



2013年3月27日放送

「小児発熱性疾患診療の新たな展開」

京都大学 発達小児科学教授
平家 俊男

はじめに

発熱患者さんを診療する場合、現在流行している感染症を念頭に置いて診察します。しかし、その感染症では十分に理解できない場合には、他のよくある感染症に範囲を広げて鑑別していくのが通常の診察手法です。また、感染症の範疇に入らないと思ったら、自己免疫疾患や、まれには悪性腫瘍疾患を念頭に入れる必要があります。

さらに、最近、周期性発熱に加え、発疹、関節痛・関節炎、消化器症状などを伴い、自己免疫疾患でみられる自己抗体、自己反応性T細胞が検出されない新しい疾患群として、自己炎症性疾患の存在が明らかとなってきました。発熱患者さんを診療する場合、この自己炎症性疾患を見逃すことがないようにすることが重要となってきています。近年、この難病に対する研究が進んで特異的な治療が開発され、著明な予後の改善が期待できる自己炎症性疾患が存在しますので、患者さんの長期予後の観点からも早期の診断が必要です。

「自然免疫」と「獲得免疫」

まず、免疫の仕組みについて話しを始めます。すべての生物は「自分以外のもの」、例えば食物、微生物、不要な排泄物などに絶えず曝露されており、「自分」と「自分以外のもの」を見分けて「自分」を守る仕組み、つまり免疫が必要です。脊椎動物は進化の過程でより精錬された免疫機構を備えるようになってきており、最終的に大きく「自然免疫」と「獲得免疫」に分類される2つの方法で、「自分」と「自分以外のもの」を見分けています。

「自然免疫」とは、基本的には、原始的な生物にも備わっており、もって生まれたときから、外敵のパターン認識をして自動的に排除するものです。たとえば、細菌特有の長い鞭毛や外膜などは学習しなくても、反射的に排除してしまうようなシステムです。

「自然免疫」は、いろいろなものが通過する腸管内に特に発達しています。パターン認識受容体（pattern recognition receptor ; PRR）は遺伝子上にコードされており、病原微生物の細胞壁の一部や RNA などの構造が登録されていて、Toll-like receptor、NOD-like receptor、RIG- I-like receptor などにより認識され排除されます。

しかし、パターン認識だけではすべての異物を完璧に認識、排除することはできません。その中で、脊椎動物は「獲得免疫」という、より複雑な免疫機構を獲得するようになりました。「自然免疫」をくぐりぬけて侵入してきた外敵に対して集中攻撃を行うシステムです。特定の敵に対して勉強し、早さと強さを兼ね備えた集中攻撃を仕掛けることができます。この獲得免疫は、生まれた時には備わっていません。後天的に獲得されていく免疫です。一度罹った、おたふくかぜや水痘に罹らないのはこの「獲得免疫」のおかげです。

	自然免疫系	獲得免疫系
反応特異性	病原体に共通の構造物	多種多様な抗原
多様性	少ない	非常に多い 遺伝子再構成で形成される
免疫記憶	なし	あり
担当細胞・蛋白	抗菌ペプチド・補体 マクロファージ・好中球 NK細胞	リンパ球 抗体

自己炎症性疾患

自己炎症性疾患は、この自然免疫関連分子の異常により、炎症を体質的に起こしやすくなっている状態と捉えることができます。一方で、自己免疫疾患は、「獲得免疫」の異常に由来する疾患です。

自己炎症性疾患とは感染症が原因ではなく、周期的に発熱がおこり、ある期間を経て自然と解熱する病気です。この間隔は数週間のこともあれば数ヶ月のこともあります。遺伝性のものが多く、通常小児期に発症しますが、成人になって発症するものもあります。診断ができなくて治療介入がなく、この発熱発作が年余にわたり持続すると、失明したり、聴力を失ったり、炎症の産物のアミロイドが沈着して内臓が悪くなっていきます。

自己炎症性疾患は 1999 年に提唱された新しい疾患概念であり、どこまでの疾患を含めるかは議論のあるところですが、狭義には以下のような病気があります。① IL-1 β 活性化症候群（inflammasomopathy）②NF-κB 活性化症候群③タンパク質「折りたたみ異常」（protein misfolding disorders）④補体制御異常⑤サイトカイン信号伝

<ul style="list-style-type: none"> ▶ Kastnerらにより1999年に提唱された。 ▶ 主として自然免疫系の異常である。自己免疫疾患が獲得免疫系の異常でおこること対称的である。 ▶ 自己抗体、自己反応性T細胞は検出されない。 ▶ 通常遺伝性疾患である。自然免疫系分子とくに細菌等の病原体由来物質を認識するパターン認識受容体遺伝子が原因遺伝子である。特にIL-1β産生蛋白複合体であるインフラサームの関与が重要である。 ▶ 臨床的には周期性で発症することが多い。症状として多いものとして、発疹、腹痛、関節炎／関節痛が存在する。リウマチ膠原病疾患とまちがわれやすい。
--

