自己炎症症候群の診断と治療

井田 弘明

Key words 発熱，不明熱，自然免疫，インフラマソーム

はじめに

自己炎症症候群は、繰り返す全身性の炎症を来す症候群で、多くは発熱がみられ、関節・皮膚・腸・眼・骨などの部位の炎症を伴う。症状としては感染症や膠原病に類似しているが、病原微生物は同定されず、また、自己抗体や抗原特異的T細胞も検出されない。外国の疾患と考えられていたが、本邦における症例報告や疫学調査などから予想外に患者数が多く、臨床家にもかなり認知されてきた症候群である。特に臨床の場では、三大不明熱（感染症、悪性腫瘍、膠原病）に次ぐ第四の不明熱として注目されている。

1. 自己炎症症候群の分類

自己炎症（autoinflammation）という言葉は、1999年にKastner博士らによってつくられた¹⁾。TNF（tumor necrosis factor）受容体関連周期性

症候群（TNF receptor-associated periodic syndrome：TRAPS）を含め、自己免疫、アレルギー、免疫不全などの従来いわれてきた免疫病に合わない疾患群があることを提唱し、「自己炎症症候群（autoinflammatory syndrome）」、「自己炎症疾患（autoinflammatory disease）」と名付けた。

自己炎症症候群が近年注目されてきた理由としては、1) 新しく疾患概念が提唱されたこと、2) 原因遺伝子が発見されたこと、3) Toll-like 受容体、NLRファミリー（nucleotide-binding domain and leucine rich repeat containing family）など自然免疫研究の進歩と原因遺伝子との関連が証明されたこと、4) 分子の多量体化と炎症メカニズムが解明されたこと、5) 本邦における症例が増加したこと、6) 診断がつけば適切な治療ができることなどが挙げられる。

最初は狭義の遺伝性周期熱症候群を中心に分類されていたが、自然免疫が病態に深く関わっていると思われる疾患も入り、より広義な分類へと変化してきた。表1に分類を示す。狭義の

久留米大学呼吸器・神経・膠原病内科

112th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine：Educational Lecture：8. Diagnosis and therapy for autoinflammatory syndrome.

Hiroaki Ida：Division of Respiriology, Neurology, and Rheumatology, Department of Medicine, Kurume University School of Medicine, Japan.

本講演は、平成27年4月11日（土）京都市・みやこめっせ（京都市勧業館）にて行われた。

表1 自己炎症症候群の分類

①狭義の自己炎症症候群（遺伝子異常と病態との関連が認められる疾患）

疾患名	疾患遺伝子（同定された年）
・家族性地中海熱（FMF）	<i>MEFV</i> （1997）
・TNF受容体関連周期性症候群（TRAPS）	<i>TNFRSF1A</i> （1999）
・高IgD症候群（HIDS）/メバロン酸キナーゼ欠損症（MKD）	<i>MVK</i> （1999）
・クリオピリン関連周期熱症候群（CAPS） 家族性寒冷蕁麻疹（FCAS） Muckle-Wells症候群（MWS） CINCA症候群/NOMID	<i>NLRP3</i> （2001-2002）
・Blau症候群/若年発症サルコイドーシス	<i>NOD2</i> （2001）
・化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群（PAPA症候群）	<i>PSTPIP1</i> （2002）
・Majeed症候群	<i>LPIN2</i> （2005）
・NLRP12関連周期熱症候群（NAPS12）	<i>NLRP12</i> （2008）
・IL-1受容体アンタゴニスト欠損症（DIRA）	<i>IL1RN</i> （2009）
・中條-西村症候群/JMP症候群/CANDLE症候群	<i>PSMB8</i> （2010）
・IL-36受容体アンタゴニスト欠損症（DITRA）	<i>IL36RN</i> （2011）
・CARD14異常症	<i>CARD14</i> （2012）
・フォスホリパーゼC γ 2関連抗体欠損免疫異常症（PLAID）	<i>PLCG2</i> （2012）
・HOIL-1欠損症	<i>HOIL-1</i> （2012）

