

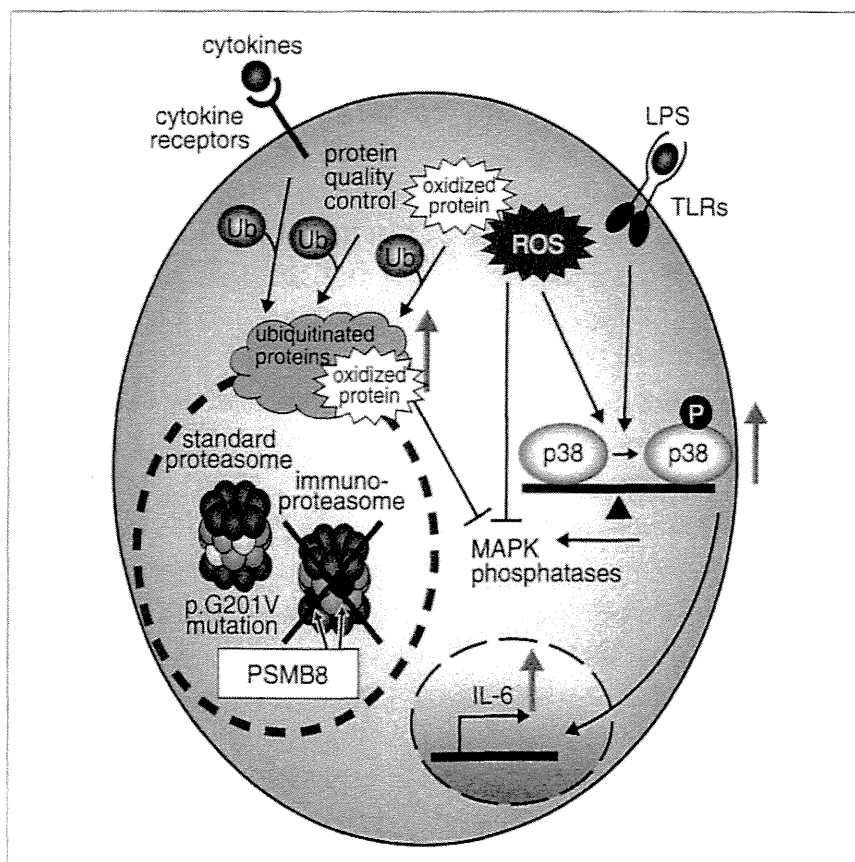


図1 中條一西村症候群において想定される炎症惹起メカニズム

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 MAPK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。

(文献⁸⁾より引用改変)

が、NNS患者細胞におけるNF- κ Bの活性化には明らかな差異はなく、むしろ mitogen-activated protein kinase (MAPK) 経路にあるリン酸化p38の核内貯留があり、p38 MAPKの活性化が認められた。NNS患者血清と線維芽細胞培養上清中にinterleukin (IL)-6を大量に認めたことから、本来分解されるべき不要・不良蛋白質の貯留に対するストレス応答として、炎症や組織変性をきたすと考えられた(図1)。

一方、JMP症候群とCANDLE症候群で多くみられるp.Thr75Met変異では、 β 5iサブユニットの成熟によって露出する活性中心に変異をきたすことによってキモトリプシン様活性のみが有意に低下することが報告されているが、CANDLE症候群でみられるp.Cys135Xにおいては β 5iサブユニットの立体構造が著しく変化することで、やはりプロテアソーム複合体の形成が障害されること

が予想されている¹²⁾¹³⁾。もっとも、NNS患者細胞においても、ある種のキットを用いた測定法ではキモトリプシン様活性の低下しかみられないことから、これらの違いが本当に変異の違いによるものか慎重に判断する必要がある。

遺伝子組み換えマウスにおいては、*Psmb8*をノックアウトしてもMHCクラスI分子の発現が軽度低下するのみで抗原提示能に大きな異常を示さないが、*Psmb8/Psmb9*(β 1i)/*Psmb10*(β 2i)トリプルノックアウトによって、ウイルス感染などに伴う抗原のMHCクラスI提示が大きく障害されることが報告されている²²⁾²³⁾。ただ、これらのマウスにおける自己炎症症状は報告されておらず、一方、NNSをはじめとするプロテアソーム機能不全症では、明らかな免疫不全は報告されていない。

CANDLE症候群においては、異なる遺伝子変

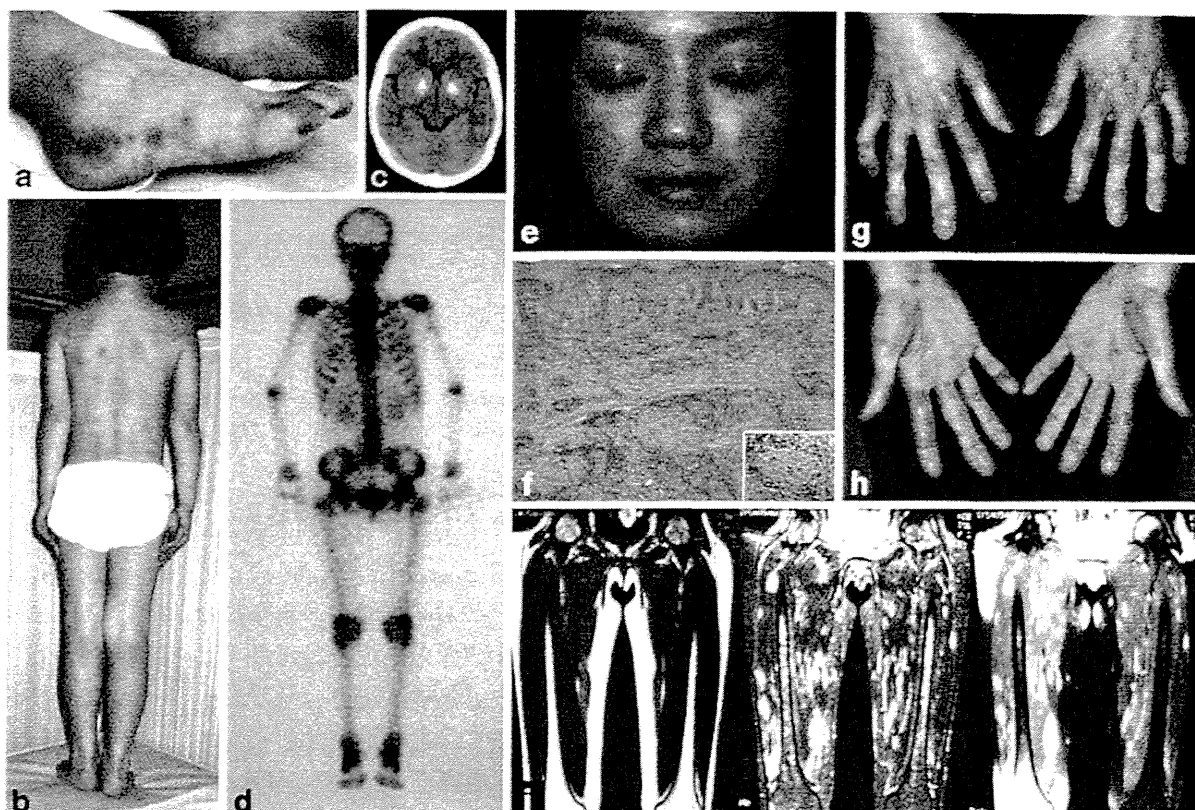


図2 代表的な中條一西村症候群症例の臨床像

a : 右足外側縁の凍瘡様紅斑(5歳時). b : 下腿筋炎による尖足位. c : CTでの大脳基底核石灰化(24歳時). d : 骨シンチにおける関節部異常集積像. e : ヘリオトロープ様眼瞼紅斑を伴うやせて骨ばった顔貌(27歳時). f : 手掌の結節性紅斑様皮疹の病理組織像. g : 長く節くれだった指. h : 右手首, 左手掌に結節性紅斑様皮疹を認める. i : 大腿筋のMRI像(左よりT1, T2, ガドリニウム強調T1像. 24歳時) (文献¹⁶⁾より引用)

異を持つ複数の患者血液のmRNA発現アレイによってIFN γ シグナルの活性化が示されたことから, 免疫プロテアソームの機能不全に対して, その誘導シグナルであるIFN γ が過剰に作用しているという病態が想定されている¹³⁾. 一方, NNSにおいても, 成人2症例に抗IL-6受容体抗体製剤を投与したが臨床的に明らかな効果を認めず, 血清中IFN-inducible protein-10値を検討したところ, CRP値の変化などと無関係に継続的な異常高値を認めたことから, CANDLE症候群と同様にIFN γ シグナルの亢進がその病態の中心である可能性がある²⁴⁾.

