

## 第 41 回日本小児感染症学会シンポジウム 1

## 自己炎症性疾患の診断と治療

楠原浩一\*

## はじめに

自己炎症性疾患は、自然免疫の異常によって自己免疫や感染症の直接的な関与なしに全身性の炎症が起こる疾患の一群であり、①必ずしも規則的ではないが間欠的に発熱のエピソードを繰り返す遺伝性疾患である「遺伝性周期性発熱症候群」、②規則的に発熱のエピソードを繰り返す「狭義の周期性発熱症候群」のうち PFAPA 症候群 (syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis)、③特発性発熱症候群 (全身型 JIA, Behçet 病, 他)、化膿性疾患 (PAPA 症候群, Majeed 症候群, 他)、肉芽腫性疾患 (Blau 症候群, Crohn 病, 他) などの①②にあてはまらない炎症性疾患の 3 つに大きく分類される (図 1)。このなかで家族性地中海熱, 高 IgD 症候群, TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS), cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) などの遺伝性周期性発熱症候群 (表 1)<sup>1)</sup> は自己炎症性疾患の中核をなす疾患群であり, 近年その原因遺伝子が次々と同定され, 病態の解明とそれに基づく新しい治療法の開発 (生物学的製剤など) が進められている。

本稿では遺伝性周期性発熱症候群を中心に主な自己炎症性疾患の臨床所見, 診断, 治療について概説する。

## I. 周期性発熱症候群

周期性発熱症候群は, (必ずしも長さの一定しな

い) 無症状の期間をはさんで, 半日～数週間持続する, 一般的な感染症で説明のつかない発熱のエピソードを 6～12 カ月に 3 回以上繰り返す疾患群であり, 自己炎症性疾患のなかでは遺伝性周期性発熱症候群と PFAPA 症候群が含まれる。これらの疾患を臨床的に疑う所見としては, ①血液の炎症反応が高値となる発熱を反復する, ②発熱期間や随伴症状が毎回似通っている, ③自然経過 (抗菌薬なし) で解熱する, ④発熱発作の間欠期には症状がみられない (炎症反応は必ずしも陰性ではない), ⑤自己免疫や細菌感染症の証拠が得られない, ⑥発熱時の血清プロカルシトニンが低値である, ⑦家族歴がある (特に優性遺伝形式の遺伝性周期性発熱症候群の場合), などがあげられる。各疾患は, 発熱期間や周期 (図 2)<sup>2)</sup>, 発熱に随伴する症状などにより臨床的に鑑別される。

1. 家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever : FMF)<sup>1～5)</sup>

1945 年に “benign paroxysmal peritonitis” として最初に報告され, 1958 年に現在の病名が提唱された。遺伝形式は常染色体劣性である。1997 年に原因遺伝子がクローニングされ, *MEFV* (Mediterranean fever) と命名された。*MEFV* は pyrin と呼ばれる炎症制御蛋白をコードしている。本症は遺伝性周期性発熱症候群のなかでは最も頻度が高く, 全世界で 10,000 人を超える患者が存在する。大部分は地中海沿岸地域の民族 (ユダヤ人, アラブ人, トルコ人など) であるが, 日本でも臨床診断例を含め 100 例以上が確認されている。

\* 産業医科大学医学部小児科 Koichi Kusuhara  
〔〒 807-8555 北九州市八幡西区医生ヶ丘 1-1〕

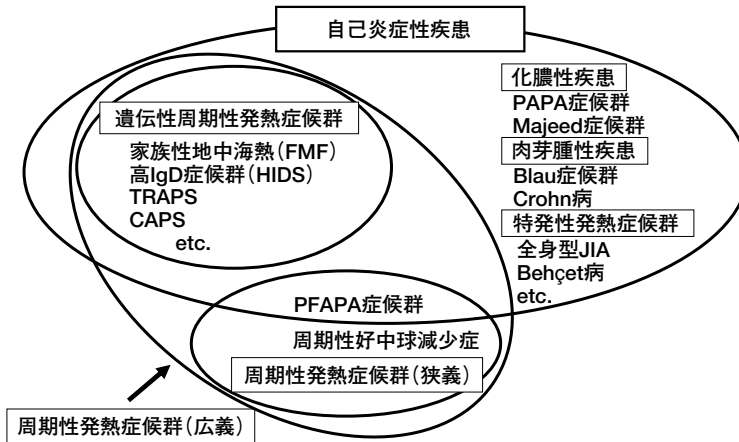


図 1 自己炎症性疾患に含まれる疾患群

TRAPS : TNF receptor-associated periodic syndrome, CAPS : cryopyrin-associated periodic syndrome, PFAPA : periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis, PAPA : pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum and acne

