

自己炎症疾患 —家族性地中海熱を中心に—

右田清志 古賀智裕 和泉泰衛 宮下賜一郎 石橋大海

IRYO Vol. 63 No. 6 (363–369) 2009

要旨

自己炎症疾患 (autoinflammatory disease) は、自然免疫に関連する NOD 様受容体：NOD-like receptor (NLR) の機能異常で発症する周期性発熱を主徴とする疾患である。自己炎症疾患は遺伝性と非遺伝性に大別されるが、遺伝性自己炎症疾患で最も発症頻度が高い疾患が家族性地中海熱：familial mediterranean fever (FMF) である。FMF は、炎症誘導に関わる NLR 分子の1つである cryopyrin に対して抑制的に作用するパイリン (pyrin) をコードする *MEFV* 遺伝子の変異で発症する。本邦においても、*MEFV* 遺伝子変異が確認された FMF 症例が報告されている。また日本人の30–40%において *MEFV* 遺伝子に何らかの変異が確認されており、本邦での有病率に関する調査が必要と考えられる。FMF の治療は、コルヒチンが第一選択薬で、80%以上の症例で臨床症状の改善が認められる。今後、不明熱患者の診療において、これら疾患も念頭において、鑑別診断する必要があると考えられる。

キーワード 自己炎症疾患, NOD 様受容体, 家族性地中海熱, パイリン

自己炎症疾患とは

自己炎症疾患 (autoinflammatory disease) とは、感染や自己免疫に基づかない反復する炎症を主徴とする疾患群である¹⁾。本疾患の多くには発熱が認められるが、病原体、自己抗体、自己反応性 T 細胞は見出されない。本疾患の解明が飛躍的に進んだ理由は、自然免疫の分子機構の解明によるところが大きい。

自然免疫は病原体由来の菌体成分を認識することから始まるが、Toll 様受容体 (Toll-like receptor)

は、細胞外の菌体成分：pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) を認識するレセプターである²⁾。それに対して、NOD 様受容体：NOD-like receptor (NLR) と呼ばれる蛋白ファミリー分子は、細胞内の PAMPs を認識するレセプターであるが、PAMPs 以外の細胞内のストレスシグナル：danger-associated molecular pattern (DAMPs) も認識する³⁾。自己炎症疾患では、NLR の機能異常によりこれら細胞内シグナルに過剰に反応し、自己炎症が生じると考えられている。

自己炎症疾患は大きく遺伝性自己炎症疾患と非遺

国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター リウマチ科
別刷請求先：右田清志 長崎医療センター 臨床研究センター リウマチ科
〒856-8562 長崎県大村市久原 2-1001-1
(平成20年10月9日受付, 平成21年2月13日受理)

Autoinflammatory Disease : Clinical and Genetic Aspects of Familial Mediterranean Fever
Kiyoshi Migita, Tomohiro Koga, Yasumori Izumi, Taichiro Miyashita and Hiromi Ishibashi, NHO Nagasaki Medical Center

Key Words : autoinflammatory disease, nucleotide binding oligomerization domain-like receptor (NOD-like receptor, NLR), familial mediterranean fever, pyrin

表1 家族性地中海熱の診断基準

Major criteria	
1) - 4)	典型的な発作
1)	腹膜炎 (非限局性)
2)	胸膜炎 (片側性) または心膜炎
3)	単関節炎 (股, 膝, 足関節)
4)	発熱のみ
5)	不完全な腹部発作
Minor criteria	
1) - 2)	下記の部分に症状を認める不完全な発作
1)	胸部
2)	関節
3)	運動時下肢痛
4)	コルヒチンに対する良好な反応

1つ以上のmajor criteriaもしくは2つ以上のminor criteriaで診断する。典型的な発作とは、繰り返す発熱をともなう (直腸温で38℃以上)、短期間の発作 (12-72時間)。不完全な発作とは、疼痛をともなう繰り返す発作で以下の点で典型的な発作とは異なる: 1) 発熱 (直腸温で38℃未満), 2) 発作の期間, 3) 腹部発作で腹膜炎の所見がない, 4) 限局性の腹部発作。 (文献5より抜粋。)

