

## <疾患のご紹介> CDC42 C 末端異常症

### 患者数

国内では2症例の報告があり、潜在的に数名の患者が推定される。

### 概要

CDC42 分子をコードする *CDC42* 遺伝子変異により常染色体顕性（優性）遺伝形式で発症する自己炎症性疾患である。C 末端領域の3つの変異（R186C、C188Y、X192C）が報告されているが、新生児・乳児期より強い炎症病態を引き起こすため、これまでの報告は全て孤発例である。患者血清中の IL-18 が異常高値となることから炎症病態としてインフラマソームの活性化が推定されており、R186C と X192 変異についてはパイリンインフラマソームの過剰活性化を誘導することが報告されている。IL-1 $\beta$  と IL-18 の過剰産生により、発熱、寒冷蕁麻疹様皮疹、関節痛、乳児期発症腸炎、マクロファージ活性化症候群（Macrophage activating syndrome: MAS）様の症状など幅広い症状を呈する。

### 原因の解明

CDC42 遺伝子の変異は、巨大血小板性血小板低下症、知的障害、屈指、感音性難聴、特徴的顔貌を特徴とする先天異常症候群である武内・小崎症候群（TKS）の原因として知られているが、TKS に於いて炎症病態は例外的である。2019 年、CDC42 の C 末端領域の3つの変異（R186C、C188Y、X192C）により強い炎症病態を呈する複数の症例が報告され、TKS とは異なる疾患として認識されている。CDC42 は small GTPase の1つであり、細胞膜に局在してシグナルを伝える分子スイッチの役割を果たすが、炎症病態は CDC42 分子の細胞内局在異常により引き起こされると考えられている。特に R186C と X192 については変異体がゴルジ体に集積してパイリンの過剰活性化を引き起こし、IL-1 $\beta$  と IL-18 の過剰産生を引き起こすと考えられている。

### 主な症状

新生児期から発熱、紅斑または寒冷蕁麻疹様皮疹、腸炎などの多彩な全身性炎症で発症し、脾腫・血球減少・凝固障害といったマクロファージ活性化症候群に類似した病態を呈する。非常に強い炎症病態を引き起こし、現時点で報告されている症例は基本的に全て重症である。

### 主な合併症

多くの症例でマクロファージ活性化症候群様の血球貪食症候群を合併しており、コントロール不良で致死的経過をとる症例も多い。乳児期の死亡例が多く、長期的な予後は今後の検討課題である。

#### 主な治療法

現時点で確立された治療法はない。副腎皮質ステロイドによりある程度のコントロールは可能であるが単独での管理には限界がある。有効性が高いと報告されているのは抗IL-1製剤であるが国内では適用外である。造血細胞移植が行われた症例もあるが、皮膚炎の残存が報告されているため今後の検討が必要である。

