

## 1. 疾患名ならびに病態（小慢対策での疾病名を含む）

プラウ(Blau)症候群／若年発症サルコイドーシス

## 2. 小児期における一般的な診療（概略）

主として4歳以下の小児に発症し、関節炎・ぶどう膜炎・皮膚炎を3主徴とするサルコイドーシスは、歴史的に若年発症サルコイドーシスと呼ばれてきた。その後、細胞質内でパターン認識受容体として働き自然免疫システムに重要な働きをしている NOD2 遺伝子に変異が同定され、今日では常染色体顕性(優性)遺伝を示すプラウ症候群と同一の疾患として捉えられる。本症の皮疹は診断の契機としては重要であるが、出没を繰り返し、ときに自然消退することもある。これに対して関節症状は進行すると関節拘縮を来すことから、治療介入が求められる。また、関節症状に対する治療介入によって、その後の眼症状の予後を失明に至らせずに改善されることが出来ると期待される。

### 症状

多くは4歳以前に何らかの臨床症状を呈するが、10歳を過ぎてから発症する例もある。皮膚症状が初発の例が多く、典型的には眼病変はやや遅れて7歳～12歳頃に発症する。皮疹、関節症状、眼症状という順番に発症する事が多い。

#### 1) 皮膚症状

自覚症状をほとんど伴わない帽針頭大～粟粒大の常色～赤褐色で苔癬様の充実性丘疹が多発することが多く、増悪すると魚鱗癬様あるいは紅皮症様となることもある。鱗屑を伴う場合と伴わない場合がある。しばしば対称性に体幹や四肢に見られ、年余にわたり出現と自然消退を繰り返す。基本的に特に誘因なく皮疹は出現するが、BCG接種後に皮疹から発症した例が報告されている。この皮疹はプラウ症候群の初発症状であることが多いものの、自覚症状を欠き自然消退することもあるため、見逃されている可能性もある。また20%の症例で結節性紅斑が経過中に見られる。

皮膚病理検査では、真皮から皮下組織にかけて多核巨細胞を伴う非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が存在し、周辺へのリンパ球浸潤に乏しい naked granuloma を呈する。炎症が表皮に及んでいる所では、臨床上の鱗屑に相当する過角化を呈する。毛孔一致性的丘疹の場合には毛包を中心とした肉芽腫が見られるが、そうでない場合も多い。

#### 2) 関節症状

対称性の多関節炎が、手指や足趾などの小関節や、手・肘・膝・足などの大関節に生じ、稀に肩にも見られる。腱鞘炎により腱鞘滑膜は腫脹し、指趾全体がソーセージ様に腫脹する例も見られる。この腫脹は運動制限を来たすものの熱感や発赤をほとんど伴わない軟らかい囊腫状であることが特徴であり、関節痛や朝のこわばりなどの自覚症状に乏しい。早期には指趾関節の可動域は失われておらず、レントゲン検査でも関節面の骨びらんや関節裂隙の狭小化を認めない。しかしながら、指趾の中節骨関節は経過と共に次第に屈曲し、末節骨関

節は同時に伸展位をとるため、関節リウマチのボタンホール様変形と類似した外観を呈する。炎症の主座は腱鞘滑膜である。関節エコーでは関節滑膜よりも強い炎症が腱鞘滑膜に目立ち、腱鞘周囲に浮腫を来たす。経過の長い症例では、腱鞘の断裂や関節の破壊・変形・脱臼がみられる。

### 3) 眼症状

皮疹や関節症状よりも遅れて出現する。最も頻度が高いのは両側性のぶどう膜炎で、眼痛・羞明・霧視を呈する。通常のサルコイドーシスによるぶどう膜炎に類似して、豚脂様角膜後面沈着物、前房混濁、虹彩結節、硝子体混濁、網膜血管周囲炎、多発性網脈絡膜滲出斑、乳頭浮腫がみられるが、虹彩後癒着、結膜炎、網膜炎、視神經萎縮など、全眼球性に及ぶ広範囲な病変が報告されている。病変が長期にわたると 2 次性白内障や緑内障を来たし失明する。

### 4) 発熱

欧米の報告では 10%程度と少ないが、本邦では約半数の症例で間欠的あるいは持続的な発熱が見られる。弛張熱の熱型を取り高熱が持続する例がある。

### 5) その他の症状

稀ではあるが、肉芽腫性間質腎炎、慢性腎不全、脳神経障害、心血管障害、間質性肺炎、リンパ節炎、心外膜炎、耳下腺炎など、多彩な臓器病変が報告されている。サルコイドーシスに特徴的な両側肺門リンパ節腫脹は認められない。

血液学的検査もほぼ正常である。全身の炎症の程度に応じて CRP・赤沈・可溶性 IL-2 受容体が高値となることもある。リウマチ因子は陰性であるが、抗核抗体や免疫グロブリン、補体が異常値を示すことがある。血清 MMP-3 値は関節炎の病勢をよく反映する。

