

2021年4月13日放送

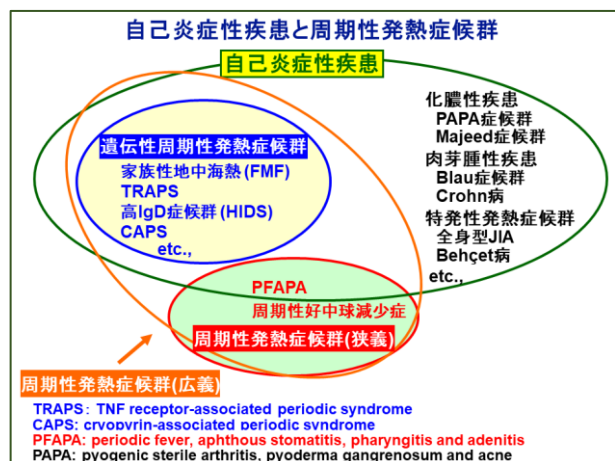
自己炎症疾患と感染症の鑑別法

産業医科大学 小児科
教授 楠原 浩一

自己炎症性疾患

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おこる疾患の1群です。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、この中には、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」と、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1つで非遺伝性のPFAPA症候群があります。いずれも、CRPなどの血液の炎症反応の上昇を伴う発熱のエピソードを繰り返すため、感染症とくに細菌感染症との鑑別が問題となります。

「繰り返す発熱」は、小児科の日常診療でよく経験しますが、明確な定義はありません。海外の論文では「医学的に定義された疾患で説明できない発熱のエピソードを6か月間に3回以上、7日以上の間隔を空けて繰り返す」場合を精査の対象としているものが多いようです。本日は、多岐にわたる、繰り返す発熱の原因の中で、特に周期性発熱症候群と感染症に焦点を当てて、両者の鑑別についてお話しいたします。



遺伝性周期性発熱症候群

まず、遺伝性周期性発熱症候群を代表する4つの疾患の概略を述べます。家族性地中海熱は、本症候群の中では最も頻度が高く、本邦でも数百名の患者が存在します。漿膜炎を伴って急激に発熱し、半日から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、胸膜炎による胸痛、関節痛、下腿の丹毒様皮疹などがみられます。次に頻度が高いのがTNF受容体関連周期性症候群(TRAPS)で、1週間から数週間の比較的長い発熱を繰り返すのが特徴です。随伴症状としては、限局性の筋肉痛や結膜炎、眼の周囲の浮腫、皮疹などがみられます。高IgD症候群は、1歳前に発症することが多く、3日から7日間続く発熱を繰り返します。随伴症状としては、腹痛、下痢、嘔吐、頸部リンパ節腫脹、皮疹などがあります。クライオピリン関連周期性症候群(CAPS)は、寒冷刺激によって誘発される蕁麻疹様皮疹と発熱のみがみられる軽症型から、新生児期に発症し、皮疹、発熱に加えて感音性難聴や全身的な異常を呈する重症型まで幅広い臨床像を示します。

疾患名	家族性地中海熱	TRAPS	高IgD症候群	CAPS	PFAPA症候群
遺伝形式	AR	AD	AR	AD	非遺伝性
原因遺伝子	MEFV	TNFRSF1A	MVK	CIAS1	
発症年齢	20歳以前が多い	多様(中央値:3歳)	<1歳	不定	1~5歳
発熱持続期間 周期の規則性	半日~3日 なし	通常1~数週間 なし	3~7日 なし	不定 なし	3~7日 あり
随伴する症状・ 徴候・検査所見	腹痛 胸痛 関節痛 下肢の丹毒様皮疹 精巣痛	限局性の筋肉痛 結膜炎 眼周囲の浮腫 遠心性皮疹(紅斑~環状丘疹)	腹痛、下痢、嘔吐 頸部リンパ節腫脹 皮膚疹(丘疹~環状丘疹) 関節痛	蕁麻疹/紅斑 感音性難聴 破壊性関節炎 骨変形 髄液細胞増多 乳頭浮腫	咽頭炎/扁桃炎 頸部リンパ節腫脹 アフタ性口内炎 腹痛
治療	コルヒチン IL-1阻害薬	ステロイド IL-1阻害薬	IL-1阻害薬	IL-1阻害薬	シメチジン ステロイド(単回内服で発熱頓挫) 扁桃摘出

