

— LETTERS TO THE EDITOR —

## 病院総合診療医の診療対象になりうる 新しい成人発症自己炎症性疾患：VEXAS 症候群

高橋 徳幸<sup>1)2)※</sup> 佐藤 寿一<sup>2)</sup>

1) 名古屋大学大学院医学系研究科 地域医療教育学寄附講座

2) 名古屋大学医学部附属病院 総合診療科

不明熱診療を専門とする病院総合診療医にとって、自己炎症性疾患は記憶に留めておきたい疾患である<sup>1)2)</sup>。2020年10月にベックらが、新しい成人発症自己炎症性疾患であるVEXAS症候群に罹患した男性25例を報告した<sup>3)</sup>。臨床症状および所見は多彩で、発熱、血球減少、骨髓系および赤芽球系前駆細胞の空胞、骨髓異形成、皮膚の好中球性炎症、肺浸潤影、耳や鼻の軟骨炎、深部静脈血栓症、血管炎が生じていた。ベックらによれば観察された症例のほぼ全て(90%以上)に発熱と骨髓の空胞、大球性貧血が認められた<sup>3)</sup>。壮年から高齢者に発症(発症年齢の中央値は64歳)し、多くが膠原病類縁疾患(再発性多発軟骨炎、Sweet病、結節性多発動脈炎や巨細胞性動脈炎)および血液疾患(骨髓異形成症候群や多発性骨髓腫)の一方もしくは双方と診断され、半数近くが分類不能の発熱すなわち不明熱と診断されていた。有効な治療法は高用量の副腎皮質ステロイド以外は明らかではない。そして最初に報告された25例のうち10例(40%)が原疾患(呼吸不全や進行性貧血)および治療に伴う合併症によって死亡していた。

VEXAS症候群はX染色体上に位置するUBA1遺伝子の体細胞変異で生じる<sup>3)</sup>。UBA1遺伝子は全ての細胞のユビキチン化開始に必要な不可欠なユビキチン活性化酵素(E1酵素)を決める遺伝子であり、UBA1遺伝子に規定される41番目のアミノ酸であるメチオニンの置換(p. Met41)によって病原性を有すると同定された。

ユビキチン化異常は自然免疫異常である自己炎症性疾患に位置づけられている<sup>4)</sup>。VEXAS症候群の名称は以上のような臨床的かつ分子遺伝学的特徴を表す頭文字(空胞; Vacuoles, E1酵素; E1 enzyme, X染色体性; X-linked, 自己炎症性; Autoinflammatory, 体細胞性; Somatic)に由来する。

本邦からの報告も相次いでいる。再発性多発軟骨炎患者の男性11例のうち8例がUBA1遺伝子の変異陽性であったことを示した報告や、多発軟骨炎に合併した再発性器質化肺炎から本症候群と診断した報告がある<sup>5)6)</sup>。我々も視神経周囲炎に加えてエタネルセプトやカナキマブへの過敏症を考慮する肺炎を生じ、全身関節痛から4年を経て関節炎が明らかになったという、診断に難渋した一例を報告した<sup>7)</sup>。本症候群は膠原病類縁疾患や血液疾患という既存の診断名から、膠原病内科や血液内科という各専門科が診療している可能性がある。しかし臨床像は多彩で臓器横断的であり、既存の診断名では全ての臨床像を説明することが困難である。よって不明熱として病院総合診療医が診療対象としている可能性もある。

### 文 献

- 1) Naito T, Mizooka M, Mitsumoto F, et al. Diagnostic workup for fever of unknown origin: a multicenter collaborative retrospective study. *BMJ open*. 2013; 3: e003971.
- 2) 國松淳和, 前田淳子, 渡邊梨里, 他. 外来における不明熱の原因疾患としての家族性地中海熱の重要性. *日臨免疫会誌*. 2016; 39: 130-9.
- 3) Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, et al. Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset

※別刷請求先: 名古屋大学大学院医学系研究科 地域医療教育学寄附講座  
〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町65

- Autoinflammatory Disease. *N Engl J Med.* 2020 ; 383 : 2628-38.
- 4) Aksentjevich I, Zhou Q. NF- $\kappa$  B pathway in autoinflammatory diseases : dysregulation of protein modifications by ubiquitin defines a new category of autoinflammatory diseases. *Front immunol.* 2017 ; 8 : 399.
  - 5) Tsuchida N, Kunishita Y, Uchiyama Y, et al. Pathogenic UBA1 variants associated with VEXAS syndrome in Japanese patients with relapsing polychondritis. *Ann Rheum Dis.* 2021 ; 0 : 1-5.
  - 6) Sakuma M, Tanimura A, Yasui S, et al. Case of polychondritis-onset refractory organising pneumonia with cytopaenia diagnosed as VEXAS syndrome : the disease course of seven years. *Rheumatology (Oxford).* 2021 : keab349.
  - 7) Takahashi N, Takeichi T, Nishida T, et al. Extensive multiple organ involvement in VEXAS syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2021.

本論文に関連する著者の利益相反 : なし

---