

以下のような症状を示す患者さんはおられませんか？

→ **ブラウ症候群/若年発症サルコイドーシスの可能性があります。**

- 若年性特発性関節炎（JIA）と診断されている症例で、前部ぶどう膜炎だけでなく後部ぶどう膜炎もみられる。
- 両眼性に汎ぶどう膜炎がある小児の中で、関節症状（手背や足背に痛みや熱感を伴わない**囊腫状の腫脹**……右図参照，特徴的です！）や皮膚症状（丘疹、結節性紅斑）がみられる。



ブラウ症候群/若年発症サルコイドーシスは、その認知度の低さから、皮膚症状をもつ症例はアトピー性皮膚炎や皮膚肉芽腫性疾患として、関節症状からは若年性特発性関節炎（JIA）あるいは関節リウマチ（RA）として経過観察されていることがあります。

しかしながら、例えばJIAとして診た場合には急性期の反応に乏しいことなどから、治療介入が行われずに長期に病勢のコントロールが行われない場合、ぶどう膜炎に緑内障や白内障を合併して著明に視力低下をきたす症例もあります。また、関節症状においては、手指関節の脱臼や変形、拘縮を来した症例もあります。

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

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

当初、欧州で行われた解析では、若年発症サルコイドーシスとブラウ症候群は異なる疾患群として報告

されましたが、本邦での我々の検討が契機となり、今日では、若年発症サルコイドーシスとブラウ症候群は、ともにNOD2遺伝子の機能獲得性変異を背景として、**皮膚・関節・眼を侵す肉芽腫性疾患**であると考えられています。

疾患の存在を認知することができれば、非常に特徴的な臨床像をとることから、臨床症状のみからでも、ブラウ症候群/若年発症サルコイドーシスとある程度診断を行うことは可能です。

また、疑い例に対しては、分担研究者が所属する京都大学小児科にて、遺伝子診断を行う体制をサポートしています。

【問い合わせ先】nkambe@faculty.chiba-u.jp

厚生労働省難治性疾患克服事業「NOD2変異に関連した全身性炎症性肉芽腫性疾患（ブラウ症候群/若年発症サルコイドーシス）の診療基盤推進」研究班

研究代表者 神戸直智（千葉大学・皮膚科）
研究分担者 松江弘之、池田 啓（千葉大学）、
西小森隆太（京都大学）、武井修治（鹿児島大学）、
金澤伸雄（和歌山県立医科大学）

ブラウ症候群/若年発症サルコイドーシスの臨床像

皮膚症状、関節症状、眼症状が3主徴。

BHLは認めない（但し、肺野病変はあっても良い）。

例外もありますが、詳細に問診すると多くの症例では、4歳以前に下記のいずれかの初発症状（皮膚症状が初発症状である例が多い）が認められます。

● 眼病変

両眼性に肉芽腫性のぶどう膜炎がみられます。成人のサルコイドーシスによるぶどう膜炎に類似しており、豚脂様角膜後面沈着物、前房混濁、虹彩結節、硝子体混濁、網膜血管周囲炎、多発性網脈絡膜滲出斑、乳頭浮腫がみられ、慢性に経過して帯状角膜変性、虹彩後癒着、白内障、緑内障、嚢胞様黄斑浮腫を合併することがあります。

JIAに伴うぶどう膜炎は非肉芽腫性の前部ぶどう膜炎で、眼底に炎症所見をみることはほとんどありませんので、JIAと診断されている症例で上記のような眼底病変を伴うぶどう膜炎がある場合は、ブラウ症候群/若年発症サルコイドーシスを疑う必要があります。

ぶどう膜炎の他に、斑状の角膜上皮下混濁、結膜結節がみられることもあります。

● 関節症状

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

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

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

進行例では、関節の変形や脱臼、拘縮を来します。

● 皮膚症状

多くの症例で初発症状となります。

充実性の丘疹で、痒みなどの自覚症状は殆どなく、淡くカサカサとした鱗屑が付くことがあります。時期によっては発赤が強くなり、皮膚全体がカサカサと乾燥することがあります。ステロイド外用により表面の鱗屑は消退しますが、丘疹は残ります。

長い経過中には、良くなったり悪化したりし、完全に症状が消えてしまうこともあります。

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

結節性紅斑の病型をとる症例も報告されています。

組織学的には、いずれも肉芽腫です。

眼科的所見に関しては、鹿児島大学眼科の中尾久美子先生の協力を得て、まとめております。



NOD2 変異に関連した全身性炎症性肉芽腫性疾患

(ブラウ症候群/若年発症サルコイドーシス) の診断基準 (暫定版)

