長男の診断を契機に28年越しに 診断された家族性地中海熱(FMF)の1例

岩永 光巨   亀崎 秀宏   黒杉 茜   妹尾 純一   坂本 大

要 旨

54歳、女性。26歳時より、3カ月に1回程度の頻度で発作的に腹痛及び発熱を繰り返していた。精査を行うも原因不明であった。長男が家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever : FMF) の診断を受けたことを契機に、本人も28年越しにFMFと診断されるに至った。治療介入 (コルヒチン内服) を行い、QOL (quality of life) は飛躍的に上昇した。本疾患の認知度が上がるにつれて、診断される症例数も増えている。周期的な発熱及び腹痛の鑑別疾患として、FMFを念頭に置くことは重要である。

[日内会誌 110 : 282~288, 2021]

ポイント

- ・ FMFは、反復する発熱及び漿膜炎症状を特徴とする、自己炎症性疾患の1つである。
- ・ FMFの認知度が上がるにつれて、診断されるFMFの症例数は増えてきている。
- ・ 周期的な発熱及び腹痛の鑑別疾患として、FMFを念頭に置くことは重要である。

Key words

家族性地中海熱 (FMF), 自己炎症性疾患, MEFV, 血清アミロイドA (SAA)

はじめに

家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever : FMF) は、反復する発熱及び漿膜炎症状を特徴とする、自己炎症性疾患の1つである¹⁾。典型例では、72時間以内に自然軽快する発作を繰り返す。特異的な検査所見がなく、また、認知度が低いことから、腸炎や不明熱として経過観察されているケースが多い。今回、長男の診断²⁾を契機に、28年越しに診断されたFMFの1例を経験したので報告する。

症例

患者：54歳、女性。

主訴：腹痛、発熱。

現病歴：成人するまでは、特に体が弱いこともなく、腹部症状で悩むこともなかった。結婚後、24歳で第1子 (長女) を出産した。26歳で第2子 (長男) を出産した。長男出産後より、発熱及び倦怠感を繰り返し自覚していた。精査を受けたが、原因不明であった。当初は発作の頻度は少なく、数日の安静で改善するため、改めて医療機関を受診することはなかった。30歳を過ぎた頃、発熱及び倦怠感に加え、強い腹痛を合併したため、入院精査を行ったが、原因不

[第654回関東地方会 (2019/10/05) 推薦] [受稿2020/04/25, 採用2020/07/02]

地方独立行政法人東金九十九里地域医療センター東千葉メディカルセンター消化器内科

Case Report : A case of familial Mediterranean fever (FMF) diagnosed after 28 years with the diagnosis of the eldest son.

Terunao Iwanaga, Hidehiro Kamezaki, Akane Kurosugi, Junichi Senoo and Dai Sakamoto : Department of Gastroenterology, Local Incorporated Administrative Agency Eastern Chiba Medical Center, Japan.

明であった。その後は、3カ月に1回程度の頻度で腹痛も含めた発作を繰り返すようになった。症状の程度は疲労度と比較的相関していることを体感として認識し、倦怠感・易疲労感といった発作の前兆を自覚した際には、身体活動を制限することで対応し、医療機関を受診することはなかった。54歳時、長男がFMFと診断されたことを契機に、当科を初診した。初診時は発作間欠期であった。

【ポイント】 発熱及び腹痛を周期的に認めていたが、発作間欠期は全くの無症状であった。

既往歴：虫垂炎（術後）。

家族歴：長男が28歳時にFMFと診断された。夫・長女には特記すべき事項なし。

内服薬：なし。

身体所見：特記すべき事項なし。

血液所見：白血球 5,740/ μ l（基準値：3,300～8,600/ μ l），CRP 0.03 mg/dl（基準値： $\leq$ 0.14 mg/dl），CEA 0.8 ng/ml（基準値： $\leq$ 5.2 ng/ml），CA19-9 8.7 U/ml（基準値： $\leq$ 36.8 U/ml），TSH 2.617 μ U/ml（基準値：0.427～4.825 μ U/ml），FT₃ 2.73 pg/ml（基準値：2.51～4.16 pg/ml），FT₄ 1.14 ng/dl（基準値：0.88～2.20 ng/dl），血清アミロイドA 8.0 μ g/ml（基準値： $<$ 8.0 μ g/ml），抗核抗体 $<$ 40倍（基準値： $<$ 40倍），PR3-ANCA 1.6 U/ml（基準値： $<$ 3.5 U/ml），MPO-ANCA $<$ 1.0 U/ml（基準値： $<$ 3.5 U/ml）。

