

に出現する。痙攣は1/3程度にみられる。症状は数日で極期となり、一般的には数週間で改善する。全国調査では経過中に認めた神経症状は、運動麻痺、歩行障害、排尿障害、痙攣、視力低下であった。成人ADEMと比較して、小児では発熱の持続や頭痛の頻度が高く、視神経炎は両側性の場合が多い。一方、知覚低下や多発神経根炎による末梢神経障害の頻度は低い。

2) 検査所見

a. 血液検査

多くの患者で白血球増多、CRP上昇、赤沈の亢進など非特異的な炎症所見がみられる。全国調査では、ADEM患者で白血球増多(平均12,400/ μ L)と軽度のCRP上昇(平均0.87mg/dL)がみられた。

b. 髄液所見

同様に炎症所見がみられ、髄液は単核球優位の細胞数増多(10-100/ μ L)、タンパク増加(35-150mg/dL)を示すが、正常のこともしばしばある。糖は正常で、脱髄のためmyelin basic protein(MBP)など高値が認められる。全国調査では軽度の髄液細胞増多(平均90/ μ L)、髄液タンパク上昇(平均58.8mg/dL)とoligoclonal bandを一部(4%)に認めた。ウイルスなど感染因子の検索ではほとんど陽性になることはない。

c. 神経画像所見

ADEMではMRIが診断上極めて有用である。病変はT2強調画像またはFLAIRで主に白質に境界不鮮明な斑状の高信号域として認められる。両側大脳半球・脳幹・小脳・脊髄に、左右非対称性に多発する径0.5cm以上の大小様々な病変が、主に皮質下・中心部白質、ならびに皮質の灰白質-白質境界部にみられる。しばしば基底核、視床の灰白質にも、典型例では左右対称性に、病変がみられる。30-60%で脳室周囲白質にも病変がみられる。小児ADEMと小児MSを画像上鑑別するため、最近、CallenのMS-ADEM基準³⁾が提案され、その有用性が報告されている。CTスキャンはしばしば正常所見で、診断上有用ではない。

d. 電気生理検査

脳波は診断には有用ではないが、背景活動の

徐波成分の増加が認められる。視神経炎の補助診断として視覚誘発電位は有用である。

3) 鑑別診断^{1,5)}

ADEMの診断は病歴、臨床的症候(急性あるいは亜急性脳症+多症候性神経症候)、臨床検査とMRI所見(複数の白質病変)によりなされ、特異的な生物学的マーカーや確定検査はない。2007年IPMSSGより小児のADEMの疾患定義が提案された。それに基づくADEMの診断クライテリアを表1に示す⁴⁾。IPMSSGによる疾患定義ではADEMは急性脳炎のカテゴリーに属し、脳症症状(行動変化、意識の変容)を示すことを必要条件としている。また、一般的にADEMは散在性の大脳白質病変が特徴的であることから、IPMSSG疾患定義では複数の病巣に由来する複数の症候(多症候性)を示すことも必要条件としている。IPMSSG疾患定義を用いると、脱髄事象を診断するアルゴリズム⁶⁾は図1のようになる。初回脱髄事象で、中枢神経系の単一病巣による単一の症状がある場合は単症候性のclinically isolated syndrome(CIS)(視神経炎、横断性脊髄炎を含む)、中枢神経系の多病巣による複数の症候がある場合には脳症症状があればADEMの診断となる。

IPMSSGのADEMの疾患定義では、その事象がほかの病因では説明できないことと記載されているにすぎない。このため、特にADEMを診断する際、急性脳炎、急性脳症あるいは白質の散在性病変をきたす疾患、具体的には、ヘルペス脳炎などの感染性脳炎、ベーチェット病・中枢神経ループス・神経サルコイドーシスなどの炎症性疾患、原発性中枢神経血管炎、多発性脳梗塞、ミトコンドリア病・白質ジストロフィーやそのほかの先天性代謝性疾患(ビタミンB₁₂、葉酸欠乏)、悪性新生物などを除外する必要がある。更にほかの小児脱髄性疾患を鑑別することも重要である。

5. 治療と予後

ADEMに標準化された治療はないが、その病態から一般的に副腎皮質ステロイド(ステロイド)を含む非特異的な免疫抑制療法が行われる。

表1 急性散在性脳脊髄炎の診断クライテリア(文献⁹⁾より改変)

1. 臨床的特徴
 - 1) 中枢神経の炎症性あるいは脱髄性疾患の初めての臨床発作
 - 2) 急性あるいは亜急性の発症
 - 3) 中枢神経の多巣性病変
 - 4) 多症候性の神経症状の発現
 - 5) 脳症を含まないといけない：混乱や過刺激性のような急性行動変化 and/or 傾眠から昏睡までの意識障害
 - 6) 臨床的 and/or 画像的(MRI)に発作は改善する
 - 7) 神経学的後遺症が残る場合がある
 - 8) 他の原因が除外されている
 2. MRI FLAIR と T2 強調画像での病変の特徴
 - 1) 大きな(>1-2cm)多巣性、高信号域の両側性、左右非対称性病変がテント上あるいはテント下白質にみられる。まれに大脳MRIで主に白質に単一の大きな(>1-2cm)病変がみられることがある。
 - 2) 灰白質、特に基底核、視床にも病変がみられる。
 - 3) 大脳MRIの異常に加え、脊髄MRIでいろいろな程度のエンハンスメントを示す髄内病変がみられる。
 - 4) 以前の破壊的白質変化を示すMRI所見がない。
- 参考：髄液細胞増多(>50/ μ L)はADEMではみられる場合があるが、MSでは極めて非典型的。

