

## <疾患のご紹介>乳児発症 STING 関連血管炎

### STING-associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI)

#### 患者数

本邦の患者数は5人程度と推測される。

#### 概要

乳児発症 STING 関連血管炎 (STING-associated vasculopathy with onset in infancy: SAVI) は、STING の機能獲得変異によって I 型インターフェロン (I 型 IFN) が過剰に産生され、インターフェロン (IFN) によって誘導された炎症が持続する。I 型 IFN で誘導される炎症関連分子は多様であり、従来のステロイドや免疫抑制剤による免疫抑制療法の効果は低く、治療に難渋する症例も多い。海外では、抗 IFN 阻害剤の有効例が報告されており、今後の治療法の確立が期待される。

#### 原因の解明

インターフェロン遺伝子刺激因子 (stimulator of interferon genes: STING) は、小胞体に局在する膜タンパクで、通常、ウイルスや細菌に由来する DNA 成分を細胞質内で感知するセンサーの補助因子として働く (図 1)。

SAVI は、STING をコードする *TMEM173* の遺伝子変異によって発症する常染色体優性遺伝の炎症性疾患である。*TMEM173* の機能獲得型変異によって、シグナル伝達兼転写活性化因子 1 (Signal Transducers and Activator of Transcription (STAT) 1) の恒常的なリン酸化をきたし、炎症性サイトカインや I 型 IFN、IFN 誘導関連遺伝子 (ISGs) の転写を促進する。

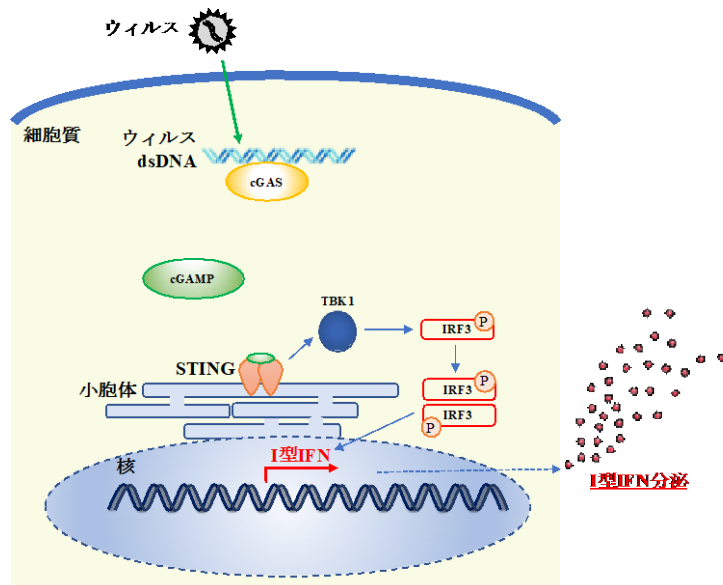


図 1. ウイルス感染に対する I 型 IFN の産生機序 (日本臨床 2018 より、一部変更)

## 主な症状

繰り返す発熱、皮膚障害（爪の欠損/形成異常、指趾壊疽）、呼吸器障害（間質性肺炎、傍気管リンパ節腫張、肺線維症）を認める。発症年齢は出生直後から 20 歳以降までと様々であるが、重症例では、出生直後から発熱や紅斑、紫斑などを呈する。

皮膚の病理組織では、微小血管周囲にリンパ球および好中球の細胞浸潤や血管壁の核崩壊がみられ、血管傷害の強い部分ではフィブリン析出を伴う。

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%

## 主な合併症

肺炎や気管支炎、皮膚感染症（蜂窩織炎、壊死性筋膜炎を含む）など、SAVI の微小血管炎による臓器障害に関連した感染症を合併することがある。

## 主な治療法

現時点で、SAVI に対する治療法は確立されていない。

ステロイドや免疫調節薬、免疫グロブリン療法、アスピリンなどによる治療は、無効あるいは部分的な改善にとどまる。抗 JAK1/JAK2 阻害剤 (Baricitinib) は、細胞内で STAT-

1 のリン酸化を抑制し、ISGs の転写を低下させる分子生物学製剤である。本剤によって、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が報告されている。本邦では関節リウマチの治療薬として承認されており、今後、国内の SAVI 患者の治療薬として適応拡大が期待される。

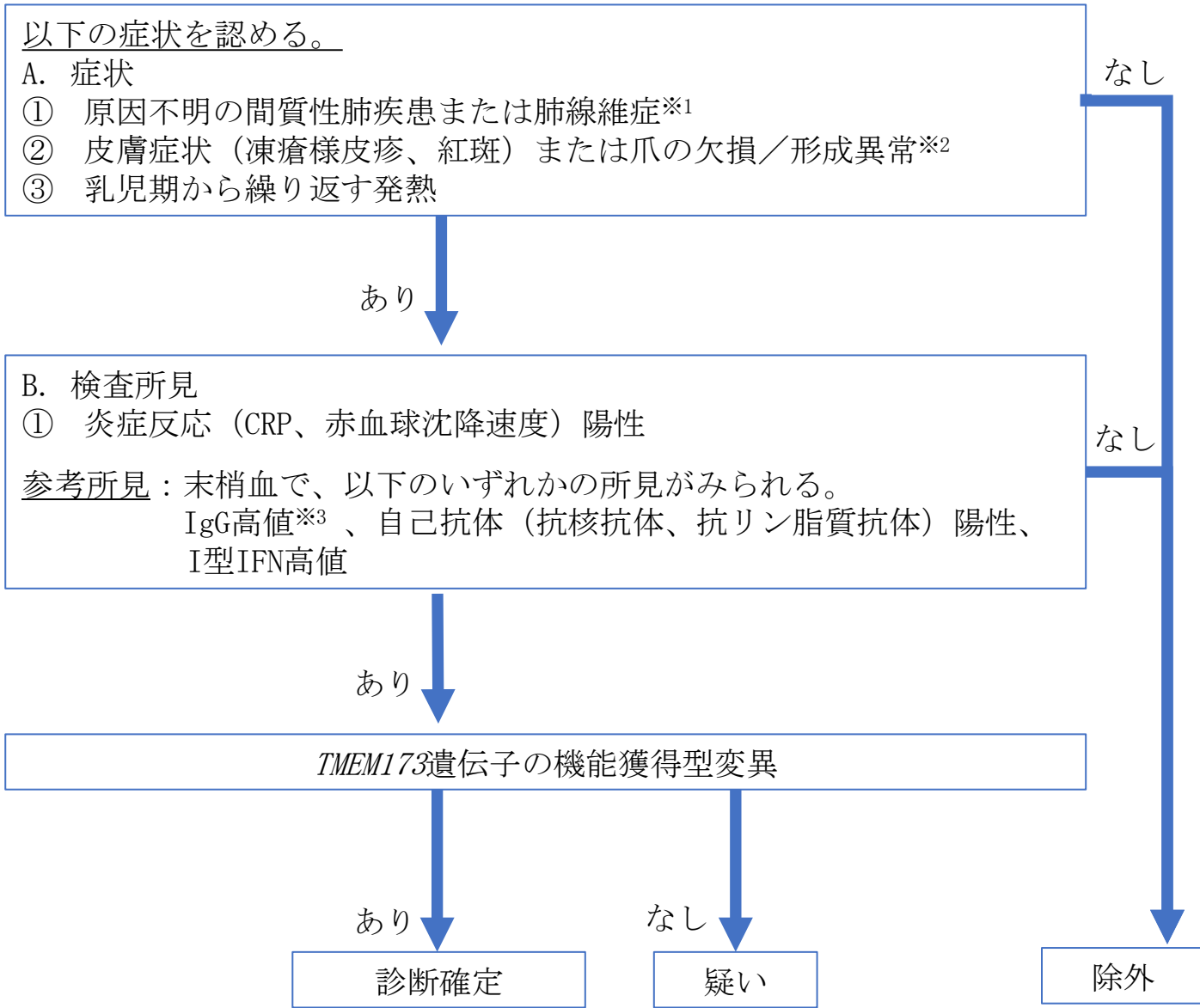
#### **担当**

河合利尚、井澤和司

## <診療フローチャート> 乳児発症STING関連血管炎 STING-associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI)

**概要・特徴：** インターフェロン遺伝子刺激因子 (stimulator of interferon genes: STING) をコードするTMEM173の機能獲得変異によってI型インターフェロン (I型IFN) が過剰に産生され、インターフェロン (IFN) によって誘導された炎症が持続する自己炎症性疾患である。常染色体優性遺伝の遺伝形式を示すが、家族歴のない孤発例も多い。主な症状は発熱、皮膚症状、間質性肺疾患で、発症年齢は新生児期から成人期まで様々だが、重症例は出生直後から紅斑や紫斑を呈する。

# SAVIの診断フローチャート



- ※<sup>1</sup> 両側性の肺疾患で、蜂巢肺や傍気管リンパ節の腫脹を伴うこともある。SAVIに特徴的なCT所見はないが、膠原病に関連する間質性肺疾患や既知の遺伝性間質性肺疾患（サーファクタント代謝異常やマクロファージ機能異常に伴う間質性肺疾患、肺胞蛋白症）を除く。
- ※<sup>2</sup> 爪床毛細血管の不整や毛細血管係蹄（capillary-loop）の消失がみられる。
- ※<sup>3</sup> ステロイド治療開始後も、IgGの高値が続く。

## SAVIの治療

治療	<p>抗JAK1/JAK2阻害剤（Baricitinib）は、細胞内でSTAT-1のリン酸化を抑制し、IFN誘導関連遺伝子（IFN-stimulated genes: ISGs）の転写を低下させる。現時点で、SAVIに対する治療法は確立されていないが、抗JAK阻害剤によって、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が報告されている。</p> <p>抗TNF製剤、抗IL-1製剤、抗IL-6製剤、抗CD20抗体、抗BLyS（可溶性Bリンパ球刺激因子）抗体などの治療効果は低い。また、副腎皮質ステロイド、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、メトトレキサート、シクロスポリン、ヒドロキシクロロキン、免疫グロブリン、アスピリンなどにより、皮膚症状の部分的な改善が得られることもあるが、肺疾患に対する治療効果は低い。</p>
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。

## <疾患のご紹介>SLC29A3 異常症

### 患者数

2017年までにH症候群としては全世界で約100人程度の報告があり、アラブ系の家系での報告が多い。本邦では2011年に第1例が報告され、少なくとも男女1名ずつ報告がある。

### 概要

SLC29A3 異常症は、*SLC29A3* 遺伝子の変異によって発症する自己炎症性疾患である。*SLC29A3* 遺伝子は human equilibrative nucleoside transporter 3 (hENT3) をコードし、細胞内のヌクレオチド合成、ATP 産生などに関与し、細胞内小器官のエンドソーム/リソソームやミトコンドリアに多く分布している。2008年に初めて *SLC29A3* 遺伝子変異が、頭文字がHで始まる色素過剰症(Hyperpigmentation)、多毛症(Hypertrichosis)、肝脾腫(Hepatosplenomegaly)、心奇形(Heart anomalies)、難聴(Hearing loss)、性腺機能低下症(Hypogonadism)、低身長(low Height)、高血糖(Hyperglycemia)といった症状を呈するH症候群の原因であることが報告された。その後、自己炎症症状を有し、H症候群と共通の皮膚症状を呈した小児で *SLC29A3* 遺伝子変異が同定され、この遺伝子変異も自己炎症性疾患の原因となることが明らかになった。

