

TNF 受容体関連周期性症候群
(TNF receptor-associated periodic syndrome: TRAPS)
診療ガイドライン 2012 (案)

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

「TNF受容体関連周期性症候群 (TRAPS) の病態の解明と
診断基準作成に関する研究」研究班

「TNF受容体関連周期性症候群 (TRAPS) の病態の解明と
診断基準作成に関する研究」研究班 (平成22年～24年度)

研究代表者

堀内孝彦 九州大学大学院 医学研究院病態修復内科学分野

研究分担者 (50 音順)

石ヶ坪良明 横浜市立大学大学院 医学研究科病態免疫制御内科学
井田弘明 久留米大学 医学部呼吸器・神経・膠原病内科
楠原浩一 産業医科大学 小児科学講座
高橋裕樹 札幌医科大学 内科学第一講座
武井修治 鹿児島大学 医学部保健学科
田平知子 九州大学 生体防御医学研究所ゲノム構造学分野
塚本浩 九州大学大学院 医学研究院病態修復内科学分野
藤井隆夫 京都大学大学院 医学研究科臨床免疫学
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
宮原寿明 国立病院機構九州医療センター リウマチ膠原病センター
鷲尾昌一 聖マリア学院大学 看護学部

研究協力者 (50 音順)

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
西小森隆太 京都大学大学院 医学研究科発達小児科学
右田清志 国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター

【疾患の概要】

TNF受容体関連周期性症候群 (TNF receptor-associated periodic syndrome: TRAPS) は、常染色体優性の家族性周期性発熱疾患である。繰り返す発熱に加えて、皮疹、筋痛、関節痛、腹痛、胸痛、結膜炎、眼窩周囲浮腫など多彩な症状を呈する代表的な自己炎症疾患の一つである¹⁻⁴⁾。

2010年度に本研究班が行なった全国調査によって、本邦では過去の報告とも合わせ少なくとも30数家系いることが判明した。また症例の蓄積によって本邦TRAPS患者の特徴も明らかになってきた。こうした現状をふまえて本ガイドラインは作成された。

【臨床像】

TRAPSの臨床症状は多彩であるが、ほぼ100%必発するのは繰り返す発熱である。発作期には、38℃以上の発熱とともに、関節痛、皮疹(写真1)、腹痛、筋痛、結膜炎・眼窩周囲浮腫(写真2)、胸痛などの随伴症状を伴う。発症年齢は乳児期より成人まで幅広いが多くは20歳未満で発症する。これらの症状は5日以上持続することが多い。通常は1か月未満で終息するが、発作が数か月続いた報告がある。発作の頻度は月1回から年1回程度であることが多い。周期性症候群と命名されているが、実際には発作の間隔は不定期である。

表1に本邦TRAPS25家系の37名について症状別の頻度を示すとともに、欧米患者の症状も提示する。

本邦におけるTRAPSには、大きく二つの特徴がある。一つは発熱に加えて、関節痛、皮疹は欧米と同程度で約50%の患者に認めるが、腹痛、筋痛、結膜炎・眼窩周囲浮腫、胸痛などの症状は有意に少ない。

もう一つの特徴は、本邦TRAPS患者で認められるTNFRSF1A遺伝子 (*TNFRSF1A*) の異常は二つの種類があることである。すなわち健常人にはその異常を認めない「変異」と、健常人にもきわめて低頻度であるが認める「バリエント (variant)」の二つである。バリエントとして本邦ではT61Iが報告されており、TRAPS症状を呈する患者に比較的多く認められる。

変異は14家系に24名の報告がある⁵⁻¹¹⁾。種類はさまざま、C15Y, N25D, C30Y, C30R, T50M, C70S, C70G, C88Y, N101K, V125M, V136M, S321Iがある。C30Y, T50Mのみ2家系報告されているが、それ以外は1家系ずつ報告されている。家族歴を71%に認める。

一方、バリエントであるT61Iについては10家系、13名について解析した^{12,13)}。臨床症状については変異例と大きな違いはないが、家族歴をほとんど認めないことより遺伝的リスクとは考えにくい。従って狭義のTRAPS (変異例) には含めないこととした。

