

# 周期性発熱疾患について

## 1 はじめに

発熱をきたす炎症性疾患としては通常感染症が多く、次いで獲得免疫系の異常である膠原病（自己免疫疾患）が考慮されるが、約10年前から自然免疫系の異常である自己炎症性疾患という概念が台頭してきた。例えばベーチェット病、クローン病、全身型の若年性関節リウマチなど、従来膠原病として分類されていた疾患は現在では自己炎症性疾患と考えられている。これら自己炎症性疾患の多くは周期性発熱として発症し、タンパク質異常も明らかになり、また遺伝形式も知られてきた（表）<sup>1)</sup>。

## 2 診察のポイント

繰り返す発熱（一般に年3回以上）をきたした場合、まずは感染症を疑うべきである。中耳炎、副鼻腔炎、尿路感染症の検索は必須である。並行して原発性免疫不全症のスクリーニングを行う。これらが否定された場合には膠原病や悪性疾患、ウイルス持続感染（EBV、CMVなど）、アレルギー性疾患（薬剤性発熱を含む）のワークアップを行う。CRPあるいはプロカルシトニンの高値が続く場合には自己炎症性疾患である周期性発熱症候群の可能性が出てくる。各疾患の特徴を表に示す。それぞれの疾患に特異的な診断方法が確立され、また治療方法も得られるようになってきた。例えば、FMFの発熱発作の予防としてコルヒチンが有効であるとか、CINCA/NOMIDに対してIL-1受容体阻害薬が有効である、などである。

- 症例のここに注目!**
- ・ 1歳から3歳までに発熱と頸部リンパ節腫脹により当院に5回入院
  - ・ CRPもさらに上昇（21.6 mg/dL）

# PFAPAについて

## 3 PFAPAについて

Marshall症候群とも呼ばれる。他の自己炎症性疾患と異なり、PFAPAの原因遺伝子はまだわかっていない。頻度も不明であるが実際の報告よりも多いと考えられる。2～5歳で発症し、解熱薬にも抗菌薬にも反応しない発熱が3～6日継続する。発熱発作を頻繁に繰り返す例ではステロイド投与が有効である。すなわち、プレドニゾロン1回（1～2 mg/kg）またはベタメタゾン1回（0.3 mg/kg）により24時間以内に症状は消失する。発作の予防にシメチジンの投与あるいは扁桃摘出が有効との報告もある。予後は良好で、次第に発作の間隔は広がり、4～8年以内に自然に治癒する。

本症例もPFAPAが疑われたため、次の発熱発作からはステロイドの単回投与を行うことにより、入院治療を回避することが可能になった。現在8歳になるが、発作の頻度は低くなり、1年に1～2回である。なお、4歳下の妹も同様に1歳から発熱発作がみられ、家族性が疑われた。実際に最近、国内から家族内発症例が報告された<sup>2)</sup>。PFAPAは頭の隅に入れておくべき疾患ではあるが、いまだに確定診断法はないことも銘記すべきであろう。

**症例のここに注目!**

・抗菌薬（セファゾリン）の点滴投与を行うも解熱せず

## Case Study

**症 例** 4歳 男児

**現 病 歴** 入院3日前から38℃台の発熱あり。翌日頸部リンパ節も腫大したため外来受診。血液検査を行いCRPの上昇（6 mg/dL）あり、セフェム系の抗菌薬（セフカペン）を処方された。その後改善みられず体温は39℃台となり入院。

**身体所見** 全身状態は比較的良好。脈拍100/分、呼吸数24/分、体温39.2℃。咽頭発赤、口内炎、膿栓を有する扁桃あり。両側頸部と両側鼠径部に小さなリンパ節（径1 cm以下）を多数触知。その他特記すべき所見なし。

**既 住 歴** 家族歴に周期性発熱なし。成長・発達に問題なし。1歳から3歳までに発熱と頸部リンパ節腫脹により当院に5回入院。毎回抗菌薬の点滴投与に伴い軽快し、退院していた。

**検査所見** 胸部X線、腹部単純X線：異常なし。TP 7.2 g/dL, AST 19 IU/L, ALT 11 IU/L, LDH 279 IU/L, BUN 9.6 mg/dL, Cr 0.42 mg/dL, CRP 13.7 mg/dL, IgG 859 mg/dL, IgA 193 mg/dL, IgM 88 mg/dL, IgD < 1 mg/dL, ANA < 40倍, ASO < 10, RBC  $415 \times 10^4 / \mu\text{L}$ , Hb 10.4 g/dL, WBC  $11,600 / \mu\text{L}$ , Plt  $22.2 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 。

