

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） Crypyrin（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)

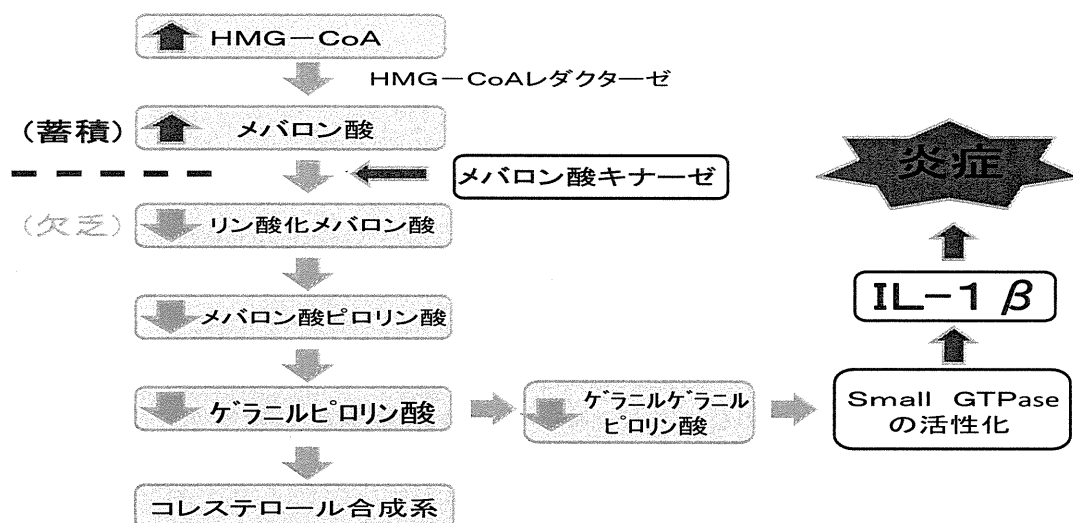
1. 疾患概要

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

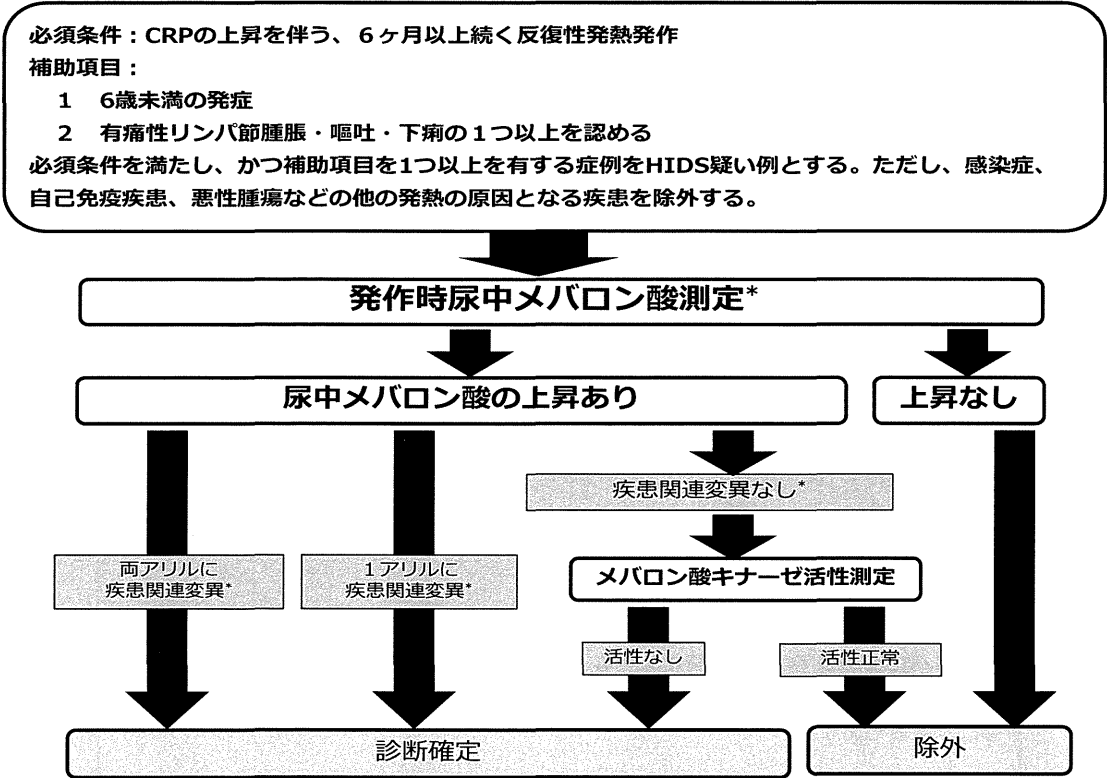
必須条件を満たし、かつ補助項目を 1 つ以上有する症例を MKD 疑い例とする。疑い例では遺伝子検査を行い、MKD の確定診断を行う。認定基準として以下の 3 項目のうち、どれかに該当すること。

