

システマティックレビューチーム

(系統的レビュー担当)

国立成育医療研究センター研究所 政策科学研究部

森 臨太郎、盛一 亨徳、大田 えりか

京都大学医学部附属病院小児科特定病院助教

河合 朋樹

(検索担当)

国立成育医療研究センター研究所 政策科学研究部

瀬川 美和子、片岡 智恵美、芹澤 優子

疾患現状書

②Muckle-Wells 症候群

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、アミロイドーシスなどを合併する。骨変形はきたさないが、中枢神経系の症状はしばしば認められる。

③新生児期発症多臓器系炎症性疾患/慢性乳児神経皮膚関節症候群(NOMID/CINCA 症候群)

蕁麻疹様皮疹、中枢神経系病変、関節症状を 3 主徴とし、これらの症状が乳児期早期に出現し、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、アミロイドーシス等多彩な症状がみられる。

4. 診断⁵⁾⁶⁾

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、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の除外は必要である小児慢性特定疾患審査基準用に作成された CAPS 診断基準、および平成 24 年度厚生労働省：「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」の研究班における CAPS 診療フローチャートでは以下の診断手順が提示されている。

【診断手順】

NLRP3 遺伝子検査を行い、以下の①ないし②を満たした患者をクリオピリン関連周期熱症候群と診断する。

① *NLRP3* 遺伝子に疾患関連変異を認める。

② *NLRP3* 遺伝子に疾患関連変異が同定されないが、以下の a) b) 2 項目のいずれも認める。

a) 乳児期発症の持続性の炎症所見

b) 骨幹端過形成、蕁麻疹様皮疹、中枢神経症状（うっ血乳頭、髄液細胞増多、感音性難聴のいずれか）の 3 項目のうち 2 項目を満たす。

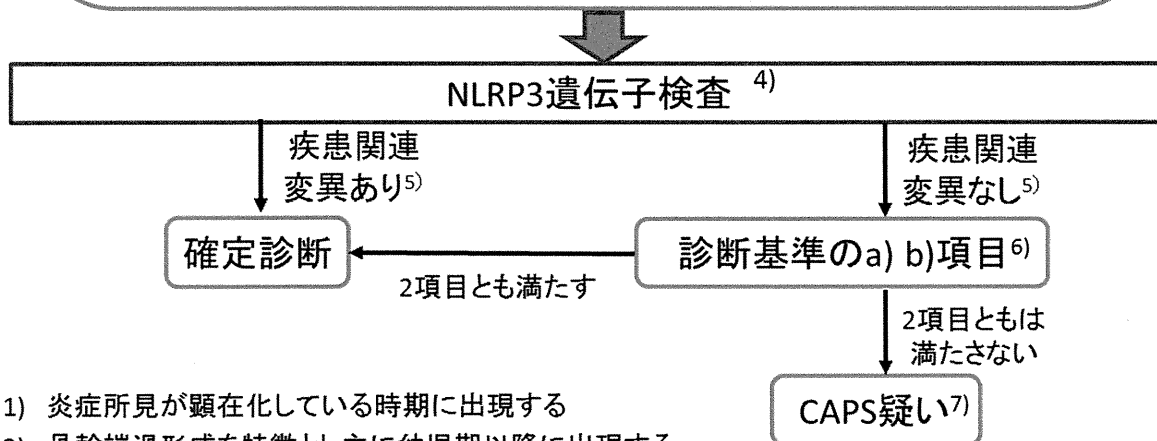
（診断手順についての補足）

3 割程度の患者に *NLRP3* モザイク変異を認めることが知られており、遺伝子検査は *NLRP3* モザイク検査まで含めて行う。

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。

病型	軽症 → 重症		
	FCAS	MWS	NOMID/CINCA症候群
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



- 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) a) 乳児期発症の持続性の炎症所見
b) 骨幹端過形成、蕁麻疹様皮疹、中枢神経症状(うっ血乳頭、髄液細胞増多、感音性難聴のいずれか)の3項目のうち2項目を満たす。
- 7) 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

5. 治療⁶⁾

有効とされる治療のうち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/CINCA 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®）の導入が考慮されている。

