

日本小児感染症学会若手会員研修会第3回安曇野セミナー

レクチャー2 それって本当に感染症？ ～自己炎症性疾患について～

グループE

湯浅千春¹⁾ 山中崇之²⁾ 齋藤翔³⁾ 百木恒太⁴⁾
関聡子⁴⁾ 明貝路子⁵⁾ 原田聡子⁶⁾

はじめに

今回、日本感染症学会若手セミナーに参加したので、グループEでの討論内容について報告する。われわれ7名は6つのテーマのなかから表題にある「それって本当に感染症？」を選んだ。セミナー参加前にインターネット会議を行い、参加者が感染症を疑ったが違った症例、感染症との鑑別が必要な症例を提示しあった。セミナーではチューターである金兼先生より、グループの方向性として発熱性疾患の鑑別として自己炎症性疾患について検討することを提示していただき、グループ内での議論を開始した。

I. 自己炎症性疾患

1999年にMcDermottら¹⁾によりTNF receptor 1 (TNFR1)の異常により周期性発熱をきたすTRAPS (TNF-receptor-associated periodic syndrome)が明らかとなり、これまでの疾患にあてはまらないものと考え、自己炎症性疾患という概念が提唱された。自己炎症性疾患は遷延性の炎症を繰り返す疾患であり、自己免疫疾患に認められる獲得免疫の異常、特異的T細胞や自己抗体の存在がなく、自然免疫の活性化が生じIL-1、TNF- α などの炎症性サイトカインの過剰分泌、そ

れに伴う好中球の活性化により慢性の全身炎症をきたす疾患とされている²⁾。

自己炎症性疾患には表1に示すものが知られている。これらの疾患についての臨床症状、診断基準、鑑別疾患や治療法についてグループ内で検討した。自己炎症性疾患は繰り返す発熱と全身性の炎症を特徴とする疾患であり、それぞれの疾患が特徴的な臓器症状、エピソードの間隔、持続期間をもっており、病歴や身体所見が診断の手助けとなる。周期性発熱症候群(自己炎症性疾患)における診断的特徴と鑑別診断を図1, 2に示す。

今回は自己炎症性疾患のなかで、有病者が多いと考えられているFMF, PFAPAについてグループ参加者の施設で経験した2症例を提示しながら臨床症状の特徴や疾患を疑うポイントを示したい。

II. 症例提示

症例1: 初診時3歳3カ月、女児。

主訴: 発熱、嘔吐。

既往歴: 2歳から発熱、嘔吐を繰り返すことがあった。

家族歴: 特記事項なし。

アレルギー: なし。

内服薬: なし。

現病歴: 体温38°C台の発熱と嘔吐が出現し、持

1) 長崎大学病院 2) 新潟県立中央病院 3) 富士吉田市立病院 4) 長野県立こども病院 5) 静岡市立清水病院 6) 東京女子医科大学八千代医療センター

表 1 自己炎症性疾患

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, アフト性口内炎, 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) 家族性寒冷じん麻疹 (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)

続するため近医受診, 血液検査で WBC 13,300/ μ l, CRP 7.6 mg/dl と上昇しており, 細菌感染症を疑われ, 紹介受診となった.

来院時現症: 体温 38°C, 体重 10 kg, 項部硬直なし, 心音: リズムは整で雑音は認めない. 呼吸音: 肺野でラ音なし, 腹部: 軟, 腸蠕動音は減弱, 咽頭発赤なし, 口唇紅潮なし, イチゴ舌なし.

検査結果: (血算) WBC 13,200/ μ l, RBC 442 \times 10⁴/ μ l, Hb 11.7 g/dl, Ht 35.8%, Plt 30.4 \times 10⁴/ μ l, Neut 78.9%, Lym 14.0%, Mono 6.9%, Eos 0.0%, Baso 0.2%

(生化学) Na 135 mEq/l, K 4.5 mEq/l, Cl 100 mEq/l, Ca 9.8 mg/dl, IP 4.4 mg/dl, BUN 11.0 mg/dl, Cre 0.2 mg/dl, Amy 24 IU/l, AST 16 IU/l, ALT 7 IU/l, ALP 526 IU/l, LDH 163 IU/l, T-bil 0.5 mg/dl, D-bil 0.1 mg/dl, CRP 9.2 mg/dl, Glu 79 mg/dl

