

## I 背景・目的と使用上の注意

### 本診療ガイドライン作成の経緯と目的

「自己炎症性疾患診療ガイドライン 2017」が発刊され、7年が経過した。この間、A20 ハプロ不全症 (HA20)、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群 (PAPA)、中條・西村症候群 (NNS)、家族性地中海熱 (FMF) や周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・頸部リンパ節炎症候群 (PFAPA) の臨床、病態に関する知見が蓄積されている。令和 2 年からの厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 難治性疾患政策研究事業「自己炎症性疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備、移行医療体制の構築、診療ガイドライン確立に関する研究」班は「自己炎症性疾患診療ガイドライン 2017」の改訂版を作成し、更に日本小児リウマチ学会、日本リウマチ学会、日本免疫不全・自己炎症学会の意見が取り入れられた。

内容は疾患の詳細な解説に加え、わが国の自己炎症性疾患の臨床像の特徴、医療事情など、日本における自己炎症性疾患の診療に必要な情報を盛り込んでいる。さらに診療上重要とされる臨床上の疑問点「クリニカルクエスチョン (CQ)」に対して、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2017」を参考にして推奨を作成した。具体的な手順は、①研究班におけるガイドライン統括委員を主体としたガイドライン組織体制の決定、②ガイドライン作成グループによる「スコープ (ガイドライン作成手順書)」の決定、③スコープに沿ったシステマティックレビュー (SR) とパネリストの討議による各推奨の決定である。本ガイドラインの利用者は診療に従事する医療者を対象とし、幅の広い利用者が理解しやすい内容になるように配慮した。また文献評価は本疾患の診療に対して中立的な立場の文献評価専門家が行い、参加したパネリストは研究班に所属する疾患専門家・疫学専門家に加えて、研究班外からリウマチ専門医、医療経済専門家、自己炎症性疾患の診療経験のある薬剤師・看護師、そして対象疾患を有する患者・患者家族で構成されている。このような多角的な人材が登用されることで、各々の利益相反が中和されるように配慮した。推奨の決定においては、エビデンスの質だけでなく、利益と害、医療消費者 (=患者およびその家族) の価値観や優先度、コストなども考慮した。このようなアプローチを用いることによって、エビデンスに基づき、わが国の実情に合わせた、多くの医療消費者の意見を取り入れた診療ガイドラインの作成につながる。

自己炎症性疾患は稀少疾患であり、歴史も浅いため、前方視的大規模臨床研究による強い疫学的エビデンスは限られているが、症例数は少ない中でも劇的な効果が知られる治療が存在する。さらに、同じ疾患でも重症度に大きな幅があることも考慮する必要がある。そのため、推奨を一般的な GRADE システムをそのまま適用することは実用的ではないと判断し、さまざまな患者や状況に対応可能な文章をベースとした推奨とした。

本診療ガイドラインが有効に活用されることにより、わが国の実情に沿ったエビデンスに基づく医療が提供され、患者が疾患に伴う苦痛や不安、臓器障害による生活の質の低下から解放されることを切に願う。

### 本診療ガイドラインの対象疾患

本診療ガイドラインが対象とする疾患は、A20 ハプロ不全症 (HA20) ,化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群 (PAPA) , 中條・西村症候群 (NNS) , 家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever : FMF) , FMF に合併した AA アミロイドーシス、周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・頸部リンパ節炎 (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis : PFAPA) 症候群である。PFAPA 以外は単一遺伝子異常を原因とする狭義の自己炎症性疾患であり、PFAPA は遺伝性が明らかではないが、幼児期に発症する代表的な周期性発熱症候群である。

### 本診療ガイドラインの利用者

本診療ガイドラインの主な利用者は、スコープ (ガイドライン作成手順書) において「診療に従事する医療者」と定めており、これに即した記述となっている。自己炎症性疾患を診療する医療者は本診療ガイドラインを活用して標準的な診療を十分に理解し、適切な診療を行うことができる。またクリニカルクエスチョンおよび推奨は自己炎症性疾患患者とその家族も理解できるように配慮した。さらに本診療ガイドラインの内容に即した患者・患者家族が理解しやすい情報を Web 情報サイト (日本免疫不全・自己炎症学会 WEB サイト: <https://jsiad.org>) に掲載していく予定である。

### 利用上の注意

- ・自己炎症性疾患は新生児期から生涯にわたり罹患しうる疾患である。ただし、その治療エビデンスおよび推奨は小児と成人ではしばしば異なることがある。このため、推奨が小児あるいは成人ともに当てはまるのか、いずれかのみなのかを解説文の記述から確認する必要がある。
- ・本診療ガイドラインは治療内容を推奨するものではあるが、実際の治療を束縛するものではない。
- ・本診療ガイドラインに当てはまるのは一般的な診療方法であり、必ずしも個々の患者の状況に当てはまるとは限らない。
- ・自己炎症性疾患は稀少疾患であるがゆえに文献的エビデンスのみでは診療の判断は難しい。このため、自己炎症性疾患の診療経験や推奨される薬剤の使用経験が少ない医師は、それらの経験が豊富な医師に相談することが望ましい。
- ・自己炎症性疾患は多臓器に障害をきたすことがある。このため、各領域の専門医による集学的な診療を行うことが望ましい。特に皮膚病変、眼病変は診断において重要であることか

ら皮膚科専門医、眼科専門医などに相談することが必要である。また腎アミロイドーシスは生命予後にかかわることから、腎障害を認める場合は腎臓専門医に相談することが望ましい。

・自己炎症性疾患は近年になってから認知された稀少疾患であることから多くの薬剤は疾患適応となっていない。しかし、本診療ガイドラインは診療水準の向上を目的としていることから、エビデンスに基づいて保険適応外の薬剤についても記載している。しかし、保険適応外の使用に当たっては安全上の問題や倫理的な問題、経済的な問題などを十分配慮して使用することが望ましい。

・A20 ハプロ不全症、中條・西村症候群、PAPA 症候群、家族性地中海熱の CQ5 のガイドラインについては、文献評価チームにより収集された 2020 年 12 月末までのエビデンスと疾患専門家により追加収集された 2022 年 5 月末までの文献をもとに作成された。また、家族性地中海熱の CQ4、周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・頸部リンパ節炎のガイドライン改訂については、文献評価チームにより収集された 2015 年 1 月から 2020 年 12 月末までの文献をもとに作成された。今後、研究の発展や医療環境の整備とともに治療法が進歩することが期待されるため、本診療ガイドラインもこれに応じて定期的に改訂される予定である。改訂に当たっては自己炎症性疾患を対象疾患とする公的な研究班あるいは、関連学会（日本小児リウマチ学会、日本リウマチ学会、日本皮膚科学会など）が主体となり、本診療ガイドラインと同等な組織体制のもとで行うものとする。

・本診療ガイドラインは医療現場で医療者が適切な判断や決断を下せるように支援する目的で作成された。医事紛争や医療裁判の資料としてはその目的から逸脱しているので、用いないことをお願いしたい。