②広義の自己炎症症候群（病態から推測されている疾患）

疾患名
<ul style="list-style-type: none"> ・周期性発熱，アフタ性口内炎，咽頭炎，頸部リンパ節炎症候群（PFAPA） ・全身型若年性特発性関節炎 ・成人発症Still病 ・Behçet病 ・Crohn病 ・痛風/偽痛風 ・石綿肺/珪肺 ・Schnitzler症候群 ・2型糖尿病

FMF：familial Mediterranean fever, TRAPS：TNF receptor-associated periodic syndrome, HIDS：hyper-IgD and periodic fever syndrome, MKD：mevalonate kinase deficiency, CAPS：cryopyrin-associated periodic syndrome, FCAS：familial cold autoinflammatory syndrome, MWS：Muckle-Wells syndrome, CINCA：chronic neurologic cutaneous and articular syndrome, NOMID：neonatal-onset multisystem inflammatory disease, PAPA：syndrome of pyogenic arthritis with pyoderma gangrenosum and acne, NAPS12：NLRP12-associated periodic syndrome, DIRA：deficiency of IL-1 receptor antagonist, JMP：joint contractures, muscle atrophy, microcytic anemia, and panniculitis-induced childhood-onset lipodystrophy, CANDLE：chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature, DITRA：deficiency of IL-36 receptor antagonist, PLAID：phospholipase C γ 2-associated antibody deficiency and immune dysregulation, PFAPA：periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome.

自己炎症症候群は，遺伝子異常と病態との関連が認められる疾患である．疾患遺伝子が同定された年を遺伝子名の右側に書いたが，欧米で古くから多数報告され，本邦の遺伝性周期熱症候

群で最も患者数が多い家族性地中海熱（familial Mediterranean fever：FMF）でさえ，同定されてまだ20年しか経っていない疾患であり，新しい疾患群であることがうかがえる．また，広義

の自己炎症症候群は、疾患遺伝子は同定されていないものの、自然免疫が病態に大きく関わっている疾患が入る。例えば、小児科領域の若年性特発性関節炎の全身型は高熱を伴い、全身症状が強く、関節型とは異なる臨床症状・臨床経過を示すが、自己炎症症候群として分類するとしっくりくる。自己免疫現象よりも炎症がメインの膠原病疾患であるBehçet病や成人発症Still病、炎症性腸疾患のCrohn病、古くから炎症が激しいことが知られている痛風・偽痛風も含まれる²⁾。

2. 自己炎症症候群の診断

自己炎症症候群の診断は、主に臨床症状と遺伝子検査で行われる。特に、疾患遺伝子が明確である遺伝性周期熱症候群は、疾患遺伝子変異が診断に重要である。本邦の遺伝子診断ガイドライン・フローチャート（自己炎症性疾患サイト：<http://aid.kazusa.or.jp/2013/>）に照らして判断することが望ましい。また、Touitouらは、INFEVERS（遺伝性の発熱症候群などの突然変異の情報を掲示したサイト：<http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/>）を開設し、世界中の自己炎症症候群患者の情報を集め、世界へ発信している。上記サイトでは、各自己炎症症候群の現在まで報告されている突然変異の部位などの情報が得られる。

本稿では、自己炎症症候群の中で、内科医が遭遇する可能性がある代表的な症候群を6つ挙げる。臨床像は表2にまとめ、特徴的な皮疹などの臨床所見を図1に示した。

1) 家族性地中海熱 (FMF) (図1①)

本邦の自己炎症症候群では、患者数が最も多い疾患である。コルヒチンが約9割の患者に有効であり、治療的診断としても用いられる。本邦では、非典型的なFMF症例が多く、診断・鑑別に窮することがある。これは不完全型FMFと

