



## 自己炎症性疾患 家族性地中海熱を中心に

藤本 徳毅\*

### ① はじめに

「臨床講義」ということですので、他の先生方とは書式が異なるかもしれませんが、私の原稿は講義風に記載してみたいと思います。

自己炎症性疾患と聞いても、「小児科で診る周期性に発熱を繰り返す疾患や一部の地域で見られる特殊な疾患であり、自分には関係ないだろう」と、この原稿を読んでくれている先生を含め多くの皮膚科医が思っているかもしれません。私も以前はそう思っていました。しかし、そんなことはなく、実際に自分で自己炎症性疾患の患者さんを経験し<sup>1)2)</sup>、その気になってほかにもいないかと外来診察をしていると、それらしい患者さんがちらほらといます。この「それらしい」というのが大事ではないかと思っています。原因遺伝子がまだ同定されていない疾患もあり、最近では炎症性角化症という疾患群が自己炎症性疾患の亜型として日本から提唱されており<sup>3)</sup>、広義の自己炎症性疾患の概念が広がりつつあるように思います。何でもかんでも自己炎症性疾患と考えるのも問題ですが、日常診療において診断のつかない疾患に出会った際に、わからない疾患だと放置せず、自己炎症性

疾患も鑑別にあげてみるのは大事ではないかと思っています。

### ② 自己炎症性疾患とは

自己炎症性疾患の概念はそれほど古いものではなく、1999年にKastnerらが論文中で提唱した autoinflammatory syndrome という造語に端を発します<sup>4)</sup>。この論文では、*TNFRSF1A* 遺伝子が TNF 受容体関連周期性症候群 (TNF receptor-associated periodic syndrome ; TRAPS) の原因遺伝子として報告されました。自己炎症性疾患は、自然免疫系の異常を背景として全身性の炎症を繰り返し、発熱のほか腹痛、関節痛、皮疹など疾患により多様な症状を呈し、病原微生物は同定されず自己抗体や自己反応性 T 細胞も検出されない疾患、と捉えられています。狭義には単一の遺伝子変異が原因となりその原因遺伝子が同定されている疾患とされ、表 1 に示すような疾患が含まれます<sup>5)</sup>。原因遺伝子には、自然免疫に関係のある病原体関連物質受容体であるパターン認識受容体およびその関連遺伝子が多く報告されています。

皮膚科医にもなじみのある IL-36 受容体アンタゴニスト欠損症 (deficiency of the IL-36

\* Noriki FUJIMOTO, 滋賀医科大学医学部附属病院, 皮膚科, 教授

**Key words** 自己炎症性疾患, 家族性地中海熱, 周期熱, インフラマソーム

表 1 狭義と広義の自己炎症性疾患

A) 狭義の自己炎症性疾患	家族性地中海熱 クリオピリン関連周期熱症候群 Muckle-Wells 症候群 TNF 受容体関連周期熱症候群 メバロン酸キナーゼ欠損症 Blau 症候群 PAPA 症候群 中條-西村症候群 Majeed 症候群 NLRP12 関連周期熱症候群 IL-1 受容体アンタゴニスト欠損症 IL-36 受容体アンタゴニスト欠損症 フォスフォリパーゼ C $\gamma$ 2 関連抗体欠損・免疫異常症
B) 広義の自己炎症性疾患	全身型若年性特発性関節炎 周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・リンパ節炎症候群 (PFAPA) 成人 Still 病 Behçet 病 痛風 偽痛風 Schnitzler 症候群 2 型糖尿病 慢性再発性多発性骨髄炎

receptor antagonist, 以下 DITRA) も、この狭義の自己炎症性疾患に含まれます。DITRA については本稿では詳しくは触れませんが、IL-36 受容体アンタゴニスト (IL-36Ra) の遺伝子 (*IL-36RN* 遺伝子) の機能欠損変異を背景として引き起こされる疾患です。*IL-36RN* 遺伝子の変異は、当初は家族性膿疱性乾癬の原因遺伝子として報告されましたが、DITRA には尋常性乾癬を伴わない膿疱性乾癬、疱疹状膿疱疹、急性汎発性発疹性膿疱症などが含まれます<sup>6)</sup>。

