

# 自己炎症性疾患について

産業医科大学小児科

教授 楠原 浩一

## ●はじめに●

自己炎症性疾患は、自然免疫の異常によって、自己免疫や感染症の直接的な関与なしに全身性の炎症が起こる疾患の一群であり、①必ずしも規則的ではありませんが間欠的に発熱のエピソードを繰り返す遺伝性疾患である「遺伝性周期性発熱症候群」、②規則的に発熱のエピソードを繰り返す「狭義の周期性発熱症候群」のうち「periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) 症候群」、③特発性発熱症候群、化膿性疾患、肉芽腫性疾患などの①②にあてはまらない炎症性疾患の3つに大きく分類されます。

このなかで遺伝性周期性発熱症候群は自己炎症性疾患の中核をなす疾患群であり、近年その原因遺伝子が次々と同定され、病態の解明とそれに基づく新しい治療法の開発（生物学的製剤など）が進められています。本日は、遺伝性周期性発熱症候群の代表的疾患である、家族性地中海熱、TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)、高IgD症候群の3つと、非遺伝性で狭義の周期性発熱症候群に含まれる、PFAPA症候群を紹介いたします。

## ●家族性地中海熱の発作予防にはコルヒチンの長期継続投与が有効●

まず、家族性地中海熱についてお話しします。

1945年に、Benign paroxysmal peritonitisとして最初に報告された疾患で、常染色体劣性の遺伝形式をとります。1997年に原因遺伝子がクローニングされ、その遺伝子は、MEFVと命名されました。MEFVはpyrinと呼ばれる炎症制御蛋白をコードしています。本症は遺伝性周期性発熱症候群のなかでは最も頻度が高く、全世界で1万人を超える患者が存在します。大部分は地中海沿岸地域の民族ですが、日本を含め他の民族でも報告があります。小児期に発症する例が大部分で、3分の2が5歳までに発症します。漿膜炎を伴って急激に発熱し、12時間～3日間持続するエピソードを繰り返すのが特徴です。随伴症状としては、腹膜炎による腹痛、関節痛、胸膜炎による胸痛、下腿の丹毒様皮疹などがみられます。発熱発作時には、好中球増多、CRP上昇、フィブリノーゲン高値、赤沈亢進などの強い炎症反応がみられます。合併症としてはAAアミロイドーシスが重要です。その頻度は人種で異なり10～80%と幅が

あります。発作に対しては有効な治療法がなく、ステロイドや免疫抑制剤は無効です。発作予防として、コルヒチンの長期継続投与が有効です。コルヒチンの導入によりAAアミロイドシスの合併率は5%以下に低下しています。

### ●TRAPSの病態と治療薬●

次に、TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) についてお話しします。1982年、Williamsonらは、常染色体優性の遺伝形式をとり限局性の筋肉痛と有痛性の紅斑を伴う発熱発作を繰り返す1家系を報告し、家族性アイルランド熱と命名しました。1999年、McDermottらは、TNF- $\alpha$ の受容体であるTNF receptor 1の遺伝子TNFRSF1Aの異常が原因であることを明らかにし、TRAPSの名称が用いられるようになりました。

本症は、遺伝性周期性発熱症候群のなかでは家族性地中海熱に次いで頻度が高く、これまでに200例以上が報告されています。ヨーロッパ系が患者の大部分を占めていますが、他の民族でも報告があり、本邦でも私たちの最初の報告以降、十数例が報告されています。

TRAPSは幼児期に発症する例が多く、発症年齢の中央値は3歳です。発熱は本症の主要症状であり、38度を超える発熱が3日～数週間（通常1週間以上）にわたり持続する発作を、平均5～6週間の間隔で繰り返します。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ます。臨床症状を他の遺伝性周期性発熱症候群と比較すると、発熱期間が長いことと、結膜炎および限局性の筋肉痛を伴うことがTRAPSの特徴であるとされています。