## II 本診療ガイドライン作成組織

### 診療ガイドライン作成

本診療ガイドラインは「I 疾患の解説」と「II 推奨」で構成される。「I 疾患の解説」は令和 2~4 年度の厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 難治性疾患政策研究事業「自己炎症性疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備、移行医療体制の構築、診療ガイドライン確立に関する研究」班（研究代表者/西小森隆太）が担当した。「II 推奨」は当研究班に加えて、研究班外からガイドライン作成協力者らにより作成した。本診療ガイドライン作成にあたり、統括委員会、ガイドライン作成グループ、システマティックレビューチームを設置し、自己炎症性疾患診療ガイドライン事務局が全体の進捗管理を行った。各組織の構成員は表 1 の通りである。

ガイドライン作成グループには、本診療ガイドラインで取り扱う各疾患の専門家代表、そのほかの自己炎症性疾患の専門家、一般リウマチ専門医（内科・小児科）、抗 IL-1 療法などの生物学的製剤の使用を含めた自己炎症性疾患の診療経験のある薬剤師・看護師、疫学専門

家、医療経済専門家、自己炎症性疾患の患者またはその家族、が参加している。システムティックレビューチームには成育医療研究センター研究所政策科学研究部の疫学・文献評価専門家である盛一亨徳に加え、自己炎症性疾患の診療経験が豊富なリウマチ専門医または小児科専門医師が参加した。

#### 診療ガイドライン作成資金

本診療ガイドラインの作成には令和 2～4 年度の厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 難治性疾患政策研究事業「自己炎症性疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備、移行医療体制の構築、診療ガイドライン確立に関する研究」班（研究代表者/西小森隆太）の研究費を用いた。この資金は、診療ガイドライン作成にかかわる文献収集費用、会議の会場費、交通費、通信費などに使用された。また研究班外の参加者や各構成員に対して報酬は支払われていない。

#### 利益相反

診療ガイドラインの作成における厳密さ・透明性を担保し、意見の偏在を最小限にするために本診療ガイドライン作成に関わった医療関係者の利益相反の管理が必要である。

経済的利益相反については作成期間中の本診療ガイドラインに関連する企業、組織、団体との経済的関連性について、①役員・顧問職、②株、③特許権使用料、④講演料、⑤原稿料、⑥研究費（委託・共同研究費）、⑦奨学（奨励）寄付金、⑧寄付講座、⑨その他、について、利益相反自己申告書をガイドライン事務局において管理した。

アカデミック利益相反については作成期間中の本診療ガイドラインに関連するアカデミック利益相反について、①自己炎症性疾患に関する論文・著書がある、②本診療ガイドラインが自己の社会的昇進につながる、③本診療ガイドラインが自己のキャリア形成につながる、④その他、について、利益相反自己申告書をガイドライン事務局において管理した。

ただしガイドライン作成グループに参加する研究班内の医師は本診療ガイドラインがアカデミック利益相反にかかわることは必定である。このため、ガイドライン作成における審議事項を承認するためにはできる限り参加者全員の賛成・納得による承認を目指すこととし、議論の末に全員の賛成・納得に至らない場合は会議上あるいは書面にて賛成/反対を確認し、作成グループにおける研究分担者の比率より多い、全体の 70%以上の賛成を承認要件とした。

### III重要臨床課題・アウトカムとクリニカルクエスション

#### 重要臨床課題の選択

重要臨床課題は、本診療ガイドライン作成グループにおける疾患専門家らが中心となっ

て討論した。特に各疾患患者・患者家族代表からの意見に対しては十分に配慮した。その結論として、重要臨床課題の題名は治療を包括的に検討する「HA20 の治療」「NNS の治療」「PAPA の治療」「FMF の治療」、「FMF に合併したアミロイドーシスの治療」、「PFAPA の治療」とした。その根拠として、自己炎症性疾患は稀少疾患でありかつ歴史が浅いことから、一般的な疾患と比較して文献の数が限られており、このため対象文献を絞りこまなくとも時間的、人員的にレビューが可能であり、このような包括的な重要臨床課題への文献評価・推奨の作成が実践可能と判断したことである。この手法はエビデンスレベルの低い論文が多く評価対象に残るという問題がある一方、報告の少ない治療有効例や治療の合併症を含めて網羅的な評価ができるという利点がある。

#### アウトカムの選択

アウトカムの選択は本診療ガイドライン作成グループにて討論し決定した。選択されたアウトカムは治療により各疾患による代表的な症状、合併症の改善などの個別の項目に加えて、患者の「QOL の改善」、「各治療の有害事象」という包括的な項目を含めた。また評価対象となる治療も現在使用されている治療法を幅広く含めた。この手法を採用した理由として、自己炎症性疾患はその稀少性ゆえに患者数や文献に限りがあり、アウトカムを限定するとまだ一般に認知されていない有益事象・有害事象が除外される可能性がある。本診療ガイドラインは将来的にはこのようなまだ十分認知されていない有益事象・有害事象についても評価していけるよう、包括的なアウトカムを入れることで、報告されている有益事象・有害事象を偏りなくすくい上げることを可能とした。

#### クリニカルクエスション (CQ)

各疾患の重要臨床課題について、本診療ガイドライン作成グループは以下のクリニカルクエスション (CQ) を作成した。

CQ1: HA20 の各治療（副腎皮質ステロイド全身投与、コルヒチン、分子標的薬（抗 TNF 療法、抗 IL-1 療法、抗 IL-6 療法、JAK 阻害剤など）、造血幹細胞移植）の推奨は？

CQ2: PAPA の各治療（副腎皮質ステロイド全身投与、副腎皮質ステロイド局所投与、抗 IL-1 療法、抗 TNF 療法、免疫抑制剤（アザチオプリンなど））の推奨は？

CQ3: NNS の各治療（副腎皮質ステロイド、メトトレキサート、ヒドロキシクロロキン、トシリズマブ、JAK 阻害薬（バリシチニブなど））の推奨は？

CQ4: FMF の各治療（コルヒチン、抗 IL-1 療法、抗 TNF 療法、副腎皮質ステロイド全身投与、抗 IL-6 療法、その他の治療）の推奨は？

CQ5: FMF に合併した AA アミロイドーシスの各治療（抗 IL-6 療法、抗 IL-1 療法、抗 TNF 療法、コルヒチン、腎移植）の推奨は？

CQ6：PFAPA の各治療（シメチジン予防内服，発熱発作時 PSL 内服，扁桃摘出術，抗 IL-1 療法，コルヒチン予防内服）の推奨は？

1つの CQ には複数の治療法が含まれているため，治療薬の比較検討を行う段階ではサブ CQ を作成し，推奨の段階でそれぞれ分離して作成することとした．次に，どのサブ CQ を採用するかについては，原則的に診療ガイドラインで答える必要がある治療が CQ として選ばれる．この点を考慮した上で，候補となる可能性のある全ての治療を挙げ，スコープに記載した．候補となる治療を含むスコープの内容については，令和 3 年 2 月 12 月に開催された，令和 2 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）「自己炎症性疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備，移行医療体制の構築，診療ガイドライン確立に関する研究」班（研究代表者/西小森隆太）の班会議で承認を得た．原則として，サブ CQ 作成の段階では候補治療は採用する方針を採用し，また文献評価においてエビデンスが極めて少なく，推奨を決めることができない治療については推奨作成の段階で除外することとした．

