



◆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性症候群の 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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。

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				エカルティ・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, 囊腫性瘻瘻	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>PSTPIP1</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, カナキマブ	ステロイド, カナキマブ, 造血細胞移植	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 $\alpha$ 抗体	ステロイド, TNF $\alpha$ 抗体	ステロイド, JAK阻害薬	ステロイド, JAK阻害薬	TNF $\alpha$ 抗体, 造血細胞移植	ステロイド, カナキマブ	ステロイド, コルヒチン, TNF $\alpha$ 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)<sup>4)</sup>が、いずれも出現頻度は高くない<sup>2)</sup>。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<sup>2)5)</sup>。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があり、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)<sup>4)</sup>。

「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<sup>6)</sup>。

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-1β産生促進に働き、病的変異によってIL-1β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-1β抗体であるカナキマブの適用となる。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

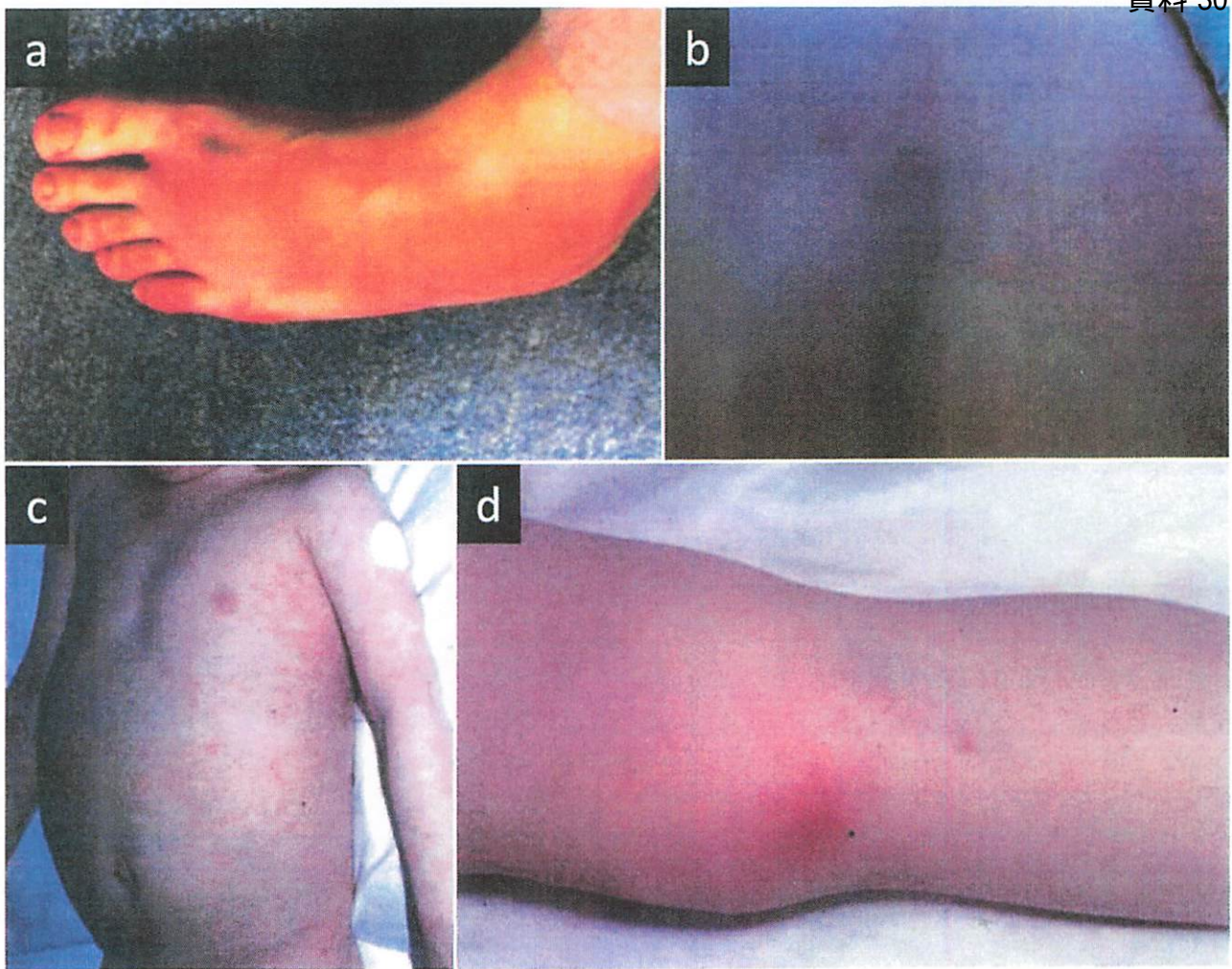


図 1.

- 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<sup>2)</sup>。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<sup>7)</sup>。

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レルに疾患関連変異を認める，遺伝子検査にて片アレ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)<sup>4)</sup>。

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 $\beta$  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<sup>8)</sup>、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<sup>2)</sup>。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)<sup>4)</sup>、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<sup>1)</sup>。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<sup>9)</sup>。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 NLRCA 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)<sup>10)</sup>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<sup>4)</sup>。「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 $\beta$*  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<sup>11)</sup>。

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<sup>10)12)</sup>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. *NLR4* 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<sup>13)</sup>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<sup>14)</sup>など多彩な臨床像を示すが、合わせて *NLR4* 異常症と称する。*NLR4* 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、*NLR4* 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 $\beta$ 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、*NLRC4*遺伝子に疾患関連変異を認めた場合にDefinite、*NLRC4*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<sup>15)</sup>。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)<sup>16)</sup>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<sup>17)</sup>。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<sup>18)</sup>。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(*AGS1-9*)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<sup>19)</sup>。

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<sup>20)</sup>や同一家系内で異なる病型の発生<sup>21)</sup>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<sup>22)</sup>。

症状として繰り返す発熱、蕁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 $\alpha$  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.