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)}で使用することが要求されている。

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してよい。

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

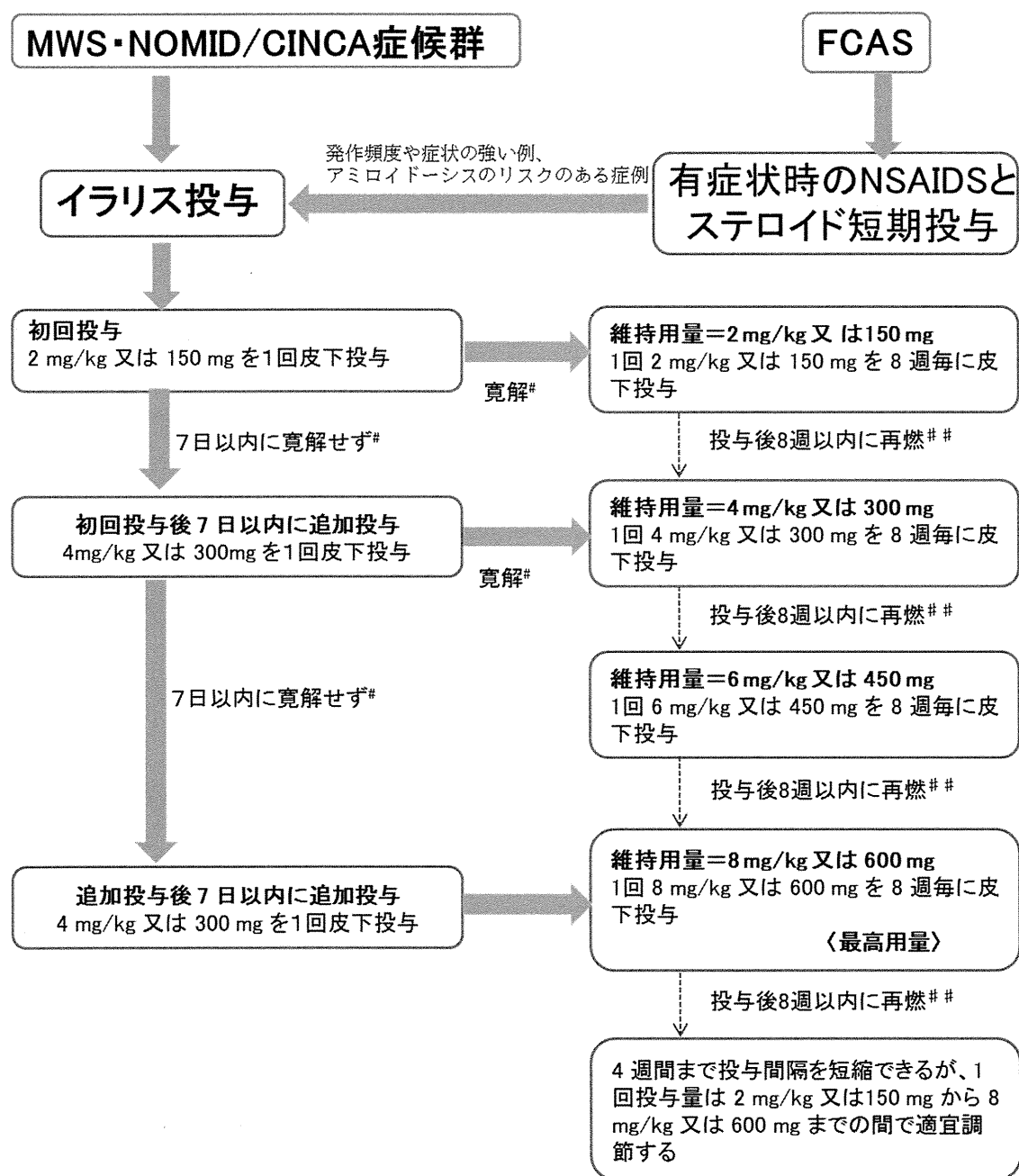
- (1) イラリス®による CAPS の治療経験がある医師によって適切な教育を受け（解説用 DVD 及びイラリス®皮下注用 150 mg の使用指針を含む）、CAPS の治療及びイラリス®の適正使用のために必要な知識を有する医師
- (2) CAPS の診断及びイラリス®の最初の維持用量の決定が上記 1. の医師により行われた上で、上記医師と相談できる環境下で治療をすすめることが可能

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

Cryopyrin-associated periodic syndrome 治療フローチャート



#: 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 mg/mL 未満

##: 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 mg/mL

注) 評価基準： なし、軽微、軽度、中等度、重度の 5 段階

6. 予後

NOMID/CINCA 症候群；症例により程度の差はあるが、未治療もしくはステロイド・NSAIDs などの古典的な対症療法のみの場合、感染・アミロイドーシスなどのため 20%程度が成人に達する前に死亡するとされる⁷⁾。

