

自己炎症性疾患

■ 概念

自己炎症性疾患は、獲得免疫の制御異常による自己免疫疾患に対して、自然免疫や炎症の制御異常を原因とする稀少疾患として、1999年に提唱されたものである。家族性地中海熱などの遺伝性周期熱症候群をプロトタイプとし、発熱や皮疹、関節炎などを呈し感染症、アレルギー、自己免疫疾患に似るが、無菌性でアレルゲンなどの誘因がなく、各種自己抗体は陰性である¹⁾。自己免疫(autoimmunity)の“auto”が“self”を意味するのに対し、自己炎症(autoinflammation)の“auto”はむしろ“automatic(自動)”や“autonomous(自律)”の意味ととらえられる。一方、肥満における飽和脂肪酸に対するToll様受容体を介した炎症応答など、“self”としての自己成分(内因性リガンド)に対する炎症は、「自然炎症(homeostatic inflammation)」とよばれ、自己炎症とは区別される。

本項で解説する、難病指定を受けた遺伝性自己炎症性疾患を①にまとめた。そのほかにも、汎発性膿疱性乾癬を呈するIL-36受容体アンタゴニスト欠損症(deficiency of interleukin thirty-six receptor antagonist: DITRA)や遺伝性血管性浮腫などの皮膚疾患も自己炎症性疾患であり、蕁麻疹や肉芽腫症、凍瘡、角化症などの皮膚症状から自己炎症性疾患を分類しようという試みもなされている²⁾。さらに、次世代シーケンサーを用いた全ゲノム解析やエキソーム解析により、遺伝

性と考えられていなかった孤発例においても新しい遺伝子変異が発見され、病態に直結した新たな疾患概念が次々と生まれている。

症例相談や診療・検査体制の最新情報については、日本免疫不全・自己炎症学会のホームページ(<https://www.jsiad.org/>)を参照されたい。

■ 家族性地中海熱

家族性地中海熱(familial Mediterranean fever: FMF)はローマ時代から地中海世界で知られた疾患であるが、本邦でも最も多い遺伝性自己炎症性疾患である。2~3日で自然に軽快する発熱と胸痛や腹痛をきたす漿膜炎発作を特徴とする。無治療ではアミロイドーシスをきたすことがあり、注意を要する。丹毒様紅斑が有名だが、まれにしかみられない。

常染色体劣性遺伝性とされ1997年にピリン(pyrin)をコードするMEFV遺伝子変異が同定されたが、多型が多く、エキソン10の病的変異以外は遺伝子検査結果の解釈に注意を要する。当初ピリンは、後述するNLRP3インフラマソームの制御因子として働くと考えられたが、優性遺伝性の場合には、独自に形成するピリンインフラマソームが異常に活性化しIL-1 β が過剰産生されることが考えられている。

コルヒチンが有効であるが、副作用などで使用できない例やコントロール不良例では抗IL-1 β 抗体のカナキマブも有効である。

① 代表的な自己炎症性症候群

| 疾患 | 家族性 地中海熱 (FMF) | 高 IgD 症候群 (HIDS) | TNF 受容体 関連周期性 症候群 (TRAPS) | クリオピリン関連周期熱症候群 (CAPS) | | | Blau 症候群 |
|--------------|----------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------------|---------------------|-------------------------|------------------------------|
| | | | | 家族性 寒冷蕁麻疹 | Muckle-Wells 症候群 | CINCA 症候群 | |
| 皮膚症状 | 丹毒様紅斑 | 紅斑 | (筋痛に伴う) 移動性紅斑 | 蕁麻疹様紅斑 | | | 苔癬様丘疹, 結 節性紅斑 |
| 遺伝形式 | 劣性・優性 | 劣性 | 優性 | 優性(まれにモザイク) | | | 優性(まれに モザイク) |
| 責任遺伝子 | MEFV | MVK | TNFRSF1 | NLRP3 | | | NOD2 |
| 発症年齢 | 幼児～青年 | 乳幼児 | 幼児～成人 | 乳児～青年 | 乳児～青年 | 新生児～乳児 | 幼児 |
| 発熱 | + | + | + | + | + | + | -/+ |
| 皮膚外症状 | 有痛性腹膜炎, 胸膜炎, 関節炎 | 腹痛, 嘔吐, 下痢, 関節炎, 有痛性リ ンパ節腫脹 | 腹痛, 胸痛, 移動 性筋痛, 結膜炎, 関節痛 | 関節痛, 結膜充 血 | 関節炎, 感音性 難聴 | 無菌性髄膜炎, 成長軟骨異常増 殖 | 関節炎, ぶどう 膜炎 |
| アミロイ ドーシス | ++ | + | ++ | + | ++ | + | - |
| 治療 | コルヒチン, カナキマブ | ステロイド, カナキマブ | ステロイド, カナキマブ | ステロイド, カナキマブ | | | ステロイド, 抗 TNF- α 抗体 |
| 指定難病 | 266 | 267 | 108 | 106 | | | 110 |

