

Cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS)

Cryopyrin の機能異常により、inflammasome を介した procaspase-1 の活性化による IL-1 β の過剰産生を基本病態とする疾患であり、以下の 3 病型に分類されるが、明確に病型を区別できない場合もある。

1. 家族性寒冷自己炎症症候群 (Familial cold autoinflammatory syndrome) (FCAS)

寒冷によって誘発される、発疹、関節痛を伴う間欠的な発熱を特徴とする疾患である。出生直後から 10 歳くらいまでに発症する。症状は 24 時間以内に軽快する。発疹は尋麻疹に類似しているが、皮膚生検では好中球の浸潤が主体である。

2. Muckle-Wells 症候群 (Muckle-Wells syndrome) (MWS)

尋麻疹様皮疹を伴う発熱が 24~48 時間持続し数週間周期で繰り返す。関節炎、感音性難聴、腎アミロイドーシスなどを合併する。中枢神経系の症状や骨変形はきたさない。

3. 新生児期発症多臓器系炎症性疾患 (Neonatal onset multisystem inflammatory disease) (NOMID)

慢性乳児神経皮膚関節症候群 (Chronic infantile neurologic cutaneous, and articular syndrome) (CINCA 症候群)

皮疹、中枢神経系病変、関節症状を 3 主徴とし、これらの症状が生後すぐに出現し、生涯にわたり持続する自己炎症性疾患である。発熱、感音性難聴、慢性髄膜炎、水頭症、ブドウ膜炎、全身のアミロイドーシスなど多彩な症状がみられる。

CAPSのフェノタイプ分類

軽症

重症

家族性寒冷自己炎症症候群
(FCAS)

- 寒冷暴露により炎症発作を繰り返す。
 1. 発疹
 2. 発熱
 3. 関節痛
- 炎症の持続は24時間以内。

マックル・ウェルズ症候群
(MWS)

- 寒冷刺激やストレス等により炎症発作を繰り返す。
 1. 寻麻疹様皮膚疹
 2. 結膜炎
 3. 関節痛
 4. 頭痛
 5. 発熱
- 以下の症状を認める事がある。
 1. 感音性難聴
 2. 腎不全
- 炎症は数日間持続。

新生児期発症多臓器系炎症性疾患
(NOMID/CINCA)

- 生後間もなくより持続的に炎症を認める。
 1. 発熱
 2. 寻麻疹様皮疹
 3. 無菌性髄膜炎
 4. 頭痛
 5. 視神経乳頭浮腫
 6. 視力障害
- 以下の症状を認める事がある。
 1. 関節障害
 2. 成長障害
 3. 水頭症
 4. 感音性難聴
 5. 精神運動発達遅滞
 6. アミロイドーシス

Cryopyrin-associated periodic syndrome 診断フローチャート

CRP上昇を伴う遷延性、または発作性の炎症所見が存在する場合、
以下に示す病型ごとの臨床的特徴を参考にCAPSを疑う。
尚、感染症・自己免疫疾患・悪性腫瘍などの他の発熱の原因となる
疾患を除外する事。

病型	家族性寒冷 蕁麻疹(FCAS)	Muckle-Wells 症候群	CINCA症候群/ NOMID
皮疹 ¹⁾	あり	あり	あり
関節症状 ¹⁾	関節痛	関節炎/関節痛	関節炎/関節痛
軟骨病変 ²⁾	なし	なし	あり
難聴 ³⁾	なし	しばしばあり	あり
慢性髄膜炎	なし	しばしばあり	あり
眼所見 ¹⁾	なし	しばしばあり	あり
アミロイドーシス ³⁾	まれ	あり	あり