伝性の自己炎症性疾患に大別される。遺伝性自己炎症疾患は、遺伝性周期熱症候群とも呼ばれているが、幼少時より何らかの発熱、皮疹、関節症状をはじめとする主症状が出現する疾患で、NLRs 関連分子の変異が明らかにされている。代表的疾患として、家族性地中海熱: familial Mediterranean fever (FMF)、CAPS (cryopyrin-associated periodic syndrome: CINCA 症候群、家族性寒冷自己炎症性症候群、Muckle-Wells 症候群)、TNF 受容体関連周期性症候群 (TRAPS)、高IgD 症候群などが挙げられる。これに対して、非遺伝性の自己炎症疾患としては、肉芽腫性疾患であるクローン病や、ベーチェット病、成人発症スチル病などがその範疇にはいると考えられている。また痛風、偽痛風においては、尿酸結晶がNLRのリガンドであることが証明され⁴⁾、一種の自己炎症疾患と現在は考えられている。

家族性地中海熱 (FMF) の臨床像と自験例の呈示

FMFは周期性発熱、漿膜炎 (腹膜炎、胸膜炎) を特徴とする世界で最も患者が多い遺伝性自己炎症疾患である。表1⁵⁾に診断基準を示すが、ほとんどの症例でみられる発熱は、38-39℃の高熱で数日間

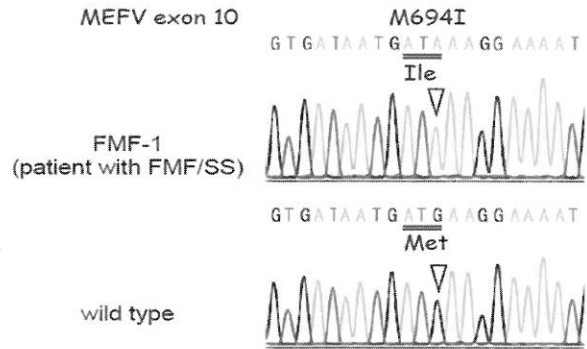


図1 本症例におけるMEFV遺伝子解析
MEFVエクソン10をPCR法で増幅しシーケンスを行った。その結果694番目のアミノ酸のメチオニンからイソロイシンへの変異 (M694I) が確認された。

持続し、自然に解熱する。発熱は、しばしば漿膜炎に由来する胸痛、腹痛をともなう。また関節炎 (通常、単関節炎で膝関節に認めることが多い) や、強い生理痛、下肢の丹毒様の紅斑などを認めることもある⁶⁾。

自験例を呈示する。

症例は42歳、女性。主訴は発熱。20歳時より膝関節腫脹 (関節水腫)、発熱を認めていた。32歳時、抗核抗体陽性、低補体血症を認め全身性エリマトーデス (SLE) が疑われステロイド療法が開始された。35歳時、当科を受診した。ステロイド療法 (プレドニゾロン15mg/day) にもかかわらず、発熱、周期的な関節水腫が持続していた。発熱は月に1-2回の頻度で出現し、4-5日持続し解熱していた。発熱には胸痛をともなうことが多く、胸部CTに加え各種感染症のチェックを行ったが、感染巣は不明であった。病歴を詳細に聴取すると20歳時より生理痛の増強、周期的な腹痛があり、FMFが疑われたため精査のため入院した。検査所見では、CRPは2.54mg/dlと上昇を認めた。抗核抗体640倍 (centromere pattern)、軽度の低補体血症 (CH5026.7IU/ml)、唾液、涙液の分泌低下、シアログラフィーにてapple tree signを認めたことより、シェーグレン症候群の確定診断に至った。またインフォームドコンセントを得た後、FMFの責任遺伝子であるMEFV遺伝子の全エクソンのシーケンスを行ったところ、図1に示すようにエクソン10にM694Iの遺伝子変異 (homozygote) を認めた。以上の結果より、シェーグレン症候群を合併したFMFと診断し⁷⁾、コルヒチン (1.0mg/day) を開始した。その後、発熱をふくめたすべての症状は改善し、CRP、

