



図4 特異的PCR検査

exon4～10欠失があれば2.6kbpの部位に検出される切断点特異的PCRバンドを用いて、NEMO遺伝子変異を検索した。左から患者、陽性コントロール、健常人女性・男性、水の結果を示す。

年齢37では21.2%、年齢64では19.5%、年齢141では16.7%にNEMO低発現細胞が確認された(図5)。一方、CD4、CD8、CD19陽性のリンパ球細胞においてNEMO低発現細胞は検出されなかった(図は提示しない)。発育、発達については生後1歳の時点では明らかな異常はなく、てんかんを含めた中枢神経異常も指摘されていない。皮膚症状の管理、眼科での検査も含め慎重なフォローを続けている。

考 察

色素失調症では、NEMO遺伝子異常をもつX染色体が活性化されている細胞と正常X染色体が活性化されている細胞がランダムなX染色体の不活性化によって混在している。NEMO機能異常においてはNF- κ Bの活性化が障害され、細胞の増殖・分化・アポトーシスの抑制に対する機能が損なわれる。このためNEMO遺伝子異常をもつX染色体が活性化されている皮膚細胞に分化障害、アポトーシスがおり、特徴的なBlaschko's線に沿った皮膚症状を呈するとされている¹⁾²⁷⁾。また歯牙をはじめとする外胚葉組織や、血液細胞など他の組織においても正常なNEMO遺伝子が発現している細胞のみが最終的に残るとされている。

今回の症例では、当初は皮膚の発赤・表皮剥離・皮疹の拡大が強く、感染症が鑑別として考えられたため各種検査・抗菌薬投与等を施行した。また重症の中毒疹、天疱瘡、類天疱瘡なども鑑別に挙げられたが、皮疹が特徴的な配列を呈してきたことから色素失調症を疑うに至った。ただ、典型的な皮膚症状を欠く色素失調症の報告もあり⁸⁾、新生児における皮疹には注意が必要である。

色素失調症では、皮膚症状の管理とともに合併症の検索が重要であり、歯牙合併症として歯牙欠損・歯牙

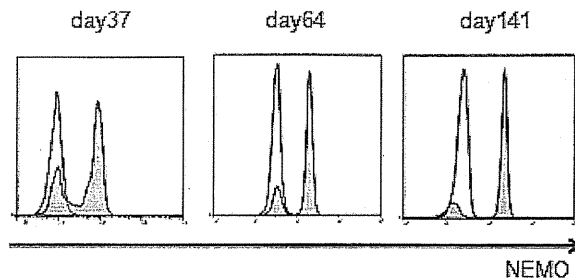


図5 NEMO蛋白フローサイトメトリー解析(日齢37, 64, 141)

日齢37, 64, 141に、CD14陽性細胞(単球)でのNEMO蛋白フローサイトメトリー解析を施行した。日齢37では21.2%、日齢64では19.5%、日齢141では16.7%にNEMO低発現細胞を確認した。

□ Isotype 抗体
■ 抗NEMO抗体

形成不全・生歯遅延などが約6割に、中枢神経合併症としてはてんかん・精神発達遅滞・麻痺・脳萎縮・脳出血・脳梁形成不全などが約3～4割に、眼合併症では網膜剥離・硝子体出血・斜視・失明などを約3割に認めるとされており、その他毛髪・爪の異常なども報告されている²⁷⁾⁹⁾。本症例においては、眼底検査を施行して網膜の微小出血斑と異常血管を認めており、症状の進行から日齢15にレーザー凝固治療を施行した。網膜症状は失明の報告¹⁰⁾もあり、早期に対応を必要とする合併症の一つである。また、今後てんかんの発症や発育・発達の異常の有無についても慎重な経過観察が必要と考えられる。

本症例では、臨床症状と皮膚病理組織検査に加えて、フローサイトメトリー検査にてNEMO低発現細胞を認めたことが、NEMO異常による色素失調症と診断する強い根拠となり、慎重な合併症検索と早期の網膜症治療に結びついた。最終的に遺伝診断にてNEMO遺伝子のexon4～10の欠失を認め、NEMO遺伝子異常による色素失調症と確定診断した。この変異は色素失調症の80%にみられ、NEMO機能欠損となる典型的な変異であった⁹⁾。本症例では末梢血液中の単球において数か月以上にわたりNEMO低発現細胞が存在していたことから、塩基配列解析では診断が困難な他のNEMO遺伝子の変異の診断にも応用できることが期待できる。過去の文献で片側のX染色体にNEMOの機能低下型変異をもった女性において、リンパ球系細胞に比べて単球ではNEMO低発現細胞の比率が多いことが報告されており¹⁰⁾、また本症例においても単球においてのみNEMO低発現細胞が残存した。その理由として単球がリンパ系細胞に比較し、生存におけるNEMOの依存度が低いと考えられる。

色素失調症において、遺伝子診断には多くの時間と

労力が必要であることから、NEMO 蛋白の異常の検索はフローサイトメトリー、免疫組織化学染色にて迅速に診断できる可能性を有する。ただし、本症例においては CD14 陽性単球においては生後日齢とともに徐々に NEMO 低発現細胞は減少している。末梢血液細胞において完全に NEMO 低発現細胞が消失すれば、フローサイトメトリー法による診断は不能となる。NEMO 遺伝子の変異型、あるいは症例によって NEMO 低発現細胞が血液中にどの時期まで残っているかはまだ明らかではなく、NEMO 蛋白のフローサイトメトリー法の診断的な価値については今後症例の蓄積による検討が必要と考えられた。

本論文の要旨は第 113 回日本小児科学会（平成 22 年 4 月 23 日、盛岡市）において発表した。

日本小児科学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) 上出良一. 色素失調症. 小児科診療 2009 ; 72 : 2085—2088.
- 2) 小玉和郎. 色素失調症. 皮膚病診療 2006 ; 28 : 1202—1204.

- 3) Landy SJ, Donnai D. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). J Med Genet 1993 ; 30 : 53—59.
- 4) Smahi A, Courtois G, Vabres P, et al. Genomic rearrangement in NEMO impairs NF- κ B activation and is a cause of incontinentia pigmenti. Nature 2000 ; 405 : 466—472.
- 5) Kawai T, et al. Frequent somatic mosaicism of NEMO in T cells of patients with X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency. Blood 2012 ; 119 : 5458—5466.
- 6) Bardaro T, et al. Two Cases of Misinterpretation of Molecular Results in Incontinentia Pigmenti, and a PCRBased Method to Discriminate NEMO/IKKc Gene Deletion. Hum Mutat 2003 ; 21 : 8—11.
- 7) 久保良二, 澤田啓生, 森田明理. 遺伝性皮膚疾患臨床例 色素失調症. 皮膚病診療 2009 ; 31 : 171—174.
- 8) 久保良二, 春原晶代. 出生時より第 2 期および第 3 期の皮疹と頭頂部脱毛がみられた色素失調症の一例. 皮膚科の臨床 2009 ; 50 : 1778—1779.
- 9) Scheuerle A, Ursini MV. Incontinentia Pigmenti. Gene Reviews <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1472/>
- 10) Holmstrom G, Thoren K. Ocular manifestation of incontinentia pigmenti. Acta Ophthalmol Scand 2000 ; 78 : 348—353.

Incontinentia Pigmenti in a Newborn with NEMO Mutation Diagnosed by Flow Cytometric Analysis of NEMO Protein

Hiroko Uchio¹⁾, Takayuki Nukata¹⁾, Norihito Iba¹⁾, Daisuke Fukao¹⁾, Yukiko Hashimoto¹⁾, Yuka Tanabe¹⁾, Mihoko Inoue¹⁾, Keigo Hamahata¹⁾, Akira Yoshida¹⁾, Toru Momoi¹⁾, Tomoki Kawai²⁾, Ryuta Nishikomori²⁾ and Toshio Heike²⁾

¹⁾Department of Pediatrics, Japanese Red Cross Wakayama Medical Center

²⁾Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Kyoto University

Incontinentia pigmenti is one of the neurocutaneous syndromes associated with mutations of the nuclear factor-kappaB essential modulator (NEMO) gene. The characteristic skin lesions start in four stages from or before birth, and complications in the teeth, central nervous system, and eyes are occasionally observed. An eye complication is highly critical as a cause of visual loss such that early detection and care of retinopathy should be performed. A term female infant was admitted to the NICU for erythematous eruptions on the first day of life. The characteristic skin lesions as well as histopathological examination of the skin led us to a tentative diagnosis of incontinentia pigmenti. Flow cytometric analysis of NEMO protein showed reduced NEMO protein expression in monocytes of the patient on the 14th day of life, which strengthened the diagnosis of incontinentia pigmenti caused by a mutation of the NEMO gene. Genetic analysis subsequently confirmed a mutation of the NEMO gene of the patient. Progression of retinopathy was observed and laser photocoagulation was performed on the 15th day of life. On the other hand, the number of monocytes with reduced NEMO protein expression had gradually decreased, indicating that flow cytometric analysis could be applied only in the early stage of infancy. In conclusion, flow cytometric analysis of NEMO protein can be helpful in the early diagnosis of incontinentia pigmenti, which can lead to its early detection and care for possible complications in the early stage of infancy.



話 題

メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症 (Mendelian susceptibility to mycobacterial disease ; MSMD)*

河合朋樹** 平家俊男**

Key Words : primary immunodeficiency diseases, mycobacteria, interleukin-12, interferon- γ , BCG

概 念

メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症 (MSMD, MIM209950) は細胞内寄生菌に対する生体防御機構の先天的な欠損により, 弱毒抗酸菌やサルモネラなどの細胞内寄生菌に易感染性を呈する疾患である¹⁾. 細胞内寄生菌への易感染性はT細胞機能異常を伴う免疫不全症や慢性肉芽腫症抗酸菌においても認められるが, これらの疾患と異なる点として, MSMDでは他の微生物の感染に対しては易感染性を呈しない. その名のとおり, 家族性がみられ, ほとんどは常染色体劣性遺伝形式をとるが, 伴性劣性遺伝や常染色体優性遺伝形式をとるものもある¹⁾. これまで判明している疾患関連遺伝子としてIFN- γ R1欠損症²⁾³⁾, IFN- γ R2欠損症⁴⁾, IL-12欠損症⁵⁾, IL-12R欠損症⁶⁾⁷⁾, STAT1欠損症⁸⁾, IRF8欠損症⁹⁾, ISG15欠損症¹⁰⁾などがある.