達の異常 (disturbances in cytokinesignaling) ⑥マクロファージ活性化症候群⑦分子の病因がほとんど分かっておらず分類不能な疾患 (PFAPA など) などが分類されています。また、広義にはクローン病やベーチェット病、痛風も自己炎症性疾患が疑われていますが確定はされていません。

その中で、日常の診療の中で念頭に入れておくべき自己炎症性疾患として1) 地中海熱 2) TRAPS (TNF receptor-associated periodic syndrome) 3) CAPS (cryopyrin-associated periodic syndrome) 4) mevalonate kinase 欠損症 5) Blau 症候群/若年性サルコイドーシス 6) PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis) があります。

3) CAPS は、その原因遺伝子としての cryopyrin が同定されるまでは、重症度において軽症、中等症、重症の疾患が別個の疾患として捉えられており、おのこの家族性寒冷蕁麻疹、Muckle-Wells 症候群、CINCA 症候群もしくは NOMID と呼ばれてきました。しかし、この3疾患の原因遺伝子が共通して cryopyrin であることが解明され、CAPS と呼ばれるようになっていきます。

また、4) mevalonate kinase 欠損症についても、これは従来高 IgD 症候群と呼ばれていましたが、必ずしも高 IgD 値を呈さないこと、IgD 高値が病態本態ではないことにより、現在では mevalonate kinase 欠損症と呼ばれるようになってきています。

自己炎症性疾患の分類

- A) 狭義の自己炎症性疾患
 - 家族性地中海熱
 - TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)
 - Mevalonate kinase deficiency (高IgD症候群+メバロン酸尿症)
 - Cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS)
 - 家族性寒冷蕁麻疹, Muckle-Wells症候群, CINCA症候群/NOMID
 - Blau症候群/若年性サルコイドーシス
 - Pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, acne syndrome (PAPA症候群)
 - Majeed症候群
 - NLRP12-associated periodic syndrome (NAPS12)
 - Deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist (DIRA)
 - 中條・西村症候群
 - IL36RN欠損症 Generalized pustular psoriasis (DITRA)
- B) 広義の自己炎症性疾患
 - 全身型若年性特発性関節炎
 - Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis (PFAPA)
 - 成人発症型スティル病
 - ベーチェット病
 - 痛風
 - 偽痛風
 - Schnitzler症候群
 - II型糖尿病

診断のポイントと治療の進展

これらの病気の確定診断は遺伝子診断ですが、より大切なのは各疾患には特徴的な症状があり (例えばくりかえす腹痛や、皮疹など)、典型例においては、それに気づいて臨床的にほぼ確かな根拠で早期に診断することです。しかし、一方で、病型ごとにさまざまな症状を呈する非典型例、確定診断とし

自己炎症疾患の診断のポイント

- まず典型例を知っておくこと。
 - 発症年齢、家族歴、発熱、発疹、関節症状、中枢神経症状、眼科所見、炎症所見、特異的検査データ等に注意する。
- 症状がそろってくるまで時間がかかることがある。
- 疑ったら遺伝子検査を考慮する。
- 遺伝子検査ですべて決まるとは限らない。
- 自己炎症性疾患以外の疾患の見逃しに注意する。
 - 特に悪性新生物、他のリウマチ疾患、感染症

での遺伝子検査を行っても遺伝子変異の意味合いが十分には理解できない非典型例、遺伝子病でありながら成人で発症する症例もあり、その診断はかなり難しいものといえます。

自己炎症性疾患の治療に対して、近年大きな進展がありました。CAPS に対して、抗 IL-1 製剤のカナキヌマブが承認されたことです。自己炎症症候群では、いくつかの疾患において抗 IL-1 療法が有効であることが知られるようになってきました。2011 年 9 月に、CAPS に対して本邦初の抗 IL-1 製剤としてカナキヌマブが承認されたことは、わが国の自己炎症性疾患の診療において画期的なできごとでありました。ただしその適応疾患は、軽症の家族性寒冷事麻疹、中等症の Muckle-Wells 症候群、重症型の CINCA 症候群を含む全 CAPS に限られています。さらに、現在世界の市場にでている抗 IL-1 製剤としては、カナキヌマブ以外に、アナキンラ、リロナセプトの計 3 種類があります。各々の作用メカニズムには違いがあり、長期予後に対する効果が十分には確認されていない。現在、欧米においては、カナキヌマブに加えて、アナキンラ、リロナセプトの同疾患に対する適応も認められていますが、日本においてはカナキヌマブのみが承認されています。一方、抗 IL-1 療法は、CAPS 以外の自己炎症性疾患に対しても有効であるという報告が積み重ねられていますが、CAPS 以外には世界的にみても適応が認められていません。さらに、抗 IL-1 製剤が非常に高価な薬剤であることも、その使用がなかなか思うに任せない一因となっています。

