

クリニカルクエスチョン4

「PFAPA の発作時ステロイドの推奨度は？」

エビデンス総体

PFAPA に対する発作時ステロイド頓用のエビデンスとしてプラセボ対照比較研究は存在しないが、評価を行った文献すべてにおいて 9 割以上に顕著な解熱効果が認められている。ほとんどの有効例は 1 日以内に解熱しており、解熱時間を詳細に記録した通常量のステロイド (20 例) と低容量のステロイド (21 例) を比較した前方視ランダム対照比較研究では、治療前の発熱期間が 4-6 日であったのに対し、標準投与群で解熱時間が平均 7.6 ± 0.9 時間と著明な差を認めた。以上のことからその解熱効果は高く、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5

「PFAPA の扁桃摘出術の推奨度は？」

エビデンス総体

PFAPA の扁桃摘出術は、ランダム対照比較研究においても無治療を比較して、有意な発作頻度減少が示されている。また発熱発作抑制効果は術後直ちに現れられており、術後直後の発作抑制率は多くの文献で 9 割以上、低かった文献でも 7 割以上である。以上からその有効性は高く、エビデンスレベルは強いと評価した。しかし、発作頻度は減少傾向ではあるものの、長期的には発熱発作の再燃が認められており、最終的な完全寛解率は自然寛解率と差がない可能性がある。

クリニカルクエスチョン6

「PFAPA の抗 IL-1 療法の推奨度は？」

エビデンス総体

PFAPA の抗 IL-1 療法は少なくとも今回の文献評価において報告例は認めず、エビデンスはとて弱いと評価した。

クリニカルクエスチョン7

「PFAPA の漢方の推奨度は？」

エビデンス総体

PFAPA に対する漢方が有効性のエビデンスは症例報告のみであり、エビデンスはとて弱いと評価した。

妊婦に対するコルヒチン

クリニカルクエスチョン

「妊婦におけるコルヒチンの推奨度は？」

エビデンス総体

コルヒチンは動物実験においては催奇形性が指摘されている。これまでの FMF 妊婦におけるコルヒチン使用を報告した文献報告は、少数の前方視研究と複数の後方視的研究、症例シリーズ、症例報告がある。文献評価の結果、FMF 妊婦におけるコルヒチン使用に催奇形性を認める証拠は認められなかった。さらに FMF においては発作に伴う流産が問題になっているが、妊娠中のコルヒチン治療は発作を抑制し流産のリスクを減らすことが期待できるとの報告もある。以上から現状は弱いエビデンスにおいては妊婦におけるコルヒチン投与は有益性が有害事象のリスクを上回ると評価した。

・クリニカルクエスションに対する「推奨」の作成

前述した文献評価によるクリニカルクエスションに対するエビデンス総体の結果をもとに「推奨」の作成作業を遂行した。疾患担当グループを中心に「推奨」草案を作成し、平成 28 年 2 月 5 日開催した班会議において、ガイドライン作成グループに文献評価の結果と「推奨」草案を説明し、同会議およびアンケートを通じて意見収集を行った。今後、この収集した意見を反映してガイドライン最終版を完成させる予定である。

(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

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) に支援のもと、研究分担者小原収をはじめとし、研究分担者野々山恵章、西小森隆太らを中心として自己炎症性疾患の診断体制の改善を継続した。具体的には 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”班において開発した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を、平成 26 年度より本格的に導入した。平成 27 年度においてはこの次世代シーケンサーを用いた高精度多疾患一括遺伝子解析法により、自己炎症性疾患の中でも頻度が高く、またそれぞれが鑑別の対象となる 12 遺伝子 (MEFV、NLRP3、TNFRSF1A、MVK、NOD2、IL1RN、NLRP12、PSTPIP1、PSMB8、NLRC4、PLCG2、HO-1) を同時に配列解析する解析パイプライン化を実用化するとともに、自己炎症性疾患として近年に認知されたエカルディ・グティエール症候群

(既知原因遺伝子 7 種類)についても同時に配列解析する解析パイプライン化も実用化した。平成 27 年度においてはさらに新しく自己炎症性疾患として認知されてきた遺伝子 (*IFIH1*、*TMEM173*、*CECR3*、*RBCK1*、*RNF31*、*SERPING1*、*SLC29A3*) の診断体制も構築した。

②自己炎症性疾患 WEB サイトの更新・自己炎症性疾患研究会の開催

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開設した自己炎症性疾患 WEB サイトの更新を行った。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った。医師・患者相談窓口として研究代表者の平家俊男、研究分担者の西小森隆太、および研究協力者の八角高裕、河合朋樹が対応した。患者相談窓口には年間 50 件程度の相談が寄せられた。相談者の居住する地域で自己炎症性疾患を診療できる医療機関が分からない、診療は受けているものの、かかりつけ医が信頼できない、または治療に納得がいかない、などの相談がほとんどであった。また相談者の半数程度が成人患者であり、そのほとんどが家族性地中海熱 (非典型例を含む) と診断されていた。また平成 28 年 2 月 6 日に東京にて自己炎症性疾患研究会を開催した。医療者のみならず、自己炎症性疾患患者会の参加し自己炎症性疾患の情報交換を行った。

