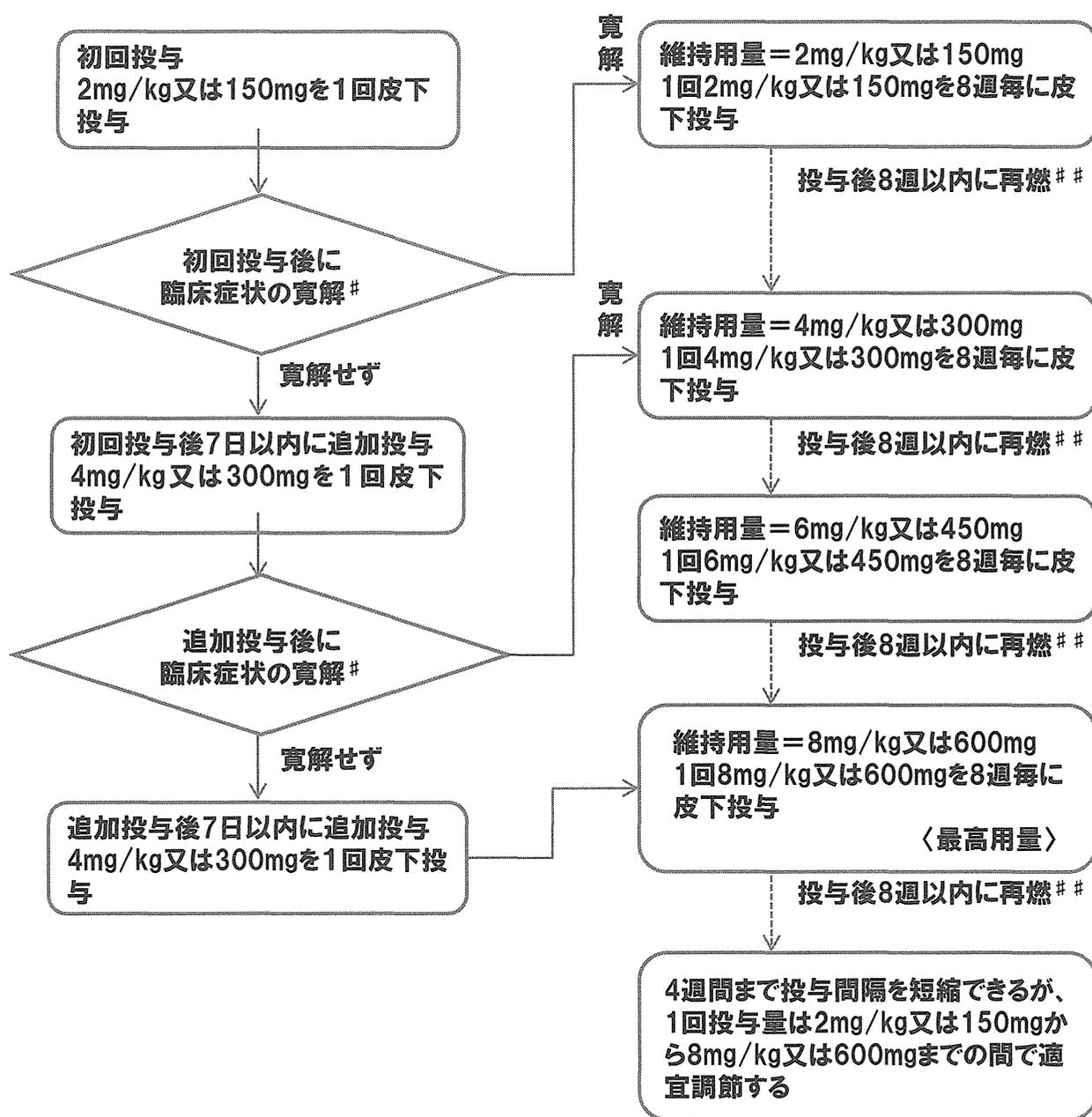
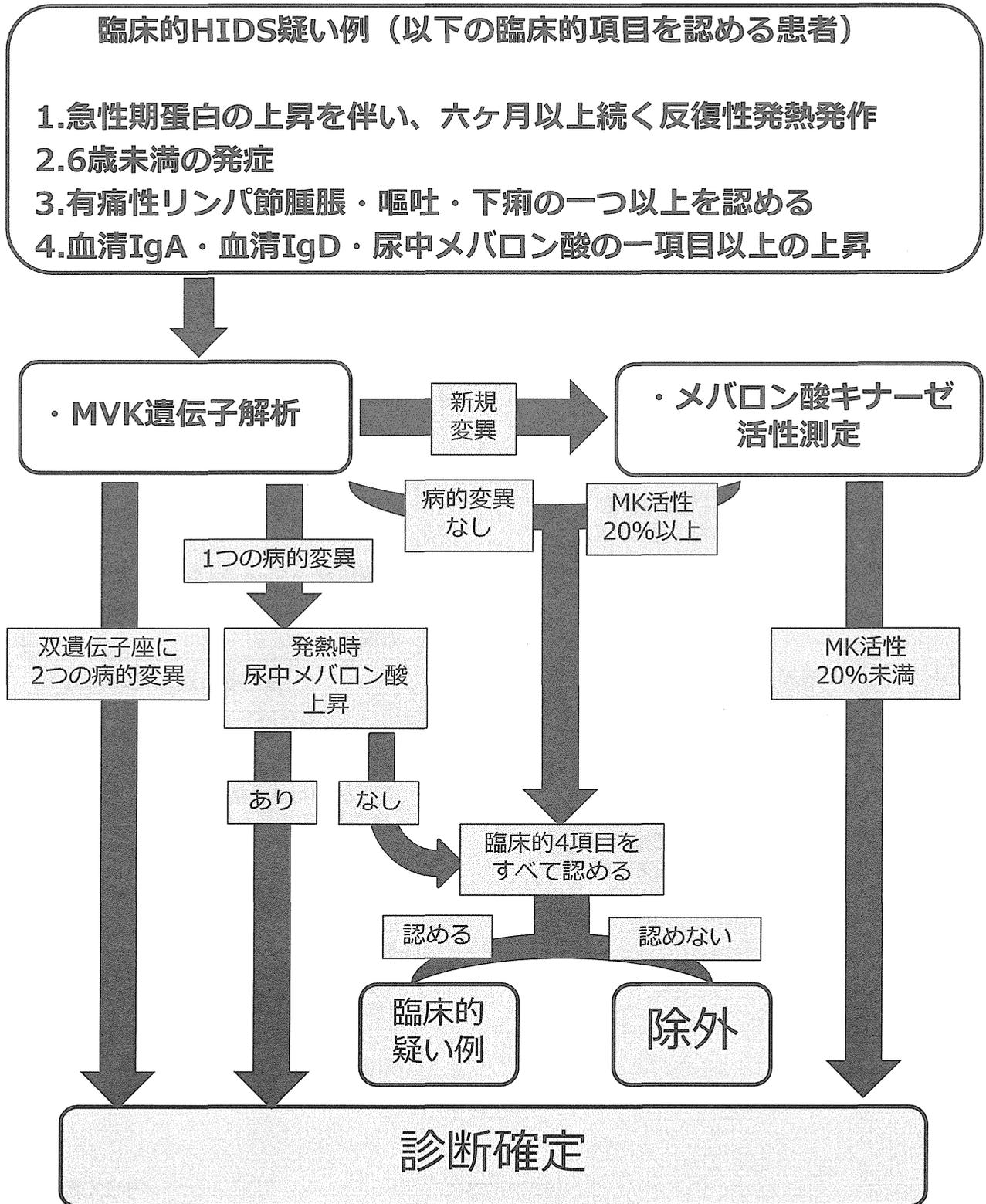


