偽性腸閉塞発作を主症状とした本邦に
おける家族性地中海熱の1例

利根中央病院内科

杉本博之◇長坂一三 桜井誠司 酒井弘巳

菌部光一 佐藤則之 木村 徹 山路達雄

群馬大学医学部第一内科 山田昇司 小林節雄

概要 症例は44才、男性。37才より発熱を伴う腹痛発作を繰り返していた。発作時には著明な腹部膨隆と腹部単純X線写真上腸管内の著明なガス像を示した。消化管を中心に精査したが異常なく、開腹術を施行するも試験開腹に終わった。周期熱の一種である家族性地中海熱を疑いレセルピンやコルヒチンを投与したところ発作が消失し、メタラミノール投与により発作が誘発され、この発作はコルヒチンにより抑制された。以上より、家族性地中海熱と診断した。診断にあたって、白血球数、CRPや血沈などの検査値は一定しなかったが、メタラミノール発作誘発試験が陽性で有用であった。
〔日内会誌 77:1859~1862, 1988〕

はじめに

周期熱はその民族性や地域性より本邦においてはきわめてまれな疾患である。今日までに本邦で11例の報告があり、家族性地中海熱が6例、エチコラノロン熱が4例、本態性周期熱が1例である^{1)~4)}。1967年にSoharら⁵⁾は家族性地中海熱の診断基準を、「不定期な発熱発作に伴い腹部、胸部、関節の疼痛と皮疹が出現する疾患」と提案したが除外診断的なものであった。今回我々は7年来の発熱を伴う胸部、腹部痛と、腹部単純X線写真上腸管内の著明なガス像を示す偽性腸閉塞の発作に悩まされていた患者に、レセルピンやコルヒチンを投与しその症状を消失させると共に、メタラミノール発作誘発試験が陽性であり家族性地中海熱と診断し得た症例を経験したので報告する。

症 例

患者： 44才、男性。会社員（管理職）。

主訴： 反復する激しい腹痛発作。

家族歴： 長女がInsulin-dependent diabetes

mellittus。血族結婚はなし。

既往歴： 18才のとき急性肝炎。

現病歴： 昭和55年8月頃から時々下痢と腹痛発作が繰り返し出現するため9月上旬当院内科を初めて受診した。精査で胃炎を認めた以外異常なく、経過観察していたが、腹痛発作は続いていた。昭和56年7月初旬に前胸部痛が生じ、胸部単純X線写真や心電図検査を施行したが異常なかった。同年7月17日、前胸部痛に腹痛も加わり、腹部単純X線写真上腸管内の著明なガス像を認めたため当院内科へ第1回目の入院となった。注腸造影、大腸ファイバースコープ、内視鏡的逆行性膵管造影、腹部超音波検査、肝機能検査、パングレオザイミン-セクレチン試験やPancreatic function diagnostantを行なったが異常なかった。この間、時々上記疼痛発作が発熱と共に生じたが、原因不明のまま9月28日退院した。同年10月13日より再度著明な腹痛と38℃以上の発熱が出現し第2回目の入院となった。入院時白血球数は11300/mm³と

〔昭和63年1月20日受稿〕

A case of familial mediterranean fever with paroxysmal pseudo-obstruction of bowel

Hiroyuki SUGIMOTO, Kazumi NAGASAKA, Seiji SAKURAI, Hiromi SAKAI, Koichi SONOBE, Noriyuki SATO, Tooru

KIMURA and Tatsuo YAMAJI, The Department of Internal Medicine, Tone Chuo Hospital, Numata

Shoji YAMADA and Setsuo KOBAYASHI, The First Department of Internal Medicine, Gunma University School of Medicine, Maebashi