#### IV システマティックレビュー，エビデンスの質の評価と推奨の作成

##### システマティックレビューチームへの Web 講習会

システマティックレビュー（SR）の実施に先立ち，成育医療研究センター研究所政策科学研究部の疫学・文献評価専門家である盛一亨徳から，SR チームに対して SR の具体的な方法に関する Web 講義を 3 回にわたって行った。「第 1 回：一次スクリーニングと二次スクリーニング」、「第 2 回：二次スクリーニングと構造化抄録」、「第 3 回：構造化抄録の評価方法と推奨作成について」の講義内容は録画し，Web 講義に参加できなかった SR チームメンバーにも共有できるようにした。

##### システマティックレビューでの論文採用基準

論文の採用基準は SR チームで検討し，本診療ガイドライン作成グループでの承認を得た．スコープにも記載された文献検索手法を表に示す（各疾患のスコープは（頁数）～に記載）．ただし，III 重要臨床課題・アウトカムとクリニカルクエスチョンの項でもふれたように，自己炎症性疾患は稀少疾患でありかつ歴史が浅いことから一般的な疾患と比較して文献の数が限られていることから，検索の段階では文献の絞り込みは行わず，疾患に関連するキーワードを網羅的に OR 検索し，そのすべてをリストアップすることとした．ただし，この手法では治療と無関係な論文が多く混入することになり，その文献すべてに対して SR を行うことは現実的ではない．このため，文献の絞り込みとして，1 次スクリーニングとしてリストアップされた文献の抄録を読み込み，各疾患に関して治療に関する記載が基準を満足しない文献については除外した（図）．除外基準は，①英語以外の文献，②診断基準は明

確に記載されておらず、他疾患が混在しうる文献、③スコープで取り上げた治療に関する有益事象・有害事象の記載がない文献、④FMF, PFAPA については症例報告（ただし目新しい治療・有害事象の報告は除外しない）、とした。なお、FMF および PFAPA について症例報告を除外したのは他疾患に比べて文献が多く、前方視的対照比較研究が十分あることから、症例報告を残す必要がないと判断したためである。

1次スクリーニングの基準では英語以外の文献が除外されるため、日本語での報告が含まれないことになる。本診療ガイドラインではわが国での実情を反映させること、および目新しい治療や有害事象をすくい上げることも理念としてとしていることから、1次スクリーニング後に候補に残った文献と疾患専門家から追加対象とすべき論文（英語以外を含む）を統合し、2次スクリーニングを行った。2次スクリーニングでは論文全文を読み込み、1次スクリーニングと同等の除外基準（ただし、英語以外でも除外はしない）でSRの対象とする文献を選定した（図）。

この流れにおいて、SR対象となる文献はHA20, PAPA, NNS, PFAPA, FMF(FMF1: FMFの各治療, FMF2: FMFに合併したAA アミロイドーシスの各治療)、それぞれに関して、表に示した数に絞り込まれた。

#### システマティックレビュー

SRに関してはまず対象となった個々の文献について評価し、構造化抄録を作成しエビデンスを要約した（表6）。そしてCQごとにその対象とする治療とアウトカムに関する文献エビデンスを統合し、推奨を作成するためのエビデンス総体とした。文献評価、構造化抄録、およびエビデンス総体の作成は複数の各疾患の専門家が文献を読み込み、原案を作成し、それを疾患に対して中立な立場のSRチームの文献評価専門家がさらに再評価を行って最終版を作成した。

また、推奨のもとになっている研究の質を示す「根拠の確かさ」については、2017年度の診療ガイドライン作成時に『改訂2版 科学的根拠に基づいた 新生児慢性肺疾患の診療指針』（メディカ出版、2010）における基準を用いたが、本ガイドラインにおいても同じ基準を用いて作成した（表）。この基準では推奨策定の参考とする「根拠の確かさ」をA, B, Cの3段階にクラス分けする。クラス分けの手順は、まず研究デザインにより、「1」、「2」、「3」の3カテゴリに分け、次に、研究の結果をゆがめるバイアスが含まれる可能性が研究方法にどのくらい存在したかにより、「++」、「+」、「-」の3段階で評価した。このカテゴリ分けおよびバイアスのリスクの評価についての評価は、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き2017」の方法に基づいて行った。この各推奨に対して、最終的な「根拠の確かさ」は文献評価を行った疾患専門家の意見を踏まえて、中立な立場のSRチームにおける討議により決定した。決定した「根拠の確かさ」の結果とその経緯については本診療ガイドライン作成グループにおいて説明し、反対意見がないことを確認した。

## 推奨の作成

推奨の作成にあたっては「推奨の治療に関する背景」, 「評価を行った文献の構造化抄録」, 「そこから得られた科学的根拠のまとめと解説」, および「根拠の確かさ」, を参考として本診療ガイドライン作成グループにおいて討議した。また稀少疾患であることから治療に関連する有害事象などは各疾患の文献のみでは十分に評価できないと考えられたため、治療の推奨を作成するにあたっては該当治療のほかの免疫疾患でのエビデンスを参考にした。さらに本書の冒頭でも述べたが、自己炎症性疾患は稀少疾患であり、歴史も浅いことから、前方視的大規模臨床研究による強い疫学的エビデンスは少ないが、症例数は少なくとも劇的な効果が知られる治療が存在する。加えて同じ疾患でも重症度に大きな幅があることも考慮する必要がある。このため推奨を一般的な GRADE システムを用いて評価することは実用的ではないと判断し、さまざまな患者や状況に対応可能な文章をベースした推奨とした。「推奨の強さ」は GRADE システムを参考にして、2017 年度版のガイドラインの表現を踏襲した記載方法を用いた (表)。そして、文献評価からのエビデンスではないが、推奨決定の上で考慮した事案については推奨の解説にて詳記することとした。

最終的に推奨の作成対象として採用されたサブ CQ のうち、PFAPA のサブ CQ6「ロイコトリエン拮抗薬」に関しては、推奨策定のための参考文献が存在せず、推奨を作成することができいと判断した。したがって、この治療に関しては今回の診療ガイドラインの対象から除外した。残りのサブ CQ に関しては推奨を作成し、ガイドライン作成メンバーによる Delphi 法での評価を行った。Delphi 法については、参加者全員に対して事前に Web 会議で説明会を行った。各仮推奨に対する評価点とコメントを記載した Delphi シートをメールで収集し、点数を集計して、全体の総意の程度を確認し、点数の分布と全てのコメントを参加者に開示した。中央値が 7 点以上となれば、総意形成とし、それに満たないか、コメントが多く寄せられた仮推奨文については、事務局と疾患担当者として討議し、修正文を作成し、Delphi 法による評価を繰り返した。2 回の Delphi 法と会議やメールによる定期的な意見収集を経て、令和 5 年 2 月 17 日における「自己炎症性疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備、移行医療体制の構築、診療ガイドライン確立に関する研究」班 (研究代表者/西小森隆太) 班会議において、FMF1 のサブ CQ2「FMF に対する抗 IL-1 療法 (カナキヌマブ) の推奨は？」とサブ CQ3「FMF に対する抗 TNF 療法 (エタネルセプト, インフリキシマブなど) の推奨は？」以外の推奨に関して、全員の賛成を得て承認された。FMF1 のサブ CQ2「FMF に対する抗 IL-1 療法 (カナキヌマブ) の推奨は？」とサブ CQ3「FMF に対する抗 TNF 療法 (エタネルセプト, インフリキシマブなど) の推奨は？」の推奨については、班会議後に再度、事務局と疾患担当者として討議し、修正文を作成し、メール審議にてガイドライン作成グループ参加者のからの承認を受けた。

