

表2 ベーチェット病各症状の頻度

| 症 状 | 横浜市大 2001年 N=412 | 日本 1972年 N=2031 | 日本 1991年 N=3316 | 韓国 2001年 N=1527 | ドイツ 1996年 N=130 | トルコ 1993年 N=496 | ギリシャ 1997年 N=64 |
|--------|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 主症状 | | | | | | | |
| 口腔内アフタ | 99.5% | 96% | 98% | 98.8% | 98% | 100% | 100% |
| 陰部潰瘍 | 72.6% | 72% | 73% | 83.2% | 79% | 77% | 78% |
| 眼病変 | 64.6% | 67% | 69% | 50.9% | 48% | 47% | 75% |
| 皮膚病変 | 88.1% | 83% | 87% | 84.3% | 73% | 78% | 94% |
| その他の症状 | | | | | | | |
| 針反応陽性 | NA | 75% | 44% | NA | 53% | NA | 30% |
| 関節炎 | 48.1% | 54% | 57% | 38.4% | 59% | 47% | 48% |
| 副睪丸炎 | 6.0% | 6% | 6% | 0.6% | 32% | NA | 17% |
| 消化器病変 | 10.4% | 25% | 16% | 7.3% | NA | 5% | 3% |
| 中枢神経病変 | 13.1% | 13% | 11% | 4.6% | NA | 8% | 20% |
| 血管病変 | 7.8% | 7% | 9% | 1.8% | NA | 38% | 8% |

(Sakane T. et al. NEJM 1999, Bang D. et al. J Korean Med Sci 2001 より改編)

表3 自己炎症疾患の特徴

| | 家族性 地中海熱 | TNF受容体 関連周期性 症候群 | Cryopyrin 関連 周期性 症候群 | Blau 症候群 | 高 IgD 症候群 | PAPA 症候群 | PFAPA |
|-------|---------------|------------------------|----------------------------|-------------------|---|-----------------|-------------------------|
| 遺伝形式 | 常染色体劣性 | 常染色体優性 | 常染色体優性 de novo | 常染色体優性 de novo | 常染色体劣性 | 常染色体優性 | 非遺伝性 |
| 原因遺伝子 | MEFV | TNFSF1A | CIAS1 | NOD2 | MVK | PSTPIP1 | |
| 発症年齢 | 小児期 (~20歳) | 小児期 (~40歳) | 乳児期 | 小児期 | 1歳頃 | 思春期 | 3歳(~5歳) |
| 好発地域 | 地中海地方 | アイルランド | | | オランダ | | |
| 発熱 | ~3日 | 数週~月 | 重症度による | なし | 3~7日 | なし | 3~6日 |
| 口腔アフタ | 70%程度 | まれ | あり | なし | 50%程度 | なし | 70%程度 |
| 陰部潰瘍 | まれ | 不明 | 不明 | なし | ややまれ | なし | まれ |
| 眼症状 | まれ | 結膜炎/ ぶどう膜炎 | 結膜炎/ ぶどう膜炎 | 肉芽腫性 ぶどう膜炎 | まれ | なし | なし |
| 皮膚症状 | 丹毒様紅斑 | 筋痛を伴う紅斑 | 蕁麻疹 | 丘疹性紅斑 苔癬様 | 丘疹性紅斑 | 囊腫性瘡瘡 壊疽性膿皮症 | なし |
| 針反応 | なし | なし | なし | なし | なし | あり | なし |
| 関節炎 | 膝・股の 単関節炎 | 関節痛 | 多関節炎 | 囊腫性関節炎 | 関節痛・ 関節炎 | 無菌性化膿性 | 関節痛 |
| 漿膜炎 | 胸膜・腹膜炎 | 胸膜・腹膜炎 | まれ | なし | まれ | なし | なし |
| 副睪丸炎 | まれ | 不明 | 不明 | 不明 | 不明 | 不明 | 不明 |
| 神経症状 | まれに 無菌性髄膜炎 | まれにあり | 無菌性髄膜炎 聴力低下 | 不明 | メバロン酸尿 症では精神発 達遅滞 | なし | まれ |
| その他 | | 筋痛, 眼周囲浮腫 | | | 頭痛, 筋痛, 下痢頸部リン パ節腫大増腫 IgM, IgD ↑ | | 頸部リンパ節 炎咽頭炎, 扁 桃炎 |

日本人ではベーチェット病罹患率が低下すること
や、近年ベーチェット病の軽症化の傾向を認めるこ
とから環境要因も重要な発症因子といえる⁴⁾。

臨床症状

以下にベーチェット病の臨床症状について自己炎
症疾患との比較を中心に述べる。なお、両疾患に有

効なコルヒチンを含む治療に関してはベーチェット病の治療について示した表4を参照されたい。

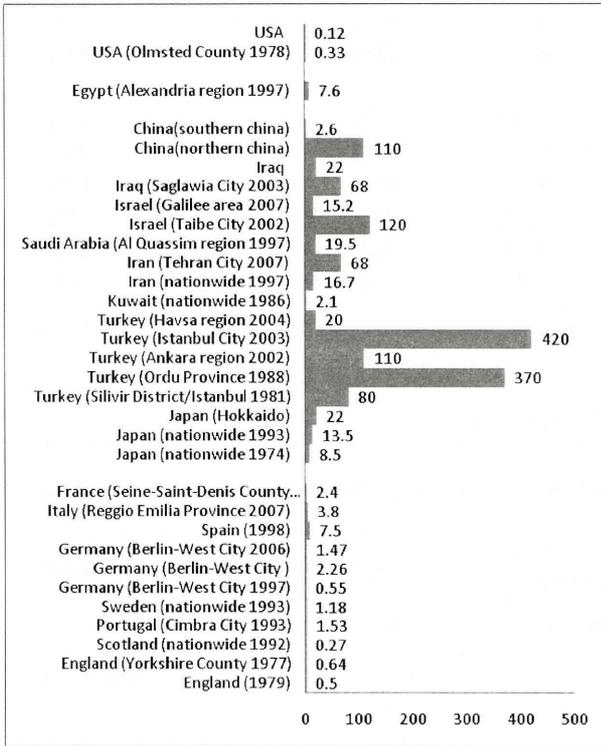


図 1-1 ベーチェット病の国別有病率 (10万人あたり) (Mahr, A. et al. Arthritis Rheum 2008, Tugal-Tutkun, I. et al. Int Ophthalmol Clin 2010. より改変)

1. 主症状

1) 腔口粘膜の再発性アフタ性潰瘍

国際ベーチェット病会議の診断基準では必須項目であるアフタ性潰瘍は、全身性エリテマトーデスや炎症性腸疾患にも認められ、また、単純性アフタ性

表 4 ベーチェット病の治療

| 症 状 | 治 療 |
|-----------|--|
| 口腔内アフタ性潰瘍 | ステロイド軟膏塗布 コルヒチン, セファランチン, エイコサペンタエン酸内服 |
| 皮膚症状 | 一部コルヒチンの有効性あり |
| 眼病変 | 軽症例: ステロイド点眼薬, コルヒチン内服 重症例: シクロスポリン, インフリキシマブ |
| 陰部潰瘍 | コルヒチン内服 |
| 関節炎 | 軽症例: NSAID, コルヒチン内服 重症例: ステロイド内服 |
| 消化管病変 | ステロイド, スルファサラジン, メサラジン, アザチオプリン内服 重症例: インフリキシマブ |
| 血管病変 | アザチオプリン, シクロフォスファミド, シクロスポリン (ワーファリン: 動脈瘤など出血リスクの有無による) |
| 神経病変 | 急性型: ステロイド, ステロイドパルス療法, アザチオプリン メソトレキセート, シクロフォスファミド 慢性進行型: メソトレキセート, インフリキシマブ |

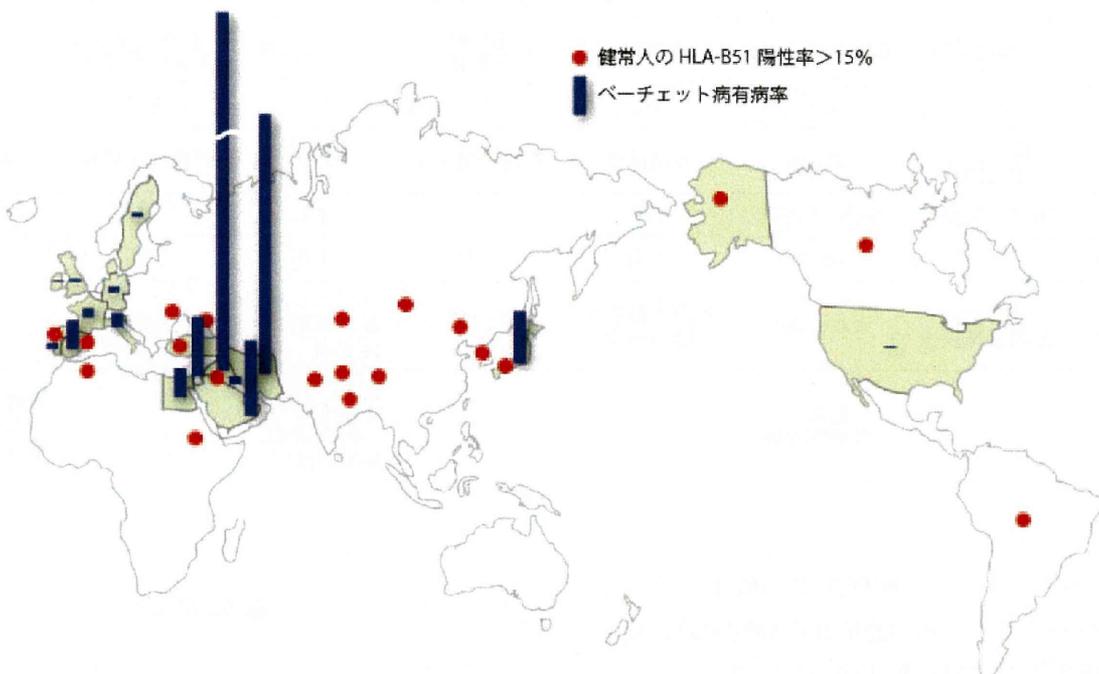


図 1-2 ベーチェット病の国別有病率 (Verity, et al. Br. J. Ophthalmol 2003 より改変)

