

お知らせ一覧

疾患紹介 & 診療フローチャート

自己炎症性疾患とは...

家族性地中海熱

クリオピリン関連周期性発熱症候群 (CAPS)

TNF受容体関連周期性発熱症候群 (TRAPS)

高IgD症候群 (メバロン酸キナーゼ欠損症)

プラカ症候群 / 若年発症サルコイドーシス

PPAP (化膿性関節炎・悪疽性腸炎・さ瘻) 症候群

中核一帯状皮症候群

周期性発熱・アフリカ性口内炎・咽頭炎・リンパ管炎症候群 (PFAPA)

慢性再発性多発性骨髄炎 (CRMO)

診療体制

診療体制のご紹介

相談体制

ご連絡先

患者登録

患者登録システム

ご案内

生物学的診断について

患者支援機関について

リンク集

サイトマップ

HOME > 疾患紹介&診療フローチャート 高IgD症候群 (メバロン酸キナーゼ欠損症)

## 高IgD症候群 (メバロン酸キナーゼ欠損症)

疾患のご紹介

診療フローチャート

### 患者数

本邦では5症例で診断が確定しており、10名程度の潜在患者が予想される。

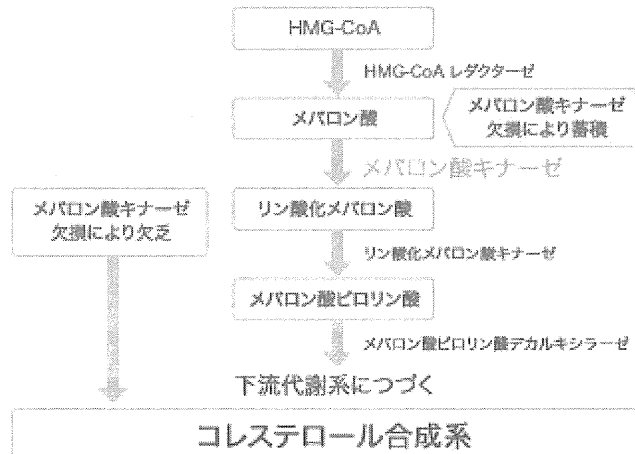
### 概要

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。誘発MK活性により、先天奇形や精神発達遅滞などの神経学的症状を伴う重症型のメバロン酸症(酵素活性1%未満)と、軽症型である高IgD症候群(同1-10%)とに分類され、両疾患を連続性のあるメバロン酸キナーゼ欠損症(MKD)として捉えるのが現在の主流である。欧州からの報告が多く、血清IgD値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。

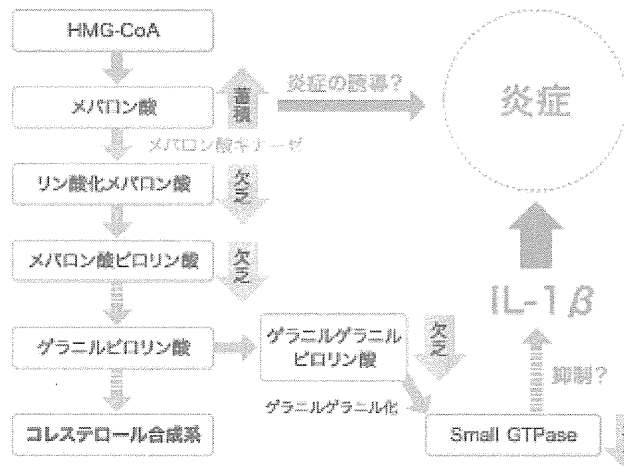
### 原因の説明

コレステロール生合成に関わるメバロン酸キナーゼ(MK)の機能低下が原因であり、メバロン酸キナーゼ遺伝子の異常による常染色体劣性遺伝形式をとる。メバロン酸キナーゼ(MK)の機能低下が周期性発熱を引き起こす分子機構に関しては、本邦に不明な点が多い。

