

大学で検討した多数の腫瘍随伴性天疱瘡の症例を中心に、抗原解析・統計解析について述べる。次に、北海道大学皮膚科の西江 渉先生が水疱性類天疱瘡の最新の知見について述べる。最後に、久留米大学皮膚科の大畑千佳先生が日本人ジェーリング疱疹状皮膚炎について自身の研究を中心に詳細に報告し欧米の症例との比較についても述べる。

この10編の総説は、いずれも最近の自己免疫水疱症のトピックスであり、自己免疫研究の最先端を紹介することにより、読者には、自己免疫水疱症にとどまらず、自己免疫全体の最近の進歩を理解する上で有用であると信じる。

おわりに

上記のように、自己免疫水疱症を始めとする多

くの自己免疫疾患で、その自己抗体、自己抗原、病態が明らかにされつつある。しかしながら、どうして免疫寛容が破綻して、自己免疫疾患が発症するか、その根本的な機序の解明はまだほとんどなされていない。特に、免疫寛容の中心をなす、胎児期の胸腺における自己抗原に対する negative selection による中枢的免疫寛容機序の影響は全く未知である。久留米大学のグループは、胸腺の mTEC (medullary thymic epithelial cell) 細胞における組織特異的抗原の異所性発現にフォーカスを置き、今までかなり研究が進んでいる auto-immune regulator (AIRE) の皮膚抗原発現における関与、および皮膚自己抗原の胸腺の mTEC 細胞における発現に関与する新規の AIRE-like master gene の同定を目指して研究を進めている。



これだけは知っておきたい 患者さんと家族のための 気管支喘息の知識 改訂版

近畿大学医学部呼吸器・アレルギー内科教授 東田 有智 編

A4 変型判 96頁 定価(本体 2,600円+税) 送料実費

ISBN978-4-7532-2503-3 C0047

◎初版から約5年。気管支喘息の症状・診断から日常生活における注意点、治療まで網羅し、そのポイントをわかりやすい言葉で解説。喘息発作のメカニズムや治療法、身近にある危険を回避する方法など、疾患への理解・知識を深める1冊！

株式会社 医薬ジャーナル社 〒541-0047 大阪市中央区淡路町3丁目1番5号・淡路町ビル21 電話 06(6202)7280(代) FAX 06(6202)5295 (振替番号) 09910-1-33333
〒101-0061 東京都千代田区三崎町3丁目3番1号・TKiビル 電話 03(3265)7681(代) FAX 03(3265)8369
<http://www.iyaku-j.com/> 書籍・雑誌バックナンバー検索、ご注文などはインターネットホームページからが便利です。

Blau 症候群

和歌山県立医科大学皮膚科 金澤 伸雄

Blau 症候群は、乳幼児期に発症する常染色体優性遺伝性疾患で、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫からなる皮膚炎・関節炎・ブドウ膜炎を3主徴とします。従来、「若年発症サルコイドーシス」という特殊なサルコイドーシスとして報告されてきた疾患と同じものと考えられています¹⁾。

1. 特徴・症状

4歳までの乳幼児期に、BCG接種などをきっかけに紅色丘疹が多数出現することで発症することが多いのですが、皮疹は自然に軽快し、見過ごされることもあります(図1)。次いで手や足の関節が痛みや熱感を伴わず囊腫様に腫れ(図2)、さらにかすみ眼や飛蚊症などの症状が出現します。以上が典型的な経過ですが、これら3主徴がそろわなかったり、出現順序が入れ替わることもあります。

病理検査で非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が見つければ、まずサルコイドーシスが疑われますが、両側肺門部リンパ節腫脹などの典型的な胸部X線所見は認めません。むしろサルコイドーシスでは非常に稀な関節炎が前面に出ます。

