

自己炎症疾患

川上 純・右田清志・井田弘明

ポイント

- ◎狭義の自己炎症疾患は遺伝子異常を伴う。炎症病態は類似するものの、遺伝性が明らかではない。そのほかの疾患・病態も広義の自己炎症疾患として認識されるようになってきた。
- ◎家族性地中海熱では *MEFV* 遺伝子異常が *pyrin* の機能異常とインフラマソームでの *IL-1 β* の活性化を誘発し、自己炎症が惹起されると考えられる。
- ◎今後は新たな遺伝子解析研究に加え、自己炎症と common disease との関連にも注目が集まる。

自己炎症疾患(自己炎症症候群)は比較的新しい疾患概念であり、1999年に tumor necrosis factor (TNF) receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) の原因遺伝子として *TNF receptor superfamily 1A (TNFRSF1A)* を報告した Kastner らが用いた“autoinflammatory syndrome”に端を発する。狭義の自己炎症疾患は遺伝子異常を伴い、体質的に炎症が惹起されやすい状態にある。自己炎症疾患が注目される一要因は、これらにより、今までは原因不明とされてきた疾患のなかに、遺伝子異常を伴う自己炎症疾患で説明できる症例が蓄積され、周期熱、不明熱もしくは関節炎症例の重要な鑑別診断として考慮されるようになったことが挙げられる。本稿では筆者らの知見を含め、自己炎症疾患について概説する。

自己炎症疾患の概念

Kastner らは、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。図1に自己炎症と自己免疫、アレルギー、免疫不全との相違を挙げる。Kastner らが呈示する自己炎症症候群の定義は、以下の3項目である。

- 1) 一見したところ誘因のない炎症の存在

自己免疫 (autoimmunity), アレルギー (allergy), 免疫不全 (immunodeficiency): 獲得免疫が主役



自己炎症 (autoinflammation): 自然免疫が主役

図1 自己炎症疾患の特徴

かわかみ あつし: 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座リウマチ免疫病態制御学分野(第一内科) ☎ 852-8501 長崎市坂本1-7-1
みきた きよし: 国立病院機構長崎医療センター
いだ ひろあき: 久留米大学医学部内科学講座呼吸器・神経・膠原病内科部門

表 1 自己炎症疾患の分類

a. 狭義の自己炎症疾患(遺伝子異常が同定されているもの)	b. 広義の自己炎症疾患(病態から自己炎症疾患と推定されているもの)
1. 家族性地中海熱 (FMF) 2. TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) 3. 高 IgD 症候群 (HIDS) 4. Cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) ・ 家族性寒冷蕁麻疹 ・ Muckle-Wells 症候群 ・ CINCA 症候群/NOMID 5. Blau 症候群/若年性サルコイドーシス 6. Pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne syndrome (PAPA 症候群) 7. NLRP12-associated periodic syndrome (NAPS12) 8. Deficiency of interleukin 1 receptor antagonist (DIRA) 9. Majeed 症候群 10. 中條-西村症候群	1. 全身型若年性特発性関節炎 2. 成人発症 Still 病 3. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) 4. Behçet 病 5. 痛風 6. 偽痛風 7. Schnitzler 症候群 8. 2 型糖尿病 9. 粥状動脈硬化 10. Alzheimer 病

2) 高力価の自己抗体や自己反応性 T 細胞が存在しない

3) 自然免疫の先天異常の存在

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 細胞は検出されないとされる^{1,2)}。

狭義の自己炎症疾患は遺伝子異常を伴う遺伝性周期熱症候群となり、家族性地中海熱(familial mediterranean fever : FMF), TRAPS, hyper-IgD and periodic fever syndrome (HIDS), Cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) などの疾患群が挙げられる(表 1 a)。それに加え、炎症病態は類似しているも遺伝性が明らかではない(もしくは原因遺伝子が同定されていない)いくつかの疾患・病態も広義の自己炎症疾患として認識されるようになってきた(表 1 b)。

遺伝子異常がある疾患は通常は小児科領域でフォローされるが、遺伝性周期熱症候群のなかには、不明熱や関節痛および皮疹などを契機に内科領域で精査・診断された症例が FMF を中心に蓄積されている³⁾。また、自然免疫研究の進歩により原因遺伝子との関連が証明されたことも重なり、近年、急速に注目を集める分野と

なった。以下にこれらの代表として FMF について述べる。

家族性地中海熱 (FMF)

メカニズム

自己炎症疾患の疫学調査は進行中であるが、そのなかでも、FMF は最も頻度が高いと考えられている疾患である。FMF は周期性発熱と漿膜炎を主徴とする遺伝性周期熱症候群である。責任遺伝子は 1997 年に Mediterranean fever 遺伝子(MEFV)が同定された⁴⁾。

MEFV は nucleotide-binding oligomerization domain containing (NOD)-like receptor (NLR) ファミリーの関連蛋白 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 receptors 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。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、カスパーゼ 1 により IL-1 β のプロセシングが惹起され、活性型の IL-1 β が分泌さ

