

孤発性 Blau 症候群の長期経過観察例

奈良県立医科大学小児科学教室

櫻井嘉彦, 福田和由,
中島充, 吉岡章

現奈良県立医科大学第1内科学教室

森本勝彦

奈良県立医科大学皮膚科学教室

宮川幸子

奈良県立医科大学眼科学教室

竹谷太, 原嘉昭

LONG-TERM FOLLOW-UP OF A PATIENT WITH SPORADIC BLAU SYNDROME

YOSHIHIKO SAKURAI, KAZUYOSHI FUKUDA,
MITSURU NAKAJIMA and AKIRA YOSHIOKA

Department of Pediatrics, Nara Medical University

KATSUHIKO MORIMOTO

First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

SACHIKO MIYAGAWA

Department of Dermatology, Nara Medical University

FUTOSHI TAKETANI and YOSHIAKI HARA

Department of Ophthalmology, Nara Medical University

Received March 8, 2006

Abstract : We report a female patient with sporadic Blau syndrome who was followed up for more than 10 years before being diagnosed at the age of 19. Recurrent skin, eye, and bone involvement started in infancy. Her initial clinical diagnosis was SLE and juvenile idiopathic arthritis (JIA) later. At 9 years old, the diagnosis of early-onset sarcoidosis (EOS) was confirmed with histopathologic diagnosis from skin biopsy. Since clinical manifestations of EOS are very similar to those of JIA, skin biopsy is essential for differential diagnosis. Underlying etiology of EOS had been unraveled to that date. DNA analysis revealed that the patient had a heterozygous missense mutation for CARD15/NOD2 (caspase recruitment domain-containing protein 15), the gene for an intracellular receptor for bacterial products in monocytes that transduces signals leading to NF- κ B activation. This case showed an arg334trp mutation that had been reported in

Blau syndrome that shows phenotypic overlap with EOS. As her parents showed no mutation in CARD15, she was diagnosed as having a sporadic Blau syndrome. She had been treated with oral and/or intravenous steroids for a long time. Since she had intraocular lens implantation due to steroid cataract at the age of 12, intravenous liposteroid, a lipid emulsion containing a water-soluble dexamethasone in lipid vesicles, was started with oral prednisolone. This treatment lessened the side effects of the steroid and allowed us to control the manifestation of EOS/Blau syndrome.

Key words: Blau syndrome, CARD15, early onset sarcoidosis, liposteroid

緒言

4歳未満の小児に発症する若年性サルコイドーシス (early-onset childhood sarcoidosis, 以下 EOS) は年長児に発症する成人型のサルコイドーシスとは異なり, しばしば乳児期から皮疹, ぶどう膜炎および関節炎の三主徴を呈する. EOS は極めて稀な疾患である上に, 症状の類似性から, 若年性特発性関節炎 (JIA) の全身型と誤って診断されることが多い. 全身型 JIA ではまれなぶどう膜炎が EOS にはみられる. EOS では失明や関節拘縮などの予後不良の経過をたどることや肺病変がみられないことが, 年長児に発症する成人型サルコイドーシスと異なる点である^{1, 2)}.

EOS の成因は長らく不明であったが, EOS ときわめて類似した症状を呈する家族性の Blau 症候群³⁾の責任遺伝子 CARD15/NOD2⁴⁾について本邦の EOS 患者 10 例で検索したところ同遺伝子の異常が見出され, EOS が Blau 症候群の孤発例であることが明らかとなった⁵⁾. われわれは, 発症当初に一旦 SLE, 後に, 当時の診断基準に即して若年性関節リウマチと臨床診断され, その後, 皮膚生検により EOS と確定診断しえた 1 女児例を報告⁶⁾したが, 最近になって Blau 症候群孤発例⁵⁾であることが判明した. その長期経過を追えたので報告する. なお, 本稿では, 「若年性関節リウマチ」(JRA) は, 現行の病名表記に従って, 以下必要な場合を除いて「若年性特発性関節炎」(JIA) と表記する.