| 疾患 | 化膿性無菌性 関節炎・壊疽性 膿皮症・アクネ (PAPA) 症候群 | 中條・西村症候群 | 遺伝性自己炎症疾患 | | | |
|--------------|--|------------------------|---|-----------------------------|--------------------------------|--|
| | | | Aicardi- Goutieres 症候群 | ADA2 欠損症 | NLRC4 異常症 | A20 ハプロ 不全症 |
| 皮膚症状 | 壊疽性膿皮症, 囊 腫性痤瘡 | 凍瘡様紅斑, 結節 性紅斑, 脂肪萎縮 | 凍瘡様紅斑 | 蕁状皮斑, Raynaud 症状 | 蕁麻疹様紅斑, 水 疱 | 痤瘡様皮疹, 結節 性紅斑, アфта, 外陰部潰瘍 |
| 遺伝形式 | 優性 | 劣性 | 劣性・優性 | 劣性 | 優性 | 優性 |
| 責任遺伝子 | PSTPIP1 | PSMB8 | TREX1, RNASEH2A, B, C, SAMHD1, ADAR1, IFIH1 | ADA2 | NLRC4 | TNFAIP3 |
| 発症年齢 | 幼児 | 乳幼児 | 新生児～乳児 | 乳児 | 乳児 | 新生児～青年 |
| 発熱 | -/+ | + | + | + | + | + |
| 皮膚外症状 | 反復性化膿性無菌 性関節炎, 針反応 | 大脳基底核石灰化, やせ, 関節拘縮 | 頭蓋内石灰化, 早発 性脳症, 痙攣, 発達 遅滞, 自己免疫疾患 | 麻痺, しびれ, 視力 障害, 筋痛, 関節痛 | 関節痛, 腸炎, マク ロファージ活性化 症候群 | 消化管潰瘍, ぶど う膜炎, 関節炎, 自 己免疫疾患 |
| アミロイ ドーシス | - | - | - | - | + | - |
| 治療 | ステロイド, 抗 TNF- α 抗体 | ステロイド, JAK 阻害薬 | ステロイド, JAK 阻害薬 | 抗 TNF- α 抗体, 骨髄移植 | ステロイド, カナキマブ | ステロイド, コルヒチン, 抗 TNF- α 抗体 |
| 指定難病 | 269 | 268 | 325 | | | |

■ 高 IgD 症候群

高 IgD 症候群 (hyper-IgD syndrome : HIDS) は元来、オランダ型周期熱症候群とよばれた疾患で、血清 IgD 高値が特徴的とされるが必発ではない。コレステロール合成にかかわるメバロン酸キナーゼをコードする *MVK* 遺伝子のホモ接合性機能喪失型変異による常染色体劣性遺伝性疾患であり、重症型の代謝異常症であるメバロン酸尿症と合わせてメバロン酸キナーゼ欠損症 (mevalonate kinase deficiency : MKD) とよばれる。

乳児期早期に発症する反復性発熱と有痛性リンパ節腫脹、腹部症状、関節炎を呈し、紅斑や紫斑を伴うこともある。メバロン酸キナーゼ活性が低下し、発作時に尿中メバロン酸高値を認める。メバロン酸尿症では先天奇形や精神発達障害を伴う。

メバロン酸の蓄積とその後の中間代謝物の減少によって IL-1 β による炎症を生じると考えられ、カナキヌマブが有効である。

■ TNF 受容体関連周期性症候群

TNF 受容体関連周期性症候群 (TNF receptor-associated periodic syndrome : TRAPS) は元来、常染色体優性遺伝性周期熱症候群とよばれた疾患である。I 型 TNF 受容体をコードする *TNFRSF1A* 遺伝子のヘテロ接合性変異が見いだされたことから、自己炎症の概念が提唱される契機となった。

