

| 疾患名                      | 機能障害                   | 随伴所見   | 遺伝形式       | 病因遺伝子/想定される病態  | OMIM number |
|--------------------------|------------------------|--|------------|--|-------------|
| 発作性夜間血色素尿症               | 補体による溶血                | 再発性の溶血、ヘモグロビン尿症、腹痛、平滑筋ジストニア、疲労、血栓症             | 後天性のX連鎖性変異 | <i>PIGA</i> 遺伝子の変異による造血幹細胞の拡大と、細胞表面に蛋白を接着するグリコシルホスファチジルイノシトール (GPI) 合成の減弱が疑われた結果、疾患が発症 | 300818      |
| Ficolin 3 欠損症に関連する免疫不全症* | Ficolin 3 経路による補体活性の欠損 | 肺に再発性の重度の化膿性感染症、乳児期に壊死性肺炎、肺炎球菌多糖体抗原に対する選択的抗体欠損 | AR         | <i>FCN3</i> 遺伝子の変異、補体沈着障害  | 604973      |

XL : X-linked inheritance, AR : autosomal recessive inheritance, AD : autosomal dominant inheritance, MAC : membrane attack complex, SLE : systemic lupus erythematosus, MBP : Mannose binding protein, MASP2 : MBP associated serine protease 2, SNP : single nucleotide polymorphism

\* : 10 症例あるいはそれ以下の非血縁症例が、文献にて報告されている疾患

- 11) Gineau L et al.: J Clin Invest 122:821-832, 2012
- 12) Lanzi G et al.: J Exp Med 209:29-34, 2012
- 13) Lopez-Herrera G et al.: Am J Hum Genet 90:986-1001, 2012
- 14) Thiel J et al.: J Allergy Clin Immunol 129:801-810 e6, 2012
- 15) Conley ME et al.: J Exp Med 209:463-470, 2012
- 16) Ombrello MJ et al.: N Engl J Med 366:330-338, 2012
- 17) Tashita H et al.: J Clin Invest 101:677-681, 1998
- 18) Gardès P et al.: J Immunol 188:2023-2029, 2012
- 19) Badolato R et al.: Blood 119:3185-3187, 2012
- 20) Bogunovic D et al.: Science 337:1684-1688, 2012
- 21) Sancho-Shimizu V et al.: J Clin Invest 121:4889-4902, 2012
- 22) Crequer A et al.: J Clin Invest 122:3239-3247, 2012
- 23) Herman M et al.: J Exp Med 209:1567-1582, 2012
- 24) Stojanov S et al.: Proc Natl Acad Sci U S A 108:7148-7153, 2011
- 25) Arima K et al.: Proc Natl Acad Sci U S A 108:14914-14919, 2011
- 26) Marrakchi S et al.: N Engl J Med 365:620-628, 2011
- 27) Jordan CT et al.: Am J Hum Genet 90:784-795, 2012

●—————● 著者連絡先 ●—————●

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

綜 説

# 皮膚症状からみた自己炎症性症候群

2012 update

Key words

自己炎症性症候群  
cryopyrin 関連周期熱症候群  
家族性地中海熱  
インフラマソーム  
IL-1 $\beta$

おおにし ひでのり  
大西 秀典\*

てらもと たかひで  
寺本 貴英\*

くぼた かずお  
久保田 一生\*

こんどう なおみ  
近藤 直実\*

**要旨** 自己炎症性症候群は、膠原病類似の症状、つまり感染症や悪性腫瘍を伴わない原因不明の発熱、関節炎、皮疹などの臨床症状を示すが、高力価の自己抗体や抗原特異的 T 細胞反応は検出されないことで定義づけられる疾患群である。自己炎症性症候群では、各疾患に特徴的な皮膚症状を伴うことが多いが、皮疹自体は非特異的なものであり、それのみで確定診断することはできない。皮疹だけでなく、その他の臨床症状、各種検査所見に加え、サイトカインプロファイルや遺伝子検査を組み合わせることで適切に診断を行う必要がある。本稿では各疾患でみられる皮膚所見を述べながら、自己炎症性症候群にまつわる最新情報を含めて概説する。

## はじめに

近年、注目を集めている疾患に自己炎症性症候群とよばれる一連の疾患群が存在する。その多くは、自然免疫の機能を担う分子の遺伝子異常により発症する単一遺伝病であることが知られており、その中で原因遺伝子が明確に定義されている疾患には、cryopyrin 関連周期熱症候群 (cryopyrin associated periodic fever syndrome : CAPS)、家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever : FMF)、TNF 受容体関連周期熱症候群 (TNF receptor associated periodic fever syndrome : TRAPS)、高 IgD 症候群 (hyper IgD syndrome : HIDS)、Blau 症候群などがあり、国内でも症例報告が散見される主要な疾患として挙げられる。

一方、原因のいまだ判明していない自己炎症性症候群と思われる疾患も存在しているが、2011 年に本邦から発信された中條-西村症候群の責任遺伝子 *PSMB8* をはじめとし、次々に新

たな責任遺伝子が明らかになりつつある。

自己炎症性症候群は、膠原病類似の症状、つまり感染症や悪性腫瘍を伴わない原因不明の発熱、関節炎、皮疹などの臨床症状を示すが、膠原病とは異なり、一般的に高力価の自己抗体や抗原特異的 T 細胞反応は検出されないことが、獲得免疫系の異常と考えられる膠原病との相違点であり、自己炎症性症候群の定義でもある。とくに皮膚症状は多くの自己炎症性症候群で見られる症状であり、本稿では各疾患でみられる皮膚所見を述べながら、自己炎症性症候群にまつわる最新情報を含めて概説する。