NLRP3⁴⁾遺伝子検査

疾患関連
変異あり⁵⁾

確定診断

疾患関連
変異なし⁵⁾

変異陰性例が
あるため
専門医に相談⁶⁾

- 1) 炎症所見が顕在化している時期に出現する
- 2) 骨幹端過形成を特徴とし主に幼児期以降に出現する
- 3) 主に幼児期以降に出現する
- 4) モザイク変異を含む
- 5) 疾患関連変異とは疾患関連が確定された変異をさす
- 6) FCASではNLRP12 関連周期熱症候群、PLAID (PLCG2-associated Antibody Deficiency and Immune Dysregulation) もしくはAPLAID (Autoinflammation and PLCG2-associated Antibody Deficiency and Immune Dysregulation)の関連が指摘されている

Cryopyrin-associated periodic syndrome の治療

有効な治療で国内で使用可能なものはカナキヌマブ(イラリス[®])である。基本的には、MWS、NOMID がカナキヌマブ(イラリス[®])による治療の対象となる。FCASは軽症例では有症状時にNSAIDSとステロイド短期投与でも治療可能であるが、発作頻度や症状の強い例、アミロイドーシスのリスクのある症例ではカナキヌマブ(イラリス[®])の導入を考慮する。

カナキヌマブ(イラリス[®])は、カナキヌマブ(イラリス[®])とクリオオピリン関連周期熱症候群について十分な知識をもつ医師^{注1)}が適切な施設^{注2)}で使用すること。

通常、体重 40 kg 以下の患者にはカナキヌマブ(イラリス[®])として 1 回 2 mg/kg を、体重 40 kg を超える患者には 1 回 150 mg を 8 週毎に皮下投与する。十分な臨床的効果(皮疹及び炎症症状の寛解)がみられない場合には適宜漸増するが、1 回最高用量は体重40 kg 以下の患者では 8 mg/kg、体重40 kg を超える患者では 600 mg とする。最高用量まで增量し、8 週以内に再燃がみられた場合には、投与間隔を 4 週間まで短縮できる。なお、症状に応じて 1 回投与量の増減を検討すること。

海外で有効性が確認されている薬剤には他に以下のものがある。

1. アナキンラ
2. リロナセプト

注1) :

