

原 著

## 当科におけるPFAPA症候群12例の検討

小児科

奥村純平 高野智子 西浦博史 小川加奈 丸山朋子  
大場彦明 根来彩子 小林千鶴子 石垣俊 村山歩  
下吹越正紀 田尻仁

### Study of Twelve Cases with PFAPA Syndrome in Our Center

Jumpei Okumura, Tomoko Takano, Hiroshi Nishiura, Kana Ogawa, Tomoko Maruyama, Hikoaki Ohba, Ayako Nagoro,  
Chizuko Kobayashi, Suguru Ishigaki, Ayumi Murayama, Masaki Shimohigoshi, Hitoshi Tajiri

#### Abstract

PFAPA is a nonhereditary auto-inflammatory syndrome characterized by periodic episodes of high fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis. It usually manifests in early childhood, especially before 5 years of age, and spontaneously subsides within several years. The etiology of PFAPA syndrome is unknown. Antibiotics are not an effective treatment for it, and therapeutic strategies remained to be established; however, corticosteroid, cimetidine, and tonsillectomy have been reported to be effective. We experienced twelve cases with PFAPA syndrome in our center between 2006 and 2014. We suggest that tonsillectomy may be considered when conservative treatments are not effective.

**Key words :** PFAPA syndrome, Periodic fever, Tonsillectomy

#### 要 旨

PFAPA (Periodic Fever with Aphthous Pharyngitis and Adenitis) 症候群は、周期性発熱・アフタ性口内炎・頸部リンパ節炎・咽頭炎を主症状とし5歳以下の乳幼児に発症する非遺伝性自己炎症性疾患である。詳細な病因・病態は分かっておらず、特異的な治療法が確立していない。今回、当センターにおいてPFAPA症候群と診断された12症例について臨床的検討を行った。ステロイド薬を使用したのが5例、シメチジンを使用したのが6例、扁桃摘出術を施行したのが6例であった。ステロイド薬・シメチジンによる保存的加療では有熱期間や間欠期の延長は得られるものの寛解を得られるには至らない症例が多い。一方で当センターにて観察された扁桃摘出術を施行した症例では全例再発なく経過している。ステロイド薬・シメチジンによる保存的加療で改善しない症例に対しては扁桃摘出術も考慮される。

桃摘出術を施行した症例では全例再発なく経過している。ステロイド薬・シメチジンによる保存的加療で改善しない症例に対しては扁桃摘出術も考慮される。

#### は じ め に

PFAPA (Periodic Fever with Aphthous Pharyngitis and Adenitis) 症候群は、周期性発熱・アフタ性口内炎・頸部リンパ節炎・咽頭炎を主症状とし5歳以下の乳幼児に発症する非遺伝性自己炎症性疾患である。1987年にMarshallらによって初めて報告され<sup>1)</sup>、その後1989年にPFAPA症候群として提唱された。1999年はThomasらによって診断基準が確立された<sup>2)</sup>。しかし、治療法に関しては現在に至っても確立され

たものではなく、ステロイド薬・シメチジン・扁桃摘出術が有効と報告されている。今回、当科での治療方針を決定するために当科で経験したPFAPA症候群12例において治療と再発の有無に対して検討を行った。

### 対象と方法

2006年以降に当科にて診断したPFAPA症候群12例において、発症年齢、性別、治療内容、治療後の経過に関して診療録により後方視的に検討を行った。

### 結果

発症年齢・性別・家族歴は表1の通りで、発症年齢は診断基準の5歳以下であったのが9例である一方で5歳以上が3例認められた。5歳以下の9例はThomasらの診断基準をすべて満たしていた。5歳以上の3例に関しては年齢の項目のみを満たしていなかったが総合的に判断しPFAPA症候群と診断した。性別は男児が6例で女児が6例であった。明らかに扁桃炎の家族歴を有するのは5症例であった。周期性発熱以外の症状は全例に扁桃炎が認められ、7例に頸部リンパ節炎、3例に口内炎が認められた。治療内容としてはプレドニゾロンを使用したものが5例、シメチジンを使用したものが6例、最終的に扁桃摘出術を施行したものが6例であった(表2)。