比較的長い弛張熱発作を繰り返し、胸痛、腹痛、関節痛、移動性の筋肉痛とそれに伴う紅斑、結膜炎を呈する。若年性特発性関節炎や成人 Still 病との鑑別を要し、アミロイドーシスの合併にも注意が必要である。

当初、変異によって細胞膜上に発現する TNF 受容体の細胞外領域が切断されず負のフィードバックがかからなくなることが原因と考えられ抗 TNF- α 抗体製剤が用いられたが、最近では変異した TNF 受容体が細胞内に蓄積することが炎症

の原因と考えられ、カナキヌマブの有効性が認められている。

■ クリオピリン関連周期熱症候群

クリオピリン関連周期熱症候群 (cryopyrin-associated periodic syndrome : CAPS) は、クリオピリン (cryopyrin) をコードする *NLRP3* 遺伝子のヘテロ接合性機能獲得型変異による常染色体優性遺伝性疾患である。

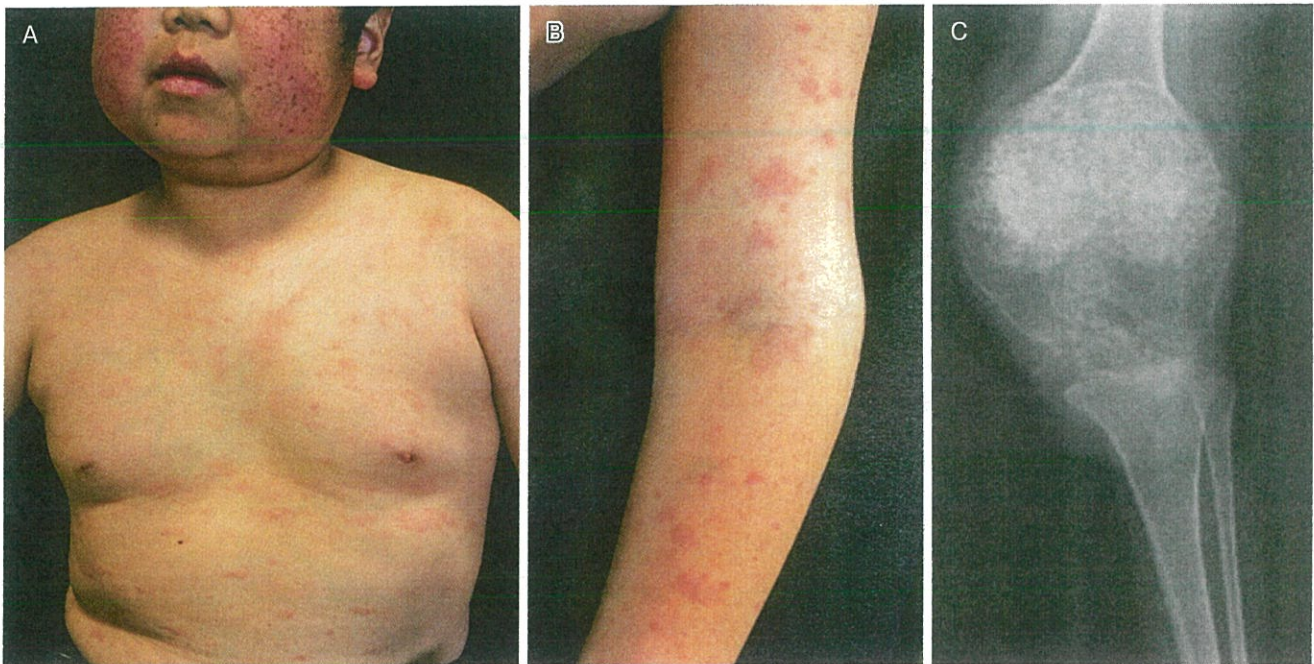
寒冷曝露後に蕁麻疹とともに悪寒、発熱、関節痛、筋肉痛を伴う発作を繰り返す軽症型の家族性寒冷自己炎症性症候群 (familial cold-induced autoinflammatory syndrome : FCAS) と、寒冷曝露に関係なくこれらの症状を伴う蕁麻疹発作を繰り返す、感音性難聴と腎アミロイドーシスをきたす中等症型の Muckle-Wells 症候群、そして乳児期発症の蕁麻疹様皮疹、慢性髄膜炎、関節炎を 3 主徴とする重症型の慢性乳児神経皮膚関節 (chronic infantile neurological cutaneous articular : CINCA) 症候群から成る (2)。

