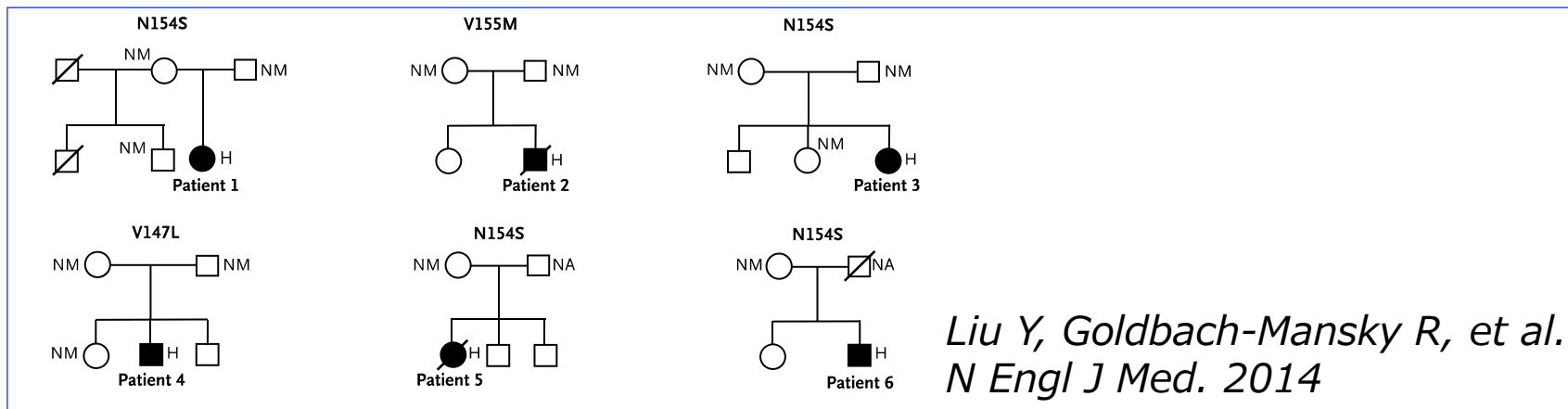


乳児発症STING関連血管炎
STING-associated vasculopathy
with onset in infancy (SAVI)

1. 疾患背景

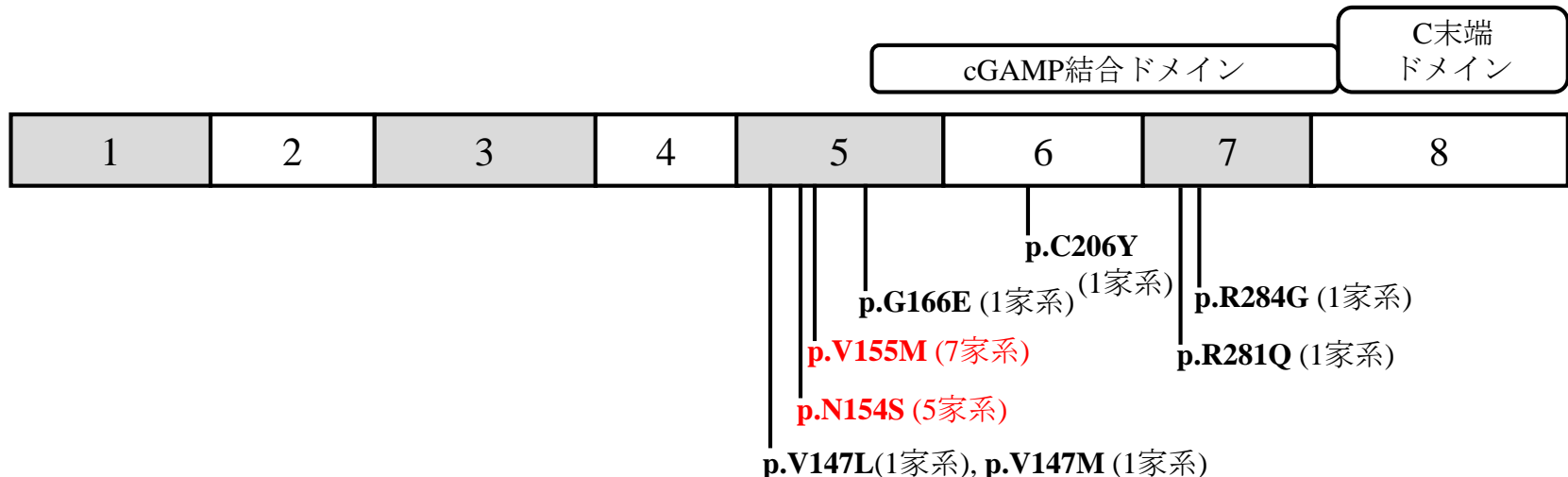
- 2014年に確立された疾患概念
(Liu Y, Goldbach-Mansky R, et al. *N Engl J Med.* 2014)
 - ✓ 生後8週以内に発症
 - ✓ 全身性炎症 + 皮膚血管障害 + 炎症性肺疾患
 - ✓ 患者6例の遺伝子解析から同定
- STINGをコードする *TMEM173* の機能獲得型遺伝子変異
- I型IFN関連疾患 (type I interferonopathy)
- 常染色体優性遺伝
 - ✓ 多くは孤発例