### 原因の解明

*SLC29A3* 遺伝子がコードする hENT3 は、ヌクレオシドトランスポーターで、その機能はヌクレオシドなどの細胞膜輸送を担い細胞内でのヌクレオチド合成や ATP 産生などに関わっている。ミトコンドリアは hENT3 が多く分布しており、その異常でヌクレオチド生合成や ATP 産生などが正常に機能できず、ミトコンドリア病に類似した症状を呈するのではないかと推測される。また hENT3 が多く発現する組織球やマクロファージは内因性にヌクレオチドを生合成できず、外からのヌクレオチドを取り込む必要がある。そのため hENT3 の異常により組織球やマクロファージでの異常が生じることが考えられるが、自己炎症性疾患を引き起こすメカニズムは不明である。

### 主な症状

H 症候群でみられる色素沈着、多毛、肝脾腫、難聴、性腺機能低下、心奇形、低身長、屈指症や同じ遺伝子のバリエーションによって生じるとされる Faisalabad histiocytosis (FHC) や pigmented hypertrichosis with insulin dependent diabetes (PHID) でみられるリンパ節腫脹などの症状に加えて、自己炎症症状を伴う報告例では、炎症から発熱、下痢、心膜炎、関節炎などの症状がみられ、ESR, CRP, SAA などの急性炎症マーカーが持続する。自己炎症性疾患としてはじめて報告された SLC29A3 異常症の乳児例は 7-10

日間の周期的な発熱があり、有熱期に腹痛、下痢を伴い、心外膜に液体の貯留を認めた。しかし大部分は他の自己炎症性疾患と異なり発熱を認めない。

### **主な治療法**

まだ確立されていない。症例報告から副腎皮質ステロイドや非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAID）にて症状が軽快している。ステロイドは減量に伴って多くは再燃する。抗 TNF 製剤、抗 IL-1 製剤は無効であるが、抗 IL-6 製剤で発熱や皮膚症状が軽減した症例が散見される。

### **担当**

重村倫成、井澤和司



## <診療フローチャート>SLC29A3異常症

**概要・特徴：**ヌクレオチドトランスポーターであるhuman equilibrative nucleoside transporter 3 (hENT3)をコードする*SLC29A3*遺伝子はH症候群の責任遺伝子として報告され、SLC29A3異常症では両アレルに疾患関連変異をする。2019年の時点で22の変異が発見されている。H症候群は色素過剰症 (Hyperpigmentation), 多毛症 (Hypertrichosis), 肝脾腫 (Hepatosplenomegaly), 心奇形 (Heart anomalies), 難聴 (Hearing loss), 性腺機能低下症 (Hypogonadism), 低身長 (low Height)の頭文字をとって命名された。臨床的特徴で最も多いのは皮下結節と多毛を伴う皮膚の色素沈着 (ほとんどは下肢) であり、次いで手指やつま先の拘縮、感音性難聴が見られる。H症状以外にも、外反母趾、上強膜炎、眼球突出、顔面の毛細血管拡張などがみられる。一部の症例で炎症が持続し発熱、下痢、心膜炎などの自己炎症性疾患の病態を呈する。皮膚病理組織中には多くの組織球が認められ、組織球はhENT3を多く発現することから、組織球での機能障害が推察される。*SLC29A3*遺伝子の変異は他の組織球症であるpigmented hypertrichosis with insulin-dependent diabetes mellitus (PHID)、Faisalabad histiocytosis (FHC)、Rosai-Dorfman disease (RDD) やsinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (SHML)などの原因であり、これらは同一のスペクトラムの疾患であると考えられている。

## SLC29A3異常症の診断フローチャート

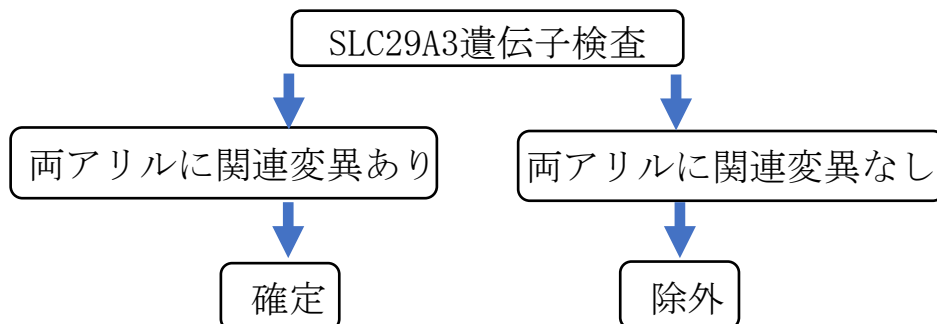
- ・ ESR, CRP, SAAなどの炎症が持続する
- ・ 発熱、下痢、心膜炎などを繰り返し繰り返す

下記に示す臨床的特徴を有する症例ではSLC29A3異常症を疑う

(また熱と無関係に関節炎を伴う症例も報告されており、皮膚症状や内分泌疾患などの多彩な症状を呈する関節炎症例でも鑑別を要する)

	H症候群	PHID	FHD	SHML
鼻腔への浸潤	—	—	+	+
色素過剰症	+	+	—	—
多毛	+	+	—	—
感音性難聴	+	—	+	+
肝腫大	+	+	—	+
低身長	+	+	+	+
性腺機能低下	+	—	+	—
女性化乳房	+	—	—	—
思春期早遅発	—	+	—	—
膵外分泌機能不全	—	+	—	—
インスリン依存型糖尿:	—	+	—	—
ブドウ膜炎	+	—	+	+
外反母趾	+	—	—	—
手指の拘縮	+	—	+	—
趾の拘縮	+	—	+	—
足首の拘縮	—	—	+	—
骨髄線維症	+	—	—	+
リンパ節腫脹	—	+	+	+
心奇形	+	—	—	—

PLoS One. 2012;7(1):e29708から引用、一部改変



※同一の*SLC29A3*遺伝子変異でも多彩な症状を呈する疾患であり、特にH症候群、PHID、FHC、SHMLなどの異なる症候群の表現型をとり得ることが報告されている。家族内でも臨床症状は多彩である。

#### 参考所見

##### 皮膚病理組織的特徴

- ・真皮から皮下組織までの広範な線維化
- ・著明な単核球浸潤
  - 主に単球由来細胞（CD68<sup>+</sup>組織球、CD34<sup>+</sup>FXIIIa<sup>+</sup>樹状細胞）
  - ポリクローナルな形質細胞
  - 血管周囲のリンパ球

(Am J Dermatopathol. 2010;32(2):118-28)

## SLC29A3異常症の治療

消炎鎮痛剤 (NSAID)

発作頻度の減少に有効

免疫抑制剤 (メソトレキセート、アザチオプリン)

無効

副腎皮質ステロイド剤

炎症や皮膚症状などに対して有効な症例もある

減量によって再燃

生物学的製剤

抗IL-1製剤、抗TNF製剤

無効

抗IL-6受容体抗体 (トシリズマブ) 有効例の報告

治療はまだ確立されていない。既報告では消炎鎮痛剤 (NSAID) が発作頻度の減少に有効であった。メソトレキセート、アザチオプリン、コルヒチンなどの治療が行われるが、効果はあまりないとされる。副腎皮質ステロイド剤は炎症や皮膚症状などに対して有効な症例もあるが、その多くは減量によって再燃を認める。抗IL-1製剤や抗TNF製剤に対する生物学的製剤は無効とされるが、抗IL-6受容体抗体であるトシリズマブの有効例が報告されている。

## <疾患のご紹介> COPA 症候群

### 患者数

世界で約 30 症例の報告がある。本邦でも数名の患者が確認されている。

### 概要

COPA 症候群は、COPA 遺伝子のヘテロ接合性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。進行性の間質性肺炎・肺ヘモジデロシス、関節炎、ならびに糸球体腎炎を呈し、種々の自己抗体が陽性となる。

### 原因の解明

COPA 蛋白は細胞質内においてゴルジ体から小胞体への物質輸送に関わる COP I の 7 つの構成分子の一つである。COPA 症候群がはじめて報告された 2015 年当初は、小胞体ストレス、オートファジーの異常などが病態の中心と考えられた。2017 年、COPA 症候群患者の末梢血の発現解析において I 型インターフェロン応答遺伝子 (ISG) の発現上昇を認めることが報告され、現在では I 型インターフェロン (IFN) が病態の中心であると考えられている。浸透率は 7 割程度である。病態の詳細は依然として未解明である。

### 主な症状

5 歳未満の発症が多い。進行性の間質性肺炎・肺ヘモジデロシスを認める。症状としては咳嗽、呼吸困難、血痰などを認める。

また、関節炎や腎炎を合併する症例もあり、関節痛・関節腫脹、血尿・浮腫などを認めることがある。

検査においては下記の特徴を認める。

- ・ CRP などの炎症マーカーの軽度上昇
- ・ 抗核抗体、ANCA、リウマチ因子、抗 CCP 抗体陽性
- ・ 呼吸機能検査：拘束性換気障害、閉塞性換気障害、混合性換気障害
- ・ 画像検査 胸部 CT において肺出血、スリガラス様陰性、嚢胞
- ・ 肺生検において濾胞性細気管支炎、肺出血などを認める。
- ・ COPA 遺伝子にヘテロ接合性に疾患関連変異を認める。
- ・ これまでに報告のある疾患関連変異は以下の 5 つである。

p. Lys230Asn, p. Arg233His, p. Trp240Arg, p. Glu241Lys, p. Asp243Gly

### 鑑別疾患

- ・特発性間質性肺炎
- ・肺ヘモジデローシス
- ・若年性特発性関節炎
- ・腎炎

### 主な合併症

間質性肺炎、肺ヘモジデローシスの進行による呼吸不全

### 主な治療法

副腎皮質ステロイド、ミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリン、リツキシマブ、JAK 阻害薬などが使用されている。肺移植の報告もある。

		合計 32 人
5 歳未満発症		66%
性別	女性	63%
	男性	38%
初発症状	多呼吸・咳嗽・血痰	63%
	関節痛	34%
関節炎		88%
肺出血・間質性肺炎		97%
自己抗体	抗核抗体	66%
	ANCA	58%
	リウマチ因子	55%
	抗 CCP 抗体	80%

Krutzke S, Eur J Rheumatol 2019 より引用改変

担当：井澤和司、河合利尚

## <診療フローチャート>COPA症候群

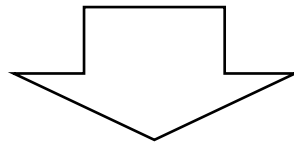
**概要・特徴：** COPA症候群は、COPA遺伝子のヘテロ接合性変異により発症する常染色体優性遺伝形式の遺伝性免疫疾患である。進行性の間質性肺炎・肺ヘモジデロシス、関節炎、ならびに腎炎を呈し、種々の自己抗体が陽性となる。

