特集：自己炎症疾患の新しい知見

総説

CAPS：クライオパイリン関連周期熱症候群

齋 藤 潤

CAPS : Cryopyrin-associated periodic syndrome

Megumu K. SAITO

Center for iPS cell research and application, Kyoto university, Kyoto, Japan

(Received August 11, 2011)

summary

Cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) is an autoinflammatory syndrome caused by heterozygous mutations of NLRP3 gene. CAPS consists of three phenotypically similar but distinct syndromes: familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS), Muckle-Wells syndrome and CINCA syndrome. Among them, FCAS shows the mildest phenotype while CINCA is the severest. Common symptoms include sporadic or cold-induced nonpruritic urticarial rash and fever. Severe cases suffer from deafness, meningitis, articular contracture and secondary amyloidosis. Gain-of-function mutations of NLRP3 causes excessive production of a potent proinflammatory cytokine IL-1 β , thereby evokes autoinflammatory symptoms of CAPS. Recent advances of anti-IL-1 therapy dramatically improved the prognosis of CAPS. Currently three anti-IL-1 medicines are available, and all of them significantly improved clinical symptoms of CAPS patients. Although long-term observation is still needed, the molecular-targeted therapy has opened up a new opportunity for managing CAPS.

Key words——CAPS; IL-1 β ; Autoinflammatory syndrome

抄 録

クライオパイリン関連周期熱症候群 (CAPS: Cryopyrin-associated periodic syndrome) は自己炎症性症候群の一つで、NLRP3 のヘテロ変異により発症する。CAPS は類似の表現型を取る 3 つの症候群、すなわち家族性寒冷自己炎症症候群 (FCAS)、Muckle-Wells 症候群および CINCA 症候群の総称である。これらのうち、FCAS が最軽症、CINCA が最重症の表現型を取る。共通の表現型は自発的もしくは寒冷誘発性の蕁麻疹様発疹と発熱である。重症型では、難聴、髄膜炎、関節拘縮、二次性アミロイドーシスなどを来す。NLRP3 の機能獲得変異は強力な炎症性サイトカインである IL-1 β の過剰産生を誘導し、これにより自己炎症がもたらされる。最近の抗 IL-1 薬の進歩により、CAPS の治療は劇的に改善した。現在 3 種類の抗 IL-1 薬が開発されているが、そのいずれもが CAPS に著効を示す。引き続き長期の観察が必要であるが、これらの薬剤の登場により CAPS の診療は新しい時代を迎えている。

はじめに

小児疾患のうち、発熱や発疹を主訴とするものの頻度は高く、その鑑別は小児科診療において、極めて重要である。小児の発熱の多くは感染症であるが、一部には、原因が特定されず、不明熱として診断に苦慮する症例もある。発熱を繰り返す一部の患者の症候や家族歴は、自己炎症性症候群と呼ばれる一連の疾患群の病像と一致することがある。

自己炎症性症候群は、発熱・発疹など、炎症に由来する症状を主徴とするが、自己免疫疾患で見られるような自己抗体の関与が否定される症候群の総称である。近年、その多くが、遺伝子異常によって発症することがわかってきた。自己炎症性症候群の原因遺伝子の多くが自然免疫応答に携わるものであることから、自己免疫疾患が獲得免疫の異常によって起こるのに対し、自己炎症性症候群は自然免疫異常に由来すると考えられている。本稿では、自己炎症性症候群のうち、近年病態・病因解明が急速に進んでいる、クライオパイリン関連周期熱症候群

