

感染症の鑑別としての自己炎症疾患

上 松 一 永¹⁾ 重 村 倫 成¹⁾ 柳 沢 龍¹⁾

要旨 感染症によって炎症が惹起されるが、炎症はその他さまざまな原因によって生ずる。感染や自己免疫に基づかない炎症を反復する疾患群、自己炎症疾患 (autoinflammatory diseases) の存在が明らかになった。自己炎症疾患は、炎症を繰り返すものの、病原体、自己抗体、自己反応性 T 細胞は見出されない。炎症、自然免疫、細胞死の制御にかかわる分子群の異常であり、確定診断がなされず治療に難渋することも多い。自己炎症疾患における個々の疾患は治療法が異なるため確定診断が重要である。自己炎症疾患は特徴的な臨床所見を呈するため、感染症との鑑別は経過観察によって容易であり、さらに遺伝子解析による確定診断が可能である。原因不明の炎症がある場合は、感染症をまず疑うが、炎症が遷延、繰り返す例では、本疾患群を常に念頭に置いて炎症性疾患を鑑別する必要がある。

はじめに

病原微生物が生体内に侵入するとなぜ炎症が起きるのであろうか？ 病原微生物の構成成分は自然免疫系を活性化させ、その病原微生物を排除しようとするが、同時に炎症にかかわる経路も活性化される。病原微生物の構成成分の受容体として Toll-like receptors (TLRs) がよく知られているが、最近、その成分の細胞内受容体、細胞内センサーの存在が明らかになってきた。自己炎症疾患はこの細胞内センサーの異常によって発症することが多く、ヌクレオチド結合性多量体化領域 (NOD) をもつファミリーに属する分子群が関与している¹⁾。言い換えれば、病原微生物の侵入がなくても、こうした細胞内センサーに分子的な異常をきたすと感染症のような炎症が惹起されることになる。

炎症をきたす代表的な疾患として、感染症以外

に悪性腫瘍と免疫疾患がある (図 1)。免疫疾患として従来、免疫不全症、アレルギー、自己免疫疾患があるが、自己炎症疾患 (autoinflammatory diseases) が免疫病の一疾患として確立されてきた (図 1)。自己炎症疾患は、autoinflammatory disorders, autoinflammatory syndrome などとも呼ばれ、炎症が持続反復する多種多様な疾患群である。感染症との鑑別で最も重要で難しい自己炎症疾患が、周期性発熱、アフタ性口内炎、咽頭炎、リンパ節炎症候群 (PFAPA) である (表 1)。その他の自己炎症疾患は責任遺伝子が同定されており、周期性に発熱がみられる家族性地中海熱 (FMF)、高 IgD 症候群 (HID)、TNF 受容体関連周期性症候群 (TRAPS)、慢性乳児期発症、神経、皮膚、関節症候群 (CINCA)/NOMID/Muckle-Wells 症候群 (MWS)/家族性寒冷蕁麻疹 (FCU)、ぶどう膜炎を主徴とする炎症性疾患、Blau 症候群 (BS)/若年性サルコイドーシス (EOS)、そして化膿性無菌

1) 信州大学医学部小児医学講座 Kazunago Agematsu, Tomonori Shigemura, Ryu Yanagisawa
〔〒 390-8621 松本市旭 3-1-1〕

性関節炎，壊疽性膿皮症，アクネ症候群（PAPA syndrome）が含まれる（表 1，図 2）^{2,3)}。また，全身型特発性関節炎，クローン病，ベーチェット病⁴⁾も自己抗体や自己反応性 T 細胞は認めないため，自己炎症疾患である可能性がある。その他，発熱をきたす疾患として血球貪食症候群（原発性の家族性血球貪食性リンパ組織球症や Griscelli 症候群，ウイルス感染や膠原病による続発性のもの），キャスルマン症候群（リンパ節 B 細胞からの IL-6 の持続分泌），ウェーバー・クリスチャン病（再発性発熱性非化膿性結節性皮下脂肪炎）などとの鑑別が大切である。

