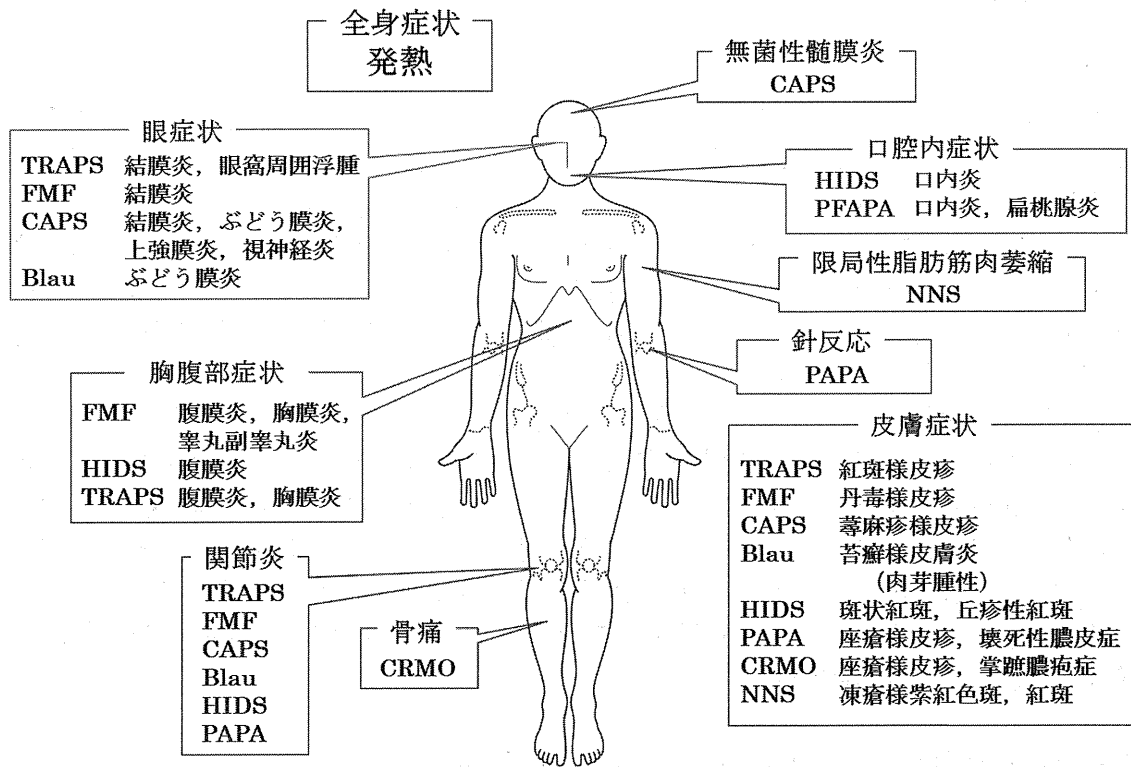
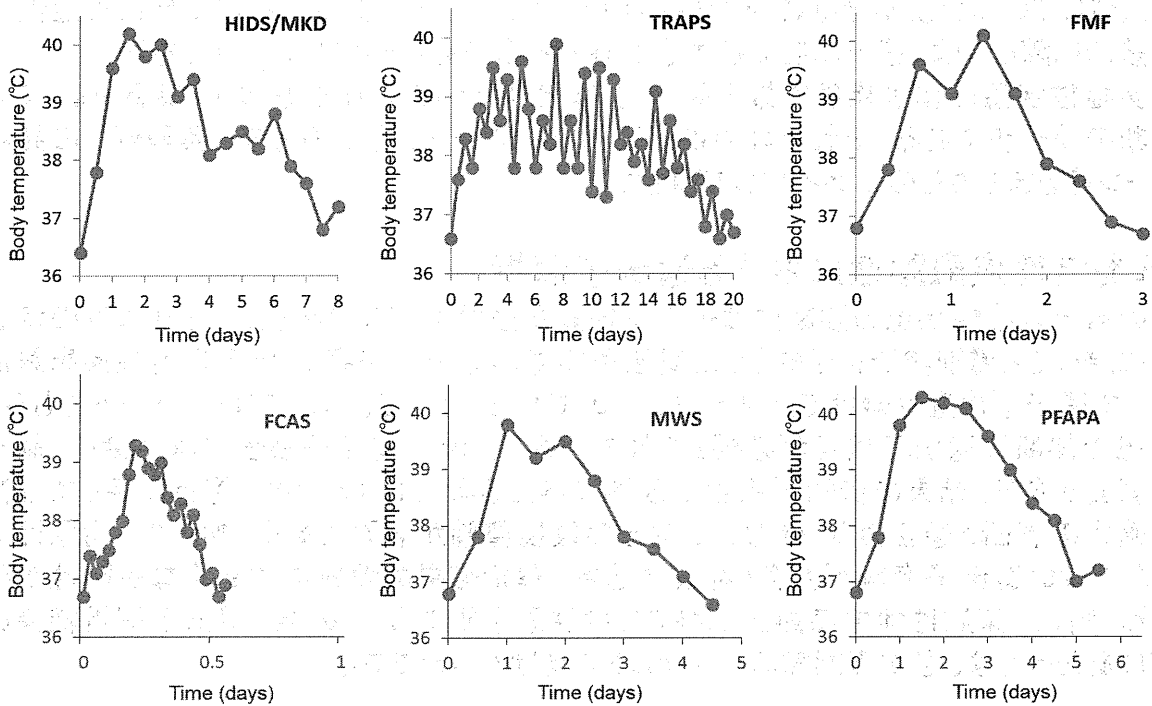


