

# 感染症 TODAY

塩野義製薬株式会社



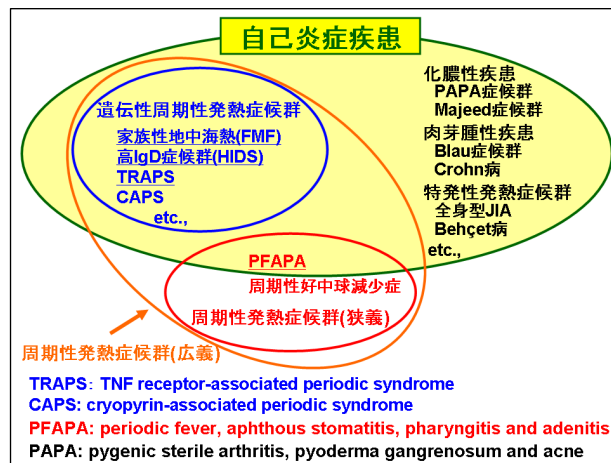
2014年2月26日放送

## 「小児の周期性発熱症候群」

産業医科大学 小児科教授  
楠原 浩一

### はじめに

周期性発熱は、「(必ずしも長さの一定しない)無症状の期間をはさんで、数日～数週間持続する、一般的な感染症で説明のつかない発熱のエピソードを6～12か月に3回以上繰り返す状態」と定義されます。感染症や悪性腫瘍など以外で周期性発熱をきたす疾患としては、まず1番目に、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」があります。2番目に、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があります。遺伝性周期性発熱症候群については、近年、各疾患の原因遺伝子が次々と同定され、発症メカニズムの解明とそれに基づく新しい治療法の開発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、periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) 症候群を紹介いたします。



### 家族性地中海熱

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中では最も頻度が高く、全世界で 10,000 人をこ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

## 家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever, FMF)

**1945年** Siegalが“Benign paroxysmal peritonitis”として報告

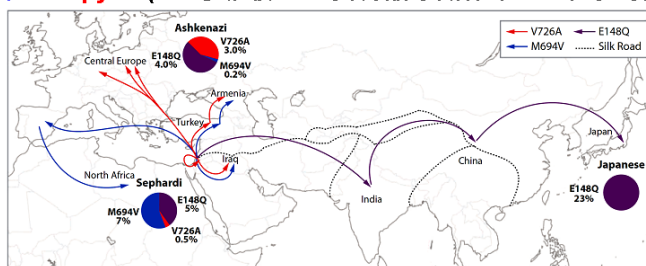
**1997年** 原因遺伝子の同定

**遺伝形式** 常染色体劣性

**疫学** 全世界で10,000人をこえる患者が存在。大部分は地中海沿岸地域の民族(ユダヤ人、アラブ人、トルコ人など)。日本でも100例以上。

**原因遺伝子** Mediterranean fever (*MEFV*) 遺伝子 (16p13.3)

**コード蛋白** pyrin (主に多形核白血球、好酸球、活性化した単球で発現)



(Masters et al. *Annu Rev Immunol* 2009)

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、2/3 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 アミロイドーシスの合併率は 5% 以下に低下しています。

### 家族性地中海熱の診断基準 (Tel-Hashomer criteria)

#### Major criteria

- (1)-(4) 典型的な発作
  - (1) 腹膜炎(非限局性)
  - (2) 胸膜炎(片側性)、または心膜炎
  - (3) 単関節炎(股、膝、足関節)
  - (4) 発熱のみ
- (5) 不完全な腹部発作

#### Minor criteria

- (1)-(2) 下記の部分に症状を認める不完全な発作
  - (1) 胸部
  - (2) 関節
- (3) 運動時下肢痛
- (4) コルヒチンに対する良好な反応

1つ以上の major criteria もしくは 2つ以上の minor criteria で診断する。  
 典型的な発作とは、繰り返す(3回以上同一の発作)、発熱を伴う(直腸温で38度以上)、短時間の発作(12～72時間以内)。  
 不完全な発作とは、疼痛をともなう繰り返す発作で以下の1ないし2項目において典型的な発作とは異なる: 発熱1(直腸温で38度未満)、2) 発作の期間、3) 腹部発作で腹膜炎の所見がない、4) 限局性の腹部発作、5) 上記の関節以外の関節炎。  
 典型的な発作、不完全発作以外の発作は、発作回数に数えない。

## TRAPS

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中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、10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°Cを越える発熱が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アミロイドーシスを併発します。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いきます。

#### TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)

1982年 アイルランド人の家系で最初に報告  
→ Familial Hibernian fever (FHF)

1999年 原因遺伝子の同定

**遺伝形式** 常染色体優性 (稀に *de novo mutation* の報告)  
**疫学** ヨーロッパ人種 (特にアイルランド人、スコットランド人) の報告が多い。他の人種も含めこれまでに約200例の報告あり。本邦でも10数例が報告されている。  
**原因遺伝子** *TNFR-1* 遺伝子 (*TNFRSF1A*) (12p13.2)  
**コード蛋白** *TNFR-1*

### 高IgD症候群

次に、高IgD症候群についてお話します。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例のみです。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14.1 mg/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。

### 高IgD症候群 (Hyper-IgD and periodic fever syndrome, HIDS)

1984年 van der Meer らが6例のオランダ人患者を初めて報告  
1999年 原因遺伝子の同定

遺伝形式	常染色体劣性
疫学	ヨーロッパ系が大部分(オランダとフランスで60%を占める)。本邦でも報告があるが、遺伝子解析で確認された症例は4家系6例のみ。
原因遺伝子	Mevalonate kinase (MVK) 遺伝子 (12p24)
コード蛋白	mevalonate kinase

### PFAPA症候群

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中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℃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、明確なことは判っていません。

治療としましては、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+アデノイド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。

### PFAPAの診断

#### Thomasの診断基準 (J Pediatr 1999)

- 1) 規則的に反復する発熱が5歳以前に出現
- 2) 上気道感染症がなく、アフタ性口内炎、頸部リンパ炎、咽頭炎のうち少なくとも1つを伴って全身症状がみられる
- 3) 周期性好中球減少症の除外
- 4) エピソード間欠期は完全に症状を欠く
- 5) 成長、発達 は正常

#### Padehの診断基準 (J Pediatr 1999)

- 1) 毎月の発熱～規則的に反復する発熱 年齢は問わない
- 2) アフタ性口内炎がみられることがある
- 3) 頸部リンパ炎
- 4) 滲出性扁桃炎があり咽頭培養陰性
- 5) エピソード間欠期は完全に症状を欠く
- 6) 副腎皮質ステロイド1回投与に迅速に反応

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。

周期性発熱症候群は、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の中に紛れている可能性がある疾患群です。日常臨床の中では、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稀ならず経験します。本症候群は、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。