# COPAの診断フローチャート

小児期から間質性肺炎・肺へモジデローシスを認める患者。特に関節痛・関節炎や腎炎を合併する患者、あるいは家族に同様の疾患を認める患者。

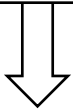
## 参考検査所見

- 炎症反応の軽度上昇
- 抗核抗体、ANCA、リウマチ因子、抗CCP抗体陽性
- I型インターフェロン応答遺伝子の発現上昇



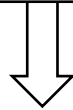
## COPA遺伝子解析

疾患関連変異あり



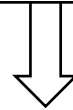
確定診断

疾患関連性が  
不明な変異あり



専門家に相談  
(JSIAD)

変異なし  
疾患関連性のない変異



COPA症候群は  
否定的

疾患関連変異とは疾患関連性が確定された変異をさす。これまで報告のある疾患関連範囲は、p.Lys230Asn, p.Arg233His, p.Trp240Arg, p.Glu241Lys, p.Asp243Glyの5つである。

その他の変異の疾患関連性については専門家 (JSIAD) に相談する。



## COPA症候群の治療

治療	<p>現時点で確立された治療法はない。</p> <p>副腎皮質ステロイド ミコフェノール酸モフェチル アザチオプリン リツキシマブ JAK阻害薬 肺移植</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>

## <疾患のご紹介>インターロイキン1受容体拮抗分子欠損症 Deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist (DIRA)

### 患者数

非常に稀な疾患であり、現時点では本邦での報告はまだない。全世界でもこれまでに20例程度の報告しかない。

### 概要

本疾患は、炎症性サイトカインであるインターロイキン1 (IL-1) とその受容体の結合を競合的に阻害する IL-1 受容体拮抗分子 (IL-1Ra) の欠損により起こる、常染色体劣性遺伝性の自己炎症性疾患である。膿疱症・骨髄炎・骨膜炎が主症状となる。

### 原因の解明

2009年に、IL-1Raをコードする *IL1RN* 遺伝子の機能喪失型ホモ変異が原因である疾患として、初めて報告された。この遺伝子を含む大きな領域の染色体欠失による発症も確認されている。IL-1RaによるIL-1 (IL-1 $\alpha$ とIL-1 $\beta$ の両方) シグナルの抑制機構が障害されるため、IL-1のシグナル伝達が過剰となって激しい炎症が生じると考えられる。

### 主な症状

生下時もしくは生後3週間以内に、膿疱疹様発疹、関節腫脹、口腔粘膜病変などの症状で発症する。他の炎症性疾患と異なり、発熱を認めない症例が大部分である。

皮膚症状は特徴的であるが、局部に膿疱が散在する程度から、全身に重度の膿疱症あるいは魚鱗癬様皮疹が広がる症例まで存在する。組織学的には表皮・真皮の著明な好中球浸潤、毛嚢に沿う膿瘍形成、表皮肥厚や過角化を認める。

骨・関節病変としては、骨痛・同部位の腫脹発赤や関節の腫脹を認め、X線検査で長管骨骨幹端部や肋骨前面先端部の肥大、骨膜増生、骨融解像、異所性骨化を認める。骨生検では化膿性骨髄炎、線維化、骨硬化を認めるが、無菌性である。

またその他の症状として、血管炎、呼吸障害、間質性肺炎、結膜炎、成長障害などを認める症例の報告がある。

血液検査所見では、白血球増多、血沈亢進、CRP高値などの炎症所見を認める。

最近、1歳以降に発症する症例や、難治性爪乾癬を伴う症例も報告されている。

### 主な合併症

アナキンラによる治療がなされなかった例では、小児期早期の死亡例も存在し、適切な治療なしでは予後不良と考えられる。死亡例のうち1例は胎生27週に胎内で死亡、3例は生後2ヶ月・4ヶ月・21ヶ月時に炎症に伴う多臓器不全で死亡、1例は9歳時に間質性肺線維症を伴う肺へモジデローシスにより死亡した。アナキンラ投与症例では多くで炎症所見の消失・症状の改善が維持されているが、症例が少なく、長期予後は不明である。

### 主な治療法

本邦では未承認であるが、本疾患で欠損するIL-1Raのリコンビナント製剤であるアナキンラがほとんどの症例で有効である。ただし、完全欠損症例ではアナキンラに対するアレルギー反応が出現することがあり、その場合は脱感作や他の抗IL-1製剤の投与を考慮する。抗IL-1 $\beta$ 抗体製剤であるカナキヌマブの有効例も無効例も報告されている。副腎皮質ステロイド大量療法は部分的に有効だが、各種抗リウマチ薬 (メソトレキサート・シクロスポリン・アザチオプリン・エタネルセプト・サリ

ドマイド・IFN $\gamma$ ・免疫グロブリン大量静注)は無効である。爪乾癬を伴う症例では、カナキヌマブは無効でアダリムマブが著効したと報告されている。

担当：金澤・西小森

#### 文献

- 1) Aksentijevich, I. et al.: An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. N Engl J Med 360: 2426-2437, 2009
- 2) Reddy, S. et al.: An autoinflammatory disease due to homozygous deletion of the IL1RN locus. N Engl J Med 360: 2438-2444, 2009
- 3) 高田英俊：PAPA syndrome・DIRA・他の自己炎症性疾患．医学のあゆみ 235: 1185-1190, 2010
- 4) 金澤伸雄：IL-1 受容体アンタゴニスト欠損症．炎症と免疫 19: 43-48, 2011
- 5) 柴田洋史、井澤和司、西小森隆太：インターロイキン1 受容体拮抗分子欠損症、NLRP12 関連周期熱症候群、H 症候群．日本臨床 76: 1785-1790, 2018
- 6) Kutukculer, N. et al.: Deficiency of interleukin-1 receptor antagonist: a case with late onset severe inflammatory arthritis, nail psoriasis with onychomycosis and well responsive to adalimumab therapy. Case Reports Immunol 2019: 1902817, 2019

## <診療フローチャート>インターロイキン1受容体拮抗分子欠損症 Deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist (DIRA)

<p>インターロイキン1受容体拮抗分子欠損症 インターロイキン1受容体拮抗分子の欠損により発症する。 膿疱症・骨髄炎・骨膜炎が主症状となる。生下時もしくは生後早期に発症し、適切な治療なしでは予後不良である。 発熱を認めない症例が大部分である。</p>	
軽症	皮疹、骨・関節症状とも軽度で、内臓病変や成長障害を伴わない。
中等症	血管炎や呼吸障害・間質性肺炎などの合併症を伴い、低身長などの成長障害を認める。
重症	早期より多臓器不全が進行する。適切な治療をしないと死亡するリスクが高い。

# DIRAの診断フローチャート

## 臨床所見

生下時もしくは生後3週間以内に、膿疱疹様発疹、関節腫脹、口腔粘膜病変などの症状で発症する。他の炎症性疾患と異なり、発熱を認めない症例が大部分である。

皮膚症状は特徴的であるが、局部に膿疱が散在する程度から、全身に重度の膿疱症あるいは魚鱗癬様皮疹が広がる症例まで存在する。

骨・関節病変としては、骨痛・同部位の腫脹発赤や関節の腫脹を認め、X線検査で長管骨骨幹端部や肋骨前面先端部の肥大、骨膜増生、骨融解像、異所性骨化を認める。

またその他の症状として、血管炎、呼吸障害、間質性肺炎、結膜炎、成長障害などを認める症例の報告がある。

血液検査所見では、白血球増多、血沈亢進、CRP高値などの炎症所見を認める。

臨床所見よりDIRAを疑う

YES

IL1RN遺伝子解析

両アレルに  
疾患関連変異あり

一アレルのみ  
疾患関連変異あり

疾患関連  
変異なし

IL-1Ra発現機能解析

低下

正常

診断確定

除外

## DIRAの治療フローチャート

基本治療	アナキンラ投与が補充療法であるが、本邦では未承認である。 カナキヌマブ投与も有効とされるが、保険適応はない。
追加治療	副腎皮質ステロイド大量療法は部分的に有効である。
留意事項	アナキンラ投与症例では多くで炎症所見の消失・症状の改善が維持されているが、長期的な予後は不明である。

## <疾患のご紹介>WDR1 異常症

### 患者数

常染色体劣性疾患であり、極めて稀である。

世界で7家系13人3報の報告がある。

Pfajfer L, et al. J Allergy Clin Immunol. 2018;142(5):1589-1604. e11.

Kuhns DB, et al Blood 2016;128(17):2135-2143

Standing AS, et al. J Exp Med. 2017;214(1):59-71.

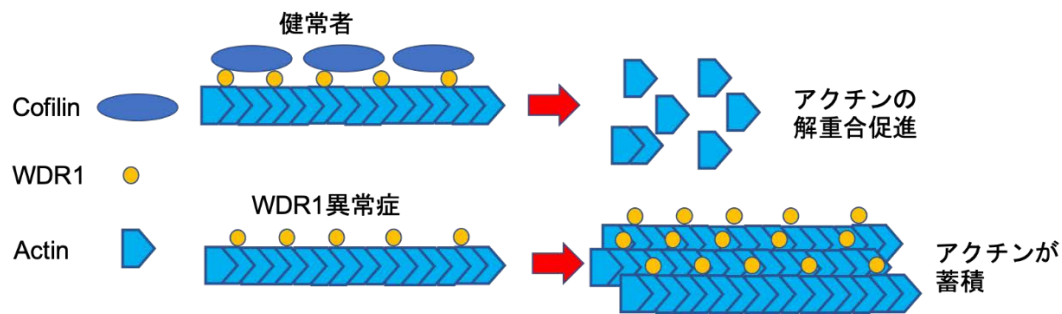
### 概要

- ✓ WDR1 異常症は、アクチンの解重合に関わる *WDR1 (WD repeat-containing protein 1) / AIP1 (actin interacting protein 1)* 遺伝子の両アリル疾患関連変異による常染色体劣性遺伝性疾患である。現在までに7家系13人の報告があるのみで、国内未報告である。
- ✓ 乳児期から発症する周期性発熱、難治性口内炎、陰部潰瘍、腹部症状、などベーチェット病を思わせる症状と、気道感染症、皮膚膿瘍、日和見感染症などの易感染性を示し、軽度発達遅滞、学習障害を合併しうる疾患である。好中球の核脱出、B細胞減少、低 $\gamma$ グロブリン血症、血小板減少、を伴うとの報告もあるが、少数例のため全貌は明らかではない。
- ✓ 自己炎症症状からは、A20 ハプロ不全症、PAPA 症候群、NF $\kappa$ B 関連分子異常などが鑑別にあげられるが、アクチン関連タンパクであるため、LAD、Rac2 異常症、Wiskott-Aldrich 症候群、ARP2/3 異常症なども鑑別疾患となる。

### 原因の解明

WDR1/Aip1 は、cofilin と WDR1/cofilin complex を形成し、アクチンの解重合(分解)に関与している分子である。患者では、アクチンの分解が低下しており、アクチン重合体が細胞内で増加していることが確認されている。好中球のアクチン解重合で主要な役割を果たしており、患者では好中球の運動性が低下していることが報告されている。また、B細胞、T細胞の免疫シナプス形成にも関与していると考えられ、活性化や抗原提示などに影響があると推察される。