### メバロン酸キナーゼ欠損症ではメバロン酸蓄積と下流代謝産物の欠乏が生じる



メバロン酸の蓄積とSmall GTPaseの活性低下による  
IL-1 $\beta$ 産生増加が炎症を惹起すると推定されている



●主な症状

乳児期より始まる間断性発熱発作が大きな特徴であり、発作の持続期間は4～6日が多く、頭痛、嘔吐、下痢、腹痛、リンパ節腫脹等を伴う事が多い。その他、肝脾腫、発疹、関節痛、アフト状口内炎を伴う事もある。海外からの報告では、80%以上の症例で血清IgG値の上昇を認めるとされるが、本邦での診断例の発症で初診時の血清IgG値は正常である。診断には、発熱時尿中メバロン酸測定が有用である。

メバロン酸キナーゼ活性と発熱時尿中メバロン酸  
測定が診断に有用である

	メバロン酸 キナーゼ活性 pmol/(min·mg)	発熱時 尿中メバロン酸 ( $\mu$ g/mg·Cr)	非発熱時 尿中メバロン酸 ( $\mu$ g/mg·Cr)
患者	3	67.9	11.3
健常ボランティア	148 ±30	-	0.079 ±0.012

(尿中メバロン酸: 福井大学小児科 重松隆介先生により測定)

●主な合併症

髄膜炎に続発する硬膜内膿瘍、関節拘縮、アジイドーシスなどが認められ、重症例では精神発達遅滞や廃業を合併する症例も存在する。又、乳児期からの発熱発作による学習の遅れも半数の症例で認められ、社会的機能への障害も認められる。

●主な治療法

本疾患の具体的な治療法は未だ定まっていないが、発作時の副腎皮質ホルモン(短期的全身投与)が多くの症例で有効とされており、メバロン酸の合成に関わるHMG-CoA還元酵素を阻害するスタチンも一定の患者に対して有効である。近年、抗IL-1薬であるアナキニラや抗TNF- $\alpha$ 薬であるエタネルセプトの有効例が報告されている。根治療法としての造血幹細胞移植も海外では報告されている。

●担当

司合 明彦、平塚 俊男

●疾患のご紹介

●診療フローチャート

PIDJ

Kansai Onkai Hospital



京都大学大学院医学研究科  
発達小児科学

HOME

Autoinflammatory Disease Web Site

お知らせ一覧

疾患紹介 & 診療フローチャート

自己炎症性疾患とは...

家族性地中海熱

クリオピリン関連周期性発熱症 (CAPS)

TNF受容体関連周期性発熱症 (TRAPS)

高IgD症候群 (MAYON酸キナーゼ欠損症)

ブラウ症候群 / 若年発症サルコイドーシス

PAPA (化膿性関節炎・重症性眼疾患・皮膚) 症候群

中核一過性症候群

周期性発熱・アフリカ性口内炎・咽頭炎・リンパ管炎症候群 (PFAPA)

慢性再発性多発性骨髄炎 (CRMO)

診療体制

診療体制のご紹介

相談体制

ご連絡先

患者登録

患者登録システム

ご案内

生物学的製剤について

患者支援制度について

リンク集

サイトマップ

HOME > 疾患紹介 & 診療フローチャート「ブラウ症候群 / 若年発症サルコイドーシス」

## ブラウ症候群 / 若年発症サルコイドーシス

疾患のご紹介

診療フローチャート

### 患者数

本邦における推定患者数は50名程度と思われる。

### 概要

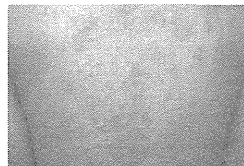
NOD2遺伝子の変異により、皮膚、関節、眼に肉芽腫を主す疾患であり、遺伝性により家族性発症する症例をブラウ症候群、偶発例を若年発症サルコイドーシスと呼ぶが、本質的には同一疾患である。自然免疫に関与する分子の異常により発症する自己炎症性疾患に分類されるが、適切な診断を受ける機会がなく、治療介入が遅れる症例が多い。