赤字: 診断に有用な臨床所見, 治療反応性

周期性発熱症候群の中で最も頻度が高く、日常診療で遭遇する可能性が高いのが、非遺伝性のPFAPA症候群です。発熱が3日から7日続くエピソードを3週~8週周期で規則的に繰り返します。発熱周期の明確な規則性が特徴で、clockwork periodicityと表現されます。随伴症状として、咽頭炎/扁桃炎、頸部とくに下顎角直下のリンパ節腫脹、アフタ性口内炎、腹痛などがあります。プレドニゾロン1mg/kg 弱1回の内服で発熱発作を頓挫させることができ、多くの場合、10歳頃までに自然治癒します。

周期性発熱症候群の臨床的特徴として、①細菌感染症を示唆するような血液の強い炎症反応を呈する発熱のエピソードを反復すること、②発熱期間や随伴症状が毎回似通っていること、③抗生薬を使用することなく自然経過で解熱すること、④発熱エピソードの間欠期には症状がみられないこと、の4つが挙げられます。

これに対して、感染症によって発熱を繰り返す場合として、次のようなものがあります。まず、感染症に反復して罹る場合です。これには、保育園などでの集団生活を始めたばかりの乳幼児が繰り返しウイルスの曝露を受けて気道感染症を反復するケースに代表されるような環境要因による場合と、原発性免疫不全症や解剖生理学的異常などの宿主要因による場合があります。

原発性免疫不全症による細菌感染症の反復や、膀胱尿管逆流や神経因性膀胱などによる尿路感染症の反復では、周期性発熱症候群と同様

周期性発熱症候群を疑う手がかり

<検査>

- 血液の炎症反応が高値となる発熱を反復
- 自己免疫や細菌感染症の証拠が得られない
- 発熱時のプロカルシトニンが低値である

<症状>

- 発熱期間や随伴症状が毎回似通っている
- 自然経過(抗生薬なし)で解熱する
- 発熱発作の間欠期は症状なし(炎症反応は必ずしも陰性ではない)

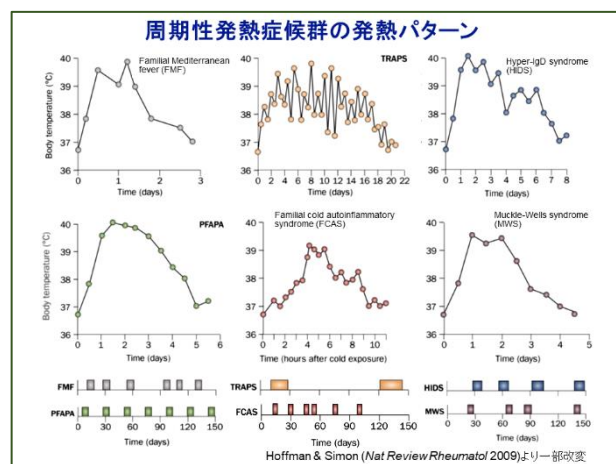
<家族歴>

に血液の強い炎症反応を伴う発熱のエピソードを繰り返します。一方、感染症の中には、自然経過として発熱を繰り返すものもあり、ウイルス感染症では、慢性活動性 EB ウイルス感染症、パルボウイルス B19 感染症など、細菌感染症では、感染性心内膜炎、骨髄炎、潜在性菌性膿瘍、結核を含む抗酸菌感染症、エルシニア感染症などがあります。

発熱を繰り返す小児を診療する際のポイント

次に、発熱を繰り返す小児を診療する際のポイントについて述べます。

現病歴では、まず、発熱に関する情報として、発症年齢、間隔、持続期間と程度、発熱周期の規則性の有無、抗菌薬への反応、前駆症状やトリガーの有無などを聴取します。周期性発熱症候群にはそれぞれの疾患に特徴的な発熱パターンがあります。既に述べましたように、発熱期間は、家族性地中海熱では半日から 3 日、高 IgD 症候群と PFAPA 症候群では 3 日から 7 日、TRAPS では 1 週間以上です。CAPS では病型により数時間から月単位まで多彩です。発熱間隔が規則的であることは PFAPA 症候群の特徴です。抗菌薬で解熱が得られないことは、周期性発熱症候群を示唆する所見ですが、原発性免疫不全症を背景とする難治性細菌感染症でも同様の経過をとるため注意が必要です。発熱発作のトリガーとしては、CAPS では寒冷刺激、高 IgD 症候群では予防接種が特徴的です。