MWS；感音性難聴が 2/3 の症例で小児期後期に発症し、成人期を通して進行する⁸⁾とともに、未治療の場合、25%に全身性アミロイドーシスを合併し、成人期に腎不全に至る可能性がある⁹⁾。

FCAS；NOMID/CINCA 症候群・MWS に認められるような中枢神経の炎症や骨変形・難聴は来さないが、約 2%程度に続発性アミロイドーシスを来すとされる¹⁰⁾。

7. 重症度分類

図 1 の重症度分類によるが、明確に区別できない場合もある。

1) Hoffman HM et al. : Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet* 29, 301-305, 2001

2) Feldmann J et al. : Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes. *Am J Hum Genet* 71, 198-203, 2002

3) 難病情報センター 難治性疾患研究班情報 (研究推奨分野) Cryopyrin (クリオピリン) 周期熱症候群 (平成 23 年度) <http://www.nanbyou.or.jp/entry/2316>

4) Laetitia A et al. : NALP3 forms an IL-1 β -processing inflammasome with increased activity in Muckle-Wells autoinflammatory disorder, *Immunity* 20, 319-325, 2004

5) 難病認定基準

6) 平成 24 年度厚生労働省：「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」の研究班における診療フローチャート

7) Preiur AM et al. : A chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndrome. A specific entity analysed in 30 patients. *Scand J Rheumatol Suppl* 66: 57-68, 1987

8) Jasmin B et al. : Hearing loss in Muckle-Wells syndrome. *Arthritis Rheum* 65 : 824-831, 2013

9) Aganna E et al. : Association of mutations in the NALP3/CIAS1/PYPAF1 gene with a broad phenotype including recurrent fever, cold sensitivity, sensorineural deafness, and AA amyloidosis. *Arthritis Rheum* 46 : 2445-2452, 2002

10) Hoffman HM et al. : Familial cold autoinflammatory syndrome: phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever. *J Allergy Clin Immunol* 108: 615-620, 2001

疾患現状

メバロン酸キナーゼ欠損症 (MKD: Mevalonate Kinase Deficiency)

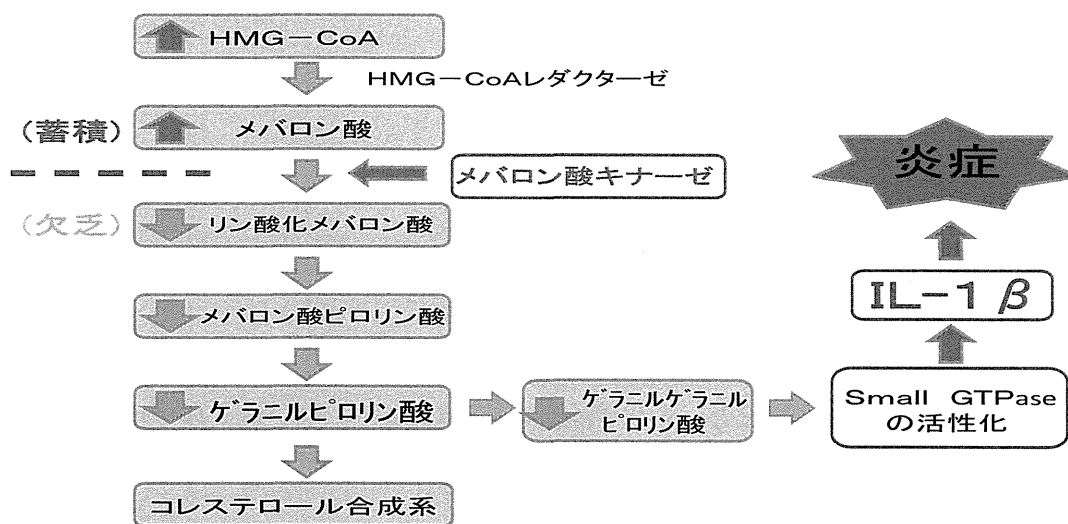
1. 疾患概要

メバロン酸キナーゼ欠損症 (MKD) は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(MVK)の活性低下により発症する自己炎症性疾患である。常染色体劣性遺伝形式をとり、乳児期早期に発症し、繰り返す発熱に皮疹、腹部症状、関節症状などを伴う。最重症型のメバロン酸尿症では、先天奇形や精神発達遅滞などの症状を伴う。欧州では血清 IgD 高値が多く例で見られることが疾患名の由来であるが、本邦での症例では初診時に IgD の上昇を認めないことも多く、診断には注意を要する。また欧州に比べて本邦では重症例の割合が高い傾向にある。欧州では数百人程度の患者が認められ、本邦の推定患者数は 10-20 名程度である。

