

遺伝に関するガイド（医師用）

1. 遺伝子変異と疾患

遺伝子は、A（アデニン）、T（チミン）、C（シトシン）、G（グアニン）の4つのDNA塩基配列で規定される遺伝情報である。同じ遺伝子でもDNAの配列はヒトによって異なり、それらは「変異」や「バリエーション」と呼ばれる。個人の身体的特徴や体質などの多様性は、ヒトによって異なるDNAの配列によって生み出される。

遺伝子変異は、「体細胞変異」と「生殖細胞変異」に大別される。体細胞変異は、後天的な変異であり、ヒトが生きていく過程で生じる加齢や環境の影響によって、徐々に引き起こされる変異である。代表的な疾患は腫瘍性疾患で、身体の一部の細胞で発生し、周囲の細胞や組織へ影響するが、遺伝することはない。生殖細胞変異は、先天的な変異であり、身体を構成する全ての細胞にDNAの変異がみられる。この変異は、生殖細胞にも存在するため、生殖細胞が受精し増殖すると、全ての体細胞へ変異が受け継がれるため、次世代へ遺伝することになる。

遺伝性疾患には、単一の遺伝子の変異によって発症する単一遺伝子病と、複数の遺伝子の変異によって発症する多因子遺伝疾患、染色体の異常によって発症する染色体異常症がある。親の染色体や遺伝子に異常はなく、子どもだけに染色体や遺伝子の異常が起こることを「突然変異」と言い、疾患を発症する原因になることがある。狭義の自己炎症性疾患は単一遺伝子病であるが、一部の疾患では体細胞モザイク（受精卵から細胞分裂が始まった後、体細胞分裂時に変異が生じ、その遺伝子変異を持つ細胞が疾患の発症に関与する）が報告される。

2. 遺伝学検査

自己炎症性疾患において、遺伝学検査は先天的な遺伝子変異を明らかにする検査であり、病気の発症に関与する責任遺伝子について、DNAの塩基配列を検出する。自己炎症性疾患では、それぞれの疾患で責任遺伝子が同定されており、診断を確定するための重要な手法となっている。近年では、次世代シーケンサーを用いた網羅的な解析によって、複数の病気の責任遺伝子を同時に解析する技術が臨床応用され、迅速な確定診断と治療適応決定に貢献している。

ただし、遺伝子変異には、疾患の発症に強く関与する疾患関連変異だけでなく、疾患と関連しない遺伝子多型が含まれることから、遺伝子検査の結果だけで診断を確定することは困難である。そのため、臨床症状と合わせてガイドライン（自己炎症ガイドライン）に基づいた診断を必要とする。また、現時点では、遺伝学検査の技術的な制限により、検出困難な変異があることや、ゲノムデータベースに無記載の変異では疾患関連性を判断できない変異があるため、専門家と連携して診療することが推奨される。

3. 遺伝カウンセリング

遺伝の形式には、常染色体優性遺伝、常染色体劣性遺伝、X連鎖性遺伝があるが、遺伝性疾患の病態は多彩であり一元化することはできない。また、遺伝学検査は、生涯変化しない遺伝子の情報を検査するものであり、血縁者（家族や親族）と遺伝子の情報の一部が共有される。つまり、本人の遺伝学検査で遺伝子の変異が明らかになることで、血縁者にも同じ病気が見つかる可能性がある。そのため、病気の診断を目的として遺伝学検査が行われた時には、本人の心理的負担や血縁者への影響を考慮して、遺伝カウンセリングを受けることが推奨される。さらに、自己炎症性疾患は小児期に診断されても、病気は小児期から成人期へと全てのライフステージにわたるため、継続的な医療が必要とされる。小児期に診断された場合、患者が成人期（あるいは遺伝を理解できる年齢）に達した時にも、遺伝カウンセリングを受けることが推奨される。

遺伝カウンセリングは、遺伝学検査を行った本人だけでなく、その血縁者に対しても行われ得る医療行為である。認定遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーにより、遺伝に関する不安や悩み、遺伝学検査などの専門的な内容の情報共有が行われ、科学的根拠に基づく医学的情報の説明と、心理面や社会面を含めた支援が行われる。例えば、他に同じ病気の家族はいないか、次の子どもが同じ病気を持つのか、子や孫の世代に遺伝するのか等、遺伝に関する不安に対して、専門の医療スタッフが対応する。遺伝カウンセリングの内容は重要な医療情報（個人情報）なので、厳重な情報管理が行われ、第三者に伝わることはない。

なお、保険診療として行われる遺伝学検査を受ける場合、遺伝カウンセリングは保険診療になることもあるが、原則として自費診療となり施設ごとに費用が異なるため、予め実施施設へ確認を要する。

遺伝に関するガイド（患者用）

1. 遺伝と遺伝子

「遺伝」とは、「親の体質や体型が、子や孫に伝わる現象」であり、「遺伝子」とは遺伝情報の単位で、遺伝を司るものである。ヒトの身体には約60兆個の細胞が存在し、その細胞の「核」の中に「染色体」がある。この「染色体」の中の「DNA」が、遺伝子として働いており、遺伝子の情報に従って身体の細胞や組織、臓器が形成されるため、「身体的设计図」と言われる。また、遺伝子には「種を保存する」役割もあり、両親から子が生まれるのも遺伝子の働きである。さらに、遺伝子によって身体の外見的な特徴だけでなく、病気の罹りやすさにも影響することがある。

2. 遺伝子の病気への関わり

遺伝子は、ヒトの身体を形成する重要な働きをもつため、遺伝子の変異は様々な病気の原因にもなる。一度、完成された身体の細胞で遺伝子の変異が起こると、その細胞を中心に本人だけが病気（遺伝しない病気）を発症することがある。このような遺伝子の変異を「体細胞変異」といい、がんなどの病気が含まれる。一方、生まれつき特定の遺伝子に変異がみられると、その遺伝子の変異は、子や孫へ代々受け継がれる（遺伝する）。この遺伝子の変異が原因で、病気が遺伝する可能性があり、このような遺伝子の変異は「生殖細胞変異」と呼ばれる。

しかし、遺伝子に変異することは珍しい現象ではなく、その大部分は病気と直接関わることは少ない。そのため、遺伝子の変異の中で、ほんの一部の変異だけが病気を引き起こす原因となり、遺伝する病気（遺伝性疾患）として気付かれる。遺伝性疾患には、単一の遺伝子の変異によって発症する単一遺伝子病と、複数の遺伝子の変異によって発症する多因子遺伝疾患、染色体の異常によって発症する染色体異常症がある。親の染色体や遺伝子に異常はないが、子どもだけに染色体や遺伝子の異常が起こることを「突然変異」と言い、病気の原因になることがある。

