

<疾患のご紹介>Aicardi-Goutières 症候群 (AGS)

患者数

数十例～100名程度と予測される。

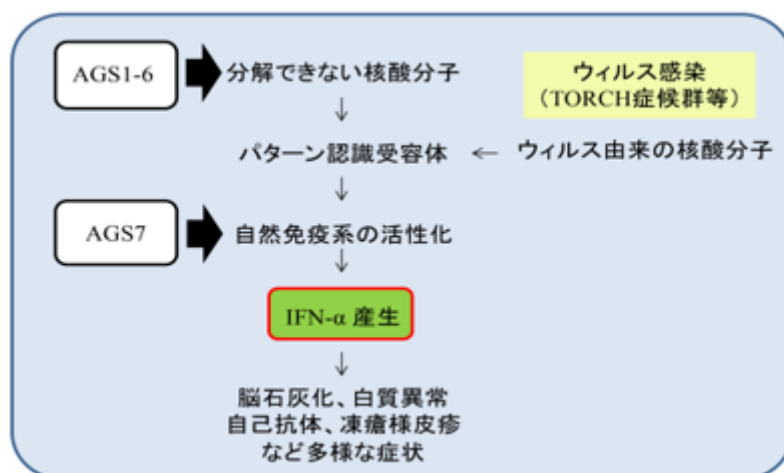
概要

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。典型例では重度心身障害をきたし、頭蓋内石灰化病変と幼少期の髄液異常（細胞数・インターフェロン- α ・ネオプテリンの増加）を特徴とする。出生時より神経学的異常、肝脾腫、肝逸脱酵素の上昇、血小板減少といった先天感染症（TORCH 症候群）類似の病像を示すこともあるが、正常発達の間後の後に顕在化するなど、その発症時期は様々である。臨床症状は易刺激性、間欠的な無菌性発熱、進行性小頭症、発達退行などに特徴づけられる、亜急性発症の重症脳症の経過をとる。約4割の患者で手指、足趾、耳などに凍瘡様皮疹を伴う。近年ではより軽症な非典型例が存在することが明らかになってきている。自己抗体陽性例も多く自己免疫性疾患との関連性が強く示唆されている一方で、責任遺伝子からは疾患背景として自己炎症性機序が考えられている。神経症状とリウマチ症状が混在する、臨床的に幅広いスペクトラム障害であり、病態としてI型インターフェロンが関与している遺伝性疾患（type I interferonopathy）と考えられている。

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。いずれの遺伝子も、核酸の代謝や細胞質内の核酸認識に関与する遺伝子であり、I型インターフェロンの過剰産生により炎症が持続する。

推定される AGS の病態



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、肝逸脱酵素の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、定頭の遅れなどの“脳症”を示唆し得る症状で発症するケースが多く、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、近年若年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。

検査所見では、幼少期の髄液異常（細胞数・インターフェロン- α ・ネオプテリンの増加）を特徴とする。その他、画像所見として、頭蓋内石灰化、白質異常、大脳委縮の 3 つが特徴的であり、通常これらの画像所見は年齢とともに消失はせず持続する。



（左・中）凍瘡様皮疹：約 4 割の患者で手指、足趾、耳などに凍瘡様皮疹を伴う。

（右）頭部 CT：頭蓋内石灰化は両側基底核に最も多く見られるが、50-70%の症例では白質にも見られ、特に脳室周囲が多い。これらは生後早期から見られることが多い。

主な合併症

早発性脳症を来たすため、生命予後も神経学的予後も不良である。いずれの疾患も慢性の炎症が持続し、進行性の臓器障害を併発するため高齢になるほど症状が悪化する。ただし近年、軽症の症例報告が増加している。

また近年、抗 DNA 抗体をはじめとする各種の自己抗体陽性例の報告が増加しており、全身性エリテマトーデスに類似した自己免疫疾患の合併も見られる。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、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

有効な治療法として確立されたものはなく、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。また、シメチジンや JAK 阻害剤の報告は見られる。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が使用される。

担当

阿部純也、粟屋智就、西小森隆太、神戸直智、金澤伸雄

Aicardi-Goutières 症候群 (AGS)

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。典型例では重度心身障害をきたし、頭蓋内石灰化病変と幼少期の髄液異常（細胞数・インターフェロン- α ・ネオプテリンの増加）を特徴とする。出生時より神経学的異常、肝脾腫、肝逸脱酵素の上昇、血小板減少といった先天感染症（TORCH症候群）類似の病像を示すこともあるが、正常発達の期間の後に顕在化するなど、その発症時期は様々である。臨床症状は易刺激性、間欠的な無菌性発熱、進行性小頭症、発達退行などに特徴づけられる、亜急性発症の重症脳症の経過をとる。約4割の患者で手指、足趾、耳などに凍瘡様皮疹を伴う。近年ではより軽症な非典型例が存在することが明らかになってきている。抗DNA抗体をはじめとする各種の自己抗体陽性例も多く自己免疫性疾患との関連性が強く示唆されている一方で、責任遺伝子からは疾患背景として自己炎症性機序が考えられている。神経症状とリウマチ症状が混在する、臨床的に幅広いスペクトラム障害であり、病態としてI型インターフェロンが関与している遺伝性疾患（type I interferonopathy）と考えられている。

責任遺伝子

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

*RNASEH2 ; RNA endonuclease of RNA:DNA hybrids

AGSの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）
- ②神経外症状（不明熱、肝脾腫、凍瘡様皮疹）

B. 検査所見

- ①髄液検査異常（ア～ウの1項目以上）
 - ア）細胞数増多（ $WBC \geq 5/mm^3$ 、通常はリンパ球優位）
 - イ）インターフェロン- α 上昇（ $>6IU/mL$ ）
 - ウ）ネオプテリン増加（年齢によりカットオフ値は異なる）
- 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. 遺伝学的検査

TREX1, *RNASEH2B*, *RNASEH2C*, *RNASEH2A*, *SAMHD1*, *ADAR*, *IFIH1*等の疾患原因遺伝子のいずれかに疾患関連変異を認める。

<診断のカテゴリー>

- Definite : A①+B①およびB②+C を満たすもの
Probable : 1) Aの1項目+B②+C を満たすもの
 2) A①+B①およびB② を満たすもの

<参考所見>

鑑別疾患

他の自己炎症性疾患、全身型若年性特発性関節炎、慢性感染症、リウマチ・膠原病疾患、周産期感染症（サイトメガロウィルス、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（フェール病、特に家族性特発性基底核石灰化症：*SLC20A2*, *PDGFRB*, *PDGFB*等に遺伝子異常を認める）、神経変性疾患、他のtype I interferonopathy（SPENCDI：*ACP5*遺伝子、中條-西村症候群・JMP症候群・CANDLE症候群：*PSMB8*遺伝子（ただしCANDLE症候群では*PSMA3*, *PSMB4*, *PSMB9*, *POMP*遺伝子の報告もあり）、SAVI：*TMEM173*遺伝子、Singleton-Merten症候群：*IFIH1*, *DDX58*遺伝子、Familial chilblain lupus：*TREX1*, *SAMHD1*, *TMEM173*遺伝子、CTC1異常症：*CTCI*遺伝子、ADA2欠損症：*CECRI*遺伝子、その他：*ISG15*, *USP18*, *POLA1*遺伝子異常など）

AGSの治療

治療	<p>確立された治療法はない</p> <ul style="list-style-type: none">・シメチジン、JAK阻害剤の有効性の報告あり（少数例）・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。
----	--