1990 年代後半からさまざまな遺伝性自己炎症性疾患の責任遺伝子が同定され、それに伴い免疫応答の解明もすすんできました。その身近な例としては痛風があげられます。痛風は、後述するように家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever; FMF) など、IL-1 の関与する自己炎症性疾患と関連の深いインフラマソームがその発症機序に深く関わっており、実は広義の自己炎症性疾患と捉えられています。コルヒチンが痛風に効果があるのは皆さんもご存じだと

と思いますが、家族性地中海熱もコルヒチンが奏効します。これは偶然ではなく、機序を知れば納得がいくと思います。広義の自己炎症性疾患には、そのほかに炎症性腸疾患、成人 Still 病、Behçet 病、周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・リンパ節炎症候群 (periodic fever, aphthous, stomatitis, pharyngitis, adenitis syndrome, 以下 PFAPA) などが含まれます (表 1)<sup>5)</sup>。PFAPA はあまり馴染みがないかもしれませんが、発熱を伴うアフタ性口内炎の患者さんを診たときは、Behçet 病とともに鑑別にあげたい疾患です。

自己炎症性疾患は自然免疫系の疾患であり、いわゆる膠原病に代表される自己免疫疾患は獲得免疫系の疾患であると考ええると、自己炎症性疾患と自己免疫疾患は対局にあると捉えられがちです。しかし、遺伝子変異の関与の仕方は疾患により多彩であり、自然免疫と獲得免疫の両方の側面をもつ疾患も多く、自己炎症的な側面と自己免疫的な側面がさまざまな割合で関与していると考えられ、広義に捉えると自己炎症性疾患に含まれる疾患は非常に多いです (図 1)<sup>7)</sup>。このように、皮膚科医にとっても自己炎症性疾患は今や日常診療において無視できない疾患であると考えたほうがよいと思います。われわれは、家族性地中海熱に全身性エリテマトーデスを合併した症例を報告しました<sup>2)</sup>。このような症例は、2019 年当時でも世界で 20 例以上の報告があり、全身性エリテマトーデスという疾患の病因を考えるうえでも非常に興味深いです。

このように、自己炎症性疾患は広く捉えると非常に多くの疾患が含まれますが、inborn errors of immunity の国際分類 (表 2) においては、大別された 10 項目のひとつとして分類されています<sup>8)</sup>。Inborn errors of immunity とは、以前は primary immunodeficiency diseases (原発性免疫不全症) とよばれていた疾患群で、単一の生殖細胞系列遺伝子の病的バリエーションにより感

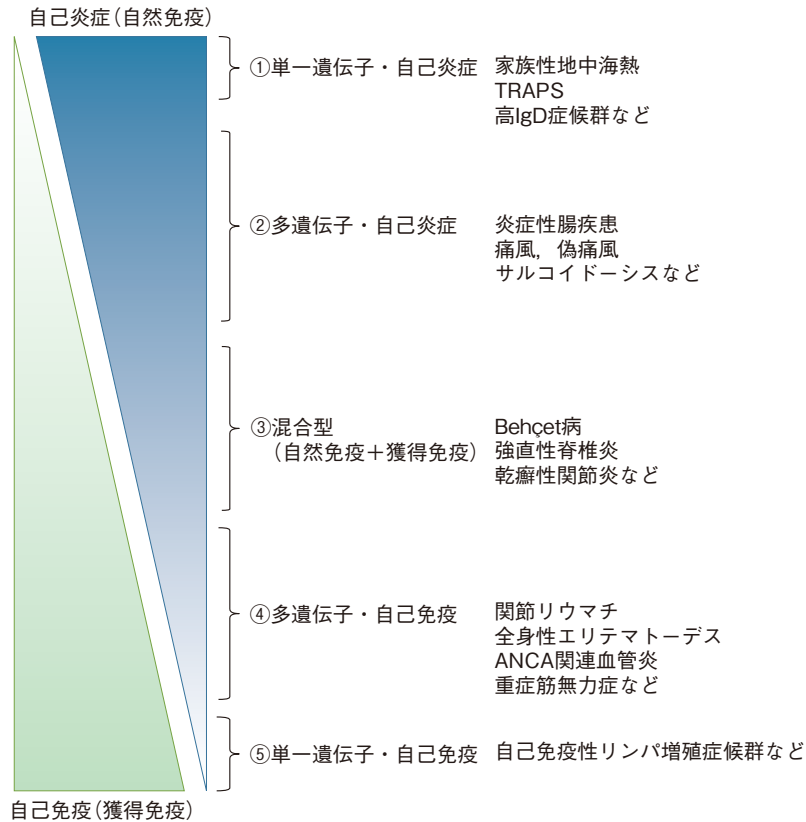


図 1 自己炎症と自己免疫  
(文献 7) より引用改変)

