

蕁麻疹と鑑別を要する遺伝性疾患

金澤 伸雄

和歌山県立医科大学皮膚科

抄録：

蕁麻疹は基本的には視診にて診断可能な最もありふれた皮膚疾患の一つであるが、それゆえに安易に診断治療していると思わぬ落とし穴にはまることもある。蕁麻疹診療ガイドライン 2018 には、蕁麻疹に関連した遺伝性疾患として、遺伝性血管性浮腫、色素性蕁麻疹、クリオピリン関連周期熱症候群の3疾患が記載されているが、近年、C1 インヒビターの異常を伴わない遺伝性血管性浮腫の家系に新たな遺伝子の変異が同定され、また家族性寒冷自己炎症性症候群の類縁疾患として NLRP12 関連周期熱症候群、PLCG2 関連抗体欠損・免疫異常症、NLRC4 異常症が報告されている。さらに最近、家族性振動蕁麻疹・血管浮腫の原因遺伝子も同定された。これら蕁麻疹と鑑別を要する遺伝性疾患について知識を深めることで、希少疾患を早期に正しく診断し重篤な発作や合併症を未然に防ぐことができるだけでなく、蕁麻疹・血管浮腫の病態をより深く広く理解することができるかと期待される。

キーワード：蕁麻疹、遺伝性血管性浮腫、色素性蕁麻疹、クリオピリン関連周期熱症候群、家族性寒冷自己炎症症候群

略語：AcP：accessory protein, AIFEC：autoinflammation with infantile enterocolitis, APLAID：autoinflammation and PLAID, ASC：apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, BIR：baculoviral inhibitor of apoptosis protein repeat, BIRC1：BIR-containing protein 1, CAPS：cryopyrin-associated periodic syndrome, CARD：caspase-recruitment domain, CINCA：chronic infantile neurological cutaneous articular, CM：cutaneous mastocytosis, C1-INH：C1 inhibitor, FACU：familial atypical cold urticaria, FCAS：familial cold autoinflammatory syndrome, FCU：familial cold urticaria, HAE：hereditary angioedema, HAEnCI：HAE with normal activity of C1-INH, IL：interleukin, IL-1Ra：IL-1 receptor antagonist, LRR：leucine-rich repeat, LPS：lipopolysaccharide, MAS：macrophage activation syndrome, MWS：Muckle-Wells syndrome, NAIP：neuronal apoptosis inhibitory protein, NAPS12：NLRP12-associated periodic syndrome, NF：nuclear factor, NK：natural killer, NLR：NOD-like receptor, NOD：nucleotide-binding oligomerization domain, NOMID：neonatal onset multisystem inflammatory disease, PLAID：PLCG2-related antibody deficiency and immune dysregulation, PLC：phospholipase C, PYD：pyrin domain, SCF：stem cell factor, SERPIN：serine protease inhibitor, SH2：Src-homology-2, SM：systemic mastocytosis, UP：urticaria pigmentosa

(日小ア誌 2020；34：253-263)

はじめに

蕁麻疹は「膨疹、すなわち紅斑を伴う一過性・限局性の皮膚の浮腫が病的に出没し、多くは痒みを伴う」と定義され、基本的には視診にて診断可能な最もありふれた皮膚疾患の一つである。ただそれゆえに、いつも

■連絡先 〒641-0012 和歌山市紀三井寺 811-1
和歌山県立医科大学皮膚科（金澤伸雄）
e-mail: nkanazaw@wakayama-med.ac.jp
(受付日：2020.4.10)

表1 蕁麻疹と鑑別を要する遺伝性疾患

	疾患		原因分子	原因遺伝子
遺伝性血管性浮腫 (HAE)	HAE I 型		C1 インヒビター (C1-INH)	C1NH (SERPING1)
	HAE II 型			
	CI-INH 正常 HAE (HAEnCI)	HAE III 型	XII 因子	F12
			プラスミノゲン	PLG
アンジオポイエチン-1			ANGPT1	
肥満細胞症	皮膚肥満細胞症 (CM)	色素性蕁麻疹 (UP)	CD117	KIT
		皮膚肥満細胞腫		
		びまん性皮膚肥満細胞症		
	全身性肥満細胞症 (SM)			
クリオピリン関連周期熱症候群 (CAPS)	家族性寒冷自己炎症症候群 (FCAS)		NLRP3 (クリオピリン)	NLRP3
	Muckle-Wells 症候群 (MWS)			
	新生児期発症多臓器系炎症性疾患 (NOMID)/慢性乳児神経皮膚関節 (CINCA) 症候群			
NLRP12 関連周期熱症候群 (NAPS12)		NLRP12	NLRP12	
PLCG2 関連抗体欠損・免疫異常症 (PLAID)・自己炎症合併 PLAID (APLAID)		PLCγ2	PLCG2	
NLRC4 異常症	家族性寒冷自己炎症症候群 4 (FCAS4)		NLRC4	NLRC4
	Autoinflammation with infantile enterocolitis (AIFEC)			
振動性蕁麻疹・血管性浮腫		Adhesion G protein-coupled receptor 2	ADGRE2	

のように問診と視診のみで安易に診断治療していると、思わぬ落とし穴にはまることもある。日本皮膚科学会策定の蕁麻疹診療ガイドライン 2018 において、蕁麻疹の関連疾患として、遺伝性血管性浮腫 (hereditary angioedema : HAE)、色素性蕁麻疹 (urticaria pigmentosa : UP)、クリオピリン関連周期熱症候群 (cryopyrin-associated periodic syndrome : CAPS) の 3 つの遺伝性疾患が記載されている¹⁾。HAE のほとんどは C1NH 遺伝子変異による遺伝性補体制御異常症であり、緊急時に正確な診断により特効薬を投与しないと生命に関わる²⁾。UP を含む肥満細胞症は KIT 遺伝子の機能獲得型体細胞変異が原因であるが、稀な家族例において生殖細胞の KIT 変異も報告されている³⁾。CAPS はインフラマソームシグナル異常による遺伝性自己炎症性疾患の中で最もよく研究されているが、やはり早期に正確な診断を行い適切な治療を開始しないと難聴やアミロイドーシスなどの合併症が進行する⁴⁾。近年、C1 インヒビター (C1 inhibitor : C1-INH) の異常を伴わない III 型 HAE の家系に新たな遺伝子の変異が報告され、トピックになっている^{5)~9)}。また、CAPS の軽症型である家族性寒冷自己炎症症候群 (familial cold autoinflammatory syndrome : FCAS) の類縁疾患として、FCAS2/NLRP12 関連周期熱症候群 (NLRP12-