**入院後経過** 抗菌薬（セファゾリン）の点滴投与を行うも解熱せず40℃前後の発熱が持続し、CRPもさらに上昇（21.6 mg/dL）したが入院5日目から解熱傾向となり、リンパ節も縮小してきた。血液培養は陰性だった。これまでの経過から、周期性発熱症候群の一つであるPFAPA（periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis）が疑われた。

表1 PFAPA 症候群の診断基準

- I 5歳までに発症し、周期的に繰り返す発熱
- II 上気道炎症状を欠き、次のうち少なくとも1つの臨床所見を有する
  - a) アフタ性口内炎
  - b) 頸部リンパ節腫脹
  - c) 咽頭炎
- III 周期性好中球減少症を除外する
- IV 間欠期にはまったく症状を示さない
- V 正常な成長、精神運動発達

(Lee WI et al, 1999<sup>7)</sup>)

表 PFAPA 症候群と遺伝性自己炎症疾患との鑑別スコア～Gaslini diagnostic score～

発症月齢

腹痛（なし=0, 時々～頻繁=1, 常に=2）

アフタ性口内炎（なし=0, 時々～頻繁=1, 常に=2）

胸痛（なし=0, あり=1）

下痢（なし=0, 時々=1, 頻繁=2, 常に=3）

家族歴（なし=0, あり=1）

diagnostic score =

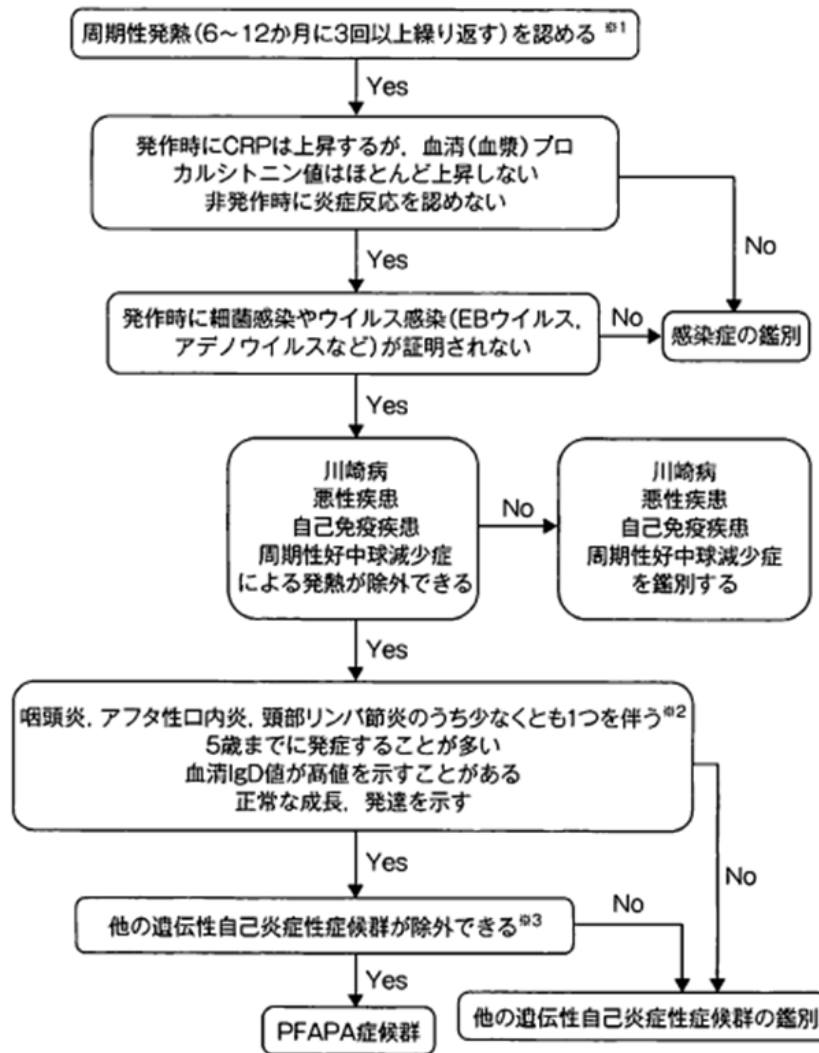
− (0.067 × 発症月齢) + (1.494 × 腹痛) − (1.504 × アフタ性口内炎)

+ (1.958 × 胸痛) + (0.901 × 下痢) + (1.503 × 家族歴)

diagnostic score > 1.32 → 遺伝性周期熱症候群の除外が必要

（文献2）より引用

# PFAPAの診断手順



PFAPA 症候群：(periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome)、CRP：C 反応性タンパク、EB：Epstein-Barr

