

原著

PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis) 症候群 22 例の臨床症状および治療に関する検討

田中理砂¹⁾ 本間なずな¹⁾ 高野忠将¹⁾
大石勉¹⁾ 城宏輔¹⁾

要旨 PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis) 症候群は周期性発熱症候群の一つであるが、原因遺伝子の同定はなされておらず、発熱の原因も明らかでない。

当科で経験した PFAPA 症例 22 例について発熱発作時の血清サイトカイン濃度を測定し、代表的な小児期血管炎症候群である川崎病における血清サイトカイン産生と比較検討した。

PFAPA 症例では健常対照と比べて IL-6 のみの産生増加が認められた。TNF- α の増加はごく軽微であった。一方川崎病では、IL-6 に加えて TNF- α や IL-10 の著明な産生増加も認められた。サイトカイン産生に関連するとされるリンパ球の CD4, CD8, CD19 陽性細胞比率や HLA-DR 陽性細胞比率は、健常対照や川崎病患者と比べて明らかな相違は認めなかった。

PFAPA の主要症状である発熱や倦怠感の出現と IL-6 血中濃度の上昇との関連が強く示唆された。PFAPA における IL-6 産生機序の解明は今後の課題である。また H₂ blocker は患者の 70% に有効で、積極的に投与してもよいと考えられた。PFAPA の発熱発作のいかなるところに効果を発揮するのか、そのメカニズムを明らかにすることが重要である。

はじめに

自己炎症症候群 (autoinflammatory diseases) は autoinflammatory disorders, autoinflammatory syndrome と呼ばれ、従来の自己免疫疾患とは異なり、自己抗体や抗原特異的 T 細胞の存在なしに全身性の炎症を繰り返す疾患である¹⁾。自己炎症症候群はこれまで特有の民族、地域に集積して、そ

の遺伝的素因を背景に発症していると考えられていたが、近年家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever: FMF) をはじめとして、慢性乳児期発症神経皮膚関節症候群 (chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome: CINCA) や TNF 受容体関連周期性症候群 (TNF receptor-associated periodic syndrome: TRAPS), hyper IgD 症候群などの責任遺伝子が発見されて以来、

Key words : PFAPA, 自己炎症症候群, autoinflammatory diseases, H₂ ブロッカー

1) 埼玉県立小児医療センター感染免疫科

〔〒339-8551 さいたま市岩槻区馬込 2100〕

表 PFAPA 症候群の診断基準

1) 規則的に反復する発熱が5歳以前に出現
2) 上気道炎症状がなく、次のうち少なくとも一つの臨床所見が出現する
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する
4) エピソードの間欠期には完全に無症状である
5) 正常な成長, 精神運動発達

(文献3)より引用)

わが国でも遺伝子診断による報告例が増加してきている。

Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome (PFAPA 症候群) とは非遺伝性自己炎症性疾患で、周期性発熱、アフタ性口内炎、頸部リンパ節炎、咽頭炎を主症状とし、5歳以下の乳幼児期に発症し、大半は8歳頃までに自然治癒する予後良好の疾患である。1987年にMarshallら²⁾によって初めて報告され、その後1999年にThomasら³⁾によって診断基準が確立された。病因・病態はいまだ不明で他の自己炎症性疾患にみられるような疾患遺伝子は同定されていない⁴⁾。当科を受診し、PFAPA 症候群と診断した22症例について臨床症状および血清サイトカインの動態について検討した。

I. 対象と方法

2008年4月～2009年10月までに当科を受診し、表に示すThomasらの診断基準³⁾によりPFAPA 症候群と診断した22症例(男児16名, 女児6名)を対象とした。川崎病患児22名の治療前発熱時を有熱対照とし、治療開始約3週間後の退院時を無熱対照とした。サイトカイン測定はELISA(バイオソース社)で行い、リンパ球サブセット解析はフローサイトメトリー(ベックマンコールター社)で行った。

