第44回総会ポスター受賞記念論文

総説(推薦論文)

推薦者：慶應義塾大学医学部先端科学研究所・細胞上法研究部門 河上 裕

当科で家族性地中海熱と診断された7例の症例検討

萩田千愛^{*1}, 松井 聖^{*1}, 岸田 大^{*2}, 矢崎正英^{*2}, 中村昭則^{*2}, 賀来智志^{*1},
 槇野秀彦^{*1}, 田所 麗^{*1}, 東 幸太^{*1}, 壺井和幸^{*1}, 谷 名^{*1}, 田村誠朗^{*1},
 吉川卓宏^{*1}, 森本麻衣^{*1}, 西岡亜紀^{*1}, 関口昌弘^{*1}, 東 直人^{*1}, 北野将康^{*1},
 澤井英明^{*3}, 佐野 統^{*1}

A retrospective analysis of 7 cases of familial mediterranean fever

Chie OGITA^{*1}, Kiyoshi MATSUI^{*1}, Dai KISIDA^{*2}, Masahide YAZAKI^{*2}, Akinori NAKAMURA^{*2}, Satoshi KAKU^{*1},
 Hidehiko MAKINO^{*1}, Rei TADOKORO^{*1}, Kouta AZUMA^{*1}, Kazuyuki Tsuboi^{*1}, Mei TANI^{*1}, Masao TAMURA^{*1},
 Takahiro YOSHIKAWA^{*1}, Mai MORIMOTO^{*1}, Aki NISHIOKA^{*1}, Masahiro SEKIGUCHI^{*1}, Naoto AZUMA^{*1}, Masayasu KITANO^{*1},
 Shinichiro TSUNODA^{*1}, Hideaki SAWAI^{*3} and Hajime SANO^{*1}

^{*1}Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine^{*2}Division of Neurology and Rheumatology, Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine^{*3}Central clinic of Clinical Genetics, Department of Genetics, Hyogo College of Medicine

(Accepted December 2, 2016)

summary

Background: Familial mediterranean fever (FMF) is a single inherited autoinflammatory disease characterized by periodic fever with relatively short duration of 1 to 3 days and sterile serositis. Although the prevalence rate is highest in the Mediterranean coastal area, a large number of cases have been reported recently by genetic analysis by identification of MEFV (Mediterranean fever) which is responsible gene in Japan too. In outpatient department of rheumatology, diagnosis and treatment of FMF is performed in cases where fever and abdominal pain attack are repeated for a short period of time. **Patients and Methods:** We examined cases in which symptoms considered periodic seizures were repeated, excluding autoimmune diseases, infectious diseases, and malignant tumors. In both cases, genetic analysis is performed as auxiliary diagnosis. **Results:** Seven cases satisfied the Tel-Hashomer criteria criteria and MEFV gene mutation was detected. Everyone was a female, and half had seizure symptoms at menstruation. Even though there is a difference in the amount of colchicine to be used, either one is effective. **Conclusion:** In cases of periodic symptoms or cases called periodic fever, exclusion diagnosis is carried out, there is a need to suspect FMF, determine the effect of colchicine, and perform genetic analysis.

Key words——Familial Mediterranean fever; MEFV; colchicine

抄 録

背景: 家族性地中海熱 (familial mediterranean fever = FMF) とは、持続時間が1~3日と比較的短い周期性発熱と無菌性の漿膜炎を主徴とする単一遺伝性自己炎症性疾患である。地中海沿岸地域で最も有病率が高いが、本邦でも責任遺伝子である MEFV (Mediterranean fever) の同定による遺伝子解析にて、近年より多数の症例が報告されている。当科の外来でも短期間の発熱や腹痛発作を繰り返す症例においては FMF の診断加療を行なっている。**対象:** 自己免疫性疾患、感染症、悪性腫瘍を除外した上で周期性発作と考えられる症状を繰り返した症例を対象とした。いずれも補助診断として遺伝子解析を施行している。**結果:** 7例の症例が Tel-Hashomer criteria 基準を満たし、且つ MEFV 遺伝子変異が検出された。全員が女性であり、半数が月経時に発作症状を認めた。コルヒチンの使用量には差があるも、いずれも効果を得ている。**結論:** 周期性のある症状や、不明熱と称される症例においては除外診断をした上で、FMF を疑い、コルヒチンの効果判定並びに遺伝子解析を行う必要性がある。