して完全型FMFと分けて診断する方がわかりやすい。不完全型FMFは完全型FMFと異なり、発熱期間が数時間以内や4日以上持続する例、また38℃以上の発熱を伴わない（微熱）例がある。また、典型的な腹痛症状を欠き、関節痛や筋肉痛などの非特異的症状を示すため、他の膠原病疾患との鑑別が難しい。不完全型FMFではMEFV exon 10の変異は少なく、exon 1 (E84K), exon 2 (E148Q, L110P-E148Q, R202Q-G304R), exon 3 (P369S-R408Q), exon 5 (S503C) 変異を伴っていることが多い³⁾。最近、病態に関する新しい知見が報告された。FMF患者末梢血中の好中球は、有熱期のみNETs (neutrophil extracellular traps) を排出、NETsにはヒストンやエラスターゼに加え、IL (interleukin)-1βを含んでいた。これは、FMF患者における抗IL-1製剤の有効性を説明できる1つの現象と思われる⁴⁾。

2) TNF受容体関連周期性症候群 (TRAPS) (図1②)

本邦では、家族歴がある場合がほとんどである。FMFと同様に関節痛や筋肉痛などの非特異的症状を示すため、他の膠原病疾患との鑑別が難しい。孤発例としてT61I変異が本邦では多いが、健常者の数%にもみられ、遺伝子多型と考えられている⁵⁾。外国のR92Q変異のような炎症の危険因子の可能性があるが、T61I変異の意義は今後の課題である。

3) クリオピリン関連周期性熱症候群 (cryopyrin-associated periodic syndrome : CAPS) (図1③)

小児科領域では有名な自己炎症症候群の1つである。軽症例から重症例まで3つのフェノタイプに分かれる。成人の難聴症例でMuckle-Wells症候群と診断された症例もある⁶⁾。

4) Blau症候群/若年発症サルコイドーシス (図1④)

特徴的な皮疹と関節所見が診断の決め手である。早期に遺伝子診断をしてブドウ膜炎の発症・進展を阻止したいが、まだ有効な治療法は

表2 代表的な自己炎症症候群の臨床像

疾患名	家族性地中海熱	TNF 受容体関連 周期性症候群	クリオピリン関連周期性熱症候群		
			家族性 寒冷蕁麻疹	Muckle-Wells 症候群	新生児期発症 多臓器系炎症性疾患
頻度	300 例 (推定 1,000 例以上)	30 数家系	100 例 程度		
疾患遺伝子	<i>MEFV</i>	<i>TNFRSF1A</i>	<i>NLRP3</i>		
責任タンパク質	pyrin	TNFR1	cryopyrin		
遺伝形式	常染色体劣性遺伝	常染色体優性遺伝	常染色体優性遺伝		
臨床症状	発熱（12 時間から 3 日間続く） 非限局性の腹膜炎 による腹痛 胸膜炎による胸背部痛 関節炎 （股・膝・足関節） 心膜炎 精巣漿膜炎 髄膜炎による頭痛 丹毒様紅斑	発熱 （3 日～数週間続く） 腹痛 筋痛（移動性） 皮疹（筋痛を伴う 紅斑様皮疹） 結膜炎・眼窩周囲浮腫 胸痛 関節痛、あるいは 単関節滑膜炎	発熱 発疹 関節痛	発熱 蕁麻疹様皮膚疹 結膜炎 関節痛 頭痛 感音性難聴 腎不全	発熱 蕁麻疹様皮膚疹 無菌性髄膜炎 頭痛 視神経乳頭浮腫 視力障害 関節障害 成長障害 水頭症 感音性難聴 精神運動発達遅滞 アミロイドーシス
治療薬					
第一選択薬	コルヒチン	NSAIDs, ステロイド薬	抗 IL-1 製剤（カナキマブ）		
その他の薬剤	抗 IL-1 製剤 抗 TNF 製剤	抗 TNF 製剤 （エタネルセプト） 抗 IL-1 製剤	他の抗 IL-1 製剤		

