

資料4 自己炎症性疾患診療ガイドライン

第1章 疾患の解説

家族性地中海熱 (Familial Mediterranean Fever : FMF)

疾患背景

家族性地中海熱 (Familial Mediterranean Fever : FMF) は、周期性発熱と漿膜炎を主徴とする遺伝性自己炎症性疾患である。FMF の臨床的特徴を有する疾患に関しては、地中海沿岸地域で Benign paroxysmal peritonitis という疾患概念が以前より確立されていた。1997 年に国際家族性地中海熱研究会 (International FMF Consortium) は、詳細な連鎖解析によってその遺伝子座を染色体 16p13.3 に絞り込み、責任遺伝子 *MEFV* を同定してその遺伝子産物を *pyrin* と命名した。ほぼ同時期に、フランス家族性地中海熱研究会 (French FMF Consortium) によっても同様の結果が示されている。本症は基本的に常染色体劣性遺伝と考えられているが、臨床的に FMF と診断されても *MEFV* 遺伝子に変異を認めない例や、優性遺伝形式と思われる遺伝形式を呈する家系も報告されている。*MEFV* 遺伝子の同定後、本邦においても多数の FMF 症例が報告されている。

2009 年に厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業「家族性地中海熱の病態解明と治療指針の確立」による全国調査が行われ、その臨床像が解析された結果、本邦の FMF 症例は発症年齢が 18.2 ± 14.3 歳と海外症例に比べ高く、発症から診断まで平均 8.8 年を要していることが判った。主な症状は、発熱 (97.5%)、腹痛 (腹膜炎症状) (65.8%)、胸痛 (胸膜炎症状) (37.8%)、関節炎 (滑膜炎) (30.2%)、皮疹 (7.6%)、頭痛 (18.4%) であり、海外症例に比べ、腹膜炎症状 (腹痛)、アミロイドーシスの合併が少ないことが判明した。

FMF の発作は典型発作と非典型 (不完全型) 発作に分類されるが、全国調査の結果、日本人の FMF 症例には、非典型的な症状を呈する例が多く存在することも判明した (全体の約 4 割)。典型的な FMF の発作は、発熱や漿膜炎症状の期間が半日から 3 日以内であるが、非典型的な発作では、発熱期間が数時間以内であったり、4 日以上持続したり、38 以上の発熱がみられない (微熱) こともある。また、漿膜炎発作が典型的でなく (一部に限局している、激しい腹痛はなく腹膜刺激症状を伴わないなど)、関節痛、筋肉痛などの非特異的症状がみられることがある。これら病像を呈する症例は不完全型 (非典型的) FMF であると考えられ、*MEFV* 遺伝子型 (遺伝子変異) との関係が明らかになっている。不完全型 FMF では、主に典型例で認められる exon10 変異は少なく、exon1 (E84K)・exon2 (E148Q, L110P-E148Q)・exon3 (P369S-R408Q)・exon5 (S503C) の変異を認め、コルヒチンの有効性が認められた。*MEFV* 遺伝子変異と FMF 臨床像との関連についての検討の結果、exon10 に変異を認めた症例は、exon1・exon2・exon3 に変異を認めた症例に比べ有意に漿膜炎 (胸膜炎、腹膜炎) の頻度が高く、発熱期間が短いことが判明した。また exon10 以外の変異を有する症例は、漿膜炎の頻度が低い一方で筋肉痛や関節痛などの頻度が高く、遺伝子型 (遺伝子変異) と表現型 (臨床症状) に関連があることが示されている。しかしながら、典型例に関しては多く

の臨床的エビデンスが蓄積されているものの、非典型例に関する報告は僅かであり、今後のデータ蓄積が課題である。

原因・病態

FMF の詳細な病態には依然不明な点が多いが、ここ数年で *MEFV* 変異が炎症を引き起こす機構に関して有力な報告がなされている。Pyrin は ASC や caspase-1 と会合してインフラマソームを形成するが、その形成は細菌毒素による Rho GTPase の不活化により誘導され、IL-1 や IL-18 の産生に至る事が知られていた。最近 Rho GTPase の下流に存在する PKN が Pyrin をリン酸化し、抑制分子である 14-3-3 蛋白の結合を促進している事が報告されている。FMF 典型例に認められる変異を有する Pyrin に対しては PKN によるリン酸化が阻害され、抑制分子 14-3-3 蛋白の結合が低下して Pyrin インフラマソームの活性化が亢進すると考えられている。Pyrin は好中球や単球、樹状細胞、線維芽細胞などに発現しているが、全長蛋白は主として細胞質内に微小管と関連して局在しており、この事が FMF に対するコルヒチンの有効性と関連していると思われる。

臨床像

< 症状 >

発症時期

FMF の発症に性差は無く、60~70%が10歳以下、90%が20歳以下で発症する。本邦では5歳以下の発症例が少なく成人発症例が比較的多い傾向がある。

発熱

発熱はほぼ必発の症状であり、突然高熱を認めて半日から3日間持続し、特に投薬しなくとも自然に解熱する。間欠期は無症状であり、発作間隔は通常2-6週間で4週間毎が典型的である。感染や外傷、ストレスなどが発作の引き金になる事もあり、女性患者では約半数が生理周期に一致する。

腹膜炎

腹膜炎による激しい腹痛が大多数の患者に認められ、1-3日間程度持続し自然に軽快する。時に急性腹症との鑑別が困難であり、虫垂切除や胆嚢切除を受ける患者も存在する。

胸膜炎

胸膜炎による胸痛は約20%の患者に認められ、咳嗽や呼吸苦などの症状を認める他、胸水の貯留を認める事もある。

関節炎

関節炎や関節痛の合併は諸外国の報告では高頻度であるが、本邦では比較的少ないと思われる。下肢の大関節（股関節・膝関節・足関節）の単関節炎として発症する事が多く、基本的に非破壊性であるが、一部の症例では遷延する事もある。

その他

漿膜炎の炎症として心膜炎や精巣漿膜炎が認められる事があり、下肢（特に足関節周囲や足背）に丹毒様紅斑を認める。下肢に労作時の筋痛を認める事もあり、稀に無菌性の髄膜炎を発症する事もある。

<検査所見>

発作時には好中球を主体とする白血球増多、赤沈の亢進、CRPの上昇、血清アミロイドAの上昇など一般的な炎症反応が認められるが、FMFに特異的な検査所見は無い。白血球は増加するものの核の左方移動は認められず、プロカルシトニンも上昇しない。症状の程度と検査値に有意な相関は認められず、これら炎症所見は間欠期には原則的に陰性化する。

診断

FMFの臨床診断はTel-Hashomer criteria でなされることが多い。この診断基準は国際的に広く用いられているが、発熱・漿膜炎発作を典型(Typical)と不完全(Incomplete)とに分類するなど難解な点も多い。これら事情を考慮し本邦例の臨床的特徴をふまえた診断基準が「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」班から公表されている(下記参照)。本診断基準は、主症状である特徴的な周期性発熱発作に加え、漿膜炎、滑膜炎などの随伴症状を認めるか、コルヒチンによる発作の改善を認める場合にFMF典型例と診断する基準である。非典型的な症状を呈する症例に関してはコルヒチンの有効性によって非典型例か否かの診断が下される事となるが、どのような症状をまで非典型的な発作に含めるのか、コルヒチンの有効性をどう評価するのか、等に関する明確な基準は存在しない。そのため診断には曖昧さが残るものとなっており、Tel-Hashomer criteria との整合性に関する評価も今後の課題である。

典型例と非典型例の識別にはMEFV遺伝子解析がある程度有用であり、Exon10変異(本邦ではM694Iが多い)が認められた場合はFMF典型例である可能性が高い。一方、非典型例ではexon1(E84K)、exon2(L110P、E148Q)、exon3(R202Q、G304R、P369S、R408Q)に遺伝子変異を認めることが多い。しかし、これら非典型例に認められるMEFV変異は遺伝子多型として報告されており、浸透率が低く、海外に比べて本邦健常人が高率に保有している変異である事に注意が必要である。

本邦の健常人105例を対象とした解析に於けるそれぞれのアリル頻度は、E84K:1.0%(n=105)、L110:7.1%(n=105)、E148Q:24.8%(n=105)、R202Q:2.9%(n=105)、G304R:2.9%(n=105)、P369S:6.2%(n=105)、R408Q:5.7%(n=105)となっている。つまり、FMF以外の疾患でもこれらのMEFV遺伝子変異を有する患者が多数存在している事となり、遺伝子検査を根拠とする診断は過剰となる危険が大きい。従って、FMFの診断はEULAR Recommendationsで指導されているように臨床所見を基本とすべきであり、MEFV遺伝子変異の有無に過剰に左右されるべきではない。又、診断にはコルヒチンの治療効果が重要なポイントとなるが、コルヒチンが有効な他疾患の除外が重要である事は言うまでもない。

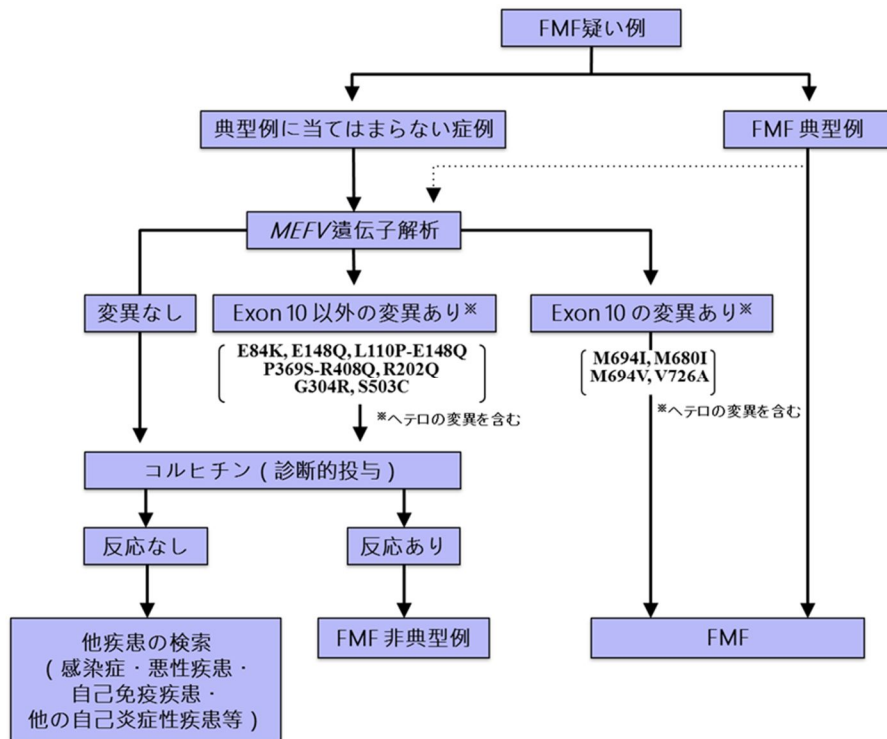
FMF の診断手順

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。



治療の概要

副腎皮質ステロイドは基本的に無効であるが、大多数の症例でコルヒチンが奏功する。コルヒチンは発作時のみの使用では効果が少なく、連日投与が必要である。発作に対しては主に NSAID が用いられるが、激しい疼痛に対してオピオイド系鎮痛薬も使用される。コルヒチン無効例や副作用により使用が困難な症例に対しては、抗 IL-1・TNF- α 製剤による抗サイトカイン療法その他、IFN- α ・ダブソンなどの有効例が報告されている。各治療のエビデンス・推奨の詳細に関しては別項を参照されたい。

(*) これまでの FMF に関する臨床的エビデンスは、ほぼ全てが Tel-Hashomer criteria による診断例に関して報告されたものであり、本邦診断基準に於ける非典型例に関するエビデンスは皆無と言わざるを得ない。つまり、FMF 非典型例に関して根拠を持って推奨できる治療法は存在しないのが現状である。

処方例

コルヒチン

成人 1日 0.5mg ~ 1.5mg を 1~2 回に分けて経口内服

小児 1日 0.01 ~ 0.03mg/kg を 1~2 回に分けて経口内服

(ただし成人上限を超えないこと)

- * コルヒチンは投与初期に胃腸症状をはじめとした副作用が出現しやすいため、少量から開始し、副作用に中止しながら発作が抑制できる量にまで増量すること。
- * 副作用の胃腸症状は、3~4 回に分けて投与することで軽減することがある
- * 長期投与では頻度は低い血液障害、腎障害、肝障害、横紋筋融解、末梢神経障害などの副作用が報告されているため、投与中は定期的な血液検査を施行して注意深く観察すること

カナキマブ

体重 40kg 以上 1回 150mg 4週間ごとに皮下注射 (1回 300mg まで増量可能)

体重 40kg 以下 1回 2mg/kg を 4週間ごとに皮下注射 (1回 4mg/kg まで増量可能)

- * 家族性地中海熱におけるカナキマブの適応はコルヒチンを患者の最大許容量を継続投与しても頻回の発熱発作を認める場合に限定される
- * カナキマブは、クリオピリン関連周期性症候群、家族性地中海熱、TNF 関連周期性症候群又はメバロン酸キナーゼ欠損症 (高 IgD 症候群、メバロン酸尿症) について十分な知

識を持つ医師が使用すること

予後

長期的予後で重要となるのはアミロイドーシスによる臓器障害である。本邦の症例に於けるアミロイドーシスの合併頻度は 5%程度と高くはないが、たとえ発作が抑性出来ない症例に於いてもコルヒチンのアミロイドーシス抑制効果が証明されており、早期診断と継続的なコルヒチン投与が重要である。

第2章：家族性地中海熱 (Familial Mediterranean Fever : FMF) の治療

コルヒチン

推奨

FMF 典型例においてコルヒチン持続投与は発熱発作予防に推奨され、合併症の予防効果も期待できる。

根拠の確かさ A

FMF 非典型例においてコルヒチン持続投与は発熱発作予防に推奨される。

根拠の確かさ C

背景

FMF に対するコルヒチン治療の歴史は古く、その有効性を証明する多くの臨床研究結果が報告されている。1970 年代前半には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結果が報告され、コルヒチンが FMF の発作を予防する事が示された。1980 年代からは、比較的長期間に渡って多数例の経過を観察した研究結果が報告され始め、アミロイドーシスの予防効果や副作用に関する知見が集積された。1997 年に FMF の責任遺伝子として *MEFV* が報告され、2000 年以降になると遺伝子変異と臨床像との相関を比較した研究が続々と報告され始め、同時期より小児患者に対するコルヒチンの使用量や成長に対する影響、長期的な副作用に関する報告が相次ぐようになった。本邦の FMF 患者に関する大規模な報告としては、2012 年に全国調査の報告が発表され、その後遺伝子型と臨床像に関する研究が報告されている。

科学的根拠

1) 短期的発作予防効果に関する研究

4 件の RCT (randomized control trial) に関する報告がなされており (投与量は 0.6mg/回×3 回/日、又は 0.5mg/回×2 回/日) 全ての研究でコルヒチンによる FMF 発作頻度の減少が示されている。発作程度に関しては 2 つの研究では軽減化が報告されているが、1 件では変化が無かったとされており、残る 1 件には明確な記載がない。消化器症状以外に目立った短期的副作用の記載はない。

2) 長期的効果及び安全性に関する研究

後方視的研究ではあるが、多数の患者を長期間フォローした研究が複数報告されている。コルヒチンを投与された 1070 名の FMF 患者を 4-11 年に渡りフォローした研究では、コルヒチン投与開始時に尿蛋白陰性であった 960 名の内、2 年以上怠薬した事のあるグループに

於ける尿蛋白総出現率は9年間で48.9%、無怠薬グループのそれは11年間で1.7%であった。コルヒチン投与開始時に腎障害が認められていた110名(86名は蛋白尿期、9名はネフローゼ期、15名は尿毒症期)では8名が途中死亡(4例は腎不全が原因、4例はFMFと無関係)していた。コルヒチン投与開始時に蛋白尿期にあった86名の患者群では怠薬は1名のみ認められ、この患者は透析が必要となっていた。無怠薬の85名中12名でネフローゼや尿毒症が出現し、この内9名は末期腎不全となった。残り68名では安定しており、5名では尿蛋白が陰性化した。コルヒチン開始時にネフローゼ期・尿毒症期にあった24名では腎機能が廃絶していた。

コルヒチンを投与後15年間以上フォローされている患者45名(男性23名、女性22名)の研究では、コルヒチン投与量は1.0mg/日(17名)、1.5mg/日(17名)、2.0-3.0mg/日(11名)であり、32名(72%)が反応良好、7名が部分反応、6名が反応不良であった(但し、反応不良群でもある程度の発作の軽症化・短縮が認められた)。コルヒチンの中止は多くの患者で数日以内に発作を誘発した。副反応は軽症であり投薬の中止を必要とするものは無かった。小児患者の成長は正常範囲であり、尿蛋白所見の悪化は無かった。無精子症が1名存在し、3名が流産を経験、1名が不妊であったが、コルヒチンとの関連性は証明されなかった。11名の女性が妊娠中にコルヒチンを内服したが、15名の正常児を満期出産していた。

16歳未満からコルヒチン予防内服を行われているFMF患者350人(男性177人、女性173人)を長期間フォローした研究(全体の3分の2が6年以上、62例が11-13年使用)では、64%で完全寛解、31%部分寛解が得られていた。17例はコルヒチン2mg/日の内服でも発作を抑制できていなかった。この17例は平均で13年間に渡り内服を継続し、アミロイドーシスの発症を認めていない。現時点で40%が1mg/day、25%が1.5mg、35%が2mg/dayのコルヒチン内服をしてきた。副作用は殆どの症例で軽微であり、下痢と嘔気が多かった。4例の下痢による服薬困難は漸増による脱感作により克服できた。神経性血管浮腫、鼻出血、顆粒球減少が認められた症例がそれぞれ1例存在し、この内顆粒球減少を来した1例は漸増にて副作用を克服できた。コルヒチン開始時点で蛋白尿が認められた17例は現時点で生存しており、4例が1~5年で腎不全となっていた。蛋白尿不変が4例、蛋白尿消失が9例であった。コルヒチン開始後に蛋白尿を認めた3症例の内、1例は尿蛋白が一過性に消失し、2例は腎不全となり腎移植を行った。17歳の時点でコルヒチン治療を受けていない過去のFMF患者(1955-1960生まれ)と比較し、コルヒチン治療を受けた患者(1966-1970生まれ)の身長は高く、正常により近づいていた。女性で6例に深刻な不妊が見られたが、男性では認めなかった。24例の男性が結婚し19例が正常な子供をもうけていた。95例の既婚女性の内31例が計48回妊娠している。全例がコルヒチン治療を継続し21例は最初の妊娠までに10年以上継続していた。全例が妊娠中もコルヒチンを継続し、正常な44人の満期正常分娩による新生児を出産した。残り4回の妊娠は3ヶ月以内に自然流産していたが、胎児の異常は確認されていない。