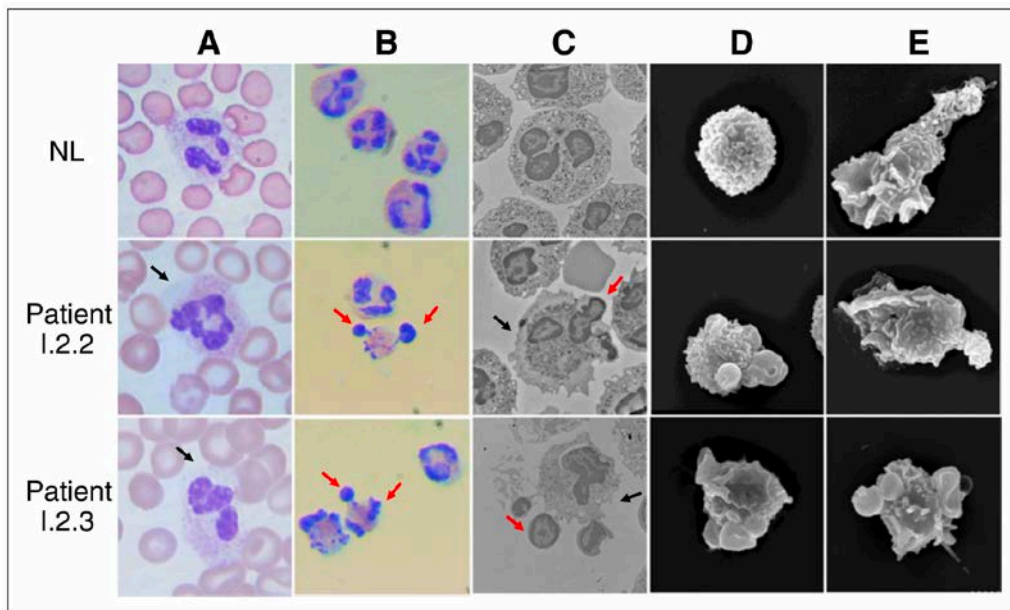
しかしながら、自己炎症を引き起こす機序については明らかにされていない。



Pfajfer L, et al. J Allergy Clin Immunol. 2018;142(5):1589-1604. e11. から改変

### 主な症状/合併症

幼少期から気道感染、皮膚潰瘍、口内炎、口角炎を繰り返す。一部では、軽度の学習障害を認める。検査所見としては、血中ガンマグロブリン低値、B細胞数減少、B細胞の clonality の低下をみとめ、好中球の遊走能は低下する。末梢血好中球のギムザ染色(サイトスピン等で処置後)で核の herniation が確認されるのが特徴的な所見である。



Kuhns DB, Fink DL, Choi U, et al Blood 2016;128(17):2135-2143 より引用

### 主な治療法

感染症に対しては、免疫グロブリン補充療法、抗菌薬・抗真菌薬の予防内服、自己炎症性症状に対しては、副腎皮質ステロイド投与、コルヒチン投与などの治療報告がある。14例中、3例が死亡、2例が造血幹細胞移植を受けている。報告症例が少ないこともあり、今後の検討課題である。

担当：小野真太郎、今井耕輔、金兼弘和



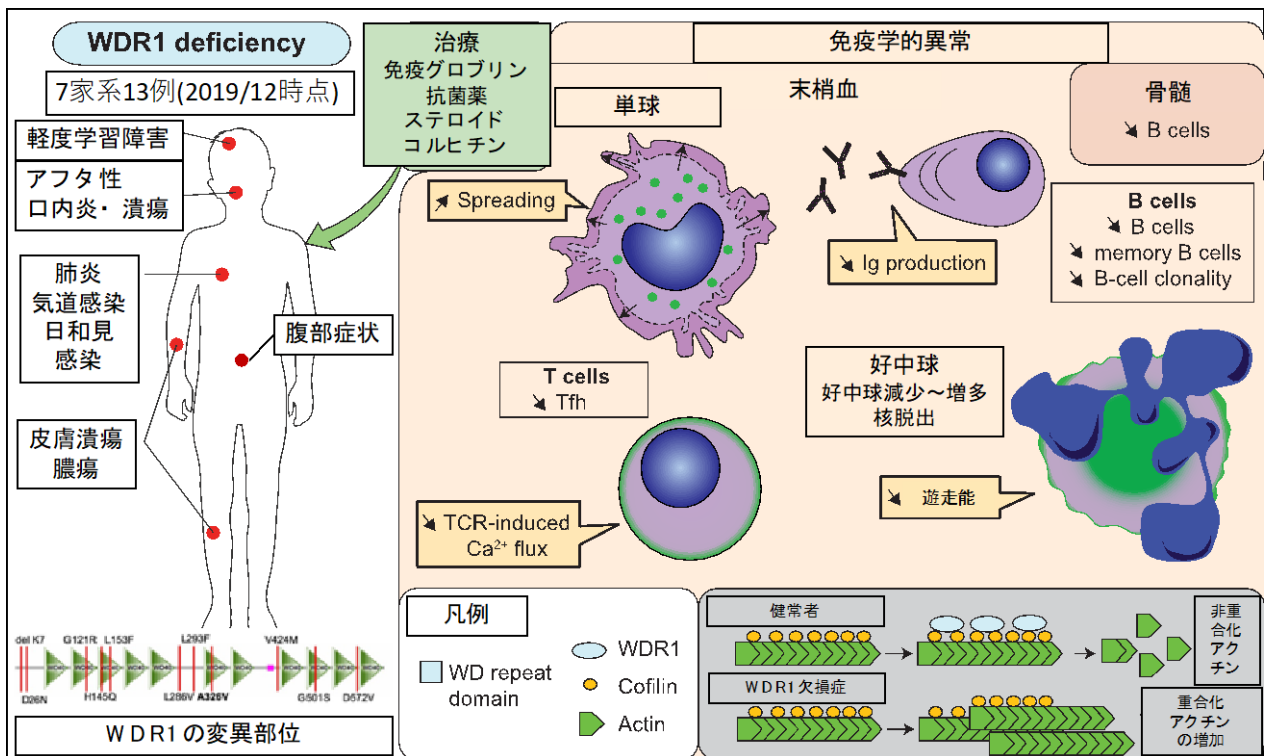
## <診療フローチャート>WDR1異常症

### 概要・特徴：

・WDR1欠損症は、アクチンの解重合に関わる *WDR1/AIP1* (actin interacting protein 1) 遺伝子の両アレル疾患関連変異による常染色体劣性遺伝性疾患である。現在までに7家系14人の報告があるのみで、国内未報告である。

・乳児期から発症する周期性発熱、難治性口内炎、陰部潰瘍、腹部症状、などベーチェット病を思わせる症状と、気道感染症、皮膚膿瘍、日和見感染症などの易感染性を示し、軽度発達遅滞、学習障害を合併しうる疾患である。好中球の核脱出、B細胞減少、低 $\gamma$ グロブリン血症、血小板減少、を伴うとの報告もあるが、少数例のため全貌は明らかではない。

・自己炎症症状からは、A20ハプロ不全症、PAPA症候群、NF $\kappa$ B関連分子異常などが鑑別にあげられるが、アクチン関連タンパクであるため、LAD、Rac2異常症、Wiskott-Aldrich症候群、ARP2/3異常症なども鑑別疾患となる。



Pfajfer L, et al. J Allergy Clin Immunol. 2018;142(5):1589-1604. e11.  
Kuhns DB, et al Blood 2016;128(17):2135-2143  
Standing AS, et al. J Exp Med. 2017;214(1):59-71.  
をもとに作成

## WDR1欠損症の診断フローチャート

生後早期からの以下の症状を示す患者

自己炎症性症状

- ・ 反復性発熱（炎症反応：CRP、SAAなど、上昇を伴う）
- ・ 粘膜（口内炎、陰部）・皮膚潰瘍
- ・ 消化器症状（嘔吐、下痢、血便、腹痛、腸閉塞、痔瘻）
- ・ 無菌性皮膚膿瘍・壊疽性膿皮症
- ・ リンパ節腫脹、脾腫

感染性症状

- ・ 気道感染症（副鼻腔炎、中耳炎、気管支炎、肺炎）
- ・ 化膿性皮膚膿瘍（時に重症化）
- ・ 日和見感染症（ニューモシスチス、カンジダ、水痘、ヘルペスなど）

合併症

- ・ 軽度精神発達遅延、学習障害

検査所見

- ・ 好中球数：減少～正常～増多、核脱出、殺菌能正常、遊走能低下
- ・ 血小板数：減少～正常
- ・ IgG：減少～正常、IgA：正常、IgM：正常、IgE：正常
- ・ 濾胞性T細胞、B細胞、メモリーB細胞減少

WDR1遺伝子解析（原発性免疫不全症・食細胞異常症パネル）

疾患関連変異あり  
(両アレル)

確定診断

疾患関連が不明な  
変異あり  
(両アレル)

他疾患を除外  
アクチンの集積  
核脱出等を確認

変異なし、または疾患  
関連性のない変異

WDR1異常症とは  
診断できない

疾患関連変異とは疾患関連性が確定された変異をさす。  
遺伝子変異の疾患関連性に関しては専門家に相談する。

## WDR1欠損症の治療

症状が多彩であり、症状に応じて治療法を選択する

- 自己炎症性症状  
副腎皮質ステロイド、コルヒチンなど
- 感染性症状  
抗菌薬・抗真菌薬（バクタ、イトリゾール）内服  
免疫グロブリン補充療法
- 根治療法：造血幹細胞移植（2例施行、2例成功）

## <疾患のご紹介>TRNT1 欠損症

tRNA nucleotidyl transferase, CCA-adding 1 deficiency/ Sideroblastic anemia with immunodeficiency, fevers, and developmental delay (SIFD) syndrome

### 患者数

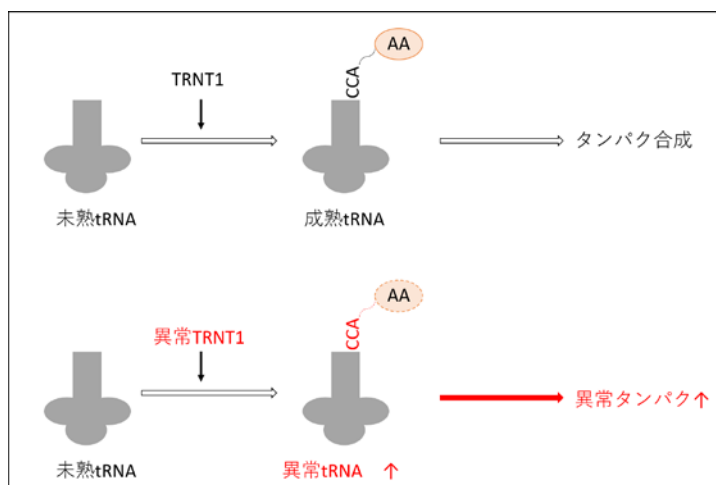
本邦では数名の患者が報告されているが、潜在患者がいると推定される。

### 概要

TRNT1 欠損症は鉄芽球性貧血(sideroblastic anemia)、B細胞欠損(B-cell deficiency)、周期性発熱(periodic fever)、発達遅延(developmental delay)を4主徴とすることから頭文字をとってSIFD症候群と病名がつけられることもあるが、必ずしも4徴すべてがみられるとは限らず、貧血も鉄芽球性貧血でないこともある。乳児期に発症する。TRNT1遺伝子変異が原因であり、詳細な分子病態の解明は今後の課題である。