抽出した対象を、後方視的に診療録を参考にし、PFAPA 症候群の特性(年齢, 発熱周期, CRP値, SAA値, サイトカイン値)について検討し、川崎病患児と比較した。これらの結果は箱ひげ図(Box Plots)で表示し、Wilcoxon 順位和検定

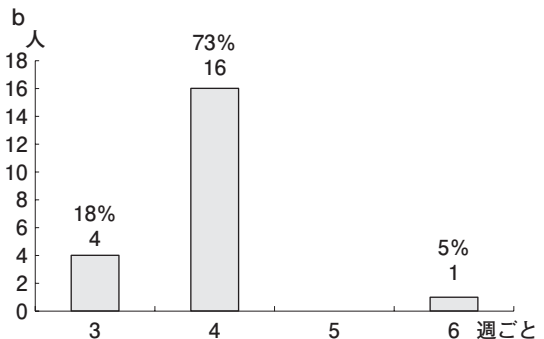
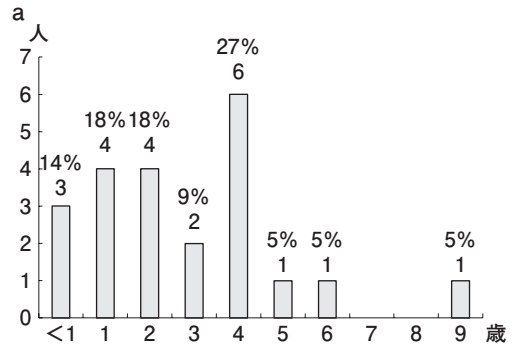


図1 初発年齢・周期

a: 初発年齢 b: 周期

(Mann-Whitney 検定)により $p < 0.05$ で統計的に有意差ありとした。

II. 結果

発症年齢は4カ月～9歳(平均2.89歳)で、4歳以下の発症例は19例と全体の86%を占めた。発熱の周期は3週間が19%、4週間が76%で、6週間間隔も1例みられた(平均3.9週)。発熱期間は3～6日間が77%(平均5.3日)であった(図1, 2)。発熱発作時には口腔病変、咽頭炎、扁桃炎以外に随伴症状として、上気道炎症状3例、関節炎2例、頭痛1例を認めたが、いずれも間欠期には無症状だった。

ヒスタミン受容体 H_2 ブロッカーを77%の症例に使用し、そのうち70%に有効性を認めた(図3)。 H_2 ブロッカー単独で発熱発作が完全に消失した著効例は18%(4例)、発熱周期の延長または発熱期間の短縮、発熱の低減を認めたものは36%(8例)であった。このうち4例は、さらにPSL

(プレドニゾロン) を併用し発熱が完全に消失した。全症例の 54% で H₂ ブロッカーの有効性を認めた。

血液・免疫検査では、有熱期に好中球数増多、血清アミロイド蛋白 A (SAA), CRP, IL-6, TNF- α の上昇を認めたが、桿核球増多はなく、IL-1 β , IFN- γ の上昇もみられなかった (図 4, 5)。末梢血リンパ球サブセットの解析では発熱発作時に CD4, CD8, CD19, HLA-DR の増加はなく、明らかな T 細胞活性化や B 細胞, 単球の増加は認めなかった (図 6)。炎症性サイトカインの上昇する病態を呈する川崎病と PFAPA 症候群を比較・検討した。発熱期における両者の比較では IL-6 は両者ともに正常範囲より有意な上昇を認め、さ

らに川崎病は PFAPA 症候群に対して有意に上昇していた。TNF- α は川崎病で有意な上昇を認めたが PFAPA 症候群では正常範囲に近いわずかな上昇であった。IL-10 は川崎病では軽度上昇を示すものもあったが、PFAPA 症候群では正常範囲内だった。CRP, SAA については川崎病と同様 PFAPA 症候群も著増し、両者において有意差は認めなかった (図 7)。

