

# 自己炎症性疾患診療フローチャートの利用にあたって

## はじめに

自己炎症性疾患とは、1999年にKastnerらにより提唱された、炎症を主病態とする新しい疾患概念である。臨床的には周期性の発熱を主症状とし、関節炎や関節痛・発疹・眼症状・腹部症状等を認め、主にリウマチ・膠原病領域の重要な鑑別疾患である。原因遺伝子が同定されているものを狭義の自己炎症性疾患と呼ぶが、類似の病態が推定されるものの遺伝子異常が同定されていない疾患群も広義の自己炎症性疾患として分類される。早期診断には各疾患の知識が不可欠であるが、非典型的な症状を呈する症例も多く、臨床の場で正確な診断を行う事は必ずしも容易ではない。加えて、稀少疾患であるため日常診療で症例に遭遇する機会は少なく、診断や治療に対する基準の整備が急務である。

そこで、厚生労働省難治性疾患克服研究事業「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」班(代表:平家俊男)に於いて検討を重ね、代表的な9疾患に対して策定されたのがこの診療フローチャートである。症例の蓄積が不十分である為、現時点では暫定的なものであるが、各疾患の第一人者により最新の知見に基づいて策定されたものである。今後の臨床エビデンス蓄積に向けて、本邦における標準的な自己炎症性疾患診療の目安としてご利用頂きたい。

## 不明熱の除外診断としての自己炎症性疾患

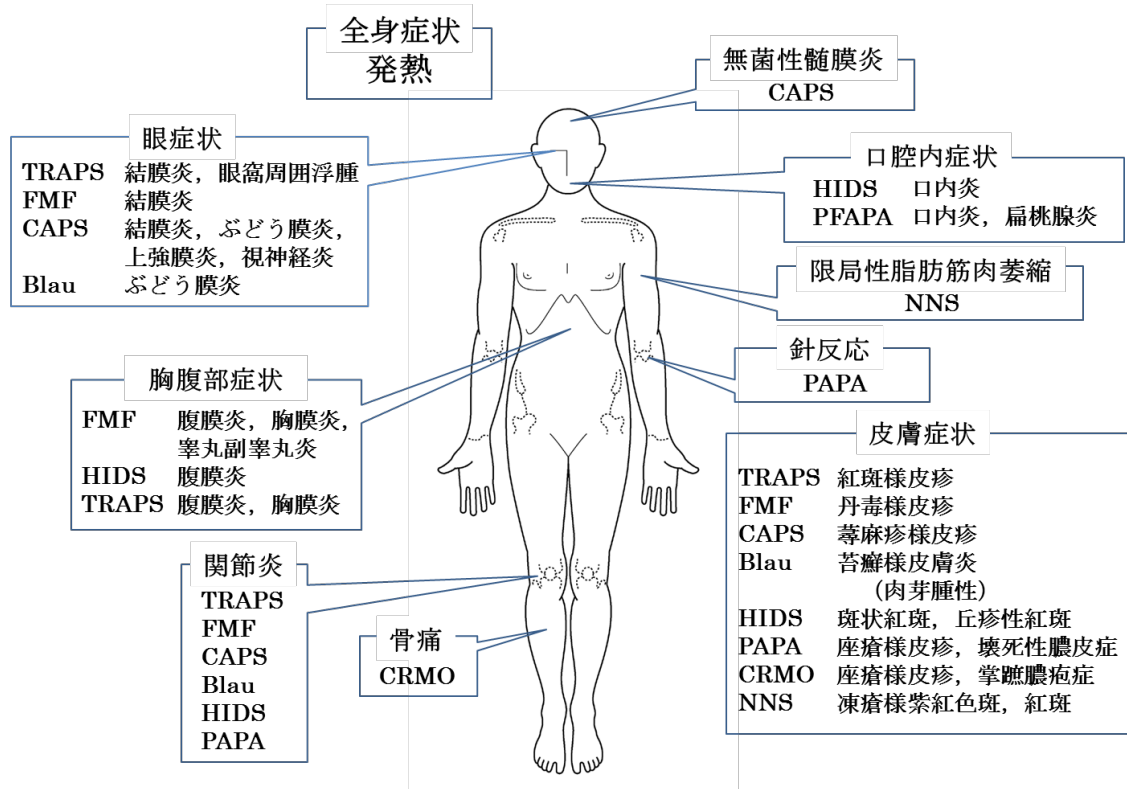
自己炎症性疾患の主症状は繰り返す発熱であり、診断対象の多くは不明熱症例である。不明熱の鑑別には、感染症・悪性新生物・膠原病・炎症性腸疾患など自己炎症性疾患よりはるかに頻度の高い疾患が並び、同じ稀少疾患ではあるものの、炎症を繰り返すと言う点で類似している免疫不全症の可能性も考慮しておく必要がある。従って、自己炎症性疾患の診断に際しては、第一に他の疾患を除外する事を基本姿勢とすべきである。

