

# 自己炎症性疾患 診療ガイドライン 2017

編集



日本小児リウマチ学会





# 自己炎症性疾患診療ガイドライン 2017 発刊に寄せて

本書は、わが国はじめての自己炎症性疾患のための診療ガイドラインである。その歴史的意義は大変大きい。

自己炎症性疾患という疾患概念はほぼ今世紀になってから確立したものであるが、医学全体に与えたインパクトは非常に大きい。自然免疫とその異常、炎症性サイトカインによる病態形成メカニズムが明らかにされ、炎症にかかわるさまざまな分子の構造と機能も次々と解明されてきた。これまで自己免疫疾患と考えられてきた数々の疾患も、実は自己免疫という機序を介さずに全身炎症をきたす自己炎症性疾患であると考えられるようになった。それどころか、明らかに自己免疫機序による膠原病や血管炎においても、その病態形成は自己抗体よりも炎症性サイトカインが大きく関与していることが明らかとなっており、そのように考えられるようになったのも自己炎症研究の成果によるところが大きい。それはサイトカインをブロックする生物学的製剤の驚くほどの効果によっても強く支持されていると言える。そのような意味で、膠原病や免疫疾患の診療において自己炎症性疾患への理解が非常に重要となっている。今や自己炎症性疾患の知識なくして膠原病・免疫疾患の診療はできないと言っても過言ではない。ただし膠原病・免疫疾患への理解は自己炎症性疾患の診療に必須であり、逆もまた真ということである。

日本小児リウマチ学会では早い時期から自己炎症性疾患に関するワーキング・グループを立ち上げ、これまで小児慢性特定疾病の対象に自己炎症性疾患を加えると同時に診断の手引きを提供している。さらに今回の診療ガイドラインの発刊によって、全国に自己炎症性疾患の病態理解、診断、治療の普及と標準化に大きく貢献することが期待されている。本ガイドラインは平成26～28年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「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(研究代表者/平家俊男)の皆様を中心に多くの方々のご努力によって制作されたものであり、そのご努力に対して深い尊敬と感謝の念を捧げるものである。若年性特発性関節炎をはじめ小児の膠原病諸疾患の診療ガイドラインも間もなく発刊される予定であり、これらが一通り出揃うことで、わが国の膠原病・免疫・炎症性疾患の診療が大きく進歩し、これらのいわゆる難治性疾患から子ども達を解放してあげられるようになることを祈るものである。

2017年10月

一般社団法人日本小児リウマチ学会  
理事長  
伊藤保彦



# 序文

自己炎症性疾患という命名は、1999年TRAPSの原因遺伝子として*TNFRSF1A*を報告したCellの論文においてKastnerらが使用した“autoinflammatory syndrome”という造語に端を発する。自己免疫疾患の中心が自己抗体や自己反応性T細胞の出現に象徴される獲得免疫系の異常であるのに対して、自己炎症性疾患は主として自然免疫系の異常により発症し、自己抗体や自己反応性T細胞は通常同定されない。臨床的には周期性発熱/不明熱を主症状とし、関節炎/関節痛や発疹、腹痛等の消化器症状を伴うことが多く、リウマチ・膠原病領域の重要な鑑別疾患である。自己炎症性疾患は単一遺伝子異常による疾患から多因子遺伝性、非遺伝性の疾患まで多彩である。

私達の日常の診療において、今まで不明熱として診療されてきた疾患の中に、この自己炎症性疾患に分類される病態が埋没していることが、近年の遺伝子検査等の結果明らかとなりつつある。自己炎症性疾患は、遺伝子検査等で確定診断を行うことで疾患特異的な治療が可能であり、患者さんにその成果が有意義に還元できるケースが多い。一方、自己炎症性疾患は新しい疾患概念であるため、病態解明が不十分であり、標準的治療が定まっていないケースもあり、教科書通りの理解に留まっているとその診療に大きな問題を残すことになる。

このような状況下、平成26年度からの厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「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、日本小児リウマチ学会のご協力を頂き、このたびこの「自己炎症性疾患診療ガイドライン2017」の発刊にたどり着くことができた。希少疾患である自己炎症疾患の診療ガイドラインを、「Minds診療ガイドライン作成マニュアル」に則って編み上げるにおいては、多くの方々から多大なる叡智を頂いた。最新の知見に基づいた内容となっており、自己炎症性疾患診療に携わる医師に、是非診療にご活用頂きたい一冊となっている。

最後に、本ガイドラインにより、多くの方々に自己炎症性疾患に興味を持って頂くことができ、自己炎症性疾患診療の質の向上と新たなエビデンスの創出に資するところなることを期待している。

2017年10月

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業  
「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  
研究代表者  
平家俊男

# 目次

自己炎症性疾患診療ガイドライン 2017 発刊に寄せて	iii
序文	v
CQ・根拠の確かさ一覧	viii
略語一覧	xii
作成組織・委員一覧	xiv

構造化抄録は下記ホームページの本書紹介ページにて掲載

[<http://www.shindan.co.jp>]

## 第1章 ガイドラインについて

<b>I</b> 背景・目的と使用上の注意	2
本診療ガイドライン作成の経緯と目的	2
本診療ガイドラインの対象疾患	3
本診療ガイドラインの利用者	3
利用上の注意	3
<b>II</b> 本診療ガイドライン作成組織	5
診療ガイドライン作成	5
診療ガイドライン作成資金	5
利益相反	5
<b>III</b> 重要臨床課題・アウトカムとクリニカルクエスション	8
重要臨床課題の選択	8
アウトカムの抽出	8
クリニカルクエスション (CQ)	10
<b>IV</b> 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	12
システマティックレビューでの論文採用基準	12
システマティックレビュー	14
推奨の作成	14

## 第2章 疾患の解説と推奨

<b>A</b>	家族性地中海熱	18
<b>I</b>	疾患の解説	18
<b>II</b>	推奨	24
<b>B</b>	クリオピリン関連周期熱症候群	34
<b>I</b>	疾患の解説	34
<b>II</b>	推奨	42
<b>C</b>	TNF 受容体関連周期性症候群	47
<b>I</b>	疾患の解説	47
<b>II</b>	推奨	53
<b>D</b>	メバロン酸キナーゼ欠損症 (高 IgD 症候群・メバロン酸尿症)	58
<b>I</b>	疾患の解説	58
<b>II</b>	推奨	65
<b>E</b>	ブラウ (Blau) 症候群	72
<b>I</b>	疾患の解説	72
<b>II</b>	推奨	77
<b>F</b>	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	82
<b>I</b>	疾患の解説	82
<b>II</b>	推奨	86
	文献検索式	92

## 資料 スコープ

スコープ	98
------	----

索引	110
----	-----

# CQ・根拠の確かさ一覧

## CQ 1

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)の推奨は？

### サブCQ ① 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**

### サブCQ ② FMFに対する抗IL-1製剤(カナキマブ)の推奨は？

- ・ FMF 典型例に対するカナキマブの使用は, 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 非典型例に対するカナキマブの使用は, 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CQ ③ FMFに対する抗TNF製剤(エタネルセプト, インフリキシマブ)の推奨は？

- ・ 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。ただし, 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**

### サブCQ ④ 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**



## CQ 2

### クリオピリン関連周期熱症候群(CAPS)の各病型の各治療(抗IL-1療法, 副腎皮質ステロイド)の推奨は?

#### サブCQ ① CAPSに対する抗IL-1製剤(カナキマブ)の推奨は?

- ・CAPS重症型のNOMID/CINCA症候群, およびCAPS中等症型のMWSの治療において, カナキマブは第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FCASでは, 頻回の炎症発作によりQOLが低下し, 短期的副腎皮質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**

#### サブCQ ② CAPSに対する副腎皮質ステロイド全身投与の推奨は?

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**

## CQ 3

### TNF受容体関連周期性症候群(TRAPS)の各治療(副腎皮質ステロイド, 抗IL-1療法, 抗TNF療法)の推奨は?

#### サブCQ ① TRAPSに対する副腎皮質ステロイド全身投与の推奨は?

- ・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**

#### サブCQ ② TRAPSに対する抗IL-1製剤(カナキマブ)の推奨は?

カナキ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**

#### サブCQ ③ TRAPSに対する抗TNF製剤(エタネルセプト)の推奨は?

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**

## CQ 4

メバロン酸キナーゼ欠損症(MKD) (高IgD症候群(HIDS)・メバロン酸尿症(mevalonic aciduria))の各治療(副腎皮質ステロイド, HMG-CoA還元酵素阻害剤, 抗IL-1療法, 抗TNF療法, 造血幹細胞移植)の推奨は?

## サブCQ① MKDに対する副腎皮質ステロイド全身投与の推奨は?

- ・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**

## サブCQ② MKDに対するスタチン(HMG-CoA還元酵素阻害剤)の推奨は?

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**

## サブCQ③ MKDに対する抗IL-1製剤(カナキマブ)の推奨は?

- ・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。
- ・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カナキマブが推奨される。 **根拠の確かさ：B**

## サブCQ④ MKDに対する抗TNF製剤の推奨は?

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**

## サブCQ⑤ MKDに対する造血幹細胞移植の推奨は?

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に限定して考慮される。 **根拠の確かさ：C**

## CQ 5

ブラウ(Blau)症候群の各治療(副腎皮質ステロイドの全身投与および局所投与, メトトレキサート(MTX), 抗TNF療法)の推奨は?

## サブCQ① ブラウ(Blau)症候群に対する副腎皮質ステロイドの全身投与および局所投与の推奨は?

- ・ブラウ(Blau)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(Blau)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**

### サブCQ② ブラウ(Blau)症候群に対するMTX内服の推奨は？

ブラウ(Blau)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**

### サブCQ③ ブラウ(Blau)症候群に対する抗TNF製剤の推奨は？

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**

## CQ 6

周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・頸部リンパ節炎(PFAPA)症候群の各治療(発作時副腎皮質ステロイド、シメチジン、扁桃摘出術、ロイコトリエン拮抗薬、コルヒチン)の推奨は？

### サブCQ① PFAPAに対する発熱発作時プレドニゾロン(PSL)内服の推奨は？

発熱発作時PSL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、ほかの原因による発熱に安易にPSLが投与されることがないように、慎重な使用が望ましい。 **根拠の確かさ：B**

### サブCQ② 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**

### 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**

### サブCQ④ PFAPAに対するロイコトリエン拮抗薬予防内服の推奨は？

ロイコトリエン拮抗薬は有効性のエビデンスは低い、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**

### 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、期待される発熱発作抑制効果がほか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ほかの治療と比較し、確立していないことからその使用は推奨されない。ほか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**

## 略語一覧

略語	英文	和文
ASC	apoptosis-associated, speck-like protein containing a caspase recruitment domain	—
BS	Blau syndrome	ブラウ症候群
CAPS	cryopyrin-associated periodic syndrome	クリオピリン関連周期熱症候群
CCP	cyclic citrullinated peptide	—
CHAQ	childhood health assessment questionnaire	—
CINCA 症候群	chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome	慢性乳児神経皮膚関節症候群
CPG	clinical practice guideline	診断に関する診療ガイドライン
CQ	clinical question	クリニカルクエスション
CRD	cysteine-rich domain	システインリッチドメイン
CRP	C-reactive protein	—
DAMPs	danger-associated molecular patterns	—
EOS	early onset sarcoidosis	若年発症サルコイドーシス
FCAS	familial cold autoinflammatory syndrome	家族性寒冷自己炎症症候群
FMF	familial Mediterranean fever	家族性地中海熱
GSDMD	Gasdermin D	—
HAQ	health assessment questionnaire	—
HIDS	hyper IgD syndrome	高IgD症候群
HLA	human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
IFN	interferon	インターフェロン
IL	interleukin	インターロイキン
JIA	juvenile idiopathic arthritis	若年性特発性関節炎
LPS	lipopolysaccharide	—
MA	meta-analysis	メタアナリシス
MAPK	mitogen-activated protein kinase	—
MK	mevalonate kinase	メバロン酸キナーゼ
MKD	mevalonate kinase deficiency	メバロン酸キナーゼ欠損症
MTX	methotrexate	メトトレキサート
MWS	Muckle-Wells syndrome	マックルウェルズ症候群
NSAIDs	nonsteroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
NEK7	NIMA-related kinase7	—
NF-κB	nuclear factor-kappa B	核内因子 κB
NLRP3	NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 3	—
NOD	nucleotide oligomerization domain	—
NOD2	nucleotide oligomerization domain-containing protein 2	—
NOD like receptor	nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor	—

略語	英文	和文
NOMID	neonatal onset multisystem inflammatory disease	新生児期発症多臓器系炎症性疾患
PAMPs	pathogen-associated molecular patterns	—
PFAPA	periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome	周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・頸部リンパ節炎
PKN	protein kinase N	—
PIP関節	proximal interphalangeal joint	—
PSL	prednisolone	プレドニゾン
QOL	quality of life	生活の質
RCT	randomized controlled trial	ランダム化比較試験
RF	rheumatoid factor	リウマトイド因子
ROS	reactive oxygen species	活性酸素種
SAA	serum amyloid A	血清アミロイドA
SR	systematic review	システマティックレビュー
sXBP1	spliced X-box binding protein 1	—
TLR	Toll-like receptor	Toll様受容体
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
TRAPS	TNF receptor-associated periodic syndrome	TNF受容体関連周期性症候群
TXNIP	thioredoxin-interacting protein	—
VAS	visual analogue scale	—

## ■ 編集

一般社団法人 日本小児リウマチ学会

### 【ガイドライン統括委員長】

平家俊男 京都大学大学院医学研究科発達小児科学

### 【ガイドライン統括委員会】 (50音順)

伊藤秀一	横浜市立大学大学院医学研究科 発生成育小児医療学	武井修治	鹿児島大学医学部保健学科
高田英俊	九州大学大学院医学研究院周産期・ 小児医療学	野々山恵章	防衛医科大学校小児科学講座
		原 寿郎	福岡市立こども病院
		横田俊平	東京医科大学医学総合研究所小児難病部門

### 【ガイドライン作成グループ(研究班内)】 (50音順)

上松一永	信州大学大学院医学研究科感染防御学	高田英俊	九州大学大学院医学研究院周産期・ 小児医療学
井田弘明	久留米大学医学部呼吸器・神経・膠原病内科	武井修治	鹿児島大学医学部保健学科
伊藤秀一	横浜市立大学大学院医学研究科 発生成育小児医療学	西小森隆太	京都大学大学院医学研究科発達小児科学
今井耕輔	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 小児・周産期地域医療学講座	右田清志	国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター
大西秀典	岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学	宮前多佳子	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター
金兼弘和	東京医科歯科大学小児科	森臨太郎	国立成育医療研究センター研究所 政策科学研究部
金澤伸雄	和歌山県立医科大学皮膚科学	森尾友宏	東京医科歯科大学小児科
河合利尚	国立成育医療センター研究所 成育遺伝研究部	八角高裕	京都大学大学院医学研究科発達小児科学
川口鎮司	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター	谷内江昭宏	金沢大学医薬保健研究域医学系小児科学
神戸直智	関西医科大学皮膚科学	横田俊平	東京医科大学医学総合研究所小児難病部門

### 【ガイドライン作成グループ(研究班外)】 (50音順)

五十嵐中	東京大学大学院薬学系研究科医薬政策学	山本千晴	九州大学病院看護部
池田俊也	国際医療福祉大学大学院医療経営管理分野	患者	家族性地中海熱
岩田直美	あいち小児保健医療総合センター感染免疫科	患者母	クリオピリン関連周期熱症候群
川上 純	長崎大学大学院医歯学総合研究科 展開医療科学講座(第一内科)	患者	TNF 受容体関連周期性症候群
鈴木亮子	横浜市立大学病院薬剤部	患者母	メパロン酸キナーゼ欠損症
富板美奈子	千葉県こども病院アレルギー・膠原病科	患者	ブラウ (Blau) 症候群
山口賢一	聖路加国際病院リウマチ膠原病センター	患者母	ブラウ (Blau) 症候群

### 【システマティックレビューチーム】 (50音順)

大田えりか	国立成育医療研究センター研究所 政策科学研究部	芹澤優子	国立成育医療研究センター研究所 政策科学研究部
片岡智恵美	国立成育医療研究センター研究所 政策科学研究部	盛一享徳	国立成育医療研究センター研究所 政策科学研究部
河合朋樹	京都大学大学院医学研究科発達小児科学	森臨太郎	国立成育医療研究センター研究所 政策科学研究部
瀬川道和子	国立成育医療研究センター研究所 政策科学研究部		

(所属は作成当時のもの)

# 第1章

## ガイドラインについて

---

# 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

自己炎症性疾患は1999年にKastner, O'Shea, McDermottらにより提唱され、自然免疫を中心とした病態により炎症が惹起される疾患群であり、自己炎症疾患、自己炎症症候群とも呼ばれる。広義には自然免疫の過剰活性化を病態とする疾患の総称ととらえられ、全身型若年性特発性関節炎やBehçet's病などリウマチ性疾患から、2型糖尿病などまでが含まれており、幅の広い疾患を包括する。一方、狭義には自己炎症性疾患は自然免疫に関連した遺伝子の異常により発症する全身炎症性疾患であり、1つ1つの疾患の発症頻度は極めてまれである。

本診療ガイドラインで主に取り上げる狭義の自己炎症性疾患は、患者は全身炎症に伴う苦痛や臓器障害により生活の質が阻害される。かつては疾患特異的な治療法がほとんどなく、非ステロイド性抗炎症薬(nonsteroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs)や副腎皮質ステロイドなどの抗炎症薬に依存していたが、重症例では効果不十分であり、また副腎皮質ステロイドの長期使用による副作用が問題となっていた。近年になり、抗IL-1療法をはじめとした生物学的製剤の有効性が示され、その治療選択肢が広がりつつある。一方自己炎症性疾患は稀少疾患であることから、診療経験のある医療者が限定されており、診療水準の向上と標準化のためには診療ガイドラインが有用である。欧米でも自己炎症性疾患の診療ガイドラインが発行されているが、日本と欧米では人種、医療環境が異なるだけでなく、疾患の臨床像も異なることが知られている。したがって、欧米の診療ガイドラインを、そのままわが国に適用するべきではなく、わが国の自己炎症性疾患の臨床像と、診療事情に即した診療ガイドラインが必要である。

本診療ガイドラインは平成26～28年度の厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「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(研究代表者/平家俊男)において作成され、さらに日本小児リウマチ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2014」を参考にして推奨を作成した。具体的な手順として、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ムティックレビュー(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については診療に従事する医療者を対象とし、幅広い利用者が理解できるような内容と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加わった文献評価チームが行った。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、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、エビデンスの質のほか、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。このような手法を用いることによって、エビデンスに基づき、わが国の実情にも沿って、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、症例数は少ないなかで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。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、家族性地中海熱(familial Mediterranean fever：FMF)、クリオピリン関連周期熱症候群(cryopyrin-associated periodic syndrome：CAPS)、TNF受容体関連周期性症候群(TRAPS：TNF receptor-associated periodic syndrome)、メバロン酸キナーゼ欠損症(mevalonate kinase deficiency：MKD) (高IgD症候群(hyper IgD syndrome：HIDS)・メバロン酸尿症(mevalonic aciduria))、ブラウ症候群(Blau syndrome)・若年発症サルコイドーシス(early onset sarcoidosis：EOS)、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(自己炎症性疾患サイト：<http://aid.kazusa.or.jp/2013/>)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。
- ・本診療ガイドラインは，文献評価チームにより収集された2014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2016年8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」は平成26～28年度の厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「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(研究代表者/平家俊男)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、システム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森臨太郎や盛一亨徳をはじめとした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である研究協力者の河合朋樹が参加した。

### 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平成26～28年度の厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「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(研究代表者/平家俊男)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に対しては国立大学法人京都大学の規定に沿った会議参加に対する謝金を支払った。そのほか各構成員には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。

表1 本診療ガイドライン作成にあたった各組織の構成員

	氏名(50音順)	所属(作成当時)
統括委員長	平家俊男	京都大学大学院医学研究科発達小児科学
統括委員	伊藤秀一	横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学
	高田英俊	九州大学大学院医学研究院周産期・小児医療学
	武井修治	鹿児島大学医学部保健学科
	野々山恵章	防衛医科大学校小児科学講座
	原 寿郎	福岡市立こども病院
	横田俊平	東京医科大学医学総合研究所小児難病部門
	ガイドライン作成 グループ(研究班内)	上松一永(PFAPA 専門家)
井田弘明(TRAPS 専門家)		久留米大学医学部呼吸器・神経・膠原病内科
伊藤秀一		横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学
今井耕輔		東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科小児・周産期地域医療学講座
大西秀典(PFAPA 専門家)		岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学
金澤伸雄(ブラウ(Blau) 専門家)		和歌山県立医科大学皮膚科学
金兼弘和		東京医科歯科大学小児科
河合利尚		国立成育医療センター研究所成育遺伝研究部
川口鎮司		東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター
神戸直智(ブラウ(Blau) 専門家)		関西医科大学皮膚科学
高田英俊(CAPS 専門家)		九州大学大学院医学研究院周産期・小児医療学
武井修治 (ブラウ(Blau)・TRAPS 専門家)		鹿児島大学医学部保健学科
西小森隆太 (CAPS・MKD・TRAPS 専門家)		京都大学大学院医学研究科発達小児科学
右田清志(FMF 専門家)		国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター
宮前多佳子		東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター
森臨太郎(疫学 専門家)		国立成育医療研究センター研究所政策科学研究部
森尾友宏		東京医科歯科大学小児科
八角高裕		京都大学大学院医学研究科発達小児科学
谷内江昭宏(FMF 専門家)		金沢大学医薬保健研究域医学系小児科学
横田俊平(CAPS 専門家)		東京医科大学医学総合研究所小児難病部門

ガイドライン作成グループ(研究班外)		
リウマチ専門医	岩田直美	あいち小児保健医療総合センター感染免疫科
	川上 純	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座(第一内科)
	冨板美奈子	千葉県こども病院アレルギー・膠原病科
	山口賢一	聖路加国際病院リウマチ膠原病センター
医療経済専門家	五十嵐中	東京大学大学院薬学系研究科医薬政策学
	池田俊也	国際医療福祉大学大学院医療経営管理分野
薬剤師	鈴木亮子	横浜市立大学病院薬剤部
看護師	山本千晴	九州大学病院看護部
患者・患者家族	患者	家族性地中海熱
	患者母	クリオピリン関連周期熱症候群
	患者	TNF受容体関連周期性症候群
	患者	ブラウ(Blau)症候群
	患者母	ブラウ(Blau)症候群
	患者母	メバロン酸キナーゼ欠損症
システマティック レビューチーム	大田えりか	国立成育医療研究センター研究所政策科学研究部
	片岡智恵美	国立成育医療研究センター研究所政策科学研究部
	河合朋樹	京都大学大学院医学研究科発達小児科学
	瀬川道和子	国立成育医療研究センター研究所政策科学研究部
	芹澤優子	国立成育医療研究センター研究所政策科学研究部
	森臨太郎	国立成育医療研究センター研究所政策科学研究部
	盛一享徳	国立成育医療研究センター研究所政策科学研究部



## 重要臨床課題・アウトカムとクリニカルクエスト

### 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、疾患の解説書(本ガイドライン第2章の「I 疾患の解説」にあたる)の原案をまず作成し、これを参考資料として、ガイドライン作成グループにて討論した。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「FMFの治療」、「CAPSの治療」、「TRAPSの治療」、「ブラウ(Blau)症候群の治療」、「MKD(HIDS・メバロン酸尿症)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、人間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。この重要臨床課題を決定するにあたり、パイロット研究として除外項目を含めず、各疾患の疾患名のみでPubMedで文献検索を行ったところ、患者数の多いFMFで約2,000件、そのほかの疾患で1,000件以内であることから、その後の候補文献の1次スクリーニング、2次スクリーニングを行えば、十分文献評価可能な文献数であると判断した。なお、各疾患の治療全般とは別に、「妊婦におけるコルヒチン治療」という重要臨床課題を別に作成した。この理由はFMFの第1選択はコルヒチンであり、海外では妊婦に対しても有益性が上回るという観点から推奨されているが、この時点ではわが国においてコルヒチンの添付文書において妊婦への使用が禁忌となっていた。このような当時の情勢から別課題としてこの「妊婦におけるコルヒチン治療」を採用した。

### アウトカムの抽出

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は、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。

討論に続いて、アウトカムの最終選定作業を行った。各アウトカム項目について、1～9の点数(7～9;意思決定として重大, 4～6;意思決定には重要だが重大ではない, 1～3;患者には重要でない)をつけ、「重大(7～9点)」または「重大ではないが重要(4～6点)」と選択された項目から、上位最大10個をアウトカムとして採用することとした。アウトカムの採用の承認は作成グループにおける意志決定法の原則に則り、全体の70%以上の賛成を承認要件としたが、採用されたすべてのアウトカムに関して、参加者全員からの賛成が得られた。最終的に採用されたアウトカムを表2に示す。

表2 採用されたアウトカムと重要性

重要臨床課題	採用されたアウトカム	
	重大	重大でないが重要
FMFの治療	<ul style="list-style-type: none"> <li>・発作の抑制</li> <li>・成長・発達の改善</li> <li>・QOLの改善</li> <li>・アミロイドーシスの予防</li> <li>・コルヒチンの有害事象</li> <li>・抗IL-1療法による有害事象</li> <li>・抗TNF療法による有害事象</li> <li>・副腎皮質ステロイド全身投与による有害事象</li> <li>・サリドマイドの有害事象</li> </ul>	なし
CAPSの治療	<ul style="list-style-type: none"> <li>・全身炎症症状・所見(発熱, CRP上昇など)の改善</li> <li>・成長・発達の改善</li> <li>・QOLの改善</li> <li>・難聴進行の抑制</li> <li>・中枢神経症状の改善</li> <li>・アミロイドーシス進行の抑制</li> <li>・抗IL-1療法による有害事象</li> <li>・副腎皮質ステロイド全身投与による有害事象</li> </ul>	なし
TRAPSの治療	<ul style="list-style-type: none"> <li>・全身炎症症状・所見(発熱, CRP上昇など)の改善</li> <li>・成長・発達の改善</li> <li>・QOLの改善</li> <li>・アミロイドーシス進行の抑制</li> <li>・副腎皮質ステロイド全身投与による有害事象</li> <li>・抗IL-1療法による有害事象</li> <li>・エタネルセプトによる有害事象</li> </ul>	なし
ブラウ(Blau)症候群の治療	<ul style="list-style-type: none"> <li>・全身炎症症状・所見(発熱, CRP上昇など)の改善</li> <li>・視力の維持</li> <li>・成長・発達の改善</li> <li>・QOLの改善</li> <li>・関節変形・拘縮の予防</li> <li>・副腎皮質ステロイド全身投与による有害事象</li> <li>・MTX内服の有害事象</li> <li>・抗TNF療法による有害事象</li> </ul>	・副腎皮質ステロイド点眼による有害事象
MKD(HIDS・メバロン酸尿症)の治療	<ul style="list-style-type: none"> <li>・全身炎症症状・所見(発熱, CRP上昇など)の改善</li> <li>・成長・発達の改善</li> <li>・QOLの改善</li> <li>・関節症状の軽減</li> <li>・アミロイドーシス進行の抑制</li> <li>・抗IL-1療法による有害事象</li> <li>・副腎皮質ステロイドによる有害事象</li> <li>・抗TNF療法による有害事象</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・消化器症状の軽減</li> <li>・HMG-CoA還元酵素阻害剤の有害事象</li> </ul>

(次頁へつづく)

PFAPAの治療	<ul style="list-style-type: none"> <li>・発熱発作日数の減少</li> <li>・QOLの改善</li> <li>・シメチジンによる有害事象</li> <li>・副腎皮質ステロイドによる有害事象</li> <li>・扁桃摘出術による有害事象</li> <li>・抗IL-1療法による有害事象</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・抗ロイコトリエン拮抗薬による有害事象</li> <li>・コルヒチンによる有害事象</li> <li>・漢方薬による有害事象</li> </ul>
妊婦におけるコルヒチン治療	<ul style="list-style-type: none"> <li>・疾患に伴う合併症の抑制</li> <li>・コルヒチンによる有害事象</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・疾患活動の抑制</li> </ul>

