

Aicardi-Goutières 症候群 (AGS)

・患者数

難治性疾患研究班（研究奨励分野）の平成 23 年統計にて、十数例の患者が同定された。ただし疾患の認知度が低いことや、神経症状が軽度な症例が見逃されている可能性があることなどから、国内での患者数は約 100 名前後と推定される。

・概要

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と定義される。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 上昇などを特徴として、典型的には重度の心身障害を呈するが、近年ではより軽症な非典型例が存在する事が明らかになってきている。また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。遺伝性自己炎症性疾患に分類されるが、SLE をはじめとした自己免疫疾患との関連性や疾患背景としての自己免疫性機序も想定されている。

・原因の解明

単一遺伝子の異常による疾患とされており、これまでに 7 種類の責任遺伝子 (*TREX1*、*RNASEH2B*、*RNASEH2C*、*RNASEH2A*、*SAMHD1*、*ADAR*、*IFIH1*) が同定されている。大半の症例で常染色体劣性遺伝形式を取るが、全体の 5% 程度の症例では優性遺伝形式を取る。

核酸分子の代謝異常やパターン認識受容体の異常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おり、その実態としては I 型 IFN 関連疾患 (type I

interferonopathy) であると想定されている。

・主な症状

生後数日以内に発症する早発型 AGS は、易刺激性や哺乳不良などで発症し、このうち約半数では肝脾腫、肝酵素上昇や血小板減少なども併発して先天感染症類似（偽 TORCH 症候群）の病像を呈する。一方、遅発型（亜急性型）AGS は、生後 4 ヶ月頃に易刺激性、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 경우가多く、発症までは正常発達を示す症例も多い。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、進行性の小頭症、筋緊張低下、痙縮、四肢麻痺、発達遅滞、痙攣などがある。AGS で見られる神経症状は通常重度であるが、近年若症例の報告も増えている。また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。

・主な合併症

近年、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 抗体などが陽性となる。また SLE、Sjögren 症候群、抗リン脂質抗体症候群などの合併症例も報告されている。

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、内分泌関連では甲状腺機能低下症、インスリン依存性糖尿病などの合併症が報告されている。稀な合併症としては、緑内障、肥大型心筋症、クローン病などの炎症性腸疾患、側彎、末梢神経障害などの報告がある。

・主な治療法

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。Type I interferonopathy 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、症例によりステロイド軟膏塗布やカルシウム拮抗剤の内服などが使用される。

・担当

阿部純也、栗屋智就、西小森隆太

Aicardi-Goutières 症候群 (AGS)

AGS の概要

①症状

神経疾患（早発型脳症、発達遅滞、進行性小頭症など）
リウマチ疾患（凍瘡様皮疹、繰り返す発熱など）

②機序

自己炎症性疾患：自然免疫系の異常
自己免疫疾患との関連

③実態

I型IFN関連疾患（type I interferonopathy）

定義

主に1歳未満に発症する遺伝性早発型脳症

特徴

症状：神経症状とリウマチ症状が混在

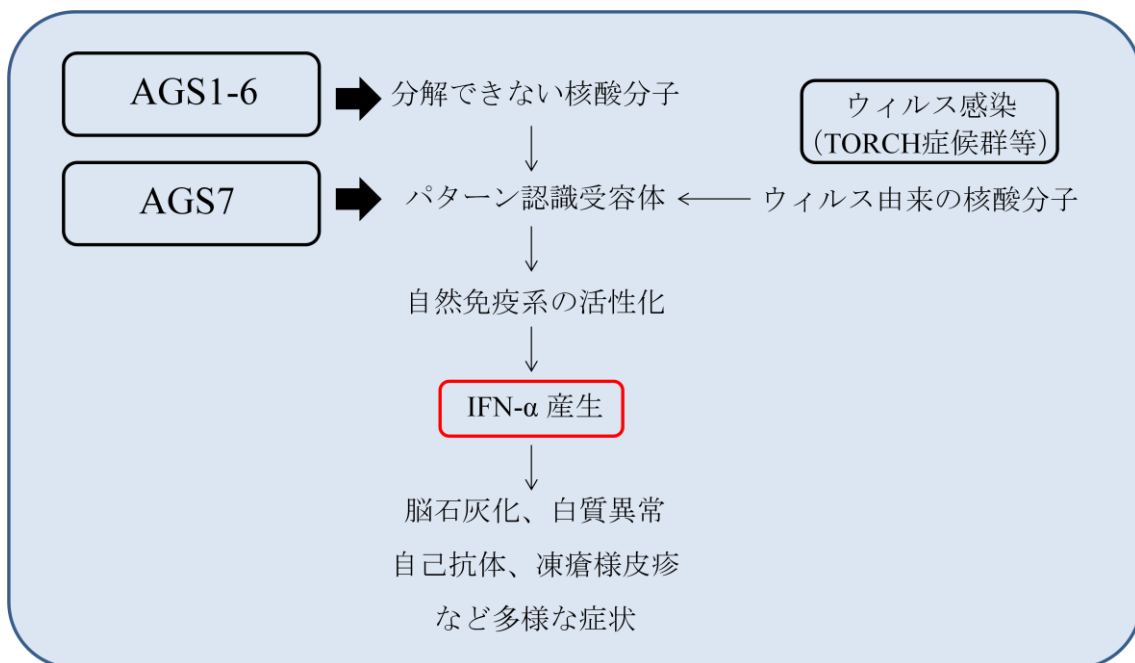
検査：髄液細胞数増多、IFN- α 上昇、ネオプテリン増加

画像：基底核石灰化、白質異常、脳萎縮

責任遺伝子

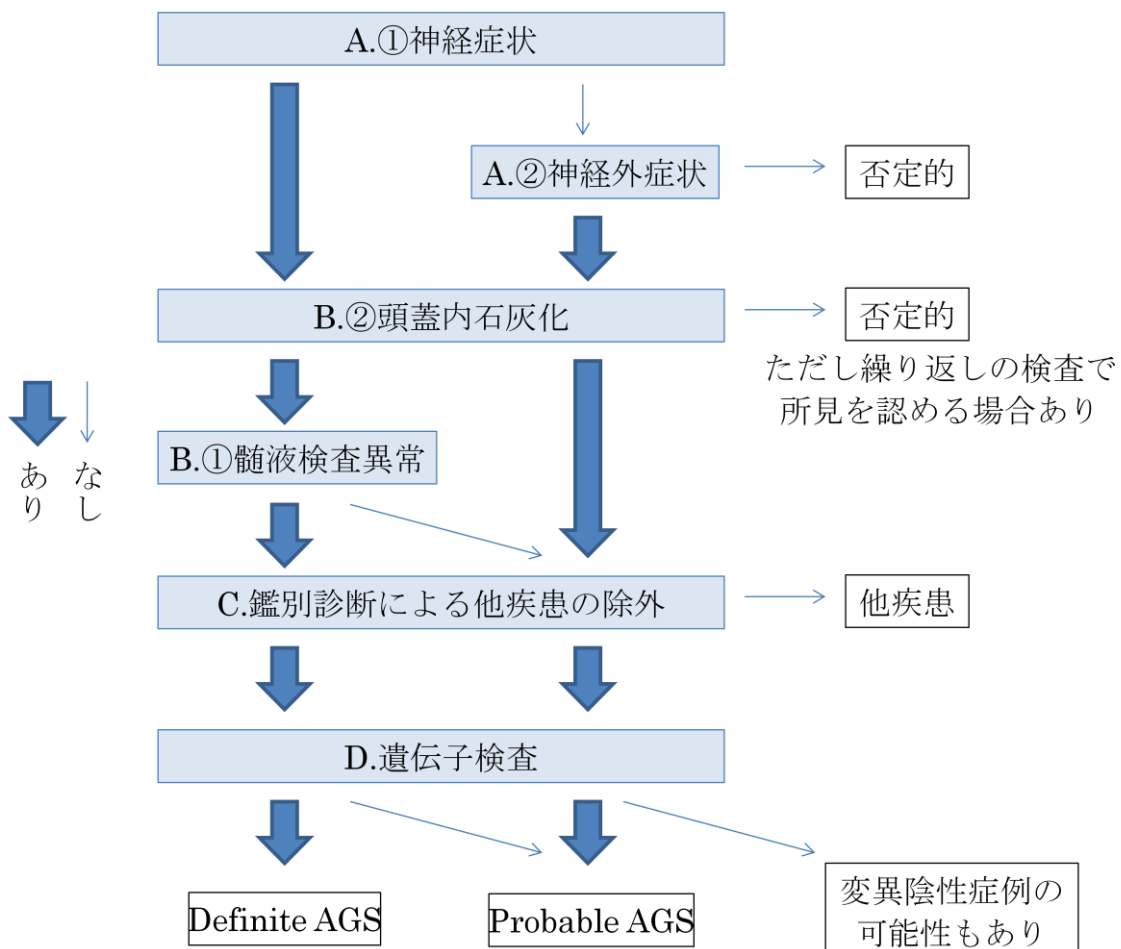
遺伝子	蛋白活性	頻度 (優性)
AGS1 <i>TREX1</i>	3'-5' DNA exonuclease	23% (1%)
AGS2 <i>RNASEH2B</i>	RNASEH2 cofactor	36%
AGS3 <i>RNASEH2C</i>	RNASEH2 cofactor	12%
AGS4 <i>RNASEH2A</i>	RNASEH2 catalytic factor; RNA endonuclease of RNA:DNA hybrids	5%
AGS5 <i>SAMHD1</i>	Triphosphohydrolase of dNTP	13%
AGS6 <i>ADAR</i>	Adenosine deaminase of dsRNA	7% (1%)
AGS7 <i>IFIH1</i>	Cytosolic sensor of dsRNA	3% (3%)

想定される病態



診断フローチャート

- A. 症状
①神経症状（早発性脳症、発達遅滞、進行性小頭症、痙攣など）
②神経外症状（不明熱、肝脾腫、凍瘡様皮疹など）
- B. 検査所見
①髄液検査異常（細胞数増多 $WBC \geq 5/mm^3$ 、 $IFN-\alpha$ 上昇 $>6IU/ml$ 、ネオプテリン増加のうち1項目以上）
②画像検査異常（頭蓋内石灰化；加齢による生理的変化を除く）
- C. 鑑別診断
他の自己炎症性疾患、sJIA、慢性感染症、リウマチ・膠原病疾患、周産期感染症（CMV、風疹、トキソプラズマ、単純ヘルペス、HIVを含む）、既知の先天性代謝性疾患、脳内石灰化症、神経変性疾患を除外
- D. 遺伝子検査
既知の7遺伝子に疾患関連変異を認める



