

マルホ皮膚科セミナー

2019年4月1日放送

「第42回日本小児皮膚科学会 ①

教育講演2 自己炎症性疾患アップデート」

和歌山県立医科大学 皮膚科
准教授 金澤 伸雄

はじめに

自己炎症性疾患は、狭義には、炎症シグナルや自然免疫系の遺伝子異常による希少疾患を指します。臨床的に感染症、アレルギー、自己免疫疾患に似ますが、無菌性でアレルギーの原因となるような抗原がなく、各種自己抗体も陰性です。組織学的には、リンパ球よりも好中球・マクロファージ系細胞の活性化が主体となります。つまり自己炎症性疾患の自己は、英語では auto ですが、selfではなく、むしろ automatic や autonomous といった意味になります。原因不明の特発性かつ慢性再発性・反復性の炎症性疾患というと、慢性特発性蕁麻疹や多型慢性痒疹、慢性色素性紫斑など、皮膚科では実はありふれた疾患とも言えます。原因不明の場合、アレルギーを想定して抗原検索し、膠原病や自己免疫を疑って各種自己抗体を検査しますが、さらに自己炎症を疑えば遺伝子検索を行う、ということになります。遺伝性自己炎症性疾患関連遺伝子変異の国際的なレジストリである Infevers には、30 遺伝子の変異による 40 疾患が登録され、増加し続けています。本邦でも、平成 21 年度から厚労省難治性

本日の講演内容

- 自己炎症性疾患のおさらい
- 新たな難病：A20ハプロ不全症
- 多様な表現型と遺伝子型
 - 自己炎症性角化症
 - PAPA症候群関連疾患
 - プロテアソーム関連自己炎症性症候群
- 新学会による責任ある遺伝子検査体制

指定難病における自己炎症性疾患

平成27年1月から		
106	クリオピリン周期熱症候群	
108	TNF受容体関連周期性症候群	
110	ブラウ症候群	全110疾患
平成27年7月から		
266	家族性地中海熱	
267	高IgD症候群	
268	中條-西村症候群	
269	化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群	
270	慢性再発性多発性骨髓炎	全196疾患
平成29年4月から		
325	遺伝性自己炎症疾患	
	1) NLRC4異常症	
	2) ADA2欠損症	
	3) エカルディ・クティエール症候群	
	4) A20ハプロ不全症 (平成30年4月から)	全330疾患 全331疾患

疾患克服研究事業の対象となり、診療実態や病態解明が進んだ結果、平成 27 年から、クリオピリン関連周期熱症候群 (CAPS)、TNF 受容体関連周期性症候群 (TRAPS)、ブラウ症候群、家族性地中海熱 (FMF)、高 IgD 症候群 (HIDS)、中條-西村症候群、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ (PAPA) 症候群、慢性再発性多発性骨髄炎が、さらに平成 29 年から遺伝性自己炎症疾患として NLRC4 異常症、ADA2 欠損症、エカルディ・グティエール症候群、平成 30 年から A20 ハプロ不全症が、指定難病となりました。さらに、このうち患者の多い CAPS、TRAPS、FMF、ブラウ症候群と、HIDS を含むメバロン酸キナーゼ欠損症について診療ガイドラインも策定されました。

A20 ハプロ不全症

このうち、新たに指定難病となった A20 ハプロ不全症について紹介します。症状として反復性の発熱、口腔内アフタ、下痢・血便などの消化器症状、外陰部潰瘍、関節炎、毛嚢炎様・ざ瘡様・結節性紅斑様などの皮疹、虹彩毛様体炎・網膜ぶどう膜炎などの眼症状、自己免疫性の甲状腺炎や肝炎などの自己免疫疾患症状、検査所見として炎症所見陽性、便潜血陽性、針反応試験陽性を示し、A20 をコードする *TNFAIP3* 遺伝子に疾患関連

変異を同定することで診断します。家族性ベーチェット病とも呼ばれていたものですが、消化器症状が強く、自己免疫疾患を伴う点でベーチェット病と鑑別されます。重症度分類として、食事、ベッドへの移動、整容、トイレ、入浴、歩行、階段、着替え、排便、排尿といった ADL 機能を評価する Berthel Index が採用され、今後難病の重症度評価基準として広く使われるようになる可能性があります。

