

自己炎症性疾患

東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野教授

南木 敏宏

(聞き手 齊藤郁夫)

齊藤 自己炎症性疾患ということで、少し珍しい病気ですが、まずこれは、どういったものなのでしょう。

南木 自己炎症性疾患、もしくは自己炎症症候群と呼ばれる病気の一群になりますが、病気の特徴としては、繰り返す全身性の炎症をきたすことがあげられます。その多くは発熱が見られ、それ以外に、各疾患にもよりますが、関節、皮膚、消化管、目、骨といった様々な部位に炎症を伴うこともあります。こういった炎症を繰り返す疾患ではあるのですが、感染症ではもちろんありませんし、膠原病でよく見られるような自己抗体といったものも見られない疾患になります。免疫機能には、自然免疫と獲得免疫がありますが、この自己炎症性疾患の一群は自然免疫といわれるものの異常と考えられています。

齊藤 これは比較的最近の概念なのですか。

南木 1999年にアメリカのKastner先生らが自己炎症疾患という概念を提

唱したことに始まるものです。その先生らは、TNF受容体関連周期性症候群の原因遺伝子を特定し、以降、こういった疾患の概念が出てきました。

齊藤 ここ約20年で、遺伝子を特定する技術が進歩したことで、よりわかりやすくなったのでしょうか。

南木 そのとおりです。家族性地中海熱という疾患がこの疾患群の中で多いのですが、病名のとおりで地中海界隈に多いため、日本でこういった患者さんはほとんどいないだろうとこれまで考えられていました。ところが、疾患概念がはっきりしてきて、かつ遺伝子異常が見いだされました。そうすると実は日本にもそれなりの患者さんがいることがわかってきて、さらに注目を浴びてきています。

齊藤 これは幾つかに分類されますか。

南木 はい。まず自己炎症性疾患、狭い意味では先ほど述べたような疾患で、かつ原因の遺伝子がほぼ特定されているものになります(表)。その中

表 自己炎症性疾患の分類

<p>A. 狭義の自己炎症性疾患</p> <p>クリオピリン関連周期熱症候群 (CAPS : Cryopyrin-associated periodic syndrome)</p> <p>家族性寒冷蕁麻疹</p> <p>Muckle-Wells症候群</p> <p>慢性乳児神経皮膚関節炎症候群 (CINCA症候群 : Chronic infantile neurological cutaneous, and articular syndrome) / 新生児期発症多臓器系炎症性疾患 (NOMID : Neonatal onset multisystem inflammatory disease)</p>	<p>インターロイキン-36受容体アンタゴニスト欠損症 (DITRA : Deficiency of IL-36 receptor antagonist)</p> <p>フォスフォリパーゼCγ2関連抗体欠損・免疫異常症 (PLAID : PLCγ2 associated antibody deficiency and immune dysregulation)</p> <p>HOIL-1欠損症</p> <p>SLC29A3欠損症</p> <p>CARD14 (Caspase recruitment domain-containing protein 14) 異常症</p> <p>ADA 2 (Adenosine deaminase 2) 欠損症</p> <p>STING-associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI)</p> <p>NLRC 4 異常症</p>
<p>TNF受容体関連周期性症候群 (TRAPS : TNF receptor associated periodic syndrome)</p> <p>高IgD症候群 (メバロン酸キナーゼ欠損症)</p> <p>ブラウ症候群 / 若年発症サルコイドーシス</p> <p>家族性地中海熱</p> <p>化膿性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ座瘡症候群 (PAPA症候群 : Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne syndrome)</p> <p>中條—西村症候群</p> <p>Majeed症候群</p> <p>NLRP12関連周期熱症候群 (NAPS12 : NLRP12-associated periodic syndrome)</p> <p>インターロイキン-1受容体アンタゴニスト欠損症 (DIRA : Deficiency of the interleukin 1 receptor antagonist)</p>	<p>B. 広義の自己炎症性疾患</p> <p>全身型若年性特発性関節炎</p> <p>周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・リンパ節炎症候群 (PFAPA : Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome)</p> <p>成人発症型スティル病</p> <p>ベーチェット病</p> <p>痛風</p> <p>偽痛風</p> <p>Schnitzler症候群</p> <p>II型糖尿病</p> <p>慢性再発性多発性骨髓炎 (CRMO : Chronic recurrent multifocal osteomyelitis)</p>

自己炎症性疾患サイトより引用 (一部名称の詳細を追記)
(<http://aid.kazusa.or.jp/2013/disease>)

で患者さんがやや多いものとしては、家族性地中海熱、クリオピリン関連周期熱症候群、TNF受容体関連周期性症候群といったものが挙げられます。ほかにも幾つかあるのですが、患者数はさらに少なくなってきました。

広い意味での広義の自己炎症性疾患としては、遺伝子異常が特定されていないということはあるのですが、似たような疾患だろうということで、周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・リンパ節炎症候群といったものも入ってきますし、これまで膠原病に近いと思われていた成人スチル病、ベーチェット病といった疾患も概念の中に入ってくるだろうと考えられるようになってきました。