<疾患のご紹介>HOIL-1 欠損症

患者数

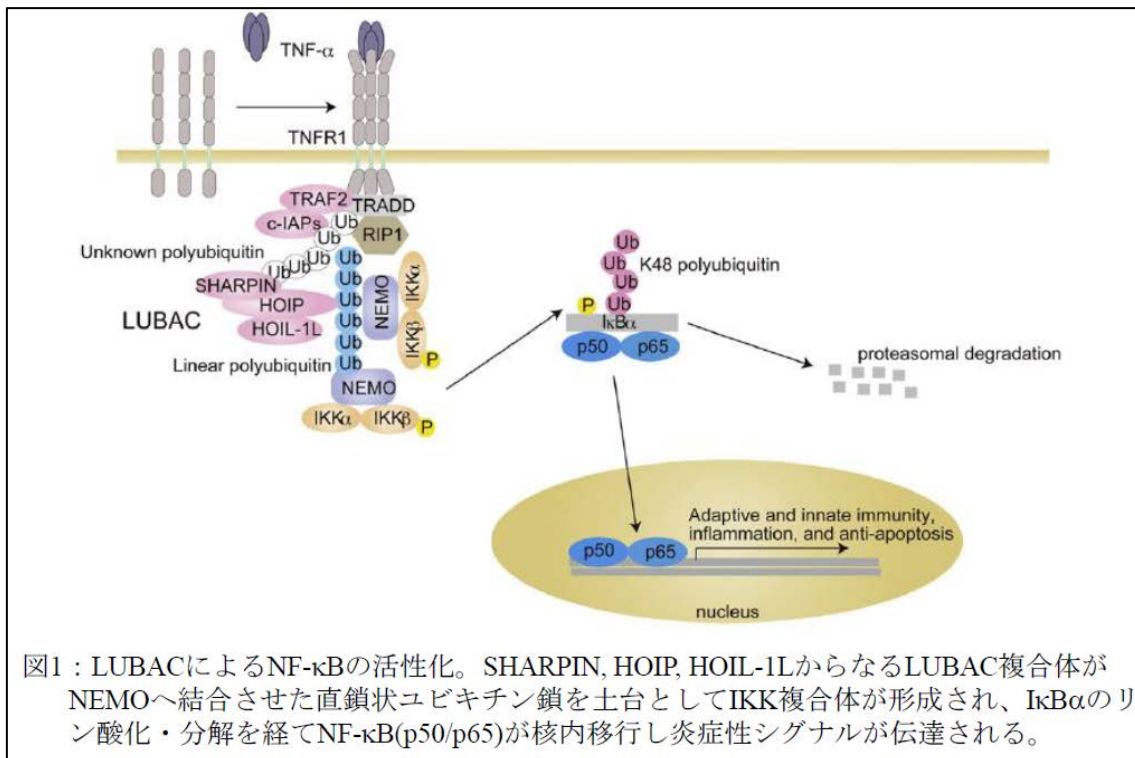
国内で1例が診断されている。

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、副腎皮質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。

担当

田中孝之、井澤和司、山田 雅文

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とし、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。

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	副腎皮質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。

<疾患のご紹介>HOIP 欠損症

患者数

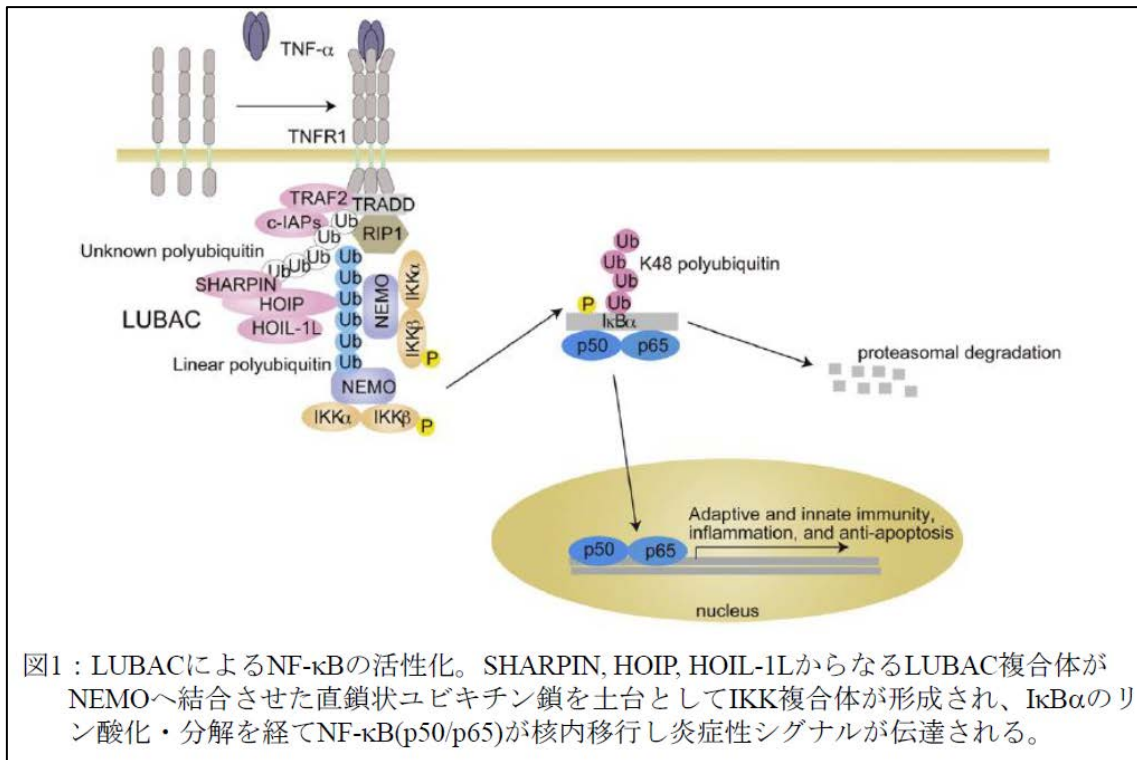
国内での診断例はなく、海外から1例が報告されている。

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。

担当

田中孝之、井澤和司、山田 雅文

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。

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。

<疾患のご紹介> 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 NF- κ B 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 NF- κ B 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-1 β ・TNF α 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 NF- κ B 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。

