特集：自己炎症疾患の新しい知見

総説

「PFAPA 症候群」

楠原 浩一

Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Adenitis Syndrome

Koichi KUSUHARA

Department of Pediatrics, University of Occupational and Environmental Health

(Received August 1, 2011)

summary

Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA) syndrome is a non-hereditary autoinflammatory disease, characterized by relatively regular recurrence of febrile episodes of 3–6 days duration, accompanied by aphthous stomatitis, pharyngitis/tonsillitis, and/or cervical adenitis. It is considered to be the most common periodic fever syndrome in Japan. Although no responsible gene is identified, some genetic factors may confer the predisposition toward this disorder. Important differential diagnosis includes hereditary periodic syndromes and cyclic neutropenia. Although its etiology is still to be elucidated, a recent study suggested an environmentally triggered activation of complement and IL-1 β /IL-18 during PFAPA syndrome flares, with induction of Th1-chemokines and subsequent retention of activated T cells in peripheral tissues. This study also demonstrated the possibility that IP-10/CXCL10 might serve as a potential biomarker to differentiate PFAPA syndrome from other periodic fever syndromes. Therapeutic strategy for PFAPA syndrome has not been well established. Recent advances in the understating of etiology and pathophysiology might lead to re-evaluation of recent therapeutic options and/or development of new treatment.

Key words——PFAPA; periodic fever; pathophysiology; diagnosis; treatment

抄 録

PFAPA 症候群 (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome) は、アフタ性口内炎、咽頭炎/扁桃炎、頸部リンパ節炎を主な随伴症状とする 3~6 日程度の発熱発作を比較的規則的に繰り返すことを特徴とする、非遺伝性の自己炎症疾患である。わが国では周期性発熱症候群の中で最も高頻度であると考えられている。本症には明らかな遺伝性はみとめられず、原因となる遺伝子も同定されていないが、何らかの遺伝的要因が発症に関与している可能性がある。鑑別診断として遺伝性周期性発熱症候群と周期性好中球減少症が重要である。病因はいまだ不明であるが、最近の研究結果から、環境因子により補体系と IL-1 β /IL-18 の活性化が誘発されて、同時に Th1 ケモカインの誘導とそれに引き続く活性化 T 細胞の末梢組織への集積がおこなわれていることが推定されている。また、IP-10/CXCL10 は他の周期性発熱症候群との鑑別に有用なバイオマーカーである可能性がある。治療法はまだ確立していないが、これまで不明であった病因、病態の解明が進んでおり、それに基づいて治療法の見直しや新規治療法の開発が進められていくものと考えられる。

I. はじめに

自己炎症疾患は、自然免疫の異常によって自己免疫や感染症の直接的な関与なしに全身性の炎症がおこる疾患の一群であり、(1)必ずしも規則的ではないが間欠的に発熱のエピソードを繰り返す遺伝性疾患である「遺伝性周期性発熱症候群」、(2)規則的に発熱のエピソードを繰り返す「狭義の周期性発熱症候

群」、(3)特発性発熱症候群（全身型若年性特発性関節炎、Behçet 病ほか）、化膿性疾患（PAPA 症候群、Majeed 症候群ほか）、肉芽腫性疾患（Blau 症候群、Crohn 病ほか）などの(1)(2)にあてはまらない炎症性疾患の 3 つに大きく分類される。PFAPA 症候群 (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome) は、この中で(2)に属する非遺伝性の自己炎症疾患であり、アフタ性口内炎、咽頭炎/扁桃炎、頸部リンパ節炎を主な随伴症状とする 3~6 日程度の発熱発作を比較的規則的に繰り返す

ことを特徴とする。わが国では周期性発熱症候群の中で最も高頻度であると考えられている。本稿では、本症の臨床的事項と最近少しずつ解明されてきた病因、病態生理について概説する。

