

不明熱となりうる自己炎症性疾患

國松 淳和

Point

- ◎「第4の不明熱」のカテゴリーとして自己炎症性疾患がある、と記述されたことは大きい。
- ◎自己炎症性疾患の個々の疾患にはそれぞれに特徴があり、そのどれもが不明熱になりやすい(=特徴がない)というわけではない。
- ◎家族性地中海熱の臨床診断においては、慢性活動性EBウイルス感染症を鑑別対象として考慮する。
- ◎自己炎症性疾患か迷うのならば、自己炎症性疾患ではない疾患を考えたほうがよい。

本誌読者が診療する場での不明熱の中に、どれほどの自己炎症性疾患が紛れているのかは私にはわからない。これは単に文献的にそういう統計がないという意味だけでなく、本邦の臨床医たちが近年取り組むようになった不明熱診療の“中身/内訳”が変遷しているであろう、という背景のことを言っているのでもある。

そのなかで、最も重要なのは臨床医のもつ知見の進歩である。これは具体的な事例を示すより、鈴木富雄先生の書籍と該当部分を示すほうが良いだろう。『Dr. 鈴木の13カ条の原則で不明熱に絶対強くなる—ケースで身につく究極の診断プロセス(羊土社)』のpp 152~166がそれである。同書では、自己炎症性疾患についてやさしく取り上げつつ、それが「第4の不明熱」として今後重要度を増すであろうと不明熱の原因カテゴリーの1つとして打ち出されている。言うまでもなく、第1~3の不明熱は、感染症・悪性腫瘍・自己免疫疾患/非感染性炎症性疾患(順不同)のことである。

臨床医の頭にこのような概念が新しく追加されたこと自体が大きいのである。新しい概念の理解は、そういう目で物事を(新たな気持ちで)見るということに繋がるからである。視点を示すことで、今まで見えていなかったことが見えるようになるものなのである。

となると、自己炎症性疾患を読者の実際の不明熱診療の中で本当に見出せていけるかどうかは別として、とりあえず「知っておく」ということが役立つと思うので、以下の原稿を執筆していくことにする。

不明熱となりうる自己炎症性疾患の種類について考える

あっさりと結論から先に言ってしまうと、非典型でない限り本当の意味で自己炎症性疾患が不明熱となることは少ない。本当の意味とは、前項で述べたように、自己炎症性疾患かもしれないと思うだけで(あっさりと)診断できてしまう熱も多いからだ。特に、

くまづ じゅんわ：医療法人社団永生会南多摩病院総合内科・膠原病内科 ☎193-0832 東京都八王子市散田町 3-10-1

0025-7699/19/紙：¥800/電子：¥1200/論文/JCOPY

medicina Vol.56 No.11 2019-10 1805

表1 自己炎症性疾患が不明熱的となりうる3つの場合わけ

- I. FMF や PFAPA 症候群などの比較的頻度の高い自己炎症性疾患における、非典型なプレゼンテーションをとる場合
- II. 典型病像がそもそも不明熱的となってもよい自己炎症性疾患の場合
- III. 治療がうまくいかないために、その疾患としてよいか迷う場合

FMF：家族性地中海熱，PFAPA 症候群：periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome

自己炎症性疾患の中で突出して最頻である家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever: FMF) でその傾向は強い。このあたり、全身性エリテマトーデスが不明熱となりにくいという構図と似ている。全身性エリテマトーデスは確立された有名な分類基準があり、蝶形紅斑や抗核抗体が陽性になるなどの項目(というより知識)は比較的良好に周知されている。これは当然で、国家試験で問われる知識だからである。少しミスリーディングなので話を戻すが、全身性エリテマトーデスは分類基準 11 項目からなる臨床項目の組み合わせで診断を考える疾患であって、発熱が続いて精査してもよくわからないという病像ではあまりやってこない。