診断と鑑別診断

代表的な1症例における臨床像を図2に示す. 幼小児期, 特に冬季に手足や顔面の凍瘡様皮疹で発症し(図2-a), その後四肢・体幹の結節性紅斑様皮疹や弛張熱を不定期に繰り返すよう

になる(図2-h). ヘリオトロープ様の眼瞼紅斑を認めることもある(図2-e). 組織学的には, 真皮から筋層に至るまで巣状にリンパ球・組織球を主体とした稠密だが多彩な炎症細胞の浸潤を認め, 内皮の増殖を伴う血管障害を伴う(図2-f). 筋炎を伴うこともあるが, 筋力は比較的保たれる(図2-i). 早期から大脳基底核の石灰化を認めるが, 精神発達遅滞ははっきりしない(図2-c). しだいに特徴的な長く節くれだった指と顔面・上肢を主体とする脂肪筋肉萎縮・やせが進行し, 手指や肘関節の屈曲拘縮をきたす(図2-g). LDH, CPK, CRP, AAアミロイドのほか, γ -グロブリン, 特にIgGが高値となる. IgEが高値となる例もある. さらに進行すると抗核抗体や各種自己抗体が陽性になることがある. 早期より肝脾腫を認めるが, 脂質代謝異常は一定しない. 胸郭の萎縮を伴う拘束性呼吸障害や, 心筋変性や心電図異常を伴う心機能低下のために早世す

表1 中條一西村症候群診断手順

1. 臨床症状
1. 常染色体劣性遺伝(血族婚や家族内発症)
2. 手足の凍瘡様紫紅色斑(乳幼児期から冬季に出現)
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(環状のこともある)
5. 進行性の限局性脂肪筋肉萎縮・やせ(顔面・上肢に著明)
6. 手足の長く節くれだった指, 関節拘縮
7. 肝脾腫
8. 大脳基底核石灰化
2. <i>PSMB8</i> 遺伝子解析
＜診断のフローチャート＞
1) 臨床症状の5項目以上陽性で他の疾患を除外できる場合に中條一西村症候群と臨床診断し, またこの基準を満たさない場合は臨床的疑いとし, <i>PSMB8</i> 遺伝子解析を行う
2) <i>PSMB8</i> 遺伝子の双遺伝子座に疾患関連変異があれば, 上記5項目以上陽性でなくても診断確定(definite)
3) <i>PSMB8</i> 遺伝子の双遺伝子座に疾患関連変異がない場合でも, 上記5項目以上を認めれば臨床的診断とする(probable)

る症例がある一方, 著明な炎症所見を認めず病院を受診しない症例もある¹⁶⁾.

これらの特徴を踏まえて臨床診断基準案が提唱され, 表1に示す診断手順が難病指定の基準にも採用された. 進行性の脂肪筋肉萎縮は本疾患の最大の特徴であるが, 皮疹や発熱などの炎症症状が強い乳幼児期は脂肪萎縮が目立たず, 大脳基底核石灰化が決め手になることもある¹⁷⁾¹⁸⁾. JMP症候群とCANDLE症候群はいずれもこの診断基準を満たすが, 前者では発熱がなく, 全身の強い萎縮・拘縮に加えて痙攣があること, 後者では好中球浸潤が目立つスイート病様の皮疹という特徴を持つ¹⁴⁾¹⁶⁾. ただ, それらは遺伝子変異の違いによる疾患特異的なものというよりも, むしろ同一疾患群中のバリエーションと考えられる²⁰⁾. 一方, 他の遺伝性自己炎症疾患との鑑別に, ときに遺伝子解析が必要となり, 特に不規則な弛張熱と寒冷刺激で症状が増悪する点はクリオピリン関連周期熱症候群と似る. また, 凍瘡様皮疹と大脳基底核石灰化はAicardi-Goutieres症候群(家族性凍瘡様ループス)と共通だが, 明らかな神経精神症状がない点で鑑別さ

れる. ただ脂肪萎縮をきたすと鑑別が困難となり, 実際に遺伝子診断によって鑑別された福島 of 症例も報告されたことから, 精神発達遅滞を伴うNNSと考えられてきた関東の症例の中にはこの疾患が含まれていた可能性も否定できない²⁵⁾.

治療と予後

ステロイド全身投与は発熱, 皮疹などの炎症の軽減には有効だが, 減量により容易に再燃し, また脂肪筋肉萎縮には無効である. むしろ小児期からのステロイド全身投与は, 長期内服による成長障害, 中心性肥満, 緑内障, 骨粗鬆症など弊害も多く, 慎重な投与が必要である⁹⁾. 他の自己炎症疾患と同様, 抗tumor necrosis factor α 製剤や抗IL-1 β 製剤などの生物学的製剤, 特に病態から抗IL-6受容体抗体製剤が有効である可能性があり, 全身型若年性特発性関節炎に準じた投与が奏効しquality of life (QOL) の回復に寄与した小児例が報告されている¹⁸⁾. 一方, 成人の2症例においては, 抗IL-6受容体抗体製剤の有効性は明らかではない²⁴⁾. JMP症候群やCANDLE症候群では, 関節リウマチに準じてメトトレキサートや各種生物学的製剤が投与されているが, いずれもステロイドと同様, 炎症には有効だが脂肪筋肉萎縮には無効と報告されている¹²⁾¹³⁾. CANDLE症候群では, IFN γ シグナルの過剰活性化を抑制するJanus kinase阻害薬の有効性が報告され, 治験が行われており, 結果が待たれるところである²⁶⁾.

脂肪萎縮に関しては, *PSMB8*が脂肪細胞の分化に関与するという報告があるが, 患者由来induced pluripotent stem細胞から脂肪細胞への正常な分化も確認されており(未発表データ), 今後さらなる検討が必要と思われる⁹⁾. 糖や脂質の代謝異常も検討されているが, 一定した傾向は認めない¹⁶⁾. 最近脂肪萎縮症に対してレプチン補充療法が承認されたことから, NNSにおけるレプチン産生異常の検討が待たれる.

患者は皆同じ変異を持つにもかかわらず, 発症時の炎症の程度や萎縮の進行の速さ, 程度には個人差が認められる. 心肺のほか肝臓などの障害がゆるやかに進み, 60歳代で亡くなる例が多いようであるが, 早期から拘束性呼吸障害や心機

能低下をきたして30歳代で突然死する重症例もあり、注意が必要である。また、脂肪筋肉萎縮に伴う手の拘縮のほか、咬合不全や重度の鶏眼などによりQOLが低下する。

遺伝子変異に連なる病態の解明に基づいた有効かつ副作用の少ない治療法が開発され、発症早期に正確に診断し治療を開始することで、反復性炎症のみならず萎縮や拘縮の進行が抑制できる日が一日も早く到来することが望まれる。