3. 遺伝学検査

自己炎症性疾患において、遺伝学検査は生まれながらに持つ遺伝学的な情報を明らかにする検査であり、病気を引き起こす原因となる遺伝子（責任遺伝子）の塩基配列を検出することができる。狭義の自己炎症性疾患は単一遺伝子病であり、すでに複数の病気で、その責任遺伝子が同定されており、診断を確定するための重要な手法となっている。近年では、次世代シーケンサーを用いた網羅的な解析によって、複数の病気の責任遺伝子を同時に解析する技術が臨床応用され、迅速な確定診断と治療適応決定に貢献している。

4. 遺伝カウンセリング

遺伝の形式には、常染色体優性遺伝、常染色体劣性遺伝、X連鎖性遺伝があるが、遺伝性疾患の病態は多彩であり一元化することはできない。また、遺伝学検査は、生涯変化しない遺伝子の情報を検査するものであり、血縁者（家族や親族）と遺伝子の情報の一部が共有される。つまり、本人の遺伝学検査で遺伝子の変異が明らかになることで、血縁者にも同じ病気が見つかる可能性がある。そのため、病気の診断を目的として遺伝学検査が行われた時には、本人の心理的負担や血縁者への影響を考慮して、遺伝カウンセリングを受けることが推奨される。さらに、自己炎症性疾患は小児期に診断されても、病気は小児期から成人期へと全てのライフステージにわたるため、継続的な医療が必要とされる。小児期に診断された場合、患者が成人期（あるいは遺伝を理解できる年齢）に達した時にも、遺伝カウンセリングを受けることが推奨される。

遺伝カウンセリングは、遺伝学検査を行った本人だけでなく、その血縁者に対しても行われ得る医療行為である。認定遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーにより、遺伝に関する不安や悩み、遺伝学検査などの専門的な内容の情報共有が行われ、科学的根拠に基づく医学的情報の説明と、心理面や社会面を含めた支援が行われる。例えば、他に同じ病気の家族はいないか、次の子どもが同じ病気を持つのか、子や孫の世代に遺伝するのか等、遺伝に関する不安に対して、専門の医療スタッフが対応する。遺伝カウンセリングの内容は重要な医療情報（個人情報）なので、厳重な情報管理が行われ、第三者に伝わることはない。

なお、保険診療として行われる遺伝学検査を受ける場合、遺伝カウンセリングは保険診療になることもあるが、原則として自費診療となり施設ごとに費用が異なるため、予め実施施設へ確認を要する。

日常生活の注意点・予防接種・シックデイの対応

日常生活の注意点

病気がコントロールされ、安定した毎日を送ることができるように、適度な運動と十分な栄養、休養をとり、体力、抵抗力を保つように心がけてください。ストレスをためない環境づくり、周囲からのサポートを得られる環境づくりも大切です。また、禁煙および受動喫煙防止が推奨されます。

マスク、手洗いなど基本的な感染予防策の励行が望まれます。特にステロイドや生物学的製剤等が使用されている場合には、免疫が抑制された状態となるため、感染症にかかりやすい状態になっていますので注意が必要です。

定期的な受診を欠かさず、体調の変化に気づいた際には主治医に連絡するようにしてください。最近、健康に関する様々な情報を入手し、理解し、活用する能力である「ヘルスリテラシー」が注目されています。成人期医療へ移行していくためには、患者自身が健康管理をすることが望ましく、成長発達に合わせたヘルスリテラシーの向上が患者各自の健康の維持増進にとって重要と考えられています。医療側には患者の年齢相応のヘルスリテラシーが向上するように支援することが求められています。受診時には患者本人が健康状態を説明し、治療薬を自己管理し、さまざまな課題を話し合うことができるとよいとされています。

予防接種の注意点

遺伝性自己炎症性疾患自体には易感染性がないことが多く、予防接種の制限となるものはほとんどありません。接種する場合には、発熱間欠期に計画的に行うことが望まれます。ただし、予防接種を契機として発熱発作などが誘発される可能性がありますので、主治医や専門家と相談した上で方針を立ててください。また、ステロイド、免疫抑制剤、生物学的製剤が使用されている場合には、免疫が抑制された状態となるため、生ワクチンの接種を控える必要があります。遺伝性自己炎症性疾患は、新型コロナワクチン接種の接種順位の上位に位置づけるべきと考えられる基礎疾患の1つにあげられています。接種にあたっては主治医に事前に相談し、メリットとデメリットを理解したうえで判断することが望まれます。

家族など周囲の人から患者本人へ感染する機会を減らすために、周囲の方々への予防接種も考慮されます。主治医と相談した上で方針を立ててください。

患者本人が母親となり、妊娠中や授乳中に免疫を抑制する薬の投与を受けた場合には、必ず医師に伝えた上で、お子様への予防接種について相談してください。生物学的製剤を妊娠後期に受けた母体から出生したお子様では、生後6か月を超えるまでの生ワクチンの接種は原則として禁止されています。したがって、ロタウイルスワクチンをお子様へ接種することはできません。またBCG接種も生後6ヶ月以降に行う必要があります。

シックデイの対応

基礎疾患として有している遺伝性自己炎症性疾患以外の急性期疾患に罹患した状態を「シックデイ」として解説します。シックデイでは基礎疾患にかかわらず、できるだけ安静にし、水分補給を行い、発熱などによる脱水を防ぐようにします。食欲がなくても口当たり、消化の良いものを摂取できるとよい

です。すぐに改善しない場合には主治医に連絡し、受診するようにしてください。

シックデイに伴い基礎疾患の発熱発作などが誘発される可能性があります。あらかじめシックデイや基礎疾患の増悪時の対応について主治医と相談しておくことが望まれます。特に、定期的に使用している内服薬や注射薬の調節、増悪時等に併用してもよい薬剤、受診のタイミングなどを患者本人が理解し対応できる状態が望ましいと思われれます。

生物学的製剤が使用されている場合、感染症に罹患しても発熱や炎症反応などの一般的な指標が隠されてしまう可能性があります。したがって生物学的製剤使用時に感染症が疑われるケースでは、軽微な症状にも注意が必要です。

