

2015/0054A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

自己炎症性疾患とその類縁疾患の 診断基準、重症度分類、診療ガイドライン 確立に関する研究

平成27年度 総括研究報告書

研究代表者 平家 俊男

平成28（2016）年 3月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

自己炎症性疾患とその類縁疾患の 診断基準、重症度分類、診療ガイドライン 確立に関する研究

平成２７年度 総括研究報告書

研究代表者 平家 俊男

平成２８（２０１６）年 ３月

目次

I. 総括研究報告・事業別研究報告

「自己炎症疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究」	--	5
（資料1）	ガイドライン組織-----	31
（資料2）	疾患現状書-----	35
（資料3）	スコープ-----	63
（資料4）	推奨草案-----	93
（資料5）	自己炎症性疾患WEBサイト更新-----	137

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 145

III. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 151

「自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、診療
ガイドライン確立に関する研究」班 班員・協力者名簿

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	平家 俊男	京都大学大学院医学研究科発達小児科学	教授
研究分担者	西小森 隆太	京都大学大学院医学研究科発達小児科学	准教授
	高田 英俊	九州大学大学院成育発達医学小児科学	教授
	横田 俊平	東京医科大学医学総合研究所小児難病部門	客員教授
	伊藤 秀一	横浜市立大学大学院医学研究科発生発達小児医療学	教授
	大西 秀典	岐阜大学大学院小児病態学	講師
	井田 弘明	久留米大学リウマチ・膠原病内科	教授
	神戸 直智	関西医科大学皮膚科学	准教授
	金澤 伸雄	和歌山県立医科大学皮膚科	准教授
	上松 一永	信州大学医学研究科感染防御学	准教授
	谷内江 昭宏	金沢大学医薬保健研究域医学類小児科学	教授
	森尾 友宏	東京医科歯科大学小児科学	教授
	河合 利尚	成育医療センター成育遺伝研究部	室長
	武井 修治	鹿児島大学医学部保健学科	教授
	右田 清志	長崎医療センター臨床研究センター	研究部長
	宮前 多佳子	東京女子医科大学膠原病リウマチ内科	講師
	野々山 恵章	防衛医科大学小児科学講座	教授
	金兼 弘和	東京医科歯科大学小児科	准教授
	今井 耕輔	東京医科歯科大学小児周産期地域医療学講座	准教授
	森 臨太郎	成育医療研究センター研究所政策科学研究部	部長
	小原 収	理化学研究所統合生命医科学研究センター	グループディレクター

研究協力者	八角 高裕	京都大学大学院医学研究科発達小児科学	講師
	河合 朋樹	京都大学大学院医学研究科発達小児科学	助教

I 総括研究報告・事業別研究報告

**厚生労働科学研究費補助金（難治性政策研究事業）
総括研究報告書**

**自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、
診療ガイドライン確立に関する研究**

研究代表者：平家俊男 京都大学医学研究科発達小児科学・教授

研究要旨

平成 26 年度に引き続き、自己炎症性疾患の診療基盤を整備すべく以下の研究を行った。

（１） Mind の手法に沿った自己炎症性疾患診療ガイドラインの作成

昨年度から継続して CAPS、TRAPS、メバロン酸キナーゼ欠損症（高 IgD 症候群とメバロン酸尿症の総称）、家族性地中海熱、Blau 症候群、PFAPA、の 6 疾患について Minds の手法による診療ガイドラインの作成を推進した。昨年度に策定した診療ガイドライン作成計画書である「スコープ」に基づき、システマティックレビューチームによる文献評価を行い、そのエビデンスをもとにクリニカルクエスションの回答である「推奨」の草案を作成した。平成 28 年 2 月 5 日に開催した班会議において、文献評価概要を説明し、「推奨」草案に対する意見収集を行った。合わせて昨年度に作成した「疾患現状」の改訂について意見収集を行った。今後、集積した意見に基づき、「疾患現状」・「推奨」の最終版を作成する。最終的には診療ガイドラインとして小児リウマチ学会や日本医療機能評価機構などの第三者機関の審査を受け、その承認・認定を得る予定である。

（２） 自己炎症性疾患の診断体制の改良

自己炎症性疾患の新規原因遺伝子は相次いで報告されており、これら新規遺伝子の診断に対応すべく、引き続き、遺伝子診断体制の改良を推進した。また「自己炎症性疾患 WEB サイト」を更新し、自己炎症性疾患の最新知見を追加するとともに、患者メール相談窓口の運営を引き続き行った。さらに平成 28 年 2 月 5 日に開催し研究分担者会議において新規に自己炎症性疾患として分類された疾患の診療フローチャート・重症度分類の作成に着手することを決定した。

