胸膜炎を呈した家族性地中海熱の 1 例

澤田 悠輔¹⁾ 黒田 章博²⁾ 青木 史暁¹⁾ 竹村 仁男¹⁾
北原 信介¹⁾ 上野 学¹⁾ 前野 敏孝¹⁾ 須賀 達夫¹⁾
倉林 正彦¹⁾

要 旨

症例は 32 歳、男性。20 歳頃から数カ月に 1 回の頻度で、発熱と胸部もしくは腹部の激痛がみられた。今回は右胸膜炎のため、当院へ救急搬送された。原因遺伝子である *MEFV* 遺伝子解析で変異を認めたため、病歴と併せて家族性地中海熱と診断した。家族性地中海熱は稀な疾患で疾患認知度も低いが、「若年者の繰り返す発熱と胸腹関節痛」という特徴的な病歴から不明熱の鑑別疾患として家族性地中海熱を疑うことが重要である。

[日内会誌 103:972~974, 2014]

Key words 家族性地中海熱, 自己炎症疾患, *MEFV* 遺伝子, 胸膜炎

症 例

患者: 32 歳, 男性。主訴: 右側胸部痛。既往歴: 特記事項なし。家族歴: 特記事項なし。生活歴: タバコ 40 本/日, ビール 500 ml, 焼酎水割り 5 杯/日。現病歴: 20 歳頃から数カ月に 1 回の頻度で、発熱と胸部もしくは腹部の激痛が生じ、近医を受診。解熱鎮痛薬の内服で症状が軽快するというエピソードを繰り返していた。2012 年 5 月上旬, 右側胸部痛のために呼吸困難となり救急要請。当院救急部へ救急搬送された。来院時現症: 意識は清明で, 血圧 118/77 mmHg, 脈拍 90/分, 整, 体温 37.5℃, SpO₂ 96% (酸素

3 l/分投与)。身体所見上は呼吸音清だが, 右側胸部痛があり吸気困難な状態だった。来院時検査所見: 血液検査では WBC 17,100/ μ l, Hb 15.5 g/dl, Plt 20.5×10^4 / μ l, CRP 0.61 mg/dl, AST 42 U/l, ALT 60 U/l。胸部単純レントゲンでは痛みのため吸気は不十分だったが, 明らかな異常所見を認めなかった。胸部単純 CT では右肺底部の臓側胸膜部分に胸膜に沿う形で高吸収領域を認めた (図)。

臨床経過

主訴である右側胸部痛, 血液検査での白血球数増多, CT における臓側胸膜での高吸収領域の

[第 598 回関東地方会 (2013/07/21) 推薦][受稿 2013/12/11, 採用 2014/01/07]

¹⁾ 群馬大学附属病院呼吸器・アレルギー内科 (2), ²⁾ 筑波大学附属病院血液内科

Case Report; A Japanese case of familial mediterranean fever with pleurisy.

Yusuke Sawada¹⁾, Akihiro Kuroda²⁾, Fumiaki Aoki¹⁾, Masao Takemura¹⁾, Shinsuke Kitahara¹⁾, Manabu Ueno¹⁾, Toshitaka Maeno¹⁾, Tatsuo Suga¹⁾ and Masahiko Kurabayashi¹⁾: ¹⁾Department of Allergy and Respiratory Medicine, Gunma University Hospital, Japan and ²⁾Department of Hematology, University of Tsukuba Hospital, Japan.

図. 来院時胸部単純CT. 右臓側胸膜に沿って高吸収域を認めた.

存在から右胸膜炎と診断. 抗生物質と解熱鎮痛薬を処方して帰宅とした. 5日後に当科外来を受診した際には, 右側胸部痛は軽快し, 血液検査及び画像所見も正常化していた. 本例の鑑別疾患を検討していく中で, 「20歳代からの周期性発熱と, 胸痛あるいは腹痛を繰り返す」という特徴的な病歴から家族性地中海熱を疑った. 確定診断のために責任遺伝子であるMEFV遺伝子の解析を行ったところ, Exon2に存在するE148QとExon10に存在するM694Iのヘテロ接合体変異をそれぞれ確認し, 家族性地中海熱と診断した. その後, 発作予防目的にコルヒチン 0.5 mg/日の内服を開始したところ, 発熱及び胸痛, 腹痛発作の頻度は減少した. 現在, 当科外来にて経過観察を続けているが, 経過は良好である.

