症例報告

MEFV 遺伝子変異を有し大動脈・中枢神経病変を認めた特殊型ベーチェット病の一例

岡部 浩祐^{*1}, 和泉 泰衛^{*1}, 宮下 賜一郎^{*1}, 入野 健佑^{*1}, 川原 知瑛子^{*1}, 地内 友香^{*1},
野中 文陽^{*2}, 江口 勝美^{*2}, 川上 純^{*3}, 右田 清志^{*1}

An usual case of vasculo- and neuro-Behçet's disease with MEFV mutations

Kosuke OKABE^{*1}, Yasumori IZUMI^{*1}, Taiichiro MIYASHITA^{*1}, Kensuke IRINO^{*1}, Chieko KAWAHARA^{*1}, Yuka JIUCHI^{*1},
Fumiaki NONAKA^{*2}, Katsumi EGUCHI^{*2}, Atsushi KAWAKAMI^{*3} and Kiyoshi MIGITA^{*1}

^{*1}Department of Rheumatology and Clinical Research Center, NHO Nagasaki Medical Center

^{*2}Department of Rheumatology, Sasebo City General Hospital

^{*3}First Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine

(Accepted October 23, 2013)

summary

A 35-year-old man had a 2-year history of uveitis and arterial wall thickening of an aortic branching artery detected by magnetic resonance imaging. He was admitted to our hospital because of mental exaltation. He had been treated with a moderate dose of prednisolone (30 mg/ml) plus methotrexate (6 mg/week) under the diagnosis of Takayasu arteritis for 2 years. Neurological examinations and brain magnetic resonance imaging taken on admission showed no abnormal findings. Although cerebrospinal fluid showed four cells/mm³ and 45 mg/dl of protein, cerebrospinal fluid interleukin-6 levels were markedly elevated (65.4 pg/mL), suggesting the neuro-Behçet's disease. The diagnosis of coexistence of vasculo- and neuro-Behçet's disease was made because vascular lesions are considered as a complication of Behçet's disease. We performed DNA testing using direct sequencing of all exons of the MEFV gene because of the patient's history of periodic fever since 30 year-old. The E148Q/L110P compound heterozygous mutation was found. His neurological symptoms and periodic fever were well controlled after the administration of infliximab (5 mg/kg every 2-month interval). Although occurrence by chance cannot be ruled out, the unusual findings of this patient suggest that MEFV mutations have some etiopathogenic mechanisms of an atypical phenotype of Behçet's disease.

Key words——Behçet's disease; Familial Mediterranean fever; infliximab; MEFV gene

抄 録

症例は35歳男性。ぶどう膜炎、炎症所見、大動脈の主要分岐部の動脈壁の肥厚を認め、高安動脈炎の診断のもと、プレドニゾロン（40 mg/day）とメトトレキサート（6 mg/week）で治療が開始され症状の改善を認めていた。治療開始2年後に、躁症状などの精神症状が出現し、精査のため入院となった。神経学的所見、頭部MRI、脳血流シンチでは異常認めなかったが、髄液検査でIL-6の上昇（65.4 pg/ml）、血清IgDの増加を認め神経ベーチェット病が疑われた。血管病変の存在と併せて、特殊型ベーチェット病と診断し、インフリキシマブの投与を開始した。30歳時より周期性発熱の病歴がありMEFV遺伝子解析を行った所、エクソン2にE148Q/L110P複合ヘテロ変異を認めた。これら遺伝子異常が、本症例の非典型的なベーチェット病の病態に関与している可能性があり文献的考察をふまえ報告する。