通常の遺伝子検査では変異がみられなくても、精査により体細胞モザイク変異が検出されることがある³⁾。NLRP3 は核酸や尿酸結晶などさまざまな危険・傷害刺激に反応する細胞内パターン認識受容体であり、刺激を受けて活性化すると ASC とプロカスペーゼ 1 と会合してインフラマソーム (inflammasome) とよばれる複合体を形成する。NLRP3 変異によってインフラマソームが異常に活性化し、カスペーゼ 1 の作用で IL-1 β が過剰に産生されることが主な病因とされる。

カナキヌマブや IL-1 受容体アンタゴニストの anakinra (2020 年現在本邦未承認) が著効する。

■ Blau 症候群

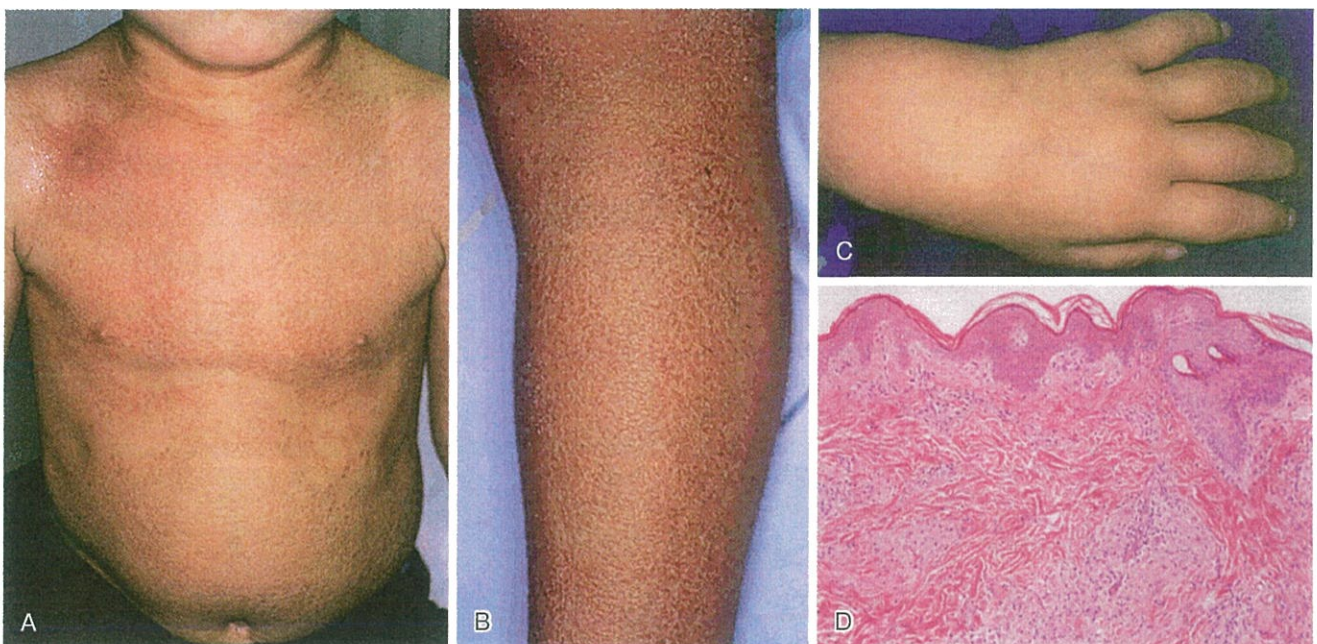
NOD2 (*NLRC2*) 遺伝子のヘテロ接合性機能獲得型変異による常染色体優性遺伝性疾患である。乳幼児期に発症し、非乾酪壊死性類上皮細胞肉芽腫による特徴的な皮膚炎、関節炎、ぶどう膜炎を 3 主徴とする (3)。従来、若年発症サルコ