associated periodic syndrome : NAPS12)、FCAS3/PLCG2 関連抗体欠損・免疫異常症 (PLCG2-related antibody deficiency and immune dysregulation : PLAID)、FCAS4/NLRC4 異常症が報告されている^{10)~12)}。さらに最近、振動蕁麻疹・血管性浮腫の家族例の原因遺伝子も同定された¹³⁾。そのほか、未だ原因不明の遺伝性血管性浮腫・蕁麻疹の症例も少なくないとされる。本稿では、これら蕁麻疹と鑑別を要する遺伝性疾患についてまとめた (表 1)。

1. 遺伝性血管性浮腫 (HAE)

HAE (OMIM #106100) は、皮下または粘膜下組織の血管漏出により、これらの組織の浮腫を発作性に繰り返す希な常染色体優性遺伝性疾患である²⁾。クインケ浮腫との呼称の由来となった本疾患の最初の報告は 19 世紀後半に遡るが¹⁴⁾、原因となる C1-INH の欠損の同定は 1960 年代になってからである¹⁵⁾。組織の浮腫は通常の蕁麻疹よりも長く持続し、四肢、顔面、外陰部などの腫れによって日常生活が妨げられる。特に喉頭および上気道の腫れは生命を脅かす可能性があり、緊急対応が必要となる。腸管浮腫による吐き気、嘔吐、下痢を伴う腹痛が急性腹痛と誤診され、外科的に治療

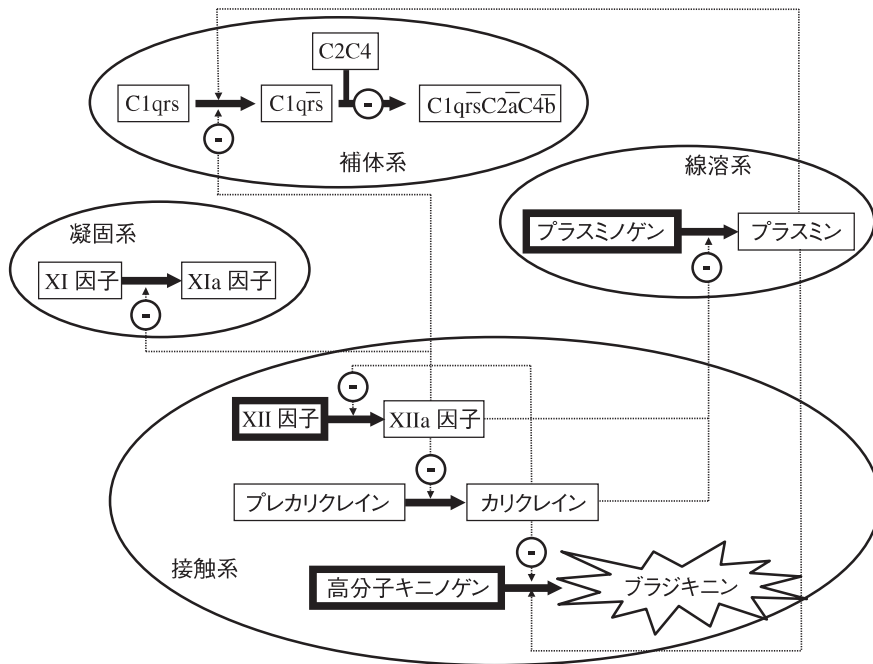


図1 HAEの発症機序

C1-INHの作用点を⊖で示す。C1-INHの低下により、補体系においてはC4の消費が促進される。HAE nCIの原因となる分子を太字で囲んだ。

されることもある。さらに、顔面浮腫によりまぶたや唇が腫れると、患者の身体イメージが傷つき、患者とその家族の生活の質が損なわれる可能性がある¹⁶⁾。

HAEは、C1-INHの発現量と活性によって3つのタイプに分類される。I型では、C1-INHの発現量と活性が共に低下し、HAE全体の約85%を占める。II型では、C1-INHの発現量は正常または上昇するも活性低下を認め、残りの約15%に当たる。どちらのタイプも、C1NH (*SERPING1*とも呼ばれる) 遺伝子のヘテロ接合変異によって引き起こされ、C1-INH活性のハプロ不全を引き起こす。これまでに同定された200以上の疾患関連変異のうち、C1-INHの産生低下を引き起こす欠失または挿入がI型、C1-INHのプロテアーゼ結合領域の点突然変異がII型と関連する¹⁷⁾。一方、C1-INHの発現量と活性が正常なIII型HAE (OMIM# 610618)は稀で、女性に限定される¹⁸⁾。2006年に、*F12* 遺伝子のヘテロ接合性ミスセンス変異が、ドイツとフランスの家系で同定された⁵⁶⁾。この機能獲得型変異は、キニンの生成に関与し、エストロゲンによって制御されるXII因子 (Hageman因子とも呼ばれる)の活性を高めることが示されている。さらに、病因不明のC1-INH活性正常HAE (HAE with normal activity of C1-INH: HAE nCI)の家系において、2018年に線溶系に関わるプラスミノゲンをコードする *PLG*、血管透過性を制御するアンジオポイエチン-1をコードする *ANGPT1*、2019年にキニノゲン-1をコードする *KNG1*

遺伝子に新たな変異が報告されている^{7)~9)}。

C1-INHは、セリンプロテアーゼインヒビター (serine protease inhibitor: SERPIN) ファミリーに属する血漿蛋白質であり、補体系、接触系 (キニン-カリクレイン系)、凝固系および線溶系の複数のステップで抑制因子として働く (図1)。補体系におけるC1-INH欠乏は血清C4低値をきたし、HAEの診断上重要である。一方、HAEの病因にはキニン-カリクレイン系におけるC1-INH欠乏が重要であり、XII因子とプレカリクレインが活性化することで、強力な血管拡張作用を持ち血管透過性を誘導するブラジキニンの過剰生産につながる。実際にHAE患者において、特に発作中に血漿ブラジキニン濃度が上昇することが示されている¹⁹⁾。