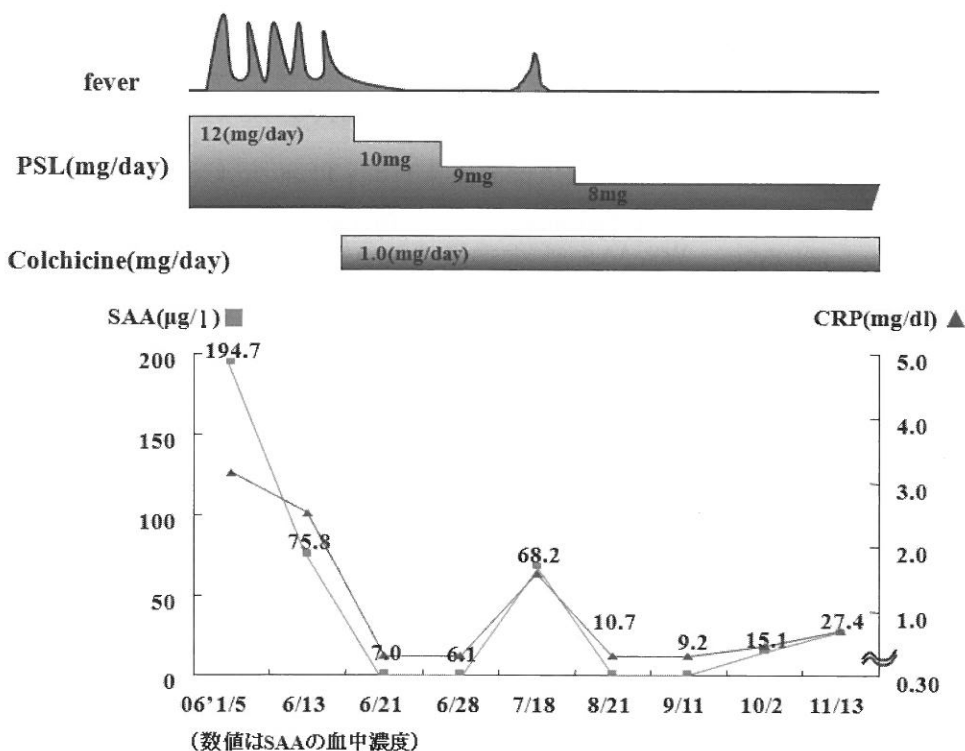


図2 臨床経過

コルヒチン (1.0mg/day) を開始し、周期性発熱は改善した。それにともない CRP は陰性化した。血清アミロイド A 蛋白 (SAA) は、軽度の上昇を認めている。また、過度のストレスがかかると一過性の発熱、CRP の上昇が観察される。