<sup>注1</sup> 典型的には3~8週間周期で規則的に繰り返す。

<sup>注2</sup> 発熱発作時にPSL 0.5~1 mg/kg 投与(1回または2回)で速やかに発作が抑制できるのは特徴の一つである。また、扁桃摘出も有効で、発作の抑制が期待できる。

<sup>注3</sup> 遺伝子検査によりFMF、MKD、TRAPS、HA20を除外することが望ましい。

図2 PFAPA 症候群の診断フローチャート

(文献1)より引用改変)

す<sup>5)</sup>。本疾患の病因および病態はまだ不明であるが、ステロイドが有効なことが多く、近年抗炎症性サイトカインの産生異常が報告され、本疾患の病態に関与していると考えられる<sup>6)</sup>。血液検査では白血球増多やCRPの著明な上昇、赤沈の著明な亢進を認め、上記の臨床症状と併せると初発時には、細菌感染症やアデノウイルス感染症などとの鑑別が困難である。

PFAPA症候群では60～80%に左右対称に有痛性で非化膿性の頸部リンパ節腫脹がみられると報告されているが<sup>5)</sup>、それについての詳細な報告がないため、自験例3例の所見について述べる。自験例3例とも左右対称に有痛性の頸部リンパ節腫大を認め、頸部リンパ節はいずれも触診上表面平滑整で、可動性良好で、発赤は認めなかった。自験例の大きさはいずれもウズラ卵大程度でそれ以上に腫大した例はなく、同様の症例報告があるため<sup>7)</sup>、一般的に前述した川崎病や組織球性壊死性リンパ節炎に比し、頸部リンパ節の大きさは小さいと考えられる。また触診上川崎病では一塊に触知することが多いが、本疾患では腫大したリンパ節をそれぞれ触知する。3歳男児自験例の超音波検査所見では

## Aphthous ulcers

---



Round, yellow-gray ulcers are present on the oral mucosa.



**Pharyngitis in a patient with periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome**

---



Graphic 68744 Version 1.0

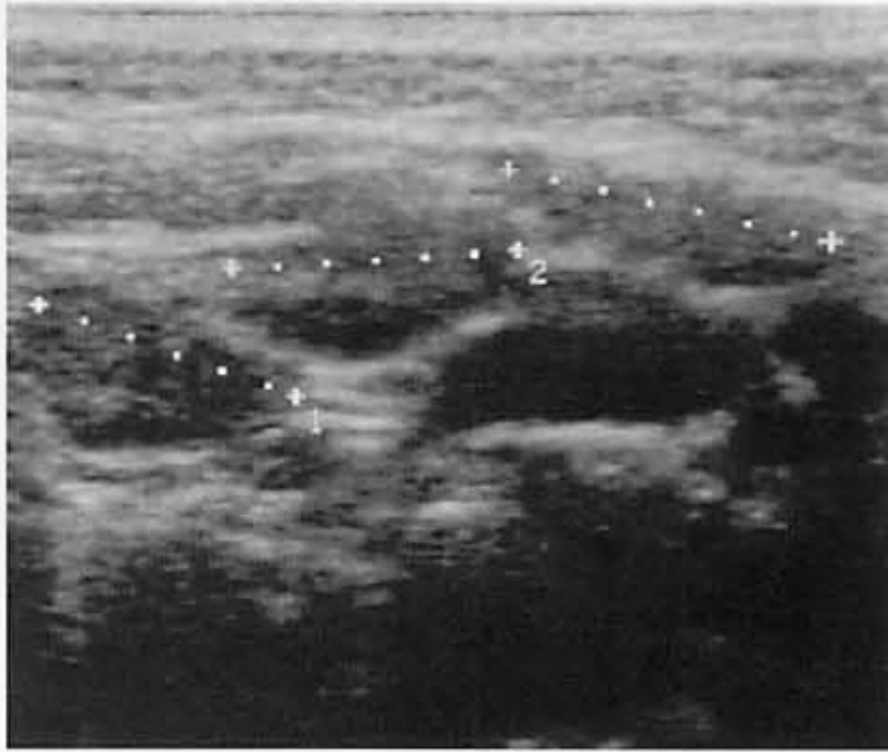


図3 PFAPA 症候群で見られる頸部リンパ節腫脹の超音波検査所見 (3歳男児, 自験例)