自己炎症性角化症

次に、多様な表現型と遺伝子型をテーマに、まず自己炎症性角化症について紹介します。乾癬は遺伝的素因が大きく関与しますが、ゲノムワイド関連解析によって PSORS と名付けられた乾癬感受性遺伝子が 15 ヶ所あることが知られていました。このうち PSORS1 は HLA-C ですが、PSORS2 が *CARD14* 遺伝子、PSORS14 が *IL36RN* 遺伝子であることが判明しました。CARD14 は 3 世代にわたる大きな家族性乾癬の家系の解析によって

325-4 A20ハプロ不全症

<診断基準>
Definite、Probableを対象とする。

A. 症状

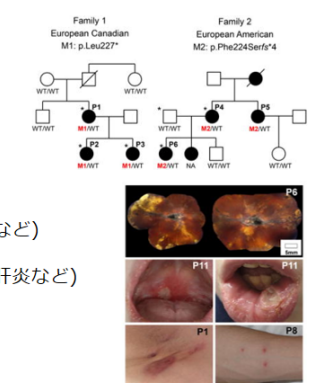
- ①反復性発熱
- ②反復性口腔内アフタ
- ③下痢、血便等の消化管症状
- ④外陰部潰瘍
- ⑤関節炎
- ⑥皮疹(毛嚢炎様皮疹、瘡瘍様皮疹、結節性紅斑様皮疹など)
- ⑦眼症状(虹彩毛様体炎、網膜ぶどう膜炎など)
- ⑧自己免疫疾患症状(自己免疫性甲状腺炎、自己免疫性肝炎など)

B. 検査所見

- ①炎症所見陽性
- ②便潜血陽性
- ③針反応試験陽性

C. 遺伝学的検査
*TNFAIP3*遺伝子に疾患関連変異を認める。

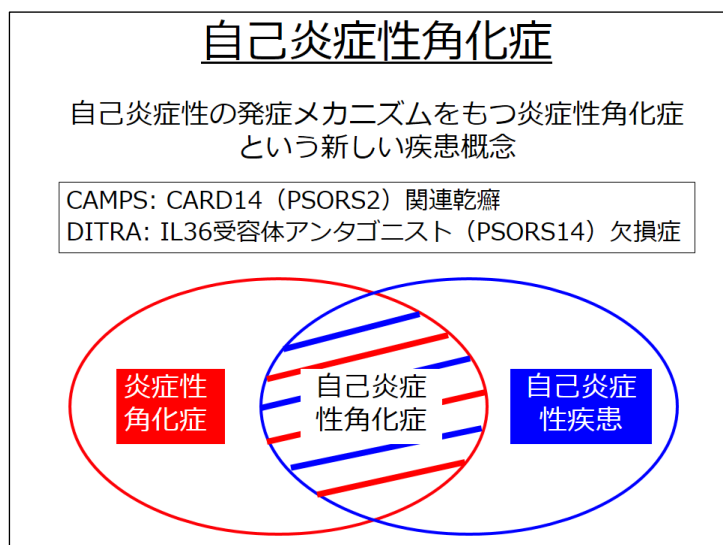
<診断のカテゴリー>
Definite : A の 2 項目 + B の 1 項目 + C を満たすもの
Probable : A の 1 項目 + C を満たすもの



Zhou Q, et al. Nat Genet 48: 67-73, 2016より

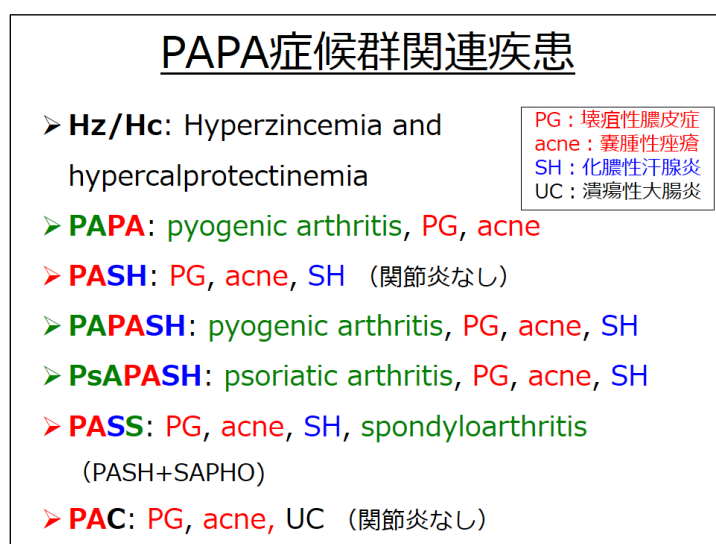
<参考所見>
鑑別診断
他の自己炎症性疾患、若年性特発性関節炎、慢性感染症、炎症性腸疾患、悪性新生物、リウマチ・膠原病疾患、ベーチェット病