### 原因の解明

2014年にTRNT1が疾患責任遺伝子として同定された。TRNT1はtRNAの3'末端にCCAを結合させる酵素であり、TRNT1によるtRNAの修飾は細胞質tRNAとミトコンドリア内のtRNAの両方で働いている。tRNAにCCA配列が結合することでtRNAはアミノ酸と結合することができ、リボソームに移動したたんぱく合成が可能となることからTRNT1はtRNAの成熟と品質管理に関係しているとされる。病態への詳細な分子機構に関しては解明されていないが、tRNAの成熟異常とそれに伴う異常たんぱくが細胞内に蓄積することで炎症が惹起されるのではないかと考えられている。



## 主な症状

症状は多彩であるが、典型的にはB細胞欠損、(鉄芽球性)貧血、発熱が乳児期からみられる。

血液学的所見：B細胞欠損による低ガンマグロブリン血症が特徴的である。

発熱：2-4週間の周期性発熱発作が認められることも多く、発作の持続時間は3-7日前後が多い。発熱発作時には食欲不振・下痢・嘔吐を伴うことが多い。年齢が上がるに伴って発熱発作頻度は減少する。

眼症状：網膜色素変性症は成人期に発症することが多いが、幼少期発症の報告も数例ある。

神経症状：精神・神経発達遅延が認められることがある。

鑑別すべき疾患として、Pearson症候群、MLASA (myopathy, lactic acidosis and sideroblastic anemia)がある。前者は鉄芽球性貧血、外分泌性膵臓不全、汎血球減少をきたし、ミトコンドリアDNAの欠失により発症する。後者はミオパチー、乳酸アシドーシス、鉄芽球性貧血をきたし、*YARS2*または*PUS1*変異により発症する。

## 主な合併症

反復性痙攣、白内障、心筋症、痙攣、感音性難聴、腎不全、代謝異常、脾腫、肝腫大などの合併が報告されている。

## 主な治療法

症状は多彩であり、症状に応じて治療法を決定する。

対症療法として(鉄芽球性)貧血に対する輸血、B細胞欠損に対する免疫グロブリン補充療法などが行われる。

重症例では根治療法として造血細胞移植が行われる。

## 担当

金兼弘和・今井耕輔

## <診療フローチャート>

### tRNA nucleotidyl transferase, CCA-adding 1 (TRNT1)欠損症

#### 概要・特徴：

TRNT1欠損症は *TRNT1* 遺伝子を疾患原因遺伝子とする疾患である。

典型的には乳児期に発症する周期性発熱、B細胞欠損、鉄芽球性貧血、発達遅延などを特徴とするが、症状は多彩であり、網膜色素変性症患者の一部でも *TRNT1* 変異を認めることがある。

貧血は必ずしも鉄芽球性貧血とは限らない。主な合併症として白内障、心筋症、痙攣、感音性難聴、腎不全、代謝異常などの報告がされている。

## TRNT1欠損症の診断フローチャート

必須項目：

1. 周期性発熱
2. (鉄芽球性) 貧血
3. B細胞欠損・低ガンマグロブリン血症

参考所見：

1. 網膜色素変性症
2. 精神・神経発達遅延
3. 難聴
4. 反復性痙攣
5. 心・腎機能異常

必須項目のうち2つ以上を認め、他疾患が除外される

TRNT1遺伝子解析

疾患関連変異あり

確定診断

疾患関連が不明な  
変異あり

他疾患を十分に  
除外したうえで  
TRNT1欠損症と診断

変異なし、または  
疾患関連性のない  
変異

TRNT1異常症と  
は  
診断できない

疾患関連変異とは疾患関連性が確定された変異をさす。  
遺伝子変異の疾患関連性に関しては専門家に相談する。

## TRNT1欠損症の治療

症状が多彩であり、症状に応じて治療法を選択する

根治療法：造血細胞移植

対症療法：（鉄芽球性）貧血に対する輸血  
低ガンマグロブリン血症に対する免疫グロブリン補充療法 など  
TNF阻害薬が有効との報告もある。



## <疾患のご紹介>Majeed 症候群

### 患者数

中東(トルコ、ヨルダン・ハシミテ王国)で、数家系のみが報告されている極めて稀少な疾患であり、本邦からの報告はない。頻度は100万分の1以下と推定される。

### 概要

Majeed 症候群は、乳幼児期、多くは2歳以前に発症する、慢性再発性多発性骨髄炎(chronic recurrent multifocal osteomyelitis; CRM0)と先天性赤血球生成不全性貧血(congenital dyserythropoietic anemia; CDA)を特徴とし、時に炎症性皮膚疾患(Sweet 病)を合併する自己炎症性疾患である。

### 原因の解明

Majeed 症候群は、18番目染色体上のLipin2をコードするLPIN2遺伝子の変異による、常染色体劣性遺伝形式の疾患である。近年、本症の病態の一部が解明され始めた。Lipin2はホスファチジン酸の脱リン酸化酵素であり、ホスファチジン酸をジアシルグリセロールに分解する作用を有する。Lipin2の機能喪失により、脂肪酸が蓄積した貪食細胞は、TLR2やTLR4やインフラマゾームを介し炎症を惹起する。すなわち、Lipin2は脂肪代謝における炎症の抑制性制御因子の働きを有する。さらにLipin2は転写制御因子の機能も有し、酸化ストレスの処理、細胞の分化・増殖などへの関与も示唆されている。変異の保因者である患児の親は、稀に乾癬を合併する。

### 主な症状

2歳前の乳幼児期に発症する慢性多発性骨髄炎と特徴とする。骨髄炎は長管骨骨幹端の大関節周囲に好発し(但、小関節でも生じうる)、疼痛、腫脹、数日間の発熱を伴う。2-4週ごとに再発し成人期に至るため、骨変形、関節拘縮を来す。先天性赤血球生成不全性貧血は末梢血と骨髄に小赤血球症を認めることが特徴である。貧血の殆どは乳児期に発症するが、稀に軽度で乳児期以降に発見される場合もある。症状も輸血依存性の場合から無治療なものまで症状にも幅がある。一部の患者においては、一過性の好中球性皮膚症(Neutrophilic dermatosis)を合併しSweet病に似類する。皮疹は境界明瞭で、周囲より隆起した多発性の浮腫性紅斑であり、圧痛を伴い膿疱や水疱形成を認めることがある。また、皮膚膿疱症の合併の報告もある。その他の症状として、肝脾腫、成長障害、思春期遅延などが知られている。

## 主な合併症

関節拘縮や廃用性筋萎縮が問題になる。また、長期治療におけるステロイド薬を含む治療に伴う副作用も問題となる。

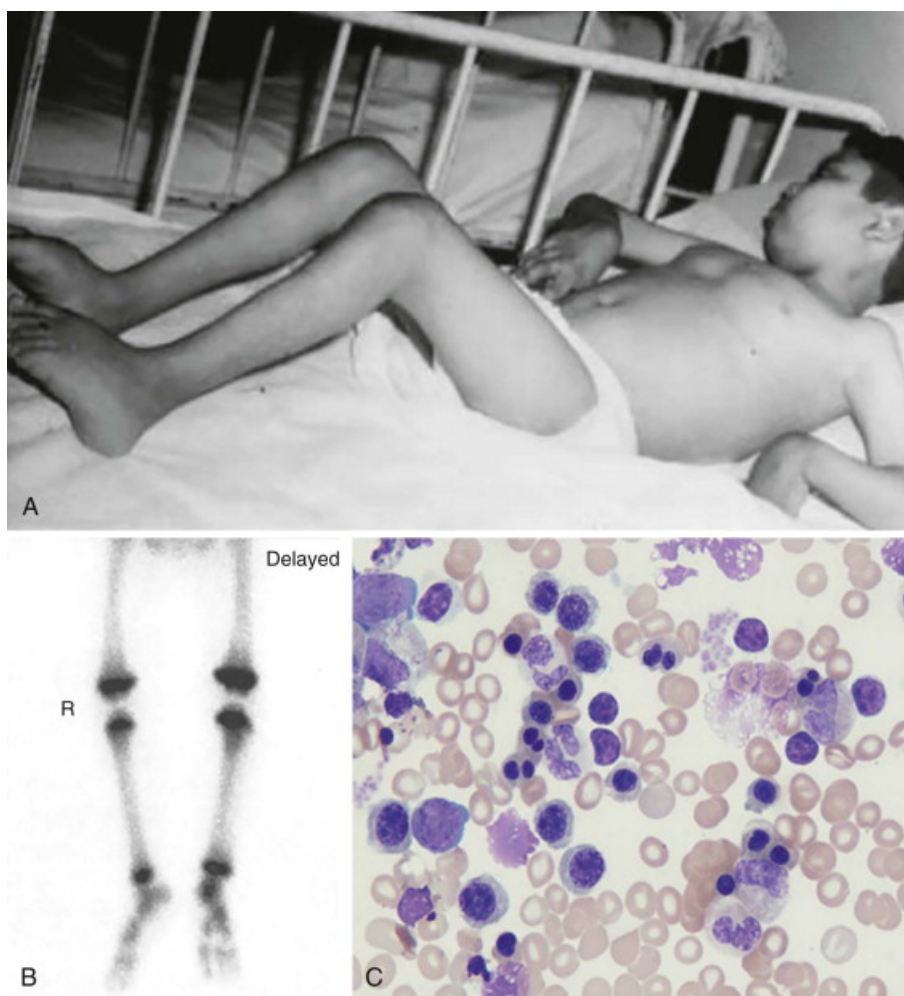
## 主な治療法

近年、抗 IL-1 製剤であるカナキマブとアナキンラの有効性が報告された。現時点では、抗 IL-1 製剤が最も有効性の高い唯一の治療と考えられている。一方、NSAIDs(ナプロキセンなど)、副腎皮質ステロイドは、効果はあるものの限定的である。ビスホスホネート、抗 TNF 製剤、コルヒチンは無効との報告がある。関節拘縮や筋力低下の防止に、理学療法も必要に応じ導入する。