(cryopyrin-associated periodic syndrome: CAPS) について概説する。

CAPS とは

CAPS は, NLRP3 (別名 CIAS1 / PYPAF1 / NALP3/cryopyrin) という遺伝子の変異に関連して発症する, 自己炎症性症候群の総称である。NLRP3 遺伝子が別名クライオパイリン cryopyrin と呼ばれるので, この名前がある。常染色体優性遺伝形式をとる。CAPS には, Chronic infantile neurological cutaneous articular syndrome (CINCA 症候群: 慢性乳児期発症—神経—皮膚—関節症候群), Muckle-Wells syndrome (MWS), Familial cold-automflammatory syndrome (FCAS: 家族性寒冷自己炎症性症候群) の 3 症候群が含まれる。これら 3 症候群は互いにオーバーラップする表現型をとるが, このうち, CINCA 症候群が最重症であり, FCAS が最も軽症, MWS は両症候群の中間の表現型をとる (表 1)。CINCA 症候群は孤発例が多いが, FCAS では通常家族歴がある。

CAPS の症状

いずれにも共通の症状は, 早期に発症する慢性的蕁麻疹様の皮疹で, 痒みを伴わないのが特徴である (図 1)。疾患の本態は, 変異型 NLRP3 による IL-1 β の過剰産生にあると考えられ (後述), 各組織の自己炎症による多彩な症状を認める。以下に, CAPS に含まれる 3 症候群に特徴的な症状を記述する。

1. CINCA 症候群

最重症型の CINCA 症候群は, 生後すぐに発症す

る皮疹, 中枢神経病変, 関節症状を 3 主徴として, 多彩な炎症症状を呈する慢性炎症性疾患である。北米では Neonatal onset multisystemic inflammatory disease (NOMID: 新生児期発症多臓器系炎症性疾患) とも呼ばれる。1950 年に Campbell AMG らにより最初の症例が報告され¹⁾, 1987 年にフランスの Prieur AM らによって, 欧米における 30 例がまとめられ, 独立した疾患概念として提唱された²⁾。日本では, 1994 年に, Inamo Y らにより最初の症例が報告されてから³⁾, 今日までに十数例の症例が確認されている。

主な症状は皮膚, 中枢神経症状, 関節症状および感覚器官の異常 (眼, 聴覚器) に分類される。最も早期から見られるのは皮疹である。

発熱は持続的または間欠的だが, ほとんど認めないこともある。皮疹は全例にみられる。80%で出生

表 1 CAPS の症状

	軽症	重症		
	家族性寒冷自己炎症症候群 (FCAS)	Muckle-Wells 症候群 (MWS)	CINCA 症候群	
発熱	反復性	反復性	反復性・持続性	
蕁麻疹様発疹	あり	あり	あり	
関節	関節痛	関節痛・関節炎	関節変形	
中枢神経症状	なし	なし	慢性髄膜炎	
眼症状	結膜炎	結膜炎	後眼部病変	
難聴	なし	あり	あり	
アミロイドーシス	なし	あり	あり

図 1 CINCA 症候群患者の皮疹と骨病変

時より、残り 20%でも生後半年以内に認められ、生涯持続する。皮疹はリンパ球、多核白血球、好酸球の血管周囲への浸潤と血管内皮細胞の腫脹を伴う、深在性浮腫を特徴とする持続性の蕁麻疹様膨疹であるが、かゆみを伴わないことが多い。色素沈着を残さずに消退を繰り返し、発熱や関節症状の増悪、日光曝露に伴って増悪する。

中枢神経病変もほぼ全例 (97%) で認められる²⁾。頭痛、嘔吐などの髄膜刺激症状、下肢の痙性、痙攣、一過性片麻痺、水頭症などがみられるが、もっとも特徴的な所見は、多核球優位の慢性反復性無菌性髄膜炎で、80-92%に見られる。47-90%が低 IQ を呈する。