潰瘍も一般人口の20%程度が罹患することから同症状の疾患特異性は低いことを念頭にベーチェット病と自己炎症疾患について比較してみる。

ベーチェット病では、口唇粘膜、頬粘膜、舌、歯肉など口腔粘膜に境界明瞭な浅い有痛性潰瘍を形成する。潰瘍は径が10 mm以下であることが多く、10日以内に癒痕を残すことなく治癒するが、再発を繰り返す。10 mmを超える潰瘍やヘルペス様の疱疹を認めることもある。ヘルペス様疱疹では癒痕を残すこともあり、非角化粘膜にも出現する^{1,2,5)}。余談だが、ベーチェット病では喫煙により口腔内アフタ性潰瘍の発症率が低下する⁶⁾。

自己炎症疾患ではPFAPA症候群でアフタ性潰瘍が70%程度に認められる(表3)。しかし、PAPA症候群では主として舌や頬粘膜に潰瘍が出現し、疼痛は軽度であるなどベーチェット病のアフタ性潰瘍とは多少所見が異なる。高IgD症候群(HIDS)では50%程度に口腔内アフタ性潰瘍が認められ(表3)、ときに陰部潰瘍を伴うことからベーチェット病との鑑別が困難なこともある。そのほか、FMFでも約70%に口腔内アフタ性潰瘍を伴う。TNF受容体関連周期性発熱症候群(TRAPS)、PAPA症候群でも頻度は不明だが口腔内アフタ性潰瘍を認める例が報告されている⁷⁾(表3)。

2) 皮膚症状

ベーチェット病では、下腿に好発する結節性紅斑や顔面・頸部・背部などに毛囊炎様皮疹ないし痤瘡様皮疹が出現する。また静脈穿刺後の皮下血栓性静脈炎や皮膚穿刺後の紅斑・膿疱形成(針反応)など被刺激性の亢進を認める。結節性紅斑は一般に1~6週間で改善し、色素沈着を残すことが多い。結節性紅斑自体は感染症や薬剤、サルコイドーシス、炎症性腸疾患、悪性腫瘍などでも認められ、アフタ性口内炎および他の臨床所見と同様にベーチェット病での疾患特異性は低いことに注意が必要である。

そのうえで、組織学的にはベーチェット病で認められる結節性紅斑は他疾患のものに比べ好中球優位の炎症細胞浸潤と血管炎を伴いやすいとされている。痤瘡様皮疹は皮膚所見、病理所見ともに尋常性痤瘡と区別がつかないことが多く、ベーチェット病の痤瘡様皮疹が主に体幹や四肢に出現するのに対し尋常性痤瘡は顔面に好発することが多い。なお、ベーチェット病の毛囊炎様皮疹では*Staphylococcus aureus*や*Prevotella spp*の検出率が高く、一般の毛囊炎ではコアグラゼ陰性*Staphylococcus*の検出

率が高い。またベーチェット病ではまれに壊疽性膿皮症やSweet病などを認めることがある⁵⁾。

自己炎症疾患でも皮膚病変を認めることが多いが、ベーチェット病の多彩な皮膚病変とは所見が異なるものが多い。詳細は表3を参照いただきたいが、HIDSでは、丘疹性紅斑を伴うことが多いが、稀に結節性紅斑を認めることがある。PAPA症候群ではベーチェット病と同様に皮膚穿刺の刺激に対し膿疱を形成し、皮膚刺激性亢進が認められる(針反応陽性)。さらにPAPA症候群では高頻度に壊疽性膿皮症を認める⁸⁾(表3)。

3) 眼症状

ベーチェット病ではぶどう膜炎を発作性に繰り返す、病変は86%の例で両眼に及ぶ。眼症状は炎症が前眼部にとどまる虹彩網様体炎型と後眼部にまで及ぶ網膜ぶどう膜炎型がある。発作時には結膜充血、眼痛、視力低下、視野障害などを呈し、発作を繰り返すことで失明に至ることもある。特に若年発症の男性やHLA-B51陽性者では眼病変が重症化しやすい。ぶどう膜炎もベーチェット病における特異性は低く、サルコイドーシスやVogt-小柳-原田氏病など様々な疾患で認められるため鑑別が必要となるが、ベーチェット病では再発性の虹彩毛様体炎、前房蓄膿、びまん性硝子体混濁、網膜滲出斑を認める頻度が高い。診断には蛍光眼底造影のシダ状所見も重要となる⁹⁾。

自己炎症疾患ではBlau症候群¹⁰⁾やcryopyrin関連周期性熱症候群(CAPS)でぶどう膜炎を生じる¹¹⁾。Blau症候群では関節・皮膚症状に続いて汎ぶどう膜炎、脈絡膜肉芽腫、網膜剥離などを生ずる。CAPSでもブドウ膜炎を起こすが頻度としては乳頭浮腫や乳頭萎縮といった視神経乳頭の病変の方が多い。FMFでブドウ膜炎を生じた症例も報告されているが、FMFのブドウ膜炎に関してはベーチェット病の合併例と考えられている(表3)。その他の自己炎症疾患では眼病変を伴うことはあっても結膜炎に留まることが多い。

4) 陰部潰瘍

有痛性の境界鮮明なアフタ性潰瘍で、男性では陰囊、陰茎、女性では大小陰唇に好発する。外観は口腔アフタ性潰瘍に類似するが、口腔粘膜症状ほどの反復性は少なく、癒痕を残すこともある。女性の場合は性周期に一致して増悪することがある⁵⁾。

外陰部潰瘍自体はベーチェット病に比較的特異性の高い症状とされているが、自己炎症疾患の

HIDS, FMF, PFAPA 症候群でも外陰部潰瘍の合併が報告されている¹²⁾ (表 3)。その他単純ヘルペスによる感染も陰部潰瘍の鑑別に挙がる。

2. 副症状

1) 関節炎

ベーチェット病では肩、肘、手、膝、足などの大関節に疼痛、発赤、腫脹を生じる。一般に骨破壊による変形や硬直は伴わないが、骨破壊を伴う関節炎の報告例もある。自己炎症疾患の多くも非破壊性の関節炎を伴い、PAPA 症候群では無菌性化膿性関節炎により骨破壊が起こる¹³⁾。また Blau 症候群では手関節の炎症を繰り返すことにより屈曲拘縮を起こす。

2) 副睾丸炎

再発性の睾丸の腫脹・疼痛を生じる。日本人ベーチェット病患者における副睾丸炎の頻度は 6%とされている。ベーチェット病に比較的特異性の高い症状とされているが、ときに FMF でも生じる¹²⁾。

3) 消化器病変 (腸管型ベーチェット病)

回腸末端から盲腸にかけて好発する円形～卵円形の深掘れ潰瘍を生じる。そのため腹痛・下血・下痢などを呈し、重症例では腸管穿孔を起こし外科手術の適応となる。まれに食道や胃にも潰瘍を形成する。ベーチェット病で腸管病変を伴う例は日本人に 13～25%と比較的多く、トルコでは 5%と少ない¹⁴⁾。本邦では特に腸管病変を伴うベーチェット病では眼病変合併率や HLA-B51 抗原陽性率が低いことが報告されている¹⁵⁾。また、腸管に非特異的な潰瘍を形成する疾患として単純性潰瘍という概念があり、しばしば腸管型ベーチェット病との相違が議論になる。さらに、腸結核も鑑別疾患として重要である。

自己炎症疾患では腹膜炎に伴う嘔気や腹痛を起こすことはあるが、腸管病変を合併することはほとんどない。HIDS では発作時に下痢を起こすが、これも腹膜炎によるものと考えられている¹⁶⁾。自己炎症疾患に分類するかについては議論があるが、クローン病や潰瘍性大腸炎といった炎症性腸疾患では消化管病変に加えてぶどう膜炎、結節性紅斑、陰部潰瘍、関節炎などを伴い腸管型ベーチェット病と鑑別が困難なことがある¹⁷⁾。

4) 血管病変 (血管型ベーチェット病)

動脈・静脈の両者に病変を形成する。静脈病変として深部静脈血栓を生じる。時に上大静脈症候群や

Budd-Chiari 症候群をきたすこともある。動脈病変は中～大型の動脈に血栓性閉塞や動脈瘤を形成する。肺動脈瘤を形成する例では破裂により咯血をきたし、致命的となることもあるが本邦では稀である。動脈瘤は時に外科的手術の適応となるが、術後血管の縫合部に仮性動脈瘤を形成しやすく再発率が高い。なお表在性血栓性静脈炎は皮膚症状に分類される¹⁸⁾。

自己炎症疾患では MEFV 遺伝子が一部血管炎の感受性遺伝子であることを示唆する報告があるが¹⁹⁾、自己炎症疾患自体に血管病変の合併は殆ど見られない。

5) 神経病変 (神経型ベーチェット病)