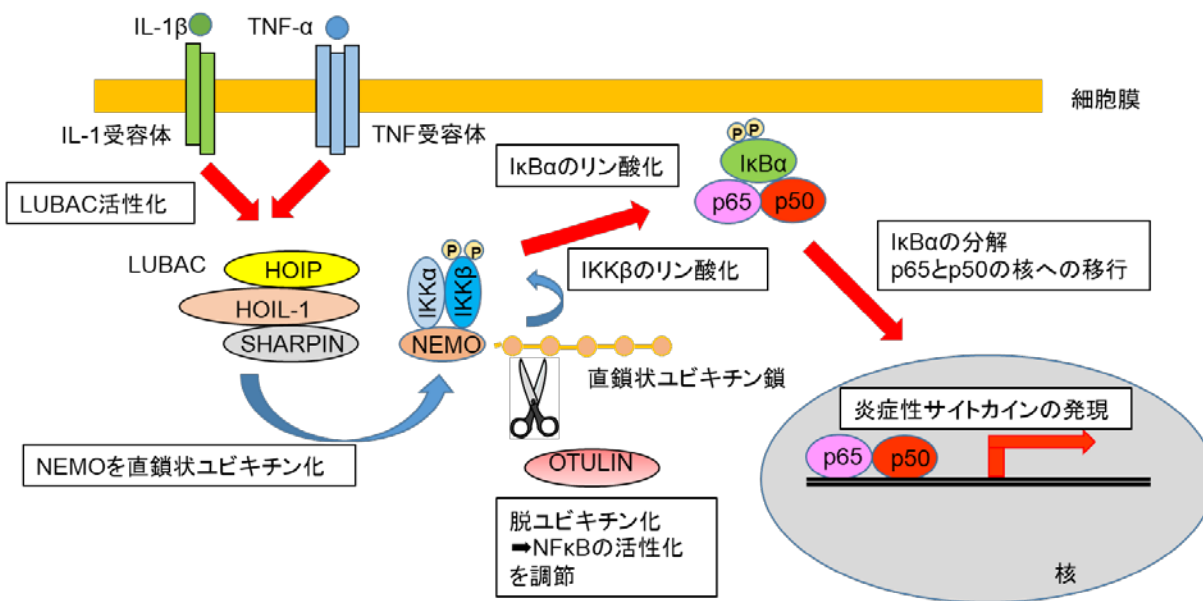


図1 NF- κ B シグナルの概要と OTULIN の機能

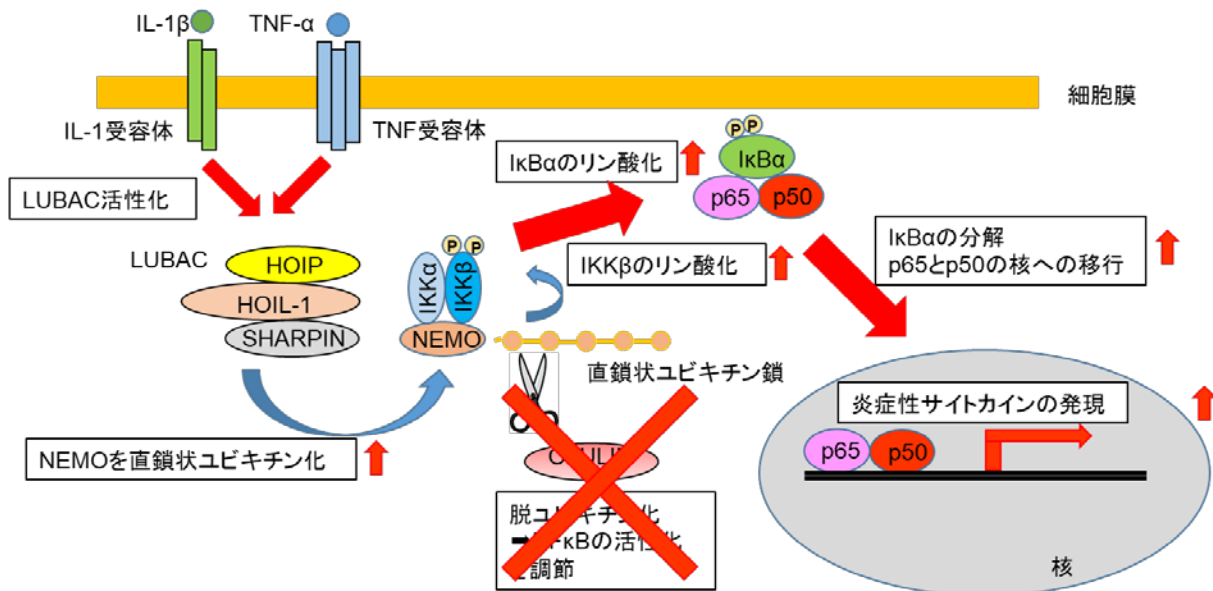


図2 OTULIN 欠損症の病態

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-κB 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 製剤（アナキンラ）や抗 TNF 製剤（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 製剤が有効と考えられている。

担当 植木将弘、山田雅文

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。

OTULIN欠損症の診断フローチャート

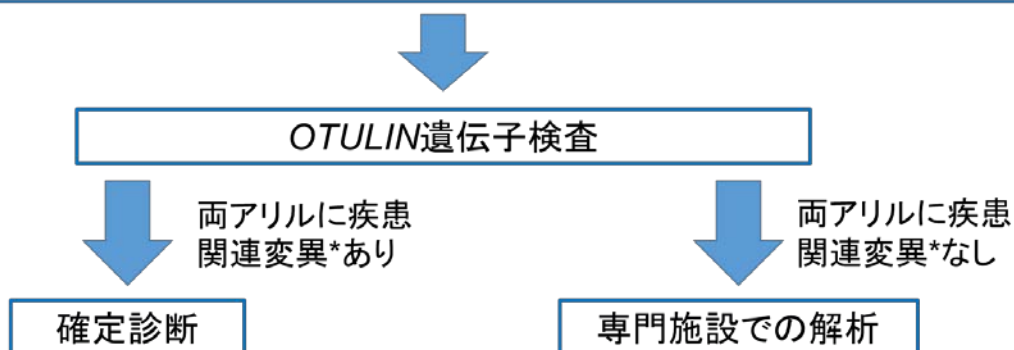
必須項目

- ・新生児期/乳児期からの発熱とCRP・血清アミロイドAなど炎症蛋白の持続的な高値
- ・非感染性好中球性皮膚炎(結節・紅斑・膿疱など)

参考項目

- ・成長発達遅滞
- ・リポジストロフィー

ただし、感染症・免疫不全症・悪性腫瘍・自己免疫疾患・他の自己炎症性疾患等、その他の炎症の鑑別を十分に行う事こと。



*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。

OTULIN欠損症の治療

基本治療	高用量プレドニゾロン治療 (2 mg/kg/日) プレドニゾロ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	生物学的製剤 抗IL-1 β 治療：アナキンラ、抗TNF製剤：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製剤の有効性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	副腎皮質ステロイド・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。

＜疾患のご紹介＞NLRC4 異常症

患者数

国内では、約 20 名の患者数が推定される。

概要

NLRC4 インフラマソームをコードする *NLRC4* 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。

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。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。

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。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。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。

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、致命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、*NLRC4* 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。胎内発症や致命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。

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 NLRC4 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。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、NLRC4 は骨髄細胞や腸管上皮細胞に発現するため、造血細胞移植あるいは腸管移植の治療効果は、期待されない。

