

<疾患のご紹介> : NLRP1 異常症

Multiple self-healing palmoplantar carcinoma (MSPC, MIM #615225) および
Autoinflammation with arthritis and dyskeratosis (AIADK, MIM #617388)

• 患者数

本邦では、AIADK として1例が報告されているが、肝病変の悪化で亡くなっている。世界的には、MSPC としてチュニジアからの大家系を含む4家系、MSPC に似た臨床症状を呈し familial keratosis lichenoides chronica (FKLC, Nekam's disease) として報告された1家系、AIADK としてはアルジェリアからの二重従兄妹の2名とオランダの血縁関係のない両親から誕生した1名が知られる。

• 概要

NLRP1 異常症には毛孔の角化と手掌足底の過角化を認める2つの疾患が含まれる。

MSPC は、優勢遺伝形式で、毛孔の角化に加え、外的刺激が加わる掌蹠にケラトアカントーマを思わせる角化性の結節が多発する疾患であり、一部は瘢痕を残して自然消退する一方で、癌化して肺や骨への転移が見られた症例も確認されている。8割の症例では、眼球結膜にも同様の角化性病変を呈する。

AIADK も、毛孔の角化と手掌足底の過角化を認める。それとともに、幼児期までに繰り返す3-4日続く発熱とCRP上昇を認めるようになり、学童期から多関節炎（膝、足、手関節など）を生じる。遺伝形式は、アルジェリアの症例では、同じ変異をヘテロでもつ両親と同胞は発症しておらず常染色体劣勢遺伝形式と考えられるが、オランダの症例は de novo のヘテロ変異で発症している。

• 原因の解明

NLRP1 は、N 末に pyrin domain (PYD) を持つ NLRP 遺伝子の中にあつて、PYD に続く nucleotide-binding oligomerization domain (NOD), leucine-rich repeat (LRR) という NLR 分子共通の構造に加えて、更に活性に伴って自己分解性切断 (auto-proteolytic) をきたす function-to-find (FIND) ドメイン、およびC末に caspase-activating and recruitment domain (CARD) を有するというユニークな構造を持つ。

MSPC では NLRP1 の N 末の pyrin 領域内の片アレルに p.A54T, A66V, M77T の1アミノ酸置換を伴う変異が、FKLC として報告された1家系では NLRP1 の LRR 領域内の片アレルに F787-R843del の欠失が認められた。AIADK では、アルジェリアの症例

からは NOD と LRR の間に当たる p.R726W 変異がホモで、オランダ の症例では FIND ドメイン内の p.1214R 変異がヘテロで同定されている。

NLRP1 遺伝子は活性化すると、FIND 領域内での切断が起こり、CARD 領域を介してアダプター蛋白である apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD (ASC) と会合してインフラマソーム (inflammasome) が形成される。NLRP1 は、インフラマソームを構成する ASC、カスパーゼ 1、IL-1 および IL-18 とともに表皮に高発現しており、その結果、活性化された IL-1/IL-18 が、直接表皮細胞の増殖や分化を誘導する。

- 主な症状

MSPC のチュニジアの家系では、平均 8.8 歳 (1-25 歳) で、外的刺激が加わり安い手掌や足底に、表面にびらんを伴う 5-50 mm 大のケラトアkantoma が 8-12 個ほど生じ、3 ヶ月かけて増大し、6 ヶ月後には癒痕を残して消退した。一部の症例では有棘細胞癌へと発展し、肺や骨への転移が見られた。また 8 割の症例では、10 代以降に眼球結膜にも同様の病変を呈した。毛孔の角化も報告されている。

AIADK では、海外症例では 3 名とも、出生に異常はなく、幼児までに四肢、肩、側腹部の毛孔性角化症、手掌足底の過角化、糸状角化症を発症した。幼児期までに繰り返す 3-4 日続く発熱と CRP 上昇を認めるようになり、学童期から多関節炎 (膝、足、手関節など) を生じた。

- 主な合併症

AIADK では、海外症例では 3 名中 2 名で慢性感染症 (再発性ジアルジア腸炎、口腔内・臀部のカンジダ症) を認め、オランダの一例では自己免疫性溶血性貧血や甲状腺炎を合併した。ぶどう膜炎や角膜角化症・血管新生・羞明といった眼症状も認めた。3 名ともビタミン A が持続的に低値であった。また、3 名中 2 名の末梢血で移行期 B 細胞 (CD38+/CD24+/CD27-) の増加を認め、他の一人では辺縁帯/記憶 B 細胞 (CD27+) の減少を認めた。本邦の症例では、肝硬変がみられている。

- 主な治療法

MSPC のチュニジアの家系では、治療にレチノイドが用いられ、掌蹠のケラトアkantoma の増殖を抑制したものの、自然退縮も阻害された。退縮がみられなかった結節に対しては、外科的切除が行われている。また 1/3 の症例では悪性腫瘍に発展し、肺や頭頸部、骨への転移を来した。

AIADK では、ビタミン A の投与が試みられたが、改善せず、1名ではむしろ増悪した。関節炎に対してステロイドの関節内注射、エタネルセプト、メトトレキサートが試みられている。オランダの一例ではアナキンラが著効し、その後カナキムマブに変更されている。皮膚症状にはアシトレチン（本邦未承認薬、レチノイド）を使用し、著明に改善したと報告されている。本邦の症例では、肝硬変の悪化で生体肝移植を受けたが、急性肝不全で亡くなっている。

