

臨床講義



自己炎症性疾患

金澤 伸雄*

● はじめに

「自己炎症性疾患 (autoinflammatory diseases)」は、自己免疫疾患 (autoimmune diseases) が獲得免疫の制御異常によるのに対して、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 1999 年に提唱された、まだ新しい疾患概念です¹⁾。家族性地中海熱などの「遺伝性周期熱症候群 (hereditary periodic fever syndrome)」をプロトタイプとし、発熱や皮疹、関節炎などの症状を呈し、感染症やアレルギー、膠原病などに似ますが、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す。その多くは単一遺伝子変異による遺伝性の稀少疾患ですが、多遺伝子性と考えられ非遺伝性の疾患や、モザイク変異による後天性の疾患も見出されています。ただし、肥満における飽和脂肪酸や、環状肉芽腫における変性コラーゲンなど、“self”としての自己成分 (内因性リガンド) に対して toll 様受容体などを介して反応する炎症応答は、「自然炎症 (homeostatic inflammation)」とよばれ、自己炎症とは区別されます。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 (自動)”や“autonomous (自律)”の意味と捉えれば、その違いがわかりやすくなります²⁾。

本稿で紹介する、難病指定を受ける代表的な遺伝性自己炎症性疾患を表 1 に示します。そのほかにも、汎発性膿疱性乾癬を呈する IL-36 受容体ア

ンタゴニスト欠損症 (deficiency of interleukin thirty-six receptor antagonist ; DITRA) や遺伝性血管性浮腫 (hereditary angioedema ; HAE) など、難病指定を受ける重要な遺伝性自己炎症性疾患がありますが、通常は別に扱われます。一方、次世代シーケンサーを用いた全ゲノム解析やエキソーム解析により、それまで遺伝性と考えられていなかった孤発例においても新たな遺伝子変異が発見され、例えば E1 ユビキチンリガーゼをコードする *UBAI* 遺伝子が単球・顆粒球などのミエロイド系細胞に特異的に体細胞モザイク変異をおこすことで発症する VEXAS (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic) 症候群など、まだまだ新たな疾患概念が生まれています³⁾。皮膚病変はこれらの疾患の重要な特徴であり、診断の手掛かりとなるため、紅斑症や蕁麻疹、肉芽腫症、好中球性皮膚症、凍瘡・血管炎など、よくみられる皮膚症状から自己炎症性疾患を分類することで、その背景にある遺伝子異常や炎症制御異常との関連を理解しようという試みもなされています (表 2)⁴⁾。では、この分類に沿って、各疾患について詳しくみていきましょう。

① 自己炎症性紅斑症

■ 1. 家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever ; FMF)

ローマ時代より地中海世界で知られてきた疾患で、本邦でももっとも多い遺伝性自己炎症性疾患です。2~3 日で自然に軽快する、発熱と胸痛や腹

* Nobuo KANAZAWA, 兵庫医科大学, 皮膚科学教室, 主任教授

Key words 遺伝性自己炎症性疾患, 指定難病, インフラマソーム, NLR ファミリー, I 型 IFN

表 1 難病指定を受ける代表的な遺伝性自己炎症性疾患

疾患	家族性地中海熱 (FMF)	高IgD症候群 (HIDS)	TNF 受容体関連週期性症候群 (TRAPS)	クリオピリン関連週期熱症候群 (CAPS)			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	中継・西村 症候群	遺伝性自己炎症疾患			
				家族性寒冷自己炎症性症候群 (FCAS)	Muckle-Wells 症候群	慢性乳児神経皮膚関節 (CINCA) 症候群				Aicardi-Goutières 症候群	アデノシンデアミナーゼ-2 (ADA2) 欠損症	NLRC4 異常症	A20 ハプロ不全症
皮膚症状	丹毒様紅斑	紅斑	(筋肉痛に伴う) 移動性紅斑	蕁麻疹様紅斑			苔癬様丘疹 結節性紅斑	壊疽性膿皮症 膿腫性痤瘡	凍瘡様紅斑 結節性紅斑 脂肪萎縮	凍瘡様紅斑	蕁麻疹様紅斑 Raynaud 症状	蕁麻疹様紅斑 水疱	瘡痂様皮疹 結節性紅斑 口腔アフタ 外陰部潰瘍
遺伝形式	劣性・優性	劣性	優性	優性 (まれにモザイク)			優性 (まれにモザイク)	優性	劣性	劣性・優性	劣性	優性	優性
責任遺伝子	<i>MEFV</i>	<i>MVK</i>	<i>TNFRSF1A</i>	<i>NLRP3</i>			<i>NOD2</i>	<i>PSTPIP1</i>	<i>PSMB8, PSMA3, PSMB4, PSMB9, PSMB10, PSMG2, POMP</i>	<i>TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, ADAR, IFIH1, LSM11, RNU7-1</i>	<i>ADA2</i>	<i>NLRC4</i>	<i>TNFAIP3</i>
発症年齢	幼児～青年	乳幼児	幼児～成人	乳児～青年	乳児～青年	新生児～乳児	幼児	幼児	乳幼児	新生児～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, 胸痛 移動性筋肉痛 結膜炎 関節痛	関節痛 結膜充血	関節炎 感音性難聴	無菌性髄膜炎 成長軟骨異常増殖	関節炎 ぶどう膜炎	反復性化膿性無菌性関節炎 針反応	大脳基底核石灰化 脂肪萎縮 関節拘縮	頭蓋内石灰化 早発性脳症 癡癡 発達遅滞 自己免疫疾患	麻痺, 痺れ 視力障害 筋痛 関節痛	関節痛, 肺炎 マクロファージ活性化症候群	消化管潰瘍 ぶどう膜炎 関節炎 自己免疫疾患
アミロイドーシス	++	+	++	+	++	+	-	-	-	-	-	+	-
治療	コルヒチン, カナキマブ	ステロイド, カナキマブ	ステロイド, カナキマブ	ステロイド, カナキマブ			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, JAK 阻害薬	TNF α 抗体, 骨髄移植	ステロイド, カナキマブ	ステロイド, コルヒチン, TNF α 抗体
指定難病	266	267	108	106			110	269	268	325			

表 2 皮膚症状別に分類した遺伝性自己炎症性疾患と関連疾患

自己炎症性紅斑症
・家族性地中海熱 (FMF)
・高IgD症候群 (HIDS)
メバロン酸キナーゼ欠損症 (MKD)
・TNF受容体関連周期性症候群 (TRAPS)
自己炎症性蕁麻疹
・クリオピリン関連周期熱症候群 (CAPS)
家族性寒冷自己炎症性症候群 (FCAS)
Muckle-Wells 症候群
慢性乳児神経皮膚関節 (CINCA) 症候群
・NLRC4 異常症
自己炎症性肉芽腫症
・Blau 症候群
若年発症サルコイドーシス
自己炎症性好中球性皮膚症
・化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ (PAPA) 症候群
高亜鉛・高カルプロテクチン血症 (Hz/Hc)
PSTPIP 関連骨髄関連炎症 (PAMI) 症候群
関連疾患: PASH 症候群, PAPASH 症候群, PsAPASH 症候群, PASS 症候群, PAC 症候群, 好中球性皮膚症を伴うピリン関連自己炎症性疾患 (PAAND)
・A20 ハプロ不全症 (HA20)
自己炎症性脂肪萎縮症
・中條・西村症候群
プロテアソーム関連自己炎症性症候群 (PRAAS)
脂肪萎縮と発熱を伴う慢性非典型的な好中球性皮膚症 (CANDLE) 症候群
関連疾患: 免疫不全を伴う PRAAS (PRAAS-ID)
自己炎症性凍瘡・血管炎
・Aicardi-Goutières 症候群 (AGS)
関連疾患: 乳児発症 STING 関連血管炎 (SAVI), 家族性凍瘡様ループス (FCL)
・アデノシンデアミナーゼ-2 (ADA2) 欠損症

痛を伴う漿膜炎発作を特徴とします。発作時のみ血清アミロイドなどの炎症マーカーが陽性になりますが、無治療ではアミロイドーシスによる不可逆性の機能不全をきたすことがあり、注意を要します。皮疹として丹毒様紅斑が有名ですが、まれにしかみられません。従来、常染色体潜性遺伝性とされ、1997年に原因としてピリン (pyrin) をコードする *MEFV* 遺伝子変異が同定されました⁵⁾。ただ、*MEFV* 遺伝子には健常者でもよくみられる多型が多く、エキソン10のまれな変異 (M680I, M694I, M694V, V726A) 以外は診断に直結するものではないことに注意を要します。

ピリンは当初、後述する NLRP3 インフラマソーム (inflammasome) の抑制因子として働くと考えられましたが、孤発性や顕性遺伝性の場合、独自に ASC とプロカスペーゼ1と会合して形成するピリンインフラマソームが異常に活性化

し、IL-1 β が過剰産生されると考えられています (図1)。コルヒチンが有効で診断基準にも取り入れられていますが、副作用などで使用できない例やコントロール不良例では抗 IL-1 β 抗体のカナキマブ (イラリス[®]) が有効で保険適用となっています。

■2. 高IgD症候群 (hyper-IgD syndrome; HIDS)

オランダ型の遺伝性周期熱症候群とよばれた非常にまれな疾患です。HIDS と命名されたように血清 IgD 高値が特徴的ですが、必発ではありません。HMG-CoA からのコレステロール合成経路の中間で働くメバロン酸キナーゼをコードする *MVK* 遺伝子のホモ接合性機能喪失型変異による、常染色体潜性遺伝性疾患です⁶⁾。活性を完全に欠損すると、先天性代謝異常症であるメバロン酸尿症となりますが、HIDS とあわせてメバロン酸キナーゼ欠損症 (mevalonate kinase defi-

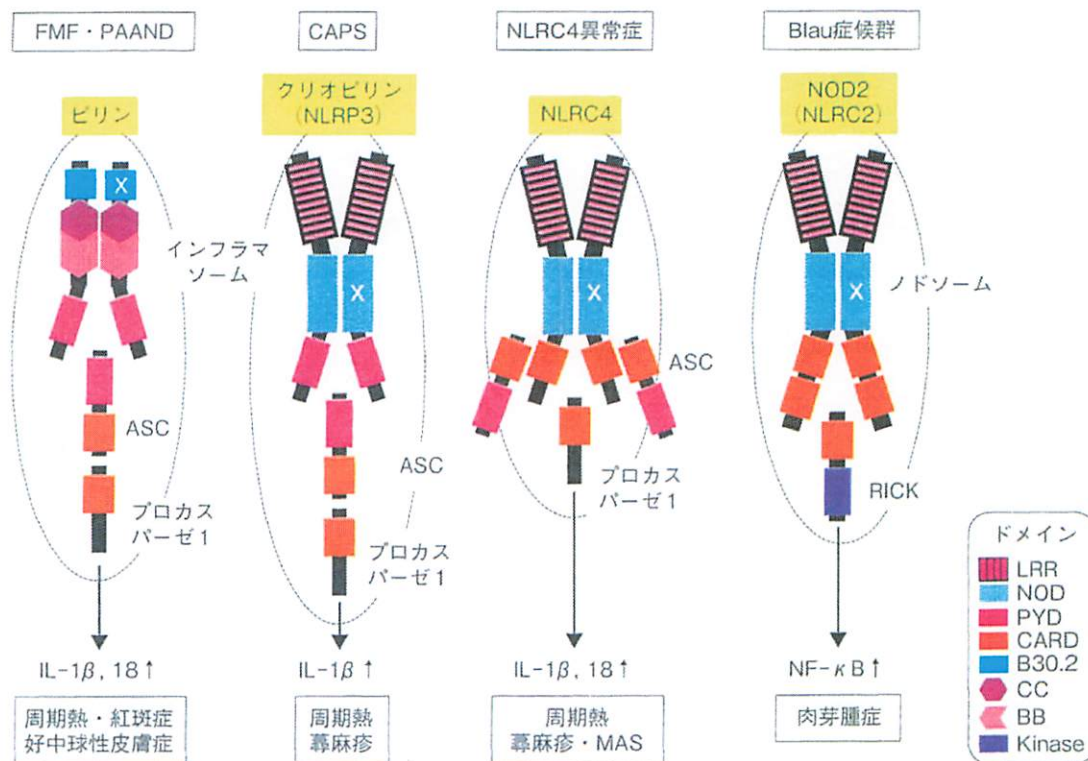


図1 ピリンと各種 NLR ファミリーパターン認識受容体の変異による遺伝性自己炎症性疾患：X はヘテロ接合性変異を示す。

ciency ; MKD) ともよばれます。HIDS では乳児期早期に発症する反復性発熱と有痛性リンパ節腫脹、腹部症状、関節炎を呈し、紅斑や紫斑を伴うこともあります。メバロン酸尿症になると、これらの症状に加え先天奇形や精神発達障害を伴い重症となります。診断基準に発作時の尿中メバロン酸高値とメバロン酸キナーゼ活性低下が含まれますが、測定可能な施設は限られます。

メバロン酸キナーゼ活性の低下により、メバロン酸が蓄積し、その後の中間代謝物が減少しますが、特にゲラニルゲラニルピロリン酸が減少し、NLRP3 インフラマソームを制御する Rho GTPase のゲラニルゲラニル化が低下することによって、IL-1 β による炎症を生じるとされます。軽症例には HMG-CoA 還元酵素阻害薬であるスタチンも用いられますが、ステロイド無効例にはやはりカナキマブが有効で、保険適用となっています。

■3. TNF 受容体関連周期性症候群 (TNF receptor-associated periodic syndrome ; TRAPS)

常染色体顕性の遺伝性周期熱症候群とよばれ、I 型 TNF 受容体をコードする *TNFRSF1A* 遺伝子

のヘテロ接合性変異が見出されたことから、自己炎症の概念が提唱される契機となった疾患です¹⁾。比較的長い弛張熱発作を繰り返す、胸痛、腹痛、関節痛、移動性の筋肉痛とそれに伴う紅斑、結膜炎を呈します。若年性特発性関節炎や成人 Still 病との鑑別を要し、アミロイドーシスの合併にも注意が必要です。

