

## 自己炎症疾患

金澤伸雄

### 【要旨】

自己炎症疾患は、獲得免疫異常による自己免疫疾患に対して、自然免疫や炎症の制御異常による疾患として定義されたもので、臨床的・病態的に多彩な疾患を含み、遺伝子解析技術の進歩により年々増え続けている。代表的な遺伝性自己炎症疾患であるクリオピリン関連周期熱症候群は、*NLRP3*遺伝子の機能獲得型変異から、インフラマソームと呼ばれる分子複合体が“auto”＝「自動的に」活性化しIL-1 $\beta$ が異常分泌されることによって弛張熱や尋麻疹様紅斑、関節炎をきたす。肉芽腫を呈する各種疾患についても、免疫反応における抗原特異性の有無とその由来によって病態の分類を試みた。ブラウ症候群（若年発症サルコイドーシス）は、*NOD2*遺伝子の機能獲得型変異によって皮膚・関節・眼にサルコイド肉芽腫性炎症をきたす遺伝性自己炎症疾患であり、抗原非特異的かつ内因性の免疫反応による。本疾患は新たに指定難病となったことから、臨床・病理・遺伝子解析による鑑別が必要である。

[日サ会誌 2016; 36: 21-26]

キーワード：自己炎症疾患，ブラウ症候群，若年発症サルコイドーシス，*NOD2*，指定難病

## Autoinflammatory Diseases

Nobuo Kanazawa

Keywords: autoinflammatory diseases, Blau syndrome, early-onset sarcoidosis, *NOD2*, intractable diseases

### 1. はじめに

小児のサルコイドーシスは珍しいが、特に4歳以下の乳幼児期に発症する一群は、学童期以後に検診で両側肺門部リンパ節腫脹が見つかって診断される通常のサルコイドーシスと異なり、皮膚・関節・眼の症状を3主徴とすることが以前から知られ、若年発症サルコイドーシスと呼ばれていた<sup>1)</sup>。一方、1985年に家族性の肉芽腫性皮膚炎・関節炎・ブドウ膜炎を呈する症例が若年発症サルコイドーシスとは異なる新しい遺伝性疾患として報告され、ブラウ症候群と呼ばれるようになった<sup>2)</sup>。2001年にクローン病の疾患感受性遺伝子として*NOD2* (*CARD15*, *NLRC2*ともいう) 遺伝子が見いだされたのを契機に、若年発症サルコイドーシス、ブラウ症候群ともにこの遺伝子の機能獲得型ヘテロ変異に起因する同一疾患であることが判明した<sup>3-5)</sup>。*NOD2*は単球系細胞内で細菌細胞壁ペプチドグリカン成分を認識してNF- $\kappa$ Bを活性化するパターン認識受容体であることから、ブラウ症候群は、細菌感染がなくても恒常的にNF- $\kappa$ Bなどの炎症応答シグナルが活性化し、肉芽腫が形成される「自己炎症疾患」と考えられる<sup>6)</sup>。ただ、適切なモデルがなく、特定の臓器に肉芽腫形成をきたすメカニズムはまだよく分かっていない。

自己炎症疾患は、自己免疫疾患に対して1999年に提唱されたまだ新しい疾患概念である<sup>7)</sup>。代表的疾患であるクリオピリン関連周期熱症候群 (cryopyrin-associated periodic syndrome: CAPS) においては、*NOD2*と同じく*NOD*様受容体 (*NOD*-like receptor: *NLR*) に属するクリオピリンをコードする*NLRP3*遺伝子の機能獲得型変異によって、インフラマソームと呼ばれる分子複合体が「自動的に」活性化しIL-1 $\beta$ が異常分泌されることにより、弛張熱や尋麻疹様紅斑、関節炎をきたす。本疾患は遺伝性自己炎症疾患の中でもっともよく病態の解明が進み、抗IL-1 $\beta$ 療法が著効することから臨床的にも重要であるが、自己炎症疾患にはそのほかにも臨床的・病態的に多彩な疾患が含まれ、遺伝子解析技術の進歩により年々その数を増やし続けている<sup>8,9)</sup>。