Liu Y, Goldbach-Mansky R, et al. *N Engl J Med.* 2014

➤ *TMEM173* (STING)

- ✓ 4回膜貫通型タンパク
- ✓ Ex5-Ex8にコードされる領域
→ cGAMP結合ドメイン
- ✓ p.N154Sとp.V155MはSTINGが二量体を形成する部位の近傍にあるアミノ酸の置換
→ 変異型 STINGの二量体は安定化が亢進

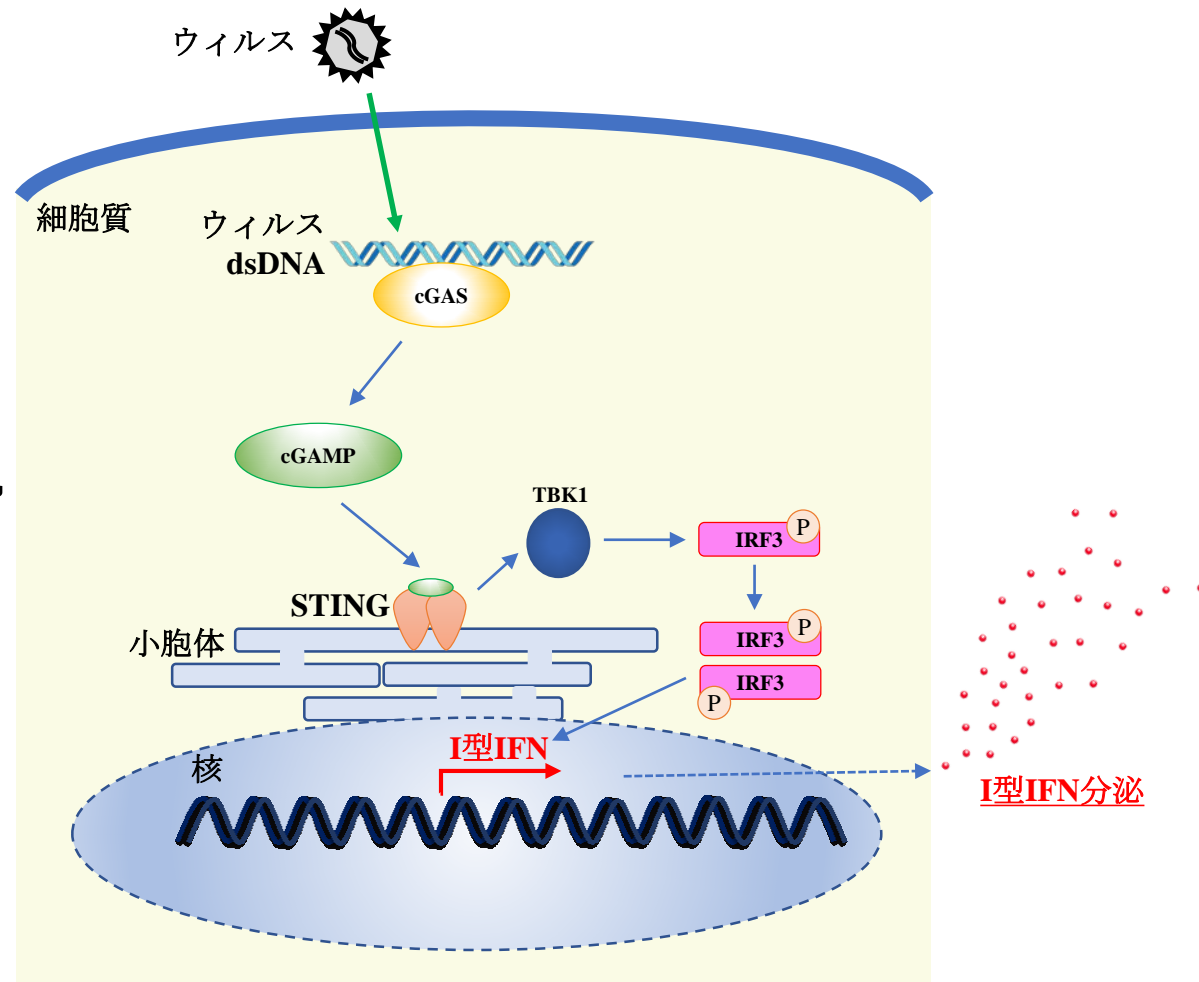