図1. 入院時腹部写真。腹部は著明に膨満している。

上昇していた。再度精査するも異常なく、症状はすみやかに消失した。その後も同様な発作を繰り返していたが、昭和57年5月には腹腔鏡検査を行なうも異常なく、昭和58年6月には腹痛と共に腹部単純X線写真上腸管内の著明なガス像を認めたため当院外科へ入院し、腸閉塞の診断で開腹手術を施行した。観察可能な腹腔内臓器には著変なく試験開腹に終わった。その後発作の頻度や程度が増強し、当院外科へ2回入院した。昭和62年1月26日、腹痛が増強したため当院外科より内科へ再度紹介され入院となった。なお、発作時には下熱鎮痛薬や麻薬を使用されていたがさほど効果なかった。発作間歇期には若干の腹部膨満感はあったがほぼ正常に就労でき、腹部単純X線写真上も著明なガス像は認めなかった。

入院時現症：身長162cm、体重60kg、脈拍76/分、血圧96/60。顔貌苦悶状。眼球結膜に黄染なく貧血も認めず。表在リンパ節の腫脹なし。胸部所見、神経学的反射は正常。腹部は著明に膨満し(図1)、腹部全体に圧痛や反動痛を認め、腸雑音を聴取した。

入院時検査所見(表1)：白血球数の増加、血沈の亢進やフィブリノーゲンの増加は認めず、CRPも陰性であった。肝機能検査やアミラーゼなどの血清学的検査所見にも異常なかった。胸部単純X線写真に異常なかったが、腹部単純X線写真上腸管内の著明なガス像を認めた(図2)。

入院経過：入院時より38℃前後の発熱と著明な発汗、腹部膨満感や筋性防御を伴う腹痛発作が連日続いた。これまでの臨床経過より家族性地中海熱類似の疾患を疑い2月4日よりレセルピン

表1. 入院時検査所見

Blood and Chemistry		T.P.	
RBC	480 × 10 ³ /μl		6.6g/dl (6.8~8.4)
WBC	6500/μl	Alb.	62.2%
Hb	15.0g/dl	α ₁ -gl.	3.1%
Ht	40.3%	α ₂ -gl.	6.3%
Plt	368 × 10 ³ /μl	β-gl.	12.1%
		γ-gl.	16.1%
GOT	10IU/l (8~40)	Na	142mEq/dl
GPT	9IU/l (5~30)	K	4.3mEq/dl
Al-P	111IU/l (64~238)	Cl	106mEq/dl
Amylase	67IU/l (33~207)	Ca	4.8mEq/dl
ZTT	5.6KU (4~12)		
TTT	2.0KU (0~5)	Cr	0.99mg/dl
T. Bil	0.83mg/dl	BUN	8.1mg/dl
T. chol	143mg/dl (133~255)	U.A.	4.2mg/dl
CRP	(-)	IgG	1200mg/dl
ESR	2mm/h	IgA	243mg/dl
		IgM	107mg/dl
Fibrinogen			181mg/dl (150~340)
Pancreatic Function Diagnostant			67.6 (73.4~90.4)
Urine			
Sugar	(-)	Protein	(-)
Sediment	normal	Urobili.	(1+)
Amylase	208IU/l (33~756)		
Porphobilinogen	(-)		
Stool			
Occult Blood	(-)		
Rectal Biopsy			
Amyloid	(-)		
Endocrinological Findings			
		After Attack	After Treatment with Reserpine
Serum			
Adrenaline	0.03		0.05ng/ml (0.12~)
Noradrenaline	0.24		0.12ng/ml (0.06~0.45)
Urine			
Adrenaline	2.9		11.8μg/d (3.0~15.0)
Noradrenaline	71.9		47.0μg/d (26~121)
5-HIAA	0.6		mg/d (1.6~6.4)
Etiocolanalone	1.74		mg/d (0.55~2.60)