本稿では、自己炎症疾患について概説し、その免疫反応の特徴について考察するとともに、肉芽腫性炎症を特徴とする遺伝性自己炎症疾患であるブラウ症候群について紹介する。

### 2. 自己炎症疾患

「自己炎症疾患 (autoinflammatory diseases)」は、獲

和歌山県立医科大学 皮膚科

Department of Dermatology, Wakayama Medical University

著者連絡先：金澤伸雄 (かなざわ のぶお)  
〒641-0012 和歌山県和歌山市紀三井寺811-1  
和歌山県立医科大学 皮膚科  
E-mail : nkanazaw@wakayama-med.ac.jp

\*掲載画像の原図がカラーの場合、HP上ではカラーで閲覧できます。

Table 1. 代表的な遺伝性自己炎症疾患のまとめ

病態からの分類	疾患	原因遺伝子/蛋白質	主な表現型	治療法
インフラマソーム異常症	クリオピリン関連周期熱症候群 (CAPS)	<i>NLRP3</i> /クリオピリン	蕁麻疹様紅斑, 関節炎, 発熱, 難聴, 無菌性髄膜炎, 腎アミロイドーシス	抗IL-1 $\beta$ 療法 (アナキンラ, リロナセプト, カナキマブ)
	家族性地中海熱 (FMF)	<i>MEFV</i> /ピリン	周期熱, 有痛性漿膜炎, 胸膜炎, 腎アミロイドーシス, 丹毒様紅斑	コルヒチン, 抗IL-1 $\beta$ 療法
	高IgD症候群 (HIDS)	<i>MVK</i> /メバロン酸キナーゼ	周期熱, 腹痛, 下痢, 関節炎, 頸部リンパ節腫脹, 紅斑	シンバスタチン, 抗IL-1 $\beta$ 療法
	化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ (PAPA) 症候群	<i>PSTPIP1</i> /PSTPIP1	反復性破壊性関節炎, 発熱, 壊疽性膿皮症, 嚢胞性ざ瘡	コルチコステロイド, 抗TNF $\alpha$ 療法, 抗IL-1 $\beta$ 療法
IL-1ファミリー受容体アンタゴニスト欠損症	IL-1受容体アンタゴニスト欠損症 (DIRA)	<i>IL1RN</i> /IL-1受容体アンタゴニスト	無菌性多発性骨髄炎, 膿疱症, 発熱	アナキンラ
	IL-36受容体アンタゴニスト欠損症 (DITRA)	<i>IL36RN</i> /IL-36受容体アンタゴニスト	汎発性膿疱性乾癬または関連疾患	コルチコステロイド, 抗TNF $\alpha$ 療法
NOD2関連肉芽腫症	ブラウ症候群・若年発症サルコイドーシス (EOS)	<i>NOD2 (NLRC2)</i> /NOD2	苔癬様皮疹, 関節 (滑膜) 炎, ブドウ膜炎	コルチコステロイド, 抗TNF $\alpha$ 療法, サリドマイド
蛋白質ミスフォールディング病	TNF受容体関連周期熱症候群 (TRAPS)	<i>TNFRSF1</i> /TNF受容体1	周期熱, 関節痛, 筋肉痛, 移動性紅斑, 結膜炎, 腹痛	コルチコステロイド, 抗TNF $\alpha$ 療法, 抗IL-1 $\beta$ 療法
プロテアソーム機能不全症	中條—西村症候群 (NNS)・JMP症候群・CANDLE症候群	<i>PSMB8</i> /免疫プロテアソーム $\beta$ 5iサブユニット	凍瘡様紅斑, 結節性紅斑, 弛張熱, 脂肪筋肉萎縮, 関節拘縮	コルチコステロイド, メソトレキサート, トシリズマブ, JAK阻害薬

得免疫の制御異常による「自己免疫疾患 (autoimmune diseases)」に対して, 自然免疫や炎症の制御異常を原因とする疾患群として, 1999年にKastnerとO'Sheaによって命名, 提唱された<sup>7)</sup>. 一見, 感染症やアレルギー性疾患, 免疫不全症, 自己免疫疾患に似るが, 病原体やアレルゲン, 自己抗体や自己応答性T細胞が関与せず, 好中球や単球・マクロファージ系細胞の活性化が前面に立つ. “Inborn error of innate immunity”と呼ばれるように, 狭義には遺伝子変異によって周期的に炎症を来すような遺伝性希少疾患を指すことから, 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“self”よりも“automatic (自動)”や“autonomous (自律)”の意味だと捉えると理解しやすい.

