

高IgD症候群(Hyper IgD syndrome, HIDS)/メバロン酸キナーゼ欠損症(Mevalonate kinase deficiency, MKD) 移行医療指針案

1. 疾患名ならびに病態 (小慢対策での疾病名を含む)

高IgD症候群(Hyper IgD syndrome, HIDS)/メバロン酸キナーゼ欠損症(Mevalonate kinase deficiency, MKD)

メバロン酸キナーゼ欠損症(mevalonate kinase deficiency : MKD)はコレステロール生合成経路にかかわるメバロン酸キナーゼ(mevalonate kinase : MK)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、わが国の推定患者数は10～20名程度である。

2. 小児期における一般的な診療 (概略)

症状

多くの場合、乳児期早期に繰り返す発熱にて発症し、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(hyper IgD syndrome : HIDS)と名づけられ、わが国における保険病名、小児慢性特定疾病および指定難病で高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、またほかの自己炎症性疾患においても血清IgD値が高値となる場合がある。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はメバロン酸尿症と呼称されてきた。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HIDS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。欧州に比べてわが国の患者では重症例の割合が高い傾向にある。

1) 発熱

本症は周期性発熱をきたす疾患のひとつとして取り扱われることが多いが、必ずしも発熱発作の周期性は明瞭ではなく、発熱が遷延することもある。発熱発作は悪寒が先行し、約4～6日間続く。しばしば頭痛、腹痛、吐き気および嘔吐、皮膚症状などの随伴症状を伴い、予防接種、手術、外傷および感染症などの外因性・内因性ストレスで誘発されることがある。1年あたりの発作が12回(中央値)という報告がある。

2) 消化器症状

腹痛、嘔吐などの消化器症状は本疾患に特徴的で高頻度で認められ、ほとんどの場合が発熱発作に随伴する。重篤な消化器症状として、無菌性腹膜炎、消化管出血、腸閉塞、腸穿孔、消化管潰瘍などが報告され、急性腹症の外科的評価が必要となる場合もある。

3) 皮膚症状

発熱発作に随伴する皮膚症状は通常固定性で、掌蹠に広がるびまん性斑状皮疹であることもあれば、結節性、蕁麻疹性、形態性のこともある。皮膚病理組織では、血管周囲の炎症細胞と抗体または補体成分 C3、あるいはその両方の沈着がみられる。

4) 筋骨格系症状

発熱発作に随伴して、筋痛や関節痛を訴える症例が認められる。関節痛は通常対称性であり、非破壊性関節炎を呈することがある。

5) 重篤な合併症

マクロファージ活性化症候群をきたすことがある。

治療

副腎皮質ステロイドの発作時間欠的投与（プレドニゾロン（PSL） 0.5-1mg/kg/day）により、PSLの漸減中止が困難な場合には、副腎皮質ステロイド持続投与を行う。長期投与による炎症抑制が必要な場合は抗 IL-1 療法の導入を検討する。カナキマブ本疾患における有効性、安全性が臨床試験で確認され、本邦では高 IgD 症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）に対し保険適用がみとめられている。通常、体重 40kg 以下の患者にはカナキマブ（遺伝子組換え）として 1 回 2mg/kg を、体重 40kg 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 40kg 以下の患者では 6mg/kg、体重 40kg を超える患者では 450mg とする。

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）

常染色体潜性（劣性）の遺伝形式をとる単一遺伝子疾患であることより、基本的には長期に及ぶ医療の継続を要する。経年自然経過により患者の 65%以上が、発作の重症度と頻度が減少する傾向を認めるも、寛解に至ったのは 35%に過ぎないとの奉告がある。

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	関節症状の評価、感染症の予防（生物学的製剤の使用例）
診療連携	整形外科 リハビリテーション科 腎臓科、循環器科、消化器科 産婦人科 遺伝子診療科		関節炎進行例への対応 リハビリテーション アミロイドーシスの診断、管理 妊娠・出産 遺伝カウンセリング

4. 成人期の課題

本症は確定診断が遅れることが少なからずあり、移行期・成人期における転帰や合併症については不明な部分が多い。炎症抑制を目的とした治療の継続とが主要合併症である全身性AA アミロイドーシスと関節障害の管理が課題となる。

本疾患は常染色体潜性（劣性）の遺伝形式であり、必要に応じ遺伝カウンセリングを行う。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）

「高 IgD 症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）」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、難病法の定める指定難病として、「高 IgD 症候群」が対象疾患として認められている。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。認定基準のひとつである重症度分類に関する事項として、発熱発作頻度頻回、炎症持続例、合併症（活動性関節炎、関節拘縮、アミロイドーシス）併発の3項が挙げられている。

<重症度分類>

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

（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一連の発作と考える。

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 か月に 1 回施行した血液検査において CRP 1 mg/dL 以上、又は血清アミロイドが 10 μg/mL 以上の炎症反応陽性を常に認める。その際には感染症やその他の原因による発熱を除外すること。

（３）合併症併発例

以下の合併症を併発した症例については重症とし、助成対象とする。

①活動性関節炎合併例

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

②関節拘縮合併例

当該疾病が原因となり、1 か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。

③アミロイドーシス合併例

当該疾病が原因となり、アミロイドーシスを合併した例。

文献

1. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. The clinical spectrum in a series of 50 patients. International Hyper-IgD Study Group. Drenth JP, Haagsma CJ, van der Meer JW, et al. *Medicine (Baltimore)*. 1994 May;73(3):133-44.
2. The Phenotype and Genotype of Mevalonate Kinase Deficiency: A Series of 114 Cases From the Eurofever Registry. Ter Haar NM, Jeyaratnam J, Lachmann HJ, et al.; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation and Eurofever Project. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Nov;68(11):2795-2805.
3. Current advances in the understanding and treatment of mevalonate kinase deficiency. Esposito S, Ascolese B, Senatore L, et al. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2014 Oct-Dec;27(4):491-8. doi: 10.1177/039463201402700404.
4. Textbook of Pediatric Rheumatology, 8th Edition. Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, et al, pp.532
5. Systematic literature review of efficacy/effectiveness and safety of current therapies for the treatment of cryopyrin-associated periodic syndrome, hyperimmunoglobulin D syndrome and tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. Kuemmerle-Deschner JB, Gautam R, George AT, et al. *RMD Open*. 2020 Jul;6(2):e001227.
6. Long-term efficacy and safety of canakinumab in patients with mevalonate kinase deficiency: results from the randomised Phase 3 CLUSTER trial. Jeyaratnam J, Simon A, Calvo I, et al. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 May 5;61(5):2088-2094.
7. Observational Study of a French and Belgian Multicenter Cohort of 23 Patients Diagnosed in Adulthood With Mevalonate Kinase Deficiency. Durel CA, Aouba A, Bienvenu B, et al. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Mar;95(11):e3027.
8. AA amyloidosis revealing mevalonate kinase deficiency: A report of 20 cases including two new French cases and a comprehensive review of literature. Rodrigues F, Philit JB, Giurgea I, et al. *Semin Arthritis Rheum*. 2020 Dec;50(6):1370-1373.