

自己炎症性疾患の診断・鑑別のためのスクリーニング検査に関する研究

研究分担者 武井修治 鹿児島大学医学部保健学科 教授
研究協力者 久保田知洋 鹿児島大学医歯学総合研究科 大学院生
山遠 剛 鹿児島大学医学部附属病院小児診療センター 医員

研究要旨

TRAPS と sJIA の臨床像は極めて類似していることから、H23 年度に本研究班から公表された TRAPS ガイドライン 2012(案)では、その診断方法の第一段階に、Hull らの診断基準に加えて sJIA の非典型例を疑い症例として拾い出すことが提唱された。

そこで本研究では、本研究班の平成 23 年度全国調査で集積された *TNFRSF1A* 遺伝子変異のある TRAPS 7 例と、当科 sJIA 症例の臨床像を比較し、その臨床像の類似性を確認するとともに、sJIA と TRAPS との鑑別点の抽出を試みた。

その結果、家族歴の有無、発症年齢、熱型、関節痛の有無、フェリチンの増加レベルが、TRAPS と sJIA との有意な鑑別項目として抽出された。このような「典型的でない」sJIA のなかに TRAPS が潜在しているものと思われ、遺伝子解析を含む詳細な調査が必要である。

Key word: TRAPS, systemic JIA, ferritin, 診断

A. 研究の背景と目的

McDermott らによって 1999 年に報告された TNF 受容体関連周期性症候群 TNF receptor-associated periodic syndrome

(TRAPS) は自己炎症性疾患の代表的な疾患であり、Tumor necrosis factor (TNF) 受容体 1 型の変異が関連する疾患と考えられている。本邦での報告は欧米と比べて少なく、また本邦例での臨床像の集積や確立された診断基準はないため、多くの潜在患者が存在するものと思われる。一方、TRAPS では、発熱以外にも皮疹、関節痛、漿膜炎など多彩な症状を伴い、有熱期間が 14 日以上と他の自己炎症性疾患と比べて長く、熱型も sJIA の必須症状である弛張熱であるこ

となど、全身型若年性特発性関節炎

systemic juvenile idiopathic arthritis

(sJIA) の臨床像と酷似している。また、ステロイド薬は sJIA と同様に TRAPS の発熱に対しても有効であるために、sJIA と診断されてステロイドによる治療が継続されている症例に TRAPS が潜在している可能性がある。実際、当科で経験した TRAPS の 2 例では、難治性 sJIA として再燃の度にステロイド増量を繰り返されていた症例であった(*Allerg Int* 2006)。

また H23 年度の本研究班から公表された TRAPS ガイドライン 2012 では、その診断方法の第一段階に Hull らの診断基準に加えて、sJIA の非典型例を疑い症例として拾

表 1：対象のプロフィール

	TRAPS	sJIA		p-value TRAPS vs sJIA
		再燃+	再燃-	
症例数	7	45	16	
男女比	1 : 6	23 : 22	4 : 12	ns
家族歴	3/7	0/43	0/16	0.0008
発症年齢(歳)	15.1±10.9 (0.5-29)	6.6±3.8 (1-14)	7.1±4.1 (2-15)	0.0334

い出すことが提唱された。その中で、sJIAとして「典型的ではない」項目として、皮疹、関節症状、フェリチン、再燃などが記載された。

そこで本研究では、本研究班の平成 23 年度全国調査で集積された *TNFRSF1A* 遺伝子変異のある TRAPS 7 例と、当科 sJIA 症例の臨床像を比較し、その臨床像の類似性を確認するとともに、sJIA と TRAPS との鑑別点の抽出を試みた。

B. 研究方法

1 対象

解析対象とした TRAPS は、平成 24 年度の全国調査で収集された TRAPS 疑い 113 例のうち、*TNFRSF1A* の異常を見出した 7 例(T90I 変異 6 例、S350I 変異 1 例)であった。

一方、sJIA は、1993 年～2010 年の間に鹿児島大学小児科を受診した 71 症例のうち、TRAPS にはない関節破壊像を X 線画像で認めた 10 例を除いた 61 例を調査対象とした。また、本研究の目的から TRAPS との比較には再燃歴のある sJIA が対象として重要と思われたが、再燃の有無は観察期間の長短とも関係するため、再燃歴のない例も対象とした。

2 方法

TRAPS 全国調査の調査項目に従って、疾患活動期の sJIA の臨床所見を、治療開始前または再燃時のカルテ記載情報から retrospective に収集した。症状に関する調査項目のうち、腹痛、筋肉痛、結膜炎、眼窩周囲浮腫、睾丸痛、咽頭痛などの有無については、ほとんどの sJIA 症例でカルテ記載がなかったため、臨床症状の解析は発熱、皮疹、関節痛にとどまった。また、皮疹については TRAPS と sJIA では違いがあるものの、調査票記載者の区別認識が不明であることから、一括して皮疹として比較した。

解析にあたっては、連続変数は Mann-Whitney の U 検定、患者比率は分割表分析としての χ^2 二乗検定で検討した。

C. 研究結果

1 対象患者プロフィール (表 1)

男女比は TRAPS 1 : 6 であったが、sJIA の 1 : 1.3 と有意差を認めなかった。TRAPS の 3 例に家族歴を認めたが、家族に不明熱を反復したものは sJIA ではみられなかった(p=0.0008)。

発症年齢は TRAPS の 7 例では 6 か月～29 歳と幅広く、うち 4 例が sJIA の定義で規定された 16 歳未満であった。一方、sJIA

表 2：臨床像

	TRAPS	sJIA		p-value TRAPS vs sJIA
		再燃+	再燃-	
症例数	7	45	16	
発熱 最大値(°C)	38.9±0.8	39.6±0.6	39.6±0.5	0.0448
	(°C) (38-40)	(38-40)	(39-40)	
熱型 持続型	4/7	0/45	0/16	<0.0001
スパイク型	3/7	45/45	16/16	<0.0001
皮疹	5/7	32/44	14/16	ns
関節痛	5/7	44/44	14/15	0.0239
MAS	0/7	9/43	1/15	ns
CRP (mg/dl)	8.5±6.4	11.4±7.3	13.3±5.5	ns
ESR (mm/h)	57.8±30.4	76.4±40.2	103.2±26.6	ns
WBC (γ/ml)	13,272±9,290	14,890±6,334	14,833±3,949	ns
Neu (%)	73.7±9.5	74.8±13.7	80.7±6.6	ns
Ferritin (ng/ml)	567±897	6,664±13,772	4,221±7,327	0.0372
SAA (μg/ml)	466.7±439.3	1253.6±811.4	-	ns
ANA 陽性 (≥160)	1/7	4/30	0/8	ns
RF 陽性	1/5	0/30	0/10	ns
Steroid 投与例	5/7	45/45	15/16	ns
有効症例	5/5	45/45	15/15	ns
コルヒチン有効	0/1	0/1	-	ns