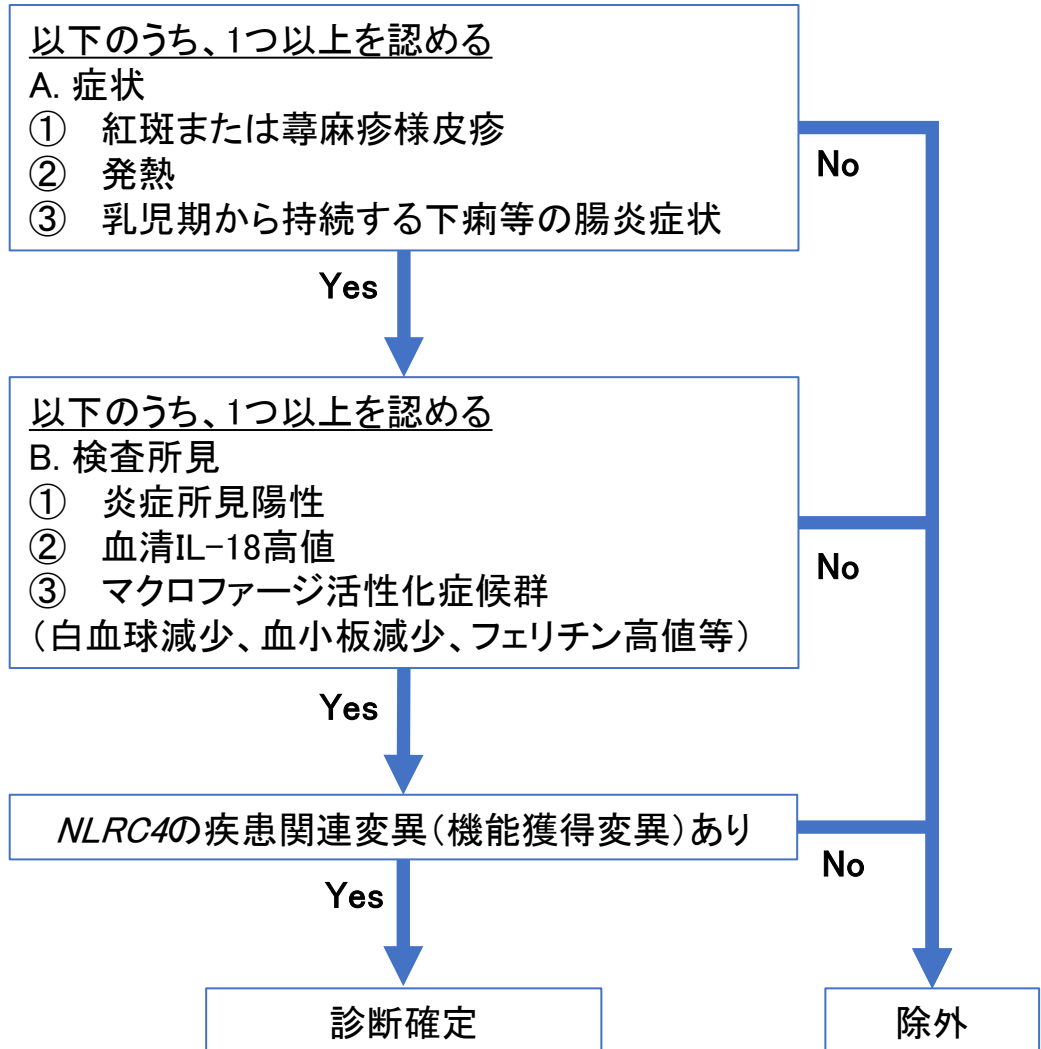
担当

河合利尚、高田英俊、神戸直智

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

基本治療	<p>現時点で確立された治療法はない。</p> <p>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。</p> <p>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）の導入を考慮する。</p> <p>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）は有効と考える。</p>
追加治療	<p>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。</p> <p>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。</p>
留意事項	<p>未承認、適応外薬を含む。治療にあたっては、専門家への相談を考慮。</p>

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。

<疾患のご紹介>Deficiency of Adenosine Deaminase type 2 (ADA2 欠損症, DADA2)

患者数

本邦では8症例が確定診断されている。

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事から、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、ADA2 (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	ADA2 (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、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分類不能型免疫不全症(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ことがしばしばある。

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

NA : 情報なし

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ない。

主な治療法

副腎皮質ステロイド (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ことが多い。免疫抑制剤や免疫グロブリン補充療法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 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 製剤は ADA2 欠損症に対して現在保険適用外

抗 TNF 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)
抗 TNF 製剤 計	6	10	3	9
インフリキシマ ブ	0	2	0	4
アダリムマブ	0	3	0	5
エタネルセプト	6	5	3	0
有効性				
完全奏功	0	9	2	9
部分奏功	0	0	1	0
情報なし	6	1	0	0

担当

笹原洋二、八角高裕、井澤和司、仁平寛士

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

概要・特徴： ADA2欠損症は、*ADA2 (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。*ADA2 (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症例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はっきりせず、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症例も存在することが知られる。

症状として、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・炎症が報告されている。

ADA2欠損症の診断フローチャート

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

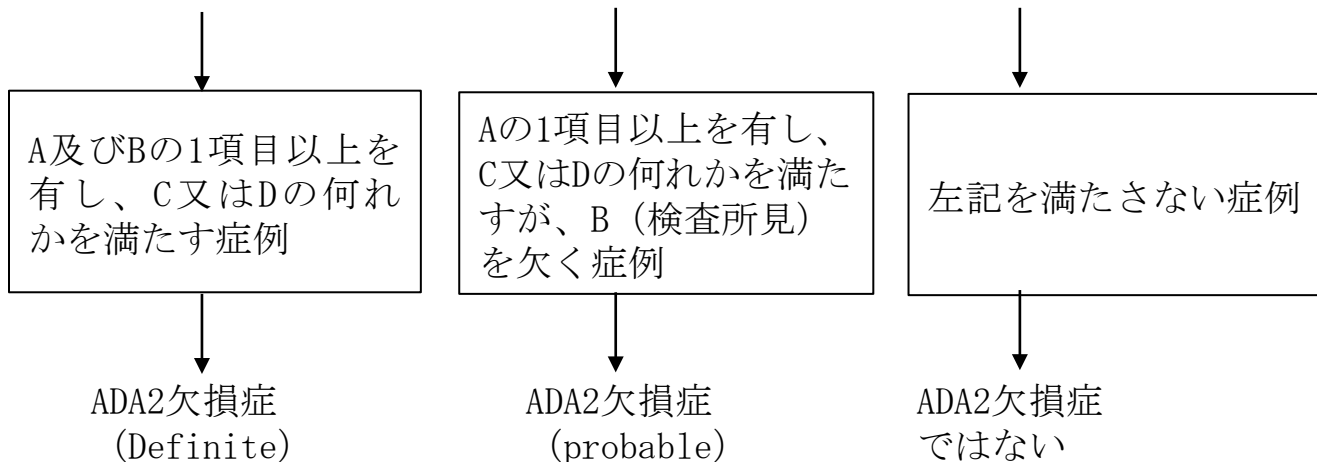
- ① 各種画像検査上の虚血性/出血性梗塞，動脈瘤所見
- ② 病理組織学的な中型動脈炎所見
- ③ 白血球減少，貧血，血小板減少，低 γ グロブリン血症
- ④ 反復性/持続性炎症反応上昇