いま私が問題にしているのは、本項「不明熱となりうる自己炎症性疾患」の中に FMF を入れてよいのかどうかである。これ以降の原稿を読むうえでここはぜひ理解して欲しいのは、この最初の分岐点で私自身に迷いがあるということである。すなわち、FMF という疾患が常識的にもう認知できる医師と、そうでない医師の場合である。どちらに合わせるかで、この後の論が大きく変わるというのがその理由である。

そこでまず、総論的に自己炎症性疾患が不明熱的となる状況を示す前に、FMF の疑い方(症候の切り取り方)について述べておく。そして現時点での立ち位置を示すために、先に表 1 も示しておく。**表 1** は自己炎症性疾患が不明熱的となる状況を 3 つに場合分けし、例示したものである。

家族性地中海熱をどう疑うか

FMF という疾患にまだなじみがない場合でも、あまり「総論を先に理解しないといけない」と遅れを感じなくてよい。脱線するが、臨床に関する理解で「総論が先」と誰かが決めたわけではない。すっきりとした気持ちで堂々と、自己炎症性疾患を理解するためにまず FMF を理解しようと考えればよい。

FMF は、1～3 日間程度で自然に終息する発熱と同時に随伴する漿膜炎とでなる一連の症状(発作)を、長期間反復することで特徴づけられる。FMF の発作エピソードは、それが停止すればすっかりそのまま自然軽快し、間欠期と呼ばれる発作と発作の間の時期にはまったく症状がない。発作期には炎症反応高値を示し、間欠期にはこれが陰性化する。発作間の期間はおおよそ 1～2 カ月に 1 回といったように、発作発現には周期性を伴い、「周期性発熱症候群」と呼ばれることもある。

未診断 FMF の患者の病歴は通常長い。10 年でも珍しくなく、30 年前からの病歴を語ってくれる患者もいる。3～5 年もざらである。いま患者の発作の内容が仮に腹痛(腹膜炎)であるとした場合を考えることにしよう。述べたように、通常は長い長い複雑なヒストリーを形成しているため、病歴にノイズも非常に多く混じる。当然その病歴を分析する段ではまだ FMF だとは診断がついていない(というより想起もされてない)。そのようななかで考えていかねばならない。

FMF を念頭に置く場合、そうした長い経過から切り取られるべき事柄を例示的に表 2 にまとめた。

表2 家族性地中海熱を念頭に置く場合、長い経過から切り取られるべき事柄

- 一度は腹膜炎が成立し、その事の重大さからは何らかの治療介入なしには改善しないはずの病態が、不自然に短期間に一気に改善する
- それか、あるいはそれと似た様子の症候が、気がつけば1、2カ月に1回、あるいは季節に1回くらいの頻度で反復してしまっている
- 症状が出てしまったときは辛く、受診したくなる症状であるのに、その時期以外は全く元気で受診することもなく、慢性的に症状が持続するといった様相がない

表3 FMFと比較した場合のCAEBVの特徴

- 発熱発作時に、リンパ節腫大や肝酵素上昇、血球減少などを伴う
- 主として発熱期に、EBウイルスのIgG抗体価が上昇している
- 上記のような経緯があるのに、EBNA抗体が陽転化していない

この**表2**で示した事柄を“切り取る”感覚である。FMFという各論を知って、あえて切り取りに行くのである。

家族性地中海熱の鑑別疾患

FMFの除外すべき対象で、一番見逃しやすく、そして一番見逃してはいけない疾患は慢性活動性EBウイルス感染症(chronic active Epstein-Barr virus infection: CAEBV)である。この疾患は、若年・反復性の熱・間欠期があつてそのときは元気・経過も年の単位でよい、といった特徴を有しFMFの病像と時に酷似する。FMFとの違いは私の拙文・拙著の中で随所に述べてはいるが、ここでもごく簡単に**表3**に示す。