症例

患者: 7 歳の女児.

家族歴: 特記すべきことなし.

既往歴: 特記すべきことなし.

現病歴

1 歳頃から, 体幹および四肢に皮疹が出現し, 脱毛, 光線過敏症, また四肢末端の冷感がみられた. 2 歳 1 か

月時に 40℃ を超える弛張熱, 皮疹, さらに関節の可動制限が出現し約 2 か月間持続したため他院小児科を受診したところ, 身体所見および抗核抗体陽性から SLE と診断され, プレドニゾロンの内服により症状は改善した.

4 歳時には, 右眼の充血のため近医眼科を受診し, 前房蓄膿の所見から, ぶどう膜炎と診断され, ステロイド点眼治療にて軽快した. この 4 か月後には右眼の硝子体混濁および乳頭の発赤がみられたが, ステロイド点眼にて症状は改善した.

5 歳時には両膝関節の疼痛と腫脹が著しく歩行困難となったため, 他院整形外科を受診した. 関節痛と歩行困難は主に朝方に出現することが多かった. 関節炎と診断されプレドニゾロン 5 mg を隔日投与されたが, 症状の改善は不十分であった. 6 か月後, 両足関節炎が増悪し, 両大腿に発疹さらに両膝関節に結節が出現した. そのためプレドニゾロンを 10 mg 連日投与と増量した. 同年 9 月にステロイドの副作用と思われる高血圧を呈したため同院に入院し, 当時の診断基準に基づいて若年性関節リウマチ少関節型と診断された. プレドニゾロン, 非ステロイド性抗炎症薬 (アスピリンおよびインドメタシン) 内服にて加療され, プレドニゾロンを 2.5 mg まで減量して同年 11 月に退院した. 入院時の抗核抗体は陰性であった.

6 歳時には, 同院眼科を定期受診した際に左眼前房内出血の指摘を受けたが, 炎症は軽減傾向にあり, 右眼には明らかな異常はみられなかった. しかしながら, その後右眼にも徐々に炎症症状が出現し, さらに左眼は乳頭炎を呈するようになり, 視力矯正を必要とするようになった. そこで, プレドニゾロン 2.5 mg 隔日投与に減量中であったが, 眼症状の悪化にともなって 5 mg 隔日投与に増量し, 小康状態を保っていた. しかし, 7 歳になって急激な視力低下をきたしたため同院眼科を受診した. 豚脂様角膜後面沈着物と硝子体混濁が著明で, 視神経乳頭の発赤, 網膜周辺部の網膜滲出斑の散在を認め, 重度のぶどう膜炎と診断され, 加療のため当院眼科に紹介され

入院した。その際、当科と共観で対応することにした。(16.3 IU/L)であった。

入院時現症

体温 37.1℃，血圧 122/70 mmHg，脈拍 108 /分。身長 124 cm (± 0 SD)，体重 29 kg (+ 1 SD)。顔色良好。両膝および両足関節が軽度腫脹。胸腹部所見なし。膝関節後面および足関節に紫色角化性丘疹がみられる。

入院時検査所見

末梢血液像に異常なし。血液生化学検査にて肝機能および腎機能ともに異常なし。CRP 陰性，血沈 11 mm/h。免疫グロブリンおよび血清補体価に異常なし。抗核抗体，抗 DNA 抗体，LE テストおよびリウマチ因子はすべて陰性であった。胸部 X 線写真には両側肺門部腫脹などの異常所見はなし。心電図，心エコー検査とも異常なし。視力は右 0.01，左 0.7 と右眼の著明な視力低下あり。

入院後経過

リン酸デキサメタゾン (6 mg/day) の点滴を開始し，1 mg/day まで減量の後，引き続きプレドニゾロン内服 (5 mg/day) を施行することにより，両眼とも視力 1.0 以上に改善し，また関節症状も軽快し，退院した。なお入院中に施行したアンジオテンシン I 転換酵素は基準値内