一方, 肥満における飽和脂肪酸に対する toll 様受容体 (toll-like receptor: TLR) の応答など, “self”としての自己成分 (内因性リガンド) に対する炎症は, 「自然免疫」に対して「自然炎症 (homeostatic inflammation)」と呼ばれ, 肥満をはじめ動脈硬化, 生活習慣病などのありふれた内科的疾患群に関与する<sup>10)</sup>. ただ, 自己炎症疾患も, 慢性蕁麻疹や乾癬など後天性の特発性 (原因不明) 慢性炎症性疾患まで含めると, 決して珍しい疾患ではない.

代表的な遺伝性自己炎症疾患をTable 1にまとめた. プロトタイプである家族性地中海熱の原因遺伝子である *MEFV* の変異が同定された1997年以降, 次々と遺伝性炎症性疾患の原因遺伝子が発見され, リストに名を連ねている<sup>8)</sup>. 特に近年では, 遺伝性と考えられていなかった孤発例においても, 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新しい遺伝子変異が発見され, 次々に新たな疾患概念が生まれている. 耳慣れない希少疾患ばかりであるが, 平成27年1月よりCAPS, TNF受容体関連周期熱症候群 (tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: TRAPS), ブラウ症候群の3疾患, 7月より家族性地中海熱, 高IgD症候群, 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 (pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne: PAPA) 症候群の4疾患が指定難病に加わったことで, 一般の医師や患者にとってより身近な存在になった.

Table 1に示すように, 疾患によって蕁麻疹様紅斑, 丹毒様紅斑, 壊疽性膿皮症, 嚢胞性ざ瘡, 汎発性膿疱性乾癬, 苔癬様皮疹, 凍瘡様紅斑, 結節性紅斑, 脂肪萎縮などの特徴的な皮膚症状を示すことから, それらを適切に鑑別することが診断に重要である<sup>9)</sup>. 多くは反復性, 進行性であるが, 変異によって, あるいは同じ変異でも体細胞モザイクやその他の要因によって重症度が異なり, 様々な経過をたどることがある. また遺伝性疾患といっても, 家族発症や早期発症, 難治性とは限らず, 孤発例や遅発例, さらに典型的な症状がそろわない症例もあることに留意する必要がある.

### 3. 肉芽腫性疾患における免疫反応

自己炎症疾患と鑑別が必要な感染症, アレルギー性疾患, 免疫不全症, 自己免疫疾患について, 抗原特異性 (獲得免疫性) —非特異性 (自然免疫性) と外因性—内因性を軸に二次元に展開すると, 抗原特異性かつ内因性の自己免疫疾患, 抗原特異的かつ外因性のアレルギー性疾患, 抗原非特異的かつ外因性の免疫不全症, 抗原非特異的かつ内因性の自己炎症疾患に, 概念的に区分することができる (Figure 1).

肉芽腫性疾患においても, それぞれに相当する疾患がある. 抗原特異的かつ外因性のアレルギー性疾患としては, ピアス肉芽腫や結核疹が挙げられる (Figure 2). ピアス肉芽腫は, 耳垂などのピアス刺入部に盛り上がった結節を生じるもので, 多くは線維芽細胞の異常増殖によるケロイドであるが, 金属パッチテスト陽性で組織学的にサルコイド様類上皮細胞肉芽腫を呈するものは, 金属に対する超遅延型アレルギー反応と考えられる<sup>11)</sup>. また結核疹とは, い