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を推進した。

2016 年 2 月時点での更新の各疾患の担

当は以下の通りである。

- CAPS
高田英俊
西小森隆太
- メバロン酸キナーゼ欠損症
平家俊男
西小森隆太
- Blau 症候群
神戸直智
武井修治
西小森隆太
- 家族性地中海熱
右田清志
谷内江昭宏
八角高裕
- TRAPS
井田弘明
宮前多佳子
八角高裕
- PFAPA
大西秀典
上松一永
八角高裕
- 中條西村症候群
金澤伸雄
西小森隆太
- PAPA 症候群
森尾友宏
西小森隆太
- CRMO
八角高裕
- sJIA

谷内江昭宏
武井修治
伊藤秀一
八角高裕

(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った。W 患者登録は一般病院の担当医には個人情報保護の観点から紙ベースによる患者情報の記入を依頼し、京大小児科が WEB 登録を行うという体制とした。平成 27 年度では PIDJ (原発性免疫不全データベース) のデータと連携した過去・新規に自己炎症性疾患と診断された患者、分担研究者とその関連施設で診療している患者、さらに自己炎症性疾患サイトや学会による広報活動を通じて紹介された患者の担当医全員に患者登録を依頼し、全患者登録を推進した。各疾患の重症度分類は本研究班で作成した下記の基準が重症基準として難病センター医療費助成基準に用いられている。さらに臨床の有用な基準となるよう追加・修正を推進する。

重症基準 (本研究班で策定した難病センター医療費助成基準)

家族性地中海熱

下記の (1)、(2) のいずれかを満たした場合は重症例とし助成対象とする。

- (1) コルヒチンが無効または不耐であり、かつ発作頻回例

(発熱発作頻回例の定義)

当該疾病が原因となる CRP 上昇を伴う 38.0℃以上の発熱を発熱発作とする。

その際には感染症やその他の原因による発熱を除外すること。

発作と発作の間には少なくとも 24 時間以上の無発熱期間があるものとし、それを満たさない場合は 1 連の発作と考える。

上記の定義による発熱発作を年 4 回以上認める場合を発作頻回例とする。

(コルヒチンが無効の定義)

コルヒチンを最大容量 (0.04mg/kg/day、上限 2.0mg/day) まで増量しても発熱発作が年 4 回以上認める場合をコルヒチン無効とする。

(コルヒチンの不耐の定義)

コルヒチンの副作用によるアレルギー反応または消化器症状 (腹痛、嘔気、下痢) のために

コルヒチンが増量できず、発熱発作が年 4 回以上認める場合をコルヒチン不耐とする。

(2) アミロイドーシス合併例

当該疾病が原因となり、アミロイドーシスを合併した例。

CAPS

・ 軽症 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。

・ 中等症 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。

・ 重症 新生児期発症多臓器系炎症性疾病 (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。

重症度に応じて、軽症型の家族性寒冷自己炎症性症候群、中等症の Muckle-Wells 症候群、重症型の CINCA 症候群/NOMID、の 3 病型に分類され、中等症以上を対象とする。

Blau 症候群

重症例の定義：

・ 発熱等の全身性の炎症症状
・ 進行性の関節症状
・ 眼病変を認めるため副腎皮質ホルモンや免疫抑制剤、生物学的製剤の投与を要する症例
のいずれかを満たすもの

メバロン酸キナーゼ欠損症

<重症度分類>

下記の (1)、(2)、(3) のいずれかを満たした場合は重症例とし助成対象とする。

(1) 発熱発作頻回例

当該疾病が原因となる CRP 上昇を伴う 38.0℃以上の発熱を発熱発作とする。

その際には感染症やその他の原因による発熱を除外すること。

発作と発作の間には少なくとも24時間以上の無発熱期間があるものとし、それを満たさない場合は1連の発作と考える。

上記の定義による発熱発作を年4回以上認める場合を発熱発作頻回例とする。

(2) 炎症持続例

当該疾病が原因となり、少なくとも2ヶ月に1回施行した血液検査において CRP 1mg/dl 以上、または血清アミロイドが 10 μg/ml 以上の炎症反応陽性を常に認める。その際には感染症やその他の原因による発熱を除外すること。

(3) 合併症併発例

以下の合併症を併発した症例については重症とし、助成対象とする。

①活動性関節炎合併例

当該疾病が原因となり、1カ所以上の関節の腫脹、圧痛を認め、関節エコーまたは MRI において関節滑膜の炎症所見を認める例

②関節拘縮合併例

当該疾病が原因となり、1カ所以上の関節の拘縮を認め、身の回り以外の日常生活動作の制限を認める例

スコア	発熱発作 [※] (注1)	皮膚 [※]	筋筋肉萎縮・関節拘縮 [※]	内臓(心・肺・肝臓)病変 [※]
0	なし	なし	なし	なし
1	38度以上の発作が年2回以上	非露出部のあ	日常生活動作には制限なし	検査異常のみ・自他覚症状なし (治療を要さない)
2	38度以上の発作が年4回以上	露出部に出現	身の回り以外の日常生活動作の制限	自他覚症状あり (要治療・可逆性)
3	〃	〃	身の回りの日常生活動作の制限	機能廃絶(非可逆性)