の平均発症年齢は 6.7 歳(再燃例 6.6 歳、未再燃例 7.1 歳)であり、TAPS 例より有意に低年齢であった(p=0.0334)。

2 臨床症状 (表 2)

発熱時の最高体温は TRAPS で平均 38.9°C であり、sJIA の 39.6°C と比べて約 1°C 低値であった(p=0.0448)。熱型については、スパイク型の弛張熱は sJIA の必須症状として定義されているが、TRAPS においても 3/7 例(42.9%)に認められた。

皮疹は TRAPS の 71.4%に、sJIA では 76.7%にみられ、出現率に有意差はなかった。また、マクロファージ活性化症候群

MAS への移行は TRAPS にはみられず、sJIA (17.2%)にのみみられたが、その比率に有意差はなかった。

3 検査所見

TRAPS と sJIA の炎症病態を CRP 値、ESR 値、血清アミロイド A 値で評価すると、いずれも sJIA の方がより高値を示したものの、TRAPS とは有意差はみられなかった。また好中球優位の白血球増加は両疾患で見られ、その数値には有意差はみられなかった。

一方、フェリチン値は TRAPS でも増加するが、その平均値は 567 ng/ml(中央値 171

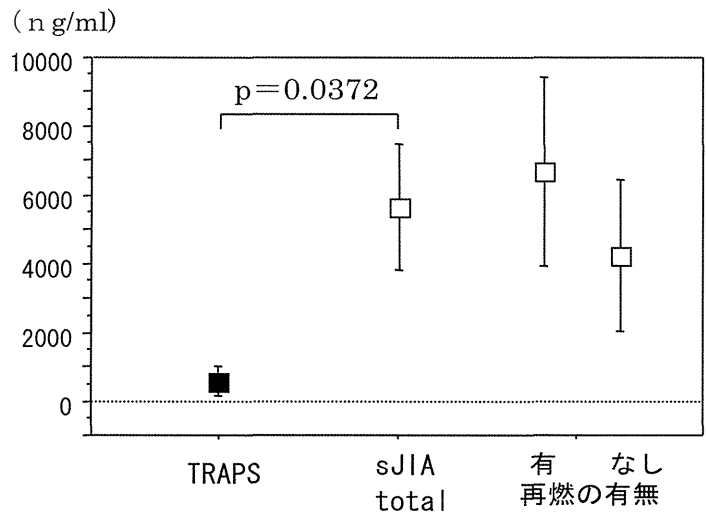


図1：フェリチン値

ng/ml)程度である。一方、sJIA では平均 5,621ng/ml まで増加し、TRAPS と有意差を認めた($p=0.0372$)(図 1)。

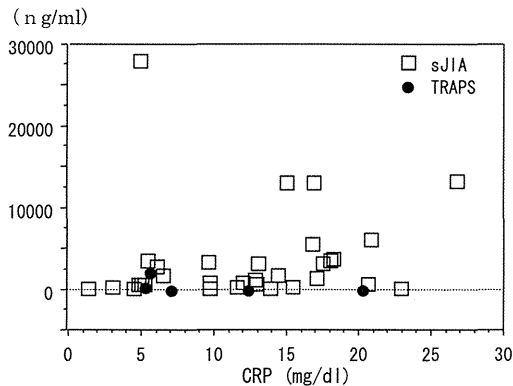


図2a：CRPとフェリチン値

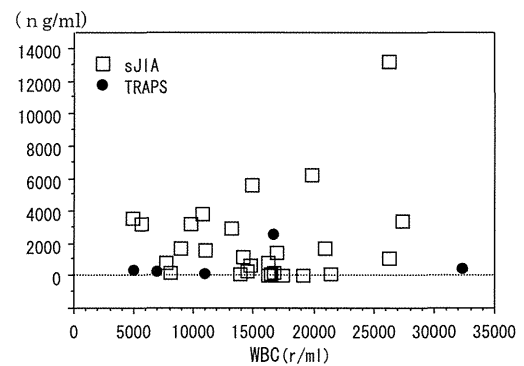


図2c：WBC数とフェリチン値

そこで両疾患のフェリチン値と CRP 値、ESR1 時間値、WBC 数との関係を見ると、TRAPS ではこれらの指数は sJIA とほぼ同等の増加を示すが、フェリチンが著増する例はみられなかった(図 2a-c)。

4 治療経過

TRAPS 7 例中 5 例にステロイドが投与され、いずれも症状が改善して有効と判断された。sJIA でも同様に、ステロイドが投与された sJIA 60 例はいずれもステロイドで解熱したが、うち 45 例はステロイドの減量中あるいは一旦中止後に再燃していた。

コルヒチンが試みられた症例は TRAPS, sJIA のそれぞれ 1 例ずつみられた

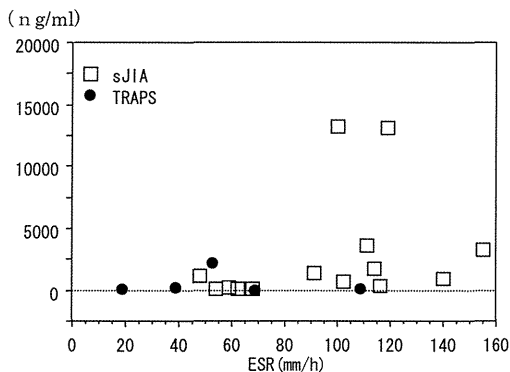


図2b：ESRとフェリチン値

が、いずれも無効と判断されていた。

D. 考察

TRAPS と sJIA では、弛張熱を含む高熱や皮疹、関節痛がみられ、同時に CRP や ESR など炎症マーカーが増加し、好中球優位の白血球増加がみられ、加えてフェリチンも増加するなど、極めて類似した臨床像を呈することが改めて示された。