## d 口内炎を伴う全身性疾患もある

- 夏でもないのにヘルパンギーナに似た口内炎と発熱を反復する場合は、自己炎症性疾患の PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis : 周期性発熱, アフタ性口内炎, 咽頭炎, リンパ節炎) を想起する。
- 口腔内潰瘍は SLE の診断基準のひとつである。無痛性であることが特徴とされるが、痛がる子もいる。時に口唇に潰瘍ができて腫脹し口唇ヘルペス様になることがある。
- Behçet の口腔内潰瘍は有痛性である。ビタミンやミネラル不足・代謝性疾患, 薬剤性など、原因と目されるものは数多ある。

## e その他の口腔内病変

- 新生児の口蓋に左右対称にみられるびらんは Bedner 潰瘍と呼ばれ自然治癒する。乳児期早期まで歯茎の付け根に白い上皮腫がみられることがあり、大きいものは真珠腫と呼ばれ自然退縮する。
- 必ずしも口内炎を伴わないが痛みを訴える疾患も多数ある(表 1) ことを知っておく。



図1 ▶ 若年性特発性関節炎の鑑別疾患

IgD: immunoglobulin D (免疫グロブリンD)

TRAPS: TNF receptor-associated periodic (TNF受容体関連周期性)

PAPA: pyogenic arthritis with pyoderma gangrenosum and acne (化膿性無菌性関節炎, 壊疽性膿皮症, 囊腫性瘡)

PFAPA: periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (周期性発熱, アフタ性口内炎, 頸部リンパ節炎, 咽頭炎)

DIRA: deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist (IL-1受容体アンタゴニスト欠損症)

CAPS: cryopyrin-associated periodic syndrome (クリオピリン関連周期性発熱症候群)

CINCA: chronic infantile neurological, cutaneous, and articular syndrome (慢性乳児神経皮膚関節炎症候群) / NOMID: neonatal onset multisystem inflammatory disease (新生児期発症多臓器系炎症性疾患)

表 ● 遺伝性周期性発熱

疾患名	FMF	FCAS	MWS	CINCA/ NOMID	TRAPS	HIDS	PFAPA
発作の時間	12～72時間	数分から24時間	1～3日	持続性	7日以上	3～7日	3～6日
皮膚症状	類丹毒紅斑	寒冷による蕁麻疹様	蕁麻疹	蕁麻疹	筋痛部位の移動性の斑状皮膚疹	非移動性の斑状丘疹状皮膚疹(体幹, 四肢), 蕁麻疹	まれ
腹部症状	腹膜炎, 便秘が下痢より多い	悪心	時々腹痛	まれ	腹膜炎, 下痢または便秘	激しい腹痛, 嘔吐, 下痢が便秘より多い, 腹膜炎はまれ	よくある
胸膜・心膜症状	胸膜炎多い	みられず	まれ	まれ	胸膜炎・心膜炎	まれ	まれ
関節炎	単関節炎(膝と殿部)	多関節痛	多関節痛(大関節)	成長線の過成長, 癒着, 間欠的または慢性関節炎	関節痛, 単関節炎または大関節の寡関節炎	全身性の多関節痛	関節痛
眼症状	まれ	結膜炎	結膜炎, 上強膜炎	結膜炎, ぶどう膜炎, 視野欠損	結膜炎, 眼窩周囲の浮腫	まれ	まれ
神経症状	頭痛, 無菌性髄膜炎	頭痛	感音性難聴	難聴, 無菌性髄膜炎, 発達遅滞	まれ	頭痛	まれ
リンパ節/脾臓	脾腫がリンパ節症より多い	みられず	まれ	リンパ節症, 肝脾腫	脾腫がリンパ節症より多い	頸部リンパ節症	頸部リンパ節症, 扁桃炎
血管炎	ヘノホ・シェーンライン紫斑, 結節性多発性動脈炎	みられず	みられず	時に	ヘノホ・シェーンライン紫斑, リンパ球性血管炎	皮膚の血管炎, まれにヘノホ・シェーンライン紫斑	みられず
アミロイドーシス	MEFVとSAAの遺伝子型, 家族歴, 性別, 治療コンプライアンスによりリスクは異なる	まれ	25%程度	成人に達した患者の一部	10%程度	まれ	みられず
その他							口内炎
タンパク質	pyrin	cryopyrin	cryopyrin	cryopyrin	TNF 受容体 1a	mevalonate kinase	不明
遺伝形式	常染色体性劣性	常染色体性優性	常染色体性優性	常染色体性優性	常染色体性優性	常染色体性劣性	孤発性

