

英語タイトル 著者名 雑誌名:巻:頁 日本語タイトル	Favourable effect of TNF-alpha inhibitor (infliximab) on Blau syndrome in monozygotic twins with a de novo CARD15 mutation Milman, N., Andersen, C. B., Hansen, A., Van Overeem Hansen, T., Nielsen, F. C., Fledelius, H., Ahrens, P., Nielsen, O. H. Apmis;114;912-9 de novo 変異 CARD15 変異による Blau 症候群一卵性双生児に対するインフリキシマブの有効性
目的	Blau 症候群に対するインフリキシマブの有効性
研究デザイン	ケースレポート
セッティング	デンマーク. 治療は 2001-2004 年に行われた.
対象者(P)	1986 年出生の白人, 一卵性双生児 2 名. NOD2 p.Arg334Trp ヘテロ変異を有する Blau 症候群患者. 皮膚, 関節, 眼所見あり.
暴露要因(E or I 介入・危険因子 /対照 C)	インフリキシマブ(5 mg/kg, 6 週間毎)をプレドニゾン, MTX 少量パルス療法に追加. プラセボ, コントロールなし.
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	Primary outcome Secondary outcome
結果	<p>双生児 A</p> <p>1 歳より間欠的な微熱と皮膚症状にて発症. 抗結核薬無効であり, サルコイドーシスと診断され, 2.1 歳時より, プレドニゾン内服 12.5 mg/day より開始したところ部分的に症状に効果が見られた. 3.8 歳時にヒドロキシクロキンを開始されてが効果を認めなかった. 6.7 歳時に発熱, 皮疹の増悪, 関節症状が認められ, プレドニゾン 15 mg/day に増量した. 7 歳, MTX 10-12.5 mg/week 開始したところ, プレドニゾンを減量できた. 9.8 歳, ブドウ膜炎発症した. シクロスポリンを 1 年間投与したが効果みられず, 腎障害のため中止, 眼病変の悪化が進行した. 15.3 歳, インフリキシマブ(5 mg/kg)6 週間隔, を MTX17.5 mg/week, プレドニゾン 5 mg/day に併用したところ, 完全寛解眼症状は改善した. その後 20 歳時に非炎症性の軽度の白内障が認められた以外は皮膚や関節に症状なく, 成長発達の正常範囲内にある.</p> <p>双生児 B</p> <p>1.1 歳皮膚症状より発症. 1.7 歳, 皮膚生検で類上皮細胞肉芽腫あり, 抗酸菌感染症と診断され, 抗結核薬治療開始. 無効. このころより関節症状あり. 2.7 歳プレドニゾン内服開始, 部分的に有効. 3.8 歳ヒドロキシクロキンを治療開始したが効果を認めなかった. 6.5 歳時に皮膚病変と関節炎の悪化に対し, プレドニゾンを 15 mg/day にまで増量した. 7 歳, MTX 10-12.5 mg/week 開始したところ, プレドニゾンを減量できた. そのころよりブドウ膜炎発症. 8.5 歳, ブドウ膜炎を発症し, その後間欠的な眼症状と関節炎の悪化が見られており, MTX 30 mg/week にまで増量した. 18 歳, エタネルセプト 50 mg/週を MTX 20 mg/week, プレドニゾン 5 mg/day に併用したが, 感染症の反復のため 3 カ月で中止した. 18.7 歳, インフリキシマブ(5 mg/kg)6 週間隔, を MTX17.5 mg/week, プレドニゾン 5 mg/day に併用したところ, 完全に症状を抑制できた. その後 20 歳の最終観察時点までに症状なく, 成長発達も正常範囲内にあった.</p>
結論	ケースレポート. Blau 症候群一卵性双生児にたいして, プレドニゾン, MTX は部分的な効果が認められ, インフリキシマブ(5 mg/kg, 6 週間隔)はプレドニゾン, MTX に併用することにより, 完全に症状を抑制できた. エタネルセプトは感染症で投与中止となった.
コメント	COI なし.
構造化抄録作成者名	西小森隆太, 河合朋樹

