

症例報告

皮疹と発熱を欠き、亜急性に認知機能低下を来したクリオピリン関連周期熱症候群の1例

種田 朝音¹⁾, 高橋 瑞喜¹⁾, 梅田 麻衣子¹⁾, 梅田 能生¹⁾, 小宅 睦郎¹⁾, 西小森 隆太²⁾, 藤田 信也^{1)*}

1) 長岡赤十字病院神経内科

2) 久留米大学医学部小児科

要旨: 症例は大学卒の54歳男性。てんかんで通院中だったが、2年前から認知機能が急速に低下し入院した。発熱・皮疹はなく、難聴、高度の認知機能低下とパーキンソニズムを認めた。炎症反応と脳脊髄液のIL-6上昇を伴う細胞増多があり、頭部MRIでびまん性の脳萎縮を認めた。若年性関節リウマチと無菌性髄膜炎の既往があり、感音性難聴の家族歴から自己炎症性疾患を疑った。NLRP3遺伝子に変異を認め、クリオピリン関連周期熱症候群(cryopyrin-associated periodic syndrome, 以下CAPSと略記)と診断した。本例は、反復する発熱や蕁麻疹様皮疹を認めないCAPSで、若年性認知症の鑑別に重要と考えられた。

Key words: クリオピリン関連周期熱症候群, 認知症, 慢性髄膜炎, 家族性感音性難聴, パーキンソニズム

はじめに

クリオピリン関連周期熱症候群(cryopyrin-associated periodic syndrome, 以下CAPSと略記)は、炎症性サイトカインであるIL-1 β の過剰産生を病態とする、稀な自己炎症性疾患である。乳児期から持続性の炎症所見を呈し、発熱、蕁麻疹様皮疹、関節炎、難聴、慢性髄膜炎などが主症状として知られている¹⁾。今回我々は、発熱や皮疹を欠き、てんかんと若年性認知症の診断で経過観察されていたCAPSの症例を経験した。CAPSは、早期にIL-1 β 阻害薬を開始することにより不可逆的な臓器障害を回避できる可能性があり、若年性認知症の鑑別疾患として重要と考え報告する。

症 例

患者: 54歳, 男性

主訴: 認知機能低下

既往歴: 6歳時若年性関節リウマチ, 15歳頃から両側感音性難聴, 27歳時無菌性髄膜炎の既往があり, 34歳時からてんかんで通院治療を受けていた。

家族歴: 母, 叔母, 従姉妹, 母方の祖母とその同胞らに難聴あり。従姉妹, 従甥にてんかんの既往あり。23歳の従姪はベーチェット病の診断で他院に通院中 (Fig. 1)。

生活歴: 独身。父と2人暮らし。大学卒業後、塾講師など職を経て、初診時は物流会社で軽作業に従事していた。

現病歴: 34歳時に複数回の強直間代発作を生じ、以降脳神経外科でゾニサミド200mgを継続されていた。52歳頃から、無

断欠勤、突然の退職、父の口座から大金を引き出しネットショッピングに浪費するなどの異常行動が見られるようになった。自損事故を複数回起こした。53歳時、定期受診で服装の乱れや言動の異常に気付かれ、認知機能低下の精査目的に神経内科外来に紹介された。初診時、るい瘦を認め、手の振りは少ないものの独歩で、パーキンソニズムはめだたなかった。高度の両側難聴があり補聴器を装着していた。実母にも認知機能低下や難聴があり、糖尿病、房室ブロックで治療を受けており心不全で死亡していることが判明した。症状と家族歴からミトコンドリア病を鑑別に挙げ外来で精査を進めていたが、54歳時、信号無視をして道路を横断し車にはねられ、精査加療のため入院となった。

入院時現症: 身長165cm, 体重47kg, BMI17.3, 体温36.3°C, 心拍数60/分, 血圧97/51mmHg。四肢体幹に皮疹はなく、関節炎も認めなかった。その他、一般的身体所見に特記すべきことはなかった。神経学的には、意識は清明で、改訂長谷川式知能評価スケール(HDS-R)は5点、前頭葉機能バッテリー(FAB)は4点と著明に低下していたが、認知機能低下についての病識はなかった。脳神経系では、両側瞳孔が1mm未満に縮小していた。両側感音性難聴があり、補聴器なしでは会話が可能でなかった。運動系では、四肢に筋力低下や筋萎縮はなく、腱反射は正常だった。両側肘と手関節に中等度の筋固縮を認め、動作は緩慢であった。振戦は認めなかったが、外来受診時には見られなかった。小歩、すり足歩行、軽度の体幹失調を認めた。感覚系、自律神経系に異常はなかった。

検査所見: 入院時の血液検査で、CRP16.4mg/dlと炎症所見を認めた。白血球13,270/ μ l, 好中球86.4%と増多しており、

(Received December 8, 2023; Accepted January 29, 2024; Published online in J-STAGE on May 25, 2024)

This article is available in Japanese with an abstract in English at www.jstage.jst.go.jp/browse/clinicalneuroi.