（３） 自己炎症性疾患の重症度分類の作成

本研究対象 10 疾患のうち、PFAPA を除く指定難病である 9 疾患について重症度分類を作成した。その重症度分類は指定難病の助成対象基準として採用された。

（４） 患者登録による長期的な予後調査システムの構築

昨年度に引き続き、WEBベース患者登録システムを推進し、患者情報の集積を行った。

研究分担者

西小森 隆太
京都大学大学院発達小児科学
：准教授

高田 英俊
九州大学大学院成育発達医学
：教授

横田 俊平
東京医科大学医学総合研究所小児難病
部門：客員教授

大西 秀典
岐阜大学大学院小児病態学
：併任講師

伊藤 秀一
横浜市立大学大学院医学研究科
発生発達小児医療学：教授

井田 弘明
久留米大学リウマチ膠原病内科
：教授

神戸 直智
関西医科大学皮膚科：准教授

金澤 伸雄
和歌山県立医科大学医学部皮膚科
：准教授

上松 一永
信州大学医学研究科感染防御学
：准教授

谷内江 昭宏
金沢大学医薬保健研究域医学系：
教授

森尾 友宏
東京医科歯科大学小児科
：教授

河合 利尚
成育医療センター遺伝研究部
：室長

武井 修治
鹿児島大学医学部保健学科
：教授

右田 清志
長崎医療センター
：研究部長

宮前 多佳子
東京女子医科大学附属病院膠原病リウ
マチ内科：講師

金兼 弘和
東京医科歯科大学小児科：准教授

野々山 恵章
防衛医科大学小児科講座：教授

森 臨太郎
成育医療研究センター研究所：部長

今井 耕輔
東京医科歯科大学小児周産期：准教授

小原 収
公益財団法人かずさ DNA 研究所
：副所長

A. 研究目的

自己炎症性疾患は、自然免疫関連遺伝子異常を主たる原因とする稀少遺伝性炎症疾患である。その歴史は浅く、標準的な診療手順が未確立であるため、H24 年度、“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”班を組織し、1) 診療フローチャートの作成、2) Eurofever 計画との共同研究可能な WEB ベース患者登録の確立、3) WEB サイト構築、4) 遺伝子診断体制の整備、5) 病態解析の基盤整備（疾患特異的 iPS 細胞作成、バイオマーカーの探索）、6) 未承認薬の臨床研究、を行った。今回、上記成果を発展させ、問題点を解消すべく、1) Minds の手法に沿った診療ガイドラインの作成、2) 自己炎症性疾患の診断体制の改良、3) 患者登録による長期的な予後評価システムの構築およびそれに基づいた重症度分類の作成、を取り上げた。対象疾患として CAPS、メ

The diagram illustrates the development process of a treatment guideline for Familial Mediterranean Fever (FMF) based on the Minds database. It is structured as follows:

- Top Level:** A central box labeled "Euroferver DB" with a downward arrow pointing to the "Diagnostic System Development" box.
- Left Column (Diagnostic System Development):**
 - Top box: "CAPS FMF Blau MKD PAPA TRAPS SQJIA PFAPA CRMO"
 - Middle box: "診断体制の整備" (Improvement of Diagnostic System)
 - Bottom box: "遺伝子診断体制の整備" (Improvement of Genetic Diagnostic System)
- Right Column (Treatment System Development):**
 - Top box: "治療体制の整備" (Improvement of Treatment System)
 - Middle box: "治療" (Treatment)
 - Bottom box: "臨床研究" (Clinical Research)
- Central Column (Data and System):**
 - Top box: "患者登録 日次炎症性疾患 WEB登録" (Patient Registration Daily Inflammatory Diseases WEB Registration)
 - Bottom box: "PID" (原発性炎症不全症) (Primary Immunodeficiency)
- Bottom Level:**
 - A wide box labeled "Mindsに基づく診療ガイドラインの作成工程" (Development Process of Treatment Guideline Based on Minds)
 - Below it are three boxes: "診断基準の改定" (Revision of Diagnostic Criteria), "重症度分類の作成" (Creation of Severity Classification), and "治療ガイドラインの作成" (Creation of Treatment Guideline).
- Flow and Connections:**
 - Horizontal double-headed arrows connect the "Diagnostic System Development" box to the "Central Column" box, and the "Central Column" box to the "Treatment System Development" box.
 - Vertical double-headed arrows connect the "Diagnostic System Development" box to the "Minds" box, and the "Treatment System Development" box to the "Minds" box.
 - Vertical double-headed arrows connect the "Central Column" box to the "Minds" box.
 - Downward arrows point from the "Minds" box to the three bottom boxes.

(2) 自己炎症性疾患の診断体制の改良

①自己炎症性疾患の遺伝子診断体制の整備

遺伝子性疾患である狭義の自己炎症性疾患（CAPS、TRAPS、メバロン酸キナーゼ欠損症、家族性地中海熱、PAPA 症候群、Blau 症候群、中條・西村症候群）は、症状の類似点が多いことから臨床診断のみでは鑑別困難であり、診断確定には遺伝子診断が必須である。我々は理研と厚労省原発性免疫不全班が運営する PIDJ（Primary Immunodeficiency Database in Japan）において自己炎症性疾患の遺伝子検査を行ってきた。従来、遺伝子検査はサンガー法を用いて行ってきたが、自己炎症性疾患が認知されるとともに同検査の需要が増大し、従来法では対応困難な状況となった。このため、H24 年度、“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”班において診断レベルでの使用に耐えうる次世代シーケンサー法による診断体系の開発を行った。同事業により、次世代シーケンサーを用いた高精度遺伝子変異解析法を確立し、さらに一度にパネル内の 10 遺伝子程度の配列解析実現する解析パイプライン化を検討し、多疾患一括遺伝子解析に繋がる基盤整備を行った。本研究班においては自己炎症性疾患の遺伝子診断においてこの多疾患一括遺伝子解析の実用化を行う。