腹部超音波所見：特記すべき事項なし。

臨床経過

特徴的な臨床経過及び長男がFMFであることから、初診時の段階より、本人もFMFであることを強く疑った。同日は、発作時に改めて受診をするように指示して帰宅とした。

3カ月後の某日朝より、倦怠感、腹部膨満感ならびに悪寒を認め、同日午後に受診した。症状出現後に間もなく来院したため、体温は36.8℃と平熱で、白血球 11,140/ μ l，CRP（C-re-

active protein）0.02 mg/dlと炎症所見は軽度ではあったものの、FMFとしてコルヒチン0.5 mg/日の内服を開始した。帰宅後より発熱を認め、2～3日は体調が優れなかったとのことではあるが、腹痛は出現せず速やかに軽快し、以降、倦怠感・易疲労感といった発作の前兆もなく経過した。後日判明した発作時の血清アミロイドA（serum amyloid A：SAA）は9.3 μ g/ml（基準値： $<$ 8.0 μ g/ml）と軽度高値であった。

コルヒチン導入6カ月後、専門医療機関にて、十分な遺伝カウンセリングの後、本人に対してMEFV（familial Mediterranean fever gene）解析を行ったところ、exon10にM694Iのヘテロ接合体の変異を認め、FMFと確定診断された。その他、exon2にE148Qのヘテロ接合体の変異をも認めた。

【ポイント】 臨床診断及び遺伝子診断の両面から、FMFと診断するに至った。

コルヒチン導入10カ月後、倦怠感を認め、コルヒチンを1.0 mg/日に増量した。なお、この際のSAAは72.4 μ g/mlまで上昇していた。その後、1年以上経過しているが、明らかな発作の前兆はなく経過している。

【ポイント】 治療薬のコルヒチンは、投与量の増加に伴い、下痢等の胃腸障害の発現が増加する。FMFに対する最大投与量は1.5 mg/日である。

考察

FMFは、反復する発熱及び漿膜炎症状を特徴とする、自己炎症性疾患の1つである¹⁾。その名のとおり、地中海沿岸地域に多いとされる疾患であるが、正確には、地中海沿岸地域東側、すなわち、中近東に多い疾患である。トルコ・イスラエル・アルメニアでは、人口あたり400～1,000人に1人の罹患率であるとされる³⁾。本邦における実数は未知な部分も多いが、2009年の全国調査をもとに推計される患者数は300名程

図 自己炎症と自己免疫の連続体 (文献7より引用・改変)
SLE: systemic lupus erythematosus

度とも言われていた⁴⁾。しかし、疾患の認知度の上昇により、これまでは見過ごされていた症例が顕在化してきており、決して稀少疾患であるとは言えなくなっている。2016年の報告では、不明熱600例余りを検討した報告で、疑診例も含めると3割以上がFMFであったとするものもある⁵⁾。また、日本内科学会地方会演題検索だけでも、演題名に「家族性地中海熱」のワードを含む発表が88件にのぼっている(2020年4月18日現在)。以上のことからわかるように、日常臨床でFMFの患者に遭遇する可能性は十分にあり、内科医として理解を深めておくことは重要である。

前述した自己炎症性疾患という概念であるが、1999年に新たに提唱されたもので、従来の自己免疫疾患とは異なる⁶⁾。臨床的には、周期性発熱及び不明熱を主症状とし、関節痛、発疹ならびに消化器症状等を伴うことが多い。もともと免疫システムには「獲得免疫」と「自然免疫」の2つが存在するが、獲得免疫は病原微生物等に対して特異的な反応を示すものであり、一方で、自然免疫は病原微生物の共通部分等に対してパターン認識で非特異的な応答をするも

のである。獲得免疫の異常が自己免疫疾患を引き起こす一方で、自然免疫の異常が自己炎症性疾患を引き起こすものと考えられている。自己免疫疾患の診断には各種自己抗体の検出が有用である一方で、自己炎症性疾患の場合には自己抗体は検出されないため、臨床症状や遺伝子検査が診断において重要であるが、非典型例も存在すること、健常者でも遺伝子変異を有している場合もあることより、診断が難しいこともある。また、実際には、多くの疾患で自己免疫と自己炎症がさまざまな比率で関与しているものと考えられている(図)⁷⁾。例えば、潰瘍性大腸炎・Crohn病等は、自己炎症の比率の高めの疾患であると言える。FMFは、単一遺伝子の変異による自己炎症性疾患の1つである。

FMFの原因遺伝子は、1997年にMEFVであると報告された⁸⁾。MEFVはpyrinという蛋白をコードしている。好中球、好酸球ならびに単球にpyrinは発現しており、炎症性サイトカインの活性化を抑制する役割を担っている。FMFの病態は、pyrinの発現低下あるいは機能障害によって、炎症性カスケードが調整できなくなることにあると考えられている。2020年4月18日現