STINGの遺伝子変異部位 (18家系、30症例)

2. 原因・病態

- 海外で、約30例のSAVI症例が報告
- STINGの恒常的活性化によるI型IFN過剰産生

- ◎ STING発現
 - ✓ 内皮細胞
 - ✓ 線維芽細胞



ウイルス感染における I 型IFNの分泌

3. 臨床像

➤ 発熱

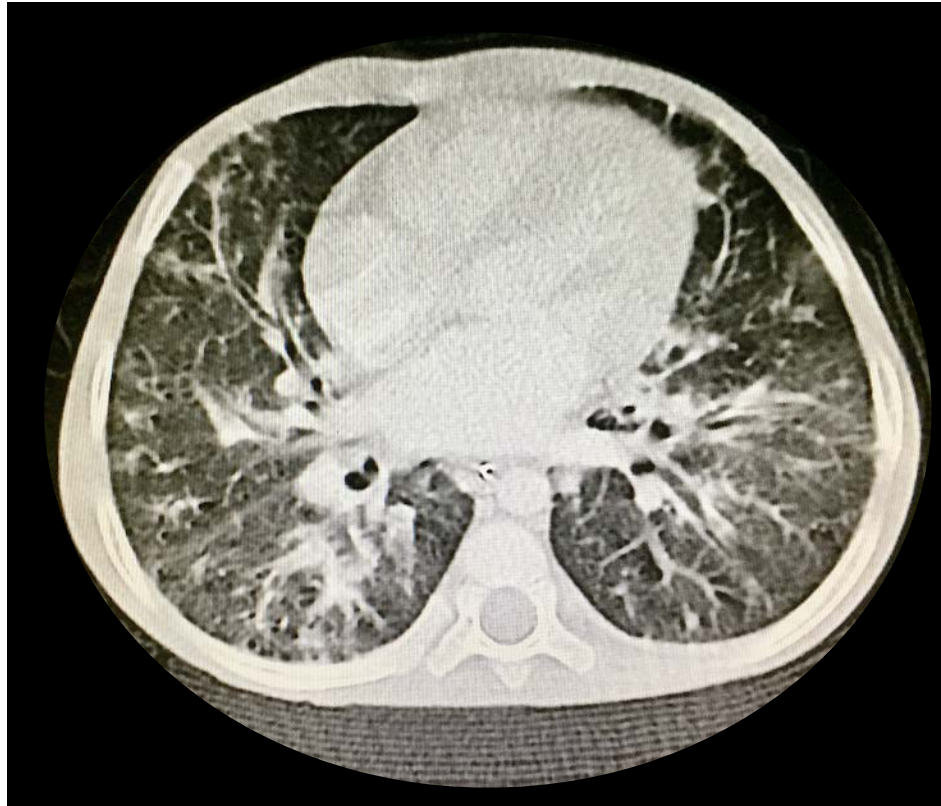
- ✓ 熱型：微熱～高熱を繰り返す
- ✓ 有熱期間：多様
- ✓ 発熱の誘引は不明