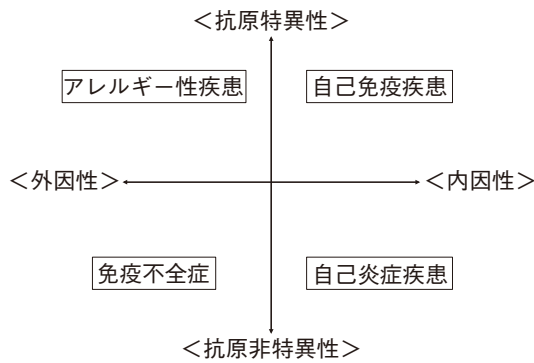


Figure 1. 抗原特異性とその由来を軸に展開した、自己炎症疾患と鑑別すべき炎症・免疫疾患の分類

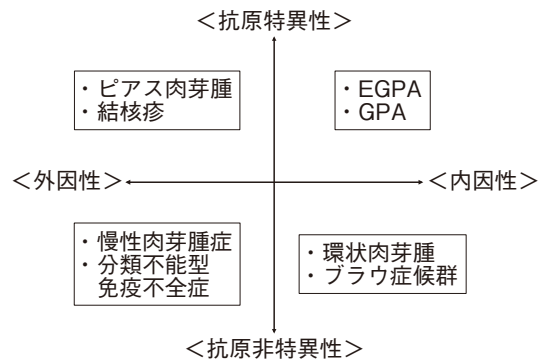


Figure 2. 図1と同様に展開した、各種肉芽腫性疾患の分類

いわゆる結核菌アレルギーによる皮疹のことで、腺病性苔癬やバザン硬結性紅斑など、ツベルクリン反応強陽性の乾酪性類上皮細胞肉芽腫を呈し、結核菌感染が想定されるにもかかわらず、皮疹からは結核菌が検出されないものをいう。組織学的にはサルコイドーシスと区別できないとされるベリリウム症もこの範疇に入る。

抗原非特異的かつ外因性の免疫不全症としては、慢性肉芽腫症 (chronic granulomatous disease: CGD) や分類不能型免疫不全症 (common variable immunodeficiency: CVID) に見られる肉芽腫が挙げられる (Figure 2)。CGD は、活性酸素の産生に関わるNADPHオキシダーゼ酵素複合体を構成する各分子の遺伝的欠損によって、好中球・マクロファージなどの貪食細胞が細菌や真菌を殺菌できず、重症感染症を反復し諸臓器に肉芽腫を生じる遺伝性疾患であり、根治には造血幹細胞移植が必要である<sup>12)</sup>。CVIDは抗体産生異常を主体とする多彩な臨床症状を呈し、他疾患が除外され原因不明な免疫不全症をまとめた疾患群であるが、サルコイド様類上皮細胞肉芽腫からなる病変を生じることがある<sup>13)</sup>。ただこれらの肉芽腫は、単なる感染性肉芽腫ではなく、むしろ免疫不全に伴う過剰炎症によるものと考えられており、ステロイドや抗炎症治療が奏効する。

また、抗原特異的かつ内因性の自己免疫疾患としては、抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody: ANCA) 関連血管炎である多発血管炎性肉芽腫症 (granulomatosis with polyangitis: GPA, ウェゲナー肉芽腫症) や好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (eosinophilic GPA: EGPA, アレルギー性肉芽腫性血管炎, チャーグ・ストラウス症候群) が挙げられる (Figure 2)。いずれも病理学的には肉芽腫形成を伴う壊死性血管炎を認める。

最後に、抗原非特異的かつ内因性のものとして自己炎症疾患が挙げられるが、「自己成分に対する炎症性疾患」としては、自己炎症よりもむしろ自然炎症による疾患の方が概念的に合致する。変性した膠原線維に対する反応とされる環状肉芽腫や、変性した弾性線維の貪食像を特徴とする環状弾性線維貪食性巨細胞肉芽腫 (annular elastolytic giant cell granuloma: AEGCG) などが該当する<sup>14)</sup>。一方、