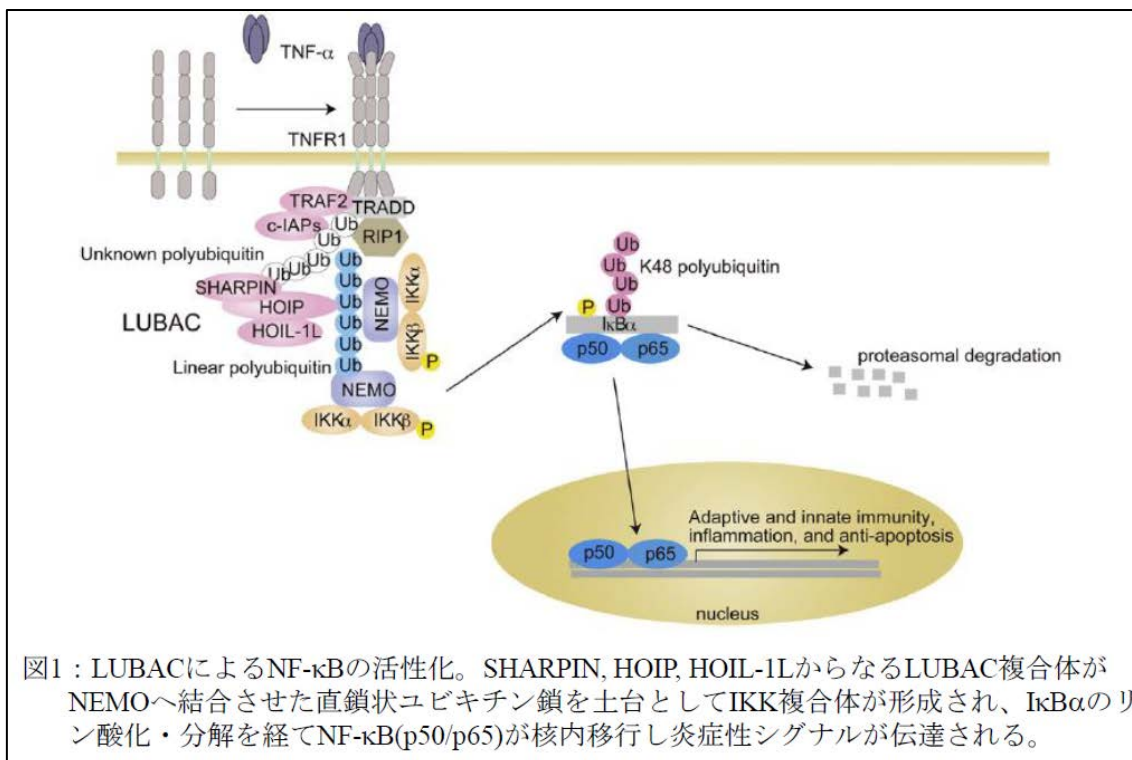
治療

治療	<p>対症療法のみ</p> <ul style="list-style-type: none">・ 神経症状に対しては、有効な治療法なし・ 凍瘡様皮疹に対しては、四肢末端の保温、ステロイド軟膏、カルシウム拮抗剤など
----	--

患者数 国内で1例が診断されている。

概要 慢性の自己炎症性症状、侵襲性細菌感染症、筋アミロペクチノーシスを主な症状とする常染色体劣性遺伝である。HOIL-1 (RBCK1) 遺伝子の機能喪失変異が原因となる。HOIL-1 変異を有し、心筋症のみを呈する患者の報告もあるが、ここでは免疫異常を伴う症例について記載する。

原因の解明 HOIL-1 遺伝子の機能喪失変異によって、直鎖状ユビキチンリガーゼであるLUBAC 複合体の安定性が障害される。その結果、患者の線維芽細胞では IL-1 β や TNF- α 刺激による反応性が低下し(図 1)、易感染性の原因となる。対照的に患者末梢血単核球では、IL-1 β 刺激に亢進し、自己炎症性疾患が惹起される。筋にはグリコーゲン様物質が蓄積し、特に心臓では拡張型心筋症を来とし、死因となることもあるが HOIL-1 の機能低下からグリコーゲン蓄積に至る機序は不明である。



主な症状 易感染性のために乳児期から繰り返す細菌感染症、下痢、体重増加不良を認め、また自己炎症により原因不明の周期性発熱を認める。また幼児期から左心室運動機能低下のために疲労や息切れを認める。

主な合併症 症例数が少ないため、長期予後は不明である。

主な治療法 免疫不全に伴う感染対策として抗菌薬・免疫グロブリンを予防投与し、細菌感

感染症罹患時には抗菌薬を投与する。自己炎症による発熱に対し、コルチコステロイド投与は一定の炎症抑制効果が見られる。抗 TNF 製剤が有効だった症例も報告されているが、本邦においては現時点で保険適応がない。心筋症に対しては利尿剤、強心剤などが対症的に投与されるが、現時点で根治的な治療法はない。

HOIL-1欠損症

概要・特徴：慢性の自己炎症性症状、侵襲性細菌感染症、筋アミロペクチノーシスを主な症状とする常染色体劣性遺伝である。HOIL-1 (RBCK1) 遺伝子の機能喪失変異によって、直鎖状ユビキチンリガーゼであるLUBAC複合体の安定性が障害される。その結果、患者の線維芽細胞ではIL-1 β やTNF- α 刺激による反応性が低下し(図1)、易感染性の原因となる。対照的に患者末梢血単核球では、IL-1 β 刺激に亢進し、自己炎症性疾患が惹起される。このように、自己炎症性疾患と免疫不全状態が混在することがこの疾患の特徴である。筋にはグリコーゲン様物質が蓄積し、特に心臓では拡張型心筋症を来し、死因となることもある。海外から3例の報告がある。HOIL-1変異を有し、心筋症のみを呈する患者の報告もあるが、ここでは免疫異常を伴う症例の診断・治療について記載する。

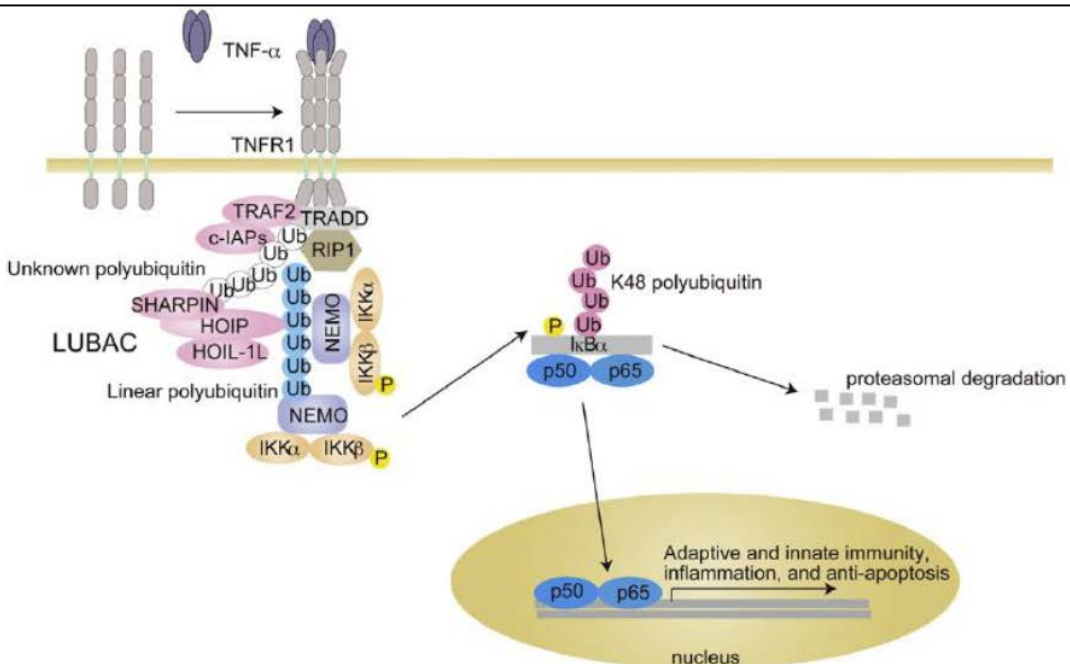


図1 : LUBACによるNF- κ Bの活性化。SHARPIN, HOIP, HOIL-1LからなるLUBAC複合体がNEMOへ結合させた直鎖状ユビキチン鎖を土台としてIKK複合体が形成され、I κ B α のリン酸化・分解を経てNF- κ B(p50/p65)が核内移行し炎症性シグナルが伝達される。

HOIL-1欠損症の診断フローチャート

臨床症状

- 1 乳児期から繰り返す細菌感染症、下痢、体重増加不良
- 2 乳児期からの原因不明の周期性発熱
- 3 幼児期からの左心室運動機能低下

を認める例ではHOIL-1欠損症を疑い遺伝子検査を行う。ただし、自己免疫疾患、悪性腫瘍、他の自己炎症性疾患等、発熱の原因となる他疾患を除外する。

・ HOIL-1遺伝子解析

両アリルに
疾患関連変異*

診断確定

疾患関連変異なし*

除外

*疾患関連変異とは、疾患関連性が確定された変異を言う。
疾患関連変異なしには、変異があっても疾患との関連が証明されていないものや、
変異がないものを含む。疾患関連性の判断に関しては、専門家に相談する。