一般検査所見では、発熱時には、好中球増多、CRP上昇、フィブリノーゲン高値、赤沈亢進などがみられます。

TRAPS患者の約15%において、AAアミロイドシスを併発します。その合併頻度は変異によって異なり、システインの置換を伴う変異ではそれ以外の変異に比べて高率であるとされています。

治療としては、ステロイドが著効することが特徴ですが、長期使用により作用が減弱することが難点であり、その場合にはTNF阻害剤であるエタネルセプトが使用されます。最近では、IL-1レセプターアンタゴニストやヒト化抗IL-6レセプターモノクローナル抗体も用いられるようになってきました。

### ●高IgD症候群の病態と発症予防薬●

次に、高IgD症候群についてお話しします。1984年にオランダで初めて報告され、1999年にメバロン酸キナーゼをコードするMVK遺伝子の変異が原因であることが判明しました。なお、MVKはメバロン酸尿症の原因遺伝子でもあります。常染色体劣性の遺伝形式をとり、患者の大部分をヨーロッパ系が占めます。日本人でも報告されていますが、MVKの変異が確認された例は4家系6例ほどです。発症年齢はほとんどが1歳以下と早いのが特徴です。発熱の持続は3～10日間（通常5～7日間）であり、周期は4～8週が多いとされています。前駆症状や誘発因子が明らかな場合があります。随伴症状としては、腹痛、下痢、嘔吐など

の腹部症状、頸部リンパ節腫脹、集簇性／融合性で四肢に多い紅斑などがあります。発熱発作時に、好中球増多、CRP上昇、フィブリノーゲン高値、赤沈亢進などの炎症反応がみられるのは、他の遺伝性周期性発熱症候群と同様です。IgDは14.1mg/dL以上の高値をとります。発作時の治療は確立していません。発作予防薬として、HMG-CoA reductase阻害剤やTNF阻害剤であるEtanerceptが試みられています。予後は良好で、年齢とともに発作の間隔、程度ともに減少し、アミロイドーシスの合併もほとんどみられません。

### ●PFAPA症候群は日本での頻度が高い●

最後にPFAPA（periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis）症候群についてお話しします。本症は、1987年、Marshallらが12例を初めて報告し、1999年に現在の病名になりました。遺伝性はありませんが人種差があり、米国では黒人、ヒスパニックでは少ないと報告されています。本邦でも、多数の症例報告があり、周期性発熱症候群のなかでは最も頻度が高いと考えられています。

幼児期の発症が多く、平均発症年齢は2.8歳です。主要症状として、39度以上の発熱が3～6日続くエピソードを3～8週間周期で規則的に繰り返します。発熱周期の厳格な規則性がみられるのが本症の特徴で、clockwork periodicityと表現されます。随伴症状として、アフタ性口内炎、咽頭炎、頸部リンパ節腫脹、腹痛などがあります。発熱発作時には、白血球増多、CRP上昇、赤沈亢進などの炎症反応がみられます。これらの異常は、発作間欠期には正常化します。本症の病因としてsuppressor T細胞、好中球、組織球の異常などが想定されていますが、明確なことはわかっていません。

治療としては、プレドニン（1～2mg/kg）の1～2回の内服で、発熱発作を頓挫させることができます。ただし、プレドニンの使用により半数以上の症例で次回の発作までの間隔が短縮することが報告されています。作用機序は不明ですが、cimetidineが発作予防に有効な症例があるとされています。また、これも機序不明ですが、扁桃摘出または、扁桃摘出後に発熱発作が消失する症例があることが報告されています。

本症の予後は良好で、後遺症の報告はなく、また、成長発達も正常です。多くの症例で、年齢とともに間隔が開き、ついには発作がみられなくなります。

自己炎症性疾患は、本邦ではまだ広く認識されているとは言えませんが、common diseasesのなかに紛れている可能性がある疾患群です。日常臨床のなかでは、原因を特定できない発熱のエピソードを繰り返す患者をまれならず経験します。本症は、このような患者において感染症、自己免疫疾患と鑑別すべき重要な疾患の一つであると考えられます。