タイプIサイトカイン伝達系 (The type I cytokine pathway)

抗酸菌をはじめとした細胞内寄生菌に対する生体防御は抗原提示細胞とT細胞の相互作用により構成されるタイプIサイトカイン伝達系に依存する(図1). マクロファージや樹状細胞な

どの抗原提示細胞は生体内に進入した病原体をToll-like receptor (TLR) ファミリーやC-typeレクチン, マンノースレセプターなどを介して認識する¹¹⁾. 刺激を受けた抗原提示細胞はIL-12やIL-23を産生する. これらのサイトカインがヘルパーT細胞やナチュラルキラー(NK)細胞表面に発現するIL-12レセプターやIL-23レセプターに結合し, ヘルパーT細胞やNK細胞からのIFN- γ やIL-17, tumor necrosis factor- α などのサイトカイン産生を促す. さらに, ヘルパーT細胞は獲得免疫反応によりタイプIヘルパーT細胞(Th1)へと分化することによってIFN- γ の産生能がさらに高まり, IFN- γ の主要な供給源となる. また, IL-12とIFN- γ の産生は活性化したT細胞と抗原提示細胞によるCD40リガンド/CD40刺激系やIL-18レセプターをはじめとしたIL-1レセプターファミリーによる共刺激系によりさらに増強される. 産生されたIFN- γ はマクロファージや樹状細胞表面のIFN- γ レセプターに結合し, マクロファージのIL-12産生がさらに増強するとともに, マクロファージが活性化し, 細菌の貪食や食胞とリソソームの結合, NOシンターゼやNADPHオキシダーゼの産生が促され, 細胞内寄生菌が殺菌される¹²⁾.

IL-12レセプターはIL-12 receptor β 1 (IL-12R β 1) とIL-12 receptor β 2 (IL-12R β 2) により構成される.

* Mendelian susceptibility to mycobacterial disease (MSMD).

** Tomoki KAWAI, M.D., Ph.D. & Toshio HEIKE, M.D., Ph.D.: 京都大学大学院医学研究科発生発達医学講座発達小児科学[〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町54]; Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto 606-8507, JAPAN

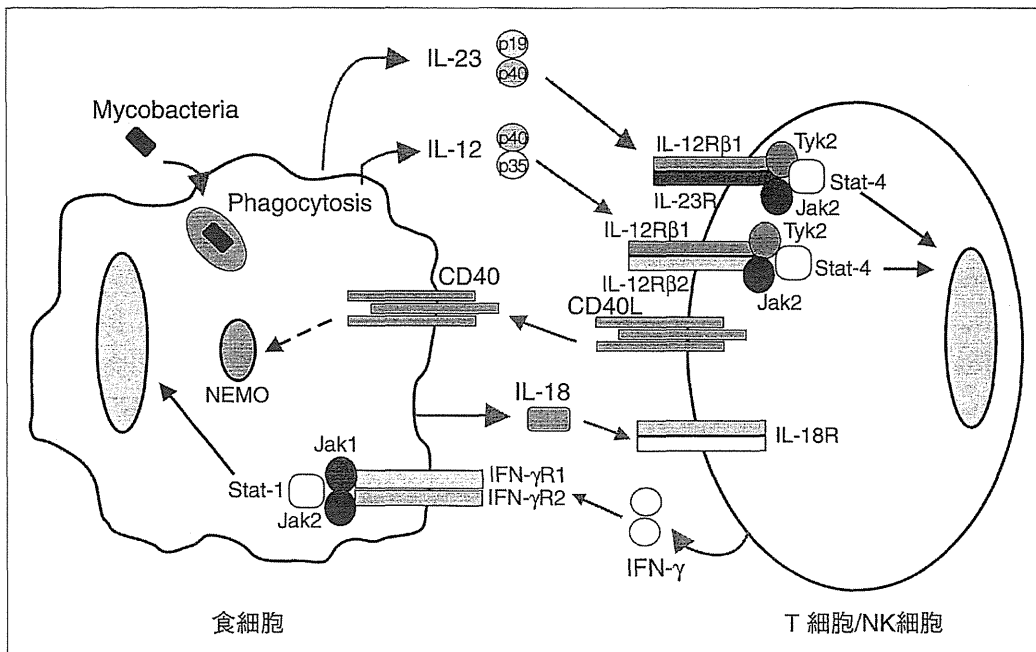


図1 IL-12/IL-23/IFN- γ pathways (文献¹⁵⁾より引用改変)

IL-12はp40とp35の2つのサブユニットから構成されIL-12p40がIL-12R β 1に結合し、IL-12p35がIL-12R β 2に結合する¹¹⁾。一方、IL-23はIL-12p40とIL-23p19から構成され、IL-23レセプターはIL-12R β 1とIL-23Rから構成される¹³⁾。IL-12とIL-23は同様な働きをするがIL-12の方がIL-23よりIFN- γ の誘導能が高く、メモリーT細胞の増殖誘導作用も強い¹¹⁾。IL-12レセプターおよびIL-23レセプターのシグナル伝達にはそれぞれのレセプターに結合したJanus kinase-2 (Jak2) およびprotein tyrosine kinase2 (Tyk2)やその下流のsignal transducer and activator of transcription-4 (Stat-4) が関わっている¹²⁾。

IFN- γ RはIFN- γ R1とIFN- γ R2による2鎖により構成され、IFN- γ R1にリガンドが結合する。IFN- γ Rから下流のJanus kinase 1 (Jak1), Jak2, およびsignal transducer and activator of transcription-1 (Stat-1)へとシグナル伝達し、特にStat-1はIFN- γ R刺激伝達には必須の分子である¹⁴⁾。

疾患各論

1. IFN- γ R1欠損症(IFN- γ R1 deficiency, OMIM 107470)

IFN- γ R1は常染色体上にある*IFNGR1*遺伝子によりコードされ、細胞外領域において、IFN- γ と結合し、細胞内領域においてはJak1とStat1が結合して

いる。IFN- γ R1欠損症にはその変異部位により劣性遺伝形式のものと同様遺伝形式のものがある¹⁵⁾。

(1)劣性遺伝型IFN- γ R1欠損症(Recessive IFN- γ R1 deficiency)

常染色体劣性遺伝形式常染色体により発症し、IFN- γ R1の機能残存の程度により完全欠損型IFN- γ R1欠損症と部分欠損型IFN- γ R1欠損症に分類される。

完全欠損型IFN- γ R1欠損症では多くの患者で細胞表面におけるIFN- γ R1の発現が欠損しており、一部ではその変異によりIFN- γ に結合できない異常IFN- γ R1の発現がみられる。完全欠損型IFN- γ R1欠損症では早期から致死的なBCG感染症や非定型抗酸菌感染症を発症する。非定型抗酸菌感染症の平均発症年齢は3.1歳(SD 2.5)であり、多くは軟部組織、リンパ節、骨髄、肺、皮膚などを含めた多臓器病変を伴う。IFN- γ 投与は無効であり、抗菌療法の反応も不良であることから、抗酸菌感染がコントロールされている間に造血幹細胞移植を行うことを考慮する。抗酸菌感染症以外ではサルモネラ属、リステリアなどの細胞内寄生菌や、ヒトヘルペス8型、サイトメガロウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、単純ヘルペスウイルスなどのヘルペス属の感染も重症化する。

部分欠損型IFN- γ R1欠損症は主にIFN- γ R1の細

胞内領域の一塩基置換変異により発症する¹⁶⁾。完全型IFN- γ R1欠損症と比較し症状は軽く、IFN- γ 投与が有効である。抗菌療法にも反応するため、造血幹細胞移植の適応とはならない。

(2)優性遺伝型IFN- γ R1欠損症(Recessive IFN- γ R1 deficiency)

IFN- γ R1の細胞内領域の欠失変異により優性遺伝形式で発症し、IFN- γ R欠損症の多くを占める。IFN- γ R1の細胞内領域にはJak1, Stat-1結合部位およびrecycling siteがあり、この部位の欠失により、IFN- γ の刺激が伝わらないと同時に、この異常なIFN- γ R1細胞表面に蓄積する。その結果として正常なIFN- γ R1による刺激伝達も阻害され、IFN- γ に対する細胞の反応が減弱する。

完全欠損型IFN- γ R1欠損症と比較すると症状は軽いが、患者はしばしば重篤なBCGもしくは非定型抗酸菌感染症を発症し、その平均発症年齢は13.4歳(SD 14.3)である。特に骨髄炎が問題となり、その骨病変組織はランゲルハンス組織球症と類似することがあると報告されている。また、サルモネラ感染症は5%の患者で認める。抗菌治療に対する反応は良好であり、高容量のIFN- γ 投与も有効である。

2. IFN- γ R2欠損症(IFN- γ R2 deficiency, OMIM 147569)

IFN- γ R2欠損症は*IFNGR2*遺伝子の変異により劣性遺伝形式で発症する。MSMDのなかでも稀で、IFN- γ R2の残存機能によりIFN- γ R2完全欠損症とIFN- γ R2部分欠損症に分類される¹⁵⁾。

IFN- γ R2完全欠損症はIFN- γ R1完全欠損症と同様な臨床症状を呈し、早期から致死的なBCG感染症や非定型抗酸菌感染症を発症する。予後は不良であり、造血幹細胞移植が唯一の根治療法である。