^{*1} 兵庫医科大学内科学講座リウマチ・膠原病科^{*2} 信州大学医学部脳神経内科, リウマチ・膠原病内科^{*3} 兵庫医科大学病院臨床遺伝部

はじめに

家族性地中海熱 (Familial Mediterranean fever, FMF) は周期性の発熱と無菌性漿膜炎発作を繰り返す遺伝性自己炎症性疾患であり、本邦でも遺伝子解析による責任遺伝子 *MEFV* (Mediterranean fever) の同定により、多数の症例が報告されている。当科の外來でも感染症、自己免疫性疾患、悪性腫瘍を除外した上で、短期間の発熱や腹痛発作を繰り返す症例においては遺伝子解析の取り組み、FMF の治療薬とされるコルヒチンの治療効果判定を行っている。今回、遺伝子変異を認め、臨床所見とコルヒチンの効果を得たことで FMF と診断された 7 例の臨床経過を辿り、FMF の病態解析を行った。

背景

FMF は地中海地方沿岸地域での有病率が高く、ユダヤ系の民族を中心にアルメニア、トルコ、アラブの人々に多い。本邦では 1976 年に初めて症例報告されたが¹⁾、*MEFV* 遺伝子変異を有する症例が記載されたのは 2002 年の Shinozaki らが最初である²⁾。以後本邦でも FMF は注目されるようになり、遺伝子解析を含めた症例の集積が進んでいる。FMF は世界ではこれまでに 4000 例以上が報告されており、本邦でも遺伝子変異より潜在患者を含めて約 500 人の患者がいるとされている。しかし実際は成人発症例で一過性の消化管症状が多いことから、患者は婦人科、消化器内科や消化器外科を受診される場合が多く、FMF の認知が低いことから診断されずにいる場合が多い。当科を通院している FMF 患者の大半も、初診は他科にて不明熱、消化管症状の精査目的で受診となっている。

FMF の診断

海外では Tel-Hashomer criteria を基に FMF の分類を行っている。しかしこの分類基準では非典型例 (不完全型) との区別のために、随伴症状を細分化している節があるため、本邦では臨床的特徴をふまえて分類基準をより単純に改変した診断基準がある (表 1)³⁾。これは FMF に特徴的な周期性発熱を主症状に加え、随伴症状等の副項目を、どれか 1 項目以上満たした場合を FMF とする診断基準である。ただし感染症、自己免疫性疾患、悪性腫瘍などの鑑別が必須であり、あくまで FMF 典型例を診断する際に活用され、非典型例の場合は *MEFV* 遺伝子解

表 1 家族性地中海熱の診断基準

FMF の診断には Tel-Hashomer criteria を用いるが、本邦では臨床的特徴をふまえて改変した診断基準を用いている。

必須項目

12 時間から 3 日間続く 38℃ 以上の発熱を 3 回以上繰り返す。

補助項目

- 1 発熱時の随伴症状として、
 - a 非限局性の腹膜炎による腹痛
 - b 胸膜炎による胸背部痛
 - c 関節炎 (股関節、膝関節、足関節)
 - d 心膜炎
 - e 精巣漿膜炎
 - f 髄膜炎による頭痛
 a ~ f のいずれかを伴う
- 2 発熱時に CRP や血清アミロイド A など炎症検査所見の著明な上昇を認めるが、発作間欠期にはこれらは消失する。
- 3 コルヒチンの予防内服によって発作が消失あるいは軽減する。