男性や喫煙者に多く、ベーチェット病の主症状より遅れて発症することが多い¹⁵⁾。急性型と慢性進行型に大別され、急性型では髄膜炎、脳幹脳炎を生じる。慢性進行型では精神症状や認知症、小脳失調、錐体路症状、片麻痺などを生じ、しばしば治療抵抗性である²⁰⁾。髄液所見では細胞数やタンパク上昇が認められ、特に慢性進行型ではインターロイキン 6 (IL-6) の上昇が診断に有用とされている²⁰⁻²²⁾。またシクロスポリン投与中のベーチェット病患者では急性型の神経病変を発症する率が高く、中枢神経病変を疑う症例ではシクロスポリン投与は禁忌となる²³⁾。他に静脈洞血栓症による神経症状が出現することもあるが、本邦における頻度は少ない¹⁸⁾。

自己炎症疾患では CAPS の重症例は無菌性髄膜炎を繰り返し精神発達遅滞や感音性難聴を伴う²⁴⁾。HIDS の重症型であるメバロン酸尿症でも精神発達遅滞を認める²⁵⁾。その他 FMF, HIDS でも頻度は低いが無菌性髄膜炎合併の報告例がある¹²⁾。自己炎症疾患とは異なるが、多発性硬化症では神経型ベーチェット病と類似した中枢神経病変を呈することがあり、さらに FMF の原因遺伝子である MEFV 遺伝子の変異は多発性硬化症罹患の危険因子とされている²⁶⁾。

ベーチェット病の発症機序

ベーチェット病は自己免疫疾患として考えられているが、特異的な自己抗体や自己抗原反応性 T 細胞の存在は明らかではない。実際にはいくつかの自己抗体が報告されているが²⁷⁾、検出率は決して高くはなくベーチェット病発症に直接関与することは考えにくい。またベーチェット病では Th1 優位のサイトカインが上昇していることから Th1 型の自

己免疫疾患とされているが、上述のように特異性の高い自己抗体も自己反応性のT細胞も存在しない。すなわち、ベーチェット病の病因論に関してはいくつかの仮説はあるが、発症を明確に説明するエビデンスのある報告はない。

ベーチェット病ではMHCクラスI分子のHLA-B51抗原陽性率が高いことから、HLA-B51が何らかの形で発症に関与していると考えられている。MHCクラスI分子自体は細胞内の抗原をT細胞へ提示する役割を担っていることから、HLA-B51に親和性の高い抗原が存在し、ベーチェット病発症に関与している可能性はある。しかしHLA-B51抗原陽性とベーチェット病発症との相関関係は地中海地方や日本など好発地域では強いが、欧米などの非好発地域では弱い²⁸⁾。このような地域差や健常日本人でも10~15%がHLA-B51抗原を保有していることから、HLA-B51はベーチェット病の疾患感受性遺伝子であっても、直接的に発症に関わる因子とは言い難い。その他HLAに関連するものではHLA-A26やMHC class I chain-related gene A (MICA)などが疾患感受性遺伝子として知られている。このMICAはストレスに応じて上皮や血管内皮細胞に発現する膜タンパクであり、MICAの多型の中で特定のものはHLA-B51と親和性が高く、抗原として認識されることで自己免疫に関与しているとする報告がある²⁹⁾。

HLA関連以外にも多くの発症メカニズムが推測されている。なかでもベーチェット病患者の口腔内では健常人と比較し、レンサ球菌 (*S. sanguinis*) の検出率が高いことから、*S. sanguinis* の関与が強く疑われている。*S. sanguinis* のストレス応答タンパクであるHsp65はヒトHsp60と一部アミノ酸配列で相同性が高く、外来抗原であるHsp65に対して、molecular mimicryにより自己免疫が誘導されるという報告がある³⁰⁾。実際にベーチェット病患者では *Streptococcus* 抗原に対して過剰な免疫反応を示し、口腔内衛生の改善が発症率低下を示すことから *S. sanguinis* がベーチェット病に関係している可能性は高い。またヒトHsp60は自然免疫を誘導するパターン認識受容体Toll-like receptorのリガンドとして作用することからHspがベーチェット病の自然免疫亢進を担っている可能性もある³¹⁾。

上述のように近年に至るまでHLA-B51やHsp65/60の関与する自己免疫を中心としたベーチェット病発症機序が想定され、それらを支持する

データが多数報告されてきた³²⁻³³⁾。しかしながらベーチェット病では特異的な自己抗体や自己抗原反応性T細胞は存在せず、好中球が炎症の主体となっていることなどその他の自己免疫疾患とは一線を画する。そのような中で自然免疫異常を原因とする自己炎症疾患の存在が明らかになり、臨床像が理解されるにつれてベーチェット病との共通点が注目されるようになった。特にベーチェット病とFMFは共に地中海地方を好発地域とし、コルヒチンを治療に用いることから両疾患の関連性が強く疑われている。実際にイスラエルではFMFとベーチェット病の合併率が優位に高く³⁾、本邦では、現状ではFMFは150~200例程度の報告例のみで稀な疾患であるが、ベーチェット病との合併例も報告されている³⁴⁾。しかしながら両疾患の関連性に関して懐疑的な見方もあるため、結論に関しては今後の詳細な解析が待たれる。FMFの原因遺伝子であるMEFV遺伝子とベーチェット病との関連についても、ベーチェット病患者でMEFV遺伝子に優位に変異を認められた報告や、MEFV変異を認める例では血管病変を伴いやすいなど様々な報告がある³⁵⁻⁴⁰⁾。MEFV遺伝子に関しては、ベーチェット病以外にもMEFV遺伝子の変異が、多発性硬化症や結節性多発動脈炎、Henoch-Schonlein紫斑病などの罹患リスクになるという報告があり⁴¹⁾、MEFV遺伝子は少なくともベーチェット病に特異的なものではなく、広く炎症疾患の疾患感受性遺伝子である可能性が高い。

ベーチェット病とFMFの好発地域が共通していることが両疾患の関連性を疑う根拠の一つとなっているが、先述したように本邦においてベーチェット病の頻度と比較するとFMFは非常に稀な疾患である。この理由を説明するものとして以下のような説がある。地中海地方で見られるFMFはMEFV遺伝子のexon10に変異を認めることが多く、次いでexon2に変異を認める。このexon2の変異は健常人にも認められることから浸透率の低い多型と考えられている⁴²⁾。exon2の多型は地中海地方では4~5%とされているのに対し日本人では非常に多く16~23%とされている⁴³⁾。このような結果からベーチェット病の好発地域では浸透率の高いMEFV遺伝子の多型を多く認める一方で、日本では浸透率の低いMEFV遺伝子多型が優位であるためFMFが稀な疾患となっていると考えられる。

MEFV遺伝子の変異自体は何らかの感染症に対して保護的に作用しているが、逆にその変異のため

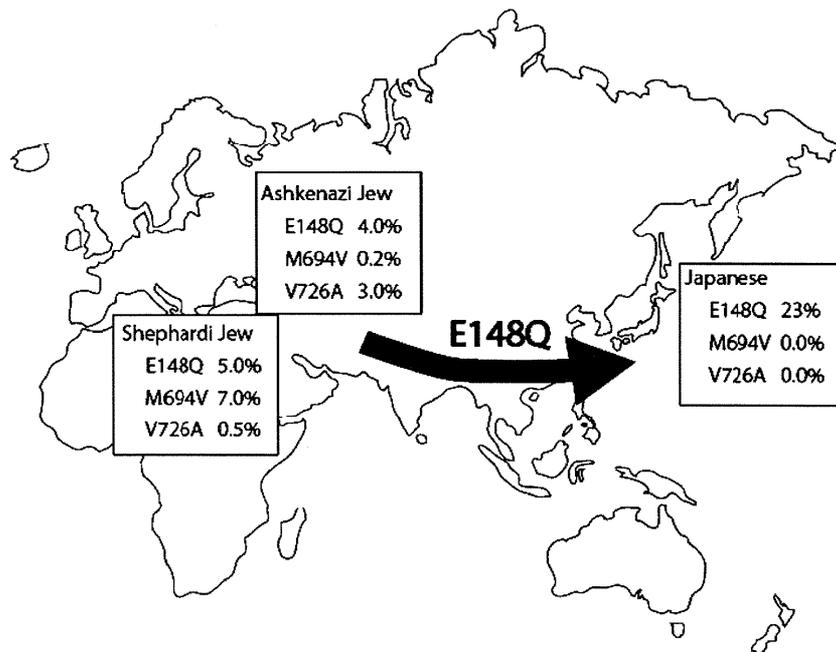


図2 MEFV 保有率の図 (Masters SL. et al. Annu Rev Immunol. 2009 より改変)

に自己炎症疾患が惹起されることが推測されている⁴⁴⁾。ベーチェット病においても FMF と同様に感染防御に関わる遺伝子多型が集積した結果、ベーチェット病が発症している可能性がある。なお、exon2 の変異/多型に関してはベーチェット病と同様にシルクロードを介して日本へ伝搬したとする考えもあり疫学的には興味ある事実である (図2)⁴⁵⁾。

ベーチェット病と HIDS との関連性も注目されている。生理的な意義は不明であるが、血清 IgD 値の上昇はベーチェット病でも時に認められ⁴⁶⁾、HIDS では疾患名の通り高頻度に認める。興味深いことに HIDS では血清 IgD 値の上昇が常に認められるわけではなく、また血清 IgD 値は臨床症状の出現に遅れて上昇する¹⁵⁾。このことから HIDS における血清 IgD 値の上昇は炎症の原因ではなく、炎症の副産物とも考えられる。また、HIDS では他の自己炎症疾患より陰部潰瘍の出現率が高く、臨床的症状からはベーチェット病と鑑別困難なこともある。上記を踏まえ、ベーチェット病にみられる血清 IgD 値の上昇は、HIDS と共通した病態が推測される。