検査所見で特徴的なものはない。発作時には、ほとんどの症例で、白血球、CRP、赤沈、補体など非特異的な炎症マーカーが高値となる。

表 1 本邦 TRAPS 患者と欧米 TRAPS 患者の症状の比較

主要症状・所見	本邦全体 (n=37)	変異 (n=24)	variant (n=13)	欧米 ¹⁴⁾ (n=153)
発熱 (38°C以上)	97%	100%	92%	記載なし
関節痛	59%	58%	62%	51%
皮疹	49%	38%	69%	55%
腹痛*	35%	33%	38%	77%
筋痛*	30%	29%	31%	64%
結膜炎・眼窩周囲浮腫*	19%	8%	38%	49%
胸痛*	3%	0%	8%	32%
5日以上続く	84%	79%	92%	記載なし
20歳未満の発症	76%	75%	77%	記載なし
家族歴あり*	46%	71%	20%	82%

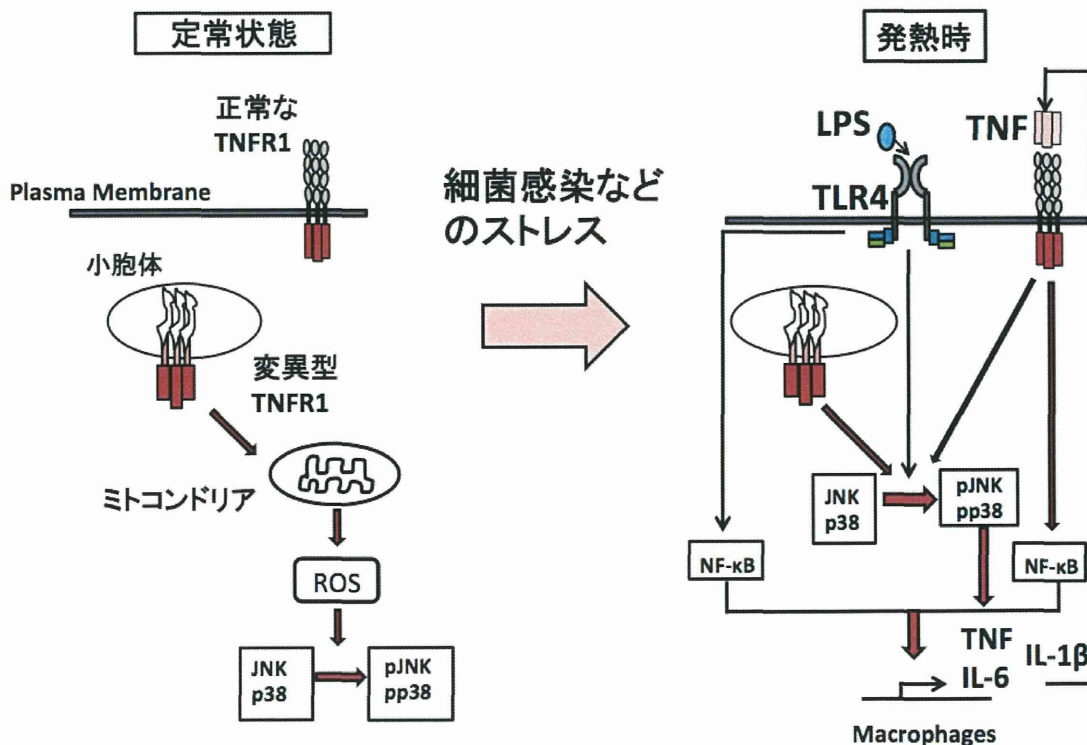
* : p<0.01 (本邦全体 vs 欧米)

【病態】

TRAPSの原因となる遺伝子異常は、TNF受容体1型の遺伝子 (*TNFRSF1A*) の異常である。さまざまな人種から100を超える変異が報告されている¹⁵⁾。変異のほとんどは単一塩基ミスセンス変異による単一アミノ酸の変異である。変異はTNF受容体1型の細胞外ドメインの4つのCRD(cysteine-rich domain)のうちのN末側の3つに集中している。特にタンパクの形状を保つS-S結合を形成するシステイン残基の変異が多い。

これらの変異がTRAPSの病態にいかに関与するかについては不明な点が多かったが、近年その機序が解明されつつある¹⁶⁻¹⁸⁾。TNF受容体1型の遺伝子変異によりタンパクのmisfolding (折りたたみ不良) が生じ、小胞体内の品質管理機構により変異タンパクは小胞体内に停滞する。このストレスによって、細胞内のミトコンドリアが刺激され活性酸素種 (reactive oxygen species, ROS) が産生される。その結果細胞内のMAPK脱リン酸化酵素を阻害することにより定常状態でMAPKを活性化状態にする。これだけでは炎症性サイトカインの誘導は起こらないが、細菌感染などでToll様受容体からの活性化シグナルが加わることで、IL-1 β 、IL-6、TNFなどのサイトカイン産生誘導が起こると考えられる。このようにして産生されたTNFは片方の対立遺伝子由来の正常に細胞表面に表出したTNF受容体に作用してパラクライン的に炎症を増幅させる。

