症例報告

反復するアフタ性口内炎から PFAPA 症候群と診断した1例

有本 絵美子¹⁾ 岩井 聡一²⁾ 高橋 元²⁾
赤垣 俊輔³⁾ 由良 義明²⁾

抄録：PFAPA 症候群は乳幼児期から周期的に発熱、アフタ性口内炎、咽頭炎、頸部リンパ節炎を繰り返す症候群である。今回、反復するアフタ性口内炎から PFAPA 症候群と診断した症例を経験したので報告する。患者は13歳女子。繰り返す発熱、口内炎のため、本院受診。臨床経過、所見、検査結果から PFAPA 症候群と診断。セファランチンを経口投与したところ、症状の改善が認められ、PFAPA 症候群の治療に有用であった。

キーワード：PFAPA 症候群、アフタ性口内炎、セファランチン

緒言

Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA) 症候群は、乳幼児期に発症し周期性発熱、アフタ性口内炎、咽頭炎、頸部リンパ節炎の四主症状を繰り返す症候群として1987年 Marshall により初めて報告され¹⁾、当初は Marshall 症候群と呼ばれていた。その後1989年に periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis の頭文字から PFAPA 症候群と命名された²⁾。自己炎症性症候群に属するまれな疾患とされていたが³⁾、1999年 Thomas ら⁴⁾により122例の臨床例が報告され、診断基準も提唱されたことから、その後は小児科、耳鼻咽喉科領域からの報告例が増えている⁵⁻⁸⁾。しかし、口腔外科領域からの症例の報告はほとんどみられない⁹⁻¹¹⁾。今回、反復するアフタ性口内炎から PFAPA 症候群と診断した症例を経験したので報告し、文献的考察を加える。

症 例

患者：13歳、女子。

初診：2003年10月。

主訴：口唇、口腔内の疼痛。

既往歴：1996年に髄膜炎。

家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴：5歳頃より発熱と口内炎を繰り返し、小児科にて治療を受けていた。その後も同様の症状を繰り返していたが短期間で症状は消失していた。2003年7月には、38.7℃の発熱と口内炎の症状が強いため小児科を受診し

た。ヘルペス性歯肉口内炎の診断のもと、抗ヘルペス薬の点滴静注による治療を受けた。しかし、症状の改善はみられず、その後も同症状の出現と消退を繰り返すため、10月初旬に小児科より紹介されて本院を受診した。

現症：全身所見として、体格は中等度、栄養状態は良好。局所所見として、口唇は腫脹し潰瘍、出血、痂皮がみられた。頬粘膜、口蓋粘膜、咽頭粘膜にアフタ様潰瘍が多数存在し、強い接触痛を生じた（写真1）。両側の顎下リンパ節は小指頭大に腫脹し圧痛を認めた。

検査所見：血液検査では、白血球数7100/ μ l, CRP 0.15 mg/dl と正常範囲内で、ALP は481 IU/l (109～344) と上昇を認めた。赤沈は1時間値25mm (3～15) と亢進していた。C3 は175mg/dl (84～151) と上昇し、C4 は29mg/dl (17～40) であった。抗核抗体は陰性、RF は1 (0～20)、IgG は1910mg/dl (880～1800) と上昇していたが、IgA は485mg/dl (126～517)、IgM は232mg/dl (52～270) と正常範囲内であった。単純ヘルペスウイルス (HSV)/CF は4未満、HSV-2型/NT は4.0未満、HSV IgG/EIA は2.0未満、EB VCA IgG/FA は0.1 (陰性)、EB VCA IgM/FA は0.0 (陰性)、EB EBNA IgG/ELISA は0.1 (陰性)、サイトメガロウイルス IgG/EIA は2.0未満、サイトメガロウイルス IgM/EIA は0.23 (陰性) であった。