## I インフラマソーム関連疾患

### 1. cryopyrin 関連周期熱症候群

CAPS は、その臨床症状の重症度に応じて以下の 3 つの病型に分けられる。しかし、実際にはこれらの疾患群は重症度のスペクトラムを形成しており、明確に 3 つの病型のいずれに分類されるか定義できない症例も散見される。いずれも同一責任遺伝子の異常により発症する疾患

\* 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学  
〒501-1194 岐阜県岐阜市柳戸 1-1

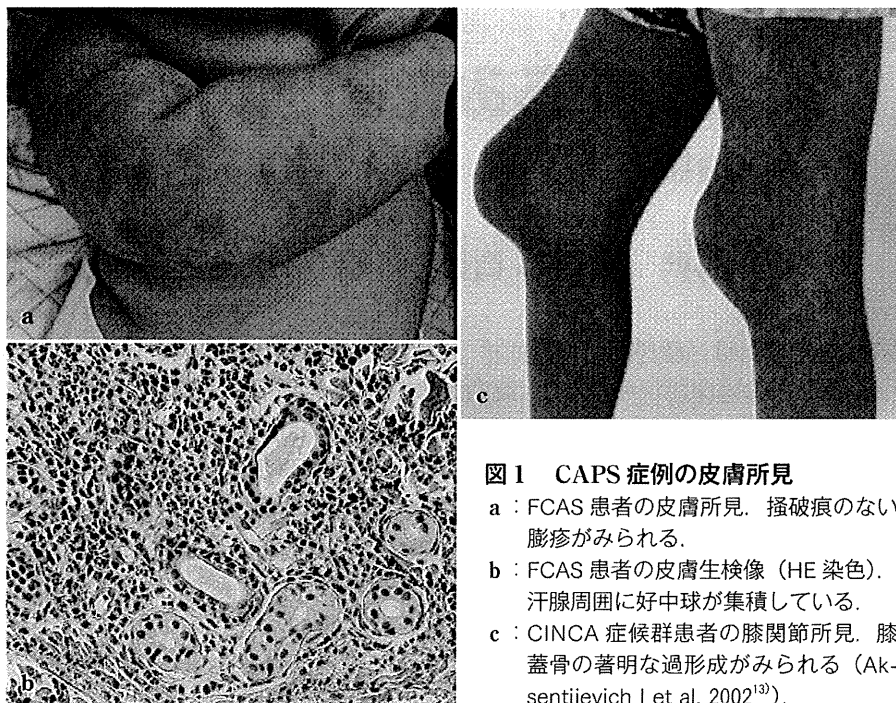


図1 CAPS 症例の皮膚所見

- a : FCAS 患者の皮膚所見. 掻破痕のない膨疹がみられる.
- b : FCAS 患者の皮膚生検像 (HE 染色). 汗腺周囲に好中球が集積している.
- c : CINCA 症候群患者の膝関節所見. 膝蓋骨の著明な過形成がみられる (Ak-sentijevich I et al, 2002<sup>13)</sup>).

であり, *NLRP3/CIAS1* 遺伝子が原因遺伝子として報告されている<sup>1)2)</sup>.

CAPS の治療には, IL-1 阻害薬 (anakinra, rilonacept, canakinumab) の有効性が報告されている<sup>3)4)</sup>. このうち canakinumab は 2011 年 9 月に本邦でも承認され使用可能となったが, 薬価がきわめて高額であることが大きな問題点となっている.

#### a. 家族性寒冷自己炎症性症候群 (familial cold induced auto-inflammatory syndrome : FCAS)

家族性寒冷蕁麻疹 (familial cold induced urticaria : FCU) ともよばれる. 国内での報告例は他の重症型と比較してまれであるが, このことは CAPS 3 疾患の中でもっとも軽症のため, 診断が見過ごされている症例が多く存在するのではないかと推測される.

乳児期に発症し, 寒冷曝露により全身性の非搔痒性の蕁麻疹様皮疹が出現するとされるが, 軽度の搔痒感を伴う事例もある (図 1-a). 皮

膚組織 HE 染色では, 真皮下に単核球のみならず好中球の浸潤が認められる. 興味深いことにわれわれの経験した症例では, 汗腺周囲にとくに好中球浸潤が著明であった (図 1-b). このことは, 疾患の発症メカニズムから考えて, 発汗による放熱の結果, もっともその領域の温度が低下することから, 汗腺周囲において IL-1 $\beta$  の産生が惹起されていることが推測される. また, この皮下組織への好中球の誘導には, 過剰に産生された IL-1 $\beta$  による IL-17 の誘導が関与していると推測され, われわれの経験した症例でも免疫染色法で IL-17A が検出されている<sup>5)</sup>.

皮疹以外の臨床症状として, 発熱, 眼球結膜充血, 関節炎を伴うことがある. 自己炎症性疾患全般についてもっとも注意すべき晚期合併症は腎アミロイドーシスであるが, FCAS では合併頻度は比較的低いとされる. 診断は, Hoffman らの提唱する臨床診断基準により行う<sup>6)</sup>が, 最終的には *NLRP3/CIAS1* 遺伝子変異の

有無を確認する。しかし、FCASを含めたすべてのCAPS症例において遺伝子変異が証明できるわけではない。とくにhot spotとされるexon3以外のexon4やexon6に遺伝子変異が存在する症例<sup>7)8)</sup>や、体細胞モザイク変異を有する可能性<sup>9)</sup>があるため留意が必要である。また、2009年にNLRP3の相同分子であるNLRP12の遺伝子変異によってもFCASを発症する(FCAS2)ことが報告されている<sup>10)</sup>。