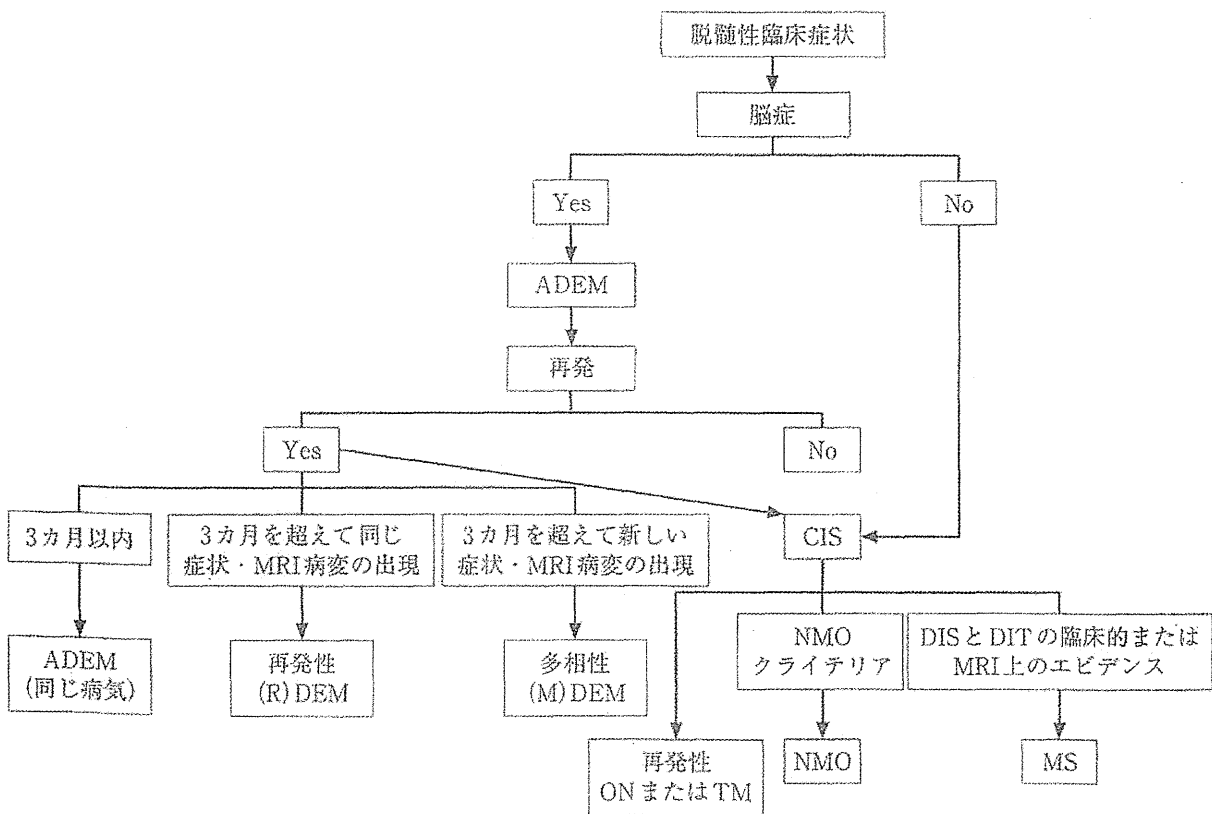


図1 ADEMの診断アルゴリズム(文献⁹⁾より改変)

MS: 多発性硬化症, CIS: clinically isolated syndrome, NMO: 視神経脊髄炎(neuromyelitis optica), ON: 視神経炎, TM: 横断性脊髄炎, DIS: 空間的多発性(dissemination in space), DIT: 時間的多発性(dissemination in time).

急性期には高用量のステロイドが最も広く用いられている。使用されるステロイドの種類や量、投与方法は様々であるが、methylprednisoloneによるステロイド大量点滴静注療法(パルス療法)(10-30mg/kg/day(最大1g/day), 3-5日投与)を第一選択とし、パルス終了後経口ステロイド療法(1-2mg/kg/day(最大60mg/day))を行い4-6週間で漸減していくことが多い。速やかに症状の改善が認められることが多いが、ステロイド療法に不応である場合や、ステロイドの副作用が大きい症例では大量 γ -グロブリン療法(計1-2g/kgを単回あるいは3-5日に分けて投与)、血液浄化療法やcyclophosphamideなどの免疫抑制薬投与を行う場合もある⁶⁾。全国調査では、ステロイドパルス療法が88%、大量 γ -グロブリン療法が15%に行われていた。急性期では体温・輸液管理、呼吸・循環管理、痙攣抑制や導尿などの対症療法を、回復期ではリハビリテーション療法を行う。ステロイド投与に伴う副作用の併発に注意する。

ADEM全体としての予後は比較的良好で数日で回復することもあるが、数週間-数カ月の経過で回復する例も多い。しかし急性出血性白質脳炎のように発症時から極めて重篤で死亡に至る例や脊髄病変を有する症例では後遺症を残す場合がある。神経学的後遺症には運動障害、視

覚障害、認知障害、行動異常、てんかんなどがあり、その程度は軽度から重度まで様々である。小児では、一般的に良性の経過をとる場合が多く、全国調査では小児ADEMの90%で後遺症を認めなかった。ステロイドに対する反応不良のものや成人に多い特発性ADEMは進行性で予後が悪いといわれている。ADEMの後にMSを発症するリスクは報告により0-29%と差がある。

治療が行われている最近の報告では、完全回復は57-92%である。しかし、予後は先行感染によって異なり、水痘や風疹後のADEMは原因ウイルス不明のADEMに対し、予後が悪いという報告がある。特に麻疹感染によるADEMの場合、25%が致死的で、30-35%が後遺症を残すとされている。麻疹感染後の脳炎は1,000例に1例であり、麻疹ワクチン後のADEMは100万例に1例であることを考慮すると、ワクチン接種はむしろADEMの発症率を抑え、予後をよくしていると考えられる⁷⁾。

初回の脱髄事象でADEMと診断された患者がMSに進展する割合は報告によって異なり、0-29%まで様々である⁸⁾。このばらつきには、ADEMの定義の違いの影響が含まれると考えられる⁹⁾。

文献

- 1) Lotze TE, Chadwick DJ: Acute disseminated encephalomyelitis in children: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis. UpToDate 2013.
- 2) Goverman J: Autoimmune T cell responses in the central nervous system. Nat Rev Immunol 9: 393-407, 2009.
- 3) Callen DJ, et al: Role of MRI in the differentiation of ADEM from MS in children. Neurology 72: 968-973, 2009.
- 4) Krupp LB, et al: Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. Neurology 68: S7-S12, 2007.
- 5) Lotze TE: Differential diagnosis of acute central nervous system demyelination in children. UpToDate 2013.
- 6) Lotze TE, Chadwick DJ: Acute disseminated encephalomyelitis in children: Prognosis and treatment. UpToDate 2013.
- 7) Menge T, et al: Acute disseminated encephalomyelitis; an update. Arch Neurol 62: 1637-1680, 2005.
- 8) Yeh EA, et al: Pediatric multiple sclerosis. Nat Rev Neurol 5: 621-631, 2009.
- 9) Mikaeloff Y, et al: Acute disseminated encephalomyelitis cohort study: prognostic factors for relapse. Eur J Paediatr Neurol 11: 90-95, 2007.