③アミロイドーシス合併例

当該疾病が原因となり、アミロイドーシ

スを合併した例。

TRAPS

重症例の定義：

・頻回の発熱発作の為ステロイドの減量中止が困難で生物学的製剤の投与を要する症例を満たすものとする。

中條-西村症候群

<重症度分類>

重症度分類にて中等症以上の症例を助成対象とする。

重症度分類

以下の表を参照し、

軽症：スコアがすべて0か1

中等症：1つでもスコア2がある

重症：1つでもスコア3がある

(注1) 発熱発作の定義は当該疾病が原因となる 38.0℃以上の発熱を発熱発作とする。その際には感染症やその他の原因による発熱を除外すること。発作と発作の間には少なくとも24時間以上の無発熱期間があるものとし、それを満たさない場合は1連の発作と考える。

化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群

下記の(1)、(2)、(3)のいずれかを満たした場合を対象とする。

(1) 活動性関節炎発症例

関節炎による疼痛の持続、または関節破壊・拘縮が進行がみられる。なお、関節炎の診断は単純レントゲン検査、関節エコーまたは MRI 検査により確認する。

(2) 壊疽性膿皮症様病変・囊腫性ざ瘡

発症例

(3) 合併症併発例

当該疾患が原因となり、血液疾患（脾腫、溶血性貧血、血小板減少）、炎症性疾患（炎症性腸疾患、ブドウ膜炎）、糸球体腎炎、糖尿病を合併した例

慢性再発性多発性骨髄炎

下記の（１）、また（２）を満たした場合は重症例とし助成対象とする。

(1) 骨髄炎持続例

骨髄炎による疼痛が持続する。なお、骨髄炎の診断は単純レントゲン検査またはMRI 検査により確認する。

(2) 合併症併発例

当該疾病とともに、慢性関節炎、掌蹠膿疱症、尋常性乾癬、炎症性腸疾患、Sweet 症候群、壊死性膿皮症、仙腸関節炎、硬化性胆管炎のいずれかを認める。

若年性特発性関節炎

重症例の定義：以下のいずれかに該当する症例を重症例と定義する。

- ステロイドの減量・中止が困難で、免疫抑制剤や生物学的製剤の使用が必要
- マクロファージ活性化症候群を繰り返す
- 難治性・進行性の関節炎を合併する

D. 考察

自己炎症性疾患は、自然免疫系関連遺伝子変異により発症する遺伝性疾患である。本邦でも診断症例が蓄積されつつあるが、標準的な診療手順は未確立である。本研究では、Minds の手法に基づいた診療ガイドラインの作成を CAPS、TRAPS、メバ

ロン酸キナーゼ欠損症、家族性地中海熱、Blau 症候群、PFAPA の 6 疾患を先行して作成を推進している。すでに文献評価およびそれに基づく推奨草案が完成しており、多角的な立場の意見を反映させるために、その内容について意見収集を行っている。本ガイドラインには自己炎症性疾患やリウマチ疾患の専門医のみならず、Minds 手法の専門家や医療経済の専門家、薬剤師、看護師、患者代表など多角的な人材が参加しており、偏りのない普遍的なガイドラインの作成が期待できる。

遺伝子診断体制の整備は計画通り次世代シーケンサーへの移行により、迅速かつ安価な遺伝子診断が可能となり、増加する検査依頼の需要に対応している。また WEB サイトによる疾患の公知により一般の医療者や患者が疾患の情報を入手可能となり、自己炎症性疾患の診療基盤の整備に一定の効果をもたらしていると期待できる。患者相談では、自己炎症性疾患の診療体制が不十分であり、特に成人の患者において満足できる医療の提供が受けられていない患者に対して自己炎症性の診断・治療に関する相談・情報提供を行った。一方、自己炎症性疾患に対する十分な臨床経験のある医療機関が存在しない地域が少なくなく、その地域の患者は他府県にまで通院しなければならない状況にあった。このことから自己炎症性疾患の地域診療体制のさらなる整備が必要であると考えられる。

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も、自己炎症性疾患は病態解明・新規治療法の研究が進んでいることから、新規知見を踏まえて本研究班でも更新を継続していく。

患者登録システムは平成 28 年度までに初回登録終了を目指す。重症度分類はす

でに難病センター医療費助成基準となる重症度を策定したが、さらに臨床の有用な基準を目指し、追加・修正を推進する

E：結論

平成27年度は「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」に向け、ほぼ予定通りの研究が遂行できたと考えている。自然免疫系の異常による炎症病態は生活習慣病などとも深く結びついており、自己炎症性疾患の病態解明が医療全体に及ぼす影響は非常に大きいと期待されるものである。来年度以降も引き続き研究を進めて行く。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はない。

G. 研究発表

特記すべき事項はない。

1. 論文発表

Enhanced chondrogenesis of induced pluripotent stem cells from patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease occurs via the caspase 1-independent cAMP/Protein Kinase A/CREB pathway. Yokoyama K, Ikeya M, Umeda K, Oda H, Nodomi S, Nasu A, Matsumoto Y, Izawa K, Horigome K, Kusaka T, Tanaka T, Saito MK, Yasumi T, Nishikomori R, Ohara O, Nakayama N, Nakahata T, Heike T, Toguchida J. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(302-314)

Successful resolution of stromal keratitis and uveitis using canakinumab in a patient with chronic infantile neurologic, cutaneous, and articular syndrome: a case study.

