



2017年6月28日放送

「感染症と鑑別を要する自己炎症性疾患」

京都大学大学院 発達小児科学准教授
西小森 隆太

本日は、感染症と鑑別を要する自己炎症性疾患と題して、自己炎症性疾患のお話をさせていただきます。

自己炎症性疾患とは

近年、診断学の進歩とともに、感染症、腫瘍性疾患、リウマチ膠原病の診断がより正確になされるようになりました。このような状況で、原因不明の発熱の診断において、いわば第4の不明熱の原因疾患として、自己炎症性疾患という疾患群が注目されております。私は小児科医ですが、免疫系の関与する疾患として、自己免疫疾患、アレルギー疾患、先天性の免疫不全症である原発性免疫不全症、3つのカテゴリーがこれまで存在しました。今、炎症を主病態とする自己炎症性疾患という概念がでてきております。

自己炎症性疾患の名前の由来ですが、1999年にアメリカ国立衛生研究所（NIH）のカストナー博士らが提唱した概念で、英語の autoinflammation というところからきております。この疾患では、病原微生物が同定されず、また自己抗体・自己反応性T細胞も検出されません。周期性発熱、不明熱で発症する事が多く、また臨床症状としては、発疹、関節痛、腹痛などの消化器症状を伴い、リウマチ膠原病疾患と間違われておりました。通常遺伝性疾患ですが、病態が類似しているが非遺伝性ものを広義の自己炎症性疾患、遺伝性ものを狭義の自

自己炎症性疾患(自己炎症症候群) (Systemic autoinflammatory syndromes)

- Kastnerらにより1999年に提唱された全身性炎症を来す症候群
- 主として自然免疫系の異常である
- 感染症やリウマチ膠原病に類似するが、病原微生物は同定されず、自己抗体、自己反応性T細胞は検出されない
- 臨床的には不明熱・周期熱で発症することが多く、他の症状として皮疹、関節炎/関節痛、消化器症状を認める
- 通常遺伝性疾患である。

己炎症性疾患と言います。

具体的な症例

それでは狭義の自己炎症性疾患の具体的な症例を2つほどご紹介致します。症例は、12歳の女性ですが、発熱、右下腹部痛を主訴に受診されました。理学所見で右下腹部に圧痛があり、血液検査でCRP及び白血球上昇をみとめ、急性虫垂炎と診断、外科手術を受けました。しかし同様の発熱発作を繰り返し、当科へ紹介されました。この方は家族性地中海熱という疾患で、MEFVという遺伝子異常で発症する疾患です。臨床症状としては、約1-3日の発熱、漿膜炎を特徴とする疾患で、コルヒチンが著効を示します。

もう一例ご紹介致します。新生児期から発熱、発疹、血液検査で炎症所見を認めた症例ですが、通常、感染症をまず疑いますよね。しかし、抗生剤には不応性で、各種培養を含むさまざまな検査をしても陽性所見を認めませんでした。発熱は1週間ぐらいで軽快しましたが、CRPなどの炎症反応陽性が持続しました。この症例は、高IgD症候群の患者さんでした。

ここで自己炎症性疾患にどのような疾患が存在するか、もう少し詳しくお話してみたいと思います。ヒトゲノム地図が2000年前半に明らかにされ、新しい遺伝子解析技術の進歩とあいまって、現在でも毎年新しい自己炎症性疾患の原因遺伝子が同定されております。なかでも、本邦で比較的多く報告されているものとして、家族性地中海熱、クリオピリン関連周期熱症候群、TNF受容体関連周期熱症候群、ブラウ症候群、高IgD症候群、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群、中條西村症候群などが存在します。

自己炎症性疾患の分類

- | | |
|--|--|
| A) 狭義の自己炎症性疾患 <ul style="list-style-type: none">クリオピリン関連周期熱症候群(CAPS)<ul style="list-style-type: none">家族性寒冷感疹Muckle-Wells症候群CINCA症候群/NOMIDTNF受容体関連周期熱症候群(TRAPS)高IgD症候群家族性地中海熱ブラウ症候群PAPA(化膿性関節炎・壊疽性膿皮症・産瘻)症候群中條-西村症候群IL1受容体アンタゴニスト欠損症フォスホリパーゼCγ_2関連抗体欠損・免疫異常症(PLAID)NLR4異常症ADA2欠損症乾癬関連疾患(DITRA, CARD14異常症)Interferonopathy | B) 広義の自己炎症性疾患 <ul style="list-style-type: none">周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・リンパ節炎症候群(PFAPA)全身型若年性特発性関節炎成人発症型ステイル病ペーチェット病痛風偽痛風Schnitzler症候群II型糖尿病慢性再発性多発性骨髄炎 |
|--|--|