治療の点からも自己炎症疾患とベーチェット病には共通点がある。自己炎症疾患では、インターロイキン-1 β (IL-1 β) の過剰分泌による炎症を誘発することが多く⁴⁷⁾、IL-1 β 阻害薬が治療の選択肢となる。ベーチェット病においても以前から活動期・非

活動期を通して血清 IL-1 β の上昇が確認されており、IL-1 β 阻害薬の有効性が報告されてる⁴⁸⁻⁵⁰⁾。近年、アメリカの第二相試験において、cyriopyrin 関連周期性症候群 (CAPS) およびベーチェット病に対して、IL-1 β に対するモノクローナル抗体である gevokizumab の有効性が実証された⁵¹⁾。本試験の全7症例に gevokizumab 初回投与からぶどう膜炎および視力の改善が認められ、難治性ベーチェット病の新たな治療薬として期待されている。治療の類似点では、ベーチェット病に有効性が認められるコルヒチンが FMF では 80~90% の症例に有効であることが報告されている⁵²⁾。コルヒチンの代表的な作用機序として好中球の遊走阻害が挙げられるが、同様に好中球の機能亢進が起こる自己炎症疾患の中でも FMF にのみコルヒチンが有効であることは興味深い事実である。すなわち、コルヒチンには好中球遊走阻害以外にも炎症を制御する重要な作用機序があり、ベーチェット病においても FMF と同様の機序でコルヒチンが作用している可能性がある。

最近ではインターロイキン-17 (IL-17) を分泌する新たな T 細胞サブセットである Th17 細胞の役割も注目されている。Th17 細胞はインターロイキン-23 (IL-23) に対する受容体 (IL-23R) を発現しており、IL-23 の刺激を受けて IL-17 産生が亢進する⁵³⁾。血清 IL-23 値はベーチェット病におけるブドウ膜炎の病勢と関連し、結節性紅斑の病巣でも

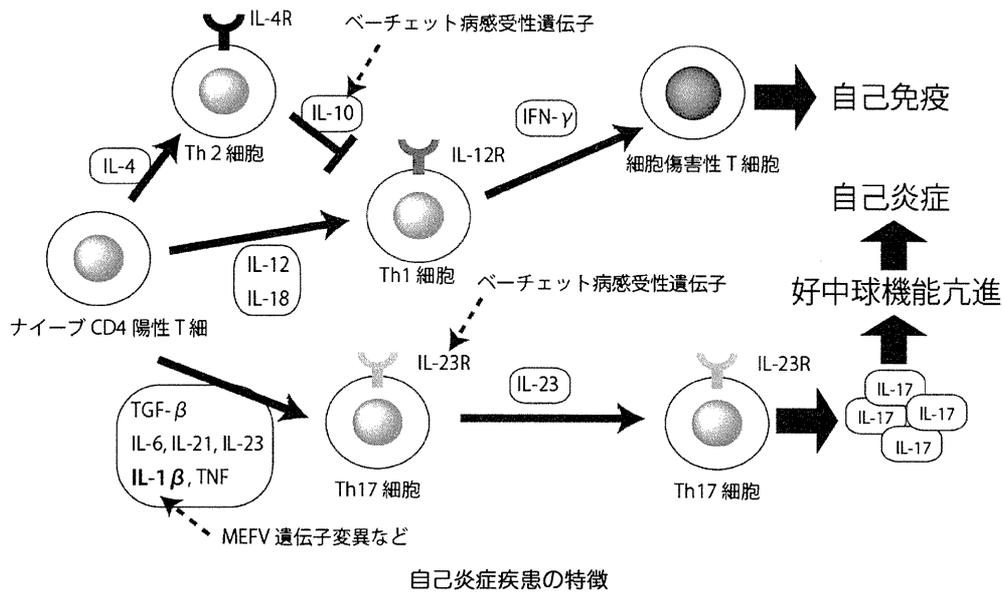


図3 ベーチェット病とTh17

IL-17mRNA 発現の亢進が認められている⁵⁴⁾. IL-17 は好中球の遊走に参与しており, 過剰な IL-17 がベーチェット病における好中球機能の亢進の一因とも考えられる⁵⁵⁾. 近年実施された大規模ゲノム解析から, IL-10 と IL23R 遺伝子の多型がベーチェット病の疾患感受性遺伝子として示された⁵⁶⁾. IL23R の多型による機能修飾が, 結果として Th17 細胞の機能亢進や IL-17 の過剰分泌を惹起することも推測される. ヒト Th17 細胞の分化には IL-1 β が重要とされているが, CAPS においても血清 IL-17 の上昇が報告されている⁵⁷⁾. これらから, ベーチェット病における IL-17 過剰分泌に関しても IL23R 遺伝子の多型のみならず, 自己炎症疾患にみられる IL-1 β の過剰分泌と同様の機序が関与している可能性がある (図 3).

また本邦ではベーチェット病に骨髓異型症候群 (MDS) の合併率が高いことが報告されている⁵⁸⁾. ベーチェット病と MDS 合併例ではベーチェット病が先行して出現する例と MDS が先行する例の両者が認められる. このため MDS による血球異常がベーチェット病発症の要因となっているのか, ベーチェット病の炎症や治療薬が MDS の発症要因となっているのかは明らかではない. しかし, ベーチェット病と MDS が合併した症例では MDS 治療目的で行った臍帯血移植によりベーチェット病も改善したという報告もあることから MDS による何らかの免疫異常がベーチェット病を引き起こしている可能性がある⁵⁸⁾. ベーチェット病を伴う MDS の核型と

しては trisomy8 の頻度が高い. また trisomy8 陽性の MDS で周期性発熱や結節性紅斑を呈した症例も複数報告されていることから⁵⁹⁾, trisomy8 の核型を始め MDS による血球異常が好中球機能の亢進につながり, ベーチェット病ないし類似病変を引き起こしている可能性も考えられる. また, MDS を合併したベーチェット病では HLA-B51 抗原陽性率が低く, 眼病変を伴にくい傾向がある. その一方で腸管病変合併率が高い傾向を示すなど, 血球異常は病型に影響を与える因子とも考えられる.

以上, 述べてきたように, ベーチェット病の病因には多様なメカニズムの関与が報告されているが, いずれも病態を明確に説明するものではなく, まだまだ解析されるべき問題は山積しているというのが現状である.

おわりに

主に自己炎症疾患とベーチェット病の関連について, 疫学, 臨床所見, 発症機序について述べた. IL-1 β 阻害薬の有効性や両疾患の臨床所見の類似性から, ベーチェット病に自己炎症疾患の病態を形成する要因が存在する可能性は高い. しかしながらベーチェット病の眼病変, 腸管病変, 中枢神経病変などに対する免疫抑制薬の有効性など自己免疫疾患としての特徴も備えている.

ベーチェット病の病態を俯瞰すると, 多様な要因により, 自然免疫の亢進を背景に自己免疫疾患の病態を加味した多彩な病態を反映していると考えられ

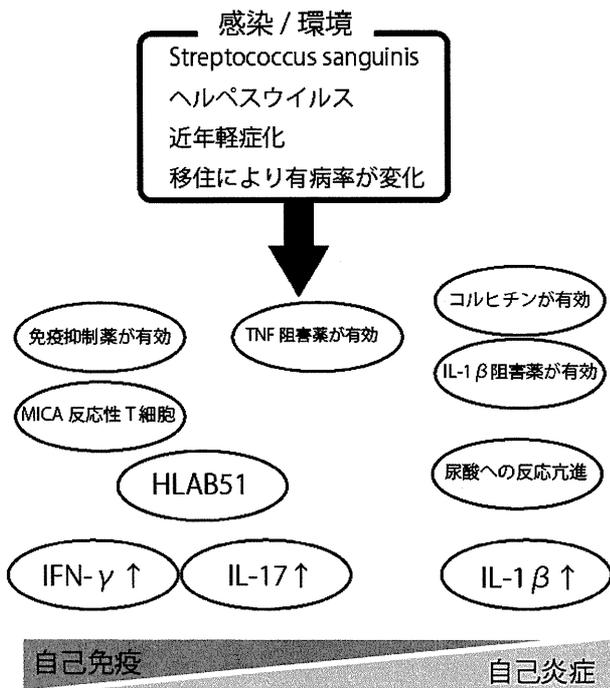


図4 ベーチェット病の病因

る。例えば自己炎症疾患関連の遺伝子変異やMDSの合併、IL-17関連の遺伝子多型を背景にして血清IL-1 β やIL-17の異常高値が維持され、結果として好中球機能の亢進が生じることが考えられる。それらの炎症過程を通じて眼病変や中枢神経病変など自己免疫反応が中心と考えられる症状が惹起されている可能性がある(図4)。近年、Th17の機能解析に加えて、大規模なゲノム解析から疾患感受性遺伝子の検索が国内外で精力的に行われている。今後、新たな疾患感受性遺伝子の同定、さらに自己炎症疾患やTh17に関する機能がより詳細に解析されることによりベーチェット病の病態がさらに解明されてくることを期待している。

文 献

- 1) 石ヶ坪良明：膠原病 新たな治療戦略 膠原病類縁疾患 ベーチェット病 臨床と研究 **87**：1231-1236, 2010.
- 2) 石ヶ坪良明：Behçet's 病 Up-To-Date 日本内科学会雑誌 **98**：583-588, 2009.
- 3) Ben-Chetrit E. et al. : Familial mediterranean fever and Behçet's disease—are they associated? *J Rheumatol* **29** : 530-534, 2002.
- 4) Yoshida A. et al. : Comparison of patients with Behçet's disease in the 1980s and 1990s. *Ophthalmology* **111** : 810-815, 2004.
- 5) M. C. Mat et al. : Mucocutaneous Manifesta-

tions and Pathergy Reaction in Behçet's Disease. Yusuf Yazıcı, Hasan Yazıcı, Behçet's Syndrome, 1, Springer, New York, 53-72, 2010.