文 献

- 1) 中條 敦. 凍瘡ヲ合併セル続発性肥大型骨骨膜炎. 皮泌誌 1939 ; 45 : 77.
- 2) 西村長應, 出来利夫, 加藤正一郎. 2家族に発生した凍瘡様皮膚病変を併発した続発性肥大型骨骨膜炎. 皮性誌 1950 ; 60 : 136.
- 3) Kitano Y, Matsunaga E, Morimoto T, et al. A syndrome with nodular erythema, elongated and thickened fingers, and emaciation. Arch Dermatol 1985 ; 121 : 1053.
- 4) 田中正美, 田中 一, 宮武 正. リボジストロフィーの新しい病型の提唱—関節拘縮, 結節性紅斑, 高 γ -グ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 1991 ; 3495 : 32.
- 5) Tanaka M, Miyatani N, Yamada S, et al. Hereditary lipo-muscular atrophy with joint contracture, skin eruptions and hyper- γ -globulinemia : a new syndrome. Intern Med 1993 ; 32 : 42.
- 6) 杉野禮俊, 小池通夫, 月野隆一, ほか. Partial lipodystrophyに酷似した外観を呈し, 凍瘡様皮疹, 長く節くれ立った指, 基底核石灰化を伴い, 炎症反応陽性を示す遺伝性疾患の4小児例. 疾患単位と考えたい[会]. 日児誌 1986 ; 90 : 727.
- 7) 杉野禮俊, 新田康郎, 樋口隆造, ほか. Familial Japanese fever : partial lipodystrophyに酷似した外観を呈し, 凍瘡様皮疹, 長く節くれ立った指, 関節拘縮, 基底核石灰化などを伴う遺伝性発熱症候群[会]. 日小医会報 2006 ; 32 : 106.
- 8) Arima K, Kinoshita A, Mishima H, et al. Assembly defect due to a PSMB8 mutation reduces proteasome activity and causes the autoinflammatory disorder, Nakajo-Nishimura syndrome. Proc Natl Acad Sci USA 2011 ; 108 : 14914.
- 9) Kitamura A, Maekawa Y, Uehara H, et al. A mutation in the immunoproteasome subunit PSMB8 causes autoinflammation and lipodystrophy in humans. J Clin Invest 2011 ; 121 : 4150.
- 10) Garg A, Hernandez MD, Sousa AB, et al. An autosomal recessive syndrome of joint contractures, muscular atrophy, microcytic anemia, and panniculitis-associated lipodystrophy. J Clin Endocr Metab 2010 ; 95 : E58.
- 11) Torrelo A, Patel S, Colmenero I, et al. Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature (CANDLE) syndrome. J Am Acad Dermatol 2010 ; 62 : 489.
- 12) Agarwal AK, Xing C, DeMartino GN, et al. PSMB8 encoding the $\beta 5i$ proteasome subunit is mutated in joint contractures, muscle atrophy, microcytic anemia, and panniculitis-induced lipodystrophy syndrome. Am J Hum Genet 2010 ; 87 : 866.
- 13) Liu Y, Ramot Y, Torrelo A, et al. Mutations in PSMB8 cause CANDLE syndrome with evidence of genetic and phenotypic heterogeneity. Arthritis Rheum 2012 ; 64 : 895.
- 14) McDermott A, Jacks J, Kessler M, et al. Proteasome-associated autoinflammatory syndromes : advances in pathogenesis, clinical presentations, diagnosis, and management. Int J Dermatol 2015 ; 54 : 121.
- 15) Kanazawa N, Kunimoto K, Ishii N, et al. Is CANDLE the best nomenclature? Br J Dermatol 2014 ; 171 : 659.
- 16) 金澤伸雄, 有馬和彦, 井田弘明, ほか. 中條—西村症候群. 日臨免疫会誌 2011 ; 34 : 388.
- 17) Kunimoto K, Kimura A, Uede K, et al. A new infant case of Nakajo-Nishimura syndrome with a genetic mutation in the immunoproteasome subunit : an overlapping entity with JMP and CANDLE syndrome related to PSMB8 mutations. Dermatology 2013 ; 227 : 26.
- 18) 石川智朗, 川口千晴, 鈴木 博, ほか. ヒト型抗IL-6受容体抗体(トシリズマブ)が著効した慢性炎症性疾患の1例[会]. 日児誌 2009 ; 113 : 310.
- 19) Kluk J, Rustin M, Brogan PA, et al. Chronic atypi-

- cal neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature syndrome : a report of a novel mutation and review of the literature. *Br J Dermatol* 2014 ; 170 : 215.
- 20) Wang H, Das L, Tan Hung Tiong J, et al. CANDLE syndrome : an extended clinical spectrum. *Rheumatology (Oxford)* 2014 ; 53 : 2119.
- 21) McDermott A, Jesus AA, Liu Y, et al. A case of proteasome-associated auto-inflammatory syndrome with compound heterozygous mutations. *J Am Acad Dermatol* 2013 ; 69 : e29.
- 22) Fehling HJ, Swat W, Laplace C, et al. MHC class I expression in mice lacking the proteasome subunit LMP-7. *Science* 1994 ; 265 : 1234.
- 23) Kincaid EZ, Che JW, York I, et al. Mice completely lacking immunoproteasomes show major changes in antigen presentation. *Nat Immunol* 2011 ; 13 : 129.
- 24) 金澤伸雄, 中谷友美, 稲葉 豊, ほか. 中條-西村症候群患者血中サイトカインの経時的解析[会]. 皮膚の科学 印刷中 2015.
- 25) 花見由華, 山本俊幸, 金澤伸雄, ほか. 中條-西村症候群を考えた1例～福島県での第一例か～[会]. 日皮会誌 2015 ; 125 : 931.
- 26) de Jesus AA, Liu Y, Montealegre GA, et al. A subset of up-regulated IFN regulated genes in CANDLE patients decrease with treatment with a JAK inhibitor. *Arthritis Rheum* 2012 ; 64 : S1124.

* * *



◆特集／実践 子ども皮膚科外来

蕁麻疹の鑑別診断
—自己炎症症候群

金澤伸雄*

Key words : 蕁麻疹 (urticaria), 遺伝性自己炎症疾患 (hereditary autoinflammatory disorders), クリオピリン関連周期熱症候群 (cryopyrin-associated periodic syndrome : CAPS), NLRP3, カナキヌマブ (canakinumab), 家族性寒冷自己炎症症候群 (familial cold autoinflammatory syndrome : FCAS)

Abstract 小児において、蕁麻疹は最もありふれた皮膚疾患の一つである。蕁麻疹は「膨疹、すなわち紅斑を伴う一過性・限局性の皮膚の浮腫が病的に出没し、多くは痒みを伴う」と定義され、基本的には問診と視診にて診断可能であるが、それゆえにこそ、いつもと同じように安易に診断治療していると、思わぬ落とし穴に足をとられることがある。本稿では、蕁麻疹診療ガイドラインにて第Ⅳ群「(蕁麻疹と似て非なる)蕁麻疹関連疾患」に分類されるクリオピリン関連周期熱症候群 (CAPS) と、その他の家族性寒冷自己炎症症候群 (FCAS) という、蕁麻疹様皮疹を特徴とする遺伝性自己炎症疾患について、「蕁麻疹の鑑別診断」という観点から病態・診断・治療について概説した。特に CAPS は、カナキヌマブという特効薬があり、平成 27 年 1 月より難病指定を受けたことから、その鑑別は重要である。

はじめに

蕁麻疹は、発疹名すなわち疾患名となることから、基本的には視診にて診断可能であり、小児において最もありふれた皮膚疾患の一つである。ただそれゆえに、経過、形態、原因などにより分類される各種病型や、鑑別が必要な関連疾患について、十分に理解しておく必要がある。日本皮膚科学会の診療ガイドラインでは、蕁麻疹を「膨疹、すなわち紅斑を伴う一過性・限局性の皮膚の浮腫が病的に出没する疾患であり、多くは痒みを伴う」と明快に定義し、関連疾患を含め、Ⅰ：(明らかな誘因なく、毎日のように繰り返し症状が現れる) 特発性の蕁麻疹、Ⅱ：特定刺激ないし負荷により皮疹を誘発することができる蕁麻疹、Ⅲ：(特殊な蕁麻疹である) 血管性浮腫、Ⅳ：(蕁麻疹と似て非

表 1. 蕁麻疹診療ガイドライン (2011 年改訂)
(文献 1 より引用)

- Ⅰ. 特発性の蕁麻疹
 1. 急性蕁麻疹
 2. 慢性蕁麻疹
- Ⅱ. 刺激誘発型の蕁麻疹
 3. アレルギー性の蕁麻疹
 4. 食物依存性運動誘発アナフィラキシー
 5. 非アレルギー性の蕁麻疹
 6. アスピリン蕁麻疹
 7. 物理性蕁麻疹
 8. コリン性蕁麻疹
 9. 接触蕁麻疹
- Ⅲ. 血管性浮腫
 10. 特発性の血管性浮腫
 11. 外来物質起因性の血管性浮腫
 12. C1 エステラーゼ阻害因子の低下による血管性浮腫
- Ⅳ. 蕁麻疹関連疾患
 13. 蕁麻疹様血管炎
 14. 色素性蕁麻疹
 15. Schnitzler 症候群
 16. クリオピリン関連周期熱症候群

* Nobuo KANAZAWA, 〒641-0012 和歌山市紀三井寺 811-1 和歌山県立医科大学皮膚科学教室、講師

表 2. 代表的な遺伝性自己炎症疾患のまとめ(文献4より引用改変)