川崎病

原 寿郎*

川崎病は、急性一過性炎症性疾患であること、合併疾患に自然免疫が関与すると考えられている periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome (PFAPA 症候群)があること、急性期患者血清中に自然免疫系に作用するダメージ関連分子パターン(DAMPs)が上昇していること、自然免疫受容体の Nod1 のリガンドをマウスに投与すると川崎病類似の冠動脈炎を発症すること、などにより自然免疫系が発症に重要な役割を果たしていると考えられる。微生物由来の病原体関連分子パターン(PAMPs)と、PAMPs が宿主に作用することにより産生された DAMPs の両方が、自然免疫系のパターン認識受容体(PRRs)を介しおもに非免疫細胞の血管組織と自然免疫細胞に作用し川崎病を発症させると推定される。

はじめに

川崎病の病因は1967年の最初の報告以来45年以上を経た現在もいまだ不明である。流行や季節性があるという疫学をはじめ多くの研究から感染因子の関与が推定され、細菌、ウイルス、リケッチア、クラミジア、真菌などの微生物が病因として発表された(表1)¹⁾。しかしながら再現性がなく、病因として認められたものはいまだない²⁾³⁾。

1. 川崎病における自然免疫の関与

1) 川崎病の臨床的特徴

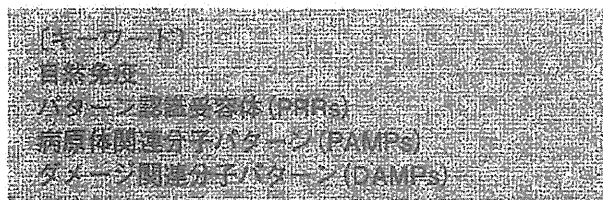
川崎病は急性一過性炎症性疾患で、獲得免疫系が関与する自己免疫疾患(全身性エリテマトーデ

スなど)とは臨床像がまったく異なる。通常の感染症で獲得免疫が関与すると免疫記憶が形成され、反復感染は起きないか軽症化する。たとえば respiratory syncytial virus (RSウイルス) などでは初感染では十分な免疫が完成せず何度でも再感染をくり返すが、再感染のたびに軽症化する。インフルエンザのように抗原が多様であればくり返す感染の可能性があるが、同じ原因物質と思われる直後の再発・再燃でも川崎病は発症する。

一方自然免疫が関与する場合は、periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome(PFAPA 症候群)のように毎月くり返しても免疫記憶は形成されない。また川崎病は、自然免疫の疾患と考えられる PFAPA 症候群を有意に高率に合併すると報告され⁴⁾、われわれも PFAPA 症候群の周期中に川崎病を発症した症例を経験した⁵⁾。

2) 川崎病患者の病態解析

従来、炎症性サイトカインをはじめとして多くのサイトカインは、活性化した単球やT細胞に



*HARA Toshiro/九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野(小児科)

表 1. 川崎病の推定病因(Rowley AH *et al.*, 2008¹⁾より改変引用)

推定病因	推定病態	現在の状況
Mercury	Direct toxic effect	Lack of supporting evidence
<i>Rickettsia</i> -like agent	Infection of macrophages and/endothelial cells	Lack of supporting evidence
<i>Propionibacterium acnes</i>	Infection of macrophages and/endothelial cells	Lack of supporting evidence
Rug shampoo	Aerosolization of mites or a direct toxic effect	Lack of supporting evidence
<i>Leptospira</i> spp.	Infection of endothelial cells	Lack of supporting evidence
<i>Streptococcus sanguis</i>	Infection or toxin effect	Lack of supporting evidence
Retrovirus	Infection of lymphocytes	Lack of supporting evidence
Epstein-Barr virus or cytomegalovirus	Infection of various cell types	Lack of supporting evidence
Toxic shock syndrome toxin 1 (TSST1)	Superantigen-induced immune response	Not confirmed by follow-up studies
Bacterial toxin other than TSST1	Superantigen-induced immune response	Lack of supporting evidence : still under investigation
Coronavirus NL-63	None	Not confirmed by follow-up studies
Human bocavirus	None	Reported by one group : currently unconfirmed
Previously unrecognized persistent RNA virus	Infection of targeted cells with antigen-driven immune response : cytoplasmic inclusion bodies are formed and can persist	Under investigation Inclusion bodies do not always indicate RNA virus

由来すると考えられていた。われわれは川崎病患者急性期の末梢血単核球の中の Th1/Th2 関連遺伝子発現を調べたところ、末梢血単核球ではインターフェロン(IFN)- γ 、インターロイキン(IL)-4の Th1/Th2 サイトカインの発現は低下しており、かつそれを誘導する転写因子である T-bet/GATA-3 の発現も低下していた⁶⁾。活性化した T 細胞はすぐ末梢から組織に移行するという考えもあったので、末梢血を用いた研究の限界とも解釈された。しかし活性化マーカーの中で早期に発現する CD69 を用いて末梢血単核球を調べたところ、活性化されているのは自然免疫に関与する $\gamma\delta$ T 細胞、ナチュラルキラー(NK)細胞が主体で、獲

得免疫に関与する $\alpha\beta$ T 細胞の活性化はわずかであった。このような事実から、活性化した T 細胞がすぐ末梢から組織に移行し消えているのではないことを確信し、さらに末梢血単核球を DNA マイクロアレイで解析した。

川崎病患者の末梢血単核球の DNA マイクロアレイデータを pathway 解析すると、T 細胞受容体シグナル経路、B 細胞受容体シグナル経路などの獲得免疫の経路はすべて抑制され、Toll 様受容体(Toll-like receptor : TLR)経路、NK 細胞関連細胞傷害性経路などの自然免疫系とサイトカイン経路の一部が活性化されていた(表 2)⁷⁾。サイトカイン・ケモカイン関連遺伝子の川崎病患者末梢

表 2. 川崎病患者急性期単核球の DNA マイクロアレイデータの pathway 解析 (Ikeda K *et al.* 2010⁷⁾より引用)

Pathway name	Input Genes in Pathway			Impact factor (IF)	corrected gamma <i>p</i> -value
	Total	Up	Down		
Antigen processing and presentation	7	0	7	51.621	2.01E-21
Phosphatidylinositol signaling system	2	0	2	35.807	1.04E-14
Circadian rhythm	3	0	3	22.942	2.60E-09
T cell receptor signaling pathway	14	0	14	18.903	1.23E-07
Toll-like receptor signaling pathway	14	6	8	18.526	1.76E-07
Natural killer cell mediated cytotoxicity	14	4	10	14.664	6.71E-06
Ribosome	11	0	11	13.743	1.59E-05
Apoptosis	10	3	7	13.426	2.13E-05
MAPK signaling pathway	17	4	13	10.964	2.07E-04
Cytokine-cytokine receptor interaction	16	7	9	9.511	7.78E-04
Fc epsilon RI signaling pathway	8	3	5	9.323	9.22E-04
B cell receptor signaling pathway	7	0	7	8.69	0.00163044

血単核球での発現上昇を調べると、従来単球由来と考えられていた炎症性サイトカインの発現上昇はほとんどなく、ダメージ関連分子パターン (damage-associated molecular patterns: DAMPs) である S100A9 と S100A12 など特殊なサイトカインのみ上昇していた⁸⁾。マイクロアレイ解析のデータを裏付けるために、6つの主要なサイトカイン [S100A9, S100A12, IL-8, IL-6, tumor necrosis factor (TNF)- α , IL-1 β] の遺伝子発現について、定量的 RT-PCR 法を用いて川崎病患者、正常対照末梢血単核球において解析をおこなった。S100A9 や S100A12 遺伝子発現レベルは、川崎病回復期に比較して急性期で有意に高値を示した。IL8 遺伝子発現レベルは、正常対照に比較して、川崎病急性期および回復期でわずかながら上昇していた。TNF, IL1B, IL6 遺伝子の発現レベルは、正常対照に比較して、川崎病急性期や回復期で有意な上昇は認められなかった。また川崎病患者の全血の DNA マイクロアレイデータにおいても自然免疫系や S100A12 遺伝子の発現上昇が認められている⁹⁾。