必須項目と補助項目のいずれかを 1 項目以上認める場合に診断。ただし感染症、自己免疫疾患、腫瘍などの発熱の原因となる疾患を除外する。

析やコルヒチンの診断的治療を兼ねた投与を行うことで診断することとなっている。今回報告する 7 例はいずれも診断項目を満たし、且つ遺伝子変異を伴う症例である。

症 例 ①

患者：25 歳、女性

主訴：発熱、頸部リンパ節腫脹、腹痛

現病歴：23 歳頃から数日間続く 39℃ 以上の発熱が 1 ヶ月に 1 度の頻度で起こり、同時期にリンパ節腫脹も認めた。同年に周期的な腹痛が出現、他院にて下部消化管内視鏡検査、腹部 CT を施行され回盲部炎と診断されている。周期的な症状より自己炎症性疾患が疑われ、当科受診となる。

初診時現症：発熱なし。頸部リンパ節腫大あり。軽度の右季肋部圧痛あり。反跳痛なし。筋性防御なし。初診時検査所見：来院時は発熱発作時ではないため、白血球の増多、赤沈の亢進、CRP の上昇は認めなかった。自己免疫性疾患の指標、免疫グロブリン値にも異常所見は認めなかった。

胸腹部骨盤 CT では主訴である頸部のリンパ節腫脹の他、回腸末端の壁肥厚、回結腸動脈に沿ってリンパ節腫脹を認めた。

臨床経過：一連の経過より FMF を疑い、コルヒチン 1 mg/日内服を開始した。以降も月経時にリンパ節腫脹を認め、発熱は月に 1 回の頻度で起きてい

た。発作症状が軽度であることから、NSAIDsの併用にて経過加療としていた。コルヒチン服用8ヶ月後に腹痛が再燃、その際の採血ではWBCの増多、CRP上昇を認めていた。発作症状の増悪と考え、治療強化としてコルヒチンを2 mg/日に増量、一時的に炎症を抑えるため、プレドニゾロン20 mg/日投与したところ、数日後より腹痛は軽減した。腸炎の精査としてイレウスチューブを用いて造影施行するも、特に異常所見は認めず、下部消化管内視鏡所見では炎症性腸疾患は否定的であった。遺伝子結果より exon10 の M694I のヘテロ接合体変異が認められ、初診より11ヶ月後にFMFと確定診断し、コルヒチン3 mg/日に増量した。当初副作用と思われる下痢が出現するも、整腸剤服用にて症状は軽減し、以降発熱は認めなくなった。

症 例 ②

患者：24歳、女性

主訴：発熱、腹痛

現病歴：22歳頃より1年に3回、3～7週間続く発熱、腹痛発作を繰り返していた。腹痛増悪により他院にて入院精査行っても異常所見は認めなかった。23歳の時に当院の総合内科に紹介受診され、周期的な症状よりFMFが疑われ、遺伝子解析を施行したところ、exon2のE148QとR202Qがそれぞれヘテロ接合体変異で確認された。臨床所見と合わせてFMFの可能性が十分考えられる結果であったが、同時期に発作症状が無かったため、また本人の希望より以降コルヒチン内服は開始されなかった。5ヶ月後に発熱、腹痛の増強が出現し、当院総合内科に緊急入院となる。

入院時現症：37.8℃の発熱並びに悪寒を認めた。右下腹部に疼痛あり、同部位に圧痛、反跳痛を認めた。下痢なし。頭痛と嘔気を認めるも、髄膜刺激症状なし。

入院時検査所見：採血では白血球13460/ μ lと上昇し、核の左方移動を認め、CRPが21.7 mg/dl、SAAは2340 μ g/dlと上昇していた。腹部CTでは腸間膜の脂肪組織上昇を認め、軽度の腹膜炎を疑う所見であった。下部消化管内視鏡検査では非特異性大腸炎の所見を認め、病理組織ではアミロイド沈着は認めなかった。

臨床経過：腹膜刺激症状を併発していることから、FMFによる発作症状を念頭に置き、消化管病変の精査を行った。同時期に頭痛、嘔気も認めていたこ

とから、髄膜炎の精査も行ったが異常所見は認めなかった。腹痛症状は入院5日後より軽減し、炎症所見も改善傾向となった。コルヒチンは0.5 mg/日より開始し、特に副症状を認めないことから退院後も同量にて経過をみた。数日後の外来にて掻痒感の訴えあり、コルヒチンの副作用である可能性を考え、0.25 mg/日に減量したところ、以降症状は消失した。現在は当科外来で経過観察しているが、コルヒチン減量後も一年以上は発熱や腹痛発作は出現していない。