表 2 Inborn errors of immunity の国際分類

- ・細胞性免疫および液性免疫に影響する免疫不全症
- ・関連するもしくは症候性的の特徴を伴う複合免疫不全症
- ・抗体産生不全症
- ・免疫調節不全症
- ・食細胞の数もしくは機能の先天的欠損症
- ・内因性および自然免疫の不全症
- ・自己炎症性疾患
- ・補体欠損症
- ・骨髄不全症
- ・原発性免疫不全症のフェノコピー

染, 自己免疫, 自己炎症, アレルギー, 骨髄機能不全, もしくは悪性腫瘍を生じやすい疾患です。原発性免疫不全症は皮膚科医には関係がないと思われるかもしれませんが, Wiskott-Aldrich 症候群, Netherton 症候群や慢性肉芽腫など, 聞き覚えのある疾患も多く含まれていま

す。次々と新しい責任遺伝子が同定されてきており, 今のところ 485 もの疾患が含まれるようです<sup>8)</sup>が, 今後も増えてくることが予想されます。

③ 自己炎症性疾患の分類

自己炎症性疾患には多くの疾患が含まれるため, おおまかに理解するためには病態や臨床症状により分類する方法について知っておくといいかと思います。病態では, 表 3 に示すようにインフラマソームパチーと IL-1 ファミリー関連, Type I インターフェロノパチー, NF-κB 異常 and/or TNF 活性異常, その他, に分類できます<sup>9)</sup>。すなわち, IL-1 ファミリーが関連する疾患, IFN-α などの I 型 IFN が関連する疾患, NF-κB の異常や TNF が関連する疾患, そ

表 3 病態による自己炎症性疾患の分類

病態	機序	疾患名
インフラマソームパッチーと IL-1 ファミリー関連	パイリン活性化 クリオピリン活性化 NLRP4 活性化 NLRP12 活性化 NLRP1 活性化  受容体アンタゴニスト欠損	家族性地中海熱, メバロン酸キナーゼ欠損症, PAPA 症候群など クリオピリン関連周期性熱症候群 Autoinflammation with infantile enterocolitis 家族性寒冷自己炎症症候群 NLRP1-associated autoinflammation with arthritis and dyskeratosis IL-1 受容体アンタゴニスト欠損症など
Type I インターフェロノパッチー	核酸代謝障害 核酸センサー異常 プロテアソーム機能異常 IFN シグナル異常 その他	Aicardi-Goutières 症候群, Monogenic SLE 乳児発症 STING 関連血管炎, Singleton-Merton 症候群 中條-西村症候群など AGS-like Spondyloenchondrodysplasia
NF- $\kappa$ B 異常 and/or TNF 活性異常	NF- $\kappa$ B シグナル制御異常 TNF 制御異常	A20 ハプロ不全症など Blau 症候群, TNF 受容体関連周期性症候群, ADA2 欠損症, VEXAS 症候群など
その他		

の他、の 4 群に大別されます。

これらに関してもう少し説明していきます。  
まず始めは、インフラマソームパッチーと IL-1 ファミリー関連の群です。IL-1 に関連する自己炎症性疾患の多くはインフラマソームが関与しており、インフラマソームパッチーとよばれています。インフラマソームが活性化されると、カスパーゼ 1 が IL-1 $\beta$  や IL-18 の前駆体を切断して IL-1 $\beta$  や IL-18 を産生します。この IL-1 $\beta$  や IL-18 の過剰産生が、この群の病態の主体となります。そのため、インフラマソームパッチーでは IL-1 や IL-18 が治療ターゲットとなります。IL-1 ファミリーには IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$ , IL-36 $\gamma$ , IL-36Ra などが含まれますが、IL-1 $\beta$  は家族性地中海熱を含む周期性発熱症候群の多くの疾患と、IL-18 は成人 Still 病と、IL-36Ra は DITRA と深い関連があり、IL-1 ファミリーは多くの自己炎症性疾患の病態に関与しています。

インフラマソームはカスパーゼ 1 を含む細胞内蛋白複合体であり、アダプター蛋白である ASC (apoptosis-associated speck like protein containing a caspase recruitment domain), カスパーゼ 1 前駆体および danger signal を認識