遺伝性自己炎症疾患として「自動的に」生じる全身性肉芽腫症が、ブラウ症候群である (Figure 2)。

では、サルコイドーシスはどうか？ クベイム反応陽性を示す病態を、アクネ菌などの不特定の病原菌に対する特異的な免疫反応と考えれば、抗原特異的かつ外因性の疾患といえる。ただ、瘢痕浸潤などで見られる異物反応は、抗原非特異的かつ外因性の病態であり、症例によっては両方の反応が共存していることになる。遺伝的背景においても、最もよく検討されているHLAやT細胞共刺激分子である*BTNL2*は抗原特異性に関与するものであるが、ケモカイン受容体の*CCR5*や炎症性サイトカインの*TNF*, *IL23*など抗原非特異的に自然免疫に関わる遺伝子の関与も報告されている<sup>15)</sup>。特に、*NOD2*のファミリー分子である*NOD1*においては、ブラウ症候群の場合と違って、アクネ菌などの細菌成分に対して反応が低下する機能喪失型変異が関与することから、サルコイドーシスの免疫不全症としての側面を反映しているといえる<sup>16)</sup>。ただこれらの事実は、サルコイドーシスがさまざまな病因が複雑に絡み合っただけでなく、異なる病態からなる複数の疾患のヘテロな集まりである (“sardosises” (複数形) と揶揄される) こと<sup>17)</sup>を反映しているのかもしれない。

#### 4. ブラウ症候群

サルコイドーシスには以前より、4歳以下の乳幼児期に発症し、肺や肺門部リンパ節が冒されずむしろ皮膚炎、関節炎、ブドウ膜炎を3主徴とする特異な病型があることが知られ、若年性 (juvenile)、学童期前 (preschool) あるいは若年発症サルコイドーシス (early-onset sarcoidosis: EOS, online mendelian inheritance in man\*: OMIM#609464) と呼ばれていた<sup>1)</sup>。一方、ブラウ症候群 (Blau syndrome: OMIM#186580) は、1985年にEdward B. Blauによって、EOSと非常によく似た臨床、組織像を呈する4世代にわたる大きな家系が報告されたことに由来する疾患で、クローン病関連遺伝子として同定された16番染色体短腕の*IBDI*領域に存在する*NOD2*のヘテロ変異によって発症する常染色体優性遺伝性疾患である<sup>2-4)</sup>。さらにEOSと報告され



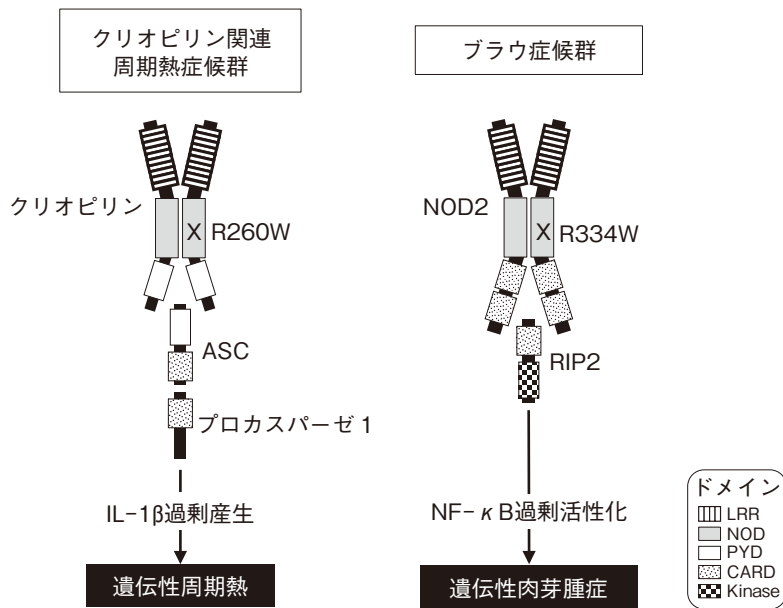


Figure 3. NOD様受容体 (NLR) の変異による遺伝性自己炎症疾患

Table 3. ブラウ症候群／若年発症サルコイドーシスの診断基準

「確定例」「組織学的診断例」「臨床的診断例」を対象とする。

○本症は、*NOD2*遺伝子の変異を背景として全身に肉芽腫性病変を来す疾患である。

a) *NOD2*遺伝子に変異を認める。多くは*NOD2*遺伝子のexon 3 (NOD領域)に変異を認め、*in vitro*においてNF-κBの自発的な転写亢進を導く機能獲得型の変異である。また、家族歴のある者は常染色体優性遺伝形式をとるが、家族歴のない孤発例も認められる。(ただし、この場合、発端者となり常染色体優性遺伝形式で遺伝する。)

b) 罹患部位の組織学的検査では、肉芽腫を呈する。

→下記の臨床症状のいずれかに加えて、a)を認めるものを「確定例」、b)を認めるものを「組織学的診断例」とする。

○皮膚症状、関節症状、眼症状が3主徴である。

1) 皮膚症状

- ・充実性の丘疹、痒みなどの自覚症状は殆ど無い。ときに潮紅し、あるいは乾燥する。
- ・結節性紅斑 (ステロイド外用に対する反応性は乏しい。ときに数ヶ月の単位で自然寛解と増悪を繰り返す。)