### 原因の解明

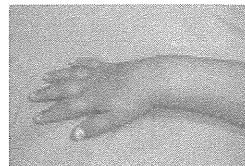
2001年にNOD2の恒常活性化型変異がブラウ症候群の原因である事が確認され、その後ほぼ同一の臨床症状を呈するが遺伝性の明らかでない若年発症サルコイドーシスに於いても、NOD2の恒常活性化型変異が確認された。しかし、NOD2の遺伝子異常がNF- $\kappa$ Bの活性化を誘導し、肉芽腫性炎症を引起こす機構は明らかになっていない。

### 主な症状

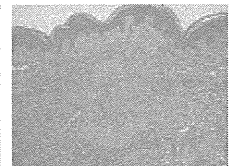
皮疹(紅癬を伴う充実性丘疹)、関節症状(腱鞘炎)、眼症状(全眼球性ぶどう膜炎)を3主徴とし、4歳以前に発症する症例が多い。また皮疹、関節症状、眼症状という順番に発症する事が多い。組織学的には非乾酪性類上皮細胞肉芽腫、巨細胞性肉芽腫を特徴とする。成人のサルコイドーシスに特徴的とされる肺門部リンパ管腫は認めない。



皮疹



関節の表層性腫脹



皮膚生検の組織所見(H-E染色)

### 主な合併症

関節症状の進行に伴い視力や物感をきたし、眼症状の進行による失明の可能性がある。

### 主な治療法

進行例には主に副腎皮質ステロイドの内服が行われており、対症療法に留まるものの、眼症状の進行抑制にある程度有効する。その他、症例報告レベルではあるが、サリドマイドや抗TNF- $\alpha$ 薬剤の使用例も報告されている。

### 担当

神戸直香

疾患のご紹介

診療フローチャート



京都大学大学院医学研究科  
発達小児科学

お知らせ一覧

疾患紹介 & 診療フローチャート

自己炎症性疾患とは...

家族性地中海熱

クリオピリン関連周期性発熱症 (CAPS)

OTNF受容体関連周期性発熱症 (TRAPS)

高IgD症候群 (Xリン酸キナーゼ欠損症)

ブラスチック病 / 若年発症サルコイドーシス

PAPA(化膿性関節炎・壊疽性膿皮症・ざ瘡)症候群

中核—西村症候群

周期性発熱・アブク性口内炎・咽頭炎・リンパ管炎症候群 (PFAPA)

慢性再発性多発性骨髄炎 (CRMO)