これらすべてを解析しても遺伝子変異が同定されない場合、患者末梢血由来の細胞を培養し、サイトカイン産生パターンを分析することが診断に有用である。FCAS患者の末梢血単核球分画(PBMCs)は、30°C程度の低温で培養することで、通常の37°C培養と比較してIL-1 $\beta$ やIL-18の産生量が著しく増加する。さらに、後述するCAPS3疾患の重症病型との区別には、血清IL-18値の測定も有用である。FCASでは、血清IL-18値は上昇しない(非発作時)が、重症病型では持続的に血清IL-18値が上昇している<sup>11)</sup>。

#### b. Muckle-Wells 症候群 (MWS)

新生児期、乳児期に発症し、発熱発作、非掻痒性の蕁麻疹様皮疹、関節痛あるいは関節炎がみられる疾患である。発作時に結膜炎や腹痛を伴うこともある。寒冷曝露は、症状の発現にかならずしも関係しないことが、軽症型のFCASとの相違点である。また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。腎アミロイドシスは、25%程度の頻度で発症するとされる<sup>3)</sup>。診断には、発作時の血清サイトカインの上昇(とくにIL-18やIL-1Ra)が参考になる。臨床症状は、全身型若年性特発性関節炎(systemic juvenile idiopathic arthritis: sJIA)と類似し、CAPS3疾患の中でもっとも鑑別を要すると思われるが、sJIAでは血清IL-18値が著しく高値をとる(数千~数十万pg/mL)ことに對して<sup>12)</sup>、MWSの自検例の血清IL-18値は、そのレベルまでの上昇はみられず1,000pg/

mL弱であった<sup>11)</sup>。また、患者血球を培養した際に産生されるIL-1 $\beta$ の測定も診断に有用である。MWSや、次に述べるCINCA症候群では、リポポリサッカライド(LPS)などの病原体関連分子パターン(PAMPs)による刺激や、寒冷刺激を加えなくても自発的にIL-1 $\beta$ が強く産生される。

#### c. 慢性乳児期発症神経皮膚関節 (CINCA) 症候群 (あるいは新生児期発症多臓器性炎症性疾患, NOMID ともよばれる)

CAPS3疾患の中でもっとも重症であり、多彩な症状を示す。出生後早期に非掻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。膝蓋骨の著明な過形成(図1-c)<sup>13)</sup>、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。つまり重度の骨関節病変と中枢神経症状の有無がMWSとの相違点といえる。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。診断は、臨床的な特徴からCAPS3疾患の中ではもっとも容易と思われるが、遺伝子診断、前述のサイトカインプロファイル解析に加え、LPS添加後の患者単球細胞死の検出が迅速診断に利用される<sup>9)</sup>。

## 2. 家族性地中海熱

NLRP3シグナルの制御にかかわる分子であるpyrinをコードするMEFV遺伝子の異常が原因とされる。遺伝性の自己炎症性症候群(つまりperiodic fever with aphtous pharyngitis adenitis: PFAPAを除いて)の中でもっとも頻度が多い。常染色体劣性遺伝形式とされるが、優性遺伝のようにみえる家系が存在することや、遺伝子変異がヘテロ接合性の1カ所しか同定されない症例もみられるため、あくまで臨床症状で診断することが重要である。最近、FMF患者で同定されるMEFVの遺伝子変異

表 家族性地中海熱の診断基準

|   |
|---|
| <p><b>大項目</b><br/>典型的な発作*であること</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 腹部（腹部の全体的な腹膜炎症状）</li> <li>2. 胸部（片側性の胸膜炎、あるいは心膜炎）</li> <li>3. 関節（膝関節、足関節、股関節の単関節炎）</li> <li>4. 発熱のみ</li> </ol> <p><b>小項目</b><br/>1-3. 以下の部位を1カ所かそれ以上含む不完全な発作である**</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 腹部</li> <li>2. 胸部</li> <li>3. 関節</li> <li>4. 労作時の下肢痛を認める</li> <li>5. コルヒチンが有効</li> </ol> <p><b>補助項目</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 家族性地中海熱の家族歴がある</li> <li>2. 高頻度発症の人種である（スペイン系ユダヤ人、アラブ人、アルメニア人、トルコ人）</li> <li>3. 20歳未満で発症</li> <li>4-7. 発作の特徴</li> <li>4. 重篤でベッド療養が必須</li> <li>5. 自然に寛解する</li> <li>6. 症状のまったくない発作間欠期が存在する</li> <li>7. 白血球数、赤沈、血清アミロイドA、フィブリノゲンなどの炎症反応異常がある。</li> <li>8. タンパク尿、血尿の既往</li> <li>9. 急性腹症、急性虫垂炎の疑い等で開腹術を受けたが病因が不明</li> <li>10. 両親が血族結婚である</li> </ol> |
|---|

大項目1つ、小項目2つ、あるいは小項目1つと補助項目5つ、小項目1つと補助項目1-5のうち4つを満たす場合、家族性地中海熱が強く疑われる。

\*：典型的な発作とは、3回以上同様の発作があり、38℃以上の発熱を伴う発作であり、発熱期間は12時間から3日間であるもの。

\*\*：不完全な発作とは、典型的な発作とは異なる反復する以下の1ないし2つの特徴を示す発作である。①発熱が38℃以下、②発熱期間が6時間以下あるいは1週間以上持続する、③腹痛発作の期間に腹膜炎が認められない、④限局性の腹部発作、⑤大項目で指定された部位以外の関節炎

（とくに exon10 領域で同定される主要変異）が機能獲得型変異であり、NLRP3 非依存性かつ ASC 依存性にインフラマソームを活性化することが報告され、従来指摘されていた遺伝形式の矛盾について、原因の一端が明らかにされた<sup>14)</sup>。

診断基準として Tel Hashomer clinical criteria がよく用いられる（表）<sup>15)16)</sup>。発症年齢は、20歳以下がほとんどであるが、ときに高齢での発症例もみられる。周期性発熱（発熱期間は12～72時間で発作間隔は不定）、腹膜炎、胸膜