上部消化管内視鏡検査：咽頭ならびに食道粘膜に散在する潰瘍を認めた（写真2）。

臨床診断：難治性口内炎

処置および経過：口内炎に効果を示すセファランチンの経口投与を行うこととした。セファランチンを1日6mgを投与した。口唇潰瘍へは副腎皮質ホルモン軟膏塗布を行った。その結果、症状は次第に改善し、6日後には口腔内、咽頭部の潰瘍は完全に消失し、2週後に潰瘍はほぼ消失した。全身倦怠感も認められなくなった。セファランチ

¹⁾ 天理よろづ相談所病院歯科口腔外科（主任：由井俊平部長）

²⁾ 大阪大学大学院歯学研究科顎口腔病態制御学講座
口腔外科学第二教室（主任：由良義明教授）

³⁾ 市立豊中病院歯科口腔外科（主任：高瀬俊幸部長）
〔受付：2010年10月19日、受理：2010年12月8日〕

写真 1 初診時の口腔所見

(A) 下唇粘膜は発赤し全体に腫脹しており、中央部にびらん・潰瘍を認めた。
 (B) 軟口蓋から咽頭部にかけて潰瘍（矢印）を認めた。

写真 2 上部消化管内視鏡所見

(A) 咽頭部潰瘍（矢印），(B) 咽頭から喉頭の潰瘍（矢印），(C) 食道の潰瘍（矢印）

ン服用1か月後の口唇と口蓋粘膜では潰瘍はみられなかった（写真3）。2004年3月にIgDを含め血中の免疫グロブリンを測定したところ、IgG 1579mg/dl, IgA 377mg/dl, IgD 7.9mg/dl（13.0以下）であり、IgD値の上昇はみられなかった。セファランチンを中止すると口唇、口蓋粘膜の潰瘍が再燃したが、再発を生じても服用を開始すると症状は軽度で、口腔病変は早期に治癒した。小児期からの発熱、口内炎、全身倦怠感の周期的な発現、症状発現以外の時期の行動は活発で、発育にも異常を認めなかったことから、PFAPA症候群と診断した。

考 察

PFAPA症候群について文献の検索を行うと、わが国では2001年からPFAPA症候群の記述がみられはじめ、2010年までに28件の論文発表がある。そのうち17件は

解説であり、実際の症例数はまだ少ない。小児科からの報告が最も多く、耳鼻咽喉科、内科からも報告されている。口腔外科領域からの論文はみられない。欧米の口腔外科領域の雑誌では、2006年、2008年に口腔アフタ様病変を伴う症候群として紹介されている⁹⁻¹¹⁾。ただ、実際に口腔外科で診断し治療したとする例はほとんどない。

PFAPAの発症頻度は不明である。人種差があり、地中海沿岸中近東、ヨーロッパ、米国の白人からの報告が多い。米国の黒人、ヒスパニックからの報告は比較的少ない。遺伝性はみられず、家族性の発生はないとされている。発症年齢はほとんどが5歳以下で、成人の発症はまれである⁴⁾。季節性はない。病因は不明で、同じ自己炎症性症候群に属する家族性地中海熱におけるMEFV遺伝子のような遺伝子変異も認めない。扁桃炎の合併は発症の誘因とされるが、溶連菌など特定の菌の関与は否定的で、通常

写真 3 セファランチン服用1か月後の口腔所見

(A) 口唇の発赤、びらん・潰瘍は消失した。(B) 口蓋ならびに咽頭部の潰瘍はみられなかった。

病原性微生物は検出されない。サイトカインの異常では発熱期に IL-6, IFN- γ , IL-1 β , IL-12 の上昇があり, 間歇期にも高値がみられる。IL-4 は低下し, IL-2, IL-10 は正常とされている。