する細胞内レセプターである NLRP1, NLRP3, NLRP4 や AIM2, もしくはパイリンで構成されます。インフラマソームはさまざまな結晶, 細菌, ウイルス核酸などの danger signal の刺激により形成されます<sup>9)</sup>。痛風では、尿酸結晶が NLRP3 インフラマソームを活性化し炎症をおこしますが、インフラマソームの形成において微小管が重要であり、コルヒチンは微小管の機能を阻害するため痛風に効果を示します。家族性地中海熱は、インフラマソームのなかでもパイリンインフラマソームが関与しており、やはり治療にコルヒチンが用いられます。

2 番目の Type I インターフェロノパッチーですが、これは IFN- $\alpha$  を含む 1 型インターフェロン経路の過剰な活性化が病態の主体となる自己炎症性疾患です。機序はさまざまであり、核酸代謝障害、核酸センサー異常、プロテアソーム機能異常、IFN シグナル異常などがあります。治療としては、JAK 阻害薬が候補にあげられています。

3 番目は、NF- $\kappa$ B 異常 and/or TNF 活性異常による群です。機序としては、NF- $\kappa$ B シグナルの制御異常もしくは TNF の制御異常で、治療には TNF 阻害薬が用いられます。

表 4 臨床症状による自己炎症性疾患の分類

分類	代表的な疾患
周期性発熱症候群	家族性地中海熱 メバロン酸キナーゼ欠損症 TNF 受容体関連周期性症候群 周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・リンパ節炎症候群 (PFAPA)
好中球性蕁麻疹を伴う群	クリオピリン関連周期熱症候群
膿疱性皮疹を伴う群	IL-36 受容体アンタゴニスト欠損症 (DITRA) CARD14 関連乾癬 PAPA 症候群 A20 ハプロ不全症 IL-1 受容体アンタゴニスト欠損症 Majeed 症候群
脂肪織炎・脂肪萎縮を伴う群	プロテアソーム関連の自己炎症性疾患 (中條-西村症候群など)
血管障害と網状皮斑を伴う血管炎を示す群	Aicardi-Goutières 症候群 ADA2 欠損症 乳児発症性 STING 関連血管炎 USP18 欠損症 ISG15 欠損症
肉芽腫様皮疹を伴う群	Blau 症候群 フォスフォリパーゼ C $\gamma$ 2 関連抗体欠損・免疫異常症
マクロファージ活性化症候群を伴う群	NLRP4 異常症 LACC1 欠損症
分類不明	

(文献 10) より引用改変)

次に、臨床症状による 8 群の分類を表 4 に示します<sup>10)</sup>。すなわち、周期性発熱症候群、好中球性蕁麻疹を伴う群、膿疱性皮疹を伴う群、脂肪織炎・脂肪萎縮を伴う群、血管障害と網状皮斑を伴う血管炎を示す群、肉芽腫様皮疹を伴う群、マクロファージ活性化症候群を伴う群です。こちらの分類のほうが、病態による分類より皮膚科医にとってはわかりやすいかもしれません。周期性発熱症候群に関しては次の項で述べます。

好中球性蕁麻疹を伴う群には、クリオピリン関連周期熱症候群 (cryopyrin-associated periodic fever ; CAPS) があります。これは、*NLRP3* 遺伝子の変異によりクリオピリン蛋白の変異が生じ、*NLRP3* インフラマソームを介したプロカスペーゼ-1 の活性化により IL-1 $\beta$  が過剰に産生される疾患で、蕁麻疹様発疹、発熱、関節痛、感音性難聴などの症状を呈します。軽症型の家族性寒冷蕁麻疹 (familial cold-

induced autoinflammatory syndrome, 以下 FCAS)、中等症の Muckle-Wells 症候群、重症型の CINCA 症候群/NOMID (chronic infantile neurologic cutaneous, and articular syndrome/neonatal onset multisystem inflammatory disease ; CINCA/NOMID)が含まれます。FCAS では寒冷によって誘発される発疹、関節痛を伴う 12~24 時間持続する発熱を特徴とします。発疹は蕁麻疹様ですが、組織学的には好中球の浸潤が主体です。Muckle-Wells 症候群では、蕁麻疹様皮疹を伴う発熱が 2~3 日持続して数週間の間隔で繰り返します。感音性難聴、腎アミロイドーシスなどを合併するものの、中枢神経症状や骨変形は伴わないとされます。CINCA 症候群では発熱、皮疹、中枢神経系病変、関節症状が乳児期より出現し持続します<sup>11)</sup>。