さらにここ数年で自己炎症性疾患に関連する新規遺伝子の報告が相次いでおり、自己炎症性の鑑別対象となる遺伝子数は平成 25 年度の時点で 25 個以上と増加している。この状況に対応すべく対象患者の診療症状に応じた複数の遺伝子診断パネルを確立する。本事業は研究代表者平家俊男のほか、本邦において自己炎症性疾患の遺伝子診断体制構築の関わる研究分担者西小森隆太、PIDJ の中核的役割を

担う研究分担者野々山恵章、理化学研究所で遺伝子解析を行う小原収らが中心となって推進する。またその他のほとんどの研究分担者が遺伝子検査資料の収集に協力する

②自己炎症性疾患 WEB サイトの更新

H24 年度、“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”班において自己炎症性疾患の公知、啓蒙活動を目的として自己炎症性疾患 WEB サイトを開設した。本研究班においては自己炎症性疾患の最新情報を掲載することで、内容の一層の充実化を計るとともに、医師・患者相談窓口の運営を引き続き行う。

③診療フローチャートの改訂

H24 年度、“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”班において作成した診療フローチャートについて各疾患の新たな知見にもとづいて改訂に着手する。これは小原収を除く全研究分担者がおのおの担当疾患を割り当てられ担当する。

(3) 患者登録による長期的な予後評価システムの構築およびそれに基づいた重症度分類の作成

H24 年度、“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”班において構築した WEB ベースでの患者登録システムによる患者登録を推進し、自己炎症性疾患患者診療情報の集積を行う。本登録システムはヨーロッパの Eurofever データベースの設問項目と整合性を保つ形で日本語での設問を設定していることから、相互のデータの共有が可能である。平成 26 年度から患者登録を開始し、平成 28 年度までに国内の全症例登録を完了しからに登録した患者の追跡調査を開始する。また集積した患者情報に基づい

て本事業対象疾患の重症度分類を確定する。本事業は研究代表者平家俊男のほか、研究分担者西小森隆太、PIDJ の中核的役割を担う研究分担者野々山恵章、理化学研究所で遺伝子解析を行う小原収らが中心となって推進する。

（倫理面への配慮）

- 1) 患児及びその家族の遺伝子解析の取扱に際しては、“ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針”及び文部科学省研究振興局長通知に定める細則に沿い、提供者その家族血縁者その他の関係者の人権及び利益の保護について十分配慮しながら研究する。
- 2) 本研究は生体試料の採取をとまなう研究であり、また患者登録において患者臨床情報等を扱う。よって個人情報保護を厳密に扱う必要があり、“疫学研究倫理指針”および“臨床研究倫理指針”を遵守し研究計画を遂行する。

C. 研究結果

（1）Minds の手法に沿った診療ガイドラインの作成

①統括委員

ガイドライン統括委員は本研究班研究代表者、平家俊男、日本小児リウマチ学会会長職の経歴のある研究分担者、横田俊平、武井修治、原発性免疫不全研究班班長の経歴のある研究分担者、野々山恵章が平成 26 年度に引き続いて担当した。また昨年度担当した原寿郎の後任として高田英俊が新たに担当となった。

②研究班における議案承認法の決定

平成 26 年度 6 月に開催した班会議において全分担研究者の賛成により決定した以下の承認法を継続して採用した。

1. できる限り班会議分担研究者全員の賛成のより議案を承認する。全員賛成の場合はメール確認における承認でよいものとする。

2. 議論の末に全員の賛成に至らない場合は会議の上で、または書面にて賛成/反対を確認し、分担研究者の 3 分の 2 以上の賛成により承認とする。

③ガイドライン作成グループ

ガイドライン作成グループは、平成 26 年度に引き続き、本研究班研究分担者からは自己炎症性疾患の診療経験が豊富な上松一永、井田弘明、今井 耕輔、大西秀典、金澤伸雄、金兼弘和、河合利尚、神戸直智、西小森隆太、武井修治、右田清志、森尾友宏、谷内江昭宏、横田俊平、および Minds の手法に精通している森臨太郎が担当した。さらに平成 27 年度より昨年度の分担研究者であった原寿郎と川口鎮司の後任として高田英俊、宮前多佳子がガイドライン作成グループに加わった。さらに平成 27 年度から新規に分担研究者に加わった伊藤 秀一もガイドライン作成グループに加わった。研究協力者として昨日に引き続き自己炎症性疾患の診療経験が豊富な八角高裕が参加した。

本研究班員以外の外部メンバーとして平成 26 年度に引き続き、リウマチ性疾患診療を専門とする医師から長崎大学第一内科教授川上純先生、聖路加国際病院リウマチ膠原病センター山口賢一先生、千葉こども病院アレルギー・膠原病科富板美奈子先生、あいち小児保健医療センター感染免疫科医長岩田直美先生の 4 名、医療経済の専門家としては国際福祉大学薬学部薬品経済学教授池田俊也先生、自己炎症性疾患の臨床経験のある薬剤師として横浜市立大学臨床試験支援管理室の鈴木亮子さん、看護師として九州大学医学部附属病院看護師の山本千晴さん、が