自己炎症疾患は，明らかな性差はないものの，その発症年齢は疾患ごとに異なり，発熱のパター

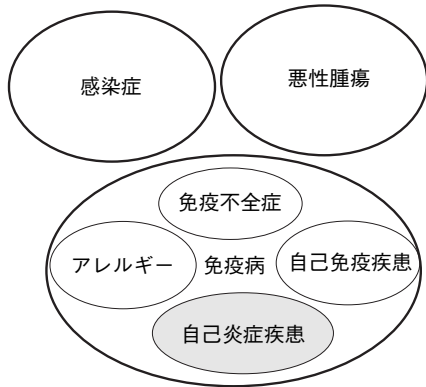


図 1 炎症にかかわる疾患

自己炎症疾患の鑑別疾患として，感染症，悪性腫瘍，免疫疾患における自己免疫疾患が重要である。

ンなど特徴的な臨床所見を呈する。確定診断として遺伝子診断が有用であるが，必ずしも遺伝子変異がみられないこともあるため，臨床的な評価が最も大切である。発熱などを伴う炎症性疾患であるため発症初期には感染症との鑑別は困難である。しかしながら，持続あるいは繰り返す炎症によって本症が疑われ診断されることが多い。本稿では，感染症との鑑別点を中心に自己炎症疾患について概説し，明確に定義されてきた自己炎症疾患の診断に役立てたい。

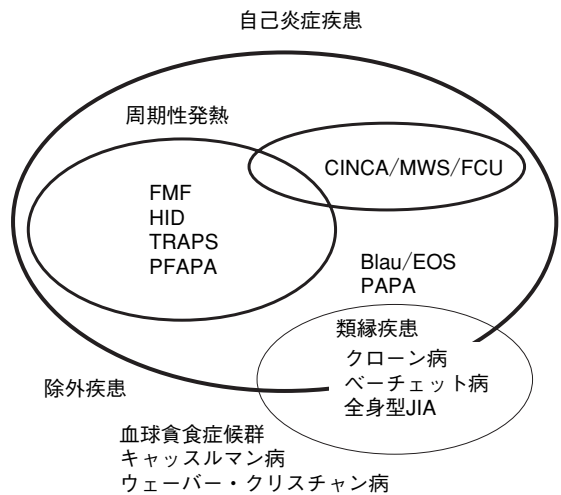


図 2 自己炎症疾患

周期性発熱を呈する疾患が多い。CINCA/MWS も周期性発熱がみられることがある。除外疾患として，血球貪食症候群，キャスルマン病，ウェーバー・クリスチャン病は念頭に置きたい。

表 1 自己炎症疾患（autoinflammatory diseases）の分類

1. 家族性地中海熱（FMF：familial Mediterranean fever）
2. 高 IgD 症候群（HID：hyper-IgD and periodic fever syndrome）
3. TNF 受容体関連周期性症候群（TRAPS：TNF-receptor-associated periodic syndrome）
4. 周期性発熱，アフタ性口内炎，咽頭炎，リンパ節炎症候群（PFAPA：periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis）
5. 慢性乳児期発症，神経，皮膚，関節症候群（CINCA syndrome：chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular syndrome）（NOMID：neonatal onset multisystem inflammatory disease） Muckle-Wells 症候群（MWS：Muckle-Wells syndrome） 家族性寒冷蕁麻疹（FCU：familial cold urticaria）
6. Blau 症候群（BS：Blau syndrome） 若年性サルコイドーシス（EOS：early-onset sarcoidosis）
7. 化膿性無菌性関節炎，壊疽性膿皮症，アクネ症候群（PAPA syndrome：pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum and acne syndrome）