HAEの適切な管理には、緊急治療、短期および長期の予防の3つが必要である²⁾²⁰⁾。急性発作の場合、血漿由来C1-INH製剤が最も多く投与されるが、最近、選択的ブラジキニンB2受容体拮抗薬であるイカチバンドが承認され使用されている。コルチコステロイドもエピネフリンも無効であり、緊急時には新鮮凍結血漿も使用されるが、発作を悪化させるリスクがあり慎重に使用する必要がある。欧米では合成C1-INH製剤やカリクレイン阻害剤のエカランチドも使用されている。ただイカチバンドやこれらの薬剤は半減期が短く、予防目的には推奨されない。歯科処置や手術前の短期予防のために血漿由来C1-INH製剤とともにダナゾール

も使用される。長期予防には血漿由来 CI-INH 製剤とともにトラネキサム酸も使用されるが、欧米では血漿由来 CI-INH の皮下注製剤や抗カリクレイン抗体のラナデルマブ、プロゲスチン製剤も用いられている。

このように、HAEnCI の原因遺伝子の同定が進み、HAE の本態が補体制御異常ではなく、キニン-カリクレイン系の亢進であることが明らかになりつつある。今後、HAEnCI の各病型における各薬剤の有効性が示されることにより、さらに病態解明が進むことが期待される。

2. 肥満細胞症

肥満細胞症 (OMIM#154800) は、皮膚に限定する皮膚肥満細胞症 (cutaneous mastocytosis : CM) と皮膚外病変がある全身性肥満細胞症 (systemic mastocytosis : SM) に大きく分類され、CM はさらに UP、皮膚肥満細胞腫とびまん性 CM に分けられる³⁾。CM は生後 6 か月齢以内の小児に多くみられ、そのほとんどは思春期前に自然に消退するが、30 から 40 歳代の成人にもみられ、その場合は SM に進行するリスクが高く、悪性化し肥満細胞性白血病などを呈することもある²¹⁾²²⁾。UP は CM の中で最も多くみられ、播種状の褐色斑または丘疹を呈し、組織学的には表皮過形成を伴う真皮乳頭への大量の肥満細胞浸潤を認める²³⁾。病変を搔くと肥満細胞が脱顆粒し局所的な発赤と膨脹反応を引き起こす現象はグリエ徴候と呼ばれ、機械刺激や熱刺激によっても引き起こされ、UP の診断に役立つ。一方、皮膚肥満細胞腫は直径 1 cm を超える褐色局面または結節を複数呈するもの、びまん性 CM は肥満細胞が全身に浸潤して紅皮症を呈するもので、いずれも非常に稀である²⁴⁾。CM においては、刺激後または自発的に水疱が出現する可能性があり、特に皮膚肥満細胞腫とびまん性 CM によく見られる²⁵⁾。さらに、肥満細胞からのメディエーターの過剰放出によって下痢、喘鳴、失神などの全身症状を呈し、アナフィラキシーとなることがあるので、注意が必要である。一方、SM では半数以上の症例に皮膚症状がみられるが、その存在はむしろ経過がより緩やかであることを示唆するとされる²⁶⁾。

CM の原因として、KIT 遺伝子の機能獲得型変異が病変部皮膚の肥満細胞に認められるが、通常は体細胞性変異であり、血液または骨髄では見られない²⁷⁾。KIT がコードする CD117 は、肥満細胞と色素細胞に不可欠な成長因子である stem cell factor (SCF) の受容体であり、受容体型チロシンキナーゼとして働く。最も一般的な KIT 変異である p.D816V は、成人 SM 症例の 90% 以上に認められるのに対し、小児 CM 患者におい

ては約 3 分の 1 にしか認められず、残りの成人 SM 症例と半数以上の小児 CM 症例では他の KIT 変異があると考えられている^{28)~30)}。ちなみに、p.D816V 変異のみでは肥満細胞は悪性化せず、小児 CM 症例が進行性となる予測因子にはなりえない³¹⁾³²⁾。患者家系および一卵性双生児における肥満細胞症の検討にて、生殖細胞に KIT 変異が同定されていることから、肥満細胞症が KIT 変異による遺伝性疾患となり得ることに留意する必要がある³³⁾³⁴⁾。

通常は皮膚の刺激を避けるなどの生活指導を主とし、出現する蕁麻疹やアナフィラキシーショックに対して抗ヒスタミン薬やエピネフリンを用いた対症療法を行う。欧米では悪性例を含む SM に対してチロシンキナーゼ阻害薬のイマチニブが使用されているが、本邦では適応はない。

3. クリオピリン関連周期熱症候群 (CAPS)

家族性寒冷蕁麻疹 (familial cold urticaria : FCU) は、寒冷曝露後に蕁麻疹とともに関節痛、筋肉痛、悪寒、発熱を伴う発作を繰り返す常染色体優性遺伝性疾患で、1940 年に最初に報告された³⁵⁾。一方、寒冷曝露に関係なくこれらの症状を伴う蕁麻疹発作を繰り返し、遅れて感音性難聴および腎アミロイドーシスをきたす遺伝性疾患が 1962 年に最初に報告され、Muckle-Wells 症候群 (Muckle-Wells syndrome : MWS, OMIM #191900) と名付けられた³⁶⁾。2001 年に両方の疾患に共通な原因として、後に *NLRP3* と命名される新規遺伝子の変異が同定された³⁷⁾。同定された遺伝子産物は、家族性地中海熱の原因となるピリンと相同性が高く、クリオピリンと名付けられた³⁸⁾。さらに、遺伝性周期熱症候群との遺伝的および臨床的類似性から、疾患の名称も FCU から FCAS (OMIM #120100) に変更された。2002 年には、*NLRP3* 遺伝子の変異がさらに乳児期発症の蕁麻疹様皮疹、慢性髄膜炎、および関節炎の 3 主徴を特徴とする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 (chronic infantile neurological cutaneous articular : CINCA) 症候群 (OMIM #607115) にも検出された³⁹⁾⁴⁰⁾。以上から、これら 3 つの疾患を合わせ、同じ遺伝的病因を共有し連続したスペクトルを有する CAPS との名称が提唱された⁴¹⁾。臨床的に CAPS と診断されるも *NLRP3* 変異が同定できない症例の中に、特に重症型の *NLRP3* 変異の体細胞モザイクを持つ症例が世界的に報告されている⁴²⁾。