自己炎症性疾患の主な症状



発熱パターンによる自己炎症性疾患の鑑別



Hoffmann HM, et al. Nat Rev Rheumatol. 2009 より引用改変

周期性発熱をきたす自己炎症性疾患の鑑別表

疾患名	家族性地中海熱	TRAPS	CAPS			HIDS/MKD	Blau/EOS	PFAPA
			家族性寒冷蕁麻疹	Muckle-Wells症候群	CINCA症候群/NOMID			
遺伝型式	AR	AD	AD	AD	AD	AR	AD	なし
遺伝子名	<i>MEFV</i>	<i>TNFRSF1A</i>	<i>NLRP3</i>	<i>NLRP3</i>	<i>NLRP3</i>	<i>MVK</i>	<i>NOD2</i>	
発症時期	20歳未満が64% (本邦)	中央値 3歳 2週間-53歳	平均 47日 10時間-10歳	乳幼児期	乳児期	中央値 6か月 1週間-10歳	中央値 14か月 5か月-8歳	幼小児期
発作・発熱期間	6-96時間	しばしば7日以上	12-24時間	2-3日	持続的	3-7日	50%に発熱を認める	3-6日間
皮膚所見	丹毒様紅斑	移動性の発疹	寒冷誘発蕁麻疹	蕁麻疹様	蕁麻疹様	体幹・四肢の非移動性 斑丘疹様発疹	苔癬様、 時に魚鱗癬様の 結節性紅斑様	通常はみとめない
腹部症状	腹膜炎 便秘>下痢	腹膜炎 便秘または下痢	嘔気	時々腹痛あり	稀	強い腹痛/嘔気 便秘<下痢 ときに腹膜炎	稀	腹痛、嘔吐等の消化 器症状を訴える症例 あり
関節症状	単関節炎 時に持続性の膝または 股関節炎	大関節の 関節痛/関節炎	多関節痛	多関節痛 少関節炎	骨端部の過成長 間歇的あるいは持続 性関節炎、関節拘縮	対称性多関節痛/ 関節炎	囊腫状関節炎 多関節型>少関節型 手指屈曲拘縮	関節痛
眼症状	まれ	結膜炎 眼窩周囲浮腫	結膜炎	結膜炎 上強膜炎	結膜炎、上強膜炎 ブドウ膜炎 視神経病変	稀	ブドウ膜炎 殆どが全眼型	特になし
日本における報告数	300症例以上	10-20家系	4家系	10-20症例	20-30 症例	4家系6症例	30-40症例	不明(かなり多数)
診断のポイント	発熱時間、漿膜炎、 コルヒチンの有効性	7日以上続く発熱、弛 張熱、副腎皮質ホルモ ンの有効性	寒冷刺激にともない発 疹・発熱が出現し、炎 症反応陽性となる	CINCAと家族性寒冷 蕁麻疹の中間に位置 する疾患	蕁麻疹様発疹、顕著 な中枢神経症状、関 節炎、骨端部過形成、 感音性難聴	乳児期発症、発作時 尿中メバロン酸高値、 IgDは高値でない症例 も存在し要注意	生検にて非乾酪類上 皮細胞肉芽腫(結核を 除外)、ブドウ膜炎、 特徴的な関節炎	Thomasの診断基準、 Gasini diagnostic score、他疾患の除外

自己炎症性疾患における遺伝子検査とその解釈

疾患	遺伝子	特徴	診断
FMF	<i>MEFV</i>	多くの疾患関連変異が知られているが、本邦症例に認められる変異には、浸透率が低く、SNPと考えられているものも含まれる。 遺伝子変異の機能解析も確立していない。	現時点では臨床症状による診断が原則であるが、診断における遺伝子検査の重要性が認識されつつある。
CAPS	<i>NLRP3</i>	遺伝子変異の機能解析が可能。 NOMID/CINCAとMWSでは体細胞モザイク症例が確認されている。 NOMID/CINCAの1割では、モザイクを含め <i>NLRP3</i> 変異を認めない。	新規報告変異に対しては機能解析が必要。
TRAPS	<i>TNFRSF1A</i>	疾患関連変異が知られているが、浸透率が低く、SNPと考えられるものも含まれる。 遺伝子変異の機能解析も確立していない。	遺伝子変異の確認は必須である。疾患関連性のはっきりしない変異に関しては、家族解析や症状から総合的に診断を下す必要がある。
HIDS/MKD	<i>MVK</i>	遺伝子変異の機能解析(蛋白の活性測定)が可能。浸透率も高い。	新規変異に対しては、メバロン酸キナーゼ活性低下の証明が必要。
Blau/EOS	<i>NOD2</i>	多くの疾患関連変異の報告があり、遺伝子変異の機能解析も可能。	新規の変異に対しては機能解析が必要。

FMFの分類

家族性地中海熱 パイリンの機能異常を背景として、炎症制御機構の破綻により発症する。発熱、漿膜炎に伴う症状(腹痛・胸痛)、関節痛などを周期性にくりかえす自己炎症疾患である。	
典型例 *	12時間から72時間続く38度以上の発熱を3回以上繰り返す(必須項目)。これに加えて、補助項目の何れかを満たす症例。
非典型例 * (不全型)	発熱期間や発熱の程度が典型例とは異なる、随伴する漿膜炎症状が不完全、発作期間が短い/長い等、非典型的症状を認める症例。
* 典型例/非典型例 ともにMEFV遺伝子解析が診断、病態把握に有用である。	