CAPS のなかでも、CINCA 症候群は、炎症の持続が各種臓器障害を引き起こします。とくに長期臓器障害として、難聴、精神発達遅滞などの中枢神経症状が患者 QOL 上重要であり、その発症の抑制が問題となっています。CAPS においてはカナキヌマブ、アナキンラの長期使用例の報告が欧米より発表されてきており、おおむね良好な治療成績があがっていますが、一方で、いったん発症した難聴、関節障害などの臓器障害に対しての有効性はかんばしいものではありません。一方、中枢神経系の治療においては、血液脳関門が存在するため、薬剤をいかに中枢神経系に到達させるかが問題となります。血液検査において上記治療で炎症がコントロールされるようになっても、中枢神経系の炎症が髄液検査で認められる症例が存在することが報告されています。CAPS に対して、抗 IL-1 療法が大変有効な治療薬であることはうたがう余地のないことですが、今後患者 QOL を良好に保つために、どのような治療をおこなっていくべきか、未解決の重要な課題が残っていることも事実です。

自己炎症性疾患の病態解析

さらに、自己炎症性疾患の病態解析においても、我々の研究で興味ある知見がわかってきました。CAPS の原因遺伝子は連鎖解析により、まず軽症の家族性寒冷事麻疹、中等症の Muckle-Wells 症候群の原因遺伝子として、1q44 に存在する NLRP3 が報告され、その後 CINCA 症候群の患者でも、高率に NLRP3 遺伝子の変異が見つかることが報告され、

この3つの疾患が共通の分子学的基盤を持つことが明らかとなって、NLRP3分子の別名cryopyrinを被せて、CAPS (cryopyrin-associated periodic syndrome) と総称されるようになった歴史的経過があります。今までに報告された変異は全てNLRP3のコーディング領域の点突然変異であり、特にエクソン3内に報告されています。

しかし、一部の症例、特に、CINCA症候群の約半数の患者では、通常の遺伝子検査方法ではNLRP3のコーディング領域に変異が見つからず、これらの症例の遺伝的背景は不明でありました。また、そのため、高価な抗IL-1療法に踏み切るか否かの判断にも迷うところでした。

最近我々は、CAPSの典型的な症状を呈しながら、NLRP3遺伝子の変異が見つからなかった症例について詳細な検討を行い、これらの症例の中に変異型NLRP3と正常型NLRP3を体細胞モザイクとして持つ患者がいることを報告しました。さらに、日本、米国、フランス、スペイン、オランダの26名のNLRP3変異陰性CINCA症候群患者について検討を行ったところ、18例(69%)で体細胞モザイクを伴うNLRP3変異が検出されました。

以上の結果は、通常の遺伝子検査では変異を確認することができない“NLRP3変異陰性”CAPS患者の中に、潜在的なNLRP3モザイク症例が少なからず存在することを意味します。

モザイク症例もCINCA症候群の典型的な症候を示し、同じ変異を持つモザイク患者と通常のヘテロ患者で臨床症状を比較したところ、有意な差は認めませんでした。一方モザイク患者と、NLRP3変異が見つからない“真の”変異陰性患者ではモザイク患者の方が有意に精神発達遅滞の頻度が低いことも見出しました。

従って、CINCA症候群の場合、NLRP3の全身性のヘテロ変異を伴う患者が50-60%、NLRP3の変異を体細胞モザイクとして持つ例が約30%存在し、残りの10-20%はNLRP3変異陰性ということになります。遺伝子検索を行う場合、通常の遺伝子検査の精度ではモザイク変異を見逃すことが多々あります。CINCA症候群における炎症の持続による各種臓器障害を防ぐためには、カナキヌマブの治療を行うことが現時点で最善の治療法であり、モザイクを念頭に置いた確実な遺伝子検査の実施が必要です。

自己炎症性疾患は、近年病態解明とともに認知されるようになってきた新しい疾患群です。一方で、原因不明の発熱性疾患が、数多く存在します。今後、新しい視点で未知の領域に光を差し込み、患者さんのQOLをはかしていきたいと考えています。

自己炎症性疾患まとめ

- ▶ 自己炎症性疾患は自然免疫系分子異常で発症する遺伝性疾患群である。
- ▶ 自己炎症性疾患の病態として、インフラサーム、NF-κBの活性化が推定されている。
- ▶ 本邦での頻度はまれであるが、疾患特異的な治療が存在し、正確な診断が重要である。
- ▶ 特異的な治療として、抗IL-1療法が目ざされている。
- ▶ 自己炎症性疾患の診断において、鑑別診断が重要で、悪性腫瘍、他のリウマチ疾患、感染症等の見逃しに注意する。
- ▶ 周期性発熱症候群で診断がつかなくても、患児の診断をつける努力をしつつ、臓器障害がでないか検討し、成長・発達の確認、QOLの向上をはかる。