クリオピリン (*NLRP3*) は、N 末端のピリンドメイン (pyrin domain : PYD)、中央のヌクレオチド結合性

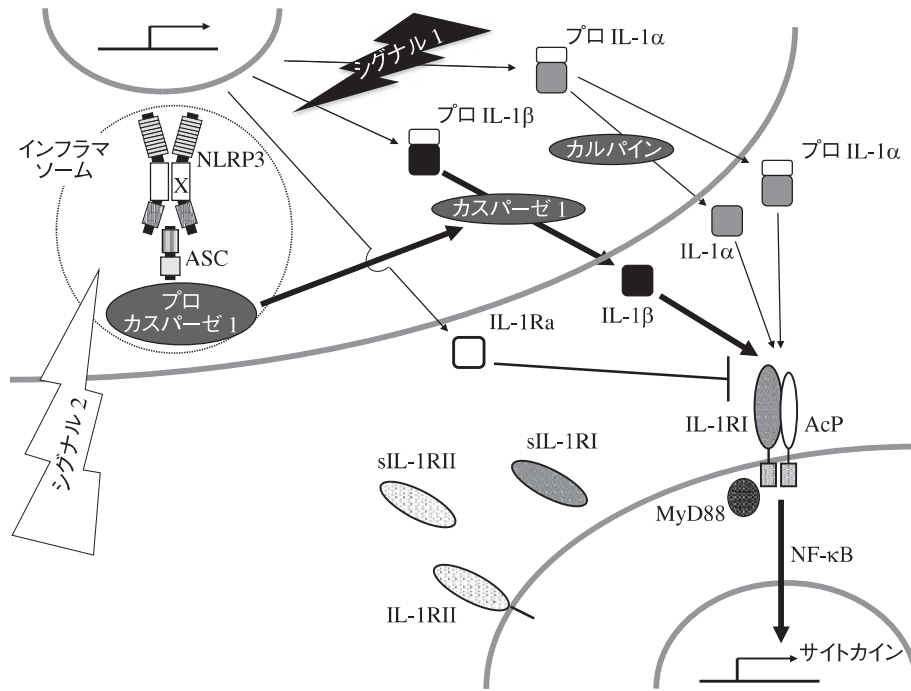


図2 CAPSの発症機序

NLRP3のヘテロ変異をXで示す。CAPSにおいては、シグナル2なしでカスパーゼ1が活性化し、シグナル1のみでIL-1βが分泌される。プロIL-1αは上皮系細胞では恒常的に発現し、また核内に存在しアラミンとしても機能することが知られている⁶⁶⁾。

重合化ドメイン (nucleotide-binding oligomerization domain : NOD), およびC末端の leucine-rich repeat (LRR) から構成されている。この分子は、NOD様受容体 (NOD-like receptor : NLR) ファミリーの1つである⁴³⁾。さまざまな危険信号や傷害によってNLRP3が重合し多量体を形成すると、PYDとカスパーゼリクルートドメイン (caspase-recruitment domain : CARD) からなる apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD (ASC) というアダプター分子を介してさらにプロカスパーゼ1と会合し、NLRP3インフラマソームを形成する。そこで活性化したカスパーゼ1によって、あらかじめ合成されていたプロinterleukin (IL)-1β/IL-18からIL-1β/IL-18が切り出され、速やかに分泌される⁴⁴⁾。CAPSの場合、NLRP3のミスセンス変異は、恒常的なインフラマソーム活性化によるIL-1βの過剰分泌を引き起こす(図2)。単球でのNLRP3の活性化は血清IL-1βレベルの上昇をもたらし、真皮肥満細胞におけるその活性化とIL-1β分泌は蕁麻疹様皮疹における血管漏出と好中球動員に寄与する⁴⁵⁾。

IL-1αとβ双方の作用を阻害するIL-1受容体アンタゴニスト (IL-1 receptor antagonist : IL-1Ra) のアナキナラや、IL-1RIとアクセサリー蛋白質 (accessory protein : AcP) 双方の細胞外領域の融合蛋白質からなるリロナセプトのほか、本邦で保険適応のある抗IL-1β

抗体のカナキヌマブなどの抗IL-1療法によって、CAPSのほぼすべての症状が劇的に改善されるが、そのことから、CAPSの病態におけるIL-1βの重要性がわかる^{46)~48)}。

4. NLRP12 関連周期熱症候群 (NAPS12)

2008年に、カリブ海のフランス領グアドループ島から、新しい常染色体優性遺伝性周期熱症候群の2家族が報告された¹⁰⁾。このうち1家族では、双子の息子がともに生後1日から全身の寒冷暴露によって発熱、関節痛、筋肉痛を生じ、時に蕁麻疹も伴った。頭痛と下肢痛も伴い、両者とも両側性の感音難聴を認めた。父親も幼少期に運動後に発熱と蕁麻疹を生じる発作を時々生じたが、聴力に異常はなかった。もう1家族では、娘が生後1年以後、腹痛、嘔吐、関節痛、アフタ性口腔潰瘍、リンパ節腫脹を伴う寒冷誘発性の発熱を生じた。父親も、5歳から12歳までの間に腹痛を伴う発熱発作を起こした。

この疾患は当初グアドループ熱と呼ばれたが、CAPSとの類似性からFCAS2 (OMIM #611762) と名付けられた。NLRファミリーの変異検索により、NLRP12遺伝子のヘテロ接合性ナンセンスまたはスプライシング変異が各家族で同定されたことから、NAPS12とも呼ばれる¹⁰⁾⁴⁹⁾。これまでに中国の4世代にわたる大