約 80%に関節症状を認める。対称性に遠位関節が侵され、膝 (全例)、足、肘、手、指関節に病変をみとめることが多いが、股関節、脊椎病変は報告がない。軽症患者では一過性の関節痛、腫張程度で、X 線上も異常を認めない。一方、約半数の重症患者では、関節症状は乳児期に起こり、骨端にも病変が及び、膝蓋骨と骨端の過成長による変形と拘縮がみられ、腫瘍様に突出する典型的 X 線所見が得られる (図 1)。成長軟骨板の組織所見⁴⁾では、軟骨細胞列が完全に無秩序化し、軟骨基質が不規則な異染性を呈するが、炎症細胞の浸潤はない。また、軟骨細胞のネクロシスも認められる。これは、他の部位における多核白血球浸潤を伴う非特異的炎症像と明確に異なっており、NLRP3 の変異により軟骨細胞の分化や細胞死の制御に異常を来す可能性が推測されている⁵⁾。成長軟骨の異常による骨端線の早期閉鎖を反映して、著明な成長障害を認める。上下肢はばち指を伴い、短いことが多い。頭囲拡大、大泉門閉鎖遅延、前額部突出、鞍鼻も特徴的である。本疾患の患児は世界中にみられるが、顔貌は互いによく似ており、“sibling-like appearance”を呈すると言われる。

眼科的所見としては、乳頭浮腫や視神経萎縮など、視神経乳頭の変化がもっともよく見られる異常で、約 80%に認められる⁶⁾。慢性前部ぶどう膜炎、白内障、視力障害を伴うこともある。高音域に顕著な進行性の感音性難聴は、6 歳以上の 75%に認められる。22%が聾となると報告されている。内耳の MRI 画像を高解像度 FIESTA で行くと、94%に蝸牛のエンハンスメントが認められるという⁷⁾。

続発性アミロイドーシスがしばしば合併し、これによる腎不全が死因となりうる。従来の治療では、

成人に達する前に、20%が死亡したという²⁾。

2. Muckle-Wells 症候群

MWS は、Muckle と Wells によって、1962 年に報告された症候群である⁸⁾。本邦での報告は数家系のみである^{9,10)}。主徴は蕁麻疹様の発疹、感音性難聴、続発性アミロイドーシスである。発疹は寒冷刺激で誘発されることもあるが、誘因なく起こることも多い。発熱、結膜炎、関節炎、腹痛なども認められるが、CINCA 症候群に見られるような強い中枢神経の炎症や、骨変形は来さない。発熱期間は後述の家族性寒冷自己炎症症候群より比較的長く (1~3 日)、関節症状もより重篤である。抗 IL-1 療法を行わなかった場合、続発性アミロイドーシスは約 25%に合併する¹¹⁾。

3. 家族性寒冷自己炎症性症候群

FCAS は、Kile RL らによって、1940 年に最初に報告された症候群である¹²⁾。本邦では、Kanegane H らの報告が最初と思われる¹³⁾。FCAS の特徴は、寒冷刺激で誘発される蕁麻疹様の発疹で、発作時には結膜炎、関節痛、発熱などを伴う。続発性アミロイドーシスの頻度は低い (2%)¹⁴⁾。CINCA 症候群や Muckle-Wells 症候群に見られるような中枢神経の炎症や、骨変形、難聴は来さない。

4. CAPS の診断基準

現在のところ、CAPS 全体での診断基準は存在せず、表 2 に示すように、個々の症候群について、いくつかの臨床的診断基準が提唱されている。後述するように、NLRP3 の遺伝子診断が診断の補助となりうるが、変異陰性例も存在するため、基本的には臨床的に診断される疾患単位である。

CAPS の遺伝的背景

連鎖解析により、FCAS/MWS の原因遺伝子として、1q44 に存在する NLRP3 が報告され¹⁵⁾、その後 CINCA 症候群の患者でも、高率に NLRP3 遺伝子の変異が見つかることが報告された^{5,16)}。過去に報告された変異は全て NLRP3 のコーディング領域の点突然変異であり、一例のナンセンス変異¹⁷⁾を除いて全てヘテロのミスセンス変異である。ほとんどの変異はエクソン 3 内に報告されている (図 2)。