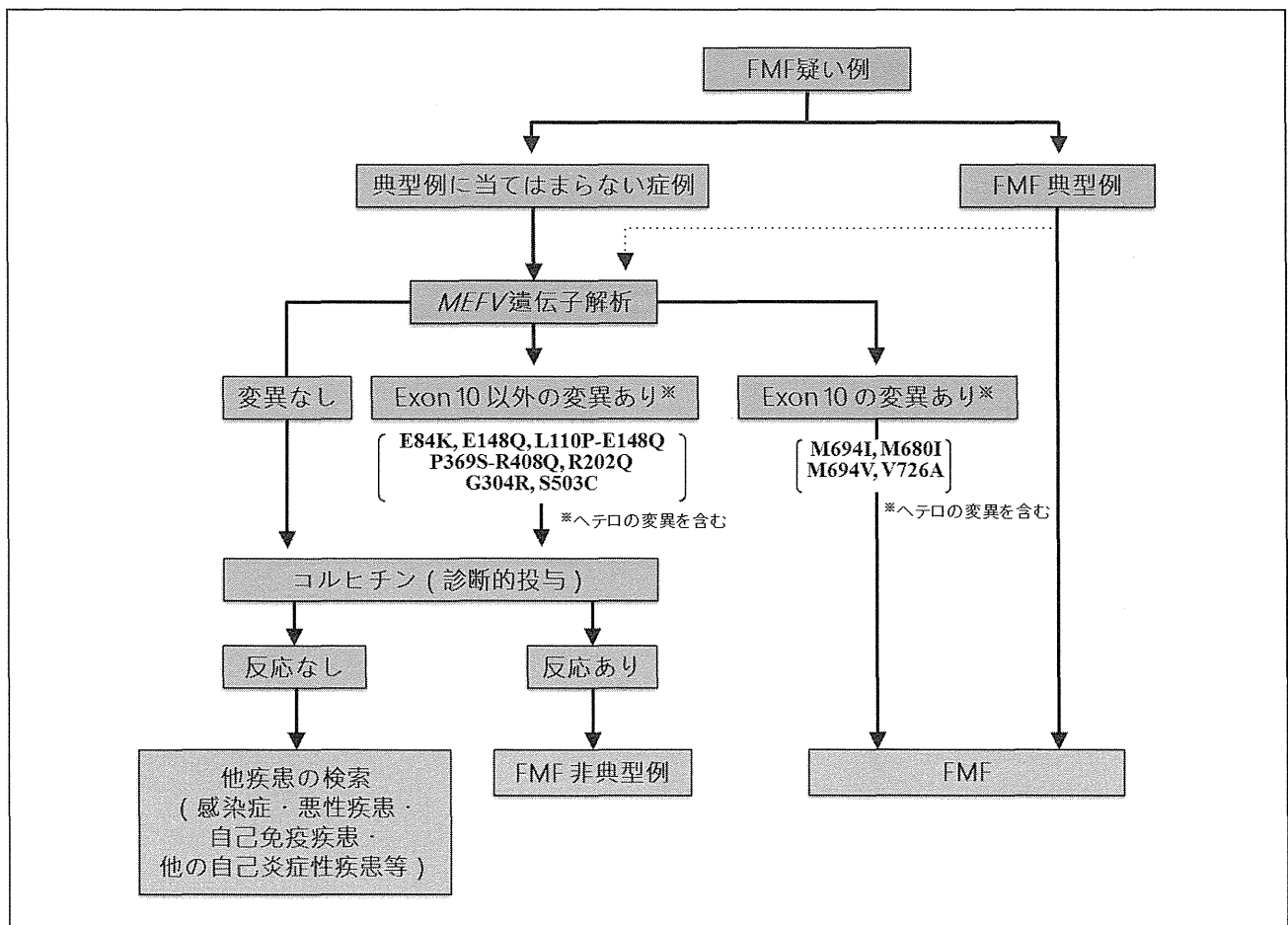
FMF の診断フローチャート

必須項目： 12時間から72時間続く38度以上の発熱を3回以上繰り返す。
 発熱時には、CRP や血清アミロイドA (SAA) などの炎症検査
 所見の著明な上昇を認める。発作間歇期にはこれらが消失する。

補助項目：

- 1 発熱時の随伴症状として、以下のいずれかを認める。
 - a 非限局性の腹膜炎による腹痛、b 胸膜炎による胸背部痛
 - c 関節炎
 - d 心膜炎、e 精巣漿膜炎、f 髄膜炎による頭痛
- 2 コルヒチンの予防内服によって発作が消失あるいは軽減する。

必須項目と、補助項目のいずれか1項目以上を認める症例を臨床的にFMF典型例と診断する。FMFを疑わせるが、典型例の基準を満たさない（繰り返す発熱のみ、補助項目の1項目以上のみを有する、等）症例については、下記のフローチャートに従い診断する。ただし、感染症、自己免疫疾患、他の自己炎症疾患、悪性腫瘍などの発熱の原因となる疾患を除外する。



FMFの治療

<p>基本治療</p>	<p>・コルヒチン投与</p> <p>小児：0.01～0.02 mg/kg/day を分2～1で開始。 無効な場合は、0.04 mg/kg/day まで増量。 副作用が生じた場合は減量。</p> <p>成人：1錠(0.5 mg)/day を分2～1で開始。 無効な場合は、1日2.0 mg/day まで増量。 副作用が生じた場合は減量。</p>
<p>副作用 留意事項</p>	<p>・コルヒチンの副作用として下痢、腹痛、嘔吐などの消化器症状が多い。これらの副作用はコルヒチンの血中濃度と関連しており、投与方法を変更(分割投与)することで症状が改善することがある。</p> <p>・その他の副作用として、発疹、脱毛、骨髄抑制、無精子症などがある。</p> <p>・コルヒチンの血中濃度を上げる薬剤として以下があり、併用には十分注意すべきである。</p> <p>マクロライド系抗生物質：クラリスロマイシン(クラリス、クラリシッド) 抗真菌薬： イトラコナゾール(イトリゾール) 抗エイズウイルス薬： リトナビル(ノービア) 免疫抑制薬： シクロスポリン(ネオーラル)</p>
<p>コルヒチン の有効性と 他の薬剤</p>	<p>コルヒチンの日本人FMF患者に対する有効率は90%前後である。コルヒチン耐性例に対する副腎ステロイド剤の投与は無効であり、コルヒチン以外で有効性が示されている薬剤としては、以下が挙げられる。</p> <p>IL-1レセプター拮抗剤(アナキンラ) TNF-α阻害剤(インフリキシマブ、エタネルセプト) サリドマイド</p>

TNF treceptor-associated periodic syndrome (TRAPS)

概要・特徴： *TNFRSF1A*を疾患関連遺伝子とし、常染色体優性遺伝形式にて発症する周期性発熱症候群である。典型例は幼児期に発症し、3日間から数週間と比較的長い期間にわたる発熱発作を平均5～6週間の間隔で繰り返す。随伴症状として筋肉痛、結膜炎や眼周囲の浮腫などの眼症状、腹痛などの消化器症状、皮膚症状などがみられる。皮膚症状では、圧痛、熱感を伴う体幹部や四肢の紅斑が多く、筋肉痛の部位に一致して出現し、遠心性に移動するのが典型的とされる。TRAPSの浸透率は70～80%であり、家系内に同一変異を有しながらも無症状のものが存在し、重症度のばらつきも認められる。このため、家族歴が明らかでないということのみで本症を否定できないことを留意する必要がある。本症の生命予後を決定する合併症はAAアミロイドーシスであり、約15%の患者に認められる。

TRAPSの診断フローチャート

必須条件

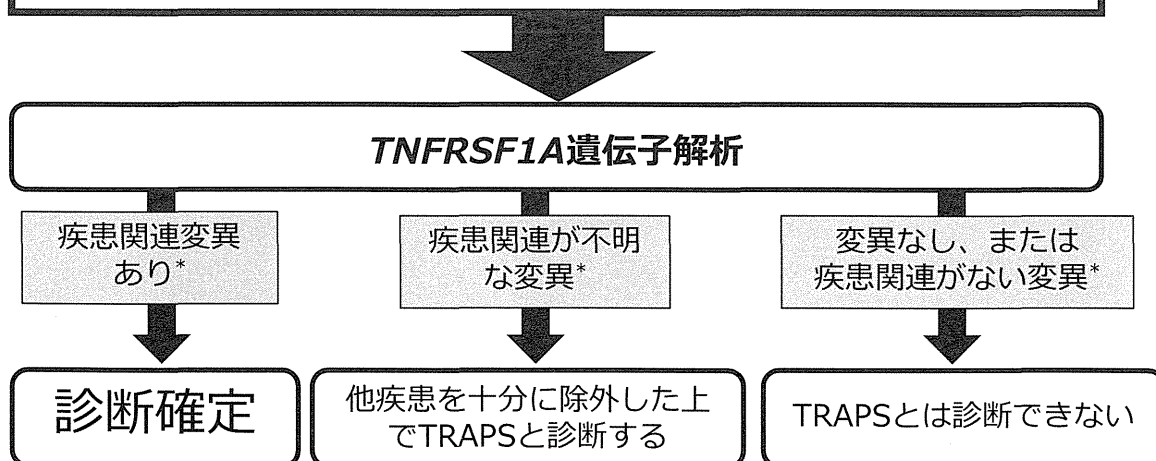
6ヶ月以上反復する以下のいずれかの炎症徴候の存在
(いくつかの症状が同時にみられることが一般的)