就労・就学・社会支援

医療費助成制度について

・小児慢性特定疾病医療費助成

小児慢性特定疾病対策による助成制度は、児童の健全な育成と治療方の確立・普及目的とし、医療費の自己負担分を補助する制度です。遺伝性自己炎症性疾患の多くは小児慢性特定疾病対策の対象となっています。新規申請の対象は18歳未満ですが、18歳に達した時点で小児慢性特定疾病医療受給者証を有しており、引き続き有効な医療受給者証を有する場合には満20歳未満までの延長が可能です。指定医療機関にて医師が記載した書類を添付の上、居住する自治体に申請して認定判定を受けて下さい。自己負担金の上限やその他の保険事業については状況により変更となる可能性があるため、詳細は小児慢性特定疾病情報センターのホームページ (<https://www.shouman.jp/assist/outline>) および各自治体のホームページ等を参照下さい。

・指定難病医療助成制度

遺伝性自己炎症性疾患の多くは指定難病医療助成の対象にもなっています。この制度については難病情報センターのホームページ (<https://www.nanbyou.or.jp/entry/3756>) および、各都道府県のホームページを参照下さい。小慢制度と指定難病制度では対象疾患と助成額が異なり、18歳未満であれば前者に登録し、20歳に到達する際に後者に切り替えることも可能です。両制度では助成を受けられる基準が異なる場合があり、切り替え手続きに時間を要するため、20歳の誕生日を迎える半年ほど前を目安に申請手続きを開始して下さい。

・その他の社会保障制度

遺伝性自己炎症性疾患の一部は障害者総合支援法の対象にもなっており、同法における福祉サービスが適用されます。身体障害者手帳の取得条件に満たない場合でも、一定の条件を満たす場合には福祉サービスが受けられます。サービスとしては福祉用具の貸与のほか日常生活用具の給付などがあり、支援区分の審査は各自治体の審査会により行われます。社会保障制度は細かい変更が多いため、メディカルソーシャルワーカーなどとの連携が重要です。

就学・就労の注意点

学童期から青年に至るまでの時期に様々な心理的課題が生じやすく、疾病を有する場合には学校生活に対する特別な配慮が必要です。特に、自我同一性の獲得や人間関係の構築、親からの自立といった過程には学校生活が重要であり、学校生活と治療を両立して、健常児と同様の自立心を育てていくことが大切です。遺伝性自己炎症性疾患の治療は生涯に渡り、合併症や薬剤の副作用などにより生活が制限される場合も多く、その影響を最小限に抑える工夫が重要です。

状態が悪い場合を除き、積極的に登校し行事にも参加するべきですが、そのためには学校の協力が不

可欠です。この為、教師や養護教諭等に加え、可能な限り級友に対してもある程度の病状説明を行うことが望ましいと思われれます。例えば、副腎皮質ステロイドによる外見変化はいじめや不登校を助長し怠薬の原因にもなるため、予め学校関係者と情報を共有しておくことが大切です。ただし、これらは個人情報として保護されるべきものですので、どの程度の情報を提供すべきか慎重に判断して下さい。場合により、車椅子や杖の使用、校舎内の移動をサポートする体制や教室の場所に対する配慮も必要です。

長期の入院加療が必要な場合には院内学級制度の積極的な活用が望ましく、転籍手続き等に関する情報が必要となります。この場合、元の在籍校が公立学校である場合と私立学校である場合とでは手続きが異なる場合があることに注意が必要です。又、高等学校は義務教育ではないため、単位の取得や復学の可否について予め確認しておく必要があります。入院中に受験が必要な場合には、「配慮申請」を行う事により保健室や病院での受験などが可能となる場合があります。

進学や就職により親元を離れる場合は勿論ですが、そうでない場合でも患者の自立に向けた働きかけが必要です。特に、定期通院と治療継続の重要性を患者本人が十分に認識する必要があります。又、障がいが生じた場合にはその程度に応じて進路を選ぶことも必要となります。例えば、治療によって生ワクチンを接種できない場合、医療系の実習を行う際や医療従事者として働く場合には学校や職場との相談が必要になります。この他、時間外就労の可否や定期受診の為の休暇取得など、職場との細やかな連携も必要です。

移行期支援ガイドライン 妊娠・出産

1. 背景

遺伝性自己炎症疾患を有する患者の妊娠・出産に関しては、他疾患を合併した妊娠・出産例と比較しても経験・知識が限られている。そのため、移行期医療を進めてゆくためには、原疾患や治療薬が与える妊娠・出産に与える影響を的確に評価する必要がある。

小児期発症の遺伝性自己炎症疾患をもつ女性が、妊娠中、出産後にどのような身体状況になるかを予想し、治療やサポートを受けられるようにしておく必要があります。その為には、原疾患の専門診療科の医師・看護師のみならず、産科の医師・助産師・看護師および、麻酔科医、遺伝カウンセリング部門のすべてが連携し医療、看護、福祉など多様な側面から対応を行う必要がある。

2. 妊娠・出産について

遺伝性自己炎症疾患を有していても、妊娠・出産は可能である。ただし、妊娠を継続することにより本人の病状が増悪する、あるいは胎児に影響する可能性など、妊娠継続にあたって検討すべき事項を有するため、主治医や各科の先生の連携協力が必要になる。また妊娠前に休薬の必要がある薬剤や、妊娠中の服用が勧められる薬剤も注意が必要になる。例えば家族性地中海熱の場合ではコルヒチンの副作用が怖いからと自己判断で休薬してしまうと発作時に流産のリスクが高まることがある。妊娠中のコルヒチン投与に関しては、多くの研究があるが、コルヒチンの投与の有無で流産、胎児奇形の発生率には差がないとの報告がある[1-4]。また、コルヒチンの中断に伴う腹膜炎発作による流産のリスクも指摘されており、妊娠中もコルヒチンの継続が推奨されている。

出産後の授乳に関しては、コルヒチンは乳汁に移行すると考えられるが、その血中濃度は母親の 1/10 以下と報告されており、授乳に関しては安全と考えられている[5]。

またカナキヌマブの妊娠中の使用に関する報告は極めて限られているが、8 例の妊婦に投与し 7 例で出産に至り、胎児奇形も見られなかった。妊娠に至らなかった 1 例に関しては原疾患の再燃がみられカナキヌマブとの関連は不明であった[6]。授乳中のカナキヌマブの児への移行については、症例報告では母乳中濃度は $<1\mu\text{g}$ と極めて低値であった[7]。元来 IgG1 の母乳中への移行効率が極めて低いことが分かっており、複数の生物学的製剤でも同様のことが報告されている。