家系を含む30例近くが報告されているが、本邦からの報告はまだない^{50,51)}。NLRP12はnuclear factor (NF)- κ Bシグナルの抑制因子であり⁵²⁾、変異によってその機能が失われることから、ヘテロ接合によるハプロ不全が病因と考えられたが、NF- κ B活性の上昇が認められない症例も報告されている。また、当初は患者末梢血単核球からのIL-1 β 分泌亢進が認められ、アナキナラが有効と報告されたが⁵³⁾、その効果は一定せず、病態にはまだ不明な点が多い。

5. PLCG2 関連抗体欠損・免疫異常症 (PLAID)

2009年に、頬を伝う涙などの水がついた皮膚が室温にさらされることで、その場に痒い紅斑が引き起こされる特殊な寒冷蕁麻疹を呈する、常染色体優性遺伝性の家系が初めて報告された⁵⁴⁾。水の蒸発が最も有効なトリガーであり、アイスキューブ刺激試験は陰性となるが、皮膚に氷を直接接触させた後に室温に温めると蕁麻疹が現れる。また、屋外の冷たい空気によっても、体の覆われていない部位に蕁麻疹が出現する。痒みを伴う紅斑はすべての患者に認めるが、血管性浮腫は半分以下の症例にしか見られない。冷たい食物や飲物を摂取すると咽頭が腫れる場合があるが、全身反応を伴わず通常30分以内に消失する。通常生後6か月以内に発症し、30歳を越えると改善するが、生涯症状は続く。これらの特徴から、この疾患は全身性の反応がないことによりFCASと鑑別され、FCAS3 (OMIM # 614468) または家族性異型寒冷蕁麻疹 (familial atypical cold urticaria : FACU) と名付けられた⁵⁴⁾。

2012年に、最初に報告された家系を含む3家系の検討により、低IgA・IgMおよび高IgE血症と末梢血B細胞・natural killer (NK) 細胞減少を伴う反復性感染症、血中自己抗体陽性や肉芽腫形成などの免疫異常の存在が明らかとなった¹¹⁾。さらに、連鎖解析によってPLCG2遺伝子のヘテロ接合性デリーション変異がその原因であることが判明し、PLAIDとの疾患名が与えられた。ホスホリパーゼC (phospholipase C : PLC)ファミリーの酵素は、細胞膜に存在するリン脂質を加水分解し、ジアシルグリセロールとイノシトール三リン酸を生成してカルシウム流入を活性化する。中でも、PLCG2遺伝子がコードするPLC γ 2はB・NK・肥満細胞で発現しており、さまざまな受容体チロシンキナーゼを介したシグナル伝達に参与する。見出された変異はいずれも、自己抑制機能を持つSrc-homology-2 (SH2)ドメインに存在するが、このドメインを欠損するとPLC γ 2のホスホリパーゼ活性が増加することが示されている。その結果、慢性的な各種受容体シグナルの活性化のために、変異した免疫細胞の

多くが減少するのに対し、変異肥満細胞は20°Cで自動的に脱顆粒し、寒冷蕁麻疹の原因となると考えられる¹¹⁾。

一方、2012年には、寒冷蕁麻疹ではなく若年発症の水疱症を全身に繰り返し生じ、蜂窩織炎や腸炎、副鼻腔炎、間質性肺炎、関節痛、眼部炎症を伴い低IgA・IgM血症と末梢血メモリーB細胞とNKT細胞の減少を認める父娘例が報告された⁵⁵⁾。皮疹は、乳児期は表皮水疱症に似るが、成長すると小水疱や膿疱を伴う紅斑局面を呈し、発熱や日光暴露による悪化を繰り返すようになる。エキソーム解析によりPLCG2遺伝子のヘテロ接合性ミスセンス変異が見出され、さらにlipopolysaccharide (LPS)で刺激した変異細胞においてNLRP3インフラマソームを介したIL-1 β の過剰産生を認めたことから、自己炎症合併PLAID (Autoinflammation and PLAID : APLAID, OMIM # 614878) と命名された。見いだされた変異はやはりSH2ドメインに存在する。いずれの疾患も抗IL-1療法の効果は限定的で、抗体欠損に対してガンマグロブリン補充療法も行なわれる。

6. NLRC4 異常症

2014年に、若年発症の周期性発熱や関節痛を伴う寒冷蕁麻疹を3世代にわたって優性遺伝する本邦の家系の解析により、NLRファミリーのNLRC4遺伝子のヘテロ接合性ミスセンス変異が見いだされ、FCAS4 (OMIM # 616115) と名付けられた¹²⁾。NLRC4は、プラウ症候群の原因分子であるNOD2 (NLRC2) と同じく、PYDの代わりにCARDを持ち直接プロカスペーゼ1と直接会合するが、さらに、細菌の鞭毛の成分であるフラジェリンを認識するneuronal apoptosis inhibitory protein (NAIP) とASCとの会合を介してインフラマソームを形成し、IL-1 β /IL-18を活性化・分泌することが知られていた⁵⁶⁾。NAIPはNODとLRRをもつNLRファミリー分子であるが、PYDやCARDの代わりにbaculoviral inhibitor of apoptosis protein repeat (BIR)を持ち、BIR-containing protein 1 (BIRC1)とも呼ばれる。CAPSと同様、FCAS4では変異によってNLRC4が恒常的に活性化状態にあり、プロIL-1 β /IL-18が産生されるとすぐにIL-1 β /IL-18が切り出され放出されると考えられる。

一方、同年に、新生児期発症の水様便を伴う腸炎と周期性発熱を呈し脾腫や汎血球減少、フェリチン増加を伴う全身性炎症によって生後23日で死亡した男児を含む親子例と、同様に乳児期にマクロファージ活性化症候群 (macrophage activation syndrome : MAS) を発症しその後も腸炎とMASを繰り返す孤発