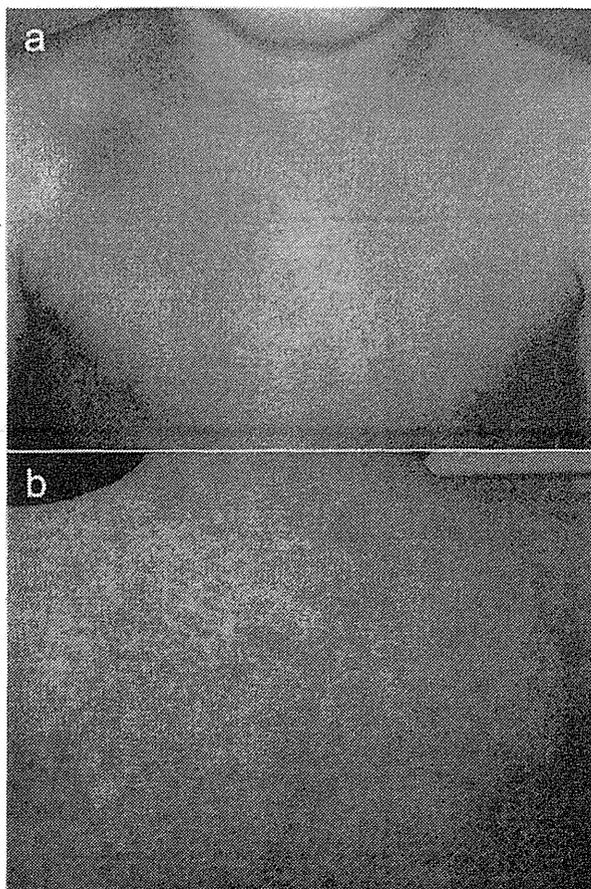


図1 Blau 症候群／若年発症サルコイドーシスの皮膚症状。扁平な小丘疹が多発する苔癬様皮疹(a)で発症するが、丘疹が融合し落屑を伴った魚鱗癬・紅皮症様(b)となる例もある。(文献1)より転載)

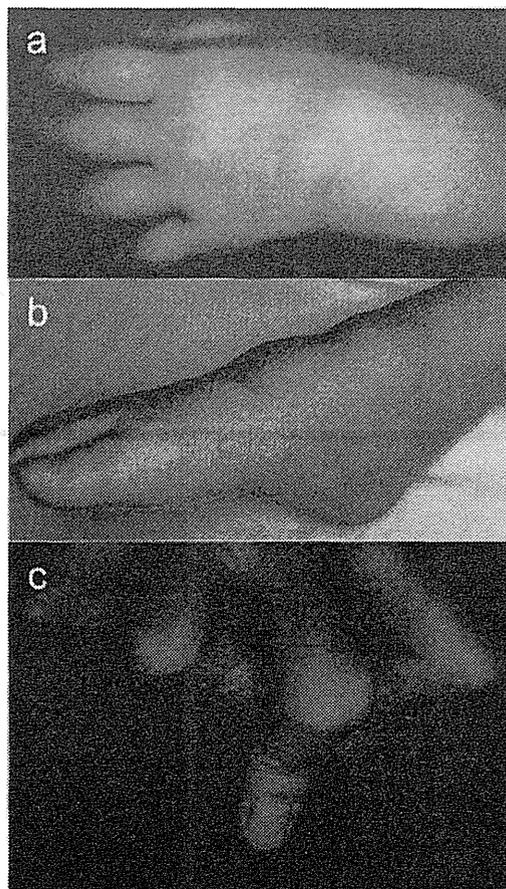


図2 Blau 症候群／若年発症サルコイドーシスの関節症状。痛みや熱感を伴わない手足関節の囊腫様腫脹(a,b)で発症するが、進行すると指のボタンホール様変形(c)をきたす。(文献1)より転載)

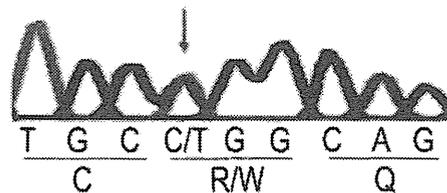


図3 Blau症候群／若年発症サルコイドーシスで最も多く見られる *NOD2* 遺伝子の1000C>T (R334W) 変異。(文献1)より転載)

皮疹は出没を繰り返しますが、関節と眼の症状は進行性で、適切な治療が行われないと拘縮や亜脱臼、失明に至ることも稀ではありません。さらに進行すると、肝臓や腎臓をはじめさまざまな内部臓器にも肉芽腫ができます。