1) MVK 遺伝子検査にて両アリ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リ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

基本治療	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。 発作時間欠のステロイド投与 (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。
追加治療	・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-1 β 療法: アナキンラ、カナキヌ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-1 β 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

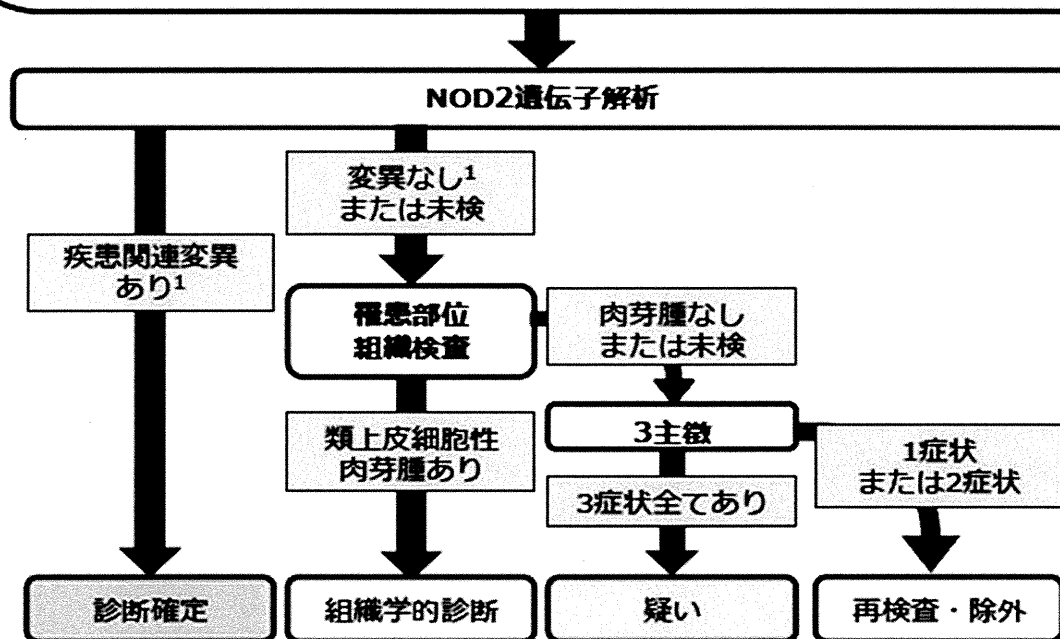
下記の3主徴の1つ以上を認める症例に対し、参考項目をふまえて診断を行う。

【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 ($10\sim 15\text{ mg/m}^2/\text{週}$) 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ことが多い。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、東地中海地方でみ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

