

## 5. IgG4 関連疾患 IgG4-related disease ★

血清 IgG4 高値 (135mg/dL 以上) と、種々の臓器への IgG4 陽性形質細胞の浸潤・腫瘤形成を特徴とする疾患概念である。下垂体へ浸潤すると自己免疫性下垂体炎、涙腺に浸潤すると上眼瞼が腫脹する Mikulicz 病 (図 12.26)、膵臓へ浸潤すると自己免疫性膵炎を発症する。臨床的に Sjögren 症候群に類似するが、抗 SS-A/B 抗体は通常陰性である。皮膚病変としては形質細胞増多症、偽リンパ腫、好酸球性血管リンパ球増殖症、木村病などが鑑別となり、これらと診断されたものの中に本症が含まれることがある。

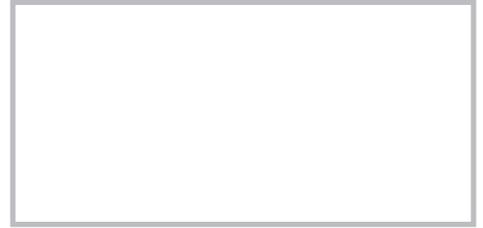


図 12.26 Mikulicz 病 (Mikulicz' disease)

## E. 自己炎症性疾患 autoinflammatory diseases

いわゆる膠原病は、獲得免疫系の異常により自己抗体を産生することで発症するのに対し、自然免疫系の異常で説明される全身性疾患の存在が近年報告されるようになり、これをまとめて自己炎症性疾患という。狭義には自然免疫系にかかわる遺伝子異常によって発症するものをさすが、広義には成人 Still 病 (p.214 参照)、Behçet 病 (11 章 p.174 参照) や壊疽性膿皮症 (11 章 p.176 参照) などとも包括しうる。本書では代表的な疾患を取り上げる。

### 1. 家族性地中海熱 familial Mediterranean fever

常染色体劣性遺伝で、*MEFV* 遺伝子変異による。*MEFV* 遺伝子はピリン (pyrin) をコードし、これが低下することで自己炎症反応の制御が破綻すると考えられている。大部分は 20 歳以下で初発するが、中高年になって診断されることもある。典型例では 1～4 日間持続する高熱、腹痛、関節炎や胸膜炎といったエピソードを 2～4 週ごとに周期的に繰り返す。このときに、関節炎部位の周囲に丹毒様のびまん性紅斑がみられることがある (図 12.27)。NSAIDs やステロイド内服に反応しにくく、コルヒチンが著効する。

### 2. クリオピリン関連周期熱症候群 cryopyrin-associated periodic syndrome : CAPS

炎症の初期反応を制御するクリオピリン (*NLRP3* 遺伝子) の変異により、IL-1 $\beta$  が異常に産生されることで発症する常染色体優性遺伝疾患。臨床症状の程度により、家族性寒冷蕁麻疹

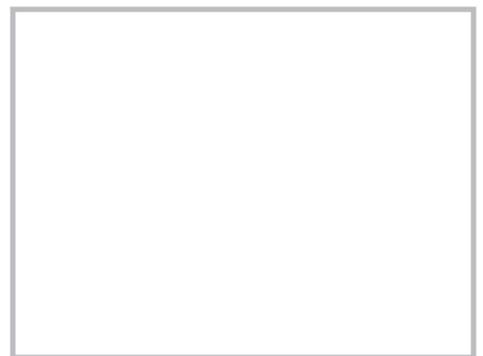


図 12.27 家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever)  
潰瘍を伴う浮腫性紅斑。Sweet 症候群 (9 章 p.143) に類似した皮疹を生じることもある。

(軽症), <sup>マックル</sup> Muckle-Wells 症候群 (中等症), 慢性乳児神経皮膚関節炎症候群 (chronic infantile neurological cutaneous articular syndrome; CINCA 症候群, 重症) の3型に分類される。寒冷刺激によって膨疹や関節痛, 発熱発作をきたす。特発性の寒冷蕁麻疹との鑑別には, アイスキューブテストが参考になる (CAPS では氷を手で5分間持たせても膨疹が惹起されない)。ステロイド内服は無効で, IL-1 に拮抗する生物学的製剤であるカナキヌマブやアナキンラが著効する。

### 3. TNF 受容体関連周期性症候群

TNF receptor-associated periodic syndrome ; TRAPS

TNF 受容体 1 型をコードする *TNFRSF1A* 遺伝子の変異による常染色体優性遺伝疾患。小胞体ストレスなどを介して IL-1 $\beta$ , IL-6 や TNF- $\alpha$  が高値になる。通常 20 歳未満で発症する。成人 Still 病に類似した皮疹を伴い, 発熱や関節痛, 結膜炎が通常 5 日以上持続するが, フェリチン上昇を伴わない。コルヒチンに反応しにくく, ステロイド内服やエタネルセプトが有効。

### 4. その他 other autoinflammatory diseases

① <sup>なかじょう</sup>中條-西村症候群: *PSMB8* 遺伝子の変異により, 細胞内のプロテアソーム活性が低下することで発症する常染色体劣性疾患。周期熱に加え, 凍瘡~結節性紅斑に類似した皮疹を全身に生じる。顔面・上肢の脂肪萎縮症を伴う。

② <sup>ブラウ</sup>Blau 症候群: *NOD2* 遺伝子変異による。常染色体優性遺伝。乳幼児に肉芽腫を生じ, 若年性サルコイドーシス (early-onset sarcoidosis) ともいう。苔癬様丘疹, 関節炎, ぶどう膜炎をきたすが, 両側肺門リンパ節腫脹はみられない。

③ 化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群 (pyogenic arthritis with pyoderma gangrenosum and acne syndrome ; PAPA 症候群): 常染色体優性遺伝で *PSTPIPI* 遺伝子の変異による。幼少時から繰り返す化膿性関節炎や壊疽性膿皮症, 膿疱性瘡瘍<sup>どそう</sup>を主徴とする。

④ IL-36 受容体阻害因子欠損症: 15 章 p.287 MEMO 参照。