2. 原因

疾患関連遺伝子は、コレステロール生合成に関わるメバロン酸キナーゼ(MK)をコードする *MVK* 遺伝子である。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。

【メバロン酸キナーゼ活性の低下と炎症の関連】



『Stojanov S, Curr Opin Rheumatol ; 2005』 を改編

3. 臨床像

多くは乳児期早期に腹部症状や、関節症状、リンパ節腫脹などを伴う周期性発熱という形で発症する。発熱には、ワクチン接種や外傷などの誘因を伴うことがある。以下に主な発熱時の随伴症状を挙げる。

(i) リンパ節腫脹

(ii) 皮疹：丘疹や紅斑が多く、膨疹や紫斑を伴うこともある。

(iii) 腹部症状：腹痛、下痢、嘔吐などが認められる。

(iv) 関節症状：多くは膝関節や足関節など大関節を中心とした関節痛や関節炎である。

(v) その他：口腔内アフタや直腸潰瘍など粘膜症状を認めることがある。

4. 診断

発症初期には感染症と区別することは困難である。上記の随伴症状を伴わないことも多いため繰り返す発熱や、炎症所見が陰性化しない症例では、本疾患の可能性を考慮すべきである。川崎病や悪性疾患、自己免疫疾患、周期性好中球減少症を含めた免疫不全症の鑑別が必要である。自己炎症性疾患の中では家族性地中海熱や TNF 受容体関連周期熱症候群、PFAPA が類似した臨床像を呈することがあり、除外が必要である。

以下に小児慢性特定疾患の認定に使用されている診断基準、および平成 24 年度厚生労働省：「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」の研究班の高 IgD 症候群診療フローチャートにおける診断手順を記載する。

【小児慢性特定疾患認定基準】

必須条件：CRP の上昇を伴う、6 か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

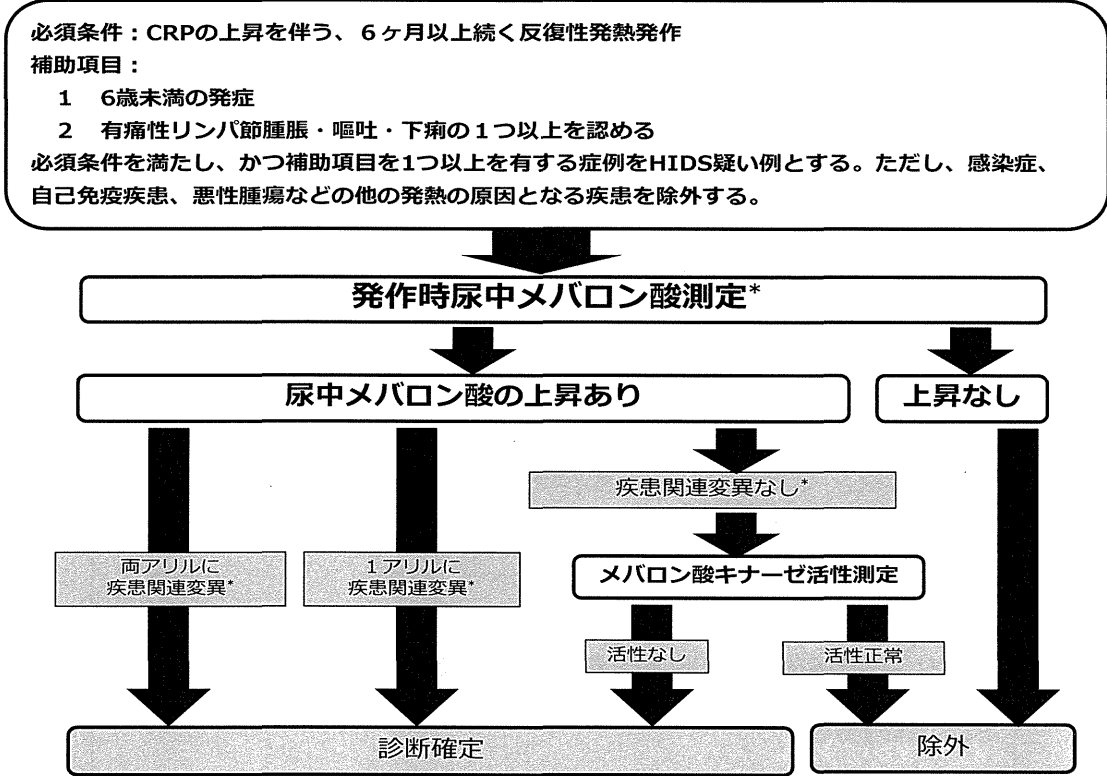
必須条件を満たし、かつ補助項目を 1 つ以上有する症例を MKD 疑い例とする。疑い例では遺伝子検査を行い、MKD の確定診断を行う。認定基準として以下の 3 項目のうち、どれかに該当すること。