尿 (定性) pH 6.0, 糖 (-), 蛋白 (\pm), 潜血 (1+), 白血球 (-), 亜硝酸塩 (-), ケトン体 (3+)

尿 (沈渣) 赤血球 1~4, 白血球 5~9, 扁平上皮 1 未満

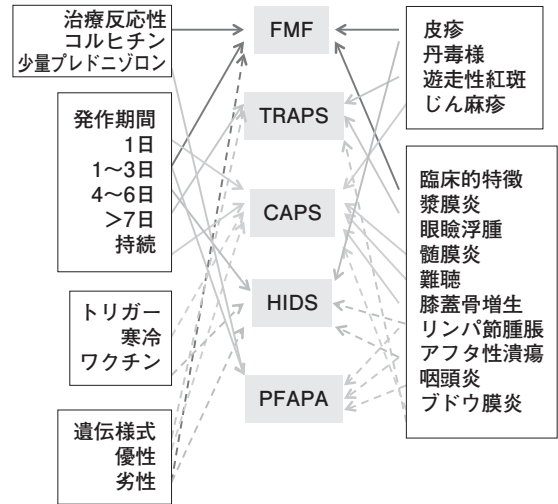


図 1 周期性発熱症候群における診断的特徴と鑑別診断 (文献3)より引用, 一部改変)

胸腹部 X 線: 異常なし.

腹部エコー: 小腸間膜に多発リンパ節腫大を認める. 虫垂腫大なし, 腹水なし.

経過: 同日急性腸炎の診断で入院し, CTRX を開始した. 入院 2 日目から解熱し, 入院 5 日目に血液検査は改善し入院 6 日目に退院となった. 病歴を聴取すると, 2 歳頃から発熱, 嘔吐を 1~2 カ月ごとに繰り返しており, 症状は 1~5 日で改善するがいつも血液検査で WBC 増多, CRP 高値がみられるためしばしば入院加療を受けていた. 前医では甲状腺機能, 乳酸・ピルビン酸, アミノ酸分析, 上部消化管内視鏡や咽頭 CTなどを施行されたが原因は不明とされ, 虐待の可能性も疑われていた. その後も 3 歳 4 カ月, 3 歳 8 カ月, 3 歳 9 カ月, 3 歳 10 カ月, 3 歳 11 カ月, 4 歳 2 カ月, 4 歳 7 カ月, 5 歳 0 カ月に発熱, 腹痛, 嘔吐の症状が出現した. いずれも 2~5 日間程度で改善し, CRP は 3~16.9 mg/dl 程度まで上昇していた. 細菌性腸炎の疑いで小児科に 2 回, 小児外科に 1 回入院し, それぞれ抗菌薬の投与で加療されていた.

発熱と腹痛を繰り返す原因はわからず, 入院時に尿中白血球が陽性になることもあったため, 尿路感染症も疑い, 5 歳 2 カ月時に腎臓を専門に診療している A 病院を紹介され, 受診した. A 病院での血液・尿・便検査および腹部超音波検査では