2012 年に見出されたもので、この遺伝子変異による乾癬は CARD14 関連乾癬 (CAMPS) と名付けられました。さらに、CARD14 遺伝子の変異は汎発性膿疱性乾癬 (GPP) の患者や、家族性毛孔性紅色粗糠疹の患者にも認められ、いずれも炎症発現に重要な転写因子である NF- κ B の活性化を誘導する変異であることがわかっています。一方、家族性 GPP の家系の解析から 2011 年に見出されたのが IL36RN です。私達も IL36RN 遺伝子変異を持つ症例を経験しましたが、2 歳半で発症し数年おきに汎発化を繰り返していました。IL-36 は IL-1 ファミリーに属するサイトカインで、IL-1 に拮抗する受容体アンタゴニストがあるように、IL-36 にも受容体アンタゴニストが存在し、それをコードするのが IL36RN 遺伝子です。この遺伝子変異による GPP や乾癬は IL-36 受容体アンタゴニスト欠損症 (DITRA) と名付けられ、IL-36 シグナルが一旦活性化すると抑えることができないために重症化すると考えられます。これら CAMPS や DITRA に対して、従来の炎症性角化症に、遺伝子変異による自己炎症性の発症メカニズムが加わった、自己炎症性角化症という新しい疾患概念が提唱されています。



PAPA 症候群と関連疾患

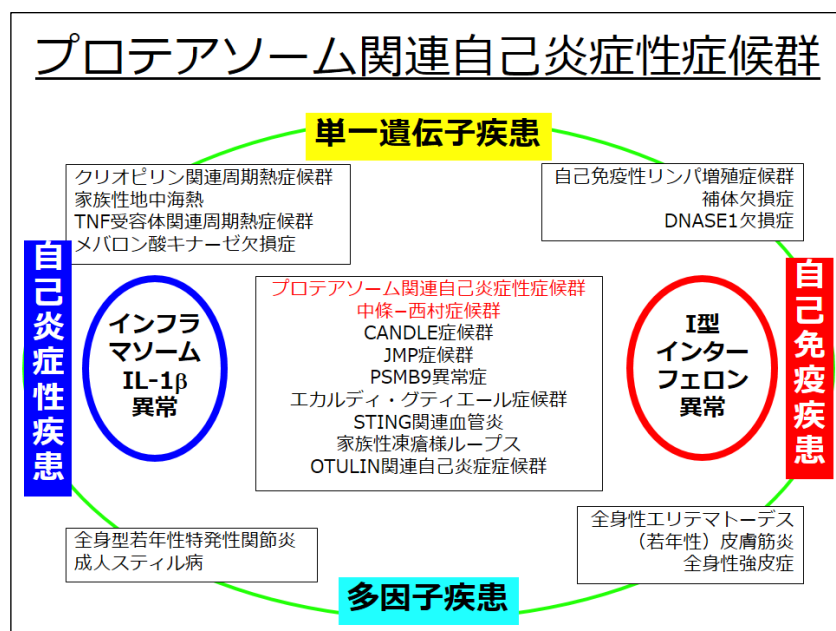
次に、先に難病指定で触れた PAPA 症候群とその関連疾患について紹介します。PAPA 症候群は、その名の通り、主として 3 歳以下に化膿性無菌性関節炎を発症し、思春期以降に壊疽性膿皮症や膿腫性ざ瘡を生じる常染色体優性の稀な疾患です。PSTPIPI 遺伝子の変異によって FMF の原因であるピリンを介してカスパーゼ 1 が活性化し IL-1 β の産生が亢進することが原因と考えられますが、疾患原性が明らかに変異は限られます。一方、これら 3 症状に加え、成長障害や汎血球減少、リンパ節腫大、脾腫などを呈する重症例があり、血中亜鉛とカルプロテクチンが異常高値であることから高亜鉛血症・高カルプロテクチン血症 (Hz/Hc) と呼ばれていましたが、2015 年に PSTPIPI 遺伝子変異が同定され、PAPA 症候群の重症型であることが判明しました。これに対し、2012 年に、壊疽性膿皮症とア