英語タイトル 著者名 雑誌名:巻:頁 日本語タイトル	Clinical and transcriptional response to the long-acting interleukin-1 blocker canakinumab in Blau syndrome-related uveitis Simonini, G., Xu, Z., Caputo, R., De Libero, C., Pagnini, I., Pascual, V., Cimaz, R. Arthritis and Rheumatism;65:513-8 Blau 症候群関連ブドウ膜炎に対するカナキヌマブの臨床的, 発現解析的な効果
目的	Blau 症候群の重症, 治療抵抗性ブドウ膜炎に対するカナキヌマブの治療効果および治療経過中の遺伝子発現プロファイルを報告する.
研究デザイン	ケースレポート
セッティング	イタリア, 2013 年報告
対象者(P)	Blau 症候群(NOD2 p.Arg334Trp ヘテロ変異)患者. 多種類の免疫抑制剤に対して抵抗性のブドウ膜炎を有する.
暴露要因(E or I 介入・危険因子 /対照 C)	ケースレポート
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	Primary outcome Secondary outcome
結果	4 歳時に診断された Blau 症候群(皮疹, 関節炎, ブドウ膜炎あり). 眼病変は点眼薬, ステロイド全身投与で当初コントロールされていたが, 年々, 視力障害が進行しコントロール不能になった. 一方, 関節及び皮膚所見は次第に軽快した. 5 歳時, 両側性全ブドウ膜炎に進展し, MTX で治療したがコントロールできず, ステロイド局所注射, メチルプレドニゾンパルス療法にも関わらず, 病状は進行した. 10 歳時, インフリキシマブ(5-10 mg/kg 4-6 週間隔)開始. 当初有効であったが, 1 年後にはぶどう膜炎が悪化し, 12 歳時, インフリキシマブからアダリムマブ(24 mg/m ² , 2 週間隔)に変更, MTX の増量(15 mg/m ² /week)も行った. しかし眼病変の活動性は続き, MMF, アバタセプトを順次使用したが無効であった. 16 歳時には疾患の炎症を抑制するためにステロイドパルス療法 3 回/月を要する状態であった. 治療効果を期待して, カナキヌマブ(2 mg/kg/4 週)の治療を行った. その後 6 カ月間, 眼病変の再燃を認めず, 副腎皮質ステロイドパルス療法が不要であった. カナキヌマブによる副作用は認めず, 治療中の診察所見, 検査所見も正常であった. 患者カナキヌマブ治療前の末梢血発現解析を行ったところ, 正常人と比べ, 1993 の遺伝子転写物の発現の変化がみられた. これらは, カナキヌマブ投与で正常化した. また発現増加している遺伝子の中では, 自然免疫系関連遺伝子の発現が増強していた. また IL-1 もしくは IL-6 の関連が報告されている sJIA 患者と比較してみると, 大部分が Blau 症候群患者と重複していた.
結論	Blau 症候群の病態として IL-1 の関与が示唆された. 他の治療が無効な場合, 抗 IL-1 抗体のカナキヌマブが有効である可能性がある.
コメント	
構造化抄録作成者名	西小森隆太, 河合朋樹