- 担当

杉浦一充，神戸直智，北浦次郎

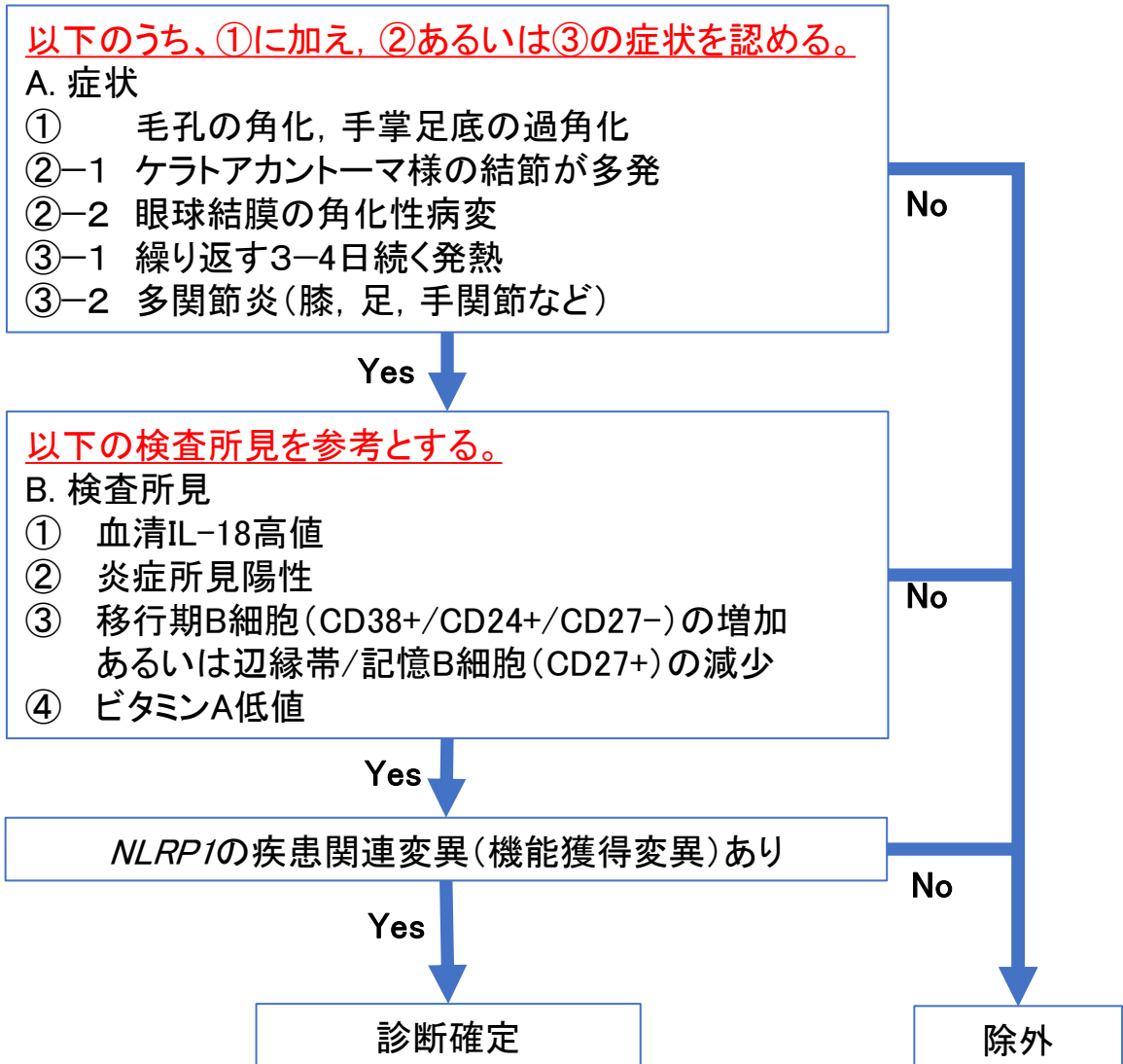
NLRP1異常症

概要・特徴： NLRP1異常症には毛孔の角化と手掌足底の過角化を認める Multiple self-healing palmoplantar carcinoma (MSPC) と Autoinflammation with arthritis and dyskeratosis (AIADK) の2つの疾患が含まれる。ともにNLRP1遺伝子の変異によって、NLRP1が活性化してインフラマソームが形成され、IL-1およびIL-18の過剰産生が起こることに起因する。

MSPCは、優勢遺伝形式で、毛孔の角化に加え、外的刺激が加わる掌蹠にケラトア坎トーマを思わせる角化性の結節が多発する。一部は瘢痕を残して自然消退する一方で、癌化して肺や骨への転移が見られた症例も確認されている。8割の症例では、眼球結膜にも同様の角化性病変を呈する。

AIADKも、毛孔の角化と手掌足底の過角化を認める。幼児期までに繰り返す3-4日続く発熱とCRP上昇を認め、学童期から多関節炎を生じる。遺伝形式は、アルジェリアの症例では常染色体劣勢遺伝形式と考えられるが、オランダと本邦で報告されている1例はヘテロ変異で発症している。

NLRP1異常症の診断フローチャート



※鑑別診断

ビタミンA欠乏症に伴う毛孔性角化症が鑑別に上がる。

ケラトアカントーマ様の腫瘍が多発する疾患群としては、Muir-Torre症候群(MIM #158320)には遺伝子の修復に関わるMSH2/MLH1の変異が、multiple self-healing squamous epithelioma (MSSE, MIM #132800)ではTGFBFR1の変異が同定されている。

成長に伴い、回帰熱、多関節炎が生じてくることからJIA(少関節型進展型、全身型)との鑑別が必要となるが、本症では大腿骨頭や膝の骨幹端の異常がX線で認められているのに対して、これらはJIAでは見られない。