オランダの川崎病研究グループから、MMR ワ

クチン接種後に川崎病を発症した患者で4ヵ月近くにわたる T 細胞受容体を介する抗原刺激に対する反応性の低下、MMR ワクチンに対する抗体産生率の低下と抗体価の低下が報告されている¹⁰⁾。

3) 川崎病モデルマウス

自然免疫系の TLR, Nod-like receptor (NLR), RIG-I like receptor (RLR), C-type lectin receptor (CLR) などは、その病原体がもつ固有の構造を認識するパターン認識受容体 (pattern-recognition receptors: PRRs) である。われわれは自然免疫にかかわるさまざまなリガンドでヒト冠動脈内皮細胞を刺激したところ、TLR, NLR のリガンドでサイトカイン産生が増加することがわかった。その中で Nod1 リガンドをマウスに非経口、経口投与したところ、好中球、マクロファージを中心とした増殖性肉芽腫様炎症像を特徴とする川崎病類似の冠動脈炎を発症することがわかった (図 1)¹¹⁾。このリガンドは単球を軽度活性化するのみで獲得免疫系のリンパ球はほとんど活性化しない。NLR リガンド投与したマウスの解析により本モデルマウスにおける冠動脈炎発症メカニズムは、

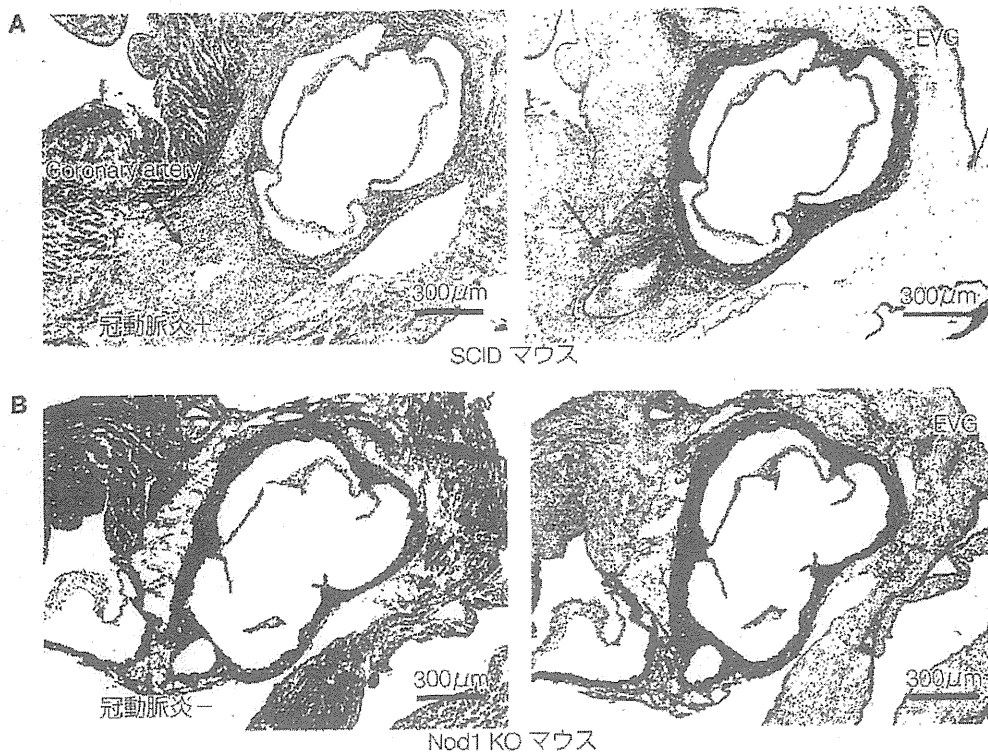


図 1. 自然免疫受容体 Nod1 リガンド投与による冠動脈炎誘発(Nishio H *et al*, 2011¹¹⁾より引用)
 A : SCID マウスへの Nod1 リガンド投与(冠動脈炎誘発あり).
 B : Nod1 ノックアウト(KO)マウスへの Nod1 リガンド投与(冠動脈炎誘発なし).

まずリガンドが冠動脈構成細胞に直接作用し IL-6 や CCL2, CLL5 などのサイトカイン・ケモカインを放出するとともに接着分子を発現し, それにより炎症細胞の誘導を引き起こし, 浸潤炎症細胞からさらに大量のサイトカイン・ケモカインなどが放出され, 炎症が増幅され冠動脈炎が発症すると考えられた. 自然免疫受容体(Nod1)リガンド投与によるマウス血管炎モデルでも免疫記憶をつくることなく何度でも血管炎をくり返す.

2. 川崎病の病因・病態

最近, 微生物および微生物由来物質, 異常代謝産物(痛風など), 壊死組織による自然免疫系を介した炎症のメカニズムが明らかになってきた. 病原微生物や有害な自己組織の特定の構造は PRRs によって認識される. 表 3 に示すように病原微生物の場合, 病原体関連分子パターン(pathogen-associated molecular patterns : PAMPs)といい,

自己細胞の産物の場合, ダメージ関連分子パターン(DAMPs)という¹²⁾.

従来より川崎病で heat shock protein(HSP)¹³⁾, high mobility group box 1(HMGB1)¹⁴⁾, S100A 蛋白質⁸⁾⁽¹⁵⁾などの DAMPs の上昇が報告されている. S100A8, S100A9, S100A12 はおもに活性化した単球/好中球により分泌され, サイトカインとしてはたらき炎症と深く関係することが知られている. これらの濃度は川崎病急性期の全身の血管炎の重症度や免疫グロブリン大量静注療法(IVIg療法)に対する反応性など川崎病をモニターする上で有用なマーカーとなるとの報告がある. また川崎病急性期において S100 蛋白質ファミリーが血管内皮細胞と結合し, 組織傷害を及ぼしている可能性が示唆されている.