# イラリスの漸増方法



イラリス添付文書J

(図1)HIDSの診断フローチャート



## HIDS/MKDの分類

<p><b>高メバロン酸キナーゼ欠損症</b>  メバロン酸キナーゼの活性低下により発症する。  反復性の発熱がみられ、発熱時に有痛性リンパ節腫脹、  関節痛、皮疹、消化器症状を伴う。</p>	
<p>軽症</p>	<p>発達発育障害、臓器障害を認めない。  発作時も全身状態が良好で、随伴症状も自制内。</p>
<p>重症</p>	<p>成長障害を認め、関節炎、関節破壊を含めた  臓器障害が存在する。  発作時にはQOLが著しく障害される。</p>
<p>最重症  (メバロン  酸尿症)</p>	<p>メバロン酸尿症とよばれ、メバロン酸キナーゼの  完全欠損により発症する。出生時より反復性の  発熱、嘔吐、下痢がみられ、著しい成長障害、  精神発達遅滞を伴う。顔貌異常、小頭症、白内障、  筋緊張低下、運動失調などが合併する。</p>
<p>※ 重症度判定はMK活性の数値には依らず、  臨床症状で判断する。  (本邦の測定方法ではHIDS患者の多くは  MK活性が測定信頼区域以下であるため)</p>	

## HIDS/MKDの治療フローチャート

	軽症	重症	最重症 (メバロン酸尿症)
基本治療	<ul style="list-style-type: none"> <li>・スタチン (有効例に限る)</li> <li>・発作時間欠的 NSAIDS or ステロイド</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・発作時間欠的 NSAIDS and ステロイド</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・造血幹細胞移植</li> </ul>
追加治療	<ul style="list-style-type: none"> <li>・生物学的製剤*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ステロイド持続投与</li> <li>・生物学的製剤*</li> </ul>	

患者の臨床症状、治療反応を考慮して重症度を判定し、重症度に応じた薬物治療を開始する。

患者の成長障害、臓器障害の改善、発作時のQOLが保たれることを目標に治療薬を調整する。

\* 有効とされる生物学的製剤

anakinra、canakinumab、etanercept

## NOD2変異に関連した全身性炎症性肉芽腫性疾患

### (ブラウ症候群/若年発症サルコイドーシス)の診断基準

(暫定版, 2010年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業にて作成) を一部改変して提示

#### 【疾患概念】

本症は, NOD2遺伝子の変異を背景として全身に肉芽種性病変を来す疾患である。

- a) NOD2遺伝子に変異を認める。多くはNOD2遺伝子のexon 3 (NOD領域)に変異を認め, in vitroにおいてNF-κBの自発的な転写亢進を導く機能獲得型の変異である。また, 家族歴のある者は常染色体優性遺伝形式をとるが, 家族歴のない孤発例も認められる(ただし, この場合, 発端者となり常染色体優性遺伝形式で遺伝する)
- b) 罹患部位の組織学的検査では, 肉芽腫(非乾酪性, 巨細胞性)を呈する。