症 例 ③

患者：41歳、女性

主訴：発熱、腹痛

現病歴：10歳頃から周期的な発熱を認め、徐々に間隔が短くなっていった。19歳で急激な腹痛症状により虫垂炎と診断された経緯あり。以降より1年に3回程度の発熱、腹膜炎、胸膜炎様症状を繰り返していた。一連の症状よりFMFを疑われ、他病院にて開始時期や用量は不明だがコルヒチンを処方されていた。36歳の時に、転居を機に専門的な病院への通院はせず、コルヒチン服用を一旦中止し、NSAIDs服用にて経過をみていた。しかし月経前後に発熱、腹膜炎様症状、関節痛を繰り返すようになり、FMFの遺伝子解析及び発作症状に対する治療再開目的で当科受診となる。

初診時現症：37.6℃の発熱あり。臍周囲に圧痛あり。反跳痛なし。筋性防御なし。

初診時検査所見：採血ではCRPは12.9 mg/dlの上昇あり、赤沈亢進も認めたが、白血球の増多は認めなかった。

臨床経過：来院時より発作症状による炎症所見を認めたことから、同日よりコルヒチン1 mg/日の投与を開始した。数日後には症状改善し、以降1年以上は発作症状を認めていない。遺伝子解析の結果より exon2 に E148, exon10 に M694I のいずれもヘテロ接合体変異を確認した。M694I においてはヘテロ接合体単独でも典型FMFに分類できるため、臨床所見のみならず遺伝子変異からもFMFと確定診断できた。

症 例 ④

患者：28歳、女性

主訴：発熱、腹痛、皮疹

現病歴：19歳頃より周期的な発熱、腹痛症状があ

り、22歳頃には1ヶ月おきに数日間の発作症状を繰り返した。他院で小腸を含む内視鏡検査、肝生検、骨髓生検を行うも有意な所見は認めず、27歳でFMFの疑いにて当院を受診する。遺伝子結果よりexon2のE148Qヘテロ接合体変異のみが検出される。遺伝子変異のみではFMFと診断できず、効果判定目的でコルヒチン1mg/日より開始したところ発作症状が消失していることや、臨床症状が典型的なFMFと合致していることから同疾患として治療を継続していた。同年より両下腿に紅斑が出現し、徐々に範囲の拡大や潰瘍化を認めた。更に40℃前後の高熱が数週間継続し、食事摂取困難な状態となり、他院で入院加療となる。コルヒチンを2mg/日まで増量、リンデロン2mg/日より開始するも改善乏しく、精査目的にて当科に転院となる。

入院時現症：38.4℃の発熱あり。下腹部圧痛あり。反跳痛なし。筋性防御なし。水様便あり。両下腿に地図状の黒色壊死を伴う皮膚潰瘍、紅褐色調の紫斑が散在。両大腿に貨幣大までの紫斑とびらんが多発。

入院時検査所見：採血にて白血球の増多や赤沈亢進は認めないが、CRP 19.5 mg/dl, SAA 846 µg/dl, フェリチン 1530 ng/ml と高値を認めた。IL-1βの上昇は認めず、IL-18は2000 pg/ml, IL-6は662 pg/mlと上昇を認めた。胸腹部骨盤CTでは腸管全体の腸液貯留と拡張、小腸中心に腸管壁肥厚を認めた。腹水の貯留は無く、腸管周囲に有意なリンパ節腫大を認めなかった。

臨床経過：発熱の間隔も数週間と今までの周期に反しており、壊疽性膿皮症に類似した広範な皮膚潰瘍等の随伴症状を認めるなど、FMFに合致しない点があることからTNF受容体関連周期性症候群や炎症性腸疾患も鑑別に入れ、精査を進めていた。入院時に採取した下肢の皮膚生検よりEBウイルス関連NK/T-cell lymphomaと診断され、悪性リンパ腫の治療目的で当院血液内科に転科となった。