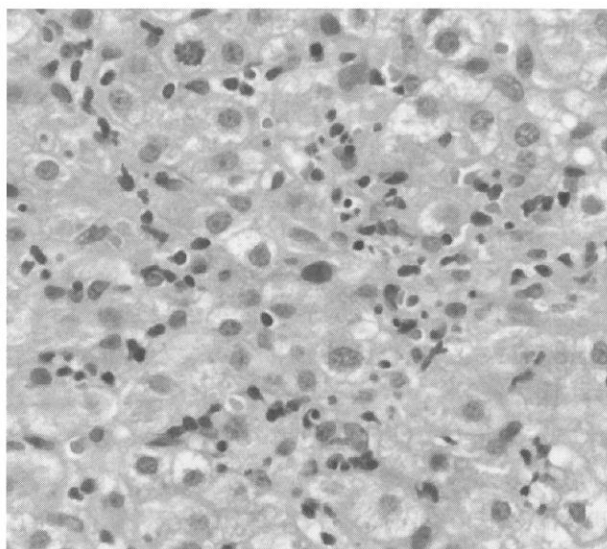


図3 肝組織所見

肝実質に肝細胞壊死と好中球を主体とした炎症細胞の浸潤がみられる。胆管障害、interface hepatitis の所見は認めなかった (文献8より引用)。

血清アミロイド A 蛋白 (SAA) 上昇などの炎症所見は改善した (図2)。

興味深いことに、本症例は、FMF と診断する前に高熱と共に肝機能異常 (AST347IU/ml, ALT418

IU/ml) を認めた。腹腔鏡下の観察では、腹膜には滲出液、腹膜癒着など腹膜炎の所見なく、肝表面も正常であったが、肝生検像では、肝小葉内に好中球をはじめとする炎症細胞の浸潤とそれにともない肝細胞の壊死を認めた (図3)。自己免疫性肝炎の所見なく、EBV, CMV のウイルス感染もなく、原因不明の急性肝炎と考えられた。肝障害は無治療で改善したが、MEFV 遺伝子変異にともない、炎症細胞に自己制御がかからず肝臓内に浸潤し、自己炎症が生じた結果、肝炎が発症した可能性が考えられた⁸⁾。

FMF にみられる遺伝子異常

1997年、国際家族性地中海熱研究会 (International FMF Consortium) は FMF の責任遺伝子として MEFV を同定し、その遺伝子を pyrin と命名した⁹⁾。その後、FMF 患者において、pyrin の変異が多数報告された。FMF に認められる変異は、MEFV 遺伝子のエクソン10に集中しており、M694V, V726V, M694I, M680I の変異がこれまでに報告されている。FMF の発症頻度が高いユダヤ人、

表2 日本人における E148Q 変異の頻度

健康人76名, RA 患者91名, アミロイドーシス合併 RA 患者33名で, *MEFV* 遺伝子変異を解析した. M694I 変異は検出されなかったが, エクソン2の E148Q 変異が, 30-40%に確認された. RA 発症リスク, アミロイドーシス合併リスクと E148Q 変異の関連は否定的であった (文献14より引用).

Distribution of <i>MEFV</i> genotypes in RA patients with or without amyloidosis (E148Q)				
Locus	genotype	RA patients		Healthy subjects (n = 76%)
		With AA amyloidosis (n = 33%)	Without AA amyloidosis (n = 91%)	
E148Q (Exon2)	-/- (wild)	22 (66.7)	48 (52.7)	41 (53.9)
	E148Q / - (hetero)	9 (27.3)	41 (45.1)	34 (44.7)
	E148Q / E148Q (homo)	2 (6.1)	2 (2.2)	1 (1.3)

アルメニア人, アラブ人においてはこれらエクソン10の変異がすべて認められるが, M694V の頻度が最も高い. また変異型と病型の関連も示唆されており, M694V を有する FMF 症例は炎症所見も強く, 二次性アミロイドーシスの合併頻度が高いことが報告されている¹⁰. 本邦 FMF 症例に認められる *MEFV* の遺伝子変異の報告では, すべての症例において M694I か E148Q のいずれかが認められている¹¹⁾¹²⁾. エクソン2の E148Q 変異が, FMF 発症に関連する変異なのか, 単なる polymorphism なのかまだ結論が出ていないが, アミロイドーシス合併関節炎で E148Q 変異の頻度が有意に高いことが報告され, この変異が慢性炎症性疾患の炎症増強に関与する遺伝子多型である可能性が考えられている¹³⁾.

われわれも, 慢性炎症性疾患である RA 症例と, より活動性が強いと考えられるアミロイドーシス合併 RA 症例で, E148Q 変異の頻度を検討した (表2).