英語タイトル 著者名	Blau syndrome: cross-sectional data from a multicentre study of clinical, radiological and functional outcomes Rose, C. D., Pans, S., Casteels, I., Anton, J., Bader-Meunier, B., Brissaud, P., Cimaz, R., Espada, G., Fernandez-Martin, J., Hachulla, E., Harjacek, M., Khubchandani, R., Mackensen, F., Merino, R., Naranjo, A., Oliveira-Knupp, S., Pajot, C., Russo, R., Thomee, C., Vastert, S., Wulffraat, N., Arostegui, J. I., Foley, K. P., Bertin, J., Wouters, C. H.
雑誌名;巻:頁 日本語タイトル	Rheumatology (Oxford);54;1008-16 Blau 症候群 臨床的、放射線学的及び ADL 評価についての多施設共同研究の横断的データ
目的	Blau 症候群に対する国際多施設共同前向き研究における関節、ADL、眼所見のベースラインデータを報告する。
研究デザイン	Blau 症候群の関節所見、ADL、眼所見、治療歴、放射線学的データの 3 年間にわたる多施設観察研究。
セッティング	11 カ国 18 センター。Pediatric Granulomatous Arthritis International Registry および PRcS, PRINTO, ACR の小児部門の研究者に参加が招待された。Corresponding author は Leuven 大学所属。
対象者(P) 暴露要因(E or I 介入・危険因子 (対照 C))	Blau 症候群で遺伝子変異が同定された患者 31 名。 観察研究
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	3 カ月以上の治療期間の上で有効、無効を以下の病変ごとに評価(関節炎(1 カ所以上の関節の腫脹がある場合は治療無効) 眼病変(活動性の硝子体炎または活動性網膜炎がある場合は治療無効)その他病変
結果	患者 31 名、男性 12 名、女性 19 名、18 名小児、13 名成人、中央値 16.5 歳。中央値:皮疹、1.1 歳;関節、2 歳;眼、4.4 歳。関節所見は 30/31 に認め、7 名少関節型、23 名多関節型、21/30、活動性関節炎あり、活動関節数中央値 2.81%が関節可動域制限あり、中央値6.53%が関節変形あり、中央値8.8。CHAQ もしくは HAQ による ADL 評価では、41%正常、31%軽度、17%中等度、11%重度障害、48%の患者で全体健康度において中等度から重度の障害があり、43%の患者に中等度から重度の痛みを認める。眼科的評価においては、25/31 に眼所見を認め、24/25 が両側性であった。前部は全員、後部は 72%、中間部は 52%に見られた。36%に活動性前部ブドウ膜炎、64%に活動性硝子体炎、18%に活動性脈絡網膜炎、5%に活動性網膜血管症を認めた。その他、血管もしくは臓器合併症を 16/31 に認めた。治療として、30/31 に全身投与薬が使われ、70% にステロイドに加え免疫抑制剤もしくは生物学的製剤が使用されていた。 ステロイド全身投与は 18/31、MTX17/31、アダリムマブ 12/31、インフリキシマブ4/31、カナキヌマブ 1/31、サリドマイド 1/31、MMF1/31 であった。 関節のコントロール(有効、無効)はそれぞれ、ステロイド(2, 16)、MTX(6, 10)、アダリムマブ(3, 8)、インフリキシマブ(2, 2)、カナキヌマブ(1, 0)、サリドマイド(0, 1)、MMF(0, 1)であった。 眼所見のコントロール(有効、無効)はそれぞれ、ステロイド(1, 14)、MTX(1, 11)、アダリムマブ(1, 10)、インフリキシマブ(1, 3)、カナキヌマブ(0, 1)、サリドマイド(0, 1)、MMF(0, 1)であった。
結論	Blau 症候群は重症の眼、関節病変を伴う。内臓合併症も頻度が高く、生命を脅かす可能性がある。骨変形は診断的な価値があり、NOD2の骨に対するこれまでの未報告の作用が存在するかもしれない。現在知られている治療に抵抗性であり、新規治療薬の開発が期待される。
コメント	現存の治療薬で完全な症状の抑制は難しいことが示唆された。 有効の判定基準が厳しいため、一定の効果がある治療も無効と判定されている可能性がある。 GSK(KPF)の研究者が入っている。GSK から CHW への研究費提供により行われた。
構造化抄録作成者名	西小森隆太、河合朋樹

英語タイトル	A new category of autoinflammatory disease associated with NOD2 gene mutations
著者名	Yao, Q., Zhou, L., Cusumano, P., Bose, N., Piliang, M., Jayakar, B., Su, L. C., Shen, B.
雑誌名:巻:頁	Arthritis research & therapy;13;R148
日本語タイトル	NOD2 変異を伴う新しい自己炎症性疾患
目的	
研究デザイン	
セッティング	
対象者(P)	
暴露要因(E or I 介入・危険因子 /対照 C)	
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	
結果	
結論	
コメント	疾患が Blau 症候群を対象にしていないので、省略する。
構造化抄録作成者名	西小森隆太

英語タイトル	CARD15 mutations in Blau syndrome
著者名	Miceli-Richard, C., Lesage, S., Rybojad, M., Prieur, A. M., Manouvrier-Hanu, S., Hafner, R., Chamailard, M., Zouali, H., Thomas, G., Hugot, J. P.
雑誌名:巻:頁	Nature Genetics;29;19-20
日本語タイトル	Blau 症候群における CARD15 遺伝子変異
目的	Blau 症候群の原因遺伝子探索
研究デザイン	Blau 症候群4家系で、候補遺伝子 CARD15 の調査をおこなった
セッティング	
対象者(P)	
暴露要因(E or I 介入・危険因子 /対照 C)	
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	
結果	
結論	
コメント	Blau 症候群の治療については、検討されていないので省略する。
構造化抄録作成者名	西小森隆太

英語タイトル	Genetic linkage of familial granulomatous inflammatory arthritis, skin rash, and uveitis to chromosome 16
著者名	Tromp, G., Kuivaniemi, H., Raphael, S., Ala-Kokko, L., Christiano, A., Considine, E., Dhulipala, R., Hyland, J., Jokinen, A., Kivirikko, S., Korn, R., Madhathi, S., McCarron, S., Pulkkinen, L., Punnett, H., Shimoya, K., Spotila, L., Tate, A., Williams, C. J.
雑誌名;巻:頁	American Journal of Human Genetics;59; 1097-1107
日本語タイトル	遺伝子連鎖解析にて家族性肉芽腫性関節炎, 皮疹, ブドウ膜炎は染色体16番にマップされた
目的	家族性肉芽腫性関節炎, 皮疹, ブドウ膜炎の遺伝子連鎖解析
研究デザイン	
セッティング	
対象者(P)	
暴露要因(E or I 介入・危険因子/対照 C)	
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	
結果	
結論	
コメント	Blau 症候群の治療については, 検討されていないので省略する.
構造化抄録作成者名	西小森隆太