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

ADA2 (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



※鑑別診断：下記疾患を除外する。

周期性の発熱や皮疹を呈する他の自己炎症性疾患

Behcet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

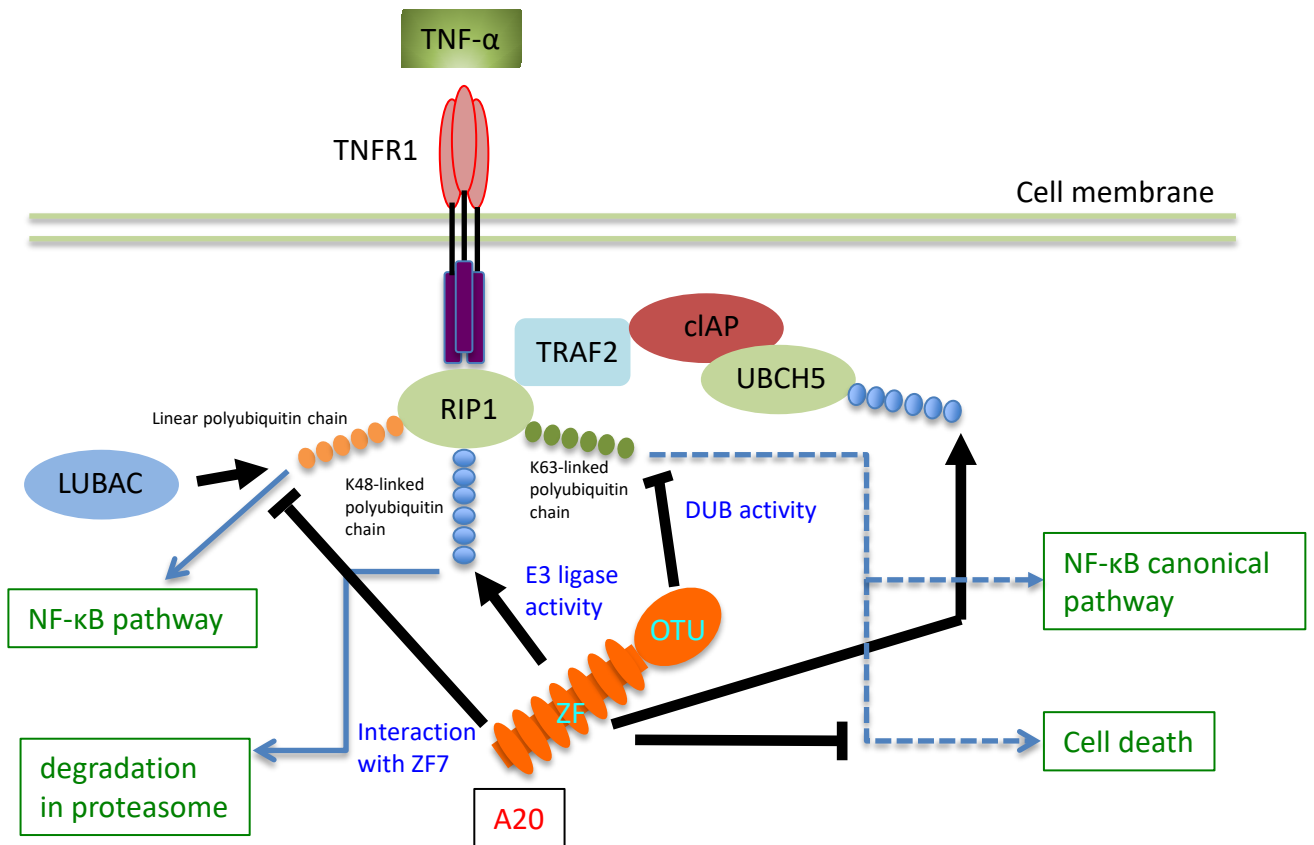
自己免疫性リンパ増殖性疾患・造血障害を呈する免疫不全症

ADA2欠損症の治療

基本治療	<p>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。</p> <p>副腎皮質ステロイド 一定の効果が期待される。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
追加治療	<p>抗TNF製剤 インフリキシマブ、アダリムマブ、エタネルセプトのいずれも、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。</p> <p>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ことが多い。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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
留意事項	<p>未承認、適応外薬を含む。治療にあたっては、専門家への相談を考慮。</p> <p>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。</p>

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ハプロ不全の症診断フローチャート

臨床的疑い例

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(毛囊炎様皮疹、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製剤（エタネルセプト、インフリキシマブ、アダリムマブなど） 難治例で抗TNF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>

<疾患のご紹介>A20 ハプロ不全症 (Haploinsufficiency of A20: HA20) / A20 欠損症 (A20 deficiency)

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 ポリ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 製剤(エタネルセプト、インフリキシマブ、アダリムマブなど)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 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リツキシマブが使用された症例の報告がある。

担当

大西秀典、金兼弘和

<疾患のご紹介>

化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群

Pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne (PAPA) syndrome

患者数

本邦で数例の確定例がある。

概要

1997年に報告された、常染色体優性遺伝形式をとる稀な自己炎症性疾患であり、無菌性化膿性関節炎を臨床像の主体とし、壊疽性膿皮症と嚢腫性ざ瘡を伴う事の特徴とする。周期性発熱は認めない。

PSTPIP1 (*proline serine threonine phosphatase-interacting protein 1*) の A230T, E250Q が PAPA 症候群の疾患関連変異として知られている。それに加え *PSTPIP1* の E250K, E257K 変異は PAPA 症候群の重症型ともいえる Hz/Hc 症候群(Hyperzinkemia and Hypercalprotectinemia syndrome) の原因遺伝子変異である。Hz/Hc 症候群では血液検査で高カルプロテクチン血症、高亜鉛血症が認められることが特徴であり、PAPA 症候群の 3 主徴に加え、肝脾腫や好中球減少などが認められることが多い。上記 4 変異に加え、これまでに 10 以上の *PSTPIP1* 変異の報告があり、3 主徴に化膿性汗腺炎を加えた 4 症状の有無によって関連疾患が分類されている(注釈)。

原因の解明

2002年に、15q24に位置する *PSTPIP1* 遺伝子の機能獲得型変異が本疾患の原因遺伝子である事が報告された。*PSTPIP1* はピリン (Pyrin) に結合する蛋白である。*PSTPIP1* 変異により、ピリンとの結合が亢進する事が知られており、結合亢進により結果的にピリンの抗炎症作用が減弱する事が原因ではないかと考えられている。しかし、詳細な発症機構については未だ解明されていない。

主な症状

無菌性化膿性関節炎、壊疽性膿皮症、嚢腫性ざ瘡を特徴とする疾患である。一人の患者が、同時期にこれら 3 症状を示すことは少ない。多くの症例は、幼少期に関節炎で発症する。関節炎は無菌性化膿性であることを特徴とし、関節穿刺をした場合には、好中球を認めるが培養は陰性である。関節炎の多くは大関節に生じることが多く、再発を繰り返す。思春期に近づく頃より、皮膚症状が前面に出る様になる。無菌性の壊疽性膿皮症が下肢を中心に認められるようになり、再発性で次第に潰瘍性変化が強くなる。思春期

以降には、囊腫性ざ瘡を繰り返すようになる。上記 3 主徴に加え、脾腫、炎症性腸疾患、溶血性貧血、血小板減少、注射部位の膿疱形成、アフタ性口内炎等が認められる事もある。

主な治療法

副腎皮質ステロイド剤が用いられるが、長期的な使用による副作用の発現が問題となる。抗 IL-1 製剤や抗 TNF 製剤の有効例も報告されている。その他、局所療法として関節炎に対しては関節注射や関節置換、皮膚に対して軟膏塗布などの報告もある。しかし、確立された治療法は現状存在しないため、小児科、整形外科、皮膚科などが連携しながら、症例ごとに対応することが肝要である。

(注釈) 関連疾患

PASH : Pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradentis

(壊疽性膿皮症、ざ瘡、化膿性汗腺炎症候群)

PAPASH: Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradentis

(化膿性関節炎、壊疽性膿皮症、ざ瘡、化膿性汗腺炎症候群)

P_SAPSH: Psoriatic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne, and hidradentis suppurativa

(乾癬性関節炎、壊疽性膿皮症、ざ瘡、化膿性汗腺炎症候群)

PASS : Pyoderma gangrenosum, acne conglobata, suppurative hidradentis, and axial spondyloarthritis (壊疽製膿皮症、集簇性ざ瘡、化膿性汗腺炎、軸性脊椎関節炎症候群)

PAC : pyoderma gangrenosum, acne and ulcerative colitis

(壊疽性膿皮症、ざ瘡、潰瘍性大腸炎症候群)

PG : Pyoderma gangrenosum

(壊疽性膿皮症)

担当

森尾友宏、金澤伸雄、岡本圭祐、熊木恵里

化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・
アクネ症候群

Pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne
(PAPA) syndrome

概要・特徴： *PSTPIP1*(*CD2BP1*)の機能獲得型変異による常染色体優性遺伝を示す自己炎症性疾患である。化膿性無菌性関節炎、壊疽性膿皮症、囊腫性ざ瘡の三徴候を特徴とする。周期性発熱を呈さない。
生命予後は比較的良好であるが、様々な合併症が報告されている。
血液・リンパ系：脾腫、リンパ節腫大、溶血性貧血、血小板減少
腎・内分泌系：糖尿病、腎炎
その他：炎症性腸疾患、非特異的肝炎、ブドウ膜炎、成長障害