② クリオピリン関連周期熱症候群

全身の蕁麻疹様紅斑 (A, B) と膝の骨過形成 (C) を認める。

(Saito MK, et al. Arthritis Rheum 2005³⁾ より)



③ Blau 症候群

全身の苔癬様丘疹 (A, B) と手関節の腫脹 (C) を認め、皮膚生検にて類上皮細胞肉芽腫 (D) を伴う。

(Kanazawa N, et al. J Dermatol 2007¹⁾ より)

イドーシス (early-onset sarcoidosis : EOS) とよばれていた疾患も含まれる。

NOD2 は抗原提示細胞内において細菌細胞壁ペプチドグリカンの共通成分である MDP (muramyl dipeptide) を認識し、NF- κ B の活性化を誘

導する。病的変異は恒常的な NF- κ B 活性化を伴うが、病態における意義は不明である。

関節変形や視力低下の予防のため、抗 TNF- α 抗体製剤も用いられる。

■ 化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群

化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群（pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne syndrome : PAPA syndrome）は、*PSTPIP1* 遺伝子のヘテロ接合性機能獲得型変異による常染色体優性遺伝性疾患である。幼児期に反復性化膿性無菌性関節炎で発症し、壊疽性膿皮症、嚢腫性瘡瘡を順に発症するまれな疾患である。

PSTPIP1 は、ピリンの制御因子として働くとともに、細胞骨格のアクチンとも会合し、そのバランスによって炎症を制御していると考えられ、変異によってピリンの機能が弱まりアクチンの機能が亢進することが病因とされる。重症型変異により、成長障害を伴う高亜鉛・高カルプロテクチン血症（hyperzincemia with hypercalprotectinemia : Hz/Hc）をきたすほか、化膿性汗腺炎を伴い皮膚症状のみの PASH（pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis）症候群（④）⁴⁾ など、多彩な PAPA 関連疾患が報告されている。

■ 中條・西村症候群

PSMB8 遺伝子のホモ接合性変異による常染色体劣性遺伝性疾患である。幼小児期に、とくに冬季の手足や顔面の凍瘡様皮疹にて発症し、四肢・体幹の結節性紅斑様皮疹や筋炎、弛張熱を不定期に繰り返すとともに、徐々に上半身を中心とした脂肪筋肉萎縮が進行し、特徴的なやせた顔貌・関節拘縮をきたす（⑤）。大脳基底核石灰化も特徴的である。1939年に世界で初めて本邦から報告された疾患であるが、血族婚が多く、限定した地域にのみみられる。

PSMB8 遺伝子は、免疫プロテアソームを構成する誘導型のβ5iサブユニットをコードする。変異によって、β5iのキモトリプシン活性が著しく低下するだけでなく、複合体の形成不全が起こ

り、免疫プロテアソームのすべての酵素活性が大きく低下する結果、分解されるべきユビキチン化・酸化タンパク質がマクロファージなど各種細胞内に蓄積することが炎症と萎縮の原因とされる。

長く本邦固有と考えられたが、近年まれながら世界各国から類症が報告されており、*PSMB8* 以外のサブユニットやプロテアーゼ複合体の形成にかかわるシャペロン遺伝子の変異も見いだされていることから、プロテアソーム関連自己炎症性症候群（proteasome-associated autoinflammatory syndrome : PRAAS）と総称される⁵⁾。詳細な病態は不明であるが、I型インターフェロン応答異常を認め、それを抑える JAK 阻害薬の有効性が示されている。

■ Aicardi-Goutieres 症候群

TREX1, *RNASEH2B*, *RNASEH2C*, *RNASEH2A*, *SAMHDI*, *ADAR*, *IFIH1* の7つの遺伝子のいずれかの変異による遺伝性早発性脳症であり、神経症状、脳内石灰化、髄液異常を特徴とする。胎内感染が疑われる偽性 TORCH（Toxoplasma, others, Rubella, CMV, HSV）症候群の一つであり、発熱、肝脾腫や凍瘡様皮疹などの神経外症状を伴うことがある。

