

○ 概要

1. 概要

遺伝性自己炎症疾患は、自然免疫系に関わる遺伝子異常を原因とし、生涯にわたり持続する炎症を特徴とする疾患群である。ここでは、成人患者が確認されている疾病のうち、既に指定難病に指定されている、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、ブラウ症候群、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・アクネ症候群を除いた、NLRC4 異常症、アデノシンデアミナーゼ-2 (Adenosine deaminase-2: ADA2) 欠損症、エカルディ・グティエール症候群 (Aicardi-Goutières Syndrome: AGS) を対象とする。

NLRC4 異常症では IL-1 β と IL-18 が過剰産生され、発熱、寒冷蕁麻疹、関節痛、乳児期発症腸炎、マクロファージ活性化症候群様症状など幅広い症状を呈する。ADA2 欠損症では、主に中動脈に炎症が起こり、結節性多発動脈炎に類似した多彩な症状を呈する。エカルディ・グティエール症候群は重度心身障害を来す早期発症型の脳症であり、頭蓋内石灰化病変と慢性的な髄液細胞数・髄液インターフェロン- α ・髄液ネオプテリンの増加を特徴とする。

2. 原因

NLRC4 異常症は NLRC4 分子の機能獲得変異により発症する。NLRC4 は自然免疫に関わるインフラマソームの構成分子であるが、その機能獲得型変異によりカスパーゼ-1 の恒常活性化が起こり、IL-1 β と IL-18 が過剰産生され炎症が惹起される。ADA2 欠損症は ADA2 分子をコードする *CECR1* 遺伝子変異により発症する常染色体劣性遺伝疾患である。患者では血漿中 ADA2 の濃度が低く、細胞外アデノシン濃度の慢性的な上昇が血管炎症を促進する可能性が推定されている。一方、ADA2 には成長因子としての作用もあり、出血性脳梗塞の発症には成長因子作用の障害による血管内皮の統合性の低下も影響していると推定されている。エカルディ・グティエール症候群の責任遺伝子としては *TREX1*、*RNASEH2A*、*RNASEH2B*、*RNASEH2C*、*SAMHD1*、*ADAR*、*IFIH1* の7つが報告されている。いずれも核酸の代謝や細胞質内の核酸認識に関与する遺伝子であり、I 型インターフェロンの過剰産生により炎症が持続する。

3. 症状

NLRC4 異常症では、長期にわたって継続する周期熱、寒冷蕁麻疹、関節痛、乳児期発症腸炎、脾腫・血球減少・凝固障害といったマクロファージ活性化症候群様兆候など、多彩な症状を呈する。ADA2 欠損症では、繰り返す発熱、蔓状皮斑やレイノー症状等の皮膚症状、血管炎による麻痺や痺れなどの神経症状、眼症状(中心静脈閉塞や視神経萎縮、第3脳神経麻痺など)、胃腸炎症状、筋肉痛や関節痛、高血圧、腎障害等が認められ、長期にわたって継続する。エカルディ・グティエール症候群では、神経学的異常、肝脾腫、肝逸脱酵素の上昇、血小板減少といった先天感染症(TORCH 症候群)類似の症状の他、易刺激性、間欠的な無菌性発熱、てんかんや発達退行を中心とした進行性重症脳症の臨床像を呈する。血小板減少、肝脾腫、肝逸脱酵素上昇、間欠的発熱などから不明熱として精査を受けることも多く、手指・足趾・耳などの凍瘡様皮膚病変や全身性エリテマトーデスに類似した自己免疫疾患の合併も認められる。いずれの疾患も生涯にわたり炎症が持続するため、高齢になるほど臓器障害が進行して重症となる。

4. 治療法

いずれの疾患に対しても現時点で確立された治療法はないが、IL-1 β や IL-18 の過剰産生が推定されている NLRC4 異常症では抗 IL-1 製剤の有効性が報告されている。ADA2 欠損症に対しては、抗 TNF 療法の有効性を示す報告が増えている。また、骨髄移植による根治が期待され、実際に有効であった症例も報告されている。エカルディ・グティエール症候群に対しては有効な治療法の報告はない。