#### 【診断基準】

- 下記の臨床症状のいずれかに加えて,
- a) を認めるものを「確定例」,
  - b) を認めるものを「組織学的診断例」とする。

#### 【重傷度判定】

現時点では, なし。

### 【診断フローチャート】

皮膚症状，関節症状，眼症状が3主徴である。→ 症状の確認（疑い例）

#### 1) 皮膚症状

（初発症状となることが多い。ステロイド外用に対する反応性は乏しい。ときに数ヶ月の単位で自然寛解と増悪を繰り返す）

- 充実性の丘疹。痒みなどの自覚症状は殆ど無い。ときに潮紅し，あるいは乾燥する。
- 結節性紅斑。

#### 2) 関節症状

（レントゲン検査では骨破壊は認めない。腫脹による運動制限のため，痛みは伴わず，他動は制限されない。ただし，進行例では関節の変形や脱臼，拘縮を来す。）

- 関節背面が無痛性に囊腫状に腫脹する。
- 手指，足趾がソーセイジ様に腫脹する。

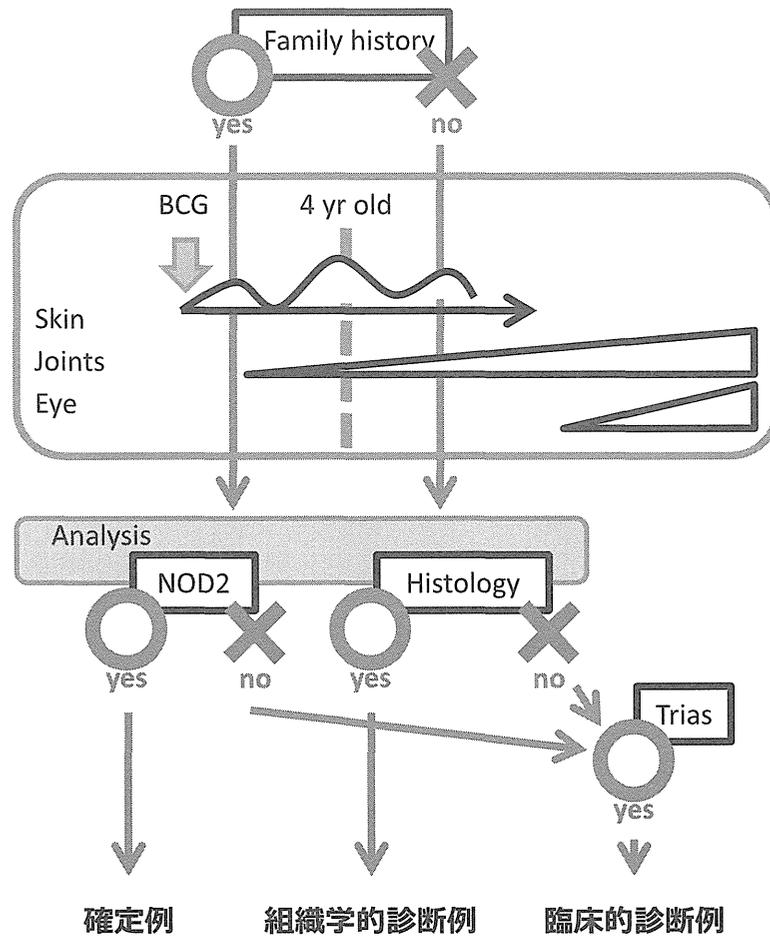
#### 3) 眼症状（進行例では，失明する。他の臨床症状に遅れて出現する。）

- ブドウ膜炎。
- 虹彩後癒着，結膜炎，網膜炎，視神経萎縮など病変は全眼球性に及ぶ。

→ 上記の1)，2)，3)の小項目にあげた臨床症状の少なくとも1つを3項目共に認めるものの，遺伝子検査や病理組織検査で所見がないもの，あるいは未検査のものを「臨床的診断例」とする。なお，その際には診断の参考項目も参照する。

### 【診断の参考項目】

- 成人のサルコイドーシスに特徴的な両側肺門部リンパ節主徴は原則として認めない（ただし，肺病変の存在を否定するものではない）。
- 多くの症例では，4歳以前に何らかの臨床症状が認められる。BCG接種が臨床症状出現の契機となることがある。
- 高熱や弛張熱を認めることがある。
- 眼症状の出現までには時間がかかることから，3主徴が揃うまで漫然と経過をみるのではなく，視力予後の改善のためには皮膚症状（家族歴を認める場合）・関節症状が出現した段階（家族歴を認めない場合）で，組織診断（確定例）あるいは遺伝子診断（組織学的診断例）を考慮することが望ましい。



### 【治療フローチャート】

現時点では、病態や重傷度判定に基づいた特異的な治療は提唱されていない。

- サリドマイド（in vitroで確認されるNF- $\kappa$ B転写活性亢進をターゲットとして）
- 生物製剤による抗TNF $\alpha$ 治療が、症例報告レベルでは試みられている。
- ステロイド内服が、眼症状の改善に用いられている。