0.2mg/日の投与を開始したところ劇的な効果がみられ発作は消失した(図3)。2月15日よりレセルピンの投与を中止した。2月23日、メタラミノール10mgを点滴静注したところ中等度の腹痛と38.3℃の発熱が10時間以上出現した(図4)。3月14日よりコルヒチン0.5mg/日を服用させ3月17日に再度メタラミノール発作誘発試験を行ったが、発熱と腹痛は共に前回より軽度であった(図4)。3月20日よりレセルピン0.2mg/日服用し外来で経過観察しているが、腹部症状や発熱は8か月間出現しなかった。しかし、その後軽い腹痛発作が見られたため、レセルピンを0.8mg/日まで増量し腹部症状は消失している。

図2. 入院時腹部単純X線写真。腸管内に著明なガス像を認める。

図3. 臨床経過。A: 体温, B: 腹痛。

図4. I: メタラミノール発作誘発試験, II: コルヒチン投与後メタラミノール発作誘発試験。A: 体温, B: 腹痛。

考 案

1908年にJanewayとMosenthal⁶⁾は発熱と多発性漿膜炎を特徴とする症例を初めて報告し、1945

年にSiegal⁷⁾はBenign paroxysmal peritonitisとしてこれらの症例をまとめた。1948年、さらにReimann⁸⁾はこれらの疾患が周期的に発熱や腹痛、関節痛を伴うことに注目しPeriodic diseaseと名づけた。1958年、Periodic diseaseとして家族性地中海熱がHellerら⁹⁾により、エチコラノロン熱がBondyら¹⁰⁾により代表的疾患であると報告された。本邦においては周期熱としてこれら疾患の他に、カテコールアミン過敏性周期熱¹¹⁾や本態性周期熱¹⁾が報告されている。

1967年にSoharら⁵⁾は家族性地中海熱の診断基準として、「不定期な発熱発作に伴い腹痛、胸痛や関節痛などの出現する疾患で他の基礎疾患を除外しうるもの」としている。発熱発作時の白血球数の増加⁹⁾、血沈の亢進、CRPの陽性化やフィブリノーゲンの増加は必須な所見とは言えない¹²⁾。1974年、Dinarelloら¹³⁾は、それまで有効な治療法がなかった家族性地中海熱にコルヒチンが有効であることを報告し、その後1979年、林ら¹¹⁾はカテコールアミン過敏性周期熱の患者の発作時に血中や尿中のカテコールアミンが増加することに注目し、家族性地中海熱にカテコールアミンの神経末端での枯渇を促すレセルピン¹⁴⁾も有効であることを報告した。1984年、Baraketら¹⁵⁾はこれらの事実よりカテコールアミンの一種であるメタラミノールを使用しメタラミノール発作誘発試験を行ない、家族性地中海熱の診断に有用であることを見出した。

本症例は、発作時に白血球数の増加など一定の傾向になかったが、Soharの診断基準を満たすこと、コルヒチンとレセルピンが患者を7年以上も苦しめてきた発熱を伴った腹痛発作に有効であり、メタラミノール発作誘発試験が陽性で、しかもコルヒチンの投与によりメタラミノールの効果がほぼ消失したことより家族性地中海熱と診断した。海外においてメタラミノール発作誘発試験は、症状が乏しく高令で発症する家族性地中海熱の診断への有用性が期待されており¹⁶⁾、本邦においても血液学的検査や症状の乏しい症例の早期確定診断に有力な検査になると思われる。

また、本症例は腹痛発作時に腹部単純X線写真上腸管内の著明なガス像を示す偽性腸閉塞を繰り返し、腸閉塞と診断され開腹手術を受けた。このような腹部単純X線写真上の腸管内の著明なガス像は海外では報告されているが¹⁷⁾、本邦における報告は初めてである。

家族性地中海熱はその民族性や地域性より本邦において注目されておらず、来院患者が反復する腹痛発作を訴えて来院してきても、白血球数や血沈が正常であると見過ごされてしまう疾患である。しかし本症例の様に、本邦において家族性地中海熱が存在する以上、反復する腹痛発作を主訴とする患者を診察する場合腹部所見ばかりでなく、腹痛発作に発熱が伴うか否か注意することは本症の早期診断に重要であり、腹部単純X線写真より腸閉塞として開腹手術を行う前に、安全性の高いレセルピンを診断と治療をかねて投与してみることは価値のあるものと思われる。

