

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。発疹は蕁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)

蕁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. 蕁麻疹様皮膚疹
 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. 蕁麻疹様皮疹
 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。

	軽症 		
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マブ(イラリス®)である。基本的には、MWS、NOMID がカナキマブ(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マブ(イラリス®)の導入を考慮する。

カナキマブ(イラリス®)は、カナキマブ(イラリス®)とクリ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。

通常、体重 40 kg 以下の患者にはカナキマブ(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。最高用量まで増量し、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

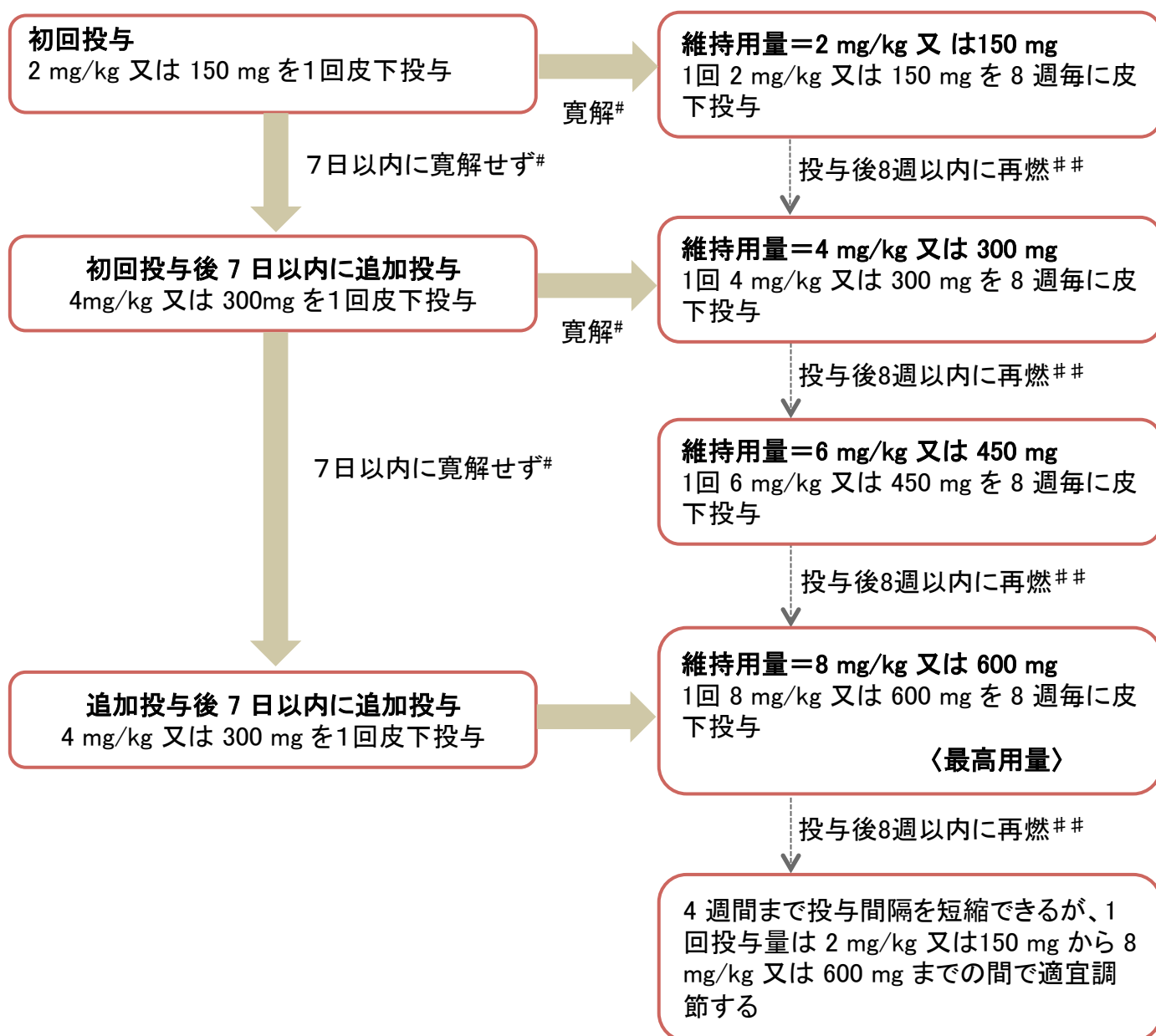
- (1) イラリス®による CAPS の治療経験がある医師によって適切な教育を受け(解説用 DVD 及びイラリス®皮下注用 150 mg の使用指針を含む)、CAPS の治療及びイラリス®の適正使用のために必要な知識を有する医師
- (2) CAPS の診断及びイラリス®の最初の維持用量の決定が上記1.の医師により行われた上で、上記医師と相談できる環境下で治療をすすめることが可能

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