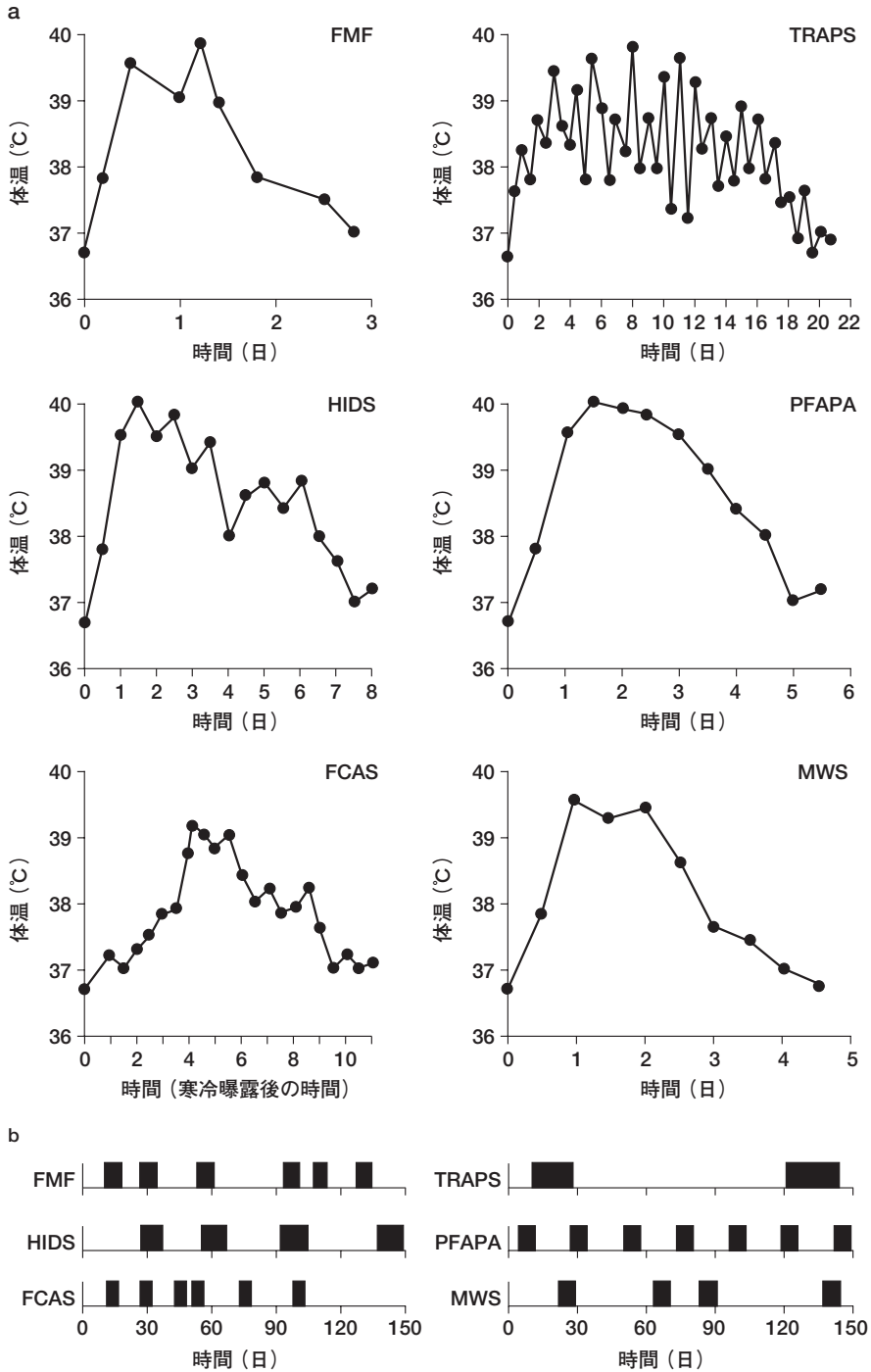


図 2 周期性発熱症候群の発熱パターン

a は周期性発熱症候群のそれぞれの疾患の発作時の典型的な熱型を示し、b は発作の周期を示す。(文献3)より引用、一部改変)

表 2 家族性地中海熱の診断基準 (厚生労働省研究班)

1. 12 時間～3 日間続く 38°C以上の発熱を 3 回以上繰り返す
2. 発熱時の随伴症状として a～f のいずれかを伴う
 - 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 (股関節, 膝関節, 足関節)
 - d. 心内膜炎
 - e. 精巣漿膜炎
 - f. 髄膜炎による頭痛
3. 発熱時に CRP や血清アミロイド A などの炎症検査所見の著明な上昇を認めるが, 発作間欠期にはこれらは消失する
4. コルヒチンの予防内服によって発作が消失する

必須項目の 1 と, 2～4 のいずれか 1 項目以上を認める場合に診断となる。

異常なく, 発熱・腹痛・嘔吐を周期的に繰り返しており周期性発熱症候群, そのなかでも家族性地中海熱 (familial mediterranean fever: FMF) が疑われ, 家族の同意を得て *MEFV* 遺伝子解析し, コルヒチンの内服が開始となった。コルヒチン内服開始以後, 発作を認めなくなった。遺伝解析の結果 E148Q ホモ, P369S, R408 のヘテロの 3 カ所の変異を認め, FMF の診断に至った。

