

# マルホ皮膚科セミナー

2021年12月27日放送

「第120回日本皮膚科学会総会 ⑤

教育講演 12-2 自己炎症性疾患」

兵庫医科大学 皮膚科  
教授 金澤 伸雄

## I型インターフェロノパチーとは

ウイルス干渉(interference)から名付けられたインターフェロン(IFN)には、IFNARを介するI型IFNのIFN- $\alpha$ 、IFN- $\beta$ 、IFN- $\epsilon$ 、IFN- $\kappa$ 、IFN- $\omega$ 、IFNGRを介するII型IFNのIFN- $\gamma$ 、当初インターロイキン(IL)-28やIL-29と呼ばれたIII型IFNのIFN- $\lambda$ があります。スミフェロンやフェロンに代表されるIFN- $\alpha/\beta$ 製剤が腎癌や髄芽腫、悪性黒色腫、慢性骨髄性白血病、多発性骨髄腫などの悪性腫瘍やB型・C型肝炎の治療に用いられるのに対し、イムノマックスやオーガンマなどのIFN- $\gamma$ 製剤は慢性肉芽腫症や菌状息肉症、成人T細胞白血病などの治療に用いられています。

IFN- $\alpha/\beta$ 製剤において扁平苔癬や紅斑性狼瘡、乾癬、サルコイドーシスなどが誘発されることはよく知られていますが、全身性エリテマトーデス(SLE)などの自己免疫疾患患者の末梢血中にIFNが検出されることが1970年代から報告され、2000年代になると、患者末梢血におけるIFN応答遺伝子の発現が亢進していることが報告されるようになりました。I型IFN応答遺伝子の発現亢進を特徴とする病態をI型インターフェロノパチー(I型IFN異常症)と呼び、SLEだけでなく、関節リウマチや全身性強皮症、皮膚筋炎、シェーグレン症候群などにおいても認められています。

## 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)

症例を提示します。血族婚でない1歳1か月の男児です。生後7か月の9月頃から耳介に紅斑が出現・持続し、12月に両手指が腫れ、近医でもやけどと診断されユベラ軟膏など外用するものの改善に乏しかったようです。2月から頬や大腿にも耳介と同様の紅斑が出現し、3月から38度台の発熱と手にも紅斑が出現したため、県立総合医療センターに入院となりました。血液検査では肝

酵素と炎症マーカーの上昇とともに、抗 dsDNA-IgG が陽性でしたが、腹部エコーや頭部 CT・MRI では異常所見を認めませんでした。皮膚生検では表皮真皮境界の液状変性と真皮上下層の血管周囲・間質の炎症細胞浸潤を認め、vacuolar type interface dermatitis との病理診断でした。末梢血における、代表的な 6 つの IFN 応答遺伝子の発現量の平均を示す IFN スコアは異常高値を認めました。中條・西村症候群を疑い、*PSMB8* 遺伝子の配列を検討したところ、本邦患者に共通にみられる c.602G>T (p.G201V) と c.387delT (p.L130fs) 変異の複合ヘテロと判明し、これまで報告のない新規 *PSMB8* 変異を伴う中條・西村症候群と診断しました。

中條・西村症候群は遺伝性自己炎症性疾患の一つで、指定難病の 268 番に登録されています。血族婚や家族内発症などの常染色体劣性遺伝、乳幼児期から冬季に出現する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、顔面・上肢に著明な進行性の限局性脂肪筋肉萎縮、手足の長く節くれだった指や関節拘縮、肝脾腫、大脳基底核石灰化の 8 項目のうち、5 項目以上陽性で臨床的診断とし、*PSMB8* 遺伝子の双遺伝子座に疾患関連変異があることで診断確定となります。*PSMB8* は、細胞内でユビキチン化された蛋白質を選択的に分解するプロテアソームの誘導型サブユニットをコードしており、その変異によって、免疫プロテアソームの機能が著しく低下します。中條・西村症候群は、本邦で戦前から報告されてきた疾患ですが、近年は海外からも CANDLE 症候群や JMP 症候群といった病名で報告され、合わせてプロテアソーム関連自己炎症性症候群 (PRAAS) と呼ばれます。さらに、海外からは *PSMB8* 以外のプ