病態による分類	疾 患	原因遺伝子・分子	臨床症状	治 療
インフラマソーム異常症	クリオピリン関連周期熱症候群(CAPS)	<i>NLRP3</i> ・クリオピリン	蕁麻疹様紅斑, 関節炎, 発熱, 感音性難聴, 慢性髄膜炎, 腎アミロイドーシス	抗IL-1 β 療法(カナキヌマブ, アナキンラ)
	家族性地中海熱(FMF)	<i>MEFV</i> ・ピリン	周期性発熱, 有痛性腹膜炎, 胸膜炎, 腎アミロイドーシス, 丹毒様紅斑	コルヒチン, 抗IL-1 β 療法
	化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・座瘡(PAPA)症候群	<i>PSTPIP1</i> ・PSTPIP1	反復性破壊性関節炎, 発熱, 壊疽性膿皮症, 囊腫性座瘡	コルチコステロイド, 抗TNF- α 療法, 抗IL-1 β 療法
	高IgD症候群(HIDS)	<i>MVK</i> ・メバロン酸キナーゼ	周期性発熱, 腹痛, 下痢, 関節炎, 頸部リンパ節腫脹, 紅斑	シンバスタチン, 抗IL-1 β 療法
IL-1 ファミリー受容体アンタゴニスト欠損症	IL-1 受容体アンタゴニスト欠損症(DIRA)	<i>IL1RN</i> ・IL-1 受容体アンタゴニスト	無菌性骨融解病変, 膿疱症, 発熱	アナキンラ
	IL-36 受容体アンタゴニスト欠損症(DITRA)	<i>IL36RN</i> ・IL-36 受容体アンタゴニスト	汎発性膿疱性乾癬, その他関連する膿疱症	コルチコステロイド, 抗TNF- α 療法
NOD2 関連肉芽腫症	ブラウ症候群, 若年発症サルコイドーシス	<i>NOD2</i> ・NOD2	苔癬様丘疹, 関節炎, ブドウ膜炎	コルチコステロイド, 抗TNF- α 療法, サリドマイド
蛋白質折り畳み異常症	TNF 受容体関連周期熱症候群(TRAPS)	<i>TNFRSF1</i> ・TNF 受容体1	周期性発熱, 関節痛, 筋肉痛, 移動性紅斑, 結膜炎, 腹痛	コルチコステロイド, 抗TNF- α 療法, 抗IL-1 β 療法
プロテアソーム機能不全症	中條-西村症候群, 自己炎症・脂肪萎縮・皮膚炎(ALDD)症候群	<i>PSMB8</i> ・免疫プロテアソーム β 5iサブユニット	凍瘡様紅斑, 結節性紅斑, 周期性発熱, 脂肪筋肉萎縮, 関節拘縮	コルチコステロイド, メトトレキサート, トシリズマブ, JAK阻害薬

なる)蕁麻疹関連疾患の4つに大別している(表1)¹⁾。小児においてはこれらいずれの蕁麻疹もみられるが, 特に遺伝性疾患に注意し, 早期発見に努める必要がある。本稿では, 「蕁麻疹関連疾患」として蕁麻疹診療ガイドラインで第Ⅳ群に分類されるクリオピリン関連周期熱症候群(CAPS)と, その他の家族性寒冷自己炎症症候群(FCAS)という, 蕁麻疹様皮疹を伴う遺伝性自己炎症疾患について, 「蕁麻疹の鑑別診断」という観点から病態・診断・治療について概説する。

自己炎症症候群/疾患

自己炎症症候群/疾患(autoinflammatory syndromes/disorders)とは, 1999年に提唱された新しい概念である。この年, 家族性地中海熱などの周期性発熱を特徴とする遺伝性疾患群のうち, 家族性ヒベルニア熱(ヒベルニアはアイルランドの古名)と呼ばれた優性遺伝疾患の原因遺伝子が炎症性サイトカインの代表である腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor: TNF)の受容体であることが判明したことを受け, 獲得免疫の制御異常による「自己免疫疾患」に対し, 自然免疫や炎症の先天性制御異常を原因とする疾患群として命名され

た²⁾。「自己免疫(autoimmunity)」の“auto”が“self”を意味するのに対し, 「自己炎症(autoinflammation)」の“auto”はむしろ“automatic(自動)”や“autonomous(自律)”の意味をとらえたほうが理解しやすい。その意味で, 遺伝性のものだけではなく, 後天性であっても特発性(原因不明)のものを含めれば, 広義にはほとんどすべての慢性炎症性疾患が含まれるといっても過言ではない。一方, 肥満における飽和脂肪酸に対するToll様受容体(Toll-like receptor: TLR)4応答など, “self”としての自己成分(内因性リガンド)に対する炎症には, 「自然免疫」に対して「自然炎症(homeostatic inflammation)」という用語が用いられる³⁾。

その後次々と遺伝性炎症性疾患の原因遺伝子が発見され, 遺伝性自己炎症疾患に名を連ねている⁴⁾。さらに近年では, 遺伝性と考えられていなかった孤発例においても, 次世代シーケンサーを用いた全ゲノム解析やエキソーム解析により新しい遺伝子変異が発見され, 新たな疾患概念が生まれている。代表的な遺伝性自己炎症疾患を表2にまとめたが, このなかで, 平成27年1月より, クリオピリン関連周期熱症候群(CAPS), TNF受容

表 3. クリオピリン関連周期熱症候群(CAPS)の診断基準と重症度分類

<診断基準> 以下の①ないし②を満たした患者をCAPSと診断する。NLRP3遺伝子検査は必須検査とする。 ① NLRP3 遺伝子に疾患関連変異を認める。 ② NLRP3 遺伝子に疾患関連変異が同定されないが、以下のa)b)2項目のいずれも認める。 a) 乳児期発症の持続性の炎症所見 b) 骨幹端過形成、蕁麻疹様皮疹、中枢神経症状(うつ血乳頭、髄液細胞増多、感音性難聴のいずれか)の3項目のうち2項目を満たす。 (診断の手順についての補足) 典型的な臨床症状からCAPSを疑い、NLRP3遺伝子検査にて確定診断する。ただし、一部患者にNLRP3疾患関連変異が認められない事が知られており、NLRP3疾患関連変異陰性例でも②を満たせばCAPSと診断する。 なお、遺伝子検査はNLRP3モザイク検査まで含めて行う。 <重症度分類> ・軽症：家族性寒冷自己炎症症候群(Familial cold autoinflammatory syndrome)(FCAS) 寒冷によって誘発される、発疹、関節痛を伴う間欠的な発熱を特徴とする疾患である。出生直後から10歳くらいまでに発症する。症状は24時間以内に軽快する。発疹は蕁麻疹に類似しているが、皮膚生検では好中球の浸潤が主体である。 ・中等症：Muckle-Wells症候群(Muckle-Wells syndrome)(MWS) 蕁麻疹様皮疹を伴う発熱が24~48時間持続し数週間周期で繰り返す。関節炎、感音性難聴、腎アミロイドーシスなどを合併する。中枢神経の症状や骨変形はきたさない。 ・重症：新生児期発症多臓器系炎症性疾患(Neonatal onset multisystem inflammatory disease)(NOMID)、慢性乳児神経皮膚関節症候群(Chronic infantile neurologic cutaneous, and articular syndrome)(CINCA症候群) 皮疹、中枢神経系病変、関節症状を3主徴とし、これらの症状が生後すぐに出現し、生涯にわたり持続する自己炎症疾患である。発熱、感音性難聴、慢性髄膜炎、水頭症、ブドウ膜炎、全身のアミロイドーシスなど多彩な症状がみられる。 *中等症以上を医療費助成の対象とする。なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

体関連周期熱症候群(TRAPS)、ブラウ症候群の3疾患が難病指定を受けたことは特筆に値する。

表2に示すように、疾患によって蕁麻疹様紅斑、丹毒様紅斑、壊疽性膿皮症、囊腫性瘰癧、膿疱症、汎発性膿疱性乾癬、苔癬様丘疹、移動性紅斑、凍瘡様紅斑、脂肪萎縮などの特徴的な皮膚症状を示すことから、皮疹の鑑別が診断に重要である。多くは反復性、進行性であるが、変異によって、あるいは同じ変異でも体細胞モザイクやその他の要因によって重症度が異なり、さまざまな経過をたどることがある。また遺伝性疾患といっても、家族発症や早期発症、難治性とは限らず、孤発例や遅発例、さらには皮膚外症状がなく皮膚疾患として治療、コントロールされている症例のなかにも遺伝子変異を持つ症例がありうることに留意する必要がある。

クリオピリン関連周期熱症候群 (cryopyrin-associated periodic syndrome; CAPS)

CAPSは、いずれもNLRP3(クリオピリン)をコードする遺伝子の機能獲得型ヘテロ変異を背景とした3疾患：家族性寒冷自己炎症症候群(familial cold autoinflammatory syndrome: FCAS,

OMIM#120100)、マックル・ウェルズ症候群(Muckle-Wells syndrome: MWS, OMIM#191900)と慢性乳児神経皮膚関節症候群(chronic infantile neuronal cutaneous articular syndrome: CINCA症候群, OMIM#607115)(新生児期発症多臓器系炎症性疾患: neonatal onset multisystem inflammatory disease: NOMIDともいう)を統合した疾患概念として命名されたものである⁵⁾⁶⁾。炎症発現におけるNLRP3インフラマソームの重要性から、遺伝性自己炎症疾患の代表とされる。平成27年1月より、新たに難病指定となった。

難病指定に当たってのCAPSの診断基準と重症度分類を表3に示す。表に示したように、FCASが軽症、MWSが中等症、CINCA症候群/NOMIDが重症とされるが、これら3病型は完全に分けられるものではなく、中間型あるいは移行型とすべきものも多い。FCASは、家族性寒冷蕁麻疹と呼ばれていた優性遺伝性疾患で、幼小児期に発症し、全身の寒冷曝露を契機に悪寒、発熱、関節痛、筋肉痛などを伴って、蕁麻疹と区別がつかない膨疹が出現する発作を繰り返す(図1)。痒みはなく、24時間以内に痕を残さず消失する。アイスキューブテストは陰性で、通常の寒冷蕁麻疹



