



<https://printo.it/pediatric-rheumatology/JP/intro>

クリオピリン関連周期熱症候群（CAPS）

版 2016

1. クリオピリン関連周期熱症候群（CAPS）とはどんな病気ですか？

1.1 どのような病気ですか？

クリオピリン関連周期熱症候群（CAPS）は稀な自己炎症性疾患で、家族性寒冷蕁麻疹（FCAS）、マックル-ウェルズ症候群（MWS）、CINCA症候群（CINCA、別名 新生児期発症多臓器性炎症性疾患（NOMID））の3つが含まれます。これらの病気は最初異なる病気として報告されましたが、臨床的な類似点を共有しています：全身性に炎症に伴って、発熱、蕁麻疹様の皮疹、様々な重症度の関節症状を認めます。

これら3つの病気は、重症度という点から見て、連続したものととらえることができます。FCASは最も軽症で、CINCA（NOMID）は最も重症、MWSは中間型です。

これら3つの病気を分子レベルで詳しく調べたところ、3つの病気全てにおいて同じ遺伝子の変異が見られることが分かりました。

1.2 患者の数はどのくらいですか？

CAPSは非常に稀な病気です。100万人あたりわずか2-3人に見られますが、これはおそらく低く見積もられていると思われます。またCAPSは世界中で見られます。

1.3 病気の原因は何ですか？

CAPSは遺伝性の病気です。3つの病気（FCAS、MWS、CINCA/NOMID）の責任遺伝子はNLRP3（またはCIAS1）と呼ばれ、クリオピリンと呼ばれるタンパク質をコードしています。このタンパク質は、体内の炎症反応において重要な役割を果たしています。この遺伝子に異常があると、このタンパク質機能が亢進（機能獲得型と呼ばれます）し、炎症反応が増強されます。この増強された炎症反応が、CAPSで見られる臨床症状の原因です。

CINCA/NOMID患者さんの30%では、NLRP3に疾患関連変異が見られません。また、ある程度の遺伝子型・表現型相関が見られます。つまり、軽症型のCAPS患者さんで見られる疾患関連変異は重症型のCAPS患者さんでは見られず、逆もまた同様です。他の遺伝的または環境要因が、病気の重症度や症状を修飾しているかもしれません。

1.4 遺伝しますか？

CAPSは常染色体優性遺伝形式で遺伝します。つまりこの病気は、この病気を発症しNLRP3遺伝子に異常があるどちらかの親から遺伝します。私達は遺伝子を2コピーずつ持っているので、この病気を持った親から子へと変異の入ったNLRP3遺伝子が伝わる確率、つまりこの病気が遺伝する確率は、50%です。また新規変異でもこの病気は起こります。その場合、両親はこの病気を持っておらず、両親ともにNLRP3に疾患関連変異はありませんが、受胎時にNLRP3遺伝子の異常が起こることで発症します。この場合、同胞がCAPSに罹患する確率は健常人と変わりません。

1.5 他人へ伝染しますか？

伝染しません。

1.6 どういう症状が出ますか？

皮疹は、3つの病気の全てで鍵となる症状ですが、通常最初の症状として現れます。3つの病気の種類に関わらず、この皮疹は同様の特徴があります。つまり、遊走性の斑状丘疹状皮疹（蕁麻疹様に見える）で、通常かゆくありません。皮疹の強さは、それぞれの患者により、また疾患活動性により、様々です。

FCASは、もともと家族性寒冷蕁麻疹として知られており、寒冷刺激によって誘発される、発熱、皮疹、関節痛を主症状とする短い期間の発作を繰り返すのが特徴的です。他の一般的な症状としては、結膜炎や筋痛があります。症状は、通常全身の寒冷刺激または大きな温度変化の1-2時間後から始まり、発作の長さは通常短く24時間以内です。発作は治療なしで自然におさまります。患者は、暖かく眠った翌朝は調子が良いが、その後日中に寒冷刺激があると調子が悪くなる、としばしば訴えます。通常、出生時や生後6か月以内など早い時期に発症します。発作時は、血液検査で炎症反応が見られます。FCAS患者の生活の質（QOL）は、症状の頻度や強さにより影響されます。しかし、難聴やアミロイドーシスのような遅発性合併症は通常起こりません。

MWSは、関節や眼の炎症を伴った発熱・発疹等を症状とする発作を繰り返すのが特徴的です。ただし発熱は常にあるわけではありません。慢性疲労もよく見られます。

症状を誘発するきっかけは特に見られないことが多く、寒冷が刺激になることも稀にしか見られません。病気の経過は患者個人により異なり、炎症発作を繰り返す典型的な人から、症状が持続する人までさまざまです。FCAS同様、MWS患者も夕方に症状が悪化するパターンを示すことがしばしばあります。初発症状は生後早期に見られますが、小児期に遅れて発症することもあります。