※疾患関連変異

疾患関連性が確定された変異を言う。

疾患関連性の判断に関しては、専門家に相談する。

NLRP1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>MSPCにおいて、退縮がみられなかった結節に対しては、外科的切除が行われている。</p> <p>AIADKの関節炎に対してステロイドの関節内注射，エタネルセプト，メトトレキサートが試みられている。オランダの一例ではアナキンラが著効し，その後カナキムマブに変更されている。</p>
追加治療	<p>AIADKの皮膚症状にはアシトレチン（本邦未承認薬，レチノイド）を使用し，著明に改善したと報告されている。</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。</p>

NLRP1異常症の治療

- 現時点で確立された治療法はない。

MSPC

- チュニジアの家系では、治療にレチノイドが用いられ、掌蹠のケラトアkantーマの増殖を抑制したものの、自然退縮も阻害された。
- 退縮がみられなかった結節に対しては、外科的切除が行われている。ただし、1/3の症例では悪性腫瘍に発展し、肺や頭頸部、骨への転移を来した。

AIADK

- ビタミンAの投与が試みられたが、改善せず、1名ではむしろ増悪した。
- 関節炎に対してステロイドの関節内注射、エタネルセプト、メトトレキサートが試みられている。
- オランダの一例ではアナキンラが著効し、その後カナキムマブに変更されている。
- 皮膚症状にはアシトレチン(本邦未承認薬、レチノイド)を使用し、著明に改善したと報告されている。
- 本邦の症例では、肝硬変の悪化で生体肝移植を受けたが、急性肝不全で亡くなっている。

< 疾患のご紹介 > PAAND(pyrim-associated autoinflammation with neutrophilic dermatosis)

患者数

世界で約 20 症例の報告がある。本邦では 2 名の患者が確認されている。

概要

MEFV 変異が原因であるが家族性地中海熱とは異なる臨床症状を示す常染色体優性遺伝形式の新しい自己炎症性疾患疾患である。持続性の反復性発熱に加え好中球浸潤を主体とする皮膚炎の合併を特徴とする。皮膚炎は多彩であり、膿胞性ざ瘡、壊疽性膿皮症、化膿性汗腺炎など、PAPA 症候群、PAPA 症候群の重型の皮疹に類似している。現在、E242R と E244K のミスセンスヘテロ変異が報告されているが、E242R ヘテロ変異の健常者も存在する。

原因の解明

MEFV エクソン 2 の 242 番目と 244 番目のセリン残基は、Pyrin インフラマソーム活性化を抑制する 14-3-3 蛋白のリン酸化 Pyrin との結合部位であり、PAAND 患者では、セリン残基がアルギニン残基へ変化しているため、14-3-3 蛋白が Pyrin と結合できず、Pyrin インフラマソームが活性化され、慢性炎症と皮膚病変が持続していると考えられる。

主な症状

持続性の反復性発熱、好中球浸潤を主体とする皮膚炎(膿胞性ざ瘡、壊疽性膿皮症、化膿性汗腺炎など)、関節痛、筋肉痛が主な症状である。心肥大と貧血症状の症例もある。

主な合併症

アミロイドーシス

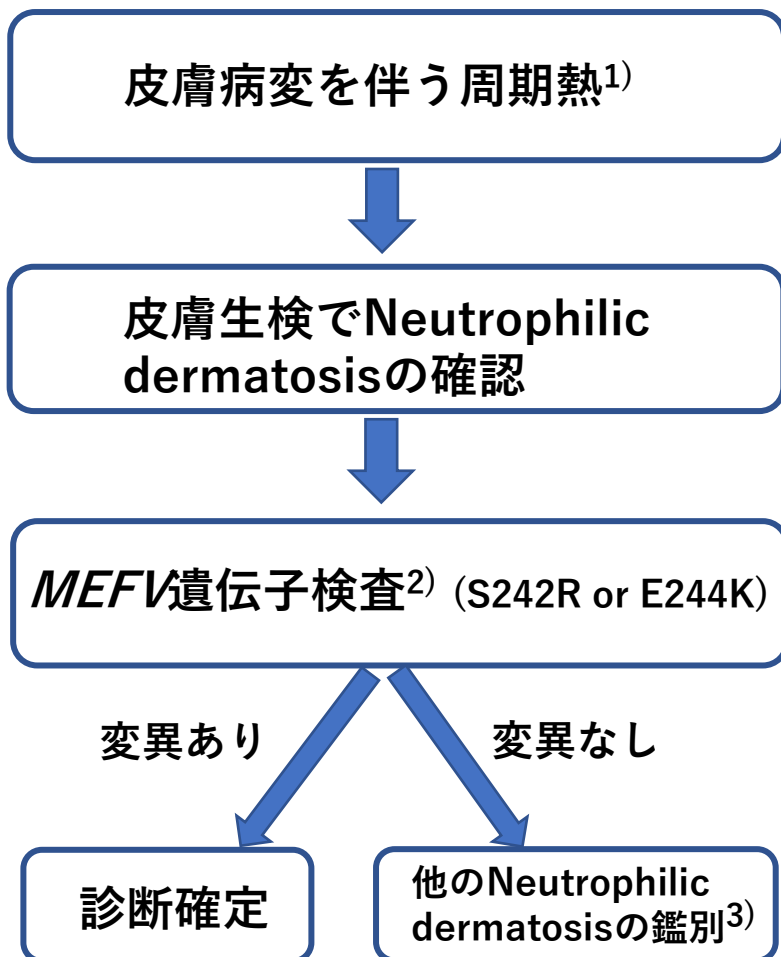
主な治療法

コルヒチンの効果は限定的であり、生物学的製剤(抗 IL-1 製剤、抗 TNF 製剤、抗 IL-6 製剤)が使用され、効果がある症例が報告されている。

担当

井田弘明、八角高裕

PAAND (pyrin-associated autoinflammation with neutrophilic dermatosis) 診断フローチャート



1) 周期熱
家族性地中海熱に準ずる

2) *MEFV*遺伝子検査 (S242R or E244K)
これまでの報告はすべてヘテロ変異

3) 他のNeutrophilic dermatosisの鑑別
Sweet病
壊疽性膿皮症
ベーチェット病など

<疾患のご紹介> RIPK1 異常症

患者数

海外を中心に receptor-interacting serine/threonine kinase 1 (RIPK1) 欠損症 11 家系 14 人、cleavage-resistant RIPK1 induced autoinflammation (CRIA) 症候群 5 家系 12 人の報告がある。