## クリニカルクエスチョン(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チョン(CQ)を作成した。

**CQ1：FMFの各治療(コルヒチン、抗IL-1療法、抗TNF療法、サリドマイド、副腎皮質ステロイド)の推奨は？**

**CQ2：CAPSの各病型の各治療(抗IL-1療法、副腎皮質ステロイド投与)の推奨は？**

**CQ3：TRAPSの各治療(副腎皮質ステロイド、抗IL-1療法、エタネルセプト)の推奨は？**

**CQ4：ブラウ(Blau)症候群/EOSにおける各治療(副腎皮質ステロイドの全身投与・局所投与、MTX、抗TNF療法)の推奨は？**

**CQ5：MKD(HIDS・メバロン酸尿症)の各治療(HMG-CoA還元酵素阻害剤、副腎皮質ステロイド、抗IL-1療法、抗TNF療法)の推奨は？**

**CQ6：PFAPAの各治療(シメチジン、ロイコトリエン拮抗薬、コルヒチン、発作時副腎皮質ステロイド、扁桃摘出術、抗IL-1療法、漢方薬)の推奨は？**

**CQ7：妊婦におけるコルヒチンの推奨は？**

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を採用するかであるが、原則的には、診療ガイドラインで答える必要がある治療がCQとして採用される。この点を考慮のうえ、候補となる可能性のあるすべての治療をあげ、それぞれ70%以上の賛成で採用とした(表3)。候補となる治療は平成24～25年度の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」班(研究代表者/平家俊男)において作成された、自己炎症性疾患診療フローチャートに記載されている治療に加え、本診療ガイドライン作成グループのパネルから情報を収集した。

原則サブCQ作成の段階では候補治療は採用する方針とし、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。

なお、この討議においてCQ7：妊婦におけるコルヒチン治療に関しては当時、わが国では禁忌であるという情勢を鑑みて、文献評価によるエビデンスの集積は行うが、本診療ガイドラインにおいて1つのCQおよび推奨として取り扱わず、FMFにおけるサブCQ：FMFの各治療の推奨は？(コルヒチン)に統合することとした。



表3 採用されたCQとサブCQ

疾患	採用されたCQとサブCQ
FMF	<p>CQ1：FMFの各治療(コルヒチン, 抗IL-1療法, 抗TNF療法, サリドマイド, 副腎皮質ステロイド)の推奨は？</p> <p>サブCQ1：コルヒチン</p> <p>サブCQ2：抗IL-1製剤(カナキヌマブ)</p> <p>サブCQ3：抗TNF製剤</p> <p>サブCQ4：副腎皮質ステロイド全身投与</p> <p>サブCQ5：サリドマイド</p> <p>サブCQ6：その他の治療</p>
CAPS	<p>CQ2：CAPSの各病型の各治療(抗IL-1療法, 副腎皮質ステロイド投与)の推奨は？</p> <p>サブCQ1：抗IL-1製剤(カナキヌマブ)</p> <p>サブCQ2：副腎皮質ステロイド全身投与</p>
TRAPS	<p>CQ3：TRAPSの各治療(副腎皮質ステロイド, 抗IL-1療法, エタネルセプト)の推奨は？</p> <p>サブCQ1：副腎皮質ステロイド全身投与</p> <p>サブCQ2：抗IL-1製剤(カナキヌマブ)</p> <p>サブCQ3：抗TNF製剤(エタネルセプト)</p>
ブラウ(Blau)症候群	<p>CQ4：ブラウ(Blau)症候群における各治療(副腎皮質ステロイドの全身投与・局所投与, MTX, 抗TNF療法)の推奨は？</p> <p>サブCQ1：副腎皮質ステロイド全身投与および局所投与</p> <p>サブCQ2：MTX</p> <p>サブCQ3：抗TNF製剤</p>
MKD(HIDS・メバロン酸尿症)	<p>CQ5：MKD(HIDS・メバロン酸尿症)の各治療(HMG-CoA還元酵素阻害剤, 副腎皮質ステロイド, 抗IL-1療法, 抗TNF療法)の推奨は？</p> <p>サブCQ1：副腎皮質ステロイド全身投与</p> <p>サブCQ2：スタチン(HMG-CoA還元酵素阻害剤)</p> <p>サブCQ3：抗IL-1製剤(カナキヌマブ)</p> <p>サブCQ4：抗TNF製剤</p> <p>サブCQ5：造血幹細胞移植</p>
PFAPA	<p>CQ6：PFAPAの各治療(シメチジン, ロイコトリエン拮抗薬, コルヒチン, 発作時副腎皮質ステロイド, 扁桃摘出術, 抗IL-1療法, 漢方薬)の推奨は？</p> <p>サブCQ1：発熱発作時プレドニゾロン内服</p> <p>サブCQ2：シメチジン予防内服</p> <p>サブCQ3：扁桃摘出術</p> <p>サブCQ4：ロイコトリエン拮抗薬予防内服</p> <p>サブCQ5：コルヒチン予防内服</p> <p>サブCQ6：漢方薬</p>
妊婦におけるコルヒチン	<p>CQ1：FMFの各治療(コルヒチン, 抗IL-1療法, 抗TNF療法, サリドマイド, 副腎皮質ステロイド)の推奨は？の「サブCQ1：コルヒチン」に統合</p>

## 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での論文採用基準

システマティックレビュー(SR)に先だって、SRチームで論文の採用基準を検討し、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4に示す(各疾患のスコープはP98～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1)。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1)。

この流れにおいて、SR対象となる文献はFMF、CAPS、TRAPS、ブラウ(Blau)症候群、MKD、PFAPA、妊婦へのコルヒチン、それぞれに関して、表5に示した数に絞り込まれた。

表4 スコープに記載された論文検索手順

エビデンスの検索	<p>1) エビデンスタイプ          既存の診療ガイドライン、SR/MA論文、個別研究論文を、この順番の優先順位で検索する。優先順位の高いエビデンスタイプで十分なエビデンスが見いだされた場合は、そこで検索を終了してエビデンスの評価と統合に進む。個別研究論文としては、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験、観察研究を検索の対象とする。</p> <p>2) データベース          個別研究論文については、Medline, Embase, Cinahl          SR/MA論文については、Medline, The Cochrane Library          既存の診療ガイドラインについては、Guideline International NetworkのInternational Guideline Library, 米国AHRQのNational Guideline Clearinghouse</p> <p>3) 検索の基本方針          介入の検索に際しては、PICOフォーマットを用いる。PとIの組み合わせが基本で、ときにCも特定する。Oについては特定しない。</p> <p>4) 検索対象期間          すべてのデータベースについて、2014年12月末まで、The Cochrane Libraryは、2014 issue 12まで</p>
文献の選択基準・除外基準	<p>採用条件を満たすCPG、SR論文が存在し、以下の1)～3)の条件をすべて満たす場合はその研究を第1選択とする。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 当該文献の質が十分に高い</li> <li>2) 検索時点での最新の研究まで含めた評価が行われている</li> <li>3) 当該文献とCQのPICOが一致する</li> </ol> <p>それ以外の場合には、個別研究論文を対象として<i>de novo</i>でSRを実施する。<i>de novo</i> SRでは、採用条件を満たすRCTを優先して実施する。採用条件を満たすRCTがない場合には観察研究を対象とする。採用条件を満たす観察研究がない場合は、SRは実施しない。</p>
エビデンスの評価と統合の方法	<p>エビデンス総体の強さの評価は、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き2014」の方法に基づく。エビデンス総体の統合は、質的な統合を基本とし、適切な場合は量的な統合も実施する。</p>

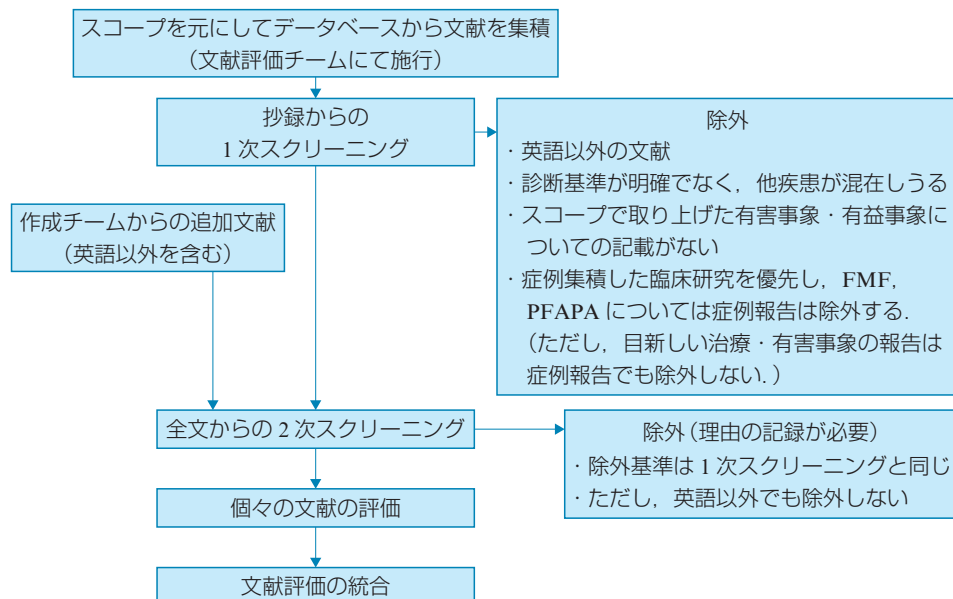


図1 システマテックレビュー対象文献の絞り込みと文献評価の流れ

表5 文献検索, およびスクリーニングで候補となった文献数

	FMF	CAPS	TRAPS	Blau	MKD	PFAPA	妊婦へのコルヒチン
文献検索	2121	812	728	459	811	421	719
1次スクリーニング後	55	29	49	17	35	31	17
2次スクリーニング後	46	29	39	13	31	26	12

FMF：家族性地中海熱，CAPS：クリオピリン関連周期熱症候群，TRAPS：TNF受容体関連周期性症候群，Blau：ブラウ(Blau)症候群，MKD：メパロン酸キナーゼ欠損症，PFAPA：PFAPA症候群

## 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」については本研究班の分担研究者であり、本診療ガイドラインにおけるSRチームに属する森臨太郎らが編集に携わった『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て作成した(表7)<sup>1)</sup>。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2014」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、前方視の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とした推奨とした。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。

推奨を決定するまでに、2回の会議とメールによる定期的な意見収集にて推敲を重ねた。最終的に推奨の作成対象となる採用されたサブCQのうち、FMFのサブCQ5「サリドマイド」および、

**表6** 構造化抄録の項目

英語タイトル	対象者(P)
著者名	曝露要因(E or I 介入・危険因子/対照 C)
雑誌名；巻：頁	主なアウトカム評価(O エンドポイント)
日本語タイトル	結果
目的	結論
研究デザイン	コメント
セッティング	構造化抄録作者名

**表7** 根拠の確かさ 「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」における基準を用いた研究のクラス分け

研究デザインと質	質が高く、そのまま利用可能な研究	利用可能だが、注意が必要な研究	質やその他の理由で利用不能な研究
ランダム化比較試験あるいはランダム化比較試験のシステマティックレビュー	1++	1+	1-
非ランダム化比較試験あるいはそれ以外の比較観察研究	2++	2+	2-
症例集積研究・症例報告あるいは学会などからの専門家意見	3++	3+	3-

根拠の確かさ(根拠になる情報の確かさ・強さを示すものであり、重症度を示すものではない)

研究のクラス分け	根拠の確かさ
1++	A
1+, 2++, 2+	B
3++, 3+	C

研究の質が「-」の場合は推奨策定の上で参考にしな

(藤村正哲. 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 : vii)

PFAPAにおけるCQ6「漢方薬」に関しては推奨策定の上で参考になる文献が存在せず、推奨を作成することができなかった。このため、この2つの治療に関しては今回の診療ガイドライン作成において得られた知見を疾患の解説に記載するにとどめた。残りのサブCQに関しては推奨を作成し、平成29年2月3日における本診療ガイドライン作成グループ会議において、決定したすべての推奨に関して95%以上の賛成(賛成しなかった人はいずれも1人以下)を得て承認を受けた(推奨の承認基準は診療ガイドライン作成グループ参加者の70%以上)。賛成しなかったパネリストのその理由はすべて、「あまり行われていない(必要とされていない)治療なので推奨を作成しなくてよい」というものであり、その推奨に強く反対する意見はなかった。

## 文献

- 1) 藤村正哲. 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 : vii



# 第2章

## 疾患の解説と推奨

---

## A

## 家族性地中海熱

## I 疾患の解説

## 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<sup>1,2)</sup>。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<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>。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家系も報告されている。MEFV遺伝子の同定後、わが国においても多数のFMF症例が報告されている<sup>5-9)</sup>。

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「本邦における家族性地中海熱の実態調査」班(研究代表者/右田清志)による全国調査が行われ、その臨床像が解析された結果、わが国のFMF症例は発症年齢が $18.2 \pm 14.3$ 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。おもな症状は、発熱:97.5%、腹膜炎症状(腹痛):65.8%、胸膜炎症状(胸痛):37.8%、関節炎: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<sup>6)</sup>。

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<sup>10)</sup>、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)<sup>6-9)</sup>。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、漿膜炎症状が典型的でなく(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の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、おも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<sup>6-9)</sup>。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わずかであり、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遺伝子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(apoptosis-associated, speck-like protein containing a caspase recruitment domain)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(interleukin)-1 $\beta$ やIL-18の産生に至ることが知られていた<sup>11)</sup>。最近Rho GTPaseの下流に存在するPKN(protein kinase N1)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ことが報告されている。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<sup>12)</sup>。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、このことが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

### (1) 症状

#### ①発症時期

FMFの発症時期に性差はなく、60～70%が10歳以下、90%が20歳以下で発症する。わが国では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。

#### 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週間ごとが典型的である。感染や外傷、ストレスなどが発作の引き金になることもあり、女性患者では約半数が生理周期に一致する。

#### ③腹膜炎症状(腹痛)

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。

#### ④胸膜炎症状(胸痛)

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ほか、胸水の貯留を認めることもある。

#### ⑤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、わが国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ことが多く、基本的に非破壊性であるが、一部の症例では遷延することもある。

#### ⑥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ことがあり、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こともあり、まれに無菌性の髄膜炎を発症することもある。

### (2) 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(serum amyloid A:SAA)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ない。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<sup>10)</sup>。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。

これらの事情を考慮しわが国の症例の臨床的特徴を踏まえた診断基準が「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(図)<sup>13)</sup>。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こととなるが、どのような症状までを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、など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(わが国では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(E148Q、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、海外に比べてわが国の健常人が高率に保有している変異であることに注意が必要である<sup>8,9)</sup>。

わが国の健常人105例を対象とした解析に於けるそれぞれのアレル頻度は、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こととなり、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。したがって、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<sup>14)</sup>。また、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ことはいうまでもない。

## 治療の概要

副腎皮質ステロイドは基本的に無効である。大多数の症例でコルヒチンが奏効する。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。発作に対してはおもに非ステロイド性抗炎症薬(nonsteroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs)が用いられるが、激しい疼痛に対しては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製剤、抗TNF(tumor necrosis factor)製剤による抗サイトカイン療法のほか、IFN(interferon)- $\alpha$ 、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II 推奨を参照されたい。

\*これまでのFMFに関する臨床的エビデンスは、ほぼすべてがTel-Hashomer criteriaによる診断例に関して報告されたものであり、わが国の診断基準における非典型例に関するエビデンスは皆無と

## [必須項目]

12時間から72時間続く38℃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。発作間欠期にはこれらが消失する。

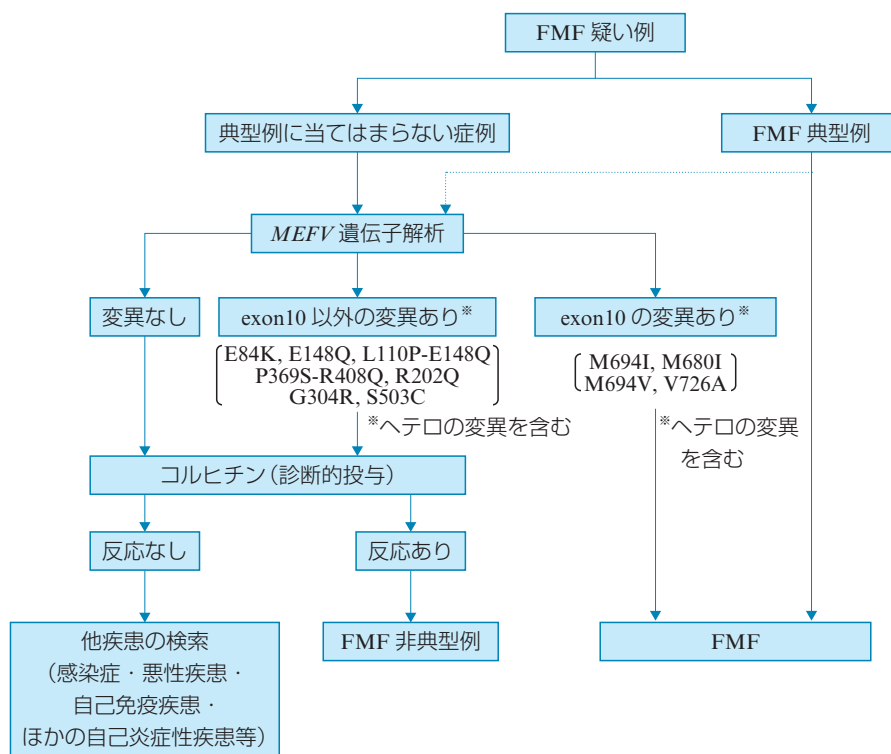
## [補助項目]

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症例(繰り返す発熱のみ、補助項目の1項目以上のみを有するなど)については、フローチャートに従い診断する。ただし、感染症、悪性疾患、自己免疫疾患、ほかの自己炎症性疾患などの発熱の原因となる疾患を除外する。



## 図 FMFの診断基準

(「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. 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. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業 2015)

いわざるをえない。つまり、FMF非典型例に関して根拠をも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

### (1) コルヒチン

成人：1日0.5～1.5 mgを1～2回に分けて経口内服

小児：1日0.01～0.03 mg/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、副作用に注意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

## (2) カナキマブ

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

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

FMF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(cryopyrin-associated periodic syndrome：CAPS)、FMF、TNF受容体関連周期性症候群(TNF receptor-associated periodic syndrome：TRAPS)またはメバロン酸キナーゼ欠損症(mevalonate kinase deficiency：MKD)(高IgD症候群(hyper IgD syndrome：HIDS)、メバロン酸尿症)について十分な知識をも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。わが国の症例にお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、発作が抑制できない症例にお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。

## 社会保障

家族性地中海熱の疾患名で小児慢性特定疾病、指定難病(266)に選定されている。指定難病の助成対象となる重症例は平成29年9月時点で、①コルヒチンが無効または不耐であり、かつ発熱発作頻回例、②アミロイドーシス合併例、である。詳細は難病情報センターのサイト(<http://www.nanbyou.or.jp/>)を参照されたい。

## 文献

- 1) Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med* 1945 ; 23 : 1-21.
- 2) Brick IB, Cajigas M. Benign paroxysmal peritonitis — Surgical and histologic findings. *New Engl J Med* 1951 ; 244 : 786-790.
- 3) Centola M, Chen X, Sood R, et al. Construction of an approximately 700-kb transcript map around the familial Mediterranean fever locus on human chromosome 16p13.3. *Genome Res* 1998 ; 8 : 1172-1191.
- 4) French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997 ; 17 : 25-31.
- 5) Tomiyama N, Higashiuetsuo Y, Oda T, et al. *MEFV* mutation analysis of familial Mediterranean fever in Japan. *Clin Exp Rheumatol* 2008 ; 26 : 13-17.
- 6) 「家族性地中海熱の病態解明と治療方針の確立」研究班. 家族性地中海熱の病態解明と治療方針の確立. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業, 2011.
- 7) Migita K, Uehara R, Nakamura Y, et al. Familial Mediterranean fever in Japan. *Medicine (Baltimore)* 2012 ; 91 : 337-343.
- 8) Migita K, Ida H, Moriuchi H, et al. Clinical relevance of *MEFV* gene mutations in Japanese patients with unexplained fever. *J Rheumatol* 2012 ; 39 : 875-877.
- 9) Migita K, Agematsu K, Yazaki M, et al. Familial Mediterranean fever : genotype-phenotype correlations in Japanese patients.

- Medicine (Baltimore) 2014 ; 93 : 158-164.
- 10) Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997 ; 40 : 1879-1885.
  - 11) Xu H, Yang J, Gao W, et al. Innate immune sensing of bacterial modifications of Rho GTPases by the Pyrin inflammasome. *Nature* 2014 ; 513 : 237-241.
  - 12) Park YH, Wood G, Kastner DL, et al. Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nat Immunol* 2016 ; 17 : 914-921.
  - 13) 「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. 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. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業, 2015.
  - 14) Giancane G, Ter Haar NM, Wulffraat N, et al. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum* 2015 ; 74 : 635-641.

## II 推奨

### 推奨となる治療の導入にあたって

家族性地中海熱の診療において特に重要なアウトカムは発作の抑制とアミロイドーシスの予防であり、小児においてはこれに成長・発達の改善も含まれる。これらのアウトカムを第1選択であるコルヒチンを中心とした治療を用いて改善させることが診療の骨幹となる。一方で、いずれの治療も患者によって効果不十分である場合や、有害事象が問題となる場合がある。特に生物学的製剤や疾患適応のない治療に関しては、安全面や経済的負担にも十分に配慮する必要がある。このため、家族性地中海熱の診療にあたっては本診療ガイドラインの各推奨について解説を含めて十分に理解する必要がある。

### CQ 1 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)の推奨は?

#### サブCQ① FMFに対するコルヒチンの推奨は?

#### 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比較試験(RCT)結果が報告され、コルヒチンがFMFの発作を予防することが示された。1980年代からは、比較的長期間にわたって多数例の経過を観察した研究結果が報告されはじめ、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遺伝子が報告され、2000年以降になるとMEFV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はじめ、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。わが国の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<sup>1)</sup>、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<sup>2)</sup>。

## 科学的根拠

### (1) 短期的発作予防効果に関する研究<sup>3~5)</sup>

3件のRCTに関する報告がなされており(投与量は0.6 mg/回×3回/日, または0.5 mg/回×2回/日), すべ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1件の研究では軽減化が報告されているが, 1件では変化がな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) 長期的効果およ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。コルヒチンを投与した1,070例のFMF患者を4~11年にわた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例のうち, 2年以上怠薬したことがあるグループにおける尿蛋白総出現率は9年間で48.9%, 無怠薬グループは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例(86例は蛋白尿期, 9例はネフローゼ期, 15例は尿毒症期)では8例が途中死亡(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例の患者群では怠薬は1例のみに認められ, この患者は透析が必要となっていた。無怠薬の85例中12例でネフローゼや尿毒症が出現し, このうち9例は末期腎不全となった。残り68例では安定しており, 5例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例では腎機能が廃絶していた<sup>6)</sup>。

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例(男性23例, 女性22例)の研究では, コルヒチン投与量は1.0 mg/日(17例), 1.5 mg/日(17例), 2.0~3.0 mg/日(11例)であり, 32例(72%)が反応良好, 7例が部分反応, 6例が反応不良であった(ただし, 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。副作用は軽症であり投薬の中止を必要とするものはなかった。小児患者の成長は正常範囲であり, 尿蛋白所見の悪化はなかった。無精子症が1例存在し, 3例が流産を経験, 1例が不妊であったが, コルヒチンとの関連性は証明されなかった。11例の女性が妊娠中にコルヒチンを内服したが, 15人の正常児を満期出産していた<sup>7)</sup>。

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例(男性177例, 女性173例)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%で部分寛解が得られていた。17例はコルヒチン2 mg/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年間にわたり内服を継続し, アミロイドーシスの発症を認めていない。報告時点で40%が1 mg/日, 25%が1.5 mg/日, 35%が2 mg/日のコルヒチン内服をしていた。副作用はほとんどの症例で軽微であり, 下痢と悪心が多かった。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, このうち顆粒球減少をきたした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例のうち, 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年生まれ)と比較し, コルヒチン治療を受けた患者(1966~1970年生まれ)の身長は高く, 正常により近づいていた。女性で6例に深刻な不妊がみられたが, 男性では認めなかった。24例の男性が結婚し19例が正常な子どもをもうけていた。95例の既婚女性のうち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カ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<sup>8)</sup>。

### (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ほとんどである。

FMFで高頻度に認められる4つの*MEFV* 遺伝子型を有する108例(M694Vホモ：30例、V726Aホモ：21例、M694V/V726A：32例、E148Q/M694V：25例)のFMF患者における検討では、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・発作重症度はすべてM694Vホモで高く、コルヒチンの必要量も多かった<sup>9)</sup>。

222例のFMF患者の*MEFV* 変異(M694V, M694I, M680I, V726A, E148Q, R761H)を調べ、(A) M694Vをホモでもつ患者、(B)ヘテロでもつ患者、(C)もたない患者の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<sup>10)</sup>。

102例の小児期発症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(Group 1：46名)、ヘテロM694V接合患者(Group 2：34名)、その他の患者(Group 3：22名)に分けて、臨床像・治療反応性など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。遺伝子型グループ間で重症度に統計学的な差はなかった。全体の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例にお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、遺伝子型グループ間で差は認められなかった。11例に蛋白尿、9例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Group 1に多く(8例)、phenotype II患者もGroup 1に多かった<sup>11)</sup>。

### (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例の小児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カ月)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。年齢ごと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/日、6～10歳：0.03±0.01 mg/kg/日、11～15歳：0.03±0.01 mg/kg/日、16～20歳：0.02±0.0 mg/kg/日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/m<sup>2</sup>/日、6～10歳：1.19±0.03 mg/m<sup>2</sup>/日、11～15歳：0.84±0.20 mg/m<sup>2</sup>/日、16～20歳：0.78±0.05 mg/m<sup>2</sup>/日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。悪心が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<sup>12)</sup>。

小児FMF患者30例(男児19例、女児11例、2例にM694V, V726A, M608Iの3遺伝子変異の存在のみが検査され、15例はM694Vホモ接合体、5例はM694Vヘテロ接合体、2例はM694V/V726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、治療開始前後のいずれにおいても15例のM694Vホモ接合体患者群と5例のM694Vヘテロ接合体患者群との間に疾患重症度や成長パラメータ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<sup>13)</sup>。

156例(男児76例、女児80例)の小児FMF患者(うち137例にM694V, M694I, V726A, M608I, K695R, E148Qのみ検査施行)において、3歳以下発症群(Group I：83例)とそれ以上の年齢での発症群(Group II：73例)での臨床像を比較した検討では、145例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で有意に長く、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<sup>14)</sup>。

### (5) わが国のFMF患者に関する研究

わが国における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、1,380病院(61.3%)が返答し、170例が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、日本における推定患者数は292名であった。170名中の122例とサーベイ後に新たに診断された12例を加えた134例(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例(25.4%)は10歳未満、50例(37.3%)は10代、50例(37.3%)は20歳以降で発症していた。99名には家族歴がなく、おもな症状は発熱128例:95.5%、腹痛84例:62.7%、胸痛48例:35.8%、関節炎42例:31.3%、丹毒様紅斑10例:7.5%、アミロイドーシス5例: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, およびM694I/E148Q/L110P(2例)であった。コルヒチンは132例に投与され、122例(91.8%)に有効であり、必要量の平均は0.89 mgと少なめであった。126例に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。まれな変異としてM680I, G304R, R202Q, E84Kもヘテロ接合体として認められた。exon10変異(M694I, M680I)は67例(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遺伝子変異の有無により、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<sup>1)</sup>。

2003~2012年に単一施設においてTel-Hashomer criteriaからFMFを疑われた202例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例(他疾患と考えられた17例は除外)であり、69例はMEFV遺伝子に変異を認めなかった。変異を有する116例中70例(60.3%)がコルヒチン治療(平均0.8mg/日)を受け、91.4%に発作の消失または減少を認めた。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<sup>15)</sup>。

## 解説

多くの後方視的研究が施行されており、すべ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の変異をホモ接合体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ことが示されているが、そのほか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1.0 mg/日以上、重症例では1.5 mg/日以上の使用で有効性が向上すること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まれである。小児の成長に対する影響の評価でも、成長阻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。

わが国からは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0.8~0.9 mg/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の変異を有する患者の割合が少ないことと関連していると思われる。

すべての報告はコルヒチンによるFMFの発作，およ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ほとん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．すべての研究はFMFの診断をTel-Hashomer criteriaによって行っており，わが国の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よいと思われる．一方，非典型例にはTel-Hashomer criteriaを満たさない症例が含まれ，文献的なエビデンスは適用できない．ただし，重篤な副作用がまれであること，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ことを考慮すると，非典型例に対してもコルヒチンの使用が推奨される．

なお，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，報告例のほとんどは抗IL-1療法中もコルヒチンを継続していることより，不耐例を除きコルヒチンの継続が勧められる．

## 文献

- 1) Migita K, Uehara R, Nakamura Y, et al. Familial Mediterranean fever in Japan. *Medicine (Baltimore)* 2012; 91 : 337-343.
- 2) Migita K, Ida H, Moriuchi H, et al. Clinical relevance of *MEFV* gene mutations in Japanese patients with unexplained fever. *J Rheumatol* 2012; 39 : 875-877.
- 3) Zemer D, Revach M, Pras M, et al. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1974; 291 : 932.
- 4) Dinarello CA, Wolff SM, Goldfinger SE, et al. Colchicine therapy for familial Mediterranean fever. A double-blind trial. *N Engl J Med* 1974; 291 : 934.
- 5) Goldstein RC, Schwabe AD. Prophylactic colchicine therapy in familial Mediterranean fever. A controlled, double-blind study. *Ann Intern Med* 1974; 81 : 792-794.
- 6) Zemer D, Pras M, Sohar E, et al. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1986; 314 : 1001-1005.
- 7) Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine prophylaxis in familial Mediterranean fever : reappraisal after 15 years. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 20 : 241-246
- 8) Zemer D, Livneh A, Danon YL, et al. Long-term colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1991; 34 : 973-977.
- 9) Shinar Y, Livneh A, Langevitz P, et al. Genotype-phenotype assessment of common genotypes among patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 2000; 27 : 1703-1707.
- 10) Soylemezoglu O, Arga M, Fidan K, et al. Unresponsiveness to colchicine therapy in patients with familial Mediterranean fever homozygous for the M694V mutation. *J Rheumatol* 2010; 37 : 182-189.
- 11) Duşunsel R, Dursun I, Gündüz Z, et al. Genotype-phenotype correlation in children with familial Mediterranean fever in a Turkish population. *Pediatr Int* 2008; 50 : 208-212.
- 12) Ozkaya N, Yalçinkaya F. Colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 2003; 22 : 314-317.
- 13) Zung A, Barash G, Zadik Z, et al. Familial Mediterranean fever and growth : effect of disease severity and colchicine treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19 : 155-160.
- 14) Yalçinkaya F, Ozcakar ZB, Tanyildiz M, et al. Familial Mediterranean fever in small children in Turkey. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29 : S87-90.
- 14) Kishida D, Nakamura A, Yazaki M, et al. Genotype-phenotype correlation in Japanese patients with familial Mediterranean fever : differences in genotype and clinical features between Japanese and Mediterranean populations. *Arthritis Res Ther* 2014; 16 : 439.