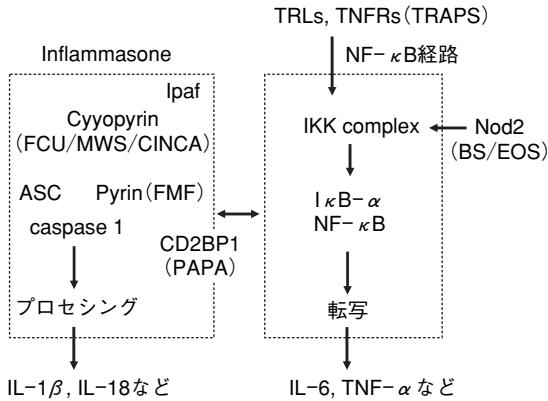


図3 炎症のシグナル伝達カスケード

炎症のシグナル伝達系は、NF-κB 経路と inflammasome 経路があり互いのクロストークも認められる。NF-κB 経路の細胞表面受容体には TLRs や TNF 受容体があるが、TNF 受容体 type 1 の異常によって TRAPS が発症する。Nod2 はこの経路を制御しているが、Nod2 の変異体は NF-κB 経路を持続的に刺激して BS/EOS が発症する。Inflammasome を構成する細胞内センサー、cryopyrin の異常は、このカスケードを活性化させて IL-1β の産生を高め、FCU/MWS/CINCA を発症させる。Pypirin は inflammasome 経路を負に制御しているが、pypirin の異常によって FMF になる。CD2BP1 は、CD2 のみならず pypirin にも結合して、その変異体は dominant-negative 作用で pypirin の働きを抑え PAPA 症候群が発症する。

I. 自然免疫と炎症

免疫系は大きく獲得免疫と自然免疫に分かれる。獲得免疫と自然免疫はクロストークしているものの、獲得免疫にかかわる主な免疫担当細胞は、T 細胞と B 細胞であり、自己炎症疾患の主役は、食細胞である好中球と単球である⁵⁾。病原微生物を構成する膜成分蛋白や糖脂質、DNA、RNA あるいは鞭毛などは、自然免疫に重要な役割を担う TLRs などを刺激する。そして、炎症の主な経路でもある NF-κB 経路が活性化され、免疫応答が惹起される(図3)。こうした反応によって、直接的に病原微生物に対する抗体などが産生される。また、この経路を介する細胞死の誘導が生体の維持にかかわっている。最近、病原微生物の成分は、細胞表面などに存在する TLRs のみならず、細胞内のセンサーにも反応することがわかってきた⁵⁾。こ

表2 PFAPA の診断基準

- I. 3~5 歳に発症することが多い。
周期的に繰り返す発熱(発熱期間は数日~1 週間くらい)。
- II. 上気道症状がなく、a~b の少なくとも一つの臨床症状を合併。
a) アフタ性口内炎
b) 頸部リンパ節炎
c) 扁桃・咽頭炎
- III. 発作間欠期には症状や炎症検査所見を認めない。
- IV. 発育正常。
- V. 免疫学的異常を呈さない。

(文献6)より引用、改変)

の細胞内センサーは、Nod ファミリーに属する蛋白で、NF-κB 活性や炎症性サイトカインである IL-1/IL-18 のプロセッシングを制御している(図3)。自己炎症疾患の多くがこのセンサーあるいはその関連分子の遺伝子異常によって発症することが判明した。

自己炎症疾患における好中球・単球の異常は、これらの細胞の漿膜(serous membrane)への浸潤をきたす。漿膜は、胸腔、心膜腔、腹腔などの体腔の壁の内面、ならびに肺、心臓、腸など体腔内に収納されている器官をおおっている薄い膜である。FMF などの自己炎症疾患において、好中球の漿膜への浸潤が発作時に認められる。CINCA/MWS/FCU などでみられる蕁麻疹様皮疹内にも、好中球が多数浸潤している。TRAPS においては、筋膜などに単球の浸潤を認める。単球・好中球の活性化とそれに伴う好中球などの局所組織への浸潤によって、自己炎症疾患の全身症状である発熱と種々の局所症状が生ずるものと考えられる。