©2024 Japanese Society of Neurology



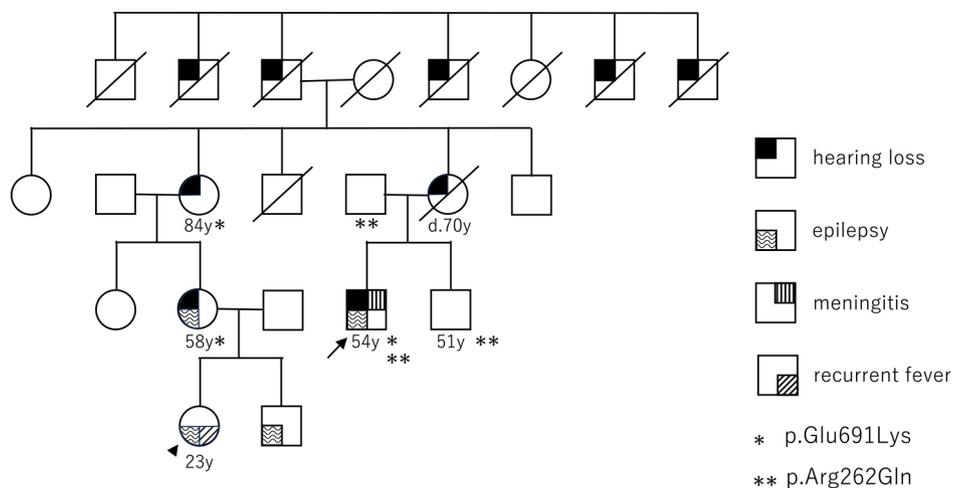


Fig. 1 Family tree.

The arrow indicates the patient. The mother’s family had an autosomal dominant form of hearing loss. Of the two mutations detected in the patient, the p.Glu691Lys mutation was detected in the aunt with hearing loss, and a cousin with hearing loss and epilepsy (*). The cousin’s 23-year-old daughter had been visiting a hospital for neuro-Behçet’s disease (arrowhead). The mutation p.Arg262Gln was detected in the asymptomatic father and brother (**).

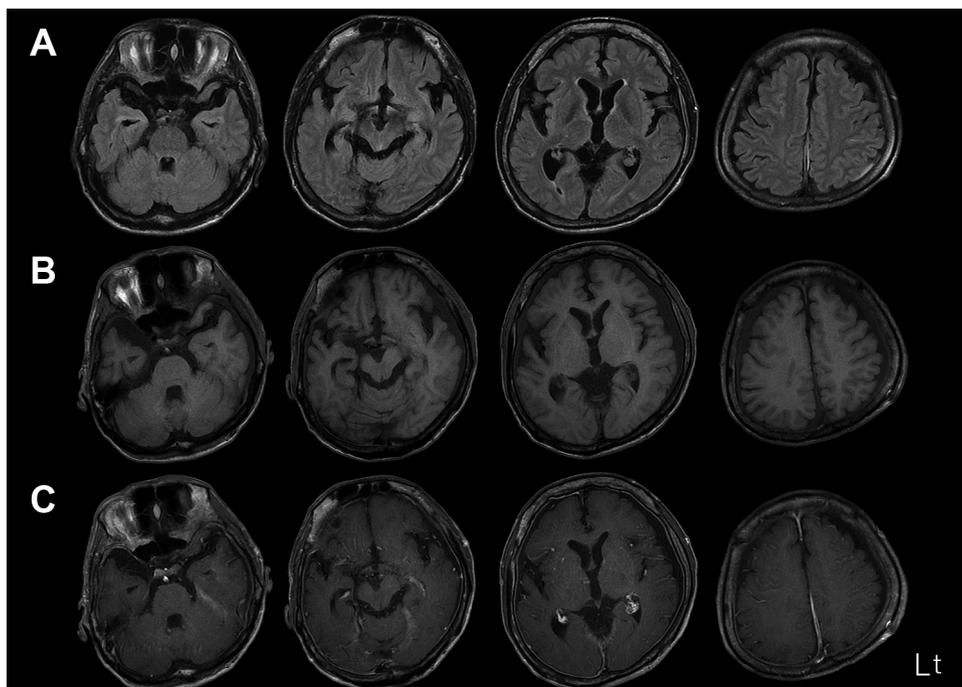


Fig. 2 Brain MRI images.