英語タイトル	Thalidomide dramatically improves the symptoms of early-onset sarcoidosis/blau syndrome: Its possible action and mechanism
著者名	Yasui, K., Yashiro, M., Tsuge, M., Manki, A., Takemoto, K., Yamamoto, M., Morishima, T.
雑誌名:巻:頁	Arthritis and Rheumatism;62; 250-257
日本語タイトル	サリドマイドは若年発症サルコイドーシス/Blau 症候群の症状を劇的に改善する:効果と機序について
目的	病態の機序として NF-κB が関与する Blau 症候群患者にたいして、サリドマイドの有効性を検討する。
研究デザイン	2 例のケーススタディ。多核巨細胞を用いた in vitro の検討あり。
セッティング	日本、岡山大学病院小児科。2008 年に行われた。
対象者(P)	Blau 症候群重症 2 例 患者1 16 歳女性。生後 6 月から認める。弛張熱、皮膚病変、関節炎、骨関節変形、副腎皮質ステロイド(プレドニゾン)、MTX、タクロリムス、インフリキシマブを試されるも CRP 陽性が続いている。3 歳から眼病変が出現し、ほぼ失明状態にある。 患者2 8 歳男児。弛張熱と関節炎があり、9 カ月時に Blau 症候群と診断される。診断時からプレドニゾン内服を開始され、その後 MTX 内服、シクロスポリン内服を追加されたが十分な効果は認めなかった。8 歳の時点で WBC 上昇、CRP 高値、赤沈の亢進が認められ、関節破壊が進行していた。さらに眼病変の発症が認めれていた。
暴露要因(E or I 介入・危険因子/対照 C)	サリドマイド 2 mg/kg/日 を既治療薬に追加投与。必要により増量。コントロールなし。
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	炎症所見 WBC, CRP, 赤沈 関節病変 MMP-3, ACR Pedi 眼病変 眼科診察, 視力検査その他 身長
結果	Blau 症候群(NOD2 p.Asn670Lys)でブドウ膜炎及び視神経乳頭炎による視力低下、CRP 持続陽性である症例に、ステロイド、タクロリムスに追加投与する形で、サリドマイド(2 mg/kg/日)投与開始。CRP が初めて正常化し、視力改善が得られ、関節痛も軽快した。第 2 例(NOD2 p.Cys495Tyr)は関節障害、CRP 持続陽性、視神経乳頭炎あり。ステロイドに追加投与する形でサリドマイド投与(2 mg/kg/日)。CRP が初めて正常化した。使用していたエタネルセプトをいったん中止したところ CRP が再上昇したので、エタネルセプト追加さらにサリドマイドを 3 mg/kg/日に増量した。サリドマイド導入前に-6.2SD の低身長を認めていたが、導入後の半年で 8cm の身長増加を認めた。さらに関節症状の改善を認めた。2 例において、サリドマイドは炎症所見の改善、視力低下の改善(症例1)を認めた。有害事象とくに神経伝導速度への影響は認めなかった。 また in vitro において患者単球からの多核巨細胞形成を検討したところ、サリドマイドは抑制した。
結論	サリドマイド(2 mg/kg/日)は Blau 症候群に有効な治療法かもしれない。
コメント	2 例の Blau 症候群重症例での検討。介入試験であるが、primary endpoint 等の設定はなし。
構造化抄録作成者名	西小森隆太, 河合朋樹