III. 考 察

PFAPA 症候群はわが国でも数十例の報告があ

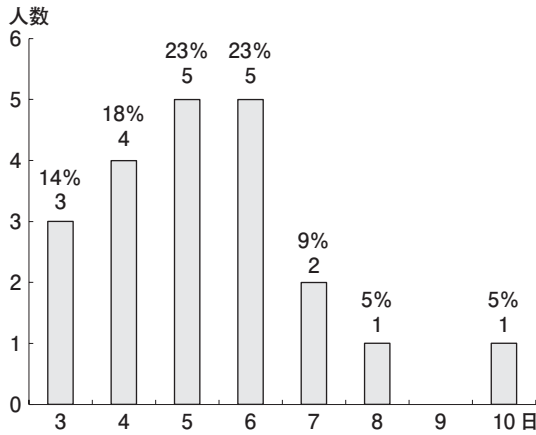


図 2 発熱期間

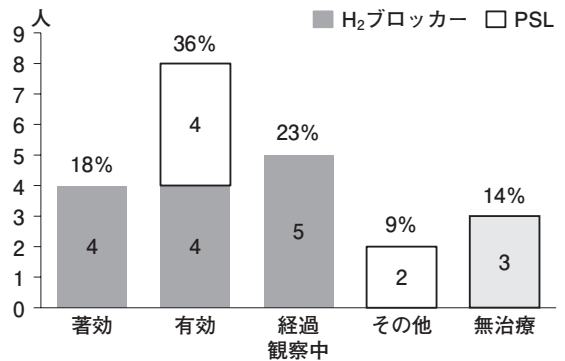


図 3 H₂ ブロッカーによる治療経過

著効：H₂ ブロッカー単独で効果あり。
 有効：発熱周期の延長または発熱発作期間の短縮、発熱のピークの低下を認めるもの。さらに H₂ ブロッカー治療 8 例中 4 例は PSL を併用し発熱が消失している。
 経過観察中：治療効果判定途中のもの。
 その他：PSL のみ使用して効果のあるもの。

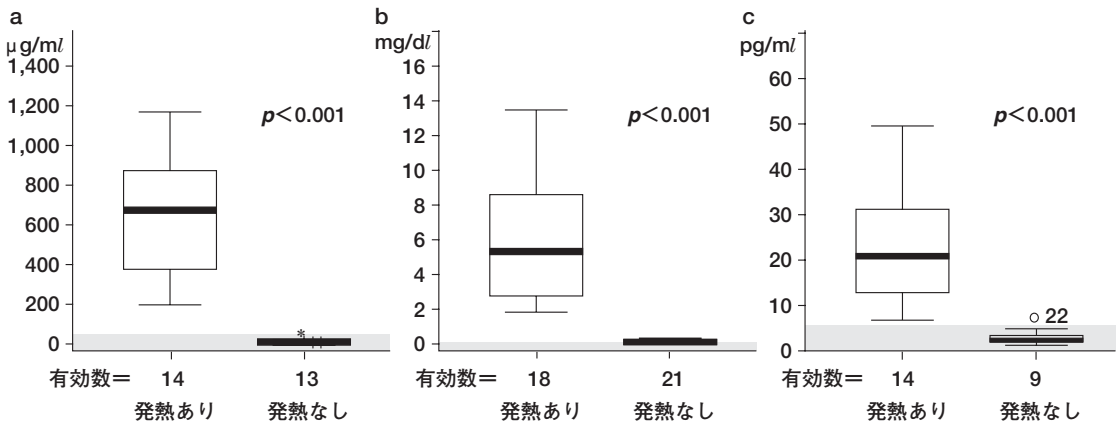


図 4 PFAPA 症候群における SAA, CRP とサイトカイン値 (1)

a : SAA (基準値 < 6.77) b : CRP (基準値 < 0.07) c : IL-6 (基準値 < 5.45)