Axial FLAIR (1.5 T; TR 9,000 ms, TE 141 ms) (A) and T₁ (TR 540 ms, TE 12 ms) (B) imaging show severe brain atrophy for age. Gd-enhanced T₁ imaging (TR 540 ms, TE 12 ms) (C) shows meningeal enhancement.

Hb 11.5 g/dl であった。肝機能・腎機能は正常で、電解質異常はなかった。Alb 2.7 mg/dl と低値で、血糖 119 mg/dl、HbA1c 6.3% であった。抗核抗体、リウマトイド因子は検出されなかった。脳脊髄液検査では、細胞数 53/μl (単核球 35/μl、多形核球 18/μl)、糖 68 mg/dl、蛋白 152 mg/dl、IgG index 0.75、IL-6 307 pg/ml であった。頭部 MRI では、年齢に比して高度な全脳萎縮を認めた (Fig. 2A, B)。ガドリニウム造影では、髄膜炎に

伴う軟膜の軽度増強効果を認めたが、脳実質には異常信号を認めなかった (Fig. 2C)。ドパミントランスポーターシンチグラフィ (DAT スキャン) では、両側線条体に顕著な取り込み低下を認めた (Fig. 3)。¹²³I-メタヨードベンジルグアニジン (MIBG) 心筋シンチグラフィでは、early H/M 2.75、delay H/M 3.03 と H/M 比の低下を認めなかった。

入院後経過：当初疑っていたミトコンドリア病は、遺伝子点

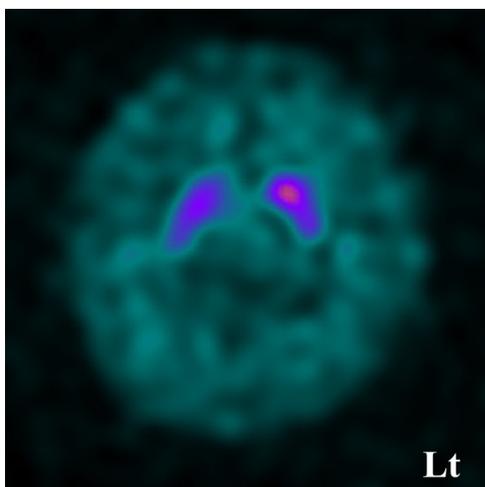


Fig. 3 DAT scan image.

Striatal dopamine transporter (DAT) density evaluated using I123-FP-CIT shows moderately reduced DAT density, SBR (specific binding ratio) Rt = 2.54, Lt = 3.27.

変異スクリーニング検査で変異を指摘されなかった。脳脊髄液の細胞数増多と髄膜の増強効果、高度な脳萎縮から、病態は慢性髄膜炎と考えた。脳脊髄液 IL-6 の上昇から、神経ペーチェット病を鑑別に挙げ HLA 型を検査したが、HLA-B51, HLA-A26 は陰性だった。濃厚な難聴の家族歴から、遺伝性疾患を考え病歴を詳しく調べたところ、6 歳時に若年性関節リウマチ、27 歳時に無菌性髄膜炎の既往があることが判明した。以上から、自己炎症性疾患を疑い、かずさ DNA 研究所に遺伝子検査を依頼し、*NLRP3* 遺伝子に二つのミスセンス変異 (p.Arg262Gln ヘテロおよび p.Glu691Lys ヘテロ) が同定された。2 回のステロイドパルス療法をおこない、プレドニゾン 30 mg/day で後療法を開始したところ、CRP 0.9 mg/dl、脳脊髄液細胞数 16/μl と低下し、さらに HDS-R 28 点、FAB 10 点と認知機能も大幅に改善した。抗パーキンソン病薬の投与はおこなわず、リハビリのみで無動・筋固縮や体幹失調は消失し、歩行も改善して外来初診時の状態に戻った。自宅退院となったが、プレドニゾンの急薬により髄膜炎の再燃を繰り返す、その都度入院しステロイドパルスをおこなった。入院中は、株取引や高額ネットショッピングがやめられないなど脱抑制の傾向がめだつた。自宅での生活は困難と判断し、転院を経て障害者施設に入所した。現在はプレドニゾン 15 mg/day を継続し再燃なく経過しており、今後 IL-1β 阻害薬を開始する予定である。