われわれは生化学的方法で川崎病急性期の患者検体に特異的に出現する PAMPs を同定した. さらにそれを産生する微生物を同定し川崎病特異物

表 3. Pathogen-/Damage-Associated Molecular Patterns

Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMPs)		Microbe Type
Nucleic acids	ssRNA	Virus
	dsRNA	Virus
	CpG	Virus, bacteria
Proteins	Pilin	Bacteria
	Flagellin	Bacteria
Cell wall lipids	LPS	Gram-negative bacteria
	Lipoteichoic acid	Gram-positive bacteria
Carbohydrates	Mannan	Fungi, bacteria
	Dectin glucans	Fungi
Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs)		
Stress-induced proteins	HSPs	
Inflammation-associated proteins	S100 proteins (S100A8, A9, A12)	
Nuclear proteins	HMGB1	

CpG : cytidine-guanine dinucleotide, dsRNA : double-stranded RNA, HMGB1 : high-mobility group box 1, HSPs : heat shock proteins, LPS : lipopolysaccharide, ssRNA : single-stranded RNA

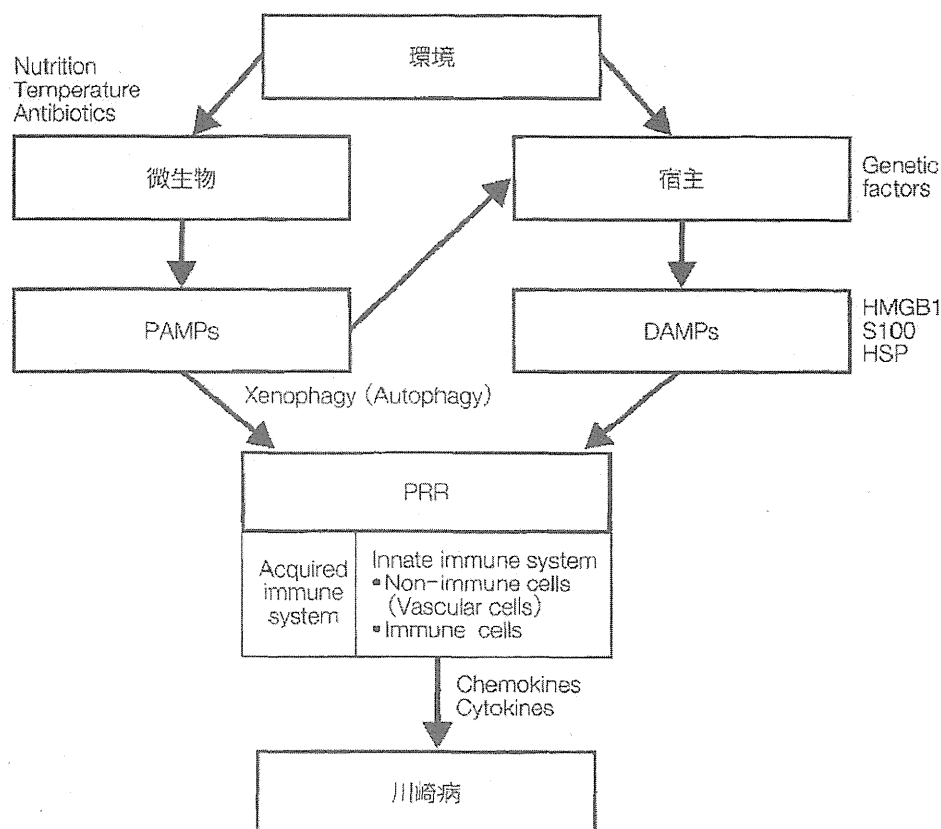


図 2. 川崎病の自然免疫機構を介する発症機構(仮説)

PAMPs: pathogen-associated molecular patterns. DAMPs: damage-associated molecular patterns. PRRs: pattern-recognition receptors. HSP : heat shock protein. HMGB1 : high mobility group box 1

質の産生機序を解明した。それらは流行、季節変動、年々増加傾向、罹患年齢の特徴、ヒト-ヒト感染がない、などの川崎病の疫学と抗生物質不応、γグロブリン有効などの川崎病の臨床的特徴をすべて説明可能である。図2に示すように環境と微生物との相互作用により産生されたPAMPsと、PAMPsが宿主に作用することにより産生されたDAMPsが、オートファジー(ゼノファジー)を経てももに非免疫細胞の血管組織と自然免疫細胞に作用し、また一部獲得免疫系にも作用して川崎病が発症すると推定される。

おわりに

今後、病因・病態の更なる詳細な解析により、新たな診断・治療・予防戦略の確立が必要である。

文献

- 1) Rowley AH *et al*: Searching for the cause of Kawasaki disease—cytoplasmic inclusion bodies provide new insight. *Nat Rev Microbiol* 6: 394-401, 2008
- 2) Scuccimarrì R: Kawasaki disease. *Pediatr Clin North Am* 59: 425-445, 2012
- 3) Rowley AH: Kawasaki Disease: novel insights into etiology and genetic susceptibility. *Annu Rev Med* 62: 69-77, 2011
- 4) Broderick L *et al*: Recurrent fever syndromes in patients after recovery from Kawasaki syndrome. *Pediatrics* 127: e489-493, 2011
- 5) Ninomiya T *et al*: Development of Kawasaki disease in a patient with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. *Pediatr Int* 54(Suppl 1): 117, 2012
- 6) Kimura J *et al*: Th1 and Th2 cytokine production is suppressed at the level of transcriptional regulation in Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol* 137: 444-449, 2004
- 7) Ikeda K *et al*: Unique activation status of peripheral blood mononuclear cells at acute phase of Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol* 160: 246-255, 2010
- 8) Foell D *et al*: S100A12 (EN-RAGE) in monitoring Kawasaki disease. *Lancet* 361: 1270-1272, 2003
- 9) Popper SJ *et al*: Gene-expression patterns reveal underlying biological processes in Kawasaki disease. *Genome Biol* 8: R261, 2007
- 10) Kuijpers TW *et al*: Kawasaki disease: a maturational defect in immune responsiveness. *J Infect Dis* 180: 1869-1877, 1999
- 11) Nishio H *et al*: Nod1 ligands induce site-specific vascular inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31: 1093-1099, 2011
- 12) Tang D *et al*: PAMPs and DAMPs: signal 0s that spur autophagy and immunity. *Immunol Rev* 249: 158-175, 2012
- 13) Yokota S: Heat shock protein as a predisposing and immunopotentiating factor in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn* 33: 756-764, 1991
- 14) Hoshina T *et al*: High mobility group box 1 (HMGB1) and macrophage migration inhibitory factor (MIF) in Kawasaki disease. *Scand J Rheumatol* 37: 445-449, 2008
- 15) Ye F *et al*: Neutrophil-derived S100A12 is profoundly upregulated in the early stage of acute Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 94: 840-844, 2004

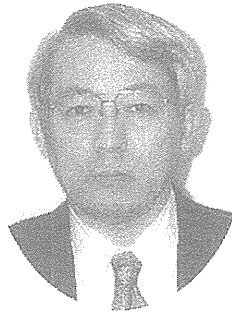
ふたば



公益財団法人
母子健康協会

No.
77
2013

こどもの発熱の原因とその対処法



九州大学大学院医学研究院

成長発達医学分野

小児科教授 原 寿郎先生

1 体温の調節機構とは？

体温の調節は熱の産生と放散によって行われ、この両者の機能の均衡が保たれてはじめて体温の調節が円滑に行われます。熱は体内における食物の化学分解によって産生されます。もっとも多量の熱を発生するのは骨格筋で、安静時において総熱量の約60%は骨格筋より発生します。次は肝臓で、20%強です。熱の放散は、輻射（放射のこと）、伝導、対