また、TRAPS では有熱期間が 2 週間以上と長いことから、無治療で自然経過を見ることが難しく、類似した臨床像を示し、遭遇する機会の多い sJIA として治療が始まる可能性が高い。加えて、sJIA の第一選択薬であるステロイド薬は、TRAPS にも有効であることから、sJIA としてステロイドによる治療が一旦開始されれば、その後に TRAPS と診断することは困難となる。また、ステロイド減量中あるいは中止後に発熱した場合でも、sJIA の再燃と判断されてステロイド療法の強化と継続が行われるものと思われる。このような状況から、sJIA 頻回再発例のなかに TRAPS が潜在している可能性があり、実際に我々が経験した TRAPS 例はまさにそのような状況で 9 年間治療が継続され、ステロイドによる副作用(低身長、圧迫骨折、骨粗鬆症)が深刻化していた症例であった。

このような TRAPS と sJIA とに病態の類似性があることから、昨年度に公表された本研究班の TRAPS 診療ガイドライン 2012(案)では、診断の第一段階として Hull らの診断基準に加えて、sJIA として典型的でない症例を抽出することが加えられた。

今回の検討でも、家族歴の存在は TRAPS の可能性を示唆する所見として重要であることが改めて確認された。実際、当科の

sJIA と診断されていた TRAPS では、妹も sJIA と診断されていたことが診断の契機となった。TRAPS では孤発例もあるものの、発熱性疾患に対する家族歴の問診が TRAPS の診断に重要と思われる。

発熱は両疾患に共通した症状であるが、TRAPS ではスパイク型だけでなく持続型の二つの熱型があることが示された。一方、sJIA では経過中にスパイク型の弛張熱があることが定義されており、sJIA が疑われる症例で持続型の発熱を呈す場合、TRAPS の可能性を検討する必要があることを示唆している。

皮疹は TRAPS や sJIA の 70%以上にみられる頻度の高い所見であり、その出現頻度はほぼ同等であるが、皮疹自体は両疾患で異なっている。TRAPS では熱感や痛みを伴った蜂窩織炎類似の皮疹であり、皮疹局所に筋痛、脂肪組織炎や筋膜炎を伴うが、sJIA の皮疹(リウマトイド疹)では無症状で、ケブネル現象がみられる。したがって、このような皮疹の特徴が広く周知されることが、TRAPS の診断に重要と思われる。

検査所見では、フェリチンは TRAPS でも sJIA でも増加していたが、TRAPS では sJIA のように著明に増加した例はなかった。sJIA では、フェリチン値は疾患活動性と一致して増加するため、WBC 数や CRP 値と共に増加する傾向がある。一方、TRAPS では WBC 数、CRP 値、ESR 値は sJIA と同等のレベルまで増加していたものの、フェリチン値は sJIA より有意に低値であり、中央値は 171 ng/ml で 500 ng/ml を超えた例は 1 例のみであった。したがって、sJIA に類似した臨床像があり、WBC や CRP、ESR が高値を示しても、それほど

フェリチンが増加しない例では、TRAPS を疑う必要がある。

以上、7例の TRAPS 症例と 61例の sJIA の臨床像を比較し、TRAPS の臨床像が sJIA ときわめて類似していることと、その鑑別点となる可能性のある項目のいくつかを提示した。しかし sJIA のデータはカルテから後ろ向きに収集したデータであり、TRAPS に関連した臨床像のすべてを網羅していないこと、TRAPS 症例も 7例ときわめて少ないことから、明確な結論を得ることは出来なかった。今後、典型的でない sJIA を対象に、TRAPS との鑑別を意図した、大規模な前向き研究が必要と思われる。

E. 結論

- 1) TRAPS の臨床像は sJIA ときわめて類似しており、診断基準の策定にあたっては、sJIA との鑑別可能な項目を盛り込むことが重要と思われた。
- 2) TRAPS と sJIA の鑑別項目として、家族歴、発症年齢、熱型、皮疹の違い、フェリチンの増加レベルが、候補として抽出された。
- 3) 前記の鑑別項目を満たす「典型的でない」難治性 sJIA では、遺伝子解析を含む詳細な調査が必要と思われた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 武井修治. ベーチェット病、自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患. 編集:近藤直実、平家俊男. 181-184. 診断と治療社、東京、2012.11.22
- 2) 武井修治. 症例: ベーチェット病、自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患. 編集:近藤直実、平家俊男.

236-237 診断と治療社、東京、2012.11.22

2. 学会発表

- 1) 堀内孝彦、上田尚靖、石ヶ坪良明、井田弘明、楠原浩一、高橋裕樹、武井修治、田平知子、藤井隆夫、蓑田清次、宮原寿明、鷺尾昌一、井上靖、有信洋二郎、新納宏昭、塚本浩、赤司浩一. TNF 受容体関連周期性症候群 (TRAPS) 疑い患者の遺伝子解析. 第 56 回日本リウマチ学会、東京、2012.4.28
- 2) 久保田知洋、山崎雄一、野中由希子、赤池治美、根路銘安仁、嶽崎智子、今中啓之、武井修治. 高安動脈炎と Sweet 症候群を合併した 1 乳児例. 第 56 回日本リウマチ学会、東京、2012.4.28
- 3) 武井修治、山遠 剛、久保田知洋、山崎雄一、池田 啓、神戸直智. EOS/Blau 症候群における関節病態の臨床解析. 第 5 回自己炎症疾患研究会. 福岡市 2012.7.6
- 4) 山口賢一、武井修治、根路銘安仁、嶽崎智子、三好麻里、笠井和子、伊藤保彦、五十嵐徹、横田俊平、今川智之、稲毛康司、藤田之彦、金城紀子、梅林宏明、西小森隆太、富板美奈子、藤川敏. 小児ベーチェット病診断基準作成のためのワーキンググループ報告. 第 22 回日本小児リウマチ学会. 名古屋市 2012.10.5-7
- 5) 赤池治美、久保田知洋、山崎雄一、山遠 剛、野中由希子、根路銘安仁、嶽崎智子、今中啓之、池田 啓、神戸直智、武井修治. 手根骨長および関節エコーによる若年発症サルコイドーシスにおける関節炎病態の検討. 第 22 回日

本小児リウマチ学会．名古屋市
2012.10.5-7

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

鷺尾 昌一	聖マリア学院大学看護学部	教授
徳永 章二	九州大学病院メディカル・インフォメーションセンター	准教授
堀内 孝彦	九州大学大学院病態修復内科学分野	准教授