3) 遺伝子型とコルヒチン反応性に関する研究

MEFV 遺伝子型とコルヒチン治療に対する反応性に関しては多数の後方視的報告があるが、*exon10* に認められる限定的な変異に関してのみ検討されている場合が殆どである。

FMF で高頻度に認められる 4 つの *MEFV* 遺伝子型を有する 108 名 (*M694V* ホモ:30 名、*V726A* ホモ:21 名、*M694V/V726A*:32 名、*E148Q/M694V*:25 名) の FMF 患者に於ける検討では、*M694V* ホモと *M694V/V726A* の患者は半数以上が 10 代で発症しており、発作頻度・関節炎と丹毒様紅斑の頻度・発作重症度は全て *M694V* ホモで高く、コルヒチンの必要量も多かった。

222 人の FMF 患者の *MEFV* 変異 (*M694V*、*M694I*、*M680I*、*V726A*、*E148Q*、*R761H*) を調べ、(A) *M694V* をホモで持つ患者、(B) ヘテロでもつ患者、(C) 持たない患者の 3 群に分けてコルヒチンへの反応を検討した研究では、完全反応(発作なし)が、(A) 36.1%、(B) 54.4%、(C) 70.0%、反応なしが (A) 18%、(B) 3.9%、(C) 6.3%と有意差が認められた。

102 名の小児期発症 FMF 患者の遺伝子変異 12 種 (*E148Q*、*P369S*、*F479L*、*M680I*、*I692del*、*M694V*、*M694I*、*K695R*、*V726A*、*A744S*、*R761H*) を調べ、ホモ *M694V* 接合患者 (Group1: 46 名) ヘテロ *M694V* 接合患者 (Group2: 34 名) その他の患者 (Group3: 22 名) に分けて、臨床像・治療反応性等を検討した報告では、各グループに症状の差は認められなかった。遺伝子型 Group 間で重症度に統計学的に差は無かった。コルヒチン治療開始前後での年間発作頻度はそれぞれ 12 回と 1 回であり、FMF 症状の出現以前にアミロイドーシスが存在していた症例 (phenotype II) を除いた 95 名に於けるコルヒチンの有効性は、完全寛解 77.5%、部分寛解 13.7%、無反応 2%であり、遺伝子型 Group 間で差は認められなかった。11 名に蛋白尿、9 名でアミロイドーシスが確定され、アミロイドーシスの合併は Group1 に多く (8 名) phenotype II 患者も Group1 に多かった。

4) 小児患者に対するコルヒチンの有効性や成長に対する影響等に関する研究

62 人の小児 FMF 患者 (平均の発症年齢 4.5 歳、コルヒチン開始年齢 8.3 歳、報告時年齢 12.2 歳、コルヒチン治療期間 45.6 ヶ月) を対象とした研究では、全例に対してコルヒチンは有効であり、発作の頻度を減らし、間欠期の炎症反応を低下させた。年齢毎にコルヒチンの平均投与量を計算すると、<5 歳: 0.05 ± 0.02 mg/kg/day、6-10 歳: 0.03 ± 0.01 mg/kg/day、11-15 歳: 0.03 ± 0.01 mg/kg/day、16-20 歳: 0.02 ± 0.0 mg/kg/day と低年齢ほど高用量であり、体表面積で計算しても、<5 歳: 1.46 ± 0.41 mg/m²/day、6-10 歳: 1.19 ± 0.03 mg/m²/day、11-15 歳: 0.84 ± 0.20 mg/m²/day、16-20 歳: 0.78 ± 0.05 mg/m²/day と同様の傾向が確認された。副作用としては軽い下痢が 6 例 (9.6%) に認められたが減量で軽快した。嘔気が 5 例 (8%)、白血球減少が 1 例 (1.6%) に認められたが、重篤な副作用は認められなかった。

小児 FMF 患者 30 名 (男児 19 名、女児 11 名、22 名に *M694V*、*V726A*、*M680I* の 3 変異の存在のみが検査され、15 名は *M694V* ホモ接合体、5 名は *M694V* ヘテロ接合体、2 名は *M694V/V726A* 複合ヘテロ接合体) に対して、コルヒチン治療が発育に与える影響を検討した研究では、治療開始前後の何れに於いても 15 名の *M694V* ホモ接合体患者群と 5 名の *M694V* ヘテロ接合

患者群との間に疾患重症度や成長パラメーターの差は認められなかった。コルヒチン治療により月間発作回数は 1.48 ± 0.9 回より 0.08 ± 0.08 回に減少し、これに伴い身長・体重に有意な改善が認められた。

156名(男児76、女児80)の小児FMF患者(内137名にM694V、M694I、V726A、M608I、K695R、E148Qのみ検査施行)に於いて、3歳以下発症群(Group I:83名)とそれ以上の年齢での発症群(Group II:73名)での臨床像を比較した検討では、145名でコルヒチンの効果が検討され、67%で発作が完全消失、31%で頻度低下と発作時間の短縮が認められ、2%では無効であった。診断までの期間はGroup Iで優位に長く、M694V変異を有する割合も高かった。最終コルヒチン投与量もGroup Iで多かった。

5) 本邦のFMF患者に関する研究

本邦に於けるFMFの実態を調査した研究では、2251病院(小児科・内科・リウマチ/アレルギー科)に1次サーベイを行い、1380病院(61.3%)が返答し、170名がFMFの基準を満たした。内訳は小児科85(50.0%)、内科67(39.4%)、リウマチ/アレルギー科18(10.6%)であり、日本に於ける推定患者数は292であった。170名中の122名とサーベイ後に新たに診断された12名を加えた134名(男女比1:1.3)について詳細調査を行い、発症平均年齢は19.6歳で、34名(25.4%)は10歳未満、50名(37.3%)は10代、50名(37.3%)は20歳以降で発症していた。99名には家族歴が無く、主な症状は発熱(128名:95.5%)、腹痛(84名:62.7%)、胸痛(48名:35.8%)、関節炎(42名:31.3%)、丹毒様紅斑(10名:7.5%)、アミロイドーシス(5名:3.7%)であった。アミロイドーシスの認められた患者のMEFV遺伝子変異はM694I/M694I、E148Q/E148Q、E148Q/R202Q/P369S/R408Q、及びM694I/E148Q/L110P(2名)であった。コルヒチンは132名に投与され、122名(91.8%)に有効であり、必要量の平均は0.89mgと少なめであった。126名にMEFV遺伝子解析を行い、多く認められる変異はE148Q・E148Q-L110P・P369S-R408Q・M694Iであり、頻度としてはM694I(29.4%)、E148Q(31.3%)、L110P(11.5%)、P369S(5.6%)、R408Q(5.6%)であった。稀な変異としてM680I、G304R、R202Q、E84Kもヘテロ接合体として認められた。エクソン10変異(M694I、M680I)は67名(53.2%)に認められ、これらを有する患者では胸痛・腹痛の頻度が高く関節炎の頻度が低かった。MEFV変異の有無により、症状、発作頻度、コルヒチンの必要量に差は認められなかった。

2003-2012年に単一施設に於いてTel-Hashomerの基準からFMFを疑われた202名を対象とした研究では、MEFV遺伝子(exon1・2・3・5・10のみ検索)変異を認める患者は116人(他疾患と考えられた17名は除外)であり、69人はMEFV遺伝子に変異を認めなかった。変異を有する116人中70人(60.3%)がコルヒチン治療(平均0.8mg/day)を受け、91.4%に発作の消失又は減少を認めた。M694I変異を有する患者はコルヒチンに対して良好な反応を示した。L110P and/or E148Q変異(L110P/E148Q、L110P-E148Q/E148Q、E148Q/wild-type)を有する患者はコルヒチンに対して良好に反応する一方、P369S/R408QやR202Q/wild-type

をもつ患者はコルヒチンに対する反応が不良であった。

解説

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。MEFV 遺伝子型による効果に関して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が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/day 以上、重症例では 1.5mg/day 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、成長障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 に関する 2 つの大きな報告があり、推定患者数は 300 人程度とされている。コルヒチンの投与量は 0.8-0.9mg/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と思われる。

全ての報告はコルヒチンによる FMF の発作、及びアミロイドーシスの予防効果を証明しており、重篤な副作用の報告も殆ど認められないため、FMF に対するコルヒチンの使用は強く推奨されるものである。全ての研究は FMF の診断を Tel-Hashomer criteria によって行っており、本邦診断基準との整合性が問題となるが、典型例は Tel-Hashomer criteria を満たすため、得られた文献的エビデンスをそのまま適用して良いと思われる。一方、非典型例にはこれを満たさない症例が含まれ、文献的なエビデンスは適用出来ない。但し、重篤な副作用が稀である事、および非典型例の診断にコルヒチンの有効性が含まれている事を考慮すると、非典型例に対してもコルヒチンの使用が推奨される。

尚、抗 IL-1 療法中のコルヒチン使用に関する研究は現時点でなされていないが、報告例の殆どは抗 IL-1 療法中もコルヒチンを継続している事より、不耐例を除きコルヒチンの継続が勧められる。

抗 IL-1 製剤 (カナキヌマブ)

推奨

FMF 典型例に対する抗 IL-1 製剤の使用は、コルヒチンを患者の最大許容量を継続投与しても頻回の発熱発作を認める場合に推奨される。

根拠の確かさ B

FMF 非典型例に対する抗 IL-1 製剤の使用は、現時点では評価不能であり、積極的には推奨されない。

根拠の確かさ C

背景

FMF は発熱・漿膜炎発作を繰り返す疾患であるが、コルヒチンの有効性が高く、発作間歇期には炎症が消失する場合は殆どである為、一般的に患者の成長発達や社会生活に与える影響は大きくはない。しかし、特に M694V のホモ接合体の様な一部の重症例に対するコルヒチンの効果は限定的であり、アミロイドーシスの合併も認められる。このような症例に対して有効な治療法に関する評価可能な報告は最近まで殆ど認められなかったが、ここ 10 年程の間に生物学的製剤による抗サイトカイン療法の有効性が報告される様になった。本邦においてもクリオピリン関連周期熱症候群に対して抗 IL-1 モノクローナル抗体であるカナキヌマブ (イラリス®) が治療薬として承認されており、同薬の適応拡大に向けたグローバル治験も行われている為、コルヒチン不応例もしくは不耐例で、発作が重篤・頻回である症例に対する使用が期待されている。

科学的根拠

FMF に対する抗 IL-1 療法は基本的にコルヒチン不応例に試みられている。アナキンラ、カナキヌマブ、及びリロナセプトの 3 剤に関して報告があり、殆どが症例報告やケースシリーズ、及びそれらに文献評価を組み合わせた報告であるが、リロナセプトに関しては RCT 研究報告がある。抗 TNF 製剤を含めた複数の薬剤に関する効果をまとめたケースシリーズも複数存在している。

1) アナキンラに関する研究

コルヒチン抵抗性 (2mg/day 投与でも月 2 回以上の発作が認められる) の 6 症例 (小児 5 例、成人 1 例) に関する報告では、4 例 (小児 3 例、成人 1 例) では、Etanercept が先行投与されたが効果不十分でアナキンラに変更された症例であり、2 例は初めからアナキンラ

が使用された症例であった。6 例全例で効果が認められ、発作は完全に消失、あるいはごく軽度の発作が月 1 回ほど認められる程度まで改善した。

French pediatric and adult rheumatologists societies の mailing-list にて集められた 7 症例に関する研究では、6 症例でアナキンラが使用されており（内 1 例は後にカナキヌマブに変更）、全例で有効であった。同研究では過去の文献報告症例 8 例についてもまとめられており、6 例で発作が消失したが 2 例では部分寛解に留まっていた。

許容する最大量のコルヒチン治療に不応な FMF 患者 20 例（小児 4 例、成人 16 例）に関する研究では、12 例がアナキンラを投与されており、1 例を除いて発作回数の減少と炎症反応の低下が認められた。（残る 8 例はカナキヌマブを投与され全例で有効。）

2) カナキヌマブに関する研究

Exon10 変異を有しコルヒチン治療に抵抗性（1.5mg/day 以上で月 1 回以上の発作が数ヵ月に渡り認められる）の患者に対するオープンラベル試験では、9 症例に対してカナキヌマブ投与（150mg を 4 週毎に 3 回）が行われ、全員で発作頻度が 50% 以下に低下し、5 名で投与中止後 2 ヶ月以内に発作が再燃していた。1 例は 3 回目の投与後に妊娠し正常児をもうけた。

コルヒチン不応の小児 FMF 患者 7 例（M694V/M694V 5 名、M694V/V726A 1 名、M694V/M680I 1 名）に対するオープンラベル試験でも、6 例で発作頻度が 50% 以下に低下し、最終投与後平均 25 日で 5 例に発作が認められた。4 例に 11 有害事象が認められたが、重篤なものはなかった。

3) リロナセプトに関する研究

コルヒチン無効（4 歳以上で直近 3 ヶ月間に月 1 回以上の発作あり）の FMF 患者 12 例に対する RCT（2.2mg/kg・最高 160mg/週を 3 ヶ月×4 コース）が報告されており、8 例で効果が認められたが 4 例は不応であり、不応例の内 2 例は非典型的な遺伝子変異（A776S と R329H）を有していた。

解説

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おり、リロナセプトに関しては RCT が報告されている。症例数は少ないが何れの報告でも発作予防に高い有効性が示されており、エビデンスレベルも比較的高い。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が、抗 IL-1 療法の歴史は浅く長期的安全性は不明である。

但し、FMF に対する抗 IL-1 療法は基本的にコルヒチンが無効な症例に試みられており、対象の殆どは M694V など *MEFV* 遺伝子の exon10 変異を有する症例である。又、評価されて

いるのは基本的には FMF の典型的な発作に対する効果であり、非典型的な症状に対する効果は不明である。この為、抗 IL-1 療法は、患者の許容する最高量のコルヒチン治療を継続しても典型的な FMF 発作を頻回に認める症例に対し、感染症等のリスクを考慮した上での慎重な使用が推奨される。抗 IL-1 療法の中では、カナキヌマブ（イラリス®）が、本邦において許容する最大量のコルヒチン治療に不応な FMF 患者に対し、2016 年 12 月より保険適応となっている。一方、非典型的な症状や発作に対する効果は検証されておらず、本邦診断基準に於ける FMF 非典型例に対する抗 IL-1 療法は積極的には推奨されない。

抗TNF製剤

推奨

FMF 典型例においては発熱発作の抑制に一定の有効性は期待されるが、抗 IL-1 製剤に比較して効果が劣るとする報告が多くその使用は推奨されない。但し、抗 IL-1 製剤が導入できない場合または効果不十分の場合にその使用を否定するものではない。

根拠の確かさ C

FMF 非典型例においては現時点では評価不能であり、積極的には推奨されない。

根拠の確かさ C

背景

一般的に FMF に対するコルヒチンの有効性は高く、多くの患者では成長発達や社会生活に与える疾患の影響は大きくはないが、一部の重症例に対するコルヒチンの効果は限定的であり、アミロドーシスの合併も認められる。このようなコルヒチン無効 FMF 症例に対する抗サイトカイン療法の一つとして抗 TNF 療法も試みられている。

科学的根拠

1) Etanercept に関する研究

コルヒチン抵抗性 (2mg/day 投与でも月 2 回以上の発作が認められる) の 6 症例 (小児 5 例、成人 1 例) に関する報告では、4 例 (小児 3 例、成人 1 例) に対して Etanercept が投与されたが効果不十分であったとされている。

又、*MEFV* 遺伝子異常を有し、コルヒチン抵抗性 (血沈・CRP・SAA の上昇を伴う発作が 3 ヶ月以上続けて月 1 回以上の頻度で認められる) 又は、アミロドーシス、繰り返す発熱を伴いしばしばステロイドの頓用を必要とする筋肉痛、持続する関節炎、のいずれかを認める 14 症例に関する研究では、3 例に Etanercept が投与され、無効の 1 例と好中球減少が認められた 1 例が抗 IL-1 療法に変更され、残る 1 例には部分的に有効であったとされている。

2) Infliximab に関する研究

アミロドーシスを来した小児 FMF の 4 症例に対する比較的長期のケースシリーズが報告されており、消化管症状、関節症状、及びネフローゼ症候群による症状に有効であったと報告されている。

解説

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いる。抗 IL-1 療法と比較する形での報告が多く、無効である為抗 IL-1 療法に切り替えられている症例が多い。一部の症例に効果が報告されているもののその効果は限定的である。感染などの副作用も報告されており、保険適応外である事からも FMF に対する抗 TNF 療法は一般的に推奨されない。

副腎皮質ステロイド全身投与

推奨

FMF 典型例において副腎皮質ステロイド全身投与は一般的には推奨されない。但し、他の治療で抑制できない FMF の症状を緩和する目的での短期的使用を考量しても良い。

根拠の確かさ C

FMF 非典型例において副腎皮質ステロイド全身投与は現時点では評価不能である。但し、他の治療で抑制できない FMF の症状を緩和する目的での短期的使用を考量しても良い。

根拠の確かさ C

背景

一般的に FMF に対するコルヒチンの有効性は高く、多くの患者では成長発達や社会生活に与える疾患の影響は大きくはないが、一部の重症例に対するコルヒチンの効果は限定的であり、アミロイドーシスの合併も認められる。このようなコルヒチン無効 FMF 症例に対する治療法として様々な薬剤が試みられてきたが、抗サイトカイン療法以外に一定の効果が報告されているものは極めて少ない。

科学的根拠

副腎皮質ステロイド全身投与に関しては今回の文献評価において治療に関するエビデンスは得られなかった。

解説

副腎皮質ステロイドに関する文献的エビデンスは得られなかったが、抗炎症作用による一定の症状緩和効果を期待した短期的な使用は考慮して良い。

その他の治療

FMF に対するその他の治療として、IFN- γ 、Dapson、サリドマイドなどがある。これらについてはエビデンスおよび専門科による使用経験が少なく、本ガイドラインでは推奨を決定できなかった。以下の今回の文献評価で得られた科学的根拠および解説を記載する。

