

A20 ハプロ不全症

1. 疾患名ならびに病態

A20 ハプロ不全症

A20 ハプロ不全症(Haploinsufficiency of A20: HA20)は、*TNFAIP3* 遺伝子変異により発症する常染色体顕性（優性）遺伝形式の自己炎症性疾患である。2015年12月に若年発症でベーチェット病様の症状を呈する疾患として報告され(1)、若年発症ベーチェット病、あるいは家族性ベーチェット病とも呼称されることがある。国内では現在までに約40家系70症例以上が確認されている。

TNFAIP3 遺伝子によりコードされる分子 A20 は、ユビキチン修飾系に作用することにより、主に tumor necrosis factor (TNF) - nuclear factor (NF)- κ B 経路を抑制的に調節する分子である。さらに、A20 は病原体認識後のインターフェロン調節因子 (interferon regulatory factor: IRF) 経路も調節している(2)。HA20 患者では、A20 のハプロ不全によって、これらの免疫応答シグナル伝達に対する A20 の抑制性調節作用が減弱することで、炎症性サイトカインである TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等や1型 IFN が過剰産生され、全身性の炎症病態(すなわち自己炎症性疾患)を生じると考えられている。

2. 小児期における一般的な診療

◇ 主な症状

わが国での HA20 の主要症状をまとめた報告では、反復性発熱が 85.2%、反復性口内炎が 77.8%、消化管症状が 75.9%と頻度が高く、次いで皮膚病変が 50%、陰部潰瘍や筋骨格病変がそれぞれ約 30%程度であった(3)。本疾患では、ベーチェット病類似の表現型を呈する一方で、皮膚病変や眼病変の頻度が比較的低いとされる。重症度は同一変異を有する同一家系内であっても症例ごとに異なり、自己免疫性甲状腺炎、全身性エリテマトーデス、自己免疫性肝炎や1型糖尿病などの自己免疫疾患や、頻度は低いが中枢神経病変、肝障害、肺疾患、IgA 血管炎、ネフローゼ症候群の併発がみられることもある。

◇ 診断の時期と検査法

新生児期から20歳までの比較的若年期に発症する(3)（ただし、海外では30歳前後での発症例の報告も報告されている）。多くの症例で、発熱発作時には白血球の増加、C反応性タンパク(CRP)や血清アミロイドAの上昇、赤沈の促進がみられるが、発作間欠期にこれらが完全に正常化する症例と、炎症反応が持続する症例が存在する。腸管ベーチェット病様症状の確認のため、便潜血検査、消化管内視鏡検査、PET-CT 検査などが有用である。神経ベーチェット病様の所見として、髄液中の IL-6 濃度が高値となることがある。ベーチェット病同様に針反応試験が陽性となることがある。自己免疫疾患合併時にはそれぞれに対応した検査所見が陽性となりうる。

TNFAIP3 遺伝子疾患関連変異について、その大部分はフレームシフト変異、ナンセンス

変異、スプライス部位の変異などの早期終止コドン発生型変異、あるいは *TNFAIP3* 遺伝子座を含む 6 番染色体長腕 23.3 領域の大規模欠失であるが、ミスセンス変異も少数ながら存在する。診断においては早期終止コドン発生型変異であれば疾患関連変異の可能性は高いと考えられるが、病的意義不明のミスセンス変異や小規模欠失変異、スプライス部位変異などの場合は、何らかの *in vitro* 機能実験により病原性の証明が必要である。

◇ 経過観察のための検査法

各症例において病勢を反映する症状、検査値を指標として治療効果を判定しながら、経過観察を行う。ベーチェット病様症状が加齢とともに徐々に顕在化することがあるので、眼科診察、検便（便潜血）等は定期的に行うことが望ましい。また、経過中に自己免疫疾患の併発（甲状腺機能異常、耐糖能異常）や慢性肝障害が出現するなど、症状および病態に変化が見られることもあるため、留意する必要がある。

◇ 治療法

個々の症例によって症状が多様であり、重症度も異なるため症例ごとに治療を選択し、患者の臓器障害や成長障害の改善、社会生活が保たれることを目標に治療を調整する。

(1) コルヒチン

HA20 はベーチェット病様の臨床像を呈する疾患であり、初期治療としてコルヒチンが選択されることが多い(1, 3, 4)。主要臓器病変を有さない軽症例に対しては一定の効果を示すことが報告されている。