→ （治療介入時の）病勢把握の指標としての有効性を検証するため、関節エコーによる評価の検討を進めている。

# 化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・ アクネ症候群

## Pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne (PAPA) syndrome

PSTPIP1(CD2BP1)の機能獲得型変異による常染色体優性遺伝を示す自己炎症性疾患。

主として3歳以下に化膿性無菌性関節炎として発症し、思春期以降に壊疽性膿皮症、囊腫性ざ瘡（膿疱が目立ちしこりを形成するざ瘡）を呈するが、周期性発熱を呈さない。

生命予後は比較的良好であるが、様々な合併症が報告されている。

血液・リンパ系：

脾腫、溶血性貧血、血小板減少、アレルギー

腎・内分泌系：

糸球体腎炎、糖尿病、固定精巢

その他：

非特異的肝炎、炎症性腸疾患、ブドウ膜炎、学習障害

# PAPA症候群の診断フローチャート

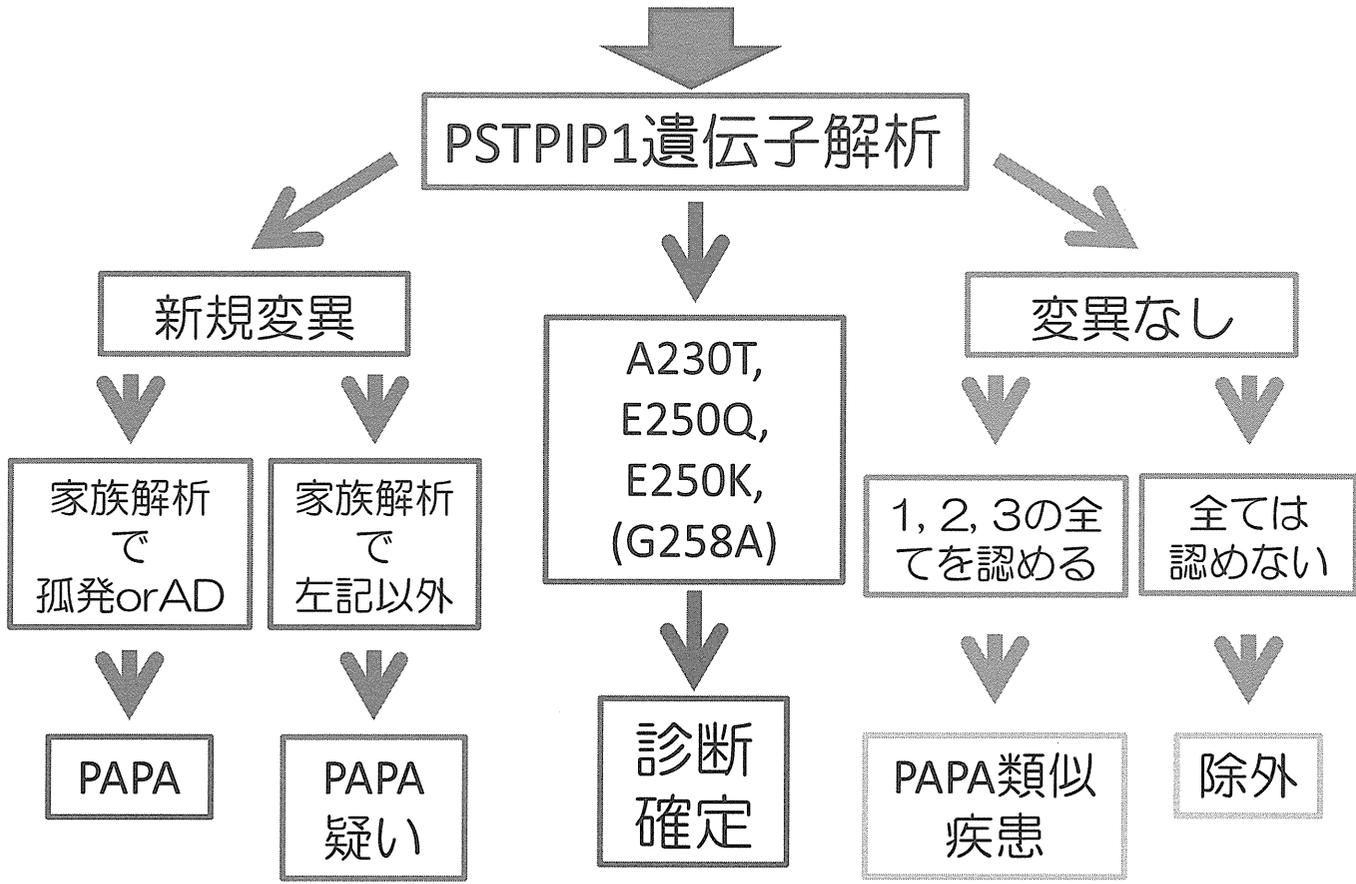
## 臨床的疑い例

1. 3歳以下から発症する反復性化膿性無菌性関節炎  
(多or少関節、対称or非対称) \*
2. 思春期前後よりの壊疽性膿皮症、重症膿疱性ざ瘡\*\*  
\* 関節炎は外傷により惹起されることがある  
\*\*初期にワクチン接種などの際に注射部位に膿疱ができる過敏反応 (pathergy)も参考となる。
3. 常染色体優性遺伝 (あるいは孤発例) を示唆する家族歴

## 参考検査所見：

特徴的なものはないが、CRP高値、血中IL-1 $\beta$ の軽度上昇、血中好中球酵素 (エラスターゼ、MPOなど) の上昇を認める。TNF $\alpha$ は正常とされる。