症 例 ⑤

患者：21歳、女性

主訴：発熱、胸痛、関節痛、皮疹

現病歴：18歳頃より1ヶ月に数日間の周期的な発熱、胸痛、関節痛が出現し、NSAIDs服用にて対応するも改善なく、精査目的で当院総合内科にて入院となる。採血上炎症所見を認めるも、Gaシンチを含む画像では病変部を検出できず、自己免疫性疾患やその他の類縁疾患も否定的であった。症状が数日

間で自然軽快している経緯より、FMFを疑い遺伝子解析を施行したところ、exon2のE148Qヘテロ接合体変異を認めた。退院後に臨床症状に合わせたコルヒチン効果判定を検討するも、以降二児の出産により通院が滞り、21歳でFNFの治療継続目的で当科受診となる。

初診時現症：来院する1ヶ月前に発作症状あり。その際は発熱、前胸部痛、関節痛を認めていた。

初診時検査所見：非発作時であり採血にて炎症所見は認めなかった。発作時の採血では白血球の増多は無く、CRPが12.3 mg/dlに上昇、赤沈亢進を認めた。腹痛時に撮影した腹部CTでは腸管壁肥厚やリンパ節腫脹は認めなかった。

臨床経過：二児をそれぞれ妊娠中は発熱を認めなかったとのこと。コルヒチン1mg/日にて開始後より関節症状は軽減し、発熱も認めなかったが、症状改善に伴い服薬を怠るようになり、その度に関節症状、皮疹の出現を認めた。発作症状を抑えるには連日コルヒチンを服用することが重要であることを説明し、服薬コンプライアンスの向上を図っている。

症 例 ⑥

患者：37歳、女性

主訴：発熱、腹痛、口内炎、皮疹

現病歴：20歳頃から1ヶ月に数日間の周期的な発熱、腹痛症状を自覚する。主に症状は月経時に出現するが、排卵期にも出現していた。近日より口内炎、陰部粉瘤、蝶形紅斑も併発し、ツベルクリン反応、針反応陽性を認めることから不全型ベーチェット病が疑われ、通院先の病院にてコルヒチン2mg/日を開始された。HLA-B51の検索、FMFの遺伝子解析目的にて当科受診となる。

初診時現症：非発作時により有意な所見なし。

初診時検査所見：非発作時であり、採血では炎症所見は陰性であった。ダブルバルーン内視鏡の所見では明らかな潰瘍病変、びらんは認めなかった。

臨床経過：不全型ベーチェット病も視野に入れたコルヒチン用量にて内服を開始した。コルヒチン2mg/日服用後、発作症状は落ち着いている。HLA-B61, HLA-B67を検出、遺伝子解析にてexon2のE148Qヘテロ接合体変異を認めた。遺伝子変異ではFMFかベーチェット病かを確定診断するのは困難であり、いずれにしても双方の疾患に対してコルヒチンの治療効果があるため、継続にて通院加療としている。

症 例 ⑦

患者：女性，44歳

主訴：発熱，頭痛，頸部リンパ節腫脹，皮疹

現病歴：26歳頃より原因不明の無菌性髄膜炎を繰り返し，44歳になる現在まで数年に1回の割合で合計9回起こしていた．髄膜炎発症時にステロイド治療を行うと自覚症状の改善，解熱を認めた．H25年に精査のため，他病院のリウマチ科を受診される．一連の周期性症状よりFMFを疑われ，遺伝子検査を施行したところ，非典型例に多いexon3のP369，R408Qのヘテロ接合体，R314Rのホモ接合体変異を認めた．FMFの診断後にコルヒチン服用を開始するも1mg/日以上に増量すると消化管症状が出現するため，増量できずにいた．H28年4月に大腸ポリープ切除後に再度発熱，頭痛や頸部リンパ節腫脹が出現する．NSAIDsの服用，一時的にプレドニゾロン投与により症状は軽減するも，FMFの根本的な治療継続の希望あり当科に紹介受診となる．

