

ブラウ症候群

1. 疾患名ならびに病態

ブラウ症候群

ブラウ (Blau) 症候群は、*NOD2* 遺伝子の変異により常染色体顕性 (優性) 遺伝形式にて発症する全身性肉芽腫性疾患である。典型例では *NOD2* 遺伝子の exon 3 (NOD 領域) に変異を認め、その変異は *in vitro* の強制発現系では NF- κ B (nuclear factor-kappa B) の自発的な転写亢進を導く機能亢進変異である。皮膚症状・関節症状・眼症状を 3 主徴とし、多くの症例では、症状はこの順に出現し、3 主徴すべてが出そろうには時間がかかる。罹患部位の組織学的検査では肉芽腫 (非乾酪性、類上皮細胞性) を認める。なお、家族歴のない孤発例は、若年発症サルコイドーシス (early onset sarcoidosis : EOS) とよばれてきたが、今日ではブラウ症候群と EOS は同一疾患であると認識されており、本ガイドラインでもブラウ症候群の名称を用いる。頻度は低いが *NOD2* 体細胞モザイク症例が報告されている。

2. 小児期における一般的な診療

◇ 主な症状

3 主徴として、皮膚症状、関節症状、眼症状を認め、多くの場合、この順に出現する。通常、5 歳未満で発症する症例が大部分を占める。

皮膚症状としては、充実性丘疹で、痒みなどの自覚症状が乏しい。時に、潮紅し、あるいは乾燥する。また結節性紅斑として認められる場合がある。一見すると乾燥したアトピー性皮膚炎様であるが、これらの皮疹はステロイド外用薬に対する反応は乏しく、数カ月単位で自然寛解と増悪を繰り返す。

関節症状としては、四肢末梢関節に好発する無痛性関節炎であり、特に手背、足背の囊腫状腫脹、手指足趾のソーセージ様腫脹が特徴である。通常リウマトイド因子 (rheumatoid factor : RF) 陰性、抗 CCP (cyclic citrullinated peptide) 抗体陰性、抗核抗体陰性であり、血清因子陰性の多関節炎型となる。関節エコーによる炎症の評価では、病初期においては腱鞘滑膜を中心に炎症を認めることが知られており、診断の参考となる。炎症の主座は腱鞘滑膜であり、早期には、他動による関節可動域の制限がなく、単純 X 線で骨破壊を認めない。進行に伴い、手指足趾 PIP 関節 (proximal interphalangeal joint) の屈曲拘縮を特徴とする関節変形をきたす。

眼症状は通常、皮膚、関節症状の後に遅れて出現する。全眼性のぶどう膜炎を特徴とし、虹彩後癒着、結膜炎、網膜炎、視神経萎縮を認め、進行すると失明に至る。

3 主徴に加え約半数の患者には、間欠性あるいは持続性の発熱を認める。

◇ 診断の時期と検査法

NOD2 の機能獲得型変異に伴う常染色体顕性 (優性) 遺伝疾患であり、家族歴の取得が重要である。しかし、新規発症例が存在することも知られ、家族歴を認めないことで除

外することはできない。3主徴が診断にとって重要であるが、病初期には3主徴がそろわないことに留意する。通常、5歳未満の発症である。

ぶどう膜炎の合併も含めて、若年性特発性関節炎 (juvenile idiopathic arthritis: JIA) との鑑別は重要である。病変部位の病理所見では、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を特徴とし、診断に有用である。遺伝子診断は治療開始前に必須ではないものの、無症候性病変および合併症のスクリーニングに有用であり、遺伝カウンセリングの機会の提供とともに、可能であれば実施することが望ましい。*NOD2* の機能獲得型変異は、遺伝子を強制発現させた細胞での NF- κ B 転写の亢進を指標とした *in vitro* の検査で確認が可能である。

令和5~7年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業「自己炎症性疾患とその類縁疾患における、移行期医療を含めた診療体制整備、患者登録推進、全国疫学調査に基づく診療ガイドライン構築に関する研究」班 (研究代表者/西小森隆太) により、ブラウ症候群/EOSの診断フローチャートが提示されている。

経過観察のための検査法

診断後は、関節の臨床評価および画像検査、炎症反応や血算による全身炎症のモニタリングや、眼科的定期診察による視機能評価を継続的に行う。また、血管病変や腎障害、中枢神経障害の合併を念頭に、必要に応じて専門科と連携した評価を行う。

◇ 治療法

確立した治療法は現時点ではなく、症例ごとに対症的に行われているのが現状である。基本治療として、非ステロイド性抗炎症薬 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs)、副腎皮質ステロイド点眼、副腎皮質ステロイド内服が行われている。