担当した。

患者・患者家族代表としては CAPS、家族性地中海熱、メバロン酸キナーゼ欠損症（高 IgD 症候群）、TRAPS については平成 26 年度に引き続き同じ患者・患者家族が担当となった。Blau 症候群については昨年とは異なり鹿児島大学医学部附属病院通院中の患者が担当となった。PFAPA については平成 27 年度においても候補者が定まらず、不在となった。

・ガイドライン作成グループによる疾患現状書原案の作成

各疾患の診療に精通した研究分担者と比較的疾中立的立場にある研究分担者を交えたメンバーにより疾患担当グループを結成した。この疾患担当グループを中心に疾患現状原案を作成した。2015 年 1 月、および 2016 年 2 月に行われた班会議において当時の各々の疾患の現状や新規知見を加味して改訂を行った。来年度は診療ガイドライン最終版を完成させるに当たり、全体の内容に合わせ修正していく。

・ガイドライン作成グループによる「スコープ」

2015 年 1 月に行われた班会議において臨床ガイドライングループ参加者全員の賛成のもとで診療ガイドライン作成における「スコープ」が承認されている。

・システマティックレビューチームによる系統的文献評価

（１）文献集積

システマティックレビューチームにより、スコープに記載された臨床的疑問にのっとり、キーワードを抽出し、そのキーワードを用いて MEDLINE, EMBASE,

CENTRAL といった主要な医療系データベースを用いて系統的文献検索を行った。今回は稀少疾患を対象としていることから文献数が比較的少ないことが想定されたため、網羅的に文献を抽出する目的で、個別の治療ごとの検索ではなく、疾患に対する治療全体としての網羅的検索を行った。その結果、CAPS、FMF、Blau、MKD (HIDS)、TRAPS、PFAPA および妊婦へのコルヒチン投与に関して、それぞれ 812 件、2121 件、459 件、811 件、728 件、421 件、719 件のスクリーニング候補文献が得られた。

（２）文献スクリーニング

１次スクリーニング

・検索により抽出した研究論文の中から、スコープで定めたクリニカルクエスチョンに適したものを絞り込むために一次スクリーニングを行った。網羅的に稀少な治療報告・有害事象報告をすくい上げることを理念として、１次スクリーニングは論文のタイトルと抄録の内容から以下の基準をもとに文献評価候補論文を絞り込んだ。

１次スクリーニング基準

- * スコープで取り上げた有益事象・有害事象に関する記載がないものを除外する
- * 英語記述でない文献は除外する
- * 診断基準が明確でなく、明らかに他の疾患が混在しうるものは除外する
- * 症例集積した臨床研究を優先する。FMF、PFAPA に関しては症例が多いため症例報告は除外する。ただし目新しい治療・有害事象の報告は除外しない。

２次スクリーニング

1 次スクリーニングの手法の問題点として文献収集が終了した後に出版された最新の文献や、日本語の文献は含まれないという点がある。日本の実情に沿った最新のガイドラインを作成するためには可能な限り最新の文献を取り入れるべきであるということおよび日本語の文献も参考とすべきとの意見があった。この意見に沿って一次スクリーニングで選別された文献に、疾患担当の意見をもとに最新の文献や、日本語の文献を追加した。結果として CAPS, FMF, Blau, MKD (HIDS), TRAPS, PFAPA, および妊婦へのコルヒチン投与、それぞれクリニカルクエスチョンに関して 29 件、55 件、17 件、35 件、49 件、31 件、17 件の文献が 2 次スクリーニング候補として残った。2 次スクリーニングは 1 次スクリーニングの基準から言語に関する除外規定を除いた上で、文献全体を査読し、候補文献を絞り込んだ。なお、除外対象となった文献についてはその根拠を記録に残した。最終的に CAPS, FMF, Blau, MKD (HIDS), TRAPS, PFAPA, および妊婦へのコルヒチン投与の文献評価対象論文はそれぞれ 29 件、46 件、13 件、31 件、39 件、26 件、12 件となった。

文献評価結果

・ 2 次スクリーニングで選出された文献について個別に文献評価を行った。クリニカルクエスチョンごとに文献評価結果の統合を行い、推奨の作成につながるエビデンス総体を作成した。以下にクリニカルクエスチョンごとのエビデンス総体概要を記述する。

CAPS

クリニカルクエスチョン 1

「CAPS 最重症 NOMID (CINCA) における抗

IL-1 療法(カナキマブ)の推奨度は？」

エビデンス総体

NOMID (CINCA) 症候群における抗 IL-1 療法として CAPS に対するカナキマブとアナキンラのエビデンスにおいて複数のオープンラベル治療前後比較研究と、CAPS に対するカナキマブの二重盲検プラセボ対照比較研究が行われている。ただし後者を含めてその多くはカナキマブの販売会社にサポートされている。本疾患は慢性持続性の全身炎症性疾患であり、ステロイドが一時的な症状緩和効果を認める以外には有効な薬剤は存在しなく、無治療では全身臓器障害で生命予後も不良である。しかし、本邦で疾患適応として承認されているカナキマブでは大多数の患者で完全寛解あるいは部分寛解が得られており、その効果は著しい。それに対し、前述の二重盲検プラセボ対照比較研究におけるプラセボ対照群では治療開始前より症状・所見とも悪化していた。NOMID (CINCA) に限定したエビデンスとしてはカナキマブではほぼ全例が発熱の程度や、白血球数、CRP、VAS スコアなどの炎症症状・所見、の改善が認められている。ただし頭痛は改善を認めるものの、髄液細胞増多や感音性難聴などの中枢神経所見、および軟骨過形成については改善効果が乏しい。投与後の有害事象としては上気道感染症、胃腸炎が多く、その他に肺炎やブドウ球菌膿瘍などが報告されているが、すべて治療可能のものであった。以上から NOMID (CINCA) 症候群におけるカナキマブのエビデンスは中枢神経・関節病変以外の全身炎症の抑制において非常に強く、その効果も高いと評価する。