家族歴：妹が不完全型FMF

初診時現症：非発作時により有意な所見なし．

初診時検査所見：非発作時であり，採血では炎症所見は陰性であった．前医での発作時の採血所見はWBC 13460/ μ l，CRP 21.7 mg/dl，SAA 2340 μ g/dl，HSV-PCR陰性を認め，髄液所見は初圧 26 cmH₂O，細胞数 82 個，蛋白 117 mg/dl が検出されていた．

臨床経過：大腸ポリープ切除が直近の発作症状を誘発したトリガーであったと考えられた．臨床経過や遺伝子変異により，本症例は非典型例のFMFと判断，コルヒチンに対する抵抗性がある可能性もあり，コルヒチンの増量が望まれた．コルヒチンの副症状である消化管症状が，別の疾患による腰痛での慢性疼痛に対する鎮痛薬の併用により軽減していることから最大3mg/日まで増量を試みた．発作時の髄膜炎症状に対しては一時的に副腎皮質ステロイド薬の併用を行うことで炎症期間の短縮を図った．

結 果

平均発症年齢：海外ではFMFの発症年齢は90%が20歳以下とされているが，本邦では成人発症例が多く，発症年齢は典型例が 21 ± 16 歳，非典型例では 27 ± 19 歳であり，当院の症例も19歳前後が初発であった．

性別：本邦では明らかな性差はないとされるが，今回は全症例が女性であった．

家族歴：FMFは常染色体劣性遺伝を示す疾患だが，本邦では孤発例の方が多い．7例中6例は家族歴がなく，1例のみ妹が本人同様に非典型例と診断されている．

随伴症状：海外のFMF患者では腹痛が90%以上の随伴率を示す．本邦では60%と海外に比べ低い頻度だが，今回の集計では7例中5例に認めた．全例が女性ということもあり，誘発因子は月経が大半であった．他の随伴症状は非典型例で多いとされる皮疹，関節痛や髄膜炎様症状による頭痛が認められた．

遺伝子変異：4例がexon2のE148Qのヘテロ接合体変異，1例ずつがexon3のP369，R408Qのヘテロ接合体変異，R314Rのホモ接合体変異，R202Qのヘテロ接合体変異で，2例がexon10のM694Iのヘテロ接合体変異が検出された．

コルヒチン用量：臨床症状より典型例とする3例は0.5～1mg/日服用にて十分な効果を得ているが，非典型例や他の疾患合併疑いのある4例においては2～3mg/日の服用にて発作症状の抑制を試みている．

考 察

本邦によるFMFの疫学調査では，明らかな性差はなく，主に常染色体劣性遺伝を呈することが多いとされる．発症年齢に関しては典型例では5歳以下の症例は少なく，比較的成人発症例が多い．MEFV遺伝子のexon3に変異のある非典型例は小児期に発症する傾向があるとされている．しかし症例⑦においては遺伝子変異や臨床症状より非典型例とするも，成人期に発症している．海外と比べ成人発症例が多いことは，発作継続期間を踏まえると，後述するアミロイドーシス合併の頻度が少ない理由の一つとも考えられる．

FMFにおいて発熱はほぼ必発であり，周期的な経過を辿り自然に解熱する．典型例では1ヶ月の発作間隔で数日間持続することが多く，漿膜炎の頻度が有意に高い．一方，非典型例では発熱が1～2週間以上持続することが多く，発作間隔も不定期的な場合があり，典型例に比べ漿膜炎症状は乏しい．

7症例においても，臨床症状により発作症状の周期性変動を認めた．発作症状の誘因には運動や心理的なストレス，感染や手術などが挙げられ，女性の場合は月経時が多く，本邦の女性患者の約半数は月経時に発熱している⁴⁾．月経周期で発作症状が出現する原因として，エストロゲン分泌量の減少が唱えられている．IL-1抑制効果があるエストロゲンの減