1) MVK 遺伝子検査にて両アレルに疾患関連変異を認める。

2) MVK 遺伝子検査にて片方のアレルのみに疾患関連変異を認め、発熱時尿中メバロン酸高値を示す。

3) MVK 遺伝子検査にて疾患関連変異を認めないが、発熱時尿中メバロン酸高値且つ、MK 活性が 10%未満である。

平成 24 年度厚生労働省：「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」の研究班における高 IgD 症候群診断手順



※疑わしい症例で、尿中メバロン酸が陰性の場合には複数回測定する必要がある。

※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。

5. 治療

症例ごとに臨床症状に応じて薬物治療を開始し、患者の成長障害・臓器障害の改善、QOLが保たれることを目標に治療薬を調整する。以下に平成24年度厚生労働省：「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」の研究班の高IgD症候群診療フローチャートにおける治療手順を記載する。

平成24年度厚生労働省：「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」の研究班における高IgD症候群診療フローチャートの治療手順

<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。 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>	<ul style="list-style-type: none"> ・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。 ・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。 ・生物学的製剤 2014年現在、国内では保険適応外であるが、主に下記の生物学的製剤が使用されている。 抗IL-1β療法: アナキンラ、カナキマブの使用報告がある。 多くの報告例で有効性が確認されている 抗TNF-α療法: エタネルセプトの使用報告があるが、抗IL-1β療法に比べて報告例は少ないが、有効性が確認されている。 ・造血幹細胞移植 最重症型のメバロン酸尿症で施行され、有効との報告がある。

6. 予後

比較的患者数の多い欧州の報告では、多くの MKD 患者では年齢とともに発作回数が減少し、完全寛解を得ることもある。一方、最重症のメバロン酸尿症患者では全身性炎症反応症候群で 40%は乳児期に死亡する。全身性のアミロイドーシスは 3%程度に認め、また 6%に筋血管脂肪腫を認める。近年、免疫抑制剤の使用によらず肺炎・髄膜炎・敗血症等の重症感染症を 20%以上の患者に認めることから、免疫能の低下も示唆されている。ただし、重症感染症による死亡例は稀である。乳児期からの発熱発作による学習の遅れが約半数の患者で見られ、20%程度が高等教育を修了出来ていない。また、26.4%の患者が成人後も職に就くことができず、社会生活に支障を来たしているとの報告がなされている。

7. 重症度分類

先天奇形や精神発達遅滞を認める最重症のメバロン酸尿症を除くと、重症度分類は定まっていない。

疾患現状

Blau 症候群/若年発症サルコイドーシス

1. 疾患概要

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。

2. 原因

NOD2 遺伝子の変異による NF- κ B の自発的な転写亢進による炎症機転が推測されているが、詳細な機序については解明されていない。

3. 臨床像

3 主徴として、皮膚症状、関節症状、眼症状を認め、多くの場合、この順に出現する。通常、5 歳未満で発症する症例が大部分をしめる。皮膚症状としては、充実性丘疹で、痒みなどの自覚症状が乏しい。時に、潮紅し、あるいは乾燥する。また結節性紅斑として認められる場合がある。これらの皮疹はステロイド外用に対する反応は乏しく、数か月単位で自然寛解と増悪を繰り返す。関節症状としては、四肢末梢関節に好発する無痛性関節炎であり、特に手背、足背の囊腫状腫脹、手指足趾のソーセージ様腫脹が特徴である。炎症の主座は腱鞘滑膜であり、早期には、他動による関節可動域の制限がなく、単純 X 線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。眼症状は通常、皮膚、関節症状の後に、遅れて出現する。全眼性のブドウ膜炎を特徴とし、虹彩後癒着、結膜炎、網膜炎、視神経萎縮を認め、進行すると、失明にいたる。

4. 診断

NOD2 の機能獲得型変異に伴う常染色体優性遺伝疾患であり、家族歴の取得が重要である。しかし、新規発症例が存在することも知られ、家族歴を認めないことで除外することはできない。