II. 自己炎症疾患と感染症の鑑別

PFAPA と他の遺伝性自己炎症疾患の特徴を表2, 3 に示した。感染症との鑑別という観点から各自己炎症疾患の特徴と治療について概説する。

1. PFAPA

PFAPA 患児は、扁桃炎・咽頭炎をほぼ伴うが、扁桃咽頭所見からは上気道炎と識別することは困難である。扁桃炎は渗出性でアデノウイルス感染症の扁桃炎に類似する。他の随伴症状として頸部リ

表 3 遺伝性周期性発熱症候群の比較

疾患名	FMF	CAPS			MKD	TRAPS
		MWS	CINCA/ NOMID			
責任遺伝子	<i>MEFV</i>		<i>CIAS1</i>		<i>MVK</i>	<i>TNFRSF1A</i>
責任蛋白	pyrin		cryopyrin		mevalonate kinase	TNF receptor type 1
遺伝形式	常劣	常優	常優		常劣	常優
発症年齢	<5 歳 60~70% <20 歳 90%	乳児~幼児	新生児~乳児		<1 歳	2 週~20 歳 (平均 3 歳)
発熱期間 発作間隔	半日~3 日 2~6 週	不定 (2~3 日) 不定	持続性		3~7 日 4~6 週	1~数週間 数カ月
臨床症状	関節炎	非常に多い (単関節炎)	あり	あり (関節破壊)	あり (多関節炎)	まれ
	腹痛	非常に多い	まれ	まれ	あり	あり
	胸痛	あり	なし	なし	まれ	あり
	筋痛	まれ	あり	あり	まれ	非常に多い
	皮疹	まれ (丹毒様)	非常に多い (蕁麻疹様)	非常に多い (蕁麻疹様)	非常に多い (丹毒様)	非常に多い (丹毒様)
その他	心膜炎, 脾腫 紫斑, 陰囊炎	感音性難聴 結膜炎	感音性難聴 中枢神経症状	頸部リンパ節腫脹 肝脾腫, 頭痛	結膜炎 眼窩周囲浮腫	
検査所見	血液	CRP 陽性 (発作時)	CRP 陽性 (持続的)	CRP 陽性 (持続的)	CRP 陽性 (発作時)	CRP 陽性 (発作時)
			SAA 著増	SAA 著増	IgD 著増 IgA 高値	sTNFR1 低下 sTNFR2 増加
	尿				メバロン酸増加	
治療	コルヒチン	IL-1 受容体拮抗薬 (anakinra)			スタチン (simvastatin)	ステロイド etanercept

注) 常劣: 常染色体劣性遺伝, 常優: 常染色体優性遺伝, SAA: 血清アミロイド A, sTNFR: 可溶性 TNF 受容体

ンパ節炎を合併するが, 圧痛のない程度の腫大のことが多く, ウイルス感染後の反応性リンパ節腫脹と区別できない. 最も合併頻度が低い口内炎も重篤ではなく, 体力低下時の幼児にみられる口内炎と区別できない. PFAPA の発熱期間は数日~1 週間と, 感染による滲出性扁桃炎に比べ長い. また, 発熱期間の後半に元気がなくなる患児はいるものの, 高熱があっても元気がよいといった特徴がある. 繰り返す感染症と最も異なる点は, 2~8 週間間隔で定期的に症状がみられる点である. 抗生剤を使用しても有効でない印象をもつことが多い. また, 発症年齢が 3~5 歳に限局していることも鑑別点として重要な所見である⁶⁾.