診療体制

診療体制のご紹介

相談体制

ご連絡先

患者登録

患者登録システム

ご案内

生物学的表型について

患者支援制度について

リンク集

サイトマップ

HOME > 疾患紹介&診療フローチャートPAPA(化膿性関節炎・壊疽性膿皮症・ざ瘡)症候群

## PAPA(化膿性関節炎・壊疽性膿皮症・ざ瘡)症候群

疾患のご紹介

診療フローチャート

### 患者数

本邦で3例の確定例があり、数名の潜在患者がいると思われる。

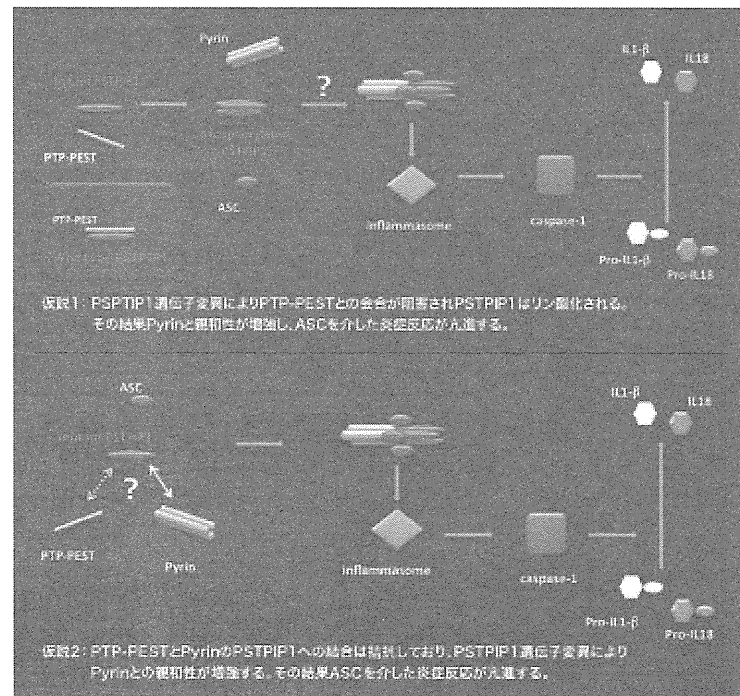
### 概要

1997年に報告された、常染色体劣性遺伝形式をとる稀な自己炎症性疾患であり、無菌性化膿性関節炎を臨床像の主体とし、壊疽性膿皮症と周期性ざ瘡を伴う事の特徴とする。

### 原因の解明

2002年、16q24に位置するPSTPIP1 (proline serine threonine phosphatase-interacting protein 1)遺伝子の変異が原因である事が報告されたが、詳細な発症機構については解明されていない。PSTPIP1はピリン (Pyrin) に結合する蛋白であるが、変異によりこの結合が亢進する事が知られており、結合亢進により結果的にピリンの抗炎症作用が減弱する事が原因ではないかと考えられている。

### 推定されているPAPA症候群の病法





●**主な症状**

無菌性の化膿性関節炎を主体とし、壊死性膿反症、血腫性疼痛を伴う。関節炎は幼少期より発症し再発性である。思春期に近づく頃より反痛症状が前面に出る様になり、10歳前後より無菌性の膿血性膿反症が下状を中心に認められるようになり、再発性で次第に潰瘍性変化が強くなる。思春期以降には血腫性疼痛を繰り返す様になる。その他、注射部位の膿瘍形成や過敏性腸症候群、アフタ性口内炎が認められる事もある。

●**主な合併症**

繰り返す関節炎による関節破壊・拘縮が問題となる。

●**主な治療法**

副腎皮質ステロイド剤が用いられるが、長期的な使用による副作用の発現が問題となる。抗IL-1製剤や抗TNF- $\alpha$ 製剤の有効例も報告されている。

●**担当**

森尾 文彦

● [疾患のご紹介](#)

● [診療フローチャート](#)

PIDJ



京都大学大学院医学研究科  
発達小児科学

自己炎症性疾患サイト

・サイト運営組織：京都大学大学院医学研究科発達小児科学

AutoInflammatory Disease Web Site

● [Page Top](#)

Copyright © AutoInflammatory Disease Web Site. All Rights Reserved.

お知らせ一覧

疾患紹介 & 診療フローチャート

自己炎症性疾患とは...

家族性地中海熱

クリオピリン関連周期性発熱症候群 (CAPS)

TNF受容体関連周期性発熱症候群 (TRAPS)

高IgD症候群 (オゾン敏感キナーゼ欠損症)

プラウ症候群 / 若年発症サルコイドーシス

OPAPA (巨噬性関節炎・腸炎性眼炎・皮膚) 症候群

中條一西村症候群

周期性発熱・アフリカ性口内炎・関節炎・リンパ節炎症候群 (PFAPA)

慢性再発性多発性骨髄炎 (CRMO)