膿疱性皮疹を伴う群には、DITRA, CARD14 に関連する乾癬, PAPA (pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne) 症候群、



A20 ハプロ不全症などが含まれます。PAPA 症候群は壊疽性膿皮症様病変、囊腫性痤瘡、無菌性関節炎を伴う疾患で、A20 ハプロ不全症は、以前は若年発症 Behçet 病とよばれていた疾患です。脂肪織炎・脂肪萎縮を伴う群には中條-西村症候群などのプロテアソーム関連の自己炎症性疾患が、血管障害と網状皮斑を伴う血管炎を示す群には Aicardi-Goutières 症候群や ADA2 欠損症などが、肉芽腫様皮疹を伴う群には Blau 症候群などが、マクロファージ活性化症候群を伴う群には NLRC4 異常症などが含まれます。これらの疾患に関しては紙面の関係で記載できませんが、いずれも非常にまれではあるものの厚生労働省の指定難病であり、皮膚科医もある程度は知っておくほうがよいと思います。

#### ④ 周期性発熱症候群

周期性発熱症候群には、単一遺伝子異常による疾患として家族性地中海熱、メバロン酸キナーゼ欠損症 (mevalonate kinase deficiency, MKD; 高 IgD 症候群ともよばれます), TNF 受容体関連周期性症候群および非遺伝性の疾患として、PFAPA が含まれます。いずれも周期的な発熱を主症状としますが、発熱の持続期間がそれぞれ違い、随伴症状にも特徴があります。家族性地中海熱は 12~72 時間続く発熱を 1~2 カ月おきに繰り返し、発作時に腹痛や胸背部痛などの漿膜炎や皮疹を随伴します。メバロン酸キナーゼ欠損症では 5~7 日間続く発熱を 2~8 週間間隔で繰り返し、発作時にはしばしば皮疹、腹部症状、関節症状を随伴します。TNF 受容体関連周期性症候群では、5 日以上続く発熱がみられ、移動性の筋痛および皮疹を随伴します。PFAPA では 3~6 日間続く発熱を 3~8 週間間隔で繰り返し、アフタ性口内炎、咽頭痛、頸部リンパ節腫脹を随伴します<sup>10)</sup>。家族性地中海熱、TNF 受容体関連周期性症候群、PFAPA は成人例もまれならずみられます。

#### ⑤ 家族性地中海熱とは

自己炎症性疾患には小児期に発症する非常にまれな疾患が多く含まれていますが、家族性地中海熱は成人発症例もまれではありません。本邦の患者数は 500 人程度とされていますが、実際にはさらに多くの軽症例や未診断例がいて考えられます<sup>12)</sup>。そのため、皮膚科医が日常診療で遭遇する機会があると思いますので、家族性地中海熱に関しては少し詳細に記載したいと思います。

家族性地中海熱は、比較的持続時間の短い周期性発熱と漿膜炎による随伴症状を特徴とする自己炎症性疾患です。突然高熱が出現し典型例では、12~72 時間すれば無治療で解熱します。本邦の患者に多いとされる非典型例では、発熱期間が 1 週間以上続くこともあります<sup>12)</sup>。発熱時に漿膜炎によると思われる腹痛や胸痛などの随伴症状を伴うのがこの疾患の特徴です。典型的には反跳痛や筋性防御などの腹膜刺激症状を伴う腹痛となるため、虫垂炎と誤診されて開腹された例もあるようです。また、漿膜炎以外にも滑膜炎と思われる関節炎による膝や足関節の関節痛もみられます。発熱発作は 1~2 カ月おきにおきることが多いですが、毎週のように繰り返す例から数カ月に 1 回程度の例まで幅広いです。発作のおこる要因としては、女性では月経がもっとも多く、男女を通じて精神的なストレスや疲労が頻度の高い誘因です<sup>13)</sup>。女性では月経時に発作がおこりやすいため、月経による腹痛と考えて病院を受診していない患者さんもいると思われます。