流、蒸発等によって起こります。輻射によって失われる熱量は全放散量の約60%です。蒸発には不感蒸泄と発汗とがあり、不感蒸泄（自分で感じることなく気道や皮膚から蒸散する水分）によって失われる熱量は全放散量の20〜30%です。発汗があれば多量の熱量を失います。対流・伝導によっても全放散量の10%強の熱が失われます。

体温調節には、中枢神経系と自律神経系からなる神経系の統合ネットワークがその役割を果たしています。なかでも視床下部に体温調節中枢があり、皮

膚の温冷受容体から伝えられる末梢神経からの情報と、視床下部を通過する血液温度からの情報により、正常体温のセットポイントを設定しています。自律神経を介して体温調節作用が行われ交感神経が興奮すると、皮膚血管の収縮によって熱の放散が減少し、新陳代謝の亢進、戦慄によって熱の産生が増加し体温が上昇します。一方副交感神経の興奮状態においては末梢血管拡張、発汗促進、代謝抑制、呼吸速迫を促し体温の低下を招きます。

2. 体温の正常値

体温は、①年齢、②測定部位、③測定方法・手技、④測定時刻、⑤測定環境などに影響されますが、通常では周囲の温度の変化に大きく影響されることなく、ほぼ一定に保たれています。しかし、個人差がみられるとともに1日のうちでも変動を示します。体温は午前2〜6時ごろが最低で、午後5〜8時ごろにもっとも高くなり、正常では日内変動が0.5℃内外です。年齢、測定部位ごとの正常の状態で

の測定値が異なります。体温を測る部位は腋窩が多く、赤外線法を利用して鼓膜を使う場合もあります。

A. 腋窩温

日本ではもっともよく測定に用いられますが、外層部の温度であり、環境温度、測定の仕方によって値が変動するため、国際的には信頼される測定部位と考えられていません。発熱で末梢血管の収縮や発汗が起こると深部体温よりも低い温度となることがあり、片麻痺があると健側に比べ患側では腋窩温が低くなります。

B. 鼓膜・外耳温

赤外線式鼓膜体温計が用いられ、短時間で簡便に測定できることから小児を中心に用いられています。理論的には中枢温（視床下部温度）をもっともよく反映します。しかし測定値の変動幅が大きく、また耳垢（みみあか）は鼓膜温の測定値を低下させるので注意を要します。

3. 発熱の定義

発熱とは、厳密にはその小児個人の「体温が正常な日内変動を逸脱して上昇している状態」と定義されます。つまり本来は小児各個人により発熱の値が異なるもので、各年齢の健康小児の最高温度の99パーセントイル値、あるいは健康小児の平均体温は、発熱の絶対的な基準ではありません。健康小児の正常体温には幅があり、 37.5°C 以上で正常の場合も十分あり得ます。診療においては簡便化して一般に小児では 37.5°C 以上を発熱と考えています。しかし個人差があるため、標準範囲の中でも異常なこと、また標準範囲を超えていても正常のことがあります。つまり健康時の体温が低めの場合には、 37.5°C 以下の体温でも発熱と捉える場合があります。前述のように、年齢、測定部位、測定方法・手技、測定時刻、測定環境、発熱性疾患を疑わせる症状や徴候の有無、運動などによる生理的変化も念頭に置いて発熱の判断を行います。

4. 高体温

体温が上昇している場合、ほとんどは発熱ですが、時に高体温の場合があります。この場合、体温調節中枢の設定は正常ですが、外的な熱曝露、熱放散の障害、熱産生の異常増加などにより、体温が調節可能な範囲を超えて上昇した状態を呼びます。熱中症などがあり解熱薬は無効です。

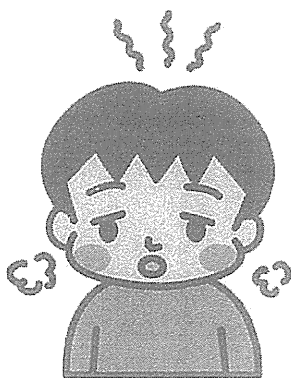
A. 熱中症

熱中症は高温環境における身体の適応障害によって起こる状態の総称と定義されます。子どもにおいてはスポーツなど運動時に発生しやすいですが、車中などの高熱環境に放置されたりしての事故や虐待（ネグレクト）による発症も少なくありません。

熱中症は過剰な熱負荷がかかる環境において、発汗による熱放散が間に合わない状態で発症します。つまり、小児では体温調節機構の未熟性があり、小児に起こりやすくなります。小児は暑熱に対する適応力が劣っているため、発汗による放熱が減少した

場合（脱水傾向に陥った状態）は熱負荷が増大しなくても発生します。熱中症では低年齢児ほど、一気により重症型へ進行します。

熱中症を疑ったら即刻、運動中止や暑熱環境から涼しい場所に身を置き安静と冷却（頭部を低くして横臥させ、身体を冷水で清拭して、体温を下げる）を図り、水分補給に務めます。軽症では経口的補給で十分とされ、電解質と糖分の含まれたミネラル水に加え、少量の塩分摂取が適しています。脱水を認める場合は、電解質異常を伴った中等度の脱水が存在するために、上記の治療に加え、積極的な輸液を開始します。



5. 発熱のメカニズム（図1）

発熱を起こす物質を発熱物質と呼びます。体外から由来するウイルス、細菌、真菌などの微生物自身や菌体成分、あるいはそれから産生される物質を外因性発熱物質といえます。外因性発熱物質が生体に侵入して主に自然免疫系細胞に働くと、発熱活性を有する物質が放出されます。発熱物質は血流によって脳に運ばれ、血液・脳関門が欠落している脳室周囲器官の細胞に作用してプロスタグランジン（PG）E₂を産生します。産生されたPG E₂は脳組織の中へ拡散し、PGE₂受容体を活性化しサイクリックAMPを遊離します。サイクリックAMPは神経伝達物質として体温調節中枢である視床下部にシグナルを伝え、体温のセットポイントを上昇させます。また外因性の微生物由来物質に対する受容体も視床下部内皮細胞に存在し、その活性化はPGE₂産生により発熱を起こします。