コルヒチンを内服している男性患者の精子に与える影響に関しては、小児期からコルヒチンを 15 年以上使用している患者を対象とした海外の観察研究[8]によると、無精子症との関連は証明されていないが、日本におけるエビデンスは明確ではない。

メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル、トファシチニブやバリシチニブ等のヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害薬に関しては催奇形性が報告されている点から使用は禁忌である。

3. 妊娠・出産を望まない場合の対応について

小児期発症の遺伝性自己炎症疾患をもつ思春期の女性が妊娠した場合にも、その妊娠がその個人の望む妊娠か望まない妊娠かを考える権利は本人にある。妊娠を望まない場合、妊娠 22 週未満でないとは処置ができないこと、処置の方法は妊娠週数で異なること、週数が進んだ場合の処置は、身体的・精神的な負担がさらに大きくなると考えられることを、できるだけ早期に伝え、心理的にサポートを行う必要がある。この場合においても、主治医、産婦人科医、助産師、患者家族などによく相談し、患者本人の権利を尊重した支援を提供する事が求められる。

参考文献

1. Ben-Chetrit E, Ben-Chetrit A, Berkun Y, *et al.* Pregnancy outcomes in women with familial Mediterranean fever receiving colchicine: is amniocentesis justified? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010; 62(2):143-8.
2. Diav-Citrin O, Shechtman S, Schwartz V, *et al.* Pregnancy outcome after in utero exposure to colchicine. *Am J Obstet Gynecol*. 2010; 203(2):144 e1-6.
3. Berkenstadt M, Weisz B, Cuckle H, *et al.* Chromosomal abnormalities and birth defects among couples with colchicine treated familial Mediterranean fever. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 193(4):1513-6.
4. Sotskiy PO, Sotskaya OL, Hayrapetyan HS, *et al.* Infertility Causes and Pregnancy Outcome in Patients With Familial Mediterranean Fever and Controls. *J Rheumatol*. 2021; 48(4):608-14.
5. Herscovici T, Merlob P, Stahl B, *et al.* Colchicine use during breastfeeding. *Breastfeed Med*. 2015; 10(2):92-5.
6. Youngstein T, Hoffmann P, Gul A, *et al.* International multi-centre study of pregnancy outcomes with interleukin-1 inhibitors. *Rheumatology (Oxford)*. 2017; 56(12):2102-8.
7. Bosshard N, Zbinden A, Eriksson KK, *et al.* Rituximab and Canakinumab Use During Lactation: No Detectable Serum Levels in Breastfed Infants. *Rheumatol Ther*. 2021; 8(2):1043-8.
8. Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine prophylaxis in familial Mediterranean fever: reappraisal after 15 years. *Semin Arthritis Rheum*. 1991; 20(4):241-6.

1. 疾患名ならびに病態（小慢対策での疾病名を含む）

家族性地中海熱

2. 小児期における一般的な診療（概略）

家族性地中海熱(FMF)は *MEFV* 遺伝子の変異による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遺伝性自己炎症疾患である。常染色体劣性遺伝の遺伝形式と考られているが、一部は常染色体優性遺伝形式を示す。臨床的には、周期性発熱に、漿膜炎(胸痛発作、腹痛発作)、関節炎を認める。FMF の病型は、典型例、非典型例(不完全型)に大別され、典型例では、12 時間から 72 時間持続する 38°C 以上の発熱発作を認めるのに対して、非典型例では発熱期間、発熱の程度(38°C 以上でないことがある)が典型例と異なる。

症状

① 発症年齢

FMF の発症に性差は無く、発症年齢は 18.2 ± 14.3 歳と海外症例に比べ高く、本邦では成人発症例が比較的多い傾向がある。

② 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日間程度持続する。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、女性患者では生理周期に一致することがある。

③ 腹膜炎

非限局性(汎発性)腹膜炎による、腹膜刺激症状を伴う激しい腹痛が大多数の患者に認められ、1-3 日間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る場合もある。

④ 胸膜炎

胸膜炎による胸痛、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。

⑤ 関節炎

下肢の大関節(股関節・膝関節・足関節)の単関節炎を呈することが多く、基本的に非破壊性である。

治療

FMF の治療において重要なポイントは、発熱発作を減少させ、ADL を改善させると同時に、長期的には AA アミロイドーシスを予防することにある。FMF の治療の第一選択薬は、コルヒチンであり FMF の診断が確定した場合コルヒチンを投与すべきである。コルヒチンは成人で、0.5-1.0 mg/day 分 1-2 (2 mg/day は超えない) の連日内服を行い、下痢、嘔吐、腹痛など消化管症状の副作用が出現した場合は減量する。小児においては 0.01-0.02mg/kg 分 1-2 からはじめて、予防できない場合は 0.03 mg/kg まで増量している (0.04 mg/day は超えない)。発作時のみの内服では効果がないため、持続投与が必要である。コルヒチン治療

開始後は、3 か月間隔で治療効果を判定し発熱発作が、3 か月に1 回以上、あるいは発作の有無にかかわらず、炎症反応が持続する場合は、コルヒチンの投与量を増量すべきと推奨されている。

コルヒチンの FMF に対する有効率は 90%前後であり、10%前後の患者はコルヒチン抵抗性あるいは不耐(コルヒチンが副作用のため使用できない)の FMF 患者(colchicine resistant Familial Mediterranean Fever, 以下 crFMF) であると考えられる。このような crFMF に対しては、代替治療が必要で、カナキマブは最大量のコルヒチン治療に不応な FMF 患者に対する治療薬として保険収載されている。crFMF に対しては、通常、体重 40kg 以下の患者にはカナキマブ(遺伝子組み換え)として1 回 2mg/kg を、体重 40 kg を超える患者には1 回 150mg を、4 週毎に皮下投与する。十分な臨床的効果がみられない場合には追加投与又は適宜漸増するが、1 回最高用量は体重 40 kg 以下の患者では 4mg/kg、体重 40kg を超える患者では 300mg までとされている。

3. 成人期以降も継続すべき診療(長期フォローアップ計画等も含む)