- 6) Arnson Y. et al. : Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimmun* **34** : J258-65, 2010.
- 7) Scully C. et al. : Auto-inflammatory syndromes and oral health. *Oral Dis* **14** : 690-699, 2008.
- 8) Braun-Falco M. et al. : Skin manifestations in autoinflammatory syndromes. *J Dtsch Dermatol Ges* **9** : 232-246, 2011.
- 9) 水木信久ら, ほか：ベーチェット病眼病変診療ガイドライン. 厚生労働省研究費補助金難治性疾患克服事業 ベーチェット病に関する調査研究 平成20~22年度総括・分担研究報告書：195-226, 2011.
- 10) Raiji VR. et al. : Uveitis in Blau syndrome from a de novo mutation of the NOD2/CARD15 gene. *J AAPOS* **15**; 205-207, 2011.
- 11) Terrada C. et al. : Ocular modifications in a young girl with cryopyrin-associated periodic syndromes responding to interleukin-1 receptor antagonist anakinra. *J Ophthalmic Inflamm Infect* in press, 2011.
- 12) Gül A. et al. : Behçet's disease as an autoinflammatory disorder. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* **4** : 81-83, 2005.
- 13) Lindor NM. et al. : A new autosomal dominant disorder of pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne : PAPA syndrome. *Mayo Clin Proc* **72** : 611-615, 1997.
- 14) Sakane T. et al. : Behçet's disease. *N Engl J Med* **341** : 1284-91, 1999.
- 15) Ideguchi H et al. : Behçet Disease Evolution of Clinical Manifestations. *Medicine* **90** : 125-132, 2011.
- 16) van der Hilst JC. et al. : Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Medicine* **87** : 301-310, 2008.
- 17) Larsen S. et al. : Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease : epidemiology, diagnosis, and management. *Ann Med* **42** : 97-114, 2010.
- 18) 新見正則：血管ベーチェット病 脈管学 **40** : 391-398, 2009.
- 19) Bakkaloglu A. : Familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol* **18** : 853-859, 2003.
- 20) Ideguchi H. et al. : Neurological manifestations of Behçet's disease in Japan : a study of 54 patients. *J Neurol.* **257** : 1012-20, 2010.

- 21) Akman-Demir G. et al. : Interleukin-6 in neuro-Behçet's disease : association with disease subsets and long-term outcome. *Cytokine* **44** : 373-376, 2008.
- 22) 広畑俊成, ほか : 神経ベーチェット病の診断予備基準 厚生労働省研究費補助金 難治性疾患克服事業 ベーチェット病に関する調査研究 平成 20~22 年度総括・分担研究報告書 : 237-240, 2011.15
- 23) Kotake et al. : Central nervous system symptoms in patients with Behçet disease receiving cyclosporine therapy. *Ophthalmology* **106** : 586-589, 1999.
- 24) 窪田哲朗, ほか : Muckle-Wells 症候群の基礎と臨床 日本臨床免疫学会会誌 **30** : 114-122, 2007.
- 25) 成戸卓也 : 高 IgD 症候群の MVK 遺伝子異常と新しい治療法の導入 日本臨床免疫学会会誌 **30** : 86-89, 2007.
- 26) Yahalom G. et al. : Familial Mediterranean fever (FMF) and multiple sclerosis : an association study in one of the world's largest FMF cohorts. *Eur J Neurol* in press 2011.
- 27) Direskeneli H. : Autoimmunity vs autoinflammation in Behçet's disease : do we oversimplify a complex disorder? *Rheumatology* **45** : 1461-1465, 2006.
- 28) Menthon M. et al. : HLA-B51/B5 and the risk of Behçet's disease : a systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. *Arthritis Rheum.* **61** : 1287-1296, 2009.
- 29) Yasuoka H. et al. : Autoreactive CD8+ cytotoxic T lymphocytes to major histocompatibility complex class I chain-related gene A in patients with Behçet's disease. *Arthritis Rheum* **50** : 3658-3662, 2004.
- 30) Kaneko F. et al. : The role of streptococcal hypersensitivity in the pathogenesis of Behçet's Disease. *Eur J Dermatol* **18** : 489-498, 2008.
- 31) Direskeneli H. et al. : The role of heat shock proteins in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* **21** : S44-8, 2003.
- 32) Hirohata S. et al. : Streptococcal antigens stimulate production of IL-6 and interferon- γ by cells from patients with behcet's diseases. *Cell Immunol* **140** : 410-419, 1992.
- 33) Yokota K. et al. : Antibody response to oral streptococci in Behçet's disease. *Microbiol Immunol* **36** : 815-822, 1992.
- 34) Matsuda M. et al. : Coexistence of familial Mediterranean fever and Behçet's disease in a Japanese patient. *Intern Med* **45** : 799-800, 2006.
- 35) Seyahi E. et al. : The prevalence of Behçet's syndrome, familial Mediterranean fever, HLA-B51 and MEFV gene mutations among ethnic Armenians living in Istanbul, Turkey. *Clin Exp Rheumatol* **28** : S67-75, 2010.
- 36) Ayesh S. et al. : Molecular analysis of MEFV gene mutations among Palestinian patients with Behçet's disease. *Scand J Rheumatol* **37** : 370-374, 2008.
- 37) Rabinovich E. et al. : Common FMF alleles may predispose to development of Behçet's disease with increased risk for venous thrombosis. *Scand J Rheumatol* **36** : 48-52, 2007.
- 38) Dursun A. et al. : Genetic analysis of MEFV gene pyrin domain in patients with Behçet's disease. *Mediators Inflamm* 2006 : 41783, 2006.
- 39) Imirzalioglu N. et al. : MEFV gene is a probable susceptibility gene for Behçet's disease. *Scand J Rheumatol* **34** : 56-58, 2005.
- 40) Atagunduz P. et al. : MEFV mutations are increased in Behçet's disease (BD) and are associated with vascular involvement. *Clin Exp Rheumatol* **21** : S35-7, 2003.
- 41) Aksu K. et al. : coexistence of vasculitides with Familial Mediterranean Fever. *Rheumatol Int* in press, 2011.
- 42) Marek-Yagel D. et al. : Is E148Q a benign polymorphism or a disease-causing mutation? *J Rheumatol* **36** : 2372, 2009.
- 43) Migita K. et al. : MEFV mutations in Japanese rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol* **26** : 1091-1094, 2008.
- 44) Gul A. : Selective pressures for the high prevalence of MEFV variants induced by smallpox infection in the "Old World" : A hypothesis. *Clin Exp Rheumatol* **24** : 213, 2006.
- 45) Masters SL. et al. : Horror autoinflammaticus : the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annu Rev Immunol* **27** : 621-668, 2009.
- 46) Scully C. et al. : Immunoglobulins G, M, A, D and E in Behçet's syndrome. *Clin Chim Acta* **120** : 237-242, 1982.
- 47) 上松一永 : 自己炎症疾患の臨床像 日本臨床免疫学会会誌 **30** : 63-67, 2007.
- 48) Duzgun N. et al. : Cytokine inhibitors : soluble tumor necrosis factor receptor 1 and interleukin-1 receptor antagonist in Behçet's disease.

- Rheumatol Int.* **25** : 1–5, 2005.
- 49) Bilginer Y. et al. : Anti-IL-1 treatment for secondary amyloidosis in an adolescent with FMF and Behçet's disease. *Clin Rheumatol* **29** : 209–210, 2009.
- 50) Botsios C. et al. : Resistant Behçet disease responsive to anakinra. *Ann Intern Med* **149** : 284–286, 2008.
- 51) Deal watch : XOMA and Servier to develop anti-IL-1 β antibody for inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov* **10** : 166, 2011.
- 52) Chae JJ . et al. : Advances in the understanding of familial Mediterranean fever and possibilities for targeted therapy. *Br J Haematol* **146** : 467–478, 2009.
- 53) Miossec P. et al. : Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med* **361** : 888–898, 2009.
- 54) Leng RX. et al. : The role of IL-23/IL-17 axis in the etiopathogenesis of Behçet's disease. *Clin Rheumatol* **29** : 1209, 2010.
- 55) Arayssi T. et al. : New insights into the pathogenesis and therapy of Behçet's disease. *Curr Opin Pharmacol* **17** : 183–188, 2004.
- 56) Mizuki N. et al. : Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behçet's disease susceptibility loci. *Nat Genet* **42** : 703–706, 2010.
- 57) Lasigle D. et al. : Role of IL-1 beta in the development of human T (H) 17 cells : lesson from NLRP3 mutated patients. *PLoS One* in press, 2011.
- 58) Tada Y. et al. : The association of Behçet's disease with myelodysplastic syndrome in Japan : a review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* **24** : S115–9, 2006.
- 59) Fujimura T. et al. : Periodic fever and erythema nodosum associated with MDS with trisomy 8 : report of two cases and review of the literature. *Mod Rheumatol* **20** : 413–419, 2010.

