月経周期に一致した発熱を契機に発見された 家族性地中海熱の 1 例

佐藤 洋志 角 浩史 佐藤ルブナ 田中めぐみ
西脇 農真 鶴田 信慈 原岡ひとみ

要 旨

症例は 56 歳，女性．20 歳頃月経時に発熱と腹痛が生じ，その後月経周期に一致して症状を繰り返すため近医で精査するも異常所見を認めなかった．症状は月経終了後無治療で自然軽快していた．父親にも同様の症状が出現していたことから，遺伝性自己炎症性疾患を疑い遺伝子検査を施行したところ，MEFV 遺伝子変異を認めたため家族性地中海熱（Familial Mediterranean fever：FMF）と診断した．コルヒチン投与後症状は消失し，現在までアミロイドーシスの発症も認めていない．

〔日内会誌 103：149～151，2014〕

Key words 家族性地中海熱，月経，MEFV 遺伝子，pyrin

症 例

患者：56 歳，女性．主訴：発熱，腹痛．既往歴：特記事項なし．服薬歴：特記事項なし．現病歴：20 歳頃から月経時に発熱と腹痛が生じるようになった．発熱・腹痛に加えて関節痛や筋肉痛を認めることもあった．その後月経周期に一致して症状を繰り返すため，婦人科疾患を疑われ，近医で腹部 CT 検査や腹腔鏡検査等を行うも異常所見を認めなかった．以降の約 30 年間は月経開始後に症状が出現し，月経終了後無治療で自然軽快していた．その間当院消化器科，産婦人科の受診を繰り返すも診断には至らなかった．50 歳頃より月経頻度が減少するとともに症

状出現も半年に 1 回程度に減少した．不明熱の精査のため当科紹介受診となった．

臨床経過

症状は月経開始 2，3 日後から 39℃ 台の発熱が出現し，腹痛は下腹部から始まり右側腹部，右頸部へと疼痛部位の移動があり，その後月経終了と共に自然軽快することを繰り返していた．症状出現時，白血球数・CRP など炎症反応の著明な上昇を認めた．周期的に症状が出現すること，無治療で自然軽快すること，父親も同様に周期的な発熱が出現していたことから遺伝性自己炎症性疾患が疑われた．本人の精査希望もあったため MEFV 遺伝子の解析を行ったところ，exon

〔第 593 回関東地方会（2012/12/08）推薦〕〔受稿 2013/08/29，採用 2013/10/04〕

板橋中央総合病院

Case Report ; A case of Familial Mediterranean fever identified by periodic fever associated with the menstrual cycle.
Hiroshi Sato, Hirofumi Sumi, Lubna Sato, Megumi Tanaka, Atsuma Nishiwaki, Shinji Tsuruta and Hitomi Haraoka : Department of Internal Medicine, Itabashi Central General Hospital, Japan.

図 1. 本症例の家系図

図 2. 経過

10 codon 694 ATG (Met) から ATA (Ile) に変異を認めFMFと診断した。診断確定後、FMFの標準治療薬であるコルヒチン 1 mg/dayを開始した。コルヒチンは日本人FMF患者に対する有効率が90%前後とされており、本症例でも投与開始後速やかに症状は消失した。しかしコルヒチン投与中下痢や掻痒感が出現したため 0.5 mg/dayに減量。減量後症状改善を認めたので再度 1 mg/dayに増量。その後は副作用の出現無く経過している。またFMFの重大な合併症であるアミロイドーシスの発症も認めていない。

考 察

FMFは周期性発熱と漿膜炎を主徴とする遺伝

性自己炎症性疾患であり本邦では報告例が約300人と稀な疾患である。FMFの責任遺伝子はMEFVであり、責任蛋白はpyrinであると報告されている^{1,2)}。pyrinとは炎症抑制作用を持つ蛋白であり、MEFVの変異のためにpyrinの発現低下あるいは機能低下が生じ症状が出現すると考えられている³⁾。もっとも高率にみられる症状は周期性発熱であり、典型例では12時間から3日間続く38度以上の発熱を周期的に認める。本症例では発熱の持続時間が3日間以上と非典型的であり、不完全型FMF (FMF variant) であると考えられた。FMFの報告例は少ないが、実際には不明熱や急性腹症などで診断のついていない患者の中に少なからず存在していると考えられている⁴⁾。FMFは未治療の期間が長期になるほどアミロイ

ドーシスの合併率が上昇する。本邦でアミロイドーシスを合併したFMF症例の発症から治療開始までの平均期間は 20.1 ± 4.5 年と長い⁵⁾。本症例も発症から治療開始まで 30 年以上経過していたがアミロイドーシスを合併していなかった。これは重症例に多くアミロイドーシスの合併にも関連があると考えられているM694V変異がみられなかったためと考えられる⁵⁾。本症例のように女性のFMF患者では約 50% 程度が月経周期に一致して症状を呈するとの報告があるため、月経周期に一致して生じる発熱・腹痛ではFMFを鑑別し必要であれば遺伝子検査も行うべきであると考え、文献的考察を加えて報告した。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The international FMF consortium. *Cell* 90: 797-807, 1997.
- 2) A candidate gene for familial Mediterranean fever. The French FMF consortium. *Nat Genet* 17: 25-31, 1997.
- 3) 矢崎正英：家族性地中海熱. 信州医誌 55(4): 173-180, 2007.
- 4) 右田清志, 他：自己炎症疾患—家族性地中海熱を中心に—. *IRYO* 63 (6): 363-369, 2009.
- 5) Migita K, et al: Clinical aspects of Familial Mediterranean fever. *Jpn J Clin Immunol* 34 (5): 355-360, 2011.