炎、心外膜炎、関節炎をきたす。とくに、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。本邦でみられる典型的な FMF 症例は E148Q 変異と M694I 変異を複合ヘテロ接合性に有しているが、それ以外の低浸透度の変異（E148Q 単独保有、P369S、R408Q など）を有する症例では非典型的な症状を示すことが多い<sup>17)</sup>。

皮膚症状として、下肢の丹毒様皮疹を認めることや、時に紫斑病様の皮疹が合併することがある。また FMF の皮疹では、IgG や IgA の沈

着は認めないが、血管壁へのC3の沈着が報告されている<sup>18)</sup>。FMFでもっとも注意すべき合併症は腎アミロイドーシスである。早期に腎不全に進行する例や、周期熱を認めずに腎不全で発症する症例（家族性地中海熱2型）も存在する。持続する高熱、腹痛、下痢、関節炎、紫斑病類似の皮疹を伴う遷延性発熱性筋痛症（protracted febrile myalgia）として発症した場合、sJIAとの鑑別が必要になる。

治療には、古典的にコルヒチンが著効することが知られており、診断基準の1項目として“コルヒチンが有効であること”が採用されているが、M694V遺伝子変異を有する症例などの難治症例ではIL-1阻害薬も試みられている。

### 3. 高IgD症候群

HIDSは、直接的な自然免疫系のシグナルネットワークの異常ではなく、先天性代謝異常症の1疾患である。コレステロール代謝にかかわる酵素であるメバロン酸キナーゼ（mevalonate kinase：MVK）の欠損により発症する。メバロン酸からコレステロール合成に至る代謝経路の中間産物である geranylgeranyl pyrophosphate (GGPP) が、インフラマソームの活性化によりIL-1 $\beta$ が産生される経路を抑制することが報告されており<sup>19)</sup>、本疾患ではメバロン酸以降の代謝経路の断絶によるGGPPの減少によりインフラマソームが活性化することが病因とされている。

発症年齢は、乳児期（12カ月未満）が多い。ワクチン接種や感染症罹患が引き金となり、周期性発熱、腹痛、嘔吐、下痢、リンパ節腫脹、肝機能異常、関節痛をきたす。アミロイドーシスの合併はまれである。年齢とともに高率に自然寛解するとされる。Hilstらによる103例の解析によると、発作時に68.9%の症例に皮疹がみられており、多くは斑丘疹状皮疹（maculopapular rash）であったと報告されている<sup>20)</sup>。

本疾患の診断は、MVK遺伝子解析で行われるが、尿中メバロン酸の定量、MVK活性の測

定も有用である。注意すべき点として、尿中メバロン酸は不安定なため通常の尿有機酸分析では検出できない。

治療にはスタチン系製剤が有効な症例も存在するが、無効な症例もみられ、IL-1阻害薬なども試みられている。

## II インフラマソーム非関連疾患

### 1. TNF受容体関連周期熱症候群

家族性アイルランド熱ともよばれるが、世界的に症例は分布しており、国内でも診断例が少数ではあるが報告されている。1999年にKastnerらによって、TNF受容体1型（TNFR-1, p55）をコードしている *TNFRSF1A* の変異が原因遺伝子として同定された<sup>21)</sup>常染色体優性遺伝形式の疾患である。

発症年齢はさまざまで、平均10歳で発症とされる。周期性発熱、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。関節炎もまれにみられる。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。発熱発作に伴い反復する限局性筋痛（単球性筋膜炎）が臨床的特徴の一つであり<sup>22)</sup>（図2-a）、病理学的にWeber-Christian病に類似した脂肪織炎を認めた症例も報告されている<sup>23)</sup>。

診断には、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用いられる<sup>24)</sup>が、有熱期間が比較的長期であることからsJIAとの鑑別が困難なことがある。発作間欠期に血漿中の可溶性TNFR1が低下することも診断の一助になるが、必発ではない<sup>25)</sup>。またTRAPS患者由来PBMCsをlow doseのLPSで刺激した際に産生される炎症性サイトカイン量が、健常者より有意に高いことが報告されている<sup>26)</sup>。

治療にはステロイド薬が有効であるが、難治例も多く、TNF- $\alpha$ 阻害薬（etanercept）やIL-



図2 その他の自己炎症症候群の皮膚所見

- a : TRAPS 患者でみられた単球性筋膜炎 (Hull KM et al, 2002<sup>22)</sup>)
- b : PAPA 症候群でみられた頸部の壊疽性膿皮症 (Brenner M et al, 2009<sup>28)</sup>)
- c : Blau 症候群でみられた魚鱗癬様発疹 (Tromp G et al, 1996<sup>31)</sup>)
- d : DIRA でみられた新生児期に発症する嚢胞症 (Aksentijevich I et al, 2009<sup>34)</sup>)
- e : 中條-西村症候群でみられる長く節くれ立った手指と凍瘡様皮疹 (Arima K et al, 2011<sup>36)</sup>)

1 阻害薬が試みられている。

## 2. PAPA (pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne) 症候群

PAPA 症候群は、常染色体優性遺伝形式の疾患であり、PSTPIP1 (CD2BP1ともよばれる) の異常により、FMF の責任タンパクである pyrin の機能制御が破綻することで本疾患に特徴的な症状が惹起すると考えられている<sup>27)</sup>。す

なわちその疾患名の通り、無菌性の関節炎が先行して出現し、次第に皮膚症状としてアクネ、壊疽性膿皮症を呈するようになる (図2-b)<sup>28)</sup>。壊疽性膿皮症自体は、Crohn 病などの炎症性腸疾患や膠原病、白血病などに合併する非特異的な病変であるため、本疾患の診断根拠とはならない。

治療には、ステロイド薬が使用されるが、難治例では免疫抑制薬 (cyclosporin, tacrolimus)



や生物学的製剤 (IL-1 阻害薬, TNF- $\alpha$  阻害薬) が試みられている<sup>29)</sup>.