当初、変異によって、細胞膜上に発現する TNF 受容体の細胞外領域が切断されず負のフィードバックがかからなくなることが本疾患の原因と考えられ、抗 TNF α 製剤が治療に用いられました。しかし最近では、変異した TNF 受容体が細胞内に蓄積することに伴う活性酸素ストレスから、MAP キナーゼを介した炎症とともにインフラマソームを介した IL-1 β 産生が生じると考えられています。ステロイド減量が難しい症例ではやはりカナキマブが有効であり、保険適用となっています。



図2 クリオピリン関連周期熱症候群の臨床像：全身の蕁麻疹様紅斑 (a, b) と膝の骨過形成 (c) を認める。
(文献2)より引用)

② 自己炎症性蕁麻疹

■1. クリオピリン関連周期熱症候群 (cryopyrin-associated periodic syndrome ; CAPS)

クリオピリン (cryopyrin) をコードする *NLRP3* 遺伝子のヘテロ接合性機能獲得型変異による常染色体顕性遺伝性疾患です⁷⁾。寒冷曝露後に蕁麻疹とともに悪寒、発熱、関節痛、筋肉痛を伴う発作を繰り返す、軽症型の家族性寒冷自己炎症性症候群 (familial cold-induced autoinflammatory syndrome ; FCAS), 寒冷曝露に関係なくこれらの症状を伴う蕁麻疹発作を繰り返す、感音性難聴と腎アミロイドーシスをきたす中等症型のマックル・ウェルズ (Muckle-Wells) 症候群、乳児期発症の蕁麻疹様皮疹、慢性髄膜炎、関節炎を3主徴とする重症型の慢性乳児神経皮膚関節 (chronic infantile neurological cutaneous articular ; CINCA) 症候群からなります (図2-a~c)。通常の遺伝子検査で変異がみられなくても、精査により体細胞モザイク変異が検出されることがあり、特に遅発性の場合はミエロイド系細胞優位に変異が検出されることが報告されています⁸⁾⁹⁾。

クリオピリン/*NLRP3* は、核酸や尿酸結晶など

さまざまな危険・傷害刺激に反応する、NOD様受容体 (NOD-like receptor ; NLR) ファミリーに属する細胞内パターン認識受容体で、刺激を受けて活性化するとASCとプロカスペーゼ1と会合してインフラマソームとよばれる複合体を形成し、すでに細胞内に蓄えられていたプロIL-1 β からIL-1 β を切り出して細胞外に放出するとともに、ピロトーシス (pyroptosis) とよばれる細胞死を誘導します (図1, 3)。

CAPSでは、遺伝子変異によって*NLRP3*インフラマソームが異常に活性化し、IL-1 β が過剰に産生されることが主な病因であり、カナキヌマブや本邦未承認のIL-1受容体アンタゴニスト (IL-1 receptor antagonist ; IL-1Ra) 製剤が著効します。

ちなみにIL-1RaはIL-1 α/β と相同性が高く、炎症時に新たにmRNA産生が誘導され遅れて分泌されてIL-1 α/β と受容体との結合を拮抗的に阻害します (図3)。IL-1Ra欠損症 (deficiency of IL-1Ra ; DIRA) は生後間もなくからの膿疱症、骨髄炎、骨膜炎を特徴とする常染色体潜性遺伝性の自己炎症性疾患で¹⁰⁾、小児慢性特定疾病に登録されていますが、本邦での報告はなく指定難病としての登録はありません。

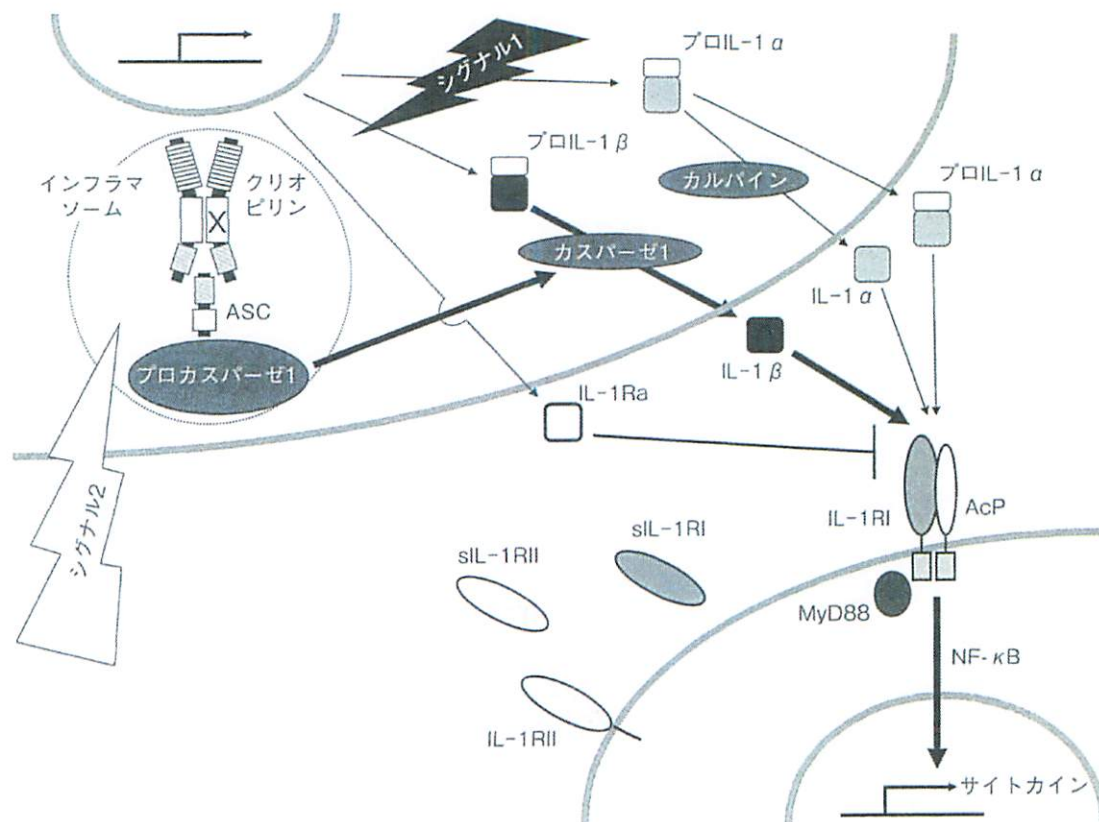


図3 *NLRP3* 変異による $IL-1\beta$ 過剰応答メカニズム：*NLRP3* インフラマソームの異常活性化のため、太い矢印に従って $IL-1\beta$ 過剰応答性炎症が発現する。遅れて分泌される $IL-1Ra$ のほか、可溶性受容体やデコイ受容体も $IL-1\beta$ 抑制因子として機能する。

■2. *NLRC4* 異常症

NLRC4 遺伝子のヘテロ接合性変異によって発症する、若年発症の周期熱や関節痛を伴う寒冷蕁麻疹¹¹⁾や乳児期発症の反復性腸炎、マクロファージ活性化症候群 (macrophage activation syndrome; MAS)¹²⁾などを総称し、*NLRC4* 異常症とよびます。特に寒冷蕁麻疹は、FCASにおけるFCASと似ることから、FCAS4ともよばれます。ちなみに、FCAS2は*NLRP12*、FCAS3は*PLCG2* 遺伝子の変異が原因です。

NLRC4 は、*NLRP3* や *NOD2* と同様、NLRファミリーの細胞内パターン認識受容体に属し、細菌の鞭毛成分を認識します。*NLRC4* は *NOD2* (*NLRC2*) と同様にエフェクタードメインとしてカスパーゼリクルートドメイン (caspase recruitment domain; CARD) をもちますが、ピリンドメイン (pyrin domain; PYD) をもつ *NLRP3* と同様に、活性化するとASCとプロカスパーゼ1と会合してインフラマソームを形成します (図1)。

変異による *NLRC4* インフラマソームの異常活性化によって、 $IL-1\beta$ とともに $IL-18$ の過剰産生がおこるために多彩な病像を呈すると考えられることから、カナキマブとともに $IL-18$ を抑える新しい薬剤の開発が期待されています。

③ 自己炎症性肉芽腫症

■1. ブラウ (Blau) 症候群

NOD2 (*NLRC2*) 遺伝子のヘテロ接合性機能獲得型変異による常染色体顕性遺伝性疾患です。乳幼児期に発症し、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫による特徴的な皮膚炎、関節炎、ぶどう膜炎を3主徴とします (図4-a~d)。従来、若年発症サルコイドーシス (early-onset sarcoidosis; EOS) とよばれていた疾患も含まれます¹³⁾。

NOD2 は、抗原提示細胞内において、細菌細胞壁ペプチドグリカンの共通成分であるムラミルジペプチド (muramyl dipeptide; MDP) によって活性化し、RICKというキナーゼを介してNF- κ B

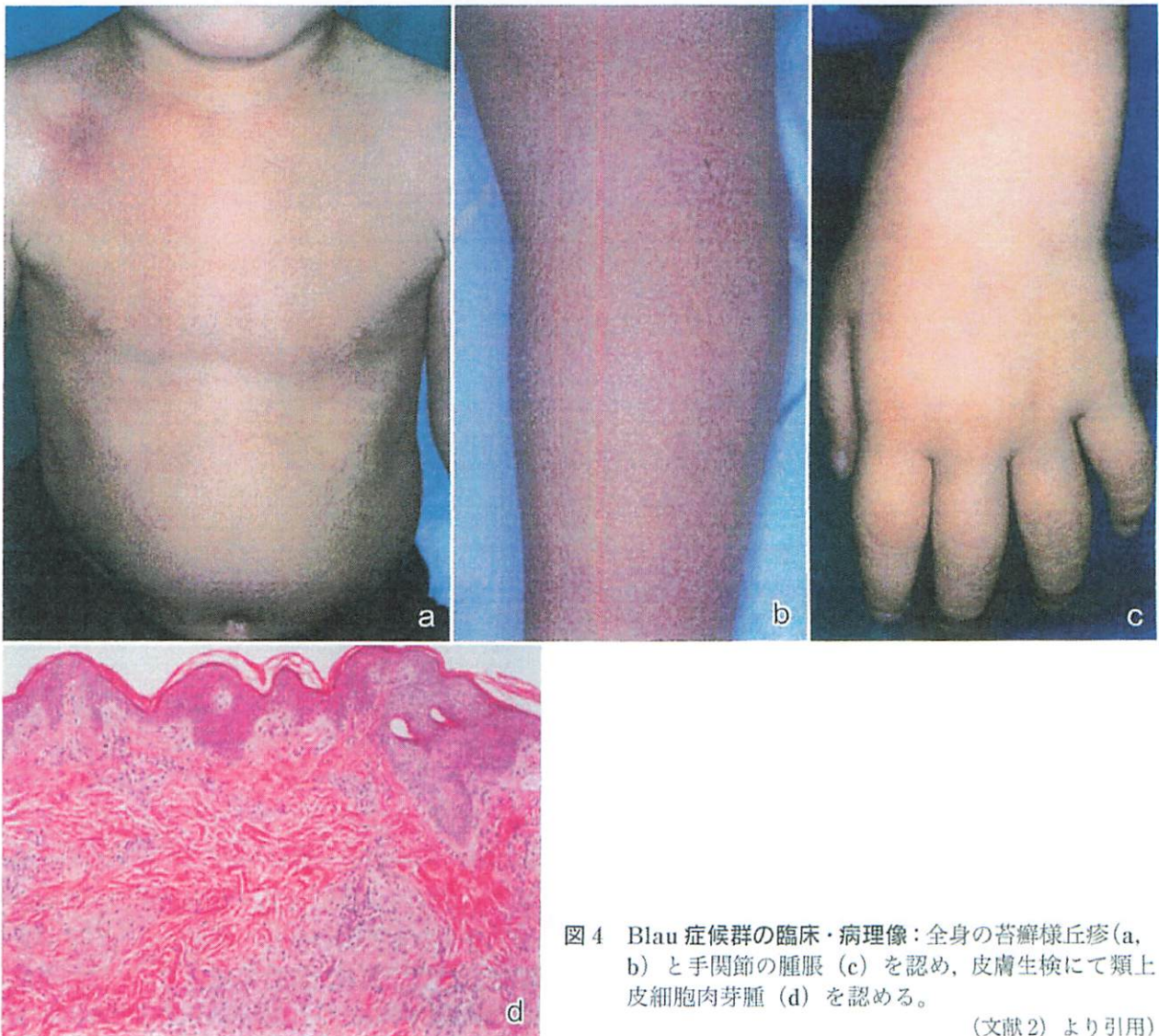


図4 Blau 症候群の臨床・病理像：全身の苔癬様丘疹(a, b)と手関節の腫脹(c)を認め、皮膚生検にて類上皮細胞肉芽腫(d)を認める。

(文献2)より引用)

の活性化を誘導するパターン認識受容体です。クリオピリン/NLRP3と同じくNLRファミリーに属し、Blau 症候群の原因となる変異はCAPSの原因となる*NLRP3*変異と構造的・機能的相同性を示します(図1)。Blau 症候群と同じく肉芽腫性炎症を示すCrohn病において認められる機能喪失型変異との違いなど、変異から肉芽腫形成に至る詳細なメカニズムは未だ不明です。単球のIL-1 β 産生能はむしろ低下しており¹⁴⁾、不可逆な関節変形や視力低下を予防するために抗TNF α 製剤が有用です¹⁵⁾。

④ 自己炎症性好中球性皮膚症

■1. 化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ(pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne; PAPA) 症候群とPAPA 関連疾患 *PSTPIP1* 遺伝子のヘテロ接合性機能獲得型変異によるまれな常染色体顕性遺伝性疾患で、幼児期に反復性化膿性無菌性関節炎で発症し、思春期になって壊疽性膿皮症、嚢腫性瘻瘻を順に発症します¹⁶⁾。特定の変異(E250K, E257K)によって成長障害や汎血球減少などを生じる重症の病態は、高亜鉛・高カルプロテクチン血症(hyperzincemia with hypercalprotectinemia; Hz/Hc)あるいは*PSTPIP1* 関連骨髄関連炎症症(*PSTPIP1*-asso-