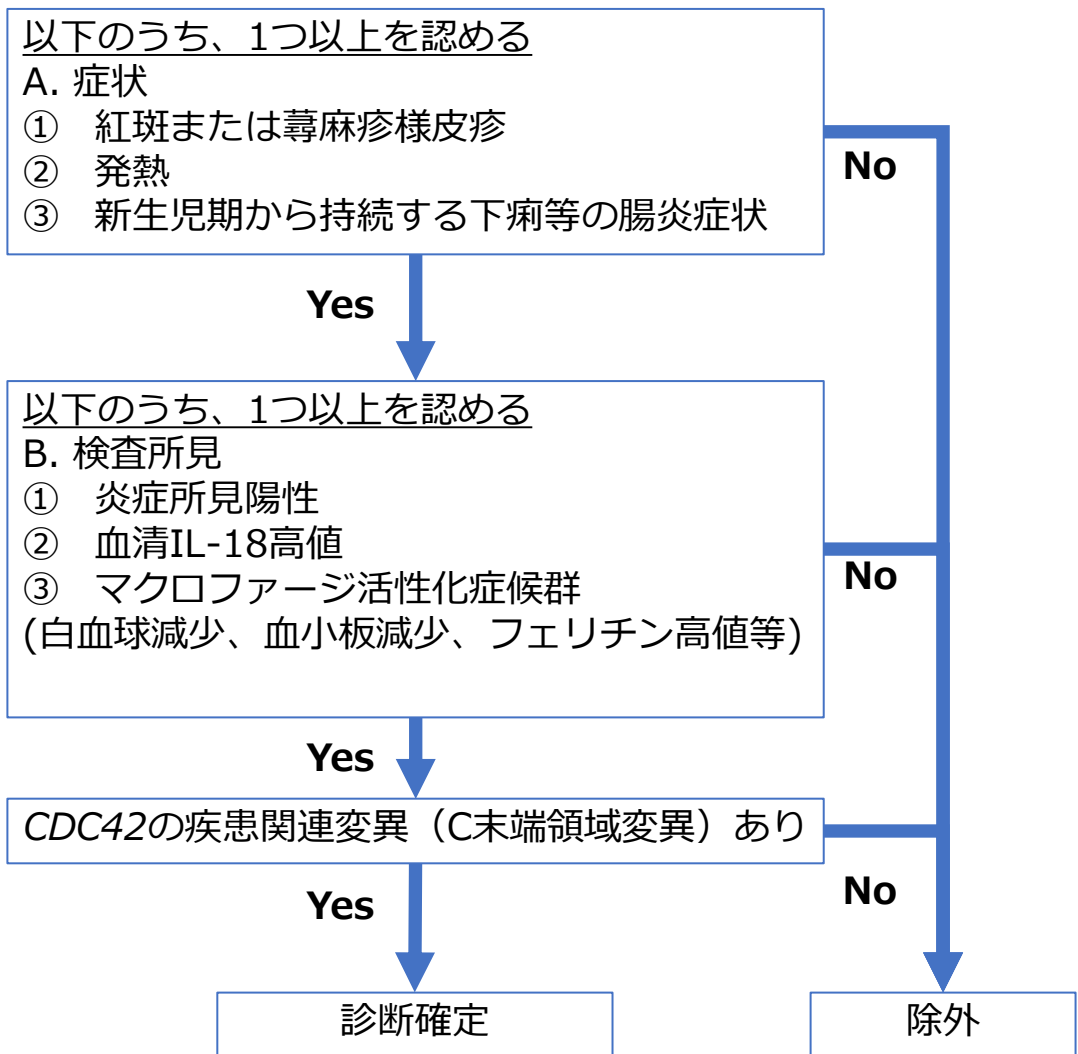
#### 担当

笹原洋二、八角高裕

## CDC42 C末端異常症

**概要・特徴：** small GTPase である CDC42 をコードする *CDC42* 遺伝子の C末端領域変異により発症する常染色体顕性（優性）遺伝形式の自己炎症性疾患である。出生直後より激しい炎症病態を呈するため、これまでの報告は全て孤発例である。IL-1 $\beta$ とIL-18の過剰産生による慢性炎症が基本病態であり、新生児期からの発熱や紅斑、腸炎、脾腫・血球減少・凝固障害といったマクロファージ活性化症候群様兆候など、多彩な症状を呈する。なお、マクロファージ活性化症候群様の病態を合併すると、急激な血球減少、高フェリチン血症、凝固異常をきたし、致死的経過をとることもある。

# CDC42 C末端異常症の診断フローチャート



## ※鑑別診断

はじめに、他の自己炎症性疾患、全身型若年性特発性関節炎、感染症、炎症性腸疾患、自己免疫疾患、家族性血球貪食性リンパ組織球症、X連鎖性リンパ増殖症を除外する。

## ※疾患関連変異

疾患関連性が確定された変異を言う。疾患関連変異なしには、変異があっても疾患との関連性が証明されていないものや、変異がないものを含む。疾患関連性の判断に関しては、専門家に相談する。

## CDC42 C末端異常症の治療

基本治療	<p>現時点で確立された治療法はない。</p> <p>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症候群 (Chronic infantile neurologic cutaneous, and articular syndrome) (CINCA 症候群) に類似した症状に対して、抗IL-1 製剤 (カナキブマブ) の導入を考慮する。</p>
追加治療	<p>マクロファージ活性化症候群様症状に対して、ステロイド、シクロスポリン、免疫グロブリン療法等の併用を検討する。</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する。</p>

# ＜疾患のご紹介＞ 免疫調節障害を伴う脊椎内軟骨異形成症 (SPENCDI: spondyloenchondrodysplasia with immune dysregulation)

## 患者数

国内では、数名の患者数が推定される。本邦からの報告は2家系。

## 概要

SPENCDI は、TRAP (tartrate-resistant alkaline phosphatase、酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ) をコードする *ACP5* (acid phosphatase5、tartrate resistant) 遺伝子変異により発症する疾患で、常染色体潜性(劣性) 遺伝形式をとる。骨系統疾患である SPENCD (脊椎内軟骨異形成症) に加えて、免疫調節障害および神経症状を呈するものが SPENCDI と呼ばれるが、SPENCD と SPENCDI は表現型の異なる同一疾患と考えられている。著明な I 型インターフェロン産生の増加が認められ、先天性免疫異常症の国際的な分類では、SPENCDI は自己炎症性疾患のうちの I 型インターフェロン異常症に分類されている。