II. 歴 史

1987年, Marshallらにより“Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis”として12症例が初めて報告された¹⁾。これらの患者は、米国南部諸州の出身であったが、その後、他の州や国からも同様の患者が報告され、1989年に現在の病名が提唱された²⁾。本邦では、2001年以降に症例報告がみられるようになった³⁾。患者数は周期性発熱症候群の中では最も多いと考えられる。

III. 遺伝性、人種差

遺伝性周期性発熱症候群と異なり、本症には明らかな遺伝性はみとめられず、原因となる遺伝子も同定されていない。しかし、同胞例の報告や^{4~6)}、家族歴を有する症例が多いとの報告⁷⁾もあることから、何らかの遺伝的要因が発症に関与している可能性がある。人種では、白人と比較して黒人、ヒスパニック系で少ないとの報告がある⁸⁾。

IV. 臨 床 像

1. 発症年齢

幼児期が多く、米国におけるThomasらの82例の集計では、平均2.8歳である⁸⁾。同じく米国でのFederらの105例の集計⁹⁾では、83%が5歳までに発症していた。なお、後述する診断基準の1つに「5歳までに発症」が含まれているが、最近では成人発症例も含め発症が遅い例の報告もあり^{10,11)}、この基準は見直しが必要である可能性がある。

2. 発熱

39°C以上の発熱が3~6日程度続くエピソードを3~8週間周期で規則的に繰り返すのが典型的である。発熱周期の規則性が明確であるのが本症の特徴であり、clockwork periodicityと表現される(図1)。

3. 随伴症状

三大随伴症状であるアフタ性口内炎、咽頭炎/扁桃炎、頸部リンパ節腫脹は必ずしも全て揃うわけではなく、各発熱発作時にいずれかの症状がみられる。

1) アフタ性口内炎

紅暈を伴う浅いアフタ性口内炎であり、頬部粘膜や歯肉、舌などにできることが多い(図2)。単発性または散発性のことが多く、数日~1週間以内に癒痕を残さず治癒する。疼痛は通常軽度である。本症の三大随伴症状の中では最も頻度が低く、Federらの集計では、全くみられない症例が62%を占めた⁹⁾。

2) 咽頭炎/扁桃炎

咽頭の発赤や口蓋扁桃の発赤、腫大がみられる。Federらの集計では、85%の頻度であった⁹⁾。扁桃炎は白苔を伴う滲出性扁桃炎であることが多い。白苔の細菌培養では有意菌は検出されず、A群溶血連鎖球菌やアデノウイルスの迅速抗原検査も陰性である。

摘出した扁桃やアデノイドの組織所見では、リンパ組織の増殖と濾胞性の免疫芽球の増殖、組織球の局所的な集簇、陰窩膿瘍などを伴う非特異的な慢性炎症がみられる¹²⁾。

3) 頸部リンパ節腫脹

頸部のリンパ節が圧痛を伴って腫脹する。特に下顎角直下のリンパ節が腫れやすい。両側性であるが、腫大や圧痛の程度には左右差がみられることも

図1 自験例における発熱の経過

図2 自験例でみられた口内炎

多い。Feder らの集計では、62%でみられた⁹⁾。

4) その他の随伴症状

頭痛、腹痛、嘔吐、関節痛、倦怠感、咳嗽、血尿などがみられることがある。これらの症状が発熱に先行してみられる症例もある。

5) 検査所見

好中球増多を伴う白血球増多がみられるが、遺伝性周期性発熱症候群の発熱発作と比較して程度が軽い傾向がある。赤沈亢進、CRP 上昇、血清アミロイド A (SAA) 上昇などの炎症反応がみられる。これらの異常は発作間欠期には正常化する。発作時には、炎症性サイトカインである TNF- α 、IFN- γ 、IL-6 が高値を示す。

V. 病因、病態生理

病因不明であり、これまで抑制性 T 細胞や好中球、組織球の異常などが推定され、また感染などの合併症を伴わない周期性好中球減少症の発作との類似性も指摘されていた¹³⁾。