クリニカルクエスチョン 2

「CAPS 中等症マッケルウェルズ症候群

（MWS）における抗 IL-1 療法（カナキヌマブ）の推奨度は？」

エビデンス総体

マッケルウェルズ症候群（MWS）における抗 IL-1 療法として CAPS に対するカナキヌマブとアナキンラのエビデンスにおいて複数のオープンラベル治療前後比較研究と、CAPS に対するカナキヌマブの二重盲検プラセボ対照比較研究が行われている。ただし後者を含めてその多くはカナキヌマブの販売会社にサポートされている。本疾患は慢性持続性の全身炎症性疾患であり、ステロイドが一時的な症状緩和効果を認める以外には有効な薬剤は存在しない。慢性炎症に伴う苦痛、成長障害および学業・社会生活への支障は生活の質を著しく低下される。また致死的にはならないが、AAアミロイドーシスの発症のリスクがあり、長期的な生命予後も不良である。本邦で疾患適応となっているカナキヌマブではほぼ全例が炎症症状の改善を認められ、9割程度の患者で完全寛解が得られており、その効果は著しい。それに対し、前述の二重盲検プラセボ対照比較研究ではプラセボ対照群では治療開始前より症状・所見とも悪化していた。以上のようにカナキヌマブはマッケルウェルズ症候群（MWS）の全身炎症に強い効果を認めるが、頭痛の改善を認めるものの、髄液細胞増多や感音性難聴などの中枢神経所見については有効性のエビデンスは乏しい。投与後の有害事象としては上気道感染症、胃腸炎が多く、その他に肺炎やブドウ球菌膿瘍などが報告されているが、すべて治療可能なものであった。以上から マッケルウェルズ症候群（MWS）におけるカナキヌマブのエビデンスは中枢神経病変以外の全身炎症の抑制において非常に強く、その効果も高いと

評価する。

クリニカルクエスチョン 3

「家族性寒冷自己炎症症候群（FCAS）における抗 IL-1 療法の推奨度は？」

エビデンス総体

家族性寒冷自己炎症症候群（FCAS）における抗 IL-1 療法として複数のケースシリーズ報告と多国間患者データベースを利用した後方視的観察研究が行われており、そのほとんどは本疾患の発作的な発熱皮膚症状に有効であった報告されている。本疾患は発作性の発熱皮膚疾患であり、学業・社会生活への支障により生活の質がある程度低下する懸念はあるが、長期的な臓器障害の発症リスクは低く、ステロイドの発作時投与が代替治療となりうる。また抗 IL-1 療法は感染症の悪化のリスクがあり、さら長期的安全性は十分確立していない。以上から家族性寒冷自己炎症症候群（FCAS）に対する抗 IL-1 療法はエビデンスが不十分であり、またその効果も限定的である。

クリニカルクエスチョン 4

「CAPS におけるステロイドの推奨度は？」

エビデンス総体

NLRP3 インフラマソームの恒常的活性化に伴う炎症性サイトカイン IL-1 の過剰産生を主な病態とする遺伝性発熱疾患である本疾患は薬物治療では根治は期待できず、対症治療が基本となる。ステロイドのエビデンスとして対症比較研究は存在せず、症例シリーズ報告や後方視的観察研究が中心であり、一定の効果は見られるも不十分との報告がほとんどであり、そのエビデンスは低い。しかし、

ステロイドは長期的副作用があるものの、その薬物動態上、投与量に依存し IL-1 を含めたサイトカインの産生・反応の抑制効果を発揮することから急性悪化時における有効性は期待できる。

家族性地中海熱

クリニカルクエスト 1

「家族性地中海熱に対するコルヒチンの推奨度は？」

エビデンス総体

FMF に対するコルヒチン治療の歴史は古く、比較的少数例を対象とした複数のランダム化コントロール研究と多数例を対象とした多くの後方視的研究が施行されており、全ての研究で発作の軽症化や頻度の減少、合併するアミロイドーシスの予防が確認されている。又、移植腎に対するアミロイドーシスの予防にも有効であることが示されている。MEFV 遺伝子型との関係でも複数の報告があり、M694V 変異をホモ接合で有する患者は早期発症かつ重症でありコルヒチンに対する反応性も不良である事が示されているが、その他の患者に対しては非常に高い有効性が示されている。一般的には 1.0mg/日以上、重症例では 1.5mg/日以上の使用で有効性が向上する事を示す複数の報告がある。小児例に対する使用をまとめた報告も多く、低年齢の患者ほど体重・体表面積当たりの必要量が多かった。副作用としては悪心・嘔吐・下痢などの消化器症状の頻度が高いが、重篤な副作用の発生は極めて稀である。小児の成長に対する影響の評価でも、成長阻害を示唆する報告はなく、多くの報告で炎症の抑制による成長促進が示されている。本邦からは FMF する 2 つの大きな報告があり、推定患