発熱に随伴する症状も重要です。気道感染症の反復が想定される場合には、咳嗽、鼻汁、喘鳴などの呼吸器症状を伴っているかを確認します。周期性発熱症候群が疑われる場合には、それぞれの疾患の特徴的な随伴症状である、腹痛、胸痛、関節痛、皮疹、筋肉痛、眼の周囲の浮腫、頸部リンパ節腫脹などに的を絞って問診を行います。発熱間欠期の症状の有無も確認しておく必要があります。原発性免疫不全症による感染症の反復が疑われる場合は、Jeffrey Modell Foundation が提唱した「原発性免疫不全症を疑う 10 の徴候」の厚生労働省研究班による改訂版が参考になります。

家族歴では、類似した症状を有する近親者の存在は原発性免疫不全症や遺伝性周期性発熱症候群を診断する手がかりになります。

身体所見では、発熱時は、感染症の診断に結びつく所見の有無を確認するのに加えて、周期性発熱症候群の徴候である皮疹、リンパ節腫脹、結膜炎、眼の周囲の浮腫などにも注意する必要があります。PFAPA 症候群が疑われる場合は、白苔を伴う扁桃炎、頸部とくに下顎角直下のリンパ節腫大、アフタ性口内炎が重要です。

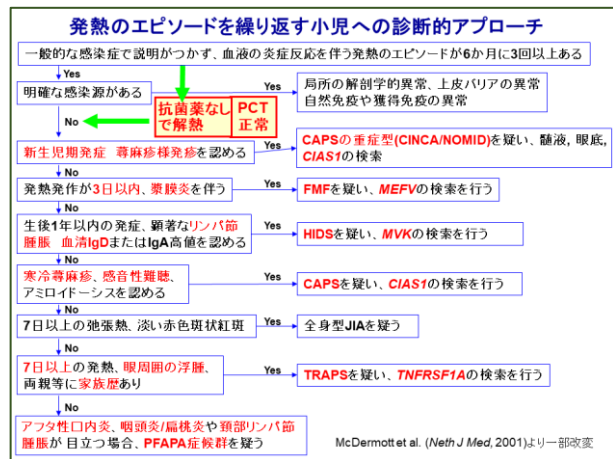
検査につきましては、発熱の間欠期では、CBC と白血球分類、一般生化学、CRP、赤血球沈降速度、免疫グロブリン、補体、抗核抗体、EB ウイルス抗体価などを調べます。発熱時は、感染症の検査としても、周期性発熱症候群であることを確認する意味でも、CBC と白血球分類、CRP、

赤血球沈降速度などの炎症反応を調べます。自己炎症性疾患全体に共通することですが、周期性発熱症候群ではCRPなどと対照的にプロカルシトニンが上昇しないことも重要な所見です。尿検査は必須であり、必要に応じて尿培養や血液培養も行います。感染症を示唆する症状や所見がみられる場合は、それらに応じた検査を適宜追加します。

繰り返す発熱に対して十分な検索を行わずに抗菌薬を用いることは、尿路感染症などの細菌感染症が不十分に治療され、以後再発を反復し発熱を繰り返すことにつながるため避けるべきです。周期性発熱症候群の患者では、発熱のエピソードの度に細菌感染症と診断されて抗菌薬が処方されることがあります。本症候群の診断に至るステップとして、血液培養などを採取の上、全身状態に十分注意しながら抗菌薬を使用せずに経過観察し、自然に解熱することを確認することが重要です。炎症反応が非常に強い場合は入院での経過観察も考慮します。

治療の面では、原因が感染症である場合、悪化する危険性もありますので、繰り返す発熱に対する安易なステロイドの使用は避けるべきです。周期性発熱症候群の中でTRAPSとPFAPA症候群ではステロイドが有効ですが、PFAPA症候群を疑って単回投与の効果を確認する場合を除いて、診断確定後に使用すべきです。

周期性発熱症候群を適切に診断することは、治療法の選択や不必要な抗菌薬投与の回避、そして何より、患児と保護者の安心につながります。本日のお話が、皆様が繰り返す発熱の小児を診療される際の一助になれば幸いです。



「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>