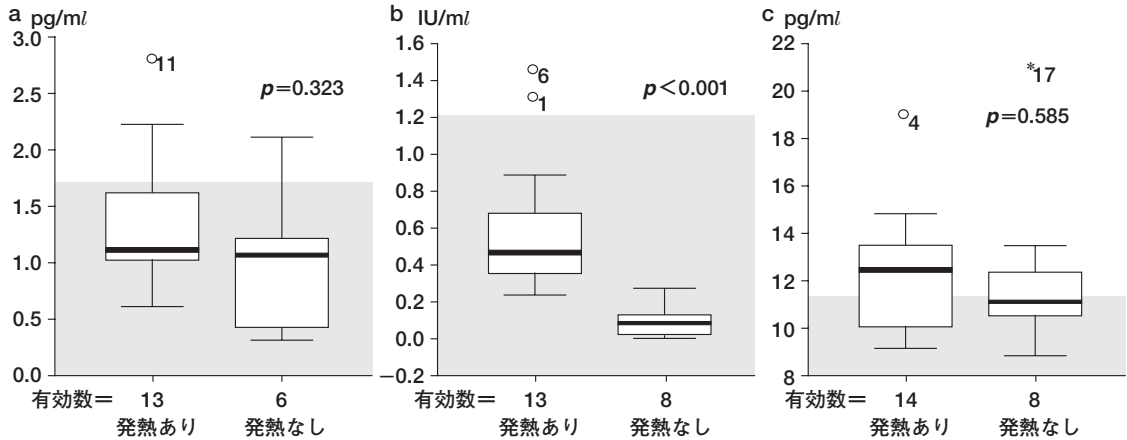


図 5 PFAPA 症候群におけるサイトカイン値 (2)

a : IL-1β (基準値<1.65) b : IFN-γ (基準値<1.2) c : TNF-α (基準値<11.39)

