

メバロン酸キナーゼ欠損症（高 IgD 症候群・メバロン酸尿症）

1. 疾患名ならびに病態

メバロン酸キナーゼ欠損症（高 IgD 症候群・メバロン酸尿症）

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 1)。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* 遺伝子であり、その機能低下変異により常染色体潜性(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 2～6)。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。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 7)。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。

2. 小児期における一般的な診療

◇ 主な症状

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反復性あるいは遷延性の発熱で発症する 1)。発熱は、ワクチン接種や外傷などが契機となることがあり、通常 CRP 上昇を伴う。以下におもな発熱時の随伴症状をあげるが、症例による重症度の幅が広い。

- 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。

◇ 診断の時期と検査法

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 1)。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特に乳児期から発症するクリオピリン関連周期熱症候群、CDC42 異常症、NLRC4 異常症が重要で、その他、X 連鎖リンパ増殖症候群 2 型、家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever : FMF)、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 1、12)。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 12)。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。MK 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 12)。

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 12)。福井大学小児科に尿中有機酸分析 (保険検査) として依頼可能である (<https://www.med.u-fukui.ac.jp/SHOUNI/PedLab/welcomePedLab.html>)。

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、令和 4 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「自己炎症性疾患とその類縁疾患における、移行期医療を含めた診療体制整備、患者登録推進、全国疫学調査に基づく診療ガイドライン構築に関する研究」班 (研究代表者/西小森隆太) による診断手順が存在する。

◇ 経過観察のための検査法

本疾患の多くの患者では、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ぬ。消化器症状については、消化器専門の医療者による評価を適宜行う。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。

◇ 治療法

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 AA アミロイドーシスによる腎障害や慢性肝障害、さらには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 1、10、11)。

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「自己炎症性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。

(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グラニルグ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

抗ヒト IL-1 β 抗体のカナキマブが保険適用となっている。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。

IL-1 阻害薬：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。

TNF 阻害薬：エタネルセプトの使用報告がある。IL-1 阻害薬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 11、13、14)。

◇ 合併症および障がいとその対応

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 1~3)。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。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 11)。さらに血球貪食症候群の病態をとる症例もある 10)。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。

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

本疾患では 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、消化器内科、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。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、消化器、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。

4. 成人期の課題

◇ 医学的問題

IL-1 阻害薬によって、本疾患の患者が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。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。

◇ 生殖の問題

本疾患は常染色体潜性（劣性）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。

◇ 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。

◇ 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) 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.

[文責]

日本免疫不全・自己炎症学会