| 疾患    | 採用されたCQとサブCQ   |
|-------|--|
| HA20  | CQ1:HA20の各治療(副腎皮質ステロイド全身投与,コルヒチン,分子標的薬(抗TNF療法、抗IL-1療法、抗IL-6療法、JAK阻害剤など),造血幹細胞移植)の推奨は？<br>サブCQ1:副腎皮質ステロイド全身投与<br>サブCQ2:コルヒチン<br>サブCQ3:分子標的薬(抗TNF療法、抗IL-1療法、抗IL-6療法、JAK阻害剤など)<br>サブCQ4:造血幹細胞移植 |
| PAPA  | CQ2:PAPAの各治療(副腎皮質ステロイド全身投与,副腎皮質ステロイド局所投与,抗IL-1療法,抗TNF療法,免疫抑制剤(アザチオプリンなど))の推奨は？<br>サブCQ1:副腎皮質ステロイド全身投与<br>サブCQ2:副腎皮質ステロイド局所投与<br>サブCQ3:抗IL-1療法<br>サブCQ4:抗TNF療法<br>サブCQ5:免疫抑制剤(アザチオプリンなど)      |
| NNS   | CQ3:NNSの各治療(副腎皮質ステロイド,メトトレキサート,ヒドロキシクロロキン,トシリズマブ, JAK阻害薬(バリシチニブなど))の推奨は？<br>サブCQ1:副腎皮質ステロイド<br>サブCQ2:メトトレキサート<br>サブCQ3:ヒドロキシクロロキン<br>サブCQ4:トシリズマブ<br>サブCQ5:JAK阻害薬(バリシチニブなど)                  |
| FMF1  | CQ4: FMFの各治療(コルヒチン, 抗IL-1療法, 抗TNF療法, 副腎皮質ステロイド全身投与, 抗IL-6療法, その他の治療)の推奨は？<br>サブCQ1:コルヒチン<br>サブCQ2:抗IL-1療法<br>サブCQ3:抗TNF療法<br>サブCQ4:副腎皮質ステロイド全身投与<br>サブCQ5:抗IL-6療法<br>サブCQ6:その他の治療            |
| FMF2  | CQ5: FMFに合併したAAアミロイドーシスの各治療(抗IL-6療法, 抗IL-1療法, 抗TNF療法, コルヒチン, 腎移植)の推奨は？<br>サブCQ1:抗IL-6療法<br>サブCQ2:抗IL-1療法<br>サブCQ3:抗TNF療法<br>サブCQ4:コルヒチン<br>サブCQ5:腎移植   |
| PFAPA | CQ6:PFAPAの各治療(シメチジン予防内服,発熱発作時PSL内服,扁桃摘出術,抗IL-1療法,コルヒチン予防内服)の推奨は？<br>サブCQ1:シメチジン予防内服<br>サブCQ2:発熱発作時PSL内服<br>サブCQ3:扁桃摘出術<br>サブCQ4:抗IL-1療法<br>サブCQ5:コルヒチン予防内服                                   |

## CQ・根拠の確かさ一覧

CQ1: A20 ハプロ不全 (HA20) の各治療 (副腎皮質ステロイド全身投与, コルヒチン, 分子標的薬 (抗 TNF 療法, 抗 IL-1 療法, 抗 IL-6 療法, JAK 阻害剤など), 造血幹細胞移植) の推奨は?

サブ CQ1 HA20 に対する副腎皮質ステロイド全身投与の推奨は?

・発作頻回例および炎症持続例に対して副腎皮質ステロイドの持続全身投与は推奨される。ただし、長期間の高用量投与が必要な症例では、分子標的薬などの導入により可能な限り減量すべきである。 根拠の確かさ: C

サブ CQ2 HA20 に対するコルヒチンの推奨は?

・HA20 の初期治療としてコルヒチン持続投与は考慮される。但し、症状が重篤な症例に対しての有効性は乏しく、漫然とした投与は推奨されない。 根拠の確かさ: C

サブ CQ3 HA20 に対する分子標的薬 (抗 TNF 療法, 抗 IL-1 療法, 抗 IL-6 療法, JAK 阻害剤など) の推奨は?

・HA20 の発作頻回例もしくは炎症持続例に対し、コルヒチンや副腎皮質ステロイド持続全身投与で十分炎症が抑制できない症例については、いずれかの分子標的薬の使用が推奨される。根拠の確かさ: C

サブ CQ4 HA20 に対する造血幹細胞移植の推奨は?

・HA20 に対する造血幹細胞移植は、ほか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や、合併する自己免疫疾患の制御が困難な症例に限定して考慮される。 根拠の確かさ: C

CQ2: PAPA 症候群の各治療 (副腎皮質ステロイド全身投与, 副腎皮質ステロイド局所投与, 抗 IL-1 療法, 抗 TNF 療法, 免疫抑制剤 (アザチオプリンなど)) の推奨は?

サブ CQ1 PAPA 症候群に対する副腎皮質ステロイドの全身投与の推奨は?

・皮膚病変、関節炎、全身炎症症状の抑制を目的として、副腎皮質ステロイドの全身投与は推奨される。ただし十分な効果が認められない症例に対する漫然とした使用は避けるべきである。 根拠の確かさ: C

サブ CQ2 PAPA 症候群に対する関節炎に対する副腎皮質ステロイド局所投与の推奨は?

・関節炎に対する副腎皮質ステロイドの局所投与(関節注射)は、炎症の抑制が期待できず、積極的には推奨されない。 根拠の確かさ：C

サブ CQ3 PAPA 症候群に対する抗 IL-1 療法の推奨は？

・関節炎や全身症状の抑制に一定の有効性が期待され、PAPA 症候群に対して抗 IL-1 療法は考慮される。ただし、び瘡への効果は限定的であり積極的には推奨されない。

根拠の確かさ：C

サブ CQ4 PAPA 症候群に対する抗 TNF 療法の推奨は？

・皮膚症状、および全身炎症症状の改善を目的として、抗 TNF 療法の実施は考慮される。  
・関節炎に対する抗 TNF 療法は、効果が不十分であり、その使用は積極的には推奨されない。 根拠の確かさ：C

サブ CQ5 PAPA 症候群に対する免疫抑制剤（アザチオプリンなど）の推奨は？

・免疫抑制剤の投与は、単独では皮膚症状に効果が期待できず、関節炎・全身炎症症状に対する有効性についても評価不能であるため、積極的には推奨されない。 根拠の確かさ：C