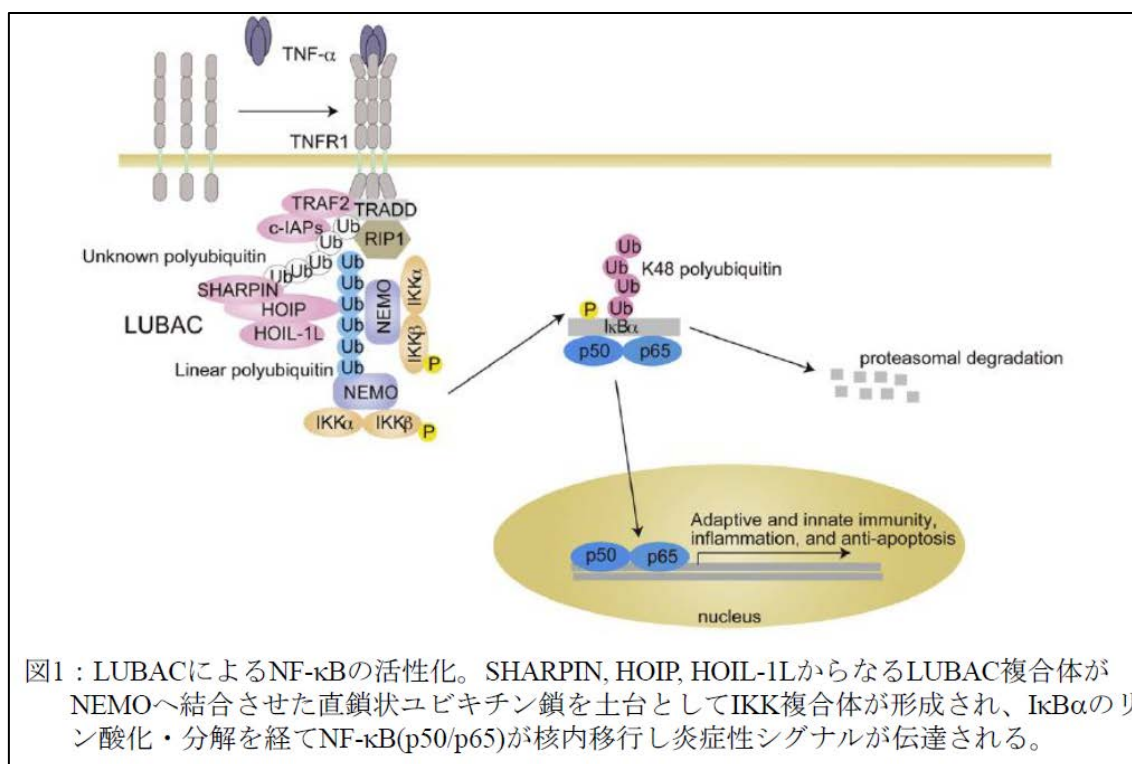
HOIL-1欠損症の治療

免疫不全	細菌感染症に対し抗菌薬を投与する。 抗体産生不全に対し免疫グロブリンを補充する。 感染対策として抗菌薬を予防投与する。 造血幹細胞移植が有効だったとの報告がある。
自己炎症	コルチコステロイド投与は一定の炎症抑制効果が見られる。 生物学的製剤では抗IL-1製剤は有効ではなく、抗TNF製剤が有効だった症例も報告されているが、本邦においては現時点で保険適応がない。
心筋症	利尿剤、強心剤などが対症的に投与されるが、現時点で根治的な治療法はない。

患者数 国内での診断例はなく、海外から1例が報告されている。

概要 慢性の自己炎症性症状、侵襲性細菌感染症、リンパ管拡張症を主な症状とする常染色体劣性遺伝である。HOIP 遺伝子の機能喪失変異が原因となる。骨格筋にはグリコーゲン様物質が蓄積し筋委縮を引き起こすが、HOIL-1 欠損症と異なり心筋症は生じない。また本疾患ではリンパ管拡張症を生じるのも HOIL-1 欠損症と異なる点である。

原因の解明 HOIP 遺伝子の機能喪失変異によって、直鎖状ユビキチンリガーゼである LUBAC 複合体の安定性が障害される。その結果、患者の線維芽細胞では IL-1 β や TNF- α 刺激による反応性が低下し(図 1)、易感染性の原因となる。対照的に患者末梢血単核球では、IL-1 β 刺激に亢進し、自己炎症性疾患が惹起される。リンパ管拡張症を生じる機序は不明である。



主な症状 易感染性のために乳児期から繰り返す細菌感染症を認め、また自己炎症により原因不明の周期性発熱を認める。幼児期からリンパ管拡張症のために脂肪性下痢や低アルブミン血症を認める。

主な合併症 症例数が少ないため、長期予後は不明である。

主な治療法 免疫不全に伴う感染対策として抗菌薬・免疫グロブリンを予防投与し、細菌感染症罹患時には抗菌薬を投与する。自己炎症に対する治療の情報は現時点ではない。リンパ

管拡張症に対し低脂肪・高タンパク食は部分的に有効とされるが、浮腫が増悪した場合はアルブミンや利尿剤投与が必要となる場合もある。

HOIP欠損症

概要・特徴：慢性の自己炎症性症状、侵襲性細菌感染症、リンパ管拡張症を主な症状とする常染色体劣性遺伝である。HOIP遺伝子の機能喪失変異によって、直鎖状ユビキチンリガーゼであるLUBAC複合体の安定性が障害される。その結果、患者の線維芽細胞ではIL-1 β やTNF- α 刺激による反応性が低下し(図1)、易感染性の原因となる。対照的に患者末梢血単核球では、IL-1 β 刺激に亢進し、自己炎症性疾患が惹起される。このように、自己炎症性疾患と免疫不全状態が混在することがこの疾患の特徴である。骨格筋にはグリコーゲン様物質が蓄積し筋委縮を引き起こすが、HOIL-1欠損症と異なり心筋症は生じない。また本疾患ではリンパ管拡張症を生じるのもHOIL-1欠損症と異なる点である。現在までに海外から1例の報告があるのみである。

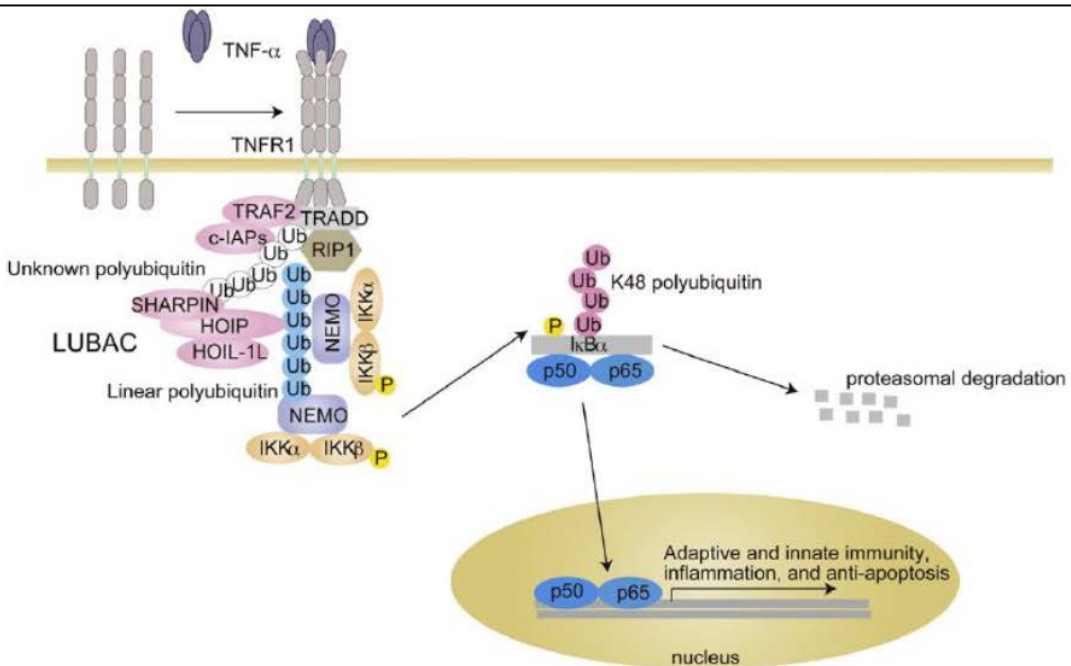


図1：LUBACによるNF- κ Bの活性化。SHARPIN, HOIP, HOIL-1LからなるLUBAC複合体がNEMOへ結合させた直鎖状ユビキチン鎖を土台としてIKK複合体が形成され、I κ B α のリン酸化・分解を経てNF- κ B(p50/p65)が核内移行し炎症性シグナルが伝達される。

HOIP欠損症の診断フローチャート

臨床症状

- 1 乳児期から繰り返す細菌感染症
- 2 乳児期からの原因不明の周期性発熱
- 3 幼児期からの脂肪性下痢、低アルブミン血症

を認める例ではHOIP欠損症を疑い遺伝子検査を行う。ただし、自己免疫疾患、悪性腫瘍、他の自己炎症性疾患等、発熱の原因となる他疾患を除外する。

・ HOIP遺伝子解析

両アリルに
疾患関連変異*

診断確定

疾患関連変異なし*

除外

*疾患関連変異とは、疾患関連性が確定された変異を言う。
疾患関連変異なしには、変異があっても疾患との関連が証明されていないものや、変異がないものを含む。疾患関連性の判断に関しては、専門家に相談する。

HOIP欠損症の治療

免疫不全	細菌感染症に対し抗菌薬投与する。 抗体産生不全に対し免疫グロブリンを補充する。 感染対策として抗菌薬を予防投与する。
自己炎症	治療に関する情報の報告はない。
リンパ管 拡張症	低脂肪・高タンパク食は部分的に有効とされるが、浮腫が増悪した場合はアルブミンや利尿剤投与が必要となる場合もある。

OTULIN 欠損症 (otulin deficiency/otulipenia) /OTULIN 関連自己炎症症候群 (OTULIN-related autoinflammatory syndrome, ORAS)

患者数：世界で3家系，5人が診断されている．本邦からの報告はないが，潜在的に数名の患者がいると考えられる．

概要：炎症性サイトカインのシグナルの1つであるNFκBシグナルにおいて，シグナルを抑制する役割をもつOTULINの機能低下により発症する，持続的な炎症を特徴とする自己炎症性疾患である．

原因の解明：OTULINはNFκBシグナルを抑制する役割を担っている．OTULINの機能低下によりシグナルを抑制することができないため，一度IL-1β・TNFαなどの炎症性サイトカインがシグナルを活性化させると，その炎症を制御・収束させることができない．また，シグナルの活性化により産生されたサイトカインが再びNFκBシグナルを活性化させることで持続的に強い炎症を起こすことが考えられる．常染色体劣性遺伝形式の疾患である．