診療体制

診療体制のご紹介

相談体制

ご連絡先

患者登録

患者登録システム

ご案内

生物学的薬剤について

患者支援制度について

リンク集

サイトマップ

HOME > 疾患紹介&診療フローチャート「中條一西村症候群」

## 中條一西村症候群

疾患のご紹介

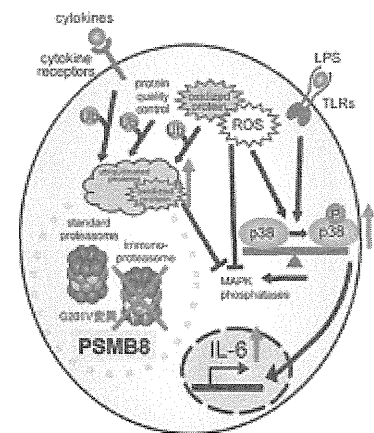
診療フローチャート

●患者数 国内に10例程度。大半が30-40歳代だが、幼児例も存在する。

●概要 慢性反復性の炎症と進行性のやせ・消耗を特徴とする、特異な遺伝性自己炎症性疾患であり、1939年の中條、1980年の西村の報告以来、和歌山・奈良を中心とした関西と関東・東北から、これまでに40例近い報告がある。幼小児期に痛風様反疹にて発症し、結節性紅斑様反疹や周期性発熱を繰り返しながら、次第に長く伸び立った指、顔面と上肢を主体とする部分的腫脹筋内疼痛が進行する。本邦特発とされたが、2010年に欧米・中東から報告されたJMP症候群・CANDLE症候群と臨床的に類似し、2010年から2011年にかけて報告された遺伝子変異の発見により、いずれも免疫プロテアソーム機能不全症であることが明らかとなった。

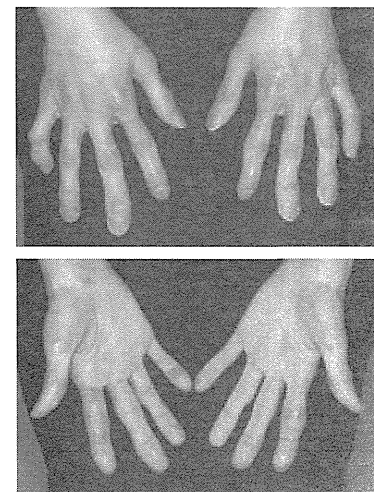
●原因の解明 免疫プロテアソームのβ5i サブユニットをコードするPSMB8 遺伝子のホモ変異による。この変異によってプロテアソーム複合体による細胞内蛋白質分解機能が低下し、細胞内にユビキチン化・酸化蛋白質が蓄積する結果、炎症や組織変性が起こると考えられる。検索し得た本邦患者全てに同じ変異を認め、強い創始者効果を得た。なおJMP症候群のすべてとCANDLE症候群の多くの症例にPSMB8 遺伝子の異なるホモ変異が見出された。

### 中條一西村症候群の病態



●主な症状 幼小児期に手足の痛風様反疹にて発症し、その後結節性紅斑様反疹が全身に出現したり、周期性発熱や炎症症状を繰り返すようになる。次第に特徴的な長く伸び立った指と、顔面と上肢を主体とする部分的腫脹筋内疼痛、やせが進行し、手指や肘関節の骨化病変を来す場合がある。早期より腎臓腫と大腸癌発症の石灰化を伴い、LDH、CPK、CRP やAA アミロイドが高値で、進行すると自己抗体が陽性になることがある。呼吸障害や心機能低下のために早世する症例もある。

### 特徴的な長く伸び立った指



●**主な合併症** 手指や肘関節の屈曲拘縮、やせ、筋力低下、肺・心臓・肝臓機能低下など。

●**主な治療法** 標準的治療法はない。ステロイド内服が行われ、発熱、皮疹などの炎症の軽減には有効だが、薬毒ややせには無効である。むしろ長期内服による成長障害、代償性肥満、緑内障、骨粗鬆症など弊害も多い。

●**担当** 金澤 伸雄

● [疾患のご紹介](#)

● [診療フローチャート](#)

PIDJ



京都大学大学院医学研究科  
発達小児科学

自己炎症性疾患サイト [サイト運営総括：京都大学大学院医学研究科発達小児科学](#)

Autoinflammatory Disease Web Site

● [Page Top](#)

Copyright © Autoinflammatory Disease Web Site. All Rights Reserved.