科学的根拠

1) IFN- γ に関する研究

10 例のコルヒチン抵抗性 (1.5-2mg/day にて発熱と漿膜炎の発作を発症) FMF 成人症例を

対象としたオープンラベル研究では、8例が参加に同意し、その内7例がその後のFMF発作の際に前駆症状の段階でIFN- γ を投与した。計21回の発作にインターフェロンを使用し、腹痛は18回の発作にて平均3.05時間で消失した。3回の発作では効果は無いと判断された。発熱はすべての患者で認められたが、発作によるものか副作用かは区別できなかった。全例が以降の発作時にもIFN- γ を使用することを希望した。

同様に、コルヒチン(2mg/day以上)抵抗性のFMF10症例を対象とし、患者の自己判断で発作時にIFN- γ を使用して、発作時間と程度、及び副作用の発現を検討した研究では、58回のIFN- γ 使用発作と22回の無使用発作が記録され、IFN- γ の使用は発作時間の短縮と発作の軽症化が認められた。患者主観では2例のみがIFN- γ の反応が良好と回答し、残りはどちらともいえないと回答した。副作用は軽度から中等度であり、患者も発作の症状と明確に区別できなかった。

2) Dapson に関する研究

コルヒチン不応、あるいは副作用で使用不可能なFMF10例を対象とした研究では、Dapsonの投与は半数の症例で無効であったが、残りの5例では平均8ヵ月間の使用中に発作は認められなかった。

3) サリドマイド

サリドマイドに関しては今回の文献評価において治療に関するエビデンスは得られなかった。

解説

IFN- γ に関しては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。加えて、皮下注射が必要な薬であり発作を予防する治療法でもない。Dapsonに関する報告では発作抑制の効果判定に難がある。加えて、いずれの薬剤も適応外使用となる為推奨に至らないと判断される。サリドマイドに関する疫学的エビデンスは得られなかったが、抗炎症作用による一定の症状緩和効果を期待した短期的な使用は考慮される。

1章 疾患の解説

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

疾患背景

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。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。軽症型のFCASから最重症であるNOMID/CINCA 症候群へと連続性のあるスペクトラム疾患群として捉えることができ、遺伝子型と表現型にある程度の相関が見られる。本邦の推定患者数は100人程度である。

原因・病態

NLRP3 の機能獲得型変異による常染色体優性遺伝性疾患であり、同遺伝子変異による *NLRP3* インフラマソームの構成的活性化と IL-1 過剰産生が基本病態である。

クリオピリンは、自然免疫系のパターン認識受容体である NOD-like receptors の1つである。主に細胞質内に存在し、各種病原体由来物質である PAMPs (Pathogen-associated molecular patterns)、内在性の炎症惹起物質である DAMPs (Danger-associated molecular patterns)、粒子状物質(尿酸・コレステロール・ピロリン酸カルシウム結晶・アミロイド)、シリカ・アスベストなどの環境刺激物質、さらにはワクチンアジュバンドとして使用されるアルムなどの免疫賦活物質などを認識する(図1)。クリオピリンがこれらのリガンドを認識すると、ASC・プロカスペーゼ-1 から構成される巨大な蛋白複合体である *NLRP3* インフラマソームが形成される。

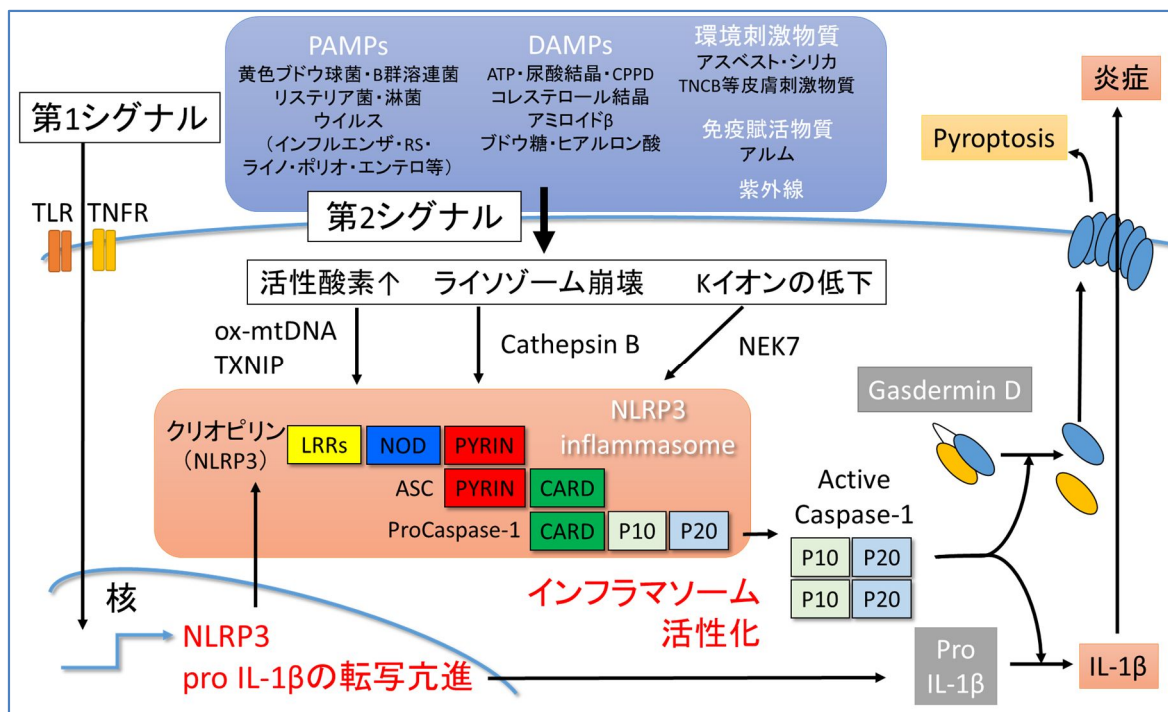
NLRP3 インフラマソーム活性化は2段階で起こり、単球・マクロファージ系細胞では、PAMPs 等の刺激で *NLRP3*・proIL-1 の転写・翻訳が亢進する(第1シグナル)。続いて、PAMPs・DAMPs・環境刺激物質・免疫賦活物質等のリガンドが作用し、活性酸素種(Reactive oxygen species; ROS)産生・リソソーム崩壊・カリウムの細胞外流出などの共通ステップを経て *NLRP3* インフラマソームが活性化され(第2シグナル)、カスペーゼ-1の活性化が起こる。活性化したカスペーゼ-1は proIL-1 を切断して活性型の IL-1 を産生するとともに、Gasdermin D (GSDMD) を切断する。切断された GSDMD の N 末端断片は多量体化して細胞形質膜に孔を形成し、pyroptosis と呼ばれるプログラムされたネクロシス様の細胞死を誘導する。

近年、多様なリガンドと *NLRP3* インフラマソーム活性化をつなぐ分子として ROS の下流で働く TXNIP (Thioredoxin-interacting protein)・oxidized mitochondrial DNA やカ

リウム細胞外流出下流で働く NEK7(NIMA-related kinase7)などが多数報告されている。

過剰な炎症は生体にとって有害であり、NLRP3 インフラマソームの活性化は厳密に制御され、様々な負の制御因子 (A20・CARD8・cAMP など) の存在が報告されている。CAPS においては、NLRP3 変異によりクリオピリンがリガンド刺激なしでも自己重合化・活性化を起こしたり、負の制御因子による抑制がかかりにくくなったりすることで、IL-1 の無秩序な産生が起これと考えられている。

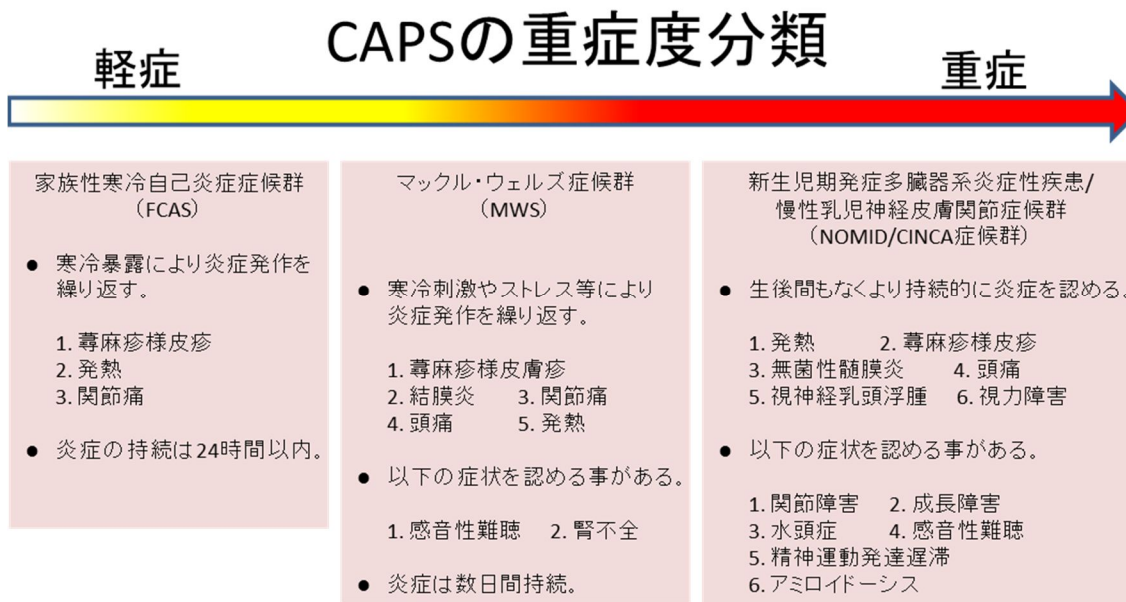
図 1. NLRP3 インフラマソーム活性化機構



臨床像

病型ごとの臨床的特徴を以下および図 2 に示す。

(図 2. CAPS の重症度分類)



家族性寒冷自己炎症症候群

寒冷によって誘発される炎症発作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し、寒冷刺激にともない発熱、関節痛、結膜炎、蕁麻疹様皮疹があらわれ、血液検査上も炎症反応が陽性化する。通常、1-2 日で軽快する事が多いとされる。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。発作による QOL (生活の質) の低下を認めるのみならず、稀に AA アミロイドーシスを合併する事が知られている。

Muckle-Wells 症候群

発熱と蕁麻疹様皮疹を伴う炎症発作が 24~48 時間持続し数週間周期で繰り返す。骨変形はきたさないが、慢性の関節炎が認められ、軽度の髄膜炎を伴う症例も存在する。無治療では生涯にわたる全身の倦怠感、頭痛により、QOL が著しく低下する。臓器障害としては、中枢神経系合併症は来さないが、聴覚障害の合併頻度が高く、さらに AA アミロイドーシスを 25% に合併する。AA アミロイドーシスの進行は肝障害、消化管吸収障害とともに、生命予後にかかわる慢性腎不全に至ることから、早期の治療介入が必要である。

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 主徴とする。乳児期早期から発熱、蕁麻疹様皮疹が認められ、生涯にわたり持続する。中枢神経系病変として、慢性髄膜炎、てんかん、発達遅滞、水頭症を合併し、無治療では寝たきりの状態へ進行する。その他に関節

炎、骨幹端過形成、ブドウ膜炎、強膜炎、視力低下、感音性難聴などを合併する。NOMID/CINCA 症候群では、孤発症例がほとんどで de novo の遺伝子変異のことが多いが、同じく常染色体優性遺伝と考えられている。遺伝子変異の部位によっては、皮疹が見られない場合があり、診断上注意を要する。

診断

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 を疑い、*NLRP3* 遺伝子検査で診断する。研究室レベルでの検査ではあるが、疾患変異クリオピリンの機能は、ASC 依存性 NF- κ B 活性化能や THP-1 細胞での細胞死誘導能など *in vitro* で評価する事が可能である。また患者末梢血を LPS 刺激した際に、選択的に単球に細胞死が誘導されることも参考になる。孤発例である NOMID/CINCA 症候群においては、通常の遺伝子解析では約 40%の症例で *NLRP3* 遺伝子に変異を確認できないことから、*NLRP3* 遺伝子以外の病因も推測されているが、これら症例の一部に *NLRP3* 遺伝子の体細胞モザイクが関与していることを明らかになっている。また、CAPS の臨床像を呈している場合、*NLRP3* 遺伝子異常がない場合でも、*NLRP3* 遺伝子異常のある場合と同程度に抗 IL-1 療法が有効であることが示されており、*NLRP3* 遺伝子に変異を認めないことだけを根拠として本症を除外することなく、あくまでも臨床診断の重要性を強調しておきたい。なお、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。

また近年の自己炎症性疾患の解析の進展により、臨床的に FCAS 及び NOMID/CINCA 症候群とされる症例に、*NLRP3* 遺伝子異常を認める事が報告された。鑑別診断として留意する必要がある。

【診断手順】

NLRP3 遺伝子検査を行い、以下の ないし 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。

NLRP3 遺伝子に疾患関連変異を認める。

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)

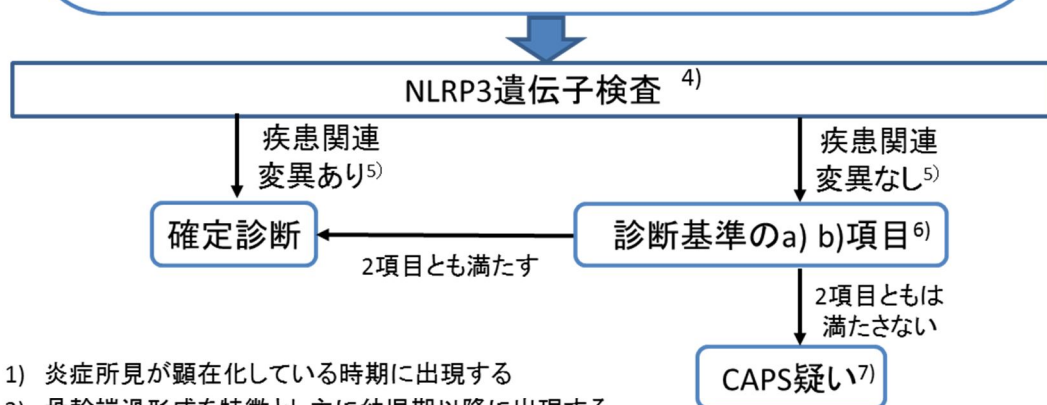
3 割程度の患者に *NLRP3* モザイク変異を認めることが知られており、遺伝子検査は *NLRP3* モザイク検査まで含めて行う。

【診断手順フローチャート】

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

治療の概要

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マブ（イラリス®）である。基本的には、MWS、NOMID/CINCA がカナキマブ（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マブ（イラリス®）の導入が考慮されている。

カナキマブ（イラリス®）は、カナキマブ（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。

なお、重症の NOMID/CINCA 症候群の症状悪化時や、家族性寒冷自己炎症症候群（FCAS）の発作的な発熱および皮膚症状に対しては、炎症悪化時に限定して副腎皮質ステロイドが使用される。投与量は症状に応じて患者の成長障害・臓器障害の改善、患者のQOLが保たれることを目標に調整する。

通常、体重 40 kg 以下の患者にはカナキマブ（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

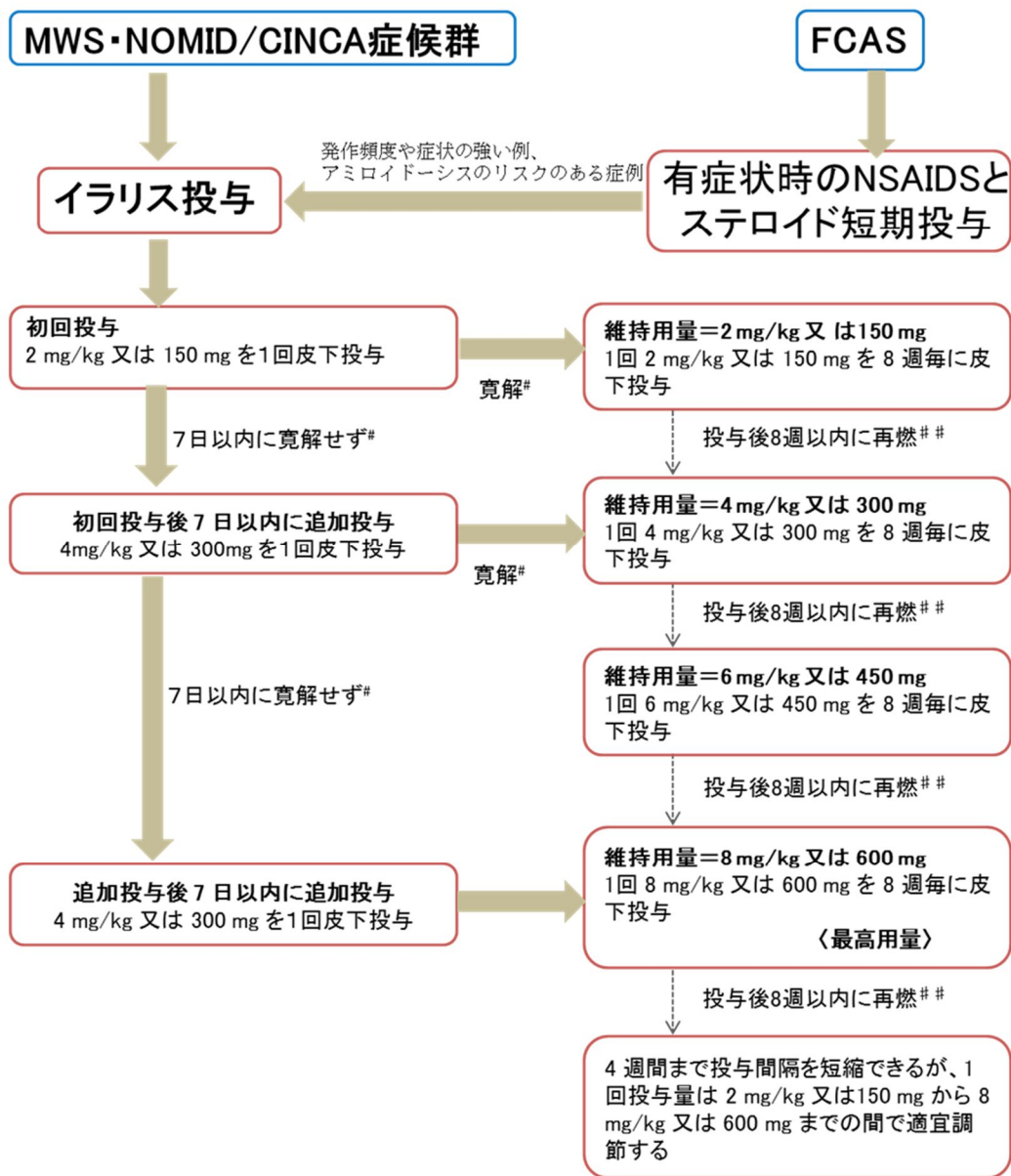
(1)イラリス®による CAPS の治療経験がある医師によって適切な教育を受け（解説用 DVD 及びイラリス®皮下注用 150 mg の使用指針を含む）、CAPS の治療及びイラリス®の適正使用のために必要な知識を有する医師