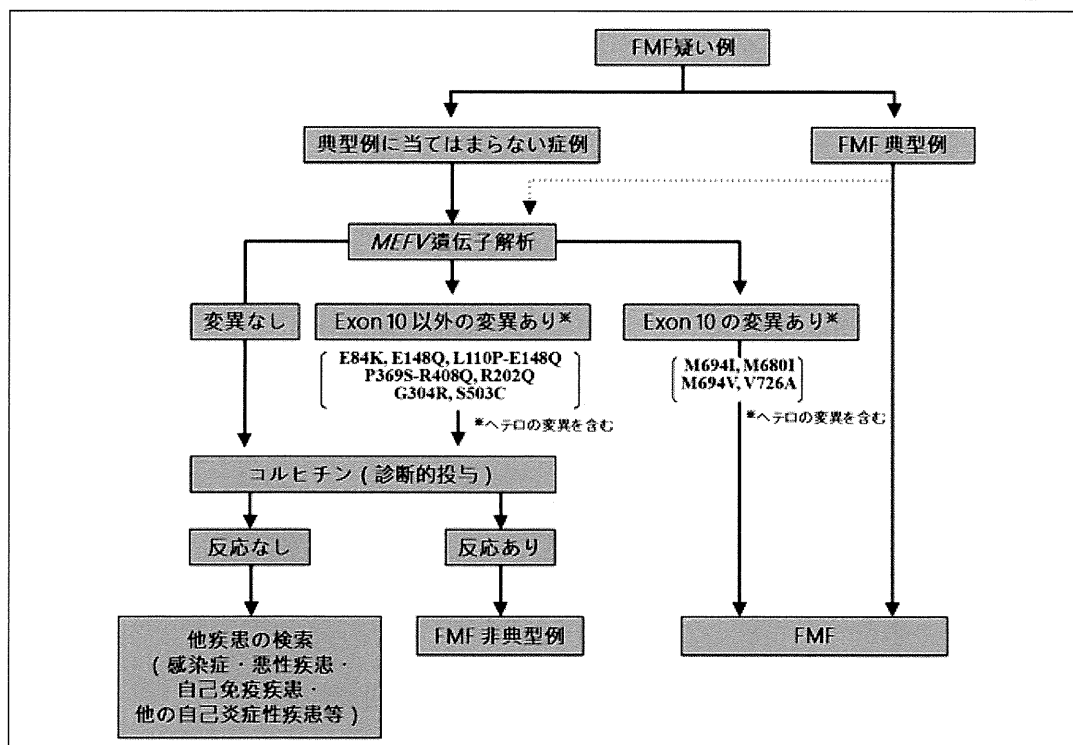
FMF の診断フローチャート

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

基本治療	・コルヒチン投与 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。 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。
副作用 留意事項	・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。 ・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。 ・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。 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(ネオオラル)
コルヒチン の有効性と 他の薬剤	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。 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

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。

疾患現状

TNF 受容体関連周期性症候群 TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)

1. 疾患概要¹⁾

TNFRSF1A を疾患責任遺伝子とし、常染色体優性遺伝形式にて発症する自己炎症性疾患である。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。本邦では 30 数家系の存在が知られている。

2. 原因¹⁾²⁾

TRAPS の原因となる遺伝子異常は、TNF 受容体 1 型の遺伝子 (*TNFRSF1A*) の異常である。さまざまな人種から 100 を超える変異が報告されている。変異のほとんどは単一塩基ミスセンス変異による単一アミノ酸の変異である。変異は TNF 受容体 1 型の細胞外ドメインの 4 つの CRD (Cysteine-rich domain) のうちの N 末端の 3 つに集中している。特に蛋白の形状を保つ S-S 結合を形成するシステイン残基の変異が多い。