FMF の多くは成人期へ移行する。発熱に加え、随伴症状として滑膜炎(関節炎)、漿膜炎(胸膜炎・腹膜炎)を伴うこともあり、リウマチ膠原病内科に加え、総合内科(消化器内科・呼吸器内科含む)が中心となり診療を継続することが推奨される。また、一部の関節炎が進行するケース(protracted arthritis)においては、整形外科・リハビリテーション科との幅広い連携が必要になる。また、生物学的製剤の投与を受けているケースでは、感染症予防に注意を要する。本疾患は海外では常染色体劣性の遺伝形式を示すとされているが、一部の症例では常染色体優性の遺伝形式を示すために患者の子ども(次世代)に遺伝する可能性も考えられ、遺伝子カウンセリングを開始することが推奨される。妊娠に際しては、流産のリスクもあり、女性患者では産婦人科との連携を考慮する。出産後の授乳に関しては、コルヒチンは乳汁に移行すると考えられるが、その血中濃度は母親の 1/10 以下と報告されており、授乳に関しては安全と考えられている。また、妊娠中のコルヒチン投与に関しては、多くの研究があるが、コルヒチンの投与の有無で流産、胎児奇形の発生率には差がないとの報告がある。また、コルヒチン中断に伴う腹膜炎発作による流産のリスクも指摘されており、妊娠中もコルヒチンの継続が推奨されている。また、AA アミロイドーシス合併例に関しては、腎不全・心不全などの重要臓器の障害につながる可能性があり、生物学的製剤の投与・腎不全対策などの観点からリウマチ膠原病内科、腎臓内科でも専門的治療が必要となる。

表1 診療科と診療内容

	小児期	成人期	主な診療内容
主要な診療科	小児科 免疫科	膠原病内科 免疫内科 総合診療科	発熱発作時の対応 合併症（漿膜炎 etc）の対応 感染症の予防（生物学的製剤の使用例） FMF の継続治療と活動性評価
診療連携	整形外科 消化器内科 腎臓内科 リハビリテーション科 産婦人科 遺伝子診療科	関節炎進行例（関節破壊 etc）への対応 腹膜炎・消化管アミロイドーシスへの対応 アミロイドーシスの予防・早期診断・早期治療介入 リハビリテーション 妊娠・出産 遺伝カウンセリング	

4. 成人期の課題

日常の診療では、定期的に外来を受診し、FMF の発作の有無、同頻度を把握すると同時に、血液検査（CRP、SAA ふくめ）を行い、炎症が持続していないか（subclinical inflammation）チェックすると同時に、コルヒチンの副作用の有無もチェックし、コルヒチンの投与量を考慮する。FMF の発作の頻度、炎症の持続の有無等に準じて適切なコルヒチン投与量を決定する。大多数が成人期に達することにより、FMF の活動性がコントロールされない場合、日常生活に影響が出る可能性もあり、社会的な支援制度の拡充も期待される。現段階では、予後を考慮する基準は確立されていないが、FMF の発作が制御されており、炎症を反映する急性期蛋白（CRP、SAA など）も陰性化が持続している場合、重篤な合併症である AA アミロイドーシスの併発するリスクは低い。

5. 社会支援（小児期、成人期）

家族性地中海熱は、小児慢性特定疾患に認定されており、18 歳未満（引き続き治療が必要であると認められる場合は、20 歳未満）の児童には、医療費の自己負担分の一部が助成される。また、本疾患は難病法の定める指定難病であるため、認定基準に該当する場合には、年齢にかかわらず医療費の自己負担分の一部が助成される。

文献

1. Ozen S, Batu ED, Demir S: Familial Mediterranean Fever: Recent Developments in Pathogenesis and New Recommendations for Management. *Front Immunol* 2017, 8:253.
2. Migita K, Uehara R, Nakamura Y, et al. Familial Mediterranean fever in Japan. *Medicine*. 2012 ;91:337-43
3. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, Ozdogan H, Abu I, Gattorno M, Hawkins PN et al: EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2016, 75(4):644-651.
4. Ben-Chetrit E, Levy M: Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. *Ann Rheum Dis* 2003, 62(10):916-919.
5. Hentgen V, Grateau G, Kone-Paut I, Livneh A, Padeh S, Rozenbaum M, Amselem S, Gershoni-Baruch R, Touitou I, Ben-Chetrit E: Evidence-based recommendations for the practical management of Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthritis Rheum* 2013, 43(3):387-391.

移行期支援ガイド 各論

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

1. 病態

Cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS)はクリオピリン (Cryopyrin)をコードする *NLRP3* 遺伝子の機能獲得型変異によっておこり、多くは常染色体優性遺伝形式をとる。周期性あるいは持続性に全身の炎症をきたすことが特徴であり、重症度によって軽症の家族性寒冷自己炎症症候群 (Familial cold autoinflammatory syndrome: FCAS)、中等症の Muckle-Wells syndrome (MWS)、最重症型の新生児期発症多臓器系炎症性疾患 (Neonatal-onset multisystem inflammatory disease: NOMID)、に分けられているが、明確に区別できない場合もある。NOMID は慢性乳児神経皮膚関節症候群 (Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome: CINCA 症候群)とも呼ばれている。CAPS の国内推定患者数は 100 名程度である。NOMID/CINCA では全身の炎症が強く、無治療では生活の質も著しく低く、長期生存は困難である。軽症型である FCAS でも、発熱や頭痛・倦怠感などによって日常生活に支障を来す場合が少なくない。

NLRP3 遺伝子がコードするクリオピリンは、自然免疫におけるパターン認識受容体である NOD-like receptor の 1 つであり、pathogen-associated molecular patterns (PAMPs)と言われる病原体特異的な構造体や、danger-associated molecular patterns (DAMPs)と呼ばれる自己由来の炎症惹起物質を認識する細胞内蛋白である。PAMPs や DAMPs などがクリオピリンに作用すると、ASC (apoptosis-associated, speck-like protein containing a caspase recruitment domain) 蛋白および Pro-caspase-1 蛋白とで *NLRP3* インフラマソームと呼ばれる複合体を形成する。この結果、Caspase-1 が活性化し $IL-1\beta$ が産生され、それによって炎症が誘導される CAPS 患者では *NLRP3* 遺伝子の異常があるため、クリオピリン蛋白が常に活性化し、 $IL-1\beta$ が過剰産生される。CAPS に典型的な臨床像を呈しながら *NLRP3* 遺伝子異常が見られない症例が報告されてきたが、その一部は *NLRP3* 遺伝子異常の体細胞モザイクであることが明らかになっている。

2. 小児期における一般的な診療

(1) 主な症状

CAPS は軽症の FCAS、中等症である MWS、最重症の NOMID/CINCA に大きく分類される。これらの境界域の臨床像を呈するなど、3 つの病型のいずれかに分類できない場合もある。

