

小児科診療 UP-to-DATE

2013年6月19日放送

自己炎症性疾患—遺伝子診断から最新の治療まで—

日本大学 小児科
准教授 稲毛 康司

自己炎症症候群とは、一体どのような疾患なのかをお話しします。

その後で、自己炎症症候群のなかでは、比較的経験する可能性が高い PFAPA 症候群に焦点をあててお話をします。

自己炎症症候群とは、反復する周期性発熱、皮疹、関節症状、腹痛などを主症状とする慢性炎症性疾患の一群をいいます。この中のいくつかの疾患は、周期性発熱を特徴とします。そのため、周期熱症候群とよばれることもあり、家族性地中海熱がその代表的疾患です。

なかには、生後まもなくから発症する症例もあります。家族集積性があることから、遺伝性疾患と考えられてきました。近年において、自己炎症症候群に含まれる多くの疾患で、責任遺伝子が同定されています。

元々は、地中海沿岸で見られることが特徴であり、従来から特定の人種、民族にみられる特殊な疾患と考えられていましたが、日本人でも報告がみられるようになっており、不明熱の原因精査には除外疾患として注目されるようになってきました。

自己炎症症候群に含まれるおもな疾患についてお話しします。

1. CAPS クリオパイリン関連周期熱症候群

症状の軽症な順から、

- 1) 家族性寒冷蕁麻疹
- 2) Muckle Wells 症候群 (MWS)
- 3) CINCA 症候群 (NOMID)

が含まれます。

2. 家族性地中海熱 Familial Mediterranean fever (FMF)

3. 高 IgD 症候群 (HIDS)

4. TNF 受容体関連周期熱症候群 (TRAPS)

5. Blau 症候群

6. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA)

などがあげられます。

遺伝形式についてお話しします。

1. 常染色体劣性遺伝

家族性地中海熱と高 IgD 症候群があります。

2. 常染色体優性遺伝

CAPS クリオパイリン関連周期熱症候群、TNF 受容体関連周期熱症候群 (TRAPS)、Blau 症候群があります。

3. 遺伝性がないとされるものには、周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・頸部リンパ節炎症候

群 Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA)があります。

病態生理についてお話をします。

自己炎症症候群は、自然免疫系の機能異常により発症します。自己抗体や自己反応性 T 細胞は関与しておらず、獲得免疫系の異常に起因する自己免疫疾患とは異なっています。IL-1 β が炎症病態の中核とされています。この IL-1 β が分泌型として放出されるにはカスパーゼが関与しますが、このカスパーゼを制御する蛋白複合体の総称であるインフラマゾームの分子機能異常が、自己炎症症候群の病態に影響をしているといわれています。とくに、インフラマゾームが関与する自己炎症症候群には、CAPS、家族性地中海熱 FMF および高 IgD 症候群があります。

治療薬として、IL-1 β の作用阻止をする分子標的薬が著効することから、IL-1 β に関わる病態が臨床症状に反映されていると考えられています。

ただし、インフラマゾームが関連していない自己炎症症候群には、TNF 受容体関連周期熱症候群 (TRAPS)、Blau 症候群、PFAPA があります。

自己炎症症候群では責任遺伝子が同定されているために、遺伝子診断が可能です。

詳細な病歴聴取と身体所見の収集および、感染症、膠原病、悪性疾患などが除外されて、なお、診断が出来ない場合に最後に残る疾患として、自己炎症症候群があります。そして、最終的に遺伝子診断にいたります。

また、周期性発熱を伴う自己炎症症候群を疑い、遺伝子検査を行うべき可能性が高いかどうかを識別する Gaslini Diagnostic Score があります。このふり分けスコアは、ウェブ上で公開されています(www.printo.it/periodicfever)。このふり分けスコアを利用して遺伝子検査を考慮することも診断に役立つといえます。

CAPS の治療には、IL-1 受容体拮抗薬であるアナキンラ、ヒト化抗 IL-1 β モノクローナル抗体であるカナキヌマブが使用され有効性が証明されています。

家族性地中海熱はコルヒチンが有効であり、かつコルヒチンにより解熱することが診断の一助となります。その他の自己炎症性疾患の治療については、多岐にわたるために割愛させていただきます。

これからは、自己炎症症候群のなかでも経験する頻度が高い、PFAPA 症候群についてお話をさせていただきます。

その概念として、PFAPA 症候群は、5 歳未満に発症する繰り返す発熱にアフタ性口内炎、咽頭炎(ないし扁桃炎)および頸部リンパ腺腫大を伴う小児の病気です。原因は不明で遺伝性はなく、10 から 12 歳ごろに達すると発熱症状は消退してゆき自然軽快します。男女比は、1.2 と男児が少し多く、抗菌薬は効果がなく、発熱発作はプレドニンの頓服で消失します。発熱発作のない間欠期は無症状であり、成長発達への影響もありません。

さて、PFAPA 症候群は、1987 年に提唱され、1999 年に診断基準を作れました。当初、本邦ではあまり注目されなかったのですが、しだいに周知されるようになりました。

病因は不明であり、病態生理も仮説にとどまる範囲内です。遺伝性は認められないとされますが、同胞発症例が報告されています。成人での発症例もあり、小児に特有な症候群かどうかなど、解