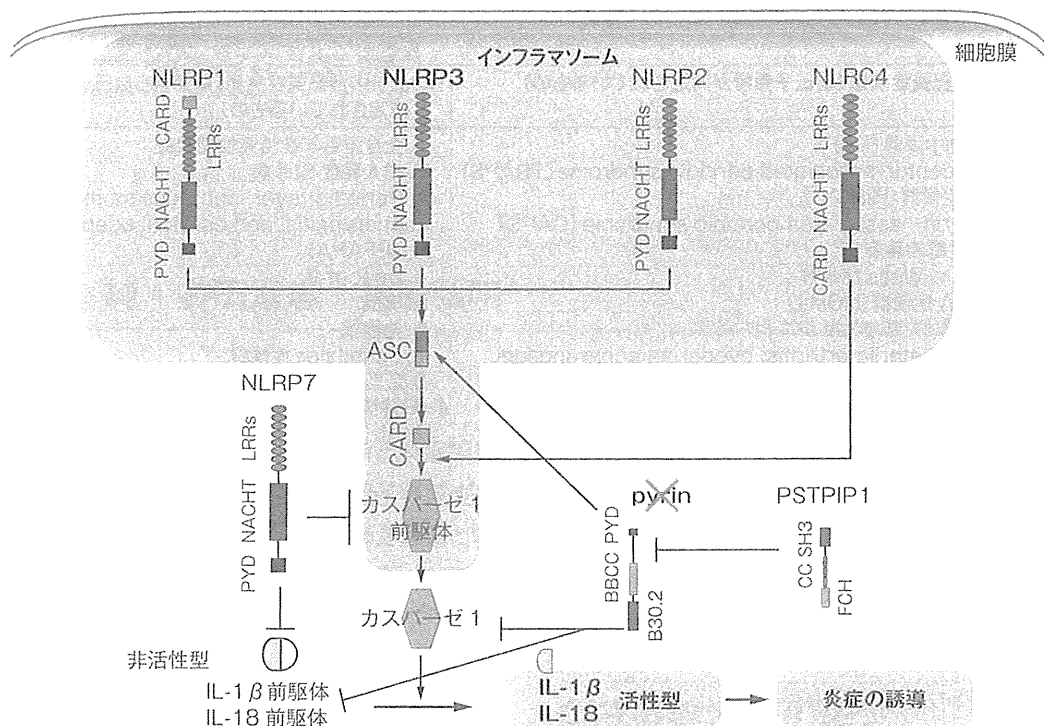


図2 FMFにおけるインフラマソームと pyrin (文献5より引用, 改変)

→:活性化, —:抑制

れる⁵⁾。これら IL-1 β 活性化を制御する細胞質内の蛋白質複合体がインフラマソームであるが、IL-1 β のプロセッシング過程ではアダプター蛋白の [apoptosis-associated speck-like protein containing a (caspase recruitment domain : CARD) : ASC] を介してカスパーゼ1前駆体(プロカスパーゼ1)がインフラマソームに会合してカスパーゼ1が活性化され、活性型の IL-1 β が分泌される(図2)⁵⁾。Pyrin は pyrin ドメインを介して ASC と競合しインフラマソームを負に制御すると考えられる。MEFV 遺伝子異常と pyrin の機能異常は完全には解明されていないが、FMF では MEFV 遺伝子異常により pyrin のインフラマソーム制御機構が障害され、IL-1 β 活性化の抑制がコントロールできずに自己炎症が誘発されると考えられている(図2)⁵⁾。

表2 FMF の診断基準(文献3より引用)

必須項目

12時間から3日間続く38℃以上の発熱を3回以上繰り返す

補助項目

1) 発熱時の随伴症状として、以下のa~fのいずれかを伴う。

- 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, 足関節)
- d 心膜炎
- e 精巣漿膜炎
- f 髄膜炎による頭痛

2) 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、発作間歇期にはこれらは消失する

3) コルヒチンの予防内服によって発作が消失あるいは軽減する

必須項目と、補助項目のいずれかを1項目以上認める場合に診断。ただし、感染症、自己免疫疾患、腫瘍などの発熱の原因となる疾患を除外する(備考:必須項目、あるいは補助項目のどれか一項目以上有する症例は疑い症例とする)。

表 3 MEFV 遺伝子変異と臨床症状の相関 (文献 3 より引用)

臨床症状	合計 n=126 (%)	exon10 に変異あり n=67 (%)	exon10 に変異なし n=59 (%)	p 値
腹痛	79 (62.7%)	50 (74.6%)	29 (49.2%)	0.001
胸痛	48 (38.1%)	40 (59.7%)	8 (13.6%)	0.0001
関節痛	41 (32.5%)	15 (22.4%)	26 (44.1%)	0.021
筋痛	15 (11.9%)	7 (10.4%)	8 (13.6%)	0.641
アミロイドーシス	5 (4.0%)	3 (4.5%)	2 (3.4%)	0.560
発症年齢(歳)	19.1±15.1	17.9±11.6	20.6±18.3	0.915
男/女	53/73	34/33	19/40	0.035
家族歴あり	32 (25.4%)	24 (35.8%)	8 (13.6%)	0.004