アミロイドーシス合併 RA 症例では E148Q ホモ接合体の頻度が高い傾向にあったが, E148Q のアリル頻度は, 健康人, RA 症例と比較しても有意差はなく, E148Q 変異と, RA 発症あるいは RA 重症度との関連は否定的であった¹⁴⁾. また着目すべきことは, FMF 症例が少ない日本人において, E148Q 変異が健康人において40%以上と高頻度に認められたことである. 以前から指摘されている FMF 発症における E148Q 変異の浸淫率の低さと今回の知見より, M694I 変異は FMF の診断的意義があるが, E148Q 単独の変異のみでは, FMF の診断の根拠とはなり得ないのではないかと考えられる. E148Q

変異が認められた場合は, FMF の診断基準 (表1) に準じて診断するのが望ましいと考えられる.

NOD-like receptor (NLR) の構造と役割

細胞内の菌体成分, ストレスシグナルのレセプターである NLR 分子は, 基本骨格として中央にヌクレオチド結合体多量体化ドメイン (NOD) を有し, N 末側に下流分子と結合する pyrin domain (PYD), caspase recruitment domain (CARD) などからなるエフェクタードメイン, C 末端に病原体を認識するセンサードメインである LRR (ロイシンリッチリピート) からなる. 細菌やウイルスの菌体成分, 尿酸などの結晶成分などが各 NLR のセンサードメインに結合, 多量化が生じ下流へシグナルが伝達され, 炎症をはじめとする反応が生じる¹⁵⁾. NLR の一つで, FMF でその機能異常が示唆されている cryopyrin (NALP3) を例にとってその機能を示す (図4).

cryopyrin は, 病原体由来の PAMPs, あるいは細胞内のストレスシグナルである DAMPs をセンサードメインで認識すると, NOD ドメインを介して多量化が生じる. さらにこれら多量化された cryopyrin のエフェクタードメインにある PYD を介し, アダプター分子である ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruit domain [CARD]) が会合する. ASC を含むこれらシグナル伝達複合体は inflammasome と呼ばれ, 炎症において中心的役割を果たす¹⁶⁾. 最終的に ASC と caspase-1 が互いの CARD を介し結合すると, caspase-1 が切断活性化され, Pro-IL-1 β の

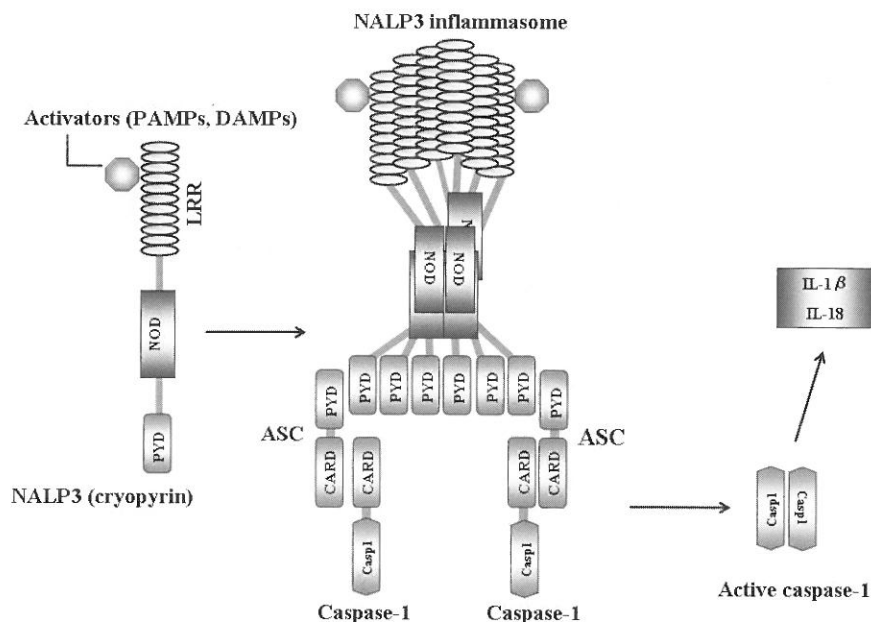


図4 cryopyrinによる炎症の誘導

cryopyrinは、病原体由来のPAMPsあるいはDAMPsを認識して多量化する。さらにこれら多量化したcryopyrinに、アダプター分子であるASC、Caspase-1が会合し、最終的に活性型IL-1βが産生される。