あえて強烈に注意を喚起しておくが、「血球貪食症候群を伴うFMF」「肝炎・リンパ節腫脹を伴うFMF」「発作時に血球減少を伴うFMF」など、そういうもの(経過、事例、症例発表、症例報告)をとりあえず信じてはいけない。CAEBVは、ある時期(一定の時間的範囲内)の臨床経過だけ切り取れば、症例によってはFMFの診断基準を満たしてしまうことがある。いくら基準を満たしたとしても、FMFの病像というものがある。FMFでは、肝炎も血球減少も血球貪食症候群も起こさない。またリンパ節腫大を起こすFMFも、ないとは言えないが普通は陰性所見である。

私はこういう症例をこれまで、「基礎・背景に骨髄異形成症候群(myelodysplastic syndromes: MDS)があるFMF」などと嘯いていたが、今は考えを異にしている(反省している)。そう思える症例に遭遇したら、その場でFMFの診断をつけずにCAEBVを意識してフォローし続けるということをしている。

自己炎症性疾患が不明熱的となりうる3つの状況

ここで**表1**に帰り、これらⅠ～Ⅲを個別に簡単に概説する。

Ⅰ. FMFやPFAPA症候群などの比較的頻度の高い自己炎症性疾患における、非典型なプレゼンテーションをとる場合

本項は総論であるため個別的・網羅的な詳述が難しいが、表題の読んで字のごとくである。このⅠ.の場合に注意したいのは、というより随時立ち返るべきは本当にFMF・PFAPA(periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis)症候群なのかということである。この点は重要である。

PFAPA症候群は1999年に診断基準が確立され、遺伝子検査や病理組織検査などではなく、その名の通り症候で定義される症候群である。周期

性発熱, アフトタ性口内炎, 咽頭炎, 頸部リンパ節炎を主症状とし, 主に5歳以下の乳幼児期に発症し, 8歳ごろまでに自然治癒するというものであるが, これに厳密に従えば特異性は高い, つまり疾患独立性は高いであろう. しかし私見では, 「本当に周期性しているのか」「年齢も定義通りか」に関しては, あまりに例外が許容されてしまっている現状があるように思う. 言い換えれば, 周期性がないもの, 「5歳以下での発症」ではないもの, などをPFAPA症候群として考察されてしまうことも多いため, 個々の臨床医間で非常に認識のばらつきが大きい疾患となってしまう現状がある. 述べたように症候の組み合わせで定義されるタイプの疾病であることも手伝って, 擬似症は非常に多い. 厳密に定義通りのPFAPA症候群は, 記述通り「予後も良い」としていいであろうが, 個人的にはこれ以上のPFAPA症候群に関する言及は, 一般的なPFAPA症候群の理解と意見がおそらく比較的不同なるため, 避けたいと思う.

Ⅱ. 典型病像がそもそも不明熱的となってもよい自己炎症性疾患の場合

これは, 具体的にはTNF受容体関連周期性症候群(TRAPS)が一番象徴的と思われる. TRAPSの発熱のエピソードは短くないことが特徴で, 1~3週間続く. 発熱時期に発熱以外に皮疹(遊走性の紅斑), 関節痛, 筋痛を呈することが多い. ただし, これらの症候は, この珍しい疾患を定義づけるにはあまりに非特異的だということには留意しておきたい.

「19歳女性, 9歳頃から1回に2週続く発熱を反復しており家族歴もある」となればTRAPSを疑うのは容易であろう. 実はTRAPSの診断分類を考えるうえで, 年齢の要素は大きい(この点はPFAPA症候群と似ている). TRAPSでは, 20歳未満の発症で分類すると特異性が増す.