- (1) 発熱
- (2) 腹痛
- (3) 筋痛 (移動性)
- (4) 皮疹 (筋痛を伴う紅斑様皮疹)
- (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

補助項目

- 1) 家族歴あり
- 2) 20歳未満の発症
- 3) 症状が平均5日以上持続 (症状は変化する)

必須条件を満たし、補助項目の2つ以上を有する症例をTRAPS疑い例とする。尚、全身型若年性特発性関節炎、あるいは成人スティル病として治療されているが、慢性の持続する関節炎がなく、かつ再燃を繰り返す例もTRAPS疑いに含める。



*疾患関連変異とは疾患関連性が確定された変異をさす。
疾患関連性の判断に関しては、専門家に相談する。

TRAPSの治療

基本治療	<p>非ステロイド抗炎症剤 (NSAIDs) 発熱、疼痛の緩和に一定の効果が期待される。</p> <p>発作時間欠的ステロイド投与 発作早期にPSL:1mg/kgの朝1回の内服により開始し、症状をみながら減量して7~10日間で終了する方法が推奨されている。</p> <p>しかし発作を繰り返すごとにPSLの効果が減弱し、増量が必要となったり、依存状態となる症例が報告されている。</p>
追加治療	<p>Etanercept 成人症例においてEtanercept:25mg×2/week が発作の予防、ステロイドの減量、および離脱に有効であると報告されている。</p> <p>Anti-IL-1 therapy AnakinraおよびCanakinumabによる発作の消失例が報告されている。</p>
留意事項	<p>症例ごとに重症度の幅が広いいため、症状に応じた薬物治療を開始する。患者の成長障害、発作時のQOLが保たれることを目標に治療薬を調整する。</p>

Cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS)

Cryopyrin の機能異常により、inflammasome を介した procaspase-1 の活性化による IL-1 β の過剰産生を基本病態とする疾患であり、以下の 3 病型に分類されるが、明確に病型を区別できない場合もある。

1. 家族性寒冷自己炎症症候群 (Familial cold autoinflammatory syndrome) (FCAS)

寒冷によって誘発される、発疹、関節痛を伴う間欠的な発熱を特徴とする疾患である。出生直後から 10 歳くらいまでに発症する。症状は 24 時間以内に軽快する。発疹は蕁麻疹に類似しているが、皮膚生検では好中球の浸潤が主体である。

2. Muckle-Wells 症候群 (Muckle-Wells syndrome) (MWS)

蕁麻疹様皮疹を伴う発熱が 24~48 時間持続し数週間周期で繰り返す。関節炎、感音性難聴、腎アミロイドーシスなどを合併する。中枢神経系の症状や骨変形はきたさない。

3. 新生児期発症多臓器系炎症性疾患 (Neonatal onset multisystem inflammatory disease) (NOMID) 慢性乳児神経皮膚関節症候群 (Chronic infantile neurologic cutaneous, and articular syndrome) (CINCA 症候群)

皮疹、中枢神経系病変、関節症状を 3 主徴とし、これらの症状が生後すぐに出現し、生涯にわたり持続する自己炎症性疾患である。発熱、感音性難聴、慢性髄膜炎、水頭症、ブドウ膜炎、全身のアミロイドーシスなど多彩な症状がみられる。

CAPSのフェノタイプ分類

軽症

重症

家族性寒冷自己炎症症候群 (FCAS)

- 寒冷暴露により炎症発作を繰り返す。
 1. 発疹
 2. 発熱
 3. 関節痛
- 炎症の持続は24時間以内。

マックル・ウェルズ症候群 (MWS)

- 寒冷刺激やストレス等により炎症発作を繰り返す。
 1. 蕁麻疹様皮膚疹
 2. 結膜炎
 3. 関節痛
 4. 頭痛
 5. 発熱
- 以下の症状を認める事がある。
 1. 感音性難聴
 2. 腎不全
- 炎症は数日間持続。

新生児期発症多臓器系炎症性疾患 (NOMID/CINCA)

- 生後間もなくより持続的に炎症を認める。
 1. 発熱
 2. 蕁麻疹様皮疹
 3. 無菌性髄膜炎
 4. 頭痛
 5. 視神経乳頭浮腫
 6. 視力障害
- 以下の症状を認める事がある。
 1. 関節障害
 2. 成長障害
 3. 水頭症
 4. 感音性難聴
 5. 精神運動発達遅滞
 6. アミロイドーシス

Cryopyrin-associated periodic syndrome 診断フローチャート

CRP上昇を伴う遷延性、または発作性の炎症所見が存在する場合、以下に示す病型ごとの臨床的特徴を参考にCAPSを疑う。尚、感染症・自己免疫疾患・悪性腫瘍などの他の発熱の原因となる疾患を除外する事。

軽症

重症

病型	家族性寒冷蕁麻疹(FCAS)	Muckle-Wells症候群	CINCA症候群/NOMID
皮疹 ¹⁾	あり	あり	あり
関節症状 ¹⁾	関節痛	関節炎/関節痛	関節炎/関節痛
軟骨病変 ²⁾	なし	なし	あり
難聴 ³⁾	なし	しばしばあり	あり
慢性髄膜炎	なし	しばしばあり	あり
眼所見 ¹⁾	なし	しばしばあり	あり
アミロイドーシス ³⁾	まれ	あり	あり