図5 PASH 症候群の臨床像：間擦部の化膿性汗腺炎 (a) と下腿の壊疽性膿皮症 (b, c) を認める。

ciated myeloid-related inflammatory ; PAMI) 症候群とよばれます¹⁷⁾。そのほか、関節症状がなく皮膚症状のみで化膿性汗腺炎を伴う PASH (pyoderma gangrenosum, acne, suppurative hidradenitis) 症候群 (図 5-a~c)¹⁸⁾、PASH に化膿性関節炎を伴う PAPASH 症候群、PASH に乾癬性関節炎を伴う PsAPASH 症候群、PASH に脊椎関節炎を伴う PASS 症候群、さらに化膿性汗腺炎の代わりに潰瘍性大腸炎を伴う PAC 症候群など、多彩な PAPA 関連疾患が報告され、*PSTPIPI* のほかにも、家族性化膿性汗腺炎の原因である γ セクレターゼ遺伝子複合体を形成する *NCSTN* の変異や、*MEFV*、*NOD2* などにさまざまな変異や疾患関連多型が同定されています¹⁹⁾²⁰⁾。特に、*MEFV* の S242R, E244K 変異のヘテロ接合によって小児期から関節痛や筋痛を伴って発熱と好中球性皮膚症を繰り返す顕性遺伝性疾患は、好中球性皮膚症を伴うピリン関連自己炎症性疾患 (pyrin-associated autoinflammation with neutrophilic dermatosis ; PAAND) とよばれます²¹⁾。

PSTPIPI は、ピリンインフラマソームの制御因子として働くとともに、細胞骨格のアクチンとも会合し、両者のバランスによって炎症を制御しています。変異によってピリン制御機能が弱まると同時にアクチン機能が亢進することにより、特徴

的な好中球性炎症をおこすと考えられています。

■2. A20 ハプロ不全症 (haploinsufficiency for A20 ; HA20)

TNFAIP3 遺伝子のヘテロ接合性変異によって、そのコードする A20 が機能不全をきたして発症する、常染色体顕性遺伝性疾患です。新生児期から若年期に発熱、反復性口腔内アフタ、皮疹、関節痛、外陰部潰瘍、消化管潰瘍、ぶどう膜炎などの Behçet 病様症状を発症するとともに、橋本病や全身性エリテマトーデス、自己免疫性肝炎などの自己免疫疾患の併発もみられるのが特徴です²²⁾。

A20 は E3 ユビキチンリガーゼ活性と脱ユビキチン酵素活性をあわせもちますが、総体として $TNF\alpha$ シグナルを抑制的に制御することから、変異に伴うハプロ不全性機能低下によって、各種炎症性サイトカインの産生が亢進すると考えられています。

⑤ 自己炎症性脂肪萎縮症

■1. 中條・西村症候群とプロテアソーム関連自己炎症性症候群 (proteasome-associated autoinflammatory syndrome ; PRAAS)

免疫プロテアソームを構成する誘導型の $\beta 5i$ サブユニットをコードする *PSMB8* 遺伝子のホモ接合性変異による、常染色体潜性遺伝性疾患です。

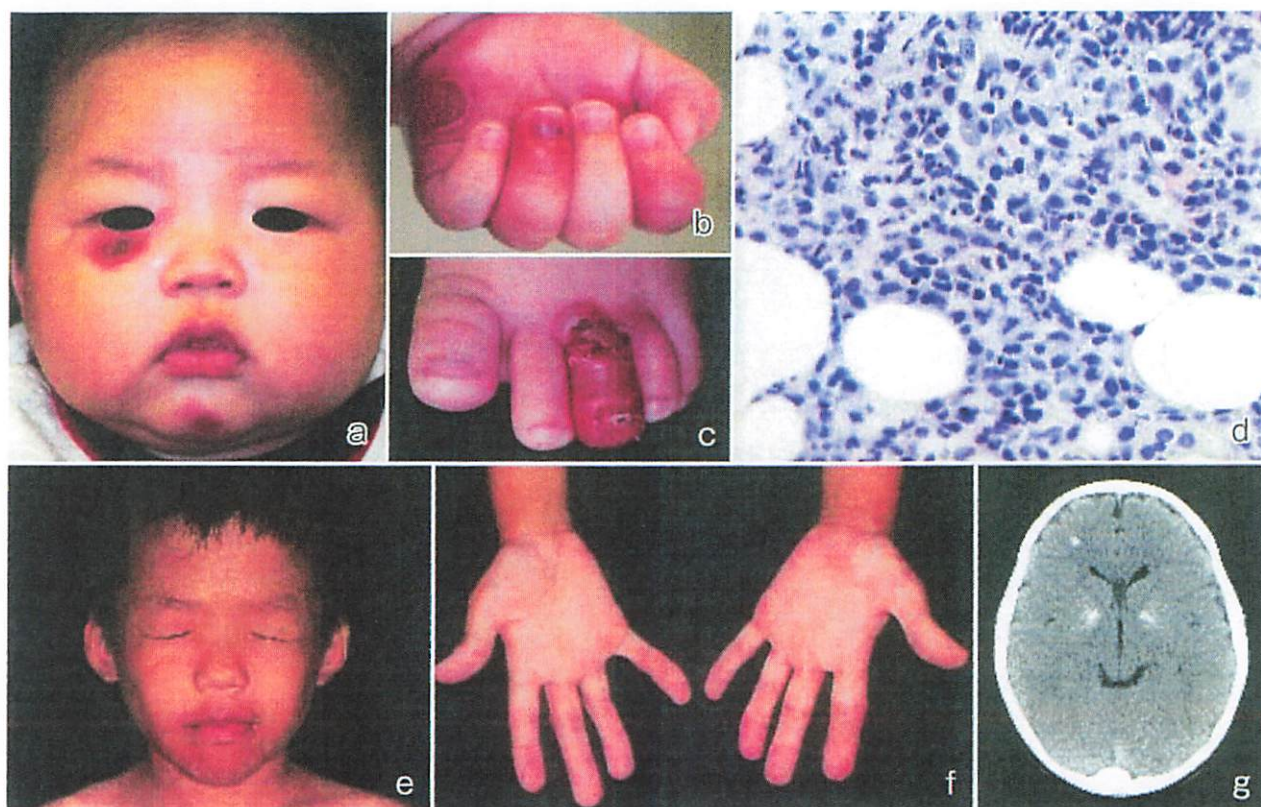


図6 中條・西村症候群の臨床像：顔面と手の凍瘡様皮疹（a～c）で発症し、徐々に顔面の痩せ（e）と長く節くれだった指（f）が目立つようになる。皮膚生検にて異型な好中球・組織球の浸潤（d）とCTにて大脳基底核石灰化（g）を認める。

（文献24）より引用）

幼小児期に特に冬季の手足や顔面の凍瘡様皮疹にて発症し、四肢・体幹の結節性紅斑様皮疹や筋炎、弛張熱を不定期に繰り返すとともに、徐々に上半身を中心とした脂肪筋肉萎縮が進行し、特徴的な痩せた顔貌・関節拘縮をきたします（図6-a～g）²³⁾。明らかな精神発達遅滞はありませんが、大脳基底核石灰化も特徴の1つです。1939年に世界で初めて本邦から報告された疾患で、血族婚が多いため限られた地域にのみみられます。長く本邦固有とされてきましたが、近年になって広く世界各国から、脂肪萎縮と発熱を伴う慢性非典型的好中球性皮膚症（chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature；CANDLE）症候群など、*PSMB8*だけでなくそれ以外のサブユニット（*PSMA3*, *PSMB4*, *PSMB9*, *PSMB10*）やプロテアーゼ複合体の形成に関わるシャペロン（*PSMG2*, *POMP*）遺伝子の変異による同一病態が報告されるようになり、あわせてプロテアソーム関連自己

炎症性症候群（PRAAS）と総称されます²⁴⁾²⁵⁾。

PSMB8 遺伝子は、免疫プロテアソームのコア粒子を構成する誘導型の $\beta 5i$ サブユニットをコードします。変異によって、 $\beta 5i$ のキモトリプシン活性が著しく低下するだけでなく、隣接するサブユニットとの接合面の変化のために複合体の形成不全がおり、免疫プロテアソームのすべての酵素活性が大きく低下する結果、分解されるべきユビキチン化・酸化蛋白質がマクロファージなど各種細胞内に蓄積することによって、I型IFN応答異常を特徴とする炎症と萎縮をきたします。それに対して、IFN受容体シグナルを抑えるJAK阻害薬の有効性が示されています。

最近筆者らは、誘導型の $\beta 1i$ サブユニットをコードする*PSMB9*遺伝子の新規ヘテロ接合性変異によって、免疫プロテアソームの酵素活性低下は部分的でユビキチン化蛋白質の蓄積も目立たないにもかかわらず、凍瘡様皮疹、大脳基底核石灰化のほかにも重症肺高血圧と獲得免疫不全を呈する



図7 Aicardi-Goutières 症候群の父子の臨床像：父 (b) 子 (a) とともに耳介と手足に凍瘡様皮疹を認めるが、手指の屈曲拘縮と足底の胼胝、大脳基底核石灰化は子 (a) にのみ認める。子は精神発達遅滞，父は認知症を伴った。

(a ならびに b の臨床像は文献 28) より引用)

本邦 2 症例を見出し、免疫不全を伴う PRAAS (PRAAS with immunodeficiency; PRAAS-ID) として報告しましたが、臨床的にも病態的にもその他の PRAAS とは異なると考えられます²⁶⁾。

6 自己炎症性凍瘡・血管炎

■1. エカルディ・グティエール (Aicardi-Goutières) 症候群と関連疾患

TREX1, *RNASEH2B*, *RNASEH2C*, *RNASEH2A*, *SAMHD1*, *ADAR*, *IFIH1*, *LSM11*, *RNU7-1* の 9 つの遺伝子のいずれかの変異による遺伝性早発性脳症であり、神経症状、脳内石灰化、髄液異常を特徴とします (図 7-a, b)²⁷⁾²⁸⁾。胎内感染が疑われる偽性 TORCH (toxoplasma, others, rubella, CMV, HSV) 症候群の 1 つであり、発熱、肝脾腫や凍瘡様皮疹などの神経外症状も伴います。*TREX1* は 3'-5' DNA エキソヌクレアーゼ、*RNASEH2* は RNA : DNA ハイブリッド RNA ヌクレアーゼ、*SAMHD1* は 3' エキソヌクレアーゼと dNTP トリホスフォヒドロラーゼ、*ADAR* は RNA アデノシンデアミナーゼ活性をもち、いずれも核酸の代謝に関わることから、その機能喪失

型変異により細胞内に DNA や RNA が蓄積してその応答シグナルが亢進することが病因と考えられます (図 8)。一方、*IFIH1* は dsRNA の細胞内受容体である MDA5 をコードすることから、その機能獲得型変異により dsRNA 応答シグナルが亢進することが病因と考えられます。さらに最近、U7 snRNP 複合体を構成する *LSM11* と U7 snRNA をコードする *RNU7-1* 遺伝子の機能獲得型変異が新たに報告されました。これらの変異は cGMP-AMP 合成酵素 (cyclic GMP-AMP synthase; cGAS) を活性化し、STING (stimulator of IFN genes) を介して I 型 IFN 産生を誘導します²⁹⁾。

さらに、STING をコードする *STING1* 遺伝子の機能獲得型変異によって生じる乳児発症 STING 関連血管炎 (STING-associated vasculopathy with onset in infancy; SAVI) では、乳児期から重篤な間質性肺炎や大血管炎をきたします³⁰⁾。一方、*TREX1*, *SAMHD1*, *STING1* 遺伝子のいずれかの変異によって生じる常染色体顕性遺伝性の家族性凍瘡様ループス (familial chilblain lupus; FCL) は、神経症状を欠き凍瘡様皮疹を呈する皮膚エリテマトーデスの一型ともされます

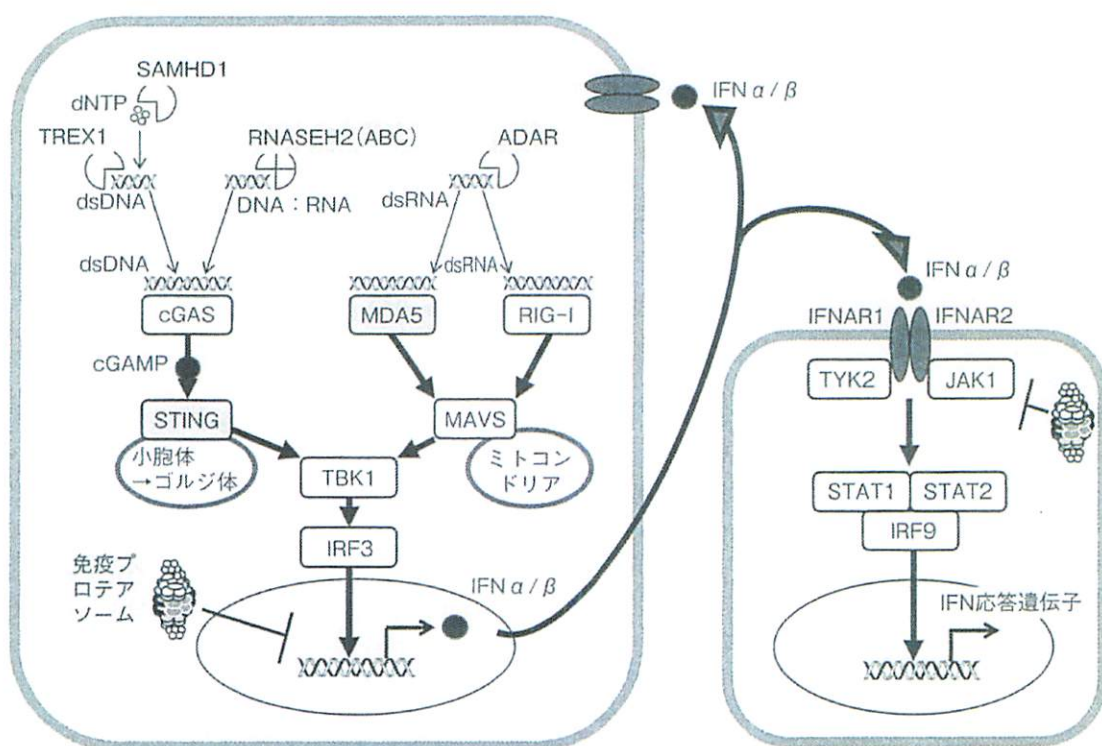


図8 核酸代謝・認識異常によるI型IFN過剰応答メカニズム：灰色で塗った、核酸の代謝に関わる酵素や、dsRNAを認識するMDA5、dsDNAシグナルの中継分子であるSTINGの変異により、太い矢印に従ってI型IFNの過剰応答性炎症が発現する。詳細は不明だが、免疫プロテアソーム異常はI型IFNの過剰産生と過剰反応の双方に関与するらしい。