地中海熱

PFAPA

FMF: familial mediterranean fever (家族性地中海熱), FCAS: familial cold autoinflammatory syndrome (家族性寒冷自己炎症症候群), MWS: Muckle-Wells syndrome, CINCA/NOMID: chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome/neonatal onset multisystem inflammatory disease (慢性乳児神経, 皮膚, 関節症候群/新生児発症多臓器炎症性疾患), TRAPS: tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TNF受容体関連周期性症候群), HIDS: hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome (周期性発熱を伴う高IgD症候群), PFAPA: periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (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), MEFV: mediterranean fever (地中海熱), SAA: serum amyloid-associated (血清アミロイドA), (文献1を参考に作成)

表2 頸部リンパ節腫脹を伴う代表的疾患の頸部リンパ節触診所見, 超音波検査所見, 他の臨床症状および血液検査所見

	川崎病	組織球性壊死性 リンパ節炎	PFAPA 症候群	急性化膿性 リンパ節炎	伝染性 単核球症	悪性リンパ腫 急性白血病 固形がんの転移
触診所見 病巣 疼痛 発赤 硬さ 表面 可動性 数	片側あるいは 両側 (+) (-)あるいは(+) 弾性軟 平滑 良好 多発性だが 一塊に触知	片側あるいは 両側 (+)~(++) (-) 弾性軟 平滑 良好 多発性	片側あるいは 両側 (+) (-) 弾性軟 平滑 良好 多発性	原則片側 (+)~(++) (+) 弾性軟 平滑 良好 通常単発性	片側あるいは 両側 (-)~(±) (-) 弾性軟 平滑 良好 多発性	片側あるいは 両側 (-) (-) 弾性硬 平滑 ときに不整 良好 ときに不良 単発あるいは 多発性
超音波検査所見	複数の腫大したリンパ節の集簇像(ブドウの房状)	胸鎖乳突筋に沿って数珠状に複数腫大	1~2 cm 大に複数腫大	大きく腫大したリンパ節周囲に小リンパ節を認め、ときに内部が低エコー域となる	5~15 mm 大に複数腫大	内部が均一で2~3 cm に複数腫大
他の臨床症状	発熱 眼球結膜充血 口腔所見 不定型発疹 四肢末端の変化	発熱	周期性発熱 扁桃炎 アフタ性口内炎	発熱 ときに膿瘍の合併 や斜頸を呈する	発熱 扁桃炎 肝脾腫	ときに発熱, 全身倦怠感, 肝脾腫など
血液検査所見	末梢血白血球增多 CRP 高値 ときに肝機能障害	末梢血白血球減少 CRP 軽度上昇 赤沈亢進 LDH 上昇	末梢血白血球增多 CRP 高値	末梢血白血球增多 CRP 高値	肝機能障害 末梢血異型リンパ球出現 EBV 抗体価の上昇	ときに貧血, 血小板減少