## #268 中條・西村症候群

<診断基準>  
Definite, Probable を対象とする。



- 臨床症状
  - 常染色体劣性遺伝 (血族婚や家族内発症)
  - 手足の凍瘡様紫紅色斑 (乳幼児期から冬季に出現)
  - 繰り返す弛張熱 (周期熱) (必発ではない)
  - 強い浸潤・硬結を伴う紅斑の出没 (環状のこともある)
  - 進行性の限局性脂肪筋肉萎縮・やせ (顔面・上肢に著明)
  - 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
- PSMB8* 遺伝子解析

<診断のフローチャート>

- 臨床症状の 5 項目以上陽性で他の疾患を除外できる場合に中條・西村症候群と臨床診断し、またこの基準を満たさない場合は臨床的疑いとし、*PSMB8* 遺伝子解析を行う。
- Definite: *PSMB8* 遺伝子の双遺伝子座に疾患関連変異があれば、上記 5 項目以上陽性でなくても診断確定。
- Probable: *PSMB8* 遺伝子の双遺伝子座に疾患関連変異がない場合でも、上記 5 項目以上を認めれば臨床的診断とする。

## プロテアソーム関連自己炎症性症候群 (PRAAS)



McDermott A, et al. Int J Dermatol 54: 121-9, 2015

## 拡大するプロテアソーム関連自己炎症性症候群

Designation	Mutations		
<b>PRAAS1</b> (OMIM #256040)	<i>PSMB8</i> (β5i)	<i>PSMB8</i> (β5i)	Homozygous or compound heterozygous
	<i>PSMB8</i> (β5i)	<i>PSMA3</i> (α7)	Double heterozygous, digenic
	<i>PSMB8</i> (β5i)	<i>PSMB4</i> (β7)	
<b>PRAAS3</b> (OMIM #617591)	<i>PSMB4</i> (β7)	<i>PSMB4</i> (β7)	Compound heterozygous
	<i>PSMB4</i> (β7)	<i>PSMB9</i> (β1i)	Double heterozygous, digenic
<b>PRAAS4</b>	<i>PSMG2</i> (PAC2)	<i>PSMG2</i> (PAC2)	Compound heterozygous
<b>PRAAS5</b>	<i>PSMB10</i> (β2i)	<i>PSMB10</i> (β2i)	Homozygous
<b>PRAAS2</b> (OMIM #618048)	<i>POMP</i> (Ump1)	-	Heterozygous

Brehm A, et al: J Clin Invest 2015, de Jesus AA, et al: J Allergy Clin Immunol 2019

ロテアソーム関連遺伝子に変異がある症例も報告され、現在では中條・西村症候群を含む PRAAS 1だけでなく、PRAAS2、PRAAS3、PRAAS4、PRAAS5 に分類されています。さらに最近、我々は、PSMB9 遺伝子のヘテロ接合性変異によって自己炎症だけでなく免疫不全を伴う症例を見出し、プロテアソーム関連自己炎症・免疫不全症という新たな病態として報告しています。

## エカルディ・グティエール症候群

次に、福島初の中條・西村症候群を疑われた父子例を紹介します。子は精神発達遅滞があり、凍瘡や胼胝に対して継続加療中の 36 歳時男性で、1 歳半時に高熱と再発性脂肪織炎を発症し、3 歳時に Weber-Christian 病と診断されてからステロイド内服を行っていました。22 歳時に上気道炎の感染後に多形滲出性紅斑が出現し、以後、低身長、骨ばった特異な顔貌、指趾拘縮、胼胝が目立ちます。大脳基底核石灰化も認め、中條・西村症候群に間違いのないと思いましたが、*PSMB8* 遺伝子に変異はありませんでした。彼には、54 歳時から顔面・