表 家族性地中海熱の臨床診断基準 (文献12より引用・改変)

[必須項目]

12時間から72時間続く38℃以上の発熱を3回以上繰り返す。発熱時にはCRPや血清アミロイドA (SAA) など炎症検査所見の著明な上昇を認める。発作間欠期にはこれらが消失する。

[補助項目]

1) 発熱時の随伴症状として以下のいずれかを認める。

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, d 心膜炎, e 精巣漿膜炎, f 髄膜炎による頭痛

2) 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1項目以上を認める症例を臨床的に家族性地中海熱典型例と診断する。家族性地中海熱を疑わせるが、典型例の基準を満たさない症例(繰り返す発熱のみ、補助項目の1項目以上のみを有するなど)については、文献12のフローチャートに従い診断する(MEFV遺伝子解析を施行しexon10の変異を認めれば家族性地中海熱と診断する)。ただし、感染症、悪性疾患、自己免疫疾患、ほかの自己炎症性疾患などの発熱の原因となる疾患を除外する。

在, 374種類の変異が報告されている⁹⁾。中近東では, exon10のM694V, V726AならびにM680Iの変異が一般的であるが, 日本人ではこれらはみられず, exon2のE148Q, exon10のM694I等の変異がみられることが多い^{5, 10)}。常染色体劣性遺伝を示すが, 優性遺伝形式を示す家系や孤発例も報告されている。10~30歳代で発症することが多く, 数週~数カ月の間隔で, 12時間~3日間の発熱を繰り返し, 腹痛・胸背部痛・関節痛等の漿膜炎症状を伴う。臨床診断基準として, 海外ではTel-Hashomer criteriaが有名であるが¹¹⁾, 本邦では臨床的特徴を踏まえて改変したものの(表)が用いられている¹²⁾。腹痛は, 発熱に次いで多くみられる症状である。腹部全体に亘る腹膜刺激症状を伴う腹痛が典型的であるが, 部位が限局的, あるいは腹膜刺激症状が明確でない例もみられる。発作時に造影CT (computed tomography) を撮影すると, 漿膜炎を反映し漿膜の濃染像を認めることもあるとされる。肝被膜の濃染像を確認した報告もある¹³⁾。検査所見では, CRPやSAA等の非特異的な炎症検査所見の上昇を捉えるのみであり, これらも発作間欠期には陰転化する。FMFと診断した452例のretrospectiveな検討では, 臨床診断基準及び遺伝子変異の両方を満たした症例は81.7%に過ぎず, 8.6%の症例で遺伝子変異を認めず, 9.7%の症例で臨床診断基準は満たさなかったことが報告されている¹⁴⁾。特異的な検査所見や

診断マーカーに乏しい疾患でもあり, 実際の診断においては, 遺伝子検査の結果を踏まえて診断することが多いかもしれない。治療としては, 発作の予防にコルヒチンの投与が効果的である。コルヒチンの正確な作用機序はわかっていないが, 細胞内の微小管に作用し, 顆粒球の細胞内浸潤やメディエーターの放出を抑制している可能性がある。コルヒチン無効例では, 抗IL (interleukin)-1抗体(カナキマブ)等が有効であると報告されている¹⁵⁾。長期的予後に関わるのは, 反応性AAアミロイドーシス合併による臓器障害である。SAA由来のアミロイドが, 主に腎臓に沈着し, 慢性腎不全へと進展する。アミロイドーシス合併頻度が高いのはM694Vの変異とされており¹⁶⁾, このため, 本邦での合併頻度は3.6%と低率である⁵⁾。コルヒチンの内服は, 発作の予防だけではなく, アミロイドーシス合併のリスクを軽減させることにもつながると言える。

最終診断

→ 28年越しに診断されたFMF

おわりに

周期的な発熱及び腹痛を認めていたものの, 診断がつかないことに諦めを覚え, 医療機関か

ら足が遠のいていた潜在患者であったが、長男の診断を契機に28年越しに診断されたFMFの1例を経験した。潜在する患者は一定数いるものと考えられ、周期的な発熱及び腹痛を呈する患者の診療においては、FMFの可能性を念頭に置く必要があると考えられた。

なお、遺伝子解析結果も含めた本症例の公表に関しては、患者本人と長男それぞれより書面による同意を取得済である。

また、本症例は、2020年4月10日発行の千葉医学96巻2号に掲載された症例の母であり、掲載にあたっては、千葉医学編集委員会及び日本内科学会雑誌編集委員会の承認を得ている点を追記する。