疾患名	Blau 症候群/ 若年性サルコイドーシス	PAPA 症候群	周期性発熱, アフト性口内炎, 咽頭炎, 頸部リンパ節炎症候群
頻度	約 50 例（4 家系）	数例	不明, 周期性発熱症候群の中で最多
疾患遺伝子	<i>NOD2</i>	<i>PSTPIP1</i>	不明
責任タンパク質	<i>NOD2</i>	<i>CD2BP1</i>	不明
遺伝形式	常染色体優性遺伝	常染色体優性遺伝	不明
臨床症状	充実性の丘疹 （痒みなく、ときに 潮紅や乾燥） 無痛性関節炎 （嚢腫状の腫脹） ブドウ膜炎	化膿性無菌性関節炎 壊疽性膿皮症 嚢腫性ざ瘡	発熱 アフト性口内炎 咽頭炎 頸部リンパ節炎
治療薬			
第一選択薬	NSAIDs, ステロイド薬	NSAIDs, ステロイド薬	シメチジン, ステロイド薬 扁桃摘出
その他の薬剤	MTX, 抗 TNF 製剤	MTX, 抗 TNF 製剤, 抗 IL-1 製剤 カルシニューリン 阻害薬	コルヒチン, 抗 IL-1 製剤 ロイコトリエン拮抗薬

NSAIDs : nonsteroidal anti-inflammatory drugs, MTX : methotrexate

ない。他の自己炎症症候群と比較して抗IL-1 製剤の効果が乏しいといわれているが、カナキマブが眼症状に著効した報告がある⁷⁾。

図1 自己炎症症候群の臨床所見

- ① 家族性地中海熱
 - a. 顔面と下肢の丹毒様紅斑
 - b. 片側性の関節水腫
- ② TNF受容体関連周期性症候群
 - a. 前腕の蛇行性紅斑と足の斑状紅斑
 - b. 筋膜炎のMRI像と筋膜生検の組織像
- ③ クリオピリン関連周期熱症候群
 - a. 背部の蕁麻疹様発疹
 - b. 膝関節炎所見とX線像（骨幹端過形成）
- ④ Blau症候群/若年発症サルコイドーシス
 - a. 背部の苔癬様丘疹と足部の魚鱗癬様皮疹
 - b. 足背の囊腫状の腫脹と手指のソーセージ様腫脹
- ⑤ PAPA症候群
 - a. 下肢の壊疽性膿皮症
 - b. 顔面の囊腫性ざ瘡
- ⑥ PFAPA
 - a. アфта性口内炎
 - b. 白苔を伴う扁桃炎

図2 不明熱の変遷

不明熱の発表論文における、各年代別の原因疾患比率の比較。不明熱における感染症や悪性腫瘍の比率が減少、反対に非感染性炎症疾患と診断未確定疾患が増加している。非感染性炎症疾患と診断未確定疾患の中に自己炎症症候群は含まれている。

5) PAPA (pyogenic arthritis with pyoderma gangrenosum and ancylositis) 症候群 (図1⑤)

化膿性無菌性関節炎、壊疽性膿皮症、嚢腫性ざ瘡を三徴とする疾患である。稀少疾患であるが、整形外科と皮膚科で治療されていることがあるので、内科でも認識したい。

6) 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 (図1⑥)

周期性発熱症候群の中では、頻度が最も多いと考えられている症候群である。ステロイド薬投与や扁桃摘出術を小児期にされて軽快している症例が多いが、小児期からのキャリアオーバー症例も増加傾向である。

3. 不明熱・周期熱の鑑別診断

不明熱は、①38.3℃以上の発熱が3週間以上持続、②3日間の入院精査あるいは3回の外来

診療で原因不明と定義される⁸⁾。図2は、不明熱の発表論文における、各年代別の原因疾患比率を比較したものである⁹⁾。臨床検査や画像診断の進歩、医学教育・生涯教育の充実のため、感染症や悪性腫瘍の診断技術が進歩した。図2からわかるように、不明熱における感染症や悪性腫瘍の比率が減少、反対に非感染性炎症疾患と診断未確定疾患が増加している。非感染性炎症疾患と診断未確定疾患の中に自己炎症症候群は含まれていると思われ、感染症、悪性腫瘍、膠原病に次ぐ第四の不明熱といわれる所以である。

