

## 総説

## 反復性発熱

—周期性発熱症候群/自己炎症症候群；家族性地中海熱を中心にして—

大石 勉<sup>1)</sup>

**要旨** 炎症徴候を伴いながら発熱を反復するが病態は発作性で、感染や自己免疫学的機序は呈さない疾患群の詳細が最近明らかになってきた。周期性発熱症候群/自己炎症症候群といわれ、家族性地中海熱 (FMF)、TNF レセプター関連周期性症候群 (TRAPS)、高 IgD 症候群 (HIDS)、クリオピリン関連周期性症候群 (CAPS) などが代表的疾患である。以前はまれとされたが近年診断法の発達に伴いわが国にも少なからず存在することが明らかとなり、外来診療において感染症や小児リウマチ性疾患との鑑別が困難な場合も想定されるので、FMF 自験例を中心に臨床症状の特徴、鑑別すべき疾患、検査・診断法について概説する。

## はじめに

反復性発熱 (recurrent fever) は感染症、免疫不全症、自己免疫疾患や悪性腫瘍などを原因とすることが多い。

年余にわたり反復性発熱を呈する場合は感染症や悪性腫瘍の可能性はまれにはなるものの、反復性発熱の出現当初は慎重な病歴聴取に加え、感染症やリウマチ性疾患の可能性を十分に精査し、さらに悪性腫瘍の潜在にも留意することが重要である。

一方、近年、自己炎症症候群 (autoinflammatory syndrome) と呼ばれ、感染症・悪性腫瘍とは関連せず、自己抗体や自己抗原特異的 T 細胞も関与しない遺伝性、反復性、非誘発性炎症の概念が提唱され、疾患の詳細が次第に明らかになってきた<sup>1,2)</sup>。

このなかで 1 日～数週間続く発熱を 1 週間～数

週あるいは数カ月ごとに繰り返す疾患群は遺伝性周期性発熱 (hereditary periodic fever) あるいは周期性発熱症候群 (periodic fever syndrome) と定義されている<sup>3)</sup>。発熱間期は無症状で、検査所見も通常は正常化する。

外来診療で診断に苦慮する反復性発熱を呈するさまざまな疾患を列挙しつつ、一部の疾患ではその特徴を概説し、新しい疾患概念である周期性発熱症候群について家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever : FMF) の自験例を提示して解説を試みる。

## I. 反復性発熱を呈する疾患

反復性発熱は感染症、自己免疫疾患や免疫不全症などの免疫疾患、リンパ腫などの腫瘍性疾患が主な原因と考えられてきた<sup>4)</sup> (表 1)。

感染症では種々のウイルス・細菌を原因とする

**Key words** : 家族性地中海熱, *MEFV*, 自己炎症症候群, 周期性好中球減少症

1) 埼玉県立小児医療センター感染免疫科 Tsutomu Oh-ishi

[〒339-8551 さいたま市岩槻区馬込 2100]

表 1 反復性発熱\*

感染症 (不規則で予測不能な発熱間隔)	免疫疾患・リンパ腫など (主に不規則で予測不能な発熱間隔)
① ウイルス性 繰り返すウイルス感染症 (adenovirus, coxsackievirus などによる上気道感染症) 慢性活動性 Epstein-Barr virus 感染症 単純ヘルペスウイルス感染症	① 免疫疾患 全身性紅斑性狼瘡 (SLE) 若年性特発性関節炎 (JIA, 全身型) クローン病 ベーチェット病
② 細菌性/原生動物性 繰り返す細菌感染症 (A/C 群 <i>Streptococcus</i> , <i>Arcanobacterium haemolyticum</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> などによる上気道感染症, 尿路感染症) 潜在性歯性膿瘍 (occult dental abscess) 抗酸菌感染症 回帰熱 (relapsing fever) ブルセラ症 エルシニア症 マラリア	② 免疫不全症 分類不能型免疫不全症 (CVID) 高 IgM 症候群 周期性好中球減少症 (規則的な発熱間隔) 21~28 日
周期性発熱症候群/自己炎症症候群 (規則的で予測不能な発熱間隔, 一部は不規則)	③ 腫瘍性疾患 リンパ腫 ホジキン病 マクログロブリン血症 (Waldenström)
家族性地中海熱 (FMF) <sup>1)</sup> 7~21 日 高 IgD 症候群 (HIDS) <sup>2)</sup> 14~28 日 TRAPS <sup>3)</sup> 数週~数カ月 CAPS <sup>4)</sup> (FCAS <sup>5)</sup> , MWS <sup>6)</sup> , CINCA syndrome <sup>7)</sup> PFAPA syndrome <sup>8)</sup> 21~28 日	その他 (不規則で予測不能な発熱間隔) ① 詐訴の発熱 ② 中枢神経系異常 (視床下部機能障害)