両親のいずれかに眼や関節の症状があり、ブドウ膜炎や関節リウマチと診断されていることがありますが、両親には変異がなく突然変異で発症する方が多いです。患者に子供ができると1/2の確率で発症しますが、同じ変異でも症状にはかなり個人差があります。

2. 病態

単球・マクロファージに発現し、細菌の細胞壁に共通に含まれる成分を認識する *NOD2* 遺伝子の活性化に重要な NOD ドメインに変異があり、細菌成分がなくても *NOD2* が活性化してしまうために類上皮細胞肉芽腫ができると考えられています。

3. 診断

皮膚、関節、眼の3主徴がそろい、そのいずれかで組織学的に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が証明されれば診断は確定しますが、家族歴がなく、また症状がそろう前であれば、疑うことすら難しいことがあります。病理検査をしなければ、皮膚症状はアトピー性皮膚炎、関節症状は若年性関節リウマチ（若年性特発性関節炎）と容易に誤診されます。このような場合、*NOD2* 遺伝子の変異を確認することで診断を確定することができます（図3）。ただ、遺伝子解析を行うに当たっては、必要な倫理委員会の承認を得たうえでインフォームドコンセントを得なければなりません。一方、病理検査にて非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認めても、本疾患の存在を知らなければ、通常のサルコイドーシスと診断されてしまいます²⁾。

4. 治療

ステロイド内服が有効で、眼症状のために中止できない症例もありますが、通常は低容量でコントロールできます。抗TNF α 抗体製剤やサリドマイドなども有効と報告されています。

5. 予後

多くは進行性で、適切に治療が行われないと関節拘縮や失明などの重篤な合併症をきたすことがあります。通常のサルコイドーシスと違って、呼吸器症状は極めて稀です。

6. 注意点

Blau 症候群／若年発症サルコイドーシスは非常に稀な疾患ですが、全国に30例程存在すると考えられています³⁾。

参考文献

- 1) 金澤伸雄：Blau 症候群，最新医学別冊 新しい診断と治療のABC 3 サルコイドーシス 改訂第2版，長井苑子編，大阪，最新医学社，pp. 210-218, 2012.
- 2) Kanazawa N, Tchernev G, Kambe N: Monogenic early-onset sarcoidosis is no longer a variant of "idiopathic" sarcoidosis. J Am Acad Dermatol 69: 164-165, 2013.
- 3) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 NOD2 変異を基盤とするブラウ症候群／若年発症サルコイドーシスに対する診療基盤の開発に関する研究 平成22年度総括・分担研究報告書 研究代表者：神戸直智，千葉，2011.

サルコイドーシス診療 Q&A 集

〈監修〉

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業

びまん性肺疾患に関する調査研究

研究代表者 杉山幸比古

〈編集〉

サルコイドーシス部門長 山口 哲生 (UR東京総合病院)

四十坊典晴 (UR札幌病院)

中條一西村症候群：和歌山発・プロテアソーム不全による新しい自己炎症疾患

和歌山県立医科大学皮膚科

金澤 伸雄



中條一西村症候群という疾患をご存じでしょうか？

Sturge-WeberやChediak-Higashi 一東症候群は有名ですが、日本人2人は珍しいかもしれません。そもそも自己炎症疾患って、自己免疫の間違いじゃないの？ と不審に思われる方もあるかもしれません。

そう、この病気は非常に珍しいのですが、実は関西では古くから知られたものです。しかも本邦特有の疾患として¹⁾。

しかし、そのことがかえって災いしてか、1988年の奈良医大からの報告を最後に、皮膚科領域からの報告は途絶えてしまいます。実は内科、特に神経内科領域で新たな脂肪萎縮症として話題になり、1991年に日本医事新報に新しい疾患として発表されたりもしていたのですが²⁾。

一方、和歌山県立医大皮膚科では、初代の西村 長應教授以来、本疾患の蓄積があり、先代の松中 成浩教授も“Progressive lipomuscular-atrophy with pernio”として症例のまとめを学会で報告されていました。実際、和歌山から泉南にかけて症例が多く、特徴的な痩せて骨ばった顔貌や長く節くれだった指は、一度見たら忘れないと言います(図1、2)。