NSAIDs は発熱、疼痛の緩和に一定の効果があるが、病態の改善には至らない。副腎皮質ステロイド内服は、弛張熱、ぶどう膜炎を認める症例に用いられる。副腎皮質ステロイドは、他の適切な全身療法を行っていても十分にコントロールできない症状の管理のために必要となる場合がある。そのような場合には、重篤な副作用のリスクを避けるため、副腎皮質ステロイドは有効な最小用量で、かつ可能な限り短期間投与することが強く推奨される。関節症状や眼病変の急激な悪化に対しては、大量投与とともに関節病変や眼病変内への局所注射が行われる場合もある。ただし、継続投与は副作用が問題となる。

追加治療として、メトトレキサート (MTX)、生物学的製剤が存在する。また JAK 阻害剤が有効であったとする症例もわずかながら報告されている。MTX は炎症の軽減に一定の効果があるとされている。生物学的製剤として、アダリムマブ、インフリキシマブの有効性の報告が存在し、特にわが国では非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎に適用を有するアダリムマブが用いられている症例が多い。ブラウ症候群に対するこれら MTX や生物学的製剤の使用法については定まったものはないが、わが国においては、若年性特発性関節炎 (juvenile idiopathic arthritis: JIA) 初期診療の手引きや、関節リウマチ治療におけるメトトレキサート (MTX) 診療ガイドラインに準じた使用が提案されている。

◇ 合併症および障がいとその対応

合併症としては、慢性炎症に伴う正球性貧血、高安動脈炎（大動脈炎症候群）・動脈性高血圧・白血球破砕性血管炎などの血管障害、両側性糸球体腎炎・腎石灰化・慢性腎不全などの腎障害、中枢神経優位の神経障害が報告されている。さらにまれな合併症として、うっ血性心不全・肥大型心筋症・心膜炎などの心障害、肝脾腫、リンパ節腫脹、耳下腺腫脹・唾液腺炎、間質性肺炎・肺梗塞・肺出血などの肺障害、消化管障害などが報告されている。なかでも大動脈炎や中枢神経障害を伴うものは、いずれも Blau による報告と同時期から家族例が報告され、それぞれ Rotenstein 症候群や Jabs 症候群とよばれていたこともある。その後、いずれの症候群でもブラウ症候群と同一の *NOD2* 遺伝子の変異が同定されたが、これらまれな臨床症状と特定の遺伝子変異型との関連は見出されていない。

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

小児期発症例では、思春期から成人期にかけて小児科から成人診療科（膠原病内科、皮膚科、眼科など）への円滑な移行が重要である。関節・眼病変は進行し得るため、定期的な経過観察が必要である。

◇ 成人期の診療の概要

成人期においても、関節病変および眼病変の長期管理が中心となる。生物学的製剤や免疫抑制薬の継続使用に際しては、感染症や長期副作用への配慮が必要であり、合併する臓器障害の定期的評価を行いながら包括的に診療を行う。

4. 成人期の課題

◇ 医学的問題

長期経過に伴う関節拘縮や視力障害、免疫抑制療法の副作用管理が主要な課題である。

◇ 生殖の問題

本疾患は常染色体顕性（優性）遺伝であるため、将来の妊娠・出産に際しては遺伝カウンセリングが重要である。妊娠希望時には使用薬剤の調整が必要となる。

◇ 社会的問題

症状が進行して関節・視覚障害が見られる場合、就学・就労上の制約が問題となり得る。

5. 社会支援

◇ 医療費助成

指定難病（110）および小児慢性特定疾病に指定されており、医療費助成の対象となる。ブラウ（Blau）症候群の疾患名で小児慢性特定疾病、指定難病（110）に選定されている。標準的な重症度分類ははまだ設定されていないが、指定難病では、平成 29 年 9 月時点で以下の（1）、（2）、（3）のいずれかを満たした場合は重症として助成対象となる。詳細は難病情報センターのサイト（<http://www.nanbyou.or.jp/>）を参照されたい。

- （1）発熱等の全身性の炎症症状を有する
- （2）進行性の関節症状を有する

(3) 眼病変を認めるため副腎皮質ホルモンや免疫抑制薬、生物学的製剤の投与を要する

◇ 生活支援

本疾患に関しては特別なものはない。

◇ 社会支援

本疾患に関しては特別なものはない。

【参考文献】

自己炎症性疾患診療ガイドライン 2026

【文責】

日本免疫不全・自己炎症学会 厚生労働省自己炎症性疾患ガイドライン班