ただしここで典型的な誤謬を示す. 「1~3週間続く発熱を繰り返す, 発熱時には関節痛や筋痛を呈する」というのは確かにTRAPSの臨床的特徴である. しかし, もし「年齢が80歳で78歳発症, 家族歴なし, 発熱期は3回目」といった情報が実

は付随していたとしよう. TRAPSの診断分類を考えるうえで, 78歳発症, 家族歴なしというのは相当違和感がある. しかも「幼少期から周期性に」というのであればある程度特異性は高いといえるとしても, 発熱エピソードが3回目というのは, 数学的にも周期性があるとは決めたい回数である. ここで述べることはないかもしれないが, 担当医にとって「不明性」が強いとき, どうしても安心できる仮説について寄り添いたくなるものだ. それは不安だからだと思う(私はこうした「医師の不安」にたくさん対処してきたのでよくわかる). 「繰り返す熱」と「周期性発熱」は決して同義ではないことをここに明記しておく.

最後に, TRAPSは極めて稀な疾患であるということ強く認識しておくべきである. ここまで稀な疾患を日頃から意識しているということそのものが, 臨床医としての正常・適切な確率判断を見失っているといえる. もっとよくある疾患を考えていたほうが良い. 極論すれば, TRAPSは知らなくていいと思う.

Ⅲ. 治療がうまくいかないために, その疾患としてよいか迷う場合

かつて不明熱診療で, 「感染症と悪性腫瘍が否定できたらあとはコラーゲンしかないだろう」という声がよく聞かれた. 「コラーゲン」って何, という突っ込みはさておき, このようなロジックは確かにあった. 自分にとってわけがわからないものは, 自己免疫疾患・膠原病だろうというものである. しかし膠原病が決してわけのわからない病気ではなく, むしろ他のどんな疾患より特徴的な臨床症状を呈するからこそ臨床診断ができるのだということが膾炙されるようになった. ただその結果, 不明熱診療においては, 「自己免疫疾患・膠原病でもないもの」だったら一体なんなのか? という次の不安に襲われるようになった(人間の不安はとどまることを知らない).

そこで登場したのは, 本稿の最初に述べた「第4の不明熱」である. しかし, 今回述べ切ることができなかったが, 自己炎症性疾患は決してわけがわからない疾患群ではない. むしろ端的に臨床的

特徴を記述できるくらいには均一な患者集団を形成している。FMF は TRAPS と違い頻度が高く、全国におそらく 1,000 人以上はいると思われるため、したがって例外や非典型例の絶対数も増える。しかし希少疾患の非典型例は、本当に稀であり、あまり考えるべきことではない。

成人 Still 病として治療しているがうまく治らない、血球貪食症候群で治療しているが病因がよくわからない、病像は非常に非典型だが MEFV 変異 (FMF の患者でみられうる遺伝子変異) がありコルヒチンを投与しているが効かないのでカナキヌマブ (抗 IL-1 β 治療薬) 導入を検討している……このような状況は、たくさん患者を診ている施設では確かに遭遇するであろう。しかしこのような状況、つまり治療がうまくいかないためにその疾患としてよいか迷う場合には、そういう難局であることを理由に自己炎症性疾患を考えるというのは実は間違っている。

そうは言っても、ある割合で本当の意味で治療に困る自己炎症性疾患はあるので、そのようなときは

このⅢ. の表題通り、ある意味不明熱化して担当医を困らせる病態となるであろう。

おわりに

「自己炎症かな? と考えて、自己炎症の深いところ (例外/非典型) を求めて國松に訊くくらいなら、さつさと骨髓穿刺と染色体検査をしたほうがまだ」

國松淳和

文献

- 1) 右田清志, 上松一永: 家族性地中海熱の臨床. 日臨免疫会誌 **34**: 355-360, 2011
- 2) 國松淳和, 他: 外来における不明熱の原因疾患としての家族性地中海熱の重要性. 日臨免疫会誌 **39**: 130-139, 2016
- 3) 國松淳和: 「これって自己炎症性疾患?」と思ったら一疑い, 捉え, 実践する. 金芳堂, 2018
- 4) Ozen S, et al: EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. Ann Rheum Dis **75**: 644-651, 2016