

ランジン製剤の静注が有効なことがある。

禁煙を指導する。

**R 処方例** 下記1), 2)のいずれか, または両方を用いる。

- 1) ユベラ N ソフトカプセル (200 mg) 1 回1カプセル 1日3回 **保外**
- 2) プロサイリン錠 (20 μg) 1回2錠 1日3回 **保外**

**患者説明のポイント** 原発性(Raynaud病)であれば対症療法のみで特に心配はない。2次性であれば, 膠原病の精査・加療が必要となる。

**生活指導のポイント** 禁煙を指導する。冬場は手袋などを使用し, 急激な温度変化を避けるように指導する。

## 自己炎症性症候群

Autoinflammatory syndrome

金澤 伸雄 兵庫医科大学主任教授

### 病態

自己炎症性症候群は, 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命名されたものである。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。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”や“autonomous”の意味ととらえられる。本項では

難病に指定されている遺伝性の7疾患1疾患群について解説する(表12-10)。

**病因・発症機序** ①微生物やさまざまな危険・傷害刺激に反応して炎症反応を惹起するのに必要な細胞内分子複合体をインフラマソームとよび, NLRP3(クリオピリン)だけでなく NLRC4 やピリンもインフラマソームを形成する。これらの変異によってインフラマソームが異常に活性化し IL-1β が過剰に産生される。②ウイルス感染によって I 型インターフェロン(IFNα/β)が産生されるが, DNA や RNA の代謝や修飾にかかわる酵素や受容体の変異によって, IFNα/β が異常に産生され IFN 応答が過剰となる。プロテアソーム関連遺伝子の変異によっても, 詳細不明ながら IFN 応答過剰となる。③その他, NOD2 や A20 の変異によって NF-κB の異常活性化を認める。

### 診断

若年発症の反復性・慢性炎症を呈し, 疾患によって特徴的な症候を示す(表12-10)。蕁麻疹様, 丹毒様, 苔癬様, 瘡瘡様, 凍瘡様など皮疹も特徴的であるが, 病理所見での炎症細胞浸潤は非特異的で血管炎を伴う場合もある。血液検査では発作時に各種炎症マーカーが陽性となる。CT などの画像検査や消化管内視鏡も有用である。遺伝子検査で確定し, 鑑別診断を含めたパネル解析も有用であるが, 結果の解釈には慎重を要する。優性遺伝性疾患ではモザイク変異にも注意する。

表 12-10 代表的な自己炎症性症候群

疾患	クリオピリン関連周期熱症候群 (CAPS)				遺伝性自己炎症疾患							
	家族性地中海熱 (FMF)	高IgD症候群 (M/HIDS) (メバロン酸キナーゼ欠損症)	TNF受容体関連周期性症候群 (TRAPS)	Blau症候群	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	Muckle-Wells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	苔癬様丘疹、結節性紅斑	壊疽性膿皮症、腫瘍	凍瘡様紅斑、結節性紅斑、脂肪萎縮	蕁麻疹様紅斑	凍瘡様紅斑	Aicardi-Goutieres症候群	ADA2欠損症	NLRP4異常症	A20ハブ口不全症
遺伝形式	劣性・優性	劣性	優性	優性 (まれにモザイク)	優性	劣性	優性 (まれにモザイク)	優性・優性	劣性・優性	劣性	優性	優性
責任遺伝子	MEFV	MVK	TNFRSF1	NOD2	PSTPIP1	PSMB8	NLRP3	TREX1, RNASEH2A, B, C, SAMHD1, ADAR1, IFIH1		CECR1	NLRP4	TNFAIP3
発症年齢	幼児～青年	乳幼児	幼児～成人	幼児	幼児	乳幼児	乳児～青年	新生児～乳児	乳児	乳児	乳児	新生児～青年
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、移動性筋痛、結膜炎、胸痛、関節痛	関節炎、ぶどう膜炎	反復性化膿性無菌性関節炎、針反心	大脳基底核石灰化、やせ、関節拘縮	関節炎、感音性難聴	無菌性髄膜炎、成長軟骨異常増殖	頭蓋内石灰化、早発性脳症、発達遅滞、けいれん、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、関節炎、ぶどう膜炎、自己免疫疾患
アミロイドーシス	++	+	++	-	-	-	++	+	-	-	+	-
治療	コルヒチン、カナキヌマブ	ステロイド、カナキヌマブ	ステロイド、カナキヌマブ	ステロイド、TNF-α抗体	ステロイド、TNF-α抗体	ステロイド、JAK阻害薬	ステロイド、カナキヌマブ	ステロイド、JAK阻害薬	ステロイド、骨髄移植	ステロイド、カナキヌマブ	ステロイド、カナキヌマブ	ステロイド、コルヒチン、TNF-α抗体
指定難病	266	267	108	110	269	268	106					325