クネに加え、化膿性汗腺炎を呈する疾患が、PASH 症候群と名付けられ新しい PAPA 症候群関連疾患として報告されました。当初 *PSTPIPI* 遺伝子変異は伴わないとされましたが、私達は *PSTPIPI* 遺伝子の新しい変異を伴う家族例を経験し報告しています。その後少数ながら PASH 症候群に化膿性無菌性関節炎を呈する症例や乾癬性関節炎を伴う症例も報告され、それぞれ PAPASH 症候群、PsAPASH 症候群と呼ばれています。化膿性汗腺炎においては近年、家族例の解析から毛の分化に関わる Notch シグナルを制御する γ セクレターゼ酵素複合体を形成する遺伝子に変異を持つ症例が報告され、その遺伝的背景が明らかになりつつありますが、PASH 症候群においても、このうち *NCSTN* 遺伝子に変異をもつ症例が報告されています。乾癬とともに、好中球性化膿性無菌性皮膚炎症における多様な自己炎症性背景の存在が伺われます。

プロテアソーム関連自己炎症性症候群

次に、中條-西村症候群を含むプロテアソーム関連自己炎症性症候群 (PRAAS) について紹介します。中條-西村症候群は、本邦において凍瘡を伴う骨骨膜炎として 1939 年から報告され、長く本邦特有の疾患とされてきましたが、2010 年に欧米から類似症例が JMP 症候群や CANDLE 症候群として報告されたのを契機に研究が進み、まとめて *PSMB8* を始めとするプロテアソーム関連遺伝子の変異を伴う PRAAS と総称されています。本邦の中條-西村症候群の症例は皆同じ *PSMB8* 変異を



持ち和歌山を中心とする狭い地域に集中しますが、私達は凍瘡様皮疹や脂肪萎縮、大脳基底核石灰化などの特徴を有する全国の類似症例について遺伝子解析を行い、*PSMB9* 遺伝子に新しい変異を持つ症例や、核酸分解酵素である *TREX1* 遺伝子に変異を認め臨床的に家族性凍瘡様ループスとも呼ばれるエカルディ・グティエール症候群の症例、これまでに報告のない IFN 制御因子の遺伝子変異を伴う症例などを見出しています。これらの疾患は、いずれも IFN α や IFN β など I 型 IFN の活性化を伴いいわゆる I 型 IFN 異常症を呈することから、インフラマソーム・IL-1 β の異常による多くの自己炎症性疾患に対して、全身性エリテマトーデスや皮膚筋炎などの自己免疫疾患に近い第二の自己炎症性疾患として特異な地位を占めます。最近、PRAAS に対して JAK 阻害薬の高い有効性が報告されたのも興味深いところです。

新学会による遺伝子検査体制

最後に、新学会による遺伝子検査体制について簡単に説明させていただきます。CAPSにおける *NLRP3* 遺伝子、HIDSにおける *MVK* 遺伝子、PAPA 症候群における *PSTPIP1* 遺伝子、遺伝性自己炎症疾患の4疾患における10遺伝子の変異解析が保険適応となりましたが、一般の検査会社では取扱いがありません。そこで、平成29年夏に発足した日本免疫不全・自己炎症学会 (JSIAD) が中心となって検査体制づくりを進めています。平成31年1月現在、学会HPでの症例相談フォームができ、かずさ遺伝子研究所内のかずさ遺伝子検査室と契約を結べば検査依頼できるようになっていますが、結果報告に対する学会サポート体制はまだ未構築です。



公益財団法人かずさDNA研究所
かずさ遺伝子検査室
オーファンネット・ジャパンかずさ(ONJK)
<https://www.kazusa.or.jp/genetest/index.html>

自己炎症性疾患・免疫不全症の検査については、数多くの原因遺伝子が知られているため、検査対象の遺伝子パネルを臨床症状から適切に選ぶ必要があります。日本免疫不全・自己炎症学会では、この検査の始めから（検査結果を受け取った後の診断まで）の支援を提供しています。また遺伝子検査でバリエーションが検出されなかった場合の他の遺伝子検索の可能性につきましてもご相談頂けます。ご希望の方は、<https://www.jsiad.org/consultation/まで>。検査前、検査後どちらでもご相談可能です。

疾患名	保険点数
高IgD症候群	5,000点
化膿性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群	5,000点
クリオピリン関連周期熱症候群	5,000点
遺伝性自己炎症疾患	8,000点