## サブCQ② FMFに対する抗IL-1製剤(カナキマブ)の推奨は？

## 推奨

- ・ FMF 典型例に対するカナキマブの使用は、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 非典型例に対するカナキマブの使用は、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**

## 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、発作間欠期には炎症が消失する場合がほとんどであるため、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のホモ接合体のよう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ほとんど認められなかったが、ここ10年ほど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ようになった。わが国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 $\beta$ モノクローナル抗体であるカナキマブ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ため、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、カナキマブ、およびリロナセプトの3剤に関して報告があり、ほとんどが症例報告や症例シリーズ報告、およ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症例シリーズ報告も複数存在している。

## (1) アナキンラに関する研究

コルヒチン不応性(2 mg/日投与でも月2回以上の発作が認められる)の6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)は、エタネルセプト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<sup>1)</sup>。

French pediatric and adult rheumatologists societiesのメーリングリストにて集められた7例に関する研究では、6例でアナキンラが使用されており(うち1例は後にカナキマブに変更)、全例で有効であった。同研究では過去の文献報告8例についてもまとめており、6例で発作が消失したが2例では部分寛解にとどまっていた<sup>2)</sup>。

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例はカナキマブを投与され全例で有効)<sup>3)</sup>。

## (2) カナキヌマブに関する研究

exon10 遺伝子変異を有しコルヒチン抵抗性(1.5 mg/日以上で月1回以上の発作が数カ月にわたり認められる)の患者に対するオープンラベル試験では、9例に対してカナキヌマブ投与(150 mgを4週ごとに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カ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<sup>4)</sup>。

コルヒチン不応の小児FMF患者7例(M694V/M694V:5例, M694V/V726A:1例, M694V/M680I:1例)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<sup>5)</sup>。

## (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カ月間に月1回以上の発作あり)のFMF患者12例に対するRCT(2.2 mg/kg, 最高160 mg/週を3カ月×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、不応例のうち2例は非典型的な遺伝子変異(A776SとR329H)を有していた<sup>6)</sup>。

## 解説

アナキンラとカナキヌマブに関しては症例シリーズ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。症例数は少ないがいず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。

ただし、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、対象のほとんどはM694VなどMEFV遺伝子のexon10変異を有する症例である。また、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。このため、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、感染症などのリスクを考慮したうえでの慎重な使用が推奨される。抗IL-1療法のなかでは、カナキヌマブが、わが国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月より保険適用となっている。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、わが国の診断基準における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。

## 文献

- 1) Ozen S, Bilginer Y, Aktay Ayaz N, et al. Anti-interleukin 1 treatment for patients with familial Mediterranean fever resistant to colchicine. *J Rheumatol* 2011 ; 38 ; 516-518.
- 2) Meinzer U, Quartier P, Alexandra JF, et al. Interleukin-1 targeting drugs in familial Mediterranean fever : a case series and a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2011 ; 41 : 265-271.
- 3) Cetin P, Sari I, Sozeri B, et al. Efficacy of interleukin-1 targeting treatments in patients with familial Mediterranean fever. *Inflammation* 2015 ; 38 : 27.
- 4) Gül A, Ozdogan H, Erer B, et al. Efficacy and safety of canakinumab in adolescents and adults with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *Arthritis Res Ther* 2015 ; 17 : 243.
- 5) Brik R, Butbul-Aviel Y, Lubin S, et al. Canakinumab for the treatment of children with colchicine-resistant familial Mediterranean fever : a 6-month open-label, single-arm pilot study. *Arthritis Rheumatol* 2014 ; 66 : 3241.
- 6) Hashkes PJ, Spalding SJ, Giannini EH, et al. Rilonacept for colchicine-resistant or -intolerant familial Mediterranean fever : a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012 ; 157 : 533-541.

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

## 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。ただし、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症例に対する抗サイトカイン療法の1つとして抗TNF療法も試みられている。

## 科学的根拠

## (1) エタネルセプトに関する研究

コルヒチン不応性(2 mg/日投与でも月2回以上の発作が認められる)の6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)に対してエタネルセプトが投与されたが効果不十分であったとされている<sup>1)</sup>。

また、*MEFV* 遺伝子異常を有し、コルヒチン抵抗性(赤沈・CRP・SAAの上昇を伴う発作が3カ月以上続けて月1回以上の頻度で認められる)、または、①アミロドーシス、②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、③持続する関節炎、のいずれかを認める14例に関する研究では、3例にエタネルセプトが投与され、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<sup>2)</sup>。

## (2) インフリキシマブに関する研究

アミロドーシスをきたした小児FMFの4例に対する比較的長期の症例シリーズが報告されており、消化管症状、関節症状、およ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<sup>3)</sup>。

## 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ない。いずれもコルヒチン不応例に試みられている。抗IL-1療法と比較するかたちでの報告が多く、無効であるため抗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、保険適応外であることからFMFに対する抗TNF療法は一般的に推奨されない。

## 文献

- 1) Ozen S, Bilginer Y, Aktay Ayaz N, et al. Anti-interleukin 1 treatment for patients with familial Mediterranean fever resistant to colchicine. J Rheumatol 2011 ; 38 ; 516-518.
- 2) Eroglu FK, Bessas N, Topaloglu R, et al. Treatment of colchicine-resistant Familial Mediterranean fever in children and adolescents. Rheumatol Int 2015 ; 35 ; 1733-1737.
- 3) Özçakar ZB, Yüksel S, Ekim M, et al. Infliximab therapy for familial Mediterranean fever-related amyloidosis:case series with long term follow-up. Clin Rheumatol 2012 ; 31 : 1267-1271.

## 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？

### 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。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**

### 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よい。

## ▶ その他の治療(IFN- $\alpha$ , ダブソン, サリドマイド)

FMFに対するその他の治療として、IFN- $\alpha$ 、ダブソン、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。

### 科学的根拠

#### (1) IFN- $\alpha$ に関する研究

10例のコルヒチン不応性(1.5~2 mg/日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、そのうち7例がその後のFMF発作の際に前駆症状の段階でIFN- $\alpha$ を投与した。計21回の発作にIFN- $\alpha$ 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ないと判断された。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- $\alpha$ を使用することを希望した<sup>1)</sup>。

同様に、コルヒチン不応性(2 mg/日以上)のFMF10例を対象とし、患者の自己判断で発作時にIFN- $\alpha$ を使用して、発作時間と程度、副作用の発現を検討した研究では、58回のIFN- $\alpha$ 使用発作と22回の無使用発作が記録され、IFN- $\alpha$ 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- $\alpha$ 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<sup>2)</sup>。

#### (2) ダブソンに関する研究

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、ダブソン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カ月間の使用中に発作は認められなかった<sup>3)</sup>。

#### (3) サリドマイドに関する研究

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- $\alpha$ 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作用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。ダブソン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ため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。

### 文献

- 1) Tunca M, Tankurt E, Akbaylar Akpınar H, et al. The efficacy of interferon alpha on colchicine-resistant familial Mediterranean fever attacks: a pilot study. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 1005-1008.
- 2) Tweezer-Zaks N, Rabinovich E, Lidar M, et al. Interferon- $\alpha$  as a treatment modality for colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 2008; 35: 1362-1365.
- 3) Salehzadeh F, Jahangiri S, Mohammadi E. Dapsone as an alternative therapy in children with familial Mediterranean fever. *Iran J Pediatr* 2012; 22: 23-27.

## B

## クリオピリン関連周期熱症候群

## I

## 疾患の解説

## 疾患背景

クリオピリン関連周期熱症候群(cryopyrin-associated periodic syndrome : CAPS)は、cryopyrin(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きたす自己炎症性疾患である<sup>1~3)</sup>。重症度により新生児期発症多臓器系炎症性疾患(neonatal onset multisystem inflammatory disease : NOMID)/慢性乳児神経皮膚関節症候群(chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome : CINCA 症候群), Muckle-Wells 症候群(Muckle-Wells syndrome : MWS), 家族性寒冷自己炎症症候群(familial cold autoinflammatory syndrome : FCAS)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<sup>4~6)</sup>。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とらえることができ、遺伝子型と表現型にある程度の相関がみられる。わが国の推定患者数は100人程度である<sup>7)</sup>。

## 原因・病態

*NLRP3* 遺伝子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、*NLRP3* 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(interleukin)-1 $\beta$  過剰産生が基本病態である<sup>8)</sup>。

cryopyrin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。おも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・ $\beta$ 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ト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)<sup>9,10)</sup>。cryopyrinがこれらのリガンドを認識すると, ASC(apoptosis-associated, speck-like protein containing a caspase recruitment domain), pro-caspase-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 $\beta$  の転写・翻訳が亢進する(第1シグナル)<sup>9,10)</sup>。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), caspase-1の活性化が起こる。活性化した caspase-1は proIL-1 $\beta$ を切断して活性型の IL-1 $\beta$ を産生するとともに, gasdermin D(GSDMD)を切断する<sup>11)</sup>。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ーシス様の細胞死を誘導する<sup>11)</sup>。

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



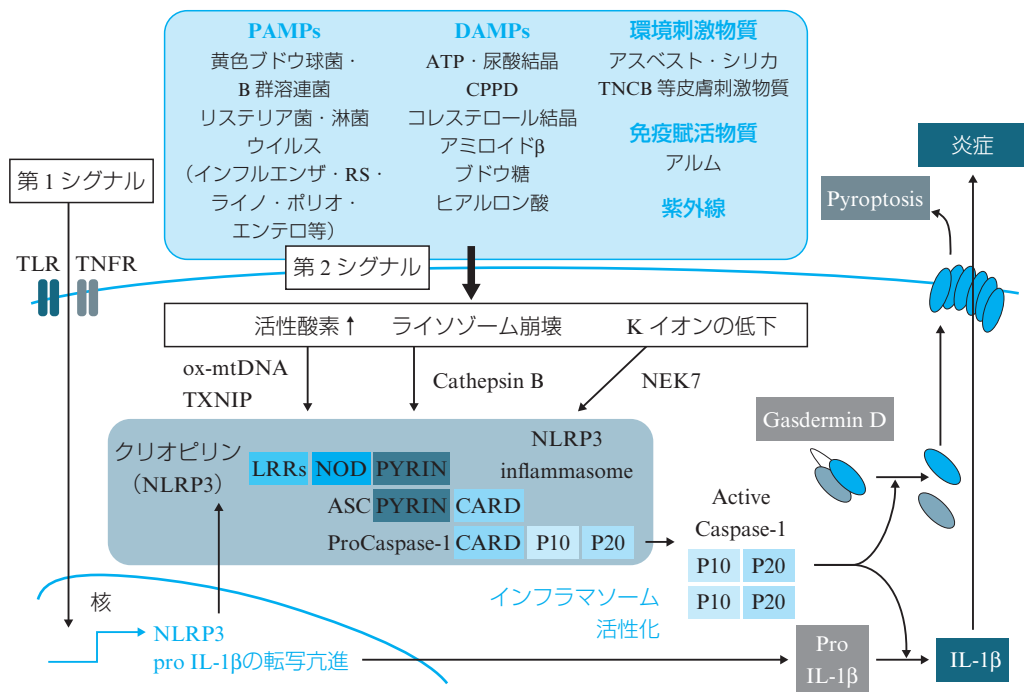


図1 NLRP3インフラマソーム活性化機構

TXNIP (thioredoxin-interacting protein)<sup>12)</sup> や oxidized mitochondrial DNA<sup>13)</sup>, カリウム細胞外流出下流で働く NEK7 (NIMA-related kinase7)<sup>11, 14)</sup> 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<sup>9)</sup>・CARD8<sup>9)</sup>・cAMP<sup>15)</sup> 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 cryopyrin 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-1β の無秩序な産生が起これると考えられている<sup>9, 15)</sup>。

## 臨床像

病型ごとの臨床的特徴を図2に示す<sup>3, 4, 6)</sup>。

### (1) 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。そのほかに関節炎，骨幹端過形成，ぶどう膜炎，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。

### (2) MWS

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



図2 CAPSの重症度分類

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きたさないが、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。

### (3) FCAS

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、まれにAAアミロイドーシスを合併することが知られている。

## 診断

CRP(C-reactive protein)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<sup>4,6)</sup>。研究室レベルでの検査ではあるが、疾患変異cryopyrinの機能は、ASC依存性NF-κB(nuclear factor-kappa B)活性化能やTHP-1細胞での細胞死誘導能など*in vitro*で評価することが可能である<sup>16)</sup>。また患者末梢血をLPS(lipopolysaccharide)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<sup>16)</sup>。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が明らかになっている<sup>17)</sup>。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<sup>18)</sup>。なお、感染症・自己免疫疾患・悪性疾患などのほかの発熱の原因となる疾患の除外は必要である。

診断手順として、小児慢性特定疾病審査基準用に作成されたCAPSの診断基準(表1)<sup>7)</sup>、および平

表1 CAPSの診断手順

NLRP3 遺伝子検査を行い、以下の①ないし②を満たした患者をCAPSと診断する

① NLRP3 遺伝子に疾患関連変異を認める

② 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

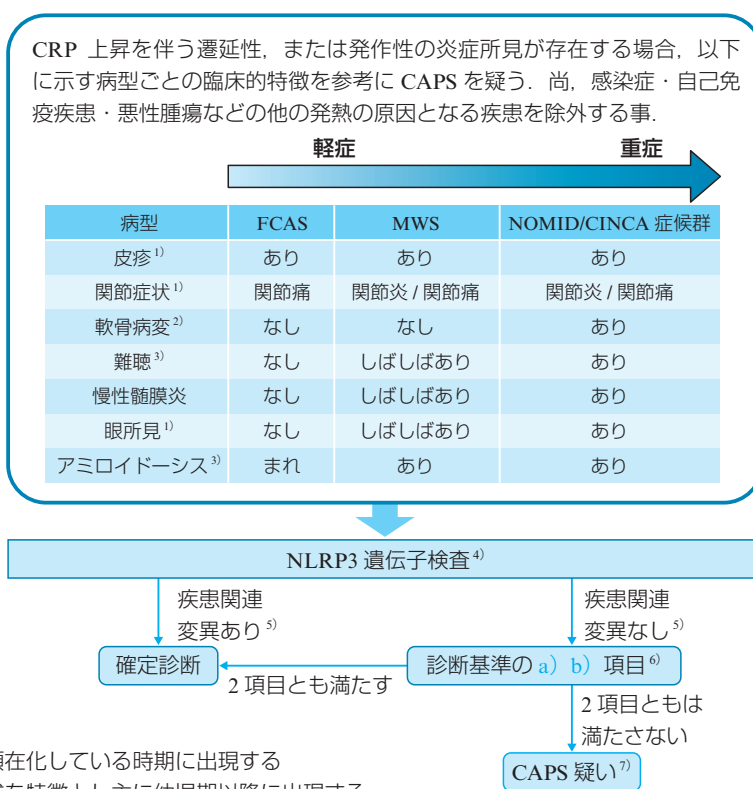
a) 乳児期発症の持続性の炎症所見

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

(診断の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

(小児慢性特定疾病情報センターより) ([http://www.shouman.jp/instructions/6\\_5\\_16/](http://www.shouman.jp/instructions/6_5_16/))



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

図3 CAPS 診断フローチャート

(自己炎症性疾患サイトより) (<http://aid.kazusa.or.jp/2013/>)

表2 カナキヌマブを使用するための要件

## 十分な知識を持つ医師の要件

## 1. 以下のいずれかに該当すること

- ・ リウマチ専門医がいる施設に所属する小児科専門医
- ・ 小児科専門医がいる施設に所属するリウマチ専門医
- ・ 小児科専門医また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
- ・ 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

- ・ カナキヌマブによる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およびカナキヌマブ皮下注用150 mgの使用指針を含む)、CAPSの治療およびカナキヌマブの適正使用のために必要な知識を有する医師
- ・ CAPSの診断およびカナキヌマブ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

## 適切な施設の要件 以下のすべてに該当すること

- ・ 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
- ・ 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
- ・ 全例調査に協力・契約締結が可能な医療機関であること

成24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」班(研究代表者/平家俊男)によるCAPS診断フローチャート(図3)<sup>19)</sup>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およびNOMID/CINCA症候群とされる症例に、*NLR4*遺伝子異常を認めることが報告された<sup>20, 21)</sup>。鑑別診断として留意する必要がある。

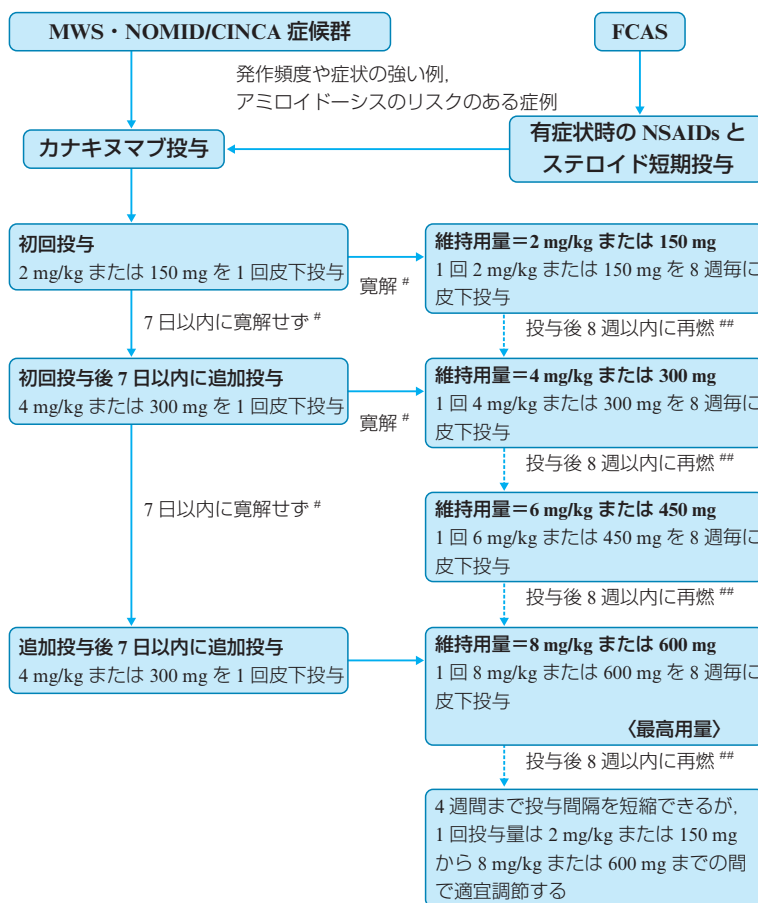
治療の概要<sup>21)</sup>

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ヌマブである。基本的には、NOMID/CINCA症候群、MWSがカナキヌマブによる治療の対象となる。FCASは軽症例では有症状時にNSAIDsと副腎皮質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ヌマブの導入が考慮されている。

平成24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」班(研究代表者/平家俊男)の治療フローチャート(図4)においてカナキヌマブは、カナキヌマブとCAPSについて十分な知識をもつ医師が適切な施設で使用することが要求されている(表2)。

なお、重症のNOMID/CINCA症候群の症状悪化時や、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40kg以下の患者にはカナキヌマブ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(皮疹および炎症症状の寛解)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



# : 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\*が軽微以下

〔血清学的寛解〕

③ CRP が 1 mg/dL 未満または 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)

① 臨床的再燃 : 医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価\*が軽度以上、または医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価\*が軽微かつ皮膚疾患の評価\*が軽度以上

② 血清学的再燃 : CRP が 3 mg/dL 超または SAA が 30 μg/mL 超

\* 評価基準 : なし、軽微、軽度、中等度、重度の 5 段階

図4 CAPS 治療フローチャート

(ノバルティスファーマ株式会社 イラリス®皮下注用 150mg 添付文書 第6版 2016年12月改訂 より一部改変)

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。

海外ではアナキンラ、リロナセプトも有効性が確認されている。

## 予後

### (1) NOMID/CINCA 症候群

症例により程度の差はあるが、未治療もしくは副腎皮質ステロイド・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%程度が成人に達す前に死亡するとされる<sup>22)</sup>。

## (2) 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<sup>3)</sup>。

## (3) FCAS

NOMID/CINCA症候群やMWSに認められるような中枢神経の炎症や骨変形・難聴はきたさないが、約2%程度に続発性アミロイドーシスをきたすとされる<sup>23)</sup>。

## 社会保障

クリオピリン関連周期熱症候群の疾患名で小児慢性特定疾病、指定難病(106)に選定されている。平成29年9月の時点で、指定難病の助成基準は中等症のMWS,および重症のNOMID/CINCAとなっている。詳細は難病情報センターのサイト(<http://www.nanbyou.or.jp/>)を参照されたい。

## 文献

- 1) Feldmann J, Prieur AM, Quartier P, et al. Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes. *Am J Hum Genet* 2002 ; 71 : 198-203.
- 2) Hoffman HM., Mueller JL, Broide DH, et al. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet* 2001 ; 29 : 301-305.
- 3) Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, et al. *Textbook of Pediatric Rheumatology*, 7th ed. Elsevier, 2016.
- 4) Masters SL, Simon A, Aksentjevich I, et al. Horror autoinflammaticus : the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease (\*). *Annu Rev Immunol* 2009 ; 27 : 621-668.
- 5) de Jesus AA, Canna SW, Liu Y, et al. Molecular mechanisms in genetically defined autoinflammatory diseases : disorders of amplified danger signaling. *Annu Rev Immunol* 2015 ; 33 : 823-874.
- 6) Almeida de Jesus A, Goldbach-Mansky R. Monogenic autoinflammatory diseases : concept and clinical manifestations. *Clin Immunol* 2013 ; 147 : 155-174.
- 7) 難病情報センター 難治性疾患研究班情報(研究推奨分野) クリオピリン関連周期熱症候群(指定難病106) <http://www.nanbyou.or.jp/entry/3994>.
- 8) Agostini L, Martinon F, Burns K, et al. NALP3 forms an IL-1beta-processing inflammasome with increased activity in Muckle-Wells autoinflammatory disorder. *Immunity* 2004 ; 20 : 319-325.
- 9) He Y, Hara H, Núñez G. Mechanism and regulation of NLRP3 inflammasome activation. *Trends Biochem Sci* 2016 ; 41 : 1012-1021.
- 10) Jo EK, Kim JK, Shin DM, et al. Molecular mechanisms regulating NLRP3 inflammasome activation. *Cell Mol Immunol* 2016 ; 13 : 148-159.
- 11) Shi J, Gao W, Shao F. Pyroptosis : gasdermin-mediated programmed necrotic cell death. *Trends Biochem Sci* 2017 ; 42 : 245-254.
- 12) Zhou R, Tardivel A, Thorens B, et al. Thioredoxin-interacting protein links oxidative stress to inflammasome activation. *Nat Immunol* 2010 ; 11 : 136-140.
- 13) Shimada K, Crother TR, Karlin J, et al. Oxidized mitochondrial DNA activates the NLRP3 inflammasome during apoptosis. *Immunity* 2012 ; 36 : 401-414.
- 14) He Y, Zeng MY, Yang D, et al. NEK7 is an essential mediator of NLRP3 activation downstream of potassium efflux. *Nature* 2016 ; 530 : 354-357.
- 15) Mortimer L, Moreau F, MacDonald JA, et al. NLRP3 inflammasome inhibition is disrupted in a group of auto-inflammatory disease CAPS mutations. *Nat Immunol* 2016 ; 17 : 1176-1186.
- 16) Saito M, Nishikomori R, Kambe N, et al. Disease-associated CIAS1 mutations induce monocyte death, revealing low-level mosaicism in mutation-negative cryopyrin-associated periodic syndrome patients. *Blood* 2008 ; 111 : 2132-2141.
- 17) Tanaka N, Izawa K, Saito MK, et al. High incidence of NLRP3 somatic mosaicism in patients with chronic infantile neurologic,

- 
- cutaneous, articular syndrome : results of an International Multicenter Collaborative Study. *Arthritis Rheum* 2011 ; 63 : 3625-3632.
- 18) Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 581-592.
  - 19) 自己炎症性疾患サイト <http://aid.kazusa.or.jp/2013/>.
  - 20) Kitamura A., Sasaki Y, Abe T, et al. An inherited mutation in NLRC4 causes autoinflammation in human and mice. *J Exp Med* 2014 ; 211 : 2385-2396.
  - 21) Kawasaki Y, Oda H, Ito J, et al. Identification of a high-frequency somatic NLRC4 mutation as a cause of autoinflammation by pluripotent cell-based phenotype dissection. *Arthritis Rheumatol* 2017 ; 69 : 447-459.
  - 22) Prieur AM, GrisCELLI C, Lampert F, et al. A chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndrome. A specific entity analysed in 30 patients. *Scand J Rheumatol Suppl* 1987 ; 66 : 57-68.
  - 23) Hoffman HM, Wanderer AA, Broide DH. Familial cold autoinflammatory syndrome : phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever. *J Allergy Clin Immunol* 2001 ; 108 : 615-620.