その後の経過

9 歳時に，両膝および両足関節の疼痛腫脹が悪化し，血液検査にて CRP の上昇 (4.6 mg/dl)，血沈の亢進 (26 mm/h) のため JIA の再燃と考え当科に入院した。尿蛋白は陽性であったが，入院後経過とともに陰性化した。インドメタシン (インテバン® 50 mg/day) の投与により炎症反応は陰性化し，症状も軽快したため退院したが，1 か月後に発熱を伴う下腹部，両肘窩および両下腿の毛孔性あるいは結節性の丘疹が出現した。血沈の亢進 (64 mm/h) および CRP の高値 (7.6 mg/dl) を呈したため当科に再度入院した。皮疹が毛孔性かつ結節性の持続性の皮疹であり，JIA のそれとは異なる疑いが生じたことから，丘疹部の皮膚生検を施行した。その結果，真皮全層に類上皮細胞と巨細胞の密な細胞巣が散在し，非乾酪性肉芽腫を認めたため皮膚サルコイドーシスと診断した。眼所見では带状角膜変性，虹彩後癒着，硝子体混濁，網脈絡膜の萎縮などがみられた。なお，抗核抗体および抗 DNA 抗体，抗 SS-A 抗体，抗 SS-B 抗体，抗 RNP 抗体，抗 Sm 抗体などは全て陰性であった。プレドニゾロン (20 mg/day)，インドメタシン (50 mg/day) の投与で徐々に症状は改善し，炎症反応も陰性化したため退院した。し