プロセッシングがおこり、活性型のIL-1βが産生され、炎症が誘導される¹⁷⁾。

caspase-1の活性化、それにとまなうIL-1βプロセッシングに対する抑制作用が低下し、その結果、炎症が誘導されると考えられている。

FMFにおけるPyrinの機能異常 (図5)

FMFの責任遺伝子MEFVがコードする蛋白であるpyrinは781アミノ酸からなる。pyrinはN末端のPYD、C末端のPRY-SPRYドメインおよびこれらの間に位置するB-Boxドメインで構成されている¹⁸⁾。pyrinは、cryopyrinのASCやcaspase-1との結合に競合することでcaspase-1を介したIL-1βの活性化を抑制する作用があると考えられている。Chaeらは、正常型、変異型のpyrinの細胞株へのトランスフェクションを行い、正常型のpyrinがIL-1βのプロセッシングを抑制することを示している。彼らは、pyrinがASCと結合することで、caspase-1などの下流の分子がcryopyrinとの結合を阻害し、最終的にinflammasomeの形成をブロックする仮説を提唱している¹⁹⁾。また同様のトランスフェクションを用いた実験でpyrinのPRY-SPRYドメインを介してpyrinがcaspase-1と結合することも明らかにされている²⁰⁾。FMF患者の多くで認められるエクソン10の変異は、PRY-SPRYドメインに相当することより、変異型pyrinにおいては、

おわりに

自然免疫系の分子機構の解明および抗サイトカイン療法の進歩により、遺伝性自己炎症疾患の病因解明、診断方法、治療法が確実に進歩している。これらの知見は、これら稀少疾患の理解のみならず、これまで自己免疫疾患と考えられた一部の炎症性疾患の病因、治療法を考えるうえでも有用と考えられる。FMFは、日本人には非常にまれな病気であると考えられていたが、少なからず存在することが明らかになっている。日本人のFMF有病率は、今後の検討の余地があるが、不明熱患者の診療においては、FMFなどの自己炎症疾患も念頭において鑑別診断を行わなければならない。また本症は、適切な診断治療を行うことで、続発性アミロイドーシスなどの重篤な合併症を予防するだけでなく、患者のQOLを著明に改善させることより、本症を適確に診断することが重要と思われる。

〈謝 辞〉

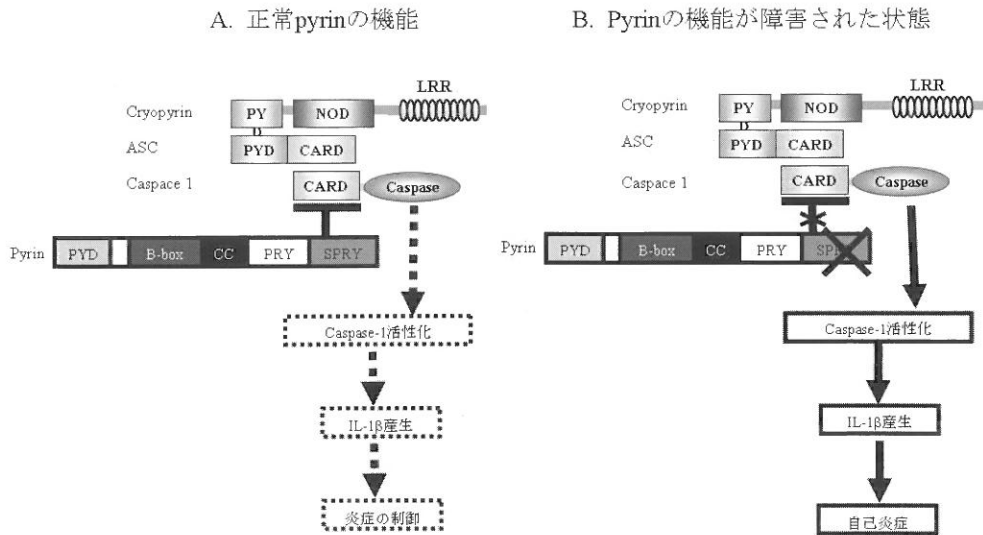


図5 想定されているPyrinの機能

Cryopyrinによる炎症誘導に対してPyrinは抑制的に働いている。MEFV遺伝子に変異がおこると、Pyrinの機能が障害され、これら一連の活性化経路が制御できず、炎症が生じる。