自己炎症性疾患は稀少疾患である為、まずは典型症例の臨床像を知り、疾患を疑うことが診断の第一歩である。それぞれの疾患の特徴一覧表と、症状の分布、典型例での発熱パターン等をまとめたので参考にして頂きたい。

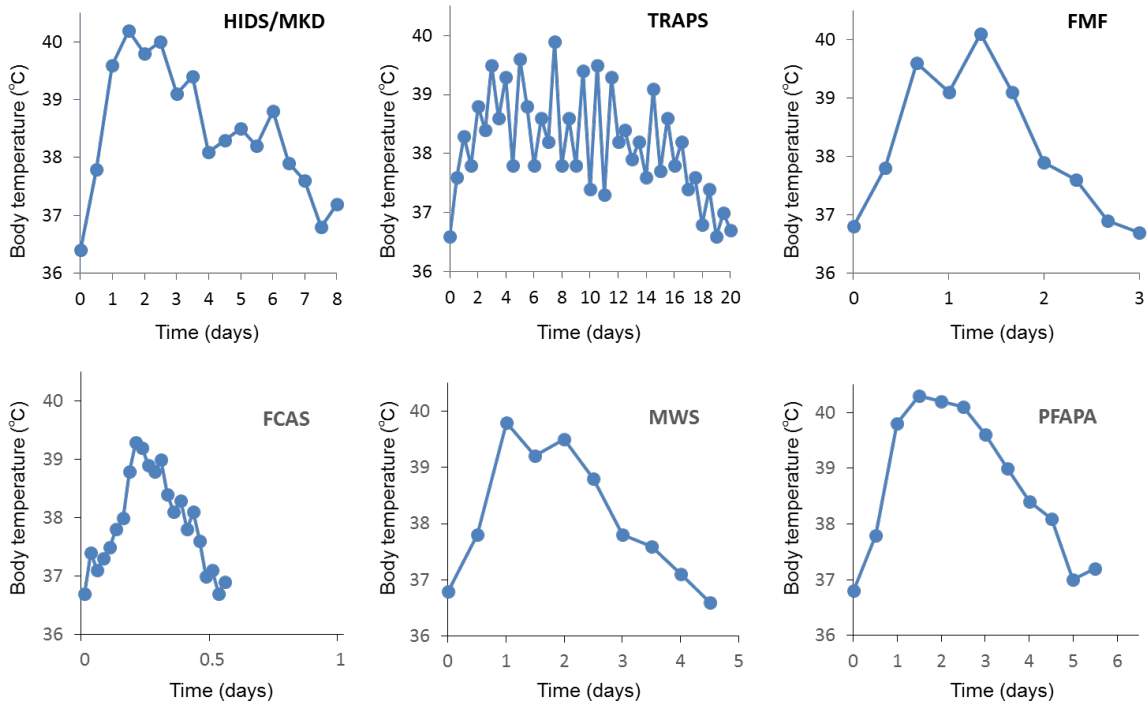
## 自己炎症性疾患診療における遺伝子解析

狭義の自己炎症性疾患の診断には遺伝子検査が必要不可欠であるが、それ以外の疾患診療に際しても鑑別診断を目的とした遺伝子検査の必要性が高く、自己炎症性疾患診療において遺伝子検査は避けては通れないものである。従って、診療フローチャートでも多くの疾患の診断に遺伝子検査が必要とされている。しかし、遺伝子検査には社会的・倫理的な側面があり、結果の告知が患者や家族に与える影響も大きい為、施行に際しては慎重な適応の判断と遺伝カウンセリングなどの環境整備が必要である。加えて、病原性の明らかでない遺伝子変異が数多く存在する為、解析結果の解釈には高度な専門性が要求され、特に、家族性地中海熱とTRAPSでは注意を要する。この為、遺伝子解析結果の解釈にあたっては、必ず専門家のコンサルトを受けるべきである。