表1：PFAPA症候群12症例

| 症例 | 性別 | 発症年齢(歳) | 診察時年齢(歳) | 家族歴         | 扁桃炎 | 頸部リンパ節炎 | 口内炎 |
|----|----|---------|----------|-------------|-----|---------|-----|
| 1  | M  | 11      | 11       | -<br>(父・叔父) | +   | +       | -   |
| 2  | M  | 1       | 2        | 不明          | +   | -       | -   |
| 3  | F  | 1       | 1        | -           | +   | +       | +   |
| 4  | M  | 4       | 5        | -           | +   | +       | -   |
| 5  | M  | 1       | 2        | -           | +   | +       | -   |
| 6  | M  | 3       | 3        | +<br>(兄弟)   | +   | -       | +   |
| 7  | F  | 1       | 4        | 不明          | +   | +       | -   |
| 8  | F  | 11      | 11       | -           | +   | -       | +   |
| 9  | M  | 3       | 3        | +<br>(兄弟)   | +   | -       | -   |
| 10 | F  | 5       | 5        | -           | +   | +       | -   |
| 11 | F  | 8       | 8        | +<br>(兄弟)   | +   | -       | -   |
| 12 | F  | 5       | 5        | +<br>(兄弟)   | +   | +       | -   |

プレドニゾロンの投与を受けた5例は、全例で速やかに解熱は得られたが、5例中4例に再発を認め、間欠期の延長も認められなかった。シメチジンは12例中6例に投与され、6例中3例に間欠期の延長を認めた。扁桃摘出術に関しては12例中6例で施行された。6例中3例はプレドニゾロンもしくはシメチジン投与でも周期性発熱が軽快せず扁桃摘出術を施行されたが、3例は保存的治療を行わず施行されていた。6例とも再発は認められていない。(表2)

表2：PFAPA症候群症例12例(治療)

| 症例 | 診断後観察期間 | プレドニゾロン |         | シメチジン |                | 扁桃摘出術 |      |
|----|---------|---------|---------|-------|----------------|-------|------|
|    |         | 投与年齢    | 効果      | 投与年齢  | 効果             | 投与年齢  | 効果   |
| 1  | 3ヶ月     | 11      | 再発なし    | -     | -              | -     | -    |
| 2  | 15ヶ月    | 2       | 1ヶ月で再発  | 3     | 2ヶ月で再発間欠期は延長   | -     | -    |
| 3  | 27ヶ月    | -       | -       | 2     | 4週間おきに再発       | -     | -    |
| 4  | 2ヶ月     | -       | -       | -     | -              | 5     | 再発なし |
| 5  | 12ヶ月    | 3       | 2ヶ月で再発  | 3     | 2ヶ月おきに再発間欠期は延長 | 4     | 再発なし |
| 6  | 2ヶ月     | -       | -       | -     | -              | 3     | 再発なし |
| 7  | 16ヶ月    | -       | -       | 5     | 2週間おきに再発       | -     | -    |
| 8  | 20ヶ月    | 8       | 2週間で再発  | -     | -              | 9     | 再発なし |
| 9  | 13ヶ月    | 2       | 2ヶ月後に再発 | -     | -              | 33    | 再発なし |
| 10 | 4ヶ月     | -       | -       | 5     | 1ヶ月で再発         | -     | -    |
| 11 | 3ヶ月     | -       | -       | -     | -              | 8     | 再発なし |
| 12 | 6ヶ月     | -       | -       | 4     | 4週間おきに再発間欠期は延長 | -     | -    |

### 考察

PFAPA症候群とは、周期性発熱、アフタ性口内炎、咽頭炎、頸部リンパ節炎を主症状とし、主に乳幼児期に発症する症候群であり<sup>1)</sup>、診断基準も確立されている。PFAPA症候群の病因や病態は現在不明で他の自己炎症性症候群に見られるような疾患遺伝子も同定されていない。扁桃炎の合併などは発症のトリガーに感染症が関与している可能性を示唆し時に溶連菌が検出される症例もあるが直接の関与は否定的で一般的に病原菌は検出されない<sup>3)</sup>。しかし、PFAPA症候群の45%に家族歴に反復性発熱を有し、そのうち約3分の1がPFAPA症候群であったという報告があること<sup>4)</sup>などから遺伝的素因の可能性も示唆される。しかし、当センターにおける症例では家族歴を明らかに有する症例は5症例に過ぎなかった。これに関しては症例数が12例と少ないことと詳細な問診ができていない影響も考えられる。

臨床症状では習慣性扁桃炎との鑑別が困難な場合があるが、両者との相違点としてはPFAPA症候群では発熱に周期性があり抗菌薬や解熱鎮痛薬が無効な点があげられる。すなわち習慣性扁桃炎では発熱発作は一定ではなく抗菌薬や解熱鎮痛薬が有効であるがPFAPA症候群では投薬後も数日間は38~40℃の発熱が持続し局所所見も解熱されるまでは改善しないことが多い<sup>3)</sup>。一方でPFAPA症候群の認知度はそこまで高くはなく、習慣性扁桃炎として治療されているPFAPA症候群の症例も少なくないと推測される。幼児期に数日間繰り返す発熱で発熱時に口内炎や扁桃炎、頸部リンパ節炎と診断される症例に関してはPFAPA症候群の可能性も考慮するべきであると考えられる。当センターでの12症例ではやはり全症例で抗生剤に対する反応は乏しく、保存的加療で経過観察され自然解熱を繰り返していた経過を有している。さらに全症例で扁桃炎は認められていることから扁桃炎を繰り返す症例に関してはやはりPFAPA症候群の可能性も考慮すべき

