

3 Blau 症候群

3-1 病態・頻度

Blau 症候群は、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫からなる皮膚炎・関節炎・ぶどう膜炎を 3 主徴とする常染色体顕性（優性）遺伝性疾患である^{1,2)}。孤発性の若年発症サルコイドーシスと同一で、代表的な遺伝性自己炎症性疾患の 1 つである^{3,4)}。平成 27 年 1 月より難病指定となった。

責任遺伝子である *NOD2* は、単球・マクロファージの細胞質内に発現し、細菌細胞壁ペプチドグリカンの共通成分を認識するパターン認識受容体をコードする⁵⁾。分子重合化に関わる NOD ドメインに存在するヘテロ接合性変異によって、恒常的に NF- κ B シグナルが活性化することが示されているが、類上皮細胞肉芽腫が形成される分子機序は明らかではない。

典型的には、4 歳以前の乳幼児期にかゆみのない充実性丘疹が多数出現することで発症し、次いで手や足の関節が痛みや熱感を伴わず囊腫様に腫れ、遅れてぶどう膜炎による眼の症状が出現する。そのほか、発熱や大動脈炎候群、中枢神経症状などを伴うこともある。進行すると肝臓や腎臓をはじめさまざまな内部臓器にも肉芽腫ができる。通常サルコイドーシスに特徴的とされる肺門リンパ節腫脹は認めない。

わが国の 50 症例のまとめによると、年齢は 0~61 歳で 20 歳代がもっとも多く、男性 26 例・女性 24 例、9 家族 18 例以外の 32 例が孤発例であった。原因となった *NOD2* 変異は 15 種あり、もっとも多いのは p.R334W (15 例) であった。26 例は発症後早期に発熱を認めた。皮疹は 43 例に認められ、そのうち 9 例は BCG ワクチン接種後に発症していた。関節症状は 45 例、眼症状は 38 例に認められ、そのうち 7 例が失明していた⁶⁾。

3-2 検査・診断

難病指定にあたって制定された診断基準を表 1 に示す。遺伝子変異を認める確定例と組織学的診断例、臨床的診断例のうち、重症例が難病指定の対象とされる。組織学的には通常のサルコイドーシスと区別できない類上皮細胞肉芽腫が認められる⁷⁾。

3-3 治療・予後

確立した治療法はない。弛張熱や眼病変に対して経口ステロイド薬が用いられるが、副作用から継続投与は勧められていない。2017 年に刊行された自己炎症性疾患診療ガイドラインでは、副腎皮質ステロイドの全身投与および局所投与、メトトレキサート内服、TNF 阻害薬がいずれも推奨度 C とされている⁸⁾。そのほか、サリドマイド、シクロスポリン、JAK 阻害薬、抗 IL-1 製剤や抗 IL-6 製剤などの有効例が報告されている⁹⁾。

最近、TNF- α などの炎症刺激存在下で分化したマクロファージを IFN- γ で刺激すると、*NOD2* に変異がある場合のみ各種炎症性サイトカインが産生され、それによって活性化された T 細胞が分泌する IFN- γ によってマクロファージがさらに炎症性サイトカインを分泌するという「自己炎症ループ」が形成されることが判明し^{9~11)}、TNF 阻害薬がこの「自己炎症ループ」の抑制に有効であることが示されている。

皮疹は外用ステロイド薬に抵抗性で出沒を繰り返すが、やがて自然寛解する症例も多い。一方、関節と眼の症状は進行性で、適切な治療が行われないと拘縮（屈指症）や亜脱臼、失明に至る結果、QOLが著しく障害される。実際、わが国の症例のまとめにおいて、失明に至った7例のうち5例はTNF阻害薬を投与されていなかった一方、TNF阻害薬を投与された26症例中1例しか失明に至らなかったことが示されており、進行性の関節と眼の症状に対して、早期のTNF阻害薬の導入が望まれる⁶⁾。