が、脳動脈瘤を伴う症例もあり、注意が必要で
す³¹⁾。これらの疾患は、中條・西村症候群ととも
に、I型IFN応答が亢進していわゆるIFN signa-
tureを呈する、自己炎症性I型IFN異常症として
まとめられます。

■2. アデノシンデアミナーゼ-2 (adenosine deaminase-2; ADA2) 欠損症

ADA2遺伝子のホモ接合性機能喪失型変異による常染色体潜性遺伝性疾患であり、若年発症結節性多発動脈炎とよばれていたものです。ラクナ梗塞を特徴とする中小動脈炎による脳血管障害と、網状皮斑を特徴とする皮膚症状を主症状とします。発熱などの炎症症状を伴うことが多く、皮下結節、指趾の紫斑や壊疽、Raynaud症状、口内炎なども認めます³²⁾。血漿中ADA2活性の明らかな低下によって診断されます。

ADA2は増殖因子としてマクロファージの分化に作用することから、ADA2欠損によるマクロファージ分化異常が原因と考えられています。重篤な免疫不全を呈し、酵素補充療法が必要な

ADA欠損症と異なり、ADA2補充療法は実用化されていません。

● おわりに

難病指定を受けている遺伝性自己炎症性疾患を中心に、関連疾患について概説しました。それら難病の原因となる遺伝子変異については、かずさ遺伝子検査室での単独遺伝子あるいは鑑別診断を目的としたパネルでの複数遺伝子の検査が保険適用となっていますが、遺伝子検査にあたっては遺伝カウンセリング体制の整備が必要です。日本免疫不全・自己炎症学会のホームページ (<https://jsiad.org/>) には、実際の症例について、遺伝子検査の要否やその選択、紹介先などについて相談できるコーナーもあるので、診療・検査体制の最新情報について適宜確認してください。

文献

- 1) McDermott MF et al : Cell, 97 : 133-144, 1999
- 2) Kanazawa N, Furukawa F : J Dermatol, 34 : 601-618, 2007

- 3) Beck DB et al : N Engl J Med, 383 : 2628-2636, 2020
- 4) Kanazawa N : Front Immunol, 11 : 475, 2020
- 5) The International FMF Consortium : Cell, 90 : 797-807, 1997
- 6) Drenth JP et al : Nat Genet, 22 : 178-181, 1999
- 7) Hoffman HM et al : Nat Genet, 29 : 301-305, 2001
- 8) Saito MK et al : Arthritis Rheum, 52 : 3579-3585, 2005
- 9) Nishikomori R et al : Int Immunol, 31 : 649-655, 2019
- 10) Aksentijevich I et al : N Engl J Med, 360 : 2426-2437, 2009
- 11) Kitamura A et al : J Exp Med, 211 : 2385-2396, 2014
- 12) Canna SW et al : Nat Genet, 46 : 1140-1146, 2014
- 13) Kanazawa N et al : Blood, 105 : 1195-1197, 2005
- 14) Masumoto J et al : Arthritis Rheum, 60 : 2544-2545, 2009
- 15) Matsuda T et al : Front Immunol, 13 : 895765, 2022
- 16) Wise CA et al : Hum Mol Genet, 11 : 961-969, 2002
- 17) Holzinger D et al : J Allergy Clin Immunol, 136 : 1337-1345, 2015
- 18) Saito N et al : J Dermatol, 45 : e213-e214, 2018
- 19) Duchatelet S et al : Br J Dermatol, 173 : 610-612, 2015
- 20) Marzano AV et al : Br J Dermatol, 176 : 1588-1598, 2017
- 21) Masters SL et al : Sci Transl Med, 8 : 332ra45, 2016
- 22) Zhou Q et al : Nat Genet, 48 : 67-73, 2016
- 23) Arima K et al : Proc Natl Acad Sci USA, 108 : 14914-14919, 2011
- 24) Kunimoto K et al : Dermatology, 227 : 26-30, 2013
- 25) Brehm A et al : J Clin Invest, 125 : 4196-4211, 2015.
- 26) Kanazawa N et al : Nat Commun, 12 : 6819, 2021
- 27) Abe J et al : Rheumatology, 53 : 448-458, 2014
- 28) 花見由華ほか : Visual Dermatol, 16 : 133-135, 2017
- 29) Uggenti C et al : Nat Genet, 52 : 1364-1372, 2020
- 30) Liu Y et al : N Engl J Med, 371 : 507-518, 2014
- 31) Nohara T et al : Lancet Rheumatol, 2 : e724, 2020
- 32) Zhou Q et al : N Engl J Med, 370 : 911-920, 2014

特集 遺伝性皮膚疾患

アトピー性皮膚炎と鑑別を要する遺伝性疾患*

金澤 伸雄**

Key Words : atopic dermatitis (AD), hyper-IgE syndrome (HIES), hereditary diseases, Netherton syndrome, Wiskott-Aldrich syndrome (WAS)

はじめに

アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2021によると、アトピー性皮膚炎は「増悪と軽快を繰り返す瘙痒のある湿疹を主病変とし、患者の多くはアトピー素因を持つ」疾患と定義される¹⁾。特徴的な左右対称性の分布を示し、年齢により好発部位が異なる。乳児期あるいは幼児期に発症し小児期に寛解するものが多いが、一部は寛解することなく再発を繰り返し、痒みのある湿疹病変が慢性的に成人まで持続する。また「アトピー素因」とは、①気管支喘息、アレルギー性鼻炎・結膜炎、アトピー性皮膚炎のうち1つ以上の疾患の家族歴・既往歴、または②IgE抗体を産生しやすい素因、すなわち血中総IgE値とアレルギー特異的IgE抗体価の双方あるいはいずれかが高値であることとされるが、必須ではない¹⁾。

角層の周辺帯や天然保湿因子の形成に重要な *FILAGGRIN (FLG)* 遺伝子の変異が、尋常性魚鱗癬の原因となると同時に、アトピー性皮膚炎、さらには食物アレルギーなどのアレルギーマーチの発症と関連することが判明し、ドライスキンと呼ばれていた先天的な皮膚バリア不全が、「アト

ピー素因」の主な原因と考えられるようになった²⁾。皮膚バリアの機能不全のために、過敏症といわれるほど容易に皮膚炎症を起こし、また伝染性膿痂疹、伝染性軟属腫、カポジ水痘様発疹症などの皮膚感染症を合併しやすいとすれば、アトピー性皮膚炎自体、一種の自己炎症・免疫不全症と捉えることもできる。

ドライスキンをベースに、急性期の湿潤性病変から慢性期の苔癬化局面や痒疹など多彩な病変が混在し、抗原の反復刺激による2型ヘルパーT細胞 (type 2 helper T ; Th2) 型反応だけでなく、Th1, Th17, Th22 などさまざまなリンパ球やサイトカインが関与する複雑な炎症病態が想定されるが、特に、傷害された表皮細胞が分泌する IL-33, IL-25, thymic stromal lymphopoietin (TSLP) によって活性化した2型自然リンパ球 (type 2 innate lymphoid cells ; ILC2) が、Th2細胞とともに誘導する2型炎症反応が重要とされる¹⁾。皮膚バリア異常、アレルギー炎症、痒みが互いに増悪因子となって病態を形成する三位一体論が提唱され、三病態それぞれにかかわる多くの遺伝子の変化がアトピー性皮膚炎の遺伝性素因となり、それらの組み合わせによってアトピー性皮膚炎の発症リスクが上がると考えられるが、そのうちのいくつについては、単一遺伝子変異によってアトピー性皮膚炎様の皮膚症状を呈する遺伝性疾患を呈することが知られている。

Lyons と Milner は、Coca と Cooke が1923年

* Hereditary diseases that should be differentiated from atopic dermatitis.

** Nobuo KANAZAWA, M.D., Ph.D.: 兵庫医科大学皮膚科学教室〔〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1-1〕; Department of Dermatology, Hyogo Medical University, Nishinomiya, Hyogo 663-8501, JAPAN

表1 「原発性アトピー性疾患」の原因となる変異遺伝子

機能異常	変異遺伝子
皮膚バリアの破壊	<i>FLG</i> , <i>CDSN</i> , <i>DSG1</i> , <i>DSP</i> , <i>SPINK5</i>
細胞骨格子モデリングの異常	<i>WAS</i> , <i>WIPF1</i> , <i>ARPC1B</i> , <i>DOCK8</i> , <i>CARMIL2</i>
サイトカインシグナルの異常	<i>STAT3</i> , <i>STAT1</i> , <i>STAT5B</i> , <i>STAT5</i> , <i>STAT6</i> , <i>JAK1</i> , <i>TYK2</i> , <i>IL4RA</i> , <i>IL6ST</i> , <i>IL6R</i> , <i>TGFBR1</i> , <i>TGFBR2</i> , <i>ERBB2IP</i> , <i>ZNF341</i>
T細胞レパトアの制限	<i>RAG1</i> , <i>RAG2</i> , <i>DCLRE1C</i> , <i>ADA</i> , <i>IL2RG</i> , <i>IL7RA</i> , <i>CHD7</i> , <i>LIG4</i> , <i>ZAP70</i> , <i>22q11del</i>
T細胞受容体シグナルの異常	<i>ZAP70</i> , <i>CARD11</i> , <i>MALTI</i>
免疫寛容の破壊	<i>FOXP3</i> , <i>IL2RA</i> , <i>STAT5B</i> , <i>TGFBR1</i> , <i>TGFBR2</i> , <i>WAS</i> , <i>CARD11</i> , <i>STAT1</i>
肥満細胞の脱顆粒	<i>KIT</i> , <i>PLCG2</i> , <i>ADGRE2</i> , <i>TPSAB1</i>
代謝障害	<i>PGM3</i> , <i>CARD11</i> , <i>MALTI</i>

本稿で解説した変異遺伝子について太字下線で示す。

(文献³⁾より引用改変)

に提唱した定義に忠実に、単一遺伝子変異による1型アレルギー性疾患を「原発性アトピー性疾患」と命名し、総説にまとめている³⁾。その中で、変異に伴う病態を「皮膚バリアの破壊」、「細胞骨格子モデリングの異常」、「サイトカインシグナルの異常」、「T細胞レパトアの制限」、「T細胞受容体シグナルの異常」、「免疫寛容の破壊」、「肥満細胞の脱顆粒」、「代謝障害」の8つのカテゴリーに分類している(表1)。ガイドラインにおいては、アトピー性皮膚炎と鑑別すべき疾患として、各種皮膚疾患とともに、免疫不全による疾患として Wiskott-Aldrich 症候群(Wiskott-Aldrich syndrome; WAS)と高IgE症候群(hyper-IgE syndrome; HIES)、魚鱗癬とともに Netherton 症候群があげられているが、さらに小児においては Omenn 症候群と immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) 症候群もあげられている¹⁾。それらの発症メカニズムを知ることにより、アトピー性皮膚炎の複雑な病態を理解する一助となると期待される。また近年、2型炎症をより広く抑制できる Janus kinase (JAK) 阻害薬が小児アトピー性皮膚炎にも適応となり、アトピー性皮膚炎との鑑別を要する遺伝性疾患の中で、これら原発性免疫不全症の鑑別がますます重要となっている。本稿では、アトピー性皮膚炎と鑑別が必要な遺伝性疾患のうち、皮膚バリア異常や炎症・免疫制御異常によるこれらの原発性免疫不全症について紹介する。

Netherton 症候群 (OMIM # 256500)

先天性紅皮症、特異な毛髪異常、および高IgE血症を伴うアトピー症状を特徴とする、稀で重篤な常染色体潜性遺伝性皮膚疾患である(図1)⁴⁾⁵⁾。出生時または出生直後に全身の角化性紅皮症が出現し、新生児期に高張性脱水、低体温、極度の体重減少、気管支肺炎、敗血症など、命にかかわる合併症が頻繁に発生する。頭髪はまばらで折れやすく、毛幹の遠位部分が近位部分に陥入して特徴的な「竹」のような形状を呈し(bamboo hair)、診断的価値が高い。アトピー症状には、湿疹様皮疹、痒み、高IgE血症のほか、血管浮腫、蕁麻疹、花粉症、および好酸球増多症がある。小児期にも慢性紅皮症、持続性皮膚感染症や腸疾患の結果、栄養失調、代謝障害、成長障害がよくみられる。

Lymphoepithelial Kazal-type-related inhibitor (LEKTI) をコードする *SERINE PROTEASE INHIBITOR KAZAL-TYPE 5 (SPINK5)* 遺伝子の機能喪失型変異によって、表皮顆粒層上層において主にカリクレインファミリーのプロテアーゼが過剰に活性化する結果、フィラグリンの過剰な分解や細胞間接着に重要なデスモグレイン1の分解が起こり、角層が十分に形成されず剥離してしまうことで皮膚バリアが大きく破壊され、アトピー性皮膚炎様皮膚症状の発症につながるとされる。実際、*Kallikrein 5 (Klk5)* 顆粒層特異的のトランスジェニックマウスが *Spink5* ノックアウトマウスと同様に Netherton 症候群の表現型をよく再