Stojanov らは、PFAPA 症候群患者の血清サイトカインを測定し、発熱発作時には、発作間欠期および正常対照と比較して血清 IL-6、IFN- γ が、また正常対照と比較して IL-1 β 、TNF- α 、IL-12p70 がそれぞれ有意に上昇していること、発作間欠期にも正常対照と比較して IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IL-12p70 が有意に高いことを報告した¹⁴⁾。一方、血清 IL-4 は本症患者で常に正常対照より低値であった。このように、発作間欠期であっても炎症性サイトカインが活性化し、かつ抗炎症サイトカインが抑制されていることから、本症における免疫応答制御の異常の可能性を指摘している。

図3 PFAPA 症候群の病態メカニズム (仮説)¹⁶⁾

Brown らは、本症の発熱後は、IFN- γ 誘導性のケモカインである IP-10/CXCL10 が上昇するのに対して、T 細胞関連サイトカインである IL-7 と IL-17 が発作間欠期、発熱発作時ともに抑制されていることを報告した¹⁵⁾。

最近、米国 NIH の Daniel Kastner らのグループが、システム生物学を用いたアプローチにより、本症が自然免疫と Th1 細胞の活性化による疾患であることを報告した¹⁶⁾。まず、末梢血全血細胞の遺伝子発現ファイルを解析したところ、PFAPA 症候群の発熱発作時には、発作間欠期、正常対照、遺伝性周期性発熱症候群の発熱発作と比較して、補体関連遺伝子 (*CIQB*, *C2*, *SERPING1*)、IL-1 関連遺伝子 (*IL1B*, *IL1RN*, *CASP1*, *IL18BAP*)、IFN- γ により誘導される遺伝子 (*AIM2*, *IP10/CXCL10*) の発現が亢進していた。一方、T 細胞に関連した遺伝子 (*CD3*, *CD88*) の発現は低下していた。蛋白レベルでは、PFAPA 症候群の発熱発作は、活性化 T 細胞と関連するケモカイン (IP-10/CXCL10, MIG/CXCL9)、G-CSF、炎症性サイトカイン (IL-18, IL-6) の有意な血清濃度上昇を伴っていた。さらに、PFAPA の発熱発作では、相対的なリンパ球減少がみられ、活性化 CD4⁺/CD25⁺T リンパ球数は血清 IP-10/CXCL10 濃度と逆相関しているのに対して、CD4⁺/HLA-DR⁺T リンパ球数は制御機能を持つ IL-1 receptor antagonist の濃度と正の相関を示した。これらの結果から、著者らは PFAPA の発熱発作では、何らかの環境因子により補体系と IL-1 β /IL-18 の活性化が誘発されており、同時に Th1 ケモカインの誘導とそれに引き続く活性化 T 細胞の末梢組織への集積がおこっていることが示唆されると考察している (図 3)。また、IP-10/

CXCL10 は他の周期性発熱症候群との鑑別に有用なバイオマーカーである可能性を指摘している。

VI. 鑑別診断

主に、家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever, FMF), TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS), 高 IgD 症候群 (hyper-IgD syndrome, HIDS) などの遺伝性周期性発熱症候群との鑑別が問題になる。イタリアの Gattorno らは、PFAPA 症候群の診断基準を満たす 210 症例の遺伝子解析を行い、うち 43 例が遺伝性周期性発熱症候群と診断され (FMF 7 例, TRAPS 3 例, HIDS 33 例), さらに 37 例が浸透率の低い変異やヘテロ変異などの不完全な遺伝子型を有していたと報告した¹¹⁾。逆に、HIDS 患者の 83%, TRAPS 患者の 57%, FMF 患者の 8% が PFAPA の診断基準を満たしたとの報告がある¹⁷⁾。これは、現在用いられている PFAPA 症候群の診断基準の特異性が低いことを示している。

