

## 6-3) Blau 症候群

### 1) 病態・頻度

Blau 症候群は、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫からなる皮膚炎・関節炎・ブドウ膜炎を 3 主徴とする常染色体優性遺伝性疾患である<sup>1,2)</sup>。孤発性の若年発症サルコイドーシスと同一で、代表的な遺伝性自己炎症性疾患の 1 つである<sup>3,4)</sup>。平成 27 年 1 月より難病指定となった。

責任遺伝子である NOD2 は、単球・マクロファージの細胞質内に発現し、細菌細胞壁ペプチドグリカンの共通成分を認識するパターン認識受容体をコードする<sup>5)</sup>。分子重合化に関わる NOD ドメインに存在するヘテロ変異によって、恒常的に NF- $\kappa$ B シグナルが活性化することが示されているが、類上皮細胞肉芽腫が形成される分子機序は明らかではない。

典型的には、4 歳以前の乳幼児期にかゆみのない充実性丘疹が多数出現することで発症し、次いで手や足の関節が痛みや熱感を伴わず嚢腫様に腫れ、遅れてブドウ膜炎による眼の症状が出現する。そのほか、発熱や大動脈炎症候群、中枢神経症状などを伴うこともある。進行すると肝臓や腎臓をはじめさまざまな内部臓器にも肉芽腫ができる。成人のサルコイドーシスに特徴的とされる肺門リンパ節腫脹は認めない。

全国に 30 例程存在すると考えられている<sup>6)</sup>。両親のいずれかに眼や関節の症状があり、ブドウ膜炎や関節リウマチと診断されていることがある。

### 2) 検査・診断

難病指定にあたって制定された診断基準を表 1 に示す。遺伝子変異を認める確定例と組織学的診断例、臨床的診断例のうち、重症例が難病指定の対象とされる。組織学的には成人サルコイドーシスと区別できない類上皮細胞肉芽腫が認められる<sup>6)</sup>。

### 3) 治療・予後

確立した治療法はない。弛張熱や眼病変に対してステロイド内服が用いられるが、副作用から継続投与は勧められていない。そのほかメトトレキサートやサリドマイド、抗 TNF $\alpha$  抗体製剤の有効性が報告されている<sup>7)</sup>。2017 年に刊行された自己炎症性疾患診療ガイドラインでは、副腎皮質ステロイドの全身投与および局所投与、MTX 内服、抗 TNF 製剤がいずれも推奨度 C とされている<sup>8)</sup>。

皮疹はステロイド外用に抵抗性で出没を繰り返すが、関節と眼の症状は進行性で、適切な治療が行われないと拘縮（屈指症）や亜脱臼、失明に至る。その結果、患者の QOL が著しく障害される。

表. NOD2 変異に関連した全身性肉芽腫性疾患（ブラウ症候群/ 若年発症サルコイドーシス）の診断基準

○本症は、NOD2 遺伝子の変異を背景として全身に肉芽腫病変をきたす疾患である。

- 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- $\kappa$ B 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、家族歴のあるもの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。

→ 下記の臨床診断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ほとんどない。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緩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、拘縮をきたす。）

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 項目ともに認めるものの、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腫脹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 歳以前から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：

- ・ 発熱など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。

## 文献

- 1) Blau EB. Familial granulomatous arthritis, iritis, and rash. *J Pediatr.* 1985;107: 689-93.
- 2) Miceli-Richard C, Lesage S, Rybojad M, et al. CARD15 mutations in Blau syndrome. *Nat Genet.* 2001;29:19-20.
- 3) Kanazawa N, Okafuji I, Kambe N, et al. Early-onset sarcoidosis and CARD15 mutations with constitutive nuclear factor-kB activation: common genetic etiology with Blau syndrome. *Blood.* 2005;105:1195-7.
- 4) 金澤伸雄. Blau 症候群. 長井苑子 (編). 最新医学別冊 新しい診断と治療の ABC, 3 サルコイドーシス. 改訂第 2 版, 大阪; 最新医学社. 2012, 210-8.
- 5) Kambe N, Nishikomori R, Kanazawa N. The cytosolic pattern-recognition receptor Nod2 and inflammatory granulomatous disorders. *J Dermatol Sci.* 2005;39:71-80.
- 6) Kanazawa N, Tchernev G, Kambe N. Monogenic early-onset sarcoidosis is no longer a variant of “idiopathic” sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69:164-5.
- 7) 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.
- 8) ブラウ (Blau) 症候群. 日本小児リウマチ学会 (編). 自己炎症性疾患ガイドライン 2017. 東京; 診断と治療社. 2017, 72-81.