2) 関節症状

- ・関節背面が無痛性に嚢腫状に腫脹する。
- ・手指、足趾がソーセージ様に腫脹する。(レントゲン検査では骨破壊は認めない。腫脹による運動制限のため、痛みは伴わず、他動は制限されない。ただし、進行例では関節の変形や脱臼、拘縮を来す。)

3) 眼症状

- ・ブドウ膜炎
- ・虹彩後癒着、結膜炎、網膜炎、視神経萎縮など病変は全眼球性に及ぶ。(進行例では、失明する。)

→上記の1), 2), 3)の小項目にあげた臨床症状の少なくとも1つを3項目共に認めるものの、遺伝子検査や病理組織検査で所見がないもの、あるいは未検査のものを「臨床的診断例」とする。なお、その際には診断の参考項目も参照する。

○診断の参考項目

- ・成人のサルコイドーシスに特徴的な両側肺門部リンパ節主徴は原則として認めない(ただし、肺病変の存在を否定するものではない。)
- ・多くの症例では、4歳以前に何らかの臨床症状が認められる。BCG接種が臨床症状出現の契機となることがある。
- ・高熱や弛張熱を認めることがある。
- ・眼症状の出現までには時間がかかることから、3主徴が揃うまで漫然と経過をみるのではなく、視力予後の改善のためには皮膚症状・関節症状が出現した段階で、組織診断あるいは遺伝子診断を考慮することが望ましい。

<重症度分類>

重症例を対象とする。

重症例の定義:

- ・発熱等の全身性の炎症症状
- ・進行性の関節症状
- ・眼病変を認めるため副腎皮質ホルモンや免疫抑制剤、生物学的製剤の投与を要する症例のいずれかを満たすもの

Table 2. ブラウ症候群／若年発症サルコイドーシスにおけるNOD2変異

変異	世界の報告 症例数	本邦の報告 症例数
R334W	84	17
R334Q	49	3
E338D	1	—
D382E	4	3
E383K	11	—
E383G	3	2
D390V	1	—
G464W	1	—
L469F	2	—
G481D	1	1
W490L	1	—
C495Y	2	1
H496L	1	1
E498G	1	—
E499_L500delinsV	1	1
D512H	3	—
M513R	1	—
M513T	1	1
H520Y	2	—
Y563H	5	—
R587C	4	1
T605N	4	—
T605P	1	1
N670K	1	1
Q809K	1	—
合計	186	33

ていた症例においても同様のNOD2変異を認めたことから、現在では同一疾患として、ともにブラウ症候群と呼ばれる<sup>5)</sup>。多くが自然消退するサルコイドーシスと異なり、“not a benign disease”と言われるように、進行性で、放置すると失明や関節拘縮といった重篤な後遺症を残す可能性があることから、早期に診断して治療介入する必要がある<sup>6)</sup>。

ブラウ症候群／EOSに関連するNOD2変異として、現在までに25種類が報告されている (Table 2)<sup>18)</sup>。ほとんどが1アミノ酸置換をきたすミスセンス変異であり、特にホットスポットであるR334の変異であるR334QとR334Wを合わせて症例の大半を占める。これらの変異はいずれも、NOD2分子の中央にあって重合化によるシグナル活性化に関わるヌクレオチド結合重合化ドメイン (nucleotide-binding oligomerization domain: NOD) に存在し、無刺激でのNF- $\kappa$ B基礎活性化が亢進する機能獲得型変異である。NOD2におけるR334は、代表的な自己炎症疾患であるCAPSの原因となるNLRP3変異のホットスポットであるR260と相同な位置にあることから、IL-1 $\beta$ 産生が自律的に亢進するCAPSに対し、ブラウ症候群はNF- $\kappa$ B活性化が自律的に亢進する自己炎症疾患として、対比的に理解されている (Figure 3)<sup>8)</sup>。実際、各NOD2変異における*in vitro* レポーターアッセイでのNF- $\kappa$ B基礎活性化能が疾患の重症度とある程度相関し、NF- $\kappa$ B抑制作用を持つサリドマイドが奏効することも報告されている<sup>19)</sup>。