\*反復性発熱 (recurrent fever) は 6 カ月に 3 回以上の発熱を呈し, おおのこの発熱期間は少なくとも 1 週間以上離れていると定義する。

<sup>1)</sup>familial Mediterranean fever (常染色体劣性遺伝, *MEFV*, 16p13.3), <sup>2)</sup>hyper-IgD syndrome (常染色体劣性遺伝, *MVK*, 12q24), <sup>3)</sup>TNF receptor-associated periodic syndrome (常染色体優性遺伝, *TNFRSF1A*, 12p13.2), <sup>4)</sup>cryopyrin-associated periodic syndrome (常染色体優性遺伝, *CIAS1*, 1q44), <sup>5)</sup>familial cold autoinflammatory syndrome 1, <sup>6)</sup>Muckle-Wells syndrome, <sup>7)</sup>chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome, <sup>8)</sup>a syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis (責任遺伝子未定)。脚注の ( ) 内は遺伝形式, 責任遺伝子, 遺伝子座を示す。

咽頭炎, 喉頭・気管・気管支炎によることが最も多い。

ウイルス感染症のなかでも慢性活動性 EBV 感染症は腫瘍性疾患との異同が問題となるが, 数週間ごとに繰り返す発熱を呈することがある。

免疫疾患では全身性紅斑性狼瘡 (SLE), 若年性特発性関節炎 (JIA, 全身型), クローン病, ベーチェット病で反復性発熱のみられることがある。

免疫不全症では周期性好中球減少症で 21~28 日周期の好中球減少に一致して発熱が出現する。好中球エラストラーゼ 2 をコードする *ELA2* 遺伝子の突然変異が原因である。

図 1 に示す自験例では 21 日周期で末梢血好中球数の増減を認めた。

腫瘍性疾患ではホジキン病や他のリンパ腫で Pel-Ebstein fever を呈することがある。3~10 日後の発熱期と無熱期が交互に反復して出現する<sup>5)</sup>。

## II. 周期性発熱症候群/自己炎症症候群

近年明らかになってきた疾患群で, Toll-like receptor (TLR) 様の自然免疫に関与し, アポトーシスや炎症性サイトカイン産生を誘導する蛋白複合体 (inflammasome) を構成する分子の遺伝子突然変異などにより引き起こされる炎症性疾患である。

TLR 様の自然免疫とは細胞内の病原微生物の分子構造 (pathogen-associated molecular patterns: PAMPs) をパターン認識受容体 (pattern-recogni-

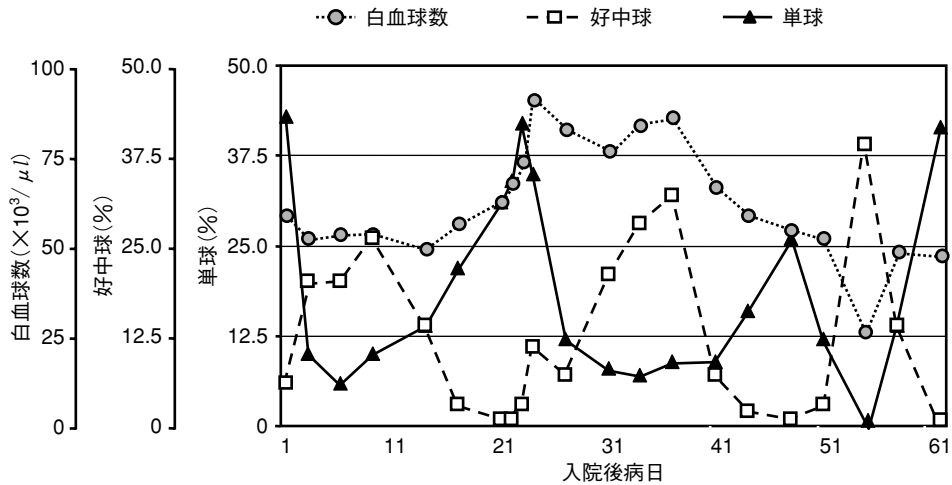


図1 周期性好中球減少症の6歳男児における末梢血白血球数、好中球・単球百分率  
白血球数は5,000/mm<sup>3</sup>前後（レンジ2,500~9,000/mm<sup>3</sup>）を推移するが、好中球は0~7,800/mm<sup>3</sup>を21日周期で増減している。単球は好中球と反対に増減する。本症例ではelastase 2遺伝子（ELA2）のexon 4のミスセンス突然変異（C4534T）によりPro110Leuのアミノ酸変異が生じた。