このほか、規則的な発熱の反復という点で周期性好中球減少症、また、口内炎を伴うという点で Behçet 病との鑑別も必要となる。

1. FMF

FMF は、典型的には半日～3 日間の発熱に漿膜炎による腹痛や胸痛を伴う発作を繰り返す遺伝性周期性発熱症候群であり、*MEFV* のホモ変異または複合ヘテロ変異が原因である。PFAPA とはかなり臨床像が異なるが、鑑別が困難な例がある。FMF の中で特に問題となるのは、exon 3 variants¹⁸⁾ である。これは、*MEFV* の同一アレルの exon 3 に P369S, R408Q 変異をヘテロで有する FMF の亜型であり、通常の FMF よりも発熱期間が長く (通常 1～2 週間)、激しい腹痛や胸痛を伴うことが少ないのが特徴である。したがって、FMF 典型例よりも PFAPA 症候群と臨床的に重なる部分が大きく、鑑別疾患の 1 つとして重要である。

Dagan らは、PFAPA 症候群の診断基準を満たすイスラエルの 56 症例を解析し、うち 16 例 (28.1%) に *MEFV* のヘテロ変異を見出したが、これらの症例と変異のない症例との間に臨床的な差は認められなかったと報告した¹⁹⁾。

2. TRAPS

TNF receptor 1 をコードする *TNFRSF1A* のヘテ

ロ変異によっておこる TRAPS は、典型的には 1 週間以上の発熱がみられ PFAPA より発熱期間が長い、鑑別が必要な場合がある。Saulsbury らは、PFAPA 様の発熱発作を反復し、成人後に TRAPS と診断された症例を報告した²⁰⁾。

3. HIDS

本邦ではこれまで 4 家系 6 症例が同定されているのみで極めて稀な疾患であるが、典型的な発熱期間は 3～7 日であり、PFAPA 症候群の発熱期間とほぼ一致する。また、PFAPA 症候群では、血清 IgD 高値をきたすことが稀ならずみられる。血清 IgD 高値は非特異的な現象であり、TRAPS などでもみられることがあるが、PFAPA 症候群が疑われる症例で IgD 高値が認められた場合には、末梢血単核球の mevalonate kinase (MVK) 活性の測定や本症の原因遺伝子である *MVK* の解析が必要である。HIDS は、PFAPA 症候群よりも発症年齢が低い傾向がある (通常 1 歳以下)。なお、HIDS でも IgD 高値を認めない症例がある。

4. 周期性好中球減少症

乳児期に発症し、21 日周期で末梢血から好中球が消失し、口内炎や二次感染の結果としての発熱をきたす疾患であり、好中球エラスターゼ 2 をコードする *ELA2* 遺伝子のヘテロ変異でおこる。本症は、PFAPA 症候群よりも発熱周期が短く、規則性がさらに厳密である。

5. Behçet 病

PFAPA 症候群では、本症でみられるような、深い口内炎、陰部潰瘍、眼科的異常、結節性紅斑様皮疹はみられない。また、本症では、周期性発熱が主要症状となることは少ない。

6. その他の周期性発熱を呈する疾患

遺伝性周期性発熱症候群では cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS), それ以外では、全身型若年性特発性関節炎、炎症性腸疾患、慢性活動性 EB ウイルス感染症、パルボウイルス B19 感染症、習慣性扁桃炎なども鑑別疾患に含まれる。

VII. 診断

本症の診断に有用な特異的検査所見はない。診断基準としては、表 1 に示した Thomas の診断基準⁸⁾

と Padeh の基準^{13,21)}があり、一般的には前者を用いて臨床診断が行われている。これらの診断基準は、上述したような疾患を鑑別する上で特異性が低いことが問題であり、他疾患の除外が重要となる。Gattorono らは、遺伝性周期性発熱症候群と PFAPA を鑑別するためのスコアリングシステムとして、図 4 のような Gaslini diagnostic score を提唱している¹⁷⁾。