概要

RIPK1 は炎症応答の他、細胞生存と細胞死を制御するシグナル分子である。RIPK1 は機能喪失型 (LOF) 変異と、機能獲得型 (GOF) 変異で、全く異なる原発性免疫不全症を引き起こす。*RIPK1* 遺伝子の LOF 変異は、常染色体劣性遺伝形式に RIPK1 欠損症を引き起こす。本症は免疫調節障害に分類され、炎症性サイトカインの産生障害と細胞死シグナルの調節障害を背景に、再発性感染症、早期発症型炎症性腸疾患、進行性多発性関節炎を示す。一方、*RIPK1* 遺伝子の GOF 変異は、RIPK1-カスパーゼ切断部位に好発する特徴を持ち、常染色体優性形式を示す。この病態は、2020 年に Lalaoui らにより CRIA 症候群と命名された。CRIA 症候群は自己炎症疾患に分類され、炎症性サイトカイン産生と細胞死シグナルの亢進により、生後早期からの周期性発熱と全身性リンパ節腫脹を示す。

原因の解明

RIPK1 は、TNF receptor 1 (TNFR1)、TNFR1-associated death domain protein (TRADD)、E3 ユビキチンリガーゼ等と複合体 (Complex 1) を形成し、NF- κ B や MAPK シグナル伝達経路を活性化する。また、RIPK1 は自己リン酸化されることで、Fas-associated via death domain (FADD)、カスパーゼ-8 と複合体 (Complex 2) を形成しアポトーシスを誘導する他、receptor-interacting serine/threonine kinase 3 (RIPK3)、mixed lineage kinase domain-like protein (MLKL) とネクロソーム複合体を形成することでネクロプトーシスを誘導している。RIPK1 欠損症の詳細な病態は未解明であるが、抗原刺激に対して適切なサイトカイン産生ができず免疫不全を示すと考えられている。また、RIPK3 依存性ネクロプトーシスの誘導と NLRP3 インフラマソーム活性化に伴う IL-1 β の過剰産生により、自己炎症が惹起されると推察されている。一方、CRIA 症候群では、カスパーゼ-8 標的部点である D324 の変異により RIPK1 の切断・不活性化が障害され、IL-6 などの炎症性サイトカインの過剰産生やアポトーシス、ネクロプトーシスの亢進が起こると考えられている。

主な症状

・RIPK1 欠損症

生後早期から繰り返す反復性感染症 (ウイルス、細菌、真菌、抗酸菌)、炎症性腸疾患、進行性多発性関節炎を臨床的特徴とする。口腔潰瘍、肛門周囲膿瘍・痔瘻、嘔吐、下痢、血便、体重増加不良、成長障害、関節痛、肝脾腫、精神運動発達遅延を合併する。

・ CRIA 症候群

生後早期から継続する周期性発熱、全身性リンパ節腫脹を臨床的特徴とする。口腔潰瘍や扁桃炎、腹痛、嘔吐、下痢などの消化器症状、頭痛、関節痛、肝脾腫、小球性貧血を合併する。

主な合併症

本疾患に特徴的な合併症の報告はない。

主な治療法

・ RIPK1 欠損症

感染症に対しては、抗菌薬や免疫グロブリン補充療法が行われる。自己炎症に対しては、副腎皮質ステロイドや非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)、5-ASA 製剤、免疫抑制薬、抗 TNF 製剤などの投与例があるが、効果は限定的である。抗 IL-1 製剤が有効である可能性があるが、現時点で投与例の報告はない。造血細胞移植は計 4 例に行われているが、生存例は 1 例のみである。より早期の造血細胞移植が有効な可能性はあるが、今後の症例の蓄積が待たれる。

・ CRIA 症候群

抗 TNF 製剤や抗 IL-1 製剤の効果は乏しいとされる。副腎皮質ステロイド、抗 IL-6 製剤の有効性が報告されているが、確立した治療法はない。

担当

内海孝法、岡田 賢

RIPK1異常症

(RIPK1欠損症/CRIA症候群)

概要・特徴：

RIPK1 (receptor-interacting serine/threonine kinase 1) は炎症応答の他、細胞生存と細胞死を制御する重要なシグナル分子である。RIPK1の異常は、機能喪失型 (LOF) 変異によって生じる RIPK1欠損症 と、機能獲得型 (GOF) 変異によって生じる CRIA (cleavage-resistant RIPK1 induced autoinflammation) 症候群*に分けられる。

* Lalaoui N, et al. *Nature*. 2020

1. RIPK1欠損症 (RIPK1 deficiency)

RIPK1 遺伝子のLOF変異により発症し、常染色体劣性遺伝形式を示す。本症は免疫調節障害に分類され、炎症性サイトカインの産生障害と細胞死シグナルの調節障害を背景に、反復性感染症（ウイルス、細菌、真菌、抗酸菌）、早期発症型炎症性腸疾患、進行性多発性関節炎を呈する。