鑑別診断：Behcet病、壊疽性膿皮症 (IBD、SLE、Lymphomaなどを合併し pathergyを呈する)



# PAPA症候群の治療

## 効果が報告されている

NSAID

ステロイド

Methotrexate

Calcineurin inhibitor (Tacrolimus, Cyclosporine)

TNF阻害薬(Infliximab, Etanercept, Adalimumab)

IL-1阻害薬 (Anakinra)

Isotretinoin(Accutane)

## 試みられているが無効

Thalidomide

Colchicine

## 評価困難

Dapsone (diamino-diphenyl sulfone)

PFAPA症候群 (periodic fever, aphthous stomatitis,  
pharyngitis and cervical adenitis syndrome;  
周期性発熱, アフタ性口内炎, 咽頭炎, リンパ節症候  
群)

【概念】

- ・アフタ性口内炎、咽頭炎、頸部リンパ節炎を主症状とする発熱発作を繰り返す。※1
- ・周期性発熱症候群のなかで最も頻度が高い。

【遺伝性】

- ・非遺伝性とされるが、家族歴の存在など遺伝性を示唆する報告もある。※2

【病態】

- ・明らかな病態は今のところ不明であるが、サイトカインの調節異常が示唆されている。※3

【症状】

- ・5歳以前から3～6日程度の発熱発作を3～8週間ごとに規則的に繰り返す。
- ・アフタ性口内炎、咽頭炎、頸部リンパ節炎のうち少なくとも一つ以上の症状を伴う。
- ・発作間欠期は無症状である。

【検査】

- ・発熱時に炎症反応の上昇がみられ、発作間欠期には正常化する。
- ・PCTはほとんど上昇しない。※4

【治療】

- ・シメチジン、ステロイド、扁桃摘出などが有効である。

【予後】

- ・予後は良好で小児期以降に自然寛解することが多い。
- ・正常な発育および発達を示す。

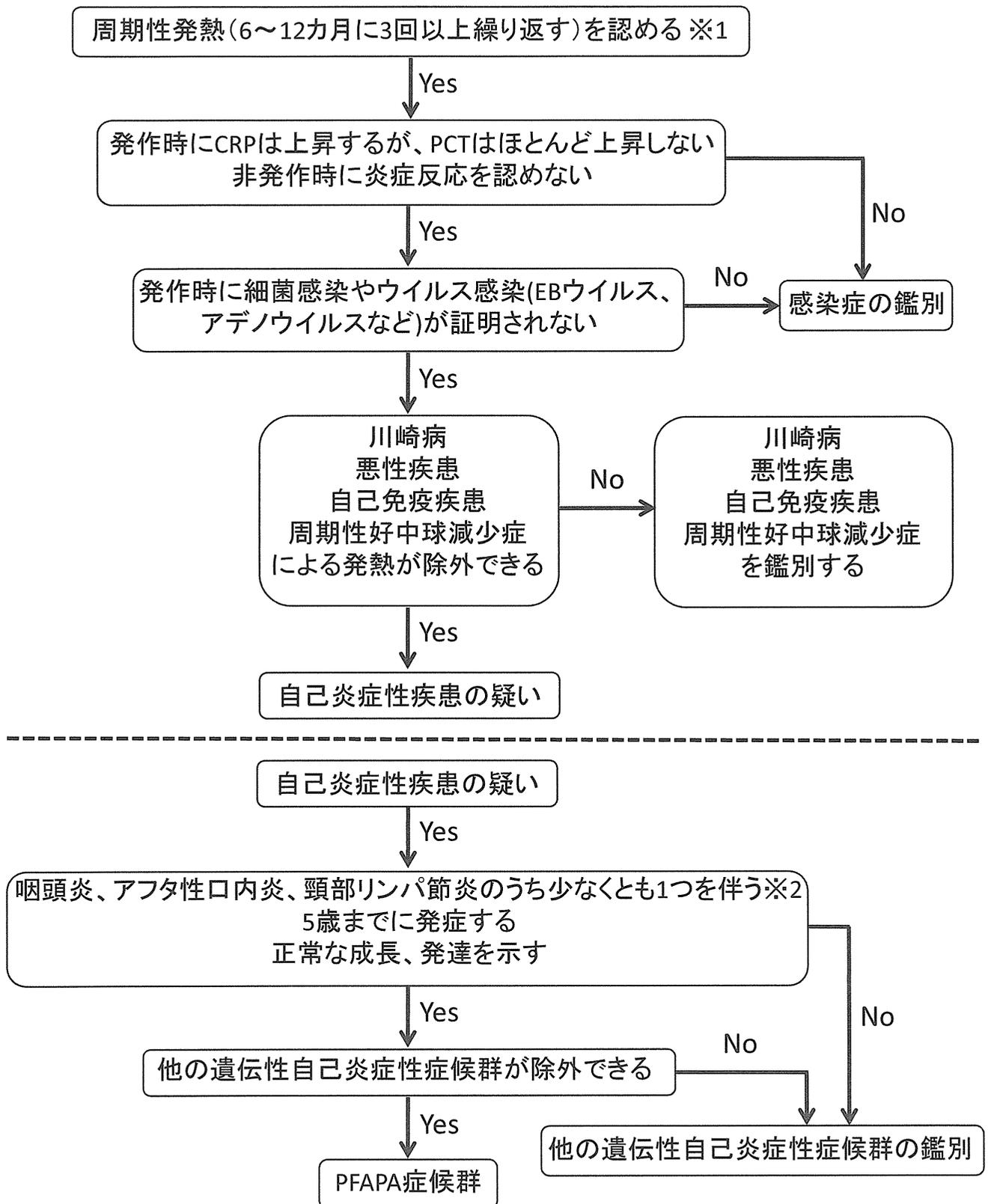
※1 Marshall GS, et al., J Pediatr, 1987, Padeh S, et al., J Pediatr, 1999