CQ3: 中條・西村症候群の各治療（副腎皮質ステロイド,メトトレキサート,ヒドロキシクロロキン,トシリズマブ,JAK 阻害薬（バリシチニブなど））の推奨は？

サブ CQ1 中條・西村症候群に対する副腎皮質ステロイドの推奨は？

・臨床症状の改善を目的として、副腎皮質ステロイドの全身投与は推奨される。ただし、十分な効果が認められない症例に対する漫然とした使用は避けるべきである。

根拠の確かさ：C

サブ CQ2 中條・西村症候群に対するメトトレキサートの推奨は？

・臨床症状の改善を目的として、メトトレキサートの投与は考慮される。 根拠の確かさ：C

サブ CQ3 中條・西村症候群に対するヒドロキシクロロキンの推奨は？

・臨床症状の改善を目的として、ヒドロキシクロロキンの投与は積極的には推奨されない。

根拠の確かさ：C

サブ CQ4 中條・西村症候群に対するトシリズマブの推奨は？

・臨床症状の改善を目的として、トシリズマブの投与は考慮される。 根拠の確かさ：C

サブ CQ5 中條・西村症候群に対する JAK 阻害薬（バリシチニブなど）の推奨は？

- ・臨床症状の改善を目的として、JAK 阻害薬の投与は考慮される。特に、副腎皮質ステロイドの減量が困難な症例において、併用を考慮すべきである。 根拠の確かさ：C

CQ4: 家族性地中海熱（FMF）の各治療（コルヒチン，抗 IL-1 療法，抗 TNF 療法，副腎皮質ステロイド全身投与，抗 IL-6 療法，その他の治療）の推奨は？

サブ CQ1 FMF に対するコルヒチンの推奨は？

- ・FMF 典型例においてコルヒチン定期内服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定期内服は発熱発作予防に推奨される。コルヒチン不応性となった際は診断の見直しを考慮する。 根拠の確かさ：C

サブ CQ2 FMF に対する抗 IL-1 療法(カナキヌマブ)の推奨は？

- ・FMF 典型例におけるカナキヌマブの使用は、患者の許容する最高用量のコルヒチン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 非典型例に対するカナキヌマブの使用は、患者の許容する最高用量のコルヒチンを継続投与しても頻回の発熱発作を認める場合、他疾患を十分に除外した上でその使用を考慮してもよい。 根拠の確かさ：C

サブ CQ3 FMF に対する抗 TNF 療法（エタネルセプト，インフリキシマブなど）の推奨は？

- ・FMF 典型例に対する抗 TNF 療法は、患者の許容する最高用量のコルヒチンを継続投与しても頻回の発熱発作を認め、抗 IL-1 療法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考慮してもよい。 根拠の確かさ：C
- ・FMF 非典型例に対する抗 TNF 療法の有効性は現時点で評価不能であり、積極的には推奨されない。 根拠の確かさ：C

サブ CQ4 FMF に対する副腎皮質ステロイド全身投与の推奨は？

- ・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。ただし、ほか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慮してもよい。 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。ただし、ほか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慮してもよい。 根拠の確かさ：C

サブ CQ5 FMF に対する抗 IL-6 療法の推奨は？

・ FMF 典型例におけるトシリズマブの使用は、続発性アミロイドーシスを認める場合や、患者の許容する最高容量のコルヒチンを定期内服しても頻回の発熱発作を認める場合に考慮される。特に、抗 IL-1 療法（カナキヌマブ）が使用できない例や不応例については使用が推奨される。 根拠の確かさ：B

・ FMF 非典型例に対するトシリズマブ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

サブ CQ6 その他の治療

・ FMF に対するその他の治療として、インターフェロン(IFN)- $\alpha$ 、ダプソン、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家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。以下に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。

CQ5: FMF に合併した AA アミロイドーシスの各治療（抗 IL-6 療法, 抗 IL-1 療法, 抗 TNF 療法, コルヒチン, 腎移植）の推奨は？

サブ CQ1 FMF に合併した AA アミロイドーシスに対する抗 IL-6 療法の推奨は？

・ FMF に合併した AA アミロイドーシスに対し、コルヒチンや抗 IL-1 療法などの既存治療で治療困難な場合には、抗 IL-6 療法（トシリズマブ）の実施を考慮してもよい。

根拠の確かさ：C

サブ CQ2 FMF に合併した AA アミロイドーシスに対する抗 IL-1 療法の推奨は？

・ FMF に合併した AA アミロイドーシスに対して抗 IL-1 療法は推奨される。

根拠の確かさ：C

サブ CQ3 FMF に合併した AA アミロイドーシスに対する抗 TNF 療法の推奨は？

・ FMF に合併した AA アミロイドーシスに対する抗 TNF 療法は、一部で尿蛋白の減少に対する有効性が報告されており、コルヒチンや抗 IL-1 療法に不応もしくは不耐の場合に使用を考慮してもよい。 根拠の確かさ：C

サブ CQ4 FMF に合併した AA アミロイドーシスに対するコルヒチンの推奨は？

・ FMF に合併した AA アミロイドーシスにおいて、腎アミロイドーシスの進展予防や蛋白尿減少を目的として、コルヒチンの投与は考慮される。ただし、腎機能障害が進行した症例

では排泄遅延を来すため、投与量の調整を行う。 根拠の確かさ：C

サブCQ5 FMFに合併したAAアミロイドーシスに対する腎移植の推奨は？

・FMFに合併したAAアミロイドーシスによる末期腎不全の患者に対して、腎代替療法として腎移植は考慮される。 根拠の確かさ：C

CQ6：周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・頸部リンパ節炎(PFAPA)の各治療（シメチジン予防内服，発熱発作時PSL内服，扁桃摘出術，抗IL-1療法，コルヒチン予防内服）の推奨は？

サブCQ1 PFAPAに対するシメチジン予防内服の推奨は？

・シメチジン予防内服は、発作の抑制のための治療として考慮される。ただし、十分な効果が認められない症例に対する漫然とした使用は避けるべきである。 根拠の確かさ：C

サブCQ2 PFAPAに対する発熱発作時PSL内服の推奨は？

・発熱発作の頓挫を目的にしたPSL内服は推奨される。ただし、他疾患に使用されないよう、慎重な使用が望まれる。 根拠の確かさ：B

サブCQ3 PFAPAに対する扁桃摘出術の推奨は？

・扁桃摘出は発熱発作抑制効果が最も期待できるため推奨される。しかしながら、本症は自然治癒が期待できる疾患であり、患者の社会背景や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

サブCQ4 PFAPAに対する抗IL-1療法の推奨は？

・抗IL-1療法の発熱発作抑制に関する有効性は少数の成人発症の症例報告に限られており、現時点では推奨されない。根拠の確かさ：C

サブCQ5 PFAPAに対するコルヒチン予防内服の推奨は？

・コルヒチン予防内服は、発熱発作抑制効果がほかの治療を上回るものではなくエビデンスレベルも低い。安全性も他の治療と比較して確立していないことから、他の治療薬により発熱発作が抑制できない症例に限定して使用を考慮してもよい。根拠の確かさ：C

## 疾患の解説

**A20 ハプロ不全症 (Haploinsufficiency of A20: HA20)あるいは A20 欠損症 (A20 deficiency)**

## 疾患背景

A20 ハプロ不全症(Haploinsufficiency of A20 : HA20)は、*TNFAIP3* 遺伝子変異により発症する常染色体顕性遺伝形式の自己炎症性疾患である。A20 の機能異常により、炎症性サイトカインである TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  等が過剰産生され、反復性口腔内アフタ、発熱、関節痛、消化管潰瘍等のベーチェット病類似症状を若年で発症する。すでに国内で 50 症例以上が発見されており、遺伝性自己炎症性疾患の中でも比較的頻度の高い疾患である。