者数は 300 程度とされている。コルヒチンの投与量は 0.8mg/日程度と比較的少量で有効である傾向があるが、これは M694V 変異を有する患者の割合が少ない事と関連している可能性がある。以上から家族性地中海熱におけるコルヒチン治療は強いエビデンスがあり、その効果も高いと評価できる。

クリニカルクエスト 2

「家族性地中海熱に対する抗 IL-1 療法の推奨度は？」

エビデンス総体

FMF に対する抗 IL-1 療法は、全てコルヒチン不応例もしくは不耐例に試みられている。アナキンラとカナキヌマブに関してはケースシリーズ研究とオープンラベル試験が複数報告されてり、リロナセプトに関しては二重盲検試験が報告されている。何れの報告でも高い有効性が示されており、エビデンスレベルも高いと言える。危惧される重篤な感染症の報告も少なく、比較的安全に投与されている。ただし、抗 IL-1 療法の歴史は浅く、長期的安全性は不明である。

クリニカルクエスト 3

「家族性地中海熱に対する抗 TNF 療法の推奨度は？」

エビデンス総体

FMF に対する抗 TNF 療法の報告は限られており、コントロール研究の報告は無い。何れもコルヒチン不応例に試みられており、一部の症例に一定の効果が報告されているものの、多くの症例でその効果は不十分であったとされている。

クリニカルクエスチョン 4

「家族性地中海熱に対するその他の治療の推奨度は？」

エビデンス総体

コルヒチン不応性 FMF に対する治療法として、抗 IL-1 療法及び抗 TNF 療法以外に関する報告は非常に少ない。ステロイドとサリドマイドに関する報告は今回詳細な文献評価の対象とならなかった。IFN- γ に関しては 2 つのケースシリーズ報告があり、発作初期の投与で発作期間の短縮が報告されているが、倦怠感や悪寒等の副反応が高率に認められる上、皮下注射が必要であった。ダブソンに関しては 10 例中半数の症例で発作の抑制が認められたとの報告があるが、長期使用報告はない。

Blau 症候群

クリニカルクエスチョン 1

「ステロイド全身投与の推奨度は？」

エビデンス総体

Blau 症候群に対するステロイド全身投与の効果に関する文献はすべて症例報告による治療前後比較観察であり、疫学的なエビデンスは低い。しかし、全身炎症を基本病態とする本疾患において炎症全般を抑制するステロイドは理論的には有効性が期待できる。事実、眼病変・関節病変の炎症抑制効果の報告は散見されており、またその効果に否定的な報告は認められない。さらに最も大規模な多国間後方視的観察研究において Blau 症候群 31 例中 18 例にステロイド全身投与が行われている。

クリニカルクエスチョン 2

「ステロイド局所療法の推奨度は？」

エビデンス総体

Blau 症候群に対するステロイド局所投与は眼病変に使用されたと記載する文献が存在する程度であり、文献的エビデンスはない。しかし本疾患の眼病変であるぶどう膜炎は他の患者数の多いリウマチ性疾患でも認められるものである。他疾患におけるぶどう膜炎に対するステロイド局所療法の有効性から類推して、本疾患でも一定の効果は期待できる。

クリニカルクエスチョン 3

「メトトレキサートの推奨度は？」

エビデンス総体

Blau 症候群に対するメトトレキサートの有効性は関節病変に対し他治療との併用で改善を認めた報告が中心である。最も大規模な多国間後方視的観察研究においては Blau 症候群の関節炎 16 例にメトトレキサートが投与され、6 例が有効であったと報告されている。エビデンスとしては弱いと評価したが、また関節リウマチなどの慢性関節炎におけるメトトレキサートの有効性は強いエビデンスがあることから、本疾患の関節炎に対しても効果がある可能性がある。

クリニカルクエスチョン 4

「抗 TNF 療法の推奨度は？」

エビデンス総体

Blau 症候群に対する抗 TNF 療法は症例

報告で、眼病変・関節病変ともに有効例・無効例が混在している。最も大規模な多国間後方視的観察研究においてはBlau症候群の眼病変 15 例に抗 TNF 療法が施行され（アダリムマブ 11 例、インフリキシマブ 4 例）、2 例（アダリムマブ 1 例、インフリキシマブ 1 例）のみが有効であった、一方関節炎 15 例（アダリムマブ 11 例、インフリキシマブ 4 例）では、5 例（アダリムマブ 3 例、インフリキシマブ 2 例）が有効であったと報告されている。以上からエビデンスは低いと評価したが、関節リウマチなどの慢性関節炎における抗 TNF 療法の有効性は強いエビデンスがあることから、有効率は高くないもの、本疾患の関節炎に対しても一定の効果がある可能性がある。

クリニカルクエスト 5

「その他の治療の推奨度は？」

エビデンス総体

Blau 症候群に対するその他の治療として、カナキヌマブ、サリドマイドが眼病変に有効であったとの報告がある。カナキヌマブは 1 例報告のみで、他の治療（抗 TNF、メトトレキサート、MMF、アバタセプト）が無効で、ステロイドパルス依存状態であった活動性の眼病変に投与したところ、病変が改善し、ステロイドパルスから離脱できている。サリドマイドは他治療との併用で眼病変炎症が軽快した 2 例報告があるが、無効も 1 例報告されている。いずれの治療のエビデンスはとても低いと評価した。