※2 Sampaio IC, et al., Pediatr Infect Dis J, 2009, Adachi M, et al., J Pediatr, 2011, Cochard M, et al., Rheumatology, 2010

※3 Stojanov S et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 2011, Stojanov S, et al., Eur Cytokine Netw, 2006, Brown K et al., B.M.C. Pediatr, 2010, Kolly L et al., J Allergy Clin Immunol, 2012

※4 Yoshihara T, et al., Eur J Pediatr, 2007, Yazgan H et al., Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2012

# PFAPA症候群の診断フローチャート



※1 典型的には3~8週間周期で定期的に繰り返す。

※2 発熱発作時にPSL 1mg/kg投与(1回または2回)で速やかに発作が抑制できるのは特徴のひとつである。また、扁桃摘出も有効で、発作の抑制が期待できる。

## PFAPA症候群の治療

推奨	<p><b>シメチジン</b></p> <p>ステロイド内服が発作期間を短縮しうること、扁桃摘出が手術侵襲を伴うことなどのリスクを考慮すれば第一選択になると考えられる。※1</p>
	<p><b>ステロイド</b></p> <p>プレドニン1mg/kgを1～2回内服することで発作が抑制され、PFAPA症候群の特徴でもある。欠点として発作間隔が短縮しうる。※2</p>
	<p><b>扁桃摘出</b></p> <p>きわめて有効であるとされる。しかし、PFAPA症候群は自然治癒する疾患であることを考えれば、手術侵襲のリスクを十分考慮して選択する必要がある。※3</p>
オプション	<p><b>コルヒチン</b></p> <p>コルヒチンを内服した9例中8例で発熱間隔の延長が見られたとの報告がある。※4</p>
	<p><b>アナキンラ</b></p> <p>発作の頓挫に有効であるとする報告はあるが、国内では未承認で一般的ではない。※5</p>

※1 Feder HM, et al., *Pediatr Infect Dis J*, 1992, Feder HM, et al. *Acta Paediatr*, 2010

※2 Padeh S, et al., *J Pediatr*, 1999, Feder HM, et al. *Acta Paediatr*, 2010

※3 Abramson JS et al., *Pediatr Infect Dis J*, 1989, Garavello W, et al., *J Pediatr*, 2011

※4 Tasher D, et al., *Acta Paediatr*, 2008

※5 Stojanov S, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2011

NBO (Nonbacterial Osteomyelitis)  
CRMO (Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis)

自己炎症的要因を背景として発症する骨・骨髄の無菌性炎症性疾患である。

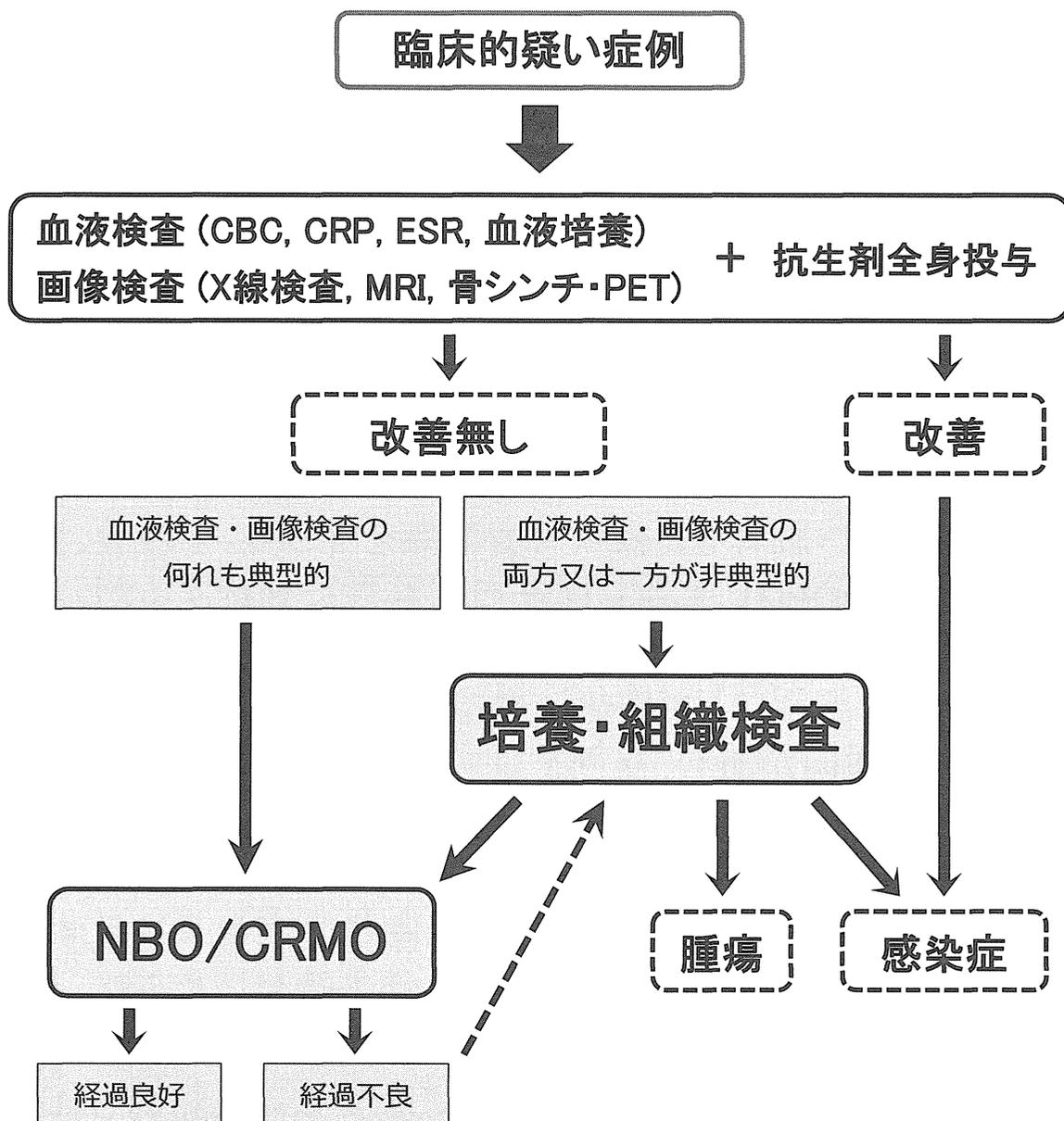
概要・特徴:

