

論文審査の結果の要旨

報 告 番 号	甲 第 1189 号	氏 名	竹内 勇介
論文審査担当者	主 査 副 査	中 沢 洋 三 竹 下 敏 一	古 庄 知 己
<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・頸部リンパ節炎候群(PFAPA)は、口内炎、頸部リンパ節炎、扁桃炎・咽頭炎を伴う発熱発作を反復する原因不明の自己炎症性疾患である。PFAPAは5歳以下に発症することが多く、月1回1週間以内の高熱を反復し、CRPなどの炎症検査所見が極めて高値になり、白苔を伴う扁桃炎/咽頭炎、口内炎、圧痛を伴う頸部リンパ節炎、咽頭痛、嘔吐、頭痛などの特徴的な所見を随伴する。家族歴を有する症例が約半数にみられ、浸透率の低い常染色体優性遺伝が示唆されるが、原因遺伝子の同定には至っておらず、なぜ周期的に発熱するのかは不明である。1999年にThomasらによって提唱された診断基準は、スクリーニングには有用であるが、感染症の反復などとは区別ができず、PFAPAの確定診断には不十分である。</p> <p>PFAPA患者の臨床的特徴を明らかにし、臨床的に有用なPFAPAにおける新診断基準を作成した。</p> <p>その結果、竹内らは次の結論を得た。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. PFAPA患者257例の平均発症年齢は2.7 ± 1.6歳で、90.1%は5歳以下での発症であった。発熱周期は1.2 ± 0.8か月、最高体温は$39.7 \pm 0.6^{\circ}\text{C}$で、発熱期間は$4.5 \pm 1.3$日であった。 2. PFAPA患者の62%で反復性発熱や慢性扁桃炎、扁桃摘出歴の家族歴を有した。 3. 咽頭炎/扁桃炎は238人中251人(94.8%)にみられ、そのうち白苔を伴う扁桃炎は226人中163人(72.1%)にみられた。圧痛を伴う頸部リンパ節炎は252人中147人(58.3%)に、口内炎は251人中130人(51.8%)にみられた。また、咽頭痛は45.4%、嘔吐は21.4%、頭痛は33.6%にみられた。 4. PFAPAの発作中のWBCは$12,500 \pm 4,700/\mu\text{l}$、CRPは$6.7 \pm 4.6 \text{ mg/dl}$、血清アミロイドAは$669.2 \pm 449.8 \mu\text{g/ml}$であり、非発作時には陰性化した。血清IgDは199人中72人で上昇(36.2%)で上昇がみられた($23.0 \pm 12.2 \text{ mg/dl}$)。 5. 治療効果については、シメチジン内服では95人中49人(51.6%)が、発作時プレドニゾン頓用内服は全例で、扁桃摘出は29人中25人(86.2%)で有効であった。 6. PFAPA発作時には、IL-6、IL-8、IL-18、TNF-α、IFN-γ、G-CSF、IP-10、MIG、MCP-1の上昇が認められ、特にIFN-γは、正常コントロールや細菌感染症では検出感度未満であったが、PFAPA発作時のみ$17.8 \pm 21.1 \text{ pg/ml}$と上昇が認められた。 7. 好中球表面CD64発現は、PFAPA発作時、正常コントロール、細菌感染症でそれぞれ$11,421.1 \pm 8421.1$、$1,384.5 \pm 642.9$、$4,455.0 \pm 1,304.9$とPFAPA発作時に著明に亢進していた。 8. PFAPA新診断基準は、「8日未満の繰り返す発熱」を必須項目とした。発熱の回数は、感染症例との検討で、年間3回の発熱で感度99.2%・特異度67.3%、年間4回の発熱で感度98.0%・特異度80.8%であったため、「少なくとも4回」とした。副項目は、4項目該当時での感染症との比較による感度・特異度はそれぞれ93.8%・94.2%、家族性地中海熱との比較では93.8%・95.6%で、5項目該当時で、両者と感度・特異度はそれぞれ80.2%・100%であった。 9. 本研究でのThomas基準による感度・特異度は、感染症との比較で81.7%・87.0%、家族性地中海熱との比較で81.7%・100%であった。 <p>本研究から、PFAPA患者における発作時の好中球表面CD64の高発現は、ウイルス感染症や、細菌感染症や家族性地中海熱との鑑別に有用である可能性が、また、血清IFN-γの上昇は、T細胞やNK細胞が発作の病態に関与している可能性が示唆された。PFAPAの新診断基準では、一般臨床で重要となる感染症との識別に最も適切な発作回数は4回が適切であった。副項目該当数については、4項目を満たした時点でPFAPAを疑い、5項目を満たした場合、PFAPAと確定診断することで、感染症と家族性地中海熱とを十分な感度・特異度で識別できることが示された。新診断基準では、従来のThomas基準と比較し、感度は副項目数が4項目で、特異度は5項目で同等ないしは優れており、新たなPFAPAの診断基準として、広く日常臨床に利用されることが期待され、PFAPA患者の早期診断や、PFAPA患者のQOLを大きく改善する基準であると考え、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。</p>			