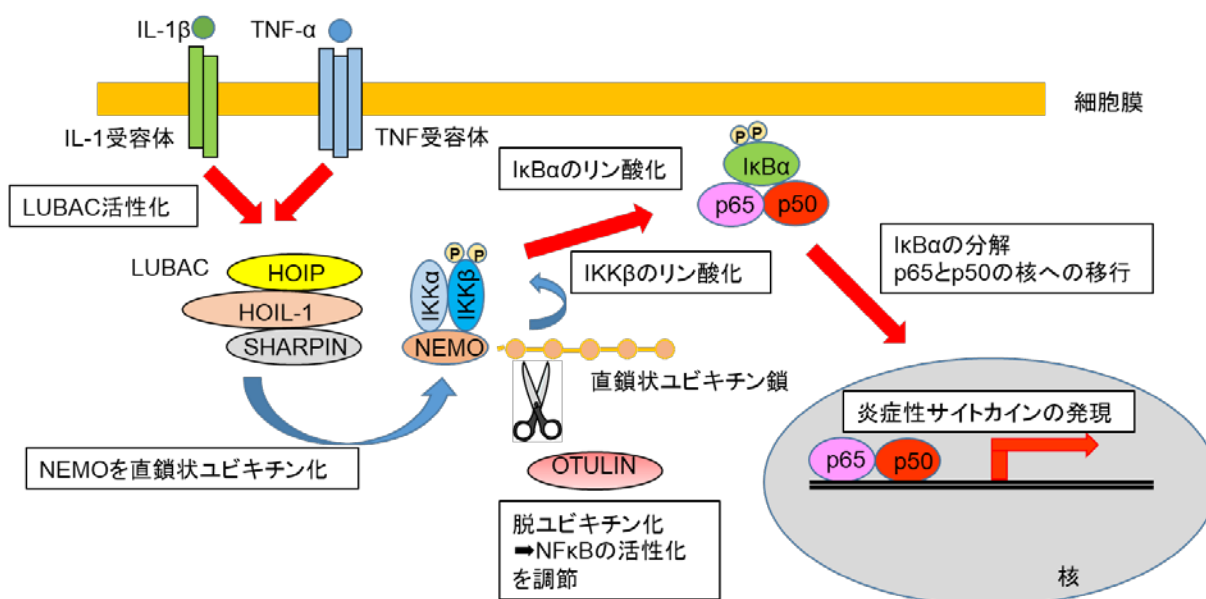


図1 NFκBシグナルの概要とOTULINの機能

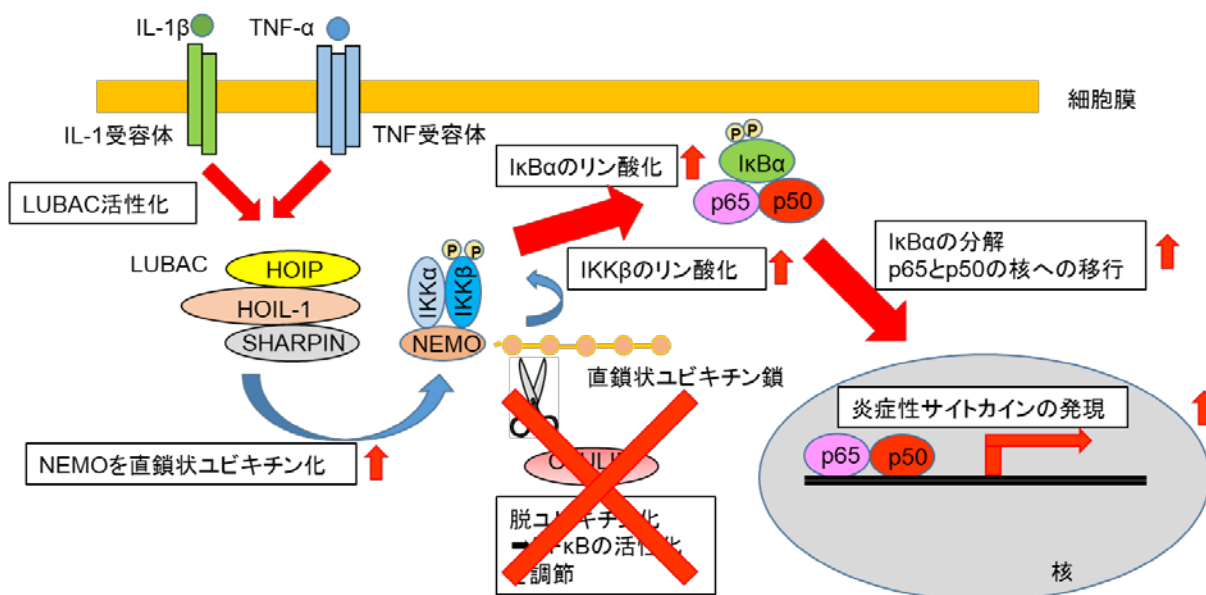


図2 OTULIN欠損症の病態

主な症状: 新生児期から乳児期前半に発症し、発熱と持続的な炎症を特徴とする。皮疹を伴うことが非常に多く、臨床的には無菌性の膿疱や膿瘍、結節性紅斑、脂肪織炎を呈し、病理学的には好中球性炎症を認める。

診断法は現時点で確立されたものではなく、発熱と CRP・血清アミロイド A などの炎症蛋白の持続的な高値、好中球性皮膚炎から本疾患を疑い *OTULIN* 遺伝子検査を進めると同時に、免疫不全症・感染症など類似の臨床所見・検査所見を呈する疾患を鑑別することが重要である。研究レベルでは NF κ B シグナルの持続的な活性化所見を Western blotting 法で検出することや、*OTULIN* の機能を反映する NEMO の脱ユビキチン化状態を Immunoprecipitation-Western blotting 法で検出することが可能と考えられているが、実施可能な施設は限られている。

主な合併症: 肝腫大や下痢・嘔吐などの消化器症状、無菌性脳炎・膿瘍や髄膜炎などの神経合併症、関節痛などを伴う例も報告されている。また、炎症の持続により成長障害やリポジストロフィー、精神運動発達遅滞を合併する例も少なくない。高サイトカイン血症を背景として、マクロファージ活性化症候群や肺水腫、腎不全などの致死的な合併症・臓器障害を呈することもあるため、注意が必要である。

免疫不全症の合併はないとされているが、プレドニゾロンや生物学的製剤治療中にサイトメガロウイルス感染症や肺炎球菌敗血症を発症した例も報告されており、診断・治療経過中を通して、感染症への留意と鑑別は重要である。

主な治療法: 本疾患の治療方針は未確定であるが、高用量プレドニゾロン治療が有効と考えられている。しかし、プレドニゾロンの減量により炎症が再燃することも多く、プレドニゾロン単独治療では病勢コントロールが困難と考えられる。抗 IL-1 β 治療 (アナキンラ) や抗 TNF α 治療 (インフリキシマブ, エタネルセプト) により病勢がコントロールされた例も報告され、特に抗 TNF α 治療が有効と考えられている。

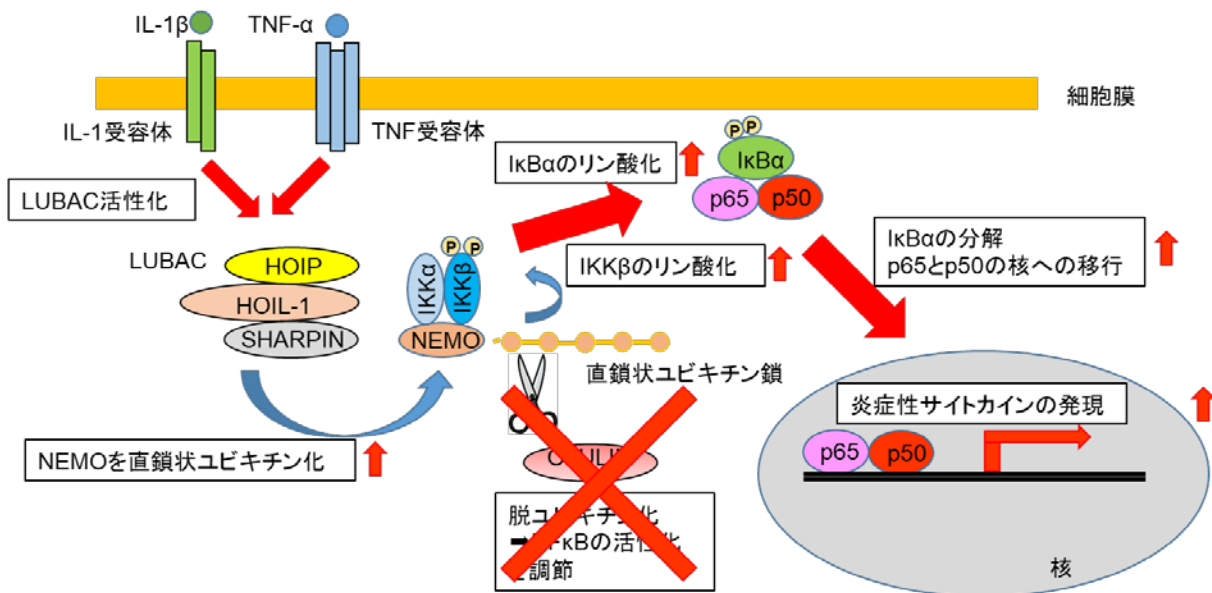
担当: 植木将弘, 山田雅文

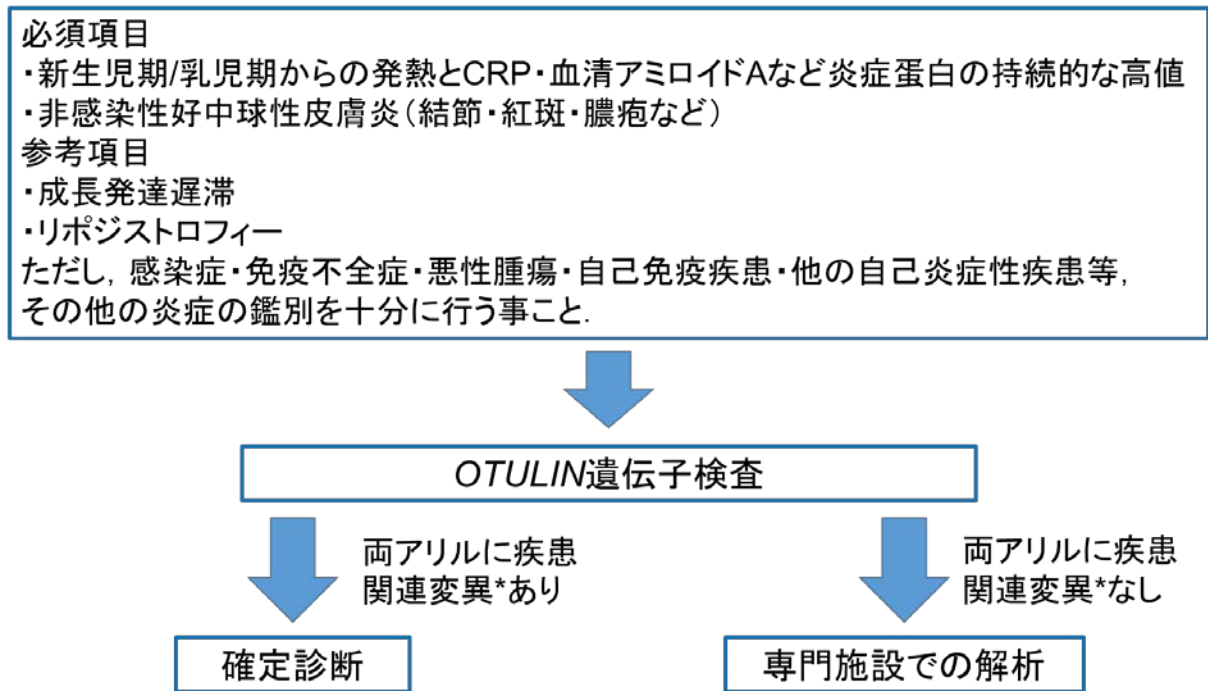
診療フローチャート

OTULIN 欠損症 (otulin deficiency/otulipenia) /OTULIN 関連自己炎症症候群 (OTULIN-related autoinflammatory syndrome, ORAS)