表 1 主な遺伝性周期性発熱症候群の臨床的特徴

	家族性地中海熱	高 IgD 症候群	TRAPS	CAPS
遺伝形式	AR	AR	AD	AD
発症年齢	<20 歳	<1 歳	多様 (中央値: 3 歳)	小児期/新生児期
発作の持続期間	1~3 日	3~7 日	通常 1~数週間	不定
腹痛	多い (腹膜炎)	多い	比較的多い	まれ
筋骨格系の症状	単関節炎, 筋肉痛	関節痛	筋肉痛	破壊性関節炎
胸痛	胸膜炎 (しばしば片側)	非常にまれ	あり	なし
皮疹	まれ (<5%) 下肢の丹毒様皮疹	多い (>90%) 種々の斑状丘疹~丘疹	比較的多い 遠心性紅斑 (上肢にもみられる)	じん麻疹/紅斑
他の徴候	心外膜炎, 睾丸痛, 脾腫	頭痛, 頸部リンパ節腫脹, 肝脾腫	眼瞼浮腫	感音性難聴, 寒冷過敏, 骨変形
Amyloidosis	あり	非常にまれ	あり	あり
治療	コルヒチン IL-1 阻害剤 TNF 阻害剤	simvastatin TNF 阻害剤 IL-1 阻害剤	ステロイド etanercept IL-1 阻害剤	IL-1 阻害剤
染色体	16p13.3	12q24	12p13	1q44
遺伝子	<i>MEFV</i>	<i>MVK</i>	<i>TNFRSF1A</i>	<i>CIAS1</i>
蛋白	pyrin	mevalonate kinase	TNFR1	cryopyrin

(文献 1) より引用, 一部改変)