tion receptor : PRR) で認識し、炎症の引き金を引く細胞内センサー機構である<sup>6)</sup>。

家族性地中海熱や cryopyrin 関連周期性症候群 (cryopyrin-associated periodic syndrome : CAPS) では好中球・単球の inflammasome で発現される原因遺伝子が突然変異を起こす（後述）（図2）。突然変異の結果、蛋白分解酵素であるカスパーゼ1が活性化され、インターロイキン1 (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ) の産生が亢進する。同時に、nuclear factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) が活性化して炎症性サイトカイン (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12, TNF- $\alpha$ ) 産生が増強し、炎症が惹起されると考えられている。

CAPS は末梢血白血球中に発現される pyrin 様蛋白 (cryopyrin) をコードする *CIAS1* 遺伝子の突然変異を原因とする常染色体優性遺伝性疾患である。

遺伝子内の突然変異部位の違いにより①皮疹、髄膜炎、関節症を3主徴とする乳児期発症重症慢性炎症性疾患である CINCA 症候群 (chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome)、②痒痒のない蕁麻疹様皮疹、発熱、遅発性感音性難聴、多関節痛、腎アミロイドーシスを呈する Muckle-Wells 症候群 (MWS)、③関節痛、筋痛、悪寒・発熱を伴う痒痒のない斑丘疹の反復発作と寒冷曝露後の四肢腫脹を特徴とする家族性寒冷自

己炎症症候群 (familial cold autoinflammatory syndrome : FCAS1) の3症候群に分類される。

高 IgD 症候群 (hyper-IgD syndrome : HIDS) の原因はメバロン酸キナーゼ遺伝子 (*MVK*) の突然変異で、常染色体劣性遺伝する。乳児期に発症し、頭痛、腹痛・嘔吐・下痢、関節痛を伴って高熱を呈する。圧痛のあるリンパ節腫脹や大関節炎も認める。発熱周期は4~8週で、3~7日続くが個人差が大きい。

TNF レセプター関連周期性症候群 (tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome : TRAPS) は発熱、腹痛、圧痛のある移動性斑状皮疹、筋痛の反復性発作を呈する。発作は1週間以上続くことが普通で、数週に及ぶこともある。常染色体優性遺伝する。

Tumor necrosis factor receptor-1 遺伝子 (tumor necrosis factor receptor superfamily, number 1A ; *TNFRSF1A*) の突然変異が原因である。*TNFRSF1A* がコードする TNF レセプター p55 (TNFR1) はプロテアーゼの作用で切断され、細胞膜から遊離して TNF $\alpha$  に結合し、その働きを抑制する。

切断部位であるエクソン2,3,4の突然変異(90%以上)はプロテアーゼによる切断を阻害し、TNFR1を膜面にとどめて TNF $\alpha$  の作用を持続的に高め、