一方、NF- $\kappa$ Bの基礎活性化の亢進によって、ブラウ症候群に特徴的な非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が特に皮膚、眼、関節に形成されるメカニズムはいまだ不明である。また、機能亢進型変異にもかかわらずツベルクリン反応陰転化や末梢血のサイトカイン産生低値といった全身性の免疫反応低下が起こる理由も不明である<sup>20)</sup>。最近、ノックインマウスの解析が報告されたが、*in vitro*の報告と異なり、*in vivo*ではMDPに対する応答性が低下していると報告されている<sup>21)</sup>。NF- $\kappa$ B基礎活性化以外の患者細胞・組織に特異的な変化として、Janssenらは、患者組織の類上皮細胞肉芽腫におけるIL-17産生の亢進や、オートファジーの亢進に関連すると思われる多核巨細胞内リンパ球貫入現象を見出し、これらの現象がNOD2変異による新たな獲得形質である可能性を報告している<sup>22)</sup>。我々も、変異NOD2遺伝子を導入した単球系THP-1細胞の解析において、転写を介さないICAM-1の細胞表面発現の変化を認めており、病態解明に向け、今後の更なる研究の進展が望まれる<sup>23)</sup>。

難病指定にあたって定められた、ブラウ症候群の診断基準をTable 3に示す。まず特徴的な皮膚、関節、眼症状から臨床的に診断し、機能獲得型NOD2ヘテロ変異を認めるものを「確定例」、組織学的に類上皮細胞肉芽腫を認めるものを「組織学的診断例」、いずれも陰性あるいは未検査であっても、臨床症状を3つとも満たせば「臨床的診断例」として、ブラウ症候群と診断する。関節症状は、肉眼やレントゲン検査で異常が認められなくても、関節エコー検査で腱鞘滑膜における炎症が認められ、早期診断に役立つ<sup>24)</sup>。また最近、CAPSと同じように、NOD2の体細胞モザイクによる症例も報告されているので、遺伝子診断はより慎重に行う必要がある<sup>25)</sup>。これにより、患者さんの負担軽減になるだけでなく、疾患の認知度が上がって診断数が増えること、さらに、本邦におけるブラウ症候群の発生状況が把握され、将来の新たな特異的治療薬の開発などに役立つことが期待される。

## 5. おわりに

特異な肉芽腫形成性自己炎症疾患であるブラウ症候群を中心に、代表的な遺伝性自己炎症疾患について紹介した。サルコイドーシスと分かれて難病指定を受けたこと、進行性で放置すると失明や関節拘縮といった重篤な後遺症を残す可能性があることから、臨床的特徴を熟知した上できちんと鑑別する必要がある。本稿がそのための一助となれば幸いである。

謝辞：本研究は、科学研究費（課題番号15K09780）の助成を得て行われた。

本論文の要旨は、第35回日本サルコイドーシス／肉芽腫性疾患学会総会シンポジウム（2015年11月8日、大阪市）にて報告した。

OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) はヒトゲノムプロジェクトにて飛躍的に解明されたヒト遺伝子

と遺伝疾患のオンラインカタログで、1998年まで出版されていたMIMを引き継いだものである。原因遺伝子が同定された疾患には#、遺伝疾患であることが確定していても原因遺伝子が未確定の疾患には%、遺伝疾患であることが疑われるが未確定の疾患には直接番号が付き、1994年以前に登録された常染色体優性遺伝疾患には100000番台、常染色体劣性遺伝疾患には200000番台、X関連遺伝疾患には300000番台、Y関連遺伝疾患には400000番台、ミトコンドリア遺伝疾患には500000番台、1994年以降に登録された常染色体遺伝疾患には600000番台が付されている。