PAPA症候群の診断フローチャート

臨床的疑い例

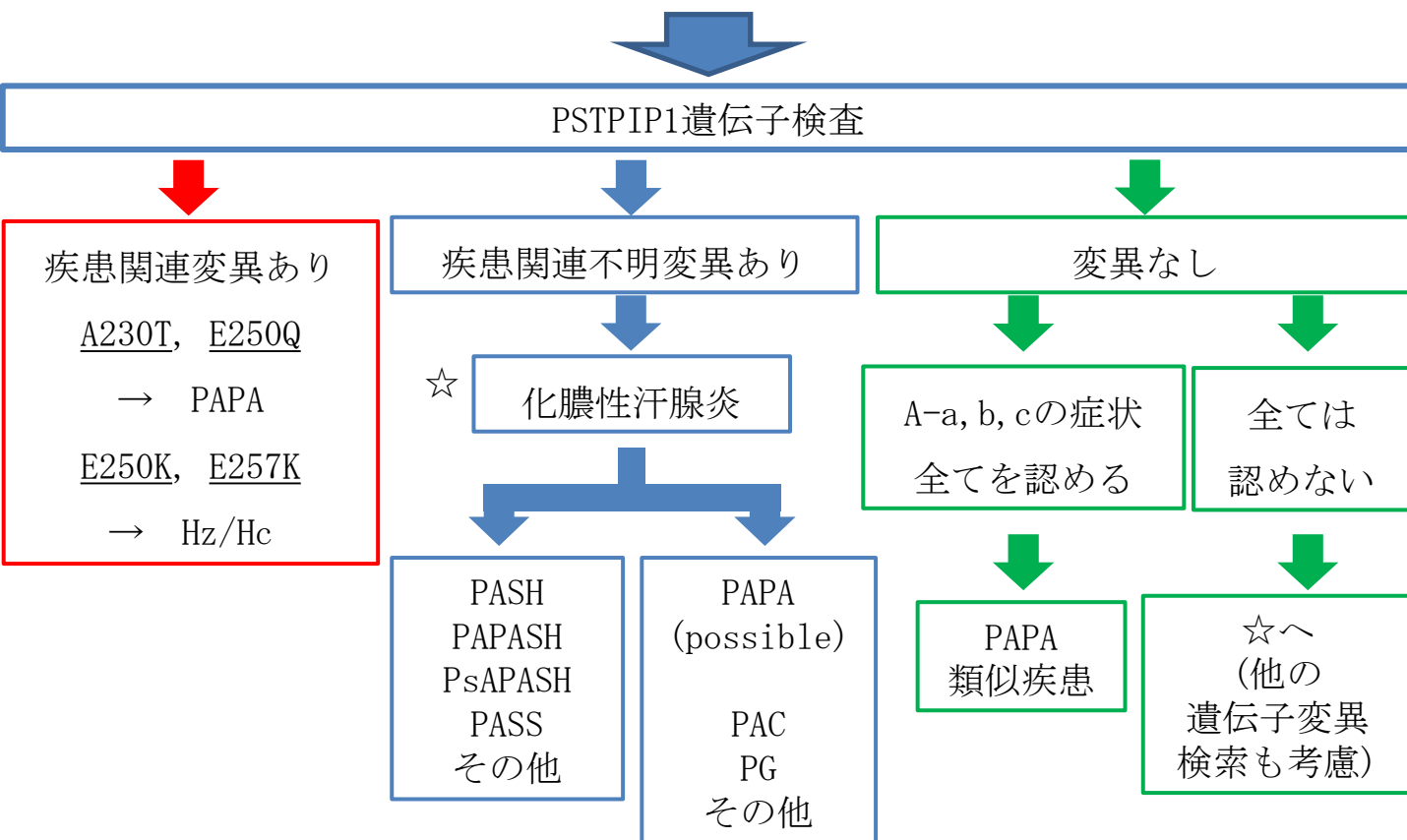
- A. 症状
- a. 反復性関節炎
(穿刺により無菌性、化膿性、好中球浸潤を認める。)*
 - b. 壊疽性膿皮症
 - c. 囊腫性ざ瘡**
- B. 常染色体優性遺伝を示唆する家族歴 (但し孤発例も存在する)
*関節炎は外傷により惹起されることがある
**初期にワクチン接種などの際に注射部位に膿疱ができる過敏反応(Pathergy)も参考となる

参考所見：特徴的なものはないがCRP高値、血中IL-1bの軽度上昇、
血中好中球酵素(エラスターゼ、MPOなど)の上昇を認める。

鑑別診断：ベーチェット病、壊疽性膿皮症(炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、リンパ腫などを合併しpathergyを呈する)

遺伝子検査が推奨される場合

1. A-a, b, cの症状すべてを認める
2. A-a, b, cの症状のうち少なくとも1つ以上を認め、かつBの家族歴を有する



PAPA症候群の治療

効果が報告されている治療	NSAIDs 副腎皮質ステロイド 免疫抑制薬：メソトレキサート、アザチオプリン、シクロスポリンA、タクロリムス 生物学的製剤： 抗IL-1 製剤（カナキヌマブ、アナキンラ） 抗TNF製剤（アダリムマブ、インフリキシマブ、エタネルセプト）
経験的に効果が知られている治療	論文報告はないが、上記治療に対する無効例で試みる価値あり エトレチナート、Vitamin A、トシリズマブ
局所治療	嚢腫性ざ瘡や壊疽性膿皮症に対する治療 関節炎に対する関節注射、関節置換
留意事項	未承認、適応外薬を含む。治療にあたっては、専門家への相談を考慮。 試みられているが無効とされる治療 サリドマイド、コルヒチン、ダブソン、 免疫グロブリン補充療法

<疾患のご紹介>中條-西村症候群

患者数

国内に10例程度。大半が30-40歳代だが、幼児例も存在する。

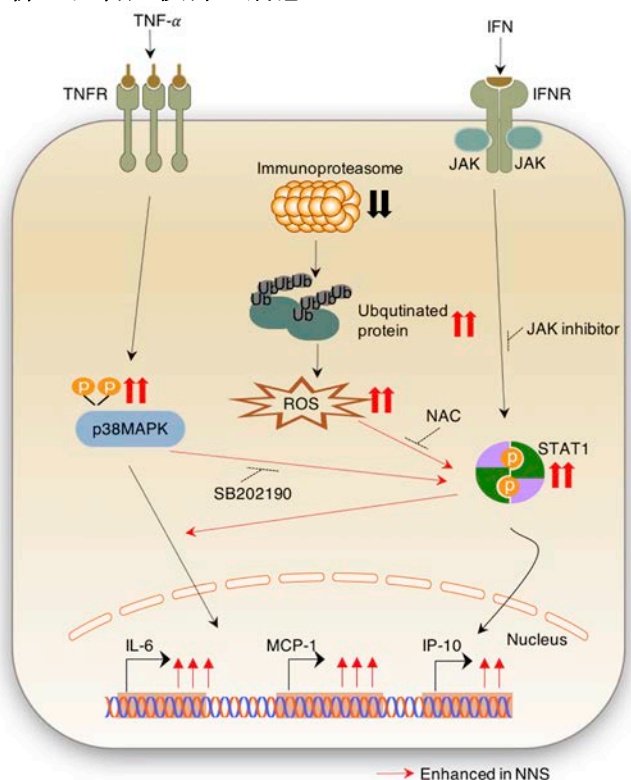
概要

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性疾患であり、1939年の中條、1950年の西村の報告以来、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40例近い報告がある。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年に欧米・中東から報告されたJMP症候群・CANDLE症候群と臨床的に酷似し、2010年から2011年にかけて報告された遺伝子変異の発見により、いずれも免疫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。