^{*1} 独立行政法人国立病院機構長崎医療センター
リウマチ科、臨床研究センター

^{*2} 佐世保市立総合病院 リウマチ科

^{*3} 長崎大学医学部第一内科

諸 言

ベーチェット病は、口腔内アフタやブドウ膜炎などの好中球主体の炎症病態を特徴とする広義の自己炎症疾患である¹⁾。一方、家族性地中海熱は、最も有病率の高い遺伝性自己炎症疾患で *MEFV* 遺伝子が責任遺伝子として同定されている²⁾。近年、ベーチェット病に対する IL-1 阻害療法の有効性が報告されており³⁾、FMF 含めた遺伝性自己炎症疾患との治療の類似性から、両疾患に共通する炎症病態が示唆されている¹⁾。今回、*MEFV* 遺伝子変異を認め中枢神経系、血管系に病変を認めた特殊型ベーチェット病の 1 例を経験したので報告する。

症 例

症 例：35 歳男性

主 訴：性格変化

既往歴：特記事項なし

飲酒歴：なし

喫煙歴：15 本/day 15 年間

家族歴：特記事項なし

現病歴：20xx 年 6 月に右膝関節痛と微熱が出現した。同時に左上肢の易疲労感も自覚した。経過をみていたが同年 8 月に左眼の霧視、飛蚊症が出現した。近医眼科を受診し網膜病変はないものの、虹彩炎の所見を指摘された。全身性疾患の関与が疑われ当院を紹介受診し、精査目的に入院となった。造影 CT にて左鎖骨下動脈に閉塞を伴う動脈瘤を認め、

口内炎の既往もないことより、高安動脈炎の診断のもと、プレドニゾロン (40 mg/day) とメトトレキサート (6 mg/week) で治療が開始され、CRP、ESR は正常化し、ブドウ膜炎も改善し、外来加療中であった。治療開始から 2 年後より、多弁、気分高揚感が出現し、その後、症状が悪化し、多動、不眠、焦燥感、集中力低下などの精神症状が悪化し、慢性進行型神経ベーチェット病が疑われ、精査目的に入院となった。

現 症：身長 169.5 cm 体重 45.7 kg。左頸部に血管雑音を聴取、右橈骨動脈 100/55 mmHg、左橈骨動脈 77/45 mmHg と左右差を認める。脈拍 98/分、整 体温 36.6℃ 眼球結膜に貧血なし。眼瞼結膜に黄疸、充血認めず。酒さ様皮膚炎あり。口腔内アフタなし、咽頭発赤なし。心音・呼吸音に異常所見なし。腹部は平坦、軟、腫瘤を触知せず。陰部潰瘍、副睾丸炎なし。神経学的所見；意識清明、脳神経異常なし、運動系に異常認めず、四肢腱反射正常、病的反射 (-)、感覚障害 (-)、運動失調 (-)。

初診時の造影胸部 CT を示すが、左鎖骨下動脈起始部が拡張し動脈壁は肥厚している。その先端で閉塞がみられる (図 1)。

入院時施行した頭部 MRI では、くも膜嚢胞を認めるも、脳幹の萎縮ふくめ異常所見認めず (図 2)、脳血流シンチでも脳血流に異常を認めなかった (図 3)。入院時検査成績では、検血、生化学検査では異常認めず、血清学的検査でも自己抗体検出されなかったが、血清 IgD の増加を認めた。髄液検査で

図 1 初発症状出現時の造影胸部 CT 所見

左鎖骨下動脈起始部の動脈壁の肥厚、拡張を認め、拡張部末端で閉塞を認めた。

図2 入院時頭部MRI所見 (T2強調画像)
くも膜嚢胞を認めるが、脳幹部、小脳ふくめ脳実質に異常所見を認めない。

図3 入院時脳血液シンチ
脳幹部、小脳ふくめ脳血流低下を認めない。

は細胞数、蛋白濃度に異常を認めなかったが、IL-6が65.4 pg/mlと増加を認めた。HLA タイピングではA26, B51は認めなかった(表1)。

以上の結果より、当初は高安動脈炎と診断されフォローされていたが、精神症状と髄液IL-6濃度の上昇より慢性進行型の神経ベーチェットの診断が

疑われた。動脈の閉塞部位が大動脈から分岐した起始部ではなく、その末梢である点は、高安動脈炎よりも血管ベーチェット病を⁴⁾疑わせる所見であった。主症状として眼症状、皮膚症状を、副症状として血管病変、神経病変を認めることより、厚生労働省ベーチェット病診断基準において、不全型ベーチェット病の基準を満たし、特殊病型ベーチェット