FMF^{3,5)}は地中海沿岸のユダヤ系民族を中心に, トルコ, アルメニア, アラブの人々に多発する周期性発熱症候群である。発熱期間が 6～96 時間と比較的短く, 漿膜の無菌性炎症による腹痛, 胸痛, 関節痛を伴うことを特徴としている。腹痛の頻度は高く, 高度の腹痛の場合筋性防御や Blumberg 徴候を認め, 急性腹症と診断されることがある。

FMF は pyrin という蛋白質をコードしている *MEFV* 遺伝子の変異により起こり, 遺伝形式は常染色体劣性である。発症に性差はなく, 60～70% は 10 歳以下, 90% が 20 歳以下で発症する。発作間隔は 2～6 週間 で 4 週間ごとが典型的である。感染や外傷, ストレスが発作の誘因となることがあり, 女性では約半数が生理周期に一致するとされる。

症例 1 は, 嘔吐を腹膜炎による症状と考えたと FMF の診断基準 (表 2) を満たしている。

自験例において FMF を疑い, 診断に至るポイ

ントとしては, ① 発熱, 嘔吐と同様の症状を繰り返してきたしていること, 発熱の周期はあるかを確認する。② 培養検査でいずれの場合も陰性であり, 適切と考えられる抗菌薬を投与したにもかかわらず改善を認めなかったこと。③ 発作間欠期があり, その時期には全く症状がないこと。④ 家族歴, 既往歴をしっかりと聴取することがあげられる。

FMF は原因遺伝子が特定されており, その診断は臨床症状にあわせて遺伝子検査を行うことが有用であり, 疑った場合には検索を行うことが必要である。

症例 2: 初診時 2 歳 10 カ月, 女児。

主訴: 繰り返す発熱, 頸部リンパ節腫脹。

既往歴: 特記事項なし。

家族歴: 特記事項なし。

アレルギー: なし。

内服薬: 一連の発熱のために処方された薬以外には内服薬なし。

現病歴: 発熱あり, 近医受診した。左頸部リンパ節腫脹と扁桃への白苔付着を指摘された。血液検査では WBC 9,900/ μ l, CRP 4.5 mg/dl, 溶連菌の迅速検査は陰性であった。扁桃炎として抗菌薬を処方され, 3 日ほどで解熱した。2 週間後にも発熱あり, 3 日後に近医を受診した。同様に左頸部リンパ節腫脹と扁桃への白苔付着を指摘された。血液検査で WBC 4,700/ μ l, CRP 5.2 mg/dl, 溶連菌とアデノウイルスの迅速検査は陰性であった。CTRX 500 mg の点滴静注を受けて帰宅したが, 翌日にも発熱が持続し, 扁桃炎として抗菌薬の内服で 3 日後に解熱した。2 週間後の朝から再度 38°C 台の発熱あり, 近医を受診した。繰り返す発熱の精査を目的に当院小児科を紹介されて受診となった。

受診時現症: 体温 37.7°C, 活気あり, 咽頭発赤 (-), 鼓膜発赤 (-), 心音: 整, 雑音なし, 呼吸: ラ音なし, 腹部は平坦軟で圧痛なし, 肝脾腫大なし。頸部リンパ節は両側とも 5～6 mm 程度に複数触れ, 左顎下部のリンパ節は 1 cm 大に腫脹し圧痛や発赤を認めない。腋窩や鼠径のリンパ節腫大を認めない。

検査結果: (血算) WBC 12,800/ μ l, RBC 434×

$10^4/\mu\text{l}$, Hb 11.2 g/dl, Ht 33.9%, Plt $20.5 \times 10^4/\mu\text{l}$, Neut 75.0%, Lym 20.1%, Mo 4.7%, Eos 0.0%, Baso 0.2%