(2) 副腎皮質ステロイド全身投与

ステロイド全身投与は発熱や関節炎、消化器症状などが持続する症例で単剤または免疫抑制剤などと併用で試みられており有効な場合がある。しかし、減量が困難な難治例も存在し、炎症所見の遷延や副作用などが問題となることもある。

(3) 免疫抑制薬

免疫抑制剤は個々の症例の有する症状や合併する自己免疫疾患の治療に準じて使用する。例えば、関節炎を有する症例に対してメトトレキサート、炎症性腸疾患を有する場合に 5-アミノサリチル酸やアザチオプリン、全身性エリテマトーデス合併例に対してミコフェノール酸モフェチルなどが投与され、病勢の寛解に有効な場合もある。

(4) 分子標的薬

コルヒチンや副腎皮質ステロイド全身投与、他の免疫抑制剤の使用で炎症が遷延し患者の成長・発達や社会生活が妨げられるような重症例に分子標的薬の導入が推奨される。ただし、いずれの薬剤も HA20 に対しては疾患適応外である。

TNF 阻害薬：インフリキシマブ、アダリムマブ、エタネルセプトは使用されることが多く一定の効果が報告されている(3, 5)。しかし、経過中に一次無効または二次無効をきたす症例も報告されている。

IL-1 阻害薬：海外ではアナキンラ、カナキヌマブ、リロナセプトが使用され一部の患者には有効であったとされている(4-6)。

IL-6 阻害薬：トシリズマブが使用されステロイドの離脱が可能となった症例もあるが、反応は様々である。(3, 7, 8)

JAK 阻害薬：疾患活動期にインターフェロン誘導遺伝群の発現が上昇した HA20 患者に有効であるとの報告がある(9)。

(5) 造血幹細胞移植(hematopoietic stem cell transplantation: HSCT)

生物学的製剤を含む様々な治療に抵抗性の患者の炎症病態や自己免疫疾患の制御を目的に実施され、炎症病態に対しては根治的な治療法になる可能性がある(10, 11)。しかしながら、長期の有効性が不明であることや、造血幹細胞移植における重篤な合併症および移植片宿主反応による慢性臓器障害のリスクの問題がある。一方で、効果不十分な状況で薬剤治療を長期間継続した結果として不可逆的な臓器障害が進展することもあるため、本疾患ではしかるべきタイミングで造血幹細胞移植の決断が必要になる場合がある点に留意する。

◇ 合併症および障がいとその対応

自己免疫疾患(自己免疫性甲状腺炎、全身性エリテマトーデス、自己免疫性肝炎、1 型糖尿病、IgA 血管炎など)やネフローゼ症候群の合併が報告されている。また、慢性炎症やステロイドの長期使用に伴い、成長障害を認める場合がある。全身性炎症のコントロールが不十分な場合、進行性の臓器障害を生じる可能性があるため、定期的に診察や検査を行い、臓器障害の評価を行う必要がある。

3. 成人期以降も継続すべき診療

◇ 移行・転科の時期のポイント

総合内科、リウマチ・膠原病内科、免疫内科、消化器内科、内分泌内科、腎臓内科、神経内科、整形外科、眼科、皮膚科、産婦人科、臨床遺伝診療科

本疾患は表現型が多彩であるため、併発する臓器病変に合わせて各診療科との連携が必要である。成人科へ移行後も、必要に応じて小児科と連携を行う。また、常染色体顕性(優性)遺伝形式をとる単一遺伝子疾患であり次世代に受け継がれる可能性があること、基本的には長期にわたる医療の継続が必要であることを患者さんに説明し、理解を得ることが重要である。

◇ 成人期の診療の概要

成人期の治療も基本的には小児期と同様である。加齢に伴いベーチェット病様症状が顕著化したり、自己免疫疾患や肝障害が新たに出現したりすることがあるため、その症状に合わせて治療を選択し、患者の臓器障害の改善と社会生活の維持を目標に治療を継続する。

4. 成人期の課題

◇ 医学的問題

小児期に他疾患としてフォローされており、移行期・成人期に確定診断されることがある。生命予後は良好とされているが、消化管出血により致命的経過をたどった症例もある。疾患概念が確立してから日が浅く、長期フォローの大規模な報告はないため、予後に関しては不明な点が多い。長期的に炎症反応(特に血清アミロイド A)が持続高値を示す場合、理論上、腎アミロイドーシス等の二次性 AA アミロイドーシスへの進展が否定