NBOとは、10歳前後をピークとして小児期に好発する骨・骨髄の無菌性炎症疾患である。病変は単発性或いは多発性に発症し、急性・慢性・再発性いずれの経過もとり得るが、この内、多発性に発症し慢性・再発性の経過をとる病態をCRMOと呼ぶ。病変は大腿骨・脛骨など長管骨骨幹端をはじめ、下顎骨、鎖骨内側に多く認められ、しばしば左右対称性に発症するが、脊椎や扁平骨等全ての骨格系に発症する可能性がある。倦怠感や局所の疼痛・腫脹などで緩徐に発症する事が多く、疼痛は夜間に増悪する傾向がある。高熱を呈する事は稀であり、一般的な血液炎症反応は軽度の上昇に留まる事が多い。典型病変はX線検査で骨融解と骨硬化の混在した像を呈し、MRI検査ではT1強調画像で低信号、T2強調及びSTIR画像で高信号を呈する。骨生検では骨融解を含む非特異的な骨炎像が認められ、骨髄検査では、CD8陽性T細胞の他、形質細胞やマクロファージの浸潤が認められるが、活動性病変では多核球も認められる。血液・組織の培養・細菌学的検査は陰性である。

合併症:

関節炎(多くの場合骨病変に連続する)、掌蹠膿胞症や尋常性乾癬、炎症性腸疾患等の合併が比較的多く報告されているが、その頻度は不明である。その他、Sweet症候群、壊死性膿皮症、仙腸関節炎、硬化性胆管炎などの合併も報告されている。

# NBO/CRMO の診断フローチャート



## NBO/CRMOに於ける典型的検査所見

血液検査: WBC 10,000/mm<sup>3</sup> 未満、ESR 50mm 未満、CRP 2mg/dL 未満

画像検査: 多発性病変 (左右対称性であれば更に典型的)、

好発部位 (下肢長管骨幹端、鎖骨内側)、

骨融解像と骨硬化像の混在、骨髓・骨・周辺軟部組織の浮腫像

## CRMOの治療

<b>基本治療</b>	非ステロイド抗炎症剤(NSAIDs) ●イブプロフェン:30~40mg/kg/日(成人最大量:2400mg/日) ●ナプロキセン:10~20mg/kg/日(成人最大量:1000mg/日)
<b>追加治療</b>	DMARDs: MTXやsulfasalazineの有効性が報告されている。  Bisphosphonates: 高い有効性が報告されているが、顎骨壊死や骨折、成長に与える影響を考慮する必要がある。文献的に使用報告が多いのはpamidronateである。  ステロイド製剤: 維持治療としても急性増悪に対する短期投与としても有効である。  免疫抑制剤: CsA、MMFなどの使用報告がある。  Biologic Agents: Infliximab、etanercept、adalimumab、anakinra、canakinumabの有効例が報告されている。
<b>留意事項</b>	NSAIDsに対して50-80%の患者が反応すると報告されており、基本治療に対する反応が不十分である場合に追加治療の必要性を検討する。追加治療の選択に当たっては、合併症の治療にも考慮する必要がある。