1) FCAS

FCAS は全身の寒冷によって誘発される、蕁麻疹様皮疹、結膜充血、関節痛を伴

う発熱を特徴とする疾患であり、CAPS の中で最も軽症である。発作時には皮疹(100%)、発熱(93%)、関節痛(96%)、結膜炎(84%)、頭痛(58%)、嘔気(51%)などを伴う。出生直後から10歳くらいまでに発症するが、95%は生後6か月以内に発症している。症状の誘発に必要な寒冷刺激時間は5分から3時間(平均52分)、また寒冷刺激から症状出現までの時間は10分から8時間(平均2.5時間)と報告されている。症状はほとんどの症例で24時間以内に軽快する(30分から72時間、平均12時間)。発疹は蕁麻疹に類似しているが、皮疹の病理学的検査では、真皮上層の浮腫と血管周囲性の好中球浸潤が認められ、好酸球浸潤は乏しいかほとんど見られないことが多い。関節痛の部位は、手関節(88%)、膝関節(68%)、足関節(54%)が多く、関節が腫脹することはない。筋肉痛がみられる場合もある。検査所見では、好中球増多が発作直前または発作開始時から認められる。発作開始後10時間後くらいが好中球増多のピークとなる。赤沈の促進やCRPの上昇も認められる。まれにアミロイドーシスを発症することがある。難聴やリンパ節腫大、漿膜炎は通常おこさない。

2) MWS

MWSは蕁麻疹様皮疹、感音性難聴、アミロイドーシスを3主徴とする。小児期から蕁麻疹様皮疹が発作性に出現し、発熱や関節痛、頭痛、腹痛を伴う。24から48時間程度持続し自然に軽快する。この発作を数週間間隔で繰り返す。長期的な経過で、次第に難聴がみられるようになる。実際には感音性難聴やアミロイドーシスは全例にみられるわけではなく、アミロイドーシスは10~50%程度に認められる。

3) NOMID/CICNA

NOMID/CICNAはCAPSの最重症型であり、皮疹、中枢神経症状、関節症状を3主徴とする。皮疹や発熱は新生児期からみられることが多く、次第に、関節症および関節の硬縮、慢性無菌性髄膜炎や水頭症などを含む中枢神経障害、ブドウ膜炎などが認められ、無治療であれば生活の質は著しく低く、長期生存は困難である。

皮疹はほぼ全例にみられ出生時に75%に認められる。持続性の蕁麻疹様皮疹であり、一日のうちに移動はするが持続的にみられ、生涯持続する。皮膚生検では、表皮下および真皮に好中球を主体とした細胞浸潤がみられ、特に血管周囲に認められることが特徴的である。ただし、leucine-rich repeat domain部に相当するexon6の遺伝子変異を原因とするNOMID/CINCAでは皮疹がほとんどみられていない(発熱、関節の異常、発疹は認められなかったと報告されている)。皮疹のない例もある点には診断上注意が必要である。

中枢神経症状は、ほとんどの症例で、頭痛、慢性髄膜炎が認められ、全経過中、痙攣、IQ低値、頭囲拡大、大泉門の開大、麻痺、脳波異常などの頻度が高い。

関節症状は、左右対称性におこる。骨幹端部軟骨の過形成に起因し成長障害を来す。膝蓋骨が過形成となり、長管骨骨幹端や骨端部が過形成によって幅広くなる。鞍鼻が認められ、喉頭軟骨の異常によって嗄声となる。関節痛の程度は症例により

さまざまである。

眼症状では、乳頭浮腫、ブドウ膜炎が多くの症例で認められる。視神経萎縮、失明に至る場合もある。聴覚異常の頻度も高く、種々の程度の感音性難聴は半数以上に認められると報告されている。

長期的にはアミロイドーシスを合併しやすい。対症療法のみでは感染症やアミロイドーシスによって成人に至る前に 20%程度が死亡する。

(2) 診断の時期と検査法

CAPS は治療法が確立されており、上記の徴候や家族歴などによって CAPS が疑われる場合、できるだけ早期に確定診断する事が望まれる。診断は、*NLRP3* 遺伝子検査によって行うが、通常のサンガー法による *NLRP3* 遺伝子のダイレクトシーケンス解析では異常が認められない場合もあり、その場合は体細胞モザイクである可能性を考慮し、次世代シーケンサーによる解析などを行う必要がある。CAPS 類似の臨床像を呈する他の自己炎症性疾患として *NLRP4* 遺伝子異常症 (FCAS あるいは NOMID/CINCA の臨床像を呈する)、*NLRP12* 遺伝子異常症 (FCAS の臨床像を呈する)、PLAID/APLAID (FCAS の臨床像を呈する) があり、鑑別診断として重要である。

(3) 経過観察のための検査法

FCAS の一部の患者では治療が不要であるが、多くの CAPS 患者では、IL-1 阻害薬による治療が必須であり、それによって慢性の炎症をできるだけ抑制する事が望まれる。即ち、定期的に血液検査を行い、末梢血白血球数、好中球数、血清 CRP 値、血清アミロイド A 値、血沈値、が正常に近い値で長期的に維持される事が望まれる。

上記のように、臨床像は長期的な観点から評価しなければならない。1 つの病型にとらわれず、MWS や NOMID/CINCA の徴候の有無について、常にチェックをしていく事が必要である。即ち、骨・関節に関しては、整形外科医と協力して関節や骨の状態を評価していく。適宜、骨や関節の画像検査も必要である。眼科的診察や耳鼻科的診察も定期的に行うことが望ましい。NOMID/CINCA が疑われる場合や、頭痛がみられる場合には、髄液検査が必要であり、適宜、腎機能の評価や精神運動発達の評価も行う。

(4) 治療法

CAPS は軽症から重症まで臨床像の幅が広い。軽症であれば非ステロイド系消炎剤あるいはステロイドの短期投与などにて治療可能である。ただし長期的な観点からアミロイドーシスを合併する可能性は常に考慮しておく必要がある。IL-1 β の阻害薬として海外では、アナキンラ、カナキヌマブ、リロナセプトなどが使用されている。我が国ではカナキヌマブが使用可能であり、極めて有効である。主に MWS や NOMID/CINCA の患者が適応となるが、FCAS 患者でも頭痛や倦怠感が強く日常生活に支障がある場合には適応となる。CAPS に関する十分な知識を有する医師が、患者の症状に応じて適切な量を適切な間隔で使用していく必要がある。MWS や

NOMID/CINCA でも、早期から IL-1 阻害薬で治療を受けている場合、日常生活にほとんど支障のない患者も少なくない。他方、疾患活動性がある程度長期的に続いた患者では、その時点から IL-1 阻害薬を使用しても、関節病変や難聴、アミロイドーシスなどの症状は改善しないことが多い。しかし、病変のさらなる進行を抑え、生活の質を高めるためにも IL-1 阻害薬の導入が必要である。IL-1 阻害薬を使用している場合、感染症を起こしやすく重症化しやすいので注意を要する。CAPS 患者は、健常者よりも明らかに生活の質が低いと報告されており、今後の課題である。