○ 本症は、NOD2 遺伝子の変異を背景として全身に肉芽腫性病変を来す疾患である。

a) NOD2 遺伝子に変異を認める。多くは NOD2 遺伝子の exon 3 (NOD 領域) に変異を認め、in vitro において NF- κ B の自発的な転写亢進を導く機能獲得型の変異である。また、家族歴のある者は常染色体優性遺伝形式をとるが、家族歴のない孤発例も認められる (ただし、この場合、発端者となり常染色体優性遺伝形式で遺伝する)

b) 罹患部位の組織学的検査では、肉芽腫を呈する。

→ 下記の臨床症状のいずれかに加えて、a) を認めるものを「確定例」、b) を認めるものを「組織学的診断例」とする。

○ 皮膚症状、関節症状、眼症状が 3 主徴である。

1) 皮膚症状

● 充実性の丘疹。痒みなどの自覚症状は殆ど無い。ときに潮紅し、あるいは乾燥する。

● 結節性紅斑

(ステロイド外用に対する反応性は乏しい。ときに数ヶ月の単位で自然寛解と増悪を繰り返す)

2) 関節症状

● 関節背面が無痛性に囊腫状に腫脹する。

● 手指、足趾がソーセージ様に腫脹する。

(レントゲン検査では骨破壊は認めない。腫脹による運動制限のため、痛みは伴わず、他動は制限されない。ただし、進行例では関節の変形や脱臼、拘縮を来す。)

3) 眼症状

● ブドウ膜炎。

● 虹彩後癒着、結膜炎、網膜炎、視神経萎縮など病変は全眼球性に及ぶ。

(進行例では、失明する)

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

○ 診断の参考項目

● 成人のサルコイドーシスに特徴的な両側肺門部リンパ節主徴は原則として認めない (ただし、肺病変の存在を否定するものではない)。

● 多くの症例では、4 歳以前に何らかの臨床症状が認められる。BCG 接種が臨床症状出現の契機となることがある。

● 高熱や弛張熱を認めることがある。

● 眼症状の出現までには時間がかかることから、3 主徴が揃うまで漫然と経過をみるのではなく、視力予後の改善のためには皮膚症状・関節症状が出現した段階で、組織診断あるいは遺伝子診断を考慮することが望ましい。

疾患別登録・除外基準と到達目標

	EUROFEVER	日本案
登 録 基 準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 17歳未満発症の <i>NOD2</i> 遺伝子変異を伴う炎症性疾患 2. 17歳未満発症で、組織学的に非乾酪性類上皮細胞/巨細胞性肉芽腫が証明された炎症性疾患 3. 疾患 PI によるデータレビューと、必要に応じて受け持ち医との協議により適当と認められた症例 4. 以下の疾患を除外すること <ul style="list-style-type: none"> －感染症（染色検査・培養検査・PCR） －免疫不全症（NBT・免疫グロブリン・リンパ球サブセット・ワクチン反応が正常であること） －クローン病 －全身性肉芽腫性血管炎 －原発性胆汁性肝硬変 	<p>1-3 の何れか該当し、4 の疾患を除外出来た症例</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>NOD2</i> 遺伝子変異を伴う炎症性疾患 2. 主要症状としての 3 主徴（皮膚症状、関節症状、眼症状）を認め、以下の 2 項目のいずれかを満たす症例 <ol style="list-style-type: none"> a) 組織学的に肉芽腫を認める b) BHL を認めない 3. 3 主徴（皮膚症状、関節症状、眼症状）のいずれかを認め、以下の項目を 1 つ以上満たす症例 <ol style="list-style-type: none"> a) 関節背面に特徴的な囊腫状腫脹を認める b) 家族歴を認める c) 4 歳以前の発症である 4. 除外疾患 <ul style="list-style-type: none"> －感染症（染色検査・培養検査・PCR） －免疫不全症（NBT・免疫グロブリン・リンパ球サブセット・ワクチン反応が正常であること） －クローン病 －全身性肉芽腫性血管炎 －原発性胆汁性肝硬変
到 達 目 標	<p>主要到達目標：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・小児サルコイドーシスの臨床像の把握と臨床的/生物学的病型分類の確立 <p>副次到達目標：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ブラウ病並びに小児期発症サルコイドーシス全般の <ul style="list-style-type: none"> 予後に関するデータの収集 ・疾患活動性の指標となる臨床マーカーの確立 ・ブラウ病並びに小児期発症サルコイドーシスに対する <ul style="list-style-type: none"> 有効治療法のデータ蓄積 ・遺伝子情報入手可能な患者に関して遺伝子型と臨床像の <ul style="list-style-type: none"> 関連性の評価 	<p>主要到達目標：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ブラウ病・若年発症サルコイドーシスの臨床像の把握と重症度分類・治療指針の確立 <p>副次到達目標：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本邦に於けるブラウ病・若年発症サルコイドーシス症例の <ul style="list-style-type: none"> 治療実態の把握 ・予後に関するデータの収集 ・疾患活動性の指標となる臨床マーカーの確立 ・有効治療法のデータ蓄積 ・遺伝子型と臨床像の関連性の評価

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

「NOD2 変異に関連した全身性肉芽腫性疾患
（ブラウ症候群／若年発症サルコイドーシス）の診療基盤推進」研究班

平成 23-24 年度 総合研究報告書

発行 平成 24 年 5 月 13 日

発行所 〒260-8670
千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1

千葉大学大学院医学研究院皮膚科学 内

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

「NOD2 変異に関連した全身性肉芽腫性疾患
（ブラウ症候群／若年発症サルコイドーシス）の
診療基盤推進」研究班 事務局