## II 推奨

### 推奨となる治療の導入にあたって

CAPSの診療において特に重要なアウトカムは全身炎症症状の改善、成長・発達の改善、および難聴やアミロイドーシスなどの臓器障害の抑制などがある。これらのアウトカムを第1選択である抗IL-1製剤を中心とした治療で改善させることが診療の骨幹となる。一方で、軽症例のFCASでは炎症発作時に副腎皮質ステロイドやNSAIDsなどの対症療法でも対応可能な場合も多いことから、抗IL-1製剤の安全面や経済的負担を考慮して治療選択する必要がある。このため、CAPSの診療にあたっては、本診療ガイドラインの各推奨について解説を含めて十分に理解する必要がある。

## CQ 2 CAPSの各病型の各治療(抗IL-1療法, 副腎皮質ステロイド)の推奨は?

### サブCQ① CAPSに対する抗IL-1製剤(カナキマブ)の推奨は?

#### 推奨

- ・CAPS重症型のNOMID/CINCA症候群、およびCAPS中等症型のMWSの治療において、カナキマブは第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FCASでは、頻回の炎症発作によりQOLが低下し、短期的副腎皮質ステロイドもしくはNSAIDs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

CAPS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 $\beta$ 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アミロイドー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MWS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アミロイドーシスを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。

FCASでは、寒冷刺激に伴う炎症発作は通常、1~2日で軽快することが多いとされるが、発作時の症状は患者のQOLを低下させる。またまれにAAアミロイドー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 $\beta$ 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

### (1) 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、カナキヌマブ<sup>1, 3~8</sup>)またはアナキンラ<sup>2, 8~10</sup>)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、カナキヌマブについては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<sup>11)</sup>。

CAPSを対象としたカナキヌマブ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<sup>11)</sup>。これは薬剤投与前の副腎皮質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ヌマブ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ヌマブ投与によりほぼ全例が発熱の程度や、白血球数、CRP、VAS(visual analogue scale)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、そのほか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。

### (2) MWS

NOMID/CINCA症候群と同様にCAPS中等症のMWSにおける抗IL-1療法のエビデンスも、カナキヌマブ<sup>1, 4~8, 12, 13</sup>)またはアナキンラ<sup>5, 8, 10</sup>)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、カナキヌマブについては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<sup>11, 14)</sup>。

カナキヌマブ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。ほかの研究においても、カナキヌマブ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<sup>1, 4~8, 12, 13, 15, 16)</sup>。

### (3) FCAS

CAPS軽症のFCASにおける抗IL-1療法のエビデンスとしては、症例シリーズ報告<sup>1, 17, 18)</sup>とオープンラベル治療前後比較研究<sup>1)</sup>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

### (1) NOMID/CINCA 症候群

NOMID/CINCA症候群におけるカナキヌマブの投与は中枢神経・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 症候群ではほかに代替治療がなく、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マブは本疾患の治療における第1選択薬として強く推奨される。

## (2) MWS

MWSにおけるカナキマブ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、MWSではNOMID/CINCA 症候群と同様にほかに代替治療がなく、無治療では成長・発達障害、難聴の進行、そして生命予後にかかわる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マブは本疾患の治療における第1選択薬として強く推奨される。

## (3) FCAS

FCASに対するカナキマブは、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において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副腎皮質ステロイドの発作時投与が代替治療となりうる。カナキマブは感染症の悪化のリスクがあり、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1選択薬とは言えず、症状が強く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。

## 文献

- 1) Kuehmerle-Deschner JB, Hachulla E, Cartwright R, et al. Two-year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome across different severity phenotypes. *Ann Rheum Dis* 2011 ; 70 : 2095-2102.
- 2) Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 581-592.
- 3) Sibley CH, Plass N, Snow J, et al. Sustained response and prevention of damage progression in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease treated with anakinra : a cohort study to determine three- and five-year outcomes. *Arthritis and Rheumatism* 2012 ; 64 : 2375-2386.
- 4) Imagawa T, Nishikomori R, Takada H, et al. Safety and efficacy of canakinumab in Japanese patients with phenotypes of cryopyrin-associated periodic syndrome as established in the first open-label, phase-3 pivotal study (24-week results). *Clin Exp Rheumatol* 2013 ; 31 : 302-309.
- 5) Kuehmerle-Deschner JB, Wittkowski H, Tyrrell PN, et al. Treatment of Muckle-Wells syndrome: analysis of two IL-1-blocking regimens. *Arthritis Res Ther* 2013 ; 15 : R64.
- 6) Caorsi R, Lepore L, Zulian F, et al. The schedule of administration of canakinumab in cryopyrin associated periodic syndrome is driven by the phenotype severity rather than the age. *Arthritis Res Ther* 2013 ; 15 : R33.
- 7) Kuehmerle-Deschner JB, Ramos E, Blank N, et al. Canakinumab (ACZ885, a fully human IgG1 anti-IL-1β mAb) induces sustained remission in pediatric patients with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Arthritis Res Ther* 2011 ; 13 : R34.
- 8) Ter Haar N, Lachmann H, Özen S, et al. Treatment of autoinflammatory diseases : results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis* 2013 ; 72 : 678-685.
- 9) Neven B, Marvillet I, Terrada C, et al. Long-term efficacy of the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in ten patients with

- neonatal-onset multisystem inflammatory disease/chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum* 2010 ; 62 : 258-267.
- 10) Lepore L, Paloni G, Caorsi R, et al. Follow-up and quality of life of patients with cryopyrin-associated periodic syndromes treated with anakinra. *J Pediatr* 2010 ; 157 : 310-315.e311.
  - 11) Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 2416-2425.
  - 12) Hawkins PN, Lachmann HJ, McDermott MF. Interleukin-1-receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 2583-2584.
  - 13) Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E, et al. Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum* 2004 ; 50 : 607-612.
  - 14) Koné-Paut I, Lachmann HJ, Kuemmerle-Deschner JB, et al. Sustained remission of symptoms and improved health-related quality of life in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab : results of a double-blind placebo-controlled randomized withdrawal study. *Arthritis Res Ther* 2011 ; 13 : R202.
  - 15) Kuemmerle-Deschner JB, Koitschev A, Ummerhofer K, et al. Hearing loss in Muckle-Wells syndrome. *Arthritis Rheum* 2013 ; 65 : 824-831.
  - 16) Mirault T, Launay D, Cuisset L, et al. Recovery from deafness in a patient with Muckle-Wells syndrome treated with anakinra. *Arthritis Rheum* 2006 ; 54 : 1697-1700.
  - 17) Hoffman HM, Rosengren S, Boyle DL, et al. Prevention of cold-associated acute inflammation in familial cold autoinflammatory syndrome by interleukin-1 receptor antagonist. *Lancet* 2004 ; 364 : 1779-1785.
  - 18) Chang Z, Spong CY, Jesus AA, et al. Anakinra use during pregnancy in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS). *Arthritis Rheum* 2014 ; 66 : 3227-3232.

## サブCQ② CAPSに対する副腎皮質ステロイド全身投与の推奨は？

### 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<sup>1)</sup>。

### 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照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<sup>2)</sup>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、社会生活への不適応、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が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薬としてわが国で使用されているカナキヌマブ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。

## 文献

- 1) Hoffman HM, Wanderer AA, Broide DH. Familial cold autoinflammatory syndrome: phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever. *J Allergy Clin Immunol* 2001 ; 108 : 615-620.
- 2) Ter Haar N, Lachmann H, Özen S., et al. Treatment of autoinflammatory diseases : Results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis* 2013 ; 678-685.



# TNF 受容体関連周期性症候群

## I 疾患の解説

### 疾患背景

TNF 受容体関連周期性症候群(tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome : 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<sup>1)</sup>。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を認める。3日から数週間に及ぶ比較的長期間の発熱発作を特徴とする。100万人出生に1人程度の発症と推定されており、わが国では30数家系以上の存在が知られている<sup>2)</sup>。

### 原因・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、CRD1とCRD2をコードする exon2,3,4に集中し、特に蛋白の形状保持に重要なS-S結合に関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以上の変異が報告されている<sup>3)</sup>。

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)<sup>4)</sup>。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<sup>4)</sup>。また、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Toll様受容体(Toll-like receptor : TLR)刺激による炎症性サイトカインの産生を増強する<sup>5)</sup>。

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(interleukin)-1 $\beta$ , 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、腹痛、筋痛、皮疹、結膜炎、眼窩周囲浮腫、胸痛、関節痛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。

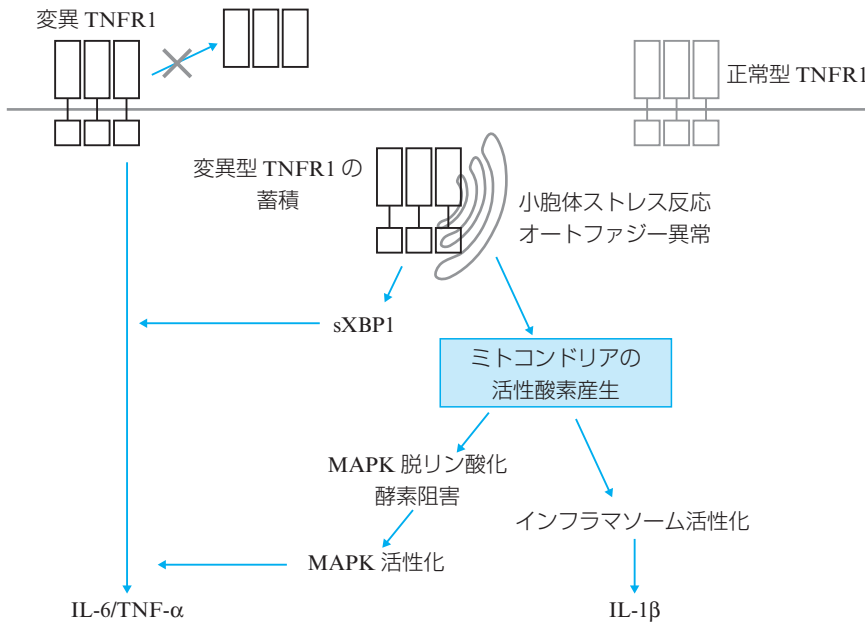


図 TRAPSの発症機序

(Bulua AC, Simon A, Maddipati R, et al. Mitochondrial reactive oxygen species promote production of proinflammatory cytokines and are elevated in TNFR1-associated periodic syndrome (TRAPS). J Exp Med 2011 ; 20 8: 519-533)

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，あるいは両側性に認める。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。

わが国のTRAPS51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%。わが国の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<sup>2)</sup>。

## 診断

### (1) 診断基準

わが国では平成24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」班(研究代表者 / 平家俊男)におけるTRAPS診療フローチャート(表)に診断手順が提示されている。

## 表 TRAPS診断の手順

(1) 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、かつ補助項目の2つ以上を有する。

必須条件：

6カ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 ②20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。

### (2) *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ほか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、あるい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。

- ①全身型若年性特発性関節炎(juvenile idiopathic arthritis：JIA)・成人型スティル病
- ②クリオピリン関連週期熱症候群(cryopyrin-associated periodic syndrome：CAPS)
- ③メバロン酸キナーゼ欠損症(mevalonate kinase deficiency：MKD)/高IgD症候群(Hyper IgD syndrome：HIDS)
- ④家族性地中海熱(familial Mediterranean fever：FMF)
- ⑤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, and cervical adenitis：PFAPA)症候群

## 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。

### (1) 発作時間欠的非ステロイド性抗炎症薬(nonsteroidal anti-inflammatory drugs：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プレドニゾロン(PSL)：1mg/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。

### (2) 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。

**(3) 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<sup>6-8)</sup>。カナキヌマブはわが国において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。アナキンラはわが国では未承認薬であり、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出るなどの問題がある<sup>9)</sup>。

## ・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<sup>10)</sup>、2次無効が問題となる<sup>11)</sup>。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<sup>12)</sup>、使用されていない。

## ・抗IL-6療法

エタネルセプトおよびアナキンラの不耐例でトシリズマブが有効であった症例報告がある<sup>13)</sup>。

**処方例****(1) NSAIDs**

## ・イブプロフェン

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

## ・ナプロキセン

5～10 mg/kg 分2～3 食後(ただし成人上限600 mg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ほかの治療を選択すべきである

**(2) 発熱発作時間欠的副腎皮質ステロイド投与**

## ・PSL

1 mg/kg/日 朝1回内服により開始し、症状をみながら減量中止

**(3) 副腎皮質ステロイド持続投与**

## ・PSL

朝1回内服、投与量は症状をみながら調節

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こと

**(4) 抗IL-1療法**

## ・カナキヌマブ

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

体重40 kg以下：1回2 mg/kg、4週間ごとに皮下注射(1回4 mg/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整する

カナキヌマブは、本剤およびCAPS、FMF、TRAPSまたはMKD(HIDS・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

**(5) 抗TNF療法**

## ・エタネルセプト(疾患適応外)

小児：0.2～0.4 mg/kgを1日1回、週に2回皮下注射(ただし成人上限25 mgを超えないこと)

成人：10～25 mgを1日1回、週に2回皮下注射、または25～50 mg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 (SAA)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。わが国の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、わが国におけるアミロイドーシスの合併は低いと考えられる<sup>2)</sup>。

## 社会保障

TNF受容体関連週期性症候群の疾患名で小児慢性特定疾病、指定難病(108)に選定されている。TRAPSの標準的な重症度分類は存在しないが、平成29年9月時点では指定難病の助成基準として以下の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サイト (<http://www.nanbyou.or.jp/>)を参照されたい。

軽症例：NSAIDsや副腎皮質ステロイドの発作時間欠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。

## 文献

- 1) McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999 ; 97 : 133-144.
- 2) Ueda N, Ida H, Washio M, et al. Clinical and genetic features of patients with TNFRSF1A variants in Japan : findings of a nationwide survey. *Arthritis Rheumatol* 2016 ; 68 : 2760-2771.
- 3) Touitou I, Lesage S, McDermott M, et al. Infervers : an evolving mutation database for auto-inflammatory syndromes. *Hum Mutat* 2004 ; 24 : 194-198.
- 4) Bulua AC, Simon A, Maddipati R, et al. Mitochondrial reactive oxygen species promote production of proinflammatory cytokines and are elevated in TNFR1-associated periodic syndrome (TRAPS). *J Exp Med* 2011 ; 208 : 519-533.
- 5) Dickie LJ, Aziz AM, Savic S, et al. Involvement of X-box binding protein 1 and reactive oxygen species pathways in the pathogenesis of tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Ann Rheum Dis* 2012 ; 71 : 2035-2043.
- 6) Ter Haar N, Lachmann H, Özen S, et al. Treatment of autoinflammatory diseases : results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis* 2013 ; 72 : 678-685.
- 7) Gattorno M, Pelagatti MA, Meini A, et al. Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 1516-1520.
- 8) Gattorno M, Obici L, Cattalini M, et al. Canakinumab treatment for patients with active recurrent or chronic TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) : an open-label, phase II study. *Ann Rheum Dis* 2017 ; 76 : 173-178.
- 9) Quillinan N, Mannion G, Mohammad A, et al. Failure of sustained response to etanercept and refractoriness to anakinra in patients with T50M TNF-receptor-associated periodic syndrome. *Ann Rheum Dis* 2011 ; 70 : 1692-1693.
- 10) Drewe E, McDermott EM, Powell PT, et al. Prospective study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1B fusion protein, and case study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1A fusion protein, in tumour necrosis factor receptor

associated periodic syndrome (TRAPS) : Clinical and laboratory findings in a series of seven patients. *Rheumatology (Oxford)* 2003 ; 42 : 235-239.

- 11) Drewe E, Powell RJ, McDermott EM. Comment on : Failure of anti-TNF therapy in TNF receptor 1-associated periodic syndrome (TRAPS). *Rheumatology (Oxford)* 2007 ; 46 : 1865-1866.
- 12) Siebert S, Amos N, Lawson TM. Comment on : failure of anti-TNF therapy in TNF receptor 1-associated periodic syndrome (TRAPS). *Rheumatology (Oxford)* 2008 ; 47 : 228-229.
- 13) Vaitla PM, Radford PM, Tighe PJ, et al. Role of interleukin-6 in a patient with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome : assessment of outcomes following treatment with the anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody tocilizumab. *Arthritis Rheum* 2011 ; 63 : 1151-1155.

## II 推奨

### 推奨となる治療の導入にあたって

TRAPSの診療において特に重要なアウトカムは全身炎症症状の改善、成長・発達の改善、およびアミロイドーシスなどの臓器障害の抑制などがある。これらのアウトカムを副腎皮質ステロイドや生物学的製剤などの治療で改善させることが診療の骨幹となる。TRAPSは症例ごとに症状の幅が広いため、副腎皮質ステロイドの長期的な副作用や生物学的製剤の安全面を勘案して治療を選択する。特に疾患適応のない治療に関しては安全面や経済的負担を十分に考慮する必要がある。このため、TRAPSの診療においては本診療ガイドラインの各推奨について解説を含めて十分に理解する必要がある。

### CQ 3 TRAPSの各治療(副腎皮質ステロイド、抗IL-1療法、抗TNF療法)の推奨は？

#### サブCQ① TRAPSに対する副腎皮質ステロイド全身投与の推奨は？

##### 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例中88例

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例、40例、5例であった<sup>1)</sup>。ほかには症例報告、症例シリーズ報告のみであり、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。

発熱発作が頻回であるか間欠期の炎症が持続するため、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<sup>2)</sup>、わが国において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。

## 文献

- 1) Ter Haar N, Lachmann H, Özen S, et al. Treatment of autoinflammatory diseases : results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis* 2013 ; 72 : 678-685.
- 2) Gattorno M, Obici L, Cattalini M, et al. Canakinumab treatment for patients with active recurrent or chronic TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) :an open-label, phase II study. *Ann Rheum Dis* 2017 ; 76 : 173-178.

## サブCQ② TRAPSに対する抗IL-1製剤(カナキヌマブ)の推奨は？

### 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ではなく、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CAPS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。わが国においては抗IL-1 $\beta$ モノクローナル抗体であるカナキマブが治療薬として承認された。TRAPSにおいても抗IL-1療法の導入が可能となり、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られている。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<sup>1-3)</sup>。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例に対してアナキンラ1.5 mg/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<sup>1)</sup>。

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例中33例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例、5例、2例であった<sup>4)</sup>。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、カナキマブにおいては1つの症例シリーズが報告されている<sup>5)</sup>。治療プロトコールは4カ月のカナキマブ治療のち再発するまで休薬し、再発した症例に対しカナキ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150 mgで開始し300 mgまで増量可、体重40kg未満の症例においては初期量2 mg/kg/日で開始し4 mg/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カ月においても、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わが国で未承認薬であり、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。

わが国で使用可能なカナキ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。

#### 文献

- 1) Gattorno M, Pelagatti MA, Meini A, et al. Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 1516-1520.
- 2) Obici L, Meini A, Cattalini M, et al. Favourable and sustained response to anakinra in tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) with or without AA amyloidosis. *Ann Rheum Dis* 2011 ; 70 : 1511-1512.
- 3) Quillinan N, Mannion G, Mohammad A, et al. Failure of sustained response to etanercept and refractoriness to anakinra in patients with T50M TNF-receptor-associated periodic syndrome. *Ann Rheum Dis* 2011 ; 70 : 1692-1693.
- 4) Ter Haar N, Lachmann H, Özen S, et al. Treatment of autoinflammatory diseases : results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis* 2013 ; 72 : 678-685.
- 5) Gattorno M, Obici L, Cattalini M, et al. Canakinumab treatment for patients with active recurrent or chronic TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) : an open-label, phase II study. *Ann Rheum Dis* 2017 ; 76 : 173-178.

### サブCQ③ TRAPSに対する抗TNF製剤(エタネルセプト)の推奨は？

#### 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ではなく、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、そのほかは症例報告、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例のTRAPS患者(C33Y：5例、R92Q：2例)のうち、浸透率の高いC33Y変異をもつ患者5例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<sup>1)</sup>。浸透率の低いR92Q変異を持つ患者2例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つの前方視的研究ではエタネルセプトを投与したTRAPS患者15例を長期に観察している<sup>2)</sup>。

15例中1例は辞退，1例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例においては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例中2例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例中6例に注射部位の局所反応を認めたが，ほか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例中37例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例，21例，5例であった<sup>3)</sup>。

## 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。わが国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。

## 文献

- 1) Drewe E, McDermott EM, Powell PT, et al. Prospective study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1B fusion protein, and case study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1A fusion protein, in tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS): clinical and laboratory findings in a series of seven patients. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 235-239.
- 2) Bulua AC, Mogul DB, Aksentijevich I, et al. Efficacy of etanercept in the tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: a prospective, open-label, dose-escalation study. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 908-913.
- 3) Ter Haar N, Lachmann H, Özen S, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 678-685.

## D

メバロン酸キナーゼ欠損症  
(高IgD症候群・メバロン酸尿症)

## I 疾患の解説

## 疾患背景

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<sup>1)</sup>。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<sup>2~6)</sup>。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。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 (hyper IgD syndrome : HIDS) と名づけられ、わが国においても保険病名、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値が高値となることに注意する必要がある<sup>7)</sup>。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よばれてきた。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HIDSとメバロン酸尿症を包括してMKD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、コレステロール生合成にかかわる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MKの活性が低下する<sup>1)</sup>。全身炎症を惹起する病態として、IL(interleukin)-1 $\beta$ の産生亢進が背景にあると考えられていたが、MKの欠乏がIL-1 $\beta$ 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、MK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目ざされている<sup>8,9)</sup>。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pyrinインフラマソームが活性化することが示されている。pyrinインフラマソームはpyrinとASC (apoptosis-associated, speck-like protein containing a caspase recruitment domain) やcaspase-1の会合により形成され、その活性化はIL-1化の産生につながる。pyrin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、pyrin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化が必要であるが、MK活性の低下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化が行われず、pyrinインフラマソームが活性化し、IL-1 $\beta$ が過剰産生されることが想定されている(図1)<sup>9)</sup>。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<sup>10,11)</sup>.

## 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かたちで発症する<sup>1)</sup>。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。以下におもな発熱時の随伴症状をあげる。

①リンパ節腫脹、②皮疹：丘疹や紅斑が多く、膨疹や紫斑を伴うこともある、③腹部症状：腹痛、下痢、嘔吐などが認められる、④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、⑤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。MKD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(QOL)が低下し、学業や社会生活に支障をきたす。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<sup>1-3)</sup>。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アミロイドー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<sup>11)</sup>。さらに血球貪食症候群の病態をとる症例もある<sup>10)</sup>。以上のように、頻度は多くないものの生命予後にかか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<sup>1)</sup>。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

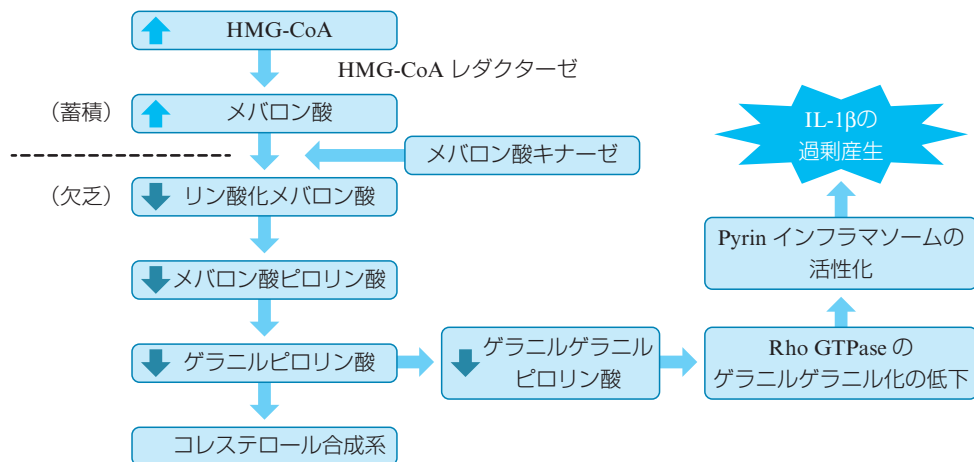


図1 MK活性の低下とIL-1産生亢進

(Akula MK, Shi M, Jiang Z, et al. Control of the innate immune response by the mevalonate pathway. Nat Immunol 2016 ; 17 : 922)

症を含めた免疫不全症が重要である。自己炎症性疾患のなかでは家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever : FMF) や TNF 受容体関連周期熱症候群 (TNF receptor-associated periodic syndrome : TRAPS), 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, and adenitis : PFAPA) 症候群が類似した臨床像を呈することがあり, 除外が必要である<sup>1, 12)</sup>。

患者末梢血単核球の MK 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<sup>12)</sup>。しかしながら, MK 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検査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 MK 活性の測定が診断確定に必要となる<sup>12)</sup>。

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<sup>12)</sup>。

診断基準として, 小児慢性特定疾病の認定に使用されている診断方法(表)および, 平成 24 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」班(研究代表者 / 平家俊男)による診断手順(図 2)が存在する。

## 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, さらに血球貪食症候群など, 頻度は多くないものの生命予後にかか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<sup>1, 10, 11)</sup>。

平成 24 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」班(研究代表者 / 平家俊男)において次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「II 推奨」の項を参照されたい。

### (1) 非ステロイド性抗炎症薬 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs : 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。

### (2) 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。

### (3) 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。

### (4) 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。

### (5) 生物学的製剤

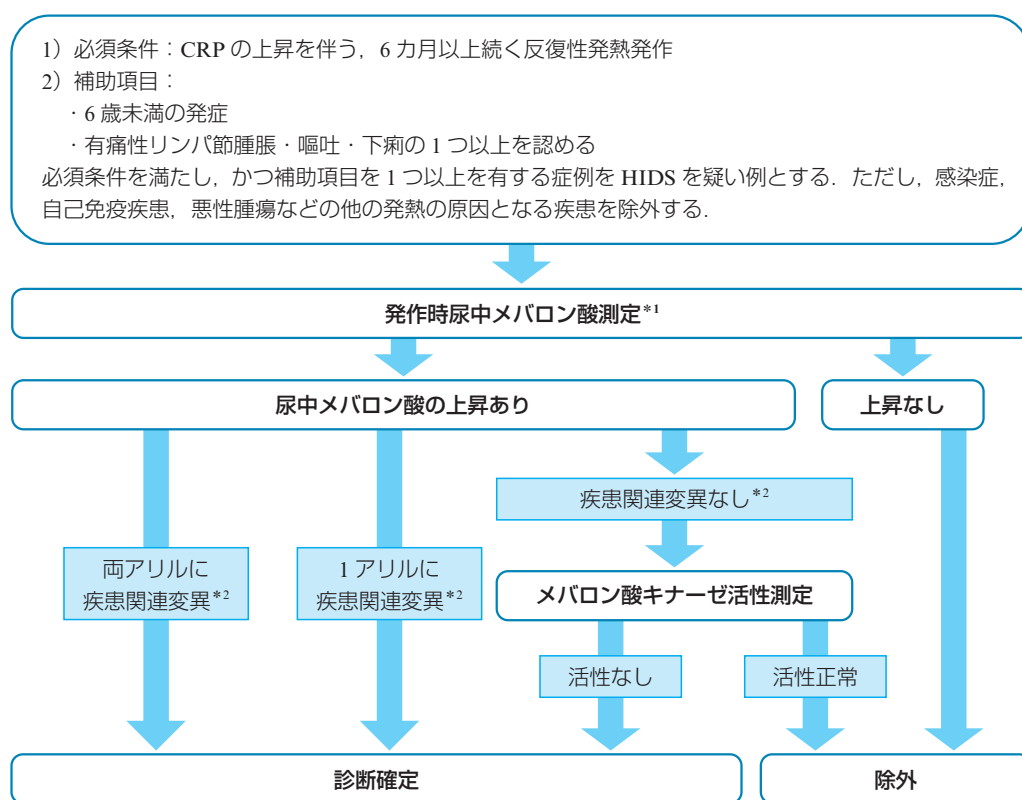
抗 IL-1 抗体のカナキマブが保険適応となっている。そのほか, 国内では未認可または保険適応外であるが, 下記の生物学的製剤について複数の使用報告がなされている。