IFN- γ R2部分欠損症は数家族例で報告されている。それらの変異ではIFN- γ R2の折りたたみ異常によりIFN- γ R2が小胞体内に蓄積し、IFN- γ の刺激伝達の低下が起きると考えられている。完全型IFN- γ R2欠損症と比較し症状は軽く、IFN- γ 投与が有効である。抗菌療法にも反応するため、長期的予後は良好である¹⁷⁾。

3. Stat-1欠損症(STAT-1 deficiency, OMIM 600555)

Stat-1は常染色体上にある*STAT1*遺伝子により

コードされ、IFN- γ とIFN- α/β の下流にあり、その刺激伝達に必須の分子である。IFN- γ 刺激ではgamma activating factor (GAF)とも呼ばれるhomodimerを形成するが、一方、IFN- α/β の刺激ではIFN-stimulated γ factor 3 (ISGF-3)と呼ばれるStat-1, Stat-2, IFN regulatory factor 9のheterotrimerを形成する。劣性遺伝に伴うStat-1変異ではIFN- γ とIFN- α/β 刺激系がともに障害され、抗酸菌易感染性のみならず、ウイルスに対しても易感染性を呈するためMSMDには分類されていない。一方、優性遺伝ではIFN- α/β 刺激系は保たれるが、IFN- γ の刺激伝達は障害するため、MSMDとしての臨床症状を呈する。優性遺伝によるStat-1欠損症は浸透率が低く、IFN- γ R1部分欠損症やIFN- γ R2部分欠損症と類似してその臨床症状も軽い。抗菌療法やIFN- γ 投与が有効である¹⁵⁾。

4. IL-12p40欠損症(IL-12p40 deficiency, OMIM 151561)

IL-12p40は常染色体上にある*IL12B*遺伝子によりコードされる蛋白で、IL-12およびIL-23で共有されている。劣性遺伝によるIL-12p40分泌の完全欠損の症例が報告されており、患者はしばしばBCG感染症を認め、また半数においてサルモネラ感染症を発症する。抗菌薬やIFN- γ 投与に反応し、予後は良好である¹⁵⁾。

5. IL-12R β 1欠損症(IL-12R β 1 deficiency, OMIM 601604)

MSMDのなかで最も頻度の多い疾患であり、*IL12RB1*遺伝子の変異により常染色体劣性遺伝形式で発症する。多くの患者では活性化されたT細胞やNK細胞における細胞表面IL-12R β 1の発現が欠損しているが、一部の患者では細胞表面に非機能性のIL-12R β 1の発現を認める。臨床症状はIL-12p40欠損症と類似し、多くの患者でBCG感染症やサルモネラ感染症を認め、抗菌薬やIFN- γ 投与に反応する。患者は通常12歳未満で発症するが、浸透率が低く、同一遺伝子異常を持った同胞が無症状のことが多い。IL-12p40欠損症と同様に本疾患においても重症サルモネラ感染症が半数程度と高頻度に認める。このことからIL-12/IL-23経路はIFN- γ 経路異常と異なった独特なサルモネラ感染症に対する役割を持っていると推察されている¹⁸⁾。

6. NEMO異常症 (Mutations in *NEMO*, OMIM 300248)

NEMOはNF- κ Bの活性に重要な分子であり、その遺伝子である*IKBKG*または*NEMO*の異常により男性においてX染色体劣性遺伝で無汗性外胚葉形成不全免疫不全症を発症する。無汗性外胚葉形成不全免疫不全症は細胞内寄生菌への易感染性に加えて、外胚葉形成不全、莖膜多糖体に対する抗体産生不全、炎症性疾患などのさまざまな合併症を呈する疾患であるが、患者によっては細胞内寄生菌への易感染性のみを症状とすることがある。NEMOのleucine zipperドメインに異常を認められることが多く、またCD40刺激によるIL-12の産生能の低下を認める。結果としてIFN- γ の産生も低下し、細胞内寄生菌への易感染性につながると考えられている¹⁹⁾。

7. gp91phox (CYBB) 遺伝子異常症 (gp91phox deficiency, OMIM 306400)

gp91phox (CYBB) はNADPH oxidaseを構成する蛋白であり、X染色体上にある*gp 91 phox* (CYBB) 遺伝子によりコードされる。多くはその欠損により好中球やマクロファージの貪食細胞の殺菌能が低下し、慢性肉芽腫症が起こる。しかし一部の遺伝子変異型においてはマクロファージにのみgp91phoxの発現の低下がみられ、MSMDを発症する²⁰⁾。

8. IRF8欠損症 (IRF8 deficiency, OMIM 601565)

IRF8は常染色体上に存在する*IRF8*遺伝子によりコードされ、単核食細胞に強く発現し、転写因子として顆粒球やマクロファージの分化や樹状細胞の発達を調節する。そのK108Eホモ変異では単球や樹状細胞の欠損と著しい好中球増加を呈し、患者は非定型抗酸菌や、真菌への易感染性を認める。一方、T80Aヘテロ変異では単球や形質細胞様樹状細胞は正常に発現するが、骨髄系樹状細胞の欠損がみられ、MSMDの臨床像を呈する⁹⁾。

9. ISG15欠損症 (ISG15 deficiency)

ISG15は*ISG15*遺伝子によりコードされる細胞内蛋白で、IFN- α/β の誘導によりユビキチン様に種々の蛋白に結合する。近年その欠損によりMSMDをきたすことが報告された。患者はT細胞やNK

細胞ではIFN- γ の産生障害を認め、ウイルスに対する易感染性は認めず、抗酸菌に対する易感性性を呈する。

遺伝子診断

MSMDは細胞内寄生菌以外には易感染性を認めず、また一般血液検査による免疫学的異常に乏しい。研究室レベルではスクリーニング検査としてフローサイトメトリーによるIFN- γ RやIL-12R β 1の解析や*in vitro*におけるIFN- γ の産生能の解析などが行われているが、確定診断や治療法の決定には遺伝子解析が必要である。MSMDの遺伝子診断は他の原発性免疫不全症候群と同様に厚生労働省難治性疾患克服研究事業「原発性免疫不全症候群に関する調査研究」における研究班(原発性免疫不全研究班)において患者登録システム、遺伝子診断体制が整備されてきている。その登録は原発性免疫不全研究班が管理するPrimary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ)というデータベースプラットフォームによりWebベースにより行っている。詳細はPIDJご相談フォームを参照していただきたい(http://pidj.rcai.riken.jp/medical_soudan2.html)。

文 献

- 1) Altrare F, Jouanguy E, Lamhamedi S, et al. Mendelian susceptibility to mycobacterial infection in man. *Curr Opin Immunol* 1988 ; 10 : 413.
- 2) Newport MJ, Huxley CM, Huston S, et al. A mutation in the interferon- γ -receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 1941.
- 3) Jouanguy E, Altare F, Lamhamedi S, et al. Interferon- γ -receptor deficiency in an infant with fatal bacille Calmette-Guerin infection. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 1957.
- 4) Dorman SE, Holland SM. Mutation in the signal-transducing chain of the interferon- γ receptor and susceptibility to mycobacterial infection. *J Clin Invest* 1998 ; 101 : 2364.
- 5) Altare F, Lammas D, Revy P, et al. Inherited interleukin-12 deficiency in a child with bacille Calmette-Guerin and *Salmonella* enteritidis-disseminated in-

- fection. *J Clin Invest* 1998 ; 102 : 2035.
- 6) Altare F, Durandy A, Lammas D, et al. Impairment of mycobacterial immunity in human interleukin-12 receptor deficiency. *Science* 1998 ; 280 : 1432.
 - 7) de Jong R, Altare F, Haagen IA, et al. Severe mycobacterial and salmonella infections in interleukin-12 receptor-deficient patients. *Science* 1998 ; 280 : 1435.
 - 8) Dupuis S, Dargemont C, Fieschi C, et al. Impairment of Mycobacterial but not viral immunity by a germline huma STAT1 mutation. *Science* 2001 ; 293 : 300.
 - 9) Hambleton S, Salem S, Bustamante J, et al. IRF8 mutations and human dendritic-cell immunodeficiency. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 127.
 - 10) van de Vosse E, Hoeve MA, Ottenhoff TH. Human genetics of intracellular infectious diseases : molecular and cellular immunity against mycobacteria and salmonellae. *Lancet Infect Dis* 2004 ; 4 : 739.
 - 11) Bogunovic D, Byun M, Durfee LA, et al. Mycobacterial disease and impaired IFN- γ immunity in humans with inherited ISG15 deficiency. *Science* 2012 ; 337 : 1684.
 - 12) van de Vosse E, van Dissel JT, Ottenhoff TH. Genetic deficiencies of innate immune signalling in human infectious disease. *Lancet Infect Dis* 2009 ; 9 : 688.
 - 13) Parham C, Chirica M, Timans J, et al. A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12Rbeta1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R. *J Immunol* 2002 ; 168 : 5699.
 - 14) Haverkamp MH, van Dissel JT, Holland SM. Human host genetic factors in nontuberculous mycobacterial infection : lessons from single gene disorders affecting innate and adaptive immunity and lessons from molecular defects in interferon-gamma-dependent signaling. *Microbes Infect* 2006 ; 8 : 1157.
 - 15) Al-Muhsen S, Casanova JL. The genetic heterogeneity of Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2008 ; 122 : 1043.
 - 16) Sologuren I, Boisson-Dupuis S, Pestano J, et al. Partial recessive IFN- γ R1 deficiency : genetic, immunological and clinical features of 14 patients from 11 kindreds. *Hum Mol Genet* 2011 ; 20 : 1509.
 - 17) Doffinger R, Jouanguy E, Dupuis S, et al. Partial interferon- γ receptor signaling chain deficiency in a patient with Bacille-Guerin and Mycobacterium abscessus infection. *J Infect Dis* 2000 ; 181 : 379.
 - 18) de Beaucoudrey L, Samarina A, Bustamante J, et al. Revisiting human IL-12R β 1 deficiency : a survey of 141 patients from 30 countries. *Medicine (Baltimore)* 2010 ; 89 : 381.
 - 19) Filipe-Santos O, Bustamante J, Haverkamp MH, et al. X-linked susceptibility to mycobacteria is caused by mutations in NEMO impairing CD40-dependent IL-12 production. *J Exp Med* 2007 ; 203 : 1745.
 - 20) Bustamante J, Arias AA, Vogt G, et al. Germline CYBB mutations that selectively affect macrophages in kindreds with X-linked predisposition to tuberculous mycobacterial disease. *Nat Immunol* 2011 ; 12 : 213.