Hirano M, Seguchi J, Yamamura M, Narita A, Okanobu H, Nishikomori R, Heike T, Hosokawa M, Morizane Y, Shiraga F. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2015 Dec;5(1):34 [Epub ahead of print]

CINCA syndrome with surgical intervention for valgus deformity and flexion contracture of the knee joint: A case report. Harada Y, Fukiage K, Nishikomori R, Suzuki S, Futami T. *Mod Rheumatol*. 2015 Jun 13:1-3. [Epub ahead of print]

Idiopathic disseminated bacillus Calmette-Guerin infection in three infants. Kido J, Mizukami T, Ohara O, Takada H, Yanai M. *Pediatr Int*. 2015 Aug;57(4):750-3.

Kawasaki disease-specific molecules in the sera are linked to microbe-associated molecular patterns in the biofilms. Kusuda T, Nakashima Y, Murata K, Kanno S, Nishio H, Saito M, Tanaka T, Yamamura K, Sakai Y, Takada H, Miyamoto T, Mizuno Y, Ouchi K, Waki K, Hara T. *PLoS One*. 2014 Nov 20;9(11) [Epub ahead of print]

Usefulness of two IFN- γ release assays for patients with rheumatic disease. Nozawa T, Mori M, Nishimura K, Sakurai N, Kikuchi M, Hara R, Yokota S. *Pediatr Int*. 2015 [Epub ahead of print]

Macrophage Activation Syndrome in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis under Treatment with Tocilizumab. Yokota S, Itoh Y, Morio T, Sumitomo N, Daimaru K, Minota

S. J Rheumatol. 2015 Apr;42(4):712-22.

Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real-world clinical setting: results from 1 year of postmarketing surveillance follow-up of 417 patients in Japan. Yokota S, Itoh Y, Morio T, Origasa H, Sumitomo N, Tomobe M, Tanaka K, Minota S. *Ann Rheum Dis*. 2015 [Epub ahead of print]

Pathogenesis of systemic inflammatory diseases in childhood: "Lessons from clinical trials of anti-cytokine monoclonal antibodies for Kawasaki disease, systemic onset juvenile idiopathic arthritis, and cryopyrin-associated periodic fever syndrome". Yokota S, Kikuchi M, Nozawa T, Kanetaka T, Sato T, Yamazaki K, Sakurai N, Hara R, Mori M : *Mod Rheumatol* 2015;25(1-10)

Japanese Study Group of Renal Disease in Children. Morbidity in children with frequently relapsing nephrosis: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Nakanishi K, Matsuyama T, Ito S, Hamasaki Y, Yata N, Ando T, Iijima K, Honda M ; *Pediatr Nephrol*. 30(3):459-68, 2015

Rheumatology Association of Japan recommendation for vaccination in pediatric rheumatic diseases. Kobayashi I, Mori M, Yamaguchi K, Ito S, Iwata N, Masunaga K, Shimojo N, Ariga T, Okada K, Takei S. ; *Pediatric Mod Rheumatol*. 25(3):335-43, 2015

Familial Mediterranean fever variant with repeated atypical skin eruptions. Takahashi T, Fujisawa T, Kimura M, Ohnishi H, Seishima M. : *J Dermatol* 2015;42 (903-905)

Familial Mediterranean fever with onset in the 70s showing various neutrophilic dermatosis. Takahashi T, Fujimoto N, Yamaguchi A, Hayashi H, Migita K, Ida H, Tanaka T. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Oct 7. In press.

Identification of disease-promoting HLA class I and protective class II modifiers in Japanese patients with Familial Mediterranean Fever. Yasunami M, Nakamura H, Agematsu K, Nakamura A, Yazaki M, Kishida D, Yachie A, Toma T, Masumoto J, Ida H, Koga T, Kawakami A, Eguchi K, Furukawa H, Nakamura T, Nakamura M, Migita K. *PLoS One*. 2015 • 10(5) (e0125938).