2. CRIA症候群 (CRIA syndrome)

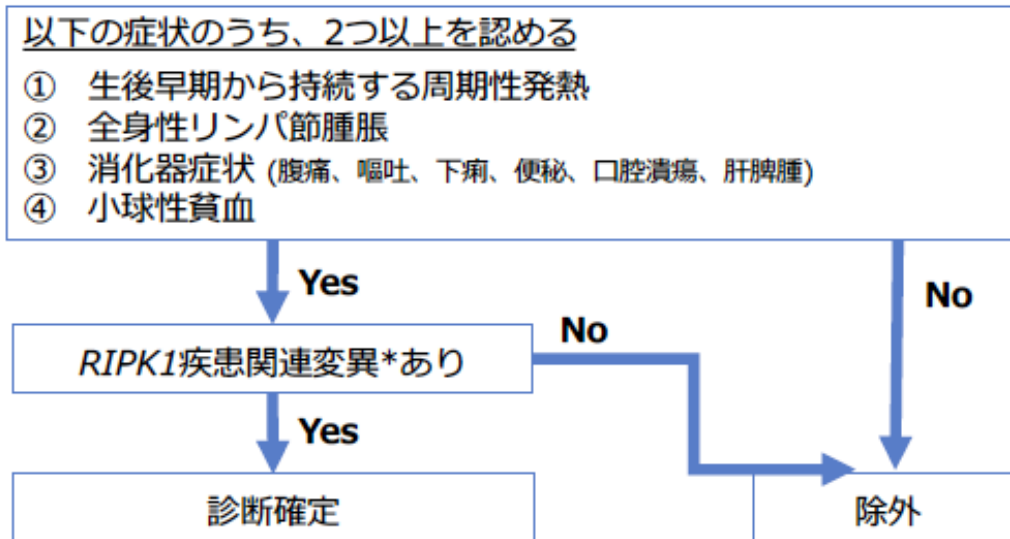
RIPK1 遺伝子のGOF変異により発症する。RIPK1-カスパーゼ切断部位に好発する特徴を持ち、常染色体優性形式を示す。CRIA症候群は自己炎症疾患に分類され、炎症性サイトカイン産生と細胞死シグナルの亢進により、生後早期からの周期性発熱と全身性リンパ節腫脹を特徴とする。

「RIPK1異常症」の診断フローチャート

RIPK1欠損症



CRIA症候群



*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。

「RIPK1異常症」の治療

基本治療	<p><u>RIPK1欠損症</u> 現時点で確立された治療法はない。感染症に対しては、抗菌薬、免疫グロブリン補充療法などが考慮される。自己炎症に対しては、副腎皮質ステロイド、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)、5-ASA製剤、免疫抑制薬、抗TNF製剤などが試されているが、いずれも効果は限定的である。病態から抗IL-1製剤の有効性が期待されるが、現時点での投与例報告はない。</p> <p><u>CRIA症候群</u> 現時点で確立された治療法はないが、副腎皮質ステロイド (Prednisone)、抗IL-6製剤 (Tocilizumab) の有効性が報告されている。一方、抗TNF製剤や抗IL-1製剤への反応は乏しい。</p>
追加治療	<p><u>RIPK1欠損症</u> 早期の造血細胞移植が有効な治療法となり得るが、実施数が少なく今後の症例蓄積が待たれる。</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> 発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)関連自己炎症

性疾患

患者数

全世界で 6 名の報告があり、国内では 1 症例のみ報告されている。

概要

発作性夜間ヘモグロビン尿症(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: PNH)は、X 染色体上に位置する遺伝子 PIGA の体細胞突然変異により glycosylphosphatidylinositol (GPI)アンカーを欠損した造血幹細胞がクローン性に拡大し発症する(PIGA-PNH)。多くの症例における PNH 細胞のクローン拡大の機序は、一部の症例で報告があるが多くの症例では不明である。最近、GPI 生合成遺伝子である PIGT および PIGB 遺伝子の変異に起因する PNH が発見され(PIGT-PNH、PIGB-PNH)、これらは典型的な PNH の臨床症状に加えて、クリオピリン関連周期熱症候群 (Cryopyrin-associated periodic syndrome: CAPS)に類似した自己炎症性疾患症状を呈することが明らかとなり、PNH 関連自己炎症性疾患と呼称されている。

原因の解明

PNH 関連自己炎症性疾患は、PIGT および PIGB 遺伝子の機能喪失型変異により発症するがその発症機構は複雑である。GPI アンカーの生合成は小胞体で PIGA を触媒成分とする酵素複合体がホスファチジルイノシトール(PI)に N アセチルグルコサミン (GlcNAc)を付加する反応から始まり、11 のステップを経て完成型になる。PIGT を含む GPI トランスアミダーゼ複合体が同じく小胞体内で作られた前駆タンパク質の C 末端の GPI 付加シグナルを認識して切断し、完成型の GPI アンカーが前駆タンパク質に付加される。その後小胞体とゴルジ体で様々な修飾を受けて、GPI-AP は細胞膜のコレステロールに富んだマイクロドメインに局在できるようになる。PNH の責任遺伝子である三つの遺伝子のうち PIGA は GPI 生合成の最初のステップ、PIGT は GPI アンカー完成後のタンパク質付加のステップ、PIGB は GPI アンカー生合成の三つめのマンノースを付加するステップに必須の遺伝子である。

PIGT 遺伝子異常に起因する PNH 関連自己炎症性疾患患者では、末梢白血球から PNH 血球と正常血球を分取し、それぞれ遺伝子解析すると、正常血球では PIGT 遺伝子にヘテロ接合性の機能喪失型の生殖細胞系列変異が見つかり、PNH 血球ではこれに加えて 20 番染色体長腕内の PIGT を含む領域の数メガベース以上の欠失がみついている。この欠失部位には骨髄増殖性疾患の一部で共通に欠失している領域を含んでおり、この領域には父方から受け継いだアレルからのみ発現する腫瘍抑制遺伝子を含み、父方由来のアレルが欠損することによりその発現が欠損し、腫瘍性増殖を来すことになる。この 2 つの遺伝子異常によって GPI 欠損になるとともにクローナルな増殖性を獲得したことが本疾患の病因と考えられている。