遺伝形式

- 常染色体劣性遺伝
 - 家族性地中海熱
 - 高 IgD 症候群
- 染色体優性遺伝
 - CAPS クリオパイリン関連周期熱症候群
 - TNF 受容体関連周期熱症候群 (TRAPS)
 - Blau 症候群
- 遺伝性なし
Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA)

病態生理

- インフラマゾームが関係する
 - CAPS クリオパイリン関連周期熱症候群
 - 家族性地中海熱
 - 高 IgD 症候群
- インフラマゾームが関係していない
 - TNF 受容体関連周期熱症候群 (TRAPS)
 - Blau 症候群
 - Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA)

明されるべき問題点は多いと思います。

病態生理に関しては、自然免疫系、T細胞、補体系の相互作用が病態に関係しているものと推論ができます。

次に、臨床所見について述べます。

発熱、咽頭炎ないし扁桃炎、頸部リンパ節腫大は特徴的ですが、アフタ性口内炎（無痛性）は60～70%程度の出現率であり、その他症状として全身倦怠感、頭痛、腹痛、鼻汁、咳嗽などがあります。

発熱は、39℃以上の発熱が、3から6日間程度持続して、自然に解熱をします。個人差はありますが、発熱の周期は約1か月に一度の周期（3～8週間）です。口蓋扁桃の腫大から急性扁桃炎と診断されることが多く見受けられます。口蓋扁桃は赤く腫大しており、白苔が付着していることもあります。しかし、扁桃からは有意な微生物の検出はされません。頸部リンパ節腫大は両側性であり、明らかな腫大を触診で確認することができます。ただし、頸部リンパ節に痛みを訴えることはありません。

臨床検査所見を述べます。

発熱期には、急性炎症反応を反映する白血球数増多、赤沈値亢進、CRP高値、血清アミロイドA高値などがみられます。無熱期（間欠期）には、これら検査所見は基準値範囲に回復します。また、重症細菌感染症の指標となるプロカルシトニン値は基準値範囲内にとどまります。サイトカインでは、IL-1βとTNF-αの微増、IL-6の増加がみられます。診断・鑑別診断です。

最初の1999年診断基準以降の2005年に提唱された、Padeh S.の診断基準はより臨床的に利用が可能なものです。Padeh S.は滲出性咽頭炎ではなく、滲出性扁桃炎としています。実際に、PFAPA症候群患児の扁桃は赤く浮腫状に腫脹をしているのが特徴であり、滲出性扁桃炎とするほうが理解しやすいと思います。さらに、プレドニゾロンで解熱することを診断基準に加えていることも臨床的に役立つ項目です。

治療に移ります。

1. シメチジン

シメチジンの効果は十分とはいえませんが、発熱発作の間隔を延長し、かつ発熱時の最高温度を下げ、発熱期間の短縮をはかることができます。まずは、ファーストラインとして使用してみるべき薬剤といえます。シメチジンの薬理効果について詳述しますと、シメチジンはCD8⁺T細胞機能を抑制して、CD8⁺T細胞により分泌されたTNFによる活性化クロファージから、IL-6分泌が抑制します。発熱時には、CD4⁺T細胞は活性化されてはいるものの、CD4⁺T細胞数は減少をしており、CD4⁺T細胞数を増加させることで、CD4⁺T細胞/CD8⁺T細胞バランスを改善します。H2レセプターはCD8⁺T細胞に存在するため、CD8⁺T細胞機能を抑制します。この結果、CD8⁺T細胞により分泌されたTNFによる活性化クロファージから、IL-6分泌が抑制できると考えられます。

2. ステロイド薬

プレドニゾロン1mg/kg/日を分2回で1日のみ内服すると解熱して、劇的な症状の改善がみられます。しかし、頓用で使用するには、保護者に内服指導をしっかりとする必要があり、すべてのPFAPA症候群患児にすすめることには慎重であったほうがよいと思います。

3. 扁桃摘出

扁桃摘出で発熱発作が減少することが知られており、エビデンスが集まりつつあります。しかし、自然軽快する疾患であり、症例を選んで扁桃摘出を考慮すべきと考えます。

Thomas KTの診断基準 1999年

- 5歳未満で発症し、反復する発熱
 - 発熱期間はおよそ5日間以内。
- 上気道炎症状を欠き、少なくとも次の1つ以上の身体症状を認める
 - アフタ性口内炎（無痛性）
 - 咽頭炎
 - 頸部リンパ節炎（疼痛を伴うこと有り）
- 周期性好中球減少症を否定する。
- 間歇期は無症状である。
- 成長発達は正常である。

Padeh S.の診断基準 2005年

- いかなる年齢においても、月に一度の周期性発熱をみる
- 滲出性扁桃炎と咽頭細菌培養陰性であること
- 頸部リンパ節炎
- アフタ性口内炎をみることあり
- 間欠期はまったくの無症状である
- コルチコイド薬を1回投与するだけで即座に解熱する。(プレドニゾロン60mg)

予後についてお話をします。

予後良好な疾患であり、10歳から12歳ごろまでには自然軽快します。しかし、繰り返す発熱で保育所、小学校を欠席したり、発熱時の看病など、ご本人やご家族の負担は大変となります。PFAPA症候群は習慣性扁桃炎として見逃されている可能性があります。本症候群の認識が重要となります。

最後に、自己炎症症候群の診断、治療は格段に進歩をしています。ごく少数の稀な疾患群ではありますが、そこで得られた知見は多くの人々の健康にフィードバックされていることを述べて終わりとします。

「小児科診療 UP-to-DATE」
<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>