) Oyanagi K, Sasaki K, Ohama E, 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
- 17) Tanaka M, Miyatani N, Yamada S, et al : Hereditary lipo-muscular atrophy with joint contracture, skin eruptions and hyper-gamma-globulinemia: a new syndrome. *Intern Med*, **32** : 42 - 45, 1993
- 18) Kasagi S, Kawano S, Nakazawa T, et al : A case of periodic-fever-syndrome-like disorder with lipodystrophy, myositis, and autoimmune abnormalities. *Mod Rheumatol*, **18** : 203 - 207, 2008

## 特集：自己炎症疾患の新しい知見

## 総 説

## 家族性地中海熱の臨床

右田清志\*<sup>1</sup>, 上松一永\*<sup>2</sup>

## Clinical aspects of Familial Mediterranean fever

Kiyoshi MIGITA\*<sup>1</sup> and Kazunaga AGEMATSU\*<sup>2</sup>\*<sup>1</sup>Clinical Research Center, NHO Nagasaki Medical Center\*<sup>2</sup>Department of Infection and Host Defense, Graduate School of Medicine, Shinshu University

(Received August 2, 2011)

## summary

Familial Mediterranean fever (FMF) is a hereditary autoinflammatory disease characterized by recurrent and short duration (1–3 days) of fever, and serositis. Based on the nationwide survey of FMF in Japan, the estimated number of Japanese FMF patients is about three hundred. High grade fever was observed in 95.5%, chest pain in 35.8% abdominal pain in 62.7% and arthritis in 31.3% among Japanese FMF patients. AA amyloidosis was confirmed in 5 patients (3.7%). Colchicine was effective in 91.8% of Japanese FMF patients. A significant number of FMF patients exist in Japan, and early diagnosis and treatments should be required to prevent AA amyloidosis.

**Key words**—autoinflammatory disease; Familial Mediterranean fever; *MEFV*; Pysin

## 抄 録

家族性地中海熱 (Familial Mediterranean fever, FMF) は、持続期間が比較的短い (1~3 日) 周期性発熱と漿膜炎を主徴とする遺伝性の自己炎症疾患である。2009 年に行った全国調査の結果では、日本における推定患者数は、約 300 人で各種臨床症状の頻度は、発熱が 95.5%、胸痛 (胸膜炎症状) が 35.8%、腹痛 (腹膜炎症状) 62.7%、関節炎が 31.3%であった。また AA amyloidosis は 5 名 (3.7%) に確認された。治療に関しては、コルヒチンが 91.8% の患者で有効であった。本邦において一定数の FMF 患者が存在しており、重篤な合併症である AA amyloidosis を予防するためにも早期診断、早期治療介入が望まれる。

## はじめに

家族性地中海熱 (FMF) は、周期性発熱と、漿膜炎を主徴とする遺伝性自己炎症疾患である。FMF はすでに地中海沿岸地域で有病率の高い疾患として、疾患概念が確立されていたが、1997 年、詳細な連鎖解析により FMF の責任遺伝子 *MEFV* (Mediterranean fever) 遺伝子が同定され<sup>1)</sup>、その遺伝子産物である pyrin の機能異常が FMF の病態に深く関わっていることが示唆されている。我が国では、1976 年にはじめて症例報告がなされたが<sup>2)</sup>、*MEFV* 遺伝子同定後、遺伝子診断が可能になり、最近になり多数の症例が報告されている<sup>3,4)</sup>。本稿

では、FMF の臨床像について、本邦症例の臨床的特徴をふまえ解析したい。

## FMF の発症機構 (図 1)

FMF の責任遺伝子である *MEFV* は、NOD-LRRs containing family (NLR ファミリー) の関連蛋白である pyrin をコードしている。NLR ファミリー蛋白は細胞質に存在し、Toll-like receptor (TLRs) と同様に自然免疫に関与する分子群で、細胞質内パターン認識受容体の大きなファミリーを形成する。これら NLR ファミリーの一つである NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3 (NLRP3) が活性化されると、最終的に caspase-1 により炎症性サイトカインである IL-1 $\beta$  のプロセシングが行われ、活性型の IL-1 $\beta$  が分泌される<sup>5)</sup>。caspase-1 の活性化には、少なくとも 2 つのステッ