検査所見は, 発熱時に CRP が極めて高値になり,

10 mg/dl 以上になることも多い. CRP 値は, アデノウイルス感染症や細菌性扁桃炎よりも高くなる. 血清アミロイド A も高値になる. 好中球優位の軽度白血球増多がみられるが, 長野県内の 20 例の解析では核左方移動は認められなかった. 血清 IgD が 20%ほどで上昇していて, 中には 50 mg/dl (正常 <10 mg/dl) くらいまで達している例もみられる. 咽頭培養では明らかな起因菌は同定されない. PFAPA に特異的な血清マーカーを見出すために, われわれは各種血清サイトカインを測定したが, PFAPA で特異的に上昇しているサイトカインはなかった. 責任遺伝子は判明していないものの, 長期的な観察から確定診断は容易になされる. 長くても 8 年くらいの罹患で治癒するので, 軽症例は

経過観察のみで予後良好である。比較的軽く日常生活に影響がある場合は、シメチジンの予防内服、発作時の副腎皮質ステロイド薬投与、あるいは扁桃摘出を行っている。

2. FMF

急性虫垂炎と誤って診断されることがある。FMFの臨床的特徴は、半日～3日間の高熱に激しい腹痛あるいは胸痛を伴う発作を月に1度繰り返すことである⁷⁾。発症年齢は5歳以下は少なく、小学生くらいから発症することが多い。発熱時検査所見は、著明なCRP上昇、血清アミロイドA高値、好中球優位の白血球増多もみられることが多い。このため、小中学校生が、激しい腹痛を伴う発熱で来院した場合、白血球数やCRP値から急性虫垂炎と誤診されやすい。急性虫垂炎との鑑別点は、腹痛が腹膜全体に認められ、回盲部に限局していない点である。FMFの症状は腹痛以外には胸痛を認め、関節炎がみられることもある。

発症初期を除けば感染症との区別は容易であり、診断も臨床経過から比較的容易になされる。典型的なFMFの症状、検査所見を呈した場合には、約70%以上で責任遺伝子 *pyrin* の変異が同定される。わが国のFMF患者においては、ほとんどでE148Q/M694I変異が検出される。E148Qは正常日本人の24%でみられるため、保有率の極めて低いM694Iと重なることで発症することが多いと考えられる。

本症の予後を最も左右するのがアミロイドーシスの合併の有無である。沈着アミロイドはアミロイドAであり、血清アミロイドAに由来する。標的臓器としては腎臓が最も多く、心臓や肝臓への沈着は軽度である。わが国においては6例のFMF患者でアミロイドーシスの併発が報告されている。

治療はコルヒチンが特効薬である⁸⁾。0.02～0.03 mg/kg/日（最大2 mg/日）を分1～2で投与し、成人では通常1～2 mg/日を分1～2で投与するといわれているが、成人に対して0.5 mg/日の投与量でも十分に反応する場合がある。コルヒチンの使用によってアミロイドーシスの合併は著明に減少している。コルヒチンの作用機序は正確にはわかっていないが、細胞内の微小管 (microtubules)

に作用し、顆粒球の細胞内浸潤やメディエーターの放出を抑制している可能性がある。

3. HID

HIDは、周期性発熱を認め、随伴症状として、頸部リンパ節腫脹、関節炎、頭痛、皮疹、消化器症状がみられる。検査所見では、好中球優位の白血球増多、CRP高値、血沈亢進、血清IgD高値を認める。乳児期早期から発症するが、上記臨床症状検査所見から感染症との鑑別が第一に必要とされる。古典的なHIDではメバロン酸キナーゼ遺伝子の変異を認め、尿中のメバロン酸が増加する⁹⁾。常染色体劣性遺伝であり、わが国ではきわめて患児数は少ない。治療として、HMG-CoAをメバロン酸に変換するHMG-CoA還元酵素の阻害薬、スタチンの有効性が報告されている。