(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

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



(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

【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 µg/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 3 mg/dl 超又は SAA が 30 µg/ml 超

注) 評価基準: なし、軽微、軽度、中等度、重度の 5 段階

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。

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。

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。

社会保障

小児慢性特定疾患、指定難病(106)に選定された。

本疾患の関連資料・リンク

専門医診療機関・コンサルト先の情報源として自己炎症性疾患のサイト (<http://aid.kazusa.or.jp/2013/>) が存在する。稀少疾患であり診断・治療にあたっては専門医にコンサルトすることが望ましい。自己炎症性疾患関連遺伝子変異データベースとして Infevers (<http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/>) が有用である。

第2章 推奨

抗 IL-1 製剤(カナキマブ (イラリス®))

推奨

CAPS 重症型の NOMID/CINCA 症候群 (NOMID/CINCA) 、および CAPS 中等症型の Muckle-Wells 症候群(MWS)の治療としての治療として、カナキマブ (イラリス®) は第 1 選択薬として使用が推奨される。

根拠の確かさ A

CAPS 軽症型の家族性寒冷自己炎症症候群 (FCAS) では、頻回の炎症発作により QOL が低下し、短期的ステロイドもしくは NASIDs 治療などの対症療法が効果不十分の場合に使用が考慮される。

根拠の確かさ C

背景

クリオピリン関連周期熱症候群は遺伝性疾患で、*NLRP3* 遺伝子の機能獲得型変異により、炎症性サイトカイン IL-1 β が過剰産生されることが主病態と推定されている。遺伝性疾患であるために根治は難しく、生涯にわたる治療が必要である。

重症型の NOMID/CINCA 症候群では、炎症が持続的に起こる。無治療では寝たきりになることもあり、また生命予後も不良である。炎症に伴う症状は患者の QOL を著しく低下させ、また無治療では感音性難聴、視力障害、AA アミロイド - シスなどの非可逆的で重篤な合併症に至ることから、早期に炎症を抑制する治療介入が必要である。

中等症型の Muckle-Wells 症候群では、蕁麻疹様皮疹、発熱を繰り返すとともに、重症型の NOMID/CINCA 症候群と比較すると、程度は軽いものの、髄膜炎を伴う症例も存在する。生涯にわたる全身の倦怠感、頭痛により QOL の著しい低下をきたす。臓器障害として聴覚障害を合併する頻度が高く、さらに生命予後不良な AA アミロイド - シスを 25%に合併する。以上から NOMID/CINCA 症候群と同様に早期の炎症抑制治療が必要である。

軽症型の家族性寒冷自己炎症症候群 (FCAS) では、寒冷刺激に伴う炎症発作は通常、1 - 2 日で軽快する事が多いとされるが、発作時の症状は患者の QOL を低下させる。また稀に AA アミロイド - シスを合併することがあり注意が必要である。

以上より、上記 3 つの病型いずれにも炎症を抑制する治療が必要とされている。本疾患の病態が炎症性サイトカイン IL-1 β の過剰産生であることから、抗 IL-1 療法が特異的治療

として期待されている。

科学的根拠

【NOMID/CINCA 症候群】

CAPS 重症型の NOMID/CINCA 症候群の抗 IL-1 療法のエビデンスとしては、カナキマブ(イラリス®) またはアナキンラが用いられた CAPS を対象とした複数のオープンラベル治療前後比較研究があり、カナキマブ(イラリス®) については CAPS を対象とした二重盲検プラセボ対照比較研究も行われている。

CAPS を対象としたカナキマブ(イラリス®)を用いた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投与開始前より症状・所見とも悪化していた。これは薬剤投与前のステロイド減量も影響したためと考えられる。この状況下でカナキマブ(イラリス®) 投与群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いる。NOMID/CINCA 症候群の患者に限定してもカナキマブ(イラリス®)投与により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・炎症所見の改善が認められている。ただし中枢神経所見については頭痛が改善するものの髄液細胞増多や感音性難聴などは改善が乏しく、また軟骨過形成についても効果が乏しかった。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。

【マックルウェルズ症候群 (MWS)】

NOMID/CINCA 症候群と同様に CAPS 中等症のマックルウェルズ症候群 (MWS) における抗 IL-1 療法のエビデンスも、カナキマブ(イラリス®) またはアナキンラが用いられた CAPS を対象とした複数のオープンラベル治療前後比較研究があり、カナキマブ(イラリス®) については CAPS を対象とした二重盲検プラセボ対照比較研究も行われている。

カナキマブ(イラリス®) 投与群はほぼ全例で炎症症状の改善が得られ、9 割程度の患者で完全寛解が得られている。他の研究においても、カナキマブ(イラリス®) 投与群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、その治療効果は著しいと評価できる。ただし感音性難聴に対する有効性のエビデンスは乏しい。

【家族性寒冷自己炎症症候群 (FCAS)】

CAPS 軽症の家族性寒冷自己炎症症候群 (FCAS) における抗 IL-1 療法のエビデンスとしては、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あり、そのほとんどは本疾患の発作的な発熱および皮膚症状に有効であったと報告されている。

解説

【NOMID/CINCA 症候群】

NOMID/CINCA 症候群におけるカナキヌマブ（イラリス®）の投与は中枢神経・関節病変以外の全身炎症の抑制において非常に強い効果が期待でき、そのエビデンスも高いと考えられる。長期的な経過で発症する AA アミロイドーシスについての文献的エビデンスはないが、一般的に AA アミロイドーシスは慢性炎症を背景にして発症することから、抗 IL-1 療法がこの重篤な合併症の予防につながることも期待できる。

抗 IL-1 療法に伴う感染症の悪化のリスクが懸念されるが、NOMID/CINCA 症候群では他に代替治療がなく、無治療では深刻な成長発達障害、臓器障害、QOL の低下をもたらす。これらのことからカナキヌマブ（イラリス®）は本疾患の治療として第 1 選択薬として強く推奨される。

【マックルウェルズ症候群（MWS）】

マックルウェルズ症候群（MWS）におけるカナキヌマブ（イラリス®）の投与は全身炎症の抑制において非常に強い効果が期待でき、そのエビデンスも高いと考えられる。長期的な経過で発症する AA アミロイドーシスについての文献的エビデンスはないが、一般的に AA アミロイドーシスは慢性炎症を背景にして発症することから、抗 IL-1 療法がこの重篤な合併症の予防につながることも期待できる。

抗 IL-1 療法に伴う感染症の合併および悪化のリスクは懸念されるが、マックルウェルズ症候群（MWS）では NOMID/CINCA 症候群と同様に他に代替治療がなく、無治療では成長発達障害、難聴の進行、そして生命予後に関わる AA アミロイドーシスの合併により QOL の低下をもたらす。これらのことからカナキヌマブ（イラリス®）は本疾患の治療として第 1 選択薬として強く推奨される。

【家族性寒冷自己炎症症候群（FCAS）】

家族性寒冷自己炎症症候群（FCAS）に対するカナキヌマブ（イラリス®）は、発作的な発熱および皮膚症状への有効性が期待されるが、オープンラベル試験のみでそのエビデンスレベルは低い。また発作性の発熱および皮膚症状により学業・社会生活への支障を来し、QOL 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い。さらに発作時の発熱および皮膚症状についてはステロイドの発作時投与が代替治療となりうる。カナ

キヌマブ（イラリス®）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。以上の根拠から本疾患の第一選択とは言えず、症状が強くマックルウェルズ症候群（MWS）との区別が困難な症例や、AA アミロイドーシスの発症のリスクがある症例に限定した上で使用を考慮する。

副腎皮質ステロイド全身投与

推奨

CAPS における副腎皮質ステロイド全身投与は維持療法としては推奨されず、一時的症状悪化時に限定して対症療法として用いるべきである。

根拠の確かさ C

背景

抗 IL-1 療法の導入前までは IL-1 過剰産生に対し、効果的な治療薬は少なく、炎症抑制を目的に副腎皮質ステロイド全身投与が行われていた。その後、抗 IL-1 療法が導入されることにより、副腎皮質ステロイドの使用は減少した。しかし重症の NOMID/CINCA 症候群の症状悪化時や、抗 IL-1 療法が用いられない軽症の家族性寒冷自己炎症症候群 (FCAS) の発作的な発熱および皮膚症状には副腎皮質ステロイドの短期的な使用が行われている。

科学的根拠

CAPS における副腎皮質ステロイドのエビデンスとして対象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る。

解説

本疾患は炎症に伴う症状が強く、また炎症が長期に及ぶことにより成長への悪影響、社会生活への不適應、さらには不可逆的な臓器障害への進展、の恐れがある。これらに伴う患者の QOL の低下は著しいものであり、炎症を抑制する治療が望まれる。抗 IL-1 療法の導入により、重症の NOMID/CINCA 症候群においても炎症十分に抑制可能となった。このため CAPS における副腎皮質ステロイド全身投与は維持療法としては推奨されない。ただし、重症の NOMID/CINCA 症候群の症状悪化時や、抗 IL-1 療法が用いられない軽症の家族性寒冷自己炎症症候群 (FCAS) の発作的な発熱および皮膚症状に対しては、炎症悪化時に限定して追加治療が必要なことがある。また、抗 IL-1 薬として本邦で使用されているカナキヌマブ (イラリス®) は確定診断されないと保険適応として使用できないことから、確定診断前は代替治療が必要である。このような炎症悪化時や確定診断前に限定して、対症療法として副腎皮質ステロイド全身投与は考慮される。

第1章 疾患の解説

ブラウ症候群

疾患背景

ブラウ症候群は、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。典型例では NOD2 遺伝子の exon 3 (NOD 領域) に変異を認め、その変異は *in vitro* の強制発現系では NF- κ B の自発的な転写亢進を導く機能亢進変異である。皮膚症状・関節症状・眼症状を 3 主徴とし、多くの症例では、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。なお、家族歴のない個発例は、若年発症サルコイドーシス (early-onset sarcoidosis) と呼ばれてきたが、今日ではブラウ症候群と若年発症サルコイドーシスは同一疾患であると認識されており、本ガイドラインでもブラウ症候群の名称を用いる。

原因・病態

NOD2 遺伝子の変異によって 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。

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、足背の嚢腫状腫脹、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。

3 主徴に加え約 1 割の患者には、間歇性あるいは持続性の発熱を認める。そのほか、慢性炎症に伴う正球性貧血、大動脈炎 (高安病)・動脈性高血圧・白血球破砕性血管炎などの血管障害、両側性糸球体腎炎・腎石灰化・慢性腎不全などの腎障害、中枢神経優位の神経障害が報告されている。さらに稀な合併症として、鬱血性心不全・肥大型心筋症・心膜炎などの心障害、肝脾腫、リンパ節腫脹、耳下腺腫脹・唾液腺炎、間質性肺炎・肺梗塞・肺出血などの肺障害、消化管障害などが報告されている。中でも大動脈炎や中枢神経障害を伴うものは、いずれも Blau による報告と同時期より家族例が報告され、それぞれ Rotenstein

症候群や Jabs 症候群と呼ばれていたこともある。その後、いずれの症候群でもブラウ症候群と同一の NOD2 遺伝子の変異が同定されたが、これら稀な臨床症状と特定の遺伝子変異型との関連は見出されていない。

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、苔癬様の紅色丘疹が集簇し、一見すると乾燥した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。全例ではないが、結節性紅斑の所見を示すことも留意する。関節炎では、手関節や足関節の背面に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。関節超音波による炎症の評価では、病初期においては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。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。

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、遺伝子を強制発現させた細胞での NF- κ B 転写の亢進を指標とした *in vitro* の検査で確認が可能である。

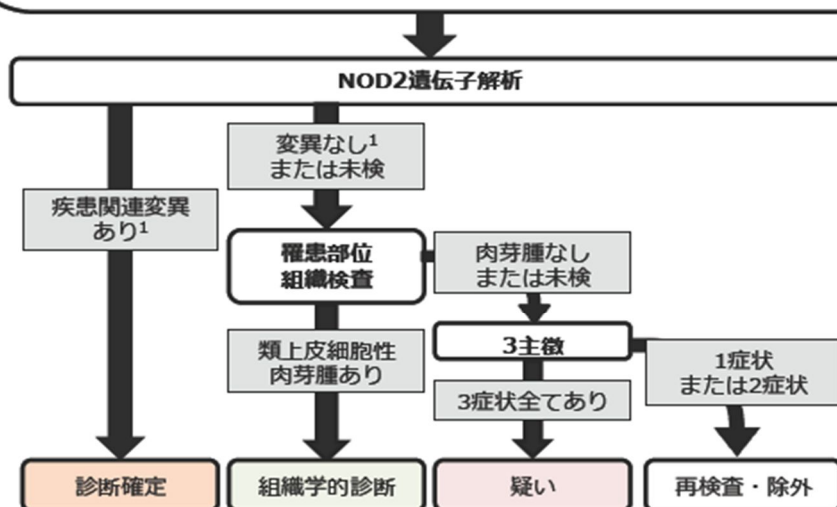
平成 24 年度厚生労働省：「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」の研究班における Blau 症候群/若年発症サルコイドーシスの診療フローチャートでは以下のような診断フローチャートが提示されている。

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。

治療の概要

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、副腎皮質ステロイド点眼、副腎皮質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。副腎皮質ステロイド内服は、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、継続投与は副作用が問題となる。

追加治療として、メトトレキサート、生物学的製剤、サリドマイドが存在する。メトトレキサート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。ブラウ症候群に対するこれらメトトレキサートや生物学的製剤の使用法については定まったものはないが、本邦においては若年性特発性関節炎（JIA）に準じて JIA ガイドラインや、関節リウマチに準じて、関節リウマチ治療におけるメトトレキサート（MTX）診療ガイドラインや、準じた使用が提案されている。サリドマイド（初期量 2 mg/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。

処方例（原則添付文書の範囲内の用法を記載）

- ・非ステロイド抗炎症剤（NSAIDs）

イブプロフェン

10～20mg/kg 分3 食後（ただし成人上限 600mg を超えないこと）

ナプロキセン

5～10mg/kg 分2～3 食後（ただし成人上限 600mg を超えないこと）

*あくまで対症療法であり、長期的な炎症抑制に対しては他の治療を選択すべきである。

- ・メチルプレドニゾロンパルス療法

メチルプレドニゾロン 30mg/kg（最大 1g）を2時間かけて点滴 1日1回3日間。

続く4日間はPSL内服または点滴を1mg/kg/day投与する。抗凝固療法としてヘパリン 100～150 単位/kg/日の持続点滴をパルス翌日まで併用する。炎症が制御できるまでこれを2～3回繰り返す

- ・副腎皮質ステロイド全身投与

プレドニゾロン 1 mg/kg/day を2～3回分けて内服により開始し、症状をみながら減量

- ・メトトレキサート（疾患適応外）

成人： 6～8 mg/week 経口投与で開始、副作用に注意しながら、最大

16mg/week まで増量可能

小児： 4～10 mg/m²/week 経口投与で開始、副作用に注意しながら、増量

(ただし成人上限 16mg/week を超えないこと)

* 本剤は投与量を決定するにあたっては副作用危険因子や疾患活動性を考慮する。

使用においてはメトトレキサート製剤の添付文書を熟読し、リスク・ベネフィットを判断した上で本剤を投与すること。

・抗 TNF 療法

アダリムマブ (ぶどう膜炎に疾患適応)

15kg 以上 30kg 未満の場合 1 回 20mg 2 週間に 1 回皮下注射

30kg 以上 1 回 40mg 2 週間に 1 回皮下注射

インフリキシマブ (ぶどう膜炎に疾患適応)

1 回 3mg/kg で初回投与後、2 週、6 週、以後 8 週間隔で点滴静注

効果を見ながら増量や投与間隔の短縮 (最短投与間隔 4 週間) を行う。

最大投与量は 8 週間隔で 1 回 10mg/kg、投与短縮した場合は 6mg/kg

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ることが知られており，特に全身の炎症所見が軽度のためにむしろ治療介入が遅れた症例に病状が進んでしまっている症例が多い。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。

重症度分類

未だ設定されていない。

ただし，指定難病の臨床調査個人票では，以下の項目が提示されている。

- 1) 発熱等の全身性の炎症症状を有する
- 2) 進行性の関節症状を有する
- 3) 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

第2章 推奨

副腎皮質ステロイドの全身投与および局所投与

推奨

- ・ブラウ症候群の発熱などの全身症状、眼症状の急激な進行を抑えるために、副腎皮質ステロイドの全身投与は考慮される。

根拠の確かさ C

- ・ブラウ症候群の眼症状の進行を抑えるために、副腎皮質ステロイドの局所投与は推奨される。

根拠の確かさ C

背景

ブラウ症候群にみられる関節病変や眼病変は、無治療では関節拘縮や失明に至る。また発熱を伴う全身症状は QOL を著しく損なうことから、何らかの治療介入が必要である。しかしながら、選択枝となるいずれの治療も十分なエビデンス、確実な効果がなく、また安全性が高いわけでもない。このことから、特に急性期に対する対応として、比較的抗炎症効果の高い副腎皮質ステロイド治療が期待されている。