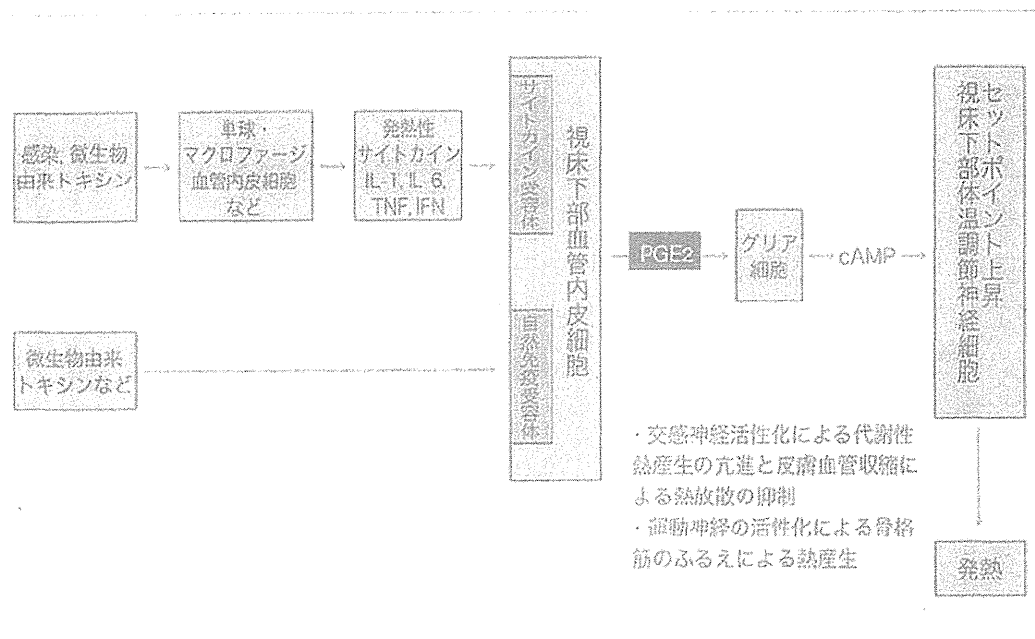


図1 発熱のメカニズム

体温調節中枢である視床下部が刺激されると、交感神経系が活性化され、脂肪組織における代謝性熱産生が上昇し、皮膚内を走る血管の平滑筋が収縮することで、体表面の血流が減少し、体表面からの熱放散が抑制されます。一方、発熱シグナルによる運動神経の活性化は、骨格筋におけるふるえ、熱産生につながります。熱産生促進および体表面からの熱放散抑制の2つの作用によって体の深部温度が上昇します。体深部温を上昇させる生理学的意義としては、体内に侵入した細菌類の増殖至適温度域よりも体温を上げ、それらの増殖を抑える作用、温度上昇による免疫系の活性化を促す作用、といったことが考えられています。むやみに解熱薬を使用することは、生体の感染防御機能を弱めることにつながりますが、高温の発熱状態にある場合は、食欲低下を改善させるため、また場合によっては脳などへの障害を防ぐためにも解熱薬を適切に投与することが勧められています。

解熱鎮痛薬の多くは、プロスタグランジン合成酵素群のなかのシクロオキシゲナーゼと呼ばれる酵素の働きを阻害することで、プロスタグランジンE₂

の合成を抑制して発熱を抑えます。

6. 発熱の鑑別診断

- 小児の発熱の原因としては、①感染症、②腫瘍、③膠原病およびその類縁疾患、④中枢神経疾患、⑤内分泌疾患、⑥アレルギー反応、⑦自己炎症性疾患、⑧その他があります。

発熱の鑑別診断には、園児の全身症状（不機嫌、無表情、顔色不良、哺乳力低下・食欲低下、体重減少、全身倦怠感、睡眠・排尿の状態、活動性の低下）の観察が重要です。周囲での流行、ペット飼育、海外渡航歴などが診断の参考になります。

7. 緊急性の判断

まず緊急の処置を要するものか否かを判断するため患児の全身状態、意識、バイタルサイン（呼吸、循環、体温、血圧）、出血傾向などを確認します。41℃

以上の体温では迅速な対応が必要です。乳幼児では、①刺激過敏性、反応性低下、傾眠傾向、視線が合わない、②チアノーゼ、蒼白、③脱水所見、④弱い泣き声、泣き続ける、⑤ミルクを飲まない、食欲低下、⑥微笑みがない、に加え活気、表情、筋緊張、皮膚色、易刺激性などにも注意を払います。

8. 微熱

微熱にはとくに厳密な定義があるわけではなく、一般的には37.0〜37.9℃で、体熱感がある場合をいいます。体温の個人差がかなりあることを考慮すれば、37.0℃以上でも必ずしも微熱とはいえない場合もあり、また37.0℃未満でも必ずしも平熱とはいえない場合があります。また、体温には日内変動があり、午前中は低く正午から夕方にかけて最高値に達し、変動の幅が約0.5℃あることも考慮しなければなりません。微熱が長期に持続する場合もあり、微熱が生理的なものであるのか、病的意義があるのかを慎重に見極めなければなりません。

せん。

微熱を来たす疾患には感染症、悪性腫瘍、膠原病および類縁疾患、薬剤性、内分泌疾患、中枢神経疾患、脱水、貧血、肝疾患などがあります。そのほか心因性発熱や詐病があります。微熱は器質的疾患に起因する微熱と器質的原因が認められない機能的な微熱に二分されます。器質的微熱は感染症による感染性微熱と随伴性微熱（微熱が本来の症状ではなく、原疾患の治療によっておさまるもの）があります。随伴性微熱には悪性腫瘍、膠原病および類縁疾患、甲状腺機能亢進症などの内分泌疾患、貧血、心不全、脱水などに起因する発熱があります。この中でもっとも頻度の高いのは結核などの感染性微熱です。その他悪性腫瘍、膠原病、薬剤性が多くあります。小児は感染症をはじめとするさまざまな疾患で脱水を来たしやすいことにも留意します。機能的微熱には、感染症治癒後も体温中枢のセットポイントが正常に回復するまでの期間持続する感染後高体温があります。

プロフィール

原 寿郎（はら としろう）

- 1977年 九州大学医学部医学科卒業
 - 1983年 医学博士（九州大学）
 - 1983年 オクラホマ医学研究所研究員
（Robert A. Good 教授）
 - 1989年 九州大学医学部小児科講師
 - 1990年 佐賀県立病院小児科部長
 - 1993年 鳥取大学医学部助教授
 - 1996年～現在 九州大学医学部小児科教授
 - 2008年～九州大学病院副病院長
厚生労働省原発性免疫不全症候群調
査研究班班長
 - 2011年～日本学術会議連携会員
 - 2011年～アメリカ小児科学会名誉会員
- 専門 小児臨床免疫、臨床遺伝、川崎病

小児科診療〔第76巻・第3号〕別刷

2013年3月1日発行

発行所 株式会社 診断と治療社

特集 知っておきたい最新の免疫不全症分類—診断から治療まで

Ⅲ. 病態

補体欠損症

ありが 賀 正 北海道大学大学院医学研究科小児科学分野

要旨 補体系は自然免疫の一端として生体防御に貢献する30種以上の分子の総称である。通常ではその活性化が制御されているが、ひとたび補体系の活性化がおこると多様な生物活性が示されることになる。補体欠損の病態は欠損する分子に関連し、免疫不全症としての病態、自己免疫疾患の病態、自己炎症疾患としての病態など、きわめて多様である。本稿では補体系の異常；補体欠損について、その代表的な疾患について自験例をあげて解説する。