概要・特徴：炎症性サイトカインシグナルの1つであるNF κ Bシグナルにおいて、活性化を制御する機能を担うOTULINの機能低下により発症する持続的な炎症を特徴とする自己炎症性疾患である。典型的には新生児期から乳児期前半までに発症する、持続的な発熱とCRP・血清アミロイドAなどの炎症性蛋白の持続的な高値を認め、無菌性膿瘍・膿疱・結節性紅斑・脂肪織炎などの好中球性皮膚炎を伴う。病態は、一度活性化したシグナルを抑制できないことに加え、シグナルが活性化したことにより産生される炎症性サイトカインによってさらにシグナル活性化が増強されることが考えられている。炎症の持続により成長・発達障害やリポジストロフィーを引き起こし、マクロファージ活性化症候群や肺水腫、腎不全など致死的な合併症・臓器障害を引き起こすこともあるため注意が必要である。

NF κ Bシグナルの抑制低下による炎症の持続と、産生された炎症性サイトカインが更にNF κ Bシグナルを活性化させることにより、持続的な炎症が惹起されると考えられている。





*疾患関連変異とは疾患関連性が確定された変異を指す。疾患関連変異なしには変異があっても疾患関連性が証明されていないものや変異がないものを含む。疾患関連性の判断に関しては、専門家に相談する。

治療

基本治療

- ・高用量プレドニゾン治療（2 mg/kg/日）
プレドニゾン治療により炎症の軽減が確認されている。長期投与による合併症に留意する。

追加治療：プレドニゾンのみでの病勢コントロールは現時点では困難と考えられ、下記の生物製剤の併用が必要と考えられる。

- ・生物学的製剤
抗 IL-1 β 治療：アナキンラ、抗 TNF α 治療：インフリキシマブ・エタネルセプトの有用性が報告されており、特に抗 TNF α 治療が有効が高いと考えられている。いずれも本邦においては現時点で保険適応がない。
- ・免疫抑制剤
インフリキシマブ投与時にメトトレキサートの併用を行った例が報告されているが、その有用性や必要性は現時点では不明である。
- ・ステロイドパルス治療
高サイトカイン血症によると考えられる急性臓器障害に対して有効と考えられる。

留意事項：ステロイド・生物学的製剤治療中にサイトメガロウイルス感染や肺炎球菌敗血症の発症報告があり、感染症への留意は重要である。

病勢のコントロール・炎症の改善により成長発達障害やリポジストロフィーの改善が確認されており、患者の成長・発達障害や臓器障害を回避するための十分な治療が必要と考えられる。

NLRC4 異常症

<疾患のご紹介>

1. 患者数

国内では、約 20 名の患者数が推定される。

2. 概要

NLRC4 インフラマソームをコードする *NLRC4* の遺伝子変異により、常染色体優性遺伝の遺伝形式で発症する自己炎症性疾患である。ただし、多くは孤発例として報告され、体細胞変異や体細胞モザイクの症例もみられる。*NLRC4* の恒常的な活性化によって、*IL-1 β* と *IL-18* が過剰産生され、発熱、寒冷蕁麻疹様皮疹、関節痛、乳児期発症腸炎、マクロファージ活性化症候群（Macrophage activating syndrome: MAS）様症状など幅広い症状を呈する。

3. 原因の解明

NLRC4 異常症は、NLRC4 分子の機能獲得変異により発症する。NLRC4 は、nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor (NLR) ファミリーの一つで、neuronal apoptosis inhibitory protein (NAIP) と apoptosis associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain (ASC) と共にインフラマソーム複合体を形成する¹。通常、細菌の flagellin や type 3 secretion system (T3S) 構成成分などの細胞内への侵入によって、NLRC4 インフラマソームは活性化され *IL-1 β* や *IL-18* を産生する。NLRC4 異常症では、NLRC4 の機能獲得型変異によりカスパーゼ-1 の恒常活性化が起こり、*IL-1 β* と *IL-18* が過剰産生され炎症が惹起される。

4. 主な症状

乳児期から継続する周期熱、紅斑または寒冷蕁麻疹様皮疹、関節痛、乳児期発症腸炎、脾腫・血球減少・凝固障害といったマクロファージ活性化症候群様兆候など、多彩な症状を呈する。NLRC4 異常症の基本的な病態は、過剰な *IL-1 β* と *IL-18* によって惹起される炎症であるため、NLRP3 インフラマソームの機能獲得型変異によるクリオピリン関連周期熱症候群（Cryopyrin-associated periodic syndrome: CAPS）に類似した症状を呈する。

軽症例では、寒冷によって誘発される炎症発作を特徴とし、家族性寒冷自己炎症症候群と類似して、寒冷刺激に伴い発熱や蕁麻疹様皮疹が現れる²。重症例では、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）症候群と同様に、遷延する発熱、蕁麻疹様皮疹、関節症状、感音性難聴、慢性の無菌性髄膜炎、脳萎縮をきたす³。皮膚の病理組織所見で、NLRP3 異常症では炎症細胞の主体は好中球であるが、NLRC4 異常症ではリンパ組織球性の炎症細胞浸潤を特徴とする。

5. 主な合併症

マクロファージ活性化症候群様の血球貪食症候群を合併すると、急激な血球減少、高フェリチン血症、凝固異常をきたし、致死的経過をとることもある。

自己炎症性乳児期発症腸炎（autoinflammation with infantile enterocolitis: AIFEC）は、*NLR4* の機能獲得型ヘテロ変異によって発症し、V341A、T337S、T337N、S171F（モザイク変異を含む）などが報告されている⁴。胎内発症や致死的経過をとることもあるため病原性の高い変異であると推測されるが、血清 IL-18 濃度が高値でも、AIFEC は乳児期を過ぎると徐々に軽快する。

CAPS に類似した臨床症状を呈するため長期予後の検討が必要であり、これまでアミロイドーシスの合併は報告されていないが、否定することはできない。

6. 主な治療法

現時点で確立された治療法はないが、軽症例では非ステロイド性抗炎症剤で症状は軽減される。また、AIFEC を合併しない *NLR4* 異常症では、抗 IL-1 製剤は皮膚症状に有効と考えられる。重症例では、NOMID/CINCA 症候群に類似した症状に対して、抗 IL-1 製剤の有効性が示唆される。AIFEC 合併例は MAS 様症状を繰り返すが、抗 IL-1 製剤の予防効果は明らかでない。MAS 様症状に対して、ステロイド、シクロスポリン、免疫グロブリン療法の併用が有効との報告もあるが、確立された治療法はない。未だ研究段階であるが、MAS 様症状に対して、recombinant human IL-18 binding protein (hrIL-18BP) の有効性が示唆されている⁵。現時点で、AIFEC 合併例の腸炎に対して、糞便移植は推奨されない。また、*NLR4* は骨髄細胞や腸管上皮細胞に発現するため、造血幹細胞移植あるいは腸管移植の治療効果は、期待されない。

7. 参考文献

1. Oda H, Kastner DL: Genomics, Biology, and Human Illness: Advances in the Monogenic Autoinflammatory Diseases. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017;43:327-345
2. Kitamura A, Sasaki Y, Abe T, et al. An inherited mutation in *NLR4* causes auto-inflammation in human and mice. *J Exp Med* 2014;211(12):2385–96.
3. Kawasaki Y, Oda H, Ito J, et al. Identification of a high-frequency somatic *NLR4* mutation as a cause of autoinflammation by pluripotent cell-based phenotype dissection. *Arthritis Rheum* 2017;69(2):447–59.
4. Romberg N, Vogel TP, Canna SW.: *NLR4* inflammasomopathies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2017 Dec;17(6):398-404.