## 治療

現時点では病因に基づいた特異的な治療法は確立していないため、対症療法にとどまっている。皮疹・関節症状から疑われた例では、3 主徴が揃うまで経過を見るのではなく、視力予後の改善のためには早期に組織診断や遺伝子診断を考慮することが望ましい。

皮膚病変に対してはステロイド剤の外用が行われるが、かゆみがなく自然消退もあるため積極的な治療は必要ない。これに対して、関節や眼病変は進行性で、放置すると不可逆性の変化を来たすため、積極的な治療が必要である。ステロイド内服によりコントロール可能な症例が多いが、長期投与による副作用の問題が無視できず、また減量・中止による再発もしばしば起こる。一方、週 1 回のメトトレキサート  $10\sim15 \text{ mg/m}^2$  は疾患活動性の抑制に有効で、ステロイドの減量効果も期待できるとされる。分子生物学的製剤としては、抗 TNF- $\alpha$  製剤が最も用いられており、関節症状および本症でみられる非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎に有用である。他にも様々な治療が試みられており、NF-κB 阻害薬としてサリドマイドが有効であったという報告や抗 IL-1 $\beta$  抗体であるカナキヌマブが眼症状に著効したという報告、最近では JAK 阻害薬が有効であったとする報告も見られるが、いずれも症

例数が限られる。

### 3. 成人期以降も継続すべき診療（長期フォローアップ計画等も含む）

皮膚症状は出没を繰り返しながら、ときに成人となる前に自然消退する。しかしながら、3 主徴のうち関節症状と眼症状は進行性であるため、継続した治療が必要になる。関節症状は、早期には腱鞘滑膜炎であり腱鞘周囲の浮腫が目立つが、炎症が持続すると腱鞘の断裂や関節の破壊・変形・脱臼がみられ、関節拘縮を来す。同様に眼症状も、病変が長期にわたると 2 次性白内障や緑内障を来たし失明する。

表1 診療科と診療内容

	小児期	成人期	主な診療内容
主要な診療科	小児科	膠原病・免疫内科 眼科	関節症状の評価、感染症の予防（生物学的製剤の使用例） 眼症状の評価
診療連携	皮膚科 整形外科 リハビリテーション科 産婦人科 遺伝子診療科	皮膚症状 関節炎進行例（関節破壊 etc）への対応 リハビリテーション 妊娠・出産 遺伝カウンセリング	

### 4. 成人期の課題

現時点では病因に基づいた特異的な治療法は確立していない。

関節症状と眼症状は進行性であるため、継続した治療が必要になる。

自然経過では、罹患関節の関節拘縮、ブドウ膜炎により視力低下・失明を来し、患者 QOL の著しい低下を来す。副腎皮質ホルモンの全身投与は、関節病変、眼病変に有効であるが、長期投与の副作用が問題となる。

発端者が孤発例であったとしても、常染色体顕性（優性）遺伝を示す疾患であることから、挙児希望がある際には遺伝カウンセリングが必要となる場合がある。なお、妊娠・出産に関しては、本症特有の問題・リスク等は確認されていない。

### 5. 社会支援（小児期、成人期）

プラウ症候群は、小児慢性特定疾患に認定されており、18 歳未満（引き続き治療が必要で

あると認められる場合は、20歳未満）の児童には、医療費の自己負担分の一部が助成される。また、本疾患は難病法の定める指定難病であるため、認定基準に該当する場合には、年齢にかかわらず医療費の自己負担分の一部が助成される。

## 文献

1. Potential benefits of TNF targeting therapy in Blau syndrome, a NOD2-associated systemic autoinflammatory granulomatosis. Matsuda T, Kambe N, Takimoto-Ito R, et al. *Front Immunol.* 2022 May 27;13:895765.
2. Clinical and immunological study of Tofacitinib and Baricitinib in refractory Blau syndrome: case report and literature review. Álvarez-Reguera C, Prieto-Peña D, Herrero-Morant A, et al. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2022 Apr 29;14:1759720X221093211.
3. Clinical characteristics and treatment of 50 cases of Blau syndrome in Japan confirmed by genetic analysis of the NOD2 mutation. Matsuda T, Kambe N, Ueki Y, et al; PIDJ members in the JSIAD. *Ann Rheum Dis.* 2020 Nov;79(11):1492-1499.
4. Blau syndrome-associated uveitis: Preliminary results from an International Prospective Interventional Case Series. Sarens IL, Casteels I, Anton J, et al. *Am J Ophthalmol.* 2018 Mar;187:158-166.
5. A long-term follow-up of Japanese mother and her daughter with Blau syndrome: Effective treatment of anti-TNF inhibitors and useful diagnostic tool of joint ultrasound examination. Otsubo Y, Okafuji I, Shimizu T, et al. *Mod Rheumatol.* 2017 Jan;27(1):169-173.
6. Blau syndrome: cross-sectional data from a multicentre study of clinical, radiological and functional outcomes. Rosé CD, Pans S, Casteels I, et al. *Rheumatology (Oxford).* 2015 Jun;54(6):1008-16.