以上のメカニズムでTRAPSの病態をある程度説明できるようになったが、TRAPSの病態をすべて説明することはできない。さらなる病態の解明が必要である。



文献 16-18)より引用、改変

【診断方法】

TNF受容体1型遺伝子 (*TNFRSF1A*) 異常を認めることが、診断の根拠として重要である。

診断は、疑い症例の拾い出し、診断の確定、の2段階で行う。

第一段階：疑い症例の拾い出し

1) HullらのTRAPS診断基準 (案) *

2) 全身性若年性特発性関節炎 (systemic JIA) あるいは成人スチル病(AOSD)と診断されているが典型的ではない**

1)、2) のいずれかを満たす症例は第二段階の検討を行う。

*Hullらの診断基準 (案) ²⁾

1. 6か月以上反復する炎症症候の存在 (いくつかは同時に見られることが一般的)

- (1) 発熱
- (2) 腹痛
- (3) 筋痛 (移動性)
- (4) 皮疹 (筋痛に伴う紅斑様皮疹)
- (5) 結膜炎・眼窩周囲浮腫
- (6) 胸痛
- (7) 関節痛、あるいは単関節滑膜炎

2. 症状が平均5日以上持続 (有症状期間はさまざま)

3. ステロイドが有効かつコルヒチンが無効

4. 家族歴あり (ただし孤発例もありうる)

5. どの人種、民族でも起こりうる

**複数のTRAPS症例は、確定診断される前に「典型的ではないsystemic JIAもしくはAOSD」と診断されている。「典型的ではない」とは、皮疹がリウマトイド疹 (サーモンピンク、ケブネル現象を伴う) ではない、関節症状がない、フェリチン上昇がない、何回も発作を繰り返すことをさす。

第二段階：診断の確定

1. 発作 (5日以上) を繰り返す

2. 20歳未満の発症

3. 家族歴

この3項目 (TRAPS 遺伝子解析スコア) のいずれか2項目を有する場合にはTNF受

容体1型遺伝子 (*TNFRSF1A*) の異常を有している可能性が高いため、*TNFRSF1A*の遺伝子解析を行う。遺伝子異常があればTRAPSと確定診断する。

「TRAPS 遺伝子解析スコア」を利用した場合に、本邦TRAPS患者でTNF受容体1型遺伝子異常が同定される感度は90.0%、特異度は69.8%であった。

追記)

1) TRAPS 様の症状を呈する患者で、TNF 受容体 1 型遺伝子 (*TNFRSF1A*) 異常を認めない場合には、「TRAPS 疑い」とする。将来、TNF 受容体あるいは関連分子に異常が見つかる可能性がある。

2) 当研究班では 2 施設で TRAPS 判定のための遺伝子解析を行っている。

・九州大学 堀内孝彦／田平知子 E-mail: horouchi@intmed1.med.kyushu-u.ac.jp

・久留米大学 井田弘明 E-mail: ida@med.kurume-u.ac.jp

【治療法】

発作期間が短く、頻度も少ない症例は、発作時のNSAIDや副腎皮質ステロイドの頓用のみで対応されているが、発作期間が長い症例、頻回に起こる症例では、やむを得ず副腎皮質ステロイドやエタネルセプトの長期投与が行われている。

本邦ではアミロイドーシスを合併したとの報告はほとんどないが、欧米ではとくにシステイン変異例に稀ならず報告されており²⁾、注意が必要である。

1) 副腎皮質ステロイド

- ・発作の重症度や発作期間の短縮に有効な場合が多い。
- ・通常プレドニゾン換算で最大30mg/日より開始し、7～10日間で減量、中止する。
- ・当初効果があった症例でも次第に効果が減弱し、増量や継続投与を強いられる場合もある。その際にはエタネルセプト併用を考慮する。

2) エタネルセプトetanercept (商品名エンブレル)