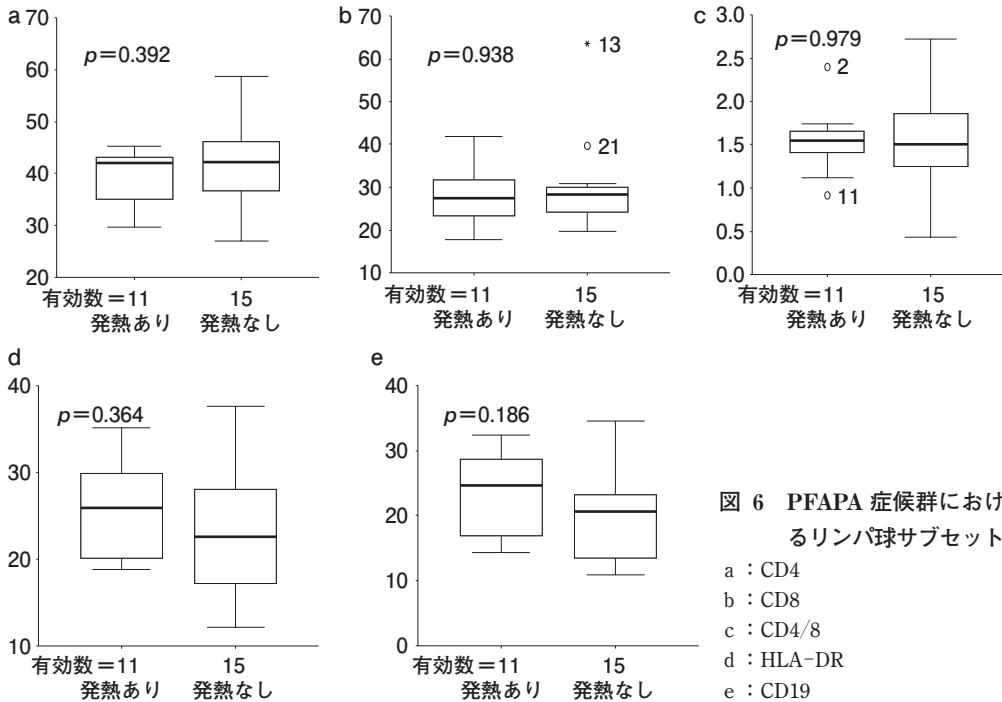
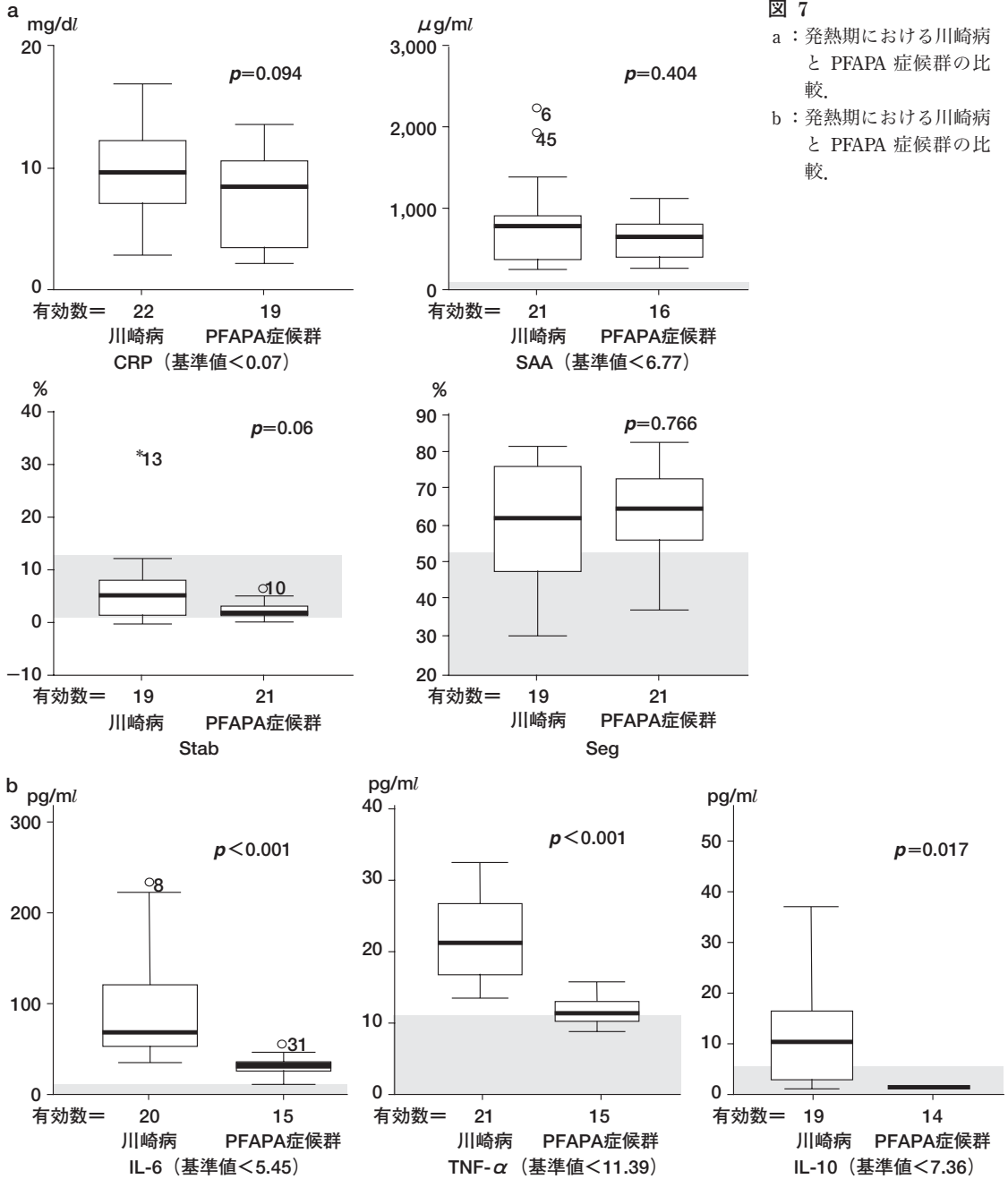