➤ 皮膚障害

- ✓ 出生直後から紅斑や紫斑を呈することもある
 - ✓ 指趾先端の紫斑や潰瘍、指趾壊疽、爪形成異常
 - ✓ 爪床毛細血管の不整やcapillary-loopの消失
 - ✓ 顔面の紅斑
-

➤ 呼吸障害

- ✓ 難治性の間質性肺疾患や肺線維症
- ✓ 呼吸機能の著明な低下



胸部CT

SAVIの臨床症状		頻度
男性患者		59.3%
発熱		77.8%
皮膚	爪の欠損/形成異常	85.0%
	指趾壊疽	69.6%
呼吸器	間質性肺疾患	92.0%
	呼吸機能検査異常	83.3%
	傍気管リンパ節腫張	77.8%
	肺線維症	76.9%
検査所見	炎症反応の上昇	96.3%
	高IgG血症	75.0%
	抗リン脂質抗体陽性	75.0%
	抗核抗体陽性	56.5%
	PR3-ANCA陽性	28.6%

4. 治療の概要

- 現時点で、**確立された治療法はない**
 - ✓ ステロイド
 - ✓ 免疫抑制剤
 - ✓ ハイドロキシクロロキン
 - ✓ 抗TNF α 阻害剤、抗IL-1阻害剤、抗IL-6阻害剤、抗CD20抗体

- 抗JAK阻害剤を使用したSAVI 7例
 - ✓ 発熱発作の軽減
 - ✓ 皮膚所見の著明な改善
 - ✓ 間質性肺疾患の疾患活動性の低下

*Kim H, Goldbach-Mansky R, et al. Clin Pharmacol Ther. 2017
Gina A, Goldbach-Mansky R, et al. J Clin Invest. 2018*

5. 予後

- 長期的な予後は明らかでない
- 特定の病原体に対する易感染性の報告はない
- 免疫能の低下は指摘されていない
- 呼吸器感染症や壊死性筋膜炎による死亡例

6. 重症度分類

- 発症年齢は、出生直後～20歳以降まで様々
- 生後8週以内に発症した10例
 - ✓ 報告時の年齢：9.0±7.4歳
 - ✓ 2例が死亡（15歳、14歳）
- 60歳以上の生存患者の発症年齢
 - ✓ 3歳、6歳、20歳代