しかし、一部の症例、特に、CINCA 症候群の約半数の患者では、ダイレクトシーケンスによ

り NLRP3 のコーディング領域に変異が見つからず、これらの症例の遺伝的背景は不明であった^{5,16,18,19)}。我々は、CAPS の典型的な症状を呈し

表 2 CAPS の診断基準

Goldbach-Mansky R et al., NEJM, 2006⁷⁾

CINCA 症候群-以下の 3 つのうち 2 つを満たす

1. 蕁麻疹様の発疹
2. 中枢神経症状 (乳頭浮腫, 髄膜炎, 感音性難聴)
3. 放射線学的に診断された骨端または膝蓋骨の過成長

Hoffman H, et al. JACI, 2001¹⁴⁾

FCAS-以下の 5 つ以上を満たす

1. 全身寒冷刺激により誘発される, 反復する間欠性の発熱と発疹
2. 常染色体優性遺伝形式
3. 6 ヶ月未満発症
4. 24 時間以内の発作持続期間
5. 発作時に結膜炎を伴う
6. 難聴, 眼科周囲の浮腫, リンパ節腫脹, 漿膜炎を伴わない

Neven B, et al. Blood, 2004¹⁸⁾

FCAS

1. 寒冷刺激により誘発される発熱・発疹・結膜炎・関節症状
2. 難聴・アミロイドーシスは認めない

MWS

1. 寒冷刺激に関係ない反復性の蕁麻疹様発疹
2. 進行性のアミロイドーシス
3. 進行性の難聴

CINCA 症候群

1. 一過性の発熱
2. 慢性髄膜炎を伴う早発蕁麻疹様発疹
3. 重症かつ変形性の関節症

ながら、NLRP3 遺伝子の変異が見つからなかった症例について、詳細な検討を行い、これらの症例の中に変異型と正常 NLRP3 を体細胞モザイクとして持つ患者がいることを報告した^{20,21)}。さらにモザイク症例に特徴的な症候を明らかにするため、日本、米国、フランス、スペイン、オランダの 26 名の NLRP3 変異陰性 CINCA 症候群患者について検討を行ったところ、18 例 (69%) で体細胞モザイクを伴う NLRP3 変異が検出された²²⁾。以上の結果より、通常のシーケンシングではその変異を確認することができない“NLRP3 変異陰性”CAPS 患者の中には、潜在的な NLRP3 モザイク症例が少なからず存在することが分かった。モザイク症例も CINCA 症候群の典型的な症候を示し、同じ変異を持つモザイク患者と通常のヘテロ患者で臨床症状を比較したところ、有意な差は認めなかった。一方、モザイク患者と、NLRP3 変異が見つからない“真の”変異陰性患者では、モザイク患者の方が有意に精神発達遅滞の頻度が低かった。従って、CINCA 症候群の場合、NLRP3 の全身性のヘテロ変異を伴う患者が 50–60%, NLRP3 の変異を体細胞モザイクとして持つ例が約 30% 存在し、残りの 10–20% は NLRP3 変異陰性ということになる。この変異陰性患者の遺伝的な要因としては、1) 組織特異的あるいは極低頻度の体細胞モザイク、2) プロモータ領域の変異などの NLRP3 制御異常、3) NLRP3 以外の遺伝子変異、などが考えられ、今後の原因解明が待たれる。

図 2 CAPS で報告されている NLRP3 遺伝子変異部位

NOD : Nucleotide oligomerization domain, LRR : Leucine-rich repeat
 Infevers (<http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/>) より作成

NLRP3 の機能

自然免疫系において、細胞内でリポ多糖や二重鎖 RNA など微生物由来の特異的な分子パターン (pathogen-associated molecular patterns: PAMPs) を認識する分子として、NOD-LRRs containing family (NLR) と呼ばれる蛋白ファミリーが知られている。NLRP3 は NLR ファミリーの 1 分子である。NLRP3 は分子量 117.9 kD のタンパクで、N 末端に pyrin ドメイン (PYD)、C 末端に leucine-rich repeats (LRRs)、中間部に nucleotide oligomerization domain (NOD) と呼ばれるドメインを有する。PYD は蛋白-蛋白相互作用に、LRRs は PAMPs 認識に、NOD は自己重合にそれぞれ関与すると考えられている。