本疾患の最初の報告は、1939年に東北大学皮膚科泌尿器科の中條 敦先生によるものですが、次にこの報告を「再発見」して遺伝性疾患であると看破したのは西村先生であったことから、私達はこの疾患を中條一西村症候群と名付けました³⁾。そして、幼小児期から発熱や皮疹を繰り返す「自己炎症疾患」と位置づけました⁴⁾。

「自己炎症疾患」とは、発熱や皮疹、関節炎などを繰り返し、感染症やアレルギー、自己免疫疾患などと似ているにもかかわらず、特定の原因微生物や抗原、自己抗体が見つからないことから名付けられたもので、原因となる遺伝子変異によって分類されます(図3)⁵⁾。例えば、発熱を伴う蕁麻疹様紅斑を特徴とするクリオピリン関連周期熱症候群は*NLRP3*、肉芽腫性丘疹を特徴とする若年発症サルコイドーシス/ブラウ症候群は*NOD2*遺伝子の変異による稀な遺伝性疾患ですし、最近、汎発性膿疱性乾癬の一部が*IL36RN*遺伝子変異による新しい遺伝性自己炎症疾患であることが判明しました(図4~6)。

本疾患についても、和歌山の症例を中心にゲノム全体を

検討した結果、中條先生の報告より70年の時を経てようやく、*PSMB8*という遺伝子に特定の変異が起こることで発症することを突き止めました。この変異によって、免疫プロテアソームという、細胞によって不要な蛋白質を分解する大きな分子複合体がうまく働かなくなり、細胞内に不要な蛋白質が溜まることで、炎症や組織障害を来すと考えられます。免疫プロテアソームは、その重要な機能から、アルツハイマー病や乾癬など、さまざまな病態に関与すると考えられてきましたが、この発見によって、遺伝性のプロテアソーム不全症が存在することが初めて明らかとなり、自己炎症疾患の新たなカテゴリーとして位置づけられました(図7)⁶⁾。

2011年の論文発表(Arima K et al. PNAS)に前後して、中條一西村症候群とよく似た症例が、JMP症候群やCANDLE症候群という名前で欧米からも報告され、それらの症例も*PSMB8*遺伝子の別の変異で発症することが次々に明らかとなりました。つまり、民族ごとに異なる*PSMB8*遺伝子変異によって、遺伝性プロテアソーム不全症が世界各地で発症していることが明らかとなったのです⁷⁻⁹⁾。全国疫学調査の際に策定した臨床診断基準案をもとに、これまでに報告された本邦(中條一西村症候群)30例と諸外国(JMP/CANDLE症候群)10数例について遺伝子変異との関連を検討し、その妥当性を評価しているところです(図8)。

このような稀な遺伝性疾患の遺伝子ハンティングと病態解明によって、それまで知られていなかった病態メカニズムが明らかとなり、新たな分子標的薬の開発につながる可能性があります。中條一西村症候群という古くて新しい遺伝性自己炎症疾患の歴史を通じて、遺伝子から病氣と医療を考える新しいポストゲノム時代の息吹を感じていただけましたら幸いです。

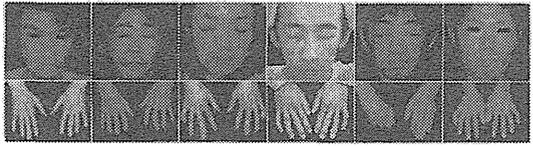
参考文献

- 1) 喜多野証夫: 膿瘍様皮疹を伴う骨髄腫症。現代皮膚科学体系 88 巻。東京: 中山書店、1988。pp163-168.
- 2) 田中庄英、田中 一、宮武 正: リポソマトロフィーの新しい病型の提唱——関節肉腫、結節性紅斑、高γ-Gロブリン血症を伴う常染色体劣性遺伝形式を示す脂肪筋萎縮症——。日本医事新報 3495: 32-34, 1991.
- 3) 中條 敦: 硬直マ合併セル結核性肥大型骨髄腫症。皮膚誌 45: 77-86, 1939.
- 4) 西村長應、出来村夫、加藤正一郎: 2家系に發生した凍瘡様皮膚病変を伴発した結核性肥大型骨髄腫症。皮膚誌 60: 136-141, 1959.
- 5) 金澤伸雄、有馬和彦、井田弘明ほか: 中條一西村症候群。自衛隊会誌 34: 388-400, 2011.
- 6) 金澤伸雄: 自己炎症疾患とは。皮膚病診療 33: 8-14, 2011.
- 7) Arima K, Kuzushita A, Mubiana H, 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 108: 14914-14919, 2011.
- 8) Agarwal AK, Xing C, DeMartino GN, et al: PSMB8 encoding the 5S proteasome subunit is mutated in joint contractures, muscle atrophy, microcytic anemia, and panniculitis-induced lipodystrophy syndrome. Am J Hum Genet 87: 266-272, 2010.
- 9) Liu Y, Hamat Y, Turrolo A, et al: Mutations in PSMB8 cause CANDLE syndrome with evidence of genetic and phenotypic heterogeneity. Arthritis Rheum 64: 895-907, 2012.