SAVIの診断フローチャート案

以下のうち、①あるいは、2つ以上を認める

A. 症状

- ① 間質性肺疾患または肺線維症
- ② 皮膚症状または爪の欠損／形成異常
- ③ 繰り返す発熱

あり

なし

B. 検査所見

- ① 炎症反応（CRP、ESR）陽性

あり

なし

*TMEM173*の機能獲得型変異

あり

なし

診断確定

疑い

除外

難病プラットフォーム 自己炎症性疾患 質問項目（案）

- 1) 病歴
- 2) 発作の性状
 - (ア) 反復性（周期性・非周期性）
 - (イ) 持続性
- 3) 発作回数 回・年
- 4) 発作日数 平均 日
- 5) 発作の誘因
- 6) 熱型
 - (ア) 弛張熱
 - (イ) 稽留熱
 - (ウ) その他（自由記載）
- 7) 皮膚・粘膜症状
 - (ア) アフタ性口内炎
 - (イ) 蕁麻疹様皮疹
 - (ウ) ざそう
 - (エ) 壊疽性膿皮症
 - (オ) 凍瘡様皮疹
 - (カ) その他（自由記載）

8) 関節所見

(ア) 関節痛 (腫脹・熱感ともになし) (場所)

(イ) 関節炎 (圧痛に加えて腫脹もしくは熱感あり) (場所)

(ウ) 筋炎 (場所)

(エ) 骨炎 (場所)

(オ) 屈指症 (場所)

(カ) 骨びらん (場所)

(キ) 拘縮 (場所)

(ク) 骨粗鬆症

(ケ) 嚢腫状腫脹 (場所)

(コ) その他 (自由記載)

9) 眼所見

(ア) 結膜炎

(イ) ぶどう膜炎

(ウ) 角膜炎

(エ) 強膜炎

(オ) 上強膜炎

(カ) 乳頭浮腫

(キ) 緑内障

(ク) 白内障

(ケ) 視力障害 (自由記載)

(コ) その他 (自由記載)

1 0) 消化器症状

(ア) 嘔吐

(イ) 腹痛

(ウ) 便秘

(エ) 下痢

(オ) 消化管出血 (血便・下血・吐血)

(カ) その他 (自由記載)

1 1) リンパ組織等

(ア) リンパ節腫脹

(イ) 肝腫大

(ウ) 脾腫

1 2) 心血管系

(ア) 胸痛

(イ) 心膜炎

(ウ) 血管炎 (大型血管・中型血管・小型血管)

(エ) 高血圧

(オ) その他 (自由記載)

1 3) 神経症状

(ア) 頭痛

(イ) けいれん

(ウ) めまい

(エ) 神経麻痺

(オ) 無菌性髄膜炎

(カ) 感音性難聴

(キ) その他 (自由記載)

1 4) 全身所見

(ア) 発達障害

(イ) 成長障害

(ウ) 腎障害

(エ) 二次性徴障害

(オ) A A アミロイドーシス

(カ) マクロファージ活性化症候群

(キ) 腫瘍

1 5) 検査項目

(ア) ここは PID に該当項目あり

1 6) その他の検査

(ア) 血清 I L - 1 8

(イ) 血清 I L - 6

(ウ) 自己抗体 (自由記載)

(エ) 尿中メバロン酸

(オ) 血清 IFN- α

(カ) 血中 I 型インターフェロン関連遺伝子発現 (上昇・正常)

(キ) その他 (自由記載)

17) 髄液検査

(ア) 細胞数

(イ) 髄液蛋白

(ウ) 髄液糖

(エ) 髄液圧

(オ) 髄液 IFN- α

(カ) 髄液 IL-6

(キ) その他 (自由記載)

18) 画像検査

(ア) 自由記載

19) 病理検査

(ア) 自由記載

20) 投与治療薬、その反応性

(ア) NSAIDs

(イ) 副腎皮質ステロイド

- (ウ) コルヒチン
- (エ) メトトレキサート
- (オ) カナキマブ
- (カ) インフリキシマブ
- (キ) エタネルセプト
- (ク) アダリムマブ
- (ケ) トシリズマブ
- (コ) ビスフォスフォネート
- (サ) シメチジン
- (シ) アザチオプリン
- (ス) シクロスポリン
- (セ) シクロfosファミド
- (ソ) JAK 阻害剤
- (タ) その他 (自由記載)