考 察

本例は、亜急性に進行した認知機能低下を主訴に神経内科を受診し、詳細な既往歴・家族歴の聴取により診断に至った CAPS の症例である。CAPS に典型的な皮疹や発熱を欠き、認知機能低下、てんかん、パーキンソニズムなどの中枢神経症状が前景に立った点が特異であった。鑑別疾患として、難聴や認知症、軽い瘦からミトコンドリア病、パーキンソニズムや DAT スキャンの所見からパーキンソン症候群など、神経変性疾患を考えた。

さらに、慢性髄膜炎や高度な脳萎縮から神経ペーチェット病を疑ったが、いずれも追加検査で否定された。

CAPS は、自然免疫系の異常で全身性の炎症が生じる自己炎症症候群に含まれる、常染色体顕性 (優性) 遺伝疾患である。*NLRP3* 遺伝子にコードされるクリオピリンの機能異常による、炎症性サイトカイン IL-1β の恒常的な産生増加を病態とし、重症度により家族性寒冷自己炎症症候群 (familial cold autoinflammatory syndrome: FCAS)、Muckle-Wells 症候群 (Muckle-Wells syndrome: MWS)、新生児期発症多臓器炎症性疾患 (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) に分類される²⁾。発症頻度は 100 万人に 2.7 から 5.5 人とされ²⁾、本邦では指定難病となっていて、推定患者数は 100 人程度である³⁾。検査異常として CRP や血清アミロイド A 蛋白 (serum amyloid A: SAA) の上昇を認めるほか、主な症候として、発熱、蕁麻疹様皮疹、筋痛、関節炎、感音性難聴、無菌性髄膜炎、骨異常が知られている。特に発熱と皮疹が最も頻度の高い症候と言われており、発熱は 84%、皮疹は 97%に見られるという報告もある⁴⁾。一方、CAPS ではこれまで多くの疾患関連遺伝子変異が報告されているが、変異ごとに症候の頻度には差があり、変異の種類によっては、稀ながら本例のように発熱や皮疹などの自己炎症症候群として典型的な症候を欠く可能性がある⁵⁾。

本例では *NLRP3* 遺伝子の p.Arg262Gln と p.Glu691Lys の二つのミスセンス変異が特定された。本人の父、弟、母方の叔母、従妹の 4 人について、この二つの変異の有無を調べたところ、全員にいずれかの変異が検出された (Fig. 1*, **). 難聴のある母方の叔母と難聴とてんかんがある母方の従姉で検出された p.Glu691Lys 変異 (Fig. 1*) は、既報にはない変異であるが、CAPS で疾患関連性の報告されている変異の集積する位置に存在することから、疾患関連変異であることが強く疑われる。23 歳の母方の従姉の娘 (従姪) は、神経ペーチェット病の診断で通院中であると判明したが (Fig. 1 矢頭)、繰り返す発熱やてんかん発作は、p.Glu691Lys 変異による CAPS の症状である可能性が高い。一方、父親と弟で検出された p.Arg262Gln の変異 (Fig. 1**) の報告はあるが、*NLRP3* インフラマソーム活性化への影響が確認されておらず、疾患関連性は証明されていない。しかしながら、p.Arg262Trp, p.Arg262Pro, p.Arg262Leu の変異は疾患関連性が報告されており⁶⁾、本変異も病態に関与していると思われる。父親と弟が発症していないことから、病原性の弱い変異であることが予想されるが、本例は母方の家系で検出された p.Glu691Lys 変異との複合ヘテロ接合性変異によって症状が重症化したと考えられる。

CAPS の最重症型である NOMID/CINCA 症候群では中枢神経症状を認め、慢性反復性無菌性髄膜炎、頭痛や嘔吐などの髄膜刺激症状、片頭痛、痙攣、下肢の痙性、一過性片麻痺、水頭症、精神運動発達遅滞などが報告されており、その他、感音性難聴や眼科的異常 (視神経乳頭浮腫、結膜炎、ぶどう膜炎) が見られることがある⁷⁾。一方、本例で見られたパーキンソニズムや体幹失調の報告は、我々が渉猟した限り見つからなかった。MIBG 心筋シンチグラフィで集積低下を認めず背景病理はタウ