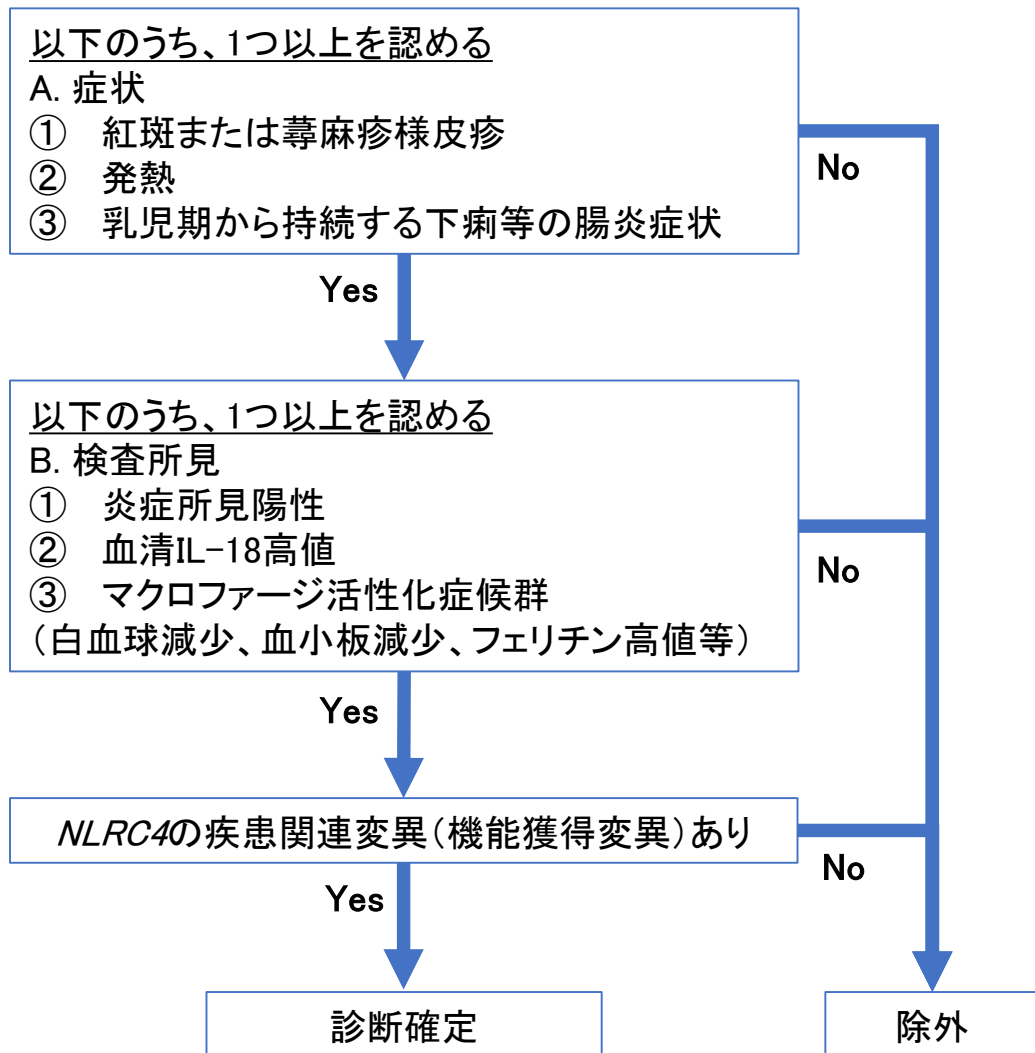
5. Canna SW, Girard C, Malle L, et al: Life-threatening NLRC4-associated hyperinflammation successfully treated with IL-18 inhibition. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 May;139(5):1698-1701.

NLRC4異常症

概要・特徴： NLRC4インフラマソームをコードする*NLRC4*の遺伝子変異により、常染色体優性遺伝の遺伝形式で発症する自己炎症性疾患である。ただし、多くは孤発例として報告され、体細胞変異や体細胞モザイクの症例もみられる。基本的な病態は、過剰なIL-1 β とIL-18によって惹起される炎症であるため、NLRP3インフラマソームの機能獲得型変異によるクリオピリン関連周期熱症候群(Cryopyrin-associated periodic syndrome: CAPS)に類似する。

主な症状は、乳児期から継続する周期熱、紅斑または寒冷蕁麻疹様皮疹、関節痛であるが、乳児期発症腸炎、脾腫・血球減少・凝固障害といったマクロファージ活性化症候群様兆候など、多彩な症状を呈する。なお、マクロファージ活性化症候群様の血球貪食症候群を合併すると、急激な血球減少、高フェリチン血症、凝固異常をきたし、致死的経過をとることもある。

NLRC4異常症の診断フローチャート



※鑑別診断

はじめに、他の自己炎症性疾患、全身型若年性特発性関節炎、感染症、炎症性腸疾患、自己免疫疾患、家族性血球貪食性リンパ組織球症、X連鎖性リンパ増殖症を除外する。

※疾患関連変異

疾患関連性が確定された変異を言う。疾患関連変異なしには、変異があっても疾患との関連性が証明されていないものや、変異がないものを含む。疾患関連性の判断に関しては、専門家に相談する。

NLRC4異常症の治療

- 現時点で確立された治療法はないが、軽症例では非ステロイド性抗炎症剤による治療を検討する。
- 重症例では、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)に類似した症状に対して、抗IL-1製剤(カナキブマブ(イラリス®))の導入を考慮する。
- 自己炎症性乳児期発症腸炎 (autoinflammation with infantile enterocolitis: AIFEC)を合併しないNLRC4異常症の皮膚症状に対して、抗IL-1製剤(カナキブマブ(イラリス®))は有効と考える。
- マクロファージ活性化症候群様症状に対して、ステロイド、シクロスポリン、免疫グロブリン療法の併用を検討する。
- マクロファージ活性化症候群様症状に対して、recombinant human IL-18 binding protein (hrIL-18BP) の有効性が示唆されているが、実用化には至っていない。

Deficiency of Adenosine Deaminase type 2 (ADA2 欠損症, DADA2)

【患者数】

本邦では 2018 年 4 月時点で 8 症例が確定診断されている。

成人発症や無症候例の報告もあり、家族性 or 若年性結節性多発動脈炎, CVID, 赤芽球癆症例を中心に潜在患者の存在が推定される。

【概要】

Adenosine Deaminase(ADA)はアデノシン/デオキシアデノシンをそれぞれイノシン/デオキシイノシンへと脱アミノ化する酵素として知られる。

ヒトには type1 (ADA1)と type2(ADA2)の 2 種類の機能性アイソザイムが存在する。

ADA1 は、その欠損が T(-)B(-)NK(-)の重症複合型免疫不全症(SCID)の主たる原因を占めることから、古くより研究・治療開発が進められてきたが、ADA2 についてはマウス・ラットにオルソログが存在しない事もあり、近年に至るまで疾患関連性の有無が不明であった。

2014 年に家族性に結節性多発動脈炎(PAN)類似症状を来す家系のエクソン解析を通して、CECR1 遺伝子変異による常染色体劣性遺伝性疾患として ADA2 欠損症の存在が初めて報告された。

	ADA1	ADA2
作用/分布	<ul style="list-style-type: none">・ 至適 pH 7.5・ 広く組織中に存在・ 主に細胞内で作用・ 免疫応答活性化?	<ul style="list-style-type: none">・ 至適 pH 6.5・ 単球, マクロファージ, 樹状細胞・ 主に細胞外で作用・ 免疫応答抑制?
欠損に伴う影響	<ul style="list-style-type: none">・ アデノシンの細胞内蓄積, 細胞毒性によるアポトーシス惹起	<ul style="list-style-type: none">・ アデノシンの蓄積は生じない (アデノシン親和性は ADA1 の 1/100)・ 炎症惹起
遺伝子	ADA	CECR1
関連疾患	T-B-NK- SCID (ADA 欠損症)	自己炎症性疾患 (ADA2 欠損症)

【原因の解明】

ADA2 低下/欠損により炎症抑制性 M2 マクロファージへの分化障害や血管内皮障害が生じる可能性が提唱されている一方で、Diamond-Blackfan 様赤芽球癆, 好中球減少, 低ガンマグロブリン血症等を主症状とする個体も複数報告されており、ADA2 が成長因子様の作用を担っている可能性も示唆されるが、現時点ではその病態は明らかではない。

【主な症状】

発熱(周期性, 反復性), 若年性脳梗塞(主にラクナ性)・脳出血, 網状皮斑, 皮膚潰瘍, 末端壊死, 腎梗塞・脾梗塞等の中型血管障害, 炎症反応上昇といった、結節性多発動脈炎(PAN)類似症状を主症状として当初は報告されたが、低ガンマグロブリン血症, 白血球減少, 貧血(赤芽球癆を含む), 血小板減少といった CVID もしくは造血障害を主症状とする症例も一定数報告されている。

その他、脾腫, 腹部症状(腹痛, 腹部血管障害等), 眼症状, 筋・関節の疼痛・炎症を伴う事がある。

遺伝型と表現型が一致しない事が知られており、同一家系内でも発症時期は様々で、炎症所見を含め無症候性の個体も報告されている。

組織学的には、中型～小型動脈周囲に著明な好中球・単球浸潤を伴う白血球破砕性血管炎所見を典型的とするが、皮疹部生検等でも典型的な所見を認めない事がしばしばある。

ADA2 欠損症の症状

	Zhou <i>et al</i> (N=9)	Elkan <i>et al</i> (N=24)	Batu <i>et al</i> (N=6)	Nanthapaisal <i>et al</i> (N=15)	本邦症例 (N=8)
発熱	9 (100%)	13 (54%)	6 (100%)	NA	7 (86%)
神経症状					
Total	9 (100%)	15 (63%)	3 (50%)	8 (53%)	5 (63%)
中枢神経症状	9 (100%)	5 (21%)	3 (50%)	6 (40%)	5 (63%)
脳出血	3 (33%)	1 (4%)	NA	3 (20%)	2 (25%)
脳梗塞	8 (89%)	5 (21%)	3 (50%)	3 (20%)	3 (38%)
末梢神経症状	NA	10 (42%)	NA	2 (13%)	0 (0%)
皮膚症状					
Total	8 (89%)	16 (67%)	6 (100%)	11 (73%)	5 (63%)
網状皮斑	8 (89%)	16 (67%)	5 (83%)	11 (73%)	5 (63%)
末端壊死	NA	5 (21%)	2 (33%)	3 (20%)	0 (0%)
結節性紅斑	2 (22%)	1 (4%)	4 (67%)	0 (0%)	NA
血液学的症状					
Total	5 (56%)	11 (46%)	2 (33%)	7 (47%)	2 (25%)
リンパ球減少	0 (0%)	NA	NA	6 (40%)	0 (0%)
低 IgG or IgM 血症	5 (56%)	NA	2 (33%)	6 (40%)	0 (0%)
貧血(赤芽球癆含む)	1	11 (46%)	NA	NA	2 (25%)
消化器症状	8 (89%)	7 (29%)	6 (100%)	4 (27%)	1 (13%)
腎症状	2 (22%)	7 (29%)	1 (17%)	3 (20%)	4 (50%)
眼症状	5 (56%)	1 (4%)	3 (50%)	1 (7%)	0 (0%)
無症状	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (33%)	0 (0%)

Zhou, Q., *et al.* NEJM 2014
 Navon-Elkan, P., *et al.* NEJM 2014
 Batu, ED., *et al.* J Rheumatol 2015
 Nanthapaisal, S., *et al.* A&R 2016

【主な合併症】

中型血管炎として、脳動脈、腎動脈、冠動脈、腹腔動脈等主要臓器栄養血管の障害を来す可能性があり、それらの障害の程度に応じて後遺症を来しうる。

突如脳梗塞・脳出血にて発症するリスクがあり、炎症所見も含め現在無症候の個体の管理に関しては現在定まったものは無い。

【主な治療法】

ステロイド(中等量～高容量)に対して概ね反応を示すが、減量に伴い再燃する事が多い。免疫抑制剤や IVIG が併用されるがしばしば抵抗性である。

現時点で全身炎症や血管炎症状に対して最も効果が期待されるのは抗 TNF- α 製剤(インフリキシマブ, アダリムマブ, エタネルセプト)である*。ただし、血液学的症状(貧血, 白血球減少, 血小板減少等)への有効性は定まっていない。