研究要旨

TNF 受容体関連周期性症候群 (TNF-associated periodic syndrome: TRAPS) は代表的な自己炎症症候群の一つである。TNF 受容体遺伝子異常との関係が指摘されているが、酵素による切断異常のほか複数の病因が考えられており、そのメカニズムはまだ詳細に解明されてはいない。昨年度、我が国の TRAPS の患者数を把握する目的で、200 床以上の病院 2,900 施設 (内科、小児科) を対象に郵送法による全国調査を行い、1807 施設から回答を得、154 施設 (8.5%) から 263 名の「TRAPS 疑い」患者が報告された。本研究ではモンテカルロ・シミュレーション (Monte-Carlo simulation) を行い、患者数を推定した。患者数 (95%信頼区間) は内科 279 人 (249, 324)、小児科 143 人(132, 157)で、総計 422 人 (382, 470) と推定された。

A. 研究目的

発熱や関節痛、皮疹を繰り返す病態は日常診療で時々遭遇するが、診断困難例が稀ならず存在し、その一部に自己炎症症候群 (Autoinflammatory syndrome) 患者が含まれることが明らかになってきた。自己炎症症候群は全身性の炎症を繰り返す疾患で、多くは発熱がみられ、関節・皮膚・腸・目などの部位の炎症を伴うが、「病原微生物は同定されず、高力価の自己抗体や特異的 T 細胞は検出されない」という、最近提唱された新しい疾患概念である¹⁾。自己炎症症候群の代表疾患として tumor necrosis

factor (TNF)受容体の異変が関連する TNF 受容体関連周期性症候群 (TNF-associated periodic syndrome: TRAPS) があり、発熱、皮疹、関節痛、漿膜炎などを繰り返し、ときに重篤なアミロイドーシスを併発する。

TRAPS は、原因不明の高熱を周期的にきたす遺伝性周期性発熱症候群の一つであり、1982 年に Familial Hibernian Fever としてアイルランドの家系が報告され²⁾、1999 年に McDermott らによつてはじめて TNF 受容体遺伝子異常との関係が指摘された³⁾が、詳しいメカニズムは解明されてはいない。ヨーロッパ系の患者がその大部分を占めてお

り、我が国での報告も限られている⁴⁻¹⁰⁾が、TRAPS は常染色体優性の遺伝形式をとり、遺伝性周期性発熱症候群の中では家族性地中海熱に次いで頻度が高く、我が国でも潜在患者は少なくないと推測され、我が国の TRAPS 患者数を把握することは意義深いことと考えられる。

Hull らは多数の症例の臨床的特長をまとめ、以下のような TRAPS の診断基準（案）を作成している¹¹⁾。(1)6 ヶ月以上反復する炎症の存在（一般にいくつかの症状が同時に認められる）：①発熱、②腹痛、③筋痛（移動性）、④皮疹（筋痛を伴う紅班様皮疹）、⑤結膜炎・眼窩周囲浮腫、⑥胸痛、⑦関節痛または単関節活膜炎、(2)症状が平均 5 日以上持続（症状は変化する）、(3)グルココルチドに反応するが、コルヒチンには反応しない、(4)家族歴がある（孤発例も存在する）、(5)どの民族でも起こりうる。本研究班ではすでに Hull らの TRAPS の診断基準（案）¹¹⁾を参考に質問票（一次調査票）を作成し、一次調査を行なった。調査の対象施設は TRAPS が極めて稀な疾患であるため、特定疾患の疫学研究班が作成した「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル、第 2 版」¹²⁾にあるように全ての病院を層別化抽出するのではなく、Nakamura らの川崎病の全国調査¹³⁾を参考に一定以上の病床数を持つ病院を対象施設とした¹⁴⁾。1807 施設（内科

826 施設、小児科 981 施設）から回答があり（回答率は 62.3%）、1807 施設中 154 施設（8.5%）から 263 名の「TRAPS 疑い」患者が報告された¹⁴⁾。また、我々は我が国における TRAPS 報告例をまとめ、その特徴を明らかにした。その中で、TRAPS 患者にはその診断がつく前に若年性関節リウマチとして治療されていた症例が少ないことを報告した¹⁵⁾。本研究では、全国集計の結果に、本邦 TRAPS 報告例（表 1、2）に若年性関節リウマチとして治療されていた症例が少ないことを考慮して、患者数を推計し、その 95%信頼区間を求めた。

B. 研究方法

2010 年に 8 月に全国の 200 床以上の全ての病院（内科 1718 施設、小児科 1182 施設）2,900 施設に対して TRAPS 疑い患者の有無を問う「一次調査票」を送付し、郵送法による調査で得られたデータセット¹⁴⁾と TRAPS 報告例のまとめを基に患者推計を行った。患者調査での調査票回収率は全体で 62% で、そのうちの 8.5% が「患者あり」と報告した¹⁴⁾。本邦 TRAPS 報告例は表 2 に示すように、発端者 9 例中 3 例(33.3%)、全報告例 23 例中 6 例(26.1%)が TRAPS の診断がつく前に若年性関節リウマチまたは若年発症の成人スチル病として治療を受けていた¹⁵⁾。このため、患者有りの機関のみ報告したと仮定した時の推定

値について、TRAPS ではないと誤診される確率が 31.4% (2 項分布を仮定し分散の逆数で加重平均すると、TRAPS ではないと誤診される確率は 31.4% と推定) とし、報告数を (1 - 誤診率) で除して真の患者数を点推定した。また、2 項分布を仮定し直接法により 95%信頼区間を推定した。推定は統計ソフト Stata MP version 11 (Stata Corp., Texas USA) を用いて行った。

倫理的配慮：一次調査は個人単位ではなく集計値のみの収集であり、個人情報は集めていない。

C. 研究結果

内科、小児科共に回収機関あたりの患者有りの機関数 (A)、回収機関あたりの報告患者数 (B)、患者有医療機関あたりの報告患者数 (C) のいずれにおいても大学病院の方が他の医療機関より多かった。また、大学病院以外の医療機関においては、(A)、(B) 共に、病床数が増加するにつれ減少する傾向があった。特に内科でその傾向が高かった。(C) についてはその傾向は明瞭でなかった。すなわち、(A) 及び (B) が、病床数が増加するにつれ減少する傾向は、「患者有り」と報告した機関数が病床数とともに減少した事が主な理由と考えられる。

方法の項で述べたように、患者数推定は、「患者が存在した病院だけが報告した」と

いう仮定で行った。結果を表 3 に示す。推計患者数 (95%信頼区間) は内科 210 人 (191, 231)、小児科 173 人 (156, 192) で、総計 383 人 (358, 411) と推定された。