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。

表 小児慢性特定疾病認定基準

- 1) 必須条件：CRPの上昇を伴う，6カ月以上続く反復性発熱発作  
 2) 補助項目：  
 ・6歳未満の発症  
 ・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，いず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かつ，MK活性が10%未満である．

(小児慢性特定疾病情報センターより) ([https://www.shouman.jp/instructions/6\\_5\\_20/](https://www.shouman.jp/instructions/6_5_20/))



\*1：疑わしい症例で，尿中メバロン酸が陰性の場合は複数回測定する必要がある．

\*2：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（2017年10月時点）

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

検査費用：研究検体として無料で測定する．

図2 MKDにおける診断手順(HIDS診療フローチャートを改編)

抗TNF療法：エタネルセプトの使用報告がある。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。

#### (6) 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<sup>11,13,14</sup>。

## 処方例

### (1) 非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)

・イブプロフェン

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

・ナプロキセン

5~10 mg/kg 分2~3 食後(ただし成人上限600 mg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ほかの治療を選択すべきである

### (2) 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/日 朝1回内服により開始し、症状をみながら減量中止

### (3) 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/日 分1(ただし成人上限20 mgを超えないこと)

### (4) 副腎皮質ステロイド持続投与

・プレドニゾロン

朝1回内服、投与量は症状をみながら調節

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こと

### (5) 抗IL-1療法

・カナキヌマブ

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

体重40 kg以下：1回2 mg/kg 4週間ごとに皮下注射(1回6 mg/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整する

カナキヌマブは、本剤およびクリオピリン関連周期性症候群(cryopyrin-associated periodic syndrome：CAPS)、FMF、TRAPSまたはMKD(HIDS、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<sup>1)</sup>。

また、本疾患では免疫抑制薬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

よる死亡例はまれである<sup>1)</sup>。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みられ、20%程度が高等教育を修了できていない。また、26.4%の患者が成人後も職に就くことができず、社会生活に支障をきたしているとの報告がなされている<sup>2)</sup>。

## 社会保障

高IgD症候群の疾患名で小児慢性特定疾病、指定難病(267)に選定されている。平成29年9月時点において、わが国における難病センター医療費助成基準において重症度分類が呈示され、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なる。詳細は難病情報センターのサイト(<http://www.nanbyou.or.jp/>)を参照されたい。

### (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カ月に1回施行した血液検査においてCRPが1 mg/dL以上、また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。

#### ②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、身のまわ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) van der Burgh R, Ter Haar NM, Boes ML, et al. Mevalonate kinase deficiency, a metabolic autoinflammatory disease. Clin Immunol 2013 ; 147 : 197
- 2) van der Hilst JC, Bodar EJ, Barron KS, et al. Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome. Medicine (Baltimore) 2008 ; 87 : 301-310.
- 3) Bader-Meunier B, Florkin B, Sibilia J, et al. Mevalonate kinase deficiency : a survey of 50 patients. Pediatrics 2011 ; 128 : e152-e159.
- 4) Naruto T, Nakagishi Y, Mori M, et al. Hyper-IgD syndrome with novel mutation in a Japanese girl. Mod Rheumatol 2009 ; 19 : 96-99.
- 5) Tahara M, Sakai H, Nishikomori R, et al. Patient with neonatal-onset chronic hepatitis presenting with mevalonate kinase deficiency with a novel *MVK* gene mutation. Mod Rheumatol 2011 ; 21 : 641-645.
- 6) Mizuno T, Sakai H, Nishikomori R, Oshima K, et al. Novel mutations of *MVK* gene in Japanese family members affected with

- hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Rheumatol Int* 2012 ; 32 : 3761-3764.
- 7) Sakai H, Heike T. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Jpn J Clin Immunol* 2011 ; 34 : 382.
  - 8) Mandey SH, Kuijk LM, Frenkel J, et al. A role for geranylgeranylation in interleukin-1beta secretion. *Arthritis Rheum* 2006 ; 54 : 3690-3695.
  - 9) Akula MK, Shi M, Jiang Z, et al. Control of the innate immune response by the mevalonate pathway. *Nat Immunol* 2016 ; 17 : 922.
  - 10) Rigante D, Capoluongo E, Bertoni B et al. First report of macrophage activation syndrome in hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome. *Arthritis Rheum* 2007 ; 56 : 658-661.
  - 11) Chaudhury S, Hormaza L, Mohammad S, et al. Liver transplantation followed by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for atypical mevalonic aciduria. *Am J Transplant* 2012 ; 12 : 1627-1631.
  - 12) 「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. 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. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業, 2013.
  - 13) Arkwright PD, Abinun M, Cant AJ. Mevalonic aciduria cured by bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 1350.
  - 14) Giardino S, Lanino E, Morreale G, et al. Long-term outcome of a successful cord blood stem cell transplant in mevalonate kinase deficiency. *Pediatrics* 2015 ; 135 : e211-e215.

## II 推奨

### 推奨となる治療の導入にあたって

MKDの診療において特に重要なアウトカムは全身炎症症状の改善、成長・発達の改善、アミロイドーシスなどの臓器障害の抑制などがある。これらのアウトカムを副腎皮質ステロイドや生物学的製剤などの治療で改善させることが診療の骨幹となる。またMKDは症例ごとの症状の幅が広いため、副腎皮質ステロイドの長期的な副作用や生物学的製剤の安全面を勘案して治療を選択する。特に疾患適応のない治療に関しては安全面や経済的負担を十分に考慮する必要がある。このため、MKDの診療においては本診療ガイドラインの各推奨について解説を含めて十分に理解する必要がある。

CQ 4

MKD(HIDS・メバロン酸尿症)の各治療(副腎皮質ステロイド, HMG-CoA還元酵素阻害剤, 抗IL-1療法, 抗TNF療法, 造血幹細胞移植)の推奨は?

サブCQ① MKDに対する副腎皮質ステロイド全身投与の推奨は?

### 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

MKD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、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、生物学的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MKD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。

D

メバロン酸キナーゼ欠損症（高IgD症候群・メバロン酸尿症）

## 科学的根拠

MKD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、多国間多施設によるHIDS103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<sup>1)</sup>。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、症例シリーズ報告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

MKD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-1β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。

## 文献

- 1) van der Hilst JC, Bodar EJ, Barron KS, et al. Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2008 ; 87 : 301-310.

## サブCQ② MKDに対するスタチン(HMG-CoA還元酵素阻害剤)の推奨は？

### 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

MKD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QOL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。

MKDはコレステロール生合成経路にかかわるMKの活性低下を原因とし、これによりMKの上流のメバロン酸が蓄積し、その下流の代謝産物は欠乏する。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MKDの治療薬として試されてきた。

## 科学的根拠

MKD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<sup>2~5)</sup>。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HIDSと診断された例において、18例にシンバスタチンを使用し、有効が2例、部分的効果が2例、無効が12例の結果であった<sup>1)</sup>。

## 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MKD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欠乏と考えられている。スタチンはゲラニルゲラニルピロリン酸をより欠乏させることから、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ることから、ほかの治療法を選択すべきであり、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。MKD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、軽症例に限定した機会発熱発作の抑制においては、スタチンを考慮する余地がある。

## 文献

- 1) van der Hilst JC, Bodar EJ, Barron KS, et al. Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2008 ; 87 : 301-310.
- 2) Simon A, Drewe E, van der Meer JW, et al. Simvastatin treatment for inflammatory attacks of the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 2004 ; 75 : 476-483.
- 3) Hoffmann GF1, Charpentier C, Mayatepek E, et al. Clinical and biochemical phenotype in 11 patients with mevalonic aciduria. *Pediatrics* 1993 ; 91 : 915-921.
- 4) Attout H, Guez S, Ranaivo I, et al. A patient with hyper-IgD syndrome responding to simvastatin treatment. *Eur J Intern Med* 2008 ; 19 : e82-e83.
- 5) Ruiz Gomez A, Couce ML, Garcia-Villoria J, et al. Clinical, genetic, and therapeutic diversity in 2 patients with severe mevalonate kinase deficiency. *Pediatrics* 2012 ; 129 : e535-e539.

**サブCQ③ MKDに対する抗IL-1製剤(カナキマブ)の推奨は？****推奨**

- ・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。
- ・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カナキマブが推奨される。

**根拠の確かさ：B****背景**

MKD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MKD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 $\beta$ 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QOLと予後の改善が認められた。MKDにおいてもその炎症の中心がIL-1 $\beta$ 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。わが国においてはMKDに対してヒト化抗ヒトIL-1 $\beta$ モノクローナル抗体であるカナキマブが治療薬として疾患適応となっている。

**科学的根拠**

MKD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<sup>1~7)</sup>。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マブが有効であった症例報告が散見されている<sup>1,2)</sup>。また近年の基礎研究において、メバロン酸キナーゼ欠損症の炎症にpyrinインフラマソームからのIL-1 $\beta$ 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(カナキマブ)はMKD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 $\beta$ 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MKDでは慢性肝障害や血球貪食症候群の合併がみられるが、これらの病態にはIL-1 $\beta$ 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ほかの治療の併用も考慮すべきである。

なお、2014年からMKDに対するカナキマブの国際共同治験が行われ、わが国においても2016年12月に疾患適応となった。今後、MKDに対するカナキ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。

## 文献

- 1) Bader-Meunier B, Florkin B, Sibilia J, et al. Mevalonate kinase deficiency : a survey of 50 patients. *Pediatrics* 2011 ; 128 : e152-e159.
- 2) Galeotti C, Meinzer U, Quartier P, et al. Efficacy of interleukin-1-targeting drugs in mevalonate kinase deficiency. *Rheumatology (Oxford)* 2012 ; 51 : 1855-1859.
- 3) Levy M, Arion A, Berrebi D, et al. Severe early-onset colitis revealing mevalonate kinase deficiency. *Pediatrics* 2013 ; 132 : e779-e783.
- 4) Bodar EJ, Kuijk LM, Drenth JP, et al. On-demand anakinra treatment is effective in mevalonate kinase deficiency. *Ann Rheum Dis* 2011 ; 70 : 2155-2158.
- 5) Campanilho-Marques R, Brogan PA. Mevalonate kinase deficiency in two sisters with therapeutic response to anakinra : case report and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2014 ; 33 : 1681-1684.
- 6) Bodar EJ, van der Hilst JC, Drenth JP, et al. Effect of etanercept and anakinra on inflammatory attacks in the hyper-IgD syndrome : introducing a vaccination provocation model. *Neth J Med* 2005 ; 63 : 260-264.
- 7) Korppi M, Van Gijn ME, Antila K. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome in children. Review on therapy with biological drugs and case report. *Acta Paediatr* 2011 ; 100 : 21-25.

## サブCQ④ MKDに対する抗TNF製剤の推奨は？

### 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

MKDの治療として従来は副腎皮質ステロイド全身投与などがおもに行われてきたが、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。そのなか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

MKDにおいては、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<sup>3~5)</sup>。もっとも規模の大きい後方視的観察研究では103例のHIDS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<sup>1)</sup>。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<sup>2, 6~8)</sup>。

## 解説

エタネルセプトをはじめとした抗TNF製剤は一部の症例に有効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、またわが国では抗IL-1製剤のカナキマブと異なり、本疾患への適応はない。このため、カナキマブが使用可能なわが国において抗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。

## 文献

- 1) van der Hilst JC, Bodar EJ, Barron KS, et al. Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2008 ; 87 : 301-310.
- 2) Bader-Meunier B, Florin B, Sibilia J, et al. Mevalonate kinase deficiency : a survey of 50 patients. *Pediatrics* 2011 ; 128 : e152-159.
- 3) Topaloglu R, Ayaz NA, Waterham HR, et al. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome ; treatment with etanercept and follow-up. *Clin Rheumatol* 2008 ; 27 : 1317-1320.
- 4) Takada K, Aksentijevich I, Mahadevan V, et al. Favorable preliminary experience with etanercept in two patients with the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Arthritis Rheum* 2003 ; 48 : 2645-2651.
- 5) Demirkaya E, Caglar MK, Waterham HR, et al. A patient with hyper-IgD syndrome responding to anti-TNF treatment. *Clin Rheumatol* 2007 ; 26 : 1757-1759.
- 6) Levy M, Arion A, Berrebi D, et al. Severe early-onset colitis revealing mevalonate kinase deficiency. *Pediatrics* 2013 ; 132 : e779-e783.
- 7) Marchetti F, Barbi E, Tommasini A, Oretti C, et al. Inefficacy of etanercept in a child with hyper-IgD syndrome and periodic fever. *Clin Exp Rheumatol* 2004 ; 22 : 791-792.
- 8) Bodar EJ, van der Hilst JC, Drenth JP, et al. Effect of etanercept and anakinra on inflammatory attacks in the hyper-IgD syndrome:introducing a vaccination provocation model. *Neth J Med* 2005 ; 63 : 260-264.

## サブCQ⑤ MKD に対する造血幹細胞移植の推奨は？

### 推奨

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に限定して考慮される。 **根拠の確かさ：C**

### 背景

MKDはMK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

MKD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：ともにヒト白血球抗原(human leukocyte antigen：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<sup>1~4)</sup>。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MKD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、長期の免疫抑制薬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、造血幹細胞移植はほかの治療では成長・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。

### 文献

- 1) Chaudhury S, Hormaza L, Mohammad S, et al. Liver transplantation followed by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for atypical mevalonic aciduria. *Am J Transplant* 2012 ; 12 : 1627-1631.
- 2) Arkwright PD, Abinun M, Cant AJ. Mevalonic aciduria cured by bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 1350.
- 3) Giardino S, Lanino E, Morreale G, et al. Long-term outcome of a successful cord blood stem cell transplant in mevalonate kinase deficiency. *Pediatrics* 2015 ; 135 : e211-e215.

## E

## ブラウ(Blau)症候群

## I

## 疾患の解説

## 疾患背景

ブラウ(Blau)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exon3(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-κB(nuclear factor-kappa B)の自発的な転写亢進を導く機能亢進変異である<sup>1)</sup>。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主徴すべてが出そろうには時間がかかる<sup>2,3)</sup>。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、家族歴のない孤発例は、若年発症サルコイドーシス(early onset sarcoidosis : EOS)とよばれてきたが、今日ではブラウ(Blau)症候群とEOS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(Blau)症候群の名称を用いる<sup>4)</sup>。

## 原因・病態

*NOD2*遺伝子の変異によってNF-κB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<sup>2)</sup>。

## 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占める<sup>2,3)</sup>。

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薬に対する反応は乏しく、数カ月単位で自然寛解と増悪を繰り返す<sup>2)</sup>。

関節症状としては、四肢末梢関節に好発する無痛性関節炎であり、特に手背、足背の囊腫状腫脹、手指足趾のソーセージ様腫脹が特徴である。炎症の主座は腱鞘滑膜であり、早期には、他動による関節可動域の制限がなく、単純X線で骨破壊を認めない。進行に伴い、手指足趾PIP関節(proximal interphalangeal joint)の屈曲拘縮を特徴とする関節変形をきたす<sup>5,6)</sup>。

眼症状は通常、皮膚、関節症状の後に遅れて出現する。全眼性のぶどう膜炎を特徴とし、虹彩後癒着、結膜炎、網膜炎、視神経萎縮を認め、進行すると失明に至る<sup>2)</sup>。

3主徴に加え約1割の患者には、間欠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、高安静脈炎(大動脈炎症候群)・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。さらにまれな合併症として、うっ血性心不全・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<sup>2,3,7</sup>。なか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から家族例が報告され，それぞれRotenstein症候群やJabs症候群とよばれていたこともある<sup>8</sup>。その後，いずれの症候群でもブラウ（Blau）症候群と同一のNOD2遺伝子の変異が同定されたが，これらまれ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<sup>2,4</sup>。

3主徴が診断にとって重要であるが，病初期には3主徴がそろわないことに留意する。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，ステロイド外用薬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，通常リウマトイド因子（rheumatoid factor：RF）陰性，抗CCP（cyclic citrullinated peptide）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。関節エコー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ことが知られており，診断の参考となる。

眼症状は，若年性特発性関節炎（juvenile idiopathic arthritis：JIA）にみられる虹彩炎などの前部ぶどう膜炎にとどまらず，後部ぶどう膜炎を伴う全眼型である<sup>2,3</sup>。

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-κB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<sup>2</sup>。

平成24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」班（研究代表者 / 平家俊男）により，ブラウ（Blau）症候群 / EOSの診断フローチャートが提示されている（図）。

## 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，非ステロイド性抗炎症薬（nonsteroidal anti-inflammatory drugs：NSAIDs），副腎皮質ステロイド点眼，副腎皮質ステロイド性内服が行われている<sup>9</sup>。

NSAIDsは発熱，疼痛の緩和に一定の効果があるが，病態の改善には至らない。副腎皮質ステロイド内服は，弛張熱，ぶどう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（MTX），生物学的製剤，サリドマイド<sup>10</sup>が存在する。MTX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（Blau）症候群に対するこれらMTX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，わが国においては，若年性特発性関節炎（juvenile idiopathic

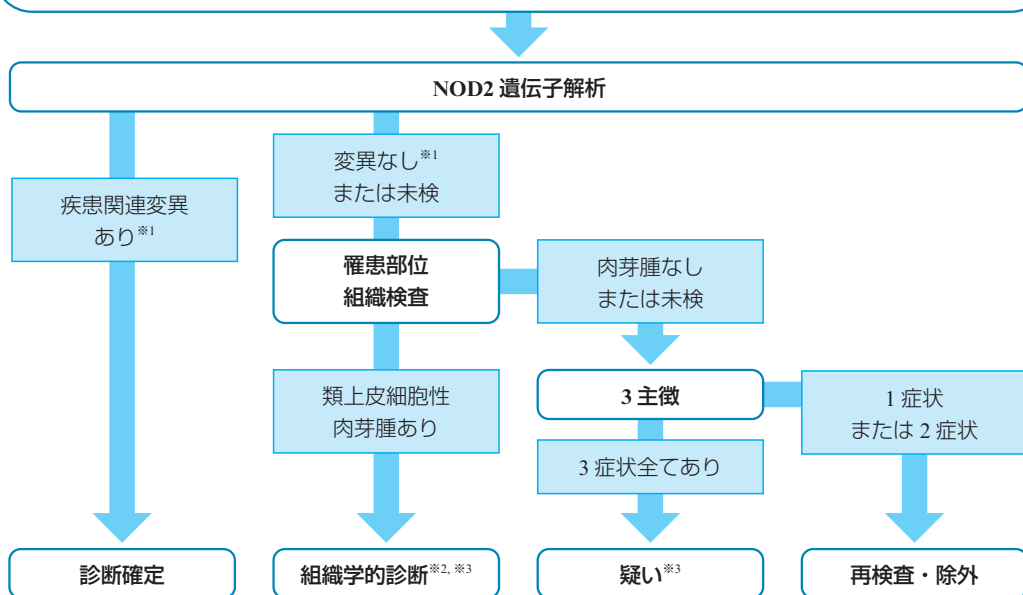
下記の3主徴の1つ以上を認める症例に対し、参考項目をふまえて診断を行う。

**【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腫脹は原則として認めない。ただし、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)を考慮することが臨ましい。



\*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: 組織学的診断例は、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。

図 ブラウ(Blau)症候群 / EOSの診断フローチャート

arthritis: JIA) 初期診療の手引きや、関節リウマチ治療におけるメトトレキサート(MTX)診療ガイドラインに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<sup>10)</sup>。

## 処方例

### (1) NSAIDs

・イブプロフェン

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



- ・ナプロキセン

5~10 mg/kg 分2~3 食後(ただし成人上限600 mg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ほかの治療を選択すべきである

## (2) メチルプレドニゾンパルス療法

- ・メチルプレドニゾン

30 mg/kg(最大1g)を2時間かけて点滴，1日1回，3日間。

続く4日間はプレドニゾン(PSL)内服または点滴を1 mg/kg/日投与する。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。

## (3) 副腎皮質ステロイド全身投与

- ・PSL

1 mg/kg/日を2~3回分けて内服により開始し，症状をみながら減量。

## (4) MTX(疾患適応外)

成人：6~8 mg/週，経口投与で開始，副作用に注意しながら最大16 mg/週まで増量可能。

小児：4~10 mg/m<sup>2</sup>/週，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16 mg/週を超えないこと)。

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MTX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

## (5) 抗TNF療法

- ・アダリムマブ(ぶどう膜炎に疾患適応)

15 kg以上30 kg未満の場合：1回20 mg，2週間に1回皮下注射。

30 kg以上：1回40 mg，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3 mg/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10 mg/kg，投与短縮した場合は6 mg/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の著しい低下をきたす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治療介入が遅れた症例に，むしろ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。

## 社会保障

ブラウウ症候群の疾患名で小児慢性特定疾病，指定難病(110)に選定されている。標準的な重症度分類はいまだ設定されていないが，指定難病では，平成29年9月時点で以下の(1)，(2)，(3)のいずれかを満たした場合は重症として助成対象となる。詳細は難病情報センターのサイト(<http://www.nanbyou.or.jp/>)を参照されたい。

- (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薬、生物学的製剤の投与を要する

#### 文献

- 1) Miceli-Richard C, Lesage S, Rybojad M, et al. CARD15 mutations in Blau syndrome. *Nat Genet* 2001 ; 29 : 19-20.
- 2) Blau EB. Familial granulomatous arthritis, iritis, and rash. *J Pediatr* 1985 ; 107 : 689-693.
- 3) Okafuji I, Nishikomori R, Kanazawa N, et al. Role of the NOD2 genotype in the clinical phenotype of Blau syndrome and early-onset sarcoidosis. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 242-250.
- 4) Kanazawa N, Okafuji I, Kambe N, et al. Early-onset sarcoidosis and CARD15 mutations with constitutive nuclear factor-kappaB activation : common genetic etiology with Blau syndrome. *Blood* 2005 ; 105 : 1195-1197.
- 5) Ikeda K, Kambe N, Satoh T, et al. Preferentially inflamed tendon sheaths in the swollen but not tender joints in a 5-year-old boy with Blau syndrome. *J Pediatr* 2013 ; 163 : 1525.e1.
- 6) Ikeda K, Kambe N, Takei S, et al. Ultrasonographic assessment reveals detailed distribution of synovial inflammation in Blau syndrome. *Arthritis Res Ther* 2014 ; 16 : R89.
- 7) Rosé CD, Aróstegui JI, Martín TM, et al. NOD2-associated pediatric granulomatous arthritis, an expanding phenotype: study of an international registry and a national cohort in Spain. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 1797-1803.
- 8) Wang X, Kuivaniemi H, Bonavita G, et al. CARD15 mutations in familial granulomatosis syndromes : a study of the original Blau syndrome kindred and other families with large-vessel arteritis and cranial neuropathy. *Arthritis Rheum* 2002 ; 46 : 3041-3045.
- 9) Rosé CD, Pans S, Casteels I, et al. Blau syndrome : cross-sectional data from a multicentre study of clinical, radiological and functional outcomes. *Rheumatology (Oxford)* 2015 ; 54 : 1008-1016.
- 10) Yasui K, Yashiro M, Tsuge M, et al. Thalidomide dramatically improves the symptoms of early-onset sarcoidosis/Blau syndrome : its possible action and mechanism. *Arthritis Rheum* 2010 ; 62 : 250-257.

## II 推奨

### 推奨となる治療の導入にあたって

ブラウ(Blau)症候群の診療において特に重要なアウトカムは全身炎症症状の改善、視力の維持、成長・発達の改善、関節変形・拘縮の予防などがある。これらを個々のアウトカムに即した治療を選択して改善させることが診療の骨幹となる。ブラウ(Blau)症候群の治療の多くは疾患適応となっていないため、安全面や経済的負担を十分に考慮する必要があるが、一方、治療介入が遅れば非可逆的な臓器障害に至り、患者の生活の質は著しく低下する。このため、ブラウ(Blau)症候群の診療においては本診療ガイドラインの各推奨について解説を含めて十分に理解する必要がある。

### CQ 5 ブラウ(Blau)症候群の各治療(副腎皮質ステロイドの全身投与および局所投与, MTX, 抗TNF療法)の推奨は?

#### サブCQ ① ブラウ(Blau)症候群に対する副腎皮質ステロイドの全身投与および局所投与の推奨は?

#### 推奨

- ・ブラウ(Blau)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(Blau)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(Blau)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、選択肢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(Blau)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<sup>1-5)</sup>。また、副腎皮質ステロイド単独ではなく、ほかの免疫抑制薬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<sup>1)</sup>。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。ほかにも眼病変・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、アフリカ系アメリカ人の1家系に対して治療効果を報告した症例報告がある<sup>3)</sup>。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(Blau)症候群に対する副腎皮質ステロイド局所投与に眼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<sup>4)</sup>。

## 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至るため、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ほか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。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、文献的エビデンスはほとんどない。しかし、ほか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。またほか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、眼病変に対する急性期使用として推奨される。

## 文献

- 1) Rosé CD, Pans S, Casteels I, et al. Blau syndrome : cross-sectional data from a multicentre study of clinical, radiological and functional outcomes. *Rheumatology (Oxford)* 2015 ; 54 : 1008-1016.
- 2) Milman N, Andersen CB, Hansen A, et al. Favourable effect of TNF-alpha inhibitor (infliximab) on Blau syndrome in monozygotic twins with a de novo CARD15 mutation. *APMIS* 2006 ; 114 : 912-919.
- 3) Cuesta IA, Moore EC, Rabah R, et al. Blau syndrome (familial granulomatous arthritis, iritis, and rash) in an african-american family. *J Clin Rheumatol* 2000 ; 6 : 30-34.
- 4) Aróstegui JI, Arnal C, Merino R, et al. NOD2 gene-associated pediatric granulomatous arthritis : clinical diversity, novel and recurrent mutations, and evidence of clinical improvement with interleukin-1 blockade in a Spanish cohort. *Arthritis Rheum* 2007 ; 56 : 3805-3813.
- 5) Caracseghi F, Izquierdo-Blasco J, Sanchez-Montanez A, et al. Etanercept-induced myelopathy in a pediatric case of Blau syndrome. *Case Rep Rheumatol* 2011 ; 2011 : 134106.

## サブCQ② ブラウ(Blau)症候群に対するMTX内服の推奨は？

### 推奨

ブラウ(Blau)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(Blau)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(Blau)症候群に対するMTXの有効性は、他治療と併用するかたちで、関節病変を対象として検討されている<sup>1~4)</sup>。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<sup>1)</sup>。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(Blau)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、関節エコーなどにより治療効果を評価したうえで、有効例を選んで使用することが望ましい。

### 文献

- 1) Rosé CD, Pans S, Casteels I, et al. Blau syndrome : cross-sectional data from a multicentre study of clinical, radiological and functional outcomes. *Rheumatology (Oxford)* 2015 ; 54 : 1008-1016.
- 2) Milman N, Andersen CB, Hansen A, et al. Favourable effect of TNF-alpha inhibitor (infliximab) on Blau syndrome in monozygotic twins with a de novo CARD15 mutation. *APMIS* 2006 ; 114 : 912-919.
- 3) Cuesta IA, Moore EC, Rabah R, et al. Blau syndrome (familial granulomatous arthritis, iritis, and rash) in an african-american family. *J Clin Rheumatol* 2000 ; 6 : 30-34.
- 4) Caracseghi F, Izquierdo-Blasco J, Sanchez-Montanez A, et al. Etanercept-induced myelopathy in a pediatric case of Blau syndrome. *Case Rep Rheumatol* 2011 ; 2011 : 134106.

**サブCQ③ ブラウ(Blau)症候群に対する抗TNF製剤の推奨は？****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(Blau)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(Blau)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(Blau)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<sup>1)</sup>．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エコー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，いずれも関節エコー所見が軽度であったと報告されている<sup>2)</sup>．また，関節エコーの結果，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エコー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，PSL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になったと評価されている<sup>3)</sup>．

**解説**

ブラウ(Blau)症候群の関節症状はその病初期においては，関節滑膜をおも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およびうることで，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例(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(childhood health assessment questionnaire)もしくはHAQ(health assessment questionnaire)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(Blau)症候群の関節病変の病勢把握に際しての関節エコー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エコーを用いることで、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、PSLとMTX内服を併用するかたちであるが、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(Blau)症候群における眼症状は、関節症状に引き続くかたちで発症することから、関節エコー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できる可能性がある。

## 文献

- 1) Rosé CD, Pans S, Casteels I, et al. Blau syndrome : cross-sectional data from a multicentre study of clinical, radiological and functional outcomes. *Rheumatology (Oxford)* 2015 ; 54 : 1008-1016.
- 2) Ikeda K, Kambe N, Takei S, et al. Ultrasonographic assessment reveals detailed distribution of synovial inflammation in Blau syndrome. *Arthritis Res Ther* 2014 ; 16 : R89.
- 3) Milman N, Andersen CB, Hansen A, et al. Favourable effect of TNF-alpha inhibitor (infliximab) on Blau syndrome in monozygotic twins with a de novo CARD15 mutation. *APMIS* 2006 ; 114 : 912-919.