## 治療

ステロイド内服の効果は限定的なことが多い。家族性地中海熱ではコルヒチンが有効であり、診断的治療が行われる。クリオピリン関連周期熱症候群では抗IL-1 $\beta$ 抗体のカナキヌマブ(イラリス)が著効し、そのほか複数の疾患で保険適用があるため、症状や難病認定の取得状況に応じて投与を考慮する。Blau症候群ではぶどう膜炎や関節炎に対して抗TNF- $\alpha$ 抗体製剤の有効性が報告されている。

**R 処方例** 下記の薬剤を症状に応じて適宜用いる(表 12-10)。

- 1) コルヒチン錠 (0.5 mg) 1日 0.01~0.02 mg/kg あるいは1錠を1~2回に分服で開始 1日 0.04 mg/kg あるいは4錠まで増量可
- 2) イラリス注 1回 2 mg/kg (40 kg 未満) あるいは 150 mg (40 kg 超) 皮下注で寛解すれば8週ごとに維持投与。寛解しなければ7日以内に 4 mg/kg (40 kg 未満) あるいは 300 mg (40 kg 超) 皮下注を2回まで行い、8 mg/kg (40 kg 未満) あるいは 600 mg (40 kg 超) を最大量、4週ごとを最短間隔として維持投与

**予後と経過** 生命予後を規定するアミロイドーシスのほか、関節変形や難聴、失明などの後遺症を予防するため、治療法のある疾患を早期に診断し、難病認定を取得し治療を開始する必要がある。

**患者説明のポイント** 遺伝性難病であることを説明し、できるだけ通常通りの日常生活を送ることを目標とする。日々研究が進んでいることを伝え、遺伝カウ

ンセリングや友の会の紹介も考慮する。

## IgG4 関連皮膚疾患

IgG4-related skin disease

濱口 儒人 金沢大学准教授

## 病態

IgG4 関連疾患 (IgG4-related disease) は涙腺、唾液腺、顎下腺、耳下腺、肺、脾臓、肝臓、腎臓、後腹膜、リンパ節などの全身諸臓器に腫瘍性病変を形成する。IgG4 関連疾患は皮膚にも病変を形成する (IgG4 関連皮膚疾患)。IgG4 関連皮膚疾患の臨床症状、病理組織所見は不明な点が多い。

近年、IgG4 関連疾患の新たな分類基準が提唱された (Wallace ZS, et al: Arthritis Rheumatol 72: 7-19, 2020)。

## 診断

**臨床症状** 比較的高齢の男性に好発する(表 12-11)。頭頸部が好発部位だが、体幹四肢にもみられる。病変は丘疹、結節、腫瘍を形成することが多く、一般に多発する(図 12-23)。

**病理組織学的検査** IgG4 関連疾患に特徴的な所見として、リンパ球および形質細胞の稠密な浸潤、リンパ濾胞形成、線維化、好酸球浸潤、閉塞性静脈炎が挙げられる。これらは IgG4 関連皮膚疾患でも共通するが、いくつか異なる点もある。例えば、IgG4 関連疾患では 1 視野(高倍率)における IgG4 陽性形質細胞数