D. 考察

本研究の意義は国内外で初めていえる大規模な全国調査を基に患者推計を行なったことである。

患者が存在した病院だけが報告したとする仮定で推計患者数は内科 144 人、小児科 119 人、総計 263 人であるが、TRAPS 報告例のまとめでは TRAPS の診断がつく以前に若年性関節リウマチとして加療されていた症例が 3 割以上あり¹⁵⁾、そのことを考慮すると、推定患者数は内科 210 人、小児科 173 人、総計 383 人と推計された。なお、この推定では患者を報告していない機関は患者数が 0 であるとの仮定を置いているので、これらの機関にも患者がいる可能性を考えると、患者数はさらに多いと推定される。

本研究班の一次調査では「TRAPS 疑い」患者がいる施設の割合は内科、小児科とも大学病院が一番高く、「TRAPS 疑い」患者がいる施設数は内科では 500 床以上の病院、小児科では大学病院が一番多く、専門医のいる病院に患者が集まっていた¹⁴⁾。

TNF 受容体遺伝子異常との関係が指摘されており、我が国でも TNFR-1 の責任遺伝

子の変異が報告されている⁴⁻¹⁰⁾。本邦で報告された TRAPS 症例のまとめでは、TNFR-1 の責任遺伝子異常は C70S、T61I、C70G、C30Y、C30R、N101K、N25D で、その全例に周期性の発熱を認め、ほとんどの患者が発疹（紅斑）、関節痛を認め、9 割以上に周期性発熱の家族歴を認めた¹⁵⁾。TRAPS は TNFR-1 の責任遺伝子異常により確定診断がなされる¹¹⁾ が、大谷ら¹⁵⁾ は Hull らの TRAPS の診断基準（案）¹¹⁾ に基づき、TNFR-1 の責任遺伝子に異常を認めないが、臨床的に TRAPS と診断した 1 例を報告しており、Hull らの TRAPS の診断基準（案）¹¹⁾ を日本人にあった Hull らの TRAPS の診断基準に改変する必要があるかどうかの検討も不可欠である。

E. 結論

2010 年に行った TRAPS の患者数全国調査のデータセット¹⁴⁾、全国の TRAPS 患者の報告例¹⁵⁾ から求めた TRAPS 患者が TRAPS でないと誤診される確率を用いて患者数を推定した。推計患者数（95%信頼区間）は内科 210 人（191, 231）、小児科 173 人（156, 192）で、総計 383 人（358, 411）と推定された。この中には家族性地中海熱などの TRAPS 以外の自己炎症症候群¹⁾が含まれていると考えられるが、今後、二次調査や遺伝子分析の結果を参考にして、TRAPS の患者数の推計を行っていく予定

である。

文献

1. 井田弘明、他. 新しい疾患概念 ‘自己炎症症候群’. 日本臨床 67: 626-636, 2009.
2. Williamson LM, et al. Familial Hibernian fever. Q J Med 51: 469-480, 1982.
3. McDermott MF, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. Cell 97: 133-144, 1999.
4. Ida H, et al. A novel mutation (T611) in the gene encoding tumor necrosis factor receptor superfamily 1A (TNFRSF1A) in a Japanese patient with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) associated with systemic lupus erythematosus. Rheumatology 43: 1292-1299, 2004.
5. Kusuvara K, et al. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome with a novel mutation in the TNFRSF1A gene a Japanese family. Eur J Pediatr 163: 30-32, 2004.
6. Horiuchi T, et al. Novel mutations in

- TNFRSF1A in patients with typical tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome and with systemic lupus erythematosus in Japanese. *Int J Mol Med* 14: 813-818, 2004.
7. Manki A, et al. Tumor necrosis factor-associated periodic syndrome mimicking systemic juvenile idiopathic arthritis. *Allergol Int* 55: 337-341, 2006.
8. Takagi K, et al. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome with a C30R mutation in a Japanese family. *Mod Rheumatology* 17: 2765-2766, 2007.
9. Nakamura M, et al. A novel missense mutation in tumor necrosis factor receptor superfamily 1A (TNFRSF1A) gene found in tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) manifesting adult-onset Still disease-like skin eruptions: report of a case and review of the Japanese patients. *Br J Dermatol* 161: 968-970, 2009.
10. Nakamura M, et al. A novel missense mutation in tumor necrosis factor receptor superfamily 1A (TNFRSF1A) gene found in tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) with high serum interleukin (IL)-22. *Eur J Dermatol* 20: 508-509, 2010.
11. Hull KM, et al. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS); Emerging concepts of an auto-inflammatory disorder. *Medicine* 81: 349-368, 2002.
12. 川村 孝編著. 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル、第2版、厚生労働省難治性疾患克服事業、特定疾患の疫学に関する研究班、2006.
13. Nakamura Y, et al. Epidemiologic features of Kawasaki Disease in Japan: Results of the 2007-2008 Nationwide survey. *J Epidemiol* 20: 302-307, 2010.
14. 堀内孝彦、他. TNF受容体関連周期性症候群 (Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: TRAPS) の全国実態調査. *日本内科学会雑誌*、臨時増刊号 100: S199, 2011.
15. Washio M, et al. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) in Japan: a review of the literature. *Mod Rheumatol* (in press).

16. 大谷 寛、他. 周期性の発熱を呈し臨床的に TNF receptor-associated with periodic syndrome (TRAPS)と診断した成人女性の 1 例. 日内会誌 99: 1058-1060, 2010.

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1. 論文発表

1. Kiyohara C, Washio M, Horiuchi T, Asami T, Ide S, Atsumi T, Kobashi G, Tada Y, Takahashi H; Kyushu Sapporo SLE (KYSS) Study Group. Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk of systemic lupus erythematosus: a case-control study in a Japanese population. J Rheumatol. 2012;39(7):1363-70.
2. Kiyohara C, Washio M, Horiuchi T, Asami T, Ide S, Atsumi T, Kobashi G, Takahashi H, Tada Y; Kyushu Sapporo SLE (KYSS) Study Group. Risk modification by CYP1A1 and GSTM1 polymorphisms in the association of cigarette smoking and systemic lupus erythematosus in a Japanese population. Scand J Rheumatol. 2012;41(2):103-9.
3. Washio M, Nakano T, Kawaguchi Y, Takagi K, Kiyohara C, Tsukamoto H,

Tokunaga S, Horiuchi T.. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) in Japan: a review of the literature. Mod Rheumatol (in press).