# 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

## I 疾患の解説

### 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(periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis : PFAPA)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<sup>1)</sup>。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、わが国における疫学は明らかになっていない。発症年齢は3~4歳が多いが、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(C-reactive protein)の高値を認めるが、発作間欠期にはこれらは正常化する<sup>2)</sup>。

### 原因・病態

自然免疫系にかか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<sup>3)</sup>。遺伝性は示されておらず、家族内発症はほとんどみ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歳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・発達には異常をきた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、白苔が附着する扁桃炎・咽頭炎、口内炎、頸部リンパ節腫脹のほか、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歳4カ月(5歳以下が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<sup>2)</sup>。発熱時には著明なCRPと血清アミロイドA(SAA)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



## 表 PFAPAの診断基準

- ・一定間隔で反復する発熱が若年(5歳以前)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

(Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, et al. Periodic fever syndrome in children. J Pediatr 1999; 135:15-21)

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(familial Mediterranean fever: FMF)やTNF受容体関連周期熱症候群(TNF receptor-associated periodic syndrome: TRAPS)、メバロン酸キナーゼ欠損症(Mevalonate kinase deficiency: MKD)/高IgD症候群(Hyper IgD syndrome: HIDS)、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<sup>4)</sup>。

特に白血病やFMF、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年に提唱したものがある(表)<sup>1)</sup>。

一方、Thomasの診断基準には6歳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」班(研究代表者/平家俊男)におけるPFAPA診断フローチャートが提示されている(図)<sup>4)</sup>。

## 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(10~20 mg/kg/日)が一部の患者で有効であるとされている<sup>5)</sup>。発熱発作時の副腎皮質ステロイド(プレドニゾロン(PSL) 0.5~1 mg/kg/回、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<sup>2,6)</sup>。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<sup>7)</sup>。そのほかの治療として、コルヒチンをFMF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<sup>8)</sup>。また抗IL-1製剤が発熱発作の頓挫に有効とされている。さらにわが国では漢方薬も発作予防に用いられている<sup>9,10)</sup>。

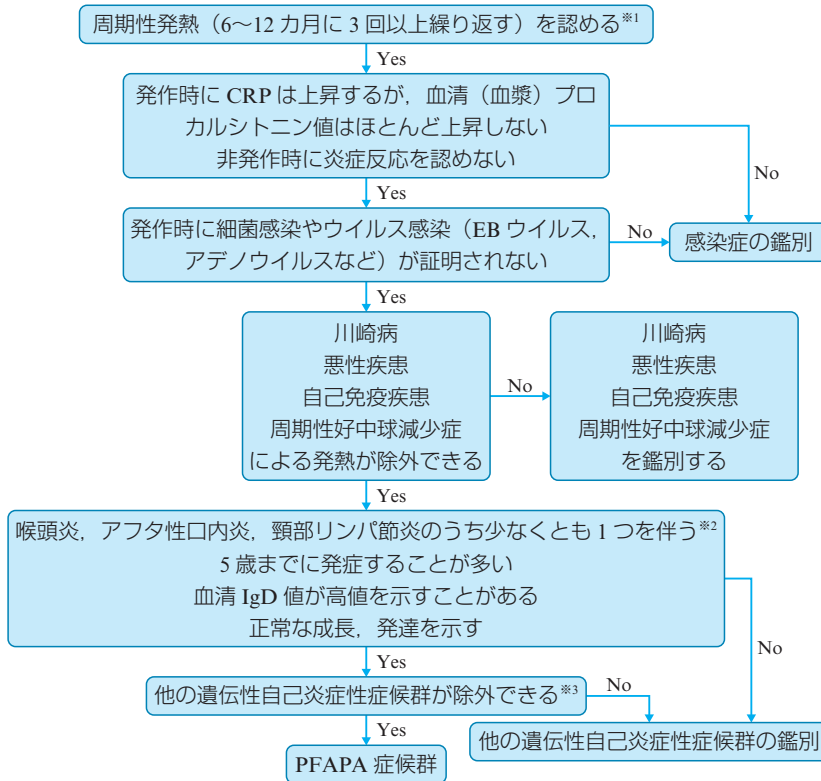
## 処方例

### (1) PSL

0.5~1.0 mg/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)

### (2) シメチジン(疾患適応外)

10~20 mg/kg/日 分2内服 効果不十分の場合増量可能(ただし成人上限の800 mg/日を超えないこと)



※1：典型的には3～8週間周期で定期的に繰り返す。

※2：発熱発作時にPSL0.5～1 mg/kg投与（1回または2回）で速やかに発作は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。

### 図 PFAPA診断フローチャート

〔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. 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. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業, 2013)

### (3) 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：4 mg 1日1回 就寝前

6歳以上の小児：5 mg 1日1回 就寝前

・ブランルカスト

7 mg/kg/日 分2 食後(ただし成人量の450 mg/日を超えないこと)

### (4) コルヒチン(疾患適応外)

第2章A 家族性地中海熱 I 疾患の概要における治療の概要を参照

## 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、またはいったん寛解した後に成人になり症状が再燃した症例の存在が知られている。

## 社会保障

平成29年9月の時点では小児慢性特定疾病，指定難病に選定されていない。

### 文献

- 1) Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, et al. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999 ; 135:15-21.
- 2) Feder HM, Salazar JC. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatr* 2010 ; 99 : 178-184.
- 3) Stojanov S, Lapidus S, Chitkara P, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) is a disorder of innate immunity and Th1 activation responsive to IL-1 blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011 ; 108 : 7148-7153.
- 4) 「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. 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. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業, 2013.
- 5) Feder HM Jr. Cimetidine treatment for periodic fever associated with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992 ; 11 : 318-321.
- 6) Yazgan H, Gültekin E, Yazıcılar O, et al. Comparison of conventional and low dose steroid in the treatment of PFAPA syndrome : preliminary study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012 ; 76 : 1588-1590.
- 7) Lierl MB. Efficacy of montelukast for treatment of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA). *J ALLERGY CLIN IMMUNO* 2008 ; 学会抄録.
- 8) Tasher D, Stein M, Dalal I, et al. Colchicine prophylaxis for frequent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis episodes. *Acta Paediatr* 2008 ; 97 : 1090-1092.
- 9) 五野由佳理, 堀田広満, 奥富俊之, 他. 反復性発熱に抑肝散が奏効した一例. *日本東洋医学雑誌* 2014 ; 65 : 191-196.
- 10) 盛岡頼子. 柴胡桂枝湯で軽快したPFAPA症候群の一症例. *Phil漢方* 2015 ; 55 : 28-29.

## II 推奨

### 推奨となる治療の導入にあたって

PFAPAの診療において特に重要なアウトカムは発熱発作日数を減少させることであり、これにより患者の苦痛を軽減させ、社会生活における支障を取り除くことが診療の骨幹となる。一方、PFAPAは成長・発達障害や臓器障害を伴わず、また治療の多くは疾患適応となっていないため、治療の選択には安全面や経済的負担を十分に考慮する必要がある。このため、PFAPAの診療においては本診療ガイドラインの各推奨について解説を含めて十分に理解する必要がある。

### CQ 6 PFAPAの各治療(発作時副腎皮質ステロイド、シメチジン、扁桃摘出術、ロイコトリエン拮抗薬、コルヒチン)の推奨は？

#### サブCQ ① PFAPAに対する発熱発作時PSL内服の推奨は？

#### 推奨

発熱発作時PSL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、ほかの原因による発熱に安易にPSLが投与されることがないように、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PSL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PSL1~2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、ほか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PSL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<sup>1~5)</sup>。解熱時間を詳細に観察し高用量のPSL(2mg/kg/日、20例)と低用量のPSL(0.5mg/kg/日、21例)を比較した前方視ランダム化比較試験では、高用量群では治療前の発熱期間が $5.11 \pm 1.29$ 日に対し、全例が投与日に解熱し、解熱までの時間は平均 $7.6 \pm 0.9$ 時間であっ

た<sup>3)</sup>。低用量群では治療前の発熱期間が $5.11 \pm 1.29$ 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。このことから発熱発作時PSL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PSL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PSL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。さらに、PFAPA症例における発熱が必ずしも原疾患による発熱とは限らず、ほかの原因の発熱に対してもPSL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PSL使用に際しては細心の注意が必要である。

## 文献

- 1) Feder HM, Salazar JC. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatr* 2010 ; 99 : 178-184.
- 2) Perko D, Debeljak M, Toplak N, et al. Clinical features and genetic background of the periodic fever syndrome with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis : a single center longitudinal study of 81 patients. *Mediators Inflamm* 2015 ; 2015 : 293417.
- 3) Yazgan H, Gültekin E, Yazıcılar O, et al. Comparison of conventional and low dose steroid in the treatment of PFAPA syndrome : preliminary study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012 ; 76 : 1588-1590.
- 4) Hofer M, Pillet P, Cochard MM, et al. International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort : description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2014 ; 53 : 1125-1129.
- 5) Król P, Böhm M, Sula V, et al. PFAPA syndrome:clinical characteristics and treatment outcomes in a large single-centre cohort. *Clin Exp Rheumatol* 2013 ; 31 : 980-987.

## サブCQ② PFAPAに対するシメチジン予防内服の推奨は？

### 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に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。わが国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。大規模な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<sup>1)</sup>。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<sup>1-3)</sup>。

## 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PSL発作時頓服、扁桃摘出術、ロイコトリエン拮抗薬などほか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。

### 文献

- 1) Feder HM, Salazar JC. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatr* 2010 ; 99 : 178-184.
- 2) Feder HM Jr. Cimetidine treatment for periodic fever associated with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992 ; 11 : 318-321.
- 3) Wurster VM, Carlucci JG, Feder HM Jr, et al. Long-term follow-up of children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *J Pediatr* 2011 ; 159 : 958-964.

## サブCQ③ PFAPA に対する扁桃摘出術の推奨は？

### 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<sup>1,2)</sup>。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患者および家族にと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における扁桃摘出術に対しては、複数のランダム化比較試験が行われており、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<sup>3,4)</sup>。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<sup>3~9)</sup>。このことからその効果、エビデンスレベルともに高いと考えられる。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の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<sup>10)</sup>。

## 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お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FMFやMKD、A20ハプロ不全症、Behçet's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。

## 文献

- 1) Feder HM, Salazar JC. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatr* 2010 ; 99 : 178-184.
- 2) Perko D, Debeljak M, Toplak N, et al. Clinical features and genetic background of the periodic Fever syndrome with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis: a single center longitudinal study of 81 patients. *Mediators Inflamm* 2015 ; 2015 : 293417.
- 3) Renko M, Salo E, Putto-Laurila A, et al. A randomized, controlled trial of tonsillectomy in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *J Pediatr* 2007 ; 151 : 289-292.
- 4) Garavello W, Romagnoli M, Gaini RM. Effectiveness of adenotonsillectomy in PFAPA syndrome : a randomized study. *J Pediatr* 2009 ; 155 : 250-253.
- 5) Colotto M, Maranghi M, Durante C, et al. PFAPA syndrome in a young adult with a history of tonsillectomy. *Intern Med* 2011 ; 50 : 223-225.
- 6) Vigo G, Martini G, Zoppi S, et al. Tonsillectomy efficacy in children with PFAPA syndrome is comparable to the standard medical treatment : a long-term observational study. *Clin Exp Rheumatol* 2014 ; 32 : S156-S159.
- 7) Garavello W, Pignataro L, Gaini L, et al. Tonsillectomy in children with periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *J Pediatr* 2011 ; 159 : 138-142.
- 8) Licameli G, Lawton M, Kenna M, et al. Long-term surgical outcomes of adenotonsillectomy for PFAPA syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2012 ; 138 : 902-906.
- 9) Król P, Böhm M, Sula V, et al. PFAPA syndrome : clinical characteristics and treatment outcomes in a large single-centre cohort. *Clin Exp Rheumatol* 2013 ; 31 : 980-987.
- 10) Wurster VM, Carlucci JG, Feder HM Jr, et al. Long-term follow-up of children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *J Pediatr* 2011 ; 159 : 958-964.

**サブCQ④ PFAPAに対するロイコトリエン拮抗薬予防内服の推奨は？****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。わが国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<sup>1)</sup>。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(QOL)は大きく低下する。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、ほかの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PSL内服、扁桃摘出術、などほかのエビデンスのある治療法の選択肢があることから、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。

**文献**

- 1) Lierl MB. Efficacy of montelukast for treatment of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA). J Allergy Clin Immuno 2008 ; 121 : s228.



## サブCQ⑤ PFAPAに対するコルヒチン予防内服の推奨は？

### 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ほか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ほかの治療と比較し、確立していないことからその使用は推奨されない。ほか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FMFに対して著明な発作抑制効果を示す薬剤である。またFMF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FMF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<sup>1-3)</sup>。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、ほかの治療薬と比較し有効性が上回るとはいえない。またコルヒチンはわが国では適応外疾患であり、長期的安全性のエビデンスもほか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、ほか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。

### 文献

- 1) Tasher D, Stein M, Dalal I, et al. Colchicine prophylaxis for frequent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis episodes. *Acta Paediatr* 2008 ; 97 : 1090-1092.
- 2) Celiksoy MH, Ogur G, Yaman E, et al. Could familial Mediterranean fever gene mutations be related to PFAPA syndrome? *Pediatr Allergy Immunol* 2016 ; 27 : 78-82.
- 3) Cantarini L, Vitale A, Bartolomei B, et al. Diagnosis of PFAPA syndrome applied to a cohort of 17 adults with unexplained recurrent fevers. *Clin Exp Rheumatol* 2012 ; 30 : 269-271.

## 文献検索式

【検索対象期間：すべてのデータベースについて、2015年2月3日まで\*、The Cochrane Libraryは、2014 issue 12まで】

\*：スコープでは検索期間を2014年12月末までとしていたが、できるだけ多くの文献を取り入れるため事業期間ぎりぎりまで検索対象期間を延長させた。

### ■ FMF

#### A. CENTRAL

- #1 MeSH descriptor: [Familial Mediterranean Fever] explode all trees
- #2 Familial Mediterranean Fever or Benign Paroxysmal Peritonit\* or Recurrent Polyserositi\* or Paroxysmal Polyserositi\* or Periodic Disease\* or Periodic Peritoniti\* or Recurrent Polyserositi\* or Periodic Polyserositi\* or Recurrent Hereditary Polyserositi\* or Wolff\* Periodic Disease\*)
- #3 #1 or #2
- #4 MeSH descriptor: [Colchicine] explode all trees
- #5 MeSH descriptor: [Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein] explode all trees
- #6 MeSH descriptor: [Thalidomide] explode all trees
- #7 (Colchicine\* or Demecolcine or Colchamine or Colcemide or Colcemid or Lumicolchicine\* or "Aqua Colchin" or Colchichine or Colchicin or "Colchicum Dispert" or Colchily or Colchimedio or Colchiquim or Colchisol or Colchysat or Colcine or Colcrys or Colgout or Goutichine or Goutnil or Kolkicin or "nsc 757" or Tolchicine or Anakinra or Kineret or Antril or "Urine Derived IL1 Inhibitor" or "IL1 Febrile Inhibitor" or "Urine IL-1 Inhibitor" or "IL-1Ra" or "TNFR-Fc fusion protein" or Etanercept or Embrel or Enbrel or "Tumor Necrosis Factor Receptor Fc Fusion Protein" or "TNR 001" or "TNR001" or "TNT Receptor Fusion Protein" or "TNTR-Fc" or "TNF Receptor Type II-IgG Fusion Protein" or "Recombinant Human Dimeric TNF Receptor Type II-IgG Fusion Protein" or "CT-P13" or Remsima or Infliximab or "Monoclonal Antibody cA2" or "MAb cA2" or Remicade or Avakine or Inflectra or Revellex or Thalidomide or Sedoval or Thalomid or Contergan or Distaval or Isomin or "K 17" or Kedavon or Kevadon or Neurosedine or Neurosedyne or "Nsc 66847" or Sedalis or "Shin Naito" or Softenon or Synovir or Talimol or Talizer or Telagan or Telargan or Thado or Thalidomid or Thalimodide or Thalix)
- #8 #4 or #5 or #6 or #7
- #9 #3 and #8 in Trials

#### B. EMBASE

1. Familial Mediterranean Fever/ OR (Familial Mediterranean Fever OR Benign Paroxysmal Peritonit\$ OR Recurrent Polyserositi\$ OR Paroxysmal Polyserositi\$ OR Periodic Disease? OR Periodic Peritoniti\$ OR Recurrent Polyserositi\$ OR Periodic Polyserositi\$ OR Recurrent Hereditary Polyserositi\$ OR Wolff\$ Periodic Disease?).mp.
2. Colchicine/ OR "Recombinant Interleukin 1 Receptor Blocking Agent" / OR Etanercept/ OR Infliximab/ OR Thalidomide/ OR (Colchicine? OR Demecolcine OR Colchamine OR Colcemide OR Colcemid OR Lumicolchicine? OR "Aqua Colchin" OR Colchichine OR Colchicin OR "Colchicum Dispert" OR Colchily OR Colchimedio OR Colchiquim OR Colchisol OR Colchysat OR Colcine OR Colcrys OR Colgout OR Goutichine OR Goutnil OR Kolkicin OR "nsc 757" OR Tolchicine OR Anakinra OR Kineret OR Antril OR "Urine Derived IL1 Inhibitor" OR "IL1 Febrile Inhibitor" OR "Urine IL-1 Inhibitor" OR "IL-1Ra" OR "TNFR-Fc fusion protein" OR Etanercept OR Embrel OR Enbrel OR "Tumor Necrosis Factor Receptor Fc Fusion Protein" OR "TNR 001" OR "TNR001" OR "TNT Receptor Fusion Protein" OR "TNTR-Fc" OR "TNF Receptor Type II-IgG Fusion Protein" OR "Recombinant Human Dimeric TNF Receptor Type II-IgG Fusion Protein" OR "CT-P13" OR Remsima OR Infliximab OR "Monoclonal Antibody cA2" OR "MAb cA2" OR Remicade OR Avakine OR Inflectra OR Revellex OR Thalidomide OR Sedoval OR Thalomid OR Contergan OR Distaval OR Isomin OR "K 17" OR Kedavon OR Kevadon OR Neurosedine OR Neurosedyne OR "Nsc 66847" OR Sedalis OR "Shin Naito" OR Softenon OR Synovir OR Talimol OR Talizer OR Telagan OR Telargan OR Thado OR Thalidomid OR Thalimodide OR Thalix).mp.
3. 1 and 2

#### C. MEDLINE

1. Familial Mediterranean Fever/ OR (Familial Mediterranean Fever OR Benign Paroxysmal Peritonit\$ OR Recurrent Polyserositi\$ OR Paroxysmal Polyserositi\$ OR Periodic Disease? OR Periodic Peritoniti\$ OR Recurrent Polyserositi\$ OR Periodic Polyserositi\$ OR Recurrent Hereditary Polyserositi\$ OR Wolff\$ Periodic Disease?).mp.
2. Exp Colchicine/ OR Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein/ OR Thalidomide/ OR (Colchicine? OR Demecolcine OR Colchamine OR Colcemide OR Colcemid OR Lumicolchicine? OR "Aqua Colchin" OR Colchichine OR Colchicin OR "Colchicum Dispert" OR Colchily OR Colchimedio OR Colchiquim OR Colchisol OR Colchysat OR Colcine OR Colcrys OR Colgout OR Goutichine OR Goutnil OR Kolkicin OR "nsc 757" OR Tolchicine OR Anakinra OR Kineret OR Antril OR "Urine Derived IL1 Inhibitor" OR "IL1 Febrile Inhibitor" OR "Urine IL-1 Inhibitor" OR "IL-1Ra" OR "TNFR-Fc fusion protein" OR Etanercept OR Embrel OR Enbrel OR "Tumor Necrosis Factor Receptor Fc Fusion Protein" OR "TNR 001" OR "TNR001" OR "TNT Receptor Fusion Protein" OR "TNTR-Fc" OR "TNF Receptor Type II-IgG Fusion Protein" OR "Recombinant Human Dimeric TNF Receptor Type II-IgG Fusion Protein" OR "CT-P13" OR Remsima OR Infliximab OR "Monoclonal Antibody cA2" OR "MAb cA2" OR Remicade OR Avakine OR Inflectra OR Revellex OR Thalidomide OR Sedoval OR Thalomid OR Contergan OR

Distaval OR Isomin OR "K 17" OR Kedavon OR Kevadon OR Neurosedin OR Neurosedyne OR "Nsc 66847" OR Sedalis OR "Shin Naito" OR Softenon OR Synovir OR Talimol OR Talizer OR Telagan OR Telargan OR Thado OR Thalidomid OR Thalimodide OR Thalix).mp.

3. 1 and 2

## D. PubMed

(Familial Mediterranean Fever OR Benign Paroxysmal Peritonit\* OR Recurrent Polyserosit\* OR Paroxysmal Polyserositi\* OR Periodic Disease\* OR Periodic Peritoniti\* OR Recurrent Polyserositi\* OR Periodic Polyserosit\* OR Recurrent Hereditary Polyserosit\* OR Wolff\* Periodic Disease\*) AND (Colchicine\* OR Demecolcine OR Colchamine OR Colcemide OR Colcemid OR Lumicolchicine\* OR "Aqua Colchin" OR Colchicine OR Colchicin OR "Colchicum Dispert" OR Colchily OR Colchimedio OR Colchiquim OR Colchisol OR Colchysat OR Colcine OR Colcrys OR Colgout OR Goutichine OR Goutnil OR Kolkicin OR "nsc 757" OR Tolchicine OR Anakinra OR Kineret OR Antril OR "Urine Derived IL1 Inhibitor" OR "IL1 Febrile Inhibitor" OR "Urine IL-1 Inhibitor" OR "IL-1Ra" OR "TNFR-Fc fusion protein" OR Etanercept OR Embrel OR Enbrel OR "Tumor Necrosis Factor Receptor Fc Fusion Protein" OR "TNR 001" OR "TNR001" OR "TNT Receptor Fusion Protein" OR "TNTR-Fc" OR "TNF Receptor Type II-IgG Fusion Protein" OR "Recombinant Human Dimeric TNF Receptor Type II-IgG Fusion Protein" OR "CT-P13" OR Remsima OR Infliximab OR "Monoclonal Antibody cA2" OR "MAb cA2" OR Remicade OR Avakine OR Inflectra OR Revellex OR Thalidomide OR Sedoval OR Thalomid OR Contergan OR Distaval OR Isomin OR "K 17" OR Kedavon OR Kevadon OR Neurosedin OR Neurosedyne OR "Nsc 66847" OR Sedalis OR "Shin Naito" OR Softenon OR Synovir OR Talimol OR Talizer OR Telagan OR Telargan OR Thado OR Thalidomid OR Thalimodide OR Thalix) NOT MEDLINE[sb]

## CAPS

### A. CENTRAL

#1 MeSH descriptor: [Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes] explode all trees

#2 ("Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, and Articular Syndrome" or Chronic Neurologic Cutaneous and Articular Syndrome or Chronic Infantile Neurologic Cutaneous and Articular Syndrome or Chronic Infantile Neurologic Cutaneous Articular Syndrome or Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular Syndrome or Chronic Infantile Neurological Cutaneous Arthropath\* or Chronic Infantile Neurological Cutaneous Articular Syndrome or CINCA or FCAS\* or NOMID or IOMID or UDA Syndrome or Cold Hypersensitivity or Cryopyrin Associated Periodic Fever Syndrome or Cryopyrin Associated Periodic Syndrome or Cryopyrinopath\* or Familial Cold Autoinflammatory Syndrome\* or Familial Cold Induced Autoinflammatory Syndrome or Familial Cold Urticaria\* or Infantile Onset Multisystem Inflammatory Disease\* or Muckle Wells Syndrome or Neonatal Onset Multisystem\* Inflammatory or Neutrophilic Urticaria or Prieur Griscelli Syndrome or Schnitzler Syndrome or Urticaria Deafness Amyloidosis Syndrome)

#3 #1 or #2

#4 MeSH descriptor: [Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein] explode all trees

#5 ("Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein" or Anakinra or Kineret or Antril or "Urine-Derived IL1 Inhibitor" or "Urine Derived IL1 Inhibitor" or "IL1 Febrile Inhibitor" or "Urine IL-1 Inhibitor" or "IL-1Ra" or "Recombinant Interleukin 1 Receptor Blocker" or "Recombinant Interleukin 1 Receptor Antagonist" or Canakinumab or Ilaris or "acz885" or "acz 885")

#6 #4 or #5

#7 #3 and #6 in Trials

### B. EMBASE

1. CINCA Syndrome/ OR ("Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, and Articular Syndrome" OR Chronic Neurologic Cutaneous and Articular Syndrome OR Chronic Infantile Neurologic Cutaneous and Articular Syndrome OR Chronic Infantile Neurologic Cutaneous Articular Syndrome OR Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular Syndrome OR Chronic Infantile Neurological Cutaneous Arthropath\$ OR Chronic Infantile Neurological Cutaneous Articular Syndrome OR CINCA OR FCAS? OR NOMID OR IOMID OR UDA Syndrome OR Cold Hypersensitivity OR Cryopyrin Associated Periodic Fever Syndrome OR Cryopyrin Associated Periodic Syndrome OR Cryopyrinopath\$ OR Familial Cold Autoinflammatory Syndrome\$ OR Familial Cold Induced Autoinflammatory Syndrome OR Familial Cold Urticaria? OR Infantile Onset Multisystem Inflammatory Disease? OR Muckle Wells Syndrome OR Neonatal Onset Multisystem\$ Inflammatory OR Neutrophilic Urticaria OR Prieur Griscelli Syndrome OR Schnitzler Syndrome OR Urticaria Deafness Amyloidosis Syndrome).mp.

2. Recombinant Interleukin 1 Receptor Blocking Agent/ OR Canakinumab/ OR ("Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein" OR Anakinra OR Kineret OR Antril OR "Urine-Derived IL1 Inhibitor" OR "Urine Derived IL1 Inhibitor" OR "IL1 Febrile Inhibitor" OR "Urine IL-1 Inhibitor" OR "IL-1Ra" OR "Recombinant Interleukin 1 Receptor Blocker" OR "Recombinant Interleukin 1 Receptor Antagonist" OR Canakinumab OR Ilaris OR "acz885" OR "acz 885").mp.

3. 1 and 2

### C. MEDLINE

1. Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes/ OR ("Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, and Articular Syndrome" OR Chronic Neurologic Cutaneous and Articular Syndrome OR Chronic Infantile Neurologic Cutaneous and Articular Syndrome OR Chronic Infantile Neurologic Cutaneous Articular Syndrome OR Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular Syndrome OR Chronic Infantile Neurological Cutaneous Arthropath\$ OR Chronic Infantile Neurological Cutaneous Articular Syndrome OR

CINCA OR FCAS? OR NOMID OR IOMID OR UDA Syndrome OR Cold Hypersensitivity OR Cryopyrin Associated Periodic Fever Syndrome OR Cryopyrin Associated Periodic Syndrome OR Cryopyrinopath\$ OR Familial Cold Autoinflammatory Syndrome\$ OR Familial Cold Induced Autoinflammatory Syndrome OR Familial Cold Urticaria? OR Infantile Onset Multisystem Inflammatory Disease? OR Muckle Wells Syndrome OR Neonatal Onset Multisystem\$ Inflammatory OR Neutrophilic Urticaria OR Prieur Griscelli Syndrome OR Schnitzler Syndrome OR Urticaria Deafness Amyloidosis Syndrome).mp.

2. Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein/ OR ("Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein" OR Anakinra OR Kineret OR Antril OR "Urine-Derived IL1 Inhibitor" OR "Urine Derived IL1 Inhibitor" OR "IL1 Febrile Inhibitor" OR "Urine IL-1 Inhibitor" OR "IL-1Ra" OR "Recombinant Interleukin 1 Receptor Blocker" OR "Recombinant Interleukin 1 Receptor Antagonist" OR Canakinumab OR Ilaris OR "acz885" OR "acz 885").mp.
3. 1 and 2

#### D. PubMed

("Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, and Articular Syndrome" OR Chronic Neurologic Cutaneous and Articular Syndrome OR Chronic Infantile Neurologic Cutaneous and Articular Syndrome OR Chronic Infantile Neurologic Cutaneous Articular Syndrome OR Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular Syndrome OR Chronic Infantile Neurological Cutaneous Arthropath\* OR Chronic Infantile Neurological Cutaneous Articular Syndrome OR CINCA OR FCAS\* OR NOMID OR IOMID OR UDA Syndrome OR Cold Hypersensitivity OR Cryopyrin Associated Periodic Fever Syndrome OR Cryopyrin Associated Periodic Syndrome OR Cryopyrinopath\* OR Familial Cold Autoinflammatory Syndrome\* OR Familial Cold Induced Autoinflammatory Syndrome OR Familial Cold Urticaria\* OR Infantile Onset Multisystem Inflammatory Disease\* OR Muckle Wells Syndrome OR Neonatal Onset Multisystem\* Inflammatory OR Neutrophilic Urticaria OR Prieur Griscelli Syndrome OR Schnitzler Syndrome OR Urticaria Deafness Amyloidosis Syndrome) AND ( "Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein" OR Anakinra OR Kineret OR Antril OR "Urine-Derived IL1 Inhibitor" OR "Urine Derived IL1 Inhibitor" OR "IL1 Febrile Inhibitor" OR "Urine IL-1 Inhibitor" OR "IL-1Ra" OR "Recombinant Interleukin 1 Receptor Blocker" OR "Recombinant Interleukin 1 Receptor Antagonist" OR Canakinumab OR Ilaris OR "acz885" OR "acz 885") NOT MEDLINE[sb]

## ■ TRAPS

### A. CENTRAL

(Autosomal Dominant Familial Periodic Fever or Autosomal Dominant Periodic Fever with Amyloidosis or Benign Autosomal Dominant Familial Periodic Fever or Familial Hibernian Fever or "Periodic Fever, Familial, Autosomal Dominant" or "TNF Receptor 1 Associated Periodic Syndrome" or TNF Receptor Associated Periodic Syndrome or "TNF Receptor Superfamily 1A Associated Periodic Syndrome" or TNFr Associated Periodic Syndrome or "TNFR1 Associated Periodic Syndrome" or "Tumor Necrosis Factor Receptor 1 Associated Periodic Syndrome" or Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Fever or Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome or "Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily 1A Associated Periodic Syndrome" or "Tumour Necrosis Factor Receptor 1 Associated Periodic Syndrome" or Tumour Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Fever or Tumour Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome or "Tumour Necrosis Factor Receptor Superfamily 1A Associated Periodic Syndrome") in Trials

### B. EMBASE

Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome/ OR (Autosomal Dominant Familial Periodic Fever OR Autosomal Dominant Periodic Fever with Amyloidosis OR Benign Autosomal Dominant Familial Periodic Fever OR Familial Hibernian Fever OR "Periodic Fever, Familial, Autosomal Dominant" OR "TNF Receptor 1 Associated Periodic Syndrome" OR TNF Receptor Associated Periodic Syndrome OR "TNF Receptor Superfamily 1A Associated Periodic Syndrome" OR TNFr Associated Periodic Syndrome OR "TNFR1 Associated Periodic Syndrome" OR "Tumor Necrosis Factor Receptor 1 Associated Periodic Syndrome" OR Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Fever OR Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome OR "Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily 1A Associated Periodic Syndrome" OR "Tumour Necrosis Factor Receptor 1 Associated Periodic Syndrome" OR Tumour Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Fever OR Tumour Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome OR "Tumour Necrosis Factor Receptor Superfamily 1A Associated Periodic Syndrome").mp.

### C. MEDLINE

(Autosomal Dominant Familial Periodic Fever OR Autosomal Dominant Periodic Fever with Amyloidosis OR Benign Autosomal Dominant Familial Periodic Fever OR Familial Hibernian Fever OR "Periodic Fever, Familial, Autosomal Dominant" OR "TNF Receptor 1 Associated Periodic Syndrome" OR TNF Receptor Associated Periodic Syndrome OR "TNF Receptor Superfamily 1A Associated Periodic Syndrome" OR TNFr Associated Periodic Syndrome OR "TNFR1 Associated Periodic Syndrome" OR "Tumor Necrosis Factor Receptor 1 Associated Periodic Syndrome" OR Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Fever OR Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome OR "Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily 1A Associated Periodic Syndrome" OR "Tumour Necrosis Factor Receptor 1 Associated Periodic Syndrome" OR Tumour Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Fever OR Tumour Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome OR "Tumour Necrosis Factor Receptor Superfamily 1A Associated Periodic Syndrome").mp.

## D. PubMed

(Autosomal Dominant Familial Periodic Fever OR Autosomal Dominant Periodic Fever with Amyloidosis OR Benign Autosomal Dominant Familial Periodic Fever OR Familial Hibernian Fever OR "Periodic Fever, Familial, Autosomal Dominant" OR "TNF Receptor 1 Associated Periodic Syndrome" OR TNF Receptor Associated Periodic Syndrome OR "TNF Receptor Superfamily 1A Associated Periodic Syndrome" OR TNFr Associated Periodic Syndrome OR "TNFR1 Associated Periodic Syndrome" OR "Tumor Necrosis Factor Receptor 1 Associated Periodic Syndrome" OR Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Fever OR Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome OR "Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily 1A Associated Periodic Syndrome" OR "Tumour Necrosis Factor Receptor 1 Associated Periodic Syndrome" OR Tumour Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome OR "Tumour Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome" OR "Tumour Necrosis Factor Receptor Superfamily 1A Associated Periodic Syndrome") NOT MEDLINE[sb]

## ■ MKD(HIDS/メバロン酸尿症)

### A. CENTRAL

#1 MeSH descriptor: [Mevalonate Kinase Deficiency] explode all trees

#2 ((( "Hyper IgD" or "Hyper Immunoglobulin D" or "Hyperimmunoglobulin D" or "Hyperimmunoglobulinemia D" or "Hyperimmunoglobulinaemia D" or "Hyperimmunoglobulinemia D") and Syndrome) or Mevalonate Kinase Deficienc\* or MEVA or Mevalonic aciduria\* or Mevalonicaciduria\* or (Periodic Fever and ( "Dutch Type" or "Dutch Version")))

#3 #1 or #2 in Trials

### B. EMBASE

"Hyperimmunoglobulinemia D and Periodic Fever Syndrome" / OR ((( "Hyper IgD" OR "Hyper Immunoglobulin D" OR "Hyperimmunoglobulin D" OR "Hyperimmunoglobulinemia D" OR "Hyperimmunoglobulinaemia D" OR "Hyperimmunoglobulinemia D") AND Syndrome) OR Mevalonate Kinase Deficienc\$ OR MEVA OR Mevalonic aciduria? OR Mevalonicaciduria? OR (Periodic Fever AND ( "Dutch Type" OR "Dutch Version"))).mp.

### C. MEDLINE

Mevalonate Kinase Deficiency/ OR ((( "Hyper IgD" OR "Hyper Immunoglobulin D" OR "Hyperimmunoglobulin D" OR "Hyperimmunoglobulinemia D" OR "Hyperimmunoglobulinaemia D" OR "Hyperimmunoglobulinemia D") AND Syndrome) OR Mevalonate Kinase Deficienc\$ OR MEVA OR Mevalonic aciduria? OR Mevalonicaciduria? OR (Periodic Fever AND ( "Dutch Type" OR "Dutch Version"))).mp.

## D. PubMed

( "Hyper IgD" OR "Hyper Immunoglobulin D" OR "Hyperimmunoglobulin D" OR "Hyperimmunoglobulinaemia D" OR "Hyperimmunoglobulinemia D" OR Mevalonate Kinase Deficienc\* OR MEVA OR Mevalonic aciduria\* OR ( "Periodic Fever" AND ( "Dutch Type" OR "Dutch Version")) NOT MEDLINE[sb]

## ■ ブラウ (Blau) 症候群

### A. CENTRAL

(Blau Syndrome or Blau's Syndrome or Early Onset Sarcoidosis or ( "Familial Granulomatosis" and "Blau Type") or "Familial Juvenile Granulomatosis" or "Familial Juvenile Systemic Granulomatosis" or "Granulomatous Inflammatory Arthritis, Dermatitis, and Uveitis" or "Jabs Syndrome" or "Jabs Disease" or "Juvenile Systemic Granulomatosis" or "Paediatric Granulomatous Arthritis" or "Paediatric Granulomatous Arthritis" or "Synovitis Granulomatous With Uveitis and Cranial Neuropathies" or "Chronic Granulomatous Synovitis with Uveitis and Cranial Neuropathy" or "Arthrocutaneous Granulomatosis") in Trials

### B. EMBASE

Blau Syndrome/ OR (Blau Syndrome OR Blau's Syndrome OR Early Onset Sarcoidosis OR ( "Familial Granulomatosis" AND "Blau Type") OR "Familial Juvenile Granulomatosis" OR "Familial Juvenile Systemic Granulomatosis" OR "Granulomatous Inflammatory Arthritis, Dermatitis, and Uveitis" OR "Jabs Syndrome" OR "Jabs Disease" OR "Juvenile Systemic Granulomatosis" OR "Paediatric Granulomatous Arthritis" OR "Paediatric Granulomatous Arthritis" OR "Synovitis Granulomatous With Uveitis and Cranial Neuropathies" OR "Chronic Granulomatous Synovitis with Uveitis and Cranial Neuropathy" OR "Arthrocutaneous Granulomatosis").mp.

### C. MEDLINE

(Blau Syndrome OR Blau's Syndrome OR Early Onset Sarcoidosis OR ( "Familial Granulomatosis" AND "Blau Type") OR "Familial Juvenile Granulomatosis" OR "Familial Juvenile Systemic Granulomatosis" OR "Granulomatous Inflammatory Arthritis, Dermatitis, and Uveitis" OR "Jabs Syndrome" OR "Jabs Disease" OR "Juvenile Systemic Granulomatosis" OR "Paediatric Granulomatous Arthritis" OR "Paediatric Granulomatous Arthritis" OR "Synovitis Granulomatous With Uveitis and Cranial Neuropathies" OR "Chronic Granulomatous Synovitis with Uveitis and Cranial Neuropathy" OR "Arthrocutaneous Granulomatosis").mp.

## D. PubMed

(Blau Syndrome OR Blau's Syndrome OR Early Onset Sarcoidosis OR ( "Familial Granulomatosis" AND "Blau Type" ) OR "Familial Juvenile Granulomatosis" OR "Familial Juvenile Systemic Granulomatosis" OR "Granulomatous Inflammatory Arthritis, Dermatitis, and Uveitis" OR "Jabs Syndrome" OR "Jabs Disease" OR "Juvenile Systemic Granulomatosis" OR "Paediatric Granulomatous Arthritis" OR "Pediatric Granulomatous Arthritis" OR "Synovitis Granulomatous With Uveitis and Cranial Neuropathies" OR "Chronic Granulomatous Synovitis with Uveitis and Cranial Neuropathy" OR "Arthrocutaneous Granulomatosis") NOT MEDLINE[*sb*]

## ■ PFAPA

### A. CENTRAL

((Periodic Fever and Aphthous and Stomatitis and Pharyngitis and Aden\*) or PFAPA or FAPA Syndrome or (Marshall Syndrome and Periodic Fever)) in Trials

### B. EMBASE

PFAPA Syndrome/ OR ((Periodic Fever AND Aphthous AND Stomatitis AND Pharyngitis AND Aden\$) OR PFAPA OR FAPA Syndrome OR (Marshall Syndrome AND Periodic Fever)).mp.

### C. MEDLINE

((Periodic Fever AND Aphthous AND Stomatitis AND Pharyngitis AND Aden\$) OR PFAPA OR FAPA Syndrome OR (Marshall Syndrome AND Periodic Fever)).mp.

## D. PubMed

(Periodic Fever AND Aphthous AND Stomatitis AND Pharyngitis) OR PFAPA OR FAPA Syndrome OR (Marshall Syndrome AND Periodic Fever) NOT MEDLINE[*sb*]

## ■ コルヒチン

### A. CENTRAL

- #1 MeSH descriptor: [Pregnancy] explode all trees
- #2 MeSH descriptor: [Pregnant Women] explode all trees
- #3 (Gestation\* or Pregnant\*OR Labor\* or Gravidit\* or Birth\* or Childbirth\* or Childbear\* or Child Bear\*)
- #4 #1 or #2 or #3
- #5 MeSH descriptor: [Colchicine] explode all trees
- #6 (Colchicine\* or Demecolcine or Colchamine or Colcemide or Colcemid or Lumicolchicine\* or "Aqua Colchin" or Colchichine or Colchicin or "Colchicum Dispert" or Colchily or Colchimedio or Colchiquim or Colchisol or Colchysat or Colcine or Colcrys or Colgout or Goutichine or Goutnil or Kolkicin or "nsc 757" or Tolchicine)
- #7 #5 or #6
- #8 #4 and #7 in Trials

### B. EMBASE

1. Exp Pregnancy/ OR Pregnant Woman/ OR (Gestation\$ OR Pregnan\$OR Labor? OR Gravidit\$ OR Birth? OR Childbirth? OR Childbear\$ OR Child Bear\$).mp.
2. Colchicine/ OR (Colchicine? OR Demecolcine OR Colchamine OR Colcemide OR Colcemid OR Lumicolchicine? OR "Aqua Colchin" OR Colchichine OR Colchicin OR "Colchicum Dispert" OR Colchily OR Colchimedio OR Colchiquim OR Colchisol OR Colchysat OR Colcine OR Colcrys OR Colgout OR Goutichine OR Goutnil OR Kolkicin OR "nsc 757" OR Tolchicine).mp.
3. 1 and 2

### C. MEDLINE

1. Exp Pregnancy/ OR Pregnant Women/ OR (Gestation\$ OR Pregnan\$OR Labor? OR Gravidit\$ OR Birth? OR Childbirth? OR Childbear\$ OR Child Bear\$).mp.
2. Exp Colchicine/ OR (Colchicine? OR Demecolcine OR Colchamine OR Colcemide OR Colcemid OR Lumicolchicine? OR "Aqua Colchin" OR Colchichine OR Colchicin OR "Colchicum Dispert" OR Colchily OR Colchimedio OR Colchiquim OR Colchisol OR Colchysat OR Colcine OR Colcrys OR Colgout OR Goutichine OR Goutnil OR Kolkicin OR "nsc 757" OR Tolchicine).mp.
3. 1 and 2

## D. PubMed

(Gestation\* OR Pregnant\* OR Labor OR Labors OR Gravidit\* OR Birth\* OR Childbirth\* OR Childbear\* OR Child Bear\*) AND (Colchicine\* OR Demecolcine OR Colchamine OR Colcemide OR Colcemid OR Lumicolchicine\* OR "Aqua Colchin" OR Colchichine OR Colchicin OR "Colchicum Dispert" OR Colchily OR Colchimedio OR Colchiquim OR Colchisol OR Colchysat OR Colcine OR Colcrys OR Colgout OR Goutichine OR Goutnil OR Kolkicin OR "nsc 757" OR Tolchicine) NOT MEDLINE[*sb*]

資料

スコープ

---

## 【家族性地中海熱(FMF)スコープ】

## 1. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項

(1) タイトル	家族性地中海熱(familial Mediterranean fever : FMF)
(2) 目的	以下のアウトカムを改善することを目的とする <ul style="list-style-type: none"> <li>・発熱発作</li> <li>・成長発達</li> <li>・QOL</li> <li>・アミロイドーシス</li> <li>・治療による有害事象</li> </ul>
(3) トピック	FMF
(4) 想定される利用者、利用施設	診療に従事する医療者
(5) 既存ガイドラインとの関係	これまでわが国においてFMFの診療ガイドラインは存在しなかった。本ガイドラインは平成24年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「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」の研究班におけるFMF診療フローチャートを基盤に作成した。
(6) 重要臨床課題	重要臨床課題1：「妊婦におけるコルヒチン治療」 コルヒチンはFMFにおける第1選択薬のみならず、痛風発作やベーチェット病などのより頻度の多い疾患の治療薬としても用いられている。本邦では動物実験における催奇形性などの理由で妊婦に対しては使用禁忌とされているが、海外では妊婦に使用しても不妊、流産、出生時における影響は認められていないとの理由から妊婦に対する使用は必ずしも制限されていない。FMFにおいて炎症を抑制する利益のほうが大きいとされ、妊婦にもコルヒチンの使用が推奨されている。FMFのみではエビデンスが少ないことから、今課題では妊婦におけるコルヒチン治療全般における推奨度について検討したい。 重要臨床課題2：「FMFの治療」 FMFは発作時に高熱と急性腹痛と診断されるほどの激しい疼痛を認める。また慢性炎症に伴うアミロイドーシスは多臓器に障害をもたらし、生命予後にも影響を与えることから早期の治療介入が必要とされている。第一選択薬としてコルヒチンがあり、コルヒチン耐性例においては抗IL-1療法、抗TNF療法、サリドマイドの有効性が報告されている。本疾患の責任遺伝子であるMEFV遺伝子は機能解析法が確立しておらず、症状が非典型的で疾患関連が不明なMEFV遺伝子に変異をもつ症例の治療法については明確に定まっていない。特に本邦では欧州と比較し、遺伝子変異型の分布が異なっており、アミロイドーシスの合併も少ないとされている。以上の現状を踏まえ、本邦のFMFの各治療の推奨度を検討したい。
(7) ガイドラインがカバーする範囲	<ul style="list-style-type: none"> <li>・本ガイドラインがカバーする範囲 FMF患者、FMF非典型例患者</li> <li>・本ガイドラインがカバーしない範囲</li> </ul>
(8) クリニカルクエスチョン(CQ)リスト	<ul style="list-style-type: none"> <li>・妊婦におけるコルヒチンの推奨度は？</li> <li>・FMFの各治療(コルヒチン、抗IL-1療法、抗TNF療法、サリドマイド)の推奨度は？</li> </ul>

## 2. システマティックレビューに関する事項

(1) 実施スケジュール	文献検索に1ヶ月 文献の選出に1ヶ月 エビデンス総体の評価と統合に2ヶ月
--------------	--



<p><b>(2) エビデンスの検索</b></p>	<p>1) エビデンスタイプ          既存の診療ガイドライン、SR/MA論文、個別研究論文を、この順番の優先順位で検索する。優先順位の高いエビデンスタイプで十分なエビデンスが見いだされた場合は、そこで検索を終了してエビデンスの評価と統合に進む。個別研究論文としては、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験、観察研究を検索の対象とする。</p> <p>2) データベース          個別研究論文については、Medline、Embase、Cinahl          SR/MA論文については、Medline、The Cochrane Library          既存の診療ガイドラインについては、Guideline International NetworkのInternational Guideline Library、米国AHRQのNational Guideline Clearinghouse</p> <p>3) 検索の基本方針          介入の検索に際しては、PICOフォーマットを用いる。PとIの組み合わせが基本で、ときにCも特定する。Oについては特定しない。</p> <p>4) 検索対象期間          すべてのデータベースについて、2014年12月末まで          The Cochrane Libraryは、2014 issue 12まで</p>
<p><b>(3) 文献の選択基準・除外基準</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 採用条件を満たすCPG、SR論文が存在し、以下の1)-3)の条件をすべて満たす場合はその研究を第一選択とする。</li> <li>1) 当該文献の質が十分に高い</li> <li>2) 検索時点での最新の研究まで含めた評価が行われている</li> <li>3) 当該文献とCQのPICOが一致する</li> </ul> <p>それ以外の場合には、個別研究論文を対象として <i>de novo</i> でSRを実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <i>de novo</i> SRでは、採用条件を満たすRCTを優先して実施する。</li> <li>・ 採用条件を満たすRCTがない場合には観察研究を対象とする。</li> <li>・ 採用条件を満たす観察研究がない場合は、SRは実施しない。</li> </ul>
<p><b>(4) エビデンスの評価と統合の方法</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ エビデンス総体の強さの評価は「Minds診療ガイドライン作成の手引き2014」の方法に基づく。</li> <li>・ エビデンス総体の統合は、質的な統合を基本とし、適切な場合は量的な統合も実施する。</li> </ul>

### 3. 推奨作成から最終化、公開までにに関する事項

<p><b>(1) 推奨作成の基本方針</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 推奨の決定は、作成グループの審議に基づく。意見の一致をみない場合には、投票を行って決定する。</li> <li>・ 推奨の決定には、エビデンスの評価と統合で求められた「エビデンスの強さ」、「益と害のバランス」のほか、「患者の価値観の多様性」、「経済学的な視点」も考慮して、推奨とその強さを決定する。</li> </ul>
<p><b>(2) 最終化</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 外部評価を実施する。</li> <li>・ パブリックコメントを募集して結果を最終版に反映させる</li> </ul>
<p><b>(3) 外部評価の具体的な方法</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 外部評価委員が個別にコメントを提出する。ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。</li> <li>・ パブリックコメントに対しても同様に、ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。</li> </ul>
<p><b>(4) 公開の予定</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 外部評価、パブリックコメントへの対応が終了したら、ガイドライン統括委員会が公開の最終決定をする。</li> <li>・ 公開の方法は、ガイドライン作成グループとガイドライン統括委員会が協議の上決定する。</li> </ul>

## 【クリオピリン関連周期熱症候群(CAPS)スコープ】

### 1. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項

(1) タイトル	クリオピリン関連周期熱症候群(cryopyrin-associated periodic fever syndrome : CAPS)
(2) 目的	以下のアウトカムを改善することを目的とする <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 全身炎症症状・所見(発熱, CRP上昇など)</li> <li>・ 成長・発達</li> <li>・ QOL</li> <li>・ 難聴</li> <li>・ 中枢神経症状</li> <li>・ 関節障害</li> <li>・ アミロイドーシス</li> <li>・ 治療による有害事象</li> </ul>
(3) トピック	CAPS
(4) 想定される利用者, 利用施設	診療に従事する医療者
(5) 既存ガイドラインとの関係	これまでCAPSにおける診療ガイドラインは存在しなかった。本ガイドラインは平成24年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「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」の研究班におけるCAPS診療フローチャートを基盤に作成した。
(6) 重要臨床課題	重要臨床課題1:「CAPSにおける治療」 CAPSは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り、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 : NOMID)/慢性乳児神経皮膚関節症候群(chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome : CINCA症候群)の3病型に分類される。中等症のMWSや軽症のFCASでは症状悪化時の間欠的なステロイド全身投与によりある程度炎症を抑制し得たが、重症のNOMID/CINCA症候群では遷延性の全身炎症により臓器障害が進行し予後不良であった。近年、本疾患の特異的治療として、抗IL-1療法の有効性が報告されている。本疾患の各病型の治療推奨度について検討したい。
(7) ガイドラインがカバーする範囲	・ 本ガイドラインがカバーする範囲 CAPS
(8) クリニカルクエスチョン(CQ)リスト	・ CAPSの各病型の各治療(抗IL-1療法, ステロイド投与)の推奨度は?

### 2. システマティックレビューに関する事項

(1) 実施スケジュール	文献検索に1ヶ月 文献の選出に1ヶ月 エビデンス総体の評価と統合に2ヶ月
(2) エビデンスの検索	1) エビデンスタイプ 既存の診療ガイドライン, SR/MA論文, 個別研究論文を, この順番の優先順位で検索する。優先順位の高いエビデンスタイプで十分なエビデンスが見いだされた場合は, そこで検索を終了してエビデンスの評価と統合に進む。個別研究論文としては, ランダム化比較試験, 非ランダム化比較試験, 観察研究を検索の対象とする。

	<p>2) データベース 個別研究論文については、Medline, Embase, Cinahl SR/MA 論文については、Medline, The Cochrane Library 既存の診療ガイドラインについては、Guideline International NetworkのInternational Guideline Library, 米国AHRQのNational Guideline Clearinghouse</p> <p>3) 検索の基本方針 介入の検索に際しては、PICOフォーマットを用いる。PとIの組み合わせが基本で、ときにCも特定する。Oについては特定しない。</p> <p>4) 検索対象期間 すべてのデータベースについて、2014年12月末まで The Cochrane Libraryは、2014 issue 12まで</p>
(3) 文献の選択基準・除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 採用条件を満たすCPG, SR論文が存在し、以下の1)-3)の条件をすべて満たす場合はその研究を第一選択とする。</li> <li>1) 当該文献の質が十分に高い</li> <li>2) 検索時点での最新の研究まで含めた評価が行われている</li> <li>3) 当該文献とCQのPICOが一致する</li> </ul> <p>それ以外の場合には、個別研究論文を対象として <i>de novo</i> でSRを実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <i>de novo</i> SRでは、採用条件を満たすRCTを優先して実施する。</li> <li>・ 採用条件を満たすRCTがない場合には観察研究を対象とする。</li> <li>・ 採用条件を満たす観察研究がない場合は、SRは実施しない。</li> </ul>
(4) エビデンスの評価と統合の方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ エビデンス総体の強さの評価は「Minds診療ガイドライン作成の手引き2014」の方法に基づく。</li> <li>・ エビデンス総体の統合は、質的な統合を基本とし、適切な場合は量的な統合も実施する。</li> </ul>

### 3. 推奨作成から最終化、公開までに関する事項

(1) 推奨作成の基本方針	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 推奨の決定は、作成グループの審議に基づく。意見の一致をみない場合には、投票を行って決定する。</li> <li>・ 推奨の決定には、エビデンスの評価と統合で求められた「エビデンスの強さ」、 「益と害のバランス」のほか、「患者の価値観の多様性」、「経済学的な視点」も考慮して、推奨とその強さを決定する。</li> </ul>
(2) 最終化	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 外部評価を実施する。</li> <li>・ パブリックコメントを募集して結果を最終版に反映させる</li> </ul>
(3) 外部評価の具体的方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 外部評価委員が個別にコメントを提出する。ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。</li> <li>・ パブリックコメントに対しても同様に、ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。</li> </ul>
(4) 公開の予定	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 外部評価、パブリックコメントへの対応が終了したら、ガイドライン統括委員会 が公開の最終決定をする。</li> <li>・ 公開の方法は、ガイドライン作成グループとガイドライン統括委員会が協議の上 決定する。</li> </ul>

## 【TNF 受容体関連周期性症候群 (TRAPS) スコープ】

## 1. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項

(1) タイトル	TNF 受容体関連周期性症候群 (TNF receptor-associated periodic syndrome : TRAPS)
(2) 目的	以下のアウトカムを改善することを目的とする。 ・全身炎症症状・所見(発熱・CRP 上昇など) ・成長・発達 ・QOL ・アミロイドーシス ・治療による有害事象
(3) トピック	TRAPS
(4) 想定される利用者、 利用施設	診療に従事する医療者
(5) 既存ガイドラインとの 関係	TRAPS に対する既存の診療ガイドラインとしては平成 22-24 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「TNF 受容体関連周期性症候群 (TRAPS) の病態の解明と診断基準作成に関する研究」の研究班における「TRAPS 診療ガイドライン 2012 (案)」が存在するが、治療法としての抗 IL-1 療法や抗 TNF 療法に関する新たな知見の蓄積もあり、その反映が必要であると考えられる。そのため、上記ガイドラインと平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「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」の研究班における TRAPS 診療フローチャートを基盤に、本ガイドラインを作成した。
(6) 重要臨床課題	重要臨床課題：「TRAPS の治療」 TRAPS の発熱発作は、一度起こると数週間にわたり持続することが多く、患者の QOL 低下や社会的な損失は極めて著しい。また慢性炎症に伴うアミロイドーシスは患者の生命予後にも影響を与えることから、早期の治療介入が必要とされている。有効な治療法として NSAIDs や発作時ステロイド投与、抗 IL-1 療法・エタネルセプトが報告されているが、現時点で疾患適応の承認が得られていないものも含まれる。また TRAPS は遺伝子変異における機能解析が確立していない。このため疾患関連性が不明な遺伝子変異をもつ非典型症例においての診断および治療については議論が残っている。このような現状を踏まえ、TRAPS におけるこれらの治療の推奨度について検討する。
(7) ガイドラインが カバーする範囲	・本ガイドラインがカバーする範囲 TRAPS 患者
(8) クリニカルクエス ション (CQ) リスト	・TRAPS の各治療 (ステロイド、抗 IL-1 療法、エタネルセプト) の推奨度は？