診断のポイント

このような狭義の自己炎症性疾患の患者さんを診断するポイントですが、まずこのような疾患が存在する事、そしてその特徴的な症状、所見を知っておくことが大切です。また、診断学において疫学は重要で、これまでの厚労省研究班の調査により、自己炎症性疾患の頻度は、比較的多い家族性地中海熱で10万に1人、さきほどでました高IgD症候群では日本で約20人程度とされております。つまり、狭義の自己炎症性疾患の頻度はそれほど多くないということがいえると思います。一方、クリオピリン関連周期熱症候群という疾患では、炎症性サイトカインIL-1に対する生物学的製剤の有効性がし

られ、劇的に患者QOLを改善致します。即ち、稀少疾患ではあるが、適切な診断により救える患者さんが存在する事を強調したいと思います。

臨床所見で疾患を疑ったのち検査で確定することになりますが、自己炎症性疾患の診断では、有用な検査が乏しく、狭義の自己炎症性疾患では、遺伝子検査で診断しているのが現状です。例外として、高IgD症候群では、発作時尿中メバロン酸が診断に有用とされております。

遺伝子検査自体は、技術的には困難ではありませんが、見つかった遺伝子変異の解釈において専門性が要求されます。そういう観点から、遺伝子診断には自己炎症性疾患の専門家の関与が大切と考えます。保険診療可能な遺伝子検査として、クリオピリン関連周期熱症候群、高IgD症候群、PAPA症候群が存在します。それ以外はまだ保険未収載で、研究ベースで行われております。また、自己炎症性疾患の診断における問題として、一部の疾患では、典型的な所見がそろそろまで年単位にわたる時間を要する場合があります。このような症状が典型的でないが自己炎症性疾患の可能性がある場合、研究ベースですが、複数遺伝子を一気に解析するパネル診断も行われております。

治療法

続いて、治療についてお話しします。ほとんどの疾患が遺伝性であるため根治療法がまだ開発されておられません。対症療法ですが、家族性地中海熱に対するコルヒチン、TNF受容体関連周期性症候群に対するステロイドが知られております。しかし、TNF受容体関連周期性症候群に対するステロイド治療は、経過とともに効果が減弱する事が知られ、新しい治療法が求められておりました。炎症にたいする新しい治療として、カナキマブという生物学的製剤が一部疾患において保険適応が承認されました。具体的には、TNF受容体関連周期性症候群、クリオピリン関連周期熱症候群、コルヒチン不耐もしくは不応性家族性地中海熱、高IgD症候群です。一方、責任遺伝子は同定されているが、病態解明が不十分で治療が確立されていない疾患が残されております。今後の病態研究、それに基づく治療法の開発が期待

代表的な自己炎症性疾患

疾患名	本邦の症例数	特徴的な所見
家族性地中海熱	~1000	発熱期間が1-3日、漿膜炎(胸痛、腹痛)、入程(地中海地方)、コルヒチンが有効
クリオピリン関連周期熱症候群	~100	尋麻疹様発疹、感音性聾、無菌性髄膜炎、骨髄過形成
TNF受容体関連周期性症候群(TRAPS)	~20家系	発熱期間が6日以上、結膜周囲浮腫、移動性発疹、筋肉痛
高IgD症候群	~20	2歳未満の発症、アフタ性口内炎、リンパ節腫大、右痛性リンパ節、消化器症状(嘔吐、下痢)
ブラウ症候群	~50	苔癬様発疹、魚鱗癬様発疹、結節性紅斑様皮膚疹、ブドウ膜炎(全眼型)、囊腫状関節炎、膿鞘滑膜炎、生後組織で非乾酪性類上皮細胞肉芽腫
PAPA(化膿性関節炎・壞疽性膿皮症・産瘻)症候群	~10家系	反復性化膿性関節炎(無菌性)、壊疽性膿皮症、膿腫性さそう
中條-西村症候群	~20	弛張熱、凍瘡様皮膚疹、脂肪筋肉変腫、進行性のやせ、大脳蓋患部の石灰化
周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・リンパ節炎症候群(PFAPA)	比較的多数	周期性発熱、発熱期間は2-8日、頸部リンパ節腫大、アフタ性口内炎、咽頭炎、扁桃炎、ステロイドで発作は軽減、正常な発音・発達

代表的な自己炎症性疾患の治療

疾患名	第一選択	第二選択
家族性地中海熱	コルヒチン	カナキマブ、抗TNF-α製剤
クリオピリン関連周期熱症候群	カナキマブ 家族性寒冷発熱では発作時NSAIDs、ステロイド	
TNF受容体関連周期性症候群(TRAPS)	発作時NSAIDs、ステロイド	カナキマブ、エタネルセプト
高IgD症候群	発作時NSAIDs、ステロイド	カナキマブ、エタネルセプト 造血幹細胞移植
ブラウ症候群	NSAIDs、ステロイド	MTX、抗TNF-α製剤、リリドマイド
PAPA(化膿性関節炎・壊疽性膿皮症・産瘻)症候群	NSAIDs、ステロイド、MTX、カルシニューリン阻害剤、抗TNF-α製剤、アナキナラ、Acutane	Dapsone、Etretinate、ピダシエン
中條-西村症候群	ステロイド	MTX、カルシニューリン阻害剤、トシリズマブ、JAK阻害剤
周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・リンパ節炎症候群(PFAPA)	ステロイド外用、シメチジン予防内服 扁桃摘出術(±アデノイド摘出術)	コルヒチン ロイコトリエン拮抗薬