HOME

Autoinflammatory Disease Web Site

お知らせ一覧

疾患紹介 & 診療フローチャート

自己炎症性疾患とは...

家族性地中海熱

クリオピリン関連周期性発熱症候群 (CAPS)

TNF受容体関連周期性発熱症候群 (TRAPS)

高熱D症候群 (M/ロシ酸キナーゼ欠損症)

アプカ症候群 / 五年発症サルコイドーシス

PAPA(化膿性関節炎・重症性腸炎・さ瘤)症候群

中核-西村症候群

周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・リンパ節炎症候群 (PFAPA)

慢性再発性多発性骨髄炎 (CRMO)

診療体制

診療体制のご紹介

相談体制

ご連絡先

患者登録

患者登録システム

ご案内

生物学的薬物について

HOME > 疾患紹介&診療フローチャート「周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・リンパ節炎症候群(PFAPA)」

## 周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・リンパ節炎症候群(PFAPA)

疾患のご紹介

診療フローチャート

●患者数 不明であるが、他の周期性発熱症候群と比較して多い疾患である。

●概要 周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・頸部リンパ節炎を主症状とし、主に幼児期に発症する。最も頻度の高い非遺伝性の自己炎症性疾患である。幼児期以降に発症するPFAPA症例も報告されている。

### PFAPA症候群の診断基準

#### PFAPA症候群の診断基準

- ① 幼少期に発症し規則的に反復する発熱である(5歳未満で発症)
- ② 上気道感染症を除外できる体質的な症状であり、以下の症状のうち少なくとも1つをともなう
  - a) アフタ性口内炎
  - b) 頸部リンパ節炎
  - c) 咽頭炎
- ③ 周期性好中球減少症が除外される
- ④ エピソードの間欠期は完全に症状が消失する
- ⑤ 発育・発達 は正常である

参考文献: Thomas KT et al, J Pediatr, 1999

●原因の解明 病因・病態は殆ど解明されておらず、他の多くの自己炎症性疾患と異なり、明らかな遺伝性は認められない。

◎患者支援制度について

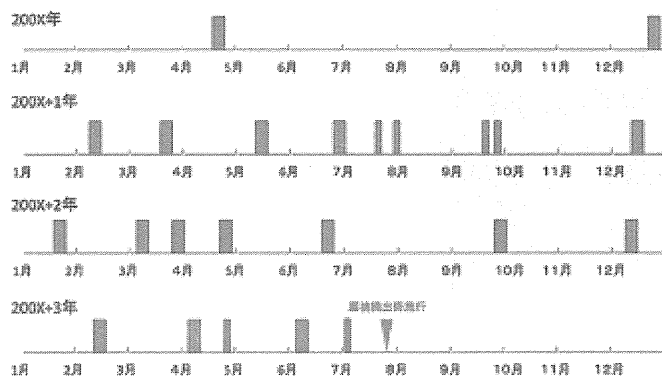
◎リンク集

◎サイトマップ

#### ◎主な症状

通常3～6日間続く間歇性発熱発作が主症状であり、アフト性口内炎・咽部リンパ管炎、咽頭炎などの随伴所見の熱つかを知める。発作は3～8週間毎に繰り返し、間欠期には全く無症状である。

#### PFAPA症候群症例の発熱の経過(例)



#### ◎主な合併症

基本的に予後は良好であり、通常4～5年程で治癒し成長・発達障害も認めない。

#### ◎主な治療法

有効性が最も高いのは発作時の副腎皮質ステロイド剤の投与であるが、発作間隔を短縮し、次の発作が早く発作する、発熱以外の症状が残存する場合があるなどの問題もある。その他、ヒスタミンH2受容体拮抗薬であるシメチジンや、ロイコトリエン拮抗薬が一部の症例に有効であることが示されている。内科的治療に抵抗する症例には扁桃摘出術が行われ、高い有効性(寛解率70～80%)が示されている。