科学的根拠

ブラウ症候群に対する副腎皮質ステロイド全身投与の効果に関する文献はすべて治療前後比較観察である。また、副腎皮質ステロイド単独ではなく、他の免疫抑制剤や生物学的製剤を併用している症例が多く含まれている。遺伝子診断にて確定された 31 例の臨床症状が集積された多国間後方視的観察研究においては、31 例中 18 例に副腎皮質ステロイド全身投与が行われており、関節炎に有効とされたのが 18 例中 2 例、眼所見に有効とされたのは 15 例中 1 例程度であった。ただし、本研究の有効判定は臨床所見の完全寛解を求めており、基準が厳しかった。他にも眼病変・関節病変へ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。

副腎皮質ステロイドの関節内投与に関しては、アフリカンアメリカンの 1 家系に対して治療効果を報告した症例報告がある。副腎皮質ステロイド内服（兄は 1 mg/kg/日、弟は 0.6 mg/kg/日）に加えて、トリアムシノロンアセトニドの関節注射が有効であった一方で、NSAIDs のみで治療された父親に関しては、ほぼ無効であったと報告されている。

ブラウ症候群の眼病変に対する副腎皮質ステロイド局所投与に癌病変の抑制に対し使用

した症例報告があるがその効果の詳細は記載されていない。

解説

本疾患の眼病変に対するエビデンスの高い治療法は存在しない。しかし、治療が遅れると失明にいたるため、何からかの治療介入が必要である。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副腎皮質ステロイド全身投与は理論的には有効性が期待できる。全身副腎皮質ステロイド治療は他の治療と比較的安全に併用でき、相加・相乗効果が期待できることから、エビデンスは低いながらも、急性期治療として推奨される。また発熱を伴う全身症状はQOLを著しく損なうことから、副腎皮質ステロイド全身投与は考慮される。一方、副腎皮質ステロイドの長期投与は副作用が問題となるため、漫然とした投与は控えるべきである。

眼病変に対する副腎皮質ステロイドの局所投与については文献的エビデンスはほとんどない。しかし、他の疾患に合併したぶどう膜炎に対する副腎皮質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。また他の治療と併用しやすく、忍容性、安全性も比較的高いことから、眼病変に急性期使用として推奨される。

ブラウ症候群に対するメトトレキサート (Methotrexate, MTX) 内服

推奨

・ブラウ症候群の眼症状、関節症状の進行を抑えるために、MTX 内服は副作用が忍容される範囲で考慮される。

根拠の確かさ C

背景

ブラウ症候群に対する治療法は確立していない。しかしながら、関節リウマチなどの慢性関節炎における MTX 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使用されている。

科学的根拠

ブラウ症候群に対する MTX の有効性は、他治療と併用する形で、関節病変を対象として検討されている。遺伝子診断にて確定された 31 例の臨床症状が集積された多国間後方視的観察研究においては、16 例中 6 例が関節炎に MTX が有効であったと報告されている。一方、眼症状に対しては、MTX が投与された 12 例中 1 例で有効であったと報告されている。

解説

MTX は、継続性にすぐれた薬剤であり、関節リウマチをはじめとした膠原病や膠原病類縁疾患においては、長期連用時の副腎皮質ステロイド内服量を減らしてその副作用発現を軽減させることに成功している。ブラウ症候群においても、服用法や副作用などに注意して使用することが重要と思われる。ただし、MTX の効果は関節リウマチでも患者により効果の差が存在することから、本疾患においても漫然と投与せず、関節超音波などにより治療効果を評価した上で、有効例を選んだ上で使用することが望ましい。

ブラウ症候群に対する抗 TNF 製剤

推奨

抗 TNF 製剤は関節症状、眼症状に対し使用が考慮される。また先行する関節症状の治療により、眼症状の出現を抑制する可能性がある。

根拠の確かさ C

背景

ブラウ症候群に対する治療法は確立していない。しかしながら、関節リウマチなどの慢性関節炎やぶどう膜炎において抗 TNF 療法の有効性は強いエビデンスがあることから、ブラウ症候群の関節炎に対しても抗 TNF 療法は一定の効果がある可能性がある。

また、ブラウ症候群に認められる 3 主徴のうち眼症状は、最も遅れて出現することから、先行する関節症状の炎症制御を指標として治療介入を行うことで、眼症状の出現を予防できる可能性がある。

科学的根拠

遺伝子診断にて確定された 31 例の臨床症状が集積された多国間後方視的観察研究においては、15 例の関節炎に対して抗 TNF 製剤（アダリムマブ 11 例，インフリキシマブ 4 例）が投与され、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。眼病変に対しては、15 例に抗 TNF 製剤（アダリムマブ 11 例，インフリキシマブ 4 例）が投与され、2 例（アダリムマブ 1 例，インフリキシマブ 1 例）が有効であった。

国内の遺伝子診断にて確定された 10 例に対して関節炎の病勢把握における関節超音波検査の有用性を検証した報告では、MTX 内服に加えて抗 TNF 製剤（インフリキシマブ 3 例，エタネルセプト 1 例）が投与された 4 例では、いずれも関節超音波所見が軽度であったと報告されている。また、関節超音波検査の結果、炎症所見を認めた 2 例に対して、新たに抗 TNF 製剤（1 例はインフリキシマブ単独，1 例はインフリキシマブに MTX を併用）が開始され、治療前後における関節超音波所見を比較したところ、改善がみられた。

R334W 変異をもつ一卵性双生児に対する抗 TNF 療法の効果を検証した症例報告では、プレドニゾロンと MTX 内服に加えてインフリキシマブ（5 mg/kg，6 週間隔）が追加され、眼症状のコントロールが可能となったと評価されている。

解説

ブラウ症候群の関節症状はその病初期においては、関節滑膜を主に侵す関節リウマチとは異なり、腱鞘滑膜を主な病変とする点で病態が異なることに留意する必要がある。病期の進行とともに、炎症は関節滑膜にも及び得ること、また炎症が持続することで腱鞘滑膜

の断裂から腱鞘の脱臼が起こりボタンホール様の変形をきたすが、これを放置すると関節の拘縮に至る。抗 TNF 療法は炎症の抑制が目的であることから、脱臼した腱鞘や、その結果として生じる関節拘縮には無効であると予想される。前述の多国間後方視的観察研究においては集積された症例の内訳は、31 例中小児例が 18 例、成人例が 13 名（中央値 16.5 歳）であり、関節所見を認めた 30 例中、81%に関節可動域の制限を認め、53%に関節変形があり、CHAQ もしくは HAQ による ADL 評価では、17%が中程度、11%の症例では重度障害と評価されている。関節症状に対する改善効果の評価に際しては、こういった進行例に対する評価を含んでいることを考慮する必要がある。

事実、ブラウ症候群の関節病変の病勢把握に際しての関節超音波検査の有用性を報告した検証では、臨床所見よりも鋭敏に炎症の存在を評価できる関節超音波を用いることで、新たに抗 TNF 製剤による治療介入を行った 2 例（1 例はインフリキシマブ単独、1 例はインフリキシマブに MTX を併用）において、炎症の改善が報告されている。このことは、関節可動域の制限や関節変形をきたす前に治療介入を開始することの重要性を物語っていると思われる。

一方、関節症状を呈した一卵性双生児に対する抗 TNF 療法の効果を検証した症例報告では、プレドニゾンと MTX 内服を併用する形であるが、インフリキシマブにより眼症状のコントロールが可能となったと評価されている点を特筆すべきである。ブラウ症候群における眼症状は、関節症状に引き続く形で発症することから、関節超音波などにより関節の炎症所見を確認した時点で治療介入を行うことで、それに引き続く眼病変の発症を予防する効果が期待できるかもしれない。

第1章 疾患の解説

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

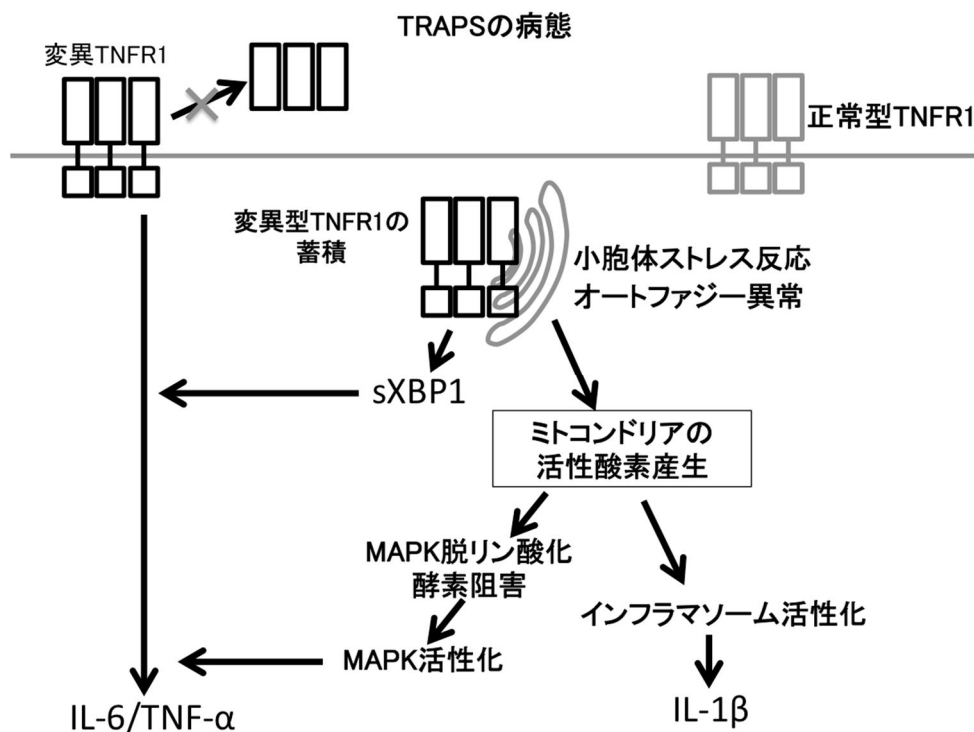
疾患背景

TRAPSは1型TNF受容体(TNFR1)をコードする*TNFRSF1A*の遺伝子変異により発症する自己炎症性疾患である。常染色体優性遺伝形式をとり、発熱・筋痛・関節痛・皮疹・眼窩周囲浮腫・結膜炎・漿膜炎などの炎症発作が認められる。発熱期間は3日から数週間に及ぶ比較的長期間の発作を特徴とする。100万出生に1人程度の発症と推定されており、本邦では30数家系以上の存在が知られている。

病因・病態

TRAPSは、1型TNF受容体(TNFR1)の遺伝的異常により発症する。TNFR1は細胞外領域に4つのCRD(Cysteine-rich domain)を有し、細胞内領域にDD(Death domain)を有する。遺伝子変異は、CDR1とCDR2をコードするエキソン2, 3, 4に集中し、特に蛋白の形状保持に重要なS-S結合に關与するシステイン残基の変異が多い。主に単一塩基ミスセンス変異による単一アミノ酸置換であり、様々な人種より100異常の変異が報告されている

近年、TRAPSの発症機序については未解明な部分も残るが徐々に解明されつつある(図)。当初は変異TNFR1が細胞表面にとどまりTNFからの反応が持続するため過剰炎症が惹起されると考えられていた。最近では、変異TNFR1のmisfolding(折りたたみ不良)が重要であると考えられている。小胞体内の品質管理機構により変異TNFR1は小胞体内に停滞し、このストレスによってミトコンドリアからの活性酸素種(reactive oxygen species, ROS)産生が亢進する。結果的に細胞内のMAPK(Mitogen-activated protein kinase)脱リン酸化酵素が阻害され、MAPKが活性化状態となる。又、小胞体ストレスはsXBP1(Spliced X-box Binding Protein 1)などの発現を増強させ、ROS依存性にTLR(Toll-like receptor)刺激による炎症性サイトカインの産生を増強する。以上の機序により、弱いTLR刺激に対しても炎症性サイトカイン(IL-1 β , IL-6, TNFなど)産生が誘導される。産生されたTNFは正常対立遺伝子由来のTNFR1受容体に作用して過剰な炎症を引き起こすこととなる。



臨床像

TRAPSは機会発熱発作を認めるものの、間欠期に炎症所見が軽微であり、成長発達障害や臓器障害を伴わない軽症例もあれば、炎症が遷延し患者の成長発達や社会生活に悪影響をもたらす重症例もある。発熱・関節痛・皮疹・胸痛・腹痛・筋痛・眼窩周囲浮腫・結膜炎などの炎症発作が認められ、幼児期に発症する例が多く発症年齢の中央値は3歳であるが、60歳を超えて発症する例もある。発作期間は平均2週間、発作周期は平均5週間であるが、同一症例においても一定しているわけではない。種々のストレスが発作の誘因となり、また、発作間欠期がなく炎症が持続する症例も存在する。

38 を超える発熱はほぼ全症例に認められる。眼症状としては眼窩周囲浮腫・結膜炎を片側、或は両側性に認める。筋膜炎による筋痛においては、局所性の痛みが発作の経過中に末梢に向かって移動することが特徴である。筋肉痛の部位に一致して移動する紅斑が特徴的であり、蕁麻疹や蛇行性紅斑も認められる。関節痛は好発症状であり、単～少関節炎を伴う場合がある。腹痛や胸痛の原因は漿膜炎である。長期的な合併症としてAA アミロイドーシスが重要である。

本邦の TRAPS 51 症例をまとめた報告における各症状の頻度は以下の通りである。
 発熱：100%、腹痛：36.4%、筋痛：43.2%、皮疹：54.5%、結膜炎：18.2%、眼窩周囲浮腫：9.1%、胸痛：13.6%、関節痛：59.1%、頭痛：22.7%、アミロイドーシス：0%。

本邦の TRAPS 患者は欧米と比較して、腹痛・筋痛・アミロイドーシスが少ないという特徴がある。

診断

1) 診断基準

本邦では平成 24-25 年度厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患等克服研究事業「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」研究班における TRAPS 診療フローチャートにおいて診断手順が提示されている。

【TRAPS診断の手順】

以下のA)ないしB)を満たす症例をTRAPS疑い例とし*TNFRSF1A*遺伝子解析を施行する。

A) 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）

B)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、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

*TNFRSF1A*遺伝子解析の結果、疾患関連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。変異が認められない症例、或は疾患関連がない変異のみを有する症例は

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。)

2) 鑑別診断

感染症と腫瘍性疾患の除外、その上で下記の自己炎症性疾患との鑑別が必要である。

全身型若年性特発性関節炎・成人型ステイル病

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

メバロン酸キナーゼ欠損症 (Mevalonatekinase deficiency : MKD)

家族性地中感熱

PFAPA症候群 (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome

治療の概要

症例ごとに症状の幅が広いため、症状に応じた薬物治療を開始する必要がある。順調な発育・発達と発作時のQOLが保たれること、後遺症を残さないことを目標に治療薬を調整する。

発作時間欠的 NSAIDs 投与・間欠的副腎皮質ステロイド全身投与

軽症例では発作時に NSAIDs と副腎皮質ステロイドの間欠的投与を行う。副腎皮質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が、症例毎の検討が必要である。

持続的副腎皮質ステロイド全身投与

発作頻回例・炎症持続例に対し副腎皮質ステロイド全身持続投与を行う。症状の緩和や慢性炎症によるアミロイドーシスの予防としての効果が期待されているが、長期投与による副作用が問題となる。

生物学的製剤

頻回の発熱発作のため副腎皮質ステロイドの減量・中止が困難な症例に対して生物学的製剤が用いられる。

抗 IL-1 療法

カナキヌマブ、アナキンラにより発作が抑制されると報告されている。

カナキヌマブ（イラリス®）は本邦において 2016 年 12 月に疾患適応となった。頻回発作もしくは慢性炎症を認め、NSAIDs や副腎皮質ステロイド投与のみでは炎症が十分抑制できない症例での効果が期待される。アナキンラは本邦で国内未承認薬であり、また毎日の皮下注射が必要なことや、注射部位反応が強くなる、などの問題がある。

抗 TNF 療法

エタネルセプトにより副腎皮質ステロイドの減量・離脱に有効であると報告されているが、二次無効が問題となる。インフリキシマブは TRAPS の増悪を引き起こすといわれており、使用されていない。

抗 IL-6 療法

エタネルセプト及びアナキンラの抵抗例でトシリズマブが有効であった症例報告がある。

処方例（原則添付文書の範囲内の用法を記載）

- ・非ステロイド抗炎症剤（NSAIDs）

イブプロフェン

10～20mg/kg 分 3 食後（ただし成人上限 600mg を超えないこと）

ナプロキセン

5～10mg/kg 分 2～3 食後（ただし成人上限 600mg を超えないこと）

*あくまで対症療法であり、長期的な炎症抑制に対しては他の治療を選択すべきである。

- ・発熱発作時間欠的副腎皮質ステロイド投与

プレドニゾン 1 mg/kg/day 朝 1 回内服により開始し、症状をみながら減量中止

- ・副腎皮質ステロイド持続投与

プレドニゾンを朝 1 回内服、投与量は症状をみながら調節

*長期投与な炎症抑制が必要な場合は抗 IL-1 療法の導入を検討すること

- ・抗 IL-1 療法

カナキマブ

体重 40kg 以上 1回 150mg 4週間ごとに皮下注射（1回 300mg まで増量可能）

体重 40kg 以下 1回 2mg/kg 4週間ごとに皮下注射（1回 4mg/kg まで増量可能）

* 投与量・投与間隔は患者の症状・炎症所見に応じて適宜調製する

* カナキマブは、本剤およびクリオピリン関連周期性症候群、家族性地中海熱、TNF 関連周期性症候群又はメバロン酸キナーゼ欠損症（高 IgD 症候群、メバロン酸尿症）について十分な知識を持つ医師が使用すること

・抗 TNF 療法

エタネルセプト（疾患適応外）

小児 0.2～0.4mg/kg を 1日1回 週に2回皮下注射

（ただし成人上限 25mg を超えないこと）

成人 10～25mg を 1日1回 週に2回皮下注射、または

25～50mg を 1日1回 週に1回皮下注射

予後

予後に関しては不明な点も多いが、経過とともに軽症化する症例が存在する一方で、増悪する症例も存在する。この違いは遺伝子変異によってある程度規定されると報告されている。

長期的には副腎皮質ステロイド使用による副作用とアミロイドーシスの合併が問題となっていたが、生物学的製剤の使用による改善が期待される。本症の生命予後を規定するのは血清アミロイド A の組織沈着による AA アミロイドーシスである。全体で見ると約 15%の患者に認められるが、アミロイド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・脾臓などにも認められる。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。本邦の TRAPS51 症例の報告では調査時点でアミロイドーシスを合併する症例は存在しないため、本邦におけるアミロイドーシスの合併は低いと考えられる。