3 主徴が診断にとって重要であるが、病初期には 3 主徴がそろわない事に留意する。通常、5 歳未満の発症である。皮膚所見では、アトピー性皮膚炎様であるが、痒みが少なく、ステロイド外用に対して反応が乏しい特徴を示す。結節性紅斑の所見を示すことも留意する。関節炎では、痛みの少ない囊腫様の腫脹が特徴であり、通常 RF 因子陰性、CCP 抗体陰性、抗核抗体陰性であり、血清因子陰性の多関節炎型となる。眼症状は、若年性特発性関節炎にみられる虹彩炎などの前部ブドウ膜炎にとどまらず、後部ブドウ膜炎を伴う全眼型である。病変部位の病理所見では、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を特徴とし、診断に有用である。また、疾患に特徴的な所見として、関節エコーによる炎症の評価で、腱鞘滑膜を中心に炎症を認める事が知られており、診断の参考となる。

診断確定は遺伝子検査により、機能獲得型 NOD2 変異を確認することである。NOD2 の機能獲得型変異は、in vitro の検査で確認が可能である。

平成 24 年度厚生労働省：「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」の研究班における Blau 症候群/若年発症サルコイドーシスの診療フローチャートでは以下のような診断フローチャートが提示されている。

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

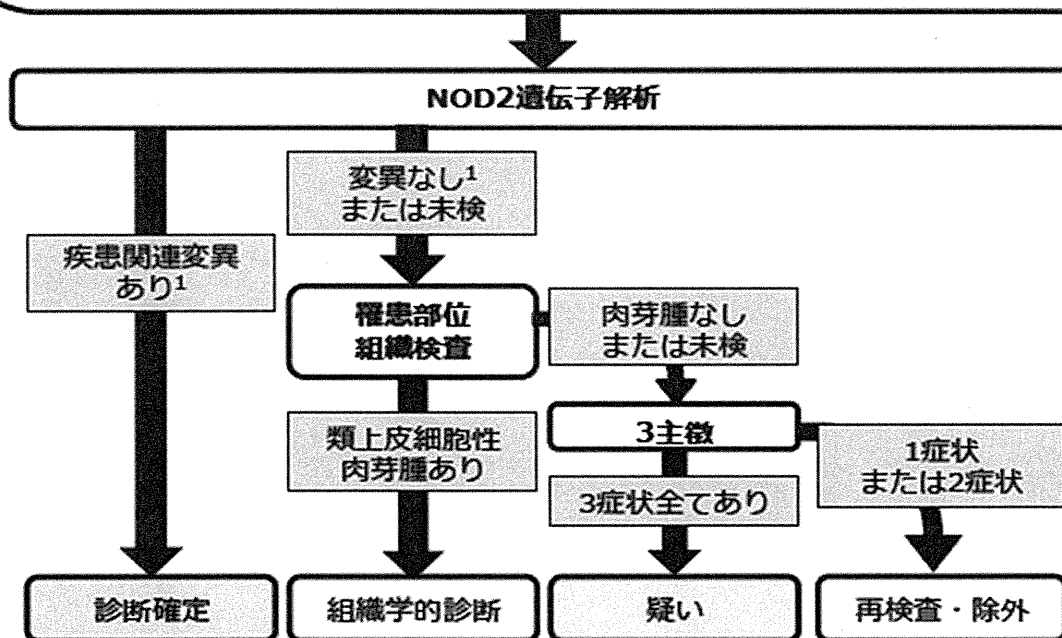
下記の3主徴の1つ以上を認める症例に対し、参考項目をふまえて診断を行う。

【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。

5. 治療

確立した治療法は現時点ではなく、症例ごとに対症的に行われているのが現状である。基本治療として、NSAIDs、ステロイド点眼、ステロイド内服が行われている。NSAIDsは発熱、疼痛の緩和に一定の効果があるが、病態の改善にはいたらない。ステロイド内服は、弛張熱、ブドウ膜炎を認める症例に用いられる。眼病変の急激な悪化に対しては、大量投与が行われる場合もある。ただし、継続投与は副作用の観点から推奨されない。

追加治療として、メソトレキサート、生物学的製剤、サリドマイドが存在する。メソトレキサート(10~15 mg/m²/週)は炎症の軽減に一定の効果があるとされている。生物学的製剤として、アダリムマブ、インフリキシマブの有効性の報告が存在する。サリドマイド(初期量 2mg/kg/日、症状により増量)は、発熱、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。

6. 予後

眼病変の進行による失明、関節病変のコントロール不良による関節拘縮により、患者 QOL の著しい低下を来すことが知られている。遺伝性疾患であるが、同一家系内で症状の軽重が存在することも知られている。

7. 重症度分類

未だ設定されていない。

疾患現状

家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever : FMF)