表 1 入院時検査所見

Peripheral blood		Serological tests	
Red blood cells	394×10 ⁴ /μL	C-reactive protein	<0.30mg/dL (<0.30)
Hemoglobin	13.0g/dL	Erythrocyte sedimentation rate	6mm/hr (<15)
Hematocrit	39.4%	sIL-2R	671 U/ml (<466)
Plt	20.5×10 ⁴ /μL	IgG	1410mg/dL (850-1800)
White blood cells	7800/μL	IgA	286mg/dL (110-450)
Neutrophil	66.7%	IgM	85mg/dL (49-190)
Eosinophil	0.4%	IgD	41.0mg/dL (<10)
Monocyte	4.4%	C3	129mg/dL (70-120)
Lymphocyte	28.2%	C4	31mg/dL (15-24)
Baso	0.3%	ACE	8.5 IU/L (<21.4)
Blood chemistry		ANA	(-)
Total protein	7.5g/dL	Rheumatoid factor	(-) (<19)
Total bilirubin	0.6mg/dL	PR3-ANCA	(-) (<3.5 U/mL)
Albumin	3.7g/dL	MPO-ANCA	(-) <1.3 U/mL
Alanine transferase	18 IU/L (7-33)	HBs Ag	(-)
Aspartate aminotransferase	18 IU/L (5-30)	HCV Ab	(-)
Lactate dehydrogenase	161 IU/L (260-480)	HTLV-I Ab	<16 (PA)
Alkaline phosphatase	206 IU/L (80-250)	CSF (cerebrospinal fluid)	
Creatine Kinase	61 IU/L (45-163)	PH	7.4
Blood urea nitrogen	19.4mg/dL	Gravity	1.006
Cr	0.9mg/dL	Cell	9/3
Na	142mEq/L	Protein	30mg/dl
K	4.5mEq/L	Suger	57mg/dl
Cl	100mEq/L	Cl	128mEq/L
Urinalysis		IL-6	65.4pg/ml
normal		HLA typing	
		A	0201/1101
		B	3501/4002
		DR	0901/1501
		DQ	0303/0601

Abbreviation: ACE; angiotensin converting enzyme, HBsAg; hepatitis B virus surface antigen, HCV; hepatitis C virus, HTLV-I; human T-lymphotropic virus-I, MPO-ANCA; myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody, PR3-ANCA; proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibody, sIL-2R; soluble interleukin-2 receptor.

病と診断した。ステロイド、メトトレキサートは外来にてすでに導入されており、神経バッチェットに対し治療抵抗性があると考えられ、インフリキシマブの投与（5 mg/kg、2ヶ月間隔）を開始し、継続している。躁症状は退院時には改善を認めた。30歳時より1ヶ月に1回の頻度で周期性発熱（38℃以上の発熱が2～3日持続する）のエピソードがあり、インフォームドコンセントを得たのち、*MEFV* 遺伝子解析を行ったところ、L110P-E148Q 複合ヘテロ変異を認めた（図4）。コルヒチン投与も検討されたが、Familiar Mediterranean fever (FMF) に特徴的な漿膜炎、関節炎発作などの症状がないため、経過観察の方針とした。精神症状に関しては、インフリキシマブ投与前は、リチウム製剤で加療されていたが、インフリキシマブ開始後は、リチウム製剤中止後も、症状の再燃なく、外来通院中である。