NLRP3⁴⁾遺伝子検査

疾患関連
変異あり⁵⁾

確定診断

疾患関連
変異なし⁵⁾

変異陰性例が
あるため
専門医に相談⁶⁾

- 1) 炎症所見が顕在化している時期に出現する
- 2) 骨幹端過形成を特徴とし主に幼児期以降に出現する
- 3) 主に幼児期以降に出現する
- 4) モザイク変異を含む
- 5) 疾患関連変異とは疾患関連が確定された変異をさす
- 6) FCASではNLRP12 関連周期熱症候群、PLAID (PLCG2-associated Antibody Deficiency and Immune Dysregulation) もしくはAPLAID (Autoinflammation and PLCG2-associated Antibody Deficiency and Immune Dysregulation)の関連が指摘されている

Cryopyrin-associated periodic syndrome の治療

有効な治療で国内で使用可能なものはカナキヌマブ(イラリス®)である。基本的には、MWS、NOMID がカナキヌマブ(イラリス®)による治療の対象となる。FCASは軽症例では有症状時にNSAIDsとステロイド短期投与でも治療可能であるが、発作頻度や症状の強い例、アミロイドーシスのリスクのある症例ではカナキヌマブ(イラリス®)の導入を考慮する。

カナキヌマブ(イラリス®)は、カナキヌマブ(イラリス®)とクリオピリン関連周期熱症候群について十分な知識をもつ医師^{注1)}が適切な施設^{注2)}で使用する

通常、体重 40 kg 以下の患者にはカナキヌマブ(イラリス®)として 1 回 2 mg/kg を、体重 40 kg を超える患者には 1 回 150 mg を 8 週毎に皮下投与する。十分な臨床的効果(皮疹及び炎症症状の寛解)がみられない場合には適宜漸増するが、1 回最高用量は体重 40 kg 以下の患者では 8 mg/kg、体重 40 kg を超える患者では 600 mg とする。最高用量まで増量し、8 週以内に再燃がみられた場合には、投与間隔を 4 週間まで短縮できる。なお、症状に応じて 1 回投与量の増減を検討すること。

海外で有効性が確認されている薬剤には他に以下のものがある。

1. アナキンラ
2. リロナセプト

注1):

1. 以下のいずれかに該当すること

- (1) リウマチ専門医がいる施設に所属する小児科専門医
- (2) 小児科専門医がいる施設に所属するリウマチ専門医
- (3) 小児科専門医又はリウマチ専門医であり、日本小児リウマチ学会会員である医師
- (4) CAPS の治療経験がある医師

2. 上記の 1. 以外の医師の場合は、以下の両方にあてはまること

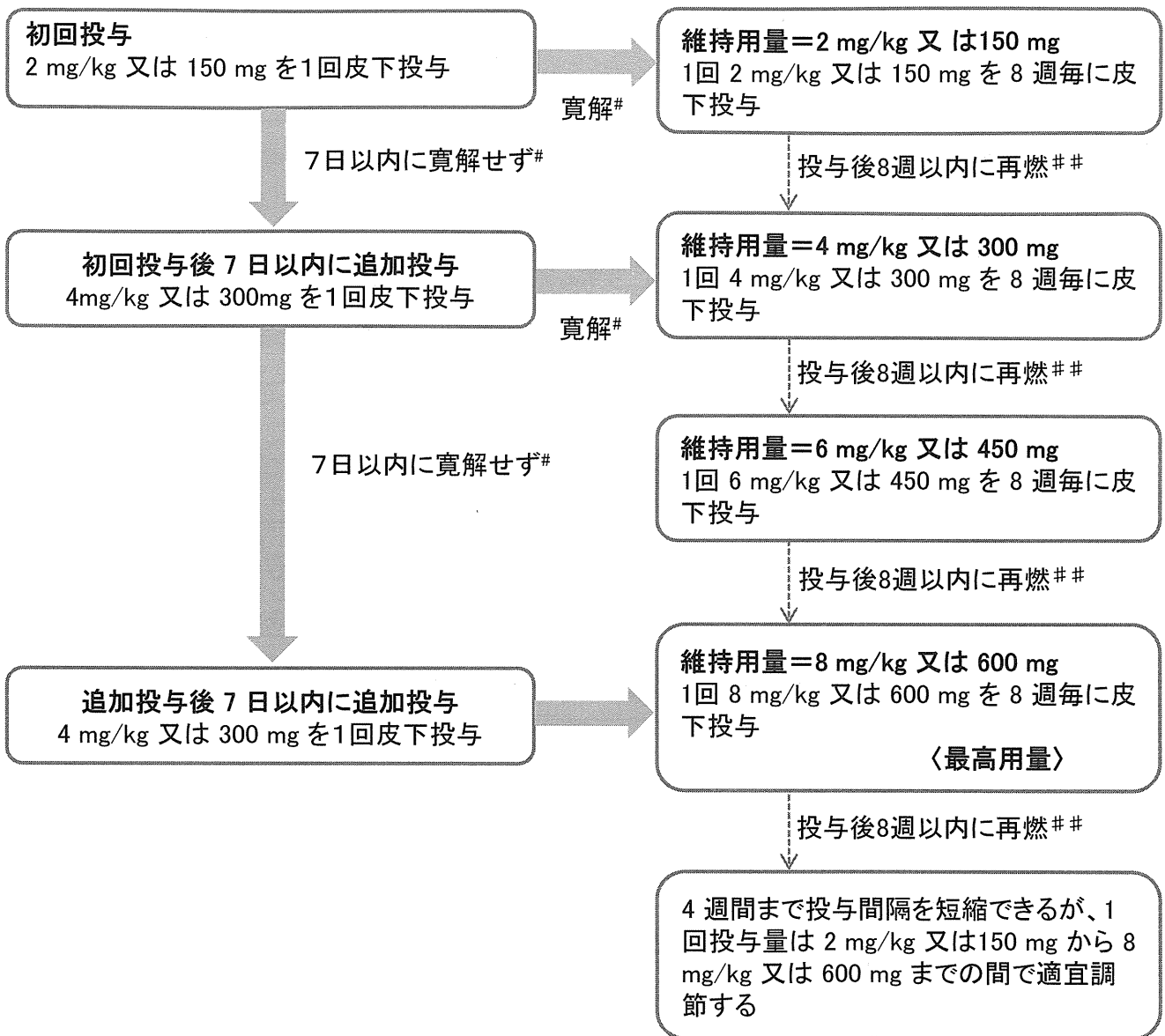
- (1) イラリス®による CAPS の治療経験がある医師によって適切な教育を受け(解説用 DVD 及びイラリス®皮下注用 150 mg の使用指針を含む)、CAPS の治療及びイラリス®の適正使用のために必要な知識を有する医師
- (2) CAPS の診断及びイラリス®の最初の維持用量の決定が上記1.の医師により行われた上で、上記医師と相談できる環境下で治療をすすめることが可能