成人の不明熱・周期熱で鑑別が必要なFMFとTRAPSは、発熱以外に胸痛、腹痛、筋肉痛、関節痛などを伴うが、膠原病の臨床症状に似ていることから遺伝子検査まで必要であるかの判断が難しい。狭義の自己炎症症候群と鑑別が必要な疾患は、膠原病疾患、血液疾患、その他の炎症疾患に分けられる¹⁰⁾。膠原病疾患の中では、広義な自己炎症症候群に分類されているBehçet病と成人発症Still病、診断確定が難しい血管炎である。血液疾患の中では、不明熱で最後まで

診断がつきにくい血管内リンパ腫、頻度は少ないが多彩な症状を示すCastleman病である。また、その他の炎症疾患では、広義な自己炎症症候群に分類されているCrohn病が鑑別疾患に挙がる。

1) 膠原病疾患

(1) Behçet病

発熱が主体で口腔内潰瘍がはっきりしない場合、Behçet病の臨床症状が完成していない時期の判断は難しい。FMFと同様にシルクロード病ともいわれ、世界の患者分布も似ている。また、コルヒチンの効果があることも鑑別を難しくしている。

(2) 成人発症Still病

発熱、関節痛が主体でリウマトイド疹がはっきりしない場合、血清フェリチン値の上昇が軽度の場合、鑑別が難しい。除外診断であるため、不明熱症例で自己炎症症候群の遺伝子変異が見つからない場合、この診断になっている症例は多い。

(3) 血管炎

結節性多発動脈炎などで発熱と非特異的症状が主体で臓器障害をはっきりきたしていない場合、鑑別が難しい。PET-CT (positron emission tomography-computed tomography) で診断がつく症例もある。

2) 血液疾患

(1) 血管内リンパ腫

診断が難しい不明熱の代表疾患である。最後まで否定はできず、皮膚のランダム生検が有効である。

(2) Castleman病

稀な疾患であるが、発熱、皮疹、浮腫、神経症状、消化器症状など多彩な症状を示す場合に鑑別が難しい。血清中のIL-6上昇を確認したい。

3) その他

(1) Crohn病

発熱、関節症状、皮膚症状主体で消化管症状がはっきりしない場合に診断が遅れる。

(2) 菊池病

組織球性壊死性リンパ節炎であるが、高熱が持続することがある。

4. 自己炎症症候群の治療

自己炎症症候群の治療は各症候群によって異なる(表2)。FMFではコルヒチンが第一選択薬である。コルヒチンが効かない症例、下痢などの副作用で増量できずに炎症をコントロールできない症例に生物学的製剤が投与されている。CAPSでは、保険収載された抗IL-1製剤のカナキヌマブが著効するため、第一選択薬となる。TRAPS, Blau/EOS (early-onset sarcoidosis), PAPA症候群では、非ステロイド性抗炎症薬(nonsteroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs)とステロイド薬が第一選択薬となる。多くの自己炎症症候群で抗IL-1製剤の効果が報告されている。FMFを含め、治験が進み、抗IL-1製剤が保険収載されることが望まれる。PFAPAは診断がついていない時点で扁桃腺摘出術をされて軽快している症例も多く存在する。自己炎症症候群では、表2のように様々な治療薬が投与されているが、現時点でCAPSのカナキヌマブ以外は保険適応がない。

5. 自己炎症症候群による生命現象の解明

ヒト遺伝子が全て解読されたポストゲノム時代、遺伝子がコードする蛋白がどのような機能をもつかを解析することに研究はシフトしている。遺伝子異常から明白なフェノタイプがヒトに出現する自己炎症症候群を研究することで、ヒトの遺伝子がコードする蛋白の機能が解明で

きと考えられる。自己炎症症候群では、1つの遺伝子異常によってヒトに生じる症状が明白であり、その遺伝子がコードする蛋白のヒトでの役割が解明される可能性がある。つまり、自己炎症症候群研究は、ポストゲノムの時代の有力なツールとなり得ると考えられる。