4. 近江雅代、鷺尾昌一、堀内孝彦、塚本浩、多田芳史、澤部琢哉、佐々木敏、岡由紀子、城田知子、森 満、永井正規. 全身性エリテマトーデス発症に関連する食事因子-栄養素等摂取状況および食品群別摂取量について. 日本病態栄養学会誌 (印刷中).

2. 学会発表

1. 鷺尾昌一、藤井隆夫、桑名正隆、川口鎮司、見森明夫、堀内孝彦、多田芳史、三森経世、混合性結合組織病研究グループ. 混合性結合組織病の発症要因解明のための症例対照研究. 第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2012 年 4 月 26 日-28 日、東京.
2. 堀内孝彦、上田尚靖、石ヶ坪良明、井田弘明、楠原浩一、高橋裕樹、武井修治、田平知子、藤井隆夫、蓑田清次、宮原寿明、鷺尾昌一、井上 靖、有信洋二郎、新納宏昭、塚本 浩、赤司浩一. TNF 受容体関連周期性症候群 (TRAPS) 疑い患者の遺伝子解析. 第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2012 年 4 月 26 日-28 日、東京.
3. 鷺尾昌一、清原千香子、小橋元、井手三

郎、岡本和士、横山徹爾、佐々木敏、阪元尚正、三宅吉博、森満、廣田良夫、永井正規、稲葉裕、KYSS(Kyushu Sapporo SLE) study group. 全身性エリテマトーデスの発症要因の解明—生活習慣とストレスを中心に—. 第71回日本公衆衛生学会総会、山口、2012年10月24日 - 26日.

4. 井手三郎、鷺尾昌一、清原千香子、小橋元、岡本和士、横山徹爾、佐々木敏、阪元尚正、三宅吉博、森満、廣田良夫、永井正規、稲葉裕、KYSS(Kyushu Sapporo SLE) study group. 全身性エリテマトーデスの発症要因の解明—既往歴、家族歴を中心に—. 第71回日本公衆衛生学会総会、山口、2012年10月24日 - 26日.

H. 知的所有権の取得状況

なし

表1. 本邦におけるTRAPS患者の報告例(発端者とその家族患者)

報告者、発表年	年齢、性別	血縁関係	発症年齢(歳)	TNFRSF1A 遺伝子変異	周期性発熱	腹痛	筋肉痛	発疹(紅斑)	結膜炎	胸痛	関節痛	その他の症状	ステロイド反応性	注 記
Kusuhara K, et al. 2004	14歳 女性	発端者	0歳(2カ月)	C70S (T295A)	あり	なし	なし	あり	あり	なし	あり	なし	良好	17歳の姉はC70S (T295A)遺伝子のキャリア。
	48歳 女性	母親	幼少期	C70S (T295A)	あり	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	発端者と同様の症状あり
	45歳 男性	母方叔父	NA	検査未施行	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	発端者と同様の症状あり
	死亡(85歳 女性)	母方曾祖母	NA	検査未施行	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	発端者と同様の症状あり
	死亡(57歳 男性)	母方祖父	NA	検査未施行	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	発端者と同様の症状あり
Ida H, et al.2004	27歳 女性	発端者	6~7歳	T611 (C269T)	あり	なし	あり	あり	あり	なし	あり	なし	良好	21歳の時SLEと診断。母親、姉妹3人、兄弟2人、甥1人がT611 (C269T)遺伝子のキャリア。
	18歳 女性	姪	NA	T611 (C269T)	あり	あり	NA	あり	NA	NA	なし	NA	NA	TRAPSの診断基準を満足、しかし、SLEの診断基準は満足しない
	6歳 男性	甥	NA	T611 (C269T)	あり	あり	NA	なし	NA	NA	なし	NA	NA	TRAPSの診断基準を満足、しかし、SLEの診断基準は満足しない
	4歳 女性	姪	NA	T611 (C269T)	あり	あり	NA	あり	NA	NA	あり	NA	NA	TRAPSの診断基準を満足、しかし、SLEの診断基準は満足しない
Horiuchi T, et al.2004	32歳 男性	発端者	幼少期	C70G (T295G)	あり	なし	なし	あり	なし	なし	あり	なし	ステロイド未使用	
	87歳 男性	祖父	NA	C70G (T295G)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	発端者と同様の症状あり
	55歳 男性	父親	NA	C70G (T295G)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	発端者と同様の症状あり
	33歳 男性	兄	NA	検査未施行	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	発端者と同様の症状あり
Manki A, et al. 2006	10歳 男性	発端者	0歳(6カ月)	C30Y (G176A)	あり	あり	あり	あり	なし	あり	あり	なし	良好	3歳の時国際リウマチ学会の診断基準に基づき、若年性関節リウマチと診断(膿疹)
	7歳 女性	妹	3歳	C30Y (G176A)	あり	あり	NA	NA	NA	NA	あり	NA	良好	3歳の時若年性関節リウマチと診断しかし、国際リウマチ学会の基準は満足していなかった
	38歳 女性	母親	28歳	検査未施行	あり	NA	あり	NA	NA	NA	あり	NA	NA	娘を出産後、反復する発熱、関節痛、筋肉痛が出現
Takagi K, et al. 2007	36歳 女性	発端者	22歳	C30R (T175C)	あり	なし	なし	あり	なし	なし	なし	なし	良好	長男を出産後、周期性の高熱が出現、発熱時はしばしば発疹、リンパ節腫脹を伴っていた。TRAPSの診断をがつく前は成人スチル病と診断されていた。
	11歳 男性	息子	0歳(7カ月)	C30R (T175C)	あり	なし	なし	あり	なし	なし	あり	なし	良好	TRAPSの診断がつく前は一時的に若年性関節リウマチと診断されていた。
	9歳 男性	息子	3歳	C30R (T175C)	あり	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	不良	TRAPSの診断がつく前は一時的に若年性関節リウマチと診断されていた。熱はステロイドや非ステロイド系消炎剤では効果がなかったが、数か月で治療とは無関係に消失した。
Nakamura M, et al. 2009	17歳 女性	発端者	17歳	N101K (C390G)	あり	なし	なし	あり	なし	なし	あり	なし	良好	孤発例。家族歴に関しては記述はない。
Nakamura M, et al.2010	29歳 女性	発端者	29歳	N25D (A160G*)	あり	なし	あり	あり	なし	なし	あり	頭痛	ステロイド未使用	月齢2か月から息子が1か月に1-3回発熱あり。祖父もまた長期間にわたり周期性発熱のエピソードがある。
Kai M, et al 2011	21歳 女性	発端者	幼少期	C30Y (G176A)	あり	あり	あり	なし	なし	あり	あり	なし	良好	彼女が出産した児に原因不明の発熱あり、TRAPSに関連した遺伝子の検査を計画している。父親はアミロイドーシスで死亡。
Ohmori S, et al 2012	16歳 女性	発端者	15歳	T611 (C269T)	あり	あり	あり	あり	なし	なし	なし	呼吸困難、局所性浮腫	不良	プレドニソン(20mg/day)は無効、抗TNF抗体は有効。祖父母はTRAPS患者と同様な炎症の症状あり、T611遺伝子変異あり