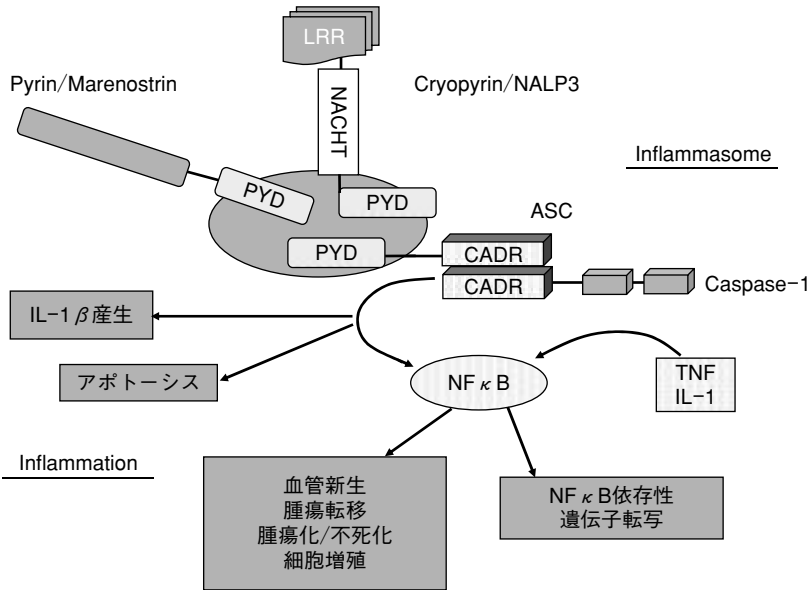


図 2 周期性発熱症候群 (FMF, CAPS) における inflammasome の関与と炎症発現機序

PYD ドメイン (pyrin 領域) を有する蛋白 (pyrin や cryopyrin) は、同じく pyrin 領域をもつ apoptosis-associated speck-like protein (ASC) と相互作用 (近接活性化) して炎症を調節する。Cryopyrin (*CIAS1* のコードする蛋白) と ASC の会合は caspase-1 による IL-1 産生を引き起こす。一方 pyrin (*MEFV* のコード蛋白) はインヒビターとして働く。Pyrin の突然変異による機能喪失 (loss of function) は pyrin の抑制的作用を減じて自己炎症へと通じる。Cryopyrin は機能獲得突然変異 (gain-of-function mutation) を起こすので、MWS/FCAS1/NOMID 患者でみられるように、この経路を活性化すると考えられている。ASC はアポトーシスや NF- $\kappa$ B の活性化にも関与する。NF- $\kappa$ B は炎症反応の開始と解消の両方にかかわる転写因子である。

IL-1 : interleukin 1, LRR : leucine-rich repeats (cryopyrin は LRR が尿酸結晶, ピロリン酸カルシウム結晶, あるいは何らかの微生物種と相互作用すると活性化される。つまり LRR は Toll-like receptor に似た細胞内センサーと考えられている), TNF : tumor necrosis factor, MWS : Muckle-Wells syndrome, FCAS1 : familial cold autoinflammatory syndrome, NOMID : neonatal onset multisystemic inflammatory disease (CINCA syndrome の別名)。

(文献 10)より引用, 一部改変)

NF- $\kappa$ B が強く活性化して炎症が引き起こされると考えられている。

PFAPA 症候群 (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome) は 3~5 歳で発症し、ほとんどが 4~8 年の経過で後遺症なく治癒する予後良好な疾患である。4~5 日の発熱が 3~4 週ごとに繰り返す。有痛性頸部リンパ節炎や白苔を有する滲出性扁桃炎を伴うことも多く、発症初期には A 群/C 群連鎖球菌や黄色ブドウ球菌による咽頭扁桃炎、さらにアデノウイ

ルスや EB ウイルス感染症との鑑別が困難である。遺伝性は通常認めず、遺伝子欠陥は未定である。

現在、*LPIN2* 突然変異が原因の Majeed 症候群 (慢性再発性多巣性骨髄炎, 先天性赤血球異形成性貧血, 好中球性皮膚症)<sup>7)</sup>や発熱のない Blau 症候群/early-onset sarcoidosis (ぶどう膜炎, 脳神経障害を合併する肉芽腫性滑膜炎/早発性サルコイドーシス; *NOD2/CARD15* 突然変異), PAPA 症候群 (化膿性無菌性関節炎, 壊疽性膿皮症, 瘡瘡症候群; *PSTPIP1* 突然変異) なども自己炎症症候群に含ま