## 引用文献

- 1) 金澤伸雄. 若年発症サルコイドーシス. 玉置邦彦他編 最新皮膚科学体系2006-2007. 中山書店, 東京, 2006; 205-9.
- 2) Blau EB. Familial granulomatous arthritis, iritis, and rash. *J Pediatr*. 1985; 107: 689-93.
- 3) Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001; 411: 599-603.
- 4) Ogura Y, Bonen D, Inohara N, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001; 411: 603-6.
- 5) Miceli-Richard C, Lesage S, Rybojad M, et al. CARD15 mutations in Blau syndrome. *Nat Genet*. 2001; 29: 19-20.
- 6) Kanazawa N, Okafuji I, Kambe N, et al. Early-onset sarcoidosis and CARD15 mutations with constitutive nuclear factor- $\kappa$ B activation: common genetic etiology with Blau syndrome. *Blood*. 2005; 105: 1195-7.
- 7) McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell*. 1999; 97: 133-44.
- 8) Kanazawa N. Comprehensive review of rare hereditary autoinflammatory disorders. *J Genet Disor Genet Rep*. 2013; 2: 2.
- 9) Almeida de Jesus A, Goldbach-Mansky R. Monogenic autoinflammatory diseases: concept and clinical manifestations. *Clin Immunol*. 2013; 147: 155-74.
- 10) 小川佳宏. 肥満と自然炎症. *日薬学誌*. 2011; 138: 178-81.
- 11) 西山瑞穂, 金澤伸雄, 山本有紀, 他. 類上皮細胞肉芽腫からなるアレルギー性ピアス肉芽腫. *日皮会誌*. 2008; 118: 2415-9.
- 12) 布井博幸. 慢性肉芽腫症 (CGD). 近藤直実, 平家俊男編 自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患. 診断と治療社, 東京, 2012; 136-41.
- 13) Artac H, Bozkurt B, Talim B, et al. Sarcoid-like granulomas in common variable immunodeficiency. *Rheumatol Int*. 2009; 30: 109-12.
- 14) El-Khoury J, Kurban M, Abbas O. Elastophagocytosis: underlying mechanisms and associated cutaneous entities. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 70: 934-44.
- 15) Fingerlin TE, Hamzeh N, Maier LA. Genetics of sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 2015; 36: 569-84.
- 16) Tanabe T, Ishige I, Suzuki Y, et al. Sarcoidosis and NOD1 variation with impaired recognition of intracellular *Propionibacterium acnes*. *Biochim Biophys Acta*. 2006; 1762: 794-801.
- 17) Haimovic A, Sanchez M, Judson MA, et al. Sarcoidosis: a comprehensive review and update for the dermatologist. Part 1. Cutaneous disease. *J Am Acad Dermatol*. 2012; 66: 699.e1-18.
- 18) Caso F, Costa L, Rigante D, et al. Caveats and truths in genetic, clinical, autoimmune and autoinflammatory issues in Blau syndrome and early onset sarcoidosis. *Autoimmun Rev*. 2014; 13: 1220-9.
- 19) Okafuji I, Nishikomori R, Kanazawa N, et al. Role of the NOD2 genotype in the clinical phenotype of Blau syndrome and early-onset sarcoidosis. *Arthritis Rheum*. 2009; 60: 242-50.
- 20) Masumoto J, Yamazaki T, Ohta K, et al. Interleukin-1 beta suppression in Blau syndrome: comment on the article by Martin et al. *Arthritis Rheum*. 2009; 60: 2544-5.
- 21) Dugan J, Griffiths E, Snow P, et al. Blau syndrome-associated Nod2 mutations alters expression of full-length NOD2 and limits responses to muramyl dipeptide in knock-in mice. *J Immunol*. 2015; 194: 349-57.
- 22) Janssen CE, Rose CD, Hertogh G, et al. Morphologic and immunohistological characterization of granulomas in the nucleotide oligomerization domain 2-related disorders Blau syndrome and Crohn disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129: 1076-84.
- 23) Kanazawa N. Sarcoidosis and autoinflammation. *Inflam Regen*. 2011; 31: 66-71.
- 24) Ikeda K, Kambe N, Takei S, et al. Ultrasonographic assessment reveals detailed distribution of synovial inflammation in Blau syndrome. *Arthritis Res Ther*. 2014; 16: R89.
- 25) de Inocencio J, Mensa-Vilaro A, Tejada-Palacios P, et al: Somatic NOD2 mosaicism in Blau syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 136: 484-7. e2.