1. 疾患概要

家族性地中海熱は 1～3 日間の発熱と漿膜炎 (腹膜炎、胸膜炎、滑膜炎など) を反復する遺伝性疾患であり、狭義の自己炎症性疾患では最も頻度が高い。疾患責任遺伝子はパイリン蛋白をコードする *MEFV* 遺伝子であり、典型的な症状を呈する症例の多くは Exon 10 内に特定の変異を有する。本疾患はその名が示す通り、地中海沿岸諸国では有病率が高く、古くから疾患概念が確立していた。常染色体劣性遺伝形式を示すとされていたが、約 20% の症例では臨床的には典型的な症状を示しながら、*MEFV* 遺伝子に異常を認めないか片側アレルのみしか確認できない。さらに Exon 10 以外の変異を有する症例の報告も蓄積されており、家族発症の少ない本邦においては、特に *MEFV* 遺伝子の遺伝子型と表現型との関連について今後の詳細な検討が必要とされている。本邦における推定患者数は 2009 年に施行された全国調査では約 300 人とされている。しかし、診断されていない患者が多いと推測されており、この後患者は増加することが予想される。また本邦では周期性発熱患者の中に家族性地中海熱の臨床診断基準を満たさず、Exon 10 にも疾患関連変異を認めないが、コルヒチンに反応する FMF 非典型例とよばれる症例が少なからず存在している。このような FMF 非典型例の診断・治療についても今後の詳細な検討が必要とされている。

2. 原因

疾患責任遺伝子はパイリン蛋白をコードする *MEFV* 遺伝子であり、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と考えられている。しかしパイリンの異常によってなぜ炎症が惹起されるか、その機構は明らかになっていない。また、浸透率が高くないことや、典型的な家族性地中海熱の症状を呈しながらも *MEFV* 遺伝子に疾患関連変異を認めない症例が少なくないことから、発症には他の因子も関与していると考えられている。

3. 臨床像

繰り返す発熱が最も重要な症状であり、典型例では 38℃ 以上の発熱が 12 時間から 72 時間持続する。発熱発作の頻度はおおむね 3～4 週間に 1 回程度であるが、症例により多様である。微熱のみの症例、発熱が 4 日以上遷延する症例などの非典型例の存在も知られている。発作は多様なストレス要因 (外傷、手術、生理など) により惹起されることが知られている。通常は発熱とともに多様な腹膜炎、胸膜炎、髄膜炎、関節滑膜炎などの漿膜炎による症状が認められる事が多い。症状の程度は多様であるが、腹膜炎の程度が強く急性腹症を疑われて開腹手術を経験することがある。発作時症状は数日の経過で消失し、発作間歇期にはまったく症状を認めない。発作時と発作間歇期では異なった検査所見を呈し、発作時には、左方移動を伴った白血球の増加、CRP、血清アミロイド A などの炎症検査所見の著明な上昇を示すが、発作間歇期にはこれらが消失する。一方、プロカルシトニンはこれらの炎症指標が陽性の場合でも陰性にとどまる。多様な炎症サイトカインの動態を検討した報告では、IL-6 や tumor necrosis factor (TNF)、interferon (IFN)- γ などが急性期のみを高値を示すのに対して、IL-10 や IL-18、IL-12 などは発作間歇期でも高値を維持している。

4. 診断

前述したように家族性地中海熱は浸透率が高くないことや、*MEFV* 遺伝子に疾患関連変異を認めない症例が少なくないことから、臨床診断が中心となる。遺伝子診断は *MEFV* 遺伝子の検索により行われ、典型例の診断には Exon 10 内のいくつかの変異 (M694V、V724A、M680I、M694I) の確認によって行われる。本邦における Exon 10 内の変異は多くは、M694I であり、東地中海地方で見られる変異とは異なる。また非典型 FMF において Exon 10 以外の変異 (E84K、E148Q、L110P-E148Q、P369S、R408Q、R202Q、G304R、S503C) を認める場合が知られている。特に Exon 3 内のいくつかの変異 (P369S、R408Q) は非典型 FMF の病態発症と密接に関わっている可能性が示唆されている。我が国の現状を考慮した上で Tel-Hashomer の診断基準を改編したものとして、日本小児リウマチ学会により小児慢性特定疾患審査基準用に作成された家族性地中海熱診断基準、および平成 24 年度厚生労働省：「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」の研究班における家族性地中海熱診療フローチャートが診断に用いられている。

「日本小児リウマチ学会により小児慢性特定疾患審査基準用に作成された家族性地中海熱診断基準」

以下にて FMF の診断を行う

1. 臨床所見

- ① 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。
- ② 補助項目
 - i) 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
- ii) 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