図4 *MEFV* 遺伝子解析
exon2 に L110P/E148Q 複合ヘテロ変異を認める。

考 察

本症例は、ベーチェット病で高頻度にみられる再発性アフタ性、外陰部潰瘍を認めず HLA-B51, A26 などの遺伝的要因も認めず、当初、高安大動脈炎として治療が行われた。その後、精神症状が出現し、髄液 IL-6 の濃度上昇を認め、神経ベーチェット病が疑われた。血清 IgD の上昇も認め、血管病変の存在と併せて、特殊型ベーチェット病と診断した。本症例は神経ベーチェット病に矛盾しない検査所見を認めるもの、完全型ベーチェット病の診断基準を満たすにはいたらない。しかし神経ベーチェット病の症状が、全身所見に先行する症例や、全経過を通じて神経ベーチェット病以外の病態を認めない症例もある⁵⁾。本症例は、検査所見、血管系、中枢神経系の病変の存在を総合的に判断した結果、特殊型ベーチェットの診断は確実と考えられた。

ベーチェット病においては多彩な中枢神経病変がみられ、治療反応性と予後により、急性型神経ベーチェットと慢性進行型ベーチェット病に分けられる⁶⁾。急性型神経ベーチェットは発熱を伴う髄膜炎の型をとり、片麻痺や脳神経麻痺などさまざまな脳局所徴候を伴うことが多い。また一部の患者では、進行性の認知機能の低下などの精神神経症状が見られ、治療抵抗性で進行し、人格の荒廃をきたす慢性進行型ベーチェット病に移行する症例もみられる⁷⁾。これら症例では、髄液の細胞数・蛋白濃度は正常値であるにもかかわらず、髄液中の IL-6 が高値を示すのが特徴である⁸⁾。慢性進行型神経ベーチェット病患者に対して、インフリキシマブの投与により髄液中 IL-6 の低下と神経症状の進行阻止が報告されている⁹⁾。Al-Araji らは、神経ベーチェット病治療において、ステロイドによる初回治療を経て、メトトレキサートや、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチルなどの免疫抑制剤に耐性、あるいは活動性が高い症例に対する治療選択枝として、インフリキシマブを挙げている¹⁰⁾。Borhani らは、神経ベーチェット病の予後不良因子として多巣性病変・脊髄病変・再発・進行性経過・神経症状出現時の髄液細胞数の増加や蛋白上昇を挙げ、ハイリスク患者ではシクロホスファミド静注療法と、ステロイドが推奨されるとし、これらの治療に反応しない場合は、インフリキシマブを考慮すべきと提唱している¹¹⁾。神経ベーチェット病の急性型の初回発作はステロイドの大量療法で加療し、再燃をくりかえす症例、

髄液 IL-6 が 20 pg/ml 以上で、慢性進行型の病態が懸念される症例、あるいはステロイド、免疫抑制剤で寛解をえられない症例はインフリキシマブの適応を考慮すべきと考えられる。本症例は、ステロイド、メトトレキサート投与にもかかわらず精神症状の出現、髄液 IL-6 濃度の上昇を認め、インフリキシマブの投与を行った。最近、Rokutanda らは大動脈病変を認める血管ベーチェット病患者 2 名において、インフリキシマブの投与にて、臨床症状の改善を認めたことを報告している¹²⁾。今後、本症例において、インフリキシマブの投与により精神症状、血管病変の改善がみられるか、長期間の慎重な経過観察と評価が必要である。

ベーチェット病は口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍、皮膚症状、外陰部潰瘍を主症状とする炎症性疾患で、HLA-B51 A26 との関連が示唆されている。一方、疾患特異的自己抗体は検出されず、主要病態は好中球機能亢進に起因する臓器病変であり、広義の自己炎症疾患に分類される¹³⁾。国内外の大規模ゲノム解析から、ベーチェット病の疾患感受性遺伝子として、HLA-B51, A26 に加え Th17 細胞に関連がある IL-10, IL-23R 遺伝子が疾患感受性遺伝子として同定された¹⁴⁾。さらに、自然免疫系に関する遺伝子も候補遺伝子と考えられており、この中には MEFV 遺伝子も含まれている¹⁵⁾。