IL-18 serum concentration is markedly elevated in typical familial Mediterranean fever with M694I mutation and can distinguish it from atypical type. Yamazaki T, Shigemura T, Kobayashi N, Honda K, Yazaki M, Masumoto J, Migita K, Agematsu K : *Mod Rheumatol* 2015 [Epub ahead of print]

Dysregulated mature IL-1 β production in familial Mediterranean fever. Migita K, Izumi Y, Fujikawa K, Agematsu K, Masumoto J, Jiuchi Y, Kozuru H, Nonaka F, Shimizu T, Nakamura T, Iwanaga N, Furukawa H, Yasunami M,

Kawakami A, Eguchi K Rheumatology 2015
[Epub ahead of print]

Familial Mediterranean fever with
P369S/R408Q exon3 variant in pyrin
presenting as symptoms of PFAPA.
Yamagami K, Nakamura T, Nakamura R,
Hanioka Y, Seki K, Chiba H, Kobayashi
K, Agematsu K. Mod Rheumatol 2015
[Epub ahead of print]

A Case Report of Familial Mediterranean
Fever Diagnosed Following the Total
Knee Arthroplasty. Kawamura S, Agematsu
K, Kawamura D, Kawamura G, Suzuki
K, Minami M. HSS Journal
2015;11(278-280)

Serum IL-18 as a potential specific
marker for differentiating systemic
juvenile idiopathic arthritis from
incomplete Kawasaki disease. Takahara
T, Shimizu M, Nakagishi Y, Kinjo N,
Yachie A : Rheumatol Int
2015;35(81-84)

Interleukin-18 for predicting the
development of macrophage activation
syndrome in systemic juvenile
idiopathic arthritis. Shimizu M,
Nakagishi Y, Inoue N, Mizuta M, Ko G,
Saikawa Y, Kubota T, Yamasaki Y, Takei
S, Yachie A. Clin Immunol. 2015; 160:
277-81.

Severe and Rapid Progression in Very
Early-Onset Chronic Granulomatous
Disease-Associated Colitis. Kawai T,
Arai K, Harayama S, Nakazawa Y, Goto F,
Maekawa T, Tamura E, Uchiyama T,
Onodera M.: J Clin Immunol. 2015

Aug;35(6):583-8.

The safety and effectiveness of HBV
vaccination in patients with juvenile
idiopathic arthritis controlled by
treatment. Nerome Y, Akaike H, Nonaka
Y, Takezaki T, Kubota T, Yamato T,
Yamasaki Y, Imanaka H, Kawano Y, Takei
S. Mod Rheumatol 2015, Epub ahead of
print

Prediction of long-term remission of
oligo/polyarticular juvenile
idiopathic arthritis with S100A12 and
vasucular endothelial growth factor.
Yamasaki Y, Takei S, Imanaka H, Nerome
Y, Kubota T, Nonaka Y, Akaike H,
Takezaki T, Kawano Y. Mod Rheumatol
2015, Epub ahead of print.

Disease activity score in 28 joints at
3 months after the initiation of
biologic agent can be a predictive
target for switching to the second
biologic agents in patients with
polyarticular juvenile. Kubota T,
Imanaka H, Takei S, Yamatou T, Nerome
Y, Yamasaki Y, Nonaka Y, Akaike H,
Takezaki T, Kawano Y. Mod Rheumatol
2015, Epub ahead of print.

Pediatric Rheumatology Association of
Japan recommendation for vaccination
in pediatric rheumatic diseases.
Kobayashi I, Mori M, Yamaguchi KI, Ito
S, Iwata N, Masunaga K, Shimojo N, Ariga
T, Okada K, Takei S. Mod Rheumatol 2015,
25:335-343.

Tocilizumab is effective in a familial
Mediterranean fever patient

complicated with histologically proven recurrent fasciitis and myositis. Umeda M, Aramaki T, Fujikawa K, Iwamoto N, Ichinose K, Terada K, Takeo G, Yonemitsu N, Ueki Y, Migita K, Kawakami A. *Int J Rheum Dis*, doi: 10.1111/1756-185X.12776, 2015

Psoriasis-like lesions in a patient with familial Mediterranean fever. Ashida M, Koike Y, Kuwatsuka S, Ichinose K, Migita K, Sano S, Utani A. *J Dermatol*, doi: 10.1111/1346-8138.13068, 2015

Increased prevalence of MEFV exon 10 variants in Japanese patients with adult-onset Still's disease. Nonaka F, Migita K, Jiuchi Y, Shimizu T, Umeda M, Iwamoto N, Izumi Y, Mizokami A, Nakashima M, Ueki Y, Yasunami M, Kawakami A, Eguchi K. *Clin Exp Immunol*, 179(3): 392-7, 2015

Sweet's syndrome in patients with MDS and MEFV mutations. Jo T, Horio K, Migita K. *N Engl J Med*, 372(7): 686-8, 2015

Protracted arthritis in a Japanese patient with familial Mediterranean fever. Migita K, Hisanaga S, Izumi Y, Kawahara C, Shigemitsu Y, Iwanaga N, Araki T, Kamata M, Izumi M, Kumagai K, Kawakami A. *Mod Rheumatol*, 30: 1-5, 2015

Long-term outcome of 114 adult JIA patients in a non-pediatric rheumatology institute in Japan.