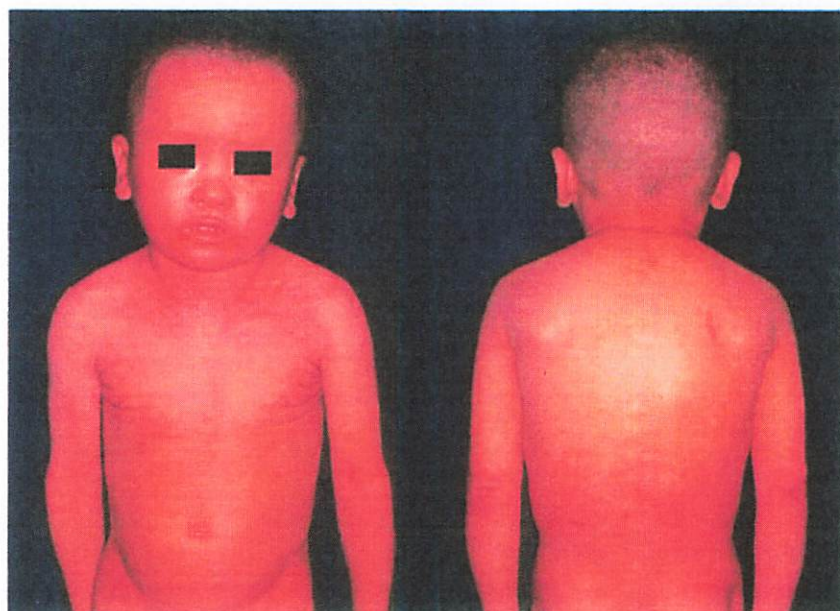


図1 Netherton 症候群(5歳男児)の臨床像
細かい落屑を伴う紅皮症を認める。

現することが報告されている⁶⁾⁷⁾。なお、*SPINK5*の多型は*FLG*同様にアトピー性皮膚炎や喘息と関連することが報告されている。

近年、アトピー性皮膚炎に有効な抗IL-4受容体抗体製剤であるデュピルマブが痒みに有効であった症例⁵⁾など、各種生物学的製剤の投与例が報告されており、免疫不全をきたさないデュピルマブの有効性が期待されている。

小児慢性特定疾病においては先天性魚鱗癬に分類されているが、LECTIは皮膚と粘膜表層のほか胸腺にも発現し、T細胞数に変化はないがその成熟異常によって、B細胞数の減少、IgG低値、IgE高値、natural killer(NK)細胞機能低下などの全身性免疫異常を呈すると考えられることから、指定難病においては先天性魚鱗癬とともに、原発性免疫不全症の「免疫不全を伴う特徴的な症候群」にも分類されている。なお、最新のInternational Union of Immunological Societies (IUIS)の原発性免疫不全症(human inborn errors of immunity)の分類(IUIS2022)では、HIESに分類されている⁸⁾。

Wiskott-Aldrich 症候群 (OMIM # 301000)

血小板減少, 湿疹, 易感染性を3主徴とす

るX染色体潜性遺伝性疾患で、通常男児に発症する⁹⁾。原因遺伝子の*WAS*がコードするWASP protein(WASP)は、Rhoファミリーのcell division cycle 42(CDC42)によって活性化されると、WASP-interacting protein(WIP)との会合が解けてactin-related protein 2/3 complex(Arp2/3 complex)と会合し、アクチン重合化を介して細胞移動や分裂を誘導する³⁾。WASPは主にリンパ球系と巨核球系細胞に発現することから、リンパ球における発現低下の有無、さらにその程度を検討することで診断、さらに重症度の予測が可能である。WIPをコードする*WIPF1*とArp2/3 complex subunit 1Bをコードする*ARPC1B*の機能喪失型変異によっても、古典的なWASとほぼ同じ表現型をとることが報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。

血小板減少は必発でサイズ減少を伴うことが多く、皮下出血などが初発症状として重要である。WASPの発現が低いながら保たれる例では血小板減少のみを呈し、X連鎖性血小板減少症と呼ばれる。一方、WASPを完全に欠損する重症例では、乳幼児期早期から湿疹病変を認め、皮下出血、皮膚感染症、環状紅斑、粘膜病変を伴うことがあり、アトピー性皮膚炎様ながらステロイド外用治療に抵抗性で難治である。易感染性の程度も症例によって異なるが、肺炎球菌やブドウ球

菌などの細胞外寄生菌やヘルペス属ウイルスによる感染が多い。複合型免疫不全を呈し、T細胞数の減少とCD3抗体に対する反応低下に加え、IgM低下、IgAとIgEの上昇、特異抗体産生低下を認め、さらにNK活性低下や好中球と単球の遊走能低下もみられる。アトピー性皮膚炎様皮膚症状も、T細胞分化異常によるTh2への偏位が原因と考えられる。

WASPの発現を認めず感染を繰り返す症例では、早期に造血幹細胞移植を考慮すべきで、5歳以上になると合併症のため成功率が低下することに留意しなければならない。小児慢性特定疾病、指定難病ともに原発性免疫不全症の「免疫不全を伴う特徴的な症候群」の筆頭にあげられている。IUIS2022では、WIP deficiency, Arp2/3-mediated filament branching defectとともに、Immunodeficiency with Congenital Thrombocytopeniaとして分類されている⁸⁾。

高IgE症候群 (OMIM # 147060, # 243700)

黄色ブドウ球菌を中心とする細胞外寄生菌による皮膚膿瘍と肺炎、新生児期から発症するアトピー性皮膚炎、血清IgE高値を呈し、やはり小児慢性特定疾病、指定難病ともに原発性免疫不全症の「免疫不全を伴う特徴的な症候群」に分類されている¹²⁾¹³⁾。常染色体顕性遺伝性のタイプは古典型(1型)とも呼ばれ、*SIGNAL TRANSDUCER AND ACTIVATOR OF TRANSCRIPTION 3 (STAT3)* 遺伝子のドミナントネガティブ変異によってIL-6, IL-10, IL-23などのシグナル伝達異常を生じ、Th17細胞とB細胞の分化やクラススイッチが障害されと考えられる。骨・結合組織の形成異常による特徴的な顔貌や側弯症、病的骨折、乳歯脱落遅延を伴い、肺炎の治癒後に嚢胞を形成するのが特徴である。皮疹は頭や体幹の膿疱性丘疹にはじまり痒痒や苔癬化を伴うようになるが、炎症の乏しい冷膿瘍を形成することもある。

一方、常染色体潜性遺伝性のタイプは2型と呼ばれ、小児慢性特定疾病、指定難病ともに*TYROSINE KINASE 2 (TYK2)* 変異によって高IgE血症と抗酸菌易感染性を示す¹⁴⁾と記載され

ているが、その後の解析でこの変異は高IgE血症と関係ないことが示され、現在はHIESの原因には含まれていない³⁾。IUIS2022では、Tyk2 deficiencyとしてmendelian susceptibility to mycobacterial disease (MSMD)に分類されている⁸⁾。

むしろ、Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)には、*DEDICATOR OF CYTOKINESIS 8 (DOCK8)* 遺伝子の機能喪失型変異による疾患がHIES2型として登録されている¹⁵⁾。DOCK8はCDC42結合分子として同定されたもので、WIPを介してWASPと会合しアクチン重合に働くが、単球とリンパ球、特に活性化T細胞に強く発現し、その欠損によってTh2に偏位するが血小板減少はきたさない。皮疹はより典型的なアトピー性皮膚炎に似ており、食物アレルギーや喘息も効率に合併する。*Dock8* ノックアウトマウスの解析により、DOCK8がアトピー性皮膚炎における痒みに重要とされるIL-31の産生に必須な転写因子の核移行を制御することでその発症を制御していることが示されている¹⁶⁾。ただ、DOCK8 deficiencyも、IUIS2022ではHIESではなくcombined Immunodeficiency (CID), generally less profound than severe CID (SCID)に分類されている⁸⁾。

さらに最近、STAT3のプロモーターに結合する転写因子である*ZINC FINGER PROTEIN 341 (ZNF341)*¹⁷⁾ や、IL-6受容体を形成するgp130をコードする*INTERLEUKIN 6 SIGNAL TRANSDUCER (IL6ST)*¹⁸⁾ とIL-6受容体α鎖をコードする*INTERLEUKIN 6 RECEPTOR (IL6R)* 遺伝子に機能喪失型変異¹⁹⁾、さらに*STAT6* 遺伝子に機能獲得型変異²⁰⁾を持つ症例が報告され、それぞれHIES3, 4, 5, 6型と呼ばれている。IUIS2022では、さらに前述のNetherton症候群のほか、ERBIN deficiency, TGFBR deficiency, PGM3 deficiency, CARD11 deficiencyがHIESとして分類されている⁸⁾。

Omenn症候群(OMIM # 603554)

生後間もなくからの湿疹様皮膚病変、リンパ節腫大、肝脾腫、易感染性などを特徴とし、*RECOMBINANT-ACTIVATING GENE 1 (RAG1)*, *RAG2*, あるいはArtemisをコードす

る *DNA CROSS-LINK REPAIR PROTEIN 1C (DCLRE1C)* などの複合型免疫不全症 (SCID) をきたす遺伝子のハイポモルフィックな変異によって発症する²¹⁾。責任遺伝子によって常染色体潜性あるいはX連鎖性遺伝形式をとる。T細胞分化機能不全による病態と残存するT細胞のオリゴクローナルな分化増殖による病態を合わせ持ち、免疫寛容破綻に伴う自己免疫疾患とTh2偏位に伴う血清IgE高値と好酸球増多症を示す。皮疹は重症アトピー性皮膚炎による紅皮症に似る。通常生後数か月以内に日和見感染を含むさまざまな重症感染症を発症するため、生後1年以内に造血幹細胞移植を行わなければ予後不良である。

IPEX症候群 (OMIM # 304790)

病名のとおり、X連鎖性に免疫調節異常、多腺性内分泌異常、腸症をきたす。乳児期に自己免疫性腸症による下痢で発症する例が多いが、新生児先天代謝異常マス・スクリーニングで甲状腺機能低下症が発見されたり、新生児糖尿病で発症することもある。自己免疫性溶血性貧血・血小板減少症・好中球減少症、自己免疫性腎炎・肝炎、重症筋無力症、全身性血管炎を合併することもある。血清IgE高値や好酸球増多を伴い、湿疹がしばしばみられることから、アトピー性皮膚炎との鑑別を要する。

古くから知られた乾燥皮膚、結膜充血、自己免疫性疾患を3主徴とする *scurfy* (「ふけだらけ」の意味) マウスの原因遺伝子の発見と同時期に、ともに *regulatory T (Treg)* 細胞の分化に必須の転写因子である *FORKHEAD BOX P3 (FOXP3)* 遺伝子の機能喪失型変異が原因であることが判明した²²⁾²³⁾。胸腺由来と誘導性Treg細胞の双方が欠損し、中枢性と末梢性免疫寛容がともに破綻することにより、多彩な自己免疫性、アレルギー性疾患を生じる。難治性下痢のため無治療では早期に死亡しうるため、免疫抑制療法後に造血幹細胞移植を行う例が多い。

小児慢性特定疾病においては炎症性腸疾患のうち自己免疫性腸症の代表とされるが、指定難病においては原発性免疫不全症の「その他の免疫調節障害」に分類されている。なお、IUIS2022

では *Regulatory T Cell Defects* に分類されている⁸⁾。

おわりに

アトピー性皮膚炎は非常にありふれた疾患で、診断は容易である。治療に難渋する症例も少なくなく、一度診断されてしまうと、十分な検査や鑑別を行わないまま難治性アトピー性皮膚炎として漫然と強力なステロイド外用を継続してしまいがちである。デュピルマブや複数のJAK阻害薬の内服が保険適用となり、悪性リンパ腫の鑑別の必要性は広く認識されるようになったが、アトピー性皮膚炎と診断できる症例の中に、稀ながら原発性免疫不全症が潜んでいることを認識し、特に若年発症例や重症例においては積極的に疑って必要な検査を行う必要がある。早期に正確に診断しないと手遅れになりうることを肝に銘じ、臨床症状や検査異常から病態、さらに原因となる遺伝子変異を推測し同定するスキルが求められる。

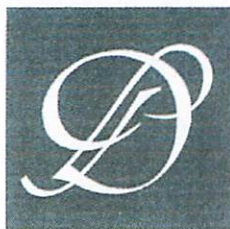
原発性免疫不全症の研究は日進月歩であり、まだまだ新しい遺伝子変異に基づく新しい病態が報告され、常にアップデートされている⁸⁾。アトピー性皮膚炎は病的にはかなりヘテロな疾患と考えられ、その病態にはまだまだ未解明の部分が多くあることから、これら単一遺伝子変異によってアトピー性皮膚炎様皮膚症状を呈する疾患の発症メカニズムを解明することにより、複雑なアトピー性皮膚炎のさらなる病態解明や新たな創薬につながることを期待される。

文 献

- 1) 佐伯秀久, 大矢幸弘, 古田淳一, ほか (日本皮膚科学会・日本アレルギー学会アトピー性皮膚炎診療ガイドライン作成委員会). アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2021. 日皮会誌 2021; 131: 2691.
- 2) O'Regan GM, Sandilands A, McLean WH, Irvine AD. Filaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 689.
- 3) Lyons JJ, Milner JD. Primary atopic disorders. *J Exp Med* 2018; 215: 1009.
- 4) Chavanas S, Bodemer C, Rochat A, et al. Mutations in SPINK5, encoding a serine protease inhibitor,