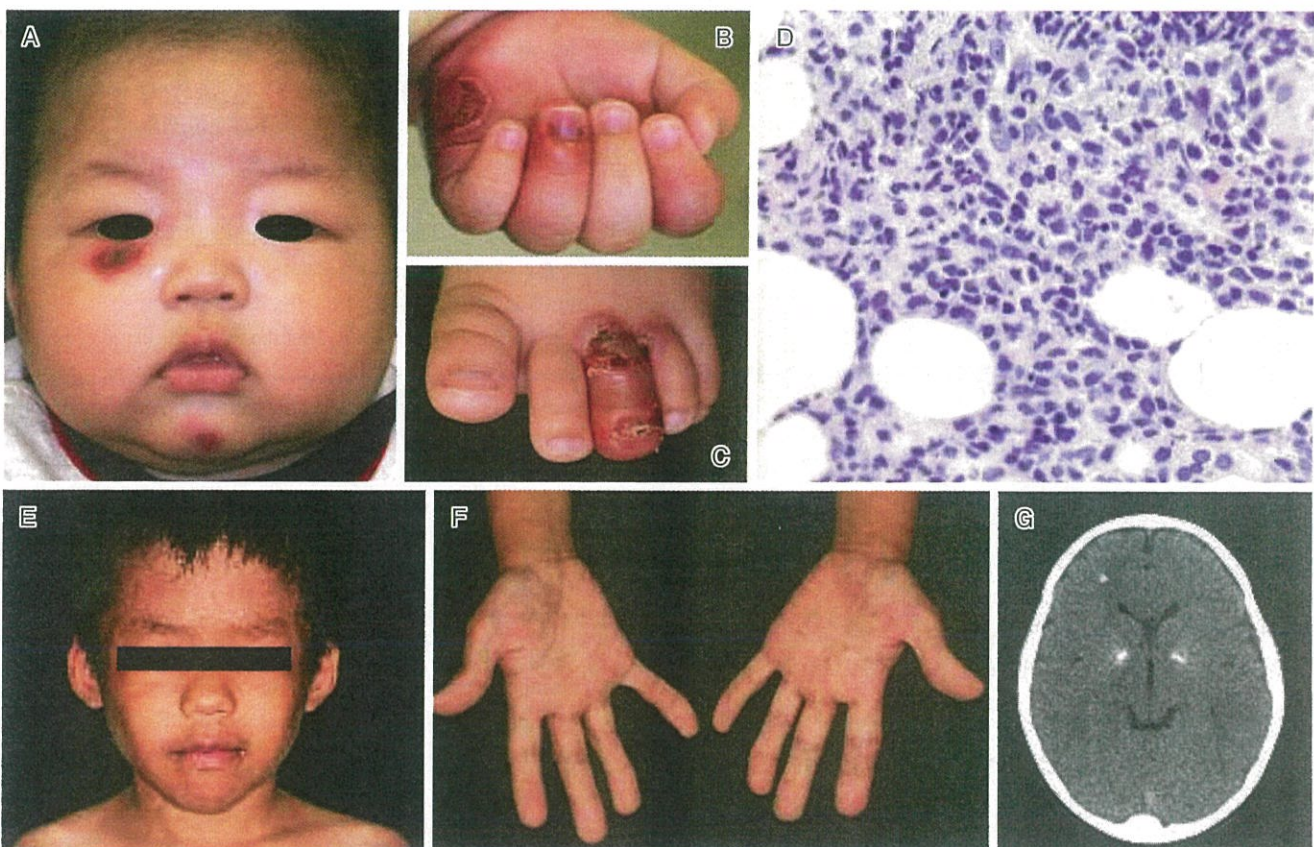
TREX1 は 3'-5' DNA エキソヌクレアーゼ、*RNASEH2* は RNA:DNA ハイブリッド RNA ヌクレアーゼ、*SAMHDI* は 3' エキソヌクレアーゼと dNTP トリホスホヒドrolラーゼ、*ADAR* は RNA アデノシンデアミナーゼ活性をもち、いずれも核酸代謝にかかわることから、その機能喪失型変異により細胞内に DNA や RNA が蓄積してその応答シグナルが亢進することが病因と考えられる。一方、*IFIH1* は dsRNA の細胞内受容体である MDA5 をコードすることから、その機能獲得型変異により dsRNA 応答シグナルが亢進することが病因と考えられる。いずれも核酸応答シグナルの異常によって I 型インターフェロン産生が亢進し、自己炎症性 I 型インターフェロン異常症