Miyamae T, Tanaka E, Kishi T, Matsuyama T, Igarashi T, Fujikawa S, Taniguchi A, Momohara S, Yamanaka H: *Mod Rheumatol* 2015;25(62-66)

Efficacy of Adalimumab in a Girl with Refractory Intestinal Behcet's Disease. Kaji M, Kishi T, Miyamae T, Nagata S, Yamanaka H, and Fujikawa S. *Case reports in rheumatology* 2015: 716138, 2015.

2. 学会発表

自己炎症性疾患を疑うとき。そしてどうすればよいか？ 大西 秀典 第 25 回日本小児リウマチ学会学術集会シンポジウムセッション 2015.10.9-11

自己炎症性疾患の遺伝子解析 小原 収 第 25 回日本小児リウマチ学会学術集会 シンポジウムセッション 2015.10.9-11

自己炎症性疾患 治療の現状～何が問題となっているか 今川 智之 第 25 回日本小児リウマチ学会学術集会 シンポジウムセッション 2015.10.9-11

家族性地中海熱の病態解明 谷内江 明宏 第 25 回日本小児リウマチ学会学術集会 シンポジウムセッション 2015.10.9-11

iPS 細胞を用いた病態解明の試み 斎藤 潤 第 25 回日本小児リウマチ学会学術集会 シンポジウムセッション 2015.10.9-11

自己炎症性疾患の診療 今後の展開 河合朋樹 第 25 回日本小児リウマチ学会学術集会 シンポジウムセッション 2015.10.9-11

全身型若年性特発性関節炎患者におけるトシリズマブ無効例のプロファイル 西村 謙一、

伊藤 秀一ら 第 25 回日本小児リウマチ学会学術集会 ワークショップセッション 2015. 10. 9-11

トシリズマブ投与下で関節炎が持続する難治性全身型若年性特発性関節炎患者に対するアバタセプトへのバイオスイッチの試み 西村 謙一、伊藤 秀一ら 第 25 回日本小児リウマチ学会学術集会 ワークショップセッション 2015. 10. 9-11

寛解導入にエトポシドを必要とした難治性マクロファージ活性化症候群を合併した全身型若年性特発性関節炎の一例 木内 善太郎、伊藤 秀一ら 第 25 回日本小児リウマチ学会学術集会 ワークショップセッション 2015. 10. 9-11

血清 IL-18 値を指標とした sJIA の治療経験 高 儀容、谷内江 昭宏ら 第 25 回日本小児リウマチ学会学術集会 ワークショップセッション 2015. 10. 9-11

不明熱として発症し PET/CT が診断に有用であった chronic nonbacterial osteomyelitis の 2 症例 清水 正樹 谷内江 昭宏ら 第 25 回日本小児リウマチ学会学術集会 ワークショップセッション 2015. 10. 9-11

家族性地中海熱様の発作を反復する TNFSF1A-Thr61Ile バリエントの 1 例 大西 秀典ら 第 25 回日本小児リウマチ学会学術集会 ポスターセッション 2015. 10. 9-11

尿細管間質性腎炎ぶどう膜炎症候群に HLA A26 と B51 陽性および MFV 遺伝子変異と CIAS1 遺伝子変異をもつ姉妹例 五十嵐 徹、宮前 多佳子ら 第 25 回日本小児リウマチ学会学術集会 ポスターセッション 2015. 10. 9-11

本邦でのメバロン酸キナーゼ欠損症のおまと

め 田中 孝之、西小森隆太、小原 収、河合朋樹、八角 高裕、平家俊男ら、第 25 回日本小児リウマチ学会学術集会 ポスターセッション 2015. 10. 9-11

H : 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

(資料 1)

平成27年度

自己炎症性疾患ガイドライン組織

ガイドライン統括委員

平家 俊男、横田 俊平、高田 英俊、野々山 恵章、武井 修治

ガイドライン作成グループ

(本研究班分担研究者・研究協力者内)

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、
川口 鎮司、神戸 直智、西小森 隆太、武井 修治、高田 英俊、右田 清志、森 臨太郎、
森尾 友宏、谷内江 昭宏、横田 俊平、伊藤 秀一、森 臨太郎、八角 高裕

(外部メンバー)

(1) 医療経済専門家

国際福祉医療大学 薬学部医薬品経済学 池田 俊也

(平成 28 年 2 月 5 日班会議における代理出席)

東京大学大学院薬学系研究科・医薬政策学 准教授 五十嵐中)

(2) リウマチ性疾患を専門とする医師

長崎大学病院第一内科 教授

川上 純

聖路加国際病院リウマチ膠原病センター 医長

山口 賢一

千葉県こども病院 アレルギー膠原病科 部長

富板 美奈子

あいち小児保健総合センター感染免疫科 医長

岩田 直美

(3) 自己炎症性疾患の臨床経験のある薬剤師・看護師

横浜市立大学 臨床試験支援管理室

鈴木 亮子

九州大学 看護師

山本 千晴

(4) 患者代表

CAPS 患者母親

FMF 患者

MKD/HIDS 患者母親

Blau 患者

TRAPS 患者

PFAPA 不在

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助教

河合 朋樹

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

(資料 2)