重症度分類

NSAIDsの頓用のみでコントロール可能な軽症例から、高用量の副腎皮質ステロイドを用いても発作のコントロールが不十分で生物学的製剤の使用が必要となる重症例まで存在する。

TRAPSの標準的な重症度分類は存在しないが、平成28年時点では厚生労働省の指定難病の重症度分類において以下の分類が用いられている。

軽症例：NSAIDsや副腎皮質ステロイドの発作時間歇投与により発熱発作に対処可能であり、生物学的製剤の投与を必要としない症例。

重症例：頻回の発熱発作のため副腎皮質ステロイドの減量・中止が困難であり、生物学的製剤の投与を要する症例。

社会保障

小児慢性特定疾患、指定難病(108)に選定された。

本疾患の関連資料・リンク

専門医診療機関・コンサルト先の情報源として自己炎症性疾患のサイト

(<http://aid.kazusa.or.jp/2013/>)が存在する。稀少疾患であり診断・治療にあたっては専門医にコンサルトすることが望ましい。自己炎症性疾患関連遺伝子変異データベースとしてInfevers (<http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/>) が有用である。

第2章 推奨

副腎皮質ステロイド全身投与

推奨

発熱発作時の炎症を抑制するために、間欠的副腎皮質ステロイド投与は推奨される

根拠の確かさ C

発熱頻回例および炎症持続例に対し、副腎皮質ステロイド持続全身投与は推奨される。ただし副作用が問題となる場合は、生物学的製剤などの導入を考慮すべきである。

根拠の確かさ C

背景

TRAPSは機会発熱発作を認めるものの、間欠期に炎症所見が軽微であり、成長発達障害や臓器障害を伴わない軽症例もあれば、炎症が遷延し患者の成長発達や社会生活に悪影響をもたらす重症例もある。さらに無治療でも発熱発作がまれである症例から、頻回の発熱発作のために副腎皮質ステロイド持続投与などの治療が必要な症例まで、その臨床像は幅広い。このため重症度に応じた治療介入を選択する必要がある。

科学的根拠

TRAPSにおける副腎皮質ステロイド治療に前方視的研究はない。後方視的研究の中で、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はTRAPS患者113人中88人に副腎皮質ステロイドが使用され、完全寛解、部分寛解、不応の順に43人、40人、5人であった。他は症例報告、症例シリーズのみであり、エビデンスは少ない。

解説

エビデンスは乏しいが、大多数のTRAPS患者では発熱発作時における副腎皮質ステロイドの間欠的投与(投与例: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)によって炎症の頓挫が得られている。このため、発熱発作時に間欠的副腎皮質ステロイド投与は推奨される。

副腎皮質ステロイド持続全身投与に関しては発熱発作が頻回であるか間欠期の炎症持続するため、生活の質の低下、成長発達障害、アミロイドーシス発症のリスク、などがある症例には副腎皮質ステロイド持続投与が考慮される。この場合は副作用が忍容可能な投与量であれば副腎皮質ステロイド持続投与は推奨される。しかし副腎皮質ステロイド抵抗例で中等量を長期間必要となる場合などは副作用が問題となる。このような症例に対しては漫然と副腎皮質ステロイドに依存せず、抗TNF製剤や抗IL-1製剤などの生物学的製剤の導入を考慮すべきである。なお、2014年からTRAPSに対するカナキヌマブの国際共同治験が行われ、本邦において2016年12月に疾患適応となった。これにより、今後TRAPSに対する副腎皮質ステロイドの位置づけも変化していく可能性がある。

カナキヌマブ

推奨

カナキヌマブは頻回発作もしくは慢性炎症を伴う症例で、副腎皮質ステロイド投与では十分炎症が抑制できない症例に限定し、推奨される。

根拠の確かさB

背景

TRAPSは機会発熱発作を認めるものの、間欠期に炎症所見が軽微であり、成長発達障害や臓器障害を伴わない軽症例もあれば、炎症が遷延し患者の成長発達や社会生活に悪影響をもたらす重症例もある。さらに無治療でも発熱発作がまれである症例から、頻回の発熱発作のために副腎皮質ステロイド持続投与などの治療が必要な症例まで、その臨床像は幅広い。このため重症度に応じた治療介入を選択する必要がある。

かつてTRAPSに対する治療薬としては特異的なものはなく、NSAIDsや副腎皮質ステロイド全身投与などの治療に依存していたが、治療抵抗例では副腎皮質ステロイドの投与量が多くなり、副作用が問題となっていた。生物学的製剤の中では当初エタネルセプトの有効性が報告されてきたが、長期の観察において2次無効症例の報告が増加している。近年になり、TRAPSと同じ狭義の自己炎症性疾患であるクリオピリン関連周期熱症候群ではその病態がNLRP3インフラマソームの過剰活性化に伴うIL-1の過剰産生であることが判明し、抗IL-1療法の導入により劇的にその生活の質、予後の改善が認められた。TRAPSの全身炎症を呈する詳細な病態は明らかではないが、抗IL-1療法の有効性が報告されている。本邦においては抗IL-1Bモノクローナル抗体であるカナキヌマブ（商品名：イラリス）が治療薬として承認された。TRAPSにおいても抗IL-1療法が導入可能となり、その有効性が期待されている。

科学的根拠

TRAPS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。副腎皮質ステロイド抵抗例やエタネルセプト不応例においても、アナキンラまたはカナキヌマブによる抗IL-1療法の有効性が報告されている。

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。主に副腎皮質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を対象としている。前述の前方視的研究では、TRAPS患者5人に対してアナキンラ1.5mg/kg/日を投与したところ、全例において発作が抑制され、炎症反応が正常化し、さらに副腎皮質ステロイドが減量もしくは中止されている。また注射部位反応以外には、重篤な有害事象は認められなかった。

後方視的研究は、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あり、TRAPS患者113人中33人にアナキンラが使用されており、その効果は完全寛解、部分寛解、不応の順に26人、5人、2人であった。一部の患者において感染、アレルギー、注射部位反応が認められた。

一方、カナキヌマブにおいては1つのケースシリーズが報告されている。治療プロトコールは4ヶ月のカナキヌマブ治療ののち再発するまで休薬し、再発した症例に対しカナキヌマブを再導入するというものである。投与方法は4週間隔、初期量150mgで開始し300mgまで増量可、体重40kg未満の症例においては初期量2mg/kg/日で開始し4mg/kg/日まで増量可としたものであった。その結果、20例中19例において投与開始後15日目において完全寛解あるいはほぼ完全な寛解が得られており、投与後4か月においても、19例が臨床的に寛解状態であった。休薬後は平均91.5日で全例再発し、再導入でほぼ全例において寛解が得られた。その後の2年間の観察においても、効果が持続しており、重篤な副作用は認められなかった。

解説

前述の科学的根拠からアナキンラは症状の改善と炎症の軽減が得られ、さらに併用している副腎皮質ステロイドを減量または中止できることが期待できる。ただしアナキンラは本邦で未承認薬であり、また毎日の皮下注射が必要なことや、注射部位反応が強くなる、などの問題がある。

カナキヌマブについてもTRAPSに対して一定のエビデンスがあり、その有効性は高いことが期待できる。

本邦で使用可能なカナキヌマブは歴史が浅いため長期的安全性はまだ不明である。またIL-1を阻害する機序から感染症のリスクが増加する可能性がある。このためカナキヌマブは、頻回発作もしくは慢性炎症を認め、NSAIDsや副腎皮質ステロイド投与のみでは炎症が十分抑制できない症例に限定して推奨される。

エタネルセプト

推奨

エタネルセプトは頻回発作もしくは慢性炎症を伴う症例で、副腎皮質ステロイド投与では十分炎症が抑制できない症例に限定し、考慮される。

根拠の確かさC

背景

TRAPSは機会発熱発作を認めるものの、間欠期に炎症所見が軽微であり、成長発達障害や臓器障害を伴わない軽症例もあれば、炎症が遷延し患者の成長発達や社会生活に悪影響をもたらす重症例もある。さらに無治療でも発熱発作がまれである症例から、頻回の発熱発作のために副腎皮質ステロイド持続投与などの治療が必要な症例まで、その臨床像は幅広い。このため重症度に応じた治療介入を選択する必要がある。

かつてTRAPSに対する治療薬としては特異的なものはなく、NSAIDsや副腎皮質ステロイド全身投与などによる治療に依存していた。近年になり、抗TNF療法がTRAPSに対して使用され、その効果について報告されるようになった。特に抗TNF療法のうちエタネルセプトの有効性が報告されており、インフリキシマブ、アダリムマブでは逆に症状の増悪をもたらすとされている。

科学的根拠

TRAPSにおけるエタネルセプト治療の文献は2報の前方視的研究と数報の後方視的研究があり、その他は症例報告、症例シリーズ報告のみである。1つの前方視的研究においては7人のTRAPS患者（C33Y 5人、R92Q 2人）のうち、浸透率の高い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、症状の軽減が得られ、副腎皮質ステロイドの減量が可能となった。浸透率の低いR92Qを持つ患者2人においては炎症所見も症状についても有意な改善を認められなかった。

もう1つの前方視的研究においてエタネルセプト投与したTRAPS患者15人を長期に観察したものがあつた。15人中1人は辞退、1人はコンプライアンス不良のため治療を完遂できなかった。治療を完遂した13人においてエタネルセプト投与中に、投与期間は休薬期間に比べて症状の改善を認めており、急性期炎症物質について有意な低下を認めた。さらに

疼痛緩和薬の使用頻度も減少した。ただし長期観察後では13人中2人のみがエタネルセプト使用を継続している。主な中止理由は、注射部位反応と効果不十分と感じたためであった。13人中6人に注射部位の局所反応を認めたが、他に重篤な有害事象は認められなかった。

後方視的研究の中で、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37人にエタネルセプトが使用され、その効果は完全寛解、部分寛解、不応の順に11人、21人、5人であった。

解説

前述した科学的根拠を考慮すると、エタネルセプトは一定の有効性が期待できるが、その効果は限定的と考えられる。本邦においては現時点ではIL-1製剤のカナキマブは疾患適応である一方、エタネルセプトは疾患適応外である。このため、NSAIDsや、副腎皮質ステロイド、カナキマブでは炎症の抑制が不十分であるか、副作用が問題となる症例に対して、治療選択肢となりうる。ただし、効果が限定的であることと、2次無効症例が多いことに留意する必要がある。

第1章 疾患の解説

メバロン酸キナーゼ欠損症（高 IgD 症候群・メバロン酸尿症）

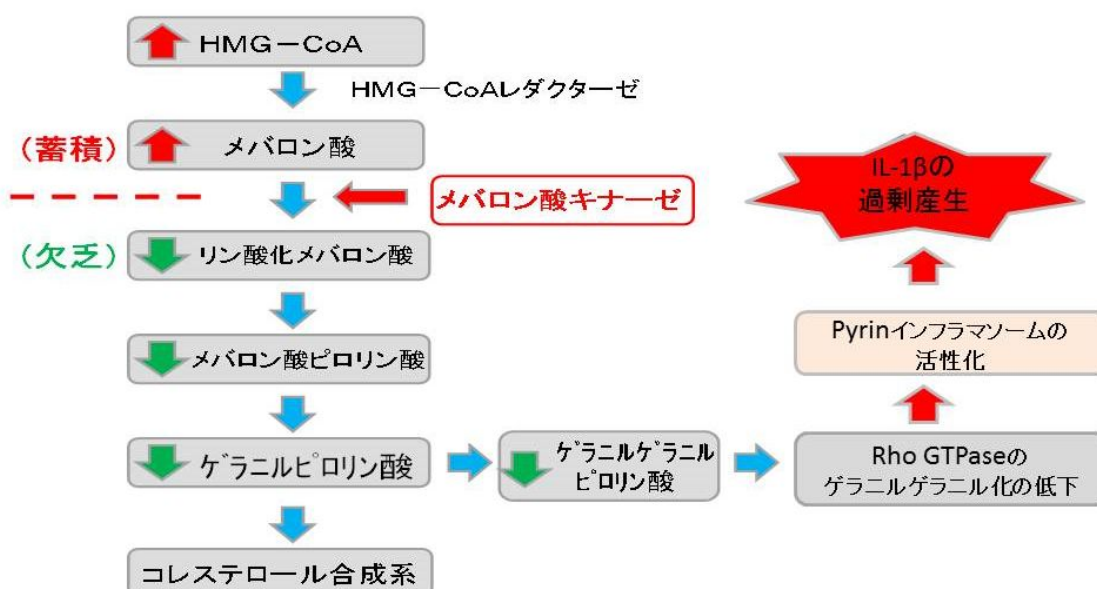
疾患背景

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。疾患関連遺伝子は *MVK* 遺伝子であり、その機能低下変異により常染色体劣性遺伝形式で発症する。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。欧州に比べて本邦の患者では重症例の割合が高い傾向にある。多くは乳児期早期より繰り返す発熱が認められ、皮疹、腹部症状、関節症状などを伴う。血清 IgD 値が高値となることから高 IgD 症候群と名付けられ、本邦においても保険病名、小児慢性特定疾患、および指定難病においても高 IgD 症候群という名称が用いられている。しかし血清 IgD 値が高値とならない症例もあり、また他の自己炎症性疾患においても血清 IgD 値が高値となることに注意する必要がある。さらに、出生直後から高度の全身炎症を呈し、先天奇形や精神発達遅滞などを伴う最重症型についてはメバロン酸尿症と呼ばれてきた。病態に即した疾患名が好ましいという観点から、本疾患に対しては高 IgD 症候群とメバロン酸尿症を包括してメバロン酸キナーゼ欠損症という名称が広がってきている。

原因・病態

疾患関連遺伝子は、コレステロール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。罹患者では両接合体において *MVK* 遺伝子の機能低下変異が認められ、これにより転写産物であるメバロン酸キナーゼの活性が欠乏する。全身炎症を惹起する病態として、IL-1 の産生亢進が背景にあると考えられていたが、メバロン酸キナーゼの欠乏が IL-1 の産生亢進に至る機序は長らく不明であった。近年になり、その分子機構として、メバロン酸キナーゼ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欠乏が注目されている。ゲラニルゲラニルピロリン酸はゲラニルゲラニル化というタンパクの翻訳後修飾作用を介して自然炎症の抑制に関与している。マウスモデルを用いた研究では、ゲラニルゲラニルピロリン酸の欠乏により P_{yrin} インフラマソームが活性化することが示されている。P_{yrin} インフラマソームは P_{yrin} と ASC や caspase-1 の会合により形成され、その活性化は IL-1 を産生につながる。P_{yrin} インフラマソームの形成は間接的に Rho GTPase により抑制されているが、細菌毒素などの刺激により Rho GTPase が不活化されることで、P_{yrin} インフラマソームが形成される。Rho GTPase の活性の維持にはゲラニルゲラニルピロリン酸によるゲラニルゲラニルピロリン化が必要であるが、メバロン酸キナーゼ活性の欠乏では代謝産物であるゲラニルゲラニルピロリン酸が欠乏する。これにより Rho GTPase のゲラニルゲラニルピロリン化が行われず、P_{yrin} インフラマソームが活性化し、IL-1 が過剰産生されることが想定されている(下図)。ただし、重症例では抗 IL-1 療法のみでは完全に炎症を抑制できないことから、上記以外の炎症病態も背景にある可能性がある。

【図. メバロン酸キナーゼ活性の低下と IL-1 産生亢進】



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。

- ()リンパ節腫脹
- ()皮疹：丘疹や紅斑が多く、膨疹や紫斑を伴うこともある。
- ()腹部症状：腹痛、下痢、嘔吐などが認められる。
- ()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。
- ()粘膜症状：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。

症例による重症度の幅が広い。高 IgD 症候群の典型例では乳児期早期から周期性発熱や腹部症状、関節症状のため、生活の質が低下し、学業や社会生活に支障を来す。また慢性炎症や副腎皮質ステロイドによる低身長が問題となる。最重症例のメバロン酸尿症では先天奇形を合併し、新生児期から遷延性の全身性炎症と重度の成長発達障害を呈する。一方、軽症例では発熱発作を認めるものの、発作の間欠期には炎症所見を認めないか、あっても軽微であり、成長発達も正常である。合併症として、比較的軽症例でも無治療では AA アミロイド - シスによる腎不全の発症例がある。また慢性肝障害を合併することがあり、重症例では肝不全に至った症例も報告されている。さらに血球貪食症候群の病態を取る症例もある。以上のように頻度は多くないものの生命予後に関わる合併症の発症リスクがある。

診断

発症初期には感染症と区別することが困難である。腹部症状や、関節症状、リンパ節腫脹などの特徴的な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。鑑別として川崎病や悪性疾患、自己免疫疾患、周期性好中球減少症を含めた免疫不全症が重要である。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。

患者末梢血単核球のメバロン酸キナーゼ活性が健常コントロールの 10%未満であることを示すことが最も確かな診断法である。ただ、メバロン酸キナーゼ活性の測定は限られた研究施設しか行えないため、現状の診断法は遺伝子解析が中心である。MVK 遺伝子の疾患関連変異は既報告例の多くはミスセンス変異やフレームシフト変異であり、遺伝子多型が多くないことから遺伝子診断にて診断確定できることが多い。ただし疾患関連が不明な変異や広範囲の欠失などで変異が検出できない可能性もあり、この場合にはメバロン酸キナー

ゼ活性の測定が診断確定には必要となる。

また尿中メバロン酸が発熱発作時に高値となることが本疾患に特徴的な所見である。尿中メバロン酸測定は遺伝子解析よりも迅速に結果が得られることから、診断の補助として有用である。

