

## 108 TNF 受容体関連周期性症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

近年、国内外で注目されている自己炎症性症候群の一つであり、発熱、皮疹、筋肉痛、関節痛、漿膜炎などを繰り返し、時にアミロイドーシスを合併する事もある疾患である。TNF 受容体1型 (*TNFRSF1A*) を責任遺伝子とするが、詳しい病態は解明されていない。全身型若年性特発性関節炎や成人発症スチル病と症状が類似しており、鑑別が重要となる。

#### 2. 原因

1999年に責任遺伝子としてTNF受容体1型が同定された。常染色体優性遺伝形式をとるものの、本疾患の浸透率は70~80%であり、家系内に同一変異を有しながらも無症状のものが存在し、重症度のばらつきも認められる。このため、家族歴が明らかでないということのみで本症を否定できないことを留意する必要がある。

#### 3. 症状

典型例は幼児期に発症し、3日間から数週間と比較的長い期間にわたる発熱発作を平均5~6週間の間隔で繰り返す。随伴症状として筋肉痛、結膜炎や眼周囲の浮腫などの眼症状、腹痛などの消化器症状、皮膚症状などがみられる。皮膚症状では、圧痛、熱感を伴う体幹部や四肢の紅斑が多く、筋肉痛の部位に一致して出現し、遠心性に移動するのが典型的とされる。

#### 4. 治療法

発作早期にプレドニゾロン(PSL)を開始し、症状をみながら減量して7~10日間で終了する方法が推奨されている。しかし、発作を繰り返すごとにPSLの効果が減弱し、増量が必要となる症例や依存状態となる症例が報告されている。また、非ステロイド抗炎症剤(NSAIDs)は発熱、疼痛の緩和に一定の効果が期待される。難治性症例に対し、抗TNF製剤(エタネルセプト)やアナキンラ及びカナキヌマブによる発作の消失例が報告されている。

#### 5. 予後

最も重要な合併症はアミロイドーシスであり、約15%に認められる。その他、筋膜炎、心外膜炎、血管炎、多発性硬化症などの合併が報告されている。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

100人未満(研究班による)

#### 2. 発病の機構

不明(*TNFRSF1A* 遺伝子異常が示唆されている。)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(根本的治療法なし。)

4. 長期の療養

必要(数週間から数年の周期で症状を繰り返す。)

5. 診断基準

あり(研究班が作成する診断基準)

6. 重症度分類

研究班作成のものを用い、重症例を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「自己炎症性疾患とその類縁疾患における、移行期医療を含めた診療体制整備、患者登録推進、全国疫学調査に基づく診療ガイドライン構築に関する研究」

研究代表者 久留米大学 西小森隆太

令和9年4月適用開始予定

## <診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

### OTRAPS (TNF 受容体関連周期性症候群) 診断基準

#### A. 臨床所見

##### ・必須項目

6か月以上反復する以下のいずれかの炎症症候の存在(いくつかの症状が同時に見られることが一般的)

- (1) 発熱
- (2) 腹痛
- (3) 筋痛(移動性)
- (4) 皮疹(筋痛に伴う紅斑様皮疹)
- (5) 結膜炎・眼窩周囲浮腫
- (6) 胸痛
- (7) 関節痛、あるいは単関節滑膜炎

##### ・補助項目 1

以下の 3 項目のうち 2 つ以上を満たす

- 1) 家族歴あり
- 2) 20 歳未満の発症
- 3) 症状が平均5日以上持続(症状は変化する。)

##### ・補助項目 2

全身型若年性特発性関節炎、あるいは成人発症スチル病として治療されているが持続する関節炎がなく、かつ再燃を繰り返す\*1

#### B. 遺伝学的検査

- 1) *TNFRSF1A* に疾患関連遺伝子変異\*2を認める
- 2) *TNFRSF1A* に疾患関連性が不明な稀な変異がある(SNPsは該当しない)

#### C. 鑑別診断

若年性特発性関節炎、成人発症スチル病、クリオピリン関連周期熱症候群(Cryopyrin-associated periodic syndrome)、高 IgD 症候群(Hyper IgD syndrome:HIDS)／メバロン酸キナーゼ欠損症(Mevalonate kinase deficiency:MKD)、家族性地中海熱、PFAPA 症候群(periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome:周期性発熱、アフタ性口内炎、咽頭炎、リンパ節症候群)

#### D. 診断のカテゴリー

Definite: A の必須項目を 1 つ以上認め、かつ補助項目 1 あるいは補助項目 2 を満たし、かつ B の 1) を満たす場合

Probable: A の必須項目を 1 つ以上認め、かつ補助項目 1 あるいは補助項目 2 を満たし、かつ B の 2) と C の鑑別疾患を除外できる場合

#### E. 参考事項

・TRAPS の発熱は 5～7 日以上持続することが多く、熱型は通常弛張熱である。

\*1 カナキマブは TRAPS に対して有効性が認められ、本邦で保険適用となっている。全身型若年性特発性関節炎等の診断でカナキマブ投与例では TRAPS が見逃される可能性が存在する。

\*2 疾患関連変異とは疾患関連性が確定された変異をさす。

#### <重症度分類>

重症例を対象とする。

1 もしくは 2 を重症とする。

#### 1. 各項目の加算にて 3 点以上

	2 点	1 点	0 点
5 日以上連続する発熱 (38 度以上)	年 2 回以上	年 1 回	なし
関節痛 (発作時)		あり	なし
腹痛 (発作時)		あり	なし
筋痛 (発作時)		あり	なし
皮疹 (発作時)		あり	なし
発作時 CRP 2 mg/dL 以上		あり	なし
プレドニゾン 0.4mg/kg/日を治療に要する		あり	なし

0～8 点で 3 点以上を重症とする

#### 2. AA アミロイドーシスの合併

##### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない (ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。)

2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近 6 か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。