- cause Netherton syndrome. *Nat Genet* 2000 ; 25 : 141.
- 5) Yang T, Liang D, Koch PJ, et al. Epidermal detachment, desmosomal dissociation, and destabilization of corneodesmosin in *Spink5*^{-/-} mice. *Genes Dev* 2004 ; 18 : 2354.
 - 6) Furio L, de Veer S, Jaillet M, et al. Transgenic kallikrein 5 mice reproduce major cutaneous and systemic hallmarks of Netherton syndrome. *J Exp Med* 2014 ; 211 : 499.
 - 7) Inaba Y, Kanazawa N, Muraoka K, et al. Dupilumab Improves Pruritus in Netherton Syndrome : A Case Study. *Children (Basel)* 2022 ; 9 : 310.
 - 8) Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity : 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* 2022 ; 42 : 1473.
 - 9) Derry JM, Ochs HD, Francke U. Isolation of a novel gene mutated in Wiskott-Aldrich syndrome. *Cell* 1994 ; 78 : 635.
 - 10) Kahr WH, Pluthero FG, Elkadri A, et al. Loss of the Arp2/3 complex component ARPC1B causes platelet abnormalities and predisposes to inflammatory disease. *Nat Commun* 2017 ; 8 : 14816.
 - 11) Lanzi G, Moratto D, Vairo D, et al. A novel primary human immunodeficiency due to deficiency in the WASP-interacting protein WIP. *J Exp Med* 2012 ; 209 : 29.
 - 12) Holland SM, DeLeo FR, Elloumi HZ, et al. STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. *New Eng J Med* 2007 ; 357 : 1608.
 - 13) Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S, et al. Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature* 2007 ; 448 : 1058.
 - 14) Minegishi Y, Saito M, Morio T, et al. Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity. *Immunity* 2006 ; 25 : 745.
 - 15) Zhang Q, Davis JC, Lamborn IT, et al. Combined immunodeficiency associated with DOCK8 mutations. *N Eng J Med* 2009 ; 361 : 2046.
 - 16) Yamamura K, Uruno T, Shiraishi A, et al. The transcription factor EPAS1 links DOCK8 deficiency to atopic skin inflammation via IL-31 induction. *Nat Commun* 2017 ; 8 : 13946.
 - 17) Béziat V, Li J, Lin JX, et al. A recessive form of hyper-IgE syndrome by disruption of ZNF341-dependent STAT3 transcription and activity. *Sci Immunol* 2018 ; 3 : eaat4956.
 - 18) Schwerd T, Twigg SR, Aschenbrenner D, et al. A biallelic mutation in *IL6ST* encoding the GP130 coreceptor causes immunodeficiency and craniosynostosis. *J Exp Med* 2017 ; 214 : 2547.
 - 19) Spencer S, Bal SK, Egner W, et al. Loss of the interleukin-6 receptor causes immunodeficiency, atopy, and abnormal inflammatory responses. *J Exp Med* 2019 ; 216 : 1986.
 - 20) Sharma M, Leung D, Momenilandi M, et al. Human germline heterozygous gain-of-function STAT6 variants cause severe allergic disease. *J Exp Med* 2023 ; 220 : e20221755.
 - 21) Villa A, Santagata S, Bozzi F, et al. Partial V(D) J Recombination Activity Leads to Omenn Syndrome. *Cell* 1998 ; 93 : 885.
 - 22) Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet* 2001 ; 27 : 20.
 - 23) Ramsdell F, Ziegler SF. FOXP3 and scurfy : how it all began. *Nat Rev Immunol* 2014 ; 14 : 343.

* * *



◆特集／基本のキ！紅斑の診かた・治しかた
紅斑の診療；紅斑を伴う自己炎症性疾患

金澤伸雄*

Key words : 遺伝子変異 (genetic mutations), 遺伝性周期熱 (hereditary periodic fever), 紅斑 (erythema), 自己炎症性疾患 (autoinflammatory diseases), 蕁麻疹 (urticaria), 凍瘡 (chilblain)

Abstract 自己炎症性疾患のプロトタイプである遺伝性周期熱症候群に伴う紅斑症のなかで、丹毒に似て熱感や赤みの強いものは家族性地中海熱、斑状丘疹状のものは高IgD症候群、筋肉痛に合わせて移動するものはTNF受容体関連周期性症候群に特徴的とされるが、いずれも出現頻度は高くない。寒冷刺激に伴って反復性・持続性の発熱と痒みのない蕁麻疹様紅斑を生じる場合にはクリオピリン関連周期熱症候群の3病型やNLRC4異常症を疑う。冬季の凍瘡様紅斑と進行性の脂肪萎縮や指趾短縮を認める場合は中條・西村症候群やエカルディ・グティエール症候群、レイノー症状や網状皮斑を呈する場合はADA2欠損症を疑う。家族性地中海熱は臨床診断が基本となるが、その他の疾患は遺伝子診断にて確定する。各疾患をよく理解し、難治性の反復性紅斑に対して、その臨床的特徴と発熱様式、皮膚外症状の組み合わせから、その原因となる遺伝子変異とそれに対する治療適用を想定することが重要である。

はじめに

自己炎症性疾患 (autoinflammatory diseases) は、自己免疫疾患 (autoimmune diseases) が獲得免疫の制御異常によるのに対し、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1999年に提唱された疾患概念である¹⁾。家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever : FMF) をはじめとする遺伝性周期熱 (hereditary periodic fever : HPF) 症候群をプロトタイプとし、発熱や皮疹、関節炎などの炎症症状を定期的あるいは不定期に繰り返す²⁾。感染症やアレルギー、膠原病などに似るが、原因となるような微生物やアレルゲン、自己抗体などは見出されない。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 (自動)”や“autonomous (自律)”の意味と捉えると理解しやすい。生殖細胞における単一

遺伝子変異による遺伝性自己炎症性疾患だけでなく、モザイク変異による軽症例や遅発例、全身型若年性特発性関節炎のような多遺伝子性・非遺伝性の疾患も含まれる。もともと臨床症状から症候群として定義された疾患に遺伝子変異が見出され、遺伝子疾患として定義し直されたものが多く、臨床と遺伝子の両面から診断基準が策定されているものの、境界例や非典型例・不全例も多く、診断に苦慮することが少なくない。

皮膚症状は、これら自己炎症性疾患の「見た目」を特徴付け、診断の手掛かりとなる重要な症候である。筆者は、自己炎症性疾患に伴う皮膚症状について、紅斑症や蕁麻疹、肉芽腫症、好中球性皮膚症、凍瘡・血管炎などの特徴で分け「自己炎症性皮膚疾患」と捉えることを提唱し、診断の手掛かりとするだけでなく、各皮膚症状の病態理解に役立てることを目指している³⁾。

皮膚科医として知っておくべき難病指定の各遺伝性自己炎症性疾患について、自己炎症性皮膚疾患としての分類とともに、具体的な皮膚症状を含

* Nobuo KANAZAWA, 〒663-8501 西宮市武庫川町1-1 兵庫医科大学皮膚科学教室, 主任教授

表 1. 指定難病となる遺伝性自己炎症性疾患

疾患	家族性地中海熱 (FMF)	高 IgD 症候群 (HIDS)	TNF 受容体関連周期性症候群 (TRAPS)	クリオピリン関連周期性熱症候群 (CAPS)			ブラウ症候群	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	遺伝性自己炎症疾患				
				家族性寒冷自己炎症性症候群 (FCAS)	マックル・ウェルズ症候群 (MWS)	慢性乳児神経皮膚関節 (CINCA) 症候群				エカルディ・グティエール症候群 (AGS)	ADA2 欠損症	NLRC4 異常症	A20 ハプロ不全症	
皮膚疾患	紅斑症			蕁麻疹			肉芽腫症	好中球性皮膚症	凍瘡・血管炎				蕁麻疹	好中球性皮膚症
皮膚症状	丹毒様紅斑	播種性斑状丘疹, 紫斑	(筋肉痛に伴う) 移動性浮腫性紅斑	蕁麻疹様紅斑			苔癬様丘疹, 結節性紅斑	壊疽性膿皮症, 嚢腫性瘻瘻	凍瘡様紅斑, 結節性紅斑, 脂肪萎縮	凍瘡様紅斑	網状皮斑, 皮下結節, 指趾壊疽, レイノー症状, 口内炎	蕁麻疹様紅斑	再発性口腔内アフタ, 瘻瘻様皮疹, 結節性紅斑, 外陰部潰瘍	
遺伝形式	潜性・顕性	潜性	顕性	顕性(稀にモザイク)			顕性(稀にモザイク)	顕性	潜性	潜性・顕性	潜性	顕性	顕性	
責任遺伝子	<i>MEFV</i>	<i>MVK</i>	<i>TNFRSF1A</i>	<i>NLRP3</i>			<i>NOD2</i>	<i>PSTPI1</i>	<i>PSMB8</i>	<i>TREX1, RNASEH2A, B, C, SAMHD1, ADAR, IFIH1, LSM11, RNU7-11</i>	<i>ADA2</i>	<i>NLRC4</i>	<i>TNFAIP3</i>	
発症年齢	幼児～青年	乳幼児	幼児～成人	乳児～青年	乳児～青年	新生児～乳児	幼児	幼児	乳幼児	新生児～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, 胸痛, 移動性筋肉痛, 結膜炎, 関節痛	関節痛, 結膜充血	関節炎, 感音性難聴	無菌性髄膜炎, 成長軟骨異常増殖	関節炎, ブドウ膜炎	反復性化膿性無菌性関節炎, 針反応	大脳基底核石灰化, 痩せ, 関節拘縮	頭蓋内石灰化, 早発性脳症, 痙攣, 発達遅滞, 自己免疫疾患	麻痺, 痺れ, 視力障害, 筋肉痛, 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, ブドウ膜炎, 関節炎, 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, 造血細胞移植	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, 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, JAK 阻害薬	TNF α 抗体, 造血細胞移植	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	
難病	266	267	108	106			110	269	268	325				

めた臨床的特徴について表1にまとめた。特徴的な皮膚症状を正しく理解し的確にその存在を把握するだけでなく、発熱やその他の随伴する皮膚外症状と関連付けることで、臨床的に各自己炎症性疾患を疑い、最適な遺伝子診断と治療につなげることが可能となる。

本稿のテーマである「紅斑」については、表1にあるように、ほぼすべての疾患で何らかの紅斑がみられるが、本稿では、肉芽腫症と好中球性皮膚症を除いた紅斑症、蕁麻疹、凍瘡・血管炎を呈する疾患について、臨床・検査所見と遺伝子変異に基づく病態理解をふまえ、診かたと治しかたについて解説する。なお、各疾患の診断基準と重症度分類の詳細については、難病情報センターのホームページ(<https://www.nanbyou.or.jp>)を参照されたい。

自己炎症性紅斑症

紅斑は、真皮上層の細小血管の拡張充血によって生じる、均一に赤く平らな皮疹をいい、ガラス板で圧迫すると消失するのを特徴とする。HPF症候群に伴う紅斑症のなかでも、溶連菌感染による丹毒に似て熱感や赤みの強いものはFMF、血管炎による斑状丘疹状のものは高IgD症候群(hyper-IgD syndrome: HIDS)、筋肉痛に合わせて移動するものはTNF受容体関連周期性症候群(TNF receptor-associated periodic syndrome: TRAPS)に特徴的とされる(図1)⁴⁾が、いずれも出現頻度は高くない²⁾。発熱パターンと皮膚外症状を合わせて臨床的に疑い、遺伝子診断にて確定するが、FMFでは臨床診断が基本となる。

1. 家族性地中海熱(FMF)

半日～3日ほど続き自然消退する発熱に伴って胸痛や腹痛をきたす漿膜炎発作を特徴とし、ローマ時代より地中海世界で知られた、HPF症候群の代表疾患である²⁾⁵⁾。運動や心理的ストレス、感染、手術、外傷や、女性では月経が発作の誘因となり、発作時にはCRPや血清アミロイドなどの炎症マーカーが高値になるが、発作間歇期には正常

化する。無治療ではアミロイドーシスをきたし腎不全により生命予後に関わることもあり、診断すれば継続的な加療が必要である。従来、常染色体潜性遺伝性とされてきたが、顕性遺伝性の家系も報告されている。

12～72時間続く38℃以上の発熱を3回以上繰り返し、発熱時の炎症検査所見の上昇と発作間歇期の消失を必須項目とし、補助項目として腹膜炎による腹痛、胸膜炎による胸腹部痛、関節炎、心膜炎、精巣漿膜炎、髄膜炎による頭痛のいずれか1項目以上と、コルヒチンの予防効果のいずれかがあれば、臨床的にFMF典型例と診断される。皮疹は診断基準に入っていないが、下肢の足関節周囲や足背に主に生じ好中球浸潤を特徴とする丹毒様紅斑が有名であり、稀とされるも患者は自覚していることがあるので確認が必要である(図1-a)⁴⁾。

「熱」を意味するギリシャ語に由来するピリンをコードするMEFV遺伝子変異を原因とし、エキソン10のバリエーションであるM694I、M680I、M694V、V726Aがあれば、ヘテロ接合性であってもそれだけでFMFと診断される(本邦の臨床的典型例の大半はM694Iをヘテロ接合性に持つ)が、それ以外のバリエーションは健常者にも多くみられる多型であり、それをもってFMFと診断することはできない。発熱の期間が長かったり38℃未満であったり、随伴症状が関節痛のみ、などで臨床的に典型例と診断できなくても、コルヒチンが有効であれば、MEFV遺伝子多型の有無にかかわらずFMF非典型例と診断されるが、FMFではない可能性も念頭に置いておく必要がある⁶⁾。

ピリンは当初NLRP3インフラマソームの抑制因子と考えられたが、ピリン自体がインフラマソームを形成しIL-1 β 産生促進に働き、病的変異によってIL-1 β 産生が亢進すると考えられている。コルヒチンの有効性はバリエーションによって異なり、コルヒチンによる適切な治療を行っても明らかな症状が残る場合は、抗IL-1 β 抗体であるカナキブマブの適用となる。コルヒチンを最大用量まで増量しても年4回以上の発作を認める場合を