耳介・上肢に凍瘡様皮疹が出現してから毎年繰り返し、円板状エリテマトーデスと診断されている認知症の父親がいましたが、これも同じ疾患とすれば、劣性遺伝性の中條・西村症候群は否定されます。大脳基底核石灰化は認めず、表現型は必ずしも一致しません。二人のエキソーム解析をした結果、共通して 3' エキソヌクレアーゼをコードする *TREX1* 遺伝子の c.52G>A (p.D18N) 変異をヘテロ接合性に認めました。これが指定難病の 325-1 番に登録されているエカルディ・グティエール症候群で、この変異は本邦患者で最も多く認められる変異でした。エカルディ・グティエール症候群は、早発性脳症、発達遅滞、進行性小頭症、痙攣などの神経症状と不明熱、肝脾腫、凍瘡様皮疹などの神経外症状とともに、髄液細胞数增多や髄液中 IFN- $\alpha$  上昇、髄液中ネオプテリン増加などの髄液検査異常、画像検査による頭蓋内石灰化を呈し、*TREX1* のほか *RNASEH2A*, *B*, *C*, *SAMHD1*, *ADAR*, *IFIH1* などの疾患原因遺伝子のいずれかに疾患関連変異を認めます。中條・西村症候群とよく似ていますが、精神発達障害の有無によって鑑別され、核酸の処理不全による IFN- $\alpha$  上昇がその病因です。

## 乳児期発症 STING 関連血管炎 (SAVI)

一方、*TREX1* の同じ変異が原因でも、神経症状がなく、凍瘡様皮疹が主症状となる場合は、抗核抗体の陽性率が高く、関節痛・関節炎や肝炎、血球減少を伴うことが多く、家族性凍瘡様ループスと呼ばれる常染色体優性遺伝性疾患となります。エカルディ・グティエール症候群の亜型とも

## #325-1 エカルディ・グティエール症候群

<診断基準>

Definite, Probableを対象とする。

### A. 症状

①神経症状 (早発性脳症、発達遅滞、進行性小頭症、痙攣)

②神経外症状 (不明熱、肝脾腫、凍瘡様皮疹)

### B. 検査所見

①髄液検査異常 (ア〜ウの1項目以上)

ア) 髄液細胞数增多 (WBC  $\geq$  5/mm<sup>3</sup>, 通常はリンパ球優位)

イ) 髄液中インターフェロ $\alpha$  上昇 (> 6 IU/mL)

ウ) 髄液中ネオプテリン増加 (年齢によりカットオフ値は異なる)

②画像検査所見: 頭蓋内石灰化 (加齢による生理的变化を除く)

### C. 鑑別診断

他の自己炎症性疾患、全身型若年性特発性関節炎、慢性感染症、リウマチ・膠原病疾患、CMV・風疹・トキソプラズマ・単純ヘルペス・HIVを含む出生前/周産期感染症、既知の先天代謝性疾患・脳内石灰化症・神経変性疾患を除外する。

### D. 遺伝学的検査

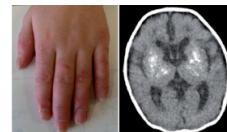
*TREX1*, *RNASEH2B*, *RNASEH2C*, *RNASEH2A*, *SAMHD1*, *ADAR*, *IFIH1* 等の疾患原因遺伝子のいずれかに疾患関連変異を認める。

<診断のカテゴリ>

Definite: Aの①+Bの①及び②+Dのいずれかを満たし+Cを鑑別したもの

Probable: (1) Aの1項目+Bの②+Dのいずれかを満たし+Cを鑑別したもの

(2) Aの①+Bの①及び②を満たし+Cを鑑別したもの

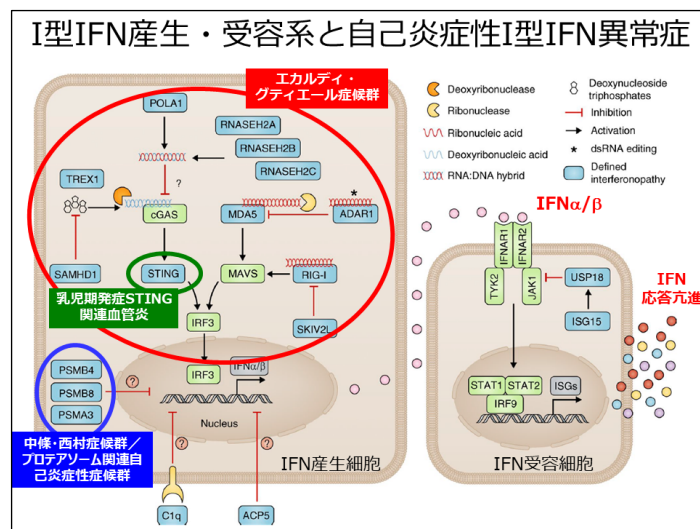


Abe J, et al. A nationwide survey of Aicardi-Goutieres syndrome patients identified a strong association between dominant *TREX1* mutations and chilblain lesion: Japanese cohort study. *Rheumatology* 53: 448, 2014