## 原因の解明

SPENCDI は、*ACP5* 遺伝子の機能喪失型変異により発症する。TRAP は破骨細胞、マクロファージ、樹状細胞に主として発現している。TRAP には2つのアイソフォームが知られ、マクロファージや樹状細胞では TRAP5a のみが細胞外に分泌され、TRAP5b は細胞内に留まる。一方、破骨細胞からは TRAP5b が分泌される。患者ではオステオポンチン不活性化作用を有する TRAP の機能欠失により、TPAP の基質であるリン酸化オステオポンチンが増加する。その結果、形質細胞様樹状細胞における I 型インターフェロン産生が亢進し免疫系の異常が引き起こされると考えられている。リン酸化オステオポンチン増加は破骨細胞の活性化し骨吸収を亢進させると想定されるが、SPENCDII は軽度ではあるが骨硬化を合併する。TRAP 機能喪失は骨吸収を抑制する可能性がある。

## 主な症状

発症年齢は乳児から10才台後半までの報告があり重症度は多様である。

長管骨の長軸方向の成長である内軟骨性骨化障害により、椎骨の形成不全(扁平化、椎体後部の骨化遅延)/体幹短縮/腰椎前弯増大、骨幹端異形成/四肢近位短縮をきたすのが特徴である。骨幹端異形成は、腸骨翼や長管骨骨幹端の非がん性増殖(内軟骨腺腫病変)として認められる。体格は低身長、樽胸であり、その他顔面異常、歯萌出遅延、動作の不器用さなどを認めることがある。

免疫系の異常は自己免疫から繰り返す感染症まで多岐にわたる。自己免疫異常では全身性エリテマトーデス様症状が認められ、Monogenic lupus のひとつとしても位置付け

られる。その他シェーグレン症候群、筋炎、Raynaud 現象、関節炎、自己免疫性甲状腺機能低下症、白斑や自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性血球減少症などの報告がみられる。感染では繰り返す細菌やウイルス感染症が認められる。

その他、痙性、精神遅滞、頭蓋内石灰化などの神経系の症状の報告がある。神経症状や感染症の程度は、同一家系内でもさまざまであり、表現型は多様とされる。TRAPの機能欠失により血清酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ TRACP-5b (TRAP5b) は低値を示す。

#### 主な合併症

さまざまな神経症状、感染症や自己免疫疾患を合併する可能性があるが、SPENCDIの詳細な自然歴や予後については不明であり、今後の症例集積が必要である。

#### 主な治療法

現時点で確率された治療法はない。合併する自己免疫疾患や感染症等に対する治療を行う。他のI型インターフェロン異常症と同様に、JAK阻害剤が有効との報告があり、今後の検討課題である。

