

告示	番号	16	膠原病
	疾病名	クリオピリン関連周期熱症候群	

## クリオピリン関連周期熱症候群

くりおぴりんかんれんしゅうきねつしょうこうぐん

### 概念・定義

*NLRP3* 遺伝子(蛋白名: cryopyrin, クリオピリン)の異常により発症する自己炎症性疾患の総称であり、炎症性サイトカイン  $IL-1\beta$  の過剰産生により、周期性或いは持続性に全身の炎症を来す疾患群である。

### 症状

#### 1. 症状

軽症型の家族性寒冷蕁麻疹は、寒冷刺激により炎症が惹起され、蕁麻疹様の発疹、発熱、関節痛等の症状があらわれる。間欠期には症状を認めない事も多い。一方、重症型の CINCA 症候群/NOMID では、新生児・乳児期早期から蕁麻疹様の発疹があり、関節炎、関節症(長管骨骨幹端過形成が特徴的)、慢性無菌性髄膜炎と、それに伴うと考えられる頭痛・うっ血乳頭・精神発達遅滞・てんかんを認める。その他の症状としては、全身倦怠感、感音性難聴、ブドウ膜炎・強膜炎・結膜炎などの眼症状を認める。顔貌は特徴的で鞍鼻・

前頭部突出を認め、患者は姉妹兄弟のように顔が似ていることが知られている。ばち指、足底の深いしわも比較的特徴的な所見とされる。Muckle-Wells 症候群は両者の中間に位置する病型であるが、蕁麻疹様の発疹、関節炎、感音性難聴を合併し、25%の患者が AA アミロイドーシスによる腎不全に至ることが知られている。

#### 2. 検査所見

家族性寒冷蕁麻疹においては発作時限定的に、CINCA 症候群/NOMID においては持続的に、WBC 数の上昇、血沈の亢進、CRP、血清アミロイド A 蛋白など炎症マーカーの上昇を認める。その病態より血中  $IL-1\beta$  の上昇が予想されるが、その不安定さより測定出来ない症例も存在し臨床診断には使えない。 $IL-6$  等、他の炎症性サイトカインも上昇しているが、やはり特異性にかける。比較的特異度の高い炎症性マーカーとして S100 蛋白 (S100A8/A9、S100A12) が知られている。

CINCA 症候群/NOMID、および一部の Muckle-Wells 症候群においては無菌性髄膜炎の合併が認められ、髄液中細胞数増多と髄液圧上昇が認められる。髄液中の細胞は、多核球・単核球の何れも増加している場合が多い。

蕁麻疹様皮疹は通常非固定性であるが、皮膚の生検所見では、好中球を主体とする炎症細胞の浸潤が同定され、通常の蕁麻疹とは異なる特徴の1つである。この皮膚所見には肥満細胞の関与が報告されている。

難聴は通常感音性であり、高音域から聴力低下を認める。進行性であり、早期加療例では聴力の改善が期待されるが、進行例では不可逆的である。

### 3. 画像

CINCA 症候群/NOMID では、無菌性髄膜炎の所見として MRI にて髄膜の造影像が認められ、内耳にも同様の造影効果が認められる。

CINCA 症候群/NOMID に特徴的な長管骨骨幹端の過形成は、通常骨幹端近傍の骨幹部に腫瘤様病変として認められる。同部位の MRI における信号強度は軟骨と同等であり、その本態は成長軟骨板における軟骨内骨化の異常とされている。同病変は、初期には単純レントゲンで radiolucent であるが、後に骨化する。

### 治療

CAPS の病態が NLRP3 インフラマソームの活性化に伴う IL-1 $\beta$  の過剰産生であるということは、抗 IL-1 薬であるアナキンラが著効した事実により確かなものになった。CAPS の治療において抗 IL-1 療法は治療の第一選択薬である。諸外国では、関節リウマチに対してアナキンラが抗 TNF- $\alpha$  療法より先に承認されていたが、本邦では未承認であり、その使用には並行輸入による入手が必要であった。2011 年 9 月、本邦初の抗 IL-1 療法としてカナキヌマブが承認された。カナキヌマブは 8 週間おきの皮下投与であり、毎日皮下注が必要であるアナキンラに比べ、患者 QOL の改善に役立った。CAPS 最軽症型である家族性寒冷蕁麻疹に対するカナ

キヌマブの使用には議論のあるところであるが、NSAIDs や副腎皮質ホルモンの短期間使用でコントロールできない症例ではその使用が考慮される。

抜粋元： [http://www.shouman.jp/details/6\\_5\\_16.html](http://www.shouman.jp/details/6_5_16.html)