PIGB 遺伝子異常に起因する PNH 関連自己炎症性疾患患者では、PIGB 遺伝子の両アレル性機能喪失型変異が発見されているが、これは父方由来の PIGB 遺伝子を含む領域のアレルが消失し、母親由来のアレルが重複する copy-neutral loss of heterozygosity (CN-LOH) の結果として発生したものと考えられている。これに加えて CN-LOH の発生と関連が指摘される 70-kbp の microdeletion を有しており、この 2 つの遺伝子異常によって発症したと推定されている。

PIGT 遺伝子を CRISPR-Cas9 でノックアウトした THP-1 細胞をマクロファージに分化させ、活性化補体源として酸性化血清を加えるとフリー GPI を発現している PIGT 欠損細胞では IL-1 β の産生が有意に増加していることが確認されている。さらにこの IL-1 β 産生は、抗 C5 抗体の添加により完全に抑制され、膜傷害複合体 (membrane attack complex: MAC) 形成を阻害することにより低下することから、補体の活性化に依存していることも判明している。

主な症状

溶血発作に加えて特徴的な自己炎症性疾患症状を示す PNH のサブタイプである。症例数が少ないためとりうる臨床症状がまだ明確ではないが、国内で発見された PIGT-PNH 症例では、PNH の診断に至る 15 年以上前から蕁麻疹、発熱、関節痛、頻回の無菌性髄膜炎などの CAPS に類似した症状を呈しており、IL-1 β 、IL-18、IL-6、IL-1Ra、血清アミロイド A などの炎症性タンパクが高値を示していた。他に筋痛、腹痛がみられ、潰瘍性大腸炎を合併した症例も報告されている。PIGB-PNH 症例は、再生不良性貧血の既往があり、蕁麻疹、不明熱、関節痛、心外膜炎、深部静脈血栓症などを伴う PNH として発見されている。血清 IL-6 の増加はなく、IL-18、血清アミロイド A が高値を示していた。

主な合併症

疾患発症の病態として PNH の存在が基盤にあるため、いわゆる自己炎症性疾患症状に加え PNH 症状、溶血発作を認めることになる。病初期には PNH 症状を認めず、自己炎症性疾患症状が先行して出現し、後に PNH を発病することもあるので注意が必要である。

主な治療法

PNH による溶血発作に対しては、補体 C5 阻害剤 (エクリズマブまたはラブリズマブ) を使用する。投薬を行っても貧血が進行する場合は、輸血治療を行う。再生不良性貧血や骨髄異形成症候群を伴う場合、それらに対する治療を行う。根治療法としては造血幹細胞移植が考慮される。PNH 症状に先行して自己炎症性疾患症状が出現した場合、現時点で確立された治療法はない。自己炎症性疾患症状に対して、コルチコステロイド剤、免疫抑制剤 (アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル)、コルヒチン、抗 IL-1 療法 (アナキンら、カナキマブ) が試みられた報告があるが、効果は不明である。また、補体 C5 阻害薬 (エクリズマブ) が著効した症例が報告されており、有効性が期待される。

担当

大西秀典、村上良子、井上徳光

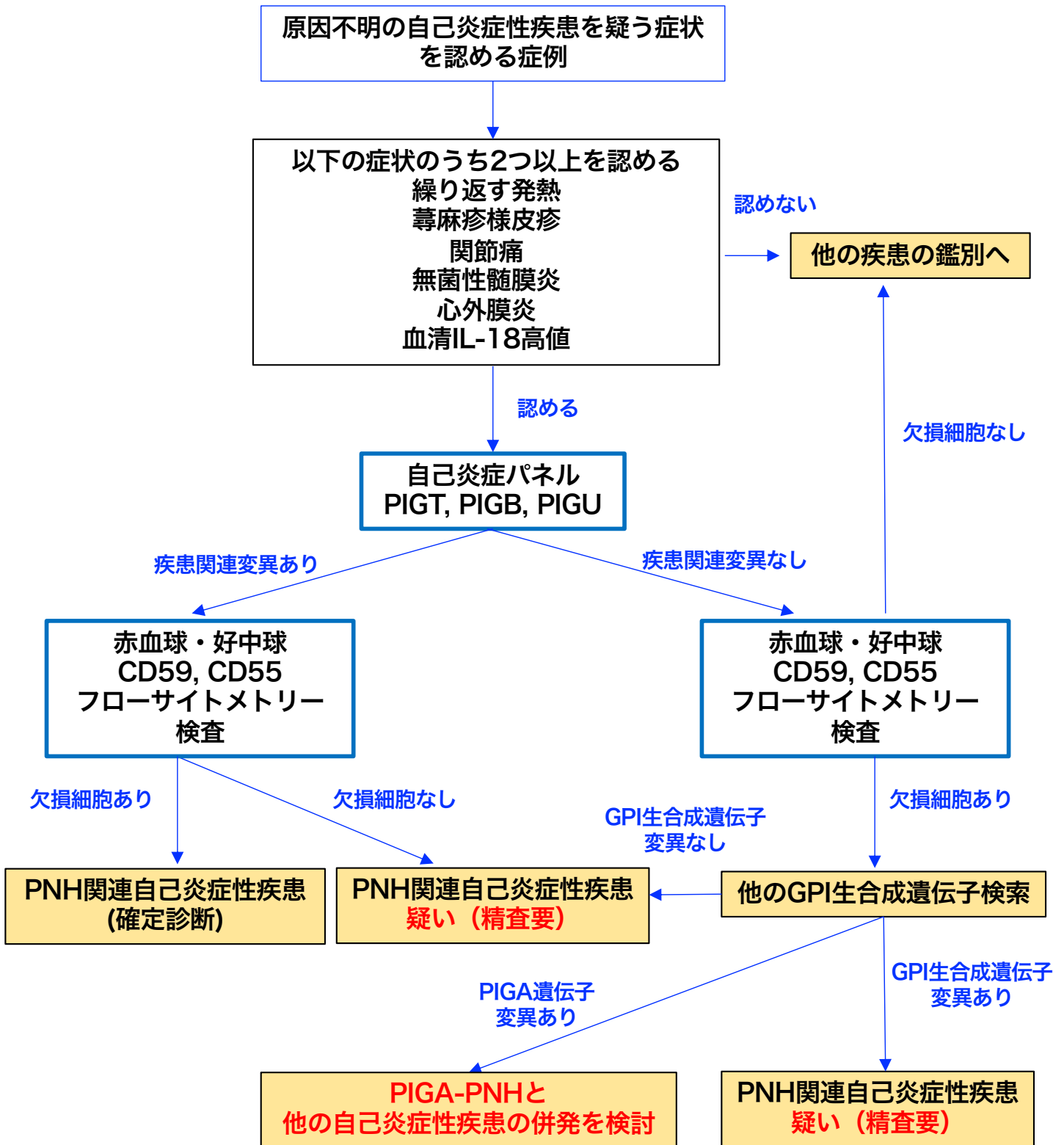
発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)関連自己炎症性疾患