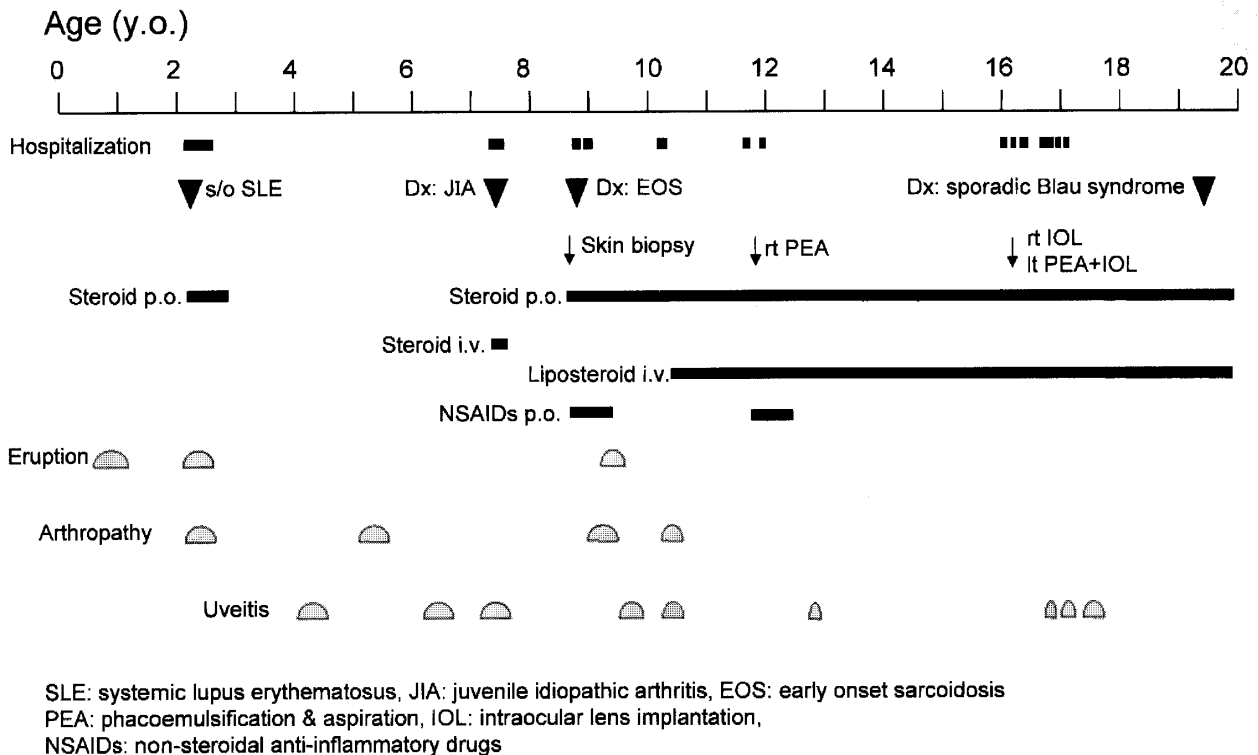


Fig. 1. The long-term clinical course.

かし、1か月後に再び発熱し、眼症状が悪化したため入院した。両側耳下腺の無痛性腫脹、また両膝および両足関節腫脹を認め、両側肘窩、下腹部および下腿に角化性紫色丘疹がみられた。胸部CTでは両側肺門部リンパ節腫脹はなく、前斜角筋リンパ節(Daniel's node)生検でもサルコイドーシスを疑う所見はみられなかった。しかし、Ga シンチでは両眼、両耳下腺、顎下腺および大関節部でのGaの集積亢進がみられ、いわゆるパンダサインを示した⁶⁾。肺門リンパ節のabnormal hot areaは認めなかった。前回入院時の皮膚生検組織像とあわせてEOSと確定診断し、プレドニゾン40 mg/日に増量した。これにより眼症状および皮疹は改善し、プレドニゾン10 mg/日まで減量した後に退院した。

その後はプレドニゾン5 mg 隔日まで減量していたが、10歳時に右足関節痛および右眼痛のため再度入院した。両眼の視力低下は持続し、眼科にてステロイド性白内障の進行を指摘されたことから、ステロイドの副作用の軽減を図るためプレドニゾンに加えてリポステロイド(リメタゾン[®])の静脈内投与を開始した。これにより炎症反応は改善し、退院後もリメタゾンの静注は続行したが、白内障の経過は不良であったため12歳時に当院眼科にて両眼眼内レンズ移植術を施行された。同年、ぶどう膜炎急性増悪のため再度入院したが、ステロイド結膜下注射、プレドニゾン内服(50 mg/day)およびリポステロイド投与により軽快した。その後は、プレドニゾン内服(10 mg/day)、リポステロイドの定期的投与により症状が悪化することは少なくなった。17歳時には、ぶ

どう膜炎の増悪を繰り返し、短期間に数回の入退院を繰り返したが、いずれもプレドニゾン、リポステロイド投与により症状軽快し、その後軽度の炎症はみられるものの症状は安定している。

CARD15 遺伝子変異:

本学 IRB の承認を受けて2003年から京都大学皮膚科と共同研究を開始し、Blau 症候群の責任遺伝子であるCARD15の遺伝子変異について検討した。その結果、本患者においてBlau 症候群で報告されているCARD15の変異、1000C>T (R334W)が判明した⁵⁾。両親の遺伝子解析ではCARD15の遺伝子異常は認めなかったことから、孤発性Blau 症候群と診断した。

考 案

Blau 症候群は若年発症性の肉芽腫性関節炎、ぶどう膜炎、そして発疹を主徴とする稀な常染色体優性遺伝性疾患である。近年、その責任遺伝子が16番染色体上のCARD15 (NOD2)であることが報告された⁴⁾。InoharaらによってNodファミリーと命名された一連の細胞質タンパク質は、免疫応答や細胞死を制御する機能があり、種をこえてもっとも保存された分子群の一つである⁷⁾。これらのNodタンパク質は細菌の細胞壁ペプチドグリカンに関連する小分子を認識し、なかでもNod1, Nod2は細胞質内の細菌成分に対するセンサーとして自然免疫や獲得免疫において重要な役割を果たしていると考えられている。