(5) 小児期の合併症および障がいとその対応

MWS や NOMID/CINCA では難聴が見られることが多く、耳鼻科的管理が必要である。NOMID/CINCA でみられるブドウ膜炎に対しても眼科と連携した診療が必要である。骨・関節の障害から歩行困難となる例も少なくない。これらの合併症を予防するためには、病型を考慮した上で、早期から IL-1 阻害薬による治療を行う事が推奨される。

3. 成人期以降も継続すべき診療(長期フォローアップ計画等を含む)

(1) 移行・転科の時期のポイント(各症状とその診療およびそのような診療を担当すべき診療科等の情報を含む)

CAPS 患者では種々の合併症がみられ、また治療に用いられる IL-1 阻害薬などによる免疫抑制のため感染症に罹患しやすい事などから、入院する機会が多い。入院施設に応じて、入院病棟を考慮しておく必要がある、通常は 15 歳を超えた時点で、成人診療科が診療の主体となるか、小児科と成人診療科とが平行して診療する事が望まれる。成人診療科では、長期的な生物学的製剤治療の経験の豊富な内科系のリウマチ専門医に中心的な立場で診療してもらうのが良いと考えられる。

	小児期	成人期	主な診療内容
主要な診療科	小児科	膠原病・リウマチ科	IL-1 阻害薬投与 感染予防・治療 合併症の早期診断・治療
診療連携	皮膚科 耳鼻科 眼科 整形外科 リハビリテーション科 産婦人科 遺伝診療科		皮膚病変の管理 聴覚障害の治療 ブドウ膜炎の管理 骨・関節症の治療・管理 リハビリテーション 妊娠・出産 遺伝カウンセリング

(2) 成人期の診療の概要(成人期の合併症、障がいならびにその対応、長期的予後等を含む)

IL-1 阻害薬によって、中等症である MWS や重症型である NOMID/CINCA でも生活の質を高く維持しながら生存することが可能になった。しかし一部の患者では IL-1 阻害薬による十分な効果が得られず、慢性の炎症が持続し、生活の質の低下がみられている。このような患者に対して有効な治療法は確立されておらず、その中で長期的な視野に立った最善の治療が提供される様、十分な配慮が必要となる。

成人期の診療は、小児期の診療を継続する事が基本となる。即ち、IL-1 阻害薬を中心とした病勢のコントロール、CAPS の臨床像としての、骨関節障害、難聴やブドウ膜炎、慢性髄膜炎等、長期的なコントロールを充分に行い、生活の質をできるだけ高く維持する事が重要である。長期的な炎症の結果、アミロイドーシスを合併する事があり、成人期に発症する事も少なくないため、予防および早期発見のための定期的な診察や検査が必要である。IL-1 阻害薬の使用によって易感染性がおこるため、感染症、特に細菌感染症が重症化する可能性を念頭に置いた診療が重要である。

1. 疾患名ならびに病態（小慢対策での疾病名を含む）

ブラウ(Blau)症候群／若年発症サルコイドーシス

2. 小児期における一般的な診療（概略）

主として4歳以下の小児に発症し、関節炎・ぶどう膜炎・皮膚炎を3主徴とするサルコイドーシスは、歴史的に若年発症サルコイドーシスと呼ばれてきた。その後、細胞質内でパターン認識受容体として働き自然免疫システムに重要な働きをしているNOD2遺伝子に変異が同定され、今日では常染色体顕性(優性)遺伝を示すブラウ症候群と同一の疾患として捉えられる。本症の皮疹は診断の契機としては重要であるが、出没を繰り返し、ときに自然消退することもある。これに対して関節症状は進行すると関節拘縮を来すことから、治療介入が求められる。また、関節症状に対する治療介入によって、その後の眼症状の予後を失明に至らせずに改善されることが出来ると期待される。

症状

多くは4歳以前に何らかの臨床症状を呈するが、10歳を過ぎてから発症する例もある。皮膚症状が初発の例が多く、典型的には眼病変はやや遅れて7歳～12歳頃に発症する。皮疹、関節症状、眼症状という順番に発症する事が多い。

1) 皮膚症状

自覚症状をほとんど伴わない帽針頭大～粟粒大の常色～赤褐色で苔癬様の充実性丘疹が多発することが多く、増悪すると魚鱗癬様あるいは紅皮症様となることもある。鱗屑を伴う場合と伴わない場合がある。しばしば対称性に体幹や四肢に見られ、年余にわたり出現と自然消退を繰り返す。基本的に特に誘因なく皮疹は出現するが、BCG接種後に皮疹から発症した例が報告されている。この皮疹はブラウ症候群の初発症状であることが多いものの、自覚症状を欠き自然消退することもあるため、見逃されている可能性もある。また20%の症例で結節性紅斑が経過中に見られる。

皮膚病理検査では、真皮から皮下組織にかけて多核巨細胞を伴う非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が存在し、周辺へのリンパ球浸潤に乏しいnaked granulomaを呈する。炎症が表皮に及んでいる所では、臨床上の鱗屑に相当する過角化を呈する。毛孔一致性の丘疹の場合には毛包を中心とした肉芽腫が見られるが、そうでない場合も多い。

2) 関節症状

対称性の多関節炎が、手指や足趾などの小関節や、手・肘・膝・足などの大関節に生じ、稀に肩にも見られる。腱鞘炎により腱鞘滑膜は腫脹し、指趾全体がソーセージ様に腫脹する例も見られる。この腫脹は運動制限を来たすものの熱感や発赤をほとんど伴わない軟らかい囊腫状であることが特徴であり、関節痛や朝のこわばりなどの自覚症状に乏しい。早期には指趾関節の可動域は失われておらず、レントゲン検査でも関節面の骨びらんや関節裂隙の狭小化を認めない。しかしながら、指趾の中節骨関節は経過と共に次第に屈曲し、末節骨関

節は同時に伸展位をとるため、関節リウマチのボタンホール様変形と類似した外観を呈する。炎症の主座は腱鞘滑膜である。関節エコーでは関節滑膜よりも強い炎症が腱鞘滑膜に目立ち、腱鞘周囲に浮腫を来す。経過の長い症例では、腱鞘の断裂や関節の破壊・変形・脱臼がみられる。