Key words 自然免疫, SLE様自己免疫疾患, ナイセリア属細菌感染症, 非典型溶血性尿毒症候群, C3欠損症

はじめに

補体は血清中と細胞膜上に存在し、自然免疫の一端として生体防御に貢献する30種類以上の分子の総称である。通常、補体系の活性化・活性制御は絶妙のバランスで安定が保たれているが、さまざまな刺激によってひとたび補体系の活性化がおこると一連のカスケード反応の結果、多彩な生物活性が惹起される。代表的生物活性として、①感染症に対する防御機構（オプソニン化、白血球の遊走、溶菌）、②自然免疫と獲得免疫との架け橋（抗体反応の増強、免疫記憶の増強）、③廃物の処理（免疫複合体やアポトーシス細胞の処理）、などがあげられる¹⁾。補体の構成分子としてはC1～C9の成分（C1はC1q, C1r, C1sからなる）、活性化の第2経路に関係するfactor B, factor D, レクチン経路に関係するmannan (mannose)-binding lectin（以下、MBLと略す）、MBL-associated serine protease-1, -2 (MASP-1, -2)、補体の活性化を制御するC1 inhibitor, C4 binding protein, Prop-

erdin, factor H, factor I, 膜蛋白のdecay accelerating factor (CD55), membrane cofactor protein (MCP ; CD46), 補体受容体のCR1などがあげられる²⁾。補体は、元来、抗体の作用を補助し、56°C 30分の熱処理（非動化）で不活性化される分子として発見・命名されたが、必ずしもその生物活性に抗体は必須ではない。補体の活性化経路として免疫複合体を機転とする古典経路、レクチンなどの糖鎖認識によるレクチン経路、菌体などの活性化因子に関連する第2経路の3経路があり、いずれもC3を活性化することで集約される（図1）。それ以降の反応でC3a, C4a, C5aなどの分解産物による炎症の惹起、C3b, C4bを介しての食細胞による貪食作用の増強、後期経路のC5b～C9による膜侵襲複合体（membrane attack complex, 以下MACと略す）形成による、溶血・溶菌作用などをひきおこす。一方、補体の活性化は複数の制御分子によって制御されている。補体成分の欠損では欠損する分子に関連して易感染性を示すだけでなく、全身性エリテマトーデス（systemic lupus

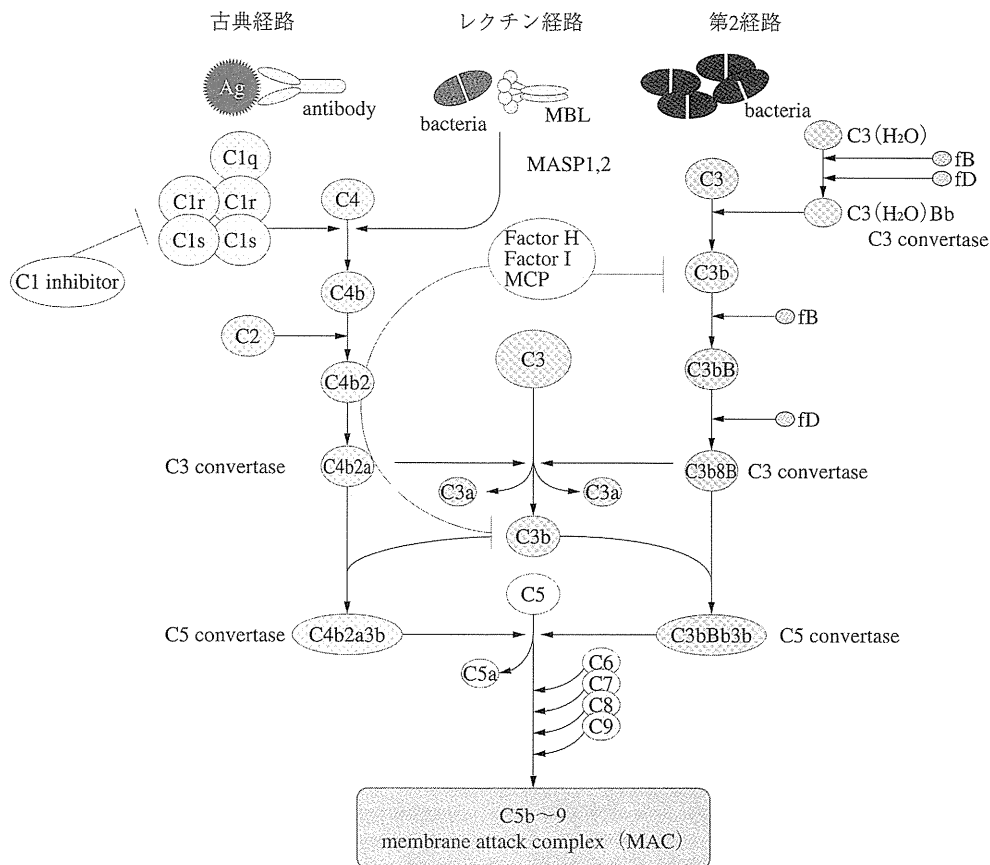


図1 補体系の活性化3経路
 炎症の惹起 (C4a, C3a, C5a; 炎症のメディエーター)、オプソニン効果 (C4b, C3bと補体受容体の結合)
 溶菌・溶血硬化 (C5b・C9; 膜侵襲複体の形成)
 MBL:mannan (mannose)-binding lectin, MASP:MBL-associated serine protease, MCP:membrane cofactor protein

erythematosus, 以下SLEと略す) 類似の自己免疫疾患, 慢性腎炎, 制御困難な炎症, 非典型溶血性尿毒症症候群 (atypical Hemolytic Uremic Syndrome, 以下aHUSと略す) などを発症し, 補体系の複雑な生理的役割が浮き彫りにされている³⁾.

補体欠損症

補体系は30種類以上のさまざまな機能をもつ分子から構成されており, 先天的な欠損による臨床症状はさまざまである. 原発性免疫不全症の分類は2~3年ごとに行われているが, 2011年に発表された分類の中で, 補体欠損症に関しては25種類の疾患が網羅的に記載されている⁴⁾.

臨床症状

個々の代表的な疾患については後述するが, 補体欠損症の臨床症状はC3分子が活性化するまでの前期反応, 後期反応のC5b~C9が関与するMAC形成過程, 補体活性化の制御因子, 受容体に分けて整理することができる.

1. 前期反応経路の異常

前期反応経路には図1に示すように古典経路, レクチン経路, 第2経路がある. 古典経路に関与する分子の欠損では, その病態基盤にMAC形成障害, 免疫複合体解離障害, アポトーシス細胞除去障害などが想定され, SLE様の自己免疫疾患と莢膜を有する細菌に対する易感染性を示す. とくにSLE様の症状はきわめて高頻度に合併する. レ