

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	竹内 勇介
論文審査担当者	主 査 中沢 洋三 副 査 竹下 敏一 古庄 知己
<p>論文題目</p> <p>Clinical features and new diagnostic criteria of the syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA).</p> <p>(周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・頸部リンパ節炎症候群 (PFAPA) の臨床学的特徴と新診断基準)</p>	
<p><背景></p> <p>周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・頸部リンパ節炎症候群(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 1987 年に Marshall らによって 1987 年に初めて報告され、1989 年に PFAPA と命名された。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る。随伴症状も特徴的で、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><目的></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する。</p> <p><対象と方法></p> <p>2000 年 4 月から 2018 年 4 月まで信州大学病院や関連施設において、Marshall らや Thomas らの診断基準を参考に、長期的に診療した結果、PFAPA と診断した日本人 257 名(男児 143 名、女児 114 名)を対象とした。PFAPA 患者の臨床所見や検査結果は、カルテ記載を基に後方視的に検討した。PFAPA 患者の発熱時の好中球表面 CD64 の発現は、抗 CD64 抗体を用いて FACS Calibur cytometer で測定した。血清サイトカインについては、IL-1β、IL-6、IL-8、TNF-α、IFN-γ、IP-10、MIG は BD Cytometric Bead Array により、IL-18 は、ELISA により測定した。</p> <p>PFAPA 新診断基準については、Thomas の診断基準や我々の臨床症状、検査結果などをもとに、臨床において鑑別が重要となる感染症例(n=104)と、MEFV の exon10 に M694I 変異を有する家族性地中海熱(n=67)を対象として検討した。</p>	

<結果>

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 ± 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、発作時プレドニゾロ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。

<考察>

本研究では、PFAPA 患者 257 例における臨床像、検査結果、家族歴、治療反応性を解析し、さらに、鑑別疾患で重要となる感染症と家族性地中海熱と比較し、PFAPA の新診断基準を検討した。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 細胞による産生亢進によると報告されており、それらの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 回であった。PFAPA は初期にはすべての臨床症状を満たさない例もあるため、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 of 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、本研究において PFAPA の新診断基準として提案した。