貧血の治療は輸血以外に、脾摘により輸血間隔が改善した報告がある。

## 担当

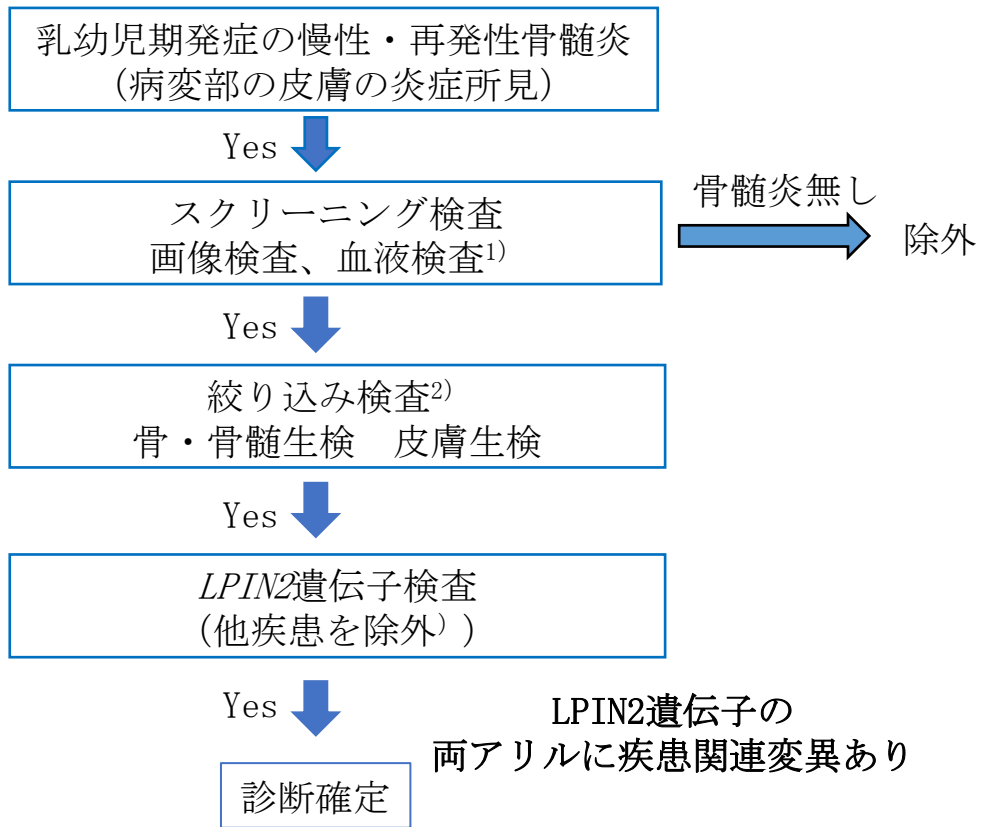
伊藤秀一、八角 高裕



## <診療フローチャート>Majeed症候群

**概要・特徴：** Majeed症候群は、乳幼児期、多くは2歳以前に発症する、慢性再発性多発性骨髓炎（chronic recurrent multifocal osteomyelitis；CRMO）と先天性赤血球生成不全性貧血（congenital dyserythropoietic anemia；CDA）を特徴とし、時に炎症性皮膚疾患（Sweet病）を合併する自己炎症性疾患である。

# Majeed症候群の診断フローチャート



## ※鑑別疾患

- ① 感染症
- ② 悪性疾患  
(白血病・骨腫瘍・Langerhans細胞組織球症・神経芽細胞腫など)
- ③ 代謝性疾患 (Hypophosphatasiaなど)
- ④ 原発性骨疾患 (Fibrodysplasia, Paget 's disease など)
- ⑤ CINCA/NOMID (*NLRP3*), DIRA (*IL-1RN*), CRMO (*FBLIM1*), PAPA (*PSTPIP1*) など

## ※その他注意事項

- 1) 貧血は軽度の事もある。CPR/ESRの上昇は非特異的であるが、未治療例では全例に認める
- 2) 感染症の否定のために、抗酸菌を含む培養検査を実施。

## Majeed症候群の治療

治療	<p>現時点で確立された治療法はない。</p> <p>抗IL-1製剤であるカナキヌマブとアナキンラの有効性が報告された。現時点では、抗IL-1製剤が最も有効性の高い唯一の治療と考えられている。</p> <p>NSAIDs(ナプロキセンなど)、副腎皮質ステロイドは、効果はあるものの限定的である。ビスホスホネート、抗TNF製剤、コルヒチンは無効との報告がある。関節拘縮や筋力低下の防止に、理学療法も必要に応じ導入する。</p> <p>貧血の治療は輸血以外に、脾摘により輸血間隔が改善した報告がある。</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>

## ＜疾患のご紹介＞PLCG2変異に伴うホスホリパーゼC $\gamma$ 2 関連抗体欠損免疫異常症 (PLAID) /自己炎症合併ホスホリパーゼC $\gamma$ 2 関連抗体欠損免疫異常症 (APLAID)

### 患者数

海外では PLAID の 3 家系、APLAID の 5 家系が報告されているが、本邦での報告はなく国内患者数は不明である。

### 概要

PLAID は寒冷蕁麻疹を主症状とし、皮膚肉芽腫の形成や、低ガンマグロブリン血症、繰り返す感染症といった免疫不全症状、自己免疫疾患、アレルギー疾患を合併する常染色体優性遺伝性疾患である。phospholipaseC $\gamma$ 2 (PLC $\gamma$ 2) をコードする *PLCG2* 遺伝子の部分欠失により発症することが報告されている。

APLAID は *PLCG2* 遺伝子の点突然変異により PLC $\gamma$ 2 の機能亢進が起こることで発症する。寒冷蕁麻疹を認めず、反復性水疱症・間質性肺炎・関節炎・炎症性眼疾患・腸炎・蜂窩織炎・副鼻腔炎といった自己炎症症状を認める。

### 原因の解明

PLC $\gamma$ 2 は B 細胞・NK 細胞・肥満細胞に発現するシグナル伝達分子である。PLAID においては *PLCG2* の部分欠失のため、寒冷刺激によって *PLCG2* が活性化することが分かっている。それによって起こる肥満細胞の脱顆粒の亢進が寒冷蕁麻疹と関係していると考えられている。一方、B 細胞においては恒常的な *PLCG2* 活性化によってアレルギーによる逆説的な機能喪失作用を起こし、クラススイッチの異常をきたす。

APLAID は異なる病態が推測されており、変異 *PLCG2* は寒冷刺激によらない IP3-Ca シグナル経路の亢進により NLRP3 inflammasome 活性化を来し、自己炎症症状を示すとされている。

### 主な症状

乳幼児期から発症する寒冷蕁麻疹を主症状とする。蒸発冷却により誘発され、入浴後や汗をかきながら冷気にさらされたり、涙が頬を伝って流れただけでも蕁麻疹が出現する。APLAID では蕁麻疹を認めない。また生後数日以内に鼻・耳・指などの先端に発症する熱傷類似の皮膚肉芽腫もしくは水疱性紅斑を認めることがある。多くは自然軽快する特徴があるが、徐々に増悪するものもある。



Ombrello MJ, et al. N Eng J Med. 2012

Shea J, et al. Pediatr Dermatol. 2019

Morán-Villaseñor E, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019

### 主な合併症

PLAID は自己免疫疾患、アレルギー疾患（喘息、食物アレルギー）を合併する。

APLAID は自己炎症性疾患様の症状（間質性肺炎・関節炎・炎症性眼疾患・腸炎等）を合併する。いずれの症例も B 細胞機能異常、低 $\gamma$ グロブリン血症に伴った反復性感染症、慢性副鼻腔炎・肺炎を合併する。

### 主な治療法

現在までに疾患特異的な治療法の報告はない。

寒冷蕁麻疹には寒冷刺激の回避が有用であり、抗ヒスタミン薬も寒冷反応の重症度を軽減するため有効である。

低ガンマグロブリン血症・反復性感染を認める症例には定期的な免疫グロブリン補充療法を考慮する。

### 担当

園田素史、石村匡崇、笹原洋二

## <診療フローチャート>PLCG2変異に伴うPLAID/APLAID

**概要・特徴：** PLAIDは寒冷蕁麻疹を主症状とし、皮膚肉芽腫の形成や、低ガンマグロブリン血症、繰り返す感染症といった免疫不全症状、自己免疫疾患、アレルギー疾患を合併する常染色体優性遺伝性疾患である。phospholipase  $C\gamma 2$  (PLC $\gamma 2$ ) をコードするPLCG2遺伝子の部分欠失により発症することが報告されている。

APLAIDはPLCG2遺伝子の点突然変異によりPLC $\gamma 2$ の機能亢進が起こることで発症する。寒冷蕁麻疹を認めず、反復性水疱症・間質性肺炎・関節炎・炎症性眼疾患・腸炎・蜂窩織炎・副鼻腔炎といった自己炎症症状を認める。

PLAID/APLAIDはいずれもPLCG2遺伝子のauto inhibitory domainにおける変異に起因する。



# PLAID/APLAID診断フローチャート

乳幼児期早期から発症した寒冷蕁麻疹もしくは皮膚肉芽腫性病変(反復性水疱症)を認める症例で、繰り返す感染症がある場合は以下の臨床学的所見を参考にホスホリパーゼC $\gamma$ 2関連抗体欠損免疫異常症(PLAID)/自己炎症合併PLAID(APLAID)を疑う。

	PLAID	APLAID
<p>▶ 共通する項目</p> <p>【参考項目】</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>慢性皮膚肉芽腫性病変</li> <li>反復性感染症（慢性副鼻腔炎・肺炎）</li> <li>低ガンマグロブリン血症</li> <li>クラススイッチメモリーB細胞(IgM<sup>-</sup>orIgD<sup>-</sup>CD27<sup>+</sup>)の低下</li> <li>抗原特異抗体産生低下（肺炎球菌等）</li> <li>T細胞数正常/NK細胞数低下</li> </ul>	
▶ 病型で異なる項目		
寒冷蕁麻疹 <sup>1)</sup>	あり	なし
新生児期皮膚病変 <sup>2)</sup>	しばしばあり（潰瘍性）	あり（水疱性）
抗核抗体	陽性	陰性
自己免疫疾患合併	時々あり	なし
アレルギー疾患合併	しばしばあり	なし
自己炎症様症状 <sup>3)</sup>	なし	あり

PLCG2遺伝子解析：auto inhibitory domainの変異の有無

疾患関連変異なし(新規変異/変異なし)

他疾患

Yes

除外

No

PLAID/APLAID  
疑い<sup>4)</sup>

疾患関連変異あり

部分欠失

PLAID  
確定診断

点突然変異

APLAID  
確定診断

- 1) 蒸発冷却で誘発される。Ice cube test陰性だが、揮発性冷却により陽性となる。
- 2) PLAIDは自然消退する鼻・耳・指の先端に発症する潰瘍性病変を認める。  
APLAIDは水疱様病変を認め、繰り返す。
- 3) 反復性水疱症, 皮膚弛緩症, 間質性肺炎, 関節炎, 炎症性眼疾患/腸炎等を合併する。
- 4) 新規変異や疾患との関連が証明されていないものは専門家に相談する。

# PLAID/APLAIDの治療

基本治療	<p>&lt;PLAID&gt; 寒冷誘発刺激の回避:加齢と共に経験的に回避行動が定着し、誘発発症頻度は低下すると言われている。 抗ヒスタミン薬:蕁麻疹の掻痒を改善するとともに、寒冷反応の重症度を低下させることが明らかになっている。</p> <p>&lt;APLAID&gt; 抗ヒスタミン薬 副腎皮質ステロイド（経口・外用）療法</p> <p>&lt;PLAID/APLAID共通&gt; 免疫グロブリン補充療法:低<math>\gamma</math>グロブリン血症・反復性感染に対して実施する。</p>
追加治療	<p>&lt;PLAID&gt; 各合併症に対する治療（自己免疫疾患、アレルギー疾患） 経口グリコピロニウム（国内は吸入製剤のみ）H1/H2blocker抵抗性の皮膚病変の掻痒に対して抗コリン作用による発汗抑制が有用であった報告あり。</p> <p>&lt;APLAID&gt; 合併症に対する治療（関節炎、肺炎、腸炎等） 生物学的製剤(抗TNF製剤, 抗IL-1製剤):ステロイド抵抗性の皮膚病変がある症例で有効もしくは部分的に有効であった報告あり。 抗JAK製剤:移植を考慮した治療で投与されているが有効性は明らかではない。 造血細胞移植:検討されているが未だ報告はなし</p>
留意事項	<p>いずれも疾患特異的な治療がなく、症例によって臨床症状や合併症、治療反応が異なることを十分考慮する。各症例の症状や重症度に応じた治療を検討し、必要時は専門家に相談する。</p>