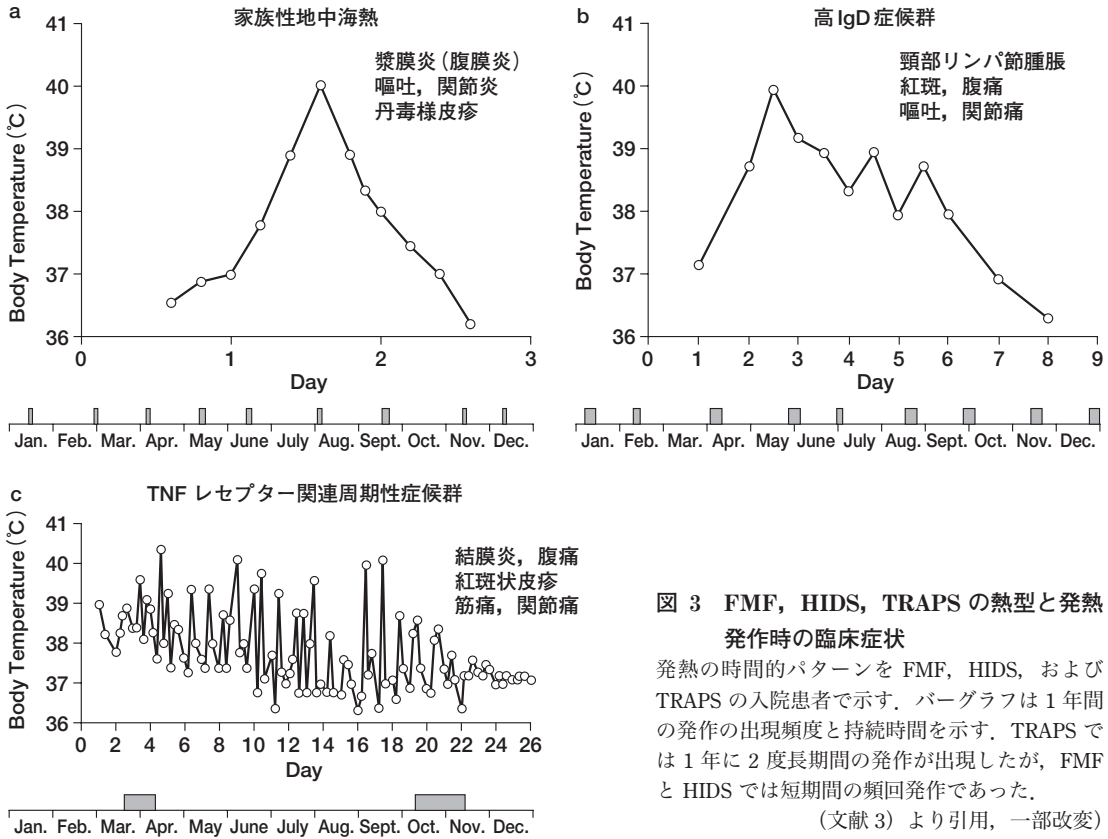


図 3 FMF, HIDS, TRAPS の熱型と発熱発作時の臨床症状

発熱の時間的パターンを FMF, HIDS, および TRAPS の入院患者で示す。バーグラフは 1 年間の発作の出現頻度と持続時間を示す。TRAPS では 1 年に 2 度長期間の発作が出現したが、FMF と HIDS では短期間の頻回発作であった。

(文献 3) より引用, 一部改変)

れている。

反復性発熱を呈する主な 5 疾患を周期性発熱症候群として表 1 に, 特徴的な熱型を図 3 に示す。

### III. 家族性地中海熱

#### 1. 症 例

13 歳, 男児。主訴は反復する発熱と腹痛。3 歳頃から 1 カ月に 1 回程度, 38°C 台の発熱と腹痛を訴えるようになった。自家中毒と診断されていたが, 発熱と腹痛は 1~2 日で完全に消失した。6 歳頃からは発作の前日に両肩関節痛を呈するようになった。加齢とともに発作回数も 1 カ月 2 回に増加し, 11 歳時, 前医から当科を紹介され受診した。経過中, 皮疹の出現はなかった。

前医の発作時臨床検査では血清 CRP 高値 (10~15 mg/dl), 核左方移動を伴う末梢白血球增多, 赤沈値亢進を認めていた。

**既往歴:** アトピー性皮膚炎・花粉症で ketotifen 服用中。

**家族歴:** 同様の発熱, 腹痛発作を呈するものは認めず。

**初診時現症:** 体温正常。顔貌も正常で, 理学的検査に特記すべき異常なし。

**初診時検査所見:** CRP 0.43 mg/dl, 赤沈値 (ESR) 20 mm/h と急性期反応のわずかな亢進と IgE 軽度増加 (150 U/ml, 基準値 < 50 U/ml) がみられ, 白血球数は  $3,700/\text{mm}^3$  と軽度減少を認めたものの, Hb 13.3 g/dl, 血小板数  $28.7 \times 10^4/\text{mm}^3$ , 血液生化学検査・尿一般検査, 血清 IgG, IgA, IgM・補体濃度, フローサイトメトリー (T 細胞 81%, B 細胞 10%, CD4+T 細胞 45%, CD8+T 細胞 34%, CD56+NK 細胞 12%), 自己抗体検査, その他胸部 X 線検査などに異常を認めなかった。明らかな疾患が推定できなかったため, 前医で経過を観察

していたが、同様の発熱・腹痛発作はその後も出  
没し、精査・加療を目的として13歳時当科を再  
受診した。

## 2. 疫学と原因遺伝子

FMFは最も代表的な周期性発熱症候群で常染色体  
劣性遺伝疾患である。

イスラエル、アラブ諸国、アルメニア、トルコ  
では最も有病率の高い周期性発熱症候群である。  
全世界で10万人以上が罹患していると考えられ  
る。

責任遺伝子 *MEFV* は16番染色体短腕(16p13.3)  
に位置し、10個のエクソンからなる。その突然変  
異がFMFの原因である<sup>8,9)</sup>。