図 1.
CAPS の皮膚・関節症状
X 線撮影にて膝関節の軟骨異常増殖
を認める。

との鑑別に有用とされる。MWS は、蕁麻疹-難聴-アミロイドーシス症候群とも呼ばれ、寒冷と無関係に出現し 24 時間以上持続する蕁麻疹、進行性の感音性難聴、AA アミロイドーシスによる腎不全を 3 主徴とする。さらに、最重症型の CINCA 症候群/NOMID では、生後まもなくから全身に出現する紅斑、うっ血乳頭や無菌性髄膜炎などの神経症状と、膝関節の成長軟骨異常増殖を特徴とする関節炎を 3 主徴とし、精神発達遅滞や低身長を伴うことが多い。

CAPS の原因分子である NLRP3(クリオピリン)は、細胞内パターン認識受容体である NOD 様受容体(NOD-like receptor : NLR)ファミリーのうち、家族性地中海熱の原因分子であるピリン(pyrin)と共通なピリンドメイン(PYD)を持つ NLRP 蛋白の一つである。寒冷刺激や感染などの危険シグナルを検知すると、ASC と呼ばれるアダプター分子を通じてプロカスパーゼ 1 と会合し、これを切断することでカスパーゼ 1 を活性化し、さらに細胞内に蓄積されたプロ IL-1 β を切断することで、活性化した IL-1 β を放出する(図 2)⁷⁾。このとき形成される分子複合体をインフラマソームと呼び、細胞が IL-1 β を放出するためのプラットフォームとして機能する。CAPS では変異により NLRP3 インフラマソームが恒常的に活性化状態にあり、プロ IL-1 β が産生されるとすぐに

活性化・放出される。IL-1 β は発熱をはじめ全身の炎症に寄与し、この阻害薬が本症の特効薬となる。

特徴的な臨床所見から本症を疑うが、発作時に白血球増多や CRP 高値などの炎症所見を認めるほかには特異的な検査所見はない。IL-1 β は半減期が短く、血中で必ずしも高値が認められるとは限らない。一方、患者末梢血単球を培養すると無刺激で IL-1 β を大量に分泌し、また LPS 刺激に対してピロプトーシスという特殊な細胞死を起こすことが知られている⁸⁾。遺伝子検査によって診断を確定するが、変異がないという結果でもよく検討すれば重症タイプの変異がモザイクで認められることがある一方、重症例ではそれでも変異を認めないことがあることに注意を要する。

FCAS の軽症例は、発作時の非ステロイド系抗炎症剤とステロイドの短期投与でも治療可能であるが、発作頻度や症状の強い例、アミロイドーシスのリスクのある症例は、抗 IL-1 β 療法の適応となる。IL-1 β 阻害薬としては、生理的阻害物質である IL-1 受容体アンタゴニストのリコンビナント蛋白であるアナキンラが著効を示し、世界的に用いられるが、連日の皮下投与が必要であり、また本邦では認可されていない。代わりに抗 IL-1 β 抗体であるカナキヌマブ(イラリス[®])が、非常に高額ながら 2014 年に CAPS に対して保険適用と

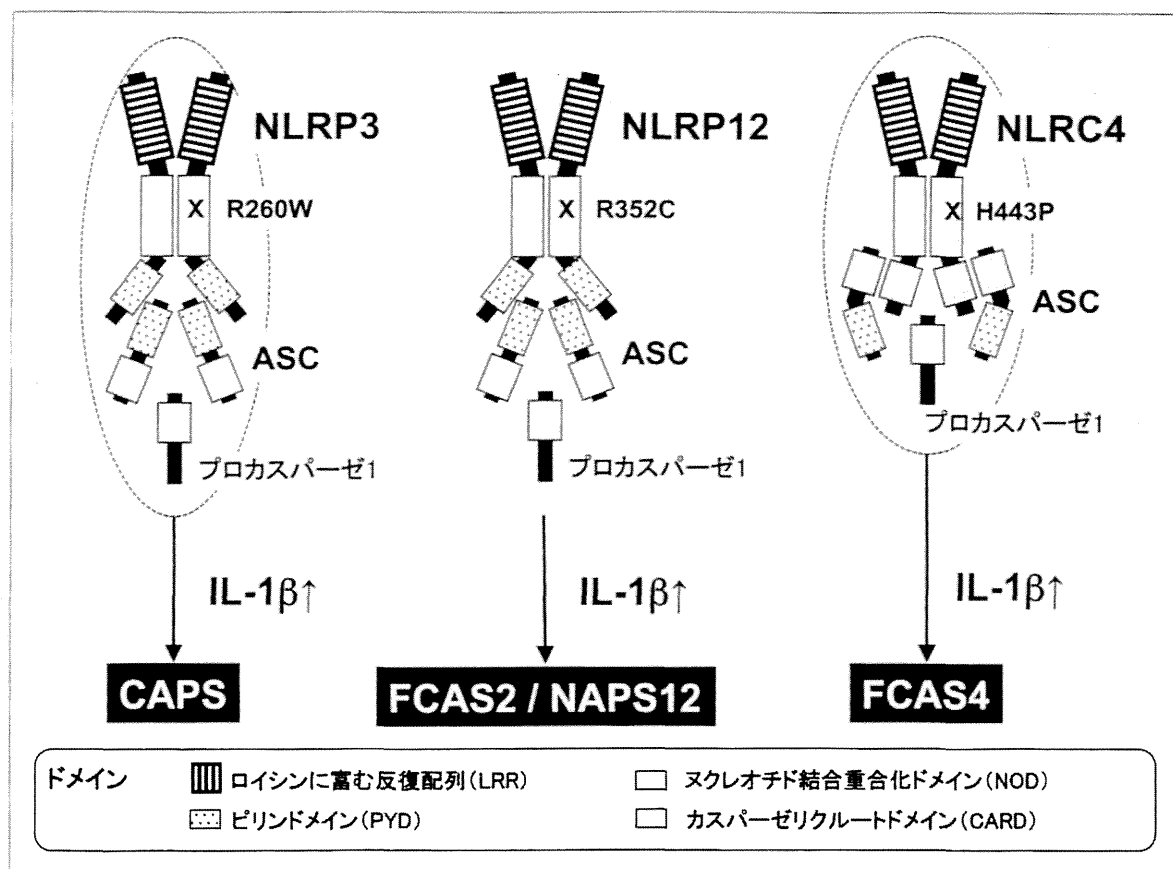


図 2. CAPS と FCAS の発症機序

(代表的なヘテロのミスセンス変異を X で、インフラマソームを点線で示す)

表 4. イラリス®使用可能な医師と施設の要件

<医師の要件>

1. 以下のいずれかに該当すること

- (1) リウマチ専門医がいる施設に所属する小児科専門医
- (2) 小児科専門医がいる施設に所属するリウマチ専門医
- (3) 小児科専門医またはリウマチ専門医であり、日本小児リウマチ学会会員である医師
- (4) CAPS の治療経験がある医師

2. 上記の 1 以外の医師で、以下の両方にあてはまる

- (1) イラリス®による CAPS の治療経験がある医師によって適切な教育を受け(解説用の DVD およびイラリス®皮下注用 150 mg の使用指針を含む)、CAPS の治療およびイラリス®の適正使用のために必要な知識を有する医師
- (2) CAPS の診断およびイラリス®の最初の維持用量の決定が上記 1 の医師により行われたうえで、上記医師と相談できる環境下で治療を進めることが可能

<施設の要件>

以下のすべてに該当する

- (1) 重篤な感染症、アナフィラキシーなどの緊急処置が実施可能な医療機関であること
- (2) CAPS 患者が転院する際、転院先の施設名や医師名など、連絡することが可能な医療機関であること
- (3) 全例調査に協力・契約締結が可能な医療機関であること

なり、また維持期は 2 か月に 1 回の皮下投与でよく、利便性が向上した。ただ抗体製剤で血管脳関門を越えられないため、無菌性髄膜炎などの中枢神経症状には無効である。実際のイラリス®投与に当たっては、治療指針にある治療医師・施設の要件に従って投与の可否を判断し(表 4)、治療プ

ロトコルに則って患者の体重に応じて標準量から投与し、寛解・再燃の有無を評価して適宜増量し至適維持用量を決定する(図 3)。

その他の家族性寒冷自己炎症症候群(FCAS)