## 原因・病態

*TNFAIP3* 遺伝子によりコードされる分子 A20 は、tumor necrosis factor (TNF) - nuclear factor (NF)- $\kappa$ B 経路を抑制的に調節する分子である。2015 年 12 月に *TNFAIP3* 遺伝子のハプロ不全変異に起因して常染色体顕性遺伝形式で発症する疾患として HA20 が報告された(1)。国際免疫学会連合が定期的に発出している先天性免疫異常症の国際分類中では A20 欠損症(A20 deficiency)として掲載されている。HA20 は若年発症でベーチェット病様の症状を呈する疾患として報告されており、若年発症ベーチェット病、あるいは家族性ベーチェット病とも呼称されることがある。

A20 分子内には N 末端領域に ovarian tumor (OTU)ドメインと C 末端領域に 7つの zinc finger(ZF)ドメインがあり、それぞれ TNF- $\alpha$  シグナル伝達経路において OTU ドメインは receptor interacting protein kinase 1 (RIP1)の K63 ポリユビキチン鎖を脱ユビキチン化する作用を有し、4 番目の ZF が RIP1 に K48 ポチユビキチン鎖を付加することで、プロテアーゼにより分解する作用を持つ(2, 3)。また、7 番目の ZF は直鎖状ユビキチン鎖と結合することで、リガンド刺激により多量体を形成しようとする TNF 受容体複合体、そこに会合する linear ubiquitin chain assembly complex (LUBAC)、inhibitor of NF- $\kappa$ B kinase (IKK)複合体などの NF- $\kappa$ B 活性化分子群の解離を促進する機能を有している(4)。これら 3つの作用によって、A20 は TNF - NF- $\kappa$ B 経路に対して抑制的に働くことになる。また、A20 は病原体認識後のインターフェロン調節因子(interferon regulatory factor : IRF)経路も調節する。この経路では、パターン認識受容体である retinoic acid-inducible gene I(RIG-I)様受容体の下流において IRF3 のリン酸化誘導により 1 型インターフェロン(IFN)遺伝子が発現し、それに続く Janus kinase(JAK)/signal transducer and activator of transcription(STAT)経路の活性化により IFN-inducible-genes(ISG)の転写が誘導される。A20 は IRF3 のリン酸化誘導に必要な TANK-binding kinase 1 (TBK1)/inducible I $\kappa$ B kinase (IKKi)に結合した K63 結合型ポリユビキチン鎖を脱ユビキチン化することにより、この一連の経路を抑制的に調節している(5)。

HA20 患者では、A20 のハプロ不全によって、前述のような複数の免疫応答シグナル伝達に対する A20 の抑制性調節作用が減弱することで、炎症性サイトカインである TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  等や 1 型 IFN が過剰産生され、全身性の炎症病態(すなわち自己炎症性疾患)を生じると考えられている。

## 疫学

国内では現在までに約 30 家系 50 症例以上が確認されている。常染色体顕性遺伝形式で発症し、浸透度も高いことから、遺伝性自己炎症性疾患の中では比較的頻度が高い疾患であると推測される。

## 臨床像

新生児期から 20 歳までの比較的若年期に発症する(但し、海外では 30 歳前後での発症例の報告もある)。周期性発熱あるいは遷延性の発熱、反復性口腔内アフタ、皮疹、関節痛に加え、外陰部潰瘍、消化管潰瘍、ぶどう膜炎といったベーチェット病様の症状を呈する。本邦での HA20 の主要症状をまとめた報告では、反復性口内炎が 80.2%、反復性発熱が 70.4%と頻度が高く、次いで腹部症状が 56.3%、皮膚病変や陰部潰瘍、筋骨格病変がそれぞれ約 30%程度であった(6)。本疾患では、ベーチェット病類似の表現型を呈する一方で皮膚病変や眼病変の頻度が比較的低いため、1990 年の BD 国際診断基準(Criteria of the International Study Group for diagnosis BD: ISGFBD)(7)を満たす患者は 4 割程度であることが本邦で行われた多施設共同研究においても示されている(8)。重症度は同一変異を有する同一家系内であっても症例ごとに異なり、全身性エリテマトーデス、自己免疫性肝炎、自己免疫性甲状腺炎や I 型糖尿病などの自己免疫疾患や IgA 血管炎、ネフローゼ症候群の併発がみられることもある。

## 検査所見

発熱発作時には白血球の増加、C 反応性タンパク(CRP)や血清アミロイド A の上昇、赤沈の促進がみられるが、発作間欠期にこれらが完全に正常化する症例と、炎症反応が持続する症例が存在する。また、反復性口腔内アフタのみ呈するなど軽症例では、症状がみられていても血液検査上は炎症反応が上昇しない症例もある。腸管ベーチェット病様症状の確認のため、便潜血検査、消化管内視鏡検査、PET-CT 検査などが有用である。神経ベーチェット病様の所見として、髄液中の IL-6 濃度が高値となることがある。ベーチェット病同様に針反応試験が陽性となることがある。遺伝学的検査として、*TNFAIP3* 遺伝子に疾患関連変異を認める。自己免疫疾患合併時にはそれぞれに対応した検査所見が陽性となりうる。

## 診断

若年発症(概ね 20 歳未満)のベーチェット病や常染色体顕性遺伝子形式が推定されるベーチェット病多発家系は、HA20 が疑われる。また、若年発症でベーチェット病の診断基準を満たさず部分的にベーチェット病様症状が出現している症例(反復性口内炎のみ等)、若年発症の炎症性腸疾患、PFAPA 症候群(扁桃摘出無効等の難治症例など)、若年発症で *MEFV* 遺伝子に病因変異を認めず臨床診断された家族性地中海熱、自己免疫疾患多発例(自己免疫性甲状腺炎、乾癬性関節炎、全身性エリテマトーデス、自己免疫性肝炎、I 型糖尿病など)が HA20 を疑う症例である。

本疾患の診断に大きく関わる *TNFAIP3* 遺伝子疾患関連変異について、その大部分はフレームシフト変異、ナンセンス変異およびスプライス部位の変異などの早期終始コドン発生型変異であるが、ミスセンス変異も少数ながら存在する。診断においては早期終始コドン発生型変異であれば疾患関連変異の可能性は高いと考えられるが、病的意義不明のミスセンス変異や小規模欠失変異、スプライス部位変異などの場合は何らかの *in vitro* 機能実験により病原性の証明が必要である。

また、他の自己炎症性疾患(家族性地中海熱、クリオピリン関連周期熱症候群、TNF 受容体関連周期性症候群、中條-西村症候群、PAPA 症候群、Blau 症候群/若年発症サルコイドーシス、高 IgD 症候群/メバロン酸キナーゼ欠損症、PFAPA 症候群)、若年性特発性関節炎、慢性感染症、炎症性腸疾患、悪性新生物、リウマチ・膠原病疾患、ベーチェット病を鑑別する必要がある。