NLRP3 の最も重要な機能は、炎症性サイトカインである IL-1 β のプロセッシングを制御することである (図 3)。活性化された NLRP3 は NOD を介して自己重合し、PYD を介してアダプター蛋白である apoptosis-associated speck-like protein containing CARD (ASC) の PYD と会合する。続いて ASC はそれぞれの CARD を介して procaspase-1 と会合する²³⁾。これら一連の蛋白-蛋白相互作用により、inflammasome と呼ばれる蛋白複合体が形成され²³⁾、近接化された procaspase-1 が互いにこれを切断し、活性型の caspase-1 が形成される。Caspase-1 は、proIL-1 β を活性型 IL-1 β に変換し、IL-1 β は細胞外に分泌される。最近、NLRP3-inflammasome の会合を惹起し IL-1 β 分泌を促進する分子として、LPS、ペプチドグリカン、Poly I : C、バクテリア由来 RNA²⁴⁾、ウイルス (Sendai virus, Influenza virus)、細菌 (ブドウ球菌、リステリア菌) とその毒素 (Nigericin, Maicotoxin)²⁵⁾、

ATP、尿酸結晶、ピロリン酸カルシウム結晶²⁶⁾、アルミニウムアジュバント²⁷⁾などが明らかになった。NLRP3 の本来の機能はこれらの PAMPs や ATP・尿酸結晶などの“danger signal”を認識し、炎症性サイトカインである IL-1 β の分泌を制御することにあると考えられる。

一方、疾患に関連する変異型 NLRP3 は、アミノ酸置換の結果として恒常的に活性化された構造を維持しており、そのため inflammasome による caspase-1 の活性化とそれに引き続く活性型 IL-1 β 産生が亢進し、全身炎症が惹起されると考えられている。実際、CAPS の症例では、IL-1 シグナル伝達の阻害薬が临床上著効し、一方で患者末梢血単核球を *in vitro* で培養すると、NLRP3 の機能亢進を反映して、無刺激で IL-1 β の産生が認められる^{7,20)}。寒冷誘発発作を特徴とする FCAS 患者由来の単球は、低温で培養することによっても IL-1 β 産生が亢進する²⁸⁾。また、LPS 刺激による IL-1 β 産生も亢進しており⁷⁾、さらには IL-1 β により誘導される IL-6 やインターフェロンなどサイトカインの発現増強も確認される。興味深いことに、CAPS は軽症型の FCAS から重症型の CINCA 症候群までであるが、NLRP3 遺伝子の変異部位と臨床病型とはある程度の相関が存在する。

さらに我々は、疾患関連 NLRP3 変異体をヒト単球系細胞株である THP-1 細胞に強制発現させると、遺伝子の発現とともに THP-1 細胞が急速に細胞死に陥ることを示した²⁹⁾。この細胞死はアポトーシスよりもネクローシス様の細胞死としての特徴を多く有し、興味深いことに、NLRP3-inflammasome の下流分子である caspase-1 を阻害しても抑制されない。一方、リソソーム酵素であるカテプシン B を阻害すると、細胞死は完全に抑制される。

図3 想定されている NLRP3 の機能

このことは、NLRP3 の機能のうち、IL-1 β 活性化制御と細胞死誘導に使用される経路が異なる可能性を示唆している。NLRP3 変異陽性患者の単球を用いた系でも、LPS 処理によって NLRP3 の発現を誘導することで細胞死が誘導されることから^{21,30)}、細胞株への遺伝子の強制発現という系だけではなく、実際の生体内においても NLRP3 の疾患関連変異体の発現亢進により細胞死が誘導される可能性が示唆された。この現象は、疾患関連 NLRP3 変異を持つ患者のスクリーニングに有用である可能性が示唆されている³¹⁾。このような炎症性細胞死 (Pyro necrosis³⁰⁾) は、生体内において感染細胞からの “Danger signal” 放出とそれに引き続く炎症反応を促進する役割を果たしていると考えられている。