疾患現状書

疾患現状

クリオピリン関連周期熱症候群 cryopyrin-associated periodic fever syndrome (CAPS)

1. 疾患概要

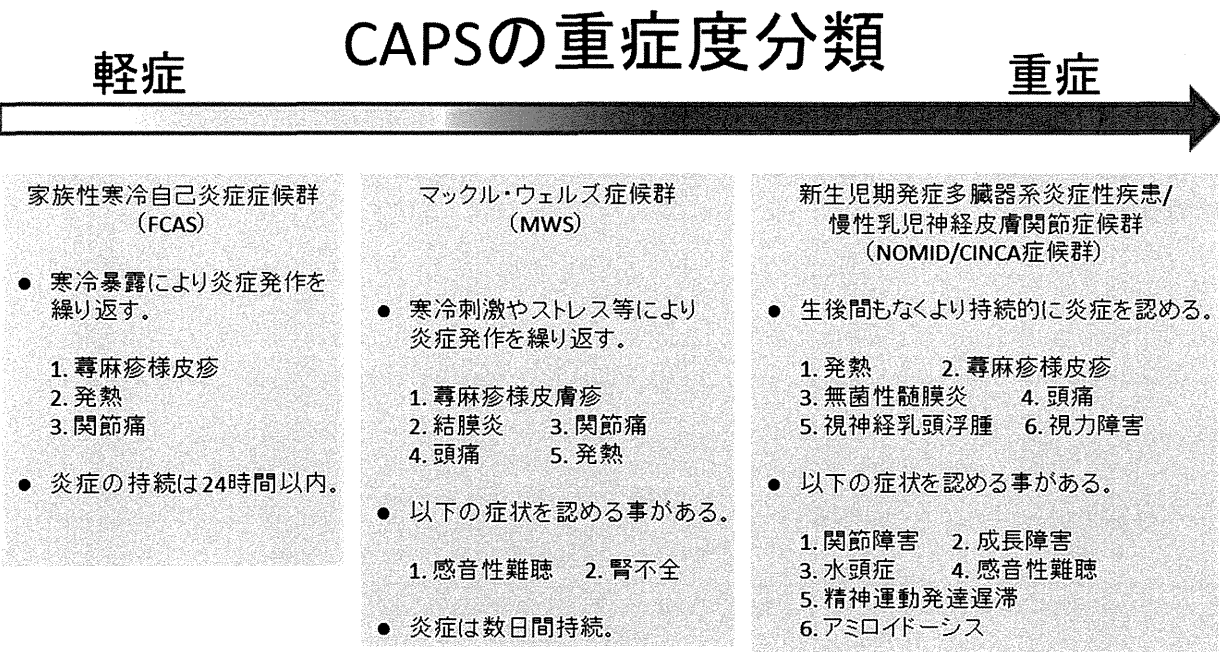
クリオピリン（遺伝子名 *NLRP3*）の機能異常により、周期性あるいは持続性の全身性炎症を来す自己炎症性疾患である^{1),2)}。重症度により家族性寒冷自己炎症症候群（Familial cold autoinflammatory syndrome、FCAS）・Muckle-Wells 症候群（MWS）・新生児期発症多臓器系炎症性疾患（Neonatal onset multisystem inflammatory disease）/慢性乳児神経皮膚関節症候群（Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome）（NOMID/CINCA 症候群）の 3 病型に分類されるが、明確に区別できない場合もある。本邦の推定患者数は 100 人程度である³⁾。

2. 原因

クリオピリンの機能亢進変異による常染色体優性遺伝性疾患である。プロカスペーゼ-1 の活性化を伴う IL-1 β の過剰産生を基本病態とする⁴⁾。

3. 臨床像

病型ごとの臨床的特徴を以下および図 1 に示す。



（図 1. CAPS の重症度分類）

① 家族性寒冷自己炎症症候群

寒冷によって誘発されるかゆみを伴わない発疹、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するが、皮膚生検では好中球の浸潤が主体である。