\*<sup>1</sup>独立行政法人国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター

\*<sup>2</sup>信州大学医学研究科感染防御学

## インフラマゾームの活性化機構

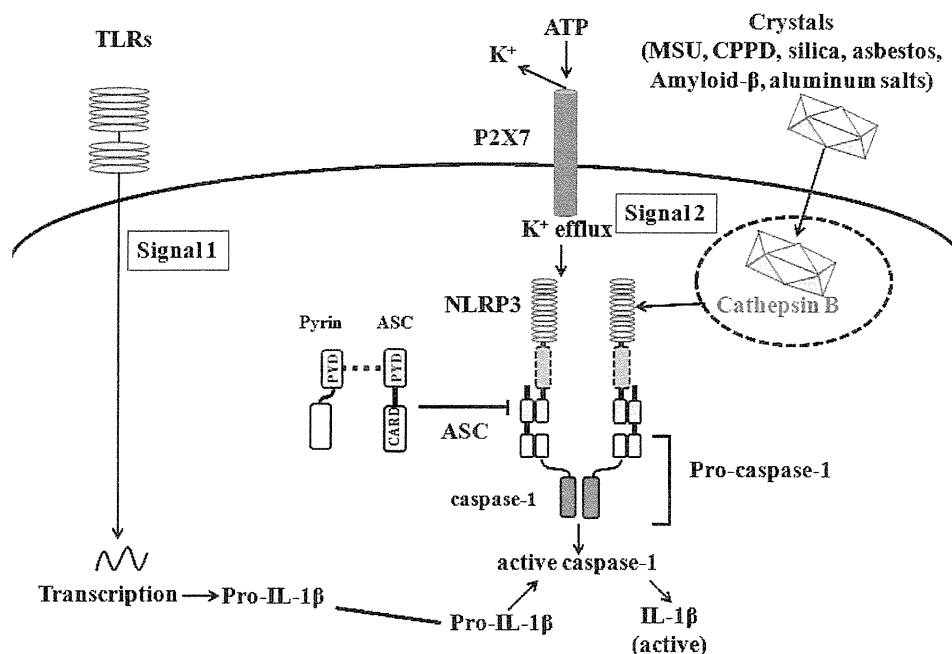


図1 インフラマゾームの活性化機構

caspase-1 を介した IL-1 $\beta$  の活性化には、2つのステップが必要である。TLRs からの刺激 (signal 1) により、pro-IL-1 $\beta$  の転写、翻訳が誘導される。NLRP3 インフラマゾームの活性化には、P2X7 受容体を介した細胞内 K<sup>+</sup> イオンの流出、cathepsin B の放出が必要と考えられている (signal 2)。NLRP3 が活性化を受けると PYD を介して ASC と会合し、さらに CARD を介して caspase-1 がリクルートされ活性化されることにより、活性型の IL-1 $\beta$  が誘導される。Pyrin は PYD を介して ASC と競合することで、インフラマゾームの活性化を負に制御すると考えられている。

が必要とされており、TLRs からの刺激 (シグナル 1) により、IL-1 $\beta$  の前駆体 (pro-IL-1 $\beta$ ) の転写、翻訳が誘導される。もうひとつのステップは、カテプシン B や細胞内のカリウムイオンの流出 (K<sup>+</sup> efflux) などの刺激 (シグナル 2) により NLRP3 の重合化が起こり、インフラマゾームが形成され、アダプター蛋白である ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD) を介して pro-caspase-1 がインフラマゾームに会合し caspase-1 が活性化され、IL-1 $\beta$  (活性型) が分泌される。pyrin は pyrin ドメイン (PYD) を介して ASC と競合することにより、インフラマゾームの活性化を負に制御すると考えられている<sup>6)</sup>。MEFV 遺伝子変異と pyrin の機能異常に関して完全に解明されていないが、MEFV の遺伝子変異により pyrin のインフラマゾーム抑制機構が障害され、自己炎症が起こると考えられている<sup>7)</sup>。しかし、MEFV の遺伝子変異により、NLRP3 非依存性に炎症が誘導されることが、最近、報告されている<sup>8)</sup>。

FMF の責任遺伝子産物である pyrin は好中球で高発現していること、また FMF の発作時、漿膜等の炎症局所に好中球が浸潤していることより、FMF の自己炎症の病因の 1 つとして好中球の機能

異常が考えられている。Wittkowschi らは、好中球の活性化マーカーである S100A12 が、FMF 患者血清中で上昇しており、診断のツールになることを報告している<sup>9)</sup>。また好中球の活性化マーカーである CD64 分子が、FMF 患者で自己免疫疾患患者に比べ、有意に上昇していることも報告されている<sup>10)</sup>。

## 臨床症状

## 〈発熱〉

FMF で、もっとも高率にみられる症状が周期性発熱である。発熱パターンには特徴があり、典型例では、発熱期間が 1~3 日と短く、発熱は自然に軽快する。発熱は CRP, SAA などの急性期蛋白の増加を伴っている。発熱が 4 日以上続く非典型例も稀に認めることがある。発熱発作の頻度は個人差があり、発熱の誘因としてストレス、手術等による浸襲、女性の場合、生理などが挙げられる。

## 〈随伴症例〉

発熱に伴い出現することが多い随伴症状として漿膜炎、滑膜炎が挙げられる。漿膜炎の中でも胸膜炎において、咳嗽、胸水貯留を認めることは少なく、患者は胸痛に加え背部症、呼吸の際の違和感等の症