3) 眼症状

皮疹や関節症状よりも遅れて出現する。最も頻度が高いのは両側性のぶどう膜炎で、眼痛・羞明・霧視を呈する。通常のコルコイドによるぶどう膜炎に類似して、豚脂様角膜後面沈着物、前房混濁、虹彩結節、硝子体混濁、網膜血管周囲炎、多発性網脈絡膜滲出斑、乳頭浮腫がみられるが、虹彩後癒着、結膜炎、網膜炎、視神経萎縮など、全眼球性に及ぶ広範囲な病変が報告されている。病変が長期にわたると 2 次性白内障や緑内障を来し失明する。

4) 発熱

欧米の報告では 10%程度と少ないが、本邦では約半数の症例で間欠的あるいは持続的な発熱が見られる。弛張熱の熱型を取り高熱が持続する例がある。

5) その他の症状

稀ではあるが、肉芽腫性間質腎炎、慢性腎不全、脳神経障害、心血管障害、間質性肺炎、リンパ節炎、心外膜炎、耳下腺炎など、多彩な臓器病変が報告されている。コルコイドに特徴的な両側肺門リンパ節腫脹は認められない。

血液学的検査もほぼ正常である。全身の炎症の程度に応じて CRP・赤沈・可溶性 IL-2 受容体が高値となることもある。リウマチ因子は陰性であるが、抗核抗体や免疫グロブリン、補体が異常値を示すことがある。血清 MMP-3 値は関節炎の病勢をよく反映する。

治療

現時点では病因に基づいた特異的な治療法は確立していないため、対症療法にとどまっている。皮疹・関節症状から疑われた例では、3 主徴が揃うまで経過を見るのではなく、視力予後の改善のためには早期に組織診断や遺伝子診断を考慮することが望ましい。

皮膚病変に対してはステロイド剤の外用が行われるが、かゆみがなく自然消退もあるため積極的な治療は必要ない。これに対して、関節や眼病変は進行性で、放置すると不可逆性の変化を来すため、積極的な治療が必要である。ステロイド内服によりコントロール可能な症例が多いが、長期投与による副作用の問題が無視できず、また減量・中止による再発もしばしば起こる。一方、週 1 回のメトトレキサート 10~15 mg/m² は疾患活動性の抑制に有効で、ステロイドの減量効果も期待できるとされる。分子生物学的製剤としては、抗 TNF- α 製剤が最も用いられており、関節症状および本症で見られる非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎に有用である。他にも様々な治療が試みられており、NF- κ B 阻害薬としてサリドマイドが有効であったという報告や抗 IL-1 β 抗体であるカナキヌマブが眼症状に著効したという報告、最近では JAK 阻害薬が有効であったとする報告も見られるが、いずれも症

例数が限られる。

3. 成人期以降も継続すべき診療（長期フォローアップ計画等も含む）

皮膚症状は出没を繰り返しながら、ときに成人となる前に自然消退する。しかしながら、3 主徴のうち関節症状と眼症状は進行性であるため、継続した治療が必要になる。関節症状は、早期には腱鞘滑膜炎であり腱鞘周囲の浮腫が目立つが、炎症が持続すると腱鞘の断裂や関節の破壊・変形・脱臼がみられ、関節拘縮を来す。同様に眼症状も、病変が長期にわたると2次性白内障や緑内障を来し失明する。

表1 診療科と診療内容

	小児期	成人期	主な診療内容
主要な診療科	小児科	膠原病・免疫内科 眼科	関節症状の評価、感染症の予防（生物学的製剤の使用例） 眼症状の評価
診療連携	皮膚科 整形外科 リハビリテーション科 産婦人科 遺伝子診療科	皮膚症状 関節炎進行例（関節破壊 etc）への対応 リハビリテーション 妊娠・出産 遺伝カウンセリング	

4. 成人期の課題

現時点では病因に基づいた特異的な治療法は確立していない。

関節症状と眼症状は進行性であるため、継続した治療が必要になる。

自然経過では、罹患関節の関節拘縮、ブドウ膜炎により視力低下・失明を来し、患者 QOL の著しい低下を来す。副腎皮質ホルモンの全身投与は、関節病変、眼病変に有効であるが、長期投与の副作用が問題となる。

発端者が孤発例であったとしても、常染色体顕性（優性）遺伝を示す疾患であることから、挙児希望がある際には遺伝カウンセリングが必要となる場合がある。なお、妊娠・出産に関しては、本症特有の問題・リスク等は確認されていない。

5. 社会支援（小児期、成人期）

ブラウ症候群は、小児慢性特定疾患に認定されており、18 歳未満（引き続き治療が必要で

あると認められる場合は、20歳未満)の児童には、医療費の自己負担分の一部が助成される。また、本疾患は難病法の定める指定難病であるため、認定基準に該当する場合には、年齢にかかわらず医療費の自己負担分の一部が助成される。

文献

1. Potential benefits of TNF targeting therapy in Blau syndrome, a NOD2-associated systemic autoinflammatory granulomatosis. Matsuda T, Kambe N, Takimoto-Ito R, *et al.* **Front Immunol.** 2022 May 27;13:895765.
2. Clinical and immunological study of Tofacitinib and Baricitinib in refractory Blau syndrome: case report and literature review. Álvarez-Reguera C, Prieto-Peña D, Herrero-Morant A, *et al.* **Ther Adv Musculoskelet Dis.** 2022 Apr 29;14:1759720X221093211.
3. Clinical characteristics and treatment of 50 cases of Blau syndrome in Japan confirmed by genetic analysis of the NOD2 mutation. Matsuda T, Kambe N, Ueki Y, *et al.*; PIDJ members in the JSIAD. **Ann Rheum Dis.** 2020 Nov;79(11):1492-1499.
4. Blau syndrome-associated uveitis: Preliminary results from an International Prospective Interventional Case Series. Sarens IL, Casteels I, Anton J, *et al.* **Am J Ophthalmol.** 2018 Mar;187:158-166.
5. A long-term follow-up of Japanese mother and her daughter with Blau syndrome: Effective treatment of anti-TNF inhibitors and useful diagnostic tool of joint ultrasound examination. Otsubo Y, Okafuji I, Shimizu T, *et al.* **Mod Rheumatol.** 2017 Jan;27(1):169-173.
6. Blau syndrome: cross-sectional data from a multicentre study of clinical, radiological and functional outcomes. Rosé CD, Pans S, Casteels I, *et al.* **Rheumatology (Oxford).** 2015 Jun;54(6):1008-16.