4. TRAPS

TRAPSは、CRP高値を伴う発熱が1週間から長いと8週間持続するため、感染症との鑑別がまず重要である。一般的な抗生剤を投与しても炎症所見の改善が得られないため、リケッチアやリュウシュマニアなどの寄生虫などの感染症も鑑別する必要がある。随伴症状として、筋膜炎を認めるため、筋炎、筋膜炎を呈するウイルス感染症も考える。関節炎は発赤、腫脹、疼痛を伴うため、細菌性の単関節炎などを鑑別する。合併症としてみられる結膜炎は流行性の角結膜炎に類似している。

診断は典型的な症状がないと困難である。遺伝子解析も責任遺伝子、TNF受容体 type 1 の変異¹⁰⁾が検出されることは少なく、われわれはTNF受容体 type 1 以外のTNFシグナルにかかわる分子群が発症に関与していると考えている。発熱期間が長く、筋痛、関節炎、結膜炎などの随伴症状を呈し、繰り返される場合に診断される。検査所見は、発熱時にCRP高値、血清アミロイドA高値を認め、血清サイトカインは、IL-1 β 、IL-6、IL-18が高値となるがTNFは上昇しないことが多い。病変部の皮膚生検では、単球中心の細胞浸潤がみられることが多い。発熱時には副腎皮質ステロイド薬によって炎症を制御できる。また、エタネルセプトなどのTNF阻害薬が有効であることが判明している。

5. CINCA/neonatal onset multisystem inflammatory disease, MWS, FCU

CINCA/NOMID, MWS, FCU は同一の遺伝子, cryopyrin の異常によって発症し, 遺伝子変異部位の違いによって重症度や表現型が異なる. この3疾患は, FCU, MWS, CINCA/NOMID の順に症状が重くなる. 最も重症なタイプである CINCA/NOMID では, 生後早期から発熱, 無菌性髄膜炎, 難聴, 神経症状を認め, CRP 高値が持続するため, 特に病原微生物による髄膜炎を否定することが肝要である. しかし, 他の随伴症状として, 痒みの軽度の蕁麻疹様皮疹, 鞍鼻, 結膜炎がみられるため, 臨床診断は比較的容易である. CRP, 血清アミロイド A の持続的上昇も診断の手がかりとなる. 治療は, IL-1 受容体のアンタゴニスト, アナキンを著効するため第一選択である¹¹⁾.

6. BS, EOS

BS と EOS も同一の遺伝子, Nod2 遺伝子異常によって生じる同一の疾患である. 唯一異なる点は, EOS は散発例であるが, BS では家族内発生を認める. ぶどう膜炎, 関節炎, 結節性の皮疹を伴う¹²⁾. 皮疹の生検では, 結核と異なり, 非乾酪性肉芽腫を認める. 関節炎は発赤, 疼痛はなく, 関節変形は起きにくい. 臨床的に問題となるのはぶどう膜炎である. 眼球全体を包み込むぶどう膜炎は, 脈絡膜, 毛様体, 虹彩をまとめて呼ぶ総称である. BS/EOS は, これらの組織に炎症が生じぶどう膜炎, 特に虹彩に強い炎症が起こる. 虹彩が癒着し前房水の流れが阻害されると, 眼圧が上昇し緑内障となり, 放置すると視神経が障害され失明する. 強いぶどう膜炎を引き起こす病原微生物による感染症は否定する必要がある.

本症は, 重症なぶどう膜炎を呈するものの, 発熱がなく, 血液検査所見でも, 白血球数, CRP 値, 血清アミロイド A 値, 血沈に異常を認めないことが多い. 当科で経験した BS の姉弟例でも, 血液検査所見では MMP-3 の上昇を認めるのみであった. 臨床的に診断は容易であるが, 遺伝子解析では Nod2 の異常を heterozygous に認める.

ぶどう膜炎をコントロールすることが最も重要であり, 副腎皮質ステロイド薬がぶどう膜炎に有効である. しかしながら, 副腎皮質ステロイド薬

の減量によって再燃することが多いため併用薬の検討が必要である. TNF 阻害薬の有効性が報告されている.