造血幹細胞移植施行例が 10 例弱報告されており、現時点で唯一根治的な治療法と考えられる。

血漿交換や血漿輸血等による血漿 ADA2 の補充に関して、その有効性は定まっていない。その他の ADA2 補充療法は現時点では存在しない。

無症状例, 臨床症状が軽微な症例に対する治療方針に関して、現時点で定まったものは無い。

ただし、発熱等の明らかな全身炎症上を伴わず、脳梗塞等の重篤な後遺症を遺し得る症状を突然来す可能性があり、慎重な経過観察が望まれる。

※抗 TNF- α 製剤は ADA2 欠損症に対して現在保険適用外

抗 TNF- α 製剤の有効性

	Zhou et al (N=9)	Elkan et al (N=24)	Batu et al (N=6)	Nanthapisal et al (N=15)	本邦症 例 (N=8)
Anti-TNF-α					
Total	6	10	3	9	5
Infliximab	0	2	0	4	3
Adalimumab	0	3	0	5	1
Etanercept	6	5	3	0	1
Effectivity					
CR	0	9	2	9	4
PR	0	0	1	0	0
NA	6	1	0	0	1

Deficiency of Adenosine Deaminase type 2 (ADA2 欠損症, DADA2)

【疾患概要】

ADA2 欠損症は、*CECR1* 遺伝子変異による常染色体劣性遺伝性疾患である。

Adenosine Deaminase(ADA)はアデノシン/デオキシアデノシンをそれぞれイノシン/デオキシイノシンへと脱アミノ化する酵素として知られる。

ヒトには type1 (ADA1)と type2 (ADA2)の2種類の機能性アイソザイムが存在し、ADA1 が細胞内で主に作用するのに対し、ADA2 は分泌型に細胞外で作用すると考えられている。

CECR1 遺伝子変異により血漿中 ADA2 活性が欠損/極度低下し、それが本症の診断根拠として位置づけられている。

ADA2 低下/欠損により炎症抑制性 M2 マクロファージへの分化障害や血管内皮障害が生じる等の可能性が提唱されている一方で、Diamond-Blackfan 様赤芽球癆, 好中球減少, 低ガンマグロブリン血症等を主症状とする個体も複数報告されており、成長因子様の作用を担っている可能性も示唆されるが、現時点ではその病態は明らかではない。

遺伝子型と表現型が一致しない事が明らかで、同一家系内患者においても発症年齢, 主症状等が個体毎に異なり、明らかな臨床症状を呈さない個体も存在する事が知られる。

症状:

発熱

若年性脳梗塞(主にラクナ性), 脳出血

網状皮斑, 皮膚潰瘍, 末端壊死

低ガンマグロブリン血症, 白血球減少, 貧血(赤芽球癆を含む), 血小板減少

腎梗塞等の腎血管障害

脾腫

腹部症状(腹痛, 腹部血管障害等)

眼症状

筋・関節の疼痛・炎症

【診断カテゴリー】

A. 症状

- ① 反復性/持続性発熱, 倦怠感
- ② 網状皮斑等の皮疹, レイノー症状
- ③ 中枢 or 末梢神経症状
- ④ リンパ節腫脹, 肝脾腫
- ⑤ 関節炎, 関節痛
- ⑥ 感染症反復, 重症化
- ⑦ ADA2 欠損症の家族歴

B. 検査所見

- ① 各種画像検査上の虚血性/出血性梗塞, 動脈瘤所見
- ② 病理組織学的な中型動脈炎所見
- ③ 白血球減少, 貧血, 血小板減少, 低 γ グロブリン血症
- ④ 反復性/持続性炎症反応上昇

C. ADA2 活性検査

血漿中 ADA2 酵素活性の欠損もしくは著明低値

D. 遺伝学的検査

CECR1 遺伝子に既知の機能喪失型変異をホモ接合又は複合型ヘテロ接合で認める

Definite :

A 及び B の 1 項目以上を有し、C 又は D の何れかを満たす症例

Probable:

A の 1 項目以上を有し、C 又は D の何れかを満たすが、B(検査所見)を欠く症例。

鑑別診断:

- ・ 周期性の発熱や皮疹を呈する他の自己炎症性疾患
- ・ Bechet 病・高安病・結節性多発動脈炎などの非遺伝性血管炎症候群
- ・ 分類不能型免疫不全症
- ・ 自己免疫性リンパ増殖性疾患・造血障害を呈する免疫不全症

上記を除外する。

【診断フローチャート】

疑い症例

症状:

- ・ 反復性/持続性発熱, 倦怠感
- ・ 網状皮斑等の皮疹, レイノー症状
- ・ 中枢 or 末梢神経症状
- ・ リンパ節腫脹, 肝脾腫
- ・ 関節炎, 関節痛
- ・ 感染症反復, 重症化

検査:

- ・ 各種画像検査上の虚血性/出血性梗塞, 動脈瘤所見
- ・ 病理組織学的な中型動脈炎所見
- ・ 白血球減少, 貧血, 血小板減少, 低 γ グロブリン血症
- ・ 反復性/持続性炎症反応上昇

感染症, 周期性発熱や皮疹を呈する他の自己炎症性疾患, Bechet 病・高安病・結節性多発動脈炎などの非遺伝性血管炎症候群, 分類不能型免疫不全症, 低ガンマグロブリン血症・自己免疫性リンパ増殖性疾患・造血障害を呈する免疫不全症を除外

専門施設へ相談の上, 血漿中 ADA2 酵素活性解析

【相談窓口】

- ・ 東北大学大学院 医学研究科 小児病態学分野
 笹原 洋二
- ・ 京都大学大学院 医学研究科 発達小児科学
 八角 高裕

【ADA2 酵素活性解析施設】

- ・ 北海道薬科大学 生命科学分野
 伊藤 萌子
- ・ 京都大学大学院 医学研究科 発達小児科学
 仁平 寛士

CECR1 遺伝子検査

【相談窓口】

- 京都大学大学院 医学研究科 発達小児科学
 井澤 和司

確定診断

ADA2 活性欠損もしくは極度低値

or

CECR1 遺伝子に

既知の疾患原性変異をモホ接合もしくは複合ヘテロ接合で認める

【治療】

基本治療	<ul style="list-style-type: none">• 非ステロイド抗炎症剤(NSAIDs) 発熱, 疼痛の緩和に一定の効果が期待される。 病態改善にはつながらない。• ステロイド PSL 1.0mg/kg/day 相当にて開始。 状態によりステロイドパルス mPSL 30mg/kg/dose を考慮する。• 抗血小板薬 血管炎症状に対してしばしば併用される。有効性に関しては定まっていない。 抗凝固薬との併用や多剤併用は脳出血等の出血症状発症リスクを高めると考えられ、推奨されない。• 各種支持療法 血管障害に伴う症状に対しては、各症状に応じた支持療法の併用が望まれる。
追加治療	<ul style="list-style-type: none">• 抗 TNF-α 製剤 炎症・血管障害に対して、以下の 3 剤の有効性が報告されている。 血液学的異常・造血障害に対する有効性は定まっていない。 2018 年 4 月時点で保険適応は無い。 インフリキシマブ(®レミケード): 5mg/kg/dose, 0・2・6week 時に投与し以降 8weeks 毎に 5mg/kg/dose を点滴投与 最大 10mg/kg/dose 4weeks 毎まで増量 アダリムマブ(®ヒュミラ): 体重 15kg 以上 30kg 未満の場合は 20mg, 体重 30kg 以上の場合は 40mg を 2weeks 毎に皮下注射 エタネルセプト(®エンブレル): 0.2~0.4mg/kg/dose を 2 回/week で皮下注射• 免疫抑制剤 シクロスポリン, タクロリムス, アザチオプリン等が使用されるが、炎症・血管障害に対しては有効性が乏しい事が多い。 血液学的異常・造血障害に対する有効性は定まっていない。• 造血幹細胞移植 上記基本治療や追加治療でコントロール不良な炎症・血管障害・造血障害に対して考慮される。現時点で唯一根治的と考えられる。• 血漿輸注 ADA2 が主に血漿中に存在する事から、血漿輸注による ADA2 補充が試されているが、その有効性に関しては定まっていない。
留意事項	遺伝型と表現型が一致しない事が知られており、同一家系内でも発症時期を含め症状は多様性が高い。無症候性症例の存在も報告されている。炎症症状を含め無症候の症例に関する管理方針として定まったものは存在しない。ただし、発熱等を伴わず突然脳梗塞や脳出血で発症する症例もあり、慎重な経過観察が望まれる。

疾患のご紹介

患者数

国内で現在までに約 30 症例が確認されており、さらに数十名名程度の潜在患者が予想される。

概要

A20 ハプロ不全症(Haploinsufficiency of A20:HA20)は、*TNFAIP3* 遺伝子変異により発症する常染色体優性遺伝形式の自己炎症性疾患である。A20 の機能異常により、炎症性サイトカインである TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等が過剰産生され、反復性口腔内アフタ、発熱、関節痛、消化管潰瘍等のベーチェット病類似症状を若年で発症する。すでに国内で 30 症例以上が発見されており、遺伝性自己炎症性疾患の中でも比較的頻度の高い疾患である。

原因の解明

TNFAIP3 遺伝子によりコードされる分子 A20 は、tumor necrosis factor (TNF) - nuclear factor (NF)- κ B 経路を抑制的に調節する分子である。A20 分子内には N 末端領域に ovarian tumor (OTU)ドメインと C 末端領域に 7 つの zinc finger(ZF)ドメインがあり、それぞれ TNF- α シグナル伝達経路において OTUドメインは receptor interacting protein kinase 1 (RIP1)の K63 ポリユビキチン鎖を脱ユビキチン化する作用を有し、4 番目の ZF が RIP1 に K48 ポチユビキチン鎖を付加することで、プロテアーゼにより分解する作用を持つ。また、7 番目の ZF は直鎖状ユビキチン鎖と結合することで、リガンド刺激により多量体を形成しようとする TNF 受容体複合体、そこに会合する linear ubiquitin chain assembly complex (LUBAC)、inhibitor of NF- κ B kinase (IKK)複合体などの NF- κ B 活性化分子群の解離を促進する機能を有している。これら 3 つの作用によって、A20 は TNF - NF- κ B 経路に対して抑制的に働くことになる。HA20 患者では、A20 のハプロ不全によって、シグナル伝達抑制効果が減弱することが主要な要因となり、炎症性サイトカインである TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等が過剰産生され、全身性の炎症病態(すなわち自己炎症性疾患)を生じると考えられている。