* * *

VII. Aicardi-Goutières 症候群

Abe Junya

阿部 純也*

Nishikomori Ryuta

西小森隆太*¹⁾

Heike Toshio

平家 俊男*²⁾

*京都大学大学院医学研究科発生病達医学講座発達小児科学 ¹⁾准教授 ²⁾教授

Summary

Aicardi-Goutières 症候群 (AGS) は、主に1歳未満に発症する遺伝性早発型脳症である。精神運動発達遅滞、大脳基底核石灰化、髄液細胞増多やインターフェロン (IFN)- α 上昇などを特徴とするが、神経外所見も多彩であり、凍瘡様皮疹や繰り返す発熱などを認める。また SLE をはじめとした自己免疫疾患との関連性も指摘されている。近年の病態解析により、核酸分子の増加による自然免疫系の活性化とそれに伴う IFN- α 産生が疾患の本質と考えられている。

Keywords

IFN- α / 凍瘡様皮疹 / SLE / 基底核石灰化

I. 概要

Aicardi-Goutières 症候群 (AGS) は、1984 年に J. Aicardi と F. Goutières により、「基底核石灰化と慢性髄液リンパ球増多を伴う進行性家族性脳症」としてはじめて8名の患者が報告された¹⁾。その後同様の症例報告が見られ、2006 年にはじめて責任遺伝子が同定されてから、これまでに6種類の遺伝子が同定されている^{2)~5)}。徐々に疾患病態も解明されつつあり、現在では本質は神経疾患であるものの、リウマチ疾患の側面もあわせ持つ、I型インターフェロン (IFN) 関連疾患であると認識されている⁶⁾。

本疾患は狭義の自己炎症症候群ではないが、臨

床症状や推定される病態などから自然免疫系の遺伝性疾患で、自己免疫疾患および自己炎症症候群“類似”疾患と言える。さらに近年、神経症状の軽度な症例報告が増加してきているため、免疫・リウマチ専門医にとっても認識しておくべき疾患と考えられる。

II. 頻度

症例報告、サマリーなどあわせて、これまでに世界で数百例程度が報告されているが、本邦ではまだ数例の報告に留まっている。

III. 臨床経過

多くの AGS 児は正期産であり、出生体重も正

AGS (Aicardi-Goutières 症候群)

IFN (インターフェロン)

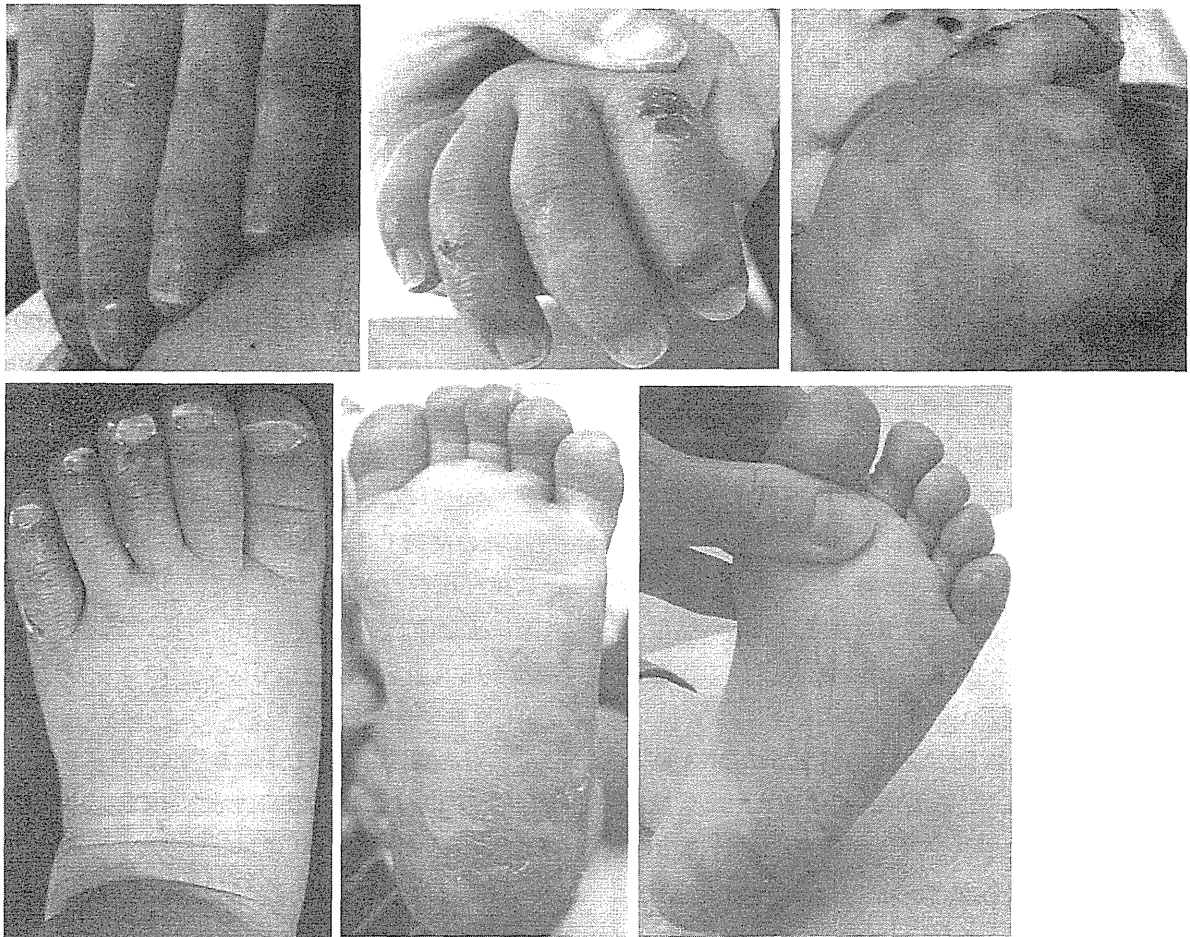


図1 AGS 患者における凍瘡様皮疹

小児期早期から見られる凍瘡様皮疹の罹患部位は四肢末端が最頻であり、AGS を疑う契機となり得る。

(筆者提供)

常範囲内の児が多い^{7), 8)}。典型的な早発型 AGS 症例は全体の約 20% を占め、生直後もしくは生後数日で発症する^{7), 8)}。初発症状の多くは易刺激性や哺乳不良などであり、肝脾腫、肝酵素上昇や血小板減少なども併発していることが多い^{7), 8)}。遅発型 (亜急性型) AGS では、生後数カ月で易刺激性、発熱、退行、定額の遅れなどの“脳症”を示唆し得る症状で発症することが多い。そのほとんどが 1 歳未満、特に 4 カ月前後での発症が多いが、発症までは正常発達を示すことも多い^{7)~9)}。

その他経過中に見られる主な神経症状として、ジストニア、筋緊張低下、痙縮、進行性の小頭症、四肢麻痺、発達遅滞などがある⁷⁾。AGS で見られる神経症状は通常重度であるが、近年軽症例も報告されている^{7)~9)}。また痙縮の合併率は、AGS 全体の約 50% とされる^{7), 8)}。

神経外症状も多彩であり、凍瘡様皮疹、繰り返す発熱、一過性の肝脾腫などが見られる^{9), 10)}。このうち凍瘡様皮疹は AGS 症例の約 40% で見られる。小児期早期に発症し、四肢末端や耳介などに

多く見られ、冬季に悪化することが多い(図1)⁸⁾。繰り返す発熱は、狭義の自己炎症症候群との鑑別が重要である。その他稀な合併症状として、側弯、心肥大、末梢神経障害、先天性緑内障などの報告がある⁸⁾。

IV. 検査所見

髄液所見が診断に重要であり、リンパ球増多、IFN- α やネオプテリン上昇などの所見が得られる⁸⁾、⁹⁾、¹¹⁾。ただしこれらの所見は年齢とともに、数年の経過で正常化していく例が多い¹⁰⁾。IFN- α は血清でも上昇することが多いが、通常髄液の方が高値である¹²⁾。

その他の血液検査では、一過性の肝酵素上昇や血小板減少が、特に早発型では出生直後から見られることが多い⁹⁾、¹⁰⁾。また自己抗体陽性例の報告が増加しているが、AGSに特異的な抗体はなく、抗核抗体、抗二本鎖DNA抗体、抗一本鎖DNA抗体などが見られる⁷⁾。その他、免疫関連では低補体血症や高 γ グロブリン血症(IgGやIgM)などが、内分泌関連の稀な合併症では甲状腺機能低下

症、インスリン依存性糖尿病などが報告されている⁸⁾。

V. 画像所見

頭蓋内石灰化、白質異常、大脳委縮の3つが特徴的であり、通常これらの所見は経過中も持続する⁹⁾。

石灰化はAGSのほぼ全例に見られ、過去の診断基準にもよく用いられている⁷⁾、⁸⁾。生後早期から見られることが多いため、TORCH症候群との鑑別が非常に重要である¹⁰⁾。AGSの石灰化は両側基底核に最も多く見られるが、その他50～70%の症例では白質にも見られ、特に脳室周囲に見られやすい(図2)⁹⁾。稀に出生後のCTでは石灰化が確認できず、数年後のCTで所見が得られる症例があり、疑わしい症例では繰り返しのCT検査が必須である¹³⁾。