NA: データの入手ができなかった

表2. TRAPS報告例の臨床症状のまとめ

TRAPS患者	女性 (%)	発症年齢(歳)	TNFRSF1A 遺伝子 検査で診断	周期性発熱	腹痛	筋肉痛	発疹(紅斑)	結膜炎	胸痛	関節痛	ステロイド 反応性良好	周期性発熱の 家族歴	若年性関節リウマチと一時的に診断
発端者	n=9	n=9	n=9	n=9	n=9	n=9	n=9	n=9	n=9	n=9	n=9	n=9	n=9
	7(77.7%)	0歳(2か月)-29歳	9(100%)	7(100%)	3(33.3%)	3(55.6%)	8(88.9%)	2(22.2%)	2(22.2%)	7(77.8%)	6(66.7%)	8(88.9%)	3(33.3%)
全報告例	n=23	n=14	n=23	n=17	n=14	n=11	n=13	n=10	n=10	n=15	n=12	n=12	n=23
	12(52.2%)	0歳(2か月)-29歳	18(78.3%)	17(100%)	7(50.0%)	6(54.5%)	11(84.6%)	2(20.0%)	2(20.0%)	11(73.3%)	8(66.7%)	8(66.7%)	6(26.1%)

9-3鷲尾 表3. TRAPS患者数の推計.xlsx : 表1 (2013-02_推定)

診療科	病院種別	機関数					患者有 医療機 関数	報告患 者数	患者有医療機関数 回収機関数	報告患者数 回収機関数	推定患者数 * 患者有り の機関のみ 報告したと 仮定	推定患者数 (95%信頼区間) †
		対象	調査(n)	(%)	回収(n)	(%)						
内科	大学病院	97	97	100	63	64.9	16	32	0.254	0.508	32	47 (38, 57)
	500床以上	304	304	100	155	50.9	18	42	0.116	0.271	42	61 (51, 73)
	400-499床	239	239	100	131	54.8	13	24	0.099	0.183	24	35 (27, 44)
	300-399床	490	490	100	216	44.3	16	33	0.074	0.153	33	48 (39, 59)
	200-299床	588	588	100	261	44.3	11	13	0.042	0.050	13	19 (13, 26)
	小計	1718	1718	100	826	48.0	74	144	0.090	0.174	144	210 (191, 231)
小児科	大学病院	94	94	100	76	80.8	21	35	0.276	0.461	35	51 (42, 62)
	500床以上	262	262	100	212	80.9	16	24	0.075	0.113	24	35 (27, 44)
	400-499床	197	197	100	181	91.8	13	18	0.072	0.099	18	26 (20, 34)
	300-399床	335	335	100	291	86.8	19	27	0.065	0.093	27	39 (31, 49)
	200-299床	294	294	100	221	75.1	11	15	0.050	0.068	15	22 (16, 30)
	小計	1182	1182	100	981	82.9	80	119	0.082	0.121	119	173 (156, 192)
	計	2900	2900	100	1807	62.3	154	263	0.085	0.146	263	383 (358, 411)

† 患者有りの機関のみ報告したと仮定した時の推定値について、TRAPS ではないと誤診される確率が 31.4% であるとした場合の95%信頼区間 (2項分布を仮定し、直接法により推定した)

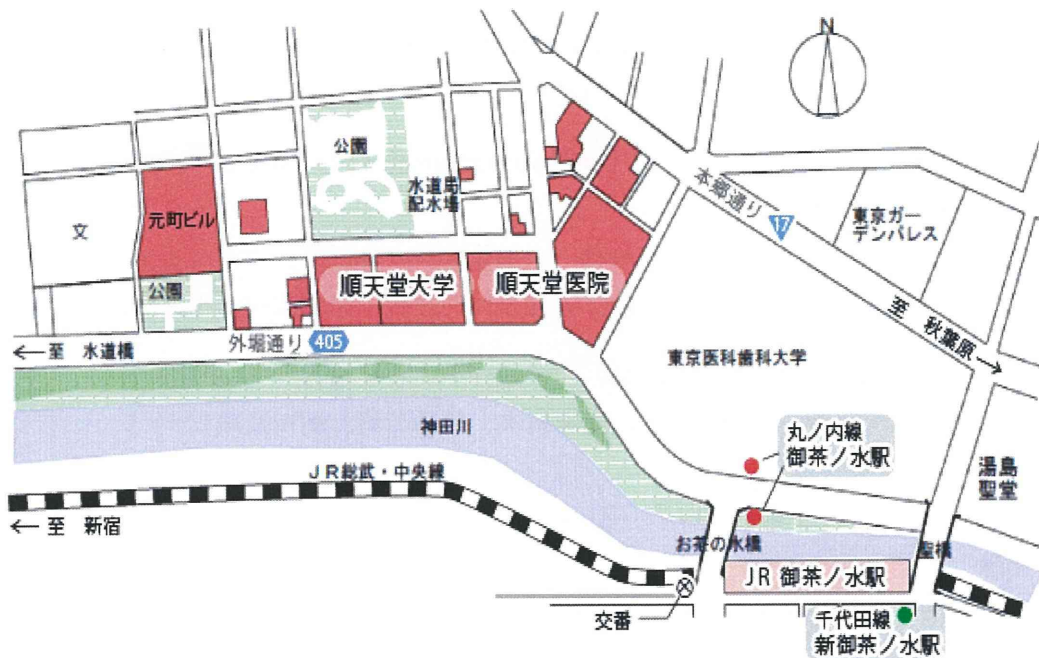
平成 24 年度 難病疫学研究会

プログラム

日 時：平成 25 年 3 月 19 日（火） 9：30～15：20（開場 9：15）

会 場：順天堂大学元町ビル(旧文京区立元町小学校) 2階 会議室 1〔261 室〕
〒113-8421 文京区本郷 1-1-19 元町小ビル

※最寄駅：JR・東京メトロ丸の内線 御茶ノ水駅、千代田線 新御茶ノ水駅



代表：廣田 良夫

大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町 1-4-3
TEL: 06-6645-3756 FAX: 06-6645-3757
E-mail : epidemiol@med.osaka-cu.ac.jp