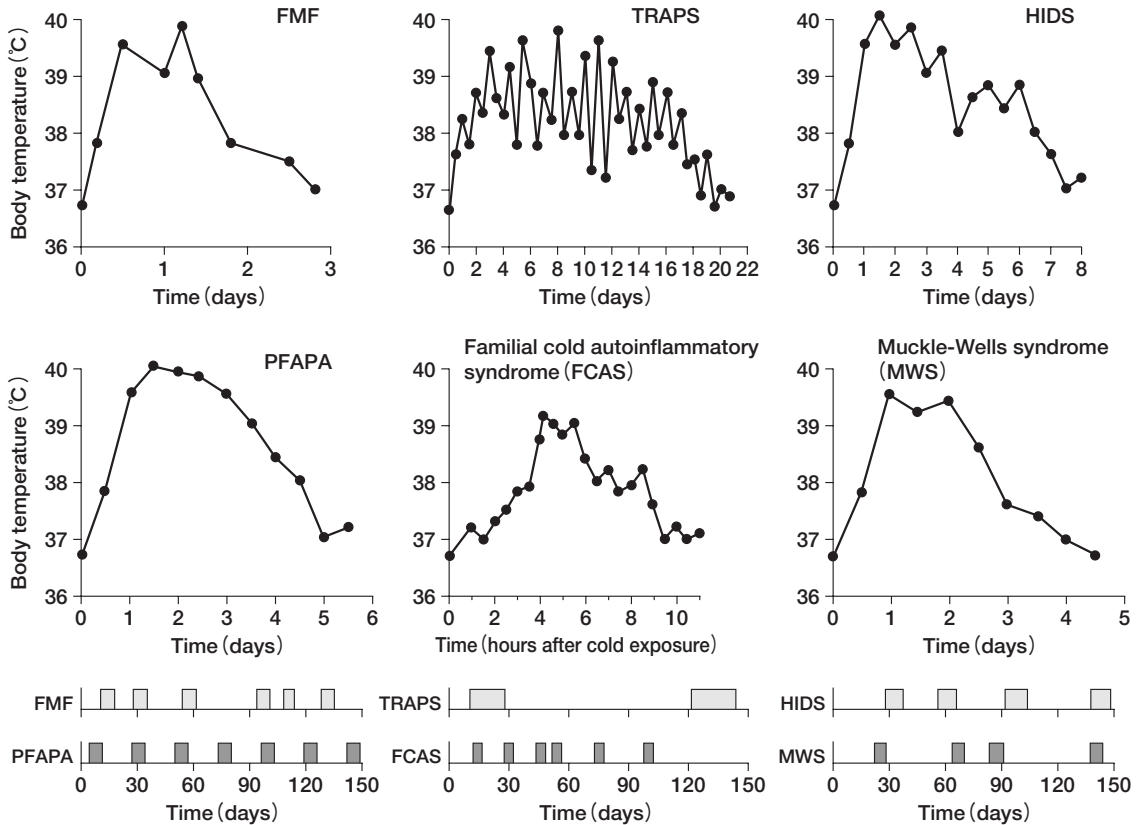


図2 周期性発熱症候群の発熱期間と周期 (文献2) より引用, 一部改変)

## 1) 臨床所見

小児期に発症する例が大部分で, 地中海沿岸地域では2/3が5歳までに発症するが, わが国ではこれよりもやや発症年齢が高い。漿膜炎を伴う急性な発熱(38~40°C)が半日~3日間持続するエピソードを繰り返すのが特徴である。運動・心理的ストレス・感染・外傷などが引き金となることがある。随伴症状としては, 腹膜炎による腹痛, 関節炎, 胸膜炎による胸痛, 下腿の丹毒様皮疹などがみられる。腹痛の出現頻度はわが国では約60%と報告されている。発熱発作時には, 好中球増多, CRP上昇, フィブリノーゲン高値, 赤沈亢進などの強い炎症反応がみられるほか, 漿液中C5a inhibitorが低下する。合併症としては血清アミロイドA(SAA)が全身臓器に沈着するAAアミロイドーシスが重要である。SAAの沈着は, 腎に最も起こりやすく, 肝, 副腎, 甲状腺, 皮膚, 腸, 胆嚢, 脾臓, 精巣, 肺などにもみられる。腎

への沈着がみられる患者の多くはネフローゼ症候群を発症し, 最終的には腎不全に至る。合併頻度は人種で異なり10~80%と幅がある。

## 2) 診断

臨床診断は, 表2のTel-Hashomer criteriaにより行う。検査所見としては, 漿液中C5a inhibitorの低下があるが, 研究室レベルでの測定となる。MEFV変異のホモ接合体または複合ヘテロ接合体が同定できれば確定する。わが国では, M694I/M694IとM694I/E148Qが大部分を占める。臨床的にFMFと診断された例でも, 全く変異がみつからない場合や, 一つの変異のヘテロ接合体しかみつからない場合がある。また, 機能的遺伝子多型とされているE148Qは, 単独のヘテロ接合体ではFMFを起こさず, ホモ接合体でも半数以上が無症状である。日本人では, 20~30%の頻度でE148Qのヘテロ接合体がみられることもあり, 遺伝子解析でE148Qのみが見出された場合は慎重

表 2 FMF の診断基準(Tel-Hashomer criteria)

- Major criteria
  - (1)～(4) 典型的な発作
    - (1) 腹膜炎 (非限局性)
    - (2) 胸膜炎 (片側性), または心膜炎
    - (3) 単関節炎 (股, 膝, 足関節)
    - (4) 発熱のみ
    - (5) 不完全な腹部発作
- Minor criteria
  - (1)～(2) 下記の部分に症状を認める不完全な発作
    - (1) 胸部
    - (2) 関節
  - (3) 運動時下肢痛
  - (4) コルヒチンに対する良好な反応