治療の進歩

CAPS の治療として、従来ステロイドや免疫抑制剤などの非特異的な抗炎症療法が試みられてきたが、その効果は不十分で、患者は幼少期から長期にわたって苦痛を伴う症状に悩まされてきた。しかし、CAPS が炎症性サイトカイン IL-1 β によって惹起される疾患群であることが判明し、この疾患群に対

しては、単一サイトカインを抑制することで、十分な治療効果が期待できるようになった。実際、慢性関節リウマチの治療薬として開発された anakinra (商品名 Kineret) の出現によって、CAPS の治療は劇的に変化した。現在、3 種類の抗 IL-1 薬が実際に CAPS の診療に用いられているが、日本国内で承認されているものは現時点では無い (表 3)。

Anakinra は生理的に存在するヒト IL-1 β 受容体拮抗剤 (IL-1 receptor antagonist: IL-1Ra) のリコンビナント製剤であり、I 型 IL-1 受容体 (IL-1RI) に IL-1 と競合的に結合することにより、その下流のシグナル伝達を阻害する (図 4)。FCAS の患者

表 3 抗 IL-1 薬

	Anakinra (Kineret®)	IL-1trap/ rilonacept (Arcalyst®)	Canakinumab (Ilaris®)
	リコンビナント ヒト IL-1Ra	リコンビナント ヒト IL-1RI+ IL-1AcP 二量体	完全ヒト型抗 IL-1 β 抗体
半減期	5 時間	8.6 日	29 日
用法	毎日 1 回 SC	毎週 1 回 SC	8 週毎 SC

(SC : 皮下注射)

図 4 IL-1 受容体拮抗薬の作用機序

IL-1RI : IL-1 Receptor 1

IL-1AcP : IL-1 Receptor Accessory Protein

IL-1Ra : IL-1 Receptor Antagonist

に対して寒冷負荷を行う際に、**anakinra**を前もって投与しておく、発作が抑制できることが報告された³²⁾。重症型の**CINCA**症候群に対しても著効しており、コントロールスタディによれば、**1–2 mg/kg**の**anakinra**を連日皮下注することにより、**18**例全例において、速やかな炎症反応の改善が認められた⁷⁾。さらに、**3**ヶ月の経過観察中に有意な身長が増加が認められた。しかし、骨軟骨所見に関しては、改善に乏しいという。なお、**anakinra**による治療効果は、**NLRP3**の変異の有無に関わらず同等に認められる。また、経過観察中に重篤な副作用は確認されなかった。アナキンラはこのような大変有効な製剤であるが、連日の投与が必要であるため、同等の効果を持つ他の薬剤の開発が期待されている。

Rilonacept（商品名 **Arcalyst**）は、**I**型 **IL-1** 受容体 (**IL-1RI**) と **IL-1AcP** のキメラ蛋白に **Fc** ドメインを付加して **2** 量体を形成させたものであり、**IL-1RI** と **IL-1AcP** の複合体により血中の **IL-1 β** を “trap” する。血中半減期は **8.6** 日であり、投与間隔は週 **1** 回程度が予定されている。米国で行われたトライアルでは、**FCAS** もしくは **MWS** の成人患者において症状と検査値が改善し、重大な副作用は認めなかったという^{33,34)}。**rilonacept** は治験が終了し、**CAPS** に対する治療薬として米 **FDA** に承認された。

完全ヒト型抗 **IL-1 β** モノクローナル抗体 **canakinumab**（商品名 **Ilaris**）は、欧州で治験が行われており、血中半減期は約 **29** 日と推定されている。小児例を含む **CAPS** に対する臨床試験においては、**8** 週に **1** 回の投与でほぼ全例に著効しており、今のところ重篤な副作用は認めていない³⁵⁾。

Anakinra を初めとする生物学的製剤は、単独で著しい効果を挙げており、長期的には続発性アミロイドーシスの発症予防が期待されている。また、生物学的製剤の投与によってステロイドなどの非特異的治療の減量が可能となり、それらの薬剤の副作用を軽減することができる。これらの薬剤では難聴・関節病変の進行を止めることはできても、既に完成した病変の改善は困難なため、早期からの治療開始が望まれる。しかし、一方で薬剤に対するアレルギー/アナフィラキシー反応、個人的あるいは社会的な費用負担の増大、投与経路が注射に限定されていること、幼少時からの長期投与に伴う影響がまだ判っていないことなど、様々な問題が残されており、今後も改良が続けられることが期待される。