原因の解明

免疫プロテアソームの $\beta 5i$ サブユニットをコードする*PSMB8*遺伝子のホモ変異による。この変異によってプロテアソーム複合体による細胞内蛋白質分解機能が低下し、細胞内にユビキチン化・酸化蛋白質が蓄積する結果、炎症や組織変性が起こると考えられる。検索し得た本邦患者全てに同じ変異を認め、強い創始者効果を伴った。JMP症候群のすべてとCANDLE症候群の多くの症例に*PSMB8*遺伝子の異なるホモ変異が見出されているが、CANDLE症候群では*PSMB8*遺伝子の複合ヘテロ変異のほか、*PSMB8*を含むプロテアソーム誘導型サブユニットをコードする遺伝子のヘテロ変異と構成型サブユニットをコードする遺伝子のヘテロ変異が併せて見つかる症例も報告されている。

中條-西村症候群の病態



主な症状

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、周期性発熱や筋炎症状を繰り返すようになる。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。早期より肝脾腫と大脳基底核の石灰化を伴い、LDH、CPK、CRP やAA アミロイドが高値で、進行すると自己抗体が陽性になることがある。呼吸障害や心機能低下のために早世する症例もある。

特徴的な長く節くれ立った指



主な合併症

手指や肘関節の屈曲拘縮、やせ、筋力低下、肺・心臓・肝臓機能低下など。副腎皮質ステロイドなどの免疫抑制治療を長期間行っている症例が多く、誤嚥性肺炎やうつ病にも留意する必要がある。

主な治療法

標準的治療法はない。副腎皮質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。CANDLE症候群に対しては欧米でJAK阻害薬のバリシチニブの治験が行われ、良好な成

績であったと最近報告された。

担当

金澤伸雄、井田弘明、金城紀子、石川智朗

中條-西村症候群/CANDLE/PRAAS

概要・特徴：

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、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40例近い報告がある。

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る。これらをまとめるプロテアソーム関連自己炎症性症候群（PRAAS）という病名も提唱され、中條-西村症候群は特に、日本人に特有で共通なPSMB8 p. G201V変異を持つ症例に用いられている。一方、CANDLE症候群ではPSMB8以外の変異を持つ症例も報告されている。

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。。

中條-西村症候群/CANDLE/PRAAS

<p>中條-西村症候群／CANDLE症候群／プロテアソーム関連自己炎症性症候群 免疫プロテアソームの機能低下により発症する。 乳幼児期より反復性の皮疹・発熱がみられる。徐々に末梢から 脂肪筋肉萎縮が進行し、関節拘縮をきたす。青壮年期での突 然死もありうる。</p>	
軽症	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。
中等症	低身長などの成長障害を認め、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めだつ。
重症	若年より萎縮・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。
※) 重症度判定はプロテアソームの各酵素活性 (PSMB8由来キモトリプシン様活性/トリプシン様活性/カズパーゼ様活性) の数値には依らず、臨床症状で判断する。	

NNS: Nakajo-Nishimura Syndrome

PRAAS: Proteasome-Associated Autoinflammatory Syndromes

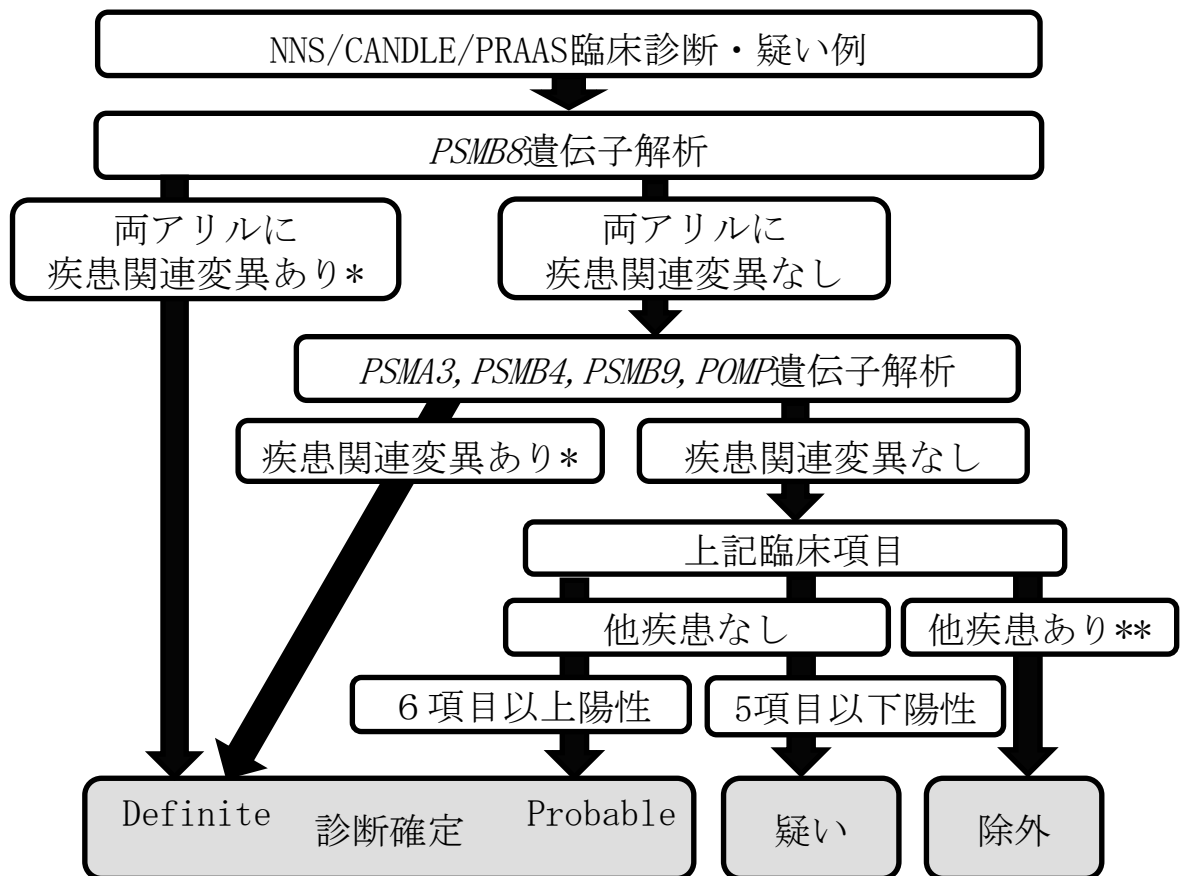
CANDLE syndrome: Chronic Atypical Neutrophilic Dermatosis with Lipodystrophy and Elevated temperature syndrome

JMP syndrome: Joint contractures, Muscle atrophy, microcytic anemia and Panniculitis-induced lipodystrophy syndrome

NNS/CANDLE/PRAASの診断フローチャート

以下の臨床項目10項目中6項目以上陽性で他の疾患を除外できる場合にNNS/CANDLE/PRAASと臨床診断し、基準を満たさない場合は疑いとする

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. 小球性貧血
8. 高ガンマグロブリン血症
9. 肝脾腫
10. 大脳基底核石灰化



*p. G201Vホモ変異のみをNNSとし、その他のものはCANDLE/PRAASとする。

**特に、エカルディ・グティエール症候群（家族性凍瘡様ループス）などの遺伝性インターフェロン異常症の鑑別に留意する。

NNS/CANDLE/PRAASの治療

基本治療	副腎皮質ステロイド(プレドニン換算): 小児期の炎症発作時には1-2mg/kg/日が有効だが、減量により再燃することが多い。症状が安定した成人では5-10mg/日でのフォローが多いが、効果は限定的。
追加治療	メトトレキサート、カルシニューリン阻害薬、生物学的製剤 (特にトシリズマブ)などが有効で副腎皮質ステロイド内服量を減らせるとされるが、効果はやはり限定的。欧米ではIFN-signatureを改善できるJAK阻害薬について治験が行われ、良好な成績が報告された。
留意事項	発作時QOLが保たれることを目標に治療薬を調整する。進行性の脂肪筋肉萎縮に有効な薬剤はない。