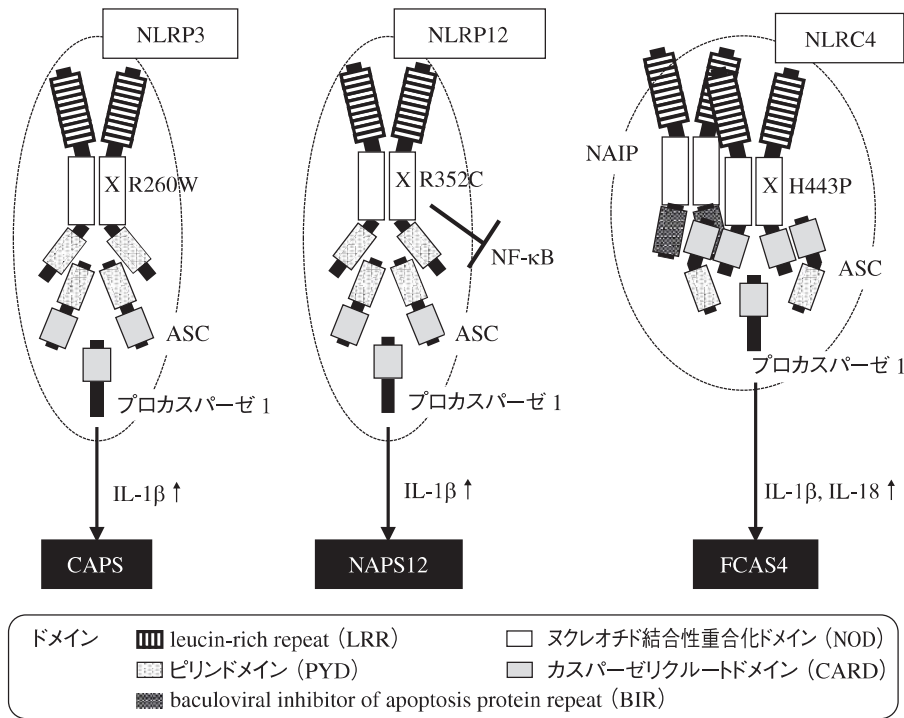


図3 NLRP3, NLRP12, NLRC4のシグナル伝達

各遺伝子の代表的なヘテロ変異をX, インフラマソームを点線で示す. NLRP12はNF-κBの抑制因子であるが, 刺激によってはインフラマソームを形成してIL-1βを産生すると考えられている⁶⁷⁾.

例においても, それぞれNLRC4遺伝子の異なるミスセンス変異のヘテロ接合が見いだされた⁵⁷⁾⁵⁸⁾. いずれの症例においても, 単球・マクロファージからのIL-1β/IL-18の産生とパイロトーシスと呼ばれる細胞死の亢進を認め, FCAS4に見られた変異と同様に機能獲得型変異と考えられた. Autoinflammation with infantile enterocolitis (AIFEC, OMIM#616050)との疾患名が与えられたが, NLRC4が鞭毛の成分によって活性化され, 腸管の常在菌と病原菌の区別に重要であるとの報告とよく合致する⁵⁹⁾. 本邦では, FCAS4とAIFECを合わせてNLRC4異常症と名付けられ, 遺伝性自己炎症疾患の一つとして指定難病に登録された. これら遺伝性疾患の原因となるNLRファミリー分子のシグナル伝達について, 図3にまとめた.

7. 振動蕁麻疹・血管性浮腫

振動蕁麻疹・血管性浮腫は, 皮膚の局所の振動によって誘発される蕁麻疹・血管性浮腫で, 1972年にスウェーデンの4世代にわたる家系が報告された(vibratory urticaria/angioedema, OMIM#125630)⁶⁰⁾. 激しい振動により頭痛や顔面・全身の潮紅をきたすこともある. さらに1981年に, 反復性の皮膚の振動・進展刺激後に痒い紅斑が数分で出現し1時間以内に消失す

るレバノンの家系が報告され, 皮膚の歪みによる蕁麻疹(dermodistortive urticaria)と呼ばれた⁶¹⁾. 皮疹における肥満細胞の脱顆粒と血中ヒスタミンの増加を認めたが, 皮膚描記症は陰性であった. 2012年に, この家系を含むレバノンの3家系の解析によって, ADGRE2遺伝子にヘテロ接合性ミスセンス変異が原因として同定された¹³⁾. Adhesion G protein-coupled receptor 2 (ADGRE2)はepidermal growth factor (EGF)-like module-containing mucin-like hormone receptor 2 (EMR2)とも呼ばれ, CD97ファミリーに属する7回膜貫通型G蛋白質共役型受容体である. 各種肥満細胞に強い発現が見られ, デルマタン硫酸をリガンドとする. 変異細胞においては, シェイカーによる振動刺激によって, ADGRE2のサブユニットの会合が阻害されその不安定性が増すことにより, カルシウム依存性脱顆粒がより顕著となることが示された. 最近, 本邦でも孤発例が報告されており, その遺伝的背景に興味もたれる⁶²⁾.

8. その他の家族性物理性蕁麻疹

蕁麻疹診療ガイドライン2018には, 物理性蕁麻疹として機械性蕁麻疹, 寒冷蕁麻疹, 日光蕁麻疹, 温熱蕁麻疹, 遅延性圧蕁麻疹, 水蕁麻疹が挙げられているが,

寒冷蕁麻疹と振動蕁麻疹以外にも家族例が報告されている。

限局性温熱蕁麻疹は、熱との接触部位に限局して生じ、局所のリドカイン前処理により完全に抑制される遅発性蕁麻疹であり、1971年に家族例が報告された(familial localized heat urticaria, OMIM191950)⁶³。水蕁麻疹は、熱や寒冷と無関係に、水との接触によって誘発される蕁麻疹で、1979年に家族例が報告された(familial aquagenic urticaria; OMIM191850)⁶⁴。機械性蕁麻疹は皮膚描記症(デルモグラフィ)とも呼ばれ、少し力を入れて皮膚をこすることで誘発される蕁麻疹で、1991年に家族例が報告されている(familial dermatographism, OMIM125635)⁶⁵。いずれもまだ原因遺伝子の報告はない。