である。

治療法に関してであるがPFAPA症候群に対する特異的治療法はまだ確立されていない<sup>5)</sup>。本来予後良好な疾患であり徐々に発作間隔が伸び、随伴症状も軽微となり通常は4～8年程度で治癒すると考えられている。そのため発熱発作を抑制しQOLを保つのが治療の目的とされ<sup>3)</sup>、ステロイド薬、シメチジン、扁桃摘出術の有効性が報告されている。ステロイド薬については有熱期間の短縮に効果があるとされている。発熱発作初期にはプレドニゾン0.5～1 mg/kg×2/dayの内服が70～80%に有効とされる一方で有熱期間の短縮はあるものの発熱発作は完全には抑制されず、発熱以外の臨床症状は残存する症例もしばしば認められる<sup>3)</sup>。シメチジンに関しては1992年にFederらによって有効性が報告された<sup>6)</sup>。ヒスタミンH<sub>2</sub>レセプター拮抗剤としてのシメチジンの作用としてT細胞上のH<sub>2</sub>レセプター拮抗作用によるサプレッサーT細胞の抑制作用やNK細胞の活性化、あるいはマクロファージや単球からのIL-12やIFN- $\gamma$ の産生を増強するなどの免疫調節作用をもつことが示唆されているが、PFAPA症候群における作用は不明である。有効性は30%程度とされ<sup>7)</sup>、通常20～40mg/kg/day分2で予防投与として行われる。扁桃摘出術に関しては、ThomasやTasherらは高い有効性を報告する一方でLeongらはPFAPA症候群が自然軽快する傾向のある疾患であり手術治療のみが症状改善に寄与しているわけではないとし、PFAPA症候群における扁桃摘出術の効果は弱いと結論付けた<sup>8)</sup>。しかし、2009年にGaravelloらによって報告されたprospective randomized controlled trialでは、扁桃摘出術の高い有効性が認められた<sup>9)</sup>。当センターにても扁桃摘出術を施行した6例では再発は認められず経過しており扁桃摘出術が有効であったと考えられた。

当センターでの結果をふまれば、PFAPA症候群を疑った際にはシメチジン20mg/kg/day分2の内服により発熱発作を予防を開始し、発熱があればプレドニゾン1 mg/kg/doseの単回投与で発熱発作を抑える。それでも周期性発熱が持続する場合には扁桃摘出術を検討するのが望ましいと考えられ

る。

2006年以降の当院でのPFAPA症候群の症例について臨床的検討を行った。PFAPA症候群は病因が不明で特異的な治療法が確立していない疾患であるため、慎重に治療法を選択する必要があると考えられる一方で扁桃摘出術も治療の選択肢として重要であると考えられる。

## 文 献

- 1) Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR : syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. J Pediatr 110 : 43-46, 1987
- 2) Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM : Periodic fever syndrome in children. J Pediatr 135 : 15-21, 1999
- 3) 村田卓士, 岡本奈美, 清水俊男 : PFAPAの診断と治療. 日本臨床免疫 : 101-107 : 2007
- 4) Cochard M, Clet J, Le L, Pillet P, Onrubia X, Guéron T, Faouzi M, Hofer M : PFAPA syndrome is not a sporadic disease. Rheumatology 49 : 1984-1987, 2010
- 5) 村田卓士 : 自己炎症性疾患 - 発熱性疾患における認知. 医学のあゆみ : 1197-1202 : 2010
- 6) Feder HM Jr. : Cimetidine treatment for periodic fever associated with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. Pediatr Infect Dis J 11 (4) : 318-321, 1992
- 7) 武田広誠, 他 : シメチジンが奏効した高齢周期性発熱例. 耳鼻臨床97 : 69-72, 2004
- 8) Leong SC, Karkos PD, Apostolidou MT : Is there a role for the otolaryngologist in PFAPA syndrome ? A systematic review. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 70 : 1841-1845, 2006
- 9) Garavello W, Romagnoli M, Gaini RM : Effectiveness of adenotonsillectomy in PFAPA syndrome : a randomized study. J Pediatr 155 : 250-253, 2009