④ PASH 症候群

間擦部の化膿性汗腺炎 (A) と下腿の壊疽性膿皮症 (B, C) を認める。

(Saito N. et al. J Dermatol 2018⁴⁾ より)



⑤ 中條・西村症候群

顔面と手足の凍瘡様皮疹 (A~C) で発症し、徐々に顔面のやせ (E) と長く節くれだった指 (F) が目立つようになる。皮膚生検にて異型な好中球・組織球の浸潤 (D) と CT にて大脳基底核石灰化 (G) を認める。

(Kunimoto K. et al. Dermatology 2013⁵⁾ より)

の代表とされる。

凍瘡様皮疹を主症状とし、皮膚エリテマトーデスの一型とされる家族性凍瘡様ループス (familial chilblain lupus : FCL) も、これらの遺伝子の変異によって生じる (2章 Column「家族性凍瘡状狼瘡」参照)。

■ ADA2 欠損症

ADA2 (adenosine deaminase 2) 欠損症は、ADA2 遺伝子のホモ接合性機能喪失型変異による常染色体劣性遺伝性疾患であり、若年発症結節性多発動脈炎とよばれていたものである。ラクナ梗塞を特徴とする中小動脈炎による脳血管障害と、蔓状皮斑を特徴とする皮膚症状を主症状とする。発熱などの炎症症状を伴うことが多く、皮下結節、指趾の紫斑や壊疽、Raynaud 症状、口内炎なども認める。血漿中 ADA2 活性の明らかな低下を認める。ADA2 は増殖因子としてマクロファージの分化に作用することから、ADA2 欠損によるマクロファージ分化異常が原因と考えられている。

■ NLRC4 異常症

NLRC4 遺伝子のヘテロ接合性変異によって、若年発症の周期熱や関節痛を伴う寒冷蕁麻疹や、乳児期発症の反復性腸炎・マクロファージ活性化症候群 (macrophage activation syndrome : MAS) を発症し、NLRC4 異常症と総称される。NLRC4 は、NLRP3 や NOD2 と同様、細胞内パターン認識受容体である NOD 様受容体 (NOD-like receptor : NLR) に属し、細菌の鞭毛成分を認識する。NLRC4 インフラマソームの異常活性化によって、IL-1 β とともに IL-18 の過剰産生も

認め、これが MAS の発症に関与すると考えられることから、IL-18 を抑える新しい薬剤の開発が求められている。

■ A20 ハプロ不全症

TNFAIP3 遺伝子のヘテロ接合性変異によって、そのコードする A20 が機能不全をきたし発症する常染色体優性遺伝性疾患である。新生児期から若年期に発熱、反復性口腔内アフタ、皮疹、関節痛、外陰部潰瘍、消化管潰瘍、ぶどう膜炎などの Behçet 病様症状を発症する。橋本病や全身性エリテマトーデス、自己免疫性肝炎などの自己免疫疾患の併発もみられる。A20 は E3 活性をもつ脱ユビキチン化酵素であり、TNF- α シグナルを抑制的に制御することから、その機能低下によって各種炎症性サイトカインの産生が亢進すると考えられる。 (金澤伸雄)

■ 文献

- 1) Kanazawa N, Furukawa F. Autoinflammatory disorders with a dermatological perspective. *J Dermatol* 2007 ; 34 : 601-18.
- 2) Kanazawa N. Designation of autoinflammatory skin manifestations with specific genetic backgrounds. *Front Immunol* 2020 ; 11 : 475.
- 3) Saito MK, Fujisawa A, Nishikomori R, et al. Somatic mosaicism of CIASI in a patient with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum* 2005 ; 52 : 3579-85.
- 4) Saito N, Minami-Hori M, Nagahata H, et al. Novel PSTPIP1 gene mutation in pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis syndrome. *J Dermatol* 2018 ; 45 : e213-4.
- 5) Kunimoto K, Kimura A, Uede K, et al. A new infant case of Nakajo-Nishimura syndrome with a genetic mutation in the immunoproteasome subunit : an overlapping entity with JMP and CANDLE syndrome related to PSMB8 mutations. *Dermatology* 2013 ; 227 : 26-30.