1 **中條-西村症候群**
Nakajo-Nishimura syndrome (OMIM#256040)

・乳幼児期に凍瘡様皮疹で発症し、弛張熱や結節性紅斑様皮疹を伴いながら、次第に顔面・上肢を中心とした上半身のやせと、拘縮を伴う長く節くれ立った指趾が明らかになる。
・有効な治療法はなく、肝・心肺などの臓器障害を伴うこともあり、早世する症例もある。
・本邦特有で東北・関東と関西に偏在する。
・古くて新しい遺伝性自己炎症疾患である。

2 **骨張った顔貌と長く節くれ立った指**



(一部ヘリオトロープ様眼瞼紅斑や関節拘縮も伴う)

3 **Autoinflammatory disorders, syndromes**
自己炎症(性)疾患、症候群

“*Inborn error of innate immunity*”
(Autoimmuneに対する造語)

Auto
II?
自己

Automatic => **自動的**
と考えればいい?

Autoreactive => **自然炎症**
という言葉もあります

4 **NOD2**
C1000T (R334W)

TGGCTGGCAAG
C RW Q

27歳・男性
家族歴：なし
既往歴：アトピー性皮膚炎
若年性特発性関節炎

若年発症サルコイドーシス/ブラウ症候群

5 **CIAS1/NLRP3**
A1709G (Y570C)

(非線粒体DNA)

5歳・男児
家族歴：なし
生後間もなくから尋常疹様紅斑が持続

クリオピリン関連周期熱症候群

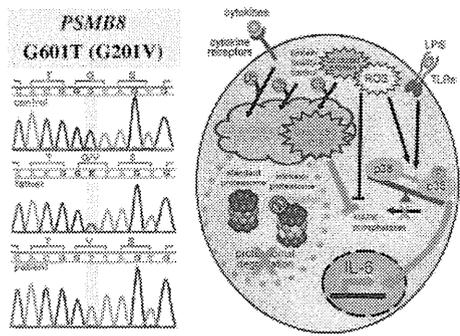
6 **IL36RN**
Arg10X / Thr123Met 複合ヘテロ

TGC TTC GGT TGC A GGTG
Cys Phe Arg Intron Cys Tyr Met Val

38歳・男性
家族歴：なし
2歳半の時に膿疱性乾癬を発症し、数年おきに汎発化

IL-36受容体アンタゴニスト欠損症

7 **中條-西村症候群の発症メカニズム**



8 **中條-西村症候群/遺伝性プロテアソーム不全症**
臨床診断基準案

1. 常染色体劣性遺伝 (血族婚や家族内発症あり)
 2. 手足の凍瘡様紫紅色斑 (乳幼児期から冬期に出現)
 3. 繰り返す弛張熱 (周期熱：必発ではない)
 4. 強い浸潤・硬結を伴う紅斑が出現 (環状のものもある)
 5. 進行性の限局性脂肪萎縮・やせ (顔面・上肢に著明)
 6. 手足の長く節くれ違った指・関節拘縮
 7. 肝脾腫
 8. 大脳基底核石灰化
- 8項目中5項目以上陽性で他疾患を除外できれば確定