症状では, 39℃ から 40℃ 以上の発熱発作が突然出現し, 通常 3 ~ 6 日続く。間歇期は全く症状がなく, 活動も正常で, 3 ~ 8 週間ごとに同様の症状を繰り返す。発熱はおもに午後から夕刻にかけて起こるとされている。散発あるいは多発する口腔内アフタ病変は 50 ~ 70% でみられ, 発熱前から発作の最後まで続く症状である。頸部リンパ節炎は左右対称性で圧痛があり, 非化膿性で, 60% 程度でみられる。咽頭炎の発現は 60 ~ 90% とされている。これらは発症当初は全ての症状が認められなくても, 経年的に全てを示す症例が増えるとされている。解熱とともに症状も消失するが, 解熱後も残存する例もある。その他の随伴症状として, 扁桃炎, 倦怠感, 中枢神経症状がある。発熱発作期には多くに悪寒, 食欲不振などがある。頭痛を呈することがしばしばみられるが, 重篤な中枢神経症状はまれである。その他頻度は低いが, 関節痛, 腹痛, 下痢, 咳, 血尿, 発疹などの症状がみられる。

診断に特異的な臨床検査所見はなく, Thomas ら⁴⁾ が提唱する PFAPA の診断基準 (表 1) では周期的な発熱, アフタ性口内炎, 咽頭炎, 頸部リンパ節の腫脹の四徴候を確認することと, 口腔顔面に症状を表す他の自己炎症性症候群 (表 2) の除外が必要である。周期性好中球減少症では発熱発作時にアフタ性口内炎をしばしばみるが, 好中球は減少する。高 IgD 症候群では血清中の IgD 値が高値となる。PFAPA と比較して 1 歳以下の低年齢で発症し罹患期間も長い。家族性地中海熱の場合, アフタはみられるが, 遺伝性, 家族性に発症し, 罹患期間も長期に及ぶ。MEFV 遺伝子に変異があり, 治療ではコルヒチンに反応

表 1 Thomas らの PFAPA の診断基準⁴⁾

1. 5 歳までに発症し, 周期的に発熱を繰り返す
2. 上気道炎症症状を欠き, 次のうちの少なくとも 1 つの臨床所見を有する
 - 1) アフタ性口内炎
 - 2) 頸部リンパ節炎
 - 3) 咽頭炎
3. 周期的好中球減少症を除外できる
4. 間歇期には全く症状を示さない
5. 成長ならびに精神運動発達は正常である

する。ヘブライ熱は幼少期の発症はまれで, 発熱は非周期的で, アイルランド人に多い。若年性特発性関節炎では関節症状が高頻度で重篤である。また, 感染症で重要な鑑別診断は, HSV, EB ウイルスによる感染症である。さらに, アフタを頻発するベーチェット病, 発熱を伴う習慣性扁桃腺炎との鑑別が必要である。

Thomas ら⁴⁾ の診断基準では, 最初の項目で 5 歳までに発症するとしているが, Padeh ら⁵⁾ は症状の発現は生後 6 か月から 7 歳で, 平均は 4.2 歳とし, 診断基準に年齢的な制限を設けていない。実際, Marque ら¹²⁾ は 22 歳の男性症例を報告している。本症例では当科初診が 13 歳で年齢的には高かったが, 小児期には近医で間歇的に発熱や口内炎で治療を受けており, 5 歳ころに発症したと思われる。今回は発熱の程度も強く, 口内炎も症状が強かったため, 口腔外科を紹介されることとなった。他の自己炎症性症候群との比較では, 家族性発症はみられず, 血液検査でも IgD 値は上昇していなかった。そのため, 家族性地中海熱と高 IgD 症候群は除外された。若年性特発性関節炎のような関節症状はなく, 好中球数は変動せず, 周期性好中球減少症とも違っていた。鑑別診断上重要な感染症であるへ

表 2 PFAPA と他の自己炎症性症候群との鑑別⁷⁾

	PFAPA	FMF	高 IgD 症候群	若年性特発性 関節炎	周期性好中球 減少症	ヘブライ熱
5 歳以下の発症	多い	まれ	多い	多い	多い	まれ
発熱期間	4 日	2 日	4 日	30 日以上	3 日	数日～数週
発熱間隔	2～8 週	非周期的	非周期的	連日	18～24 日	非周期的
関連症状	アフタ性口内炎 咽頭炎 扁桃炎	有痛性胸膜炎 有痛性腹膜炎	関節痛 腹痛 下痢 脾腫 発疹	発疹 全身性リンパ節 腫脹 関節炎	咽頭炎 アフタ性口内炎 細菌性全身感染症	発疹 筋痛 関節炎
人種／地域性	なし	地中海	オランダ人	なし	なし	アイルランド人
特異的検査	なし	遺伝子解析	高 IgD 血症	周期性好中球減少	なし	
合併症	なし	アミロイドーシス	なし	対称性多関節炎	慢性歯肉炎 歯牙喪失 腹腔臓器の穿孔	なし