SLEの亜型とも呼ばれ、*TREX1*のほか *SAMHD1*や *TMEM173*変異のヘテロ接合により生じます。*TMEM173*遺伝子がコードする Stimulator of IFN gene (STING)は dsDNA の認識から I 型 IFN 産生につながるシグナル伝達の肝になる分子で、これの機能獲得型変異によって、乳児期から顔面紅斑とともに重篤な間質性肺炎や大血管炎を呈する疾患が、乳児期発症 STING 関連血管炎 (SAVI)です。

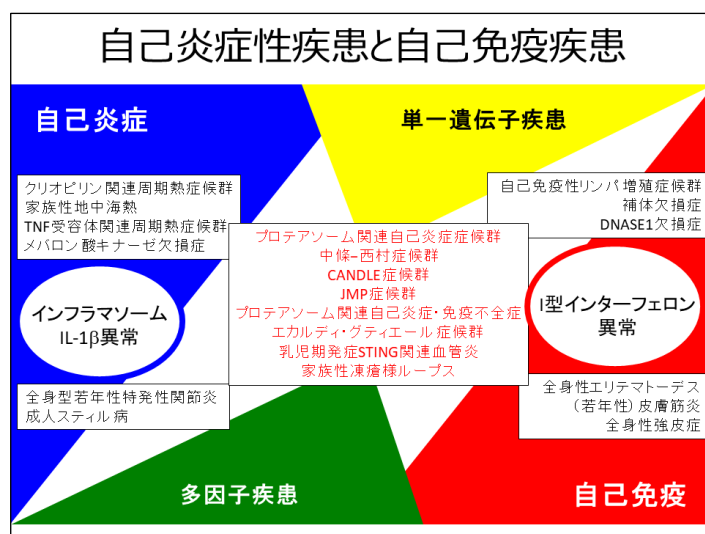
### I 型 IFN 産生・受容系と自己炎症性 I 型 IFN 異常症

これらの疾患に共通な病態が I 型インターフェロノパチーですが、I 型 IFN の産生あるいは受容異常によって、I 型 IFN 応答亢進をきたします。このうち、核酸の代謝や認識に関わる遺伝子の異常によるのがエカルディ・グティエール症候群、シグナル異常によるのが SAVI であり、プロテアソーム異常によってもメカニズムは不明ながら I 型 IFN 産生が亢進するとされています。共同研究を行っている京都大学小児科では、未診断症例を含む様々な疾患の患者において IFN スコアを測定し、高値を示す症例において有意に多く認められる特徴として、早期発症、凍瘡様皮疹、脂肪織炎、肝酵素上昇、抗核抗体陽性などを指摘しています。IFN スコア高値例には既知の疾患関連遺伝子に変異を認めない未診断症例も多く、新規遺伝子変異を含めた原因解明が期待されます。



### 自己炎症性疾患と自己免疫疾患

IFN 受容体からのシグナルが JAK/STAT 系を介することから、JAK 阻害薬がこれらインターフェロノパチーに共通に有効と考えられ、実際に欧米ではバリシチニブの有効性が報告されています。本邦でも自己炎症性 IFN 異常症として中條・西村症候群、エカルディ・グティエール症候群、SAVI を対象に臨床治験が行われており、先の新規中條・西村症候群症例では高い有効性を示しました。このように、古典的な自己炎症性疾患は IL-1β亢進を伴うインフラマソーム異常症ですが、I 型 IFN 異常症は自己免疫疾患に近く、その中間に位置するといえます。



## おわりに

まとめです。I型 IFN 経路とその異常による自己炎症性 IFN 異常症について概説しました。凍瘡様皮疹や脂肪織炎を認めることが多く、特徴的所見として重要です。IFN スコアの測定が IFN 異常症の診断に有用ですが、遺伝子変異が見い出されない症例もあります。IFN 異常症に対して共通に JAK 阻害薬が有効である可能性があり、臨床的評価が待たれます。