VIII. 治 療

PFAPA 症候群の治療は確立していないが、これまでに以下のような治療が試みられている。

1. シメチジン

H2 ブロッカーであるシメチジンによる本症の発作予防は 1989 年に Feder らによって最初に報告さ

れた²²⁾。15～20 mg/kg/day 分 2～分 3 投与が用いられる。約 60% の患者で発熱発作の抑制に有効であるが、発作が完全に消失するのはその 1/3 程度であり、残りは、発作の間隔が開いたり、熱の高さや発熱期間が改善したりするなどの部分的な有効例である。Feder らの最近の報告では、150 mg 1 日 2 回を 6～12 か月間使用した 26 例のうち、7 例 (27%) で発熱発作がみられなくなっていた⁹⁾。本剤の作用機序は不明であるが、本剤の持つ、細胞障害性 T リンパ球 (CD8) の抑制などの免疫調節作用が関与している可能性が指摘されている⁹⁾。

後述するステロイド使用によるデメリットや、10 歳頃までにはほとんど自然治癒する本症に外科的治療を行うことの是非を考慮すると、シメチジンは依然、最初に試みる価値のある治療法と考えられる。

2. ステロイド

発作時にプレドニン (～1 mg/kg) を 1～2 回内服することにより発熱を頓挫させることができ、これは、本症の特徴でもあるとされる^{13,21)}。しかし、約 50% の症例で次の発作までの間隔が短縮することが報告されており、また次の発作が増強する例もある。繰り返し使用することにより、毎回 2 回以上の内服が必要となる例があり、これに発作間隔の短縮が重なると、ステロイドの長期使用による副作用も問題となりうる。発熱以外の症状にはすぐに効果がみられないことが多い²³⁾。

3. 扁桃摘出±アデノイド摘出

扁桃摘出/アデノイド摘出による発作予防効果は Abramson らによって最初に報告された²⁴⁾。作用機序は明確ではないが、扁桃やアデノイドが持つ抗原提示作用の除去が関与している可能性がある。扁桃摘出/アデノイド摘出とそれ以外の治療とを比較した randomized study は 2 つの報告がある。Renko らは、PFAPA 患者を手術群 (扁桃摘出のみ) 14 例と対照群 12 例に無作為に振り分け、6 か月観察した²⁵⁾。その結果、手術群では全例、対照群では半数の 6 例で発熱発作が消失し、その差は有意であった。Garavello らは、PFAPA 患者を手術群 (扁桃摘出+アデノイド摘出) 19 例と内科的治療群 20 例に無作為に振り分け、18 か月観察した²⁶⁾。その結果、手術群では 12 例 (63%)、内科的治療群では 1 例 (5%) に発熱発作の完全消失がみられ、その差は有意であった。また、完全消失しなかった手術群

表 1 PFAPA 症候群の診断基準

Thomas の診断基準 ⁸⁾
1) 規則的に反復する発熱が 5 歳以前に出現
2) 上気道感染症がなく、アフタ性口内炎、頸部リンパ炎、咽頭炎のうち少なくとも 1 つを伴って全身症状がみられる
3) 周期性好中球減少症の除外
4) エピソード間欠期は完全に症状を欠く
5) 成長、発達は正常
Padeh の診断基準 ^{13,21)}
1) 毎月の発熱～規則的に反復する発熱 年齢は問わない
2) アフタ性口内炎がみられることがある
3) 頸部リンパ炎
4) 滲出性扁桃炎があり咽頭培養陰性
5) エピソード間欠期は完全に症状を欠く
6) 副腎皮質ステロイド 1 回投与に迅速に反応

発症月齢

腹痛 (なし=0, 時々～頻繁=1, 常に=2)

アフタ性口内炎 (なし=0, 時々～頻繁=1, 常に=2)