7. PAPA 症候群

PAPA 症候群は, 自己炎症疾患のなかでも比較的最近になり確立された疾患であり, わが国における報告はない. PAPA 症候群の臨床症状は, 壊疽性膿皮症, 化膿性無菌性関節炎, 重い膿胞性アクネである. 化膿性無菌性関節炎は幼児期頃からみられ, 重い膿胞性アクネは 10 歳を過ぎてからみられるようになる. 壊疽性膿皮症はさらに少し遅れて発症する傾向がある. 典型的には, 関節症状が出てから皮膚症状が出現し持続する. 関節液や皮膚膿瘍からは病原微生物は検出されない. 血液検査では炎症所見を認めないことが多い. 責任遺伝子として CD2 binding protein 1 (CD2BP1) が同定されている¹³⁾. 治療は, 副腎皮質ステロイド薬に対して反応は良好である.

おわりに

炎症性疾患の一つとして自己炎症疾患を概説した. 感染症との鑑別が第一に重要である. 自己炎症疾患では, 炎症の持続・反復によって障害が生じてくるため, 急激には重篤な症状は呈さない. そのため, 早期診断よりも確実な診断をすることが大切である. 注意深い長期的な観察と検査によって感染症との鑑別は容易と思われる. 自己炎症疾患を疑った場合には, 次に自己炎症疾患のなかのどの疾患かを考える. これまで述べてきたように個々の自己炎症疾患は特徴的な臨床象を呈するため, 臨床症状からかなり疾患を絞り込むことができる. 安易に遺伝子解析を行うのではなく, 臨床的検討を十分に行い, 専門医などとも相談してから, 可能性の高い責任遺伝子の解析を行っていくことが肝要である. わが国においては, 自己炎症疾患の概念はさまざまな分野で浸透していない. そのため, 感染症としての抗生剤投与やリウマチとしての免疫抑制剤の投与など誤った治療が行われることも多い. 多彩な症状によっていろいろな診療科を訪れるため, 各分野の医師の協力が必要である. 本症の理解に努め, 情報の交換を行い, 自己炎症疾患患者に対してより良い医療を行うこ

とが望まれる。

文 献

- 1) Masumoto J, Inohara N : The molecular functions of Nod proteins and their associated disease. *Curr Med Chem* 4 : 43-51, 2005
- 2) Galeazzi M, Gasbarrini G, Doria A : Autoinflammatory syndromes. *Clin Exp Rheumatol* 40 : S79-85, 2006
- 3) 稲毛康司 : 乳児期発症自己炎症疾患病態解明の進歩. *日児誌* 107 : 1608-1618, 2003
- 4) Gul A : Behçet's disease as an autoinflammatory disorder. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 41 : 81-83, 2005
- 5) Martinon F, Tschopp J : Inflammatory caspases : linking an intracellular innate immune system to autoinflammatory diseases. *Cell* 117 : 561-574, 2004
- 6) Thomas KT, et al : Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 135 : 15-21, 1999
- 7) Livneh A, et al : Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 40 : 1879-1885, 1997
- 8) Zemer D, et al : Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 314 : 1001-1005, 1986
- 9) Drenth JP, et al : Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. International Hyper-IgD Study Group. *Nat Genet* 22 : 178-181, 1999
- 10) McDermott MF, et al : Germline mutations in the extracellular domains of the 55kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* : 133-144, 1999
- 11) Yamazaki T, et al : Anakinra improves sensory deafness in a Japanese patient with Muckle-Wells syndrome, possibly by inhibiting the cryopyrin inflammasome. *Arthritis Rheum* 58 : 864-868, 2008
- 12) Blau EB : Familial granulomatous arthritis, iritis, and rash. *J Pediatr* 107 : 689-693, 1985
- 13) Nitzs G, et al : Pylrin binds the PSTPIP1/CD2BP1 protein, defining familial Mediterranean fever and PAPA syndrome as disorders in the same pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 100 : 13501-13506, 2003

* * *