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

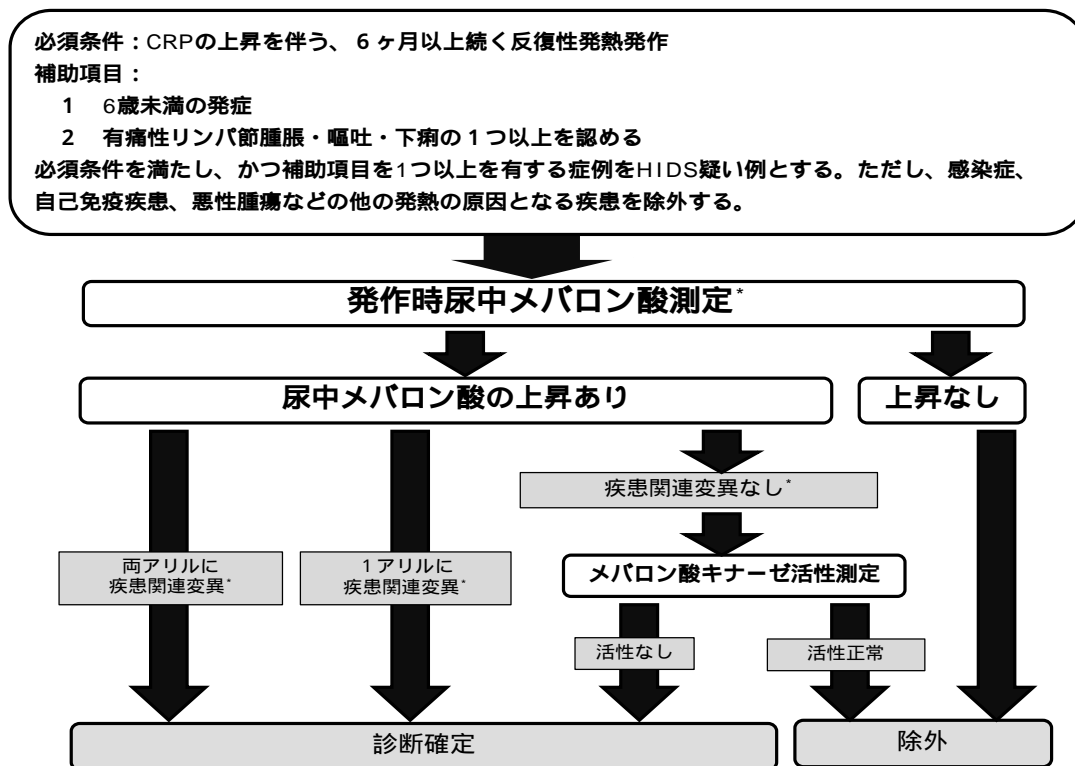
補助項目：

- 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、メバロン酸キナーゼ活性が 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。

尿中メバロン酸の測定手順について

検体採集法：非発熱時に限らず随時尿を採取し、5 ml を検尿スピッツで凍結保存する。

検体送付法：宅配便（冷凍便が望ましい）で、発泡スチロール容器に検体と共にドライアイスを含めて、週日の午前中着指定で送付する。

発送先：福井大学医学部小児科実験室・重松陽介先生

〒910-1193 福井県吉田郡永平寺町松岡下合月 23 (電話) 0776-61-3111

検査費用：研究検体として無料で測定する。

治療の概要

臨床像が幅広いことから、症状に応じて治療を開始し、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を調整する。二次性アミロイドーシスによる腎障害や、慢性肝障害、さらには血球貪食症候群など、頻度は多くないものの生命予後に関わる合併症のリスクがあることから、注意深い長期観察が重要である。

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」の研究班において以下の治療法が提示されている。各治療のエビデンス・推奨の詳細に関しては「第 2 章 推奨」の項を参照されたい。

- ・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。

- ・発熱発作時間欠的副腎皮質ステロイド投与

重症例を除くと、発作期間中の副腎皮質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。

- ・スタチン（HMG-CoA 還元酵素阻害剤）

疾患適応外であるが、そのメバロン酸の産生を抑制する作用から発熱発作の予防、症状緩和に期待されている。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、症状を悪化させる可能性もある。

- ・副腎皮質ステロイド持続投与

慢性炎症を呈する症例に用いられているが、長期投与に伴う合併症が問題となる。

- ・生物学的製剤

抗 IL-1 抗体のカナキヌマブ（イラリス®）が保険適応となっている。その他、国内では未認可または保険適応外であるが、下記の生物学的製剤について複数の使用報告がなされている。

抗 IL-1 療法：アナキンラの使用報告がある。

多くの報告例で有効性が確認されている

抗 TNF- 療法：エタネルセプトの使用報告があるが、抗 IL-1 療法に

比べて報告例は少ないが、有効例が確認されている。

- ・造血幹細胞移植

最重症型のメバロン酸尿症で施行された症例報告があり、全身炎症に対しては根治的な効果がみられたと報告されている。

処方例（原則添付文書の範囲内の用法を記載）

- ・非ステロイド抗炎症剤（NSAIDs）

イブプロフェン

10～20mg/kg 分3 食後（ただし成人上限 600mg を超えないこと）

ナプロキセン

5～10mg/kg 分2～3 食後（ただし成人上限 600mg を超えないこと）

*あくまで対症療法であり、長期的な炎症抑制に対しては他の治療を選択すべきである。

- ・発熱発作時間欠的副腎皮質ステロイド投与

プレドニゾロン 0.5-1 mg/kg/day 朝1回内服により開始し、症状をみながら減量中止

- ・スタチン（疾患適応外）

シンバスタチン（疾患適応外） 0.5-2 mg/kg/day 分1

（ただし成人上限 20mg を超えないこと）

- ・副腎皮質ステロイド持続投与

プレドニゾロンを朝1回内服、投与量は症状をみながら調節

*長期投与な炎症抑制が必要な場合は抗 IL-1 療法の導入を検討すること

- ・抗 IL-1 療法

カナキマブ

体重 40kg 以上 1回 150mg 4週間ごとに皮下注射（1回 450mg まで増量可能）

体重 40kg 以下 1回 2mg/kg 4週間ごとに皮下注射（1回 6mg/kg まで増量可能）

*投与量・投与間隔は患者の症状・炎症所見に応じて適宜調製する

*カナキマブは、本剤およびクリオピリン関連周期性症候群、家族性地中海熱、TNF 関連周期性症候群又はメバロン酸キナーゼ欠損症（高 IgD 症候群、メバロン酸尿症）について十分な知識を持つ医師が使用すること

予後

比較的患者数の多い欧州からの報告では、軽症例では年齢とともに発熱発作回数が減少し、寛解することもあるとされている。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%程度に認められ、また 6%に筋血管脂肪腫を認める。

また本疾患では免疫抑制剤の未使用下においても肺炎・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、免疫能の低下があることも示唆されている。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って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。

重症度分類

平成 29 年 2 月時点において、本邦における難病センター医療費助成基準において以下の重症度分類が呈示されている。

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 1 mg/dl 以上、または血清アミロイドが 10 μ g/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。

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

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

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。

社会保障

高 IgD 症候群の疾患名で小児慢性特定疾患、指定難病(267)に選定されている。

本疾患の関連資料・リンク

専門医診療機関・コンサルト先の情報源として自己炎症性疾患のサイト (<http://aid.kazusa.or.jp/2013/>) が存在する。稀少疾患であり診断・治療にあたっては専門医にコンサルトすることが望ましい。自己炎症性疾患関連遺伝子変異データベースとして Infevers (<http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/>) が有用である。

第2章 推奨

メバロン酸キナーゼ欠損症の治療として本項では文献評価に基づき、副腎皮質ステロイド全身投与、スタチン（HMG-CoA還元酵素阻害剤）、抗IL-1製剤、抗TNF製剤、造血幹細胞移植、に関する推奨を呈示する。

副腎皮質ステロイド全身投与

推奨

- ・短期的副腎皮質ステロイド投与は発熱発作の抑制において考慮される

根拠の確かさ C

- ・副腎皮質ステロイド持続投与は生物学的製剤単独では十分に炎症を抑制できない症例に限定して考慮される

根拠の確かさ C

背景

メバロン酸キナーゼ欠損症は軽症例では周期性発熱という臨床像を呈し、間欠期は炎症所見を認めないか、軽微である。また発熱発作は、感染症やワクチン接種や、外傷などの外的要因によっても誘発される。発熱発作時には高熱や嘔吐・腹痛・下痢などの消化管症状、関節痛、有痛性のリンパ節腫脹などが認められる。この発熱発作時を抑制する目的で短期的な副腎皮質ステロイド全身投与が行われてきた。

また重症例では全身炎症が遷延し、患者の成長発達や社会生活に悪影響をもたらすとともに、関節障害、腎障害、肝障害などの臓器障害を合併し、時にはこれらは不可逆的となる。近年では抗IL-1製剤や抗TNF製剤などの生物学的製剤が本疾患の炎症の抑制に有効であると報告されている。しかし、生物学的製剤は感染症が悪化するリスクを伴うため、導入においては効果と副作用のバランスを考慮した慎重な評価が必要である。また重症例では生物学製剤単独では、炎症を十分に抑制できず、副腎皮質ステロイド持続投与による補助的な治療が必要となることがある。

以上のようにメバロン酸キナーゼ欠損症では発作性、または持続性の全身炎症が問題であり、これに対し抗炎症効果のある副腎皮質ステロイド全身投与が使用されている。

科学的根拠

メバロン酸キナーゼ欠損症における副腎皮質ステロイド全身投与に関するもっとも大規模な疫学報告は多国間他施設による高 IgD 症候群 103 例中の後方視的解析である。本研究では発熱発作に対し 45 例が副腎皮質ステロイドを全身投与されていた。うち有効例が 11 例、部分的効果が 17 例、無効が 17 例であった。それ以外の文献報告は発熱発作の症状緩和に有効であったとの症例報告、症例シリーズのみが存在する程度である。以上のように本疾患における副腎皮質ステロイド全身投与の疫学的エビデンスは少なく、またその効果も限定的である。さらに炎症持続例に対しては副腎皮質ステロイド単独で炎症を抑制できたとの報告はない。

解説

メバロン酸キナーゼにおける副腎皮質ステロイド投与は長期的な予後を改善させるエビデンスはなく、また投与量に依存した副作用が問題となる。ただし、病態として血液細胞からの IL-1 を中心としたサイトカインが本疾患の炎症に関与していることが示唆されており、さらに血清 IL-18 が高値であり、血球貪食症候群の合併例があることから、炎症性サイトカイン全般の抑制可能な副腎皮質ステロイド全身投与に対して一定の有効性が期待できる。このため、発熱発作時の短期的な使用に限定すれば、発作時の発熱、疼痛による苦痛を軽減する効果を期待して、副腎皮質ステロイド全身投与は考慮される。

副腎皮質ステロイド全身持続投与は長期的な副作用が問題となるため、その使用は慎重にすべきであり、生物学的製剤のみでは十分に炎症を抑制できない重症例に限定して、治療の補助としての使用が考慮される。特に、重症例ではカナキヌマブ（イラリス®）を導入後も副腎皮質ステロイド全身持続を完全に中止できない例や、副腎皮質ステロイド減量後に血球貪食症候群を合併した例があることから、重症例に対する副腎皮質ステロイドの減量は慎重に行うべきである。

スタチン（HMG-CoA 還元酵素阻害剤）

推奨

スタチンは慢性的に炎症が持続する症例には推奨されないが、発熱発作のみの軽症例には発熱発作回数を減少させる可能性がある

根拠の確かさ C

背景

メバロン酸キナーゼ欠損症は患者の重症度の幅が広い。発熱発作を認めるものの間欠期に炎症所見を認めないか軽微な症例もあれば、全身炎症が遷延し、成長発達や臓器障害を合併する重症例もある。このため、重症度に応じた治療介入を選択する必要がある。軽症例では発熱発作による生活の質を維持しながらも、治療による副作用を避ける必要がある。

メバロン酸キナーゼ欠損症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の活性低下を原因とし、これによりメバロン酸キナーゼの上流のメバロン酸が蓄積し、その下流の代謝産物は枯渇する。発熱発作の原因としてメバロン酸の蓄積が関与している可能性があり、メバロン酸合成を抑制するスタチンがメバロン酸キナーゼ欠損症の治療薬として試されてきた。

科学的根拠

メバロン酸キナーゼ欠損症におけるスタチンの有効性の報告は軽症例に限定されており、症例シリーズ報告か小規模の二重盲検化ランダム化プラセボ対照比較研究がある。その結果も有意差に至らず発熱発作頻度の減少傾向を認めたという程度の限定的なものであった。特に重症例ではスタチンが有効であった報告はない。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症候群と診断された例において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。

解説

スタチンは有効性を示すエビデンスが乏しく、そのエビデンスは低いと評価できる。また近年の研究ではメバロン酸キナーゼ欠損症の炎症惹起の中心はメバロン酸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枯渇と考えられている。このことからスタチンがゲラニルゲラニルピロリン酸を低下させることから、かえって病態の悪化を招く可能性

がある。特に慢性炎症持続例では、成長発達障害や腎アミロイドーシスなどの臓器障害のリスクがあり、他の治療法を選択すべきであり、その使用は推奨できない。

しかし、副腎皮質ステロイド、抗 IL-1 製剤、抗 TNF 製剤などの治療は、いずれも感染症の増加や悪化などの副作用が問題となる。メバロン酸キナーゼ欠損症の軽症例は間欠期に無症状の機会発熱発作のみで合併症が少ないことから、このような軽症例に限定すると機会発熱発作の抑制を期待として、スタチンを考慮する余地はある。

抗 IL-1 製剤 (カナキマブ)

推奨

- ・抗 IL-1 製剤 (カナキマブ) は慢性炎症や成長障害、臓器障害を認める症例に推奨される。
- ・抗 IL-1 製剤 (カナキマブ) は発熱発作のみで、間欠期に炎症を認めない症例に対しては、発熱発作時に副腎皮質ステロイドで対応できない症例に限定して推奨される。

根拠の確かさ B

背景

メバロン酸キナーゼ欠損症は患者の重症度の幅が広く、発熱発作を認めるものの間欠期に炎症所見を認めないか軽微であり、成長発達障害や臓器障害を伴わない軽症例もあれば、全身炎症が遷延し、患者の成長発達や社会生活に悪影響をもたらすとともに、関節障害、腎障害、肝障害などの臓器障害を合併する重症例もある。このため、重症度に応じた治療を選択する必要がある。

かつてはメバロン酸キナーゼ欠損症に対する効果的な治療法が存在せず、NSAIDs や副腎皮質ステロイド全身投与などによる抗炎症治療が中心であった。しかしこれらの治療は効果が限定的で、また長期投与では副作用が問題となる。近年になり、自己炎症性疾患の 1 つであるクリオピリン関連周期熱症候群においてその病態が NLRP3 インフラマソームの過剰活性に伴う IL-1 の過剰産生であることが判明し、抗 IL-1 製剤の導入により劇的に生活の質と予後の改善が認められた。メバロン酸キナーゼ欠損症においてもその炎症の中心が IL-1 によることが示され、抗 IL-1 療法が治療として注目された。本邦においてはメバロン酸キナーゼ欠損症に対してヒト化抗ヒト IL-1 モノクローナル抗体であるカナキマブ (商品名: イラリス) が治療薬として疾患適応となっている。

科学的根拠

メバロン酸キナーゼ欠損症における抗 IL-1 療法は対照比較研究がなく、治療前後比較研究に限定されている。いずれの報告においてもアナキンラまたはカナキマブを用いた抗 IL-1 療法による治療効果は劇的であり、副腎皮質ステロイド全身投与や抗 TNF 療法では炎

症が抑制できなかった症例に対して、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、併用薬の中止・減量が可能となっている。アナキンラでは増量による炎症抑制効果の増強も示されており、アナキンラ不応例に対してカナキヌマブが有効であった症例報告が散見されている。また近年の基礎研究においてもメバロン酸キナーゼ欠損症の炎症に Pypin インフラマソームからの IL-1 の過剰産生が関与していることを示すエビデンスが示されている。

解説

抗 IL-1 製剤(カナキヌマブ)はメバロン酸キナーゼ欠損症に対し、重症度の高い症例を含めて高い寛解率を示しており、強い炎症抑制効果が期待できる。しかし抗 IL-1 製剤の歴史は浅く、長期的安全性はまだ不明であり、IL-1 を阻害することは感染症の増加や悪化のリスクが懸念される。このため抗 IL-1 製剤は、慢性炎症や、成長障害、臓器障害を認め、生活の質が大きく阻害される症例に推奨される。一方、機会発熱発作のみで間欠期には炎症がない患者については、発熱発作時に副腎皮質ステロイドや NSAIDs で対応できない症例に限定して推奨される。

なお、重症例ではカナキヌマブを導入後も副腎皮質ステロイド全身持続を完全に中止できない例もある。またメバロン酸キナーゼ欠損症では慢性肝障害や血球貪食症候群の合併が見られるが、これらの病態には IL-1 以外の機序の関与も考えられる。さらに最重症のメバロン酸尿症における中枢神経症状に対するエビデンスも十分ではない。このため重症度の高い症例に対しては他の治療の併用も考慮すべきである。

なお、2014年からメバロン酸キナーゼ欠損症に対するカナキヌマブ(イラリス®)の国際共同治験が行われ、本邦においても2016年12月に疾患適応となった。今後、メバロン酸キナーゼ欠損症に対するカナキヌマブの使用が増加するにつれ、エビデンスの集積が進むと思われる。

抗 TNF 製剤

推奨

抗 TNF 製剤は、抗 IL-1 製剤が導入できない、または効果不十分な場合に限定しその使用が考慮される。

根拠の確かさ C

背景

メバロン酸キナーゼ欠損症の治療として従来は副腎皮質ステロイド全身投与など主に医が行われてきたが、効果が不十分な症例も多く、また長期投与による副作用が問題となっていた。このため、生物学的製剤を導入することにより副腎皮質ステロイドを減量し、副作用を軽減することが試みられてきた。その中でエタネルセプトやアダリムマブなどの抗 TNF 製剤も試され、一部に有効例が報告されている。

科学的根拠

メバロン酸キナーゼ欠損症において抗 TNF 製剤の中でもエタネルセプトが主に使用され、症例シリーズ報告において発熱発作の抑制に有効であったとの記載がある。最も規模の大きい後方視的観察研究では 103 例の高 IgD 症候群のうち、13 例で抗 TNF 製剤（エタネルセプト）が使用され、有効が 4 例、部分的効果が 5 例、無効が 4 例の結果であった。ただし、これらの有効率は抗 IL-1 製剤よりは低く、また抗 IL-1 製剤と異なり、メバロン酸尿症などの最重症例における使用例の報告はない。