本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金、基盤研究(C)(20591197)「cryopyrinを標的とした新たな炎症制御法の確立」(研究代表者：右田清志)により行われました。当研究センターではFMFの遺伝子診断を行っています。ご相談等ございましたら、以下にご連絡ください。

〒856-8562 長崎県大村市久原2-1001-1
 長崎医療センター 臨床研究センター
 右田清志
 FAX：0957-53-6675
 e-mail：migita@nmc.hosp.go.jp

[文献]

- 1) Ryan JG, Goldbach-Mansky R. The spectrum of autoinflammatory diseases: recent bench to bedside observations. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 66-75.
- 2) Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 2006; 124: 783-801.
- 3) Fritz JH, Ferrero RL, Philpott DJ et al. Nod-like proteins in immunity, inflammation and disease. *Nat Immunol* 2006; 7: 1250-7.
- 4) Martinon F, Petrilli V, Mayor A et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3

- inflammasome. *Nature* 2006; 440: 237-41.
- 5) Livneh A, Langevitz P, Zemer D et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1879-85.
- 6) El-Shanti H, Majeed HA, El-Khateeb M. Familial mediterranean fever in Arabs. *Lancet* 2006; 367: 1016-24.
- 7) Tanaka M, Migita K, Miyashita T et al. Coexistence of familial Mediterranean fever and Sjogren's syndrome in a Japanese patient. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 792.
- 8) Migita K, Abiru S, Tanaka M et al. Acute hepatitis in a patient with familial Mediterranean fever. *Liver Int* 2008; 28: 140-2.
- 9) The French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997; 17: 25-31.
- 10) Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 473-83.
- 11) Shinozaki K, Agematsu K, Yasui K et al. Familial Mediterranean fever in 2 Japanese families. *J Rheumatol* 2002; 29: 1324-5.
- 12) Nakamura A, Yazaki M, Tokuda T et al. A Japanese patient with familial Mediterranean fever associated with compound heterozygosity for pyrin variant E148Q/M694I. *Intern Med* 2005;

- 44 : 261-5 .
- 13) Booth DR, Lachmann HJ, Gillmore JD et al. Prevalence and significance of the familial Mediterranean fever gene mutation encoding pyrin Q148. *QJM* 2001 ; 94 : 527-31.
 - 14) Migita K, Nakamura T, Maeda Y et al. MEFV mutations in Japanese rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 2008 ; 26 : 1091-4 .
 - 15) McDermott MF, Tschopp J. From inflammasomes to fevers, crystals and hypertension: how basic research explains inflammatory diseases. *Trends Mol Med* 2007 ; 13 : 381-8 .
 - 16) Petrilli V, Dostert C, Muruve DA et al. The inflammasome: a danger sensing complex triggering innate immunity. *Curr Opin Immunol* 2007 ; 19 : 615-22.
 - 17) Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-1 β . *Mol Cell* 2002 ; 10 : 417-26.
 - 18) Ting JP, Kastner DL, Hoffman HM. CATERPILLERS, pyrin and hereditary immunological disorders. *Nat Rev Immunol* 2006 ; 6 : 183-95.
 - 19) Chae JJ, Komarow HD, Cheng J et al. Targeted disruption of pyrin, the FMF protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis. *Mol Cell* 2003 ; 11 : 591-604.
 - 20) Chae JJ, Wood G, Masters SL et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 β production. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 9982-7 .