<疾患のご紹介>慢性再発性多発性骨髓炎 (Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis : CRMO)

患者数

稀な疾患であり、本邦での患者数は不明である。

概要

小児期から青年期にかけて発症する無菌性・非特異的な骨髓炎を主体とする疾患である。痛みを伴う骨髓炎が多発し、寛解と増悪を繰り返す事が特徴である。掌蹠膿疱症や尋常性乾癬などの皮膚症状や炎症性腸疾患など、他の炎症病態を合併する事も多い。成人からの報告が多い SAPHO 症候群の症状として類似病変を認めることが有、両者は病態の一部を共有する類縁疾患と考えられている。2 歳以下で CRMO を発症し、先天性赤血球異形成貧血と Sweet 症候群などの皮膚炎を呈し、常染色体劣性遺伝形式をとる疾患を Majeed 症候群と呼び、LPIN2 遺伝子の異常が原因である事が判明している。

原因の解明

CRMO の病態生理は不明であるが、双生児での検討などから遺伝的な要因が推定されている。近年、関連遺伝子として *FBLIM1* が報告されたが、明確な疾患原性は確立されていない。Majeed 症候群の原因が *LPIN2* 遺伝子変異である事は確立しているが、発症機構は未解明である。

主な症状

痛みを伴う無菌性の骨髓炎が多発し、寛解と増悪を繰り返す。病変は長管骨骨幹端や鎖骨に好発するが、脊椎、骨盤、肋骨、下顎骨などにも認められる。画像検査では骨融解と骨硬化像が認められる。

主な合併症

多くの症例は数カ月から数年で自然寛解するが、関節に炎症が及ぶ場合には関節拘縮が問題となり得る。この他の合併症としては、掌蹠膿疱症・乾癬・Sweet 症候群・壊疽性膿皮症などの皮膚症状や炎症性腸疾患が報告されている。Majeed 症候群では、先天性赤血球異形成貧血を合併する。

主な治療法

非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAID）が大半の症例で有効である。無効例に対してはステロイド剤や免疫抑制剤などが使用されていたが、最近ではビスフォスフォネート剤の有効性が報告されており、二次治療の中心となりつつある。その他、抗 TNF 製剤等生物学的製剤の有効例も報告されている。

担当

八角 高裕、伊藤 秀一

NBO/CRMO

SAPHO症候群に関する不明瞭な記載を改訂

難病情報センターの説明改訂

(一般利用者向け)

「CRMO」とはどのような病気ですか

子供が手足の痛みを訴えても、殆どの場合はすぐに回復しますが、まれに慢性に経過して詳しい検査が必要になる場合があります。感染症や腫瘍が否定され、非特異的な骨髄の炎症と周囲の骨吸収を認める病態を、慢性非細菌性骨髄炎(Chronic Nonbacterial Osteomyelitis: CNO)と診断しますが、CNOの病変が多発性・慢性・再発性に認められる病気が慢性再発性多発性骨髄炎(Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis: CRMO)です。小児に多いと考えられていますが、成人に発症する事もあり、関節炎・掌蹠膿胞症・尋常性乾癬・炎症性腸疾患などの合併が認められます。成人からの報告が多いSAPHO(synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis)症候群の**一症状としてCRMOと同様の病変を認める場合があります、両疾患は炎症病態の一部を共有する類縁疾患と考えられています。**

(医療従事者向け)

慢性に経過する四肢痛の原因としては感染や腫瘍性病変が多いが、非特異的な骨髄炎と周囲の骨吸収像を認める病態を慢性非細菌性骨髄炎(Chronic Nonbacterial Osteomyelitis: CNO)と呼ぶ。CNO病変は全身のあらゆる骨組織に単発性・多発性に出現する可能性があり、急性・慢性・再発性のあらゆる経過もとれるが、特に多発性・慢性・再発性の経過をとる病態を慢性再発性多発性骨髄炎と呼ぶ。

CRMOには関節炎・掌蹠膿胞症・炎症性腸疾患など、他の炎症性疾患の合併が多く報告されており、成人からの報告が多いSAPHO(synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis)症候群は**CRMOと炎症病態の一部を共有する類縁疾患と考えられている。**一般的に小児領域ではCRMO、成人領域ではSAPHOという呼称が用いられる傾向がある。

診断基準の改訂

- 1) 画像検査所見: 単純レントゲン検査で骨融解と骨硬化の混在像を呈し、かつMRI検査で骨・骨髄浮腫の所見を認める(T_1 強調画像で低信号、 T_2 強調およびSTIR画像で高信号)。FDG-PETや骨・ガリウムシンチで多発性病変を確認してもよい。
- 2) 組織検査所見: 病変部位の骨・骨髄生検で非特異的な炎症像があり、生検組織の培養検査もしくはPCR法により細菌・真菌などの感染症が否定される。
- 3) 他の自己免疫疾患・自己炎症性疾患、悪性腫瘍などの関節炎・骨髄炎の原因となる他疾患を除外する。

(SAPHO症候群については炎症病態を一部共有する類縁疾患と考えられるため除外対象としない。)

上記の1)~3)のすべての項目を満たす場合、慢性再発性多発性骨髄炎と診断する。

CNBO (Chronic Non-bacterial Osteomyelitis)

CRMO (Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis)

自己炎症的要因を背景として発症する、無菌性・非腫瘍性の骨・骨髄炎症性疾患である。

概要:

10歳前後をピークとして小児期に好発する骨・骨髄の無菌性炎症疾患である。病変は単発性或いは多発性に発症し、急性・慢性・再発性いずれの経過もとり得るが、この内、多発性に発症し慢性・再発性の経過をとる病態をCRMOと呼ぶ。

病変部位:

大腿骨・脛骨など長管骨の骨幹端をはじめ、下顎骨や鎖骨内側にも多く認められるが、脊椎や扁平骨等全ての骨格系に発症する可能性があり、左右対称性に病変を認めることがある。

臨床症状:

高熱を呈する事は稀であり、倦怠感や局所の疼痛・腫脹などで発症する事が多い。疼痛は夜間～早朝に強く、運動や寒冷暴露により悪化する傾向がある。

一般検査所見:

白血球数や炎症反応は軽度の上昇に留まる事が多いが、全く陰性である症例から高値を取る症例まで存在する。

画像検査所見:

長期骨髄炎を反復する症例では典型病変として単純X線検査で骨融解と骨硬化の混在像をする。MRI検査の異常は発症初期より認め、T1強調画像で低信号、T2強調及びSTIR画像で高信号を呈し、骨・骨髄浮腫の所見を認める。多発性病変の確認にはFDG-PET(もしくはNaF-PET)や骨シンチが有効であるが、一般に取り込みが弱く読影に注意を要する。

組織検査所見:

骨生検では骨融解を含む非特異的骨炎像が認められ、骨髄検査ではCD8陽性T細胞の他、形質細胞やマクロファージなど単核球の浸潤と線維化が認められる。活動性病変では多核球の浸潤も認められる。炎症細胞浸潤に乏しく脂肪髄を示す場合もあることに留意すべきである。生検組織の培養検査(細菌・真菌)もしくはPCR法による感染症の否定も診断に必要である。

合併症:

関節炎(多くの場合骨病変に連続する)、掌蹠膿疱症や尋常性乾癬、炎症性腸疾患等の合併が比較的多く報告されている。その他、Sweet症候群、壊死性膿皮症、仙腸関節炎、硬化性胆管炎などの合併も報告されている。成人での報告が多いSAPHO症候群はCRMOと炎症病態の一部を共有する類縁疾患と考えられている。