## 2. システマティックレビューに関する事項

(1) 実施スケジュール	文献検索に 1 ヶ月 文献の選出に 1 ヶ月 エビデンス総体の評価と統合に 2 ヶ月
(2) エビデンスの検索	1) エビデンスタイプ 既存の診療ガイドライン、SR/MA 論文、個別研究論文を、この順番の優先順位で検索する。優先順位の高いエビデンスタイプで十分なエビデンスが見いだされた場合は、そこで検索を終了してエビデンスの評価と統合に進む。個別研究論文としては、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験、観察研究を検索の対象とする。

	<p>2) データベース 個別研究論文については、Medline, Embase, Cinahl SR/MA 論文については、Medline, The Cochrane Library 既存の診療ガイドラインについては、Guideline International NetworkのInternational Guideline Library, 米国AHRQのNational Guideline Clearinghouse</p> <p>3) 検索の基本方針 介入の検索に際しては、PICOフォーマットを用いる。PとIの組み合わせが基本で、ときにCも特定する。Oについては特定しない。</p> <p>4) 検索対象期間 すべてのデータベースについて、2014年12月末まで The Cochrane Libraryは、2014 issue 12まで</p>
(3) 文献の選択基準・除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 採用条件を満たすCPG, SR論文が存在し、以下の1)-3)の条件をすべて満たす場合はその研究を第一選択とする。</li> <li>1) 当該文献の質が十分に高い</li> <li>2) 検索時点での最新の研究まで含めた評価が行われている</li> <li>3) 当該文献とCQのPICOが一致する</li> </ul> <p>それ以外の場合には、個別研究論文を対象として <i>de novo</i> でSRを実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <i>de novo</i> SRでは、採用条件を満たすRCTを優先して実施する。</li> <li>・ 採用条件を満たすRCTがない場合には観察研究を対象とする。</li> <li>・ 採用条件を満たす観察研究がない場合は、SRは実施しない。</li> </ul>
(4) エビデンスの評価と統合の方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ エビデンス総体の強さの評価は「Minds診療ガイドライン作成の手引き2014」の方法に基づく。</li> <li>・ エビデンス総体の統合は、質的な統合を基本とし、適切な場合は量的な統合も実施する。</li> </ul>

### 3. 推奨作成から最終化、公開までに関する事項

(1) 推奨作成の基本方針	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 推奨の決定は、作成グループの審議に基づく。意見の一致をみない場合には、投票を行って決定する。</li> <li>・ 推奨の決定には、エビデンスの評価と統合で求められた「エビデンスの強さ」、 「益と害のバランス」のほか、「患者の価値観の多様性」、 「経済学的な視点」も考慮して、推奨とその強さを決定する。</li> </ul>
(2) 最終化	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 外部評価を実施する。</li> <li>・ パブリックコメントを募集して結果を最終版に反映させる</li> </ul>
(3) 外部評価の具体的方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 外部評価委員が個別にコメントを提出する。ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。</li> <li>・ パブリックコメントに対しても同様に、ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。</li> </ul>
(4) 公開の予定	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 外部評価、パブリックコメントへの対応が終了したら、ガイドライン統括委員会が公開の最終決定をする。</li> <li>・ 公開の方法は、ガイドライン作成グループとガイドライン統括委員会が協議の上決定する。</li> </ul>

## 【メバロン酸キナーゼ欠損症 [mevalonate kinase deficiency : MKD (高IgD症候群(HIDS)/メバロン酸尿症)] スコープ】

### 1. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項

(1) タイトル	メバロン酸キナーゼ欠損症 [mevalonate kinase deficiency : MKD (高IgD症候群 (hyper IgD syndrome : HIDS)/メバロン酸尿症)]
(2) 目的	以下のアウトカムを改善することを目的とする. <ul style="list-style-type: none"> <li>・全身炎症症状・所見(発熱, CRP上昇など)</li> <li>・成長・発達</li> <li>・QOL</li> <li>・消化器症状</li> <li>・関節症状</li> <li>・アミロイドーシス</li> <li>・治療による有害事象</li> </ul>
(3) トピック	MKD
(4) 想定される利用者, 利用施設	診療に従事する医療者
(5) 既存ガイドラインとの関係	これまでMKDにおける診療ガイドラインは存在しなかった. 本ガイドラインは平成24年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「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」の研究班におけるMKD診療フローチャートを基盤に作成した.
(6) 重要臨床課題	重要臨床課題: 「MKDの治療」 MKDは発熱発作に伴う苦痛や社会生活への制限のみならず, 消化器症状, 関節障害などの多くの合併症を呈する. 一般的に行われている治療として, NSAIDs, HMG-CoA還元酵素阻害剤, 発作時ステロイドなどがあるが, 難治例ではステロイド依存に伴う合併症が問題となっている. その他の治療としては抗IL-1療法をはじめとした生物学的製剤の有効性が報告されている. しかしこれらの治療法についての推奨度は定まっていない.
(7) ガイドラインがカバーする範囲	・本ガイドラインがカバーする範囲 MKD患者
(8) クリニカルクエスチョン(CQ)リスト	・MKDの各治療(HMG-CoA還元酵素阻害剤, ステロイド, 抗IL-1療法)の推奨度は?

### 2. システマティックレビューに関する事項

(1) 実施スケジュール	文献検索に1ヶ月 文献の選出に1ヶ月 エビデンス総体の評価と統合に2ヶ月
(2) エビデンスの検索	1) エビデンスタイプ 既存の診療ガイドライン, SR/MA論文, 個別研究論文を, この順番の優先順位で検索する. 優先順位の高いエビデンスタイプで十分なエビデンスが見いだされた場合は, そこで検索を終了してエビデンスの評価と統合に進む. 個別研究論文としては, ランダム化比較試験, 非ランダム化比較試験, 観察研究を検索の対象とする.

	<p>2) データベース 個別研究論文については、Medline, Embase, Cinahl SR/MA 論文については、Medline, The Cochrane Library 既存の診療ガイドラインについては、Guideline International NetworkのInternational Guideline Library, 米国 AHRQ の National Guideline Clearinghouse</p> <p>3) 検索の基本方針 介入の検索に際しては、PICO フォーマットを用いる。P と I の組み合わせが基本で、ときに C も特定する。O については特定しない。</p> <p>4) 検索対象期間 すべてのデータベースについて、2014年12月末まで The Cochrane Library は、2014 issue 12まで</p>
(3) 文献の選択基準・除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 採用条件を満たす CPG, SR 論文が存在し、以下の1)-3)の条件をすべて満たす場合はその研究を第一選択とする。</li> <li>1) 当該文献の質が十分に高い</li> <li>2) 検索時点での最新の研究まで含めた評価が行われている</li> <li>3) 当該文献と CQ の PICO が一致する</li> </ul> <p>それ以外の場合には、個別研究論文を対象として <i>de novo</i> で SR を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <i>de novo</i> SR では、採用条件を満たす RCT を優先して実施する。</li> <li>・ 採用条件を満たす RCT がない場合には観察研究を対象とする。</li> <li>・ 採用条件を満たす観察研究がない場合は、SR は実施しない。</li> </ul>
(4) エビデンスの評価と統合の方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ エビデンス総体の強さの評価は「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」の方法に基づく。</li> <li>・ エビデンス総体の統合は、質的な統合を基本とし、適切な場合は量的な統合も実施する。</li> </ul>

### 3. 推奨作成から最終化、公開までに関する事項

(1) 推奨作成の基本方針	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 推奨の決定は、作成グループの審議に基づく。意見の一致をみない場合には、投票を行って決定する。</li> <li>・ 推奨の決定には、エビデンスの評価と統合で求められた「エビデンスの強さ」、 「益と害のバランス」のほか、「患者の価値観の多様性」、 「経済学的な視点」も考慮して、推奨とその強さを決定する。</li> </ul>
(2) 最終化	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 外部評価を実施する。</li> <li>・ パブリックコメントを募集して結果を最終版に反映させる</li> </ul>
(3) 外部評価の具体的方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 外部評価委員が個別にコメントを提出する。ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。</li> <li>・ パブリックコメントに対しても同様に、ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。</li> </ul>
(4) 公開の予定	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 外部評価、パブリックコメントへの対応が終了したら、ガイドライン統括委員会 が公開の最終決定をする。</li> <li>・ 公開の方法は、ガイドライン作成グループとガイドライン統括委員会が協議の上 決定する。</li> </ul>

## 【ブラウ(Blau)症候群 / 若年発症サルコイドーシス(EOS)スコープ】

## 1. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項

(1) タイトル	ブラウ(Blau)症候群 / 若年発症サルコイドーシス(early onset sarcoidosis : EOS)
(2) 目的	以下のアウトカムを改善することを目的とする <ul style="list-style-type: none"> <li>・全身炎症症状・所見(発熱, CRP上昇など)</li> <li>・視力</li> <li>・成長・発達</li> <li>・QOL</li> <li>・関節変形・拘縮</li> <li>・治療薬による有害事象</li> </ul>
(3) トピック	ブラウ(Blau)症候群 / EOS
(4) 想定される利用者, 利用施設	診療に従事する医療者
(5) 既存ガイドラインとの関係	これまでブラウ(Blau)症候群における診療ガイドラインは存在しなかった。本ガイドラインは平成24年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「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」の研究班におけるブラウ(Blau)症候群診療フローチャートを基盤に臨床ガイドラインとして作成した。
(6) 重要臨床課題	重要臨床課題「ブラウ(Blau)症候群/EOSの治療」 ブラウ(Blau)症候群 / 若年発症EOSの患者の治療上, 重要な合併症としてぶどう膜炎, 関節症が存在し, 十分な治療がなされないと, 失明や, 関節の変形, 拘縮に到ることが知られている。その治療としてはステロイドの全身投与, 局所投与, メトトレキサート, 抗TNF療法が用いられている。本疾患の重要臨床課題として, これらの治療法の推奨について検討する。
(7) ガイドラインがカバーする範囲	・本ガイドラインがカバーする範囲 ブラウ(Blau)症候群/EOS患者
(8) クリニカルクエスチョン(CQ)リスト	・ブラウ(Blau)症候群/EOSにおける各治療(ステロイドの全身投与, 局所投与, メトトレキサート, 抗TNF療法)の推奨度は?

## 2. システマティックレビューに関する事項

(1) 実施スケジュール	文献検索に1ヶ月 文献の選出に1ヶ月 エビデンス総体の評価と統合に2ヶ月
(2) エビデンスの検索	1) エビデンスタイプ 既存の診療ガイドライン, SR/MA論文, 個別研究論文を, この順番の優先順位で検索する。優先順位の高いエビデンスタイプで十分なエビデンスが見いだされた場合は, そこで検索を終了してエビデンスの評価と統合に進む。個別研究論文としては, ランダム化比較試験, 非ランダム化比較試験, 観察研究を検索の対象とする。 2) データベース 個別研究論文については, Medline, Embase, Cinahl SR/MA論文については, Medline, The Cochrane Library 既存の診療ガイドラインについては, Guideline International NetworkのInternational Guideline Library, 米国AHRQのNational Guideline Clearinghouse



	<p>3) 検索の基本方針          介入の検索に際しては、PICOフォーマットを用いる。PとIの組み合わせが基本で、ときにCも特定する。Oについては特定しない。</p> <p>4) 検索対象期間          すべてのデータベースについて、2014年12月末まで          The Cochrane Libraryは、2014 issue 12まで</p>
(3) 文献の選択基準・除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 採用条件を満たすCPG、SR論文が存在し、以下の1)-3)の条件をすべて満たす場合はその研究を第一選択とする。</li> <li>1) 当該文献の質が十分に高い</li> <li>2) 検索時点での最新の研究まで含めた評価が行われている</li> <li>3) 当該文献とCQのPICOが一致する</li> </ul> <p>それ以外の場合には、個別研究論文を対象として <i>de novo</i> でSRを実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <i>de novo</i> SRでは、採用条件を満たすRCTを優先して実施する。</li> <li>・ 採用条件を満たすRCTがない場合には観察研究を対象とする。</li> <li>・ 採用条件を満たす観察研究がない場合は、SRは実施しない。</li> </ul>
(4) エビデンスの評価と統合の方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ エビデンス総体の強さの評価は「Minds診療ガイドライン作成の手引き2014」の方法に基づく。</li> <li>・ エビデンス総体の統合は、質的な統合を基本とし、適切な場合は量的な統合も実施する。</li> </ul>

### 3. 推奨作成から最終化、公開までにに関する事項

(1) 推奨作成の基本方針	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 推奨の決定は、作成グループの審議に基づく。意見の一致をみない場合には、投票を行って決定する。</li> <li>・ 推奨の決定には、エビデンスの評価と統合で求められた「エビデンスの強さ」、「益と害のバランス」のほか、「患者の価値観の多様性」、「経済学的な視点」も考慮して、推奨とその強さを決定する。</li> </ul>
(2) 最終化	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 外部評価を実施する。</li> <li>・ パブリックコメントを募集して結果を最終版に反映させる</li> </ul>
(3) 外部評価の具体的方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 外部評価委員が個別にコメントを提出する。ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。</li> <li>・ パブリックコメントに対しても同様に、ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。</li> </ul>
(4) 公開の予定	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 外部評価、パブリックコメントへの対応が終了したら、ガイドライン統括委員会が公開の最終決定をする。</li> <li>・ 公開の方法は、ガイドライン作成グループとガイドライン統括委員会が協議の上決定する。</li> </ul>

## 【周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・頸部リンパ節炎(PFAPA)症候群スコープ】

## 1. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項

(1) タイトル	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
(2) 目的	以下のアウトカムを改善することを目的とする <ul style="list-style-type: none"> <li>・発熱発作日数の減少</li> <li>・成長・発達</li> <li>・QOL</li> <li>・治療による有害事象</li> </ul>
(3) トピック	PFAPA
(4) 想定される利用者, 利用施設	診療に従事する医療者
(5) 既存ガイドラインとの関係	これまでわが国にはPFAPAにおける診療ガイドラインは存在しなかった。本ガイドラインは平成24年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「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」の研究班におけるPFAPA診療フローチャートを基盤に作成した。
(6) 重要臨床課題	重要臨床課題：「PFAPAの治療」 PFAPAは合併症が少なく、また多くは自然治癒するが、発熱発作に伴う苦痛や社会生活への制限を伴うこと、および一部の症例で症状が成人期に至るまで遷延する症例の存在からさまざまな治療がなされている。一般的に行われている治療として、シメチジンの予防内服、発作時ステロイド内服、扁桃摘出術などがあり、その他の治療としてはロイコトリエン拮抗薬の予防内服、抗IL-1療法、漢方薬などがある。しかしこれらの治療法の根拠に基づいた推奨度は定まっていない。
(7) ガイドラインがカバーする範囲	<ul style="list-style-type: none"> <li>・本ガイドラインがカバーする範囲</li> <li>小児PFAPA患者、成人PFAPA患者</li> </ul>
(8) クリニカルクエスチョン(CQ)リスト	<ul style="list-style-type: none"> <li>・PFAPAの各治療(シメチジン、発作時間欠的ステロイド、扁桃摘出術、抗IL-1療法、漢方薬)の推奨度は？</li> </ul>

## 2. システマティックレビューに関する事項

(1) 実施スケジュール	文献検索に1ヶ月 文献の選出に1ヶ月 エビデンス総体の評価と統合に2ヶ月
(2) エビデンスの検索	1) エビデンスタイプ 既存の診療ガイドライン、SR/MA論文、個別研究論文を、この順番の優先順位で検索する。優先順位の高いエビデンスタイプで十分なエビデンスが見いだされた場合は、そこで検索を終了してエビデンスの評価と統合に進む。個別研究論文としては、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験、観察研究を検索の対象とする。 2) データベース 個別研究論文については、Medline, Embase, Cinahl SR/MA論文については、Medline, The Cochrane Library 既存の診療ガイドラインについては、Guide lineInternational NetworkのInternational Guideline Library, 米国AHRQのNational Guideline Clearinghouse

	<p>3) 検索の基本方針 介入の検索に際しては、PICOフォーマットを用いる。PとIの組み合わせが基本で、ときにCも特定する。Oについては特定しない。</p> <p>4) 検索対象期間 すべてのデータベースについて、2014年12月末まで The Cochrane Libraryは、2014 issue 12まで</p>
(3) 文献の選択基準・除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 採用条件を満たすCPG、SR論文が存在し、以下の1)-3)の条件をすべて満たす場合はその研究を第一選択とする。</li> <li>1) 当該文献の質が十分に高い</li> <li>2) 検索時点での最新の研究まで含めた評価が行われている</li> <li>3) 当該文献とCQのPICOが一致する</li> </ul> <p>それ以外の場合には、個別研究論文を対象として <i>de novo</i> でSRを実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <i>de novo</i> SRでは、採用条件を満たすRCTを優先して実施する。</li> <li>・ 採用条件を満たすRCTがない場合には観察研究を対象とする。</li> <li>・ 採用条件を満たす観察研究がない場合は、SRは実施しない。</li> </ul>
(4) エビデンスの評価と統合の方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ エビデンス総体の強さの評価は「Minds診療ガイドライン作成の手引き2014」の方法に基づく。</li> <li>・ エビデンス総体の統合は、質的な統合を基本とし、適切な場合は量的な統合も実施する。</li> </ul>

### 3. 推奨作成から最終化、公開までにに関する事項

(1) 推奨作成の基本方針	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 推奨の決定は、作成グループの審議に基づく。意見の一致をみない場合には、投票を行って決定する。</li> <li>・ 推奨の決定には、エビデンスの評価と統合で求められた「エビデンスの強さ」、「益と害のバランス」のほか、「患者の価値観の多様性」、「経済学的な視点」も考慮して、推奨とその強さを決定する。</li> </ul>
(2) 最終化	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 外部評価を実施する。</li> <li>・ パブリックコメントを募集して結果を最終版に反映させる</li> </ul>
(3) 外部評価の具体的方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 外部評価委員が個別にコメントを提出する。ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。</li> <li>・ パブリックコメントに対しても同様に、ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。</li> </ul>
(4) 公開の予定	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 外部評価、パブリックコメントへの対応が終了したら、ガイドライン統括委員会が公開の最終決定をする。</li> <li>・ 公開の方法は、ガイドライン作成グループとガイドライン統括委員会が協議の上決定する。</li> </ul>

## 欧文・数字

- 14-3-3 蛋白 ..... 19
- 1 型 TNF 受容体 ..... 47
- **A・B**
- apoptosis-associated, speck-like protein containing a caspase recruitment domain (ASC) ..... 19, 34, 58
- Blau syndrome ..... 3, 8, 10, 72
- **C**
- caspase-1 ..... 19, 58
- chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome (CINCA 症候群) ..... 34, 43
- C-reactive protein (CRP) ..... 19, 21, 31, 36, 39, 43, 61, 63, 82, 84
- cryopyrin ..... 34, 36
- cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) ..... 3, 8, 10, 34
- cysteine-rich domain (CRD) ..... 47
- **D・E**
- danger-associated molecular patterns (DAMPs) ..... 34
- early onset sarcoidosis (EOS) ..... 3, 10, 72
- EULAR Recommendations ..... 20
- **F**
- familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS) ..... 34, 43
- familial Mediterranean fever (FMF) ..... 3, 8, 10, 18, 83, 91
- Feder ..... 82
- **H・I・K**
- HMG-CoA 還元酵素阻害剤 ..... 10, 60, 66
- hyper IgD syndrome (HIDS) ..... 3, 8, 10, 58
- IFN- $\alpha$  ..... 33
- IL-1 ..... 19, 34, 47, 58
- Kastner ..... 2
- **M**
- McDermott ..... 2
- MEFV* 遺伝子 ..... 18
- mevalonate kinase deficiency (MKD) ..... 3, 8, 10, 58
- mevalonate kinase (MK) ..... 58
- 活性 ..... 58, 61
- mevalonic aciduria ..... 3, 8, 10
- misfolding ..... 47
- mitogen-activated protein kinase (MAPK) ..... 47
- Muckle-Wells 症候群 (MWS) ..... 34, 43
- MVK* 遺伝子 ..... 58
- **N・O**
- neonatal onset multisystem inflammatory disease (NOMID) ..... 34, 43
- NLRP3* 遺伝子 ..... 34
- NOD2* 遺伝子 ..... 72
- NOD-like receptors ..... 34
- nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) ..... 2, 20, 38, 49, 60, 73
- nuclear factor-kappa B (NF- $\kappa$ B) ..... 36, 72
- O'Shea ..... 2
- **P**
- pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) ..... 34
- periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome (PFAPA) ..... 3, 8, 10, 82
- pro-caspase-1 ..... 34
- protein kinase N1 (PKN) ..... 19
- pyrin ..... 18, 58
- **R・S**
- reactive oxygen species (ROS) ..... 47
- Rho GTPase ..... 19, 58
- spliced X-box binding protein 1 (sXBP1) ..... 47
- **T**
- Tel-Hashomer criteria ..... 20, 27
- Thomas ..... 83
- の診断基準 ..... 83
- TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) ..... 3, 8, 10, 47

TNFRSF1A	47, 49
TNF 受容体関連周期性症候群 (TRAPS)	
.....	3, 8, 10, 47
Toll 様受容体 (Toll-like receptor : TLR)	47

## 和 文

### ●あ

アウトカム	8
アダリムマブ	50, 56, 69, 75, 80
アナキナラ	29, 43, 50, 55, 60, 68
アミロイドーシス	18, 22, 27, 48, 62
AA	36, 48, 59
腎	4, 67

### ●い

イブプロフェン	50, 62, 74
咽頭炎	82, 84
インフラマソーム	19
NLRP3	34, 55, 68
pyrin	58, 68
インフリキシマブ	31, 50, 56, 75, 80

### ●え・お

エタネルセプト	10, 31, 50, 56, 62, 69
エビデンス総体	14
折りたたみ不良	47

### ●か

ガイドライン作成グループ	5
ガイドライン作成手順	3
家族性寒冷自己炎症症候群 (FCAS)	34, 43
家族性地中海熱 (FMF)	3, 8, 10, 18, 83, 91
—— 典型例	20
非典型的	18, 91
不定形型	18
活性酸素種 (ROS)	47
カナキヌマブ	21, 29, 38, 39, 42, 50, 54, 60, 68
感音性難聴	35, 42
眼窩周囲浮腫	47
関節炎	18, 27, 35, 63, 79
無痛性	72
関節症状	59
関節痛	36, 47, 65
関節変形	72, 77, 80
漢方薬	10, 14, 83

### ●き・く

胸膜炎 (胸痛)	18, 27, 47
筋痛	47
クリオピリン関連周期熱症候群 (CAPS)	
.....	3, 8, 10, 34
クリニカルクエスチョン (CQ)	8, 10

### ●け

頸部リンパ節炎	82, 84
血清アミロイド	19, 51, 63, 82
結節性紅斑	72
結膜炎	36, 47, 72
ゲラニルゲラニル化	58
ゲラニルゲラニルピロリン酸	58

### ●こ

高 IgD 症候群 (HIDS)	3, 8, 10, 58
抗 IL-1	10, 20, 42, 54, 60, 68, 83
抗 TNF	10, 20, 31, 56, 62, 69, 80
虹彩後癒着	72
口内炎	82
骨幹端過形成	35
コルヒチン	10, 20, 24, 83, 91

### ●さ

作成資金	5
作成組織	5
サリドマイド	10, 14, 33, 73

### ●し

自己炎症疾患	2, 38, 48, 60, 73, 83
自己炎症症候群	2
自己炎症性疾患	2, 18, 34, 39, 47, 53, 58, 82, 91
視神経萎縮	72
視神経乳頭浮腫	36
システムティックレビュー	5, 12, 14
システムティックレビューチーム	5
指定難病	21, 40, 51, 63, 75, 85
シメチジン	10, 83, 87
若年発症サルコイドーシス (EOS)	
.....	3, 10, 72
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)	3, 8, 10, 82
充実性丘疹	72
重要臨床課題	8
小児慢性特定疾病	21, 40, 51, 60, 63, 75, 85

漿膜炎	18	非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)	2, 20, 38, 49, 60, 73
新生児期発症多臓器系炎症性疾患 (NOMID)	34, 43	非典型発作	18
シンバスタチン	62, 67	●ふ	
蕁麻疹様皮疹	35, 42	不完全型発作	18
●す		副腎皮質ステロイド	2, 10, 38, 49, 60, 73, 83, 86
推奨	14	—— 全身投与	32, 45, 53, 65, 77
髄膜炎	19, 62	腹部症状	59
慢性 ——	35, 42	腹膜炎 (腹痛)	18, 27, 47
無菌性 ——	36	ぶどう膜炎	35, 72, 78
スコープ	3	ブラウ (Blau) 症候群	3, 8, 10, 72
スタチン	60, 66	ブランルカスト	84
●そ		プレドニゾロン (PSL)	49, 54, 62, 75, 80, 83, 86
造血幹細胞移植	62, 71	●へ	
ソーセージ様腫脹	72	扁桃炎	82
体細胞モザイク	36	扁桃摘出	83, 88
●た		●ま・め	
大動脈炎症候群	72	慢性乳児神経皮膚関節症候群 (CINCA 症候群)	34, 43
高安動脈炎	72	メトトレキサート (MTX)	10, 73, 79
ダブソン	33	メバロン酸キナーゼ (MK)	58
●て・と		—— 活性	58, 61
典型発作	18	メバロン酸キナーゼ欠損症 (MKD)	3, 8, 10, 58
統括委員会	5	メバロン酸尿症	3, 8, 10, 58
トリシズマブ	50	●も	
●な・に・の		網膜炎	72
ナプロキセン	50, 62, 75	モンテルカスト	84
肉芽腫	72	●り・ろ	
囊腫状腫脹	72	利益相反	5
●は		利用者	3
白血球破砕性血管炎	72	リロナセプト	29, 30
発熱	27, 35, 47, 63, 72, 86	リンパ節腫脹	59, 65
周期性 ——	3, 18, 20, 31, 59, 65, 82	ロイコトリエン拮抗薬	10, 83, 90
●ひ			
皮疹	47, 59		

- ・ **JCOPY** (社)出版者著作権管理機構 委託出版物  
本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。  
複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構  
(電話 03-3513-6969, FAX03-3513-6979, e-mail : info@jcopy.or.jp)  
の許諾を得てください。
- ・ 本書を無断で複製 (複写・スキャン・デジタルデータ化を含みます)  
する行為は、著作権法上での限られた例外 (「私的使用のための複製」  
など) を除き禁じられています。大学・病院・企業などにおいて内部的に業務上使用する目的で上記行為を行うことも、私的使用には該当せず違法です。また、私的使用のためであっても、  
代行業者等の第三者に依頼して上記行為を行うことは違法です。

じ こ えんしやうせいしつかんしんりやう  
自己炎症性疾患診療ガイドライン 2017

ISBN978-4-7878-2337-3

2017年12月15日 初版第1刷発行

2018年7月2日 初版第2刷発行

---

編 集 いっぱんしゃだんほうじん にほんしょうに がっかい  
一般社団法人 日本小児リウマチ学会  
発 行 者 藤実彰一  
発 行 所 株式会社 診断と治療社  
〒100-0014 東京都千代田区永田町 2-14-2 山王グランドビル 4 階  
TEL : 03-3580-2750 (編集) 03-3580-2770 (営業)  
FAX : 03-3580-2776  
E-mail : hen@shindan.co.jp (編集)  
eigyobu@shindan.co.jp (営業)  
URL : <http://www.shindan.co.jp/>  
印刷・製本 株式会社 加藤文明社

