

TNF 受容体関連周期性症候群

(TNF receptor associated periodic syndrome, TRAPS)

1. 疾患名ならびに病態

TNF 受容体関連周期性症候群(TNF receptor associated periodic syndrome, TRAPS)

TNF 受容体関連周期性症候群(TNF receptor associated periodic syndrome, TRAPS) は、1 型 TNF 受容体 (TNFR1) をコードする *TNFRSF1A* 遺伝子の変異によって引き起こされ、常染色体顕性 (優性) の遺伝形式をとる[1]。罹患率は 100 万人に 1 人とされている[2]。本疾患の浸透度は 70~80% とされている。通常は生殖細胞変異で発症するが、体細胞モザイクによって発症した症例も報告されている。多くの論文において TNFR1 のアミノ酸配列番号は 29 アミノ酸のシグナル配列を除いた次の 30 番目のロイシンを 1 番と設定しているため注意を要する。

明確な病態メカニズムは確立していない。*TNFRSF1A* 遺伝子の変異によってメタロプロテアーゼによる TNFR1 受容体の切断が阻害されるため、膜型 TNFR1 の過剰発現が TNF α 刺激の過剰伝達をもたらし、TRAPS が発症するとされていた。最近では、変異 TNFR1 の misfolding(折り畳み不良)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、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。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。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産生が誘導、産生された TNF は正常な対立遺伝子由来の TNFR1 受容体に作用して過剰な炎症を引き起こす[5]。

2. 小児期における一般的な診療

◇ 主な症状

他の周期性発熱症候群よりも長い発熱期間が特徴である。38℃以上の発熱はほぼ全例に認められ、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。炎症発作の誘因として、ストレス、感染、外傷、ホルモン変化、ワクチン接種が推測されているが、明確な誘因が無く発作の出現する症例も多い。さらに、10%程度に発作間欠期がなく持続性の発熱・炎症を呈する症例も存在し、持続性発熱からさらに高い発熱が出現する症例も存在する。筋痛、関節痛、結膜炎、眼窩周囲浮腫、腹痛、胸痛、紅斑などの多彩な発熱随伴症状を認める。わが国の TRAPS 患

者 33 家系 51 症例(20 歳未満の発症：68.1%、家族歴あり：56.1%)では、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%、AA アミロイドーシス 0%であった[4]。本邦の TRAPS は、欧米と比較して、腹痛、胸痛、AA アミロイドーシスが少ない特徴がある。

鑑別診断として、FMF、CAPS、MKD、PFAPA といった自己炎症性疾患と共に、全身型若年性特発性関節炎、成人スティル病があげられる。TRAPS の臨床像が確立した現状において、全身型若年性特発性関節炎、成人スティル病と診断されている症例において、TRAPS が潜んでいる可能性を想起することは重要と考えられる[5]。本邦では、VUS とされている T90I(T61I)変異の TRAPS 症例が多く、その影響で欧州との臨床症状に違いが出ている。

◇ 診断の時期と検査法

欧州の調査では、18 歳以下の発症が 8 割を占めるとされるが、発症年齢は 0 歳から 63 歳までと幅広い[3]。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がある一方、成長・発達障害や臓器障害を伴わない軽症例も存在する。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、40 歳を超えて発症する例もある。先述の症状や診断基準を鑑み、TRAPS が疑われる場合には遺伝子検査によって診断を行う。

◇ 経過観察のための検査法

長期的な合併症として炎症の遷延に起因する AA アミロイドーシスが重要であり、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。

◇ 治療法

症状は症例ごとに異なるため、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[5]。

1) 発作時間欠的非ステロイド性抗炎症薬(nonsteroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs)投与及び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 朝 1 回内服により開始、症状をみながら減量、7~10 日間で終了する方法が推奨されているが、症例ごとに検討が必要である。

2) 持続的副腎皮質ステロイド全身投与

発作頻回例・炎症持続例に対して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 AA アミロイドーシスの予防としての効果は期待されるが、長期投与による副作用が問題である。

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使用される。抗 IL-1 療法：カナキマブは本邦で 2016 年 12 月に保険適応となった。抗 TNF 療法：エタネルセプトが有効である報告があるが、本邦では未承認である。抗 IL-6 療

法：抗 IL-1 療法や抗 TNF 療法に対して無効である症例に有効である報告があるが、本邦では未承認である。

◇ 合併症および障害とその対応

本症の生命予後を規定するのは 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ローゼ症候群を呈し、最終的には腎不全にいたる。AA 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 TRAPS 患者 51 症例の報告では、調査時点で AA アミロイドーシスを合併する症例は存在せず、現状わが国における AA アミロイドーシスの合併は低いと推測される。

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

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、内科系のリウマチ専門医もしくは総合内科医が、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。症状によってはさらに幅広い診療科の連携が必要になる。

◇ 成人期の診療の概要

日常の診療では、定期的に外来を受診し、発作の有無、同頻度を把握すると同時に、血液検査（CRP、SAA ふくめ）を行い、炎症が持続していないかをチェックする。発作の頻度、炎症の持続の有無等に準じて適切な治療法を決定する。疾患活動性がコントロールされない場合、成人以降日常生活・社会生活に影響が出る可能性もあり、社会的な支援制度の拡充も期待される。また、生物学的製剤の投与を受けているケースでは、感染症予防に注意を要する。重篤な合併症である AA アミロイドーシスを併発するリスクは本邦においては低いと推定されるが、予後に直結するため慎重なモニタリングが望まれる。

4. 成人期の課題

◇ 医学的問題

本症は小児期に他の疾患と診断・治療され確定診断が遅れることがあり、移行期・成人期における転帰や合併症については不明な部分が多い。AA アミロイドーシスは本邦では少ないと考えられているが、合併すると予後に関わってくるためその管理が課題となる。

◇ 生殖の問題

本疾患は常染色体顕性（優性）の遺伝形式であり、必要に応じ遺伝カウンセリングを行う。なお、妊娠・出産に関しては、本症特有の問題・リスク等は確認されていない。

◇ 社会的問題

症状が安定している場合は特別な労働の制限はない。しかし、慢性疾患であるため、社

会生活を送りながら通院を継続し、自身で服薬管理を行うことが課題となる。

5. 社会支援

◇ 医療費助成

「TNF 受容体関連周期性症候群(TRAPS)」は、小児慢性特定疾患に認定されており、18歳未満（引き続き治療が必要であると認められる場合は、20歳未満）の児童には、医療費の自己負担分の一部が助成される。また、難病法の定める指定難病(108)として、「TNF 受容体関連周期性症候群(TRAPS)」が対象疾患として認められている。認定基準に該当する場合には、年齢にかかわらず医療費の自己負担分の一部が助成される。

◇ 生活支援

該当なし

◇ 社会支援

該当なし

【参考文献】

- 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.
- 2) Lainka E, Neudorf U, Lohse P, et al. Incidence of TNFRSF1A mutations in German children: epidemiological, clinical and genetic characteristics. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 987.
- 3) Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K et al. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 2160.
- 4) 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* 68:2760-2771, 2016.
- 5) TNF 受容体関連周期性症候群. 自己炎症性疾患診療ガイドライン 2017. 一般社団法人日本小児リウマチ学会・編. 東京：加藤文明社；2017. Pp47-57

【文責】

日本免疫不全・自己炎症学会