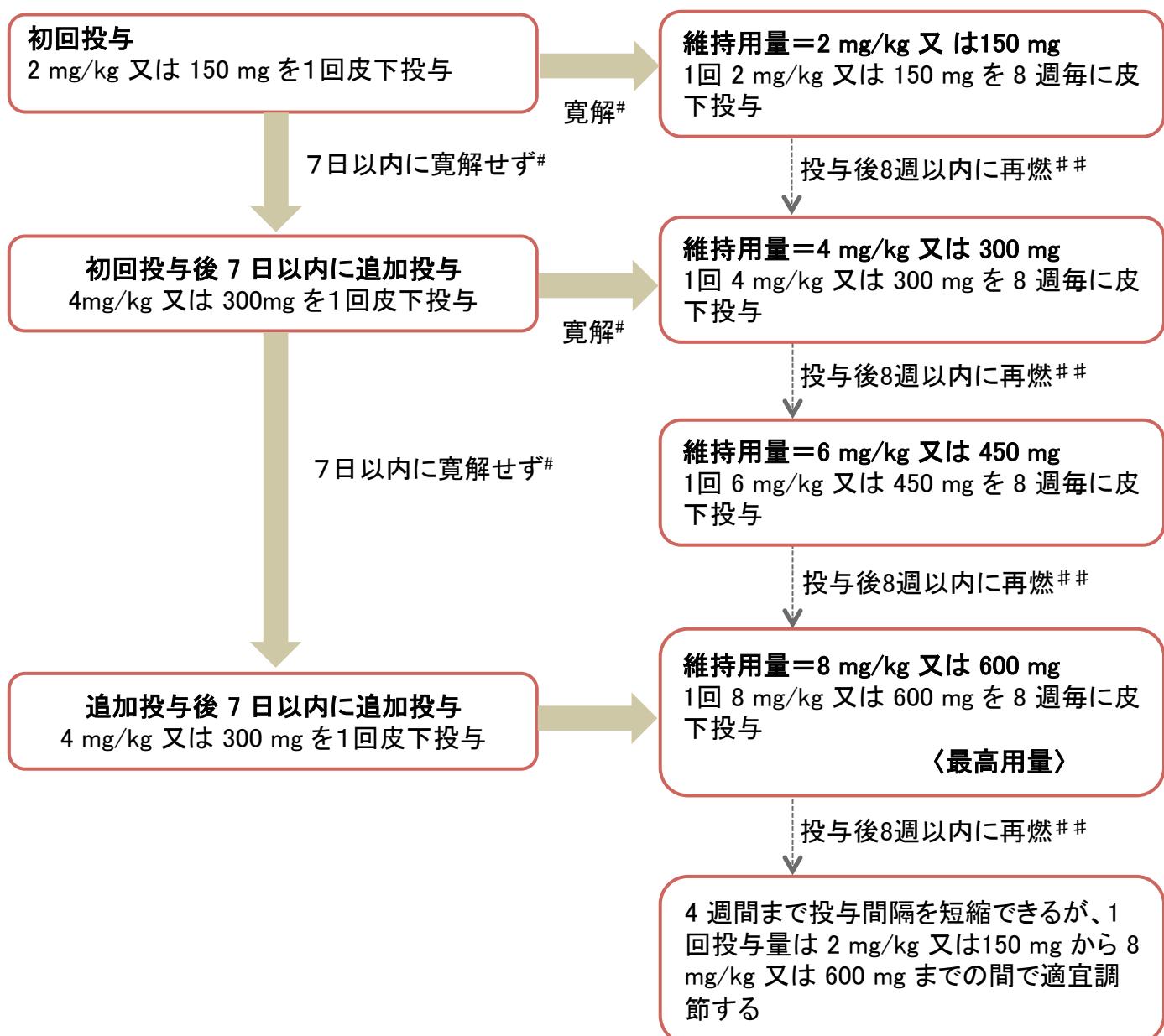
1. 以下のいずれかに該当すること
 - (1) リウマチ専門医がいる施設に所属する小児科専門医
 - (2) 小児科専門医がいる施設に所属するリウマチ専門医
 - (3) 小児科専門医又はリウマチ専門医であり、日本小児リウマチ学会会員である医師
 - (4) CAPS の治療経験がある医師
2. 上記の 1. 以外の医師の場合は、以下の両方にあてはまること
 - (1) イラリス[®]による CAPS の治療経験がある医師によって適切な教育を受け(解説用 DVD 及びイラリス[®] 皮下注用 150 mg の使用指針を含む)、CAPS の治療及びイラリス[®] の適正使用のために必要な知識を有する医師
 - (2) CAPS の診断及びイラリス[®] の最初の維持用量の決定が上記1.の医師により行われた上で、上記医師と相談できる環境下で治療をすすめることが可能

注2) :

以下のすべてに該当する

- (1) 重篤な感染症、アナフィラキシー等の緊急処置が実施可能な医療機関であること
- (2) CAPS 患者が転院する際、転院先の施設名や医師名等、連絡することが可能な医療機関であること
- (3) 全例調査に協力・契約締結が可能な医療機関であること

イラリス®治療プロトコール



#: 国内臨床試験における寛解の基準(以下の1~3をすべて満たす場合)

- 臨床的寛解 1. 医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価が軽微以下
2. 皮膚疾患の評価^{注)}が軽微以下
血清学的寛解 3. CRP が 1 mg/dL 未満又は SAA が 10 µg/mL 未満

#: 国内臨床試験における再燃の基準(以下の1~2をすべて満たす場合)

- 臨床的再燃 1. 医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価^{注)}が軽度以上、又は
医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価^{注)}が軽微かつ皮膚疾
患の評価^{注)}が軽度以上
血清学的再燃 2. CRP が 3mg/dL 超又は SAA が 30 µg/mL

注) 評価基準: なし、軽微、軽度、中等度、重度の5段階