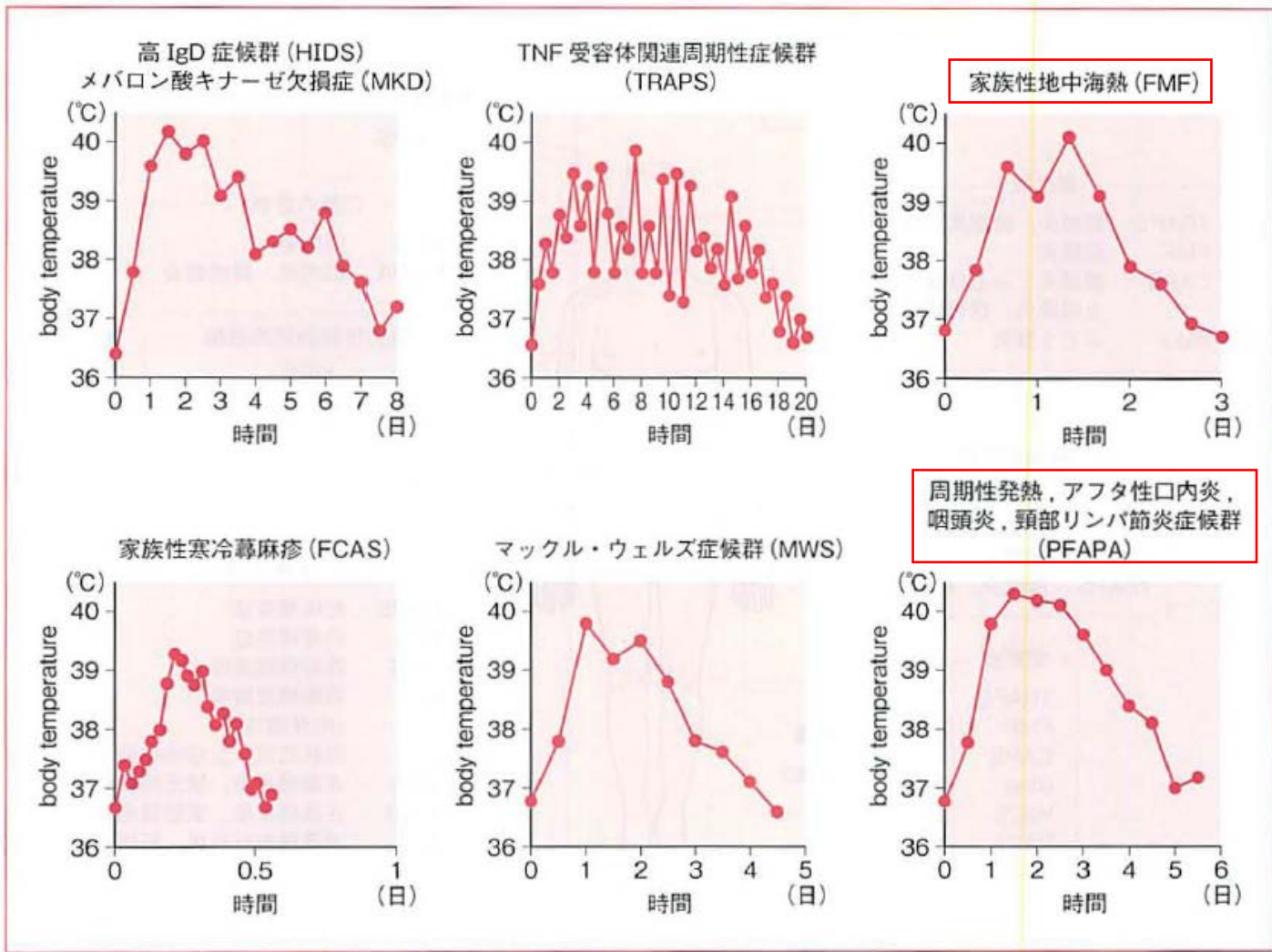


図1 発熱パターンによる自己炎症症候群の鑑別

代表的な自己炎症症候群の発熱パターンを示す。TRAPSとFMFでは異なるパターンを示し、鑑別に役立つことがある。  
 HIDS : hyper-IgD and periodic fever syndrome, MKD : mevalonate kinase deficiency, TRAPS : TNF receptor-associated periodic syndrome, FMF : familial mediterranean fever, FCAS : familial cold autoinflammatory syndrome, MWS : Muckle-Wells syndrome, PFAPA : periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome.  
 (文献6)より引用改変)