おわりに

蕁麻疹と鑑別を要する遺伝性疾患として、HAE、肥満細胞症、CAPS、NAPS12、PLAID、NLRC4異常症、振動蕁麻疹・血管性浮腫を選び、解説した。蕁麻疹という病名は非常にありふれているために、患者や紹介医に安易に使用され、また出没を繰り返すことが特徴であるために診察の際には消失していることも多く、意外と慎重に診断すべき疾患である。原因が同定できなければ「特発性」ということになるが、確定するにはやはり徹底した鑑別診断が必要となる。同時に、HAEnCIやFCAS4のように新しい原因遺伝子の発見もまだ進行中であり、「見慣れない」「どこかひっかかる」症例は無理に既存の疾患に当てはめず、経過を見ながら可能な限り病態の解明に努めることが重要である。本稿がそのための一助となれば幸いである。

利益相反(conflict of interest)に関する開示：著者は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

文 献

- 1) 秀 道広, 他. 蕁麻疹診療ガイドライン. 日本皮膚科学会雑誌 2011; 121: 1339-1388.
- 2) Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2020;382:208-220.
- 3) Fuller SJ. New insights into the pathogenesis, diagnosis, and management of mastocytosis. *Hematol Oncol Clin N Am* 2012;26:1143-1168.
- 4) Yu JR, Leslie KS. Cryopyrin-associated periodic syndrome: an update on diagnosis and treatment response. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011;22:12-20.
- 5) Dewald G, Bork K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;343:1286-1289.
- 6) Cichon S, et al. Increased activity of coagulation factor XII (Hageman factor) causes hereditary angioedema type III. *Am J Hum Genet* 2006;79:1098-1104.
- 7) Bork K, et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy* 2018;73:442-450.
- 8) Bafunno V, et al. Mutation of the angiotensin-converting enzyme 1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1009-1017.
- 9) Bork K, et al. Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin. *Allergy* 2019;74:2479-2481.
- 10) Jeru I, et al. Mutations in NALP12 cause hereditary periodic fever syndromes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:1614-1619.
- 11) Ombrello MJ, et al. Cold urticaria, immunodeficiency, and autoimmunity related to PLCG2 deletions. *N Engl J Med* 2012;366:330-338.
- 12) Kitamura A, et al. An inherited mutation in NLRC4 causes autoinflammation in human and mice. *J Exp Med* 2014;211:2385-2396.
- 13) Boyden SE, et al. Vibratory urticaria associated with a missense variant in ADGRE2. *N Engl J Med* 2016;374:656-663.
- 14) Quincke HI. Uber akutes umschriebenes Hautodem. *Monatsh Prakt Derm* 1882;1:129-131.
- 15) Donaldson VH, Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: absence of serum inhibitor of C'1-esterase. *Am J Med* 1963;35:37-44.
- 16) Lumry WR, et al. The humanistic burden of hereditary angioedema: impact on health-related quality of life, productivity, and depression. *Allergy Asthma Proc* 2010;31:407-414.
- 17) Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. *Arch Intern Med* 2001;161:2417-2429.
- 18) Bork K, et al. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in woman. *Lancet* 2000;

- 356:213-217.
- 19) Nussberger J, et al. Plasma bradykinin in angioedema. *Lancet* 1998;351:1693-1697.
 - 20) Bowen T, et al. 2010 international consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6:24.
 - 21) Kettelhut BV, Metcalfe DD. Pediatric mastocytosis. *J Invest Dermatol* 1991;96:15S-18S.
 - 22) Middelkamp Hup MA, et al. Comparison of mastocytosis with onset in children and adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:115-120.
 - 23) Topar G, et al. Urticaria pigmentosa: a clinical, hematopathologic, and serologic study of 30 adults. *Am J Clin Pathol* 1998;109:279-285.
 - 24) Wolff K, Komr M, Petzelbauer P. Clinical and histopathological aspects of cutaneous mastocytosis. *Leuk Res* 2001;25:519-528.
 - 25) Golitz LE, Weston WL, Lane AT. Bullous mastocytosis: diffuse cutaneous mastocytosis with extensive blisters mimicking scalded skin syndrome or erythema multiforme. *Pediatr Dermatol* 1984;1:288-294.
 - 26) Horny HP, Parwaresch MR, Lennert K. Bone marrow findings in systemic mastocytosis. *Hum Pathol* 1985;16:808-814.
 - 27) Longley BJ, et al. Activating and dominant inactivating c-KIT catalytic domain mutations in distinct clinical forms of human mastocytosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:1609-1614.
 - 28) Bodemer C, et al. Pediatric mastocytosis is a clonal disease associated with D816V and other activating c-KIT mutations. *J Invest Dermatol* 2010; 130:804-815.
 - 29) Garcia-Montero AC, et al. KIT mutation in mast cells and other bone marrow hematopoietic cell lineages in systemic mast cell disorders: a prospective study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in a series of 113 patients. *Blood* 2006;108:2366-2372.
 - 30) Fett NM, Teng J, Longley BJ. Familial urticarial pigmentosa: report of a family and review of the role of KIT mutations. *Am J Dermatopathol* 2013; 35:113-116.
 - 31) Gleixner KV, et al. KIT-D816V-independent oncogenic signaling in neoplastic cells in systemic mastocytosis: role of Lyn and Btk activation and disruption by dasatinib and bosutinib. *Blood* 2011; 118:1885-1898.
 - 32) Yanagihori H, et al. c-KIT Mutations in patients with childhood-onset mastocytosis and genotype-phenotype correlation. *J Mol Diagn* 2005;7:252-257.
 - 33) Shaw JM. Genetic aspects of urticaria pigmentosa. *Arch Dermatol* 1968;97:137-138.
 - 34) Wasag B, et al. Novel, activating KIT-N822I mutation in familial cutaneous mastocytosis. *Exp Hematol* 2011;39:859-865.
 - 35) Kile RL, Rusk HA. A case of cold urticaria with unusual family history. *JAMA* 1940;114:1067-1068.
 - 36) Muckle TJ, Wells M. Urticaria, deafness and amyloidosis: a new heredo-familial syndrome. *Quart J Med* 1962;31:235-248.
 - 37) Hoffman HM, et al. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet* 2001;29:301-305.
 - 38) Kastner DL, O'Shea JJ. A fever gene comes in from the cold. *Nat Genet* 2001;29:241-242.
 - 39) Feldmann J, et al. Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in *CIAS1*, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes. *Am J Hum Genet* 2002;71:198-203.
 - 40) Aksentijevich I, et al. De novo *CIAS1* mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): a new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum* 2002;46:3340-3348.
 - 41) Arostegui JJ, et al. Clinical and genetic heterogeneity among Spanish patients with recurrent autoinflammatory syndromes associated with the *CIAS1/PYPAF1/NALP3* gene. *Arthritis Rheum* 2004;50:4045-4050.
 - 42) Tanaka N, et al. High incidence of *NLRP3* somatic mosaicism in patients with chronic infantile neurological, cutaneous, articular syndrome: Results of an international multicenter collaborative study. *Arthritis Rheum* 2011;63:3625-3632.
 - 43) Kersse K, et al. NOD-like receptors and the innate immune system: coping with danger, damage and death. *Cytokine Growth Factor Rev* 2011;22:257-276.
 - 44) McDermott MF, Tschopp J. From inflamma-