## <疾患のご紹介>ケルビズム

### 患者数

詳細な疫学調査や行われていないが、国内では、家族例・孤発例を含めて約 20 例の文献報告がある。

### 概要

ケルビズム (OMIM 118400) は、小児期に発症するまれな良性の顎顔面骨腫瘍 (WHO 分類 4th, 2017) で、両側性対称性に上下顎領域に発症し、線維性炎症性組織の増殖による顔面の膨張と破骨細胞の過剰活性化による顎骨の破壊を特徴とする自己炎症性骨疾患である

### 原因の解明

SH3BP2 遺伝子異常による機能獲得変異により発症し、常染色体優性遺伝形式をとる。通常、Exon9 にミスセンス変異を認める (図 1) [1,2]。ケルビズムでの変異部位は、SH3BP2 蛋白の 415 位からの 6 アミノ酸 (RSPPDG 配列) に対応する。同部位は ADP-リボシル化酵素であるタンキラーゼの結合部位に相当する [3]。タンキラーゼは、RSPPDG 配列を認識して結合し、標的蛋白の分解を誘導する。同部位の SH3BP2 変異によりタンキラーゼの結合が阻害され、SH3BP2 蛋白の ADP リボシル化、ユビキチン化が阻害される。その結果、同蛋白の細胞内蓄積とその下流のシグナル (Syk, Src, Vav 等) の過剰活性化が生じ、破骨細胞への分化亢進すると推測されている[3,4]。

ケルビズムマウスモデルの解析で、Sh3bp2 P416R ノックインヘテロマウスでは上記の機序による破骨細胞の分化亢進が生じる[4,5]。また、ホモ変異マウスではそれに加えてマクロファージの活性化により TNF- $\alpha$  の過剰産生が見られ、肺・肝臓・関節・皮膚等にも炎症がみられる[4,6]。ヒトケルビズム患者では発熱や全身の炎症所見は認めないが、顎病変組織での TNF 発現・マクロファージの浸潤を認めており[5]、マウスモデル(ホモ変異マウス)の解析結果と合わせ、自己炎症性疾患の側面も有していると考えられている。

### 主な症状

無痛性かつ対称性の顎骨膨隆に伴う顔面下部 (頬と顎) の膨満とそれに伴う皮膚の伸展から虹彩の下に強膜の細線が露出される。あたかも目が天を見上げている様な特異顔貌が、ルネサンス絵画の Cherub (智天使) を想起させることから、1938 年に Jones がケルビズム (cherubism) と命名した (図 2A,B) [7,8]。

通常は下顎骨が冒されるが (図 2C)、60%の患者で上顎骨も冒され、骨病変の影響によ

り乳歯の早期喪失や永久歯の歯列不正を生じる。45%の患者で発症初期に下顎や頸部のリンパ節腫脹を認める。発熱は通常見られず、病変は顔面に限局する。臨床症状の程度は、軽度なものから、重度の上下顎の膨隆に伴う呼吸・視力・発語・嚥下の問題を伴うものまで様々である。

## 主な合併症

病変の周囲への進展により気道閉塞や視覚障害を生じることがある。

## 主な治療法

顎骨膨隆は成長とともに進行するが思春期以降は停止するため、重篤な機能障害を起こさなければ外科的処置を行わずに経過観察を行う場合も多い。幼少期に発症し、顔面の変形や歯列不正などが想定されるため、口腔外科医と矯正歯科医との密接な連携による治療が必要である。

治療は、病変拡大に伴う顎骨破壊を防ぐための外科手術が行われる。反復性の場合、外科手術が複数回行われることもある。顎骨の変形が著しい場合は、成長終了後に顎骨形成術が必要になる。非外科的治療として、副腎皮質ステロイド、インターフェロン、カルシニューリン阻害薬（タクロリムス）、抗 TNF 製剤（アダリムマブ）、ビスホスホネート、イマチニブなどを用いた治療報告が散見されるが、有用性は明らかでない [9,10,11,12]。

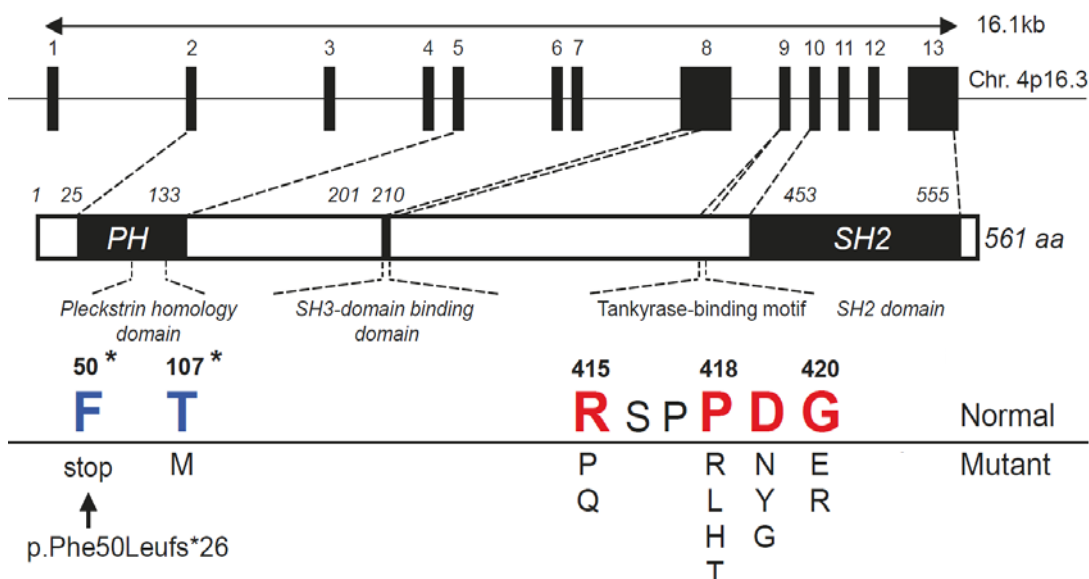


図 1

SH3BP2 遺伝子/蛋白の構造とケルビズム変異部位。典型的遺伝子変異はタンキラーゼ結合部位である RSPPDG 配列に認める。同部位以外の非典型的変異（\*）の報告もある。文献 2 から改変引用。

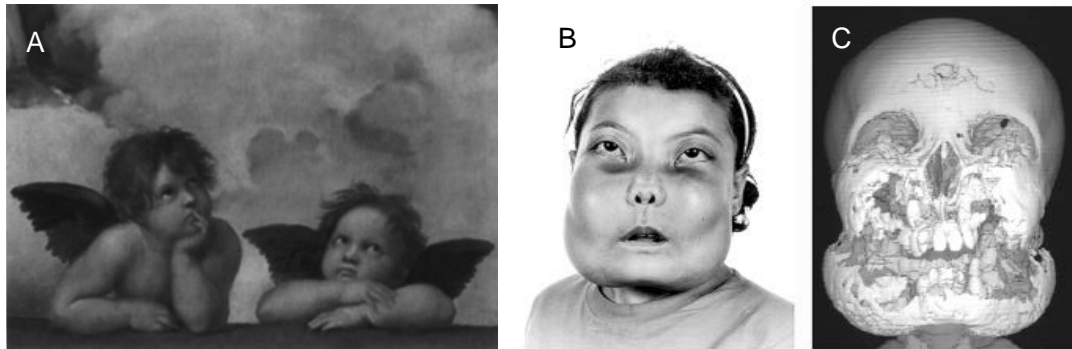


図 2

A: 智天使 (文献 3 より引用)。B, C: ケルビズム患者の顔貌 (B) と CT 画像 (C) (文献 2 より引用)

担当

土居岳彦、大西秀典、向井知之、川邊紀章

#### 参考文献

1. Ueki Y: Mutations in the gene encoding c-Abl-binding protein SH3BP2 cause cherubism. *Nat Genet.* 28:125-126, 2001.
2. Noriaki Shoji, et al. Cherubism. *Human Pathobiochemistry, From Clinical Studies to Molecular Mechanisms.* 189-200, 2019. URL: <https://link.springer.com/book/10.1007%2F978-981-13-2977-7>
3. Levaot N, et al. Loss of Tankyrase-mediated destruction of 3BP2 is the underlying pathogenic mechanism of cherubism. *Cell.* 2011 Dec 9;147(6):1324-39.
4. Ueki Y: Increased myeloid cell responses to M-CSF and RANKL cause bone loss and inflammation in SH3BP2 "cherubism" mice. *Cell.* 128:71-83, 2007
5. Mukai T, et al. SH3BP2 cherubism mutation potentiates TNF- $\alpha$ -induced osteoclastogenesis via NFATc1 and TNF- $\alpha$ -mediated inflammatory bone loss. *J Bone Miner Res.* 2014 Dec;29(12):2618-35.
6. Yoshitaka T, et al. Enhanced TLR-MYD88 signaling stimulates autoinflammation in SH3BP2 cherubism mice and defines the etiology of cherubism. *Cell Rep.* 2014 Sep 25;8(6):1752-1766.
7. Jones WA: Familial multilocular cystic disease of the jaws. *Am J Cancer* 17:946-950, 1933.
8. Jones WA: Further observations regarding familial multilocular cystic

- disease of the jaws. *Br J Radiol* 11:227-240, 1938.
9. Kadlub N et al: The calcineurin inhibitor tacrolimus as a new therapy in severe cherubism. *J Bone Miner Res.* 30:878-85, 2015
  10. Hero M et al: Anti-tumor necrosis factor treatment in cherubism—clinical, radiological and histological findings in two children. *Bone.* 52:347-53, 2017
  11. Pagnini I et al: Ineffectiveness of tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibition in association with bisphosphonates for the treatment of cherubism. *Clin Exp Rheumatol.* 29:147, 2011.
  12. Ricalde P et al: A paradigm shift in the management of Cherubism? A preliminary report using imatinib. *J Oral Maxillofac Surg.* 77:1278.e1-1278.e7, 2019.
  13. Beaman FD: Imaging characteristics of cherubism. *AJR Am J Roentgenol* 182:1051-4, 2004.