#### 担当

和田泰三、宮前多佳子

## 免疫調節障害を伴う脊椎内軟骨異形成症

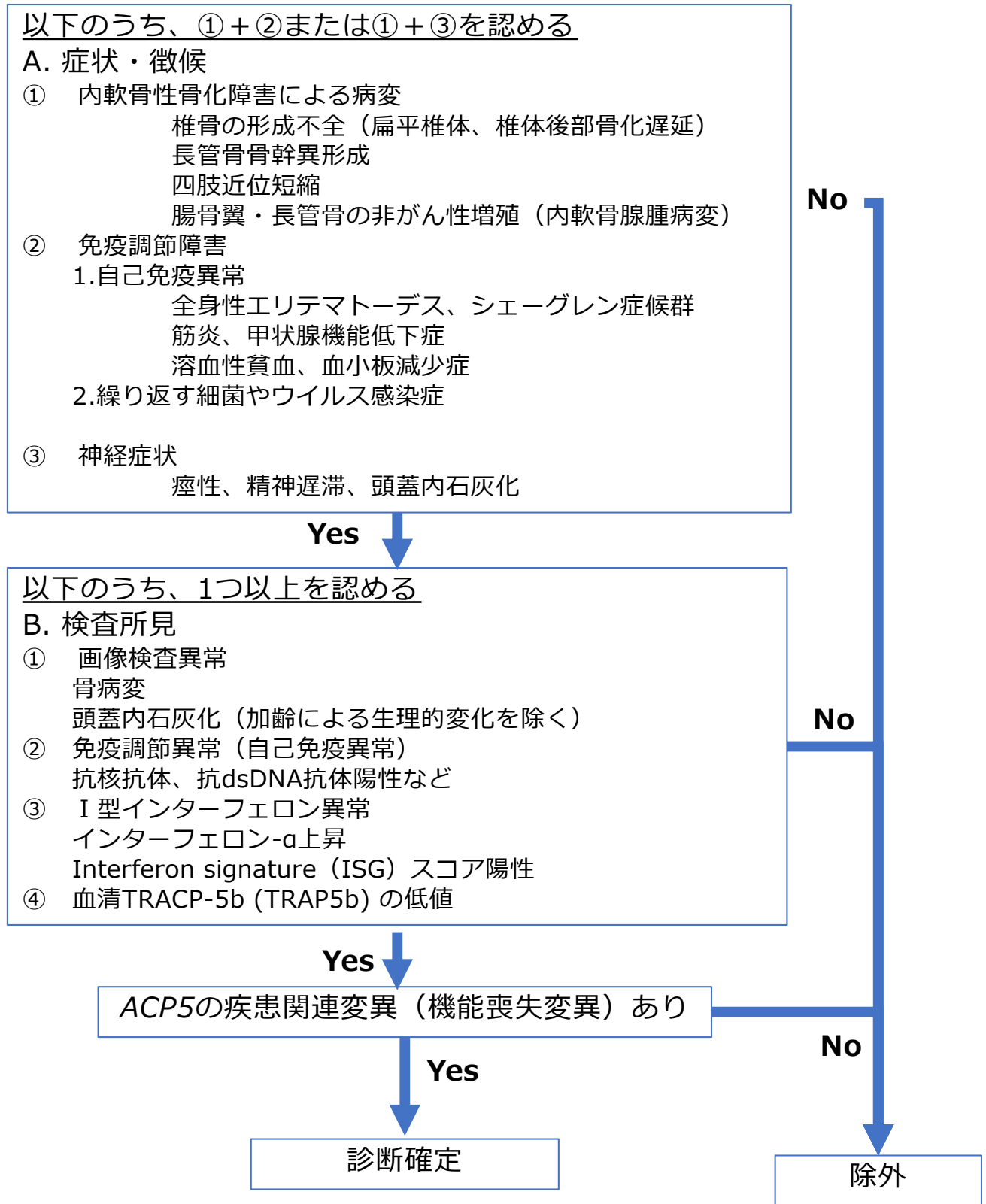
(SPENCDI: spondyloenchondrodysplasia with immune dysregulation)

**概要・特徴：**TRAP (tartrate-resistant alkaline phosphatase、酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ) をコードする ACP5 (acid phosphatase5、tartrate resistant) 遺伝子変異により、常染色体潜性 (劣性) の遺伝形式で発症する脊椎内軟骨異形成-免疫調節異常疾患である。基本的な病態は、自己免疫異常を伴う I 型インターフェロン異常症と脊椎内軟骨異形成症である。

主な症状は、内軟骨性骨化障害による椎骨の形成不全 (扁平化、椎体後部の骨化遅延) / 体幹短縮、長管骨骨幹異形成 / 四肢近位短縮、腸骨翼・長管骨の内軟骨腺腫病変と自己免疫異常による全身性エリテマトーデス、自己免疫性甲状腺機能低下症、自己免疫性血球減少症である。繰り返す細菌やウイルス感染症や神経症状として痙性、精神遅滞、頭蓋内石灰化などの神経系の症状が認められる。



# 免疫調節障害を伴う脊椎内軟骨異形成症 (SPENCDI: spondyloenchondrodysplasia with immune dysregulation) の診断フローチャート



※鑑別診断

はじめに、他の骨系統疾患、I型インターフェロン異常症、自己免疫疾患、自己炎症性疾患、先天性免疫不全症を除外する。

※疾患関連変異

疾患関連性が確定された変異を言う。疾患関連変異なしには、変異があっても疾患との関連性が証明されていないものや、変異がないものを含む。疾患関連性の判断に関しては、専門家に相談する。

**免疫調節障害を伴う脊椎内軟骨異形成症**  
**(SPENCDI: spondyloenchondrodysplasia with immune dysregulation)**  
**の治療**

基本治療	現時点で確立された治療法はない。 合併する自己免疫疾患や感染症等に対する治療を行う。
追加治療	他のI型インターフェロン異常症と同様に、JAK阻害剤の有効性が示唆されているが、実用化には至っていない。
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。