難聴はよく見られる症状で（およそ70%の症例）、多くは小児期や成人早期に始まります。アミロイドーシスは最も深刻なMWSの合併症で、およそ25%の症例で成人期に進行します。この合併症は、炎症に関連した特別なタンパクであるアミロイドが、臓器（腎臓・腸・皮膚・心臓など）に沈着するために起こります。この沈着により、各臓器（特に腎臓）の機能障害を引き起こします。腎臓では、タンパク尿（尿へのタンパク喪失）として表れ、腎機能障害へと進行します。アミロイドーシスはCAPSに特異的ではなく、他の慢性炎症性疾患にも合併します。血液検査での炎症反応は、発作時に見られますが、より重症の症例では持続的に見られます。患者の生活の質（QOL）は様々に障害されます。

CINCA（NOMID）は、この一連の疾患群の中では最も重症の症状を示します。皮疹は通常初発症状として、生下時や乳児期早期から見られます。3分の1の患者は未熟児や在胎週数の割には

体重が少ない児として生まれるようです。発熱は間歇的だったり、軽度であったり、ない症例もあります。患者はしばしば疲労を訴えます。

骨や関節の炎症の重症度は様々です。およそ3分の2の患者では、関節症状は発作時の関節痛や一過性の関節腫脹に留まります。しかし3分の1の症例では、重症で機能障害性の関節症状が軟骨過形成の結果として起こります。この軟骨過形成関節症は、関節の著しい変形を来し、痛みと可動域制限を伴います。膝関節、足関節、手関節、肘関節が左右対称性に侵されるのが一般的です。レントゲン写真は特徴的な所見を呈します。この関節症は、通常3歳までの早期に起こることが多いです。

中枢神経系の異常はほぼ全ての患者で認められ、その原因は慢性無菌性髄膜炎（脳や脊髄を包んでいる膜の非感染性の炎症）です。この慢性の炎症により、慢性的な頭蓋内圧亢進が引き起こされます。この状態に関連する症状としては、程度は様々ですが、慢性的な頭痛、時折嘔吐、年少児における易刺激性、眼底検査での乳頭浮腫があります。重症患者では、てんかん（痙攣発作）や認知障害が見られます。

眼も侵されます。乳頭浮腫の有無にかかわらず、炎症が眼球の前部や後部に起こります。眼症状は、進行すると成人での視力障害（失明）を起こすこともあります。感音性難聴はしばしば見られ、小児期後期からその後の成人期において進行します。アミロイドーシスは、25%の患者で見られ、年齢とともに進行します。成長障害や思春期発来が遅れが、慢性炎症の結果として見られます。ほとんどの症例において、血液検査での炎症は持続性です。CAPSの患者を詳しく調べると、臨床症状のオーバーラップが見られます。MWSの患者でも、例えば寒冷刺激で症状が出やすい（冬に症状が強い）などFCASに一致する症状が見られることもあり、また頻回の頭痛や無症状の乳頭浮腫など、CINCA（NOMID）で見られる軽度の中枢神経症状が見られる患者もいます。また、中枢神経系に関連した症状が、年齢が進むにつれはっきりと出てくることもあります。CAPSに罹患している同じ家族内の患者でも、重症度に多少の差を認めることがあります。しかし、CINCA（NOMID）で見られる軟骨過形成性関節症や重度の神経症状のような重症の症状が、より軽症型のCAPS（FCASや軽症MWS）の家族で見られたことはこれまでありません。

1.7 症状はどの子どもでも同じですか？

CAPSでは、様々な重症度が見られます。FCASは症状も軽症で、長期予後も良好です。MWSは難聴やアミロイドーシスの可能性があるため、より重症です。CINCA/NOMIDは最も重症な病気です。この中でも、神経系や関節の症状によりさらに重症度が変わります。

2. 診断と治療

2.1 どのように診断しますか？

CAPSの診断は、臨床的な症状をもとに行い、遺伝子検査で確定診断します。FCASとMWSやMWSとCINCA/NOMIDの鑑別は、症状がオーバーラップしていて難しいこともあります。診断は、臨床症状や病歴をもとに行います。眼科的評価（特に眼底検査）、髄液検査（腰椎穿刺）や画像評価は、これら症状の近い病気を鑑別するのに有用です。

2.2 治療法や根治療法はありますか？

CAPSは遺伝性の病気であるため、治癒することはありません。しかし、病気の理解がかなり進んできたおかげで、CAPSの治療薬として有望な新薬が現在使用可能となっており、またそ