これらの変異が TRAPS の病態にいかに関与するかについては不明な点が多かったが、近年その機序が解明されつつある。TNF 受容体 1 型の遺伝子変異によりタンパクの misfolding (折りたたみ不良) が生じ、小胞体内の品質管理機構により変異タンパクは小胞体内に停滞する。このストレスによって、細胞内のミトコンドリアが刺激され活性酸素種 (reactive oxygen species, ROS) が産生される。その結果細胞内の MAPK 脱リン酸化酵素を阻害することにより定常状態で MAPK を活性化状態にする。これだけでは炎症性サイトカインの誘導は起こらないが、細菌感染などで Toll 様受容体からの活性化シグナルが加わることで IL-1 β , IL-6, TNF などのサイトカイン産生誘導が起こり、こうして産生された TNF は片方の対立遺伝子由来の正常に細胞表面に表出した TNF 受容体に作用してパラクライン的に炎症を増幅させる。

以上のメカニズムで TRAPS の病態をある程度説明できるようになったが、TRAPS の病態をすべて説明することはできず、さらなる病態の解明が必要である²⁾。

また、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¹⁾。

3. 臨床像¹⁾²⁾

TRAPS は幼児期に発症する例が多く、発症年齢の中央値は 3 歳である。発熱は本症の主要症状であり、38 度を超える発熱が 3 日～数週間 (通常 1 週間以上) にわたり持続する発作を、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。本邦の TRAPS 患者の臨床的特徴として、発熱に加え、関節痛・皮疹は欧米と同程度で約 50%の患者に認めるが、腹痛・筋痛・結膜炎・眼窩周囲浮腫・胸痛などの症状は有意に少ないという点がある。

4. 診断¹⁾²⁾

海外では Hull らの診断基準案が存在するが、本邦ではこれを修正した診断基準が平成 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 TRAPS 診療フローチャート以下のように提示されている

【診断基準】

以下の①ないし②を満たす症例を TRAPS 疑いとし、*TNFRSF1A* 遺伝子解析を行う。

① 必須条件のいずれかを満たし且つ補助項目の 2 つ以上を有する。

<必須条件>

6 か月以上反復する以下のいずれかの炎症徴候が存在する（いくつかの症状が同時に見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）

② 全身型若年性特発性関節炎また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。

TNFRSF1A 遺伝子解析により、疾患関連性変異を認める症例を TRAPS と診断する。疾患関連性の不明な変異を有する症例に関しては、他疾患が十分に除外されれば TRAPS と診断する。

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。

TNFRSF1A遺伝子解析

疾患関連変異あり*

診断確定

疾患関連が不明な変異*

他疾患を十分に除外した上でTRAPSと診断する

変異なし、または疾患関連がない変異*

TRAPSとは診断できない

*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。

5. 治療¹⁾

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 TRAPS 診療フローチャートで以下の治療法が提示されている。

基本治療：NSAIDs と発作時間欠的ステロイド投与を行う。ステロイドは発作早期に PSL 1 mg/kg の朝 1 回内服により開始し、症状をみながら減量して 7-10 日間で終了する方法が提示されている。しかし、発作を繰り返すごとに PSL の効果が減弱し、増量が必要となる症例、依存状態となる症例が報告されている。

追加治療：頻回の発熱発作のため、ステロイドの減量・中止が困難な症例に対して生物学的製剤が用いられる。
 <生物学的製剤>

Etanercept：成人例において、25 mg×/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。

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。

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。

【治療フローチャート】

TRAPSの治療

基本治療	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。 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。 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。
追加治療	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。 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。
留意事項	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。

6. 予後

本症の生命予後を決定する唯一の重篤な合併症は血清アミロイド A（SAA）の組織沈着による AA アミロイドーシスである。全体でみると約 15% の患者に認められる¹⁾が、Amyloidosis を来す症例は Cysteine の置換を伴う変異が多いことが知られている³⁾。SAA の沈着は腎臓に最も起こりやすく、肝臓・副腎・甲状腺・皮膚・腸・胆嚢・脾臓などにもみられる。腎臓への沈着がみられる患者の多くはネフローゼ症候群を呈し、最終的には腎不全にいたる。アミロイドーシスの合併がなければ、生命予後は良好である。