白質異常は75～100%の患者に見られる⁹⁾。MRIのT2強調画像で高信号を示す領域が、主に脳室周囲、前頭葉や側頭葉に見られる⁹⁾。

脳委縮は94%の患者に見られ、CTやMRIで

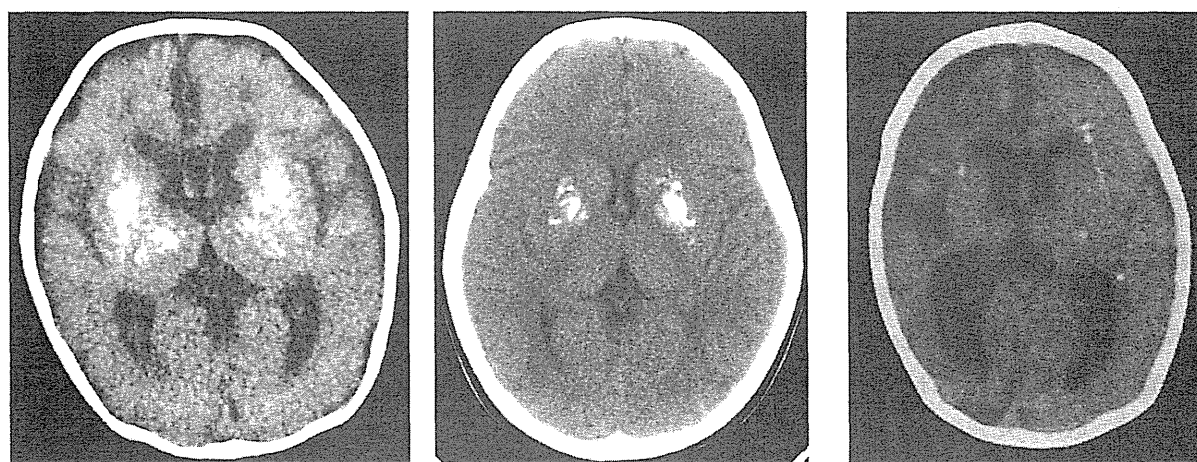


図2 AGS患者における頭蓋内石灰化

頭蓋内石灰化はAGSのほぼ全例に見られる。両側基底核が最多であるが、脳室周囲にも見られやすい。

(筆者提供；すべて頭部CT)

確認可能である⁹⁾。

VI. 診断基準

現在までに確立された国際診断基準はない。過去の論文等によく用いられている臨床診断基準から、診断基準案を提示する(表1)^{7), 8)}。

神経症状、石灰化所見のみでは TORCH 症候群と類似するため、胎内感染の否定は必須である。髄液所見は3項目のうちどれか1種類のみを認める症例も存在する⁸⁾。また前述のように、年長児では髄液検査が正常化している場合もあり、実際には遺伝子検査を併用して診断する。な

表1 AGS 診断基準(案)

- 1) 脳症に起因する神経症状
 - 2) 頭蓋内石灰化
 - 3) TORCH 症候群など胎内感染の否定
 - 4) 髄液所見の異常(白血球 $\geq 5/mm^3$, IFN- $\alpha > 2 IU/mL$, ネオプテリン上昇のうちどれか1つ以上)
- ・以上4項目を全て満たせば臨床診断可とする。
 - ・AGS と診断された同胞の存在や、6責任遺伝子に異常を認めた場合は、重要な所見となる。
 - ・髄液ネオプテリンは検査施設、年齢により基準値が異なる。(文献7, 8より一部改変)

表2 AGS 責任遺伝子

AGS	染色体	責任遺伝子	蛋白活性	頻度	凍瘡様皮疹	SLE
AGS1	3p21.3-p21.2	TREX1	3'-5' DNA exonuclease of ssDNA and dsDNA	25%	+	+
AGS2	13q14-q21	RNASEH2B	RNASEH2 cofactor	40%	+	?
AGS3	11q13.2	RNASEH2C	RNASEH2 cofactor	15%	+	?
AGS4	19p13.1	RNASEH2A	RNASEH2 catalytic factor ; RNA endonuclease of RNA : DNA hybrids	5%	+	?
AGS5	20q11.2	SAMHD1	Triphosphohydrolase of dNTP	5%	+	+
AGS6	1q21.3	ADAR1	Adenosine deaminase of dsRNA	*(10%)	+	?
AGSx	?	?	?	*(10%)	?	?

・*AGS6 と*AGSx はあわせて 10%を占める。

・凍瘡様皮疹, SLE はそれぞれの項目との関連を表示した。(+: 関連・合併報告あり, ?: 報告なし)

(文献5, 10, 37より一部改変)

お IFN- α には 10 数種の亜種が存在するため、ELISA (pg/mL) より I 型 IFN 活性全体を測定する細胞変性効果阻害法 (IU/mL) が勧められる。

VII. 遺伝

これまでに 6 種類の責任遺伝子 (TREX1, RNASEH2B, RNASEH2C, RNASEH2A, SAMHD1, ADAR1) が同定されている(表2)^{2)~5)}。これらのうち RNASEH2B が最多の原因遺伝子であり、TREX1 と合わせて約 2/3 を占める¹⁰⁾。また表現型との関連が一部報告されており、例えば TREX1 遺伝子異常では早発型および神経症状の強い症例が多い一方、RNASEH2B 遺伝子異常では遅発型や比較的神経症状の軽度な症例が多く、死亡率も低い^{7), 8)}。

遺伝形式はほとんどの症例で常染色体劣性遺伝形式を取るが、稀に常染色体優性遺伝形式を取る場合がある^{7), 14)~16)}。

VIII. 病態

現在想定されている AGS の発症機序を示す(図3)¹⁷⁾。各遺伝子がコードする蛋白は前述のよう

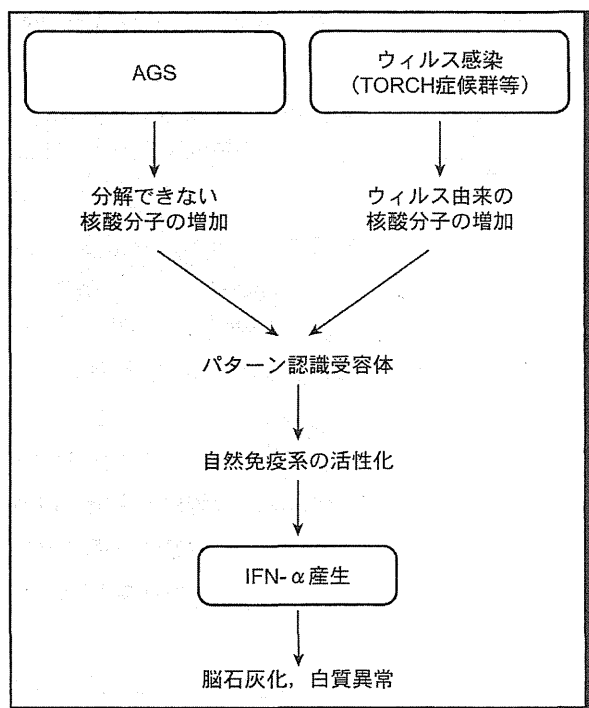


図3 AGSの推定病態

AGSではウイルス感染時と同様に、細胞内に核酸分子が蓄積された結果、IFN- α の産生亢進が起こる。特に astrocyte で IFN- α 産生が多く、これにより脳内石灰化や白質異常を来たすと考えられている。

(文献 17 より一部改変)

に全て核酸代謝に関わるものであるため(表2), その働きが障害される AGS 児においては、各蛋白が標的とする核酸分子が分解されずに蓄積され、その結果 IFN- α の産生亢進が生じる。また剖検例の解析により、AGS 患者では神経細胞のうち主に astrocyte が IFN- α を産生していることが示唆された¹²⁾。脳脊髄液中のリンパ球や astrocyte 自身が IFN- α で活性化された結果、神経細胞増殖の抑制、血管新生の抑制や、脱髄化、重篤な白質ジストロフィーを来たすと推定されている^{18)~20)}。また astrocyte からの IFN- α 過剰産生

により、基底核石灰化や広範囲に白質異常を来たすことは、遺伝子組換えマウスでも確認されている^{21), 22)}。なおこの経路は、TORCH 症候群などウイルス感染時の病態と類似しており、結果として臨床症状も類似する。

AGS において蓄積される核酸は内在性由来のものと考えられるが、特に TREX1 蛋白ではレトロロエメントの関与が、マウスの実験により示唆されている²³⁾。

AGS に関する神経外のメカニズムも研究されてきている。TREX1 欠損マウスではヒトとは表現型が異なり、神経病変は出現せず心筋炎を生じる²⁴⁾。まず非造血系細胞から I 型 IFN が分泌され、その IFN が T 細胞を介して炎症を起こし、B 細胞を介して自己抗体反応を起こすという機序が想定されている²⁵⁾。これら IFN や自己抗体などの発現により、AGS と自己免疫疾患、特に全身性エリテマトーデス (SLE) との臨床的な類似性が生じると考えられる。

IX. 自己免疫疾患との関連

AGS は近年、自己免疫疾患との関連が報告されている²⁶⁾。特に SLE は、皮膚症状、神経症状、IFN 関連遺伝子の発現増強など、AGS との共通点が多い^{6), 27)}。更に SLE 患者の一部に *TREX1* 遺伝子異常との関連も報告されている²⁸⁾。よって SLE は AGS の鑑別疾患の 1 つとなり、実際に *TREX1* 遺伝子異常や *SAMHD1* 遺伝子異常を伴う、AGS-SLE 合併症例も報告されている^{7), 29)}。

更に AGS の皮膚症状に関連して、家族性に凍瘡様皮疹を伴う familial chilblain lupus (FCL) という疾患概念が報告されている³⁰⁾。これは SLE の稀な 1 型とも考えられている。常染色体優性遺

SLE (全身性エリテマトーデス)

FCL (familial chilblain lupus)