寒冷蕁麻疹の臨床像を呈することから、

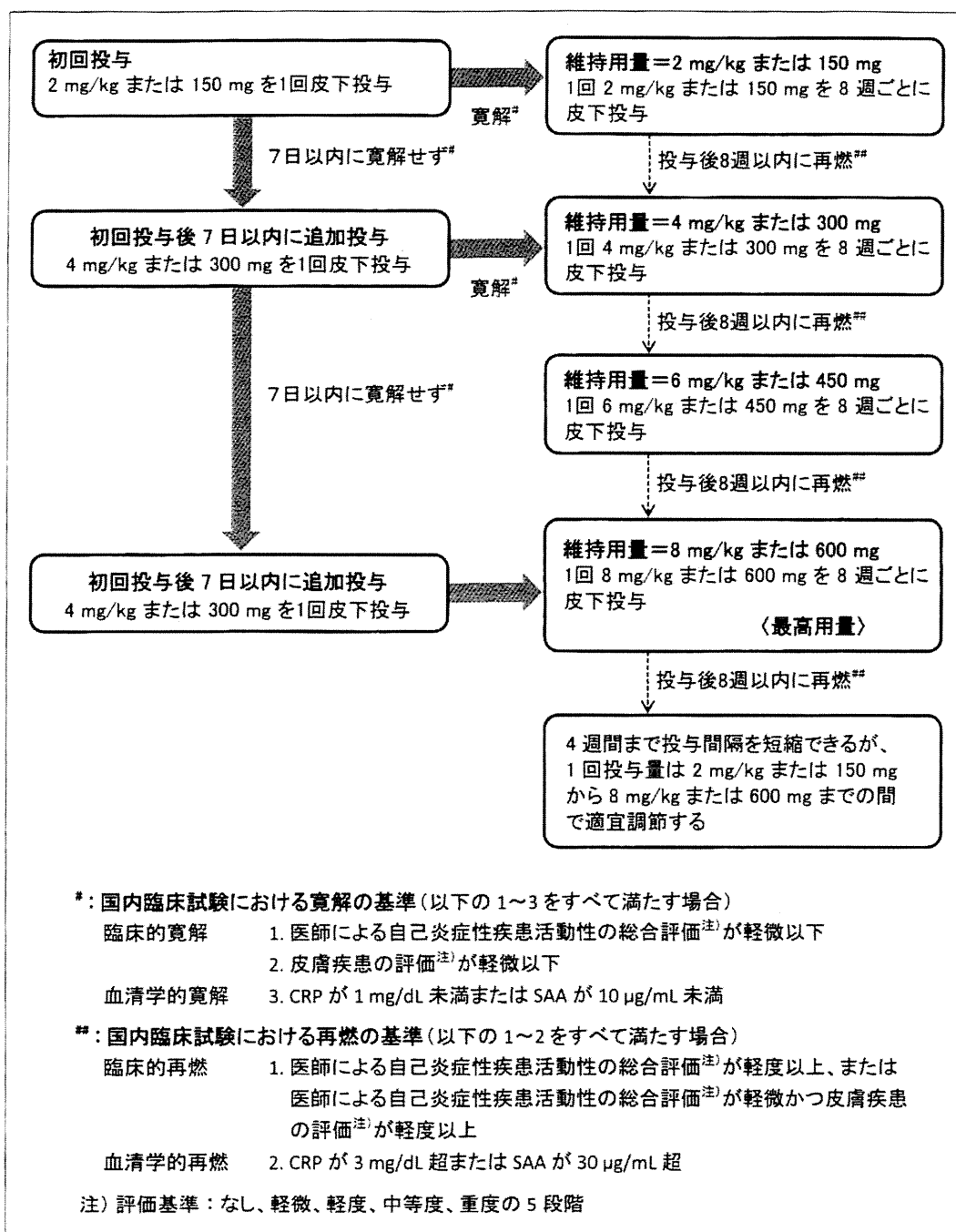


図 3. イラリス[®]による治療プロトコル(体重 40 kg 以下とそれを超える患者で用量を分ける)

FCAS2, FCAS3, FCAS4 と呼ばれた遺伝性自己炎症疾患の原因遺伝子が、最近次々と見いだされた。FCAS2(OMIM#611762)は臨床的には CAPS に似るが、異なる NLRP 蛋白である NLRP12 をコードする遺伝子のヘテロ変異を認め、NLRP12 関連周期熱症候群(NLRP12-associated periodic syndrome: NAPS12)と名づけられた⁹⁾。NLRP12 は NF-κB シグナルの抑制因子として働くことから、ナンセンス変異やプライス異常によりハプロ機能不全となって炎症をきたすと考えられた

が、ミスセンス変異では CAPS と同様に ASC を介してカスパーゼ 1 を活性化し IL-1β を活性化・放出することによって炎症を惹起するようである(図 2)¹⁰⁾。

一方、FCAS3(OMIM#614468)は家族性異型寒冷蕁麻疹とも呼ばれ、水の気化熱が奪われる際に蕁麻疹を生じる特異な寒冷蕁麻疹に加え、抗体欠損(IgE は高値)に伴う反復感染と自己免疫・肉芽腫症を呈する。細胞膜リン脂質からジアシルグリセロールとイノシトール 3 リン酸を切り出し細胞

内カルシウム流入をきたすホスホリパーゼ C γ 2 (phospholipase C γ 2: PLC γ 2) をコードする *PLCG2* 遺伝子の調節領域である SH2 ドメインにヘテロ変異を認め、PLCG2 関連抗体欠損免疫異常症 (PLCG2-associated antibody deficiency and immune dysregulation: PLAID) と名づけられた¹¹⁾。ほぼ同時期に提唱された自己炎症合併 PLAID (autoinflammation PLAID: APLAID) も、蕁麻疹の代わりに水疱形成を反復する以外は臨床症状、変異遺伝子とも共通であり、同一疾患と考えられる¹²⁾。

FCAS2, FCAS3 とも本邦からの報告例はまだないのに対し、昨年、寒冷蕁麻疹を3世代にわたって優性遺伝する本邦の大家系の解析により、異なる NLR ファミリー分子である NLRC4 をコードする遺伝子のヘテロ変異が見いだされ、FCAS4 (OMIM#616115) と名づけられた¹³⁾。NLRC4 は、ブラウ症候群の原因分子である NOD2 (NLRC2) と同じく、PYD の代わりにカスパーゼリクルートドメイン (CARD) を持つが、NLRP3 と同様、鞭毛などの細菌成分の刺激によって ASC、プロカスパーゼ 1 とともにインフラマソームを形成し、IL-1 β を活性化・放出することが知られていた (図2)。CAPS と同様、FCAS4 では変異により NLRC4 が恒常的に活性化状態にあり、プロ IL-1 β が産生されるとすぐに活性化・放出されると考えられる。ほぼ同時期に、同じ遺伝子の異なる変異が重症腸炎や反復性マクロファージ活性化症候群の原因として報告されたが、それらの症例においても、蕁麻疹様皮疹を認めている¹⁴⁾¹⁵⁾。

まとめ

小児の蕁麻疹の鑑別診断として、蕁麻疹様皮疹を呈する遺伝性自己炎症疾患を紹介した。蕁麻疹という病名は非常にありふれているために、患者や紹介医に安易に使用され、また出沒を繰り返すことが特徴であるために診察の際には消失していることも多く、意外と慎重に診断すべき疾患である。原因が同定できなければ「特発性」ということ

になるが、確定するにはやはり徹底した鑑別診断が必要となる。同時に、FCAS4 のような新しい原因遺伝子の発見もまだ進行中であり、「見慣れない」「どこかひっかかる」症例は無理に既存の疾患に当てはめず、経過をみながら可能な限り病態の解明に努めることが重要である。本稿がそのための一助となれば幸いである。

文 献

- 1) 秀 道広, 森田栄伸, 古川福実ほか: 蕁麻疹診療ガイドライン. 日皮会誌, **121**: 1339-1388, 2011.
- 2) McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, 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.
- 3) 小川佳宏: 肥満と自然炎症. 日本薬理学雑誌, **138**: 178-181, 2011.
- 4) Kanazawa N: Comprehensive review of rare hereditary autoinflammatory disorders. *J Genet Disor Genet Rep*, **2**: 2, 2013.
- 5) Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, et al: Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet*, **29**: 301-305, 2001.
- 6) Arostegui JI, Aldea A, Modesto C, et al: Clinical and genetic heterogeneity among Spanish patients with recurrent autoinflammatory syndromes associated with the CIAS1/PYPAF1/NALP3 gene. *Arthritis Rheum*, **50**: 4045-4050, 2004.
- 7) Agostini L, Martinon F, Burns K, et al: NALP3 forms an IL-1 β -processing inflammasome with increased activity in Muckle-Wells autoinflammatory disorder. *Immunity*, **20**: 319-325, 2004.
- 8) Saito M, Nishikomori R, Kambe N, et al: Disease-associated CIAS1 mutations induce monocyte death, revealing low-level mosaicism in mutation-negative cryopyrin-associated periodic syndrome patients. *Blood*, **111**: 2132-2141, 2008.
- 9) Jeru I, Duquesnoy P, Fernandes-Alnemri T, et al: Mutations in NALP12 cause hereditary

periodic fever syndromes. *Proc Natl Acad Sci US A*, **105** : 1614-1619, 2008.