以下に HA20 の診断基準(案)を示す。

Definite：A の 2 項目 + B の 1 項目 + C を満たすもの

Probable：A の 1 項目 + C を満たすもの

#### A. 症状

- ① 反復性発熱
- ② 反復性口腔内アフタ
- ③ 下痢、血便等の消化管症状
- ④ 外陰部潰瘍
- ⑤ 関節炎
- ⑥ 皮疹(毛嚢炎様皮疹、瘡瘍様皮疹、結節性紅斑様皮疹など)
- ⑦ 眼症状(虹彩毛様体炎、網膜ぶどう膜炎など)
- ⑧ 自己免疫疾患症状(自己免疫性甲状腺炎、自己免疫性肝炎など)

#### B. 検査所見

- ① 炎症所見陽性
- ② 便潜血陽性
- ③ 針反応試験陽性

#### C. 遺伝学的検査

*TNFAIP3* 遺伝子に疾患関連変異を認める

上記の診断基準をフローチャートとして表記する。

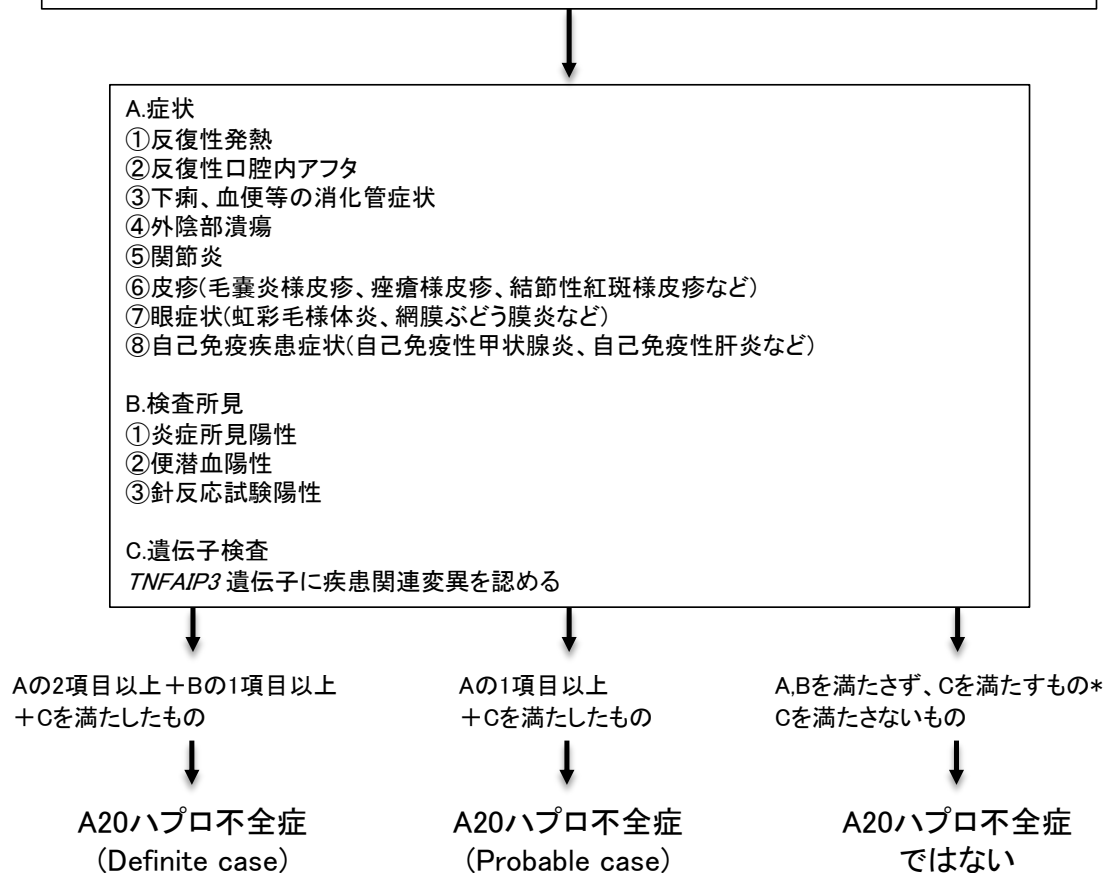
## A20ハプロ不全症の診断フローチャート

### 臨床的疑い例

若年発症(20歳以下)で以下のベーチェット病様症状を示す症例(多くは不全型ベーチェット病)、特に常染色体顕性遺伝が推定される症例の家系が該当するが、孤発例も存在する。

臨床症状は、周期性発熱あるいは遷延性の発熱(86%)、反復性口腔内アフタ(77%)、皮疹(36%)、関節痛(14%)に加え、外陰部潰瘍(55%)、消化管病変(55%)、ぶどう膜炎(国内症例では0%)といったベーチェット病様の症状を呈する。\*)内の頻度は2017年に報告された他施設共同研究の結果より引用。

HLA-B51、HLA-A26陽性ベーチェット病症例は除外されない。



\*但し、経時変化でA,Bの症状を満たした時点でA20ハプロ不全症とする

## 治療の概要

個々の症例によって症状が多様であり、重症度も異なるため症例ごとに治療を選択し、患者の臓器障害や成長障害の改善、社会生活が保たれることを目標に治療を調整する。また、経過中にはベーチェット病様の病変だけではなく自己免疫疾患の併発、慢性肝障害が出現するなど症状および病態に変化が見られることもあるため注意深い長期的な観察が必要である。

各治療のエビデンス・推奨の詳細に関しては【II 推奨】を参照されたい。以下、HA20 治療に実施される治療の概要を記載する。

### (1) 非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)

発熱や疼痛の緩和に一定の効果が期待されるが、長期的な病態の改善には繋がらない。

### (2) コルヒチン

HA20 はベーチェット病様の臨床像を呈する疾患であり、初期治療としてコルヒチンが選択されることが多い。主要臓器病変を有さない軽症例に対しては一定の効果を示すことが報告されている(1, 8, 9)。

### (3) 副腎皮質ステロイド全身投与

ステロイド全身投与は発熱や関節炎、消化器症状などが持続する症例で単剤または免疫抑制剤などと併用で試みられており有効な場合があるが、減量が困難な難治例も存在し、炎症所見の遷延や副作用などが問題となることもある。

### (4) 免疫抑制薬

免疫抑制剤は個々の症例の有する症状や合併する自己免疫疾患の治療に準じて使用する。例えば、関節炎を有する症例に対してメトトレキサート、炎症性腸疾患を有する場合に5-アミノサリチル酸やアザチオプリン、全身性エリテマトーデス合併例に対してミコフェノール酸モフェチルなどが投与され、病勢の寛解に有効な場合もある。しかしながら、主要臓器病変や自己免疫疾患を合併するような症例の多くが他剤との併用下での報告であり、HA20 の治療におけるそれぞれの薬剤についての有効性の評価は困難である。

### (5) 分子標的薬

コルヒチンや副腎皮質ステロイド全身投与、他の免疫抑制剤の使用で炎症が遷延し患者の成長・発達や社会生活が妨げられるような重症例に分子標的薬の導入が推奨される。ただし、いずれの薬剤も HA20 に対しては疾患適応外である。