表1 NOD2変異に関連した全身性肉芽腫性疾患〔Blau（ブラウ）症候群 / 若年発症サルコイドーシス〕の診断基準

- 本症は、NOD2遺伝子の変異を背景として全身に肉芽腫病変を来す疾患である。
- NOD2遺伝子に変異を認める。多くはNOD2遺伝子のexon3（NOD領域）に変異を認め、*in vitro*においてNF- κ Bの自発的な転写亢進を導く機能獲得型の変異である。また、家族歴のあるものは常染色体優性遺伝形式をとるが、家族歴のない孤発例も認められる（ただし、この場合、発端者となり常染色体優性遺伝形式で遺伝する）。
 - 罹患部位の組織学的検査では、肉芽腫を呈する。
- 下記の臨床診断のいずれかに加えて、a)を認めるものを「確定例」、b)を認めるものを「組織学的診断例」とする。
- 皮膚症状、関節症状、眼症状が3主徴である。
- 皮膚症状
 - 充実性の丘疹。痒みなどの自覚症状はほとんどない。時に潮紅し、あるいは乾燥する。
 - 結節性紅斑
 （外用ステロイド薬に対する反応性は乏しい。時に数ヶ月の単位で自然緩解と増悪を繰り返す）
 - 関節症状
 - 関節背面が無痛性に囊腫状に腫脹する。
 - 手指、足趾がソーセージ様に腫脹する。
 （X線検査では骨破壊は認めない。腫脹による運動制限のため、痛みは伴わず、他動は制限されない。ただし、進行例では関節の変形や脱臼、拘縮を来す）
 - 眼症状
 - ぶどう膜炎
 - 虹彩後癒着、結膜炎、網膜炎、視神経萎縮など病変は全眼球性に及ぶ（進行例では、失明する）。
 →上記の1)、2)、3)の小項目にあげた臨床症状の少なくとも1つを3項目ともに認めるものの、遺伝子検査や病理組織検査で所見がないもの、あるいは未検査のものを「臨床的診断例」とする。なお、その際には診断の参考項目も参照する。
- 診断の参考項目
- 成人のサルコイドーシスに特徴的な両側肺門部リンパ節腫脹は原則として認めない（ただし、肺病変の存在を否定するものではない）。
 - 多くの症例では、4歳以前から何らかの臨床症状が認められる。BCG接種が臨床症状出現の契機となることがある。
 - 高熱や弛張熱を認めることがある。
 - 眼症状の出現までには時間がかかることから、3主徴が揃うまで漫然と経過をみるのではなく、視力予後の改善のためには、皮膚症状・関節症状が出現した段階で、組織診断あるいは遺伝子診断を考慮することが望ましい。
- <重症度分類>
- 重症例を対象とする。
- 重症例の定義：
- 発熱などの全身性の炎症症状
 - 進行性の関節症状
 - 眼病変を認めるため副腎皮質ホルモンや免疫抑制薬、生物学的製剤の投与を要する症例
- のいずれかを満たすもの。

文献

- 1) Blau EB. Familial granulomatous arthritis, iritis, and rash. *J Pediatr* 1985; 107: 689-93.
- 2) Miceli-Richard C, Lesage S, Rybojad M, et al. CARD15 mutations in Blau syndrome. *Nat Genet* 2001; 29: 19-20.
- 3) Kanazawa N, Okafuji I, Kambe N, et al. Early-onset sarcoidosis and CARD15 mutations with constitutive nuclear factor- κ B activation: common genetic etiology with Blau syndrome. *Blood* 2005; 105: 1195-7.
- 4) 金澤伸雄. Blau 症候群. 長井苑子 編. 最新医学別冊 新しい診断と治療の ABC, 3 サルコイドーシス. 改訂第 2 版, 大阪: 最新医学社. 2012, p.210-8.
- 5) Kambe N, Nishikomori R, Kanazawa N. The cytosolic pattern-recognition receptor Nod2 and inflammatory granulomatous disorders. *J Dermatol Sci* 2005; 39: 71-80.
- 6) Matsuda T, Kambe N, Ueki Y, et al. Clinical characteristics and treatment of 50 cases of Blau syndrome in Japan confirmed by genetic analysis of the *NOD2* mutation. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 1492-9.
- 7) Kanazawa N, Tchernev G, Kambe N. Monogenic early-onset sarcoidosis is no longer a variant of "idiopathic" sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: 164-5.
- 8) 日本小児リウマチ学会 編. ブラウ (Blau) 症候群. 自己炎症性疾患ガイドライン 2017. 東京: 診断と治療社, 2017, p.72-81.
- 9) Matsuda T, Kambe N, Takimoto-Ito R, et al. Potential benefits of TNF targeting therapy in Blau syndrome, a NOD2-associated systemic autoinflammatory granulomatosis. *Front Immunol* 2022; 13: 895765.
- 10) Takada S, Kambe N, Kawasaki Y, et al. Pluripotent stem cell models of Blau syndrome reveal an IFN- γ -dependent inflammatory response in macrophages. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 339-49. e11.
- 11) Kitagawa Y, Kawasaki Y, Yamasaki Y, et al. Anti-TNF treatment corrects IFN- γ -dependent proinflammatory signatures in Blau syndrome patient-derived macrophages. *J Allergy Clin Immunol* 2022; 49: 176-188. e7.