オパチーと予想されるが、単なる神経変性疾患の合併とするには患者は若年であり、またステロイド治療後に症状が改善していることから、本例のパーキンソニズムや体幹失調は CAPS の病態と関連がある可能性がある。

本例のように発熱や皮疹といった自己炎症疾患らしい症状がなく、中枢神経症状がめだつ CAPS は、神経内科を最初に受診する可能性がある。発作期に受診した場合、無菌性髄膜炎や血液検査での炎症所見、ぶどう膜炎など、共通する症候が多い神経ペーチェット病が疑われるかもしれない。間欠期の非特異的な症候のみでは何らかの神経変性疾患として長期間経過観察され、治療介入が遅れ、高次脳機能障害などの障害が後遺する恐れがある。CAPS に対しては IL-1 β 阻害薬が有効であり⁹⁾、神経内科医も本疾患について熟知しておくことで早期診断・治療に結びつき、不可逆的な臓器障害を回避できる可能性がある。

文 献

- 1) Kuemmerle-Deschner JB, Ozen S, Tyrrell PN, et al. Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Ann Rheum Dis* 2017;76:942-947.
- 2) Welzel T, Kuemmerle-Deschner JB. Diagnosis and management of the cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS): what do we know today? *J Clin Med* 2021;10:128.
- 3) 難病情報センター. クリオピリン関連周期熱症候群 [Internet]. 厚生労働省; 2022 Mar. [cited 2023 Jan 9]. Available from: <https://www.nanbyou.or.jp/entry/3995>. Japanese.
- 4) Levy R, Gérard L, Kuemmerle-Deschner J, et al. Phenotypic and genotypic characteristics of cryopyrin-associated periodic syndrome: a series of 136 patients from the Eurofever Registry. *Ann Rheum Dis* 2015;74:2043-2049.
- 5) Li C, Tan X, Zhang J, et al. Gene mutations and clinical phenotypes in 15 Chinese children with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Sci China Life Sci* 2017;60:1436-1444.
- 6) Samson JM, Ravindran Menon D, Vaddi PK, et al. Computational modeling of NLRP3 identifies enhanced ATP binding and multimerization in cryopyrin-associated periodic syndromes. *Front Immunol* 2020;11:584364.
- 7) Keddie S, Parker T, Lachmann HJ, et al. Cryopyrin-associated periodic fever syndrome and the nervous system. *Curr Treat Options Neurol* 2018;20:43.
- 8) Mamoudjy N, Maurey H, Marie I, et al. Neurological outcome of patients with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:33.
- 9) Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med* 2009;360:2416-2425.

COI : 著者全員に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

*Corresponding author : 藤田信也

長岡赤十字病院神経内科 (〒 940-2108 新潟県長岡市千秋 2 丁目 297-1)

Cryopyrin-associated periodic fever syndrome (CAPS) presenting as early-onset dementia, lacking typical recurrent fever or skin rash: a case report

Tomone Taneda, M.D.¹⁾, Mizuki Takahashi, M.D.¹⁾, Maiko Umeda, M.D.¹⁾, Yoshitaka Umeda, M.D.¹⁾, Mutsuo Oyake, M.D.¹⁾, Ryuta Nishikomori, M.D.²⁾ and Nobuya Fujita, M.D.¹⁾

1) Department of Neurology, Nagaoka Red Cross Hospital

2) Department of Pediatrics, Kurume University

Abstract: A 54-year-old man with a university degree was admitted to our hospital because of a two-year history of progressive dementia. He had familial sensorineural hearing loss and had been treated for epilepsy since his 30s. On admission, he showed severe dementia and parkinsonism without fever or skin rash. Systemic inflammation was evident, and the CSF cell count and IL-6 level were elevated to 53/ μ l and 307 pg/ml, respectively. Brain MRI demonstrated diffuse brain atrophy. More detailed anamnesis revealed a history of rheumatoid arthritis in childhood and aseptic meningitis in his 20s. Genetic examination for autoinflammatory diseases demonstrated compound heterozygotic mutations in the *NLRP3* gene, causing cryopyrin-associated periodic fever syndrome (CAPS). This case was atypical CAPS presenting as early-onset progressive dementia, without recurrent fever or urticaria-like eruption which are usually seen in this disease.

Key words: cryopyrin-associated periodic fever syndrome (CAPS), dementia, chronic meningitis, familial sensorineural hearing loss, parkinsonism

Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2024;64:413-416

doi: 10.5692/clinicalneurology-001956