(生化学) Na 137 mEq/l, K 4.5 mEq/l, Cl 105 mEq/l, AST 25 IU/l, ALT 10 IU/l, ALP 836 IU/l, LDH 230 IU/l, CK 65 IU/l, BUN 11.0 mg/dl, Cre 0.3 mg/dl, UA 4.0 mg/dl, Alb 4.3 g/dl, TP 6.6 mg/dl, CRP 1.6 mg/dl, IgG 782 mg/dl, IgA 48 mg/dl, IgM 96 mg/dl, CH50 37 U/ml, ANA 40 倍未満, マイコプラズマ抗体 (PA) 40 倍, EBV 抗 EBNA 抗体 80 倍, EBV 抗 VCA・IgG 160 倍, EBV 抗 VCA・IgM 10 倍未満, サイトメガロ IgG (EIA) 0.4 判定 (-), サイトメガロ IgM (EIA) 0.41 判定 (-)

尿 (定性) pH 5.0, 糖 (-), 蛋白 (1+), 潜血 (±), 白血球 (-), 亜硝酸塩 (-), ケトン体 (-), 比重 1.02

尿 (沈渣) 赤血球 1 未満, 白血球 1 未満, 扁平上皮 1 未満, 尿細管上皮 1~4

胸部 X 線: 異常陰影なし, 肺門部リンパ節の腫脹なし

腹部エコー: 異常所見なし

頸部エコー: 左顎下部のリンパ節は 13 mm 大に腫脹

経過: 頸部リンパ節炎の診断で抗生剤内服として外来管理としたが, 翌日にも発熱が持続し, 食欲や気は良好であったが, 血液検査で WBC $15,300/\mu\text{l}$ (Neut 73.3%), CRP 5.2 mg/dl と炎症反応の上昇あり, 細菌性扁桃炎と診断・入院管理とした。入院後は CTRX を投与したが解熱せず, 39.4°C と発熱が持続していた。耳鼻科を受診し鼓膜は両側とも清明, 口蓋扁桃に白苔の付着あり, 左顎下部リンパ節腫脹がある他は異常所見を認めなかった。入院 3 日目には 37.2°C まで解熱した。以降は発熱なく, 頸部リンパ節も徐々に縮小し, 入院 7 日目に退院した。退院時の WBC $4,500/\mu\text{l}$ (Neut 26.2%), CRP 0.6 mg/dl と炎症反応は改善した。

また, 2 歳 11 カ月, 3 歳にも同様の頸部リンパ節腫脹, 咽頭炎を認めた。これまでの経過から周期性発熱症候群, そのなかでも周期性発熱, アフタ性口内炎, 咽頭炎, リンパ節炎症候群 (periodic

表 3 PFAPA (Thomas の診断基準)

-
- I. 5 歳までに発症する, 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一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
 - III. 周期性好中球減少症を除外できる
 - IV. 間欠期には全く症状を示さない
 - V. 正常な成長, 精神運動発達
-

fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis: PFAPA) を疑った。3 歳 5 カ月に発熱, 頸部リンパ節腫脹で受診した際は, 抗菌薬投与は行わずに経過観察し, 6 日間で自然解熱を確認した。また 3 歳 6 カ月に発熱を認めた際には, PFAPA の治療としてシメチジンの内服を開始した。その後は速やかに解熱を認め, それ以降, 発熱は認めなくなった。

PFAPA^{3,6)} は周期性発熱, アフタ性口内炎, 頸部リンパ節腫脹, 咽頭炎を主症状とし 5 歳以下に発症する疾患である (表 3)。近年ではわが国でも多く報告されるようになっており, 最も報告症例が多い自己炎症性疾患といえる。発熱持続時間は 3~6 日, 発作は 3~8 週おきに繰り返す特徴がある。

治療法は大規模な検討はなされていないが, PSL 1~2 mg/kg 1~2/day やシメチジン 20~40 mg/kg または 150 mg 1~2/day 連日投与, 扁桃摘出, サリドマイドやアナキナラ (IL-1 β 受容体阻害薬) により改善すると報告されている。原因はいまだ不明であるが, 予後は良好で初発から 5~8 年以内には完全に治癒する。

症例 2 は表 3 の I~V のすべての診断基準を満たし, 発熱持続時間は 3~6 日間, 発作間隔は 3~8 週程度であった。発熱時には炎症反応の上昇を認めており, 細菌性リンパ節炎, 扁桃腺炎が疑われ, 抗菌薬の治療が繰り返し行われていた。PFAPA は発熱時には好中球優位の白血球増多, CRP 高値, 赤沈亢進, 血清補体価上昇などの炎症反応の上昇は認めるが, 特異的な検査所見はなく, 各種自己抗体, 免疫複合体は陰性でその他の自己炎症性疾患, 感染症などと鑑別が難しい。しかし, 発熱時に CRP とプロカルシトニンを測定するこ