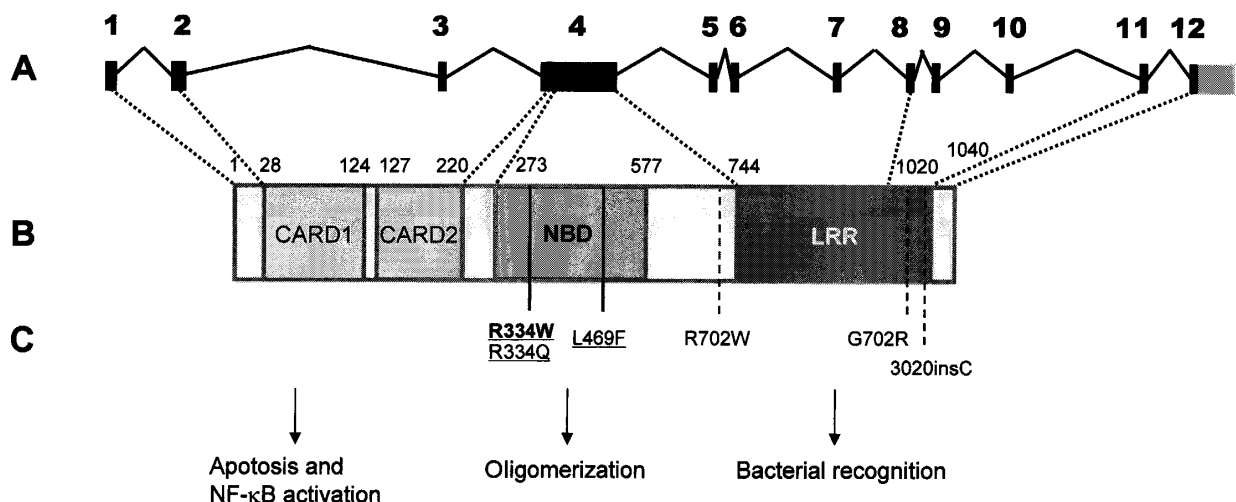


Fig. 2. (A) Exon structure of CARD15 gene. (B) Structure of the CARD15 protein (CARD, caspase recruitment domain; NBD, nucleotide binding domain; LRR, leucine-rich repeats). (C) Missense mutations that causes Blau syndrome (underlined) and Crohn's disease. A heterozygous missense mutation R334W (in bold) was observed in our patient.

蛋白質としての CARD15 は 2 個の CARD (caspase recruitment domain) ドメイン, NBD (nucleotide-binding oligomerization domain, NOD と呼ばれる) ドメイン, LRR (leucine rich repeat) からなる (Fig. 2). Blau 症候群ではこれらのうち, NBD に三種の点突然変異があることが知られている. すなわち, 1000C>T (R334W), 1001G>A (R334Q), 1405C>T (L469F) である.

Blau 症候群が初めて報告されて以来, Blau 症候群と EOS の異同が論じられてきた⁸⁾が, 確実なエビデンスは存在しなかった⁹⁾. Blau 症候群の CARD15 遺伝子異常について報告した Miceli-Richard らは, EOS についても検討したが遺伝子異常は見出せなかったという⁴⁾. その後, EOS の臨床像に合致する全身性の肉芽腫症の 1 例に CARD15 の遺伝子異常 (R334W) が見出された¹⁰⁾ことから, 本邦で EOS 症例を集積し, CARD15 遺伝子の解析を行なうこととなった. 本症例を含む 10 症例を解析した結果, 9 例で CARD15 のヘテロ接合体異常が見出され, 本症例を含む 4 例では 1000C>T (R334W) を示した⁵⁾ことから, EOS は Blau 症候群の孤発性のものであることが明らかとなり, 同時に本症例は孤発性 Blau 症候群と確定診断された. すでに CARD15 の LRR の変異が Crohn 病に関わることが知られている¹¹⁾が, CARD15 の変異部位により, 何故このように異なる臨床像を呈するのかはいまだ明らかではない.