- 10) Jeru I, Le Borgne G, Cochet E, et al : Identification and functional consequences of a recurrent NLRP12 missense mutation in periodic fever syndromes. *Arthritis Rheum*, **63** : 1459-1464, 2011.
- 11) Ombrello MJ, Remmers EF, Sun G, et al : Cold urticaria, immunodeficiency, and autoimmunity related to PLCG2 deletions. *N Engl J Med*, **366** : 330-338, 2012.
- 12) Zhou Q, Lee GS, Brady J, et al : A hypermorphic missense mutation in PLCG2, encoding phospholipase C γ 2, causes a dominantly inherited autoinflammatory disease with immunodeficiency. *Am J Hum Genet*, **91** : 713-720, 2012.
- 13) Kitamura A, Sasaki Y, Abe T, et al : An inherited mutation in NLRC4 causes autoinflammation in human and mice. *J Exp Med*, **211** : 2385-2396, 2014.
- 14) Romberg N, Al Moussawi K, Nelson-Williams C, et al : Mutation of NLRC4 causes a syndrome of enterocolitis and autoinflammation. *Nat Genet*, **46** : 1135-1139, 2014.
- 15) Canna SW, de Jesus AA, Gouni S, et al : An activating NLRC4 inflammasome mutation causes autoinflammation with recurrent macrophage activation syndrome. *Nat Genet*, **46** : 1140-1146, 2014.

中條－西村症候群

指定難病・小児慢性特定疾病登録にあたって

— 疾患概要・診断基準・臨床個人調査票 —

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業
(難治性疾患政策研究事業)

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究
(研究代表者 橋本隆)
自己炎症性皮膚疾患(中條－西村症候群など)
(研究分担者 古川福実)

268 中條・西村症候群

1. 概要

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り、常染色体劣性遺伝性である。1939 年の中條、1950 年の西村らの報告以来、「凍瘡を合併する骨骨膜炎」などの病名で、和歌山・泉南を中心とした関西と関東・東北から、これまでに 30 例ほどの報告がある。

幼小児期に凍瘡様皮疹にて発症し、結節性紅斑様皮疹や周期性発熱を繰り返しながら、次第に長く節くれ立った指、顔面と上肢を主体とする部分的脂肪筋肉萎縮が進行する。

本邦特有とされたが、2010 年に本疾患と臨床的に酷似する症例が JMP 症候群・CANDLE 症候群という病名で欧米・中東から報告された。3 疾患とも、プロテアソーム複合体の誘導型サブユニットをコードする *PSMB8* 遺伝子に変異のあることが報告され、これを原因とする同一疾患と考えられている。

2. 原因

PSMB8 遺伝子の変異により、細胞内で蛋白質分解を行うプロテアソーム複合体の機能が低下することによって発症すると考えられるが、詳しいメカニズムは不明である。

3. 症状

幼小児期に手足の凍瘡様皮疹にて発症し、その後結節性紅斑様皮疹が全身に出没したり、発熱や筋炎症状を繰り返すようになる。低身長など発育障害を呈する症例もある。早期より大脳基底核の石灰化を伴うが、精神発達障害ははっきりしない。次第に特徴的な長く節くれ立った指と、顔面と上肢を主体とする部分的脂肪筋肉萎縮、やせが進行し、手指や肘関節の屈曲拘縮を来す場合がある。血清 LDH、CPK、CRP や AA アミロイド値が高く、抗核抗体が陽性になることがある。一方、ステロイド内服により逆に腹部や下半身の肥満を来す場合もある。脂質代謝異常ははっきりしないが、恐らく呼吸障害や心機能低下のために早世する症例がある。

4. 治療法

標準的治療法はない。ステロイド内服が行われ、発熱、皮疹などの炎症の軽減には有効だが、萎縮ややせには無効である。むしろ長期内服による成長障害、代償性肥満、緑内障、骨粗鬆症など弊害も多い。

5. 予後

一部の軽症例を除くと、繰り返す発熱・筋炎、発育障害、進行性の脂肪筋肉萎縮・関節拘縮などにより QOL が著しく低下する。重症例では若年での突然死もありうる。

疾患の典型例においては、以下の様な進行パターンに分類できる。

軽症パターン：発達発育障害を認めず、萎縮・拘縮も軽度。発作時も全身状態が良好で、発疹も非露出部のみ。

重症パターン：低身長などの発育障害を認め、萎縮・拘縮も高度。発作時に倦怠感や筋炎、肝障害などを伴う。顔面など露出部の発疹が目立つ。

最重症パターン：早期より萎縮・拘縮が進行する。心肺機能が低下し酸素吸入を要する。突然死するリスクがある。

＜診断基準＞

Definite、Probable を対象とする。

中條・西村症候群診断基準

以下にて中條―西村症候群の診断を行う

1. 臨床症状

1. 常染色体劣性遺伝（血族婚や家族内発症）
2. 手足の凍瘡様紫紅色斑（乳幼児期から冬季に出現）
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（環状のこともある）
5. 進行性の限局性脂肪筋肉萎縮・やせ（顔面・上肢に著明）
6. 手足の長く節くれだった指、関節拘縮
7. 肝脾腫
8. 大脳基底核石灰化

2. *PSMB8* 遺伝子解析

＜診断のフローチャート＞

- 1) 臨床症状の 5 項目以上陽性で他の疾患を除外できる場合に中條―西村症候群と臨床診断し、またこの基準を満たさない場合は臨床的疑いとし、*PSMB8* 遺伝子解析を行う。
- 2) *PSMB8* 遺伝子の双遺伝子座に疾患関連変異があれば、上記5項目以上陽性でなくても診断確定 (Definite)。
- 3) *PSMB8* 遺伝子の双遺伝子座に疾患関連変異がない場合でも、上記5項目以上を認めれば臨床的診断とする (Probable)。

＜重症度分類＞

重症度分類にて中等症以上の症例を助成対象とする。

重症度分類

以下の表を参照し、

軽症:スコアがすべて0か1。

中等症:1つでもスコア2がある。

重症:1つでもスコア3がある。

(注1)発熱発作の定義は当該疾病が原因となる 38.0℃以上の発熱を発熱発作とする。その際には感染症やその他の原因による発熱を除外すること。発作と発作の間には少なくとも 24 時間以上の無発熱期間があるものとし、それを

スコア	発熱発作 (注1)	皮疹	脂肪筋肉萎縮・関節拘縮	内臓(心・肺・肝臓)病変
0	なし	なし	なし	なし
1	38度以上の発作が年3回以内	非露出部のみ	日常生活動作には制限なし	検査異常のみ・自他覚症状なし (治療を要さない)
2	38度以上の発作が年4回以上	露出部に出没	身の回り以外の日常生活動作の制限	自他覚症状あり (要治療・可逆性)
3			身の回りの日常生活動作の制限	機能廃絶(非可逆性)

満たさない場合は1連の発作と考える。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

268 中條・西村症候群

■ 基本情報

氏名			
姓(漢字)		名(漢字)	
姓(かな)		名(かな)	
住所			
郵便番号		住所	
生年月日等			
生年月日		西暦	年 月 日 性別 1.男 2.女
出生市区町村			
出生時氏名 (変更のある場合)		姓(漢字)	名(漢字)
		姓(かな)	名(かな)
家族歴			
近親者の発症者の有無		1.あり 2.なし 3.不明 発症者続柄 1.父 2.母 3.子 4.同胞(男性) 5.同胞(女性) 6.祖父(父方) 7.祖母(父方) 8.祖父(母方) 9.祖母(母方) 10.いとこ 11.その他()	
両親の近親結婚		1.あり 2.なし 3.不明 詳細:	
発病時の状況			
発症年月		西暦 年 月	
社会保障			
介護認定		1.要介護 2.要支援 3.なし	要介護度 1 2 3 4 5
生活状況			
移動の程度		1.歩き回るのに問題はない 2.いくらか問題がある 3.寝たきりである	
身の回りの管理		1.洗面や着替えに問題はない 2.いくらか問題がある 3.自分でできない	
ふだんの活動		1.問題はない 2.いくらか問題がある 3.行うことができない	
痛み／不快感		1.ない 2.中程度ある 3.ひどい	
不安／ふさぎ込み		1.問題はない 2.中程度 3.ひどく不安あるいはふさぎ込んでいる	