図 6 PFAPA 症候群におけるリンパ球サブセット

a : CD4
b : CD8
c : CD4/8
d : HLA-DR
e : CD19

るが、特異的な治療法はまだ提唱されていない。発熱発作を抑制し、その期間を短縮させ、QOLを保つことが治療の原則となる。発熱発作初期にはプレドニゾロン 0.5~1 mg/kg×2/day の内服が70~80%に有効とされる一方で、有熱期間の短縮はあるものの発熱発作は完全には抑制されず、発熱以外の臨床症状が残存する症例もしばしば認め

られる⁴⁾。シメチジンについては、1992年にFederらによってその有用性が報告された⁵⁾。ヒスタミン H₂レセプター拮抗剤としてのシメチジンの作用として、T細胞上の H₂レセプター拮抗作用によるサブプレッサー T細胞の抑制作用や⁶⁾、NK細胞の活性化、あるいはマクロファージや単球からの IL-12 の放出を促進し、IL-2 や INF-γ の産



生を増強するなどの免疫調節作用をもつことが示唆されているが、PFAPA 症候群における作用機序は不明である。有効性は 30%程度とされ⁷⁾、通常 20~40 mg/kg/day 分 2 または 150 mg×1~2/day の投与で予防投与として行われる。われわれ

は H₂ブロッカーを 77%の症例に使用し、そのうち 70%に有効性を認めた。全症例中では 54%で H₂ブロッカーの効果を確認しており、他の治療法に比して副作用も少ないため PFAPA 症候群の発熱発作予防には積極的に使用を試みてもよいと考え

られた。われわれは、PFAPA 症候群を疑った症例に対して抗生剤投与をせず経過観察を行い他の疾患を除外した後、H₂ブロッカーの投与を施行している。原則として数カ月治療を行っても発熱発作の軽減を認めない、あるいはある程度の有効性はあるものの症状が残存する症例には PSL を併用している。

PFAPA 症候群の血液所見の特徴は、発熱時に好中球優位の白血球増多症、赤沈亢進などの炎症反応がみられるが、間欠期には正常所見となる点である。またサイトカインは発熱時に炎症性または Th1 タイプの応答性、すなわち IL-1 β 、IL-6、IFN- γ などの上昇を認めると報告されている^{8~10}。われわれの症例では、有熱期に好中球数増多、血清アミロイド蛋白 A (SAA)、CRP、IL-6 の上昇を認めたが、桿核球は増加しなかった。また TNF- α は川崎病で無熱期 12.0 (正常値<11.4)、有熱期 22.2 で両者に有意差を認めたのに対し、PFAPA 症候群では TNF- α 、IFN- γ および IL-1 β の軽度上昇を認める症例もあったが、多くは正常範囲内であった。この結果は、IL-6 の上昇がみられるが TNF- α の上昇はみられないという過去の報告^{9,11} に合致するものであった。また、FACS 解析からは HLA-DR の増加はなく、明らかな T 細胞活性化や B 細胞、単球の増加は観察されなかった。IL-6 は活性化 T 細胞でも産生されるが、単球/マクロファージがその産生に大きな役割を演じることが知られている¹²。扁桃の免疫染色を行い、IL-6/CD68 の二重蛍光抗体法を行った吉野らの報告では、PFAPA 症候群では単球で IL-6 産生が認められ、IL-6 により活性化された T cell (CD8) が増加していた¹³。PFAPA 症候群の発熱や倦怠感などの主要な全身的臨床症状は、IL-6 の作用と強く関連すると考えられる。IL-6 の周期的な産生増加が一次性か二次性かの鑑別と、周期性の原因がいかなる機序で引き起こされるかが明らかにされねばならない。同時に単球以外の IL-6 産生細胞や TNF- α の関与のより詳細な解明も今後の課題と思われる。