注2):

以下のすべてに該当する

- (1) 重篤な感染症、アナフィラキシー等の緊急処置が実施可能な医療機関であること
- (2) CAPS 患者が転院する際、転院先の施設名や医師名等、連絡することが可能な医療機関であること
- (3) 全例調査に協力・契約締結が可能な医療機関であること

イラリス®治療プロトコール



#: 国内臨床試験における寛解の基準(以下の1~3をすべて満たす場合)

- 臨床的寛解
1. 医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価が軽微以下
 2. 皮膚疾患の評価^{注)}が軽微以下
- 血清学的寛解
3. CRP が 1 mg/dL 未満又は SAA が 10 µg/mL 未満

##: 国内臨床試験における再燃の基準(以下の1~2をすべて満たす場合)

- 臨床的再燃
1. 医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価^{注)}が軽度以上、又は医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価^{注)}が軽微かつ皮膚疾患の評価^{注)}が軽度以上
- 血清学的再燃
2. CRP が 3mg/dL 超又は SAA が 30 µg/mL

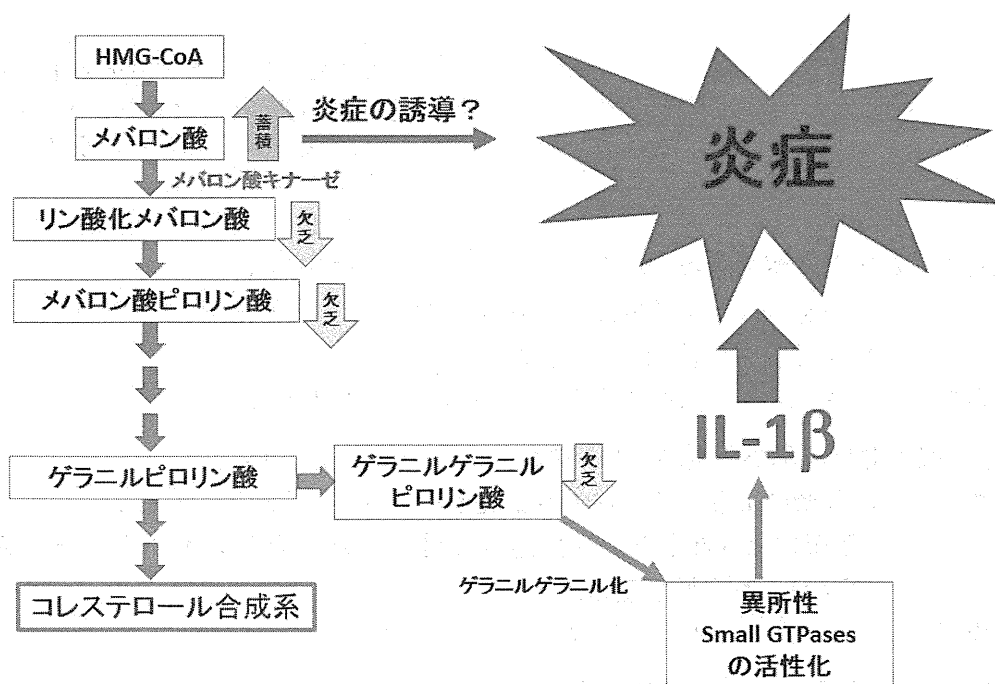
注) 評価基準: なし、軽微、軽度、中等度、重度の5段階

高IgD症候群(Hyper IgD syndrome, HIDS)/ メバロン酸キナーゼ欠損症(Mevalonate kinase deficiency, MKD)

概要・特徴： コレステロール生合成経路に関わるメバロン酸キナーゼ

(MK) の活性低下により発症する周期性発熱症候群である。典型例は乳児期早期より発症し、繰り返す発熱に皮疹、腹部症状、関節症状を伴う。最重症型はメバロン酸尿症と呼ばれ、先天奇形や重度の精神発達遅滞などの神経学的症状を伴う。炎症が惹起される詳細なメカニズムは不明であるが、メバロン酸経路の下流の代謝産物であるゲラニルゲラニルピロリン酸の短期的不足が患者の末梢血単核球におけるIL-1 β の分泌を亢進させることが判明しており、IL-1 β が本疾患の病態に関与していると考えられている。血清IgDが高値である例が多い事が疾患名の由来であるが、本邦での症例では初診時にIgDの上昇を認めない事が多く、診断には注意を要する。