## NNS/ALDDの分類

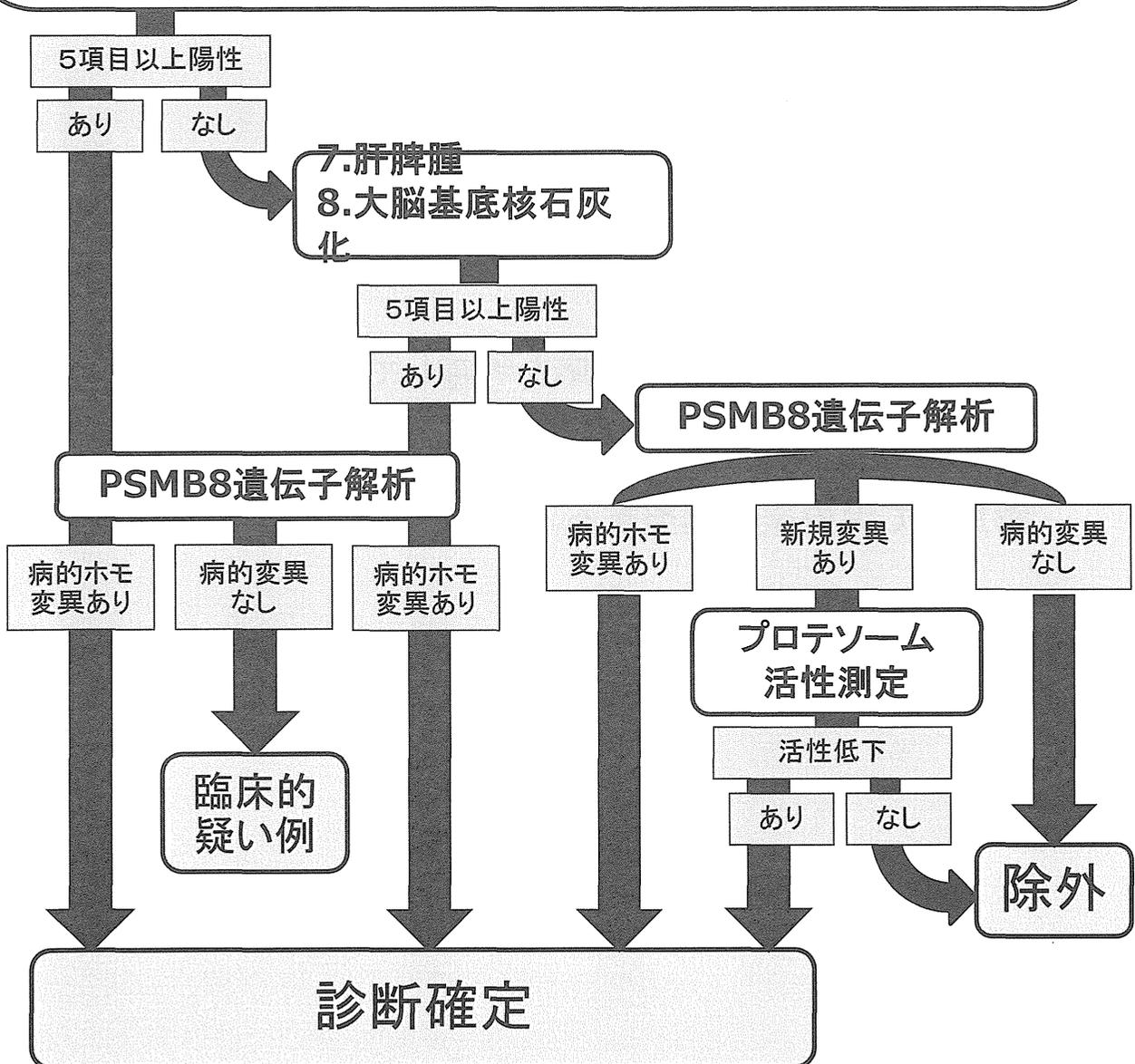
<p>中條一西村症候群(自己炎症・脂肪萎縮・皮膚炎症候群)          免疫プロテアソームの機能低下により発症する。          反復性の皮疹・発熱がみられる。徐々に末梢から脂肪筋肉萎縮が進行し、関節拘縮をきたす。若年で突然死もありうる。</p>	
軽症	<p>発達発育障害を認めず、萎縮・拘縮も軽度。          発作時も全身状態が良好で、発疹も非露出部のみ。</p>
重症	<p>低身長などの成長障害を認め、萎縮・拘縮も高度。          発作時に倦怠感や筋炎、肝障害などを伴う。顔面など露出部の発疹がめだつ。</p>
最重症	<p>早期より萎縮・拘縮が進行する。心肺機能が低下し酸素吸入を要する。突然死するリスクがある。</p>
<p>※ 重症度判定はプロテアソームの各酵素活性の数値には依らず、臨床症状で判断する。</p>	

# NNS/ALDDの診断フローチャート

## 臨床的NNS疑い例

(以下の臨床的項目を認め、他疾患を除外できる患者)

1. 常染色体劣性遺伝(血族婚や家族内発症)
2. 手足の凍瘡様紫紅色斑(乳幼児期から冬季に出現)
3. 繰り返す弛張熱(周期熱 必発ではない)
4. 強い浸潤・硬結を伴う紅斑が出現(環状のこともある)
5. 進行性の限局性脂肪筋肉萎縮・やせ(顔面・上肢に著明)
6. 手足の長く節くれだった指、関節拘縮



## HIDS/MKDの治療フローチャート

	軽症	重症	最重症
基本治療	・発作時間欠的 NSAIDS or ステロイド	・継続的 NSAIDS and ステロイド	
追加治療	・継続的 NSAIDS and ステロイド	・メトレキサート ・生物学的製剤*	

患者の臨床症状、治療反応を考慮して重症度を判定し、重症度に応じた薬物治療を開始する。

患者の発作時のQOLが保たれることを目標に、副作用を考慮して治療薬を調整する。

\* 有効とされる生物学的製剤  
tocilizumab