*MEFV* は781のアミノ酸で構成される pyrin/  
marenostrin 蛋白をコードし、好中球・単球で発現  
する。

突然変異はほぼすべてエクソン10のM694V,  
M694I, V726A, M680Iあるいはエクソン2の  
E148Qである。

エクソン2のE148Qはわが国では健常者の約  
16%に検出される。浸透率(penetrance:当該の  
遺伝子型をもつ個体にその形質が現れる確率)は  
低いが、FMF多発民族におけるアミロイドーシ  
スの合併とは強い関連を有し、穏やかな突然変異と  
考えられている。

調べた限りわが国での患者数はいまだ100症例  
に満たないと思われるが、すべてE148QかM694I  
と関連しており、M694V, V726A, M680Iの報告  
はない。

ミスセンス突然変異した pyrin/marenostrin 蛋白  
は inflammasome における抑制機能を喪失し、IL-  
1産生亢進とともにNF- $\kappa$ Bが活性化して炎症を引  
き起こすと考えられている(図2)<sup>10)</sup>。

## 3. 臨床症状

患者の2/3は5歳以下で発症する。1~3日続  
く発熱と腹膜炎(腹痛)・胸膜炎(胸痛)・滑膜炎(関  
節痛)などの漿膜炎を1カ月に1度ほど繰り返す。  
報告により異なるが、腹痛、関節炎、胸痛、足関  
節・足背の丹毒様紅斑、心外膜炎の頻度はおのお  
の概ね95%, 75%, 30%, 7~40%, <1%であ  
る。

発熱を呈するだけの症例も存在する<sup>11)</sup>。

関節炎の2/3は単関節炎であるが、少関節炎や  
多関節炎を呈することもある。

発作前に症状出現部位の不快感、易刺激性、眩  
暈、食欲亢進、味覚異常などの前兆が50%以上で  
みられ、12~24時間続くという。

合併症としてときに腎不全に至る腎アミロイドー  
シスを発症することがある。

## 4. 臨床検査所見

FMFに特異的な検査法はない。発作期間中は好  
中球優位の白血球増多がみられ、ESR・CRP・血  
清アミロイドA(SAA)などの急性期反応や急性  
期反応蛋白が非特異的に亢進・増加する。

非発作期間、30%の患者でESR亢進やSAA増  
加を呈する慢性無症候性炎症がみられるという。

FMF患者の蛋白尿(>0.5g/日)は腎アミロイ  
ドーシスを強く示唆する。

## 5. 診 断

FMFは臨床的診断の可能な疾患である。診断基  
準の一つを表2に示す<sup>12)</sup>。しかし、発症頻度の低  
い地域、民族では診断や他疾患との鑑別のために  
遺伝子検査を必要とすることが多い。

遺伝子診断には通常 polymerase chain reaction  
(PCR)法、変性勾配ゲル電気泳動法(denaturing gra-  
dient gel electrophoresis: DGGE)、制限酵素解析法  
などを使用する。

本症例は末梢血から単核球を採取しゲノムDNA  
を抽出し、*MEFV*の全エクソンをPCR法で増幅  
した後、蛍光自動DNAシーケンサーでダイレ  
クトシーケンスを行った。

父は*MEFV*エクソン10コドン694のATGが  
ATAに塩基置換し、アミノ酸がメチオニン(M)  
からイソロイシン(I)に変異した突然変異(M694I)  
をもつheterozygoteであった。

母は同一の*MEFV*エクソン2にコドン110の  
CTGがCCGに塩基置換し、ロイシン(L)から  
プロリン(P)へのアミノ酸変異(L110P)とコド  
ン148のGAGがCAGに塩基置換し、グルタミン  
酸(E)からグルタミン(Q)へのアミノ酸変異  
(E148Q)の2つの突然変異をもつheterozygote  
であった。両親は無症候性キャリアであった。

発端者の13歳男児はこれらの突然変異遺伝子  
をおのおの1個両親から受け継ぐcompound hetero-

表 2 家族性地中海熱 (FMF) の診断基準\*

## 大基準

- 1-4. 典型的発作
  1. 腹膜炎 (汎発性)
  2. 胸膜炎 (片側性) あるいは心外膜炎
  3. 単関節炎 (股関節, 膝関節, 足関節)
  4. 発熱のみ
  5. 不完全腹部発作