皮疹に関しては、全例ではないものの、丹毒様と形容される比較的境界明瞭な熱感のある浮腫性紅斑が発熱時に出現します。病理組織学的には、真皮の浮腫と血管周囲のリンパ球、好中球の浸潤がみられます。血管炎がみられる例も報告されていますが、真の血管炎ではなく血管

炎様にみえるだけのようです<sup>1)</sup>。浮腫や好中球浸潤が強いと皮疹は Sweet 症候群様にみえるため、Sweet 症候群と診断されているが実は家族性地中海熱である、という患者さんが先生方の病院にもいるかもしれません。

そのほかの症状としては、下痢、心外膜炎、精巣漿膜炎、無菌性髄膜炎などがあげられます。合併症としては、炎症が繰り返されることによる AA アミロイドーシスがあります。本邦ではまれですが予後に大きく関わる合併症であり、罹病期間が長期になれば注意が必要です。

日常診療で測定できる検査所見としては非特異的なものばかりであり、発作時に末梢血白血球数の増加、CRP や血清アミロイド A (SAA) の上昇、赤沈の亢進などの炎症反応がみられ、これらの炎症反応は発作の間欠期には消失します。

家族性地中海熱の責任遺伝子は *MEFV* 遺伝子であり、これはパイリンという蛋白をコードしています。パイリンは、普段は PKN (protein kinase N-1/2) によりリン酸化されて非活性型で存在しますが、細菌の毒素などにより Rho GTPase が不活化されると、PKN が抑制され脱リン酸化され活性型になります。活性型のパイリンは、パイリンインフラマソームを形成して IL-1 $\beta$  を産生します<sup>14)</sup>。

*MEFV* 遺伝子は 16 番染色体の短腕に位置し、10 個のエクソンより構成されています。これまでに 300 種類以上の遺伝子変異が同定されていますが、変異のある場所はエクソン 2, 5, 10 に集中しています。エクソン 10 の変異である M694I, M694V, M680I, V726A などは診断的意義が高く、トルコ人、アラブ人、ユダヤ人、アルメニア人などの地中海沿岸地域では、80～90% の家族性地中海熱患者にエクソン 10 の変異がみられます。エクソン 10 の M694I 変異を保因している患者は、ほとんどの場合典型的な家族性地中海熱の臨床像を示し、コルヒチンの有効性も高いです。一方、本邦においてはエク

リン 10 の変異を認める患者は 20% 程度にすぎず、エクソン 2 の変異である E148Q が 40% 程度と最も多くみられます<sup>15)</sup>。E148Q 変異がみられる家族性地中海熱患者では、発作頻度が低く症状も軽いようです。ただ、この E148Q 変異に関しては、本邦においては健常人でも 20% 程度で認められるため家族性地中海熱における病的意義は明らかではなく、E148Q 変異があることだけで家族性地中海熱と診断するのは困難です<sup>12)</sup>。エクソン 10 の変異に関しては、マクロファージを toxin A と LPS で *in vitro* で刺激した実験において、エクソン 10 の変異である M694I があれば有意に IL-1 $\beta$  の産生が亢進し、その産生亢進はコルヒチンで抑制されることが示されています。この実験系においては、E148Q 変異では IL-1 $\beta$  産生の有意な増加は認めませんでした<sup>16)</sup>。

診断に関しては、厚生労働省の診断基準を参考にするとよいです。もうすぐ改訂されますが、2022 年 10 月現在の本邦における家族性地中海熱の診断基準を表 5 に示します<sup>17)</sup>。臨床症状のみでも診断は可能ですが、*MEFV* 遺伝子の遺伝子検査は診断の助けになります。臨床症状が非典型であっても、エクソン 10 の変異があれば家族性地中海熱の典型例と診断できます。また、E148Q などのエクソン 10 以外の変異の有無にかかわらず、コルヒチンの投与で反応があれば家族性地中海熱の非典型例と診断できます。*MEFV* 遺伝子の遺伝子検査は保険適用があり、かずさ DNA 研究所 (木更津市) に依頼して血液を送付すれば検査を施行してもらえます。しかし、施設要件が設定されており遺伝カウンセリング体制も必要ですので、クリニックからでは依頼しにくいかもしれません。