解説

エタネルセプトをはじめとした抗 TNF 製剤には一部の症例に有効性である可能性があるが、抗 IL-1 製剤を上回る効果は期待できず、また本邦では抗 IL-1 製剤のカナキマブと異なり、本疾患に適応はない。このため、カナキマブが使用可能な本邦において抗 TNF 製剤は推奨されない。ただし、カナキマブが使用できない、あるいは無効の場合では、抗 TNF 製剤も選択肢となりうる。抗 TNF 製剤は感染症が重症化するリスクがあり、特に抗酸菌感染症に注意が必要である。そして 2 歳以下の投与においては安全性が確立していないことを念頭に置く必要がある、また 2 次無効も報告されており、効果不十分な場合は

他の治療に移行すべきである。

造血幹細胞移植

推奨

造血幹細胞移植は、他の推奨される治療では炎症が抑制できず、成長発達障害や臓器障害をきたす症例に限定して考慮される。

根拠の確かさ C

背景

メバロン酸キナーゼ欠損症はメバロン酸キナーゼ活性低下により、全身炎症を呈する疾患であるが、その炎症は単球系を中心とした造血細胞に由来すると考えられている。事実、抗 IL-1 療法によっても炎症が抑制できなかったメバロン酸尿症において、早期に造血幹細胞移植された症例では炎症が寛解に至り、健常と同等の成長発達を認めた症例が報告されている。

科学的根拠

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) 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、健常と同等の成長発達を認めている。

解説

造血幹細胞移植はメバロン酸キナーゼ欠損症の炎症に対しては根治的な治療法となる可能性がある。また成長発達障害が進行する前に施行された場合で健常相当の成長発達となった症例もある。ただし、症例数が少ないことからそのエビデンスは低く、進行した成長発達障害に対する効果は不明である。さらに、造血幹細胞移植は時に重篤な合併症を発症することがあり、また移植片対宿主反応により慢性臓器障害を発症し、長期の免疫抑制剤や全身副腎皮質ステロイド治療が必要となることもある。このため、造血幹細胞移植は他の治療では成長発達障害、臓器障害が抑制できず、HLA 一致同胞や HLA 一致非同胞などの至

適なドナーが存在する症例に限定して考慮される。

第1章 疾患の解説

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

疾患背景

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。

原因・病態

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。遺伝性は示されておらず、家族内発症はほとんど見られないという報告から、3割程度という報告まで幅がある。

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、成長発達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、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。

成長とともに発熱発作頻度が減少し、自然治癒することが多いと考えられている。ただし、発作が長期持続する症例では扁桃摘出術を受けることが多いと想定されており、実際にどの程度の患者が自然治癒するのかははっきりしていない。

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、A20 ハプロ不全症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。

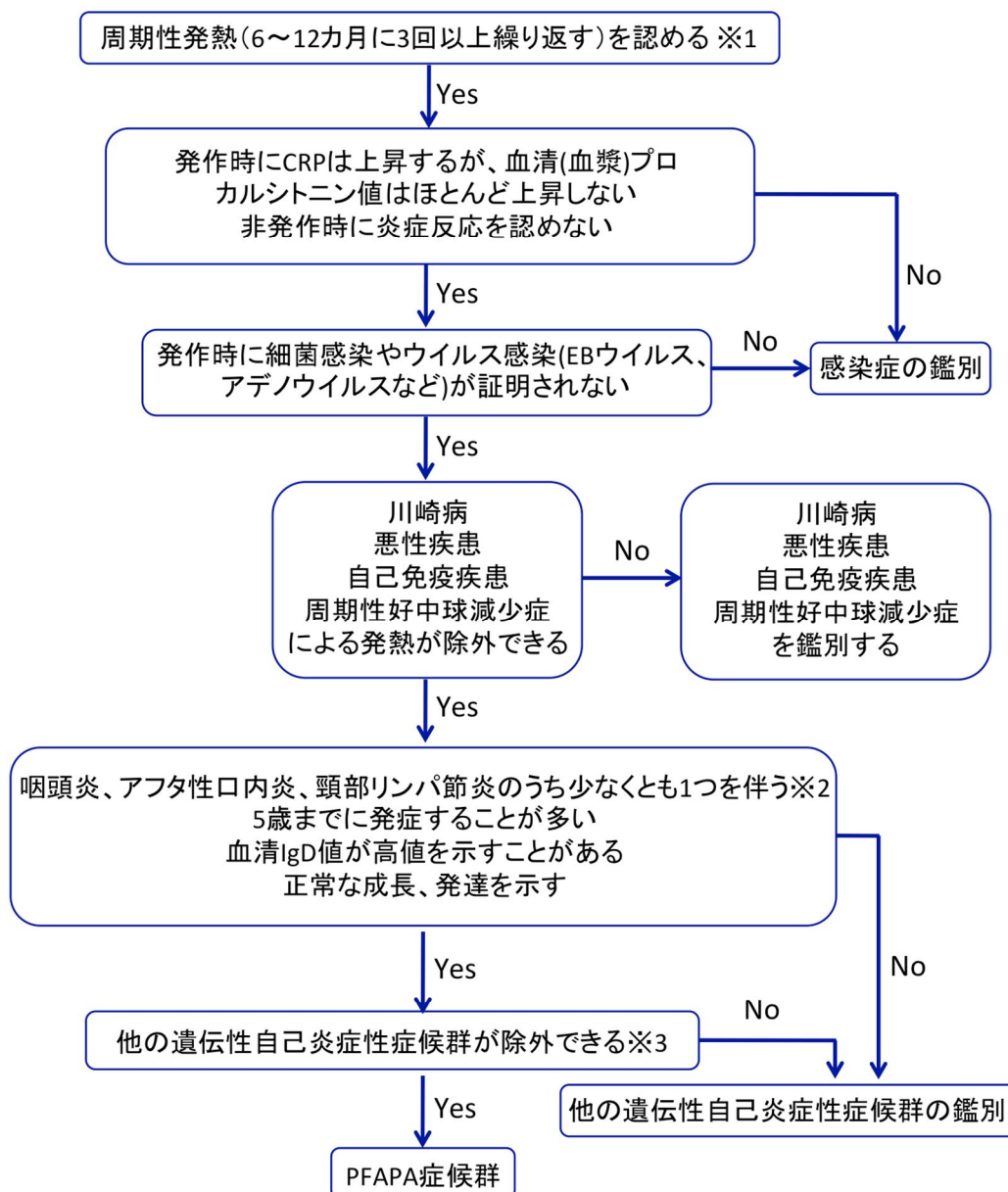
特に白血病や家族性地中海熱、A20 ハプロ不全症などでは病初期は疾患に特徴的な症状や検査所見を認めず、PFAPA と区別できないことがある。このため、PFAPA と診断した後もこれらの疾患の可能性を想定して、慎重に経過を見ることが重要である。

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、HA20を除外することが望ましい。

治療の概要

発熱発作は自然軽快するため、全身状態が良好な場合は無治療経過観察することもできる。疾患適応外であるが、発熱発作の予防としてはシメチジン（タガメット®：10-20mg/kg/day）が一部の患者で有効であるとされている。発熱発作時の副腎皮質ステロイド（プレドニゾロン 0.5-1mg/kg/dose、1-2 回内服）は発作を頓挫する効果があるとされているが、発作間隔が短縮する症例もある。扁桃摘出は極めて効果的な治療とされているが、PFAPA の多くが自然治癒することと手術による侵襲を合わせて適応を考慮する必要がある。またやはり疾患適応外であるが、ロイコトリエン拮抗薬が発作予防に効果があったとの報告もある。その他の治療として、コルヒチンを家族性地中海熱に準じて使用することにより発熱間隔が延長したとの報告がある。また抗 IL-1 製剤が発熱発作の頓挫に有効とされている。さらに本邦では漢方薬も発作予防に用いられている。

処方例

- ・プレドニゾロン 0.5～1.0mg/kg を発熱発作時に 1～2 回内服
(2 回目は発熱が頓挫しない場合に 12～24 時間後に内服)
- ・シメチジン（疾患適応外） 10～20mg/kg/day 分 2 内服 効果不十分の場合増量可能
(ただし成人上限の 800mg/day を超えないこと)
- ・ロイコトリエン拮抗薬（疾患適応外）
モンテルカスト
1 歳以上 6 歳未満 4mg 1 日 1 回就寝前
6 歳以上の小児 5mg 1 日 1 回就寝前
プラナルカスト
7mg/kg/day 分 2 食後 (ただし成人量の 450mg/day を超えないこと)
- ・コルヒチン（疾患適応外） 家族性地中海熱の治療項を参照

予後

予後は良好であり、重篤な合併症は少ない。一般的には 8 年程度で自然寛解するといわれている。しかし、まれに成人になっても発熱発作が認められる症例、または一旦寛解した後成人になり症状が再燃した症例の存在が知られている。

第2章 推奨

発熱発作時プレドニゾン内服

推奨

発熱発作時プレドニゾン内服は PFAPA の発熱発作を頓挫する効果が期待される。ただし、他の原因による発熱に安易にプレドニゾンが投与されないことがないよう、慎重な使用が望ましい。

根拠の確かさ B

背景

副腎皮質ステロイドであるプレドニゾンは炎症全般を抑制する効果のある薬剤であり、多くの炎症性疾患、免疫・アレルギー疾患の治療薬として用いられる。長期投与には副作用が問題となるが、PFAPA では発熱発作時にプレドニゾン 1-2 回の内服で顕著な発作頓挫効果が認められることから、長期的な副作用の懸念は少ないと想定されている。発熱発作が頓挫することは患者の生活の質の改善につながることから、PFAPA の治療薬として広く用いられている。一方、発熱発作間隔の短縮例の存在が指摘されていることや、他の原因による発熱に対して使用される可能性があることに注意する必要がある。

科学的根拠

PFAPA に対する発熱発作時プレドニゾン内服のエビデンスには、プラセボ対照比較研究は存在しないが、有効性を報告した文献すべてにおいて対象患者 9 割以上に顕著な解熱効果が認められ、そのほとんどが 1 日以内に解熱している。解熱時間を詳細に観察し高用量のプレドニゾン (2mg/kg/day, 20 例) と低容量のプレドニゾン (0.5 mg/kg/day, 21 例) を比較した前方視ランダム対照比較研究では、高用量群では治療前の発熱期間が 5.11 ± 1.29 日に対し、全例が投与日に解熱し、解熱までの時間は平均 7.6 ± 0.9 時間であった。低容量群では治療前の発熱期間が 5.11 ± 1.29 日に対し、21 例中 19 例が投与後 8-12 時間の範囲で解熱し、残り 2 例は翌日再投与後 12 時間以内に解熱した。以上から発熱発作時プレドニゾン内服の解熱効果には一定のエビデンスがあると評価できる。発熱発作間隔の短縮については報告により頻度に幅があるが、前述の研究では全 41 例中発熱発作周期の短縮が観察されたのは 1 例のみであり、頻度が高い報告でも発熱発作周期の短縮例は半数程度に留まる。

解説

発熱発作時プレドニゾン内服は PFAPA の発熱発作を頓挫させる強い効果が期待でき、一定のエビデンスもある。ただし、PFAPA を確定診断する特異的な検査が存在しないため、他疾患を十分除外する必要がある。特にプレドニゾン内服により診断や治療に悪影響を与えうる白血病や悪性リンパ腫を鑑別することに十分配慮する必要がある。更に、PFAPA 症例に於ける発熱が必ずしも原疾患による発熱とは限らず、他の原因の発熱に対してもプレドニゾンが投与される可能性がある。以上の理由により、PFAPA に対するプレドニゾン使用に際しては細心の注意が必要である。

シメチジン予防内服

推奨

シメチジン予防内服は、発作の抑制として使用することができる。ただし、十分な効果が認められない症例に対して漫然とした使用は避けるべきである。

根拠の確かさ C

背景

シメチジンはヒスタミン H₂ 受容体拮抗薬の 1 つであり、本来は胃酸分泌抑制作用より消化管潰瘍などに使用される薬剤である。しかし、本来の効能とは別に免疫調整作用、抗炎症作用、抗アレルギー作用などがあると考えられている。本邦では適応外使用ではあるが、PFAPA に対しても発熱発作の頻度を減少させる効果があるとの報告から、予防内服として用いられている。

科学的根拠

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。有効例ではシメチジン投与後すぐに発作が消失したとされていることから、一部の患者群においては効果が期待できる。なお、シメチジン投与の有害事象は PFAPA においては報告されていない。

解説

PFAPA は長期的予後が良好な疾患であるものの、発作頻度が高い症例では、発熱に伴う苦痛や社会活動の制限により生活の質が大きく低下する。このことから、発熱発作の予防効果を期待してシメチジンを予防内服する価値はある。ただし、シメチジンは比較的安全性の高い薬剤ではあるものの、小児への安全性は確立していない薬剤である。またプレドニゾロン発作時頓服、扁桃摘出術、ロイコトリエン拮抗薬など他の治療選択肢があることから、十分な効果が認められない症例に対して漫然とした使用は避けるべきである。

扁桃摘出術

推奨

扁桃摘出は発熱発作抑制効果が最も期待できる。ただし自然治癒が期待できる疾患であり、手術のリスクを考慮した上で総合的に判断すべきである。

根拠の確かさ A

背景

PFAPA は長期的には自然寛解が期待でき、成長障害や臓器障害を伴わない予後良好な疾患である。しかし、月に 1 回程度の頻度で数日におよぶ高熱を呈することはおよび家族によって大きな負担であり、社会的損失も大きいため、発熱発作を抑制する治療が必要とされている。特に、内科的治療不応例や、自然寛解に至らず長期に症状が持続する例に対する根治療法として扁桃摘出術が期待されている。

科学的根拠

PFAPA に於ける扁桃摘出術に対しては、複数のランダム対照比較研究が行われており、無治療群と比較して有意な発作頻度の減少が示されている。術直後より強い効果が認められ、発作消失率は低い文献で 7 割、高い文献では 9 割であった。以上からその効果、エビデンスレベルともには高いと考えられる。ただし、これらの報告はすべて小児例に限定されており、成人移行例や成人発症の PFAPA に対するエビデンスは存在しない。また、長期観察報告では頻度は低いものの発熱発作を再燃例が確認されていることから、最終的な寛解率は非摘出群と差がない可能性もある。

解説

PFAPA に対する扁桃摘出術には強い発熱消失効果が認められるため、経過が長く内科的治療に不応である患者に対して推奨される。ただし、PFAPA に対する扁桃摘出術に於ける有害事象の報告はないものの、一定の侵襲とリスクがある治療法である。また、発病初期には PFAPA の症状を呈しながら、後に家族性地中海熱やメバロン酸キナーゼ欠損症、A20 ハブ口不全症、ベーチェット病、白血病などと診断される症例もあることから、PFAPA の診断確定には一定の観察期間が必要である。以上より、発熱発作の程度や内科的治療に対する反応性などを十分な期間観察し、患者の希望などを総合的に考慮して扁桃摘出術の適応を決

める必要がある。また成人におけるエビデンスは存在しないことから、成人移行例や成人発症の PFAPA に対しての推奨は定めることができない。

ロイコトリエン拮抗薬予防内服

推奨

ロイコトリエン拮抗薬は有効性のエビデンスは低いですが、一部で有効例が報告されているため、使用を考慮してもよい。

根拠の確かさ C

背景

ロイコトリエン拮抗薬は炎症物質であるロイコトリエンの受容体への結合を阻害し、抗アレルギー作用、抗炎症作用を示す薬剤である。本来は気管支喘息やアレルギー性鼻炎に使用される薬剤である。本邦では適応外使用ではあるが、PFAPA に対して発熱発作の頻度を減少させる効果を期待し、予防内服として用いられている。

科学的根拠

PFAPA に対するロイコトリエン受容体拮抗薬による発熱発作抑制効果のエビデンスは学会報告における症例シリーズ報告と、PFAPA を診療している専門家意見にとどまっている。また専門家意見に関しても必ずしも一致するものではないことからエビデンスレベルは非常に低い。

解説

PFAPA は長期的予後が良好な疾患であるものの、発熱発作の頻度が多い症例では、発熱発作に伴う苦痛や社会活動の制限により生活の質の低下は大きく阻害される。このため、発熱発作を抑制する治療が望まれている。ロイコトリエン拮抗薬は気管支喘息やアレルギー性鼻炎など小児患者数の多い疾患で長期投与として用いられている。このため、本疾患には適応外であり、またエビデンスが非常に低いという問題があるものの、他の PFAPA の治療と比較して小児への安全性が確立しているという利点があることから、治療として選択する価値はある。ただシメチジン予防内服や発熱発作時プレドニゾロン内服、扁桃摘出術、など他のエビデンスのある治療法の選択枝があることから、十分な効果を認めない症例に対して、漫然とした使用は避けるべきである。

コルヒチン予防内服

推奨

コルヒチン予防内服は、期待される発熱発作抑制効果が他の治療を上回るものではなく、またエビデンスレベルも低い。さらに安全性に関しても他の治療と比較し、確立していないことからその使用は推奨されない。他の治療では発熱発作が抑制できない症例に限定して使用を考慮すべきである。

根拠の確かさ C

背景

コルヒチンは自己炎症性疾患の1つである家族性地中海熱に対して著明な発作抑制効果を示す薬剤である。また家族性地中海熱に類似した症状を呈するが、臨床的診断基準を満たさない家族性地中海熱非典型例と呼ばれる疾患に対してもその有効性が認められている。このことからコルヒチンはさまざまな自己炎症の病態に対して有効である可能性があり、PFAPA に対しても一部の症例において試されてきている。

科学的根拠

PFAPA に対するコルヒチンのエビデンスとして3つの症例シリーズ観察研究がある。いずれもコルヒチン投与例の半数程度に発作頻度の減少を認めているが、これらは長期観察後の結果であった。PFAPA が自然軽快の多い疾患であることを考慮するとコルヒチンの効果とは必ずしもいえず、その有効性のエビデンスは非常に低いと考えられる。また発熱発作頻度の延長を認めた例についても発作が消失してはいないことから、その効果も限定的である。

解説

コルヒチンは発熱発作の頻度を減少させる可能性があるが、他の治療薬と比較し有効性が上回るとはいえない。またコルヒチンは本邦では適応外疾患であり、長期的安全性のエビデンスも他の治療薬と比較して少ない。以上のことからコルヒチン予防内服は PFAPA の発熱発作の予防としては推奨されず、他の治療では発熱発作が抑制できない症例に限定して使用を考慮すべきである。