7. 重症度分類

軽症例：NSAIDs やステロイドの発作時間欠的投与により発熱発作に対処可能な症例で、生物学的製剤の投与を必要としないもの。

重症例：頻回の発熱発作のため、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。

1) 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

2) 難病認定基準

3) Ivona A. et al. : The Tumor-Necrosis-Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome: New mutations in TNFRSF1A, ancestral origins, genotype-phenotype studies, and evidence for further genetic heterogeneity of periodic fevers, Am J Hum Genet, 69, 301-304, 2001

疾患現状

周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・頸部リンパ節炎(PFAPA:periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis) 症候群

1. 疾患概要

周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・頸部リンパ節炎(PFAPA:periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis) 症候群は、口内炎、頸部リンパ節炎、扁桃炎・咽頭炎を伴う発熱発作を反復する広義の自己炎症性疾患である。周期性発熱症候群の中では最も頻度が高いと推定されるが、本邦における疫学は明らかになっていない。発症年齢は3~4才が多いが、成人発症もみられる。発熱期間は3~6日程度で、発熱間隔は3~8週間程度である。また発作間欠期は無症状である。発熱時には好中球優位の白血球の増加やCRPの高値を認めるが、発作間欠期にはこれらは正常化する。

2. 原因

自然免疫系に関わるサイトカイン調節異常が示唆されているが、原因は不明である。

3. 臨床像

3~4才頃に発症することが多い。3~8週間ごとに3~6日間持続する高熱を繰り返すが、発作間欠期には無症状であり、発達発育には異常を来さないことが本疾患の特徴である。発熱時の随伴症状として、白苔が付着する扁桃炎・咽頭炎、口内炎、頸部リンパ節腫脹の他に頭痛、咽頭痛、嘔吐を認めることもある。Federらの105例の検討では、男児が62%、平均発症年齢は3才4ヶ月(5才以下が80%)、平均発症期間は4日であり、随伴症状は口内炎38%、咽頭炎85%、頸部リンパ節腫脹62%、頭痛42%、嘔吐27%、軽度の腹痛41%の割合で認められている。発熱時には著明なCRPと血清アミロイドAの上昇が認められ、好中球優位の白血球の増加や赤沈の亢進がみられるが、これらは発作間欠期には正常化する。