特集：自己炎症疾患の新しい知見
総 説

「PFAPA 症候群」

楠原 浩一

Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Adenitis Syndrome

Koichi KUSUHARA

Department of Pediatrics, University of Occupational and Environmental Health

(Received August 1, 2011)

summary

Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA) syndrome is a non-hereditary autoinflammatory disease, characterized by relatively regular recurrence of febrile episodes of 3–6 days duration, accompanied by aphthous stomatitis, pharyngitis/tonsillitis, and/or cervical adenitis. It is considered to be the most common periodic fever syndrome in Japan. Although no responsible gene is identified, some genetic factors may confer the predisposition toward this disorder. Important differential diagnosis includes hereditary periodic syndromes and cyclic neutropenia. Although its etiology is still to be elucidated, a recent study suggested an environmentally triggered activation of complement and IL-1 β /IL-18 during PFAPA syndrome flares, with induction of Th1-chemokines and subsequent retention of activated T cells in peripheral tissues. This study also demonstrated the possibility that IP-10/CXCL10 might serve as a potential biomarker to differentiate PFAPA syndrome from other periodic fever syndromes. Therapeutic strategy for PFAPA syndrome has not been well established. Recent advances in the understating of etiology and pathophysiology might lead to re-evaluation of recent therapeutic options and/or development of new treatment.

Key words—PFAPA; periodic fever; pathophysiology; diagnosis; treatment

抄 録

PFAPA 症候群 (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome) は、アフタ性口内炎、咽頭炎/扁桃炎、頸部リンパ節炎を主な随伴症状とする 3~6 日程度の発熱発作を比較的規則的に繰り返すことを特徴とする、非遺伝性の自己炎症疾患である。わが国では周期性発熱症候群の中で最も高頻度であると考えられている。本症には明らかな遺伝性はみとめられず、原因となる遺伝子も同定されていないが、何らかの遺伝的要因が発症に関与している可能性がある。鑑別診断として遺伝性周期性発熱症候群と周期性好中球減少症が重要である。病因ははまだ不明であるが、最近の研究結果から、環境因子により補体系と IL-1 β /IL-18 の活性化が誘発されて、同時に Th1 ケモカインの誘導とそれに引き続く活性化 T 細胞の末梢組織への集積がおこなわれていることが推定されている。また、IP-10/CXCL10 は他の周期性発熱症候群との鑑別に有用なバイオマーカーである可能性がある。治療法はまだ確立していないが、これまで不明であった病因、病態の解明が進んでおり、それに基づいて治療法の見直しや新規治療法の開発が進められていくものと考えられる。

I. はじめに

自己炎症疾患は、自然免疫の異常によって自己免疫や感染症の直接的な関与なしに全身性の炎症がおこる疾患の一群であり、(1)必ずしも規則的ではないが間欠的に発熱のエピソードを繰り返す遺伝性疾患である「遺伝性周期性発熱症候群」、(2)規則的に発熱のエピソードを繰り返す「狭義の周期性発熱症候

群」、(3)特発性発熱症候群 (全身型若年性特発性関節炎、Behçet 病ほか)、化膿性疾患 (PAPA 症候群、Majeed 症候群ほか)、肉芽腫性疾患 (Blau 症候群、Crohn 病ほか) などの(1)(2)にあてはまらない炎症性疾患の 3 つに大きく分類される。PFAPA 症候群 (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome) は、この中で(2)に属する非遺伝性の自己炎症疾患であり、アフタ性口内炎、咽頭炎/扁桃炎、頸部リンパ節炎を主な随伴症状とする 3~6 日程度の発熱発作を比較的規則的に繰り返す

ことを特徴とする。わが国では周期性発熱症候群の中で最も高頻度であると考えられている。本稿では、本症の臨床的事項と最近少しずつ解明されてきた病因、病態生理について概説する。

II. 歴 史

1987年、Marshallらにより“Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis”として12症例が初めて報告された¹⁾。これらの患者は、米国南部諸州の出身であったが、その後、他の州や国からも同様の患者が報告され、1989年に現在の病名が提唱された²⁾。本邦では、2001年以降に症例報告がみられるようになった³⁾。患者数は周期性発熱症候群の中では最も多いと考えられる。

III. 遺伝性、人種差

遺伝性周期性発熱症候群と異なり、本症には明らかな遺伝性はみとめられず、原因となる遺伝子も同定されていない。しかし、同胞例の報告や^{4~6)}、家族歴を有する症例が多いとの報告⁷⁾もあることから、何らかの遺伝的要因が発症に関与している可能性がある。人種では、白人と比較して黒人、ヒスパニック系で少ないとの報告がある⁸⁾。

IV. 臨床像

1. 発症年齢

幼児期が多く、米国におけるThomasらの82例の集計では、平均2.8歳である⁸⁾。同じく米国でのFederらの105例の集計⁹⁾では、83%が5歳までに発症していた。なお、後述する診断基準の1つに「5歳までに発症」が含まれているが、最近では成人発症例も含め発症が遅い例の報告もあり^{10,11)}、この基準は見直しが必要である可能性がある。

2. 発熱

39°C以上の発熱が3~6日程度続くエピソードを3~8週間周期で規則的に繰り返すのが典型的である。発熱周期の規則性が明確であるのが本症の特徴であり、clockwork periodicityと表現される(図1)。

3. 随伴症状

三大随伴症状であるアフタ性口内炎、咽頭炎/扁桃炎、頸部リンパ節腫脹は必ずしも全て揃うわけではなく、各発熱発作時にいずれかの症状がみられる。

1) アフタ性口内炎

紅暈を伴う浅いアフタ性口内炎であり、頬部粘膜や歯肉、舌などにできることが多い(図2)。単発性または散発性のことが多く、数日~1週間以内に癒痕を残さず治癒する。疼痛は通常軽度である。本症の三大随伴症状の中では最も頻度が低く、Federらの集計では、全くみられない症例が62%を占めた⁹⁾。

2) 咽頭炎/扁桃炎

咽頭の発赤や口蓋扁桃の発赤、腫大がみられる。Federらの集計では、85%の頻度であった⁹⁾。扁桃炎は白苔を伴う滲出性扁桃炎であることが多い。白苔の細菌培養では有意菌は検出されず、A群溶血連鎖球菌やアデノウイルスの迅速抗原検査も陰性である。

摘出した扁桃やアデノイドの組織所見では、リンパ組織の増殖と濾胞性の免疫芽球の増殖、組織球の局所的な集簇、陰窩膿瘍などを伴う非特異的な慢性炎症がみられる¹²⁾。

3) 頸部リンパ節腫脹

頸部のリンパ節が圧痛を伴って腫脹する。特に下顎角直下のリンパ節が腫れやすい。両側性であるが、腫大や圧痛の程度には左右差がみられることも

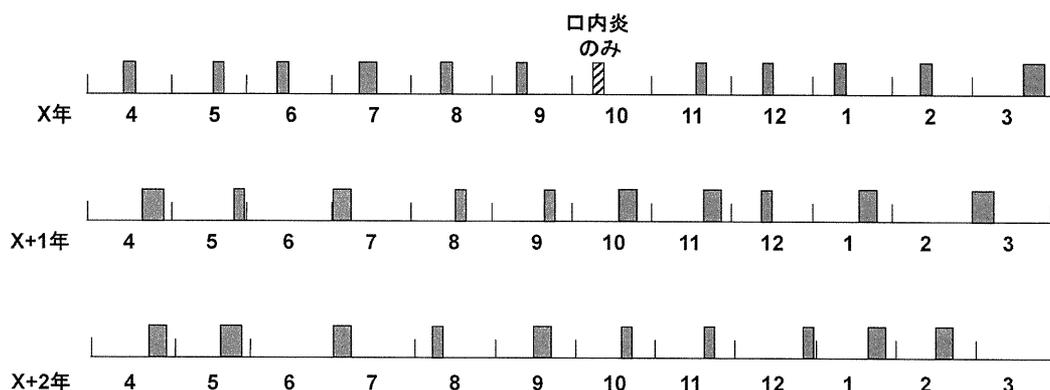


図1 自験例における発熱の経過



図2 自験例でみられた口内炎

多い。Feder らの集計では、62%でみられた⁹⁾。

4) その他の随伴症状

頭痛、腹痛、嘔吐、関節痛、倦怠感、咳嗽、血尿などがみられることがある。これらの症状が発熱に先行してみられる症例もある。

5) 検査所見

好中球増多を伴う白血球増多がみられるが、遺伝性周期性発熱症候群の発熱発作と比較して程度が軽い傾向がある。赤沈亢進、CRP 上昇、血清アミロイド A (SAA) 上昇などの炎症反応がみられる。これらの異常は発作間欠期には正常化する。発作時には、炎症性サイトカインである TNF- α 、IFN- γ 、IL-6 が高値を示す。

V. 病因、病態生理

病因不明であり、これまで抑制性 T 細胞や好中球、組織球の異常などが推定され、また感染などの合併症を伴わない周期性好中球減少症の発作との類似性も指摘されていた¹³⁾。

Stojanov らは、PFAPA 症候群患者の血清サイトカインを測定し、発熱発作時には、発作間欠期および正常対照と比較して血清 IL-6、IFN- γ が、また正常対照と比較して IL-1 β 、TNF- α 、IL-12p70 がそれぞれ有意に上昇していること、発作間欠期にも正常対照と比較して IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IL-12p70 が有意に高いことを報告した¹⁴⁾。一方、血清 IL-4 は本症患者で常に正常対照より低値であった。このように、発作間欠期であっても炎症性サイトカインが活性化し、かつ抗炎症サイトカインが抑制されていることから、本症における免疫応答制御の異常の可能性を指摘している。