齊藤 最初の家族性地中海熱はどういったものなのでしょうか。

南木 家族性地中海熱は日本で500人ぐらい患者さんがいると考えられています。原因遺伝子としては、MEFV遺伝子というものの異常と考えられていて、その異常のために炎症が抑制できなくなってきました。炎症にかかわるサイトカインのインターロイキン-1およびインターロイキン-18が活性化してしまうことで発症すると考えられていて、症状としては周期的に発熱が起こることで、患者さんにもよりますが、4週間おきぐらいの発熱が多く、半日から3日間、発熱が続くといった疾患になります。発熱以外には腹痛、

胸や背中の痛み、および関節炎、皮疹といったような症状がみられます。

齊藤 熱が時々出る。しかし、感染症とか、他の疾患を否定してこの診断に至るのでしょうか。

南木 先生のおっしゃるとおりで、臨床症状から疑ってかかるということになります。感染症、その他の疾患が除外されてきた場合にこれを強く疑っていくことになります。遺伝子解析により、遺伝子異常が見つければはっきりするのですが、遺伝子異常もいろいろあるようで、特定されている遺伝子には異常を見つけれないといったこともあるといわれています。

齊藤 この疾患が強く疑われた場合、治療はあるのでしょうか。

南木 治療には、コルヒチンといわれる好中球の遊走を阻害する薬剤が最初に使われまして、90%以上の患者さんで効果があるといわれています。コルヒチンだけでうまくいかない場合には、先ほど申しましたインターロイキン-1、もしくはTNFといったサイトカインを阻害するような薬剤が有効であると報告されています。

齊藤 次のクリオピリン関連周期熱症候群はどうでしょうか。

南木 クリオピリン関連周期熱症候群、この疾患は日本で100人ぐらい患者さんがいるといわれています。これはNLRP3遺伝子の異常と考えられていますが、軽症と中等症と重症で3つ

に疾患名が分かれるものです。軽症のものは家族性寒冷自己炎症性症候群といわれまして、寒冷刺激によってじんましん様の皮疹と発熱、関節炎が出るといった疾患になります。中等症の疾患はマックル・ウェルズ (Muckle-Wells) 症候群といまして、先ほど申しました皮疹、発熱以外に難聴も見られることがあります。重症の場合はシンカ (CINCA) 症候群といわれ、皮疹、発熱だけではなく、中枢神経症状も見られるものになります。

齊藤 治療法はどうでしょうか。

南木 この疾患では、インターロイキン-1を阻害する生物学的製剤が有効といわれています。

齊藤 TNF受容体関連周期性症候群はどういったものでしょうか。

南木 TNFというのはサイトカインの一つで、炎症にかかわるもので、最近だと関節リウマチ等でもよく話題になるものです。TNFというサイトカインの受容体の遺伝子異常がこの疾患の原因で、症状としては発熱、皮疹、筋肉痛、関節痛等が見られます。この疾患も周期的に発熱等が起きて、5～6週間の間隔で発熱が3日ほど続くといわれています。日本ではこれまで30人程度の患者さんが報告されているようです。

齊藤 治療はどうするのでしょうか。

南木 この疾患にはまずステロイドを使うことが推奨されています。それ

以外にはいわゆる痛み止め、解熱鎮痛剤ですが、非ステロイド性の抗炎症薬等が用いられます。治療抵抗性、難治性の場合にはTNF阻害薬や、先ほどお話ししたインターロイキン-1の阻害薬が有効であったことも報告されています。

齊藤 広義の周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・リンパ節炎症候群はどんなものなのでしょうか。

南木 実は正確に患者さんの数がわかっていないようですが、今までお話しした周期熱疾患と比較してもかなり患者さんは多いのではないかとわれています。主には幼児期に発症するものですが、今のところ、遺伝子異常に関しては特定されていません。症状としても、疾患名のとおりで、発熱が繰り返され、口内炎、頸部リンパ節炎、咽頭痛が主にみられます。

齊藤 これを疑った先生は専門医にお願いすることになるのでしょうか。

南木 どの疾患であったとしても、正直、診断も難しい疾患になると思います。専門医に、ということになると思うのですが、誰が専門医かということも厳密ではないかもしれません。

齊藤 ただ、リウマチ・膠原病科の先生が親近感が強い病気でしょうか。

南木 こういった疾患は、一つの症状として発熱があげられます。発熱が続くけれども、原因が特定できないような状況を総称して私たちは不明熱と

呼びます。不明熱の主な原因として感染症、悪性腫瘍、膠原病がこれまであげられてきたのですが、こういった自己炎症性疾患がそれに加えてもう一つ、不明熱の原因になると考えています。

大人の場合だと、私たち膠原病を専門としている医師がきちんと診断・治療しないといけないと思います。

齊藤 どうもありがとうございました。