考 察

家族性地中海熱 (FMF: familial Mediterranean fever) は数日間の周期性発熱と漿膜炎による腹痛・胸痛・関節痛を主症状とする遺伝性自己炎症疾患である. 常染色体劣性遺伝で1997年に責任遺伝子であるMEFV遺伝子が同定された¹⁾. MEFV遺伝子産物であるpyrinはIL-1 β (interleukin-1 β) の分泌に関与しており, MEFV

遺伝子変異によりpyrinのインフラマゾーム抑制機構が障害されて自己炎症が起こった結果, 発熱や漿膜炎といった症状が引き起こされると考えられている²⁾. 本邦では約300人程度の患者が存在する³⁾と推測されており, 若年発症がほとんどだが, 診断までの平均期間は約10年と長く⁴⁾, 本邦の臨床現場における疾患認知度は低いと考えられる.

身体症状としては, 発作間歇期はほぼ無症状である一方で, 発作時には38℃以上の発熱, 腹痛, 胸痛, 関節炎, 皮疹などが出現する. 本邦では欧米に比較すると腹膜炎症状の頻度は少ないとされている⁴⁾. 発作出現の頻度には個人差があり, 発作の誘因としてストレスや手術, 生理などが挙げられている⁵⁾. 臨床検査所見では白血球数増多, 赤沈亢進, CRPや血清アミロイドAの上昇を認める.

上記のような典型的な症状, 所見から家族性地中海熱を疑い, 診断を行うためにはMEFV遺伝子解析が有用である. 本例ではExon2に存在するE148QとExon10に存在するM694Iのヘテロ接合体変異を認めたが, この変異は本邦で最も多く報告されている^{4,6)}.

生命予後に関与する重篤な合併症としてはAAアミロイドーシスがあるが, 本例では腎機能低下やアミロイドーシス合併を認めなかった. 本邦における全国調査ではアミロイドーシス合併症例は134例中5例(4%)と少なく⁴⁾, 末期腎不全を呈していたのは5例中1例のみ(M694I変異)だった⁷⁾. これはアミロイドーシス合併に関連があると考えられているM694V変異が本邦では認められていないことなどが原因と考えられ, 遺伝子変異型と重症度の関連が推測されている.

発作時治療としてはロキソプロフェンナトリウム等の解熱鎮痛薬の投与で症状が軽快することが多いが, 予防的治療における第一選択薬としてコルヒチンの投与が症状の改善やアミロイ

ドーシスの予防に有効であることがランダム比較試験でも示されており⁸⁾, 本例もコルヒチンの投与により良好にコントロールされている。

家族性地中海熱の診断基準としてはTel-Hashomer criteriaが海外で広く用いられている⁹⁾が, 本邦においては厚生労働省研究班による診断基準が示されている³⁾. 本邦の診断基準に基づく, 本例は必須項目, 補助項目の全てを満たしていた. また, 家族性地中海熱には重症度スコア¹⁰⁾も知られており, 本例は20代での発症, 発作回数は数カ月に1回, 関節炎や皮疹, アミロイドーシスはなく, コルヒチンも0.5 mg/日しか内服していないことから3点(19点満点)であり, 軽症と診断した. 本例は家族性地中海熱の中でも本邦で最多の遺伝子変異を伴い, 典型的な臨床経過を辿った軽症例だった。

謝辞 MEFV遺伝子解析を行って頂いた信州大学医学部附属病院リウマチ・膠原病内科 岸田大先生, 矢崎正英先生, 中村昭則先生に感謝申し上げます。

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) The International FMF Consortium : Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 90 : 797-807, 1997.
- 2) Chae JJ, et al : Targeted disruption of pyrin, the FMF protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis. *Mol Cell* 11 : 591-604, 2003.
- 3) 「家族性地中海熱の病態解明と治療指針の確立」研究班 : 家族性地中海熱診療ガイドライン 2011 (暫定版). 2011.
- 4) 右田清志, 他 : 家族性地中海熱の臨床, 炎症と免疫 21 : 40-46, 2013.
- 5) Chetrit EB, et al : Familial Mediterranean fever. *Lancet* 351 : 659-664, 1998.
- 6) Sugiura T, et al : Familial Mediterranean fever in three Japanese patients, and a comparison of the frequency of MEFV gene mutations in Japanese and Mediterranean populations. *Mod Rheumatol* 18 : 57-59, 2008.
- 7) Tomiyama N, et al : End-stage renal disease associated with familial Mediterranean fever. *Internal Medicine* 41 : 221-224, 2002.
- 8) Ozturk MA, et al : Therapeutic approach to familial Mediterranean fever : a review update. *Clin Exp Rheumatol* 29 : S77-86, 2011.
- 9) Livneh A, et al : Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 40 : 1879-1885, 1997.
- 10) Pras E, et al : Clinical differences between north African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet* 75 : 216-219, 1998.