主な症状

新生児期から 20 歳までの比較的若年期に発症する(但し、海外で 1 例のみ 29 歳発症例の報告がある)。周期性発熱あるいは遷延性の発熱、反復性口腔内アフタ、皮疹、関節痛に加え、外陰部潰瘍、消化管潰瘍、ぶどう膜炎といったベーチェット病様の症状を呈する。重症度は症例ごとに異なる。

主な合併症

全身性エリテマトーデス、自己免疫性肝炎、橋本病やI型糖尿病などの自己免疫疾患やIgA血管炎、ネフローゼ症候群の併発がみられることもある。

主な治療法

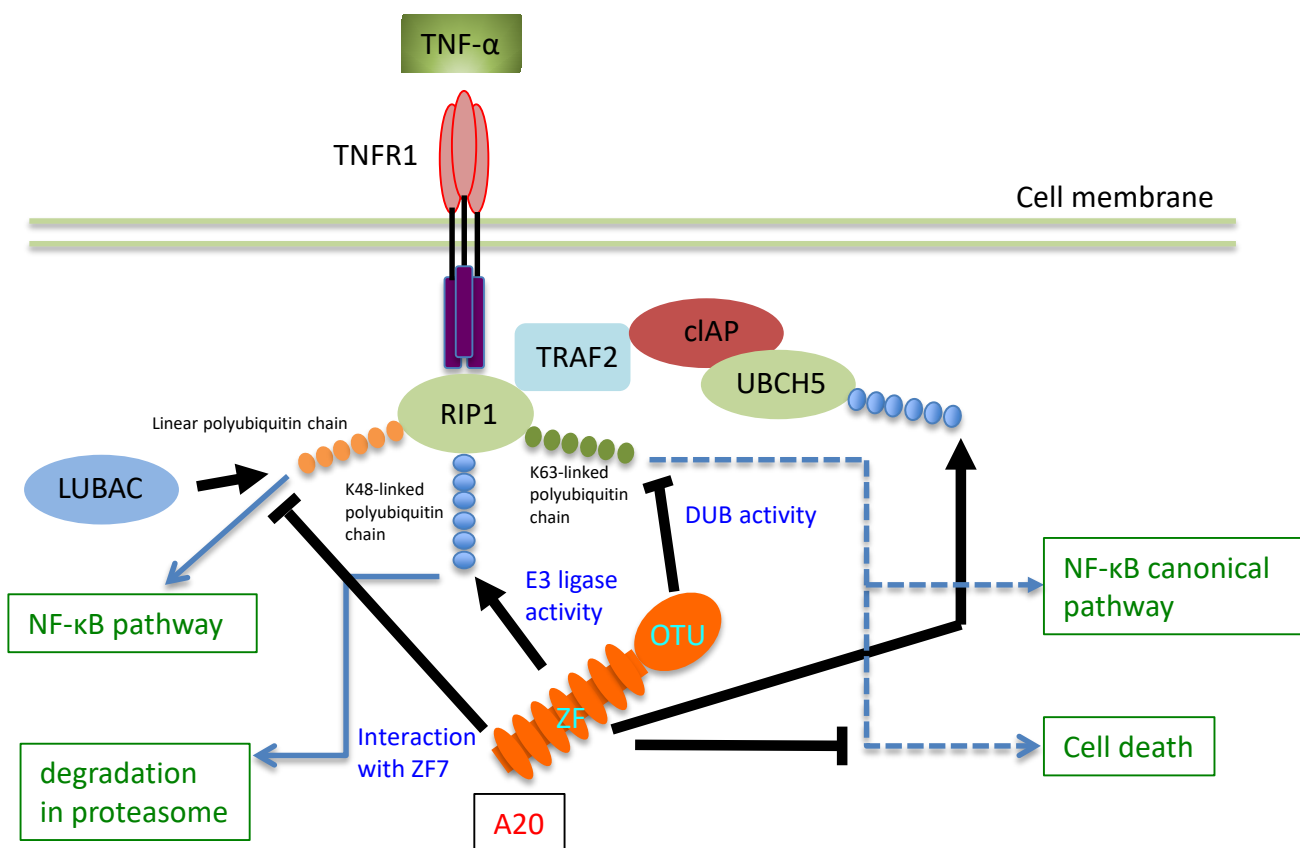
抗炎症療法として、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)、副腎皮質ステロイド全身投与、コルヒチン、抗TNF- α 製剤(Etanercept、Infliximab、Adalimumabなど)などの使用が報告されているが、有効性は確立していない。難治例で抗TNF- α 製剤が有効であった症例報告があるが、二次無効の発生も散見される。治療抵抗性腸管炎症に対して腸管切除が行われた症例の報告がある。難治性自己免疫疾患多発症例に対して骨髄移植が有効であった1例が報告されている。また、合併症として発症する自己免疫疾患に対してはそれぞれの疾患に応じた治療を行う。HA20に合併したネフローゼ症候群に対してRituximabが使用された症例の報告がある。

担当

大西秀典、金兼弘和

A20ハプロ不全症(Haploinsufficiency of A20: HA20) / A20欠損症(A20 deficiency)

概要・特徴: A20ハプロ不全症(Haploinsufficiency of A20: HA20)は、*TNFAIP3*遺伝子変異により発症する常染色体優性遺伝形式の遺伝性自己炎症性疾患である。A20の機能異常により、炎症性サイトカインであるTNF- α 、IL-6、IL-1 β 等が過剰産生され、反復性口腔内アフタ、発熱、関節痛、消化管潰瘍等のベーチェット病類似症状を若年で発症する。すでに国内で30症例以上が発見されており、遺伝性自己炎症性疾患の中でも比較的頻度の高い疾患である。新生児期から20歳までの比較的若年期に発症する。周期性発熱あるいは遷延性の発熱、反復性口腔内アフタ、皮疹、関節痛に加え、外陰部潰瘍、消化管潰瘍、ぶどう膜炎といったベーチェット病様の症状を呈する。重症度は症例ごとに異なり、全身性エリテマトーデス、自己免疫性肝炎、橋本病やI型糖尿病などの自己免疫疾患やIgA血管炎、ネフローゼ症候群の併発がみられることもある。



A20分子内にはN末端領域にovarian tumor (OTU)ドメインとC末端領域に7つのzinc finger(ZF)ドメインがあり、それぞれTNF- α シグナル伝達経路においてOTUドメインはreceptor interacting protein kinase 1 (RIP1)のK63ポリユビキチン鎖を脱ユビキチン化する作用を有し、4番目のZFがRIP1にK48ポチユビキチン鎖を付加することで、プロテアーゼにより分解する作用を持つ。また、7番目のZFは直鎖状ユビキチン鎖と結合することで、リガンド刺激により多量体を形成しようとするTNF受容体複合体、そこに会合するlinear ubiquitin chain assembly complex (LUBAC)、inhibitor of NF- κ B kinase (IKK)複合体などのNF- κ B活性化分子群の解離を促進する機能を有している。

これら3つの作用によって、A20はTNF - NF- κ B経路に対して抑制的に働くことになる。

A20ハプロ不全症診断フローチャート

A20ハプロ不全症が疑われる症例である

すなわち、若年発症(20歳以下)で以下のベーチェット病様症状を示す症例(多くは不全型ベーチェット病)、特に常染色体優性遺伝が推定される症例の家系が該当するが、孤発例も存在する。

臨床症状は、周期性発熱あるいは遷延性の発熱(86%)、反復性口腔内アフタ(77%)、皮疹(36%)、関節痛(14%)に加え、外陰部潰瘍(55%)、消化管病変(55%)、ぶどう膜炎(国内症例では0%)といったベーチェット病様の症状を呈する。 *()内の頻度は2017年に報告された多施設共同研究の結果より引用。

HLA-B51、HLA-A26陽性ベーチェット病症例は除外されない。

A. 症状

- ①反復性発熱
- ②反復性口腔内アフタ
- ③下痢、血便等の消化管症状
- ④外陰部潰瘍
- ⑤関節炎
- ⑥皮疹(毛嚢炎様皮疹、痤瘡様皮疹、結節性紅斑様皮疹など)
- ⑦眼症状(虹彩毛様体炎、網膜ぶどう膜炎など)
- ⑧自己免疫疾患症状(自己免疫性甲状腺炎、自己免疫性肝炎など)

B. 検査所見

- ①炎症所見陽性
- ②便潜血陽性
- ③針反応試験陽性

C. 遺伝学的検査

TNFAIP3遺伝子に疾患関連変異を認める

Aの2項目以上+Bの1項目以上
+Cを満たしたもの

A20ハプロ不全症
(Definite case)

Aの1項目以上
+Cを満たしたもの

A20ハプロ不全症
(Probable case)

A, Bを満たさず, Cを満たすもの*
Cを満たさないもの

A20ハプロ不全症
ではない

*但し、経時変化でA, Bの症状を満たした時点でA20ハプロ不全症とする

A20ハプロ不全症の治療

基本治療	<p>非ステロイド性抗炎症薬(NSAID) 発熱、疼痛の緩和に一定の効果が期待されるが、発作の予防病態の改善にはつながらない。</p> <p>副腎皮質ステロイド全身投与 本疾患に対してステロイド全身投与は有効であるが、減量困難な症例がみられる。</p> <p>コルヒチン 重症例では無効だが、軽症例では有効な可能性がある。</p> <p>抗TNF-α製剤(Etanercept、Infliximab、Adalimumabなど) 難治例で抗TNF-α製剤が有効であった症例報告があるが、二次無効の発生も散見される。</p>
追加治療	<p>生物学的製剤 抗IL-1製剤が有効であった症例が報告されている。本邦に於いては現時点で保険適応がない。</p> <p>骨髄移植 難治性自己免疫疾患多発症例に対して骨髄移植が有効であった1例が報告されている。</p> <p>腸管切除 治療抵抗性腸管炎症に対して腸管切除が行われた症例の報告がある。</p>
留意事項	<p>合併症として発症する自己免疫疾患に対してはそれぞれの疾患に応じた治療を行う。</p> <p>症例ごとに重症度の幅が広いため、臨床症状、治療反応を考慮して重症度を判定し、重症度に応じた薬物治療を開始する。患者の成長障害、臓器障害の改善、発作時のQOLが保たれることを目標に治療薬を調整する。</p>