一つ以上の major criteria もしくは 2 つ以上の minor criteria で診断する。

典型的な発作とは、繰り返す (3 回以上同一の発作), 発熱を伴う (直腸温で 38°C 以上), 短期間の発作 (12～72 時間以内)。

不完全な発作とは、疼痛を伴う繰り返す発作で以下の 1 ないし 2 項目において典型的な発作とは異なる: 1) 発熱 (直腸温で 38°C 未満), 2) 発作の期間, 3) 腹部発作で腹膜炎の所見がない, 4) 限局性の腹部発作, 5) 上記の関節以外の関節炎。

典型的な発作, 不完全発作以外の発作は, 発作回数に数えない。

に解釈する必要がある。

### 3) 治療

発作時は有効な治療がなく, ステロイドや免疫抑制剤は無効である。

発作予防としては, コルヒチン 1～2 mg/日 (小児 0.02～0.03 mg/kg/日) の長期継続投与が行われ, 約 2/3 の症例で完全に消失し, 約 1/3 で頻度の減少がみられるが, 約 5% は無効である。しかし, 無効例でも多くの場合 AA アミロイドーシスの予防は可能であり, また, すでに AA アミロイドーシスを発症していてもその進行を抑制することができる」とされている。

### 4) 予後

腎アミロイドーシス合併の有無が予後を決定し, 合併がなければ生命予後は良好である。コルヒチンの導入により合併率は現在 1～2% まで低下している。

## 2. 高 IgD 症候群 (hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome : HIDS)<sup>1～5)</sup>

1984 年にオランダで初めて報告され, 1999 年に mevalonate kinase をコードする *MVK* 遺伝子の変異が原因であることが判明した。*MVK* は, 顔貌異常, 体重増加不良, 精神運動発達遅滞などを呈するメバロン酸尿症の原因遺伝子でもある。常染色体劣性の遺伝形式をとり, 患者の大部分をヨーロッパ系が占める (うち 60% はオランダ人とフランス人)。わが国でも報告があるが, これまでのところ遺伝子変異が確認された症例は 4 家系 6 例のみである。

### 1) 臨床所見

発症年齢は早く, ほとんどが 1 歳以下である。発熱の持続は 3～10 日間 (通常 5～7 日間) であり, 周期は 4～8 週間が多い。前駆症状やワクチン接種などの誘発因子が明らかな場合がある。随伴症状としては, 腹部症状 (腹痛, 下痢, 嘔吐など), 頸部リンパ節腫脹, 斑状血疹 (集簇性/融合性で四肢に多い) などがある。発熱発作時に, 好中球増多, CRP 上昇, フィブリノーゲン高値, 赤沈亢進などの炎症反応がみられるのは, FMF と同様である。血清 IgD は 100 U/ml (14.1 mg/dl) 以上の高値をとり, 高 IgA 血症を伴うことが多い。

### 2) 診断

臨床症状は非特異的なことがあり, 診断が遅れる例があるので注意が必要である。血清 IgD 値は 1 カ月以上の間隔で 2 回測定し, 14.1 mg/dl 以上であれば高 IgD 血症と判断される。しかし, 血清 IgD 値は, 本症であっても 3 歳頃までは上昇しないことが多く, 一方で FMF, TRAPS, PFAPA 症候群など他の自己炎症性疾患でも上昇し得るので, 注意が必要である。臨床的に本症が疑われる症例では, まず尿中メバロン酸を測定し, 高値であれば *MVK* の遺伝子解析を行う。

### 3) 治療

本症の治療は確立していない。発作時には, 一部の症例でステロイドや NSAIDs が有効である。発作予防薬としては, mevalonate kinase の活性低下によって蓄積するメバロン酸が炎症を引き起こしているという仮説の下に, その上流にある HMG-CoA reductase を阻害するスタチン系の高

脂血症治療薬が試みられ、有効例も報告されている。TNF 阻害剤である etanercept や IL-1 阻害剤である anakinra など試みられている。

#### 4) 予 後

多くの場合予後良好で、年齢とともに発作の間隔、程度ともに減少する。AA アミロイドーシスの合併や関節の後遺症は極めてまれである。しかし、アミロイドーシスにより腎不全に至った症例やマクロファージ活性化症候群、重症感染症などの合併例も報告されており、注意が必要である。