少により、炎症抑制効果が弱まることで、発作が誘発されると考えられている。逆に妊娠中はエストロゲンが大量分泌されるので、症例⑤のように妊娠期間に発作症状が消失、もしくは緩和される傾向が考えられる。発作時の採血所見では白血球の増多、赤沈の亢進、CRPやSAAの上昇を認めるも、非発作時にはほぼ陰性化する。発作症状を繰り返すことで血清IgDも上昇し得るが、他の自己炎症性疾患でも起こり得るため特異性は無い。臨床症状では腹膜炎による腹痛が大多数に認められる他、非典型例では下肢の大関節を主体に慢性破壊性関節炎を生じることや、関節痛に伴い丹毒様紅斑を認めた例もある。非典型例では更に無菌性髄膜炎の症状もあり、Mollaret 髄膜炎と呼ばれる良性再発性無菌性髄膜炎との関連性に関して議論されている。症例⑦のようにコルヒチンの投与により効果を得た例もあり⁵⁾、抗生剤や抗ウイルス薬が無効で、周期熱を伴う繰り返す髄膜炎様症状の患者においてコルヒチンの反応性を確認する意義はあると考えられる。他の併発症状は、頻度は少ないが血管性紫斑病や結節性多発動脈炎の合併も報告されており、小児発症の合併例においては *MEFV* 遺伝子変異が高頻度に認められている⁶⁾。最も予後に影響がある合併症はアミロイドーシスであり、本邦でも小児期に FMF を発症し、成人後に合併した一例が報告されている。特に腎アミロイドーシスは末期腎不全による予後不良が報告されており、小児例においても早期のコルヒチン投与が望まれる。

FMF では *MEFV* 遺伝子の M694V, M680I, M694I, E148Q, V726A が地中海沿岸で頻度の高い遺伝子変異とされ、実際に FMF と診断された患者の 74% がいずれかの変異があり、その他の変異は 1% に満たないとされている⁷⁾。本邦ではその中でも exon2 の E148Q と exon10 の M694I のヘテロ接合体変異が多い⁸⁾。ただし E148Q のヘテロ接合体変異は正常人でも 16~23% 程度のアレル頻度であることが報告されており⁹⁾、変異のみでは FMF の診断はできない。一方、ホモ接合体は症候性である報告はあるも、本邦での変異は 30% にも満たさず、ヘテロ接合体での同遺伝子型が FMF の発症に何らかの影響を及ぼすと考えられる一塩基多型との指摘もある。FMF と浸透率の高い M694I を含む exon10 の変異に付随している症例は、遺伝子変異のみの診断が可能とされているが、通常 FMF の診断においてはコルヒチンの治療反応性を含めた臨床的診断が重要と考えら

れる。典型例は exon10 の M694I のヘテロ接合体変異、非典型例では exon3 の P369S, R408Q のヘテロ接合体変異が認められることが多い。本邦で多く報告されている E148Q 変異は典型例でも非典型例でも認められるため、遺伝子変異のみではなく、随伴症状やコルヒチンに対する反応性の違いから判別を行う。また臨床所見より FMF と診断されても、単一変異のヘテロ接合体や変異を認めない例もあることから、遺伝子解析はあくまで診断の補助として使用するべきとの見方がある。

治療に関しては FMF の第一選択剤はコルヒチンであり、通常副腎皮質ステロイド薬の効果は無効とされているが、非典型例 FMF においては、ステロイドの有効性を示唆する報告がある。更に症例①の漿膜炎症状や症例⑦の髄膜炎症状のように、発作症状による全身状態不良時には一時的にステロイドの投与にて症状の早期改善を得ている場合もある。ステロイドは予防的に発作症状を抑える目的でなく、発作による炎症症状を抑えるために一時的に投与することは有用と思われる。なおコルヒチン単剤では十分な効果が得られず、随伴症状による疼痛や炎症症状を認める際は、ステロイドだけでなく、NSAIDs やオピオイドの使用も患者の状況において慎重に併用する場合もある。FMF の治療に用いられるコルヒチンの用量は成人に対して 0.5 mg/日の投与量でも十分な効果が得られる症例が多い。服用を継続することで発作頻度の改善だけでなく、アミロイドーシスの合併や進行を抑制する作用もある¹⁰⁾。副作用では用量依存性に胃腸障害が多く、症状が出現した際は減量もしくは休薬による対応が必要となる。今回の症例においても下痢の症状により、コルヒチンの増量が困難な例も認めている。非典型例はコルヒチン抵抗性を認めることが多く、典型例では 0.5~1 mg/日で十分な効果が得られる症例が多いのに対し、非典型例では 2 mg/日以上服用でも効果不十分なことが多いとの報告がある。発作症状の抑制には一定にコルヒチンの血中濃度を維持する必要がある。服用方法は常用することが重要となる。非発作時も連日コルヒチンを十分量継続することで約 85% の患者が寛解を得ている¹¹⁾。症例⑤のように発作ピーク時や頓服でなく、予防投与をおこなうことが重要となる。海外では炎症発作時に最大量を服用し、炎症発作の改善後に減薬していく方法や、常用 0.5~1 mg/日、炎症発作時に 0.5 mg 追加する方法が行われている。