## ⑥ 家族性地中海熱の治療

第一選択薬はコルヒチンであり、家族性地中海熱に保険適用もあります。作用機序として

表 5 家族性地中海熱の診断基準

1. 臨床所見
① 必須項目：12～72 時間続く 38℃以上の発熱を 3 回以上繰り返す。発熱時には、CRP や血清アミロイド A (SAA) などの炎症検査所見の著明な上昇を認める。発作間欠期にはこれらが消失する。
② 補助項目
i) 発熱時の随伴症状として以下のいずれかを認める。
a. 非限局性の腹膜炎による腹痛
b. 胸膜炎による胸背部痛
c. 関節炎
d. 心膜炎
e. 精巣漿膜炎
f. 髄膜炎による頭痛
ii) コルヒチンの予防内服によって発作が消失あるいは軽減する。
2. <i>MEFV</i> 遺伝子解析
1) 臨床所見で必須項目と補助項目のいずれか 1 項目以上を認める場合に、臨床的に FMF 典型例と診断する。
2) 繰り返す発熱のみ、あるいは補助項目のどれか 1 項目以上を有するなど非典型的な症状を示す症例については、 <i>MEFV</i> 遺伝子の解析を行い、以下の場合に FMF あるいは FMF 非典型例と診断する。
a) エクソン 10 の変異 (M694I, M680I, M694V, V726A) (ヘテロの変異を含む) を認めた場合には、FMF と診断する。
b) エクソン 10 以外の変異 (E84K, E148Q, L110P-E148Q, P369S-R408Q, R202Q, G304R, S503C) (ヘテロの変異を含む) を認め、コルヒチンの診断的投与で反応があった場合には FMF 非典型例とする。
c) 変異がないが、コルヒチンの診断的投与で反応があった場合には FMF 非典型例とする。
FMF：家族性地中海熱
(文献 17) より引用改変)

は、微小管の重合を抑えることによるパイリンインフラマソームの形成抑制であるといわれています。コルヒチンは発熱発作時に内服しても効果は限定的で、内服していると熱が出ない状態を有効と判断します。成人であれば 0.5 mg/日で開始し、発作が予防できる量まで可能であれば 2 mg/日程度まで増量します。副作用は、下痢、嘔吐、腹痛などの消化器症状が多く、ほかに血球減少、脱毛などであり、これらの副作用のために十分な増量ができないことも多いです。コルヒチン不応や不耐の場合には、ヒト型抗ヒト IL-1β モノクローナル抗体であるカナキヌマブも保険適用があり使用を検討します。

## 7 おわりに

本講義では、自己炎症性疾患およびそのなかでも比較的頻度の高い家族性地中海熱を中心に概略してきました。今まで自己炎症性疾患に興味がなかった皮膚科医が、少しでも自己炎症性疾患に興味をもってくれたら幸いです。また、長い間どこの病院に行っても診断がつかず諦めていた患者さんが、皮膚科を受診して診断され

治療により QOL が改善されるようなことが増えていくことを願っています。

## 文 献

- 1) Takahashi T et al : J Eur Acad Dermatol Venereol, **30** : e129-e131, 2016
- 2) Kokubu H et al : Acta Derm Venereol, **99** : 822-823, 2019
- 3) Akiyama M et al : J Dermatol Sci, **90** : 105-111, 2018
- 4) McDermott MF et al : Cell, **97** : 133-144, 1999
- 5) 西小森隆太ほか：臨リウマチ, **26** : 79-87, 2014
- 6) 杉浦一充：藤田学園医会誌, **43** : 1473-1507, 2019
- 7) McGonagle D, McDermott MF : PLoS Med, **3** : e297, 2016
- 8) Tangye SG et al : J Clin Immunol, **42** : 1473-1507, 2022
- 9) Nigrovic PA et al : J Allergy Clin Immunol, **146** : 925-937, 2020
- 10) 井上祐三朗：アレレルギー, **71** : 279-284, 2022
- 11) 藤本徳毅：皮膚科, **2** : 287-290, 2022
- 12) 岸田 大ほか：信州医誌, **67** : 229-240, 2019
- 13) Kishida D et al : Clin Exp Rheumatol, **127** : 76-79, 2020
- 14) Gao W et al : Proc Natl Acad Sci USA, **113** : E4857-4866, 2016
- 15) Kishida D et al : Arthritis Res Ther, **16** : 439, 2014
- 16) Shiba T et al : J Allergy Clin Immunol, **144** : 1438-1441.e12, 2019
- 17) 自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準, 重症度分類, 診療ガイドライン確立に関する研究, 平成 26 年度 総括研究報告書：厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業, 2015, 37-38 頁