4. 診断

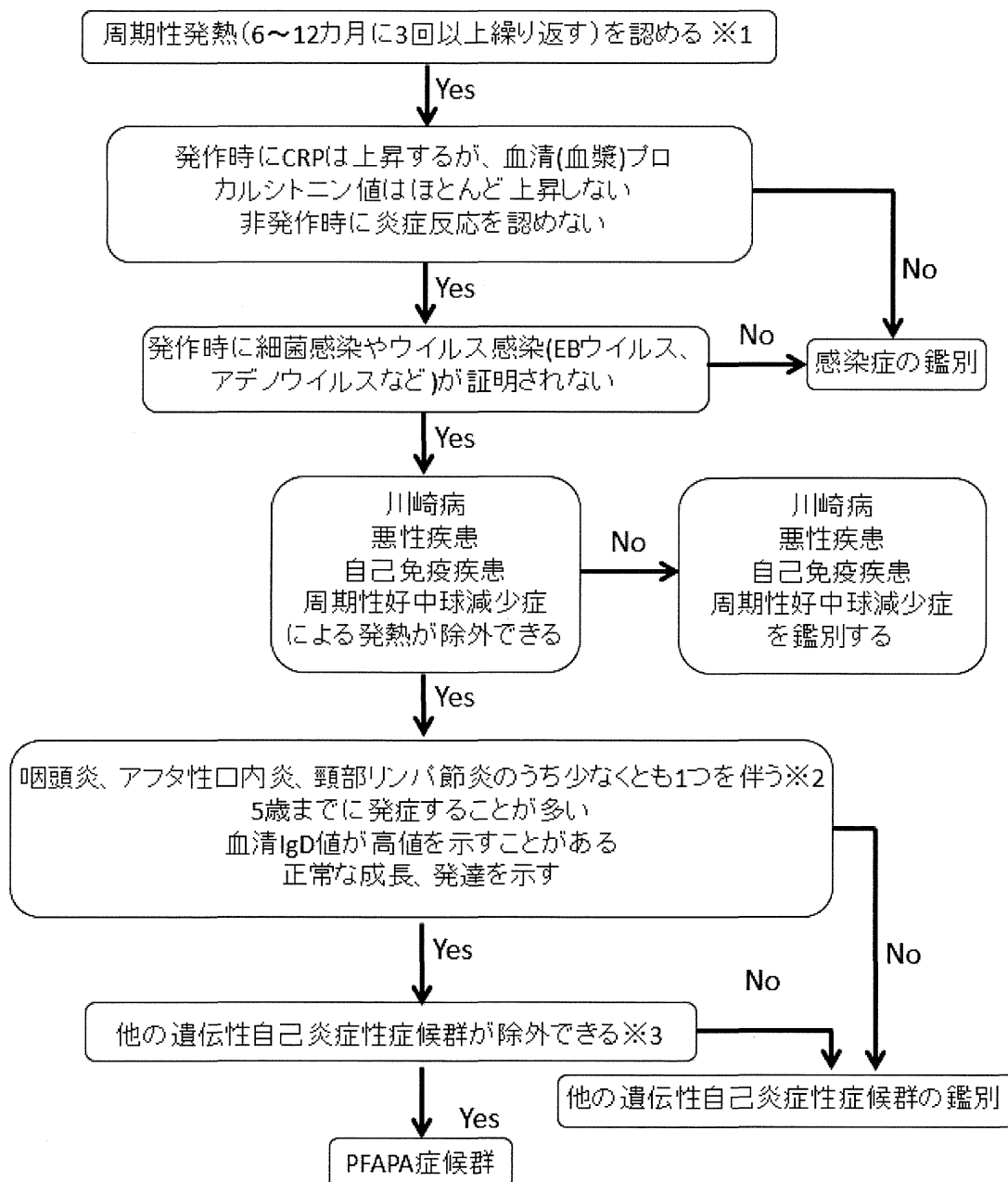
発症初期には細菌性の急性扁桃炎・咽頭炎と区別はできず、周期的な発熱発作を繰り返すことから本疾患を疑う。また川崎病や悪性疾患、自己免疫疾患、周期性好中球減少症を含めた免疫不全症の鑑別が必要である。自己炎症性疾患では家族性地中海熱やTNF受容体関連周期熱症候群、高IgD症候群が類似した臨床像を呈することがあり、除外が必要である。

診断基準としてThomasが1999年に提唱したものとして以下のものがある。

- ・一定間隔で反復する発熱が若年(5才以前)に発現
- ・上気道感染の症状がなく、以下の症状のうち少なくとも1つを伴う
 - a) アフタ性口内炎
 - b) 頸部リンパ節炎
 - c) 咽頭炎
- ・周期性好中球減少症の除外
- ・エピソードの合間には完全な無症状期間が存在
- ・正常な発育および発達

一方、上記の診断基準には6才以上の発症例が含まれないこと、類似した臨床像の自己炎症性疾患が含まれるという問題があることから平成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PFAPA診療フローチャートでは以下のような診断基準が提示されている。

PFAPA症候群の診断フローチャート



※1 典型的には3~8週間周期で規則的に繰り返す。

※2 発熱発作時にPSL 0.5~1mg/kg投与(1回または2回)で速やかに発作が抑制できるのは特徴のひとつである。また、扁桃摘出も有効で、発作の抑制が期待できる。

※3 遺伝子検査によりFMF、MKD、TRAPSを除外することが望ましい。