の長期の効果についても検討中です。

2.3どんな治療法がありますか？

これまでの遺伝学的・病態生理学的な研究により、CAPSでは炎症の重要なサイトカインであるIL-1 が過剰に産生され、病気を引き起こすのに重要な役割を果たしているということが分かっています。現在、IL-1 を抑制するいくつかの薬剤（IL-1阻害剤）が開発され、使用されています。最初にこの病気で使用された薬剤は、アナキンラです。全てのCAPSにおいて、炎症・皮疹・発熱・痛み・疲労のコントロールに迅速な効果があることが示されました。この薬剤は、神経症状に対しても効果があります。場合によっては、難聴が改善したり、アミロイドーシスのコントロールに効果があります。ただ残念なことに、過形成性関節症には効果的ではないようです。薬の必要量は病気の重症度によって異なります。治療は、慢性炎症が難聴やアミロイドーシスのような不可逆的な臓器障害を引き起こす前に、早期に開始されなければいけません。この薬剤は毎日の皮下注射が必要です。注射部位の局所反応はしばしば起こりますが、時間経過によりみられなくなります。リロナセプトは、別の抗IL-1薬で、12歳以上のFCASやMWS患者に対する使用がFDA（アメリカ食品医薬品局）で承認を受けています。週1回の皮下注射が必要な薬です。カナキマブはもう一つの抗IL-1薬で、4歳以上のCAPS患者に対し、最近FDAやEMA（欧州医薬品庁）で承認されました*。この薬は、4～8週に1回の皮下注射で炎症症状をコントロールできることが、最近MWSの患者で示されました。この病気の性質上、IL-1の薬理的な阻害は、一生涯でないとしても長期にわたって続けることが必要であると想定されます。*日本においては、2015年現在、カナキマブが2歳以上のCAPSで保険適応となりました。アナキンラ、リロナセプトは未承認です。

2.4病気はどのくらい続きますか？

病気は生涯にわたります。

2.5長期的予後（予想される結果や経過）はどのようなものですか？

FCASの長期予後は良好ですが、生活の質（QOL）は繰り返す発熱発作の影響を受けます。MWSでは、長期予後はアミロイドーシスと腎機能障害の影響を受けると考えられます。難聴も、重要な長期合併症です。CINCA/NOMIDの子どもは、病気の経過中に成長障害を来す可能性があります。CINCA/NOMIDの長期予後は、神経学的合併症・感覚神経系合併症・関節合併症の重症度に左右されます。過形成性関節症は、重度の機能障害を来すでしょう。重症の患者では、若くして亡くなる可能性もあります。抗IL-1薬治療は、CAPSの予後を大きく改善しました。

3.日常生活

3.1病気のために子どもと家族の日常生活にはどのような影響がありますか？

生活の質（QOL）は、繰り返す発熱発作の影響を受けます。正しい診断がつくまでかなり遅れることがしばしばあり、それにより両親の不安が高じたりや、時として不必要な医療行為につながる可能性があります。

3.2 学校についてはいかがですか？

慢性疾患の子どもにとって教育を受け続ける事は大変重要です。学校の出席に問題が生じるような要素が少しありますので、子どもに対してどのような配慮が必要であるかを教師に説明することが重要です。子どもが学業面で遅れないようにするばかりでなく、大人や同級生たちに受け入れられ、認められるために、両親と教師は子どもが学校の活動に普通に参加出来るように可能な事はすべて行う必要があります。将来的に職業人として社会に出る事は若い患者にとって重要な事であり、それこそが国際的な慢性疾患患者支援の目標の一つです。

3.3 スポーツはできますか？

どんな子どもにとっても運動をすることは毎日の生活にとっても重要です。治療の目標の一つは、病気の子どもたちにとできるだけ普通の生活を送らせ、自分は友達と何も変わらない、と思わせてあげることです。すべての運動は、できるかぎりやらせてあげます。しかし、急性期には運動の制限と安静が必要になることもあります。

3.4 食事についてはいかがですか？

食事については特別な助言はありません。一般的には子どもはバランスのとれた年齢相応の普通の食事をとるべきです。十分なタンパク質・カルシウム・ビタミンの入った健康的でバランスのとれた食事が、成長期の子どもには推奨されます。

3.5 天候は病気の経過に影響しますか？

低気温は症状を誘発する可能性があります。

3.6 予防接種を受けることができますか？

はい、この病気の子どもはワクチンを打てますし、打つべきです。しかし状況に応じた適切なアドバイスができるように、弱毒化生ワクチンを打つ前には主治医に知らせましょう。

3.7 性生活、妊娠、避妊についてはいかがですか？

現時点でこれらの事柄について役に立つ文献的情報はありません。一般的には、他の自己炎症性疾患と同様、生物学的製剤が胎児に及ぼす影響の可能性を考慮し、予め治療法の選択をおこなえる計画的な妊娠を考慮したほうがよいとされています。