本邦における家族性地中海熱の症例を海外のそれと比較すると、遺伝歴のないこと、発症年齢が不定のこと、アミロイドーシスの合併のないことなどが異なり、これらの事実もその診断を難しくしている。

ところで、レセルピンは末梢神経末端でのカテコールアミンの枯渇を促し¹⁴⁾、コルヒチンはマイクログチューブの形成を阻害し白血球の遊走を阻止するとされている¹⁸⁾。家族性地中海熱の原因は不明であるが、このような作用の異なる薬物が共に有効なこと、胸痛時や腹痛時に胸水や腹水の中に白血球の増加がみられること¹²⁾、コルヒチンを服用している時でも多くの患者に発作の初発症状は生じること¹³⁾などがその原因解明の手がかりになるかもしれない。

結 語

7年来の発熱と腹痛を伴った偽性腸閉塞発作に悩まされていた患者にコルヒチンやレセルピンを投与しその発作を消失させるとともに、メタラミノール発作誘発試験も陽性で家族性地中海熱と診断し得た本邦においてまれな症例を報告した。

謝辞 本症例の診断にあたり、貴重な御意見、御協力を

いただいた、当院外科 都築靖先生、前田光久先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 老樫宗忠, 他: 周期熱の1症例, 日内会誌 74: 346, 1985.
- 2) 太田慎一, 他: Recurring polyserositisの1例, 内科 59: 160, 1987.
- 3) 久山 純, 他: 家族性地中海熱型を呈しコルヒチンが奏効した周期熱の1例, 日内会誌 75: 1423, 1986.
- 4) Schwabe AD, et al: Recurrent polyserositis (Familial Mediterranean Fever) in a Japanese. Jpn J Med 26: 370, 1987.
- 5) Sohar E, et al: Familial mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. Amer J Med 43: 227, 1967.
- 6) Janeway TC, et al: An unusual paroxysmal syndrome, probably allied to recurrent vomiting, with a study of the nitrogen metabolism. Trans Assoc Amer Physicians 23: 504, 1908.
- 7) Siegal S: Benign paroxysmal peritonitis. Ann Intern Med 23: 1, 1945.
- 8) Reiman HA: Periodic disease. Probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. JAMA 136: 239, 1948.
- 9) Heller H, et al: Familial mediterranean fever. Arch Intern Med 102: 50, 1958.
- 10) Bondy PK, et al: Etiocholanolone fever. Medicine 44: 249, 1965.
- 11) 林 昭, 他: カテコールアミン代謝異常を伴う遺伝疾患, 蛋白質・核酸・酵素 26: 1789, 1981.
- 12) Priest RJ, et al: Recurring polyserositis. Bockus HL, eds. Gastroenterology 4th Ed, Saunders, Philadelphia, 1985, 4199.
- 13) Dinarello CA, et al: Colchicine therapy for familial mediterranean fever. New Engl J Med 291: 934, 1974.
- 14) Bowman WC, et al: Peripheral adrenergic mechanisms. Textbook of pharmacology 2nd Ed, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1980, 11, 13.
- 15) Barakat MH, et al: Metaraminol provocative test: A specific diagnostic test for familial mediterranean fever. Lancet 656, 1984.
- 16) Cattani D, et al: Metaraminol provocation test for familial mediterranean fever. Lancet 1130, 1984.
- 17) Manten HD, et al: Chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction. Bockus HL, eds. Gastroenterology 4th Ed, Saunders, Philadelphia, 1985, 2081.
- 18) Gallin JI, et al: The regulatory role of divalent cations in human granulocyte chemotaxis: Evidence for an association between calcium exchangers and microtubule assembly. J Cell Biol 62: 594, 1974.