1. 開会 9 : 30 ~

2. 代表 挨拶

3. 頻度分布 (1) 各演題 発表 15 分、討論 5 分 9 : 40 ~ 11 : 00

座長 : 橋本 修二

- 1) NMO に関する全国疫学調査—患者数推計結果—
玉腰暁子、楠進、宮本勝一、吉良潤一、藤原一男、○栗山長門、浦江明憲、
鈴木浩司、筒井祐智、福島若葉、廣田良夫
- 2) 傍シルビウス裂症候群 全国疫学調査の結果と問題点
○川村孝、加藤光弘
- 3) 特発性正常圧水頭症 (iNPH: idiopathic normal pressure hydrocephalus) の
全国疫学調査
○栗山長門、新井一、宮嶋雅一、加藤丈夫、森悦朗、黒澤美智子、廣田良夫、
福島若葉、玉腰暁子、浦江明憲、筒井祐智、鈴木浩司、千葉真由美
- 4) 薬剤性過敏症症候群 (DIHS) の全国疫学調査経過報告
○黒沢美智子、狩野葉子、塩原哲夫、福島若葉、廣田良夫

休憩 11 : 00 ~ 11 : 15

4. 頻度分布 (2) 各演題 発表 15 分、討論 5 分 11 : 15 ~ 12 : 15

座長 : 中村 好一

- 5) 難病の全国疫学調査の方法に関する検討：調査方法の課題
○橋本修二、上原里程、中村好一
- 6) TNF 受容体関連周期性症候群 (TRAPS) の患者数の推計
○鷺尾昌一、徳永章二、堀内孝彦
- 7) 頰椎後縦靭帯骨化症の有病率の推定とその経過
○吉村典子

昼食休憩

12 : 15 ~ 13 : 00

5. 予後

各演題

発表 15 分、討論 5 分

13 : 00 ~ 14 : 00

座長 : 川村 孝

- 8) 原発性アルドステロン症、副腎性サブクリニカルクッシング症候群、アジソン病の
全国疫学調査：二次調査結果
○三宅吉博、田中景子、柳瀬敏彦
- 9) プリオン病の疫学研究：罹患と予後
○中村好一
- 10) パーキンソン病患者の摂食・嚥下障害と食事・受療の費用に関する調査
○松島愛子、松本昭久、下濱俊、松島純一、大西浩文、森満
-

休憩

14 : 00 ~ 14 : 15

6. 予防要因

各演題

発表 15 分、討論 5 分

14 : 15 ~ 15 : 15

座長 : 森 満

- 11) 混合性結合組織病の症例対照研究
○鷺尾昌一、三森経世、吉田俊治
- 12) 潰瘍性大腸炎発生に対するリスク因子（多施設共同・症例対照研究）
○大藤さとこ、福島若葉、廣田良夫、山上博一、渡辺憲治、長堀正和、渡辺守、
For the Japanese Case-Control study Group for ulcerative colitis
- 13) 特発性大腿骨頭壊死症の発生関連要因に関する多施設共同症例・対照研究
○福島若葉、高橋真治、廣田良夫、山本卓明、岩本幸英
-

7. 事務連絡

15 : 15 ~ 15 : 20

炎症性疾患の新規バイオマーカーとしての TARC/CCL17 に関する基礎的研究

分担研究者 簗田清次 自治医科大学内科学講座アレルギー膠原病学部門 教授

【研究要旨】

Tumor necrosis factor (TNF) 受容体関連周期性症候群 (TRAPS) は、TNF receptor 1 (TNFR1) の異常により、発熱、皮疹、関節痛、漿膜炎などの多彩な症状を繰り返す遺伝性の自己炎症性疾患であるが、現在でも TRAPS の病態メカニズムは十分解明されていない。一方で、炎症性疾患の病態における TARC(thymus and activation-regulated chemokine)/CCL17 の役割が注目されている。TARC/CCL17(以下 TARC)はケモカインの一種で、特に Th2 細胞に発現している受容体である CCR4 に結合し、アトピー性皮膚炎などのアレルギー性疾患における病態への関与が報告されており、アトピー性皮膚炎のバイオマーカーとして保険適用されている。本研究では、病因が明らかでない炎症性疾患であり、血清中 IgG4 や IgE の上昇が特徴とされる IgG4 関連疾患 (IgG4-related disease; IgG4-RD)患者において、血清中 TARC 濃度を測定した。IgG4-RD 患者において、血清中 TARC は、血清中 IgE 値および IgG4/IgG 比と有意に相関していた。以上の結果から、TARC が IgG4-RD の病態形成に関与している可能性が示唆され、TARC は炎症性疾患の新たなバイオマーカーとして、他の炎症性疾患でのさらなる研究が望まれる。

A. 研究目的

Tumor necrosis factor (TNF) 受容体関連周期性症候群 (TRAPS) は、TNF receptor 1 (TNFR1) の異常により、発熱、皮疹、関節痛、漿膜炎などの多彩な症状を繰り返す遺伝性の自己炎症性疾患である。TNF α は代表的な炎症誘発性サイトカインの一つであり、TNFR1 は TNF α の受容体の一つである。これまで TRAPS の病態メカニズムとして提唱されていたのが shedding 仮説である。TNFR1 の細胞外ドメインが遺伝子変異により立体構造の変化をきた

し、TNF α の刺激を受けても、細胞表面の TNFR1 が切断されず、正常ではアンタゴニストとして作用する可溶性 TNFR1 の産生が低下することにより、TNF α の刺激が持続することで炎症反応が継続するというのが shedding 仮説である。しかし、TRAPS には、血清中可溶性 TNFR1 の産生が低下していない症例や TNF 阻害薬が無効な症例も含まれており、shedding 仮説のみでは TRAPS の病態を説明できないことが明らかになった。

現在有力な TRAPS の病態メカニズムは協調