伝形式を取り、これまでに AGS の責任遺伝子である *TREX1* と *SAMHD1* 遺伝子が報告されている^{14), 30)~32)}。我々は 2013 年に、同一家系内に *TREX1* 遺伝子異常による AGS 症例と FCL 症例が混在する世界初の家族例を報告し、AGS と FCL の連続性を示した³³⁾。

X. その他鑑別診断

免疫、リウマチに関連する疾患を挙げる。

SPENCDI (Spondyloenchondrodysplasia with immune dysregulation) は、骨形成異常に自己免疫疾患を伴う疾患である。低身長はほぼ必発であり、高率に SLE を合併する。また約半数に頭蓋内石灰化、脳萎縮など神経学的所見を伴う。2011 年に **TRAP** (Tartrate-resistant phosphatase) をコードする *ACP5* 遺伝子による異常と同定された^{34), 35)}。この疾患も AGS や SLE と同様、I 型 IFN 関連疾患と考えられている⁶⁾。

中條-西村症候群とも臨床症状に類似性を認めるが³⁾、発症機序や責任遺伝子が異なり、詳細は該当稿を参照頂きたい。

ファール病(家族性特発性基底核石灰化症)など頭蓋内石灰化を来す神経疾患は多数存在するが、ここでは割愛する。

XI. 治療

現時点で AGS に確立された治療法はなく、対症療法にとどまる⁹⁾。ステロイドや免疫グロブリン静脈注射 (IVIG) などで AGS の神経症状に改善が見られたとする報告はなく、SLE 合併例においても免疫抑制剤が関節症状には有効であったが神経症状には無効であった^{9), 29)}。I 型 IFN 関連疾患の観点から、IFN- α やそのシグナル伝達経路に関

する阻害剤が治療薬の第一候補と考えられており、今後の研究が待たれる。

凍瘡様皮疹に対しては、四肢末端の保温による予防が第一であるが³⁾、ステロイド軟膏塗布やカルシウム拮抗剤の内服などが有効であった症例も報告されている³⁶⁾。

XII. 予後

一般的に生命予後は悪く、1 歳から 17 歳の間に約 25% の患者が死亡すると報告されている¹⁰⁾。しかし同じ変異を持つ同一家系内でも浸透度は多様であり、神経症状の程度に差が見られる。軽度の運動障害が見られる程度で社会生活に問題のない症例や、30 歳を超えた生存例等も報告されている¹⁰⁾。

おわりに

本疾患は現時点では効果的な治療法がない。しかしながら、早期の確定診断によって、他疾患の除外による不要な治療薬投与を回避でき、また遺伝性疾患のため次子への影響など必要な遺伝カウンセリングを家族に提供できる。稀少疾患である AGS は本邦ではまだまだ認知度が低い³⁾、決して神経疾患と限定せず、免疫関連、特にリウマチ医にとっても常に鑑別診断の 1 つとして認識しておくべき疾患と考える。また患者の QOL 向上のため、今後の新規の治療法の開発が切望されている。

AGS に関する遺伝子検査の御希望や御相談がありましたら、以下に御連絡下さい。

西小森隆太: rnishiko@kuhp.kyoto-u.ac.jp

阿部純也: junyaabe@kuhp.kyoto-u.ac.jp

SPENCDI (Spondyloenchondrodysplasia with immune dysregulation)

TRAP (Tartrate-resistant phosphatase)

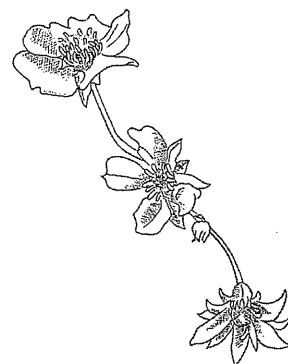
IVIG (免疫グロブリン静脈注射)

末筆ながら、遺伝子解析において御協力頂いている、かずさ DNA 研究所の小原 收先生、満生紀子先生に深謝致します。

文 献

- 1) Aicardi J, Goutières F : A progressive familial encephalopathy in infancy with calcifications of the basal ganglia and chronic cerebrospinal fluid lymphocytosis. *Ann Neurol* **15** (1) : 49-54, 1984.
- 2) Crow YJ, Hayward BE, Parmar R et al : Mutations in the gene encoding the 3'-5' DNA exonuclease TREX1 cause Aicardi-Goutières syndrome at the AGS1 locus. *Nat Genet* **38** (8) : 917-920, 2006.
- 3) Crow YJ, Leitch A, Hayward BE et al : Mutations in genes encoding ribonuclease H2 subunits cause Aicardi-Goutières syndrome and mimic congenital viral brain infection. *Nat Genet* **38** (8) : 910-916, 2006.
- 4) Rice GI, Bond J, Asipu A et al : Mutations involved in Aicardi-Goutières syndrome implicate SAMHD1 as regulator of the innate immune response. *Nat Genet* **41** (7) : 829-832, 2009.
- 5) Rice GI, Kasher PR, Forte GM et al : Mutations in ADAR1 cause Aicardi-Goutières syndrome associated with a type I interferon signature. *Nat Genet* **44** (11) : 1243-1248, 2012.
- 6) Crow YJ : Type I interferonopathies : a novel set of inborn errors of immunity. *Ann N Y Acad Sci* **1238**:91-98, 2011.
- 7) Ramantani G, Kohlhase J, Hertzberg C et al : Expanding the phenotypic spectrum of lupus erythematosus in Aicardi-Goutières syndrome. *Arthritis Rheum* **62** (5) : 1469-1477, 2010.
- 8) Rice G, Patrick T, Parmar R et al : Clinical and molecular phenotype of Aicardi-Goutières syndrome. *Am J Hum Genet* **81** (4) : 713-725, 2007.
- 9) Orcesi S, La Piana R, Fazzi E : Aicardi-Goutières syndrome. *Br Med Bull* **89** : 83-201, 2009.
- 10) Chahwan C, Chahwan R : Aicardi-Goutières syndrome : from patients to genes and beyond. *Clin Genet* **81** (5) : 413-420, 2012.
- 11) Blau N, Bonafé L, Krägeloh-Mann I et al : Cerebrospinal fluid pterins and folates in Aicardi-Goutières syndrome : a new phenotype. *Neurology* **61** (5) : 642-647, 2003.
- 12) van Heteren JT, Rozenberg F, Aronica E et al : Astrocytes produce interferon-alpha and CXCL10, but not IL-6 or CXCL8, in Aicardi-Goutières syndrome. *Glia* **56** (5) : 568-578, 2008.
- 13) Orcesi S, Pessagno A, Biancheri R et al : Aicardi-Goutières syndrome presenting atypically as a sub-acute leukoencephalopathy. *Eur J Paediatr Neurol* **12** (5) : 408-411, 2008.
- 14) Rice G, Newman WG, Dean J et al : Heterozygous mutations in TREX1 cause familial chilblain lupus and dominant Aicardi-Goutières syndrome. *Am J Hum Genet* **80** (4) : 811-815, 2007.
- 15) Haaxma CA, Crow YJ, van Steensel MA et al : A de novo p.Asp18Asn mutation in TREX1 in a patient with Aicardi-Goutières syndrome. *Am J Med Genet A* **152A** (10) : 2612-2617, 2010.
- 16) Tungler V, Silver RM, Walkenhorst H et al : Inherited or de novo mutation affecting aspartate 18 of TREX1 results in either familial chilblain lupus or Aicardi-Goutières syndrome. *Br J Dermatol* **167** (1) : 212-214, 2012.
- 17) Rigby RE, Leitch A, Jackson AP : Nucleic acid-mediated inflammatory diseases. *Bioessays* **30** (9) : 833-842, 2008.
- 18) Izzotti A, Pulliero A, Orcesi S et al : Interferon-related transcriptome alterations in the cerebrospinal fluid cells of Aicardi-Goutières patients. *Brain Pathol* **19** (4) : 650-660, 2009.
- 19) Izzotti A, Fazzi E, Orcesi S et al : Brain damage as detected by cDNA-microarray in the spinal fluid of patients with Aicardi-Goutières syndrome. *Neurology* **71** (8) : 610-612, 2008.
- 20) Cuadrado E, Jansen MH, Anink J et al : Chronic exposure of astrocytes to interferon- α reveals molecular changes related to Aicardi-Goutières syndrome. *Brain* **136** (Pt 1) : 245-258, 2013.
- 21) Akwa Y, Hassett DE, Eloranta ML et al : Transgenic expression of IFN-alpha in the central nervous system of mice protects against lethal neurotropic viral infection but induces inflammation and neurodegeneration. *J Immunol* **161** (9) : 5016-5026, 1998.
- 22) Campbell IL, Krucker T, Steffensen S et al : Structural and functional neuropathology in transgenic mice with CNS expression of IFN-alpha. *Brain Res* **835** (1) : 46-61, 1999.