5. 予後

NLRC4 異常症では、関節炎や炎症性腸炎に加え、繰り返すマクロファージ活性化症候群を合併し生命の危険を伴う。ADA2 欠損症では、血管炎症による脳梗塞や神経障害、視力障害、臓器梗塞による腎症などの病変を合併し予後不良である。エカルディ・グティエール症候群では、早発性脳症、てんかん、重症凍瘡様皮疹のため予後不良である。いずれの疾患も慢性の炎症が持続し、進行性の臓器障害を併発するため高齢になるほど症状が悪化する。ただし、いずれの疾患も責任遺伝子の報告や疾患概念の確立から間がなく、長期的な予後には不明な部分が存在する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
100 人未満
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
未確立(いずれも対症療法のみ)
4. 長期の療養
必要(遺伝性疾患であり、進行性の臓器障害を来すため。)
5. 診断基準
あり(学会によって承認された診断基準)
6. 重症度分類(重症例を助成対象とする)
Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。

○ 情報提供元

日本小児科学会、日本リウマチ学会、日本小児リウマチ学会

当該疾病担当者 京都大学大学院医学研究科発達小児科学 准教授 西小森隆太

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究」班

研究代表者 京都大学大学院医学研究科発達小児科学 教授 平家俊男

<診断基準>

1) NLRC4 異常症の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状

- ①紅斑、蕁麻疹様発疹
- ②発熱
- ③持続する下痢等の腸炎症状

B. 検査所見

- ①炎症所見陽性
- ②血清 IL-18 高値
- ③マクロファージ活性化症候群

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、炎症性腸疾患、リウマチ・膠原病疾患、家族性血球貪食性リンパ組織球症、X 連鎖性リンパ増殖症を除外する。

D. 遺伝学的検査

NLRC4 遺伝子に疾患関連変異を認める。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの2項目+Bの2項目+Dを満たし+Cを鑑別したもの

Probable:

- (1) Aの2項目+Bの1項目+Dを満たし+Cを鑑別したもの
- (2) Aの1項目+Bの2項目+Dを満たし+Cを鑑別したもの
- (3) Aの1項目+Bの1項目+Dを満たし+Cを鑑別したもの

2) ADA2 欠損症の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状

- ①繰り返す発熱
- ②蕁状皮斑やレイノー症状などの皮膚症状
- ③麻痺や痺れなどの神経症状

B. 検査所見

- ①画像検査: 虚血性(時に出血性)梗塞や動脈瘤の存在
- ②組織検査: 血管炎の存在
- ③ADA2 活性検査: 血漿中 ADA2 酵素活性の明らかな低下

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、慢性感染症及びベーチェット病・高安動脈炎などの非遺伝性血管炎症候群を除外する。

D. 遺伝学的検査

CECR1 遺伝子に機能喪失型変異をホモ接合又は複合型ヘテロ接合で認める。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの1項目+Bの①②のうち1項目+Bの③またはDのいずれかを満たし+Cを鑑別したもの

Probable: Aの1項目+Bの③又はDのいずれかを満たし+Cを鑑別したもの

3) エカルディ・グティエール症候群の診断基準

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、進行性の小頭症、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)髄液細胞数増多(WBC \geq 5/mm³、通常はリンパ球優位)
 - イ)髄液中インターフェロン α 上昇(>6IU/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(加齢による生理的変化を除く)

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。

<診断のカテゴリー>

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

<重症度分類>

機能的評価: Barthel Index 85 点以下を対象とする。

	質問内容	点数
1 食事	自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える	10
	部分介助(例えば、おかずを切って細かくしてもらう)	5
	全介助	0
2 車椅子からベッドへの移動	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む(歩行自立も含む)	15
	軽度の部分介助又は監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助	5
	全介助又は不可能	0
3 整容	自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)	5
	部分介助又は不可能	0
4 トイレ動作	自立(衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む)	10
	部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する	5
	全介助又は不可能	0
5 入浴	自立	5
	部分介助又は不可能	0
6 歩行	45m 以上の歩行、補装具(車椅子、歩行器は除く)の使用の有無は問わず	15
	45m 以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	10
	歩行不能の場合、車椅子にて 45m 以上の操作可能	5
	上記以外	0
7 階段昇降	自立、手すりなどの使用の有無は問わない	10
	介助又は監視を要する	5
	不能	0
8 着替え	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む	10
	部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える	5
	上記以外	0
9 排便コントロール	失禁なし、浣腸、坐薬の取扱いも可能	10
	ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0
10 排尿コントロール	失禁なし、収尿器の取扱いも可能	10
	ときに失禁あり、収尿器の取扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。