### 3. Blau 症候群/若年性サルコイドーシス

NOD2/CARD15 遺伝子の機能獲得型変異が, 本疾患の原因として特定されたことで, 従来, 常染色体優性遺伝形式とされてきた Blau 症候群と, 孤発例である若年性サルコイドーシスが同一疾患であったことが明らかになっている<sup>30)</sup>. 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, 魚鱗癬様発疹 (図 2-c)<sup>31)</sup> が本疾患の 3 主徴である. 皮膚生検により皮疹から非乾酪性肉芽腫が証明される. 両側肺門リンパ節腫脹 (bilateral hilar lymphadenopathy : BHL) は伴わない.

治療には, ステロイド薬や免疫抑制薬 (methotrexate, cyclosporin), TNF 阻害薬が使用される. 近年, 本疾患に対するサリドマイドの有効性も注目されている<sup>32)</sup>.

また, NOD2 の機能減損型遺伝子多型と Crohn 病の関連が有名であるが, 近年新たな炎症性腸疾患の責任遺伝子として IL-10 およびその受容体が報告されており, これらも自己炎症性症候群の 1 病型とされている<sup>33)</sup>.

### 4. IL-1 受容体アンタゴニスト欠損症 (deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist : DIRA)

2009 年に報告された新規の自己炎症性症候群である. 多くの自己炎症性症候群の病態には IL-1 の過剰産生が関与しているが, 本疾患では IL-1 を拮抗阻害する内因性の IL-1 受容体アンタゴニスト (IL-1Ra) が欠損することで発症する常染色体劣性遺伝疾患である. 臨床症状は, 新生児期に発症する膿疱症 (pustulosis) の局所から全身への経時的な進展がみられ (図 2-d)<sup>34)</sup>, 病変部の皮膚生検にて表皮および真皮の肥厚, 著明な好中球浸潤, 有棘細胞解離 (acantholysis) が認められる. また骨病変も著しく, CINCA 症候群で認められるような大腿骨遠位端の骨過形成や, 肋骨の肥大, 無菌性化

膿性多発骨髄炎などがみられる.

治療には, IL-1Ra を補充するため anakinra が使用され有効であったと報告されている.

また, 2011 年には DIRA の近縁疾患が新たに報告されている. 全身性膿疱性乾癬の責任遺伝子として IL-1 の相同分子である IL-36 の拮抗阻害因子 IL-36RN 欠損症 (deficiency of the IL-thirty-six receptor antagonist : DITRA) が同定された<sup>35)</sup>.

### 5. 中條-西村症候群 (Nakajo-Nishimura syndrome : NNS)

NNS は, 古くは 1939 年に中條によって報告された常染色体劣性遺伝形式の慢性炎症性疾患である<sup>36)</sup>. 自己炎症性症候群の定義をよく満たし, 周期熱, 凍瘡様皮疹, 長く節くれ立った指, 限局性脂肪萎縮 (図 2-e) で特徴づけられる本邦固有の疾患と考えられていたが, 近年欧米からも類似臨床症状を示す CANDLE 症候群, JMP 症候群が相次いで報告された<sup>37)38)</sup>. これら 3 疾患の責任遺伝子はいずれもイムノプロテオソームを形成する 1 分子 PSMB8 であることが明らかにされており, 自己炎症性症候群のデータベースである Infevers (<http://fmfigh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/>) にも収載されている.

## おわりに

自己炎症性症候群のうちもっとも頻度の多い疾患は PFAPA ではあるが, この PFAPA を除く自己炎症性症候群は, 前述の通りそれぞれ特徴的な皮疹を伴うことが多い. しかし, 皮疹自体は非特異的なものであり, それのみで診断することはできない. とくに sJIA/成人 Still 病でみられるような皮疹と CAPS をはじめとする自己炎症性症候群の皮疹は鑑別が困難な場合が多々みられるので, 皮疹だけでなく, その他の臨床症状, 各種検査所見に加え, サイトカインプロファイルや遺伝子検査を組み合わせる適切に診断を行う必要がある.