- 23) Stetson DB, Ko JS, Heidmann T, Medzhitov R : Trex1 prevents cell-intrinsic initiation of autoimmunity. *Cell* **134**(4) : 587-598, 2008.
- 24) Morita M, Stamp G, Robins P et al : Gene-targeted mice lacking the Trex1 (DNase III) 3'--> 5' DNA exonuclease develop inflammatory myocarditis. *Mol Cell Biol* **24** (15) : 6719-6727, 2004.
- 25) Gall A, Treuting P, Elkon KB, et al : Autoimmunity initiates in nonhematopoietic cells and progresses via lymphocytes in an interferon-dependent autoimmune disease. *Immunity* **36** (1) : 120-131, 2012.
- 26) Cheng MH, Anderson MS : Monogenic autoimmunity. *Annu Rev Immunol* **30** : 393-427, 2012.
- 27) Obermoser G, Pascual V : The interferon-alpha signature of systemic lupus erythematosus. *Lupus* **19** (9) : 1012-1019, 2010.
- 28) Lee-Kirsch MA, Gong M, Chowdhury D et al : Mutations in the gene encoding the 3'-5' DNA exonuclease TREX1 are associated with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet* **39** (9) : 1065-1067, 2007.
- 29) Ramantani G, Häusler M, Niggemann P et al : Aicardi-Goutières syndrome and systemic lupus erythematosus (SLE) in a 12-year-old boy with SAMHD1 mutations. *J Child Neurol* **26** (11) : 1425-1428, 2011.
- 30) Lee-Kirsch MA, Gong M, Schulz H et al : Familial chilblain lupus, a monogenic form of cutaneous lupus erythematosus, maps to chromosome 3p. *Am J Hum Genet* **79** (4) : 731-737, 2006.
- 31) Lee-Kirsch MA, Chowdhury D, Harvey S et al : A mutation in TREX1 that impairs susceptibility to granzyme A-mediated cell death underlies familial chilblain lupus. *J Mol Med (Berl)* **85** (5) : 531-537, 2007.
- 32) Ravenscroft JC, Suri M, Rice GI et al : Autosomal dominant inheritance of a heterozygous mutation in SAMHD1 causing familial chilblain lupus. *Am J Med Genet A* **155A** (1) : 235-237, 2011.
- 33) Abe J, Izawa K, Nishikomori R et al : Heterozygous TREX1 p.Asp18Asn mutation can cause variable neurological symptoms in a family with Aicardi-Goutières syndrome/familial chilblain lupus. *Rheumatology (Oxford)* **52** (2) : 406-408, 2013.
- 34) Briggs TA, Rice GI, Daly S et al : Tartrate-resistant acid phosphatase deficiency causes a bone dysplasia with autoimmunity and a type I interferon expression signature. *Nat Genet* **43** (2) : 127-131, 2011.
- 35) Lausch E, Janecke A, Bros M et al : Genetic deficiency of tartrate-resistant acid phosphatase associated with skeletal dysplasia, cerebral calcifications and autoimmunity. *Nat Genet* **43** (2) : 132-137, 2011.
- 36) Hedrich CM, Fiebig B, Hauck FH et al : Chilblain lupus erythematosus--a review of literature. *Clin Rheumatol* **27** (8) : 949-954, 2008.
- 37) Goldstone DC, Ennis-Adeniran V, Hedden JJ et al : HIV-1 restriction factor SAMHD1 is a deoxynucleoside triphosphate triphosphohydrolase. *Nature* **480** (7377) : 379-382, 2011.





I. 患者レジストリーと遺伝子診断

Heike Toshio

Kawai Tomoki

平家 俊男* 1) 河合 朋樹*

*京都大学大学院医学研究科発生病達医学講座発達小児科学 1) 教授



自己炎症性疾患の診断において遺伝子診断は重要な位置を占める。しかし、疾患やその遺伝子変異型によっては遺伝子診断のみでは確定診断が困難なこともあり、家族歴や診療情報を合わせて総合的に解釈する必要がある。また不明熱における自己炎症性疾患の頻度が低いことから、他の疾患を前もって十分に鑑別する必要がある。本稿では、自己炎症性疾患の遺伝子診断を施行するにあたり、前もって行うべき鑑別診断、患者の臨床像から候補となる自己炎症性疾患の絞り込み、遺伝子診断を行う手順、およびその検査結果の解釈法について解説する。



自己炎症性疾患／遺伝子診断／患者レジストリー

はじめに

自己炎症性疾患の概念は、Kastner らが¹⁾ TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) の原因遺伝子を報告した際に使用した“autoinflammatory”という造語に端を発する。自己免疫性疾患の病態の中心が自己抗体や自己反応性 T 細胞の出現に象徴される獲得免疫系の異常であるのに対し、自己炎症性疾患の病態の中心は自然免疫系の異常であり、原則として自己抗体や自己反応性 T 細胞は検出されない。臨床的には周期性の発熱を主症状とし、関節炎や関節痛、発疹、眼症状、腹部症状などを認め、主にリウマチ・膠原病領域の重要な鑑別疾患である。原因遺伝子が同定され

ているものを狭義の自己炎症性疾患と呼ぶが²⁾、類似の病態が推定されるものの遺伝子異常が同定されていない疾患群も広義の自己炎症性疾患として分類されている。

近年、本邦でも免疫不全症データベース (Primary Immunodeficiency Database in Japan: PIDJ) 担当施設を中心に自己炎症性疾患の遺伝子診断環境が整備されてきた。狭義の自己炎症性疾患は確定診断には遺伝子検査が有用であるが³⁾、遺伝子検査には社会的・倫理的な側面があり、その施行に際しては慎重な適応判断とカウンセリングなどの環境整備が必要である。また、自己炎症性疾患を疑う症例の中には、感染症・悪性新生物などの見逃しが許されない疾患がしばしば

TRAPS (TNF receptor-associated periodic syndrome)

PIDJ (Primary Immunodeficiency Database in Japan; 免疫不全症データベース)

含まれるために、遺伝子診断に踏み切る前に、十分な鑑別を行うことが肝要である。また自己炎症性疾患の中には家族性地中海熱 (FMF) や TRAPS などのように SNP が多く、かつ遺伝子変異の浸透率が高くなく、遺伝子変異に対する機能解析が確立していないものが少なくない。このため、診断確定するためには患者の臨床像と各疾患の特徴を含めて、総合的に判断することが必要である。

I. 自己炎症性疾患と鑑別すべき疾患

自己炎症性疾患の主症状が周期的な発熱であるため、診断対象の多くは不明熱症例ということになる。表 1 に示すように、不明熱の原因は、感染症・悪性新生物・膠原病・炎症性腸疾患などが多くを占め、自己炎症性疾患はまれである。同じ稀少疾患ではあるものの、炎症を繰り返すという点で類似している免疫不全症の可能性も考慮しておく必要がある。これらの疾患を見逃すことは自己炎症性疾患の診断が遅れる以上の損害を患者に与えることとなる。幸いなことに、多くの自己炎症

性疾患においては多少の診断の遅れが臨床的に大きな影響を残すものではない。したがって、自己炎症性疾患の診断に際しては十分な除外診断を行うことを基本姿勢とすべきである。一方で、自己炎症性疾患患者の中には全身型若年性特発性関節炎 (SoJIA) と診断され見逃されていた症例が散見することから、SoJIA を診断する上では自己炎症性疾患の存在を十分に考慮する必要がある。

II. 原因遺伝子が判明している自己炎症性疾患

自己炎症性疾患は稀少疾患であるため、まずは典型症例の臨床像を知り、疾患を疑うことが診断の第一歩である。狭義の自己炎症性疾患では遺伝子検査によって確定診断を行うこととなるが、広義の自己炎症性疾患である SoJIA や PFAPA (periodic fever with aphthous pharyngitis and adenitis) 症候群では遺伝子検査は不可能であり、鑑別診断がより重要となる。表 2 に原因遺伝子が判明している自己炎症性疾患を示す。遺伝子異常の認める自己炎症性疾患の中では FMF の頻度が

表 1 不明熱の原因疾患 日本の小児におけるアンケート調査 (n = 828)

感染症 23%	ネコひっかき病 (10), 非定型抗酸菌症 (2), ウイルス感染症 (7)
膠原病リウマチ疾患 54%	全身型若年性特発性関節炎 (68), 大動脈炎症候群 (9), 炎症性腸疾患 (8), SLE (4), 結節性動脈炎 (3), 川崎病 (3), ベーチェット病 (2), MCTD (2)
悪性新生物 8%	LCH (5), ALL (4), 悪性リンパ腫 (2), 神経芽細胞腫 (2)
その他 15%	亜急性壊死性リンパ節炎 (14), 血球貪食症候群 (5), 急性散在性脳脊髄炎 (3), 頸部リンパ節炎 (2), HIV 感染症 (2), 薬剤アレルギー (2)

不明熱の原因は、膠原病や感染症、悪性新生物が多くを占め、自己炎症性疾患はまれである。

(Kasai, Pediatr Int 53, 2011)

FMF (家族性地中海熱)

SoJIA (全身型若年性特発性関節炎)

PFAPA (periodic fever with aphthous pharyngitis and adenitis)

表2 原因遺伝子が判明している自己炎症性疾患

疾患	原因遺伝子	遺伝	本邦の頻度	発症年齢
家族性地中海熱 (FMF)	MEFV	AR	300 例以上	全年齢
クリオピリン	家族性寒冷蕁麻疹 (FACS)	NLRP3	4 家系	10 時間～10 歳
関連周期熱症候群 (CAPS)	Muckle-Wells 症候群 (MWS)	NLRP3	10～20 症例	乳幼児期
	CINCA 症候群 / NOMID	NLRP3	20～30 症例	乳児期早期
TNF 受容体関連周期熱症候群 (TRAPS)		TNFRSF1A	10～20 家系	幼児期, 成人発症も多い
高 IgD 症候群 / メバロン酸キナーゼ欠損症 (HIDS/MKD)	MVK	AR	4 家系 6 症例	乳児期
ブラウ病 / 若年発症サルコイドーシス (Blau/EOS)	NOD2	AD	30～40 症例	5 カ月～8 歳
PAPA 症候群	PSTPIP1	AR	2 症例	乳幼児期
NLRP12 関連周期熱症候群 (NAPS12)	NLRP12	AD	不明	乳幼児期
IL-1 受容体アンタゴニスト欠損症 (DIRA)	IL1RN	AR	報告なし	新生児期
IL-36 受容体アンタゴニスト欠損症 (DIRA)	IL36RN	AR	数例	生後早期～成人
中條-西村症候群	PAMB8	AR	10～20 症例	幼児期
Majeed 症候群	LPIN2	AR	報告なし	数週～2 歳