- somes to fevers, crystals and hypertension: how basic research explains inflammatory diseases. *Trends Mol Med* 2007;13:381-388.
- 45) Nakamura Y, et al. Mast cells mediate neutrophil recruitment and vascular leakage through the NLRP3 inflammasome in histamine-independent urticaria. *J Exp Med* 2009;206:1037-1046.
- 46) Hoffman HM, et al. Prevention of cold-associated acute inflammation in familial cold autoinflammatory syndrome by interleukin-1 receptor antagonist. *Lancet* 2004;364:1779-1785.
- 47) Hoffman HM, et al. Efficacy and safety of rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthritis Rheum* 2008;58:2443-2452.
- 48) Lachmann HJ, et al. Canakinumab in CAPS Study Group. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med* 2009;360:2416-2425.
- 49) Sevic S, et al. Familial Mediterranean fever and related periodic fever syndromes/autoinflammatory diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24:103-112.
- 50) Xia X, et al. Identification of a novel NLRP12 nonsense mutation (Trp408X) in the extremely rare disease FCAS by exome sequencing. *PLoS One* 2016;11:e0156981.
- 51) Shen M, et al. NLRP12 autoinflammatory disease: a Chinese case series and literature review. *Clin Rheumatol* 2017;36:1661-1667.
- 52) Lich JD, Ting JP. Monarch-1/pypaf7 and other CATERPILLER (CLR, NOD, NLR) proteins with negative regulatory functions. *Microbes Infect* 2007;9:672-676.
- 53) Jeru I, et al. Role of interleukin-1 β in NLRP12-associated autoinflammatory disorders and resistance to anti-interleukin-1 therapy. *Arthritis Rheum* 2011;63:2142-2148.
- 54) Gandhi C, et al. Familial atypical cold urticaria: description of a new hereditary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1245-1250.
- 55) Zhou Q, et al. A hypermorphic missense mutation in PLCG2, encoding phospholipase C γ 2, causes a dominantly inherited autoinflammatory disease with immunodeficiency. *Am J Hum Genet* 2012;91:713-720.
- 56) Zhao Y, et al. The NLRC4 inflammasome receptors for bacterial flagellin and type III secretion apparatus. *Nature* 2011;477:596-600.
- 57) Romberg N, et al. Mutation of NLRC4 causes a syndrome of enterocolitis and autoinflammation. *Nat Genet* 2014;46:1135-1139.
- 58) Canna SW, et al. An activating NLRC4 inflammasome mutation causes autoinflammation with recurrent macrophage activation syndrome. *Nat Genet* 2014;46:1140-1146.
- 59) Franchi L, et al. NLRC4-driven production of IL-1 β discriminates between pathogenic and commensal bacteria and promotes host intestinal defense. *Nat Immunol* 2012;13:449-456.
- 60) Patterson R, et al. Vibratory angioedema: a hereditary type of physical hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1972;50:174-182.
- 61) Epstein PA, Kidd KK. Dermo-distortive urticaria: an autosomal dominant dermatologic disorder. *Am J Med Genet* 1981;9:307-315.
- 62) 小猿恒志, 他. 振動による血管性浮腫 (振動蕁麻疹) の1例. *日本皮膚免疫アレルギー学会雑誌* 2018 ; 1 : 111-115.
- 63) Michaelsson G, Ros AM. Familial localized heat urticaria of delayed type. *Acta Derm Venerol* 1971;51:279-283.
- 64) Bonnetblanc JM, et al. Familial aquagenic urticaria. *Dermatologica* 1979;158:468-470.
- 65) Jedele KB, Michels VV. Familial dermatographism. *Am J Med Genet* 1991;39:201-203.
- 66) Kim B, et al. The interleukin-1 α precursor is biologically active and is likely a key alarmin in the IL-1 family of cytokines. *Front Immunol* 2013;4:391.
- 67) Viadimer GI, et al. The NLRP12 inflammasome recognizes *Yersinia pestis*. *Immunity* 2012;37:96-107.

Hereditary diseases that should be differentiated from urticaria

Nobuo Kanazawa

Department of Dermatology, Wakayama Medical University

Summary:

Urticaria is one of the most common skin diseases that can basically be diagnosed with visual inspection, but by this reason, one may fall into a pitfall while he is diagnosing and treating a patient as usual. In the Japanese Guidelines for Diagnosis and Treatment of Urticaria 2018, hereditary angioedema, urticaria pigmentosa and cryopyrin-associated periodic fever syndrome have been picked up as urticaria-related hereditary diseases. Furthermore, novel genetic mutations have recently been identified in families with hereditary angioedema with normal activity of C1 inhibitor. In addition, NLRP12-related periodic fever syndrome, PLCG2-related antibody deficiency and immune dysregulation, and NLRC4 abnormalities have been reported as familial cold autoinflammatory syndrome-like diseases. More recently, the causative gene for familial vibratory urticaria/angioedema has also been identified. By deepening knowledge of these hereditary diseases that should be distinguished from urticaria, one can not only make a proper diagnosis of rare diseases in the early stage to prevent serious attacks and complications, but also understand more deeply and widely the pathomechanisms of urticaria and angioedema.

Key words: cryopyrin-associated periodic syndrome, familial cold autoinflammatory syndrome, hereditary angioedema, urticaria, urticaria pigmentosa

(JJACI 2020;34:253-263)