英語タイトル 著者名 雑誌名;巻:頁 日本語タイトル	Blau syndrome (familial granulomatous arthritis, iritis, and rash) in an African-American family Cuesta, I. A., Moore, E. C., Rabah, R., Bawle, E. V. Journal of Clinical Rheumatology; 6; 30-34 アフリカンアメリカンの Blau 症候群の 1 家系
目的	アフリカンアメリカン家系 Blau 症候群 1 家系 3 症例の臨床症状, 合併症, 治療反応性の記述.
研究デザイン	観察研究
セッティング	アメリカ, デトロイト, 2000 年.
対象者(P)	アフリカンアメリカン家系 Blau 症候群 3 名. 症例1 6 歳のアフリカンアメリカン男児 4 歳から関節腫脹で初発 症例2 症例2の弟. 4 歳時に皮疹と関節症状を初発とした. 症例3 症例1, 2の父親. 9 歳から関節腫脹を認め, 14 歳時に皮膚病変, 22 歳時に眼病変を認めており, 左目は失明状態にある.
暴露要因(E or I 介入・危険因子 /対照 C)	ケースレポート
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	
結果	症例1: ナプロキセン無効であり, プレドニゾロン内服(1 mg/kg/日)で皮膚, 関節症状の改善を認めた. プレドニゾロン減量後(0.5 mg/kg/日)に眼病変を発症し, 副腎皮質ステロイド点眼を追加した. プレドニゾロン減量に伴い関節症状が悪化し, MTX を開始したが, 効果を認めず, スルファサラジン追加したがほぼ改善を認めなかった. エタネルセプトを追加したが反応見られず, トリアムシノロンアセトニドの関節注射は効果を認めた. 現状はプレドニゾロン内服(0.25 mg/kg/日), MTX 12.5 mg/m2, ナプロキセン 15 mg/kg/day, スルファサラジン 50mg/kg/day にて疾患は低活動状態で維持されている. 症例2: 症例1の弟. 4歳から関節病変に対し, プレドニゾロン内服(0.6 mg/kg/日)し, さらに MTX 10 mg/m2/week, スルファサラジンを追加したがほぼ改善を認めなかった. エタネルセプトも無効であったが, トリアムシノロンアセトニドの関節注射は効果を認めた. 5 歳時に眼病変を発症し, 副腎皮質ステロイド点眼を投与したが, その後は点眼治療なしで眼病変はコントロールされている. 症例3: 症例1, 2の父親. NSAIDsで治療をうけたのみ. ほぼ無効.
結論	Blau 症候群に対して, NSAIDs, MTX, スルファサラジン, エタネルセプトはほぼ無効であった. ステロイド内服, ステロイド関節注射は関節病変に有効であった. 症例2では眼病変対しては副腎皮質ステロイド点眼が行われ, その後, 眼病変はコントロールされている.
コメント	
構造化抄録作成者名	西小森隆太, 河合朋樹

英語タイトル	Early onset sarcoidosis: Not a benign disease
著者名	Fink, C. W., Cimaz, R.
雑誌名;巻:頁	Journal of Rheumatology; 24; 174-177
日本語タイトル	若年発症サルコイドーシス: 良性疾患ではない
目的	若年発症サルコイドーシスの臨床像, 特に重篤な合併症が存在すること, 若年性特発性関節炎と誤診断される可能性があることを示した.
研究デザイン	観察研究
セッティング	アメリカ, テキサス, 1996年.
対象者(P)	若年発症サルコイドーシス, 6例
暴露要因(E or I 介入・危険因子 /対照 C)	観察研究
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	
結果	若年発症サルコイドーシスの臨床情報. 治療については, ステロイド投与について記載があるが, 有効性については記載がほとんどない.
結論	若年発症サルコイドーシスの特徴として, 発疹, 関節炎, ブドウ膜炎は特徴的である. 9-23年の長期観察にて, 失明(4/6), 発育不良(3/6), 心合併症(2/6), 腎不全(1/6), 死亡(1/6)などの重篤な合併症を認めた. 若年性特発性関節炎との鑑別が, 重篤な合併症, 治療選択という点において, 重要である.
コメント	Blau 症候群の治療については, ほとんど検討されていない.
構造化抄録作成者名	西小森隆太, 河合朋樹

英語タイトル 著者名	Ultrasonographic assessment reveals detailed distribution of synovial inflammation in Blau syndrome Ikeda, K., Kambe, N., Takei, S., Nakano, T., Inoue, Y., Tomiita, M., Oyake, N., Satoh, T., Yamatou, T., Kubota, T., Okafuji, I., Kanazawa, N., Nishikomori, R., Shimojo, N., Matsue, H., Nakajima, H.
雑誌名;巻:頁 日本語タイトル	Arthritis Research and Therapy; 16; R89 超音波検査により, Blau 症候群における滑膜炎の詳細な分布があきらかになった.
目的	Blau 症候群の関節病変を正確に評価し, 同疾患における関節超音波の有用性を評価する.
研究デザイン セッティング	多施設共同コホートに対する横断的研究. 日本, 2014 年
対象者(P) 暴露要因(E or I 介入・危険因子 /対照 C) 主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	NOD2 変異を確認できた Blau 症候群 10 名. 10 症例の 40 関節, 102 滑膜部に対して関節エコーによるグレースケール及びパワードップラー血流シグナルを半定量的に評価する. 年齢を一致させた健常者をコントロール. 2 名の Blau 症候群患者で, インフリキシマブ+MTX, インフリキシマブの追加治療をおこない, 治療前後の関節超音波所見を比べたところ, パワードップラー血流シグナルスコアの改善がみられた. 4 名の MTX+抗 TNF 製剤治療中患者においては(3 例インフリキシマブ, 1 例エタネルセプト)はいずれも軽度の関節超音波所見であった.
結果	
結論 コメント	Blau 症候群の関節病変に対し関節超音波が関節病変の評価に有用であった. また抗 TNF α 製剤+MTX 治療は滑膜炎の改善効果が期待できる. 評価者西小森は著者の 1 人である.
構造化抄録作成者名	西小森隆太, 河合朋樹