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。

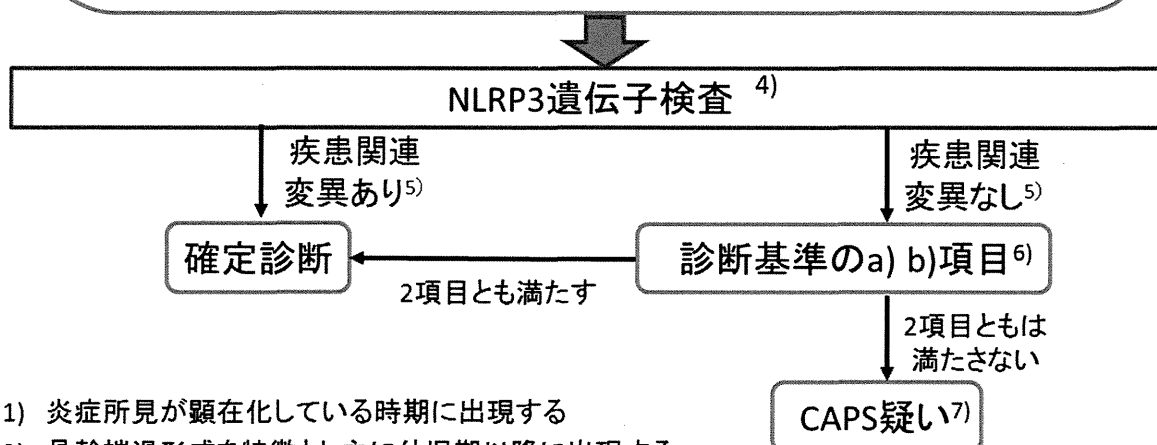
（診断手順についての補足）

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。

	軽症  重症		
病型	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

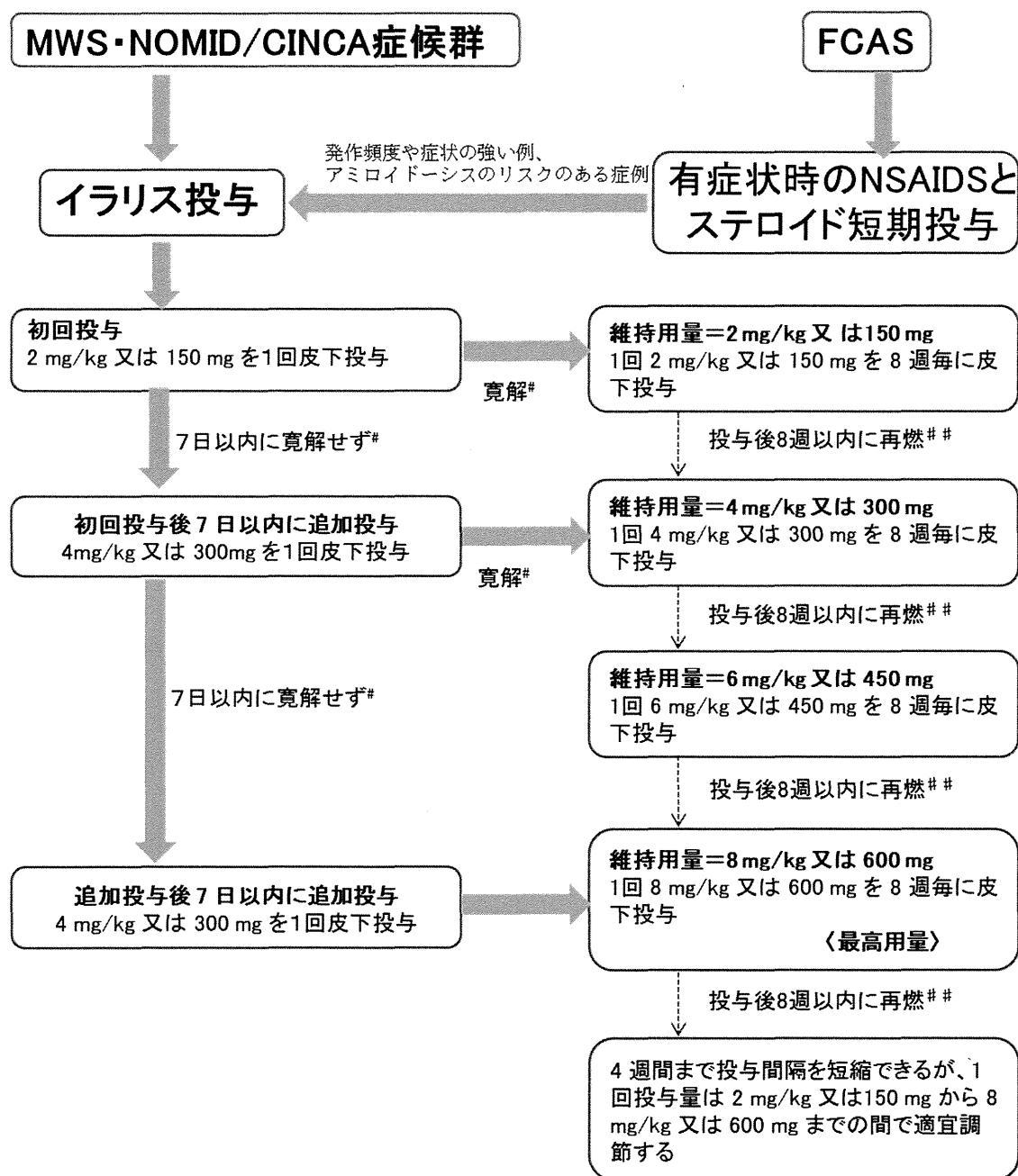
- (1) イラリス®による CAPS の治療経験がある医師によって適切な教育を受け（解説用 DVD 及びイラリス®皮下注用 150 mg の使用指針を含む）、CAPS の治療及びイラリス®の適正使用のために必要な知識を有する医師
- (2) CAPS の診断及びイラリス®の最初の維持用量の決定が上記 1.の医師により行われた上で、上記医師と相談できる環境下で治療をすすめることが可能

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