TNF 阻害薬(インフリキシマブ、アダリムマブ、エタネルセプト)は使用されることが多く一定の効果が報告されているが(8, 10)、経過中に一次無効または二次無効をきたす症例も報告されている。海外では、TNF 阻害薬による治療効果が乏しい重症例に対して IL-1 阻害薬であるアナキンラ、カナキヌマブ、リロナセプトが使用され一部の患者には有効であったとされている(9-11)。IL-6 阻害薬(トシリズマブ)が使用された症例ではステロイドの離脱が可能となった症例もある一方で一次または二次無効例まで反応

は様々である(8, 12, 13)。また、JAK 阻害薬は疾患活動期に ISG 発現が上昇した HA20 患者に有効であるとの報告がある(14)。

#### (6) 造血幹細胞移植(hematopoietic stem cell transplantation: HSCT)

生物学的製剤を含む様々な治療に抵抗性の患者の炎症病態や自己免疫疾患の制御を目的に実施され、炎症病態に対しては根治的な治療法になる可能性がある(15, 16)。しかしながら、長期の有効性が不明であることや、造血幹細胞移植における重篤な合併症および移植片宿主反応による慢性臓器障害のリスクの問題がある。また、HA20 の炎症病態による移植前の臓器損傷は容易には再生されず遷延し、症状の再発につながる可能性があることに注意が必要である。

### 処方例

本疾患は表現型が多様であるため、個々の症例に応じて治療選択および調整が必要である。

#### (1) コルヒチン(疾患適応外)

成人: 1日0.5mgを1~2回に分けて経口投与(1日最大投与量は1.5mg)

小児: 1日 0.01~0.02mg/kg を 1~2 回に分けて経口投与(ただし成人上限を超えないこと)

#### (2) 副腎皮質ステロイド持続投与

プレドニゾン(PSL): 1日 0.5~1.0mg/kg を 2~3 回に分けて経口投与、症状を見ながら減量

#### (3) 分子標的薬(いずれも疾患適応外)

- ・抗 TNF 療法: 本邦で使用報告があるものはインフリキシマブ、アダリムマブ、エタネルセプト、ゴリムマブである。それぞれの薬剤の適応症(若年性特発性関節炎、ベーチェット病、クローン病など)を考慮して投与量を検討する。

- ・抗 IL-1 療法: 本邦で使用可能なものはカナキヌマブであり、1回 4mg/kg を 4週毎に皮下投与した報告がある。1回最高用量は 300mg とする。

- ・抗 IL-6 療法: トシリズマブとして 1回 8mg/kg を 4週間隔で点滴静注する。

- ・JAK 阻害剤: 本邦で使用報告があるものはトファシチニブであり、小児例で 1回 5mg を 1日 1回経口投与した報告がある。他、本邦で使用可能なものでは、海外の小児例でバリシチニブ 6mg を 1日 1回経口投与した報告がある。

### 予後

生涯にわたる全身炎症のために患者の生活の質は阻害される。生命予後は良好とされているが、消化管出血により致死経過を辿った症例がある。また、治療抵抗例では眼症状による視力障害、自己免疫疾患による多臓器障害が進行しうる。しかし、疾患概念が確立してから日が浅く報告数も少ないため、長期的な予後に関してはまだ不明な部分が多い。

ベーチェット病様症状が加齢と共に徐々に顕在化することがあるので、眼科診察、検便(便鮮血)等は定期的に行う方がよい。また、本疾患で自己免疫疾患発症のリスクが指摘されており、甲状腺機能異常、耐糖能異常の出現などにも留意する必要がある。長期的に炎症反応(特に血清アミロイド A)が持続高値を示す場合、理論上腎アミロイドーシス等の二次性アミロイドーシスへの進展が否定できない。疾患原因から悪性リンパ腫等の発生頻度の上昇が懸念されるが、データ集積が乏しいため不明である。

## 社会保障

A20 ハプロ不全症の疾患名で小児慢性特定疾病、指定難病(325)に選定されている。HA20の標準的な重症度分類は存在しないが、令和5年8月時点では指定難病の助成基準として Barthel index による重症度分類が用いられており、重症が助成対象となっている。詳細は難病情報センターのページ(<https://www.nanbyou.or.jp>)を参照されたい。

## 参考文献

1. Zhou Q, Wang H, Schwartz DM, et al. Loss-of-function mutations in TNFAIP3 leading to A20 haploinsufficiency cause an early-onset autoinflammatory disease. *Nat Genet.* 2016;48(1):67-73.
2. Boone DL, Turer EE, Lee EG, et al. The ubiquitin-modifying enzyme A20 is required for termination of Toll-like receptor responses. *Nat Immunol.* 2004;5(10):1052-60.
3. Mauro C, Pacifico F, Lavorgna A, et al. ABIN-1 binds to NEMO/IKKgamma and co-operates with A20 in inhibiting NF-kappaB. *J Biol Chem.* 2006;281(27):18482-8.
4. Tokunaga F, Nishimasu H, Ishitani R, et al. Specific recognition of linear polyubiquitin by A20 zinc finger 7 is involved in NF- $\kappa$ B regulation. *Embo j.* 2012;31(19):3856-70.
5. Catrysse L, Vereecke L, Beyaert R, et al. A20 in inflammation and autoimmunity. *Trends Immunol.* 2014;35(1):22-31.
6. Kadowaki T, Kadowaki S, Ohnishi H. A20 Haploinsufficiency in East Asia. *Front Immunol.* 2021;12:780689.
7. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet.* 1990;335(8697):1078-80.
8. Kadowaki T, Ohnishi H, Kawamoto N, et al. Haploinsufficiency of A20 causes autoinflammatory and autoimmune disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(4):1485-8 e11.
9. Aeschlimann FA, Batu ED, Canna SW, et al. A20 haploinsufficiency (HA20): clinical phenotypes and disease course of patients with a newly recognised NF-kB-mediated autoinflammatory disease. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(5):728-35.
10. Berteau F, Rouviere B, Delluc A, et al. Autosomic dominant familial Behçet disease and

haploinsufficiency A20: A review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2018;17(8):809-15.

11. Gans MD, Wang H, Moura NS, et al. A20 Haploinsufficiency Presenting with a Combined Immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2020;40(7):1041-4.

12. Lawless D, Pathak S, Scambler TE, et al. A Case of Adult-Onset Still's Disease Caused by a Novel Splicing Mutation in TNFAIP3 Successfully Treated With Tocilizumab. *Front Immunol.* 2018;9:1527.

13. Ohnishi H, Kawamoto N, Seishima M, et al. A Japanese family case with juvenile onset Behçet's disease caused by TNFAIP3 mutation. *Allergol Int.* 2017;66(1):146-8.

14. Schwartz DM, Blackstone SA, Sampaio-Moura N, et al. Type I interferon signature predicts response to JAK inhibition in haploinsufficiency of A20. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(3):429-31.

15. Duncan CJA, Dinnigan E, Theobald R, et al. Early-onset autoimmune disease due to a heterozygous loss-of-function mutation in TNFAIP3 (A20). *Ann Rheum Dis.* 2018;77(5):783-6.

16. Shiraki M, Williams E, Yokoyama N, et al. Hematopoietic Cell Transplantation Ameliorates Autoinflammation in A20 Haploinsufficiency. *J Clin Immunol.* 2021.