2. *MEFV* 遺伝子解析

- 1) 臨床所見で必須項目と、補助項目のいずれか 1 項目以上を認める場合に、臨床的に FMF 典型例と診断する。
- 2) 繰り返す発熱のみ、あるいは補助項目のどれか 1 項目以上を有するなど、非典型的な症状を示す症例については、*MEFV* 遺伝子の解析を行い、以下の場合に FMF あるいは FMF 非典型例と診断する
 - a) Exon 10 の変異(M694I, M680I, M694V, V726A)(ヘテロの変異を含む)を認めた場合には、FMF と診断する。
 - b) Exon 10 以外の変異(E84K, E148Q, L110P-E148Q, P369S-R408Q, R202Q, G304R, S503C)(ヘテロの変異を含む)を認め、コルヒチンの診断的投与で反応があった場合には、FMF 非典型例とする
 - c) 変異がないが、コルヒチンの診断的投与で反応があった場合には、FMF 非典型例とする

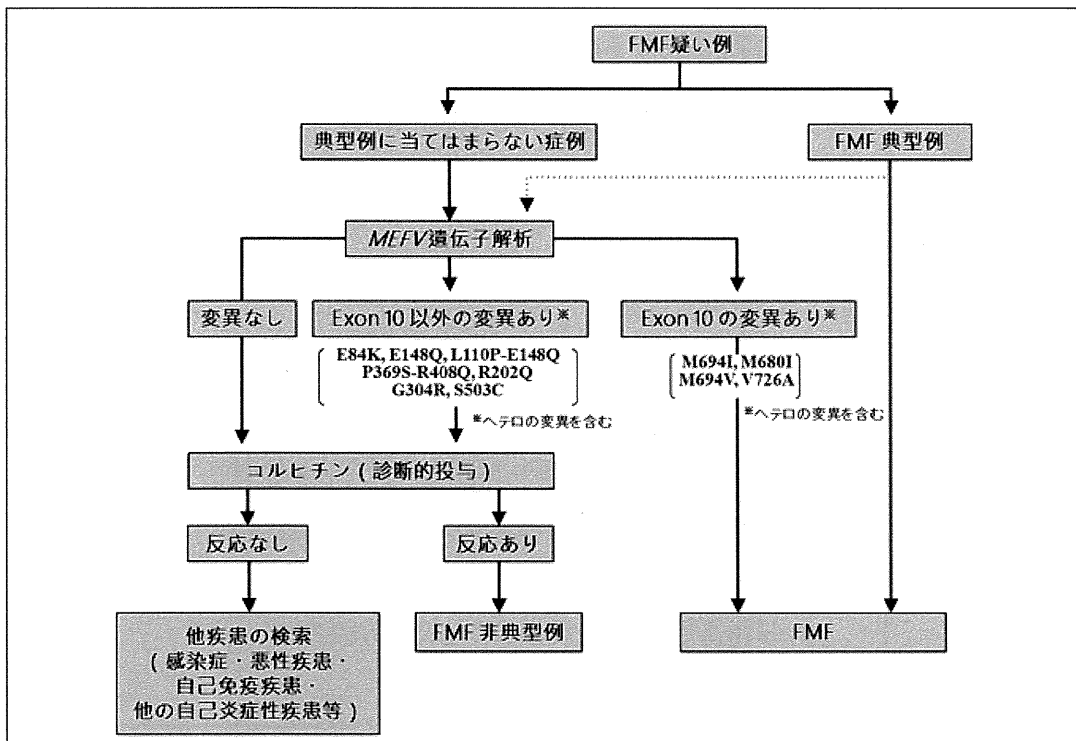
FMF の診断フローチャート

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。



5. 治療

基本治療は典型的な家族性地中海熱および FMF 非典型例ともにコルヒチンとされている。平成 24 年度厚生労働省：「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」の研究班における家族性地中海熱診療フローチャートにおいては以下の治療法が提示されている。なお、基本治療のコルヒチンは欧米では妊婦に対する使用が許容されているが、本邦では胎児に対する影響の懸念から添付文章上は禁忌とされている。

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>

6. 予後

予後を規定するのは反復する炎症による2次性のアミロイドーシスの合併である。特に腎アミロイドーシスに伴う腎不全を発症すると生命予後も不良とされており、早期診断と早期の治療介入が重要である。一方、本邦では家族性地中海熱典型例においても、アミロイドーシスの発症が少ないとされている。また非典型 FMF の予後については十分に明らかとなっておらず、今後の検証が必要とされている。