 文献

- 1) 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 : 301-305
- 2) 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
- 3) Hoffman HM, Simon A : Recurrent febrile syndromes : what a rheumatologist needs to know. *Nat Rev Rheumatol* 2009 ; 5 : 249-256
- 4) Lachmann HJ et al : Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 2416-2425
- 5) Yamauchi A et al : Interleukin-17 expression in the urticarial rash of familial cold autoinflammatory syndrome : a case report. *Br J Dermatol* 2010 ; 163 : 1351-1353
- 6) Hoffman HM et al : Familial cold autoinflammatory syndrome : phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever. *J Allergy Clin Immunol* 2001 ; 108 : 615-620
- 7) Matsubayashi T et al : Anakinra therapy for CINCA syndrome with a novel mutation in exon 4 of the CIASI gene. *Acta Paediatr* 2006 ; 95 : 246-249
- 8) Jeru I et al : Functional consequences of a germline mutation in the leucine-rich repeat domain of NLRP3 identified in an atypical autoinflammatory disorder. *Arthritis Rheum* 2010 ; 62 : 1176-1185
- 9) Saito M et al : Disease-associated CIASI mutations induce monocyte death, revealing low-level mosaicism in mutation-negative cryopyrin-associated periodic syndrome patients. *Blood* 2008 ; 111 : 2132-2141
- 10) Jeru I et al : Mutations in NALP12 cause hereditary periodic fever syndromes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 1614-1619
- 11) Ohnishi H et al : Characterization of NLRP3 variants in Japanese cryopyrin-associated periodic syndrome patients. *J Clin Immunol* 2012 ; 32 : 221-229
- 12) Shimizu M et al : Distinct cytokine profiles of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome with particular emphasis on the role of interleukin-18 in its pathogenesis. *Rheumatology* 2010 ; 49 : 1645-1653
- 13) Aksentijevich I et al : De novo CIASI mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID) : a new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum* 2002 ; 46 : 3340-3348
- 14) Chae JJ et al : Gain-of-function pyrin mutations induce NLRP3 protein-independent interleukin-1beta activation and severe autoinflammation in mice. *Immunity* 2011 ; 34 : 755-768
- 15) Livneh A et al : Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997 ; 40 : 1879-1885
- 16) 大西秀典ほか : 皮膚症状からみた自己炎症性症候群. *小児皮膚科学会雑誌* 2011 ; 30 : 11-16
- 17) Migita K et al : Clinical relevance of MEFV gene mutations in Japanese patients with unexplained fever. *J Rheumatol* 2012 ; 39 : 875-877
- 18) Barzilai A et al : Erysipelas-like erythema of familial Mediterranean fever : clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol* 2000 ; 42 : 791-795
- 19) Mandey SH et al : A role for geranylgeranylation in interleukin-1beta secretion. *Arthritis Rheum* 2006 ; 54 : 3690-3695
- 20) van der Hilst JC 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 : 301-310
- 21) 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 : 133-144
- 22) Hull KM et al : Monocytic fasciitis : a newly recognized clinical feature of tumor necrosis factor receptor dysfunction. *Arthritis Rheum* 2002 ; 46 : 2189-2194
- 23) Lamprecht P et al : Small vessel vasculitis and relapsing panniculitis in tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS). *Ann Rheum Dis* 2004 ; 63 : 1518-1520
- 24) Hull KM et al : The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) : emerging concepts of an autoinflammatory disorder. *Medicine*

- (Baltimore) 2002 ; 81 : 349-368
- 25) Aganna E et al : Heterogeneity among patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome phenotypes. *Arthritis Rheum* 2003 ; 48 : 2632-2644
- 26) Simon A et al : Concerted action of wild-type and mutant TNF receptors enhances inflammation in TNF receptor 1-associated periodic fever syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010 ; 107 : 9801-9806
- 27) Wise CA et al : Mutations in CD2BP1 disrupt binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder. *Hum Molecul Genet* 2002 ; 11 : 961-969
- 28) Brenner M et al : Targeted treatment of pyoderma gangrenosum in PAPA (pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne) syndrome with the recombinant human interleukin-1 receptor antagonist anakinra. *Br J Dermatol* 2009 ; 161 : 1199-1201
- 29) Demidowich AP et al : Genotype, phenotype, and clinical course in five patients with PAPA syndrome (pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne). *Arthritis Rheum* 2012 ; 64 : 2022-2027 [Epub 2011Dec 12]
- 30) Kanazawa N et al : Early-onset sarcoidosis and CARD15 mutations with constitutive nuclear factor-kappaB activation : common genetic etiology with Blau syndrome. *Blood* 2005 ; 105 : 1195-1197
- 31) Tromp G et al : Genetic linkage of familial granulomatous inflammatory arthritis, skin rash, and uveitis to chromosome 16. *Am J Hum Genet* 1996 ; 59 : 1097-1107
- 32) Yasui K et al : Thalidomide dramatically improves the symptoms of early-onset sarcoidosis/Blau syndrome : its possible action and mechanism. *Arthritis Rheum* 2010 ; 62 : 250-257
- 33) Glocker EO et al : Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 2033-2045
- 34) Aksentijevich I et al : An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 2426-2437
- 35) Marrakchi S et al : Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 620-628
- 36) 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 USA* 2011 ; 108 : 14914-14919
- 37) Agarwal AK et al : PSMB8 encoding the beta5i proteasome subunit is mutated in joint contractures, muscle atrophy, microcytic anemia, and panniculitis-induced lipodystrophy syndrome. *Am J Hum Genet* 2010 ; 87 : 866-872
- 38) Liu Y et al : Mutations in proteasome subunit beta type 8 cause chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature with evidence of genetic and phenotypic heterogeneity. *Arthritis Rheum* 2012 ; 64 : 895-907

# 肺炎球菌ワクチン

- ◎肺炎球菌
- ◎ワクチン
- ◎莢膜多糖体
- ◎PPV23
- ◎PCV7

Author あけだ ゆきひろ 明田幸宏\*, おおいし かずのり 大石和徳\*

\*大阪大学微生物病研究所感染症国際研究センター

## Headline

1. 現在、日本では肺炎球菌ワクチンとして成人用23価ワクチン (PPV23) と小児用7価ワクチン (PCV7) が用いられている。
2. 肺炎球菌莢膜ポリサッカライドはT細胞非依存性抗原であるため、メモリーB細胞を誘導できない。
3. PPV23の臨床効果には侵襲性肺炎球菌感染症の発症予防効果以外に最近になって肺炎の発症予防効果が明らかとなった。
4. アメリカでは乳幼児におけるPCV7の接種の普及によってPCV7非含有血清型肺炎球菌による感染症が増加しており、日本においても注意が必要である。