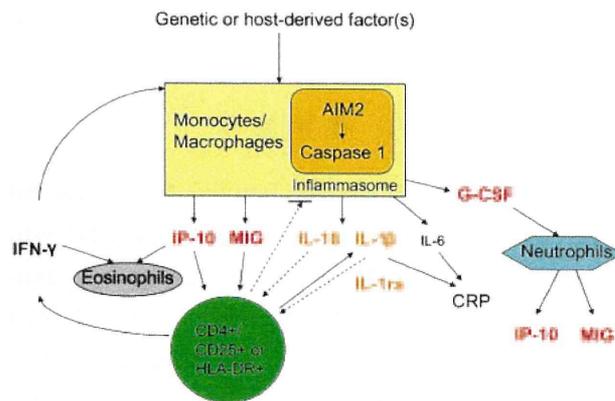


図3 PFAPA 症候群の病態メカニズム (仮説)¹⁶⁾

Brown らは、本症の発熱後は、IFN- γ 誘導性のケモカインである IP-10/CXCL10 が上昇するのに対して、T 細胞関連サイトカインである IL-7 と IL-17 が発作間欠期、発熱発作時ともに抑制されていることを報告した¹⁵⁾。

最近、米国 NIH の Daniel Kastner らのグループが、システム生物学を用いたアプローチにより、本症が自然免疫と Th1 細胞の活性化による疾患であることを報告した¹⁶⁾。まず、末梢血全血細胞の遺伝子発現ファイルを解析したところ、PFAPA 症候群の発熱発作時には、発作間欠期、正常対照、遺伝性周期性発熱症候群の発熱発作と比較して、補体関連遺伝子 (*CIQB*, *C2*, *SERPING1*)、IL-1 関連遺伝子 (*IL1B*, *IL1RN*, *CASP1*, *IL18BAP*)、IFN- γ により誘導される遺伝子 (*AIM2*, *IP10/CXCL10*) の発現が亢進していた。一方、T 細胞に関連した遺伝子 (*CD3*, *CD88*) の発現は低下していた。蛋白レベルでは、PFAPA 症候群の発熱発作は、活性化 T 細胞と関連するケモカイン (IP-10/CXCL10, MIG/CXCL9)、G-CSF、炎症性サイトカイン (IL-18, IL-6) の有意な血清濃度上昇を伴っていた。さらに、PFAPA の発熱発作では、相対的なリンパ球減少がみられ、活性化 CD4⁺/CD25⁺T リンパ球数は血清 IP-10/CXCL10 濃度と逆相関しているのに対して、CD4⁺/HLA-DR⁺T リンパ球数は制御機能を持つ IL-1 receptor antagonist の濃度と正の相関を示した。これらの結果から、著者らは PFAPA の発熱発作では、何らかの環境因子により補体系と IL-1 β /IL-18 の活性化が誘発されており、同時に Th1 ケモカインの誘導とそれに引き続く活性化 T 細胞の末梢組織への集積が起きていることが示唆されると考察している (図 3)。また、IP-10/

CXCL10 は他の周期性発熱症候群との鑑別に有用なバイオマーカーである可能性を指摘している。

VI. 鑑別診断

主に、家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever, FMF), TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS), 高 IgD 症候群 (hyper-IgD syndrome, HIDS) などの遺伝性周期性発熱症候群との鑑別が問題になる。イタリアの Gattorno らは、PFAPA 症候群の診断基準を満たす 210 症例の遺伝子解析を行い、うち 43 例が遺伝性周期性発熱症候群と診断され (FMF 7 例, TRAPS 3 例, HIDS 33 例), さらに 37 例が浸透率の低い変異やヘテロ変異などの不完全な遺伝子型を有していたと報告した¹¹⁾。逆に、HIDS 患者の 83%, TRAPS 患者の 57%, FMF 患者の 8% が PFAPA の診断基準を満たしたとの報告がある¹⁷⁾。これは、現在用いられている PFAPA 症候群の診断基準の特異性が低いことを示している。

このほか、規則的な発熱の反復という点で周期性好中球減少症、また、口内炎を伴うという点で Behçet 病との鑑別も必要となる。

1. FMF

FMF は、典型的には半日～3 日間の発熱に漿膜炎による腹痛や胸痛を伴う発作を繰り返す遺伝性周期性発熱症候群であり、*MEFV* のホモ変異または複合ヘテロ変異が原因である。PFAPA とはかなり臨床像が異なるが、鑑別が困難な例がある。FMF の中で特に問題となるのは、exon 3 variants¹⁸⁾ である。これは、*MEFV* の同一アレルの exon 3 に P369S, R408Q 変異をヘテロで有する FMF の亜型であり、通常の FMF よりも発熱期間が長く (通常 1～2 週間)、激しい腹痛や胸痛を伴うことが少ないのが特徴である。したがって、FMF 典型例よりも PFAPA 症候群と臨床的に重なる部分が大きく、鑑別疾患の 1 つとして重要である。

Dagan らは、PFAPA 症候群の診断基準を満たすイスラエルの 56 症例を解析し、うち 16 例 (28.1%) に *MEFV* のヘテロ変異を見出したが、これらの症例と変異のない症例との間に臨床的な差は認められなかったと報告した¹⁹⁾。

2. TRAPS

TNF receptor 1 をコードする *TNFRSF1A* のヘテ

ロ変異によっておこる TRAPS は、典型的には 1 週間以上の発熱がみられ PFAPA より発熱期間が長い、鑑別が必要な場合がある。Saulsbury らは、PFAPA 様の発熱発作を反復し、成人後に TRAPS と診断された症例を報告した²⁰⁾。

3. HIDS

本邦ではこれまで 4 家系 6 症例が同定されているのみで極めて稀な疾患であるが、典型的な発熱期間は 3～7 日であり、PFAPA 症候群の発熱期間とはほぼ一致する。また、PFAPA 症候群では、血清 IgD 高値をきたすことが稀ならずみられる。血清 IgD 高値は非特異的な現象であり、TRAPS などでもみられることがあるが、PFAPA 症候群が疑われる症例で IgD 高値が認められた場合には、末梢血単核球の mevalonate kinase (MVK) 活性の測定や本症の原因遺伝子である *MVK* の解析が必要である。HIDS は、PFAPA 症候群よりも発症年齢が低い傾向がある (通常 1 歳以下)。なお、HIDS でも IgD 高値を認めない症例がある。

4. 周期性好中球減少症

乳児期に発症し、21 日周期で末梢血から好中球が消失し、口内炎や二次感染の結果としての発熱をきたす疾患であり、好中球エラスターゼ 2 をコードする *ELA2* 遺伝子のヘテロ変異でおこる。本症は、PFAPA 症候群よりも発熱周期が短く、規則性がさらに厳密である。

5. Behçet 病

PFAPA 症候群では、本症でみられるような、深い口内炎、陰部潰瘍、眼科的異常、結節性紅斑様皮疹はみられない。また、本症では、周期性発熱が主要症状となることは少ない。

6. その他の周期性発熱を呈する疾患

遺伝性周期性発熱症候群では cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS), それ以外では、全身型若年性特発性関節炎、炎症性腸疾患、慢性活動性 EB ウイルス感染症、パルボウイルス B19 感染症、習慣性扁桃炎なども鑑別疾患に含まれる。

VII. 診断

本症の診断に有用な特異的検査所見はない。診断基準としては、表 1 に示した Thomas の診断基準⁹⁾

と Padeh の基準^{13,21)}があり、一般的には前者を用いて臨床診断が行われている。これらの診断基準は、上述したような疾患を鑑別する上で特異性が低いことが問題であり、他疾患の除外が重要となる。Gattorono らは、遺伝性周期性発熱症候群と PFAPA を鑑別するためのスコアリングシステムとして、図 4 のような Gaslini diagnostic score を提唱している¹⁷⁾。

VIII. 治 療

PFAPA 症候群の治療は確立していないが、これまでに以下のような治療が試みられている。

1. シメチジン

H2 ブロッカーであるシメチジンによる本症の発作予防は 1989 年に Feder らによって最初に報告さ

れた²²⁾。15~20 mg/kg/day 分 2~分 3 投与が用いられる。約 60% の患者で発熱発作の抑制に有効であるが、発作が完全に消失するのはその 1/3 程度であり、残りは、発作の間隔が開いたり、熱の高さや発熱期間が改善したりするなどの部分的な有効例である。Feder らの最近の報告では、150 mg 1 日 2 回を 6~12 か月間使用した 26 例のうち、7 例 (27%) で発熱発作がみられなくなっていた⁹⁾。本剤の作用機序は不明であるが、本剤の持つ、細胞障害性 T リンパ球 (CD8) の抑制などの免疫調節作用が関与している可能性が指摘されている⁹⁾。

後述するステロイド使用によるデメリットや、10 歳頃までにはほとんど自然治癒する本症に外科的治療を行うことの是非を考慮すると、シメチジンは依然、最初に試みる価値のある治療法と考えられる。

2. ステロイド

発作時にプレドニン (~1 mg/kg) を 1~2 回内服することにより発熱を頓挫させることができ、これは、本症の特徴でもであるとされる^{13,21)}。しかし、約 50% の症例で次の発作までの間隔が短縮することが報告されており、また次の発作が増強する例もある。繰り返し使用することにより、毎回 2 回以上の内服が必要となる例があり、これに発作間隔の短縮が重なると、ステロイドの長期使用による副作用も問題となりうる。発熱以外の症状にはすぐに効果がみられないことが多い²³⁾。