一方、従来から試みられている治療としては、グ

ルココルチコイド、非ステロイド系抗炎症薬 (**NSAIDs**)、及びその他の免疫抑制薬が挙げられる。**NSAIDs** は痛みを緩和するが、炎症抑制には無効であり、グルココルチコイドも発熱と痛みを緩和するが、皮膚、中枢神経、関節症状には無効とされている。抗リウマチ薬である、免疫抑制薬や免疫調節薬の効果はあまり期待できない。免疫グロブリン、コルヒチンなども試みられていたが、ほとんど効果はなさそうである。理学療法、装具は重要であり、継続していく必要がある。

終わりに

CAPS を含む自己炎症性症候群は未だ認知度が低い疾患群で、従来不明熱として見逃されてきた症例に、これらの症候群の患者が診断にいたらず含まれている可能性がある。しかしこれらの一部には特異的治療が存在し、無治療では続発性アミロイドーシスや難聴などの重大な合併症を合併しうることから、出来る限り早期診断・介入を試みる事が重要である。**CAPS** の表現型は多様だが、皮疹など特徴的な症状もあることから、臨床的に疑うことは必ずしも困難ではないと思われる。**CAPS** を疑った場合、臨床症状、遺伝子診断、機能解析などを併用して診断を行う必要がある。

文 献

- 1) Campbell AMG et al. : Adult tokoplasmosis in one family. *Brain* **73** : 281–290, 1950.
- 2) Prieur AM et al. : A chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular (**CINCA**) syndrome. A specific entity analysed in 30 patients. *Scand J Rheumatol Suppl* **66** : 57–68, 1987.
- 3) Inamo Y et al. : Chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular syndrome in Japan; two case reports. *Clin Exp Rheumatol* **12** : 447–449, 1994.
- 4) De Cunto CL et al. : Infantile-onset multi-system inflammatory disease : a differential diagnosis of systemic juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* **130** : 551–556, 1997.
- 5) Feldmann J et al. : Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in **CIAS1**, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes. *Am J Hum Genet* **71** : 198–203, 2002.
- 6) Dollfus H et al. : Chronic infantile neurological cutaneous and articular/neonatal onset multi-