## はじめに

肺炎球菌は、おもに小児の上気道に常在するグラム陽性双球菌であり、呼吸器感染症の代表的な原因細菌として知られている。成人、小児にかかわらず細菌性肺炎の最も重要な原因菌であるとともに敗血症や髄膜炎等の重篤な侵襲性感染症を引き起こす。2011年9月現在、日本では肺炎球菌感染症の予防に23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン (23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine; PPV23, ニューモバックスNR<sup>®</sup>) と7価肺炎球菌蛋白質結合ワクチン (7-valent pneumococcal conjugate vaccine; PCV7, プレベナー<sup>®</sup>) が販売されている。本稿ではこれら肺炎球菌ワクチンの免疫誘導機構、その現状と今後の課題について概説する。

## 肺炎球菌ワクチンによる免疫誘導機構

肺炎球菌ワクチンの歴史は古く、1911年に南アフリカで肺炎球菌全菌体ワクチンによ

る臨床試験が行われ、1927年にアメリカMerck社による開発がスタートし、1940年に6価ワクチンとして認可された。しかしながら時期を同じくしてペニシリンの発見に代表される抗菌薬の台頭があり、長らく肺炎球菌ワクチンは日の目を見ない存在であった。その後、ペニシリン耐性肺炎球菌を含む薬剤耐性菌問題から、ワクチンの重要性が再認識され、1983年にアメリカで23価ワクチンが認可されるに至った (日本では1988年認可)。現在、国内で市販されている肺炎球菌ワクチン (PPV23, PCV7) は、どちらも基本的には肺炎球菌血清型を決定する莢膜ポリサッカライドをワクチン抗原としたものである。莢膜ポリサッカライドそれ自体はT細胞非依存性抗原であり、B細胞に直接作用することで特異抗体が産生されるようになるが、一方でT細胞を介さないため、メモリーB細胞を誘導することができず、ブースター効果も得られない。また2歳以下の乳幼児においてはB細胞の分化が未発達のため、特にPPV23では十分な感染防御免疫を獲得することができな

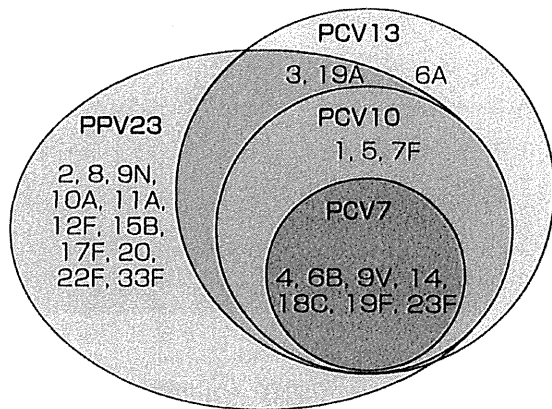


図1 各種肺炎球菌ワクチンに含有される莢膜血清型

い。この問題点を克服するために開発されたワクチンが莢膜ポリサッカライドに無毒化ジフテリア毒素（CRM<sub>197</sub>）を結合させたPCV7である。PCV7は、CRM<sub>197</sub>を介してT細胞依存性抗原となり、その結果肺炎球菌血清型特異抗体が産生され、メモリーB細胞も誘導される。

肺炎球菌には90を超える血清型が存在することが明らかとなっているため、PPV23やPCV7では必ずしもすべての血清型の肺炎球菌に対して感染防御免疫を誘導できるわけではない。しかしながら、カバーされる血清型（図1）がPPV23の場合で、成人での侵襲性肺炎球菌感染症（invasive pneumococcal disease; IPD）分離菌株の85.4%、PCV7の場合で小児のIPD分離菌株の75.4%を占めており<sup>1)</sup>、PPV23とPCV7で大部分のIPD起因菌をカバーし、市中肺炎原因肺炎球菌に関しても同様の結果が報告されている<sup>2)</sup>。

### PPV23接種の現状

PPV23は前述したとおり、2歳以下の乳幼児に対して特異抗体を誘導しないため、接種対象となるのは肺炎球菌感染に対してハイリスクである①65歳以上の高齢者、②機能的または解剖学的無脾症者、③慢性心疾患、慢性肺疾患、糖尿病患者、慢性髄液漏等の基礎疾患をもつ患者、④免疫抑制剤治療が予定さ

れている者で治療開始までに2週間以上の患者、等である。PPV23被接種群における臨床効果としては、菌血症を伴う肺炎、髄膜炎などの侵襲性肺炎球菌感染症に対する予防効果<sup>3)</sup>、肺炎の重症度、死亡率の抑制効果<sup>4)</sup>、インフルエンザウイルスワクチンとの併用接種による感染性急性増悪抑制効果<sup>5)</sup>が報告されているが、最近まで一般的な肺炎そのものの予防効果については明らかではなかった。

しかしながら2010年にMaruyamaらによって高齢者介護施設入所者を対象として二重盲検試験の結果が報告され、それによるとPPV23接種群では肺炎球菌性肺炎のみならず肺炎全体の発症率を有意に減少させることが示された<sup>6)</sup>。また長崎県におけるKawakamiらの研究では、PPV23接種によって75歳以上の高齢者、慢性肺疾患例、歩行困難例において有意に肺炎を減少させ、さらにこれらの肺炎減少群に加えて全症例においてもその医療費が減少することが明らかにされた<sup>7)</sup>。このようなエビデンスからPPV23が様々な臨床効果をもつことが明らかとなってきたが、わが国におけるPPV23接種率は、10%前後と推定されており、先進国のなかでも特に低い（アメリカ、イギリスでの接種率はおよそ60～70%）。これは肺炎球菌ワクチンの認知度の低さとともに、接種費用が高額であることにも起因すると考えられている。しかしながら2010年に「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業」の対象ワクチンとして小児用肺炎球菌ワクチンPCV7が選ばれ、自治体単位での公費助成が実施されるようになり、社会全体での肺炎球菌感染症やワクチンに対する認知度が高まることが予想され、これに伴って相乗的な成人用肺炎球菌ワクチンPPV23の接種率上昇が期待される。また2011年の厚生労働省研究班による報告では、65歳以上の高齢者全員にPPV23接種を行い、その効果が5年持続すると仮定した場合では、保健医療費