メバロン酸キナーゼ欠損症

クリニカルクエスト 1

「HMGCoA 還元酵素阻害剤の推奨度は？」

エビデンス総体

メバロン酸キナーゼ欠損症における HMGCoA 還元酵素阻害剤の治療エビデンスの多くは軽症例に限定された症例シリーズ報告か、有意差に至らなかった小規模の二重盲検化ランダム化プラセボ対照比較研究である。その効果も発熱発作頻度の減少を認めたという限定的なものであった。また比較的重症の症例報告では HMGCoA 還元酵素阻害剤は無効であった報告がほとんどである。最も規模の大きい多国間後方視的観察研究では 103 例の高 IgD 症候群診断例において 18 例がシンバスタチンを使用され、有効が 2 人、部分的効果が 2 例、無効が 12 例の結果であった。以上から HMGCoA 還元酵素阻害剤の有効性は低いと評価し、その効果も限定的といえる。

クリニカルクエスト 2

「ステロイドの推奨度は？」

エビデンス総体

メバロン酸キナーゼ欠損症におけるステロイド治療は多国間他施設後方視的解析における高 IgD 症候群 103 例中、発熱発作に対し 45 例が使用され、有効例が 11 例、部分的効果が 17 例、無効が 17 例であった。それ以外には発熱発作の症状緩和に有効であったとの症例報告、症例シリーズのみであり、エビデンスは低く、その効果も限定的であった。また炎症持続例に対してはステロイド単独で、完全に炎症を抑制できたとの報告はなく、大量長期投与は副作用のリスクが問題となる。ただし、本疾患の病態に血液細胞からの IL-1 をはじめとしたサイトカインが炎症に関与していることが示されて

おり、またマクロファージ活性化症候群の合併が知られていることから、これらの病態を抑制するステロイドには一定の有効性が期待される。

クリニカルクエスチョン3

「抗IL-1療法の推奨度は？」

エビデンス総体

メバロン酸キナーゼ欠損症における抗IL-1療法については現在のところ対照比較研究はなく、治療前後比較研究に限定されている。しかし本疾患は慢性経過をたどる遺伝性疾患であり、加齢とともに発熱発作頻度の減少がみられることは報告されているが、無治療により短期間の改善や完全寛解することは通常起こりえない。その中でアナキンラまたはカナキヌマブによる抗IL-1療法の治療後の効果は劇的であり、ステロイドや抗TNF療法にて抑制できなかった炎症に対して、6-9割において完全寛解あるいは部分寛解が得られており、他の薬剤の中止・減量が可能となっている。また、その炎症抑制効果はアナキンラでは増量により強まり、またアナキンラ不応例でカナキヌマブが有効であった報告が散見されている。以上のことから抗IL-1療法はメバロン酸キナーゼ欠損症の炎症の抑制に強い効果と中程度のエビデンスがあると評価した。

クリニカルクエスチョン4

「抗TNF療法の推奨度は？」

エビデンス総体

メバロン酸キナーゼ欠損症における抗TNF療法は症例シリーズ報告において発熱発作の抑制に有効との報告が散見され

る。また最も規模の大きい後方視的観察研究で解析された103例の高IgD症候群のうち、11例で抗TNF療法が行われ、有効が4例、部分的効果が5例、無効が4例であった。ただし、IL-1療法と異なりメバロン酸尿症などの重篤な患者では有効例は報告されていない。以上から抗TNF療法は一定の有効性が示されているが、抗IL-1療法の効果を上回るものではなく、エビデンスは低いと評価した。

クリニカルクエスチョン5

「造血幹細胞移植の推奨度は？」

エビデンス総体

メバロン酸キナーゼ欠損症における造血幹細胞移植のエビデンスは最重症のメバロン酸尿症症例報告4例（骨髄移植2例：ともにHLA一致同胞、臍帯血移植1例：HLA一致非同胞、末梢血幹細胞移植1例：HLA一致非同胞）のみである。いずれもドナー細胞の生着後は本疾患の炎症所見が消失し、成長発達も健常人追いついている。また、移植関連有害事象に関しても造血幹細胞移植としては特に重篤なものはみられていない。以上からメバロン酸尿症において造血幹細胞移植は根治的であったことから弱いエビデンスがあると評価した。

クリニカルクエスチョン6

「その他の治療の推奨度は？」

エビデンス総体

メバロン酸キナーゼ欠損症におけるその他の治療として、抗IL-6療法、Alendronate、コルヒチン、サリドマイドが報告されている。抗IL-6療法では

炎症発作が消失した 1 例報告のみで続報はなく、効果不十分な報告も散見される。Alendronate は発熱発作の多い高 IgD 症候群において骨量低下予防に用いたところ、その後発熱発作が消失したとの 1 例報告のみである。これも続報がない。コルヒチンは発作頻度の低下を認めたが、効果不十分で他治療に変更したとの報告のみである。サリドマイドは二重盲検プラセボ比較研究が行われているが、わずかな発熱時症状の軽快傾向はみられる程度も有意差が認めていない。上記いずれの治療もエビデンスはとても弱いと評価した。

