

クリオピリン関連周期熱症候群

1. 疾患名ならびに病態

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

クリオピリン (Cryopyrin) をコードする *NLRP3* 遺伝子の機能獲得型変異によっておこり、多くは常染色体顕性 (優性) 遺伝形式をとる。CAPS に典型的な臨床像を呈しながら *NLRP3* 遺伝子異常が見られない例もあることが報告されてきたが、その一部は *NLRP3* 遺伝子異常の体細胞モザイクであることが明らかになっている。周期性あるいは持続性に全身の炎症をきたすことが特徴であり、重症度によって軽症の家族性寒冷自己炎症症候群 (Familial cold autoinflammatory syndrome : FCAS)、中等症の Muckle-Wells syndrome (MWS)、最重症型の新生児期発症多臓器系炎症性疾患 (Neonatal-onset multisystem inflammatory disease: NOMID)、に分けられているが、明確に区別できない場合もある。NOMID は慢性乳児神経皮膚関節症候群 (Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome: CINCA 症候群) とも呼ばれている。CAPS の国内推定患者数は 100 名程度である。NOMID/CINCA では全身の炎症が強く、無治療では生活の質も著しく低く、長期生存は困難である。軽症型である FCAS でも、発熱や頭痛・倦怠感などによって日常生活に支障を来す場合が少なくない。

2. 小児期における一般的な診療

◇ 主な症状

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

1) FCAS

FCAS は全身の寒冷によって誘発される、蕁麻疹様皮疹、結膜充血、関節痛を伴う発熱を特徴とする疾患であり、CAPS の中で最も軽症である。発熱発作時には皮疹、発熱、関節痛、結膜炎、頭痛、嘔気などを伴う。出生直後から 10 歳くらいまでに発症するが、ほとんどは生後 6 か月以内に発症する。まれに AA アミロイドーシスを呈することがある。難聴やリンパ節腫大、漿膜炎は通常おこさない。

2) MWS

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

3) NOMID/CINCA 症候群

NOMID/CINCA は CAPS の最重症型であり、皮疹、中枢神経症状、関節症状を 3 主徴と

する。皮疹や発熱は新生児期からみられることが多く、次第に、関節症および関節の硬縮、慢性無菌性髄膜炎や水頭症などを含む中枢神経障害、ぶどう膜炎などが認められ、無治療であれば生活の質は著しく低く、長期生存は困難である。皮疹は蕁麻疹様であるが、通常痒みはない。中枢神経症状は、ほとんどの症例で、頭痛、慢性髄膜炎が認められ、全経過中、痙攣、IQ 低値、頭囲拡大、大泉門の開大、麻痺、脳波異常などの頻度が高い。関節症状は、左右対称性におこる。骨幹端部軟骨の過形成に起因し成長障害を来す。特に膝蓋骨が過形成となり、長管骨骨幹端や骨端部が過形成によって幅広くなる。関節の拘縮が生じれば、歩行障害などを来す。関節痛の程度は症例によりさまざまである。鞍鼻が認められ、喉頭軟骨の異常によって嗄声となる。眼症状では、乳頭浮腫、ぶどう膜炎が多くの症例で認められる。視神経萎縮、失明に至る場合もある。聴覚異常の頻度も高く、種々の程度の感音性難聴は半数以上に認められると報告されている。長期的には AA アミロイドーシスを合併しやすい。対症療法のみでは感染症や AA アミロイドーシスによって成人に至る前に 20%程度が死亡する。

◇ 診断の時期と検査法

CAPS は治療法が確立されており、上記の徴候や家族歴などによって CAPS が疑われる場合、できるだけ早期に確定診断する事が望まれる。診断は、*NLRP3* 遺伝子検査によって行うが、通常のサンガー法による *NLRP3* 遺伝子のダイレクトシーケンシング解析では異常が認められない場合もあり、その場合は体細胞モザイクである可能性を考慮し、次世代シーケンサーによる解析などを行う必要がある。成人期発症の体細胞モザイク症例も報告されており、発症年齢が小児期のみでないことに留意する。また、CAPS 類似の臨床像を呈する他の自己炎症性疾患として *NLR4* 異常症 (FCAS あるいは *NOMID/CINCA* の臨床像を呈する)、*NLRP12* 異常症 (FCAS の臨床像を呈する)、*PLAID/APLAID* (FCAS の臨床像を呈する) があり、鑑別診断として重要である。