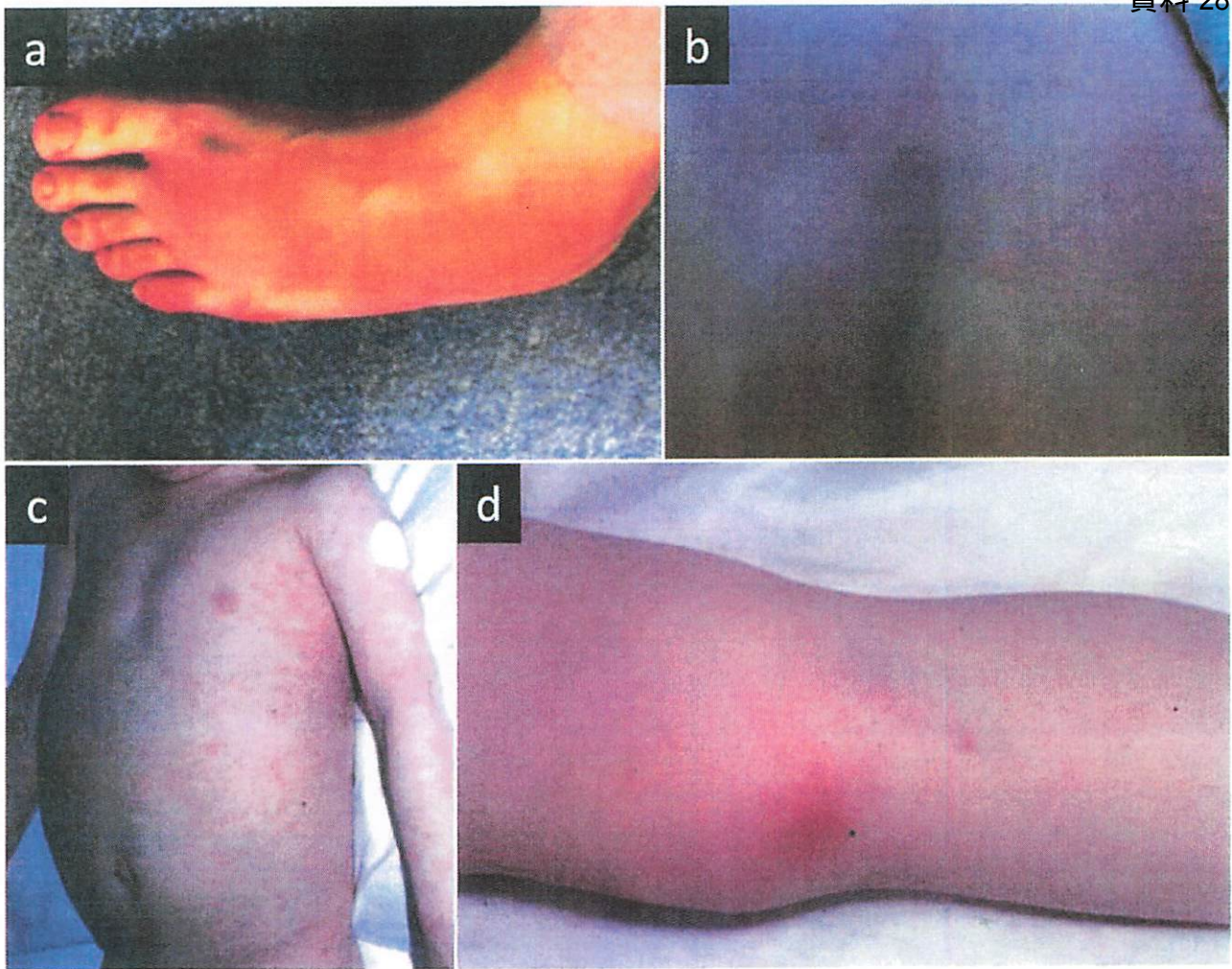


図 1.

- a : FMF 症例における丹毒様紅斑
 b : TRAPS 症例における移動性の浮腫性紅斑
 c, d : HIDS 症例における播種性斑状丘疹と膝部紅斑

(文献 4 より引用)

無効、副作用のために増量できず年 4 回以上の発作を認める場合を不耐とし、いずれの場合とアミロイドーシス合併例が重症として難病指定対象となる。

2. 高 IgD 症候群 (HIDS)

乳児期早期に発症する反復性発熱と有痛性リンパ節腫脹、腹部症状、関節炎を呈し、オランダ型の HPF 症候群と呼ばれた常染色体潜性遺伝性疾患で、非常に稀である²⁾。血清 IgD 高値が特徴的として HIDS と命名されたが、病態とは無関係であり、HMG-CoA からのコレステロール合成経路の中間で働くメバロン酸キナーゼ (mevalonate kinase : MVK) の遺伝的機能低下による代謝性疾患でもある。MVK 活性が 1~10% 程度に低下する

ことで HIDS を発症するが、活性が完全に消失すると、HIDS でみられる炎症症状に加えて先天奇形や精神発達障害を伴うメバロン酸尿症を生じることから、両者を合わせてメバロン酸キナーゼ欠損症 (mevalonate kinase deficiency : MKD) とも呼ばれる⁷⁾。

CRP 上昇を伴い 6 か月以上反復する発熱発作を必須条件とし、6 歳未満での発症と、有痛性リンパ節腫脹、嘔吐、下痢のうち 1 つ以上のいずれかの補助項目を満たせば HIDS を疑い、遺伝子検査にて両アリルに疾患関連変異を認める、遺伝子検査にて片アリルのみに疾患関連変異を認め発熱時尿中メバロン酸高値を示す、遺伝子検査にて疾患関連変異を認めないが発熱時尿中メバロン酸高値

でかつ MVK 活性が 10%未満である、のいずれかに該当することで確定(Definite)とする。血管炎による斑状丘疹状皮疹や紫斑を伴うこともあるが稀であり、診断基準には入っていない(図 1-c, d)⁴⁾。

MVK 活性低下に伴うメバロン酸の蓄積が病態に関与すると考えられ、HMG-CoA 還元酵素阻害薬であるスタチンが有効な症例も報告されたが、むしろメバロン酸の代謝産物であるイソプレノイドの減少のために、ピリンをリン酸化し安定化させている RhoA の GTPase 活性が低下してピリンインフラマソームが活性化し、IL-1 β 産生が亢進することが病態に重要であることが明らかとなり⁸⁾、カナキマブが保険適用となっている。副腎皮質ステロイドの全身投与も有効であるが、スタチンは推奨されていない。重症のメバロン酸尿症ではいずれの治療も無効で、造血細胞移植によって炎症所見だけでなく神経症状も回復した症例が報告されている。発熱発作頻回例、炎症持続例と、活動性関節炎、関節拘縮、アミロイドーシスのいずれかの合併例が重症として難病指定対象となる。

3. TNF 受容体関連周期性症候群 (TRAPS)

1 か月近くと比較的長い弛張熱発作に胸痛、腹痛、関節痛、移動性の筋肉痛とそれに伴う紅斑、結膜炎を伴い、アイルランド型の常染色体顕性遺伝性 HPF 症候群と呼ばれた疾患である²⁾。アミロイドーシスのリスクも高い。

発熱、胸痛、腹痛、関節痛あるいは単関節滑膜炎、移動性の筋肉痛、筋肉痛に伴う紅斑様皮疹(図 1-b)⁴⁾、結膜炎・眼窩周囲浮腫のいずれかが 6 か月以上反復する(通常は複数の症状が同時にみられる)ことを必須条件とし、補助項目の家族歴、20 歳未満の発症、症状(変化する)が平均 5 日以上持続、のうち 2 項目以上有することで TRAPS を疑い、遺伝子検査で疾患関連変異があれば診断確定、疾患関連性が不明な変異があれば他疾患を十分に除外したうえで診断とする。なお、不定形のリウマトイド疹を特徴とする全身型若年性特発性関節炎あるいは成人 still 病として治療されている

が、慢性の持続する関節炎がなく、再燃を繰り返す症例に TRAPS が紛れている可能性が想定されており、それらも TRAPS 疑いとして遺伝子検査を行う。

TNF 受容体タイプ 1(TNF receptor 1: TNFR1)をコードする *TNFRSF1A* 遺伝子のヘテロ接合性変異が見出されたことから、自己炎症との概念が提唱される契機となった¹⁾。当初は変異によって TNFR1 の細胞外ドメインの切断が障害されネガティブフィードバックがかからないことが病態に関与すると考えられたが、むしろ変異 TNFR1 は機能喪失性であり、正常 TNFR1 と協調して MAP キナーゼの活性化をきたすこと、さらに変異 TNFR1 は小胞体に蓄積し、小胞体ストレスからミトコンドリア由来活性酸素の産生と炎症性サイトカインの発現が亢進することなどが示され、各種マイクロ RNA の関与も報告されている⁹⁾。軽症例では副腎皮質ステロイドが有効であるが、頻回の発作のために減量・中止が困難であり生物学的製剤の投与を要する症例は重症として難病指定対象となる。生物学的製剤として、当初は可溶性 TNFR 製剤であるエタネルセプトの有効性が報告されたが、臨床試験によって有効性が示されたカナキマブが保険適用となっている。

自己炎症性蕁麻疹

蕁麻疹は、真皮内血管からの主として液体成分の漏出による限局性浮腫である膨疹に様々な程度に紅斑を伴い、自然消退することを特徴とする。周期性発熱に伴って痒みのない蕁麻疹を生じる場合、寒冷刺激との関連と持続時間、皮膚外症状からクリオピリン関連周期熱症候群(cryopyrin-associated periodic syndrome: CAPS)の 3 病型である家族性寒冷自己炎症性症候群(familial cold-induced autoinflammatory syndrome: FCAS)、マックル・ウェルズ症候群(Muckle-Wells syndrome: MWS)、慢性乳児神経皮膚関節(chronic infantile neurological cutaneous articular: CINCA)症候群、あるいは NLRC4 異常症を疑い、



図 2. CAPS 症例における蕁麻疹様紅斑
(文献 10 より引用)

遺伝子診断にて確定する。

1. クリオピリン関連周期熱症候群 (CAPS)

① 寒冷曝露後に蕁麻疹(図 2)¹⁰⁾とともに悪寒、発熱、関節痛、筋肉痛を伴う発作を繰り返し、かつては家族性寒冷蕁麻疹と呼ばれた軽症型の FCAS、② 寒冷曝露に関係なくこれらの症状を伴う蕁麻疹発作を繰り返し、感音性難聴と腎アミロイドーシスをきたす中等症型の MWS、③ 乳児期発症の蕁麻疹様ながら持続する皮疹、慢性髄膜炎、関節炎を 3 主徴とする重症型の CINCA 症候群の 3 病型からなる。皮疹の生検では血管や付属器周囲の好中球浸潤を認め、好中球性蕁麻疹の像を呈する⁴⁾。「寒冷による熱」を意味するクリオピリンをコードする *NLRP3* 遺伝子のヘテロ接合性機能獲得型変異による常染色体顕性遺伝性疾患である。*NLRP3* インフラマソームの異常活性化によって *IL-1 β* 産生が亢進する、インフラマソーム異常症の代表疾患である¹¹⁾。

診断基準では、典型的な臨床症状から CAPS を疑えば *NLRP3* 遺伝子検査を必須とし、疾患関連変異を認めるか、疾患関連変異が同定されない場合は乳児期発症の持続性の炎症所見と、骨幹端過形成、蕁麻疹様皮疹、中枢神経症状(うっ血乳頭、

髄液細胞増多、感音性難聴のいずれか)の 3 項目のうち 2 項目以上の双方を満たすことで診断する。通常の遺伝子検査で変異がみられなくても、精査により体細胞モザイク変異が検出されることがあり、本来は重症型をきたす変異の体細胞モザイクにより軽症型を呈したり、ミエロイド系細胞優位の体細胞モザイクにより遅発性や成人発症となることが報告されている¹⁰⁾¹²⁾ことから、モザイク検査まで行うことが診断基準に盛り込まれている。保険適用のカナキマブが著効するが、神経症状には効果が弱いとされる。中等症の MWS より重症で難病指定の対象となるが、ほかの難病と同様、軽症であってもカナキマブなど高額な医療の継続が必要な場合は、医療費助成の対象となる。

2. *NLRP4* 異常症

若年発症の周期熱や関節痛を伴う寒冷蕁麻疹を呈し、FCAS4 と呼ばれる軽症型¹³⁾や、乳児期発症の周期熱や関節痛、紅斑に加え反復性腸炎・マクロファージ活性化症候群 (macrophage activation syndrome: MAS) をきたす重症型¹⁴⁾など多彩な臨床像を示すが、合わせて *NLRP4* 異常症と称する。*NLRP4* 遺伝子のヘテロ接合性機能獲得型変異による常染色体顕性遺伝性疾患であり、*NLRP4* イ

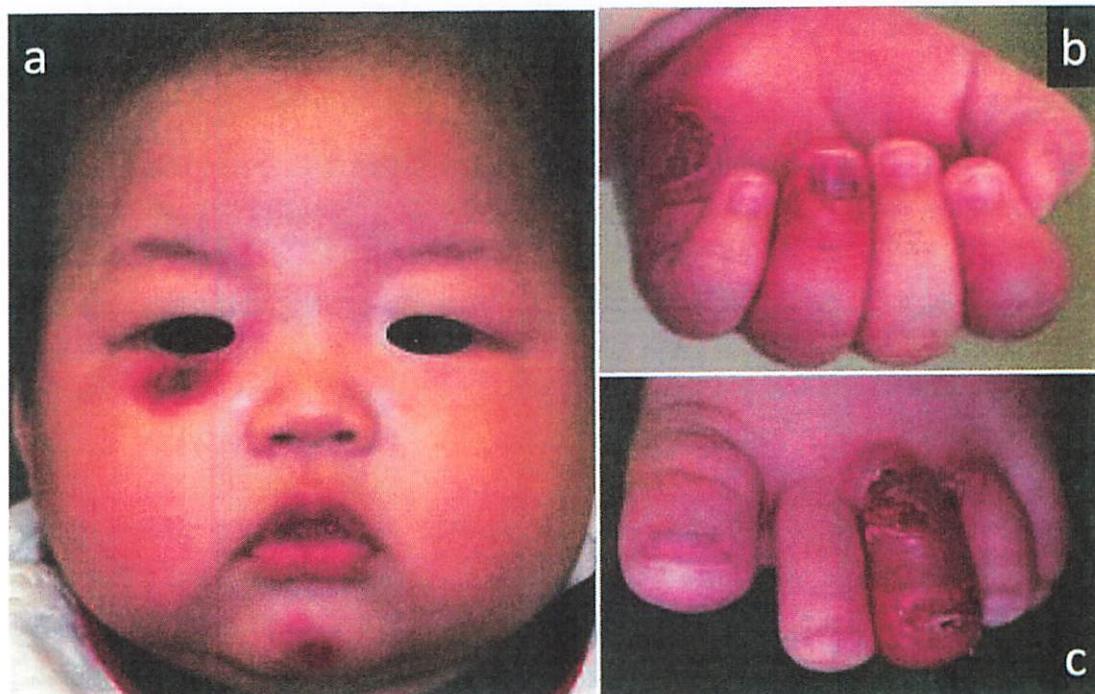


図 3. 中條・西村症候群症例における凍瘡様紅斑
(文献 16 より引用)