されます。

PFAPA

さて、いままでは自己炎症性疾患でも遺伝性疾患である狭義の自己炎症性疾患についてお話ししましたが、次に非遺伝性である広義の自己炎症性疾患について、お話ししたいと思います。狭義の自己炎症性疾患と病態が似ているが非遺伝性である疾患群で、全身型若年性特発性関節炎、成人スティル病、ベーチェット病、痛風などが含まれます。また小児科領域ならびに近年では成人領域でも注目されている広義の自己炎症性疾患として周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・リンパ節炎症候群、略してPFAPAがあります。この疾患は前述した遺伝性自己炎症性疾患と比べ頻度も高く、開業されている先生方が日常診療で遭遇する機会も少なくありません。よってPFAPAをとりあげ、お話させていただきます。

PFAPAの診断基準としては、Thomasらの診断基準が最も知られております。それによると、1) 5歳までに発症する周期的な発熱、2) 上気道炎症状を認めず、アフタ性口内炎もしくは頸部リンパ節炎もしくは咽頭炎を有する。3) 周期性好中球減少症を除外する。4) 間歇期に症状なし。5) 正常な成長・発達を認める。以上をみだし、その他の疾患を除外したものをPFAPAと診断します。周期性がしっかりしていること、ステロイドの全身投与屯用に良好に反応すること、炎症所見では発作時は陽性、非発作時は陰性化すること、抗生剤は無効であること、を参考に診断しております。ただ、診断基準をみていただきますとわかりますが、他の疾患でも条件を満たす場合がかなり想定されるため、感染症、リウマチ膠原病、腫瘍性疾患、他の自己炎症性疾患等、鑑別はしっかり行う必要があります。治療としては、先ほど述べたステロイドの全身投与屯用、シメチジン予防投与などの内科的な治療法、口蓋扁桃およびアデノイドの摘出という外科的な治療法が行われております。PFAPAですと、通常小学校高学年から中学生にかけて自然軽快することもある良性の疾患とされておりますので、私の場合、患者さん及びご家族に疾患についてよく説明して治療を行っております。しかし、一部経過をおっている間に別の疾患であることが判明することもあるので、治療的な介入を行う場合でもその診断については、注意が必要と感じております。

PFAPA診断基準 Thomas, J Pediatr, 1999

- 1) 5歳までに発症する周期的に繰り返す発熱
- 2) 上気道炎症状を欠き、次の少なくとも1つの臨床所見を有する
 - a) アフタ性口内炎
 - b) 頸部リンパ節炎
 - c) 咽頭炎
- 3) 周期性好中球減少症を除外
- 4) 間歇期には症状なし
- 5) 正常な成長・発達を認める

おわりに

以上、自己炎症性疾患についてお話させていただきました。テークホームメッセージとして、1) 原因不明の発熱、周期熱をきたす疾患として自己炎症性疾患という炎症を主病態とする疾患が存在する 2) 頻度は稀であるが、有効な治療により患者 QOL を著明に改善できる疾患群である 3) 診断は遺伝子検査によるものが多く、専門家へのコンサルトが望ましい 4) 日常遭遇する機会が多い自己炎症性疾患として PFAPA という疾患が存在する。を上げさせていただきます。

自己炎症性疾患診療に有用な情報

- **自己炎症性疾患のサイト**
 - <http://aid.kazusa.or.jp/2013/index.html>
- **自己炎症性疾患をとりまく社会保障制度**
 - **小児慢性特定疾患**
 - ほぼ全ての自己炎症性疾患をカバー
 - **指定難病・特定疾患**
 - 家族性地中海熱、クリオピリン関連周期熱症候群、TNF受容体関連周期性症候群、高IgD症候群、ブラウ症候群、中核-西村症候群、PAPA症候群、慢性再発性多発性骨髄炎、遺伝性自己炎症疾患(エイカルディ・グナエール症候群-NLRP4異常症・ADA2欠損症)
- **遺伝子検査**
 - 保険収載: クリオピリン関連周期熱症候群・高IgD症候群・PAPA症候群
 - 自己炎症パネル: *MEFV*, *NLRP3*, *TNFRSF1A*, *MVK*, *NOD2*, *IL1RN*, *NLRP12*, *PSTPIP1*, *PSMB8*, *NLRP4*, *PLCG2*, *HMOX1*, *TNFAIP3*他