できない。*TNFAIP3*遺伝子はがん抑制遺伝子という側面を有しているため、疾患の病態から悪性リンパ腫等の発生頻度の上昇が懸念されるが(12)、データの集積が乏しいため不明である。

◇ 生殖の問題

本疾患は常染色体顕性（優性）の遺伝形式であり、必要に応じて遺伝カウンセリングを行う。妊娠・出産に関しては、本疾患特有の問題やリスクは確認されていないが、妊娠中および分娩後は注意深い経過観察が必要である。また、免疫抑制薬や分子標的薬による維持療法を行っている場合、使用している薬剤によっては妊娠前から胎児への影響の少ない薬剤への変更を計画的に調整する必要がある。特に本疾患では TNF 阻害薬を使用する例が多いため、出産後児へのワクチン投与(特に BCG ワクチン)については注意が必要である。

◇ 社会的問題

症状が安定している場合は特別な労働の制限はない。しかし、慢性疾患であるため、社会生活を送りながら通院を継続し、自身で服薬管理を行うことが課題となる。

5. 社会支援

◇ 医療費助成、生活支援

A20 ハプロ不全症の疾患名で小児慢性特定疾病に、また指定難病(325)遺伝性自己炎症疾患の中に含まれている。HA20 の標準的な重症度分類は存在しないが、令和 6 年 4 月時点では指定難病の助成基準として Barthel index による重症度分類が用いられており、重症が助成対象となっている。なお、症状の程度が疾病ごとの重症度分類等に該当しない軽症者でも、高額な医療を継続することが必要な人は、軽症高額該当として医療費助成の対象となる。詳細は難病情報センターのページ (<https://www.nanbyou.or.jp/entry/5460#keisho>) を参照されたい。

◇ 社会支援

自己炎症疾患友の会

〔参考文献〕

参考文献

- 1) Zhou Q, Wang H, Schwartz DM, et al. Loss-of-function mutations in *TNFAIP3* leading to A20 haploinsufficiency cause an early-onset autoinflammatory disease. *Nat Genet.* 2016;48(1):67-73.
- 2) Catrysse L, Vereecke L, Beyaert R, et al. A20 in inflammation and autoimmunity. *Trends Immunol.* 2014;35(1):22-31.
- 3) Shiraki M, Kadowaki S, Miwa Y, et al. Clinical characteristics and treatment strategies for A20 haploinsufficiency in Japan: a national epidemiological survey. *Front Immunol.* 2025;12:16:1548042.
- 4) Aeschlimann FA, Batu ED, Canna SW, et al. A20 haploinsufficiency (HA20): clinical phenotypes and disease course of patients with a newly recognised NF-

- kB-mediated autoinflammatory disease. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(5):728-35.
- 5) Berreau F, Rouviere B, Delluc A, et al. Autosomic dominant familial Behçet disease and haploinsufficiency A20: A review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2018;17(8):809-15.
 - 6) Gans MD, Wang H, Moura NS, et al. A20 Haploinsufficiency Presenting with a Combined Immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2020;40(7):1041-4.
 - 7) Lawless D, Pathak S, Scambler TE, et al. A Case of Adult-Onset Still's Disease Caused by a Novel Splicing Mutation in TNFAIP3 Successfully Treated With Tocilizumab. *Front Immunol.* 2018;9:1527.
 - 8) Ohnishi H, Kawamoto N, Seishima M, et al. A Japanese family case with juvenile onset Behçet's disease caused by TNFAIP3 mutation. *Allergol Int.* 2017;66(1):146-8.
 - 9) Schwartz DM, Blackstone SA, Sampaio-Moura N, et al. Type I interferon signature predicts response to JAK inhibition in haploinsufficiency of A20. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(3):429-31.
 - 10) Duncan CJA, Dinnigan E, Theobald R, et al. Early-onset autoimmune disease due to a heterozygous loss-of-function mutation in TNFAIP3 (A20). *Ann Rheum Dis.* 2018;77(5):783-6.
 - 11) Shiraki M, Williams E, Yokoyama N, et al. Hematopoietic Cell Transplantation Ameliorates Autoinflammation in A20 Haploinsufficiency. *J Clin Immunol.* 2021;41(8):1954-6.
 - 12) Schultheiß C, Paschold L, Mohebiany AN, Escher M, Kattimani YM, Müller M, et al. A20 haploinsufficiency disturbs immune homeostasis and drives the transformation of lymphocytes with permissive antigen receptors. *Sci Adv.* 2024;10(34):eadl3975

[文責]

日本免疫不全・自己炎症学会