# 自己炎症性疾患の主な症状



## 発熱パターンによる自己炎症性疾患の鑑別



# 周期性発熱をきたす自己炎症性疾患の鑑別表

疾患名	家族性地中海熱	TRAPS	CAPS			HIDS/MKD	Blau/EOS	PFAPA
			家族性寒冷蕁麻疹	Muckle-Wells症候群	CINCA症候群/NOMID			
遺伝型式	AR	AD	AD	AD	AD	AR	AD	なし
遺伝子名	<i>MEFV</i>	<i>TNFRSF1A</i>	<i>NLRP3</i>	<i>NLRP3</i>	<i>NLRP3</i>	<i>MVK</i>	<i>NOD2</i>	
発症時期	20歳未満が64% (本邦)	中央値 3歳 2週間-53歳	平均 47日 10時間-10歳	乳幼児期	乳児期	中央値 6か月 1週間-10歳	中央値 14か月 5か月-8歳	幼小児期
発作・発熱期間	6-96時間	しばしば7日以上	12-24時間	2-3日	持続的	3-7日	50%に発熱を認める	3-6日間
皮膚所見	丹毒様紅斑 結節性紅斑	移動性の発疹	寒冷誘発蕁麻疹	蕁麻疹様	蕁麻疹様	体幹・四肢の非移動性 斑丘疹様発疹	苔癬様、 時に魚鱗癬様の 結節性紅斑様	通常はみとめない
腹部症状	腹膜炎 便秘>下痢	腹膜炎 便秘または下痢	嘔気	時々腹痛あり	稀	強い腹痛/嘔気 便秘<下痢 ときに腹膜炎	稀	腹痛、嘔吐等の消化器 症状を訴える症例あり
関節症状	単関節炎 時に持続性の膝または 股関節炎	大関節の 関節痛/関節炎	多関節痛	多関節痛 少関節炎	骨端部の過成長 間歇的あるいは持続 性関節炎、関節拘縮	対称性多関節痛/ 関節炎	囊腫状関節炎 多関節型>少関節型 手指屈曲拘縮	関節痛
眼症状	まれ	結膜炎 眼窩周囲浮腫	結膜炎	結膜炎 上強膜炎	結膜炎、上強膜炎 ブドウ膜炎 視神経病変	稀	ブドウ膜炎 殆どが全眼型	なし
日本における報告数	300症例以上	10-20家系	4家系	10-20症例	20-30 症例	4家系 6症例	30-40症例	不明 (かなり多数)
診断のポイント	発熱時間、漿膜炎、 コルヒチンの有効性	7日以上続く発熱、弛 張熱、副腎皮質ホルモ ンの有効性	寒冷刺激にともない発 疹・発熱が出現し、炎 症反応陽性となる	CINCAと家族性寒冷 蕁麻疹の中間に位置 する疾患	蕁麻疹様発疹、顕著 な中枢神経症状、関 節炎、骨端部過形成、 感音性難聴	乳児期発症、発作時 尿中メバロン酸高値、 EOSは高値でない症例 も存在し要注意	生検にて非乾酪類上 皮細胞肉芽腫 (結核を 除外)、ブドウ膜炎、 特徴的な関節炎	Thomasの診断基準、 Gaslinidagnostic score、他疾患の除外

## 自己炎症性疾患における遺伝子検査とその解釈

疾患	遺伝子	特徴	診断
FMF	<i>MEFV</i>	多くの疾患関連変異が知られているが、本邦症例に認められる変異には、浸透率が低く、SNPと考えられているものも含まれる。遺伝子変異の機能解析も確立していない。	現時点では臨床症状による診断が原則であるが、診断における遺伝子検査の重要性が認識されつつある。
CAPS	<i>NLRP3</i>	遺伝子変異の機能解析が可能。NOMID/CINCAとMWSでは体細胞モザイク症例が確認されている。NOMID/CINCAの1割では、モザイクを含め <i>NLRP3</i> 変異を認めない。	新規報告変異に対しては機能解析が必要。
TRAPS	<i>TNFRSF1A</i>	疾患関連変異が知られているが、浸透率も低く、SNPと考えられるものも含まれる。遺伝子変異の機能解析も確立していない。	遺伝子変異の確認は必須である。疾患関連性のはっきりしない変異に関しては、家族解析や症状から総合的に診断を下す必要がある。
HIDS/MKD	<i>MVK</i>	遺伝子変異の機能解析(蛋白の活性測定)が可能。浸透率も高い。	新規変異に対しては、メバロン酸キナーゼ活性低下の証明が必要。
Blau/EOS	<i>NOD2</i>	多くの疾患関連変異の報告があり、遺伝子変異の機能解析も可能。	新規の変異に対しては機能解析が必要。