PFAPA: periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis, FMF: familial Mediterranean fever

ルペス性歯肉口内炎については、HSV に対する補体結合抗体価は陰性で、HSV-2 中和抗体 (NT) も陰性であり、小児科での抗ヘルペス薬アシクロビル投与で症状が改善しなかったことから、HSV の再発は否定された。EB ウイルス、サイトメガロウイルスの抗体価も陰性で、これらのウイルス感染の可能性は除外できる。ベーチェット病としてのアフタ以外の症状はなく、頸部リンパ節炎と咽頭炎を合併していることから慢性再発性アフタは除外された。今回、PFAPA に特徴的な症状として頸部リンパ節炎、咽頭炎もみられたが、さらに食道粘膜にまで広がる潰瘍を内視鏡検査で確認できた (写真 2)。Thomas ら⁴⁾ は多数の例を報告しているが、食道については言及していない。本症例の場合、発作時に内視鏡検査を行えたため、咽頭よりも下位に及ぶ消化管病変を把握できたものと考ええる。間歇期には症状はなく、成長も正常で精神運動発達にも異常は認めなかった。このような経過、血液検査結果から PFAPA 症候群と診断した。

PFAPA の治療で特異的なものではなく、治療法は確立されていない。これまで行われた治療法では、副腎皮質ホルモンの投与、シメチジンの投与、扁桃腺の摘出が有効とされている。非ステロイド性抗炎症薬 NSAIDs の効果は一過性である。副腎皮質ホルモン内服による著効例が多く、プレドニゾロン 1～2 mg で 12～24 時間以内に発熱発作は改善するとされている⁷⁾。しかし、発熱の反復を抑制することはできず、発熱発作の間隔が短縮する場合もある。シメチジンは制御性 T 細胞の抑制、NK 細胞活性化、マクロファージからの IL-12 放出促進などの免疫調整作用を持つとされ¹³⁾、PFAPA に対する有用性が報告されている。扁桃摘出は内科的に治療困難例で行われることがある。扁桃摘出術を受けた PFAPA 患者はすべて症状の改善をみたとする報告もある¹⁴⁾。ビスコクラウリン型アルカロイドであるセファランチンは好中球による活性酸素の産生を阻害することが知られており¹⁵⁾、放射線性の口内炎や白血球減少症に適応がある。本症例では、接触痛のため副腎皮質ホルモン軟膏を十分に塗布することができなかったが、セファランチン投与で症状は改善し、再発時にも服用を開始すると、より軽症で病変が短期間で消退することが分かった。

予後に関しては、他の自己炎症性症候群と比較して比較的良好であり、4～8 年で治癒するとされる。多くは発作の間隔が広がり、随伴症状も軽くなる。したがって、成長発育に障害を認めない。一方、まれに 17 年の長期例や再燃例も報告されている¹⁶⁾。発熱は認めないが、舌炎は持続した例も報告されている。PFAPA はいかに病状をコントロールするかが重要である。副腎皮質ホルモンの内服は有効とされるが、長期投与では副作用に配慮する必要がある。このような副作用を避けるうえでも、今回使用したセファランチンは有用な治療薬となる可能性がある。

結 語

われわれは、反復する口内炎を主訴に来院し PFAPA 症候群と診断した 1 例を経験したので報告した。発熱と口内炎を繰り返す小児の診断にあたっては、PFAPA 症候群を念頭におく必要がある。