家族性地中海熱 (FMF) は、MEFV 遺伝子を原因遺伝子とする最も有病率の高い遺伝性自己炎症疾患である²⁾。以前より MEFV 遺伝子変異が、ベーチェット病、炎症性腸疾患などの炎症疾患の病像を修飾する可能性が報告されている^{16~18)}。MEFV 遺伝子変異を認めた FMF とベーチェット病の合併例も報告されており、MEFV 遺伝子変異とベーチェット病における自己炎症疾患の病態との関連性が示唆されている¹⁹⁾。また MEFV 遺伝子変異を有する症例の末梢血単核球では、ベーチェット病の病態形成に重要なサイトカインである IL-1 β の発現の亢進も確認されている²⁰⁾。本症例は、周期性の発熱のみで FMF の診断基準を満たしておらず、FMF とベーチェット病の合併例とは診断できなかった。一方、MEFV 遺伝子変異が、結節性多発動脈炎、Henoch-Schönlein purpura (HSP) などの血管炎症候群の発症に関与しているとの報告がある^{21, 22)}。さらに MEFV 遺伝子変異を認めるベーチェット病症例では血管病変を合併しやすいという報告もみられる²³⁾。MEFV エクソン 2 にみられる E148Q については病

因関連変異か、遺伝子多型 (polymorphism) なのか議論のあるところであるが、浸透率は低いものの、FMF は発症に関わる遺伝子変異と考えられている²⁴⁾。E148Q 変異の頻度が、ベーチェット病に高率にみられるかについては、賛否両論あるが²⁵⁻²⁷⁾、いずれの解析も十分なサンプルサイズとはいえない。Tasliyurt らは、ベーチェット病 207 名、健常人 200 名において E148Q の頻度を、トルコ人を対象に解析した所、E148Q の保有率はベーチェット病で 14.49%、健常人で 4.50% と有意に高率であることを、最近、報告している²⁸⁾。しかしエクソン 10 ふくめた MEFV すべての遺伝子多型の有無と、ベーチェット病の血管病変の頻度との関連は認めていない²⁸⁾。E148Q 変異と、本症例にみられた血管病変、神経病変の関連については不明であるが、MEFV 遺伝子異常が、ベーチェット病の病態形成に関与している可能性は否定できず^{29, 30)}、今後、多数例での検討が望まれた。

おわりに

中枢神経症状、血管病変を認めた特殊型ベーチェット病の 1 例を経験した。本症例でみられた MEFV 遺伝子変異が特殊型ベーチェット病の病態に関与している可能性が考えられた。今後の症例の集積、多数例での検討が必要と考えられた。