メバロン酸の蓄積と、ゲラニルゲラニルピロリン酸の欠乏によるIL-1 β の上昇が炎症を惹起すると考えられている



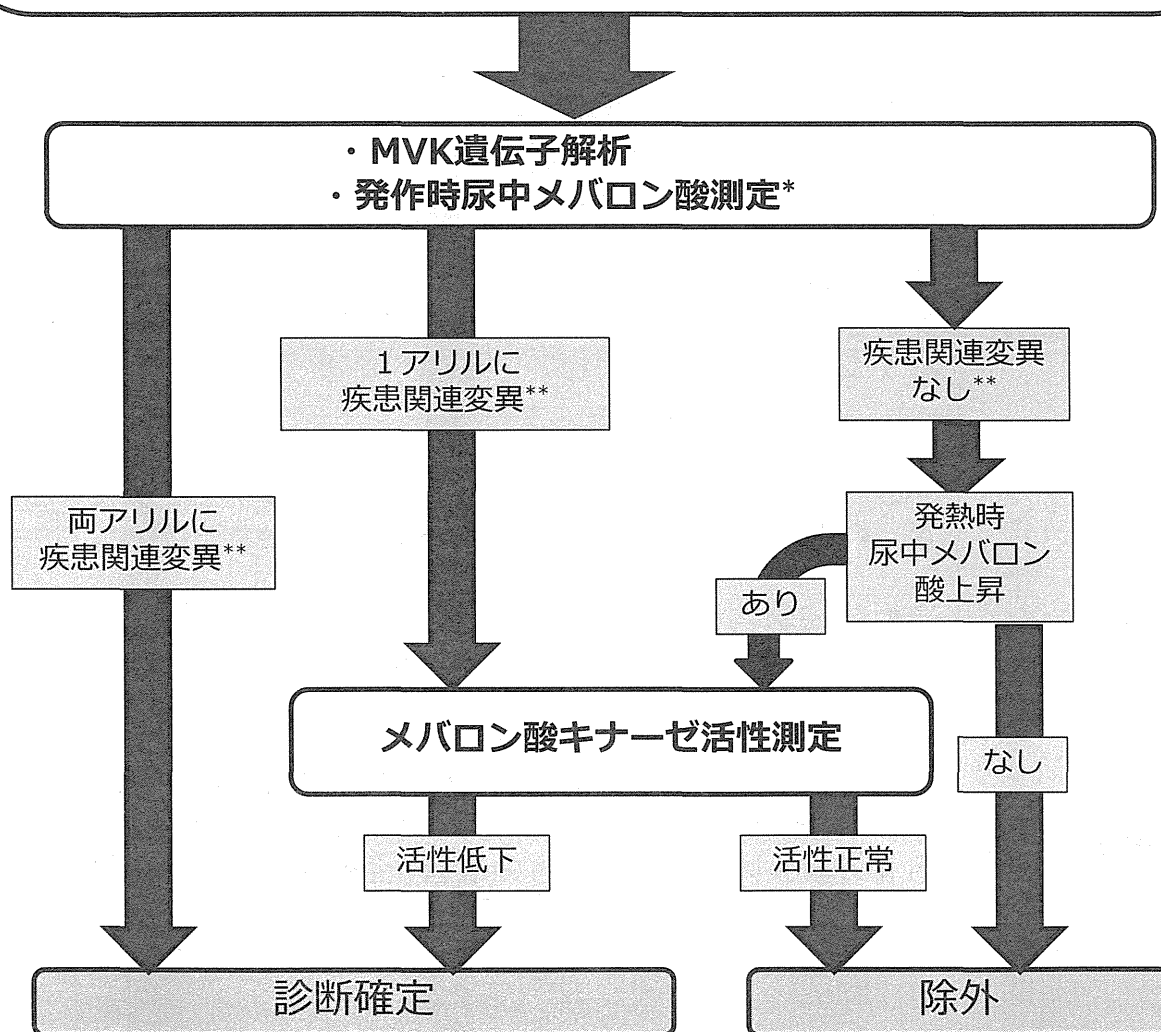
HIDS/MKDの診断フローチャート

必須条件：CRPの上昇を伴う、6ヶ月以上続く反復性発熱発作

補助項目：

- 1 6歳未満の発症
- 2 有痛性リンパ節腫脹・嘔吐・下痢の1つ以上を認める

必須条件を満たし、かつ補助項目を1つ以上を有する症例をHIDS/MKD疑い例とする。ただし、感染症、自己免疫疾患、悪性腫瘍、他の自己炎症性疾患（特にPFAPA）等、発熱の原因となる他疾患を除外する。



*2014年2月現在、測定依頼先 福井大学小児科 重松陽介先生

**疾患関連変異とは、疾患関連性が確定された変異を言う。

疾患関連変異なしには、変異があっても疾患との関連が証明されていないものや、変異がないものを含む。疾患関連性の判断に関しては、専門家に相談する。

HIDS/MKDの治療

<p>基本治療</p>	<p>非ステロイド抗炎症剤 (NSAIDs) 発熱、疼痛の緩和に一定の効果が期待されるが、発作の予防、病態の改善にはつながらない。</p> <p>発作時間欠的ステロイド投与 (PSL : 0.5-1mg/kg/day) 重症例を除くと、発作期間中のステロイド内服により発作時症状が抑えられると報告されている。</p>
<p>追加治療</p>	<p>スタチン (シンバスタチン : 0.5-2mg/kg/day) そのメバロン酸産生抑制効果により発作の予防、症状緩和に有効とされる。しかし症例によってはかえってゲラニルゲラニルピロリン酸欠乏を促進し、症状を悪化させるとの報告もある。使用前に両者を判断することはできない。</p> <p>ステロイド持続投与 炎症が遷延する重症例に用いる。長期投与に伴う合併症に留意する。</p> <p>生物学的製剤 anakinra, canakinumab, etanerceptの有効性が報告されているが、本邦に於いては現時点で保険適応がない。</p> <p>造血幹細胞移植 最重症型のメバロン酸尿症で有効との報告がある。</p>
<p>留意事項</p>	<p>症例ごとに重症度の幅が広いため、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。</p>

ブラウ症候群/若年発症サルコイドーシス

【疾患概念】

本症は、NOD2遺伝子の変異により常染色体優性遺伝形式にて発症する全身性肉芽腫性疾患である。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- κ B の自発的な転写亢進を導く機能亢進変異である。優性遺伝であるものの家族歴のない孤発例も認められる。皮膚症状・関節症状・眼症状を3主徴とするが、多くの場合症状はこの順に出現し、3主徴全てが出揃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。

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

- 四肢末梢関節に好発する無痛性関節炎であり、特に手背と足背の囊腫状の腫脹、手指足趾のソーセイジ様腫脹が特徴である。
- 早期には他動による関節可動域は制限されず、単純X線検査で骨破壊を認めない。
- 進行に伴い手指足趾PIP関節の屈曲拘縮を特徴とする関節変形を来す。
- 炎症の主座は腱鞘滑膜である。