なお、本論文の要旨は第 14 回日本口腔粘膜学会総会において発表した (2004 年 7 月、東京)。

引用文献

- 1) Marshall GS, Edwards KM, Butler J, et al: Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr* 110 : 43-46, 1987.
- 2) Marshall GS, Edwards KM and Lawton AR: PFAPA syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 8 : 658-659, 1989.
- 3) Scimeca PG, James-Herry AG and Weinblatt ME: Atypical PFAPA syndrome (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis) in a young girl with Fanconi anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 18 : 159-161, 1996.
- 4) Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, et al: Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 135 : 15-21, 1999.
- 5) Padeh S, Breznjak N, Zemer D, et al: Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatr* 135 : 98-101, 1999.
- 6) Berlucchi M, Meini A, Plebani A, et al: Update on treatment of Marshall's syndrome (PFAPA syndrome): report of five cases with review of the literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 112 : 365-369, 2003.
- 7) 村田卓士, 岡本奈美, 清水俊男, 他: PFAPA の診断と治療. *日本臨床免疫学会雑誌* 30 : 101-107, 2007.
- 8) Feder HM and Salazar JC: A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatr* 99 : 178-184, 2010.
- 9) Pinto A, Lindemeyer RG and Sollecito TP: The PFAPA syndrome in oral medicine: differential diagnosis and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 102 : 35-39, 2006.
- 10) Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, et al: Oral aphthous-like lesions, PFAPA syndrome: a review. *J Oral Pathol Med* 37 : 319-323, 2008.
- 11) Scully C, Hodgson T and Lachmann H: Auto-inflammatory syndromes and oral health. *Oral Dis* 14 : 690-699, 2008.
- 12) Marque M, Guillot B and Bessis D: Thalidomide for treatment of PFAPA syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 103 : 306-307, 2007.
- 13) Garavello W, Romagnoli M and Gaini RM: Effectiveness of adenotonsillectomy in PFAPA syndrome: a randomized study. *J Pediatr* 155 : 250-253, 2009.
- 14) Talpaz M, Medina JE, Patt YZ, et al: The immune restorative effect of cimetidine administration in vivo on the local graft-versus-host reaction of cancer patients. *Clin Immunol Immunopathol* 24 : 155-160, 1982.
- 15) Kogure K, Tsuchiya K, Abe K, et al: Direct radical scavenging by the bisbenzylisoquinoline alkaloid cepharanthine. *Biochim Biophys Acta* 1622 : 1-5, 2003.
- 16) Tasher D, Somekh E and Dalal I: PFAPA syndrome: new clinical aspects disclosed. *Arch Dis Child* 91 : 981-984, 2006.

別冊請求先: 有本絵美子 〒632-8552 奈良県天理市三島町
200 番地
天理よろづ相談所歯科口腔外科

A Case of PFAPA Syndrome Diagnosed from the Recurrent Aphthous Stomatitis

Emiko ARIMOTO¹⁾, Soichi IWAI²⁾, Gen TAKAHASHI²⁾,
Syunsuke AKAGAKI³⁾, and Yoshiaki YURA²⁾

¹⁾ *Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Tenri Hospital*
(Chief: Dr. Shunpei YUI)

²⁾ *Department of Oral and Maxillofacial Surgery II,
Osaka University Graduate School of Dentistry*
(Chief: Prof. Yoshiaki YURA)

³⁾ *Department of Oral and Maxillofacial Surgery,
Toyonaka Municipal Hospital*
(Chief: Dr. Toshiyuki TAKASE)

J. Jpn. Oral Muco. Membr., 16 : 69 ~ 74, 2010

Abstract : PFAPA syndrome is characterized by periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis in young children. We report a case diagnosed as PFAPA. A 13-year-old girl presented with fever, aphthous stomatitis many times. The diagnosis of PFAPA was made on the basis of history-taking, clinical findings and laboratory examinations. A bisbenzylisoquinoline alkaloid agent, cepharanthine, was found to be effective for the treatment of this patient.

Key words : PFAPA syndrome, aphthous stomatitis, cepharanthine

Reprint requests to Emiko ARIMOTO, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Tenri Hospital, 200, Mishimacho, Tenri-shi, Nara, 632-8552, Japan.

[Received October 19, 2010 : Accepted December 8, 2010]