胸痛 (なし=0, あり=1)

下痢 (なし=0, 時々=1, 頻繁=2, 常に=3)

家族歴 (なし=0, あり=1)

Diagnostic score =

$$-(0.067 \times \text{発症月齢}) + (1.494 \times \text{腹痛}) \\ -(1.504 \times \text{アフタ性口内炎}) + (1.958 \times \text{胸痛}) \\ + (0.901 \times \text{下痢}) + (1.503 \times \text{家族歴})$$

Diagnostic score $\geq 1.32 \rightarrow$ 遺伝性周期性発熱症候群を除外する必要性が高い

図 4 PFAPA と遺伝性自己炎症性疾患との鑑別スコア
—Gaslini diagnostic score—¹⁷⁾

でも内科的治療群と比較して、発熱エピソード数の有意の減少がみられた (0.7 ± 1.2 回 vs. 8.1 ± 3.9 回)

最近の 15 研究 149 例の治療成績のシステミックレビュー²⁷⁾では、全体の有効率が 83% (95% CI, 77–89%) と算出された。同じレビューで上記 2 研究のメタアナリシスも行われており、完全寛解の odds ratio は 13 (95% CI, 4–43; $P < 0.001$) であった。

このように、扁桃摘出/アデノイド摘出の有効性は確立されつつあるが、本症が自然治癒する疾患であることを考えると、全身麻酔、外科侵襲を伴う本治療法を選択するかどうかは慎重に判断する必要がある。なお、扁桃摘出にアデノイド摘出を併用すべきかどうかについては結論が得られていない。

4. コルヒチン

Tasher らは本症患者 9 例 (MEFV の複合ヘテロ接合 2 例を含む) にコルヒチン $0.5 \sim 1$ mg を 6~48 か月間投与し、予防効果を検討した結果、8 例で発熱間隔の有意な延長が認められたと報告している²⁸⁾。

5. Anakinra

上述の NIH の Kastner らのグループは、PFAPA 症候群の発熱発作の際に IL-1 β 経路が活性化しているという彼らのデータに基づいて、5 例の PFAPA 患者に組換え IL-1 β receptor antagonist である Anakinra を発熱発作の 2 日目に投与した¹⁶⁾。その結果、全例で著明な臨床効果が得られ、発熱と随伴症状が注射後数時間で消失した。2 例で 1 日後および 2 日後にそれぞれ発熱が再発したが、そのうち 1 例では Anakinra が再投与され、以後は速やかに解熱した。全例で、白血球数、CRP 濃度は 48 時間以内に、血清 IP-10/CXCL10 濃度は 24 時間以内に正常化した。これらの結果から、IL-1 の抑制は PFAPA の治療に有用である可能性が示唆されるが、費用や副作用の問題もあり、一般的な治療法として行うかどうかは今後議論されていくものと思われる。

IX. 予 後

本症の予後は良好で、後遺症の報告はなく、また、成長発達も正常である。多くの症例で、年齢とともに間隔が開き、ついには発作がみられなくなる。10 歳頃までには治癒することが多い。

X. 結 語

PFAPA 症候群について概説した。診断については、特に遺伝性周期性発熱症候群との鑑別が重要である。治療法はまだ確立していないが、これまで不明であった病因、病態生理の解明が進んでおり、それに基づいて治療法の見直しや新規治療法の開発が進められていくものと考えられる。