- system inflammatory disease syndrome : ocular manifestations in a recently recognized chronic inflammatory disease of childhood. *Arch Ophthalmol* **118** : 1386–1392, 2000.
- 7) Goldbach-Mansky R et al. : Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1 β inhibition. *N Engl J Med* **355** : 581–592, 2006.
 - 8) Muckle TJ et al. : Urticaria, deafness, and amyloidosis : a new heredo-familial syndrome. *Q J Med.* **31** : 235–248, 1962.
 - 9) Koike R et al. : A case of Muckle-Wells syndrome caused by a novel H312P mutation in NALP3 (cryopyrin). *Mod Rheumatol* **17** : 496–499, 2007.
 - 10) Kagami S et al. : A probable case of Muckle-Wells syndrome. *J Dermatol* **33** : 118–121, 2006.
 - 11) Aganna E et al. : Association of mutations in the NALP3/CIAS1/PYPAF1 gene with a broad phenotype including recurrent fever, cold sensitivity, sensorineural deafness, and AA amyloidosis. *Arthritis Rheum* **46** : 2445–2452, 2002.
 - 12) Kile RL et al. : A case of urticaria with an unusual family history. *JAMA* **114** : 1067–1068, 1940.
 - 13) Kanegane H et al. : A CIAS1 mutation in a Japanese girl with familial cold autoinflammatory syndrome. *Eur J Pediatr* **167** : 245–247, 2008.
 - 14) Hoffman HM et al. : Familial cold autoinflammatory syndrome : phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever. *J Allergy Clin Immunol* **108** : 615–620, 2001.
 - 15) Hoffman HM et al. : Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet* **29** : 301–305, 2001.
 - 16) Aksentijevich I et al. : De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID) : a new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum* **46** : 3340–3348, 2002.
 - 17) Jeru I et al. : PYPAF1 nonsense mutation in a patient with an unusual autoinflammatory syndrome : role of PYPAF1 in inflammation. *Arthritis Rheum* **54** : 508–514, 2006.
 - 18) Neven B et al. : Molecular basis of the spectral expression of CIAS1 mutations associated with phagocytic cell-mediated autoinflammatory disorders CINCA/NOMID, MWS, and FCU. *Blood* **103** : 2809–2815, 2004.
 - 19) Arostegui JI et al. : Clinical and genetic heterogeneity among Spanish patients with recurrent autoinflammatory syndromes associated with the CIAS1/PYPAF1/NALP3 gene. *Arthritis Rheum* **50** : 4045–4050, 2004.
 - 20) Saito M et al. : Somatic mosaicism of CIAS1 in a patient with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum* **52** : 3579–3585, 2005.
 - 21) Saito M et al. : Disease-associated CIAS1 mutations induce monocyte death, revealing low-level mosaicism in mutation-negative cryopyrin-associated periodic syndrome patients. *Blood.*, 2007.
 - 22) Tanaka N et al. : High incidence of NLRP3 somatic mosaicism in chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome patients : The results of an international multicenter collaborative study. *Arthritis Rheum.* 2011 Jun 23. doi : 10.1002/art.30512., 2011.
 - 23) Agostini L et al. : NALP3 forms an IL-1 β -processing inflammasome with increased activity in Muckle-Wells autoinflammatory disorder. *Immunity* **20** : 319–325, 2004.
 - 24) Kanneganti TD et al. : Bacterial RNA and small antiviral compounds activate caspase-1 through cryopyrin/Nalp3. *Nature* **440** : 233–236, 2006.
 - 25) Mariathasan S et al. : Cryopyrin activates the inflammasome in response to toxins and ATP. *Nature* **440** : 228–232, 2006.
 - 26) Martinon F et al. : Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* **440** : 237–241, 2006.
 - 27) Eisenbarth SC et al. : Crucial role for the Nalp3 inflammasome in the immunostimulatory properties of aluminium adjuvants. *Nature* **453** : 1122–1126, 2008.
 - 28) Rosengren S et al. : Monocytes from familial cold autoinflammatory syndrome patients are activated by mild hypothermia. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Feb 21; 2007.
 - 29) Fujisawa A et al. : Disease-associated mutations in CIAS1 induce cathepsin B-dependent rapid cell death of human THP-1 monocytic cells. *Blood.* **109** : 2903–2911, 2006.
 - 30) Willingham SB et al. : Microbial pathogen-

- induced necrotic cell death mediated by the inflammasome components CIAS1/cryopyrin/NLRP3 and ASC. *Cell Host Microbe* **2** : 147–159, 2007.
- 31) Takada H et al. : Lipopolysaccharide-induced monocytic cell death for the diagnosis of mild neonatal-onset multisystem inflammatory disease. *J Pediatr* **152** : 885–887, 887.e1, 2008.
- 32) Hoffman HM et al. : Prevention of cold-associated acute inflammation in familial cold autoinflammatory syndrome by interleukin-1 receptor antagonist. *Lancet* **364** : 1779–1785, 2004.
- 33) Hoffman HM et al. : Efficacy and safety of rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes : results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthritis Rheum* **58** : 2443–2452, 2008.
- 34) Goldbach-Mansky R et al. : A pilot study to evaluate the safety and efficacy of the long-acting interleukin-1 inhibitor rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with familial cold autoinflammatory syndrome. *Arthritis Rheum* **58**(8) : 2432–2442, 2008.
- 35) Lachmann HJ et al. : Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med* **360** : 2416–2425, 2009.