# <診療フローチャート>ケルビズム Cherubism

## 概要・特徴

ケルビズム (OMIM 118400) は、小児期に発症するまれな良性の顎顔面骨腫瘍 (WHO分類 4th, 2017) で、両側性対称性に上下顎領域に発症し、線維性炎症性組織の増殖による顔面の膨張と破骨細胞の過剰活性化による顎骨の破壊を特徴とする自己炎症性骨疾患である。

### 発症年齢

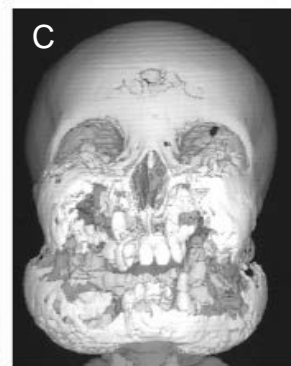
出生時に異常はなく、2歳から7歳の間で発症する。発症率に性差なし。

### 臨床症状

- ・無痛性かつ対称性の顎骨膨隆に伴う顔面下部 (頬と顎) の膨満とそれに伴う皮膚の伸展から虹彩の下に強膜の細線が露出される。あたかも目が天を見上げている様な特異顔貌が、ルネサンス絵画のCherub (智天使) を想起させることから、1938年にJonesがケルビズム (cherubism) と命名した (下図)。
- ・通常は下顎骨が冒されるが、60%の患者で上顎骨も冒され、骨病変の影響により乳歯の早期喪失や永久歯の歯列不正を生じる。45%の患者で発症初期に下顎や頸部のリンパ節腫脹を認める。発熱は通常見られず、病変は顔面に限局する。
- ・臨床症状の程度は、軽度なものから、重度の上下顎の膨隆に伴う呼吸・視力・発語・嚥下の問題を伴うものまで様々である。

### 遺伝子異常

- ・*SH3BP2* 遺伝子異常による機能獲得変異で、常染色体優性遺伝形式をとる。通常、Exon9にミスセンス変異を認める。



A: 智天使。B, C: ケルビズム患者の顔貌 (B) とCT画像 (C)。

## ケルビズム診断フローチャート

1. 両側性豊頬（天使様顔貌）、両側性（上）下顎骨膨隆
2. 不正咬合、乳歯の早期喪失、永久歯の萌出異常
3. エックス線学的検査による（上）下顎骨の両側性多房性透過像

上記1および2の典型的な臨床的所見が認められたら上記3のエックス線学的検査を行い、その所見を元にケルビズムを疑う。

発症初期や軽度の症例では、上記1および2の臨床所見からケルビズムを疑うことが困難な場合があり、他目的のエックス線学的検査によって発見される場合もある。

### 鑑別疾患

線維性骨異形成症/MaCune-Albright症候群、基底細胞母斑症候群/Gorlin症候群、歯原性・非歯原性顎骨腫瘍、など。いずれも典型例は片側性。

### SH3BP2 遺伝子検査

変異あり(※)

確定(Definite)

変異なし

顎骨病変を示す  
他の疾患を除外

他に該当する疾患  
がない場合

準確定 (probable)

※典型例では、exon9にミスセンス変異を認める。タンキラーゼ結合部位であるRSPPDG配列にミスセンス変異を有する。



## ケルビズムの治療

- 顎骨膨隆は成長とともに進行するが思春期以降は停止するため、重篤な機能障害を起こさなければ外科的処置を行わずに経過観察を行う場合も多い。
- 幼少期に発症し、顔面の変形や歯列不正などが想定されるため、口腔外科医と矯正歯科医との密接な連携による治療が必要である。
- 治療は、病変拡大に伴う顎骨破壊を防ぐための外科手術が行われる。反復性の場合、外科手術が複数回行われることもある。顎骨の変形が著しい場合は、成長終了後に顎骨形成術が必要になる。
- 非外科的治療として、副腎皮質ステロイド、インターフェロン、カルシニューリン阻害薬（タクロリムス）、抗TNF製剤（アダリムマブ）、ビスホスフォネート、イマチニブなどを用いた治療報告が散見されるが、有用性は明らかでない。

## 家族性地中海熱（FMF）診断フローチャートの改定について

家族性地中海熱（Familial Mediterranean Fever : FMF）は、周期性発熱と漿膜炎を主徴とする遺伝性自己炎症性疾患である。1997年、国際家族性地中海熱研究会（International FMF Consortium）は、詳細な連鎖解析によって責任遺伝子 *MEFV* を同定し、その遺伝子産物を *pyrin* と命名した。ほぼ同時期に、フランス家族性地中海熱研究会（French FMF Consortium）によっても同様の結果が報告されている。当初、FMF は常染色体劣性遺伝形式をとると報告されたが、優性遺伝形式を呈する家系や、*MEFV* 遺伝子に変異を認めない症例も報告されている。又、患者と同じ遺伝子型を持つ無症状家族の存在も稀ではない。最近では、*MEFV* 遺伝子変異を原因とするものの、全く異なる炎症病態を呈する疾患も報告されており、FMF とこれらの疾患を包括する *pyrin* 関連自己炎症性疾患という概念も提唱されている。以上の事実は、FMF が一般的な遺伝性疾患の概念に収まらない疾患であり、遺伝子解析のみによる診断が不可能である事を示唆している。又、FMF の診断は Tel-Hashomer criteria による臨床的診断が基本であり、これまでの臨床的エビデンスの殆どがこの基準を用いて形成されてきた事実を強く認識すべきである。

本邦に於いては、2009年、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業「家族性地中海熱の病態解明と治療指針の確立」による全国調査が行われ、FMF 患者の遺伝子型・臨床型の特徴が報告された。海外症例の多くが保有する exon10 変異（M680I、M694V、V726A）は確認されず、本邦の exon10 変異は M694I にほぼ限定されており、その保有率も 55.4% と低かった。一方、31.3% の症例が exon1（E84K）、exon2（L110P、E148Q）、exon3（R202Q、G304R、P369S、R408Q）の多型を有していた。FMF の発作は典型発作と非典型（不完全型）発作に分類されるが、M694I 保有症例では典型的な発作を認める一方、非典型的な症状を呈する症例の多くが exon1/2/3 の多型を保有していた。この結果より、本邦に於ける FMF 診断の留意点が明らかとなった。

- ① 本邦 FMF 症例に於ける exon10 変異の保有率は海外に比べると低い。しかし、exon10 変異の平均アレル頻度が 0.1% 未満であるにも関わらず、FMF 患者の過半数はこの変異を保有している。加えて、exon10 変異保有患者では典型的な発作を認める頻度が高く、その診断的意義は大きい。
- ② 本邦 FMF 症例に於いては、exon1（E84K）、exon2（L110P、E148Q）、exon3（R202Q、G304R、P369S、R408Q）の多型を認める割合が多い。しかし、これら多型の平均アレル頻度は数% 以上であり、E148Q では 20% を超えている。又、これら多型を保有する症例で認められる発作は非典型的である場合が多い。以上より、これら多型が病態に関与する可能性は否定出来ないものの、その保有自体をもって診断の根拠とする事は不適切である。

以上を踏まえ、本邦 FMF 患者用の診断基準（初版）が作成され、主症状である特徴的な周期性発熱発作に加え、漿膜炎、滑膜炎などの随伴症状を認めるか、コルヒチンによる発作の改善を認める場合に FMF 典型例と診断される事となった。非典型的な症状を呈する症例に関してはコルヒチンの有効性によって非典型例の診断を下す事となるが、どの様な症状をまで非典型的な発作に含めるのか、コルヒチンの有効性をどう評価するのか、等に関する基準が曖昧であった。又、遺伝子解析は exon10 変異を確認した場合にのみ意義がある形となっているが、診断根拠とならない多型をフローチャートに記載したため、臨床現場に混乱を生じている現状がある。

今回、本邦に於ける FMF 診断基準を明確化する事を目的として、非典型的な発作やコルヒチン有効性に関する記載を厳格化し、診断根拠とならない多型の記載を削除する事となった。この改定により、臨床現場の混乱が解消される事を期待するものである。

## 家族性地中海熱（FMF）診断フローチャート使用の手引き

FMF の診断は EULAR Recommendations で指導されているように臨床所見を基本とすべきであるが、FMF で認められる症状は広く他疾患にも認められるものである。どのような症例に対して FMF を疑うべきかという問いに明確な答えはないが、典型的な FMF 症例の特徴を知る事は診断プロセスの一助となる。又、FMF の診断に於いて何よりも優先するのは「他疾患の除外」であり、盲目的にフローチャートに従うのではなく、非典型的な症状を認める症例に対しては何度でも診断プロセスをやり直すべきである。ここでは、診断フローチャートの有効活用を目的として典型的な FMF の症状・所見を解説する。

### <症状>

#### ①発症年齢

FMF の発症に性差は無く、60～70%が 10 歳以下、90%が 20 歳以下で発症する。本邦では 5 歳以下の発症例が少なく成人発症例が比較的多い傾向がある。

#### ②発熱

発熱はほぼ必発の症状であり、突然高熱を認めて半日から 3 日間持続し、特に投薬しなくとも自然に解熱する。間欠期は無症状である事が原則であり、発作間隔は通常 2-6 週間で 4 週間毎が典型的である。感染や外傷、ストレスなどが発作の引き金になる事もあり、女性患者では約半数が生理周期に一致する。

#### ③腹膜炎

腹膜炎による激しい腹痛が大多数の患者に認められ、1-3 日間程度持続し自然に軽快する。時に急性腹症との鑑別が困難であり、虫垂切除や胆嚢切除を受ける患者も存在する。

#### ④胸膜炎

胸膜炎による胸痛は約 20%の患者に認められ、咳嗽や呼吸苦などの症状を認める他、胸水の貯留を認める事もある。

#### ⑤関節炎

関節炎や関節痛の合併は諸外国の報告では高頻度であるが、本邦では比較的少ない。下肢の大関節（股関節・膝関節・足関節）の単関節炎として発症する事が多く、基本的に非破壊性である。

#### ⑥その他

漿膜炎の炎症として心膜炎や精巣漿膜炎が認められる事があり、下肢（特に足関節周囲や足背）に丹毒様紅斑を認める。下肢に労作時の筋痛を認める事もあり、稀に無菌性の髄膜炎を発症する事もある。

### <検査所見>

発作時には好中球を主体とする白血球増多、赤沈の亢進、CRP の上昇、血清アミロイド A の上昇など一般的な炎症反応が認められるが、FMF に特異的な検査所見は無い。白血球は増加するものの核の左方移動は認められず、プロカルシトニンも上昇しない。症状の程度と検査値に有意な相関は認められず、これら 炎症所見は間欠期には原則的に陰性化する。

### <コルヒチンへの反応性>

典型的な FMF 症例に対するコルヒチンの効果は劇的であり、副作用による内服困難例を除く多くの症例ではコルヒチンのみで発作のコントロールが可能である。

# 家族性地中海熱（FMF）診断フローチャート案

FMFが疑われる症例

他疾患（感染症、自己免疫疾患、他の自己炎症疾患など）の除外

**必須項目：**12時間から72時間続く38度以上の発熱を3回以上繰り返す。  
発熱時には、CRP や血清アミロイドA（SAA）などの炎症検査  
所見の著明な上昇を認める。発作間歇期にはこれらが消失する。

**補助項目：**発熱時の随伴症状として、以下のいずれかを認める。

- a 非限局性の腹膜炎による腹痛
- b 胸膜炎による胸背部痛
- c 単関節炎
- d その他（心膜炎、精巣漿膜炎、髄膜炎による頭痛のいずれか）

必須項目  
+  
補助項目 1項目以上

コルヒチン反応性<sup>§</sup>

あり

なし

MEFV遺伝子解析  
(exon10変異<sup>#</sup>)

あり

なし

他疾患の除外

FMF典型例

・ 必須項目のみ  
又は  
・ 持続時間のみ異なる必須項目\*  
+ 補助項目 1項目以上

MEFV遺伝子解析  
(exon10変異<sup>#</sup>)

あり

なし

コルヒチン反応性<sup>§</sup>

あり

なし

他疾患の除外

FMF非典型例

左記以外の症例

他疾患の検索

\* ) 1週間以上続く発熱は除外する。

# ) 診断根拠となるエクソン10変異は（M680I、M694V、M694I、V726A）である。  
他のまれなエクソン10変異については専門家の意見を聞く必要がある。

§ ) コルヒチンに反応ありとは、予防内服により発作が客観的かつ著明に改善する事とする。