全体で年間5,115億円削減されると試算され、早急な定期接種化の導入が望まれる。

1988年にPPV23が薬事承認された際に再接種・追加接種の禁忌が添付文書に記載されたため、PPV23接種に関して長らくわが国では再接種が認められていなかった。一方で、問題となる副反応についてJacksonらが行った研究では、901名のPPV23初回接種者と513名の再接種者の間で大小の局所反応や腕の痛みが有意に引き起こされることが明らかとなったが、再接種が禁忌となるような重篤な副反応はみられなかった<sup>8)</sup>。同様の結果は、わが国内でのアンケート調査からも得られている<sup>9)</sup>。さらにPPV23導入国38か国で複数回接種を認めていない国はわが国だけであることや、PPV23導入から時間を経て（初回接種後5年以上経過した高齢者の増加）、複数回接種を求める現場からの要望が高まり2009年10月にPPV23の複数回接種承認に至った。複数回接種におけるPPV23の臨床効果についての研究は国内外においていまだなされておらず、今後の課題となっている。

### PCV7接種の現状

PCV7は2000年にアメリカで導入され、それ以降世界各国で導入・定期接種化が勧められてきた。わが国では2009年になりようやく承認を受け、販売されるようになった。2010年には公費助成も始まりPCV7接種率の上昇が期待されている。

PCV7の臨床効果としては、様々な報告がなされている。アメリカでのPCV7導入前（1998～1999年）と導入後（2003年）のIPD発症頻度を比較した場合、PCV7含有血清型肺炎球菌に対して94%、非含有血清型肺炎球菌に対して75%と劇的に減少させることが報告されている<sup>10)</sup>。またIPDのみならず中耳炎や肺炎に対しても有効であるとの報告もなされている。さらにPCV7接種群である乳幼児

だけでなく非接種群である高齢者などでのPCV7含有血清型肺炎球菌によるIPDの減少が報告されている<sup>10)</sup>。これはPCV7によって乳幼児での肺炎球菌保有率が低下し、その結果、高齢者を含む他の年齢層への肺炎球菌曝露が減少し、高齢者でのIPD発症を抑制したと考えられている。

しかしながら、このように非常に効果の高いPCV7であるがゆえに、その定期接種化によってPCV7含有血清型肺炎球菌が社会から駆逐されていくとともにPCV7非含有血清型肺炎球菌による感染症が増加していることがアメリカで報告されている<sup>11)</sup>。このような理由から対応策が必要となっている現在、諸外国ではPCV7に含まれる7価以上の血清型をカバーするPCV10（PCV7含有抗原+1, 5, 7F）、PCV13（PCV10+3, 6A, 19A）といった多くの血清型をカバーするワクチンの開発・臨床試験が行われており（図1）、既にアメリカではPCV13の承認がなされている。日本においても現行のPCV7に取って代わる新規多価ワクチンの承認が望まれる。

### おわりに

わが国における肺炎球菌ワクチンPPV23、PCV7の現状とその効果、今後の課題について述べた。それぞれのワクチンの利点、弱点を理解したうえで、ワクチン接種に臨むとともに、社会的なワクチンに対する理解を高めるために啓蒙活動を行い、接種率を高める努力が必要である。一方で、わが国における任意接種開始後の肺炎球菌血清型の動態や複数回接種後の免疫原性・臨床効果等、現行ワクチンの詳細を明らかにすることはその利点・弱点を知るうえで必須である。これは現行のワクチンのみならず将来の新規ワクチン導入に対しても有益な知見となりうる。今後のさらなる肺炎球菌ワクチン研究の進展に期待したい。

- 文献
- 1) Chiba N, et al.:IPD surveillance Study Group:Serotype and antibiotic resistance of isolates from patients with invasive pneumococcal disease in Japan. *Epidemiol Infect* 138: 61-68, 2010
  - 2) Oishi K, et al.:Drug-resistant genes and serotypes of pneumococcal strains of community-acquired pneumonia among adults in Japan. *Respirology* 11:429-436, 2006
  - 3) Jackson LA, et al.:Effectiveness of Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in Older Adult. *N Eng J Med* 348: 1747-1755, 2003
  - 4) Johnstone J, et al.:Effect of Pneumococcal Vaccination in Hospitalized Adults With Community-Acquired Pneumonia. *Arch Intern Med* 167: 1938-1943, 2007
  - 5) Furumoto A, et al.:Additive effect of pneumococcal vaccine and influenza vaccine on acute exacerbation in patients with chronic lung disease. *Vaccine* 26:4284-4289, 2008
  - 6) Maruyama T, et al.:Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents:double blind, randomised and placebo controlled trial. *BMJ* 340:c1004, 2010
  - 7) Kawakami K, et al.:Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumoniae and cost analysis for the elderly who receive seasonal influenza vaccine in Japan *Vaccine* 28: 7063-7069, 2010
  - 8) Jackson LA, et al.:Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine. *JAMA* 281:243-248, 1999
  - 9) 大石和徳, 他:肺炎球菌ワクチン再接種承認の必要性に関するアンケート調査研究. *日呼吸会誌* 48: 5-9, 2010
  - 10) Centers for Disease Control and Prevention (CDC) : Direct and Indirect Effects of Routine Vaccination of Children with 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Incidence of Invasive Pneumococcal Disease-United States, 1998-2003. *MMWR* 57:144-148, 2008
  - 11) Kyaw MH, et al.:Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 354: 1455-1463, 2006

著者連絡先 (〒565-0871) 大阪府吹田市山田丘3-1  
大阪大学微生物病研究所感染症国際研究センター 明田幸宏