文 献

- 1) Marshall G. S., et al. : Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J. Pediatr.* **110** : 43–46, 1987.
- 2) Marshall G. S., Edwards K. M., Lawton A. R. : PFAPA syndrome. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **8** : 658–659, 1989.
- 3) Kawashima H., et al. : Highly suspected case of FAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis) syndrome. *Pediatr. Int.* **43** : 103–106, 2001.
- 4) Sampaio I. C., Rodrigo M. J., Monteiro Marques J. G. : Two siblings with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis (PFAPA) syndrome. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **28** : 254–255, 2009.
- 5) Valenzuela P. M., et al. : Syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) in siblings. *Clin. Rheumatol.* **28** : 1235–1237.
- 6) Adachi M., et al. : Familial cases of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *J. Pediatr.* **158** : 155–159, 2011.
- 7) Cocharde M., et al. : PFAPA syndrome is not a sporadic disease. *Rheumatology (Oxford)*. **49** : 1984–1987, 2010.
- 8) Thomas K. T., et al. : Periodic fever syndrome in children. *J. Pediatr.* **135** : 15–21, 1999.
- 9) Feder H. M., Salazar J. C. : A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatr.* **99** : 178–184, 2010.
- 10) Padeh S., Stoffman N., Berkun Y. et al. : Periodic fever accompanied by aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA syndrome) in adults. *Isr. Med. Assoc. J.* **10** : 358–360, 2008.
- 11) Gattorno M., et al. : Differentiating PFAPA syndrome from monogenic periodic fevers. *Pediatrics* **124** : e721–e728, 2009.

- 12) Peridis S. et al. : Surgical outcomes and histology findings after tonsillectomy in children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *Am. J. Otolaryngol.* **31** : 472–475, 2010.
- 13) Padeh S., Berkun Y. et al. : Auto-inflammatory fever syndromes. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* **33** : 585–623, 2007.
- 14) Stojanov S., et al. : Cytokine profile in PFAPA syndrome suggests continuous inflammation and reduced anti-inflammatory response. *Eur. Cytokine Netw.* **17** : 90–97, 2006.
- 15) Brown K. L., et al. : Profile of blood cells and inflammatory mediators in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA) syndrome. *B. M. C. Pediatr.* **10** : 65, 2010.
- 16) Stojanov S., et al. : Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) is a disorder of innate immunity and Th1 activation responsive to IL-1 blockade. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **108** : 7148–7153, 2011.
- 17) Gattorno M., et al. : A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children. *Arthritis Rheum.* **58** : 1823–1832, 2008.
- 18) Ryan J. G., et al. : Clinical features and functional significance of the P369S/R408Q variant in pyrin, the familial Mediterranean fever protein. *Ann. Rheum. Dis.* **69** : 1383–1388, 2010.
- 19) Dagan E., et al. : MEFV, TNF1rA, CARD15 and NLRP3 mutation analysis in PFAPA. *Rheumatol. Int.* **30** : 633–636, 2010.
- 20) Saulsbury F. T., Wispelwey B. : Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome in a young adult who had features of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis as a child. *J. Pediatr.* **146** : 283–285, 2005.
- 21) Padeh S., et al. : Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome : clinical characteristics and outcome. *J. Pediatr.* **135** : 98–101, 1999.
- 22) Feder H. M. Jr., Bialecki C. A. et al. : Periodic fever associated with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **8** : 186–187, 1989.
- 23) Caorsi R. et al. : Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome, *Curr. Opin. Rheumatol.* **22** : 579–584, 2010.
- 24) Abramson J. S., Givner L. B., Thompson J. N. : Possible role of tonsillectomy and adenoidectomy in children with recurrent fever and tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J.* **8** : 119–120, 1989.
- 25) Renko M. et al. : A randomized, controlled trial of tonsillectomy in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *J. Pediatr.* **151** : 289–292, 2007.
- 26) Garavello W., Romagnoli M., Gaini R. M. : Effectiveness of adenotonsillectomy in PFAPA syndrome : a randomized study. *J. Pediatr.* **155** : 250–253, 2009.
- 27) Garavello W. et al. : Tonsillectomy in children with periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *J. Pediatr.* **159** : 138–142, 2011.
- 278 Tasher D. et al. : Colchicine prophylaxis for frequent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis episodes. *Acta Paediatr.* **97** : 1090–1092, 2008.