### 3. TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)<sup>1~5)</sup>

1982年、Williamsonらが、常染色体優性の遺伝形式をとり限局性の筋肉痛と有痛性の紅斑を伴う発熱発作を繰り返すアイルランド/スコットランド系の1家系をfamilial Hibernian fever (FHF)として報告した。1999年、McDermottらは、TNF- $\alpha$ の受容体であるTNF receptor 1 (TNFR1)の遺伝子 *TNFRSF1A* の異常がFHFの原因であることを明らかにし、TRAPSの名称が用いられるようになった。

TRAPSは、遺伝性周期性発熱症候群のなかではFMFに次いで頻度が高く、これまでに150例以上が報告されている。ヨーロッパ系、特にアイルランド系、スコットランド系が患者の大部分を占めているが、他にユダヤ系、プエルトリコ系などの報告があり、わが国では筆者らの最初の報告<sup>6,7)</sup>以降、10数例が報告されている。

#### 1) 臨床所見

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。発熱は本症の主要症状であり、38°Cを超える発熱が3日~数週間(通常1週間以上)にわたり持続する発作を、平均5~6週間の間隔で繰り返す。随伴症状として、筋肉痛、結膜炎や眼周囲の浮腫などの眼症状、腹痛などの消化器症状、皮膚症状などがみられる。皮膚症状では、圧痛、熱感を伴う体幹部や四肢の紅斑が多く、筋肉痛の部位に一致して出現し遠心性に移動するのが典型的とされる。

一般検査所見では、発熱時には、好中球増多(30,000~40,000/mm<sup>3</sup>もまれではない)、CRP上昇、フィブリノーゲン高値、赤沈亢進などがみら

れる。IL-6の作用を反映して免疫グロブリン値が上昇することが多い。発作間欠期のsTNFR1低値はTRAPS診断の参考になる所見であるが、低下がみられない場合もあるので、正常範囲にあっても本症を否定できない。

TRAPS患者の約15%において、AAアミロイドーシスを併発する。本症はTRAPSの生命予後を決定する、唯一の重篤な合併症であるが、その合併頻度は変異によって異なり、システインの置換を伴う変異ではそれ以外の変異に比べて高率であると報告されている(24% vs. 2%)。

#### 2) 診 断

TRAPS症例の大部分は優性遺伝の家族歴を有しており、*de novo* 変異の報告は非常にまれであるので、家族歴の有無は診断上の重要なポイントの一つである。ただし、本症には浸透率の低い変異があることや、単独では本症と気づかれにくい軽微な症状を有する症例もあることから、周期性発熱の家族歴が明らかでないということのみで本症を完全には否定できない。

臨床症状では、他の遺伝性周期性発熱症候群と比較して発熱期間が長いことと、結膜炎および限局性の筋肉痛を伴うことがTRAPSの特徴であるとされている。発熱期間については、PFAPA症候群を含めた周期性発熱症候群のなかで、1週間を超えて発熱が持続するものは本症以外ではまれである。

確定診断は*TNFRSF1A*の遺伝子解析により行う。

#### 3) 治 療

NSAIDsは解熱剤としては有効であるが、筋肉痛や腹痛などの随伴症状に対する効果は弱い。ステロイドによく反応することが本症の特徴の一つである。成人でプレドニゾロン20~40mg/日の内服で発熱などの症状を抑制することができる。一般的には、発作の早期に使用するほど効果が高いとされており、1mg/kgの朝1回内服で開始し、症状をみながら減量して7~10日間で終了する方法などが推奨されている。本症にステロイドを使用した場合、開始当初の劇的な炎症抑制効果が時間とともに弱まり、症状を抑えるためにより多量、頻回の使用が必要となってくるのが問題で

表 3 CAPS の各病型

	FCAS	MWS	NOMID/CINCA
遺伝形式	AD	AD	AD
主な人種	ヨーロッパ	ヨーロッパ	全世界
発症時期	新生児期～乳児期	新生児期～乳児期	新生児期
発熱発作の持続	<24 時間	1～2 日	持続的 (flare あり)
発熱発作の間隔	不定	不定	数日
皮膚症状	寒冷に誘発される じん麻疹皮疹	じん麻疹様皮疹	じん麻疹様皮疹
眼科的症状	結膜炎	結膜炎	乳頭浮腫 (失明も) ブドウ膜炎
筋骨格系の症状	関節痛	四肢痛, 関節痛	骨幹端の骨過形成
特徴的所見	寒冷に誘発される じん麻疹皮疹	感音性難聴	慢性無菌性髄膜炎 感音性難聴 関節症