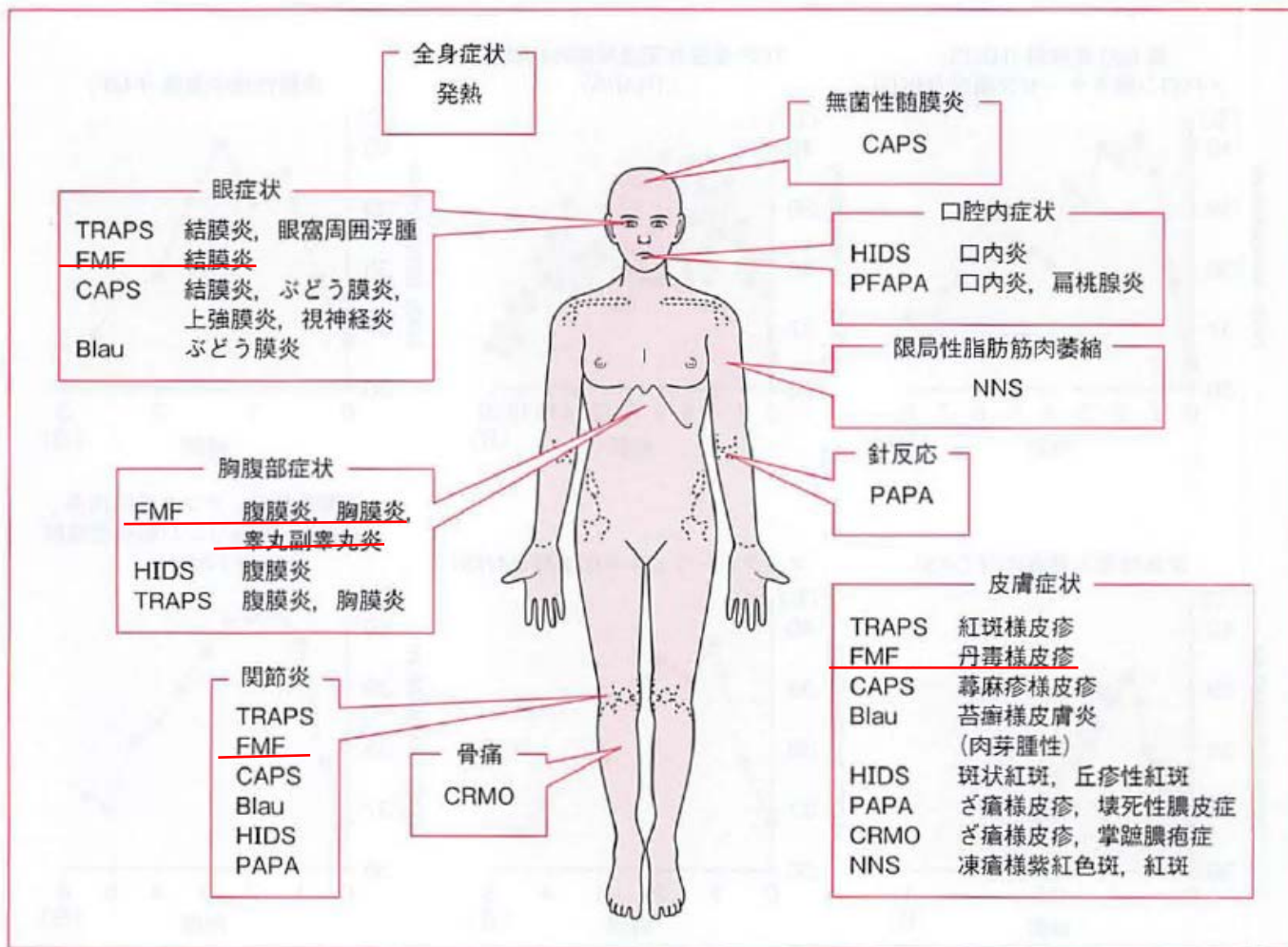


図2 自己炎症症候群の主な症状

自己炎症症候群の臨床症状は多彩である。

FMF : familial mediterranean fever, TRAPS : TNF receptor-associated periodic syndrome, HIDS : hyper-IgD and periodic fever syndrome, CAPS : cryopyrin-associated periodic syndrome, PAPA : syndrome of pyogenic arthritis with pyoderma gangrenosum and acne, NNS : Nakajo-Nishimura syndrome, PFAPA : periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome, CRMO : chronic recurrent multifocal osteomyelitis.

(「自己炎症疾患サイト」より引用)



# ● 地中海熱の診断手順

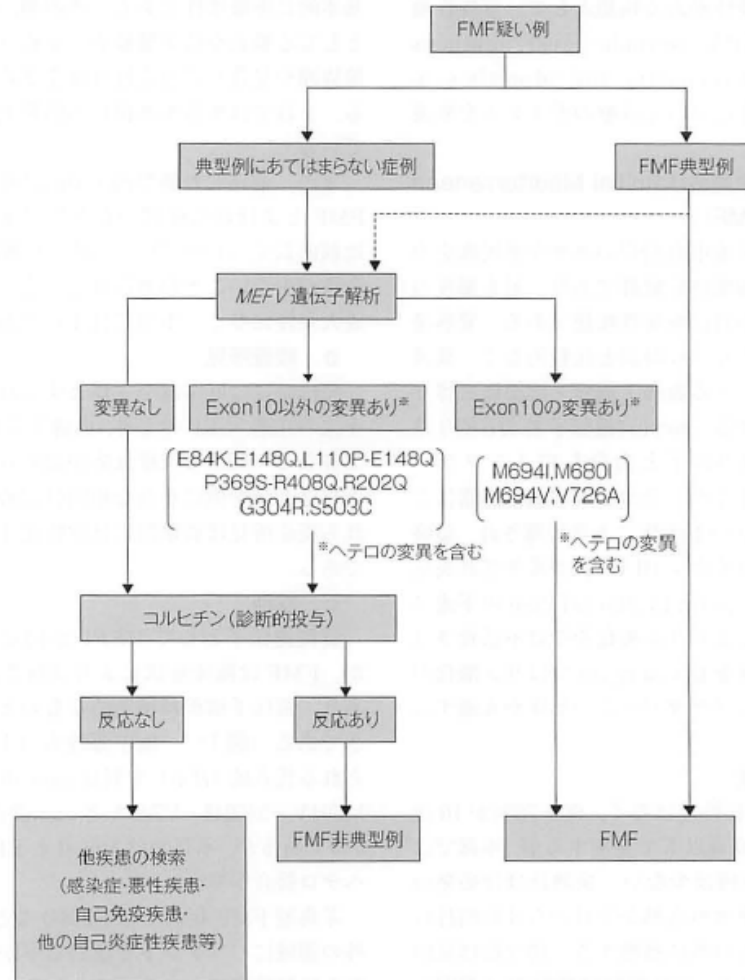
## 必須項目：

12時間から72時間続く38度以上の発熱を3回以上繰り返す。  
発熱時には、CRPや血清アミロイドA(SAA)などの炎症検査所見の著明な上昇を認める。発作間歇期にはこれらが消失する。