3. 扁桃摘出±アデノイド摘出

扁桃摘出/アデノイド摘出による発作予防効果は Abramson らによって最初に報告された²⁴⁾。作用機序は明確ではないが、扁桃やアデノイドが持つ抗原提示作用の除去が関与している可能性がある。扁桃摘出/アデノイド摘出とそれ以外の治療とを比較した randomized study は 2 つの報告がある。Renko らは、PFAPA 患者を手術群 (扁桃摘出のみ) 14 例と対照群 12 例に無作為に振り分け、6 か月観察した²⁵⁾。その結果、手術群では全例、対照群では半数の 6 例で発熱発作が消失し、その差は有意であった。Garavello らは、PFAPA 患者を手術群 (扁桃摘出+アデノイド摘出) 19 例と内科的治療群 20 例に無作為に振り分け、18 か月観察した²⁶⁾。その結果、手術群では 12 例 (63%)、内科的治療群では 1 例 (5%) に発熱発作の完全消失がみられ、その差は有意であった。また、完全消失しなかった手術群

表 1 PFAPA 症候群の診断基準

| | |
|-------------------------------|---|
| Thomas の診断基準 ⁸⁾ | |
| 1) | 規則的に反復する発熱が 5 歳以前に出現 |
| 2) | 上気道感染症がなく、アフタ性口内炎、頸部リンパ炎、咽頭炎のうち少なくとも 1 つを伴って全身症状がみられる |
| 3) | 周期性好中球減少症の除外 |
| 4) | エピソード間欠期は完全に症状を欠く |
| 5) | 成長、発達は正常 |
| Padeh の診断基準 ^{13,21)} | |
| 1) | 毎月の発熱~規則的に反復する発熱 年齢は問わない |
| 2) | アフタ性口内炎がみられることがある |
| 3) | 頸部リンパ炎 |
| 4) | 滲出性扁桃炎があり咽頭培養陰性 |
| 5) | エピソード間欠期は完全に症状を欠く |
| 6) | 副腎皮質ステロイド 1 回投与に迅速に反応 |

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 =

$$-(0.067 \times \text{発症月齢}) + (1.494 \times \text{腹痛}) \\ -(1.504 \times \text{アフタ性口内炎}) + (1.958 \times \text{胸痛}) \\ +(0.901 \times \text{下痢}) + (1.503 \times \text{家族歴})$$

Diagnostic score ≥ 1.32 → 遺伝性周期性発熱症候群を除外する必要性が高い

図 4 PFAPA と遺伝性自己炎症性疾患との鑑別スコア
— Gaslini diagnostic score—¹⁷⁾

でも内科的治療群と比較して、発熱エピソード数の有意の減少がみられた (0.7 ± 1.2 回 vs. 8.1 ± 3.9 回)

最近の 15 研究 149 例の治療成績のシステミックレビュー²⁷⁾では、全体の有効率が 83% (95% CI, 77–89%) と算出された。同じレビューで上記 2 研究のメタアナリシスも行われており、完全寛解の odds ratio は 13 (95% CI, 4–43; $P < 0.001$) であった。

このように、扁桃摘出/アデノイド摘出の有効性は確立されつつあるが、本症が自然治癒する疾患であることを考えると、全身麻酔、外科侵襲を伴う本治療法を選択するかどうかは慎重に判断する必要がある。なお、扁桃摘出にアデノイド摘出を併用すべきかどうかについては結論が得られていない。

4. コルヒチン

Tasher らは本症患者 9 例 (MEFV の複合ヘテロ接合 2 例を含む) にコルヒチン 0.5~1 mg を 6~48 か月間投与し、予防効果を検討した結果、8 例で発熱間隔の有意な延長が認められたと報告している²⁸⁾。

5. Anakinra

上述の NIH の Kastner らのグループは、PFAPA 症候群の発熱発作の際に IL-1 β 経路が活性化しているという彼らのデータに基づいて、5 例の PFAPA 患者に組換え IL-1 β receptor antagonist である Anakinra を発熱発作の 2 日目に投与した¹⁶⁾。その結果、全例で著明な臨床効果が得られ、発熱と随伴症状が注射後数時間で消失した。2 例で 1 日後および 2 日後にそれぞれ発熱が再発したが、そのうち 1 例では Anakinra が再投与され、以後は速やかに解熱した。全例で、白血球数、CRP 濃度は 48 時間以内に、血清 IP-10/CXCL10 濃度は 24 時間以内に正常化した。これらの結果から、IL-1 の抑制は PFAPA の治療に有用である可能性が示唆されるが、費用や副作用の問題もあり、一般的な治療法として行うかどうかは今後議論されていくものと思われる。

IX. 予 後

本症の予後は良好で、後遺症の報告はなく、また、成長発達も正常である。多くの症例で、年齢とともに間隔が開き、ついには発作がみられなくなる。10 歳頃までには治癒することが多い。

X. 結 語

PFAPA 症候群について概説した。診断については、特に遺伝性周期性発熱症候群との鑑別が重要である。治療法はまだ確立していないが、これまで不明であった病因、病態生理の解明が進んでおり、それに基づいて治療法の見直しや新規治療法の開発が進められていくものと考えられる。

文 献

- 1) Marshall G. S., et al. : Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J. Pediatr.* **110** : 43–46, 1987.
- 2) Marshall G. S., Edwards K. M., Lawton A. R. : PFAPA syndrome. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **8** : 658–659, 1989.
- 3) Kawashima H., et al. : Highly suspected case of FAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis) syndrome. *Pediatr. Int.* **43** : 103–106, 2001.
- 4) Sampaio I. C., Rodrigo M. J., Monteiro Marques J. G. : Two siblings with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis (PFAPA) syndrome. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **28** : 254–255, 2009.
- 5) Valenzuela P. M., et al. : Syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) in siblings. *Clin. Rheumatol.* **28** : 1235–1237.
- 6) Adachi M., et al. : Familial cases of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *J. Pediatr.* **158** : 155–159, 2011.
- 7) Cochard M., et al. : PFAPA syndrome is not a sporadic disease. *Rheumatology (Oxford)*. **49** : 1984–1987, 2010.
- 8) Thomas K. T., et al. : Periodic fever syndrome in children. *J. Pediatr.* **135** : 15–21, 1999.
- 9) Feder H. M., Salazar J. C. : A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatr.* **99** : 178–184, 2010.
- 10) Padeh S., Stoffman N., Berkun Y. et al. : Periodic fever accompanied by aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA syndrome) in adults. *Isr. Med. Assoc. J.* **10** : 358–360, 2008.
- 11) Gattorno M., et al. : Differentiating PFAPA syndrome from monogenic periodic fevers. *Pediatrics* **124** : e721–e728, 2009.

- 12) Peridis S. et al. : Surgical outcomes and histology findings after tonsillectomy in children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *Am. J. Otolaryngol.* **31** : 472-475, 2010.
- 13) Padeh S., Berkun Y. et al. : Auto-inflammatory fever syndromes. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* **33** : 585-623, 2007.
- 14) Stojanov S., et al. : Cytokine profile in PFAPA syndrome suggests continuous inflammation and reduced anti-inflammatory response. *Eur. Cytokine Netw.* **17** : 90-97, 2006.
- 15) Brown K. L., et al. : Profile of blood cells and inflammatory mediators in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA) syndrome. *B. M. C. Pediatr.* **10** : 65, 2010.
- 16) Stojanov S., et al. : Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) is a disorder of innate immunity and Th1 activation responsive to IL-1 blockade. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **108** : 7148-7153, 2011.
- 17) Gattorno M., et al. : A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children. *Arthritis Rheum.* **58** : 1823-1832, 2008.
- 18) Ryan J. G., et al. : Clinical features and functional significance of the P369S/R408Q variant in pyrin, the familial Mediterranean fever protein. *Ann. Rheum. Dis.* **69** : 1383-1388, 2010.
- 19) Dagan E., et al. : MEFV, TNF1 α , CARD15 and NLRP3 mutation analysis in PFAPA. *Rheumatol. Int.* **30** : 633-636, 2010.
- 20) Saulsbury F. T., Wispelwey B. : Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome in a young adult who had features of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis as a child. *J. Pediatr.* **146** : 283-285, 2005.
- 21) Padeh S., et al. : Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome : clinical characteristics and outcome. *J. Pediatr.* **135** : 98-101, 1999.
- 22) Feder H. M. Jr., Bialecki C. A. et al. : Periodic fever associated with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **8** : 186-187, 1989.
- 23) Caorsi R. et al. : Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome, *Curr. Opin. Rheumatol.* **22** : 579-584, 2010.
- 24) Abramson J. S., Givner L. B., Thompson J. N. : Possible role of tonsillectomy and adenoidectomy in children with recurrent fever and tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J.* **8** : 119-120, 1989.
- 25) Renko M. et al. : A randomized, controlled trial of tonsillectomy in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *J. Pediatr.* **151** : 289-292, 2007.
- 26) Garavello W., Romagnoli M., Gaini R. M. : Effectiveness of adenotonsillectomy in PFAPA syndrome : a randomized study. *J. Pediatr.* **155** : 250-253, 2009.
- 27) Garavello W. et al. : Tonsillectomy in children with periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *J. Pediatr.* **159** : 138-142, 2011.
- 278) Tasher D. et al. : Colchicine prophylaxis for frequent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis episodes. *Acta Paediatr.* **97** : 1090-1092, 2008.