FCAS : Familial cold autoinflammatory syndrome, MWS : Muckle-Wells syndrome, NOMID : Neonatal-onset multisystem inflammatory disease, CINCA : Chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome

(文献 9, 10) より引用, 一部改変)

ある。

TNF 阻害剤である etanercept は, sTNFR1 と同様に作用し, 「TNFR1 が変異によって metalloprotease で分解されにくくなる結果, 細胞表面 TNFR1 の発現亢進と sTNFR1 の産生低下が起こる」とする “shedding hypothesis” で想定されている本症の発症メカニズムを特異的に阻害する分子標的薬剤である。これまで 30 例以上で使用され, 臨床症状, 炎症反応が改善しステロイド減量が可能であった症例が報告されている。自験例でも etanercept の使用によって発作を抑制しステロイドを減量・中止することが可能であった。しかし, etanercept 無効例があることや, 他の発症メカニズム<sup>8)</sup>も提唱されていることから, IL-1 阻害剤である anakinra も用いられるようになってきており, 有効例が報告されている。なお, 興味深いことに, TNF- $\alpha$  に対するヒト化モノクローナル抗体である infliximab は本症には無効であり, 機序は不明であるが増悪例も 10 例近く報告されている。

#### 4. NOMID (neonatal-onset multisystem inflammatory disease)/CINCA (chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome)<sup>1~5)</sup>

本症は, 皮疹・中枢神経症状・関節症状を主徴とする遺伝性周期性発熱症候群で, 1987 年に Prieur らが初めて報告し, 2002 年に *CIAS1* (cold-induced autoinflammatory syndrome 1) 遺伝子の変異が原因であることが判明した。*CIAS1* がコードする蛋白は cryopyrin と呼ばれ, 最終的に IL- $\beta$  産生を促進する方向に働く。同じ *CIAS1* 遺伝子の異常で起こる familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS), Muckle-Wells syndrome と併せて, cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) と総称される (表 3)<sup>9,10)</sup>。

##### 1) 臨床所見

病名に示されているように新生児期 (多くは出生～生後 1 週間以内) に発症し, じん麻疹様皮疹, 発熱, 感音性難聴, 慢性髄膜炎, ブドウ膜炎, 視神経乳頭の浮腫, 頭蓋骨の拡大, 前頭部突出, 大泉門閉鎖遅延, 水頭症, 著しい低身長, 骨幹部軟骨の異常による関節変形などの臨床所見・症状が

表 4 PFAPA 症候群の診断基準

1) 規則的に反復する発熱が5歳以前に出現.
2) 上気道感染症がなく, アフタ性口内炎, 頸部リンパ炎, 咽頭炎のうち少なくとも一つを伴って全身症状がみられる.
3) 周期性好中球減少症の除外.
4) エピソード間欠期は完全に症状を欠く.
5) 成長, 発達は正常.

(文献 11) より引用)

みられる. このような自己炎症による症状が生涯にわたって慢性的に持続/進行するため, 長期予後は不良である. アミロイドーシス, 感染症, 血管炎による死亡例が報告されている.

## 2) 診 断

上記のような特異的な臨床症状から本症を疑い, *CIAS1* 遺伝子の変異により確定診断する. 多くは *de novo* 変異である.

## 3) 治 療

NSAIDs は無効で, ステロイドは一時的にしか効果がなく, 減量中に再燃することが多い. 近年, IL-1 阻害剤である *anakinra* が本疾患に試みられ, 比較的良好な治療成績が報告されている.

## 5. PFAPA 症候群 (syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis)<sup>2~4,11,12)</sup>

本症は, 1987年, Marshallらにより“syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis”として初めて報告された. その後, 他の米国各地やグアテマラなどからも報告され, 1999年に現在の病名が提唱された. 遺伝性はないが人種差があり, 米国では黒人, ヒスパニック系では少ないと報告されている. わが国では, これまで疑診例を含めて数十例が報告されており, 小児科の日常診療でも接する機会が多い疾患である.