現在のところ, Blau 症候群に対する治療法はないとされる¹²⁾が, EOS では, これまで前部ぶどう膜炎に対しては局所のステロイド投与, 全身症状に対しては全身へのステロイド投与が行われてきた. 投与量についてのエビデンスはいまだ得られておらず, 投与量および投与期間は個別に検討しなくてはならない. EOS の症状は再発, 再燃を繰り返し, しばしばステロイド依存性となり, ステロイドの長期投与を余儀なくされることが多いことから, 成長発育障害や骨格病変といった副反応を呈するおそれがある. さらに, ステロイド不応性となった場合には他の免疫抑制剤が必要となることもある. 低用量メトトレキサート (MTX) は JIA に対する有効性と副反応の少なさについてのエビデンスがあるが, 近年, 成人型サルコイドーシスに対しても低用量 MTX が使用されるようになった^{13, 14)}. しかし, EOS に対してはエビデンスがなく長期使用に対する副反応に対する懸念も払拭されていない.

本症例では発症時からステロイドは有効であったが, 慢性の経過とともにステロイドの増量を余儀なくされ, それによる副反応が重大な問題となっていった. 実際に 10 歳頃から眼症状は悪化し, 12 歳時にはステロイド白内

障により眼内レンズ移植術を施行された. この間, われわれはステロイドの副反応を抑制すべく, 経口ステロイドに加えてリポステロイドの投与を開始した. リポステロイドは脂肪微粒子にバルミチン酸デキサメタゾンを封入した製剤であり, 主として網内系および炎症組織に分布するため, その抗炎症作用は水溶性デキサメタゾンに比して 5~6 倍強力である¹⁵⁾. リポステロイドは静脈内投与後, 血管透過性の亢進した炎症部位で血管外へ漏出し, 選択的に炎症巣マクロファージに取り込まれ, マクロファージ機能を効率よく抑制することにより局所での抗炎症作用を強化すると考えられている. 適応は慢性関節リウマチであるが, 慢性特発性血小板減少性紫斑病¹⁶⁾, 特発性肺ヘモジデローシス¹⁷⁻¹⁹⁾や小児難治てんかん²⁰⁾にも用いられて有効性が確認されている. 本症例については, 眼内レンズ移植術施行後も眼症状を中心に時に症状の増悪はみられるものの, 21 歳の現在までコントロール可能な範囲で推移していることから, リポステロイドは有効であると考えている.

結 語

幼児期に SLE その後 JIA との臨床診断を受け, 学童期に皮膚生検により EOS と確定診断され, さらに青年期になって遺伝子検査により孤発性 Blau 症候群と確定診断された一女性例を経験した. 治療は, 当初経口ステロイド薬および非ステロイド性抗炎症薬を, さらに思春期からは経口ステロイド薬に加えてリポステロイド薬の静脈内投与を中心に治療を行ってきた. 経過中, ステロイド性白内障による手術はあったが, その他には著明な関節拘縮をきたすこともなく成人を迎えた. 今後は成人に特有の疾患を発症する可能性もあり, キャリーオーバーの諸問題を解消していくことがこれからの課題である.

謝 辞

本症例の遺伝子解析にあたり, 京都大学大学院医学研究科皮膚病態学宮地良樹教授, 神戸直智先生, 金澤伸雄先生にご協力いただきましたことを深謝いたします.

文 献

- 1) Shetty, A.K. and Gedalia, A. : Sarcoidosis: a pediatric perspective. Clin. Pediatr. (Phila.) 37 : 707-717, 1998.
- 2) Fink, C.W. and Cimaz, R. : Early onset sarcoidosis: not a benign disease. J. Rheumatol. 24 : 174-177, 1997.
- 3) Blau, E.B. : Familial granulomatous arthritis, iri-