■ 診断基準に関する事項

症状の概要、経過、特記すべき事項など

--

A. 症状

1. 常染色体劣性遺伝(血族婚や家族内発症)	1.あり 2.なし 3.不明
2. 手足の凍瘡様紫紅色斑(乳幼児期から冬季に出現)	1.あり 2.なし 3.不明
3. 繰り返す弛張熱(周期熱)	1.あり 2.なし 3.不明
4. 強い浸潤・硬結を伴う紅斑が出現(環状のこともある)	1.あり 2.なし 3.不明
5. 進行性の限局性脂肪筋肉萎縮・やせ(顔面・上肢に著明)	1.あり 2.なし 3.不明
6. 手足の長く節くれだった指、関節拘縮	1.あり 2.なし 3.不明
7. 肝脾腫	1.あり 2.なし 3.不明
8. 大脳基底核石灰化	1.あり 2.なし 3.不明

B. 遺伝学的検査

遺伝子検査の実施	1.実施 2.未実施
実施した場合、変異がある項目に☑を記入する	
☐ PSMB8 遺伝子の双遺伝子座の疾患関連変異	
備考()	

※その他の遺伝子検査を実施した場合や詳細な所見の記載が必要な場合には備考欄に記入する

<診断のカテゴリー>（該当する項目に☑を記入する）

Aの陽性項目が5項目未満の場合は臨床的疑いとし、PSMB8遺伝子解析を行う

- ☐ Definite（PSMB8遺伝子の双遺伝子座に疾患関連変異を認める）
☐ Probable（PSMB8遺伝子の双遺伝子座に疾患関連変異を認めないが、Aの陽性を5項目以上に認める）

■ 重症度分類に関する事項（以下の表の該当する項目に☑を記入する）

スコア	発熱発作（注）	皮疹	脂肪筋肉萎縮・関節拘縮	内臓（心・肺・肝臓）病変
0	☐ なし	☐ なし	☐ なし	☐ なし
1	☐ 38度以上の発作が年3回以内	☐ 非露出部のみ	☐ 日常生活動作には制限なし	☐ 検査異常のみ・自覚症状なし（治療を要さない）
2	☐ 38度以上の発作が年4回以上	☐ 露出部に出現	☐ 身の回り以外の日常生活動作の制限	☐ 自覚症状あり（要治療・可逆性）
3			☐ 身の回りの日常生活動作の制限	☐ 機能廃絶（非可逆性）

（注）発熱発作の定義は当該疾病が原因となる38.0℃以上の発熱を発熱発作とする。その際には感染症やその他の原因による発熱を除外すること。発作と発作の間には少なくとも24時間以上の無発熱期間があるものとし、それを満たさない場合は一連の発作と考える。

重症度分類（上記の表を参照に以下の該当する重症度に☑を記入する）

- ☐ 軽症：スコアがすべて0か1 ☐ 中等症：1つでもスコア2がある ☐ 重症：1つでもスコア3がある

■ 人工呼吸器に関する事項（使用者のみ記入）

使用の有無	1.あり			
開始時期	西暦 年 月		離脱の見込み	1.あり 2.なし
種類	1.気管切開口を介した人工呼吸器 2.鼻マスク又は顔マスクを介した人工呼吸器			
施行状況	1.間欠的施行 2.夜間に継続的に施行 3.一日中施行 4.現在は未施行			
生活状況	食事	☐ 自立 ☐ 部分介助 ☐ 全介助	車椅子とベッド間の移動	☐ 自立 ☐ 軽度介助 ☐ 部分介助 ☐ 全介助
	整容	☐ 自立 ☐ 部分介助/不可能	トイレ動作	☐ 自立 ☐ 部分介助 ☐ 全介助
	入浴	☐ 自立 ☐ 部分介助/不可能	歩行	☐ 自立 ☐ 軽度介助 ☐ 部分介助 ☐ 全介助
	階段昇降	☐ 自立 ☐ 部分介助 ☐ 不能	着替え	☐ 自立 ☐ 部分介助 ☐ 全介助
	排便コントロール	☐ 自立 ☐ 部分介助 ☐ 全介助	排尿コントロール	☐ 自立 ☐ 部分介助 ☐ 全介助

医療機関名

指定医番号

医療機関所在地

電話番号 （ ）

医師の氏名

印 記載年月日：平成 年 月 日 ※自筆または押印のこと

- ・病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えありません。（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限りです。）
- ・治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を記載してください。
- ・診断基準、重症度分類については、「指定難病に係る診断基準及び重症度分類等について」（平成27年5月13日健発0513第1号健康局長通知）を参照の上、ご記入ください。
- ・審査のため、検査結果等について別途提出をお願いすることがあります。

19

中條・西村症候群

なかじょう・にしむらしょうこうぐん
Nakajyo-Nishimura syndrome

番 号

19

疾病名

中條・西村症候群

定義・概念

幼児期から発症する慢性反復性の炎症、発熱を特徴とする自己炎症性疾患である。凍瘡様皮疹発症、結節性紅斑様皮疹、脂肪組織炎を認め、次第に長く節くれ立った指、関節拘縮、顔面と上肢を主体とする部分的脂肪筋肉萎縮が進行する。脂肪異栄養症および発熱を伴う慢性非典型的的好中球性皮膚疾患症候群(Chronic Atypical Neutrophilic Dermatositis with Lipodystrophy and Elevated Temperature Syndrome :CANDLE Syndrome),あるいは関節拘縮、筋萎縮、小球性貧血、脂肪異栄養症誘因性脂肪組織炎 (Joint contractures, Muscle atrophy, Microcytic Anemia, and Panniculitis Induced Lipodystrophy:JMP)と同一疾患である。プロテアソームを構成する20S構成因子の中のPSMB8が同定され、ユビキチン化蛋白質が蓄積が本症の発症に関わることが明らかになった。副腎皮質ホルモン薬が奏功せず、他に有効な薬剤がないため予後不良な難治性疾患である。

疫学

CANDLE症候群は世界的に少なくとも60名知られている。本邦では内に10例程度で、大半が30-40歳代で幼児例も存在する

病因

患者家系のlinkage 解析からプロテアソームを構成する20S構成因子の中のPSMB8が同定された。細胞内タンパク質は絶えず分解されアミノ酸に帰し、再び新たなタンパク質として合成される。役割を終えたタンパク質は分解の目印としてユビキチン化された後、プロテアソームによって短いペプチド断片まで分解される。PSMB8遺伝子変異によってプロテアソーム複合体による細胞内の蛋白質分解機能が低下し、細胞内にユビキチン化蛋白質が蓄積すると、ストレスや死細胞刺激などによって増悪し、組織変性や炎症が惹起されると考えられる。CANDLE症候群、JMP、中條-西村症候群の大多数の患者でPSMB8遺伝子変異が見出されている。本邦の患者では変異部位が同じことから、この部位に変異が起きやすい可能性や発端者保因者の変異が受け継がれてきた可能性が考えられる。本邦ではプロテアソーム活性の低下が報告されている。

症状

CANDLE症候群は、乳児期や幼児期には反復性発熱で発症する。紫斑性の皮疹が出現し、特徴的な顔つきになる。すなわち、唇が厚く、紫色に腫脹した眼瞼、顔面の脂肪の喪失がみられる。また、関節炎を伴わない関節痛、結膜炎、結節性上強膜炎、軟骨炎、無菌性髄膜炎などを合併することがある。徐々に肝臓が肥大し、軽度の肝障害、貧血、筋肉量および末梢性の脂肪の減少がみられる。末期には関節拘縮や不整脈を認める。JMPは、本邦の中條-西村症候群の報告では、幼少児期に手足の凍瘡様皮疹にて発症する場合が多い。その後結節性紅斑様皮疹が全身に出没したり、周期性発熱や筋炎症状を繰り返すようになる。早期より大脳基底核の石灰化を伴うが、成長発達障害ははっきりしない。次第に特徴的な長く節くれ立った指と、顔面と上肢を主体とする部分的脂肪筋肉萎縮、やせが進行し、手指や肘関節の屈曲拘縮を来す場合がある。LDH、CPK、CRPや血清アミロイドAが陽性で抗核抗体も陽性になることがある。一方、ステロイド内服により、腹部や下半身の肥満を来す場合もある。呼吸障害や心機能低下のために早世する場合がある

治療

副腎皮質ステロイド薬がやや有効である。副腎皮質ステロイド薬は発熱、皮疹などの炎症の軽減には有効だが、脂肪萎縮ややせなどには無効である。長期大量の内服による成長障害、緑内障、代償性肥満、骨粗鬆症など弊害も多い。NIHのグループは、マイクロアレイによるmRNA解析から、STAT1発現が増強していることを見出し、IFN経路を阻害する治療を試みている。さまざまな生物製剤の投与報告がみられるが奏功していない

予後

長期的に疾患活動性は持続し、著効する治療法がないため予後不良である