FMF 患者の中には症例⑥の様にベーチェット病の合併を疑う臨床症状の症例もある。同じ自己炎症性疾患に分類されるベーチェット病患者では *MEFV* 遺伝子異常の保有率が高く¹²⁾、FMF との合併例も報告されており、共にコルヒチンが有効であることから病態の関連性が示唆されている¹³⁾。しかしベーチェット病では exon10 変異は健常人に比べ頻度が有意に高いものの、exon2 や exon3 変異は健常人との有意差が認められず、*MEFV* 遺伝子異常を病態に関連付けるにはまだまだ検討が必要である。

おわりに

当科で通院加療中の7例のFMFの患者の臨床経過を通して、女性の場合は発作時の誘因に月経が多いことや遺伝子解析はあくまで補助診断であり、臨床症状やコルヒチンの反応性でFMFの診断を行うことが重要であることを経験した。FMFは外来に多く潜在し得る疾患であり、今後も外来において周期性の病態に対しては、FMFを鑑別に踏まえた精査を行い、早期の診断や治療介入をしていくことが望まれる。

本症例の検討においては兵庫医科大学倫理審査委員会の承認のもとに行われており、本患者の同意を文書で得て行っている。

文 献

- 1) Hayashi, A., et al.: Periodic fever suppressed by reserpine. *Lancet*. **1**: 592, 1976.
- 2) Shinozaki, K., et al.: Familial Mediterranean fever in 2 Japanese families. *J Rheumatol*. **29**: 1324–1325, 2002.
- 3) Tsuchiya-Suzuki, A., et al.: Clinical and genetic features of familial Mediterranean fever in Japan. *J Rheumatol*. **36**: 1671–1676, 2009.
- 4) Migita, K., et al.: Clinical aspects of Familial Mediterranean fever. *Jpn J Clin Immunol*. **34**: 335–360, 2011.
- 5) Stamm, A.M., et al.: Failure of colchicine in the treatment of Mollaret's meningitis. *Arch Intern Med*. **144**: 2265–2266, 1984.
- 6) Bakkaloglu, S.A., et al.: Polyarteritis nodosa in a case of familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* **19**: 536–538, 2004.
- 7) Touitou, I.: The spectrum of Familial Mediterranean Fever mutations. *Eur J Hum Genet*. **9**: 473–483, 2001.
- 8) Migita, K., et al.: Familial Mediterranean fever in Japan. *Medicine (Baltimore)* **91**: 337–343, 2012.
- 9) Komatsu, M., et al.: Familial mediterranean fever medicated with an herbal medicine in Japan. *Pediatr Int*. **46**: 81–84, 2004.
- 10) Zemer, D., et al.: Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*. **314**: 1001–1005, 1986.
- 11) Drenth, J., et al.: Hereditary periodic fever. *N Engl J Med*. **345**: 1748–1757, 2001.
- 12) Touitou, I., et al.: *MEFV* mutations in Behcet's disease. *Hum Mutat*. **16**: 271–272, 2000.
- 13) Schwartz, T., et al.: Behcet's disease in Familial Mediterranean fever: characterization of the association between the two diseases. *Semin Arthritis Rheum*. **29**: 286–295, 2000.