ンフラマソームの異常活性化によって IL-1 β のみならず IL-18 産生が亢進する。

症状として紅斑・蕁麻疹様皮疹、発熱、持続する下痢などの腸炎症状のうち 2 項目以上、検査所見として炎症所見陽性、血清 IL-18 高値、MAS のうち 2 項目以上に加え、*NLR4* 遺伝子に疾患関連変異を認めた場合に Definite、*NLR4* 遺伝子に疾患関連変異を認めるも、症状と検査所見のいずれかあるいは双方が 1 項目しか認めない場合に Probable と診断する。

カナキヌマブの有効例が報告されているが、保険適用にはなっていない。特に MAS を呈する重症例に対して、IL-18 結合蛋白による抗 IL-18 療法の有効性が報告されている¹⁵⁾。遺伝性自己炎症疾患の 1 つとして難病指定になっているが、日常生活動作 (activity of daily living: ADL) の指標であるバーセルインデックスで 85 点 (100 点満点) 以下の場合に対象となる。

自己炎症性凍瘡・血管炎

凍瘡は、持続性の寒冷刺激と急激な温熱刺激に対する毛細血管の運動障害によって生じる浮腫性紫紅色斑である。似て非なる病態として、寒冷刺

激にて白・紫・赤と三相性に色調が変化するレイノー症状や、網の目状の紫紅色斑を生じる網状皮斑もあり、いずれも悪化すると壊死や潰瘍を伴うことがある。冬季の手足の凍瘡様皮疹にて発症し、温かくなると改善するも徐々に末梢から脂肪萎縮や指趾の短縮を認める場合、発熱や家族歴、地域性などその他の症状も考慮して中條・西村症候群 (Nakajo-Nishimura syndrome) やエカルディ・グティエール症候群 (Aicardi-Goutieres syndrome: AGS) などを疑い、またレイノー症状や網状皮斑を呈する場合は adenosine deaminase 2 (ADA2) 欠損症 (deficiency of ADA2) を疑い、遺伝子診断にて確定する。病理検査での血管炎の像は様々である。

1. 中條・西村症候群

幼小児期の特に冬季に手足や顔面の凍瘡様皮疹 (図 3)¹⁶⁾にて発症し、四肢・体幹の結節性紅斑様皮疹や筋炎、弛張熱を不定期に繰り返しつつ、徐々に上半身を中心とした脂肪筋肉萎縮が進行し、特徴的な痩せて骨ばった顔貌と長く節くれだった指、さらに関節拘縮をきたす。1939 年に世界で初めて本邦から報告された疾患であるが、血縁婚が多く、限られた地域にのみみられる。免疫

プロテアソームを構成する誘導型 $\beta 5i$ サブユニットをコードする *PSMB8* 遺伝子のホモ接合性変異による常染色体潜性遺伝性疾患であり長く本邦固有と考えられたが、近年になって広く世界各国から、*PSMB8* 以外のサブユニット(*PSMA3*, *PSMB4*, *PSMB9*, *PSMB10*)やプロテアーゼ複合体の形成に関わるシャペロン(*PSMG2*, *POMP*) 遺伝子の変異を持つ症例も報告され、プロテアソーム関連自己炎症性症候群(proteasome-associated autoinflammatory syndrome: PRAAS)と総称される¹⁷⁾。臨床症状の常染色体潜性遺伝、手足の凍瘡様紫紅色斑、繰り返す弛張熱、強い浸潤・硬結を伴う紅斑の出没、進行性の限局性脂肪筋肉萎縮・やせ、手足の長く節くれだった指・関節拘縮、肝脾腫、大脳基底核石灰化のうち5項目以上を目安に疑い、*PSMB8* 遺伝子の双遺伝子座に疾患関連変異を認めた場合に Definite、5項目以上陽性であれば、双遺伝子座に疾患関連変異を認めなくても Probable(臨床的診断)とする。

免疫プロテアソーム機能不全によりユビキチン化蛋白質が蓄積し小胞体ストレスが誘導され MAP キナーゼが活性化するが、I 型インターフェロン(interferon: IFN)異常症を呈する理由は不明である。特に発症早期の若年者において、I 型 IFN シグナルを抑制する JAK 阻害薬の有効性が示されている¹⁸⁾。発熱発作、皮疹、脂肪筋肉萎縮・関節拘縮、内臓病変のうち1つでもスコア2以上(満点3)があれば中等症とし、難病指定対象となる。

2. エカルディ・グティエール症候群(AGS)

神経症状、脳内石灰化、髄液異常を特徴とする遺伝性早発性脳症であり、胎内感染が疑われる偽性 TORCH(toxoplasma, others, rubella, CMV, HSV)症候群の1つでもある。凍瘡様皮疹は発熱、肝脾腫などとともに、神経外症状とされる。細胞内で核酸の代謝や認識に関わる *TREX1*, *RNASEH2B*, *RNASEH2C*, *RNASEH2A*, *SAMHD1*, *ADAR*, *IFIH1*, *LSM11*, *RNU7-11* の9つの遺伝子(*AGSI-9*)のいずれかの変異に

よって、核酸応答シグナルからの I 型 IFN 産生が亢進する、自己炎症性 I 型 IFN 異常症の代表疾患である¹⁹⁾。

神経症状としての早発性脳症・発達遅滞・進行性の小頭症・痙攣、髄液検査での細胞数増多、 $IFN\alpha$ 上昇、ネオプテリン増加のうち1項目以上、画像検査での頭蓋内石灰化に加え、疾患原因遺伝子のいずれかに疾患関連変異を認めた場合に Definite、これらの神経症状と髄液検査異常があっても疾患関連変異を認めない場合、あるいは臨床症状として神経症状と不明熱・肝脾腫・凍瘡様皮疹の神経外症状のいずれかに加え、頭蓋内石灰化と疾患関連変異を認める場合に Probable と診断する。

関連疾患として、乳児期から重篤な間質性肺炎や大血管炎、指趾の壊疽を呈し、核酸からのシグナル伝達の要となる *STING*(stimulator of IFN gene)をコードする *STING1* 遺伝子の機能獲得型変異を認める乳児発症 *STING* 関連血管炎(*STING*-associated vasculopathy with onset in infancy: SAVI)がある。さらに、凍瘡様皮疹を主症状とし神経症状を欠くが、AGSと共通な *TREX1*, *SAMHD1*, SAVIと共通な *STING1* のいずれかの遺伝子のヘテロ接合性変異を認める家族性凍瘡様ループスがある。皮膚エリテマトーデスの一型ともされるが、脳動脈瘤を伴う症例²⁰⁾や同一家系内で異なる病型の発生²¹⁾もあり、AGSやSAVIとオーバーラップする病態と考えられる。

これらの疾患はいずれも I 型 IFN 異常症を呈し、JAK 阻害薬の有効性が示されているが、進行した神経症状には無効である。

3. ADA2(adenosine deaminase 2)欠損症

若年発症結節性多発動脈炎と呼ばれていた稀な疾患であり、中小動脈炎によるラクナ梗塞を特徴とする脳血管障害と、網状皮斑を特徴とする皮膚症状を主症状とする。発熱などの炎症症状を伴うことが多く、皮下結節、指趾の紫斑や壊疽、レイノー症状、口内炎なども認める。*ADA2* 遺伝子のホモ接合性機能喪失型変異による常染色体潜性遺

伝性疾患であり、血漿中 ADA2 活性の明らかな低下を認める。重症複合型免疫不全症を呈する ADA 欠損症とは全く異なるが、低ガンマグロブリン血症、赤芽球癆、好中球減少などにより易感染性をきたす症例もある²²⁾。

症状として繰り返す発熱、蔓状皮斑やレイノー症状などの皮膚症状、麻痺や痺れなどの神経症状のうち1項目以上、画像検査での虚血性(ときに出血性)梗塞や動脈瘤の存在か組織検査での血管炎の存在のいずれかに加え、血漿中 ADA2 活性の明らかな低下か遺伝子検査での ADA2 遺伝子のホモ接合性または複合型ヘテロ接合性の機能喪失型変異のいずれかを認めれば Definite、症状のうち1項目以上と酵素活性低下か遺伝子変異のいずれかのみで、画像所見と組織所見がなければ Probable と診断する。

ADA2 は主に単球やマクロファージから分泌され細胞外で働くことから、その活性低下によって細胞外アデノシン濃度が上昇し、炎症性の M1 マクロファージへの分化に偏り血管炎症が促進する可能性が推測されている。結節性多発動脈炎様の炎症病態、特に脳梗塞や脳出血に対しては抗 TNF α 製剤が奏効し、第一選択とされる。低ガンマグロブリン血症に対しては免疫グロブリン補充が行われるが、赤芽球癆に対して造血細胞移植の奏効例も報告されている。AGS とともに遺伝性自己炎症性疾患の1つとして難病指定になっており、バーセルインデックスで 85 点(100 点満点)以下の場合に対象となる。

おわりに

自己炎症性疾患でみられる皮膚症状である自己炎症性皮膚疾患について概説し、紅斑を呈する自己炎症性疾患として、自己炎症性紅斑症、蕁麻疹、凍瘡・血管炎のうち指定難病として知っておくべき FMF, HIDS, TRAPS, CAPS, NLRC4 異常症、中條・西村症候群、AGS, ADA2 欠損症について、一部関連疾患も交えて紹介した。特徴的な臨床所見や病理所見の奥にある、遺伝子変異から

つながる病態解明のモデルとして重要であるが、まだまだ不明な点も多い。今後更なる病態解明と治療法の開発が進み、紅斑症、蕁麻疹、凍瘡・血管炎といった皮膚症の治療への応用が進むことが期待される。

文 献

- 1) McDermott MF, et al: Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell*, **97**: 133-144, 1999.
- 2) Drenth JP, et al: Hereditary periodic fever. *N Engl J Med*, **345**: 1748-1757, 2001.
- 3) Kanazawa N: Designation of autoinflammatory skin manifestations with specific genetic backgrounds. *Front Immunol*, **11**: 475, 2020.
- 4) Shinkai K, et al: Cryopyrin-associated periodic syndrome and autoinflammation. *Clin Exp Dermatol*, **33**: 1-9, 2007.
- 5) Ozen S: Familial Mediterranean fever: revisiting an ancient disease. *Eur J Pediatr*, **162**: 449-454, 2003.
- 6) 八角高裕: 家族性地中海熱と類縁疾患. 小児科診療, **86**: 269-273, 2023.
- 7) van der Burgh R, et al: Mevalonate kinase deficiency, a metabolic inflammatory disease. *Clin Immunol*, **147**: 197-206, 2013.
- 8) Park YH, et al: Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nat Immunol*, **17**: 914-921, 2016.
- 9) Cudrici C, et al: Revisiting TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): current perspectives. *Int J Mol Sci*, **21**: 3263, 2020.
- 10) Saito M, et al: Somatic mosaicism of CIAS1 in a patient with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum*, **52**: 3579-3585, 2005.
- 11) Kanazawa N: Rare hereditary autoinflammatory disorders: towards an understanding of critical in vivo inflammatory pathways. *J Dermatol Sci*, **66**: 183-189, 2012.
- 12) Nishikomori R, et al: Low-frequency mosaicism

- in cryopyrin-associated periodic fever syndrome : mosaicism in systemic autoinflammatory diseases. *Int Immunol*, **31** : 649-655, 2019.
- 13) Kitamura A, et al : An inherited mutation in NLRC4 causes autoinflammation in human and mice. *J Exp Med*, **211** : 2385-2396, 2014.
 - 14) Canna SW, et al : An activating NLRC4 inflammasome mutation causes autoinflammation with recurrent macrophage activation syndrome. *Nat Genet*, **46** : 1140-1146, 2014.
 - 15) Canna SW, et al : Life-threatening NLRC4-associated hyperinflammation successfully treated with IL-18 inhibition. *J Allergy Clin Immunol*, **139** : 1698-1701, 2017.
 - 16) Kunimoto K, et al : A new infant case of Nakajo-Nishimura syndrome with a genetic mutation in the immunoproteasome subunit : an overlapping entity with JMP and CANDLE syndrome related to PSMB8 mutations. *Dermatology*, **227** : 26-30, 2013.
 - 17) Brehm A, et al : Additive loss-of-function proteasome subunit mutations in CANDLE/PRAAS patients promote type I IFN production. *J Clin Invest*, **125** : 4196-4211, 2015.
 - 18) Kanazawa N, et al : Efficacy and safety of baricitinib in Japanese patients with autoinflammatory type I interferonopathies (NNS/CANDLE, SAVI, and AGS). *Pediatr Rheumatol Online J*, in press.
 - 19) Lin B, et al : Pathogenic insights from genetic causes of autoinflammatory inflammasomopathies and interferonopathies. *J Allergy Clin Immunol*, **149** : 819-832, 2022.
 - 20) Nohara T, et al : Familial chilblain lupus with TREX1 mutation and cerebrovascular disease. *Lancet Rheumatol*, **2** : e724, 2020.
 - 21) 花見由華, 山本俊幸, 金澤伸雄ほか : エカルデイ・グティエール症候群(家族性凍瘡様ループス)の父子例—当初中條-西村症候群を疑った症例. *Visual Dermatol*, **16** : 133-135, 2017.
 - 22) 井澤和司ほか : アデノシンデアミナーゼ-2(ADA2)欠損症. *日本臨牀*, **76** : 1804-1808, 2018.