日本臨床皮膚科医会

近畿ブロック会報

No. 29

2014.2.10

もくじ

第29回近畿ブロック総会・学術大会

グラビア<総会・学術大会スナップ> 1

ブロック長のご挨拶 平山 公三 2

第29回近畿ブロック総会・学術大会を振り返って 小倉 治雄 3

【学術講演 I】

中條一西村症候群：和歌山発・プロテアソーム不全による
新しい自己炎症疾患 金澤 伸雄 4

【学術講演 II】

Trichophyton tonsurans 感染症など
外来で遭遇する皮膚真菌感染症 田邊 洋 6

シンポジウム 皮膚科診療の動向

ドライスキン・スキンケアのpitfall 片岡 葉子 8

皮膚がんは先生の目の前にある：いつ、診るか？ 今でしょ！ 中川 浩一 10

下腿潰瘍をどのように考えるか 伊藤 孝明 12

グラビア<企業展示・懇親会スナップ> 14

<第29回 近畿ブロック総会・学術大会プログラム> 16

【総会議事録】

<第29回 近畿ブロック総会議題><平成25年度事業計画> 17

【次回総会案内】

身近な危機を乗り切る知識 第30回総会会場 林部 一人 18

最近の医療情勢と診療報酬について 平山 公三 19

【会員投稿】

奈良・山脇 光夫 21 / 和歌山・池畑 恭子 22 / 兵庫・田中 功 23
/ 大阪・羽白 誠 24 / 京都・小川 純己 25 / 滋賀・杉浦 久嗣 26

【活動報告】

近畿ブロック活動報告 平山 公三 27

各府県皮膚科医会活動報告
大阪 28 / 兵庫 28 / 奈良 28 / 和歌山 29 / 京都 29 / 滋賀 29

近畿ブロック会則 30

平成24～25年度 近畿ブロック役員一覧 31

編集後記 32

中條-西村症候群

金澤伸雄

KANAZAWA Nobuo

和歌山県立医科大学皮膚科

Key Words

中條-西村症候群 ●凍瘡様皮疹 ●脂肪筋肉萎縮 ●免疫プロテアソーム
●PSMB8

中條-西村症候群は、1939年の中條、1950年の西村らの報告した「凍瘡を合併せる続発性肥大型骨骨膜炎」に由来する、わが国発の古くて新しい遺伝性自己炎症疾患であり、慢性反復性の炎症と進行性のやせ・消耗を特徴とする。2010年に欧米、中東から報告されたJMP症候群、CANDLE症候群とともに、PSMB8遺伝子変異にもとづくプロテアソーム機能不全症である。不要蛋白質の細胞内貯留に対するストレス応答として炎症、組織変性をきたすと考えられ、新たな慢性炎症カスケードとして注目される。今後の有効な特異的治療の開発、さらに他の慢性炎症性疾患への応用が期待される。

はじめに

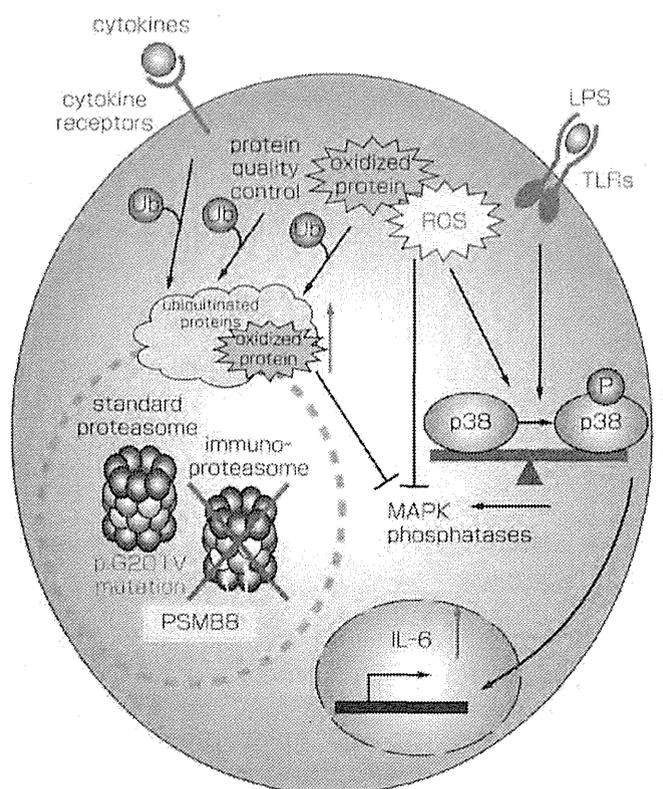
中條-西村症候群は、慢性反復性の炎症と進行性のやせ・消耗を特徴とする、特異な遺伝性自己炎症疾患である¹⁾。1939年の中條、1950年の西村らの「凍瘡を合併せる続発性肥大型骨骨膜炎」の報告以来、症例は和歌山・泉州を中心とした関西と関東・東北地方に集中する^{2,3)}、わが国特有とされたが、2010年に欧米、中東から臨床的に酷似する症例が報告され、JMP (joint contractures, muscular atrophy, microcytic anemia and panniculitis-associated lipodystrophy) 症候群、CANDLE (chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature) 症候群と命名された^{4,5)}。その後、原因となるPSMB8遺伝子変異がつきつぎに同定され、3疾患ともプロテアソーム機能不全症であることが明らかとなった⁶⁻⁸⁾。