英語タイトル	NOD2 gene-associated pediatric granulomatous arthritis: Clinical diversity, novel and recurrent mutations, and evidence of clinical improvement with interleukin-1 blockade in a Spanish cohort
著者名	Arostegui, J. I., Arnal, C., Merino, R., Modesto, C., Carballo, M. A., Moreno, P., Garcia-Consuegra, J., Naranjo, A., Ramos, E., De Paz, P., Rius, J., Plaza, S., Yague, J.
雑誌名;巻:頁	Arthritis and Rheumatism; 56; 3805-3813
日本語タイトル	NOD2 遺伝子関連小児肉芽腫性関節炎:スペインのコホートで、臨床的な多彩さ、新規及び複数検出された NOD2 変異、及び IL-1 阻害薬により臨床的に改善した事の報告。
目的	スペインの Blau 症候群/若年発症サルコイドーシス 9 家系 12 名の臨床データ、治療、遺伝子変異を記述する。
研究デザイン	患者および患者家族から質問形式で、臨床症状、検査所見、治療効果を収集する。
セッティング	スペイン, 2007 年
対象者(P)	スペインの Blau 症候群/若年発症サルコイドーシス 9 家系 12 人
暴露要因(E or I 介入・危険因子/対照 C)	観察研究
主なアウトカム評価(O エンドポイント)	質問形式から収集した臨床症状、検査所見、治療効果
結果	比較的軽症 2 名に対してはそれぞれ MTX および NSAIDs が効果を認めたが、そのほかの症例は副腎皮質ステロイド全身投与(0.1-4 mg/kg/日)にのみ反応した。ただし、一部の関節病変や眼病変に対しては、副腎皮質ステロイド関節内注射(関節病変)、副腎皮質ステロイド点眼、副腎皮質ステロイド結膜下注射、散瞳薬(眼病変)を要した。全身ステロイド投与抵抗性眼病変を呈した 1 名の患者において、末梢血中の IL-1 β が高値であったため、IL-1 阻害剤のアナキンラ+セルセプトが投与され、全身の炎症所見は改善した。ただし、前治療に伴う眼合併症は持続した。
結論	治療においては、軽症例をのぞいて、ステロイド全身投与のみに効果が認められた。 1 名の末梢血 IL-1 β 高値の患者に対してはアナキンラの有効性がしめされ、Blau 症候群の病態における IL-1 β の関与が示唆された。
コメント	
構造化抄録作成者名	西小森隆太, 河合朋樹

英語タイトル	Immunohistochemical evidence of specific iris involvement in blau syndrome
著者名	Paparizos, S. C., Goldstein, D. A., Bouhenni, R. A., Steiner, S., Dunmire, J. J., Edward, D. P.
雑誌名:巻:頁	Ocular Immunology and Inflammation; 20; 471-474
日本語タイトル	Blau 症候群における虹彩病変の免疫組織学的検討
目的	Blau 症候群における虹彩病変の関与について、免疫組織科学的に検討した。
研究デザイン	NOD2 変異を持つ Blau 症候群1名
セッティング	ケースレポート
対象者(P)	
暴露要因(E or I 介入・危険因子 /対照 C)	
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	
結果	
結論	
コメント	Blau 症候群の治療については、検討されていないので省略する。
構造化抄録作成者名	西小森隆太, 河合朋樹