表 4 PFAPA 症候群と遺伝性自己炎症性疾患との鑑別 (Galsini diagnostic score)

発症月齢
腹痛 (なし=0, ときどき~頻繁=2, 常に3)
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 = $-(0.067 \times \text{発症月齢}) + (1.494 \times \text{腹痛}) - (1.540 \times \text{アフタ性口内炎}) + (1.958 \times \text{胸痛}) + (0.910 \times \text{下痢}) + (1.503 \times \text{家族歴})$
Diagnostic score < 1.32 → PFAPA の可能性が高い

(文献 8)より引用, 一部改変)

とで細菌感染 (両者陽性) と PFAPA (CRP のみ陽性) を鑑別できる可能性が高く, これらは有用な検査と思われる⁷⁾. またその他の自己炎症性疾患との鑑別では Galsini diagnostic score (表 4) が有用である⁸⁾. インターネット上 (<http://www.printo.it/periodicfever/index.asp>) で患者データを入力することによって PFAPA との鑑別が可能である.

III. 考 察

上記 2 つの症例を検討した結果, グループ討論ではまず自己炎症性疾患の概念, 疾患群を知り, 鑑別疾患の一つとして考えることができるかどうか, FMF や PFAPA を含めその他の自己炎症性疾患を診断するうえで重要であるとの意見にまとまった. 自己炎症性疾患では家族歴, 既往歴の詳細な病歴聴取が重要であり, 小さな所見であっても身体所見を確実にとり, カルテに記載することで, 次の発作による受診時に生かされるのではないかとの意見もあった. また CRP 高値でプロカルシトニン低値である場合には, 自己炎症性疾患を疑い, 精査を行うべきとの意見もあった.

自己炎症性疾患は概念が新しく, 患者数もそれほど多くないが, 小児科医として毎日の診療にあたるなかで感染症と診断し抗菌薬を処方している患者のなかに紛れている可能性が考えられる. 今回のセミナーを通じて, われわれグループ 7 名は自己炎症性疾患についてまず疾患概念を勉強することから始まり, その後臨床症状や鑑別疾患, 疑うポイントなどを検討した. われわれと同様, 初

期研修医や後期研修医を含む若手医師には自己炎症性疾患はなじみが薄い, まず疾患について知ってもらい, 今後の診療に役に立つことができれば幸いと思う.

おわりに

今回, 第 3 回安曇野セミナーに参加し, 6 つのレクチャーや症例検討, 最後の森島先生からの特別レクチャー, どの企画も充実しており, 1 泊 2 日と短い時間ではあったが, 有意義な時間を過ごすことができた.

謝辞: 企画の運営・サポートをしていただいたスタッフの先生方, チューターの先生方, 特に金兼弘和先生 (富山大学小児科), 小田慈先生 (岡山大学大学院保健学研究科) に深謝いたします.

文 献

- 1) McDermott ME, et al : Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1 define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 97 : 133-144, 1999
- 2) 原 寿郎 : 自己炎症性疾患 総論. 小児の発熱 A to Z (原 寿郎編). 診断と治療社, 東京, 2012, 198-204
- 3) Hoffman HM, Simon A : Recurrent febrile syndromes : what a rheumatologist needs to know. *Nat Rev Rheumatol* 5 : 249-256, 2009
- 4) Gattorno M, et al : Diagnosis and management of autoinflammatory diseases in childhood. *J Clin Immunol* 28 : S73-S83, 2008
- 5) Zeff AS, Spalding SJ : Autoinflammatory syndromes : fever is not always a sign of infection. *Cleve Clin J Med* 79 : 569-581, 2012
- 6) Feder HM, Salazar JC : A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatr* 99 : 178-184, 2010
- 7) Yazgan H, et al : C-reactive protein and procalcitonin during febrile attacks in PFAPA syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 76 : 1145-1147, 2012
- 8) Hashkes PJ, Toker O : Autoinflammatory syndromes. *Pediatr Clin N Am* 59 : 447-470, 2012