1. 疫学

中條の報告以来、東北・関東に5家系7症例(宮城、秋田、新潟、東京)、関西に20家系23症例(大阪、奈良、和歌山)あり、そのうち現在も継続してフォローされている症例は、和歌山と奈良の小児例を含む関西の12症例のみである^{9,10)}。一方、JMP症候群はポルトガルとメキシコの2家系4症例、CANDLE症候群はスペイン、米国、イスラエル、バングラデシュの9家系12症例が報告されている¹¹⁻¹³⁾。

2. 病因・病態

近親婚や家族内発症が多くみられることから常染色体劣性遺伝と予想され、ホモ接合体マッピング法により、プロテアソームの誘導型サブユニットであるβ5iをコードするPSMB8遺伝子のG201Vホモ変異が同定され



図① 中條-西村症候群において想定される炎症惹起メカニズム
PSMB8 変異のために免疫プロテアソームの機能が低下することによって免疫担当細胞をはじめ各種細胞にユビキチン化・酸化蛋白質が蓄積し、これがストレスとなって p38 MAP キナーゼが活性化し、IL-6 に代表されるサイトカイン産生が亢進する。

(Arima K *et al.* 2011⁷ より改変引用)

た^{7,8}、検索したすべての症例に同じ変異を認め、強い創始者効果を伴った。一方、JMP 症候群のすべてと CANDLE 症候群の多くの症例に *PSMB8* 遺伝子の T75M ホモ変異が同定された一方、CANDLE 症候群の 2 症例に T75M ヘテロ変異、ユダヤ人の 1 症例に C135X ホモ変異、バングラデシュ人の 1 症例に M117V ホモ変異が認められ、変異のない症例も 1 例報告されている^{9,10)}。

プロテアソームはポリユビキチン鎖によってラベルされた分子を選択的に分解する巨大分子複合体であり、不要な蛋白質を除去するだけでなく細胞周期やシグナル伝達など多彩な細胞機能に関わる¹¹⁾。酵素活性をもつ $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 5$ サブユニットが誘導型のより活性の高い $\beta 1i$, $\beta 2i$, $\beta 5i$ サブユニットに置き換わったものを免疫プロテア

ソームとよび、免疫担当細胞で恒常的に発現し、また体細胞においても炎症時に誘導される。*PSMB8* の G201V 変異によって、 $\beta 5i$ がもつキモトリプシン様活性が著しく低下するだけでなく、隣接サブユニットとの接合面の変化のために複合体の形成不全が起こり、成熟した免疫プロテアソームの量が減少するとともに、 $\beta 1i$ と $\beta 2i$ がもつトリプシン様、カスパーゼ様活性も大きく低下する。その結果、炎症局所に浸潤する組織球など各種細胞内にユビキチン化・酸化蛋白質が蓄積する。シグナル伝達系の検討でリン酸化 p38 の核内貯留を認め、血清中と患者由来培養線維芽細胞が分泌するサイトカインの検討で IL-6 の過剰産生を認めたことから、不要蛋白質の貯留に対するストレス応答として炎症、組織変性をきたすと考えられる(図①)¹²⁾。プロテアソーム阻害薬が各種免疫疾