日本における FMF

FMF は地中海沿岸地域に有病率が高い疾患であるが、本邦では 1976 年に初めての症例報告がなされ⁶⁾、MEFV 遺伝子診断が可能となった昨今では、先述のように本邦においても症例の蓄積がみられる³⁾。FMF の臨床診断に関して、筆者らが本疾患の全国疫学調査の結果を踏まえて Tel-Hashomer criteria を改変したものを表 2 に示す。コルヒチンの有用性は Tel-Hashomer criteria にも含まれる重要な情報であり、好中球活性化マーカーである CD64 の発現上昇が FMF では認められるが³⁾、自験例においてはコルヒチンの有効性ととも好中球の CD64 の発現は低下した⁷⁾。

筆者らの全国疫学調査で臨床情報が得られた 134 名の解析では、発症年齢は 19.6±15.3 歳と海外症例より高く、発症から診断まで平均 9.1 年を要し、40 歳以上での発症も 17 名(12.7%)、20 歳以上での発症は 49 名(37.3%)に認めた。MEFV 遺伝子検査がなされた 126 名では exon 10 変異 53.1%、exon 10 に変異なし 46.8%であった。頻度が高い M694I 変異を含む exon 10 変異例は腹痛や胸痛の頻度が有意に高く、exon 10 以外の変異例は関節痛の頻度が高く、遺伝子変異型と臨床症状(表現型)に関連があることが示唆された(表 3)³⁾。これらに加え、

FMF には発作や症状が非典型的な不完全型(FMF variant)がある³⁾。不完全型では MEFV 遺伝子 exon 10 の変異は少ないが、やはりコルヒチンは有効であり、診断的治療を含めてのコルヒチンの投与が望まれる³⁾。

おわりに

炎症性疾患に遭遇した場合は感染症、腫瘍およびリウマチ性、自己免疫疾患を鑑別するのが第一であるが、それ以外に自己炎症に起因する病態があることを念頭に置く必要がある。実際に当科および関連施設においても複数症例が FMF と診断されている。筆者らは全身性エリテマトーデスに合併した TRAPS⁸⁾、また、遺伝性免疫プロテアソーム $\beta 5i$ サブユニットをコードする *proteasome subunit beta type 8* (PSMB8) のホモ変異で発症する新しい自己炎症症候群の中條-西村症候群を報告した⁹⁾。遺伝子異常が疾患の表現型に関連することからも、自己炎症疾患の研究はトランスレーショナル研究のプロトタイプと考えられる。

自己炎症の概念は広がっており、慢性的にインフラマソームを活性化する障害因子が細胞内にあればインフラマソームの持続活性化が起こり、これらの病態をインフラマソーム病と提唱する考え方がある(表 1)⁵⁾。すなわち、痛風(尿

酸カルシウム結晶), 偽痛風(ピロリン酸カルシウム結晶), 2型糖尿病(高血糖), 粥状動脈硬化症(コレステロール結晶)など多くの疾患や病態と病変部位のインフラマソームの持続活性化が考察および研究されている。今後は新たな遺伝子解析研究に加え, 自己炎症と common disease との関連にも注目が集まる分野である。

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* **97**: 133-144, 1999
- 2) Hull KM, et al: The expanding spectrum of systemic autoinflammatory disorders and their rheumatic manifestations. *Curr Opin Rheumatol* **15**: 61-69, 2003
- 3) 右田清志, 上松一永: 家族性地中海熱の臨床. *日臨免会誌* **34**: 355-360, 2011
- 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) 増本純也: インフラマソーム. *日臨免会誌* **34**: 346-354, 2011
- 6) Hayashi A, et al: Letter: Periodic fever suppressed by reserpine. *Lancet* **307**: 592, 1976
- 7) Koga T, et al: A Japanese case of familial Mediterranean fever presenting diffuse bone marrow uptake of FDG-PET and high levels of neutrophil membrane CD64 expression. *Rheumatology (Oxford)* **50**: 1171-1173, 2011
- 8) 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 (Oxford)* **43**: 1292-1299, 2004
- 9) Arima K, et al: Proteasome assembly defect due to a proteasome subunit beta type 8 (PSMB8) mutation causes the autoinflammatory disorder, Nakajo-Nishimura syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* **108**: 14914-14919, 2011

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業
「家族性地中海熱の病態解明と治療指針の確立」
平成 23 年度～24 年度 総合研究報告書

2013 年 3 月発行

研究代表者 右田 清志

事務局 〒856-8562 長崎県大村市久原 2 丁目 1001-1
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
TEL : 0957-52-3121 FAX : 0957-53-6675