3) 眼症状

- 進行すると失明にいたる。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。

ブラウ症候群/若年発症サルコイドーシスの診断フローチャート

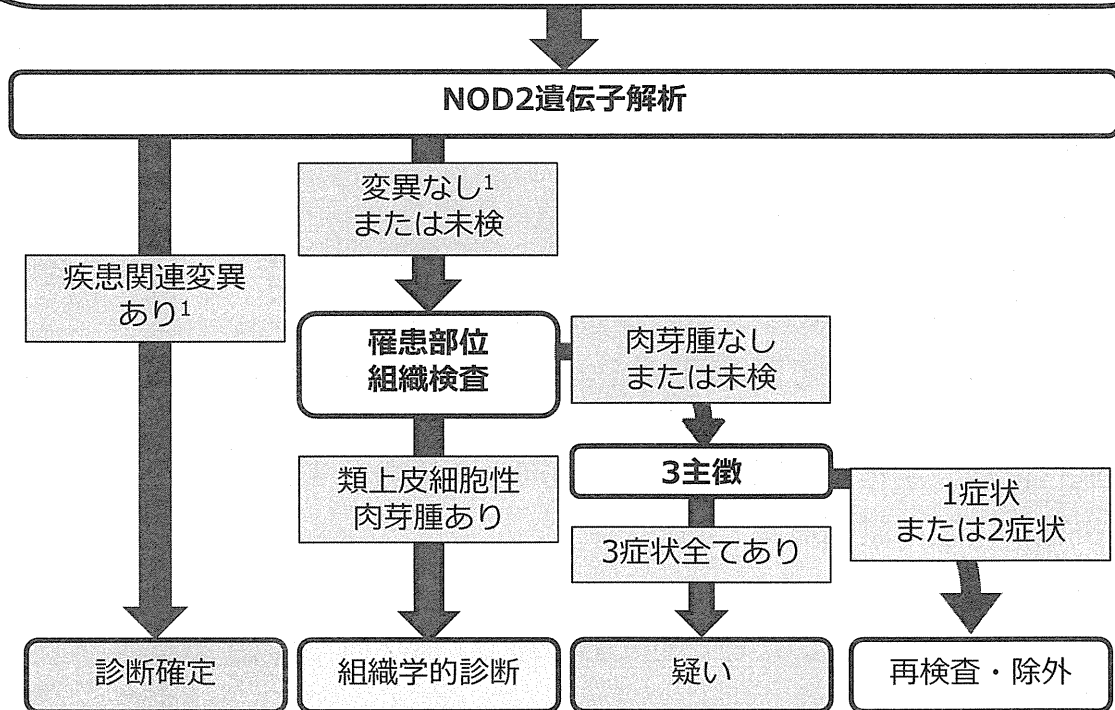
下記の3主徴の1つ以上を認める症例に対し、参考項目をふまえて診断を行う。

【3主徴】

- 1) 皮膚症状
- 2) 関節症状
- 3) 眼症状

【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。但し、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べきではない。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（家族歴を認めない場合）が出現した段階で、組織診断（組織学的診断例）あるいは遺伝子診断（確定例）を考慮することが望ましい。



1. 疾患関連変異とは、疾患関連性が確定された変異を言う。疾患関連変異なしには、変異があっても疾患との関連が証明されていないものや、変異がないものを含む。疾患関連性の判断に関しては、専門家に相談する。
2. 組織学的診断例は、3主徴が揃うかを経過観察する。
3. 組織学的診断例および疑い例において遺伝子検査未施行例は、遺伝子検査を考慮する。

ブラウ症候群/若年発症サルコイドーシスの治療

<p>基本治療</p>	<p>確立した治療法は現時点ではなく、治療は症例ごとに対症的に行われているのが現状である。</p> <p>非ステロイド抗炎症剤 (NSAIDs) 発熱、疼痛の緩和に一定の効果が期待されるが、病態の改善にはつながらない。</p> <p>ステロイド内服 弛張熱や眼病変を認める症例に用いられる。眼病変の急激な進行時において大量投与が行われる場合もある。継続投与は副作用の観点から勧められていない。</p>
<p>追加治療</p>	<p>メソトレキセート (10~15 mg/m²/week) 炎症の軽減に一定の効果があると報告されている。</p> <p>生物学的製剤 adalimumabやinfliximabにおいて症状の寛解が得られたとの報告が認められている。</p> <p>サリドマイド (初期投与2 mg/kg/day 症状に応じて増量) 発熱や眼病変に対する有効性が症例報告レベルで認められている。</p>

治療の指標

関節エコーを用いた炎症の評価が有効である可能性がある。

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

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

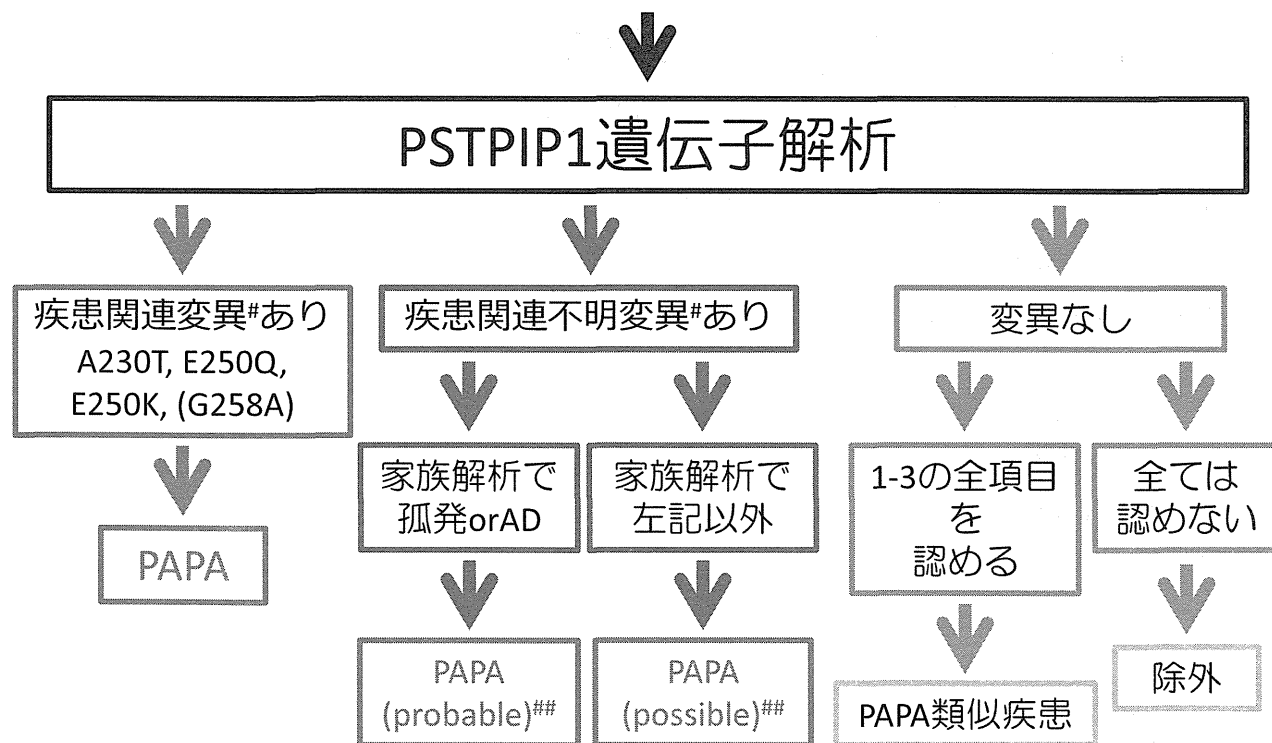
臨床的疑い例

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、重症膿腫性ざ瘡**
3. 常染色体優性遺伝を示唆する家族歴(但し、孤発例も存在する)
* 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。

参考検査所見:

特徴的なものはないが、CRP高値、血中IL-1 β 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 α 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)



#疾患関連変異とは疾患関連性が確定された変異をさす。

#遺伝子変異の疾患関連性に関しては専門家に相談する。

##今後、PSTPIP1の機能異常を検証する検査の立ち上げが必要。