文 献

- 1) 石ヶ坪良明, 寒川 整: 自己炎症疾患としてベーチェット病. 日本臨床免疫学会会誌. **34**: 408-419, 2011.
- 2) El-Shanti, H., et al.: Familial mediterranean fever in Arabs. *Lancet*. **367**: 1016-1024, 2006.
- 3) Gül, A., et al.: Interleukin-1 β -regulating antibody XOMA 052 (gevokizumab) in the treatment of acute exacerbations of resistant uveitis of Behçet's disease: an open-label pilot study. *Ann Rheum Dis*. **71**: 563-566, 2012.
- 4) Ko, G.Y., et al.: The vascular manifestations of Behçet's disease: angiographic and CT findings. *Br J Radiol*. **73**: 1270-1274, 2000.
- 5) Akman-Demir, G., et al.: Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behçet Study Group. *Brain*. **122**: 2171-2182, 1999.
- 6) 広畑俊成: 神経 Behçet 病の臨床. 医学のあゆみ. **215**: 61-66, 2005.
- 7) Hirohata, S., et al.: Clinical characteristics of neuro-Behçet's disease in Japan: a multicenter retrospective analysis. *Mod Rheumatol*. **22**: 405-413, 2012.
- 8) Hirohata, S., Kikuchi, H.: Behçet's disease. *Arthritis Res Ther*. **5**: 139-146, 2003.
- 9) Kikuchi, H., et al.: Effect of infliximab in progressive neuro-Behçet's syndrome. *J Neurol Sci*. **272**: 99-105, 2008.
- 10) Al-Araji, A., Kidd, D.P.: Neuro-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. *Lancet Neurol*. **8**: 192-204, 2009.
- 11) Borhani Haghighi, A.: Treatment of neuro-Behçet's disease: an update. *Expert Rev Neurother*. **9**: 565-574, 2009.
- 12) Rokutanda, R., et al.: Infliximab for Behçet disease with aortic involvement: two novel case reports without concurrent use of immunosuppressive agents or corticosteroids. *Mod Rheumatol*. **23**: 412-413, 2013.
- 13) Gül, A.: Behçet's disease as an autoinflammatory disorder. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. **4**: 81-83, 2005.
- 14) Kirino, Y., et al.: Genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behçet's disease and epistasis between HLA-B*51 and ERAP1. *Nat Genet*. **45**: 202-207, 2013.
- 15) Kirino, Y., et al.: Targeted resequencing implicates the familial Mediterranean fever gene MEFV and the toll-like receptor 4 gene TLR4 in Behçet disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. **110**: 8134-8139, 2013.
- 16) Birlik, M., et al.: Coexistence of familial Mediterranean fever with sacroiliitis and Behçet's disease: a rare occurrence. *Clin Rheumatol*. **17**: 397-399, 1998.
- 17) Rabinovich, E., et al.: Common FMF alleles may predispose to development of Behçet's disease with increased risk for venous thrombosis. *Scand J Rheumatol*. **36**: 48-52, 2007.
- 18) Akyuz, F., et al.: Association of the MEFV gene variations with inflammatory bowel disease in Turkey. *J Clin Gastroenterol*. **47**: e23-27, 2013.
- 19) Imirzalioglu, N., et al.: MEFV gene is a probable susceptibility gene for Behçet's disease. *Scand J Rheumatol*. **34**: 56-58, 2005.
- 20) Omenetti, A., et al.: Increased NLRP3-dependent interleukin 1 β secretion in patients with familial Mediterranean fever: correlation with MEFV genotype. *Ann Rheum Dis*. 2013. [Epub ahead of print]
- 21) Girisgen, I., et al.: Polyarteritis nodosa and Henoch-Schönlein purpura nephritis in a child with familial

- Mediterranean fever: a case report. *Rheumatol Int.* **32**: 529–533, 2012.
- 22) Aksu, K., Keser, G.: Coexistence of vasculitides with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* **31**: 1263–1274, 2011.
- 23) Atagunduz, P., et al.: MEFV mutations are increased in Behçet's disease (BD) and are associated with vascular involvement. *Clin Exp Rheumatol.* **21**: S35–37, 2003.
- 24) Topaloglu, R., et al.: E148Q is a disease-causing MEFV mutation: a phenotypic evaluation in patients with familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* **64**: 750–752, 2005.
- 25) Baruch, Y., et al.: MEFV, TNFRSF1A and CARD 15 mutation analysis in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol.* **29**: S24–27, 2011.
- 26) Yazici, A., et al.: The frequency of MEFV gene mutations in Behçet's disease and their relation with clinical findings. *Rheumatol Int.* **32**: 3025–3030, 2012.
- 27) Tuitou, I., et al.: MEFV mutations in Behçet's disease. *Hum Mutat.* **16**: 271–272, 2000.
- 28) Tasliyurt, T., et al.: Common MEFV gene mutations in Turkish patients with Behçet's disease. *Gene.* **530**: 100–103, 2013.
- 29) Yazici, A., et al.: The frequency of MEFV gene mutations in Behçet's disease and their relation with clinical findings. *Rheumatol Int.* **32**: 3025–3030, 2012.
- 30) Ayesh S., et al.: Molecular analysis of MEFV gene mutations among Palestinian patients with Behçet's disease. *Scand J Rheumatol.* **37**: 370–374, 2008.