- ・TNF受容体2型の細胞外ドメインとIgGのFc部分との融合タンパクであり、TNF阻害作用を示す。エタネルセプト投与により発作の重症度の軽減や発作頻度の減少を認めるが、無効例や注射部位の疼痛で投与中止を余儀なくされる例もまれではない¹⁹⁾。
- ・成人：エタネルセプト25mgを週2回皮下注、小児：0.4mg/kgを週2回皮下注
- ・発作が消失すれば原則中止するが、継続投与を必要とする症例もある

3) アナキンラanakinra

- ・IL-1受容体の拮抗薬である。有効であったとする報告が散見される²⁰⁾。
- ・国内では販売されていない。

4) トシリズマブtocilizumab (商品名アクテムラ)

- ・IL-6受容体に対する抗体であり、IL-6の作用を阻害する。エタネルセプトとアナキンラに無効であった症例に投与して有効であったことが報告されている²¹⁾。

5) その他の治療法

- ・家族性地中海熱と異なりコルヒチンの有効性は低い。
- ・非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) のみでコントロールできる症例も一部には存在する。
- ・抗TNF抗体であるインフリキシマブinfliximab (商品名レミケード) は、むしろ症状を悪化させる場合がある²²⁾。
- ・抗IL-1β抗体であるカナキヌマブcanakinumabは有効性が期待されている。

【文献】

- 1) McDermott MF, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 97: 133-144 1999
- 2) Hull KM, et al. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder. *Medicine (Baltimore)* 81: 349-368, 2002
- 3) Ida H, Eguchi K: Hereditary periodic fever syndromes in Japan. *Intern Med* 44(3):177-178, 2005
- 4) 塚本浩、上田尚靖、堀内孝彦. TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)における診断と治療法の進歩. 日本臨床免疫学会会誌34(5): 361-368, 2011
- 5) Kusuhara K, et al. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome with a novel mutation in the TNFRSF1A gene in 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 Japanes. *Int J Mol Med* 14: 813-818, 2004
- 7) Manki A, et al. Tumor necrosis factor receptor-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 Rheumatol* 17: 265-266, 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 literature. *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(4): 508-509, 2010
- 11) 甲斐基一ら. TNF α 受容体関連周期性熱症候群 (TRAPS) の一例. リウマチ科 45(4):456-460, 2011
- 12) Ida H, et al. A novel mutation (T61I) in the gene encoding tumour necrosis factor receptor superfamily 1A (TNFRSF1A) in a Japanese patient with tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) associated with

- systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 43: 1292-1299, 2004
- 13) Ohmori S, et al. Heparin serves as a natural stimulant of the inflammasome and exacerbates the symptoms of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS). *J Dermatol Sci* 66(1): 82-84, 2012
 - 14) Stojanov S and McDermott MF. The tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: current concepts. *Expert Rev Mol Med* 7(22):1-18, 2005
 - 15) INFVERS <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infervers/>
 - 16) Lobito AA, et al. Abnormal disulfide-linked oligomerization results in ER retention and altered signal by TNFR1 mutants in TNFR1-associated periodicfever syndrome (TRAPS). *Blood* 108: 1320-1327, 2006
 - 17) Simon A, et al. Concerted action of wild-type and mutant TNF receptors enhances inflammation in TNF receptor 1-associated periodic fever syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 107: 9801-9806, 2010
 - 18) Bulua AC, et al. Mitochondrial reactive oxygen species promote production of proinflammatory cytokines and are elevated in TNFR1-associated periodicsyndrome (TRASP). *J Exp Med* 208: 519-533, 2011
 - 19) Bulua AC, et al. Efficacy of etanercept in the tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: A prospective, open-label, dose-escalation study. *Arthritis Rheum* 64(3): 908-913, 2012
 - 20) Gattorno M, et al. Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum* 58(5): 1516-1520, 2008
 - 21) Vaitla PM, et al. Role of interleukin-6 in a patient with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. Assessment of outcomes following treatment with the anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody tocilizumab. *Arthritis Rheum* 63(4): 1151-1155, 2011
 - 22) Nedjai B, et al. Proinflammatory action of the anti-inflammatory drug infliximab in tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum* 60(2): 619-625, 2009

写真1 TRAPSの皮疹は、斑状の紅斑であることが多い。
斑状の紅斑であることが多い。写真はともに前腕の皮疹であるが、軀幹に出現することもある。ケブネル現象を伴わない。

(産業医科大学小児科 楠原浩一教授 提供)



写真2 結膜炎を発作時に認めることがある。

(九州大学大学院病態修復内科学 堀内孝彦准教授 提供)