## 1) 症 状

幼児期の発症が多く, 平均発症年齢は2.8歳である. 主要症状として, 39°C以上の発熱が3~6日続くエピソードを3~8週間周期で規則的に繰り返す. 発熱周期に規則性がみられるのが本症の特徴であり, *clockwork periodicity* と表現される. 随伴症状として, アフタ性口内炎, 咽頭炎, 頸部リンパ節腫脹, 腹痛などがある. 発熱発作時には,

表 5 PFAPA 症候群と遺伝性自己炎症性疾患との鑑別スコア—Galsini diagnostic score—

発症月齢
腹痛 (なし=0, ときどき~頻繁=1, 常に=2)
アフタ性口内炎 (なし=0, ときどき~頻繁=1, 常に=2)
胸痛 (なし=0, あり=1)
下痢 (なし=0, ときどき=1, 頻繁=2, 常に=3)
家族歴 (なし=0, あり=1)
Diagnostic score =
– (0.067×発症月齢) + (1.494×腹痛)
– (1.504×アフタ性口内炎) + (1.958×胸痛)
+ (0.901×下痢) + (1.503×家族歴)

Diagnostic score < 1.32 → PFAPA 症候群の可能性が高い

(文献 13) より引用, 一部改変)

白血球増多, CRP 上昇, 赤沈亢進などの炎症反応がみられる. これらの異常は, 発作間欠期には正常化する. 発作時には, 炎症性サイトカインである TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6 が高値を示す.

## 2) 病 因

本症の病因として抑制性 T 細胞, 好中球, 組織球の異常などが想定されているが, まだ明らかではない.

## 3) 診 断

本症の診断に有用な特異的検査所見はなく, 表 4 に示した Thomas の診断基準<sup>11)</sup>により臨床的に診断する. 最近, 遺伝性周期性発熱症候群 (主に FMF を想定) と PFAPA 症候群を鑑別するためのスコアリングシステムが提唱されている (表 5)<sup>13)</sup>.

## 4) 治 療

プレドニン (1~2 mg/kg) の1~2回の内服で, 発熱発作を頓挫させることができる. ただし, プレドニンの使用により次回の発作までの間隔が短縮することが報告されている. 免疫調節作用のある *cimetidine* は約 60%の患者で発作抑制に有効であるが, 発作が完全に消失するのはその 1/3 程度である. 扁桃摘出/アデノイド摘出も発作予防効果があることが知られている. 近年の 10~20 例程度の治療成績をまとめた報告では, 発作消失率が 90~100%とするものと, 50~60%程度とする

ものに分かれている。

### 5) 予 後

本症の予後は良好で、後遺症の報告はなく、また、成長発達も正常である。多くの症例で、年齢とともに間隔が開き、ついには発作がみられなくなる。

## II. その他の主な自己炎症性疾患

### 1. PAPA 症候群 (pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum and acne)<sup>4,5)</sup>

1997年に Lindor らが初めて報告した常染色体優性遺伝形式をとる化膿性疾患である。2002年に Wise らが *CD2BP1/PSTIP1* を原因遺伝子として同定した。小児期早期に発症し、病名に含まれている3つの症状がみられる。Pyogenic sterile arthritis は、1~3個の関節が冒されるエピソードを反復する。関節に膿性物質が貯留し、滑膜や軟骨の破壊をきたす。壊疽性膿皮症様皮疹と cystic acne は10代から始まることが多い。前者は主に下肢にみられる反復性の潰瘍性病変である。関節病変、皮膚病変とも細菌培養は陰性である。治療はステロイドが有効であるが、無効例には、TNF阻害剤やIL-1阻害剤が用いられる。