英語タイトル	Etanercept-induced myelopathy in a pediatric case of blau syndrome
著者名	Caracseghi, F., Izquierdo-Blasco, J., Sanchez-Montanez, A., Melendo-Perez, S., Roig-Quilis, M., Modesto, C.
雑誌名;巻:頁	Case Reports in Rheumatology; 2011; 134106
日本語タイトル	Blau 症候群小児例におけるエタネルセプトによる脊髄症
目的	Blau 症候群小児例におけるエタネルセプト投与中に発症した脊髄症の記述
研究デザイン	NOD2 変異を持つ Blau 症候群1名
セッティング	ケースレポート
対象者(P)	Blau 症候群でエタネルセプト, MTX, ステロイドで治療された1患者
暴露要因(E or I 介入・危険因子 /対照 C)	
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	
結果	5 歳時に Blau 症候群と診断された 13 歳の男性。2 歳時に皮膚病変, 関節病変を発症後, MTX, 副腎皮質ステロイドの治療をうけ, 5 歳の診断時よりエタネルセプトを追加され, 疾患コントロールは良好であった。13 歳時に下肢の感覚障害, 膀胱直腸障害, 歩行障害を訴え, MRI にて横断性脊髄炎と診断された。抗 TNF 療法において脊髄炎の合併の報告があることからエタネルセプトを中止し, ステロイドパルス療法, ステロイド後療法(プレドニン換算 1 mg/kg/日)にて軽快, 治癒した。
結論	Blau 症候群の 1 例においてエタネルセプトが疾患コントロールに寄与したが, 横断性脊髄炎の発症に関与した可能性がある。
コメント	
構造化抄録作成者名	西小森隆太, 河合朋樹

英語タイトル	CARD15 Mutations in Familial Granulomatosis Syndromes A Study of the Original Blau Syndrome Kindred and Other Families With Large-Vessel Arteritis and Cranial Neuropathy
著者名	Xiaoju Wang, Helena Kuivaniemi, Gina Bonavita, Lysette Mutkus, Ulrike Mau, Edward Blau, Naohiro Inohara, Gabriel Nunez, Gerard Tromp, and Charlene J. Williams
雑誌名:巻:頁	Arthritis & Rheumatism 2002 Nov;46(11):3041-5
日本語タイトル	家族性肉芽腫性症候群における CARD15 変異. 本来の Blau 症候群家系とその他の大血管炎や脳神経障害を持つ家系の調査.
目的	Blau 症候群や関連する他の肉芽腫性疾患のような, 遺伝性の多臓器肉芽腫症家系において, CARD15 遺伝子を分析すること
研究デザイン	観察研究
セッティング	アメリカ. 2002 年の報告.
対象者(P)	Blau 症候群の 10 家系.
暴露要因(E or I 介入・危険因子/対照 C)	観察研究
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	Primary outcome Secondary outcome
結果	10 家系中 5 家系で, CARD15 にヘテロのミスセンス変異が発見された. 2 家系は R334W, 3 家系は R334Q であった. 健常人コントロール 208 人からは CARD15 の変異は認められなかった.
結論	CARD15 は, Blau 症候群や他の家族性肉芽腫性疾患の重要な原因候補遺伝子であることが示唆された.
コメント	
構造化抄録作成者名	中川権史, 河合朋樹

英語タイトル 著者名 雑誌名:巻:頁 日本語タイトル	Pediatric Granulomatous Arthritis An International Registry Carlos D. Rose, Carine H. Wouters, Silvia Meiorin, Trudy M. Doyle, Michael P. Davey, James T. Rosenbaum, and Tammy M. Martin Arthritis & Rheumatism 2006 Oct;54(10):3337-44 小児肉芽腫性関節炎 国際レジストリ
目的	小児肉芽腫性関節炎(Blau 症候群と若年発症サルコイドーシス)の国際レジストリに登録された患者・家系より, その表現型を分析し, 変異の頻度や種類を解析すること.
研究デザイン	観察研究
セッティング	アメリカ, 2006 年の報告.
対象者(P) 暴露要因(E or I 介入・危険因子 (対照 C))	小児肉芽腫性関節炎(Blau 症候群と若年発症サルコイドーシス)の国際レジストリに, 2005 年の登録開始から 1 年間で登録された患者・家系, 22 家系, 観察研究
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	Primary outcome Secondary outcome
結果	22 家系が登録され, うち 15 家系が古典的な表現型を示した. 15 家系中 9 家系は孤発例で, 6 家系は家族内に複数の罹患者を認めた. これら 15 家系の患者は総数 26 人で, 23 人は白人, 3 人は混血であった. 残る 7 家系は非典型的な症例であり患者は計 8 人であった. 96% の患者で多関節炎を認めた. 眼症状は 22 人の患者で認め, 21 人が両側の罹患, 6 人が緑内障合併, 11 人が白内障合併であった. 古典的な表現型を示した 15 家系中 14 家系からは, CARD15 遺伝子のヘテロ変異が見られた. 変異は R334W, R334Q, E383K, W490L であった. 非典型的な症状の 7 家系からは CARD15 遺伝子変異は見られなかった. 35 人の患者のうち, 18 人が抗 TNF 治療を受けている.
結論	小児肉芽腫性関節炎(Blau 症候群と若年発症サルコイドーシス)患者の解析で, 古典的な症状をもつ患者は全て CARD15 遺伝子に変異を持ち, 非典型的な例は同遺伝子に変異を認めなかった. 本疾患において遺伝子解析は, 組織検査と比べても, 最も効果的な診断手法になるかもしれない.
コメント	
構造化抄録作成者名	中川権史, 河合朋樹