◇ 経過観察のための検査法

FCAS の一部の患者では IL-1 阻害薬による治療は不要であるが、多くの CAPS 患者では、IL-1 阻害薬による治療が必須であり、それによって慢性の炎症をできるだけ抑制する事が望まれる。即ち、定期的に血液検査を行い、末梢血白血球数、好中球数、血清 CRP 値、血清アミロイド A 値、血沈値、が正常に近い値で長期的に維持される事が望まれる。上記のように、臨床像は長期的な観点から評価しなければならない。1 つの病型にとらわれず、*MWS* や *NOMID/CINCA* の徴候の有無について、常にチェックをしていく事が必要である。即ち、骨・関節に関しては、整形外科医と協力して関節や骨の状態を評価し、適宜、骨や関節の画像検査を行う。定期的な眼科的診察や耳鼻科的診察も必要である。*NOMID/CINCA* が疑われる場合や、頭痛がみられる場合には、髄液検査が必要であり、適宜、腎機能の評価や精神運動発達の評価も行う。

◇ 治療法

CAPS は軽症から重症まで臨床像の幅が広い。軽症であれば非ステロイド系消炎剤あるいはステロイドの短期投与などにて治療可能である。ただし長期的な観点から AA アミロイドーシスを合併する可能性は常に考慮しておく必要がある。IL-1 阻害薬として海外では、アナキンラ、カナキヌマブ、リロナセプトなどが使用されている。我が国で

はカナキマブが使用可能であり、極めて有効である。主に MWS や NOMID/CINCA の患者が適応となるが、FCAS 患者でも頭痛や倦怠感が強く日常生活に支障がある場合には適応となる。CAPS および抗体製剤に関する十分な知識を有する医師が、患者の症状に応じて適切な量を適切な間隔で使用していく必要がある。MWS や NOMID/CINCA でも、早期から IL-1 阻害薬で治療を受けている場合、日常生活にほとんど支障のない患者も少なくない。他方、疾患活動性がある程度長期的に続いた患者では、その時点から IL-1 阻害薬を使用しても、関節病変や難聴、AA アミロイドーシスなどの症状は改善しないことが多い。しかし、病変のさらなる進行を抑え、生活の質を高めるためにも IL-1 阻害薬の導入が必要である。IL-1 阻害薬を使用している場合、感染症を起こしやすく重症化しやすいので注意を要する。CAPS 患者は、健常者よりも明らかに生活の質が低いと報告されており、今後の課題である。

◇ 合併症および障がいとその対応

CAPS は長期的に AA アミロイドーシスを発症するリスクが高いため、IL-1 阻害薬などによる適切な治療を継続する必要がある。MWS や NOMID/CINCA では難聴が見られることが多く、耳鼻科的管理が必要である。NOMID ではぶどう膜炎や中枢神経系の病態を呈し、骨・関節の障害から歩行困難となる例も少なくない。従って、できるだけ早期から IL-1 阻害薬による治療を行う事が推奨される。FCAS も軽症例以外は IL-1 阻害薬の適応となる。

3. 成人期以降も継続すべき診療

◇ 移行・転科の時期のポイント

CAPS 患者では様々な臨床像を呈し、また治療に用いられる IL-1 阻害薬などによる免疫抑制のため感染症に罹患しやすい事などから、入院する機会も多い。入院施設に応じて、入院病棟を考慮しておく必要がある、通常は 15 歳を超えた時点で、成人診療科が診療の主体となるか、小児科と成人診療科とが平行して診療する事が望まれる。移行前から、患者や家族に診療の移行に関する十分な説明を行っておく必要がある。成人診療科では、長期的な生物学的製剤治療の経験の豊富な内科系のリウマチ専門医が、中心的な立場で診療を担当するのが望ましいと考えられるが、眼科、耳鼻科、整形外科などの診療が必要であることが多いため、これらの診療科とのつながりを維持・確保することが重要である。