狭義の自己炎症性疾患では遺伝子検査によって確定診断を行う。

最も多く、常染色体優性遺伝形式をとるクリオピリン関連周期熱症候群 (CAPS) や TRAPS, ブラウ病が比較的多い。特定の家系に患者集積が見られた中條-西村症候群を除けばその他の疾患は症例報告程度である。しかし今後、自己炎症性疾患が認知され、遺伝子診断が普及するにつれ、潜在的な患者が報告されることが想定される。

Ⅲ. 自己炎症性疾患の絞り込み

1. 家族歴

遺伝性の自己炎症性疾患では当然ながら家族歴が重要である。常染色体劣性遺伝子形式の疾患が多く (表2), 兄弟発症や近親婚の不明熱疾患においては自己炎症性疾患を疑うべきである。ただ FMF などは浸透率が低いことと, 成人になってからの発症であることがあるため, 必ずしも家族歴

はメンデルの法則に従わない。CAPS と TRAPS, ブラウ病, NLRP12 関連周期熱症候群は常染色体優性遺伝形式である。TRAPS は同じ遺伝子異常をもった家系の中でも, 症状の個体差が多く, また発症しない症例もあり, FMF と同様にメンデルの法則に従わない。CAPS の重症型である CINCA 症候群やブラウ病は浸透率が高いが, 乳幼児発症であり, 症状も重篤であるため *de novo* 変異による孤発例が多い。

2. 発症年齢

自己炎症性疾患は表2に示したように, 若年で発症することが多く, 他の炎症性疾患との重要な鑑別点である。特に CAPS や高 IgD 症候群 (HIDS), IL-1 受容体アンタゴニスト欠損症 (DIRA) では多くが新生児期から乳児期早期に発症する。一方, FMF や TRAPS, IL-36 受容体アンタゴニスト欠

CAPS (クリオピリン関連周期熱症候群)
DIRA (IL-1 受容体アンタゴニスト欠損症)

HIDS (高 IgD 症候群)

損症 (DITRA) では成人発症も認められ、診断されていない潜在的な患者が多く存在する可能性がある。

3. 発熱の周期性

自己炎症性疾患では周期的な発熱を来す疾患が多く、発熱パターンを観察することが診断において非常に重要である。図1に主な自己炎症性疾患の発熱周期による鑑別フローチャートを、図2には発作時の典型的な熱型を示した。FMFとPFAPAでは規則的な周期で発熱発作を認め、その間期には炎症所見が完全に消失することが特徴である。また発作の期間も数日程度と比較的短い。TRAPSは発熱発作の周期は不規則である一方、発作の期間が7日間以上と長く、数週間にわたることもある。HIDSは発作頻度や発作期間の症例差が大きく、感染やワクチン接種、外傷などの外的ストレスにより発作が誘発される。重症型では

間期においてもCRPなどの炎症反応が陰性化しない。家族性寒冷蕁麻疹 (FCAS) は寒冷刺激により発作が誘発されるため、季節、地域などの環境要因により大きく影響される。CAPSの中等症であるマックルウェルズ症候群 (MWS) やCINCA症候群では炎症は持続性で、寒冷などの外的ストレスの症状が増悪する。ブラウ病は周期性も認められず、また必ずしも発熱は伴わない。

4. 部位別の症状

前述したように自己炎症性疾患を診断する上では遺伝子診断を行う前に、個々に特徴的な臨床症状により疾患を絞り込む必要がある。図3では代表的な自己免疫疾患である、FMF、CAPS、TRAPS、ブラウ病、HIDS、PAPA症候群およびPFAPA症候群の体の部位別の症状を示している。FMFは比較的多くの部位において症状が見られるが、実際には症例による差が多く、診断に

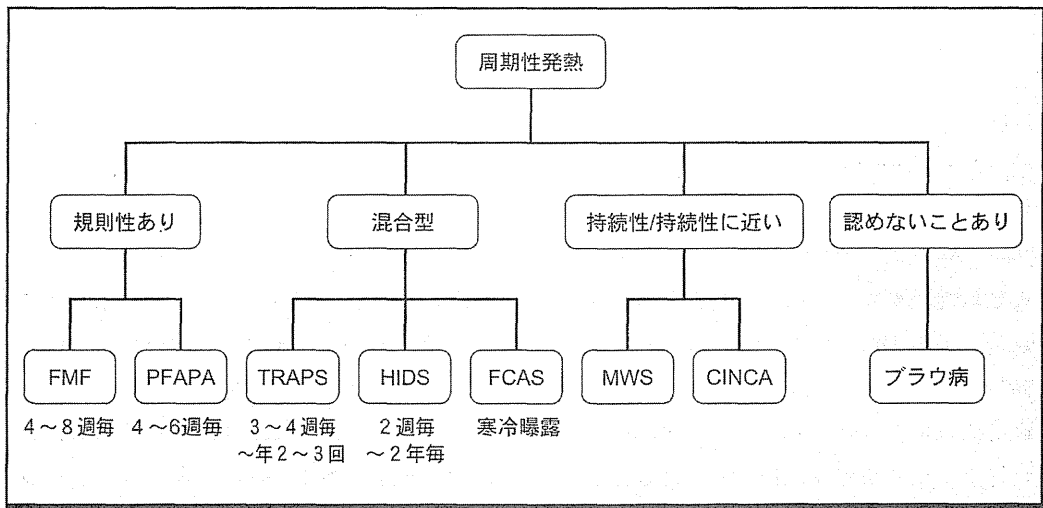


図1 発熱周期による自己炎症性疾患の鑑別

自己炎症性疾患では周期的な発熱を来す疾患が多い。発熱周期による鑑別フローチャートを示す。

(Wurster VM et al : Pediatric Ann, 2011 より引用改変)

FCAS (家族性寒冷蕁麻疹)

MWS (マックルウェルズ症候群)

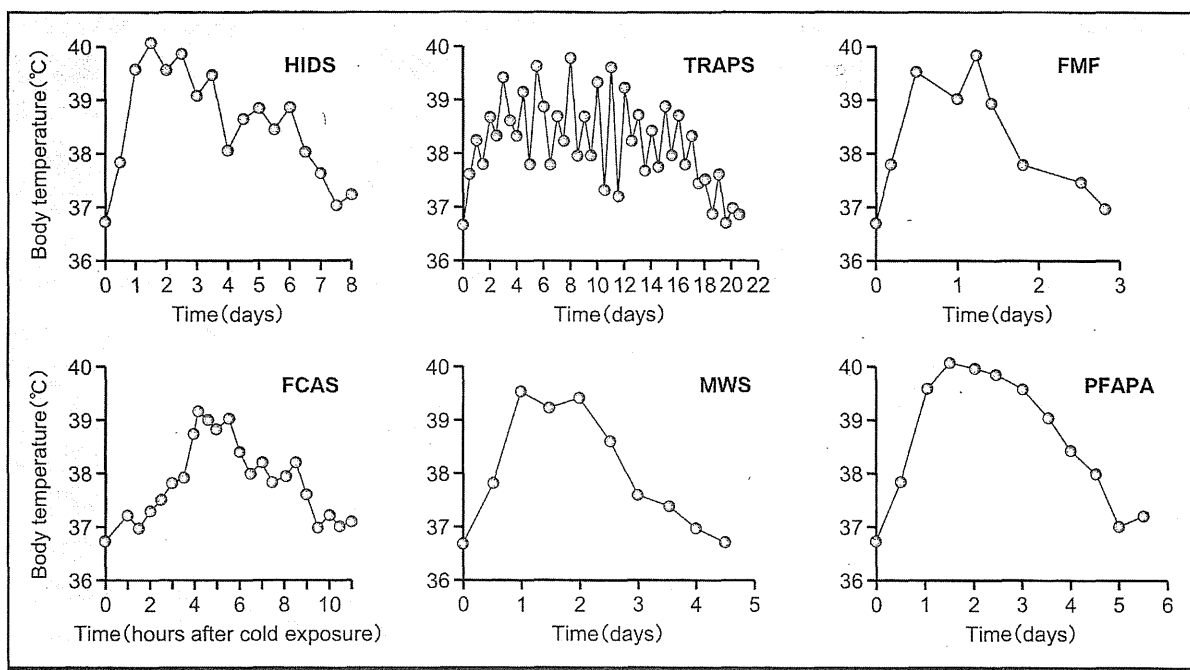


図2 発熱パターンによる自己炎症性疾患の鑑別
自己炎症性疾患の発熱発作時の典型的な発熱パターンを示す。

(Hoffmann HM et al : Nat Rev Rheumatol, 2009 より)

有用なのは無菌性胸膜炎や腹膜炎などの数日間の発作性の漿膜炎とコルヒチンによる発作の消失である。TRAPS は発作期間が長いことと、ステロイドに対する反応がよいことが FMF との大きな相違点である。HIDS では IgD の高値は低年齢では必ずしも認められず、また特異性も乏しい。また欧米の症例で指摘されている腹痛発作は本邦の症例では顕著でなく、鑑別の決め手となる臨床症状が少ない。CAPS では寒冷刺激により誘発される皮疹はほぼ全例に認められ、搔痒を伴わないことが蕁麻疹と異なる。重症例である CINCA 症候群/NOMID では多部位の症状が見られるが、軽症型の FCAS ではこの蕁麻疹様皮疹を唯一の症状とすることがある。ブラウ病はぶどう膜炎、関節病変、皮疹を三主徴とするが、この中では特に苔癬

様丘疹が最も発症が早い。しかし発症初期には発熱以外の症状を認めない症例もあるため、低年齢発症の不明熱においてはブラウ病を常に念頭におく必要がある。発熱は多くの疾患に認められるが、CAPS の軽症型である FCAS やブラウ病では認めないことが多い。これら特に診断的価値の高い症状について表3にまとめた。

5. 診断特異的検査

HIDS はメバロン酸キナーゼ欠損が病態であるがゆえに、尿中メバロン酸が特に発作時に上昇する。このため、発作時尿中メバロン酸測定が診断に有用である。一方、多くの自己炎症性疾患は疾患特異的検査がなく、診断において臨床症状と遺伝子検査に依存しているのが現状である。