これまで自己炎症症候群の患者の研究から多くの生命現象が解明されてきた。特に巨大な蛋白質複合体インフラマソームの存在が最近注目されているが、FMFやCAPSなどでは、NLRP3インフラマソームの活性化が病因・病態に大きく関わっている¹¹⁾。また、遺伝子変異がはっきりしなかったCAPS症例から発見されたモザイズムは、この現象で実際に病気が生じ得ることが証明された¹²⁾。さらに、CAPS症例の皮疹の研究から、ヒスタミン非依存性蕁麻疹という新しい概念も生まれた¹³⁾。

私たちは、不明熱症例を検討する中で中條・西村症候群という珍しい疾患に出会った。遺伝子多型(single nucleotide polymorphism: SNP)の遺伝子チップを利用したhomozygosity mappingによって遺伝子座を同定、疾患遺伝子(PSMB8)を決定した。機能解析からプロテアソーム機能不全症であることが証明された¹⁴⁾。つまり、中條・西村症候群の研究が契機となって、従来の免疫プロテアソームの機能以外に、機能低下による炎症惹起、脂肪細胞への分化抑制という新しい機能が解明されたことになる^{14, 15)}。

6. 自己炎症症候群の啓発

私は京都大学小児科の西小森隆太先生と共同で、2008年7月10日に全国規模で「自己炎症疾患研究会」を設立した。この研究会はこれまで8回開催され、各疾患の専門家の講演で知識を深めるとともに、困った症例を持ち寄ることによって多くの議論と臨床家・研究者間のネットワークが形成された。さらに、診断のところで触れたが、京都大学小児科の先生方のご努力で自

己炎症症候群のウェブサイトが開設された(自己炎症性疾患サイト)(図3)。このサイトには、遺伝子診断ガイドライン・フローチャートに加え、全国の自己炎症症候群に造詣が深い小児科医、内科医、皮膚科医、総合診療医の施設とお名前を掲げ、相談の窓口としている。このように、全国の自己炎症症候群の診療体制を確立しつつある。自己炎症性疾患サイトをぜひ参考にしていきたい。

7. 自己炎症症候群の今後の臨床研究

生命現象を解明すべく自己炎症症候群の研究は進んでいるが、やはり稀少疾患であり、患者からの検体採取には限界がある。私たちは現在、京都大学iPS(induced pluripotent stem)細胞研究所と共同で、自己炎症症候群患者から採取した血液から疾患特異的iPS細胞を樹立、病態解析や創薬研究を開始している。これは厚生労働省と文部科学省の共同プロジェクトであり、新しい治療を目指していくものである。現在、多くの自己炎症症候群の患者からiPS細胞が樹立され、病態解析や創薬研究が開始されている。例えば、CAPSの関節症状において軟骨細胞の腫大が病態に大きく関わっていることが患者由来のiPS細胞を使用した研究で証明されている¹⁶⁾。

まとめ

- 1) 自己炎症症候群は全身性の炎症を来す症候群で、感染症や膠原病に類似しているが、病原体は検出されず、自己免疫反応にも乏しい。
- 2) 遺伝性周期熱症候群が代表で、遺伝子変異によりコードする蛋白の異常で病気が生じる。
- 3) 獲得免疫が主体の自己免疫疾患と異なり、自然免疫が大きな役割を果たし、自然免疫が主体の疾患も広義に分類される。
- 4) 臨床の場では特に、不明熱・周期熱の鑑別疾患として自己炎症症候群は認知され、第四

図3 自己炎症症候群のサイト

本邦の遺伝子診断ガイドライン・フローチャートは、「自己炎症性疾患サイト」(<http://aid.kazusa.or.jp/2013/>) 内にある。トップページを掲げる。