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) Migita K, et al : Familial Mediterranean fever : overview of pathogenesis, clinical features and management. *Immunol Med* 41 : 55-61, 2018.
- 2) 岩永 光巨, 他 : 繰り返す腹痛, 発熱の病歴及び家族歴から家族性地中海熱を疑い, *MEFV*遺伝子解析にて確診を得た1例. *千葉医学* 96 : 25-29, 2020.
- 3) Ben-Chetrit E, et al : Familial Mediterranean fever in the world. *Arthritis Rheum* 61 : 1447-1453, 2009.
- 4) Migita K, et al : Familial Mediterranean fever in Japan. *Medicine (Baltimore)* 91 : 337-343, 2012.
- 5) Migita K, et al : Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Japan. *Arthritis Res Ther* 18 : 175, 2016.
- 6) McDermott MF, et al : Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 97 : 133-144, 1999.
- 7) McGonagle D, McDermott MF : A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med* 3 : e297, 2006.
- 8) 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.
- 9) MEFV sequence variants.
<https://infefers.umai-montpellier.fr/web/search.php?n=1>
- 10) Kishida D, et al : Genotype-phenotype correlation in Japanese patients with familial Mediterranean fever : differences in genotype and clinical features between Japanese and Mediterranean populations. *Arthritis Res Ther* 16 : 439, 2014.
- 11) Livneh A, et al : Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 40 : 1879-1885, 1997.
- 12) 一般社団法人日本小児リウマチ学会編 : 家族性地中海熱, 自己炎症性疾患診療ガイドライン2017. 診断と治療社, 東京, 2017, 18-33.
- 13) 岸田 大, 他 : 家族性地中海熱の診断と治療. *信州医誌* 67 : 229-240, 2019.
- 14) Ozturk C, et al : Association of clinical and genetical features in FMF with focus on MEFV strip assay sensitivity in 452 children from western Anatolia, Turkey. *Clin Rheumatol* 31 : 493-501, 2012.
- 15) Gül A, et al : Efficacy and safety of canakinumab in adolescents and adults with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *Arthritis Res Ther* 17 : 243, 2015.
- 16) Drenth JP, van der Meer JW : Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 345 : 1748-1757, 2001.

症例掲載施設紹介

地方独立行政法人 東金九十九里地域医療センター 東千葉メディカルセンター 消化器内科

【病院概要】

当院は、千葉市の東側に隣接する東金市にある314病床の急性期総合病院です。救急医療・急性期医療を核とした地域中核病院として2014年に開院しました。

【診療体制】

2019年度は、常勤医5名（スタッフ3名，後期研修医2名）にて、約30～40病床程度の入院診療にあたりました。緊急処置の多いことも特徴の1つです。少ない人員で効率的に業務を遂行するために、外科医（常勤5名），救急科医（常勤5名），総合診療科医（常勤3名）ならびにコメディカルスタッフとの垣根を低くして診療にあたっております。

【研修体制】

初期研修医の多くは、研修のスタートダッシュとして当科で2カ月研修していただき、実践により多くの経験を積んでいただくと共に、医師としての心構えを身につけてもらいます。後期研修医においては、到達度に合わせて症

例・手技を経験できるように配慮しております。また、初期研修医・後期研修医共に学術活動にも積極的に参加してもらいます。

【診療実績】

2018年度の主な診療実績は、以下のとおりです。

- ・新規入院患者数968名
（うち緊急入院患者数600名）
- ・腹部US（ultrasonography）1,755件
- ・GF（gastrofiberscopy）1,723件
（うち治療89件）
- ・CF（colon fiberscopy）1,484件
（うち治療231件）
- ・ERCP（endoscopic retrograde cholangiopancreatography）427件
- ・EUS（endoscopic ultrasonography）139件
- ・PTBD（percutaneous transhepatic biliary drainage）52件
- ・RFA（radiofrequency ablation）2件
- ・TACE（transcatheter arterial chemoembolization）31件
- ・BRTO（balloon-occluded retrograde transvenous obliteration）1件
- ・C型肝炎インターフェロンフリー治療（DAA（direct acting antivirals））32件
- ・化学療法新規導入14件

【学術活動実績】

2019年度の学術活動実績は以下のとおりです.

- ・日本内科学会発表8件（地方会8件）
- ・日本消化器病学会発表3件
（総会1件，地方会2件）
- ・日本消化器内視鏡学会発表1件（総会1件）
- ・日本肝臓学会発表1件（地方会1件）
- ・国際学会発表1件
- ・その他学会発表3件
- ・和文誌受理2件，英文誌受理1件

ホームページ

<https://www.tkmedical.jp/department/digestion.html>

文責：東千葉メディカルセンター消化器内科
副部長（科長）
千葉大学大学院医学研究院 総合医科学講座
特任講師
亀崎 秀宏