概要・特徴：発作性夜間ヘモグロビン尿症(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: PNH)は、X染色体上に位置する遺伝子PIGAの体細胞突然変異によりglycosylphosphatidylinositol (GPI)アンカーを欠損した造血幹細胞がクローン性に拡大し発症する(PIGA-PNH)。そのクローン拡大の機序は未だに解明されていない。一方で、GPI生合成遺伝子であるPIGTおよびPIGB遺伝子の変異に起因するPNHが発見され(PIGT-PNH、PIGB-PNH)、これらは典型的なPNHの臨床症状に加えて、クリオピリン関連周期熱症候群(Cryopyrin-associated periodic syndrome: CAPS)に類似した自己炎症性疾患症状を呈することが明らかとなり、PNH関連自己炎症性疾患と呼称されている。

主な症状は、PNHによる溶血発作に加え自己炎症性疾患症状として、発熱、蕁麻疹様皮疹、関節痛、筋痛、腹痛がみられ、無菌性髄膜炎や潰瘍性大腸炎を伴うこともある。

治療は、PNHに対して使用される補体C5阻害剤が、自己炎症性疾患症状に対しても有効とされる。

発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)関連自己炎症性疾患の診断フローチャート (修正版)



発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)関連自己炎症性疾患の治療

基本治療	<p>PNHによる溶血発作に対しては、補体C5阻害剤(エクリズマブまたはラブリズマブ)を使用する。</p> <p>自己炎症性疾患症状に対して、現時点で確立された治療法はない。</p> <p>PNH症状に先行して自己炎症性疾患症状が出現した場合、軽症例では非ステロイド性抗炎症剤(NSAIDs)による治療を検討する。NSAIDsで症状が抑制しきれない場合、プレドニゾロンの使用を考慮する。</p> <p>重症例では、補体C5阻害剤の導入を考慮する。</p>
追加治療	<p>自己炎症性疾患症状に対して、免疫抑制剤(アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル)、コルヒチン、抗IL-1療法(アナキンラ、カナキヌマブ)が試みられた報告があるが、効果は不明である。</p> <p>C5阻害剤を使用しているにもかかわらず貧血が進行する場合、随時輸血治療を行う。再生不良性貧血や骨髄異形成症候群を伴う場合、それらに対応した治療を行う。</p> <p>根治療法としては造血幹細胞移植が考慮される。</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> <p>補体C5阻害剤(エクリズマブまたはラブリズマブ)は、C5のSNPを有する一部の症例では効果が減弱するため注意が必要である。</p>

<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 β 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 β 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。