## 小基準

- 1-2. 以下の部位の一つ以上と関係する不完全発作
  1. 胸部
  2. 関節
  3. 足の運動時痛
  4. コルヒチンに対する良好な反応

\*FMF の診断には一つ以上の大基準あるいは2つ以上の小基準をもつことが必要である。感度, 特異度はそれぞれほぼ 100%である。典型的発作は反復 (同形で3回以上) する発熱 (直腸温度で 38°C以上) で, 短期間 (12 時間~3 日間) と定義される。不完全発作は以下のように一つあるいは2つの点で典型的発作とは異なる有痛性, 反復性発作と定義される。1) 体温は正常あるいは 38°C以下, 2) 発作は指定の期間より長いか短い (しかし 6 時間以下ではなく, 1 週間以上でもない), 3) 腹部発作に腹膜炎の所見がない, 4) 腹部発作が限局性である, 5) 関節炎は指定以外の関節を含んでいる。典型的あるいは不完全発作の定義を満たさない発作は含めない。

(文献 12) より引用, 一部改変)

zygote で FMF に特徴的な臨床症状を呈した (図 4)。

FMF 多発地域で腎アミロイドーシスは遺伝子型 (genotype) M694V の homozygote に最も多いとされているが, わが国では M694I homozygote が報告されている<sup>13,14)</sup>。

予後の推定と治療法の選択に遺伝子型の検索は有用である。

## 6. 治療

コルヒチンを使用する。小児における FMF 発作の予防にはコルヒチン 0.02~0.03 mg/kg, 最大 2 mg を 1 日 1 回あるいは 2 回に分けて経口的投与するのが一般的である。

一方, 5 歳以下の小児で 1 日にコルヒチン 0.5 mg, 5~10 歳では 1 mg, 10 歳以上は 1.5 mg が予防投与として有効であるとの報告もある<sup>15)</sup>。

通常, コルヒチン治療は発熱発作を 65%で予防

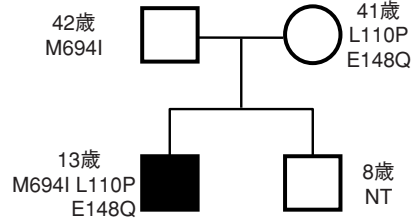


図 4 FMF の一家系

父は *MEFV* に M694I 突然変異 (メチオニンがイソロイシンに置換) をもつ heterozygote で FMF の臨床症状はなく, 母は同一 *MEFV* に L110P と E148Q の 2 つの突然変異 (それぞれ, ロイシンがプロリン, グルタミン酸がグルタミンに置換) をもつ heterozygote であるが父と同様無症状であった。発症者の 13 歳男児はこれらの突然変異遺伝子を各 1 個もつ compound heterozygote で FMF に特有の臨床症状を示した。8 歳の弟は未検査。すべての検査はインフォームドコンセントを得て行った。

し, 20~30%で発作回数を有意に減少させる。しかし約 5~10%は無反応である<sup>16)</sup>。

コルヒチンは発作を予防し発作頻度を減少させるだけでなく, 腎アミロイドーシスを予防し, すでに存在する腎アミロイドーシスも部分的に改善する。

本症例は 1 日 1 回コルヒチン 0.5 mg で内服を開始した。開始以来 1 年 4 か月を経過した現在まで同量を続けているが, 開始直後から発熱・腹痛発作は全く出現していない。

コルヒチン投与により下痢・嘔吐などの胃腸症状は数%, 白血球減少や血小板減少などは 1%以下でみられるというが, 本症例では認めていない。

## おわりに

今後の展開と実地医療上の留意点について述べる。

臨床的に FMF と診断された患者の少なくとも 20%で *MEFV* の突然変異が検出されない。

また, *MEFV* 突然変異一つだけの症例や *MEFV* 突然変異が優性遺伝する家系も報告されている<sup>11,17,18)</sup>。

原因として、①コード領域だけでなくプロモーター、イントロンあるいは3'非翻訳領域に未知の突然変異が隠れている可能性、②欠失やプライミング異常は *MEFV* エクソンの一つ以上の喪失を引き起こし、この喪失により DNA シークエンスによる突然変異の検出が回避される可能性、③突然変異を起こすと FMF 症状を引き起こすような別の蛋白が FMF の炎症反応経路に存在する可能性、④さらに一部の患者は *MEFV* 突然変異とは関係ない FMF 様症状を呈する別の疾患である可能性、などが考えられる。

cDNA シークエンスの解析や pyrin 蛋白の分析、FMF 炎症反応経路の詳細な解析はこの問題のいくつかを解決すると思われる。

その他の周期性発熱症候群でも、“TRAPS で *TNFRSF1A* に全く突然変異を認めない症例や *TNFR1* の切断部位以外に突然変異を有する症例も存在すること”<sup>19,20)</sup>、“高 IgD 症候群の症状発現機構の詳細が不明のままであること”、“PFAPA 症候群は遺伝子突然変異といかに関係しているか”、さらに“なぜ発熱が周期的となるのか”など解決されるべき多くの問題が残っている。