TRAPS

クリニカルクエスト 1

「TRAPS に対するステロイドの推奨度は？」

エビデンス総体

TRAPS におけるステロイド治療の文献評価の結果、前方視的研究は存在せず、後方視的観察研究か、症例シリーズ報告、症例報告のみが認められた。本疾患の診療像の幅は広く、ステロイドの持続投与が必要な症例、間欠的ステロイド投与が必要な症例、無治療でも発作がおこらない症例などが存在する。ヨーロッパにおける自己炎症性疾患データベース (Eurofever) をもとにした後方視的観察研究では TRAPS 患者 113 人中 88 人にステロイドが使用されており、完全寛解、部分寛解、不応の順に 43 人、40 人、5 人と使用頻度および有効率が高い。本疾患において無治療ではほとんどの症例に発熱発作を認め、ステロイド投与により発熱発作が頓挫することから、その効果も強く中程度のエビデンスであると評価した。

ただし重症例ではステロイドのみでは病勢コントロールが困難で、抗 TNF 療法や抗 IL-1 療法などの生物学的製剤が使用されている症例もあった。

クリニカルクエスト 2

「TRAPS に対する抗 IL-1 療法の推奨度は？」

エビデンス総体

TRAPS に対する抗 IL-1 療法としてはアナキンラとカナキヌマブの報告がある。アナキンラは 1 報の前方視的研究と数報の後方視的研究、症例報告があるが、比較対照をおいた前方視的研究の報告はない。主にステロイドやエタネルセプトで病勢コントロールが困難な症例に対して使用されている。前方視的研究において、TRAPS 患者 5 人に対してアナキンラ 1.5 mg/kg/日 を投与し全例において発作を抑制し炎症反応を正常化させる効果を認め、ステロイドを減量もしくは中止可能であり、注射部位反応以外に、重篤な有害事象は認められなかった。後方視的研究では、ヨーロッパにおける自己炎症性疾患データベース (Eurofever) をもとにした文献で TRAPS 患者 113 人中 33 人にアナキンラが使用され、完全寛解、部分寛解、不応の順に 26 人、5 人、2 人であった。有害事象としては感染、アレルギー、注射部位反応の報告がある。以上より、アナキンラ投与にあり発熱発作の抑制と、ステロイドの減量・中止が期待でき、弱いエビデンスがあると評価した。

クリニカルクエスト 3

「TRAPS に対するエタネルセプト治療の推奨度は？」

エビデンス総体

TRAPS におけるエタネルセプト治療は前方視的研究が 2 報告と後方視的研究が数報告ある。その他は症例シリーズ報告、症例報告のみである。前方視的研究①においては 13 人において短期的には症状は軽減し、炎症反応の有意な低下を認めたが、長期的には主に二次無効のため、または注射部位反応のためエタネルセプト継続者は 2 人のみであった。前方視的研究②においては 7 人の TRAPS 患者 (C33Y 5 人、R92Q 2 人) において、C33Y 変異をもつ患者 5 人においては炎症反応の有意な低下を認めなかったが、症状は軽減しステロイド減量が可能であった。浸透率の低い変異である R92Q を持つ患者 2 人においては症状についても有意な改善を認められなかった。ヨーロッパにおける自己炎症性疾患データベース (Eurofever) をもとにした後方視的研究では TRAPS 患者 113 人中 37 人にエタネルセプトが使用され、完全寛解、部分寛解、不応の順に 11 人、21 人、5 人であった。

症例シリーズ報告においては、一部の症例において二次無効が報告されている。以上からエタネルセプトはその効果は症例により異なることから限定的あるが弱いエビデンスにおいて有効性があると評価した。

PFAPA

クリニカルクエスト 1

「PFAPA のシメチジンの推奨度は？」

エビデンス総体

PFAPA に対するシメチジン治療のエビデンスは診療録を用いた後方視的観察研究に限定されており、比較対照をおいた

前方視的研究の報告はない。大規模の後方視的観察研究の文献では発作の消失が 2-3 割の症例で認められており、発作間隔の延長が 2-3 割で認められている。またシメチジン投与後すぐに発作が消失したとの報告が散見されることから、一定の患者群において効果が期待でき、弱いエビデンス C があると評価した。またシメチジン投与による有害事象の報告は認めなかった。

クリニカルクエスト 2

「PFAPA の LTRA (ロイコトリエン受容体拮抗薬) の推奨度は？」

エビデンス総体

PFAPA に対するロイコトリエン受容体拮抗薬のエビデンスは学会報告における症例シリーズ報告に限定されており、エビデンスはとても弱いと評価した。ただ、多数の PFAPA 患者を診療してきた専門家がロイコトリエン拮抗薬を開始後に発作が消失する症例を経験しており、一部において有効性がある可能性がある。

クリニカルクエスト 3

「PFAPA のコルヒチンの推奨度は？」

エビデンス総体

PFAPA に対するコルヒチンのエビデンスとして 3 つの観察研究を評価しいずれも投与を行った半数程度に発作頻度の減少を認めている。しかし、観察期間が長く、長期的には自然軽快が多い疾患であることから、エビデンスはとても弱いと評価した。また発作頻度の延長は認めるものの、発作消失例は認めないことから、その効果も限定的である。