#### ◎担当

大西 秀典、近藤 直英

◎疾患のご紹介

◎診療フローチャート

PIDJ

Kasa DMExTel



京都大学大学院医学研究科  
発達小児科学

自己炎症性疾患サイト  
Autoinflammatory Disease Web Site

◎サイト運営組織：京都大学大学院医学研究科発達小児科学

◎Page Top

Copyright © AutoInflammatory Disease Web Site. All Rights Reserved.



お知らせ一覧

疾患紹介 & 診療フローチャート

自己炎症性疾患とは...

家族性地中海熱

クリオピリル関連周期性発熱症候群 (CAPS)

TNF受容体関連周期性発熱症候群 (TRAPS)

高IgD症候群 (カイトン酸キナーゼ欠損症)

ブラク症候群 / 若年発症サルコイドーシス

PPA (化膿性関節炎・悪疽性膿皮症・さ瘤) 症候群

中骨一嚢柱症候群

周期性発熱・アフト性口内炎・咽頭炎・リンパ節炎症候群 (PFAPA)

慢性再発性多発性骨髓炎 (CRMO)

診療体制

診療体制のご紹介

相談体制

ご連絡先

患者登録

患者登録システム

ご案内

生物学的製剤について

患者支援制度について

リンク集

サイトマップ

HOME > 疾患紹介&診療フローチャート「慢性再発性多発性骨髓炎(CRMO)」

## 慢性再発性多発性骨髓炎(CRMO)

疾患のご紹介

診療フローチャート

●患者数 稀な疾患であり、本邦での患者数は不明である。

●概要 小児期から青年期にかけて発症する、無菌性化膿性骨髄炎を主体とする疾患であり、痛みを伴う骨髄炎が多発し、寛解と増悪を繰り返す。草紙腫瘍症などの皮膚症状を合併する事も多く、SAPHO症候群も同一病機と考えられている。この他、尋常性乾癬、炎症性腸疾患等を合併する事も多い。2歳以下でCRMOを発症し、先天性赤血球異形成貧血とSweet症候群などの皮膚炎を呈し、常染色体劣性遺伝形式をとる疾患をMajeed症候群と呼び、LPIN2遺伝子の異常が原因である事が判明している。

●原因の解明 CRMOの病態生理は不明であるが、双生児での検討などから遺伝的な原因が確認されており、悪性遺伝子座が18q21.3-22にある事が確認されている。Majeed症候群の原因がLPIN2遺伝子の変異である事は判明しているが、発症の機構は未だ不明である。

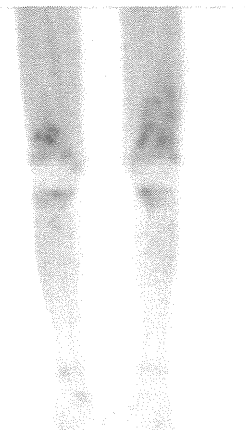
●主な症状 痛みを伴う無菌性の骨髄炎が多発し、寛解と増悪を繰り返す。症状は、数日で軽快する場合から、数年に及ぶ事もある。長管骨骨幹部や鎖骨に起こりやすく、骨性、骨髄、軟骨、下顎骨などにも認められる。画像検査では骨溶解と骨硬化像が認められる。皮膚症状としては、草紙腫瘍症や乾癬、Sweet症候群、悪疽性膿皮症などが報告されている。Majeed症候群では、先天性赤血球異形成貧血を合併する。

単純CT



両側大腿骨遠位骨幹から骨幹部にかけて骨質性病変を認め、周囲を取り囲む骨硬化像も認められる。

FDG-PET



CTで認められた病変部位に比較的高い取り込みを認める。