本論文の要旨は、第 41 回日本小児感染症学会学

術集会 (2009 年, 福井) で発表した。

文 献

- 1) Galeazzi M, et al : Autoinflammatory syndromes. Clin Exp Rheumatol 24 (1 Suppl 40) : S79-85, 2006
- 2) Marshall GS, et al : Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. J Pediatr 110 : 43-46, 1987
- 3) Thomas KT, et al : Periodic fever syndrome in children. J Pediatr 135 : 15-21, 1999
- 4) Murata T, et al : Diagnosis and management of periodic fever with aphthous pharyngitis and adenitis (PFAPA). Jpn J Clin Immunol 30 : 101-107, 2007
- 5) Feder HM Jr. : Cimetidine treatment for periodic fever associated with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. Pediatr Infect Dis J 11 (4) : 318-321, 1992
- 6) 大石 勉, 他 : ヒスタミン H₂レセプター拮抗剤 famotidine とヒト末梢血リンパ球の抗原特異的抗体産生. 医学のあゆみ 144 : 581-582, 1988
- 7) 武田広誠, 他 : シメチジンが奏功した高齢周期性発熱例. 耳鼻臨床 97 : 69-72, 2004
- 8) Galetto-Lacour A, et al : Bedside procalcitonin and C-reactive protein tests in children with fever without localizing signs of infection seen in a referral center. Pediatrics 112 (5) : 1054-1060, 2003
- 9) 原美智子, 他 : PFAPA 症候群の 1 例におけるサイトカインの経時的変動の解析. 日児誌 110 : 939-944, 2006
- 10) Stojanov S, et al : Cytokine profile in PFAPA syndrome suggests continuous inflammation and reduced anti-inflammatory response. Eur Cytokine Netw 17 (2) : 90-97, 2006
- 11) Kawashima H, et al : Highly suspected case of FAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis) syndrome. Pediatr Int 43 (1) : 103-106, 2001
- 12) 矢田純一 : 医系免疫学 (改訂 11 版). 中外医学社, 東京, 2009, 320-321
- 13) 吉野弥生, 他 : 摘出扁桃に IL-6 を認めた PFAPA の 1 例. 日児誌 113 (2) : 311, 2009

Clinical and immunological aspects of 22 cases of PFAPA syndrome

Risa TANAKA, Nazuna HONMA, Tadamasa TAKANO, Tsutomu OH-ISHI, Kosuke JOH

Division of Infectious Disease, Immunology, and Allergy, Saitama Children's Medical Center

PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis) is a disorder of childhood characterized by periodic occurrences of fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis, but the causes of clinical signs such as fever and the gene responsible for the disease have not yet been explained. In this study, a comparison was made of the serum pro-inflammatory cytokine-concentrations between PFAPA (22 cases), Kawasaki disease (KD), which is an acute febrile disease of childhood with a distinctive vasculitis and the self-limited nature of the illness, and the reference value from healthy controls. During PFAPA, only interleukin-6 (IL-6) rose significantly accompanying the subtle increment of TNF- α , compared with the defervescence of PFAPA or healthy control, while IL-6, TNF- α , and IL-10 increased in the febrile period of KD. The serum levels of IL-6, TNF- α , and IL-10 were significantly higher in the febrile period of KD than with PFAPA. The HLA-DR expression on T-cells, which is thought of as T-cell activation, did not increase in an episode compared with the afebrile period of PFAPA, and a left shift of neutrophils was uncommon both in PFAPA and in KD. It was considered that fever and fatigue as the major manifestation of PFAPA was correlated to a rise of the serum IL-6 concentration. The mechanism of increased IL-6 production will have to be elucidated. Furthermore, administration of the histamine H₂-receptor antagonist (H₂-blocker), cimetidine, was effective for the prevention and treatment in 70% of patients with PFAPA, and so the affirmative use of H₂-blocker is indicated. It should be essential to reveal the mode of action of the H₂-blocker on the relief of fever due to PFAPA.

(受付：2011年9月7日，受理：2011年12月20日)

* * *