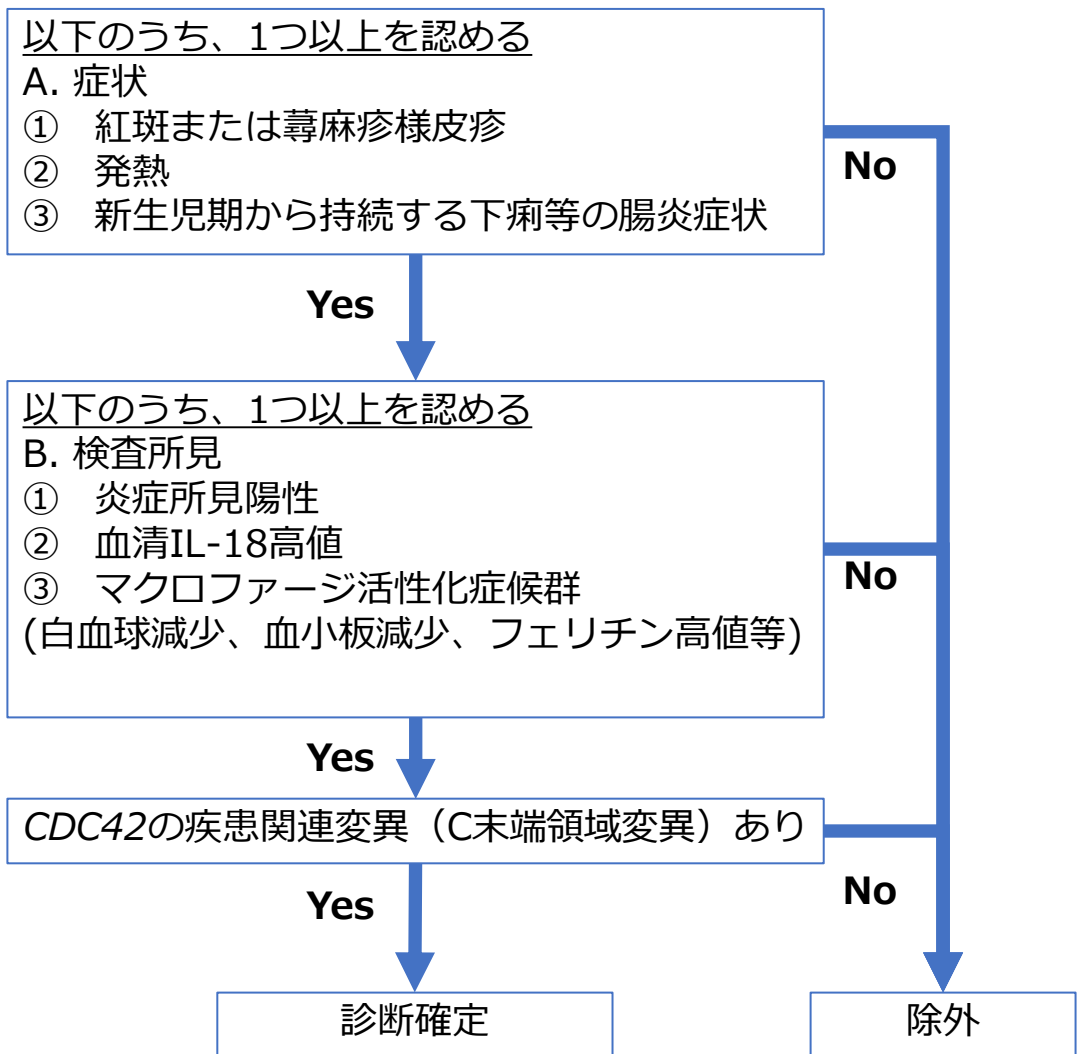
担当

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 β 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

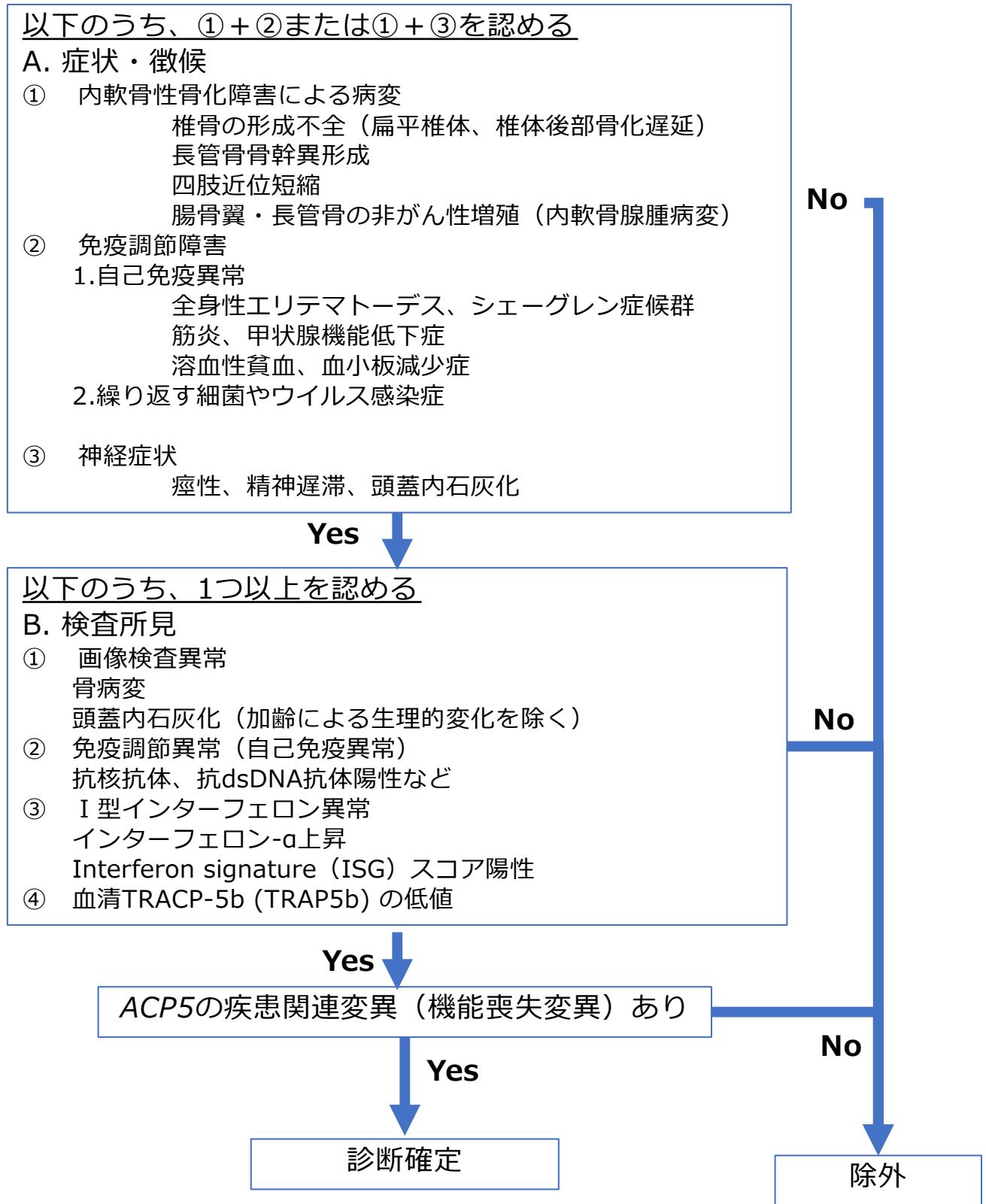
免疫調節障害を伴う脊椎内軟骨異形成症

(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。