英語タイトル	Preferentially Inflamed Tendon Sheaths in the Swollen but Not Tender Joints in a 5-Year-Old Boy with Blau Syndrome
著者名	Kei Ikeda, PhD, Naotomo Kambe, PhD, Takashi Satoh, MD, Hiroyuki Matsue, PhD, Hiroshi Nakajima, PhD
雑誌名:巻:頁	THE JOURNAL OF PEDIATRICS, 2013;163:1525.
日本語タイトル	Blau 症候群の 5 歳男児の、疼痛を伴わない腫脹した関節において観察された、炎症性の腱鞘
目的	Blau 症候群における滑膜炎所見の詳細を、超音波検査にて解析すること。
研究デザイン	ケースレポート
セッティング	日本、2013 年の報告。
対象者(P)	Blau 症候群の 5 歳男児。手指・手首・足に無痛性の腫脹あり。
暴露要因(E or I 介入・危険因子 /対照 C)	ケースレポート。観察のみの報告。
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	Primary outcome Secondary outcome
結果	上記の Blau 症候群患児の手指・手首・足に超音波検査を行ったところ、パワードップラーシグナルの増強を伴う著明に肥厚した腱鞘を認め、滑液貯留を認めた。それと比して、同じ部位での滑膜には炎症所見は認めない、もしくはわずかであった。
結論	Blau 症候群患者において、エコーにて関節滑膜炎よりも腱鞘滑膜炎が優位であることが示され、今後の病態の理解と関節破壊を予防するための治療戦略の確立に有用と考えられた。
コメント	
構造化抄録作成者名	中川権史, 河合朋樹

英語タイトル 著者名	Adalimumab therapy for refractory childhood uveitis Luciano Bravo-Ljubetic, MD, Jesus Peralta-Calvo, MD, PhD, Susana Noval, MD, PhD, Natalia Pastora-Salvador, MD, Jose Abelairas-Gomez, MD, PhD, and Rosa Merino, MD
雑誌名;巻:頁 日本語タイトル	Journal of AAPOS, 2013 Oct;17(5):456-9 難治性小児ぶどう膜炎に対するアダリムマブ治療
目的	難治性非感染性のぶどう膜炎の小児患者に対し、アダリムマブ治療の効果を報告すること
研究デザイン	後方視的観察研究
セッティング	スペイン. 単施設. 2007-2012 年の研究.
対象者(P)	特発性もしくは JIA 関連の難治性非感染性ぶどう膜炎患者 15 人. 年齢の平均は12 歳(5-17 歳). JIA10 人, 特発性ブドウ膜炎 4 人, Blau 症候群 1 人.
暴露要因(E or I 介入・危険因子 /対照 C)	アダリムマブ皮下注, 2 週毎. 投与量は 40 mg/dose(30kg 以上), 20 mg/dose(30kg未満)もしくは 24 mg/m ² . 3 カ月後に治療効果不十分であれば, 治療間隔を 1 週毎に短縮する. プラセボなし, コントロールなし.
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	Primary outcome Secondary outcome
結果	アダリムマブ治療・フォローアップの期間は平均32カ月, 中央値36カ月. 前房・後房の炎症所見は, 治療時に所見があった14例中, 12例で改善が見られたが, 2例では悪化した. 炎症所見が改善するまでの平均は6週であった. 悪化した2例は, 特発性両側性ぶどう膜炎1例, Blau 症候群1例であった. ぶどう膜炎所見の再発予防の観点では, 有効9例, やや有効2例, 無効2例, 悪化2例であった. 悪化の2例は上記と同じ症例であった. 効果不十分3人, 治療により 17 カ月間良好な経過を維持 1 人, の計 4 人が, 途中でアダリムマブ治療を中止した. 副作用として見られたのは, 軽症の注射部位の反応のみであった.
結論	アダリムマブは, 小児難治性ぶどう膜炎の急性炎症の初期コントロールとしては, 多くの患者で有効であった. しかし, 長期的には効果が落ちる症例も認められた. Blau 症候群患者 1 名に対する効果は乏しかった.
コメント	
構造化抄録作成者名	中川権史, 河合朋樹