## 補助項目：

- 発熱時の随伴症状として、以下のいずれかを認める。  
a 非限局性の腹膜炎による腹痛、b 胸膜炎による胸背部痛  
c 関節炎、d 心膜炎、e 精巣漿膜炎、f 髄膜炎による頭痛
- コルヒチンの予防内服によって発作が消失あるいは軽減する。

必須項目と、補助項目のいずれか1項目以上を認める症例を臨床的にFMF典型例と診断する。FMFを疑わせるが、典型例の基準を満たさない(繰り返す発熱のみ、補助項目の1項目以上のみを有する、等)症例については、下記のフローチャートに従い診断する。ただし、感染症、自己免疫疾患、他の自己炎症性疾患、悪性腫瘍などの発熱の原因となる疾患を除外する。



# 地中海熱について

患ともいえる5つの疾患について以下に概説する。

## Ⅰ. 家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever : FMF)

### a. 病因・病態

PFAPA 症候群の次に頻度の多い自己炎症性疾患は FMF である。国内での全国症例調査の結果、約 300 名の症例が報告されている<sup>7)</sup>。症状は、他疾患と比較して短い期間 (1~3 日程度持続する) の発熱発作であり、胸痛や腹痛を伴

うことが多い。皮疹は丹毒様紅斑や紫斑が出現する症例が報告されているが、他の遺伝性自己炎症性疾患と異なり皮疹を認めない症例が多い。血液検査で発作時に血清 CRP 値等の炎症徴候を認める。長期的には AA アミロイドーシスを起こし、とくに腎アミロイドーシスの発症が患者予後を左右する。FMF の責任遺伝子は *MEFV* であり、常染色体劣性遺伝形式の疾患とされるが、*MEFV* 遺伝子には高頻度に非同義遺伝子多型が同定されるため、偽優性遺伝

マーカーペンの所を読んでください。

形式と思われる家系もみられる。

## b. 診断

Tel-Hashomer の臨床診断基準が提唱されている<sup>8)9)</sup> (表)。診断基準に合致する場合、*MEFV* 遺伝子検査が行われる。*MEFV* 遺伝子は 10 個のエクソン領域から構成される遺伝子であるが、エクソン 10 に M694I 等の低頻度変異をホモ接合性、あるいは複合ヘテロ接合性の片アレルに認める場合、家族性地中海熱（いわゆる完全型 FMF）と診断できる。強い腹痛あるいは胸痛を伴い比較的持続期間の短い発熱発作を示す典型例では診断は容易であるが、一方で非典型的な症状を示す *MEFV* バリエント（あるいは不全型 FMF）とよばれる症例も報告されている。こういった症例では、エクソン 10 以外の領域（とくにエクソン 3 領域）における非同義遺伝子多型が同定されていることが多い。このため Tel-Hashomer の臨床診断基準に合致し、FMF を疑った段階でコルヒチンを投与し、治療的診断を試みることがある (図 2)。

## c. 治療

前述の通り、FMF ではコルヒチンが著効することが古くから知られている。コルヒチン投与が無効な症例については、抗 IL-1 療法が考慮される。

## 2. クリオピリン関連周期性発熱症候群 (cryopyrin associated periodic fever syndrome : CAPS)

### a. 病因・病態

リポポリサッカライド (LPS) 等の病原体由来構成成分は、Toll 様受容体によって認識され、種々の炎症性サイトカインの産生を誘導するが、それらの中で IL-1 $\beta$  や IL-18 は前駆体の形で発現誘導される。さらに自然免疫系の細胞内受容体 NLRP3/cryopyrin が活性化することで、ASC、次いで caspase-1 と重合し、高分子複合体であるインフラマソームを形成することで、IL-1 $\beta$  や IL-18 の N 末領域が切断され、前駆体から活性型に変換される。この NLRP3/cryopyrin をコードする *NLRP3/CIAS1* 遺伝

**Erysipelas-like skin lesion**



Erysipelas-like erythema (A) and, following three days, a full spontaneous recovery (B).