新しい疾患概念である自己炎症症候群は炎症関連遺伝子群のわずか一つの遺伝子の機能異常により引き起こされる自己誘発性、炎症性疾患である。

代表的 5 疾患は周期性発熱を呈し、反復性発熱を呈する他疾患との慎重な鑑別が必要である。診断に苦慮することも多く、孤発例には遺伝子検査による確定診断が重要である。

しかし、臨床症状は特徴的なことが多いので、認識をもって診療にあたれば診断は比較的容易である。

周期性発熱症候群のそれぞれの治療法は異なるが可能なことが多いので、反復性発熱の診療に際しては本症候群を心にとめておくことは重要と思われる。

なお、本論文は第 21 回東日本外来小児科学研究会 (2008 年 3 月 23 日、さいたま市) における講演を基にして一部加筆した。

## 文 献

- 1) Ting JPY, Kastner DL, Hoffman HM : Caterpillers, pyrin and hereditary immunological disorders. *Nat Rev Immunol* 6 : 183-195, 2006
- 2) 上松一永 : 自己炎症症候群の臨床像. *日本臨症免疫学会会誌* 30 : 63-67, 2007
- 3) Drenth J PH, van der Meer JWM : Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 345 : 1748-1757, 2001
- 4) John CC, Gilsdorf JR : Recurrent fever in children. *Pediatr Infect Dis J* 21 : 1072-1077, 2002
- 5) Good GR, DiNubile MJ : Cyclic Fever in Hodgkin's Disease (Pel-Ebstein Fever). *N Engl J Med* 332 : 436, 1995
- 6) Martinon F, Tschopp J : Inflammatory caspase : linking an intracellular innate immune system to autoinflammatory diseases. *Cell* 117 : 561-574, 2004
- 7) Ferguson PJ, Chen S, Tayeh MK, et al : Homozygous mutations in *LPIN2* are responsible for the syndrome of chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anaemia (Majeed syndrome). *J Med Genet* 42 : 551-557, 2005
- 8) The international FMF consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 90 : 797-807, 1997
- 9) The French FMF consortium : A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 17 : 25-31, 1997
- 10) Gedalia A : Hereditary periodic fever syndromes. *Nelson textbook of pediatrics*, 18th ed (Kliegman RM, et al ed), Elsevier Saunders, Philadelphia, 2007, 1029-1033
- 11) Padeh S, Shinar Y, Pras E, et al : Clinical and diagnostic value of genetic testing in 216 Israeli children with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 30 : 185-190, 2003
- 12) Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al : Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 40 : 1879-1885, 1997
- 13) 宮原裕子, 山下浩平, 山本孝吉, 他 : 新しい疾患一家族性地中海熱一. *血液フロンティア* 17 : 715-722, 2007



- 14) Tomiyama N, Oshiro S, Higashiuesato Y, et al : End-stage renal disease associated with familial Mediterranean fever. Intern Med 41 : 221-224, 2002
- 15) Kallinich T, Haffner D, Niehues T, et al : Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever : literature review and consensus statement. Pediatrics 119 : e474-e483, 2007
- 16) Ben-Chetrit E, Levy M : Familial Mediterranean fever. Lancet 351 : 659-664, 1998
- 17) Booth DR, Gillmore JD, Lachmann HJ : The genetic basis of autosomal dominant familial Mediterranean fever. QJM 93 : 217-221, 2000
- 18) Nakamura A, Yazaki M, Tokuda T, et al : A Japanese patient with familial Mediterranean fever associated with compound heterozygosity for pyrin variant E148Q/M694I. Intern Med 44 : 261-265, 2005
- 19) Aganna E, Hammond L, Hawkins PN, et al : Heterogeneity among patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome phenotypes. Arthritis Rheum 48 : 2632-2644, 2003
- 20) Infevers (<http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/>)

\* \* \*