### 2. Majeed 症候群<sup>4,5)</sup>

常染色体劣性遺伝形式の化膿性疾患であり、1989年に Majeed らがアラブ人家系の3例を初めて報告した。2005年、Ferguson らが *LPIN2* を原因遺伝子として同定した。本症でみられる chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) は、非遺伝性の CRMO よりも早期に発症し、短い間隔で頻繁に反復する。Congenital dyserythropoietic anemia は、末梢血、骨髄ともに小球性低色素性貧血を示し、頻回の輸血が必要である。皮膚症状としては、Sweet 病様~慢性膿疱症様の皮疹がみられる。また、反復性発熱や発育障害もみられる。治療は、ステロイドが有効であり、NSAIDs も部分的に有効である。貧血には摘脾が有効である。その他、TNF阻害剤やIL-1阻害剤が用いられる。

### 3. Blau 症候群/若年性サルコイドーシス<sup>4,5)</sup>

Blau 症候群は、常染色体優性遺伝形式をとる肉芽腫性疾患で、1985年に Blau が初めて報告し、

2001年に Miceli-Richard らが *NOD2/CARD15* を原因遺伝子として同定した。

2005年、Kanazawa らが若年性サルコイドーシスも同一原因であることを明らかにした<sup>14)</sup>。現在では、Blau 症候群と若年性サルコイドーシスは家族性の有無で区別されている。乳児期に発症することが多く、嚢腫状の腫脹を伴う対称性の多発性関節炎、浸潤性滑膜炎、苔癬状丘疹や魚鱗癬様紅斑などの皮膚症状、ぶどう膜炎（全眼型が多い）などがみられる。生検で非乾酪性類上皮肉芽腫が認められる。治療にはステロイドとMTX、CyAなどの免疫抑制剤の併用が行われるが、TNF阻害剤やIL-1阻害剤が有効との報告もある。

## む す び

自己炎症性疾患は、わが国ではまだ広く認識されるには至っていないが、common diseases のなかに紛れている可能性がある疾患群である。特に周期性発熱症候群は、日常臨床のなかでよく経験する原因不明の発熱と炎症反応上昇のエピソードを繰り返す患者において、感染症、自己免疫疾患と鑑別すべき重要な疾患の一つであると考えられる。

## 文 献

- 1) Grateau G: Clinical and genetic aspects of the hereditary periodic fever syndromes. *Rheumatology (Oxford)* 43: 410-415, 2004
- 2) Hoffman HM, et al: Recurrent febrile syndromes: what a rheumatologist needs to know. *Nat Rev Rheumatol* 5: 249-256, 2009
- 3) Padeh S, et al: Auto-inflammatory fever syndromes. *Rheum Dis Clin North Am* 33: 585-623, 2007
- 4) Gattorno M, et al: Diagnosis and management of autoinflammatory diseases in childhood. *J Clin Immunol* 28: S73-83, 2008
- 5) Lachmann HJ, et al: Developments in the scientific and clinical understanding of autoinflammatory disorders. *Arthritis Res Ther* 11: 212, 2009
- 6) Aganna E, et al: Heterogeneity among patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome phenotypes. *Arthritis Rheum*



- 48 : 2632-2644, 2003
- 7) Kusuhara K, et al : Tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome with a novel mutation in the TNFRSF1A gene in a Japanese family. *Eur J Pediatr* 163 : 30-32, 2004
  - 8) Lobito AA, et al : Abnormal disulfide-linked oligomerization results in ER retention and altered signaling by TNFR1 mutants in TNFR1-associated periodic fever syndrome (TRAPS). *Blood* 108 : 1320-1327, 2006
  - 9) Frenkel J, et al : Overt and occult rheumatic diseases : the child with chronic fever. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 16 : 443-469, 2002
  - 10) Hull KM, et al : The expanding spectrum of systemic autoinflammatory disorders and their rheumatic manifestations. *Curr Opin Rheumatol* 15 : 61-69, 2003
  - 11) Thomas KT, et al : Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 135 : 15-21, 1999
  - 12) Padeh S, et al : Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome : clinical characteristics and outcome. *J Pediatr* 135 : 98-101, 1999
  - 13) Gattorno M, et al : A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children. *Arthritis Rheum* 58 : 1823-1832, 2008
  - 14) Kanazawa N, et al : Early-onset sarcoidosis and CARD15 mutations with constitutive nuclear factor-kappaB activation : common genetic etiology with Blau syndrome. *Blood* 105 : 1195-1197, 2005

\* \* \*