◇ 成人期の診療の概要

成人期の診療は、小児期の診療を継続する事が基本となる。即ち、IL-1 阻害薬を中心とした病勢のコントロール、CAPS の臨床像としての、骨関節障害、難聴やぶどう膜炎、慢性髄膜炎等について、長期的なコントロールを充分に行い、生活の質をできるだけ高く維持する事が重要である。CAPS の臨床像は多彩であるので、移行に際しては、遺伝子解析の結果及びその評価、患者の診療で注意すべきこと、患者が困っている事、患者や家族の社会的状況などを含め、患者の情報や状態が詳細に伝達される必要がある。長期的な観点からは、視力や聴力、骨・関節、AA アミロイドーシス等に関する定期的な精査・評価が必要である。IL-1 阻害薬の投与によって易感染性がおこるため、

感染症、特に細菌感染症が重症化する可能性を念頭に置いた診療が重要である。成人期発症クリオピリン関連周期熱症候群が存在することに留意する。

4. 成人期の課題

◇ 医学的問題

IL-1 阻害薬によって、中等症である MWS や重症型である NOMID/CINCA でも生活の質を高く維持しながら生存することが可能になった。しかし一部の患者では IL-1 阻害薬による十分な効果が得られず、慢性の炎症が持続し、生活の質の低下がみられている。一旦、難聴や骨・関節の障害が生じると、それらに対する IL-1 阻害薬の効果は乏しく、有効な治療法は確立されていない。長期的な視野に立った最善の治療が提供される様、十分な配慮が必要となる。成人期発症クリオピリン関連周期熱症候群は骨髓球系細胞に変異を認め、臨床的には小児期発症クリオピリン関連周期熱症候群と区別ができない。

◇ 生殖の問題

本疾患は常染色体優性遺伝形式をとる。適切な遺伝カウンセリング体制の整備が重要である。体細胞モザイクによる場合は、生殖体細胞モザイクの可能性も考慮し、遺伝カウンセリングを検討する。

◇ 社会的問題

本疾患は様々な臨床像を呈し、生活の質が低下する場合がある。身体活動の制限があることが多く、就学や就労における負担を軽減する必要があり、学校や勤務先との調整も必要であろう。

5. 社会支援

◇ 医療費助成

小児慢性特定疾病および指定難病に指定されている。治療薬の IL-1 阻害薬による治療が高額であることから、これらの制度の活用が薦められる。指定難病では中等症以上で認定されるため、FCAS では対象外となる。ただし、症状の程度が疾病ごとの重症度分類等に該当しない軽症者でも、高額な医療を継続することが必要な人は、軽症高額該当として医療費助成の対象となる。詳細は難病情報センターのページ (<https://www.nanbyou.or.jp/entry/5460#keisho>) を参照されたい。

◇ 生活支援

年齢、重症度や障害等に応じて、特別児童扶養手当、障害児福祉手当、特別障害者手当、障害基礎年金などの申請ができる場合がある。

◇ 社会支援

生活や療養上の様々な問題や社会復帰の相談などはソーシャルワーカーに相談することが望ましい。場合によっては、障害者総合支援制度や就労支援制度の活用、訪問看護サービスを利用することも有用であろう。日常動作が困難な患者には介護福祉士やホームヘルパーにも介入してもらうなど、社会資源を有効に利用することが望ましい。

[参考文献]

1. Welzel T and Kummerle-Deschener JB. Diagnosis and management of the cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS): What do we know today? J Clin Med. 10, 128, 2021.
2. Burns SO, and Mahlaoui N. Transition care in primary immunodeficiencies. Front Immunol. Aug 19:15:1467284. 2024
3. Israni M, Alderson E, Mahlaoui N, et al. Recommendation for transitioning young people with primary immunodeficiency disorders and autoinflammatory diseases to adult. J Clin Immunol. 45:57, 2025

[文責]

日本免疫不全・自己炎症学会