の不明熱と呼ばれる。

5) 診断は臨床症状と遺伝子検査で行われる。

6) 治療は各症候群で異なり、FMFにはコルヒチンが有効である。また、多くの症候群で抗IL-1製剤の有効性が報告されている。

7) 自己炎症症候群患者の病態解析によって、様々な生命現象が解明されてきている。

8) ヒト疾患特異的iPS細胞の解析によって、さらに自己炎症症候群患者の病態解析、創薬研究が進むことが期待される。

おわりに

自己炎症症候群の診断と治療についてまとめて解説した。概念が提唱されてまだ20年足らずであるが、本邦では近年めざましい進歩があった。その中でも大きかったのは、やはり平成21(2009)年から開始された厚生労働省の稀少疾患に対する難病研究への支援であろう。多くの自己炎症症候群に対して、全国規模で疫学調査が行われ、本邦における自己炎症症候群の実態が把握された。今後は、さらなる迅速な診断と画期的な治療が望まれる。

謝辞 自己炎症症候群は稀少疾患が多いため、多くの専門家に患者資料を提供していただいた。この場をお借りして御礼を述べたい。下記に提供いただいた先生のお名前（敬称略）と所属を掲げる。

上松一永（信州大学大学院医学系研究科 感染防御学）

神戸直智（千葉大学 皮膚科）

楠原浩一（産業医科大学 小児科）

窪田哲朗（東京医科歯科大学 生体防御検査学）

夏秋洋平（久留米大学 皮膚科）

西小森隆太（京都大学医学部 小児科）

堀内孝彦（九州大学病院 別府病院 内科）

増本純也（愛媛大学大学院医学系研究科 ゲノム病理学）

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) McDermott MF, et al : Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 97 : 133–144, 1999.
- 2) Kastner DL, et al : Autoinflammatory disease reloaded : a clinical perspective. *Cell* 140 : 784–790, 2010.
- 3) 右田清志：家族性地中海熱（FMF），自己炎症症候群の臨床。新興医学出版社，2015，44–51.
- 4) Apostolidou E, et al : Neutrophil extracellular traps regulate IL-1 β -mediated inflammation in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2014 (Epub ahead of print).
- 5) Ida H, et al : A novel mutation (T61I) in the gene encoding tumour necrosis factor receptor superfamily 1A (TNFRSF1A) in a Japanese patient with tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) associated with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 43 : 1292–1299, 2004.
- 6) 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.
- 7) Simonini G, et al : Clinical and transcriptional response to the long-acting interleukin-1 blocker canakinumab in Blau syndrome-related uveitis. *Arthritis Rheum* 65 : 513–518, 2013.
- 8) Durack DT, Street AC : Fever of unknown origin—reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis* 11 : 35–51, 1991.
- 9) Horowitz HW, et al : Fever of unknown origin or fever of too many origins? *N Engl J Med* 368 : 197–199, 2013.
- 10) 鈴木富雄：不明熱の鑑別診断としての自己炎症症候群，自己炎症症候群の臨床。新興医学出版社，2015，22–34.
- 11) Ozen S, et al : A clinical guide to autoinflammatory diseases : familial Mediterranean fever and next-of-kin. *Nature Rev Rheumatol* 10 : 135–147, 2014.
- 12) Saito M, et al : Somatic mosaicism of CIAS1 in a patient with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum* 52 : 3579–3585, 2005.
- 13) Nakamura Y, et al : Mast cells mediate neutrophil recruitment and vascular leakage through the NLRP3 inflammasome in histamine-independent urticaria. *J Exp Med* 206 : 1037–1046, 2009.
- 14) Arima K, et al : Proteasome assembly defect due to a proteasome subunit beta type 8 (PSMB8) mutation causes the autoinflammatory disorder, Nakajo-Nishimura syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108 : 14914–14919, 2011.
- 15) Kitamura A, et al : A mutation in the immunoproteasome subunit PSMB8 causes autoinflammation and lipodystrophy in humans. *J Clin Invest* 121 : 4150–4160, 2011.
- 16) Yokoyama K, et al : Enhanced chondrogenesis of induced pluripotent stem cells from patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease occurs via the caspase 1-independent cAMP/protein kinase A/CREB pathway. *Arthritis Rheumatol* 67 : 302–314, 2015.