

綜 説

家族性地中海熱の診断と治療

岸田 大^{1)*} 矢崎正英²⁾³⁾ 中村昭則¹⁾

- 1) 信州大学医学部脳神経内科, リウマチ・膠原病内科
 2) 信州大学先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所
 3) 信州大学医学部保健学科検査技術科学

Diagnosis and Treatment of Familial Mediterranean Fever

Dai KISHIDA¹⁾, Masahide YAZAKI²⁾³⁾ and Akinori NAKAMURA¹⁾

- 1) *Department of Medicine (Neurology & Rheumatology), Shinshu University School of Medicine*
 2) *Institute for Biomedical Sciences, Shinshu University*
 3) *Department of Clinical Laboratory Sciences, Shinshu University School of Health Sciences*

Key words: familial Mediterranean fever, autoinflammatory disease, genetic testing of *MEFV* gene, genotype-phenotype correlations, colchicine

家族性地中海熱, 自己炎症疾患, *MEFV* 遺伝子検査, 遺伝型と表現型, コルヒチン

I はじめに

家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever; FMF) は繰り返す発熱と漿膜炎発作を特徴とする常染色体劣性遺伝性の自己炎症疾患である。病名の通り地中海民族に多い疾患であり, かつては本邦では極めて稀と考えられていた。しかし, 1997年に責任遺伝子である *MEFV* が同定され, 本邦でも遺伝子変異を伴う症例の報告が増加するとともに, 病態の解明や診療体制の整備が進み, 現在では一般医家にもかなり認知されるようになってきている。本疾患は一般内科, 小児科をはじめ, 膠原病内科, 消化器内科, 呼吸器内科, 外科, 産婦人科, 総合診療科など様々な診療科を受診する可能性があり, 原因不明の発熱を繰り返す患者に遭遇した場合, 一度は疑う必要のある疾患である。本稿では FMF の病態や診断・治療について, 本邦の患者の特徴を踏まえて概説する。

II 自己炎症疾患とは

FMF を包括する概念である自己炎症疾患は, 従来の自己免疫疾患, アレルギー疾患, 免疫不全症などの枠組みでは説明できない疾患群に対して1999年に

Kastner らによって提唱された¹⁾。自然免疫系の異常を背景として全身性の炎症を繰り返し, 発熱のほか腹痛, 関節痛, 皮疹など, 疾患により多様な症状を呈する。病原微生物は同定されず, 自己抗体や自己反応性 T 細胞も検出されない。狭義の自己炎症疾患 (遺伝性周期熱) では, 疾患遺伝子が同定されており, 遺伝子異常が病態に関与する。FMF は最も代表的な自己炎症疾患である。近年では炎症が病態の中心と考えられる痛風/偽痛風, 炎症性腸疾患, ベーチェット病なども広義の自己炎症疾患に分類されるなど, 疾患概念は広がりを見せている。しかし, 実際には多くの疾患で自己免疫 (獲得免疫), 自己炎症 (自然免疫) が様々な割合で関与していると考えられている (図1)²⁾。

当科では2003年に遺伝子変異を伴う FMF 患者を診断した³⁾が, 当時は FMF を知っている医師は非常に少なかった。そこで, 本邦における啓蒙や臨床像の解明などを目的として2006年に全国調査を行ったところ, 予想以上に多くの患者が存在することがわかった⁴⁾。その後徐々に国内での関心, 認知度が高まり, 2009年からは厚生労働省の委託研究班による, FMF を含む様々な自己炎症疾患についての疫学調査が行われた。現在では自己炎症性疾患診療ガイドライン (日本小児リウマチ学会編集) の制定, 新たな研究・議論の場として日本免疫不全・自己炎症学会が発足し, FMF を含む代表的な自己炎症疾患は指定難病に指定された。

* 別刷請求先: 岸田 大 〒390-8621
 松本市旭3-1-1 信州大学医学部内科学第三教室
 E-mail: dkishida@shinshu-u.ac.jp

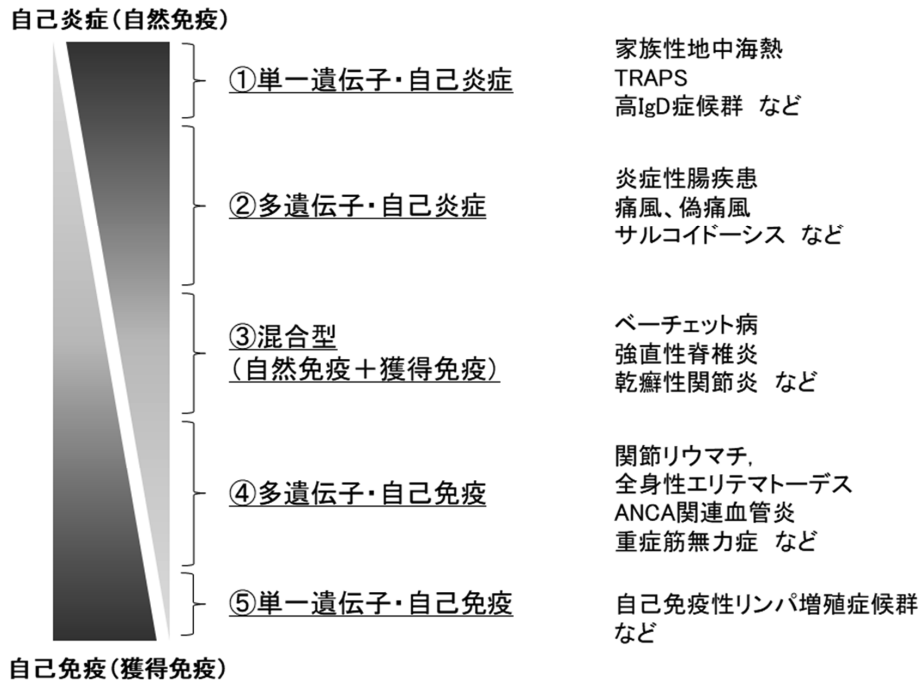


図1 自然免疫／獲得免疫からみた疾患連続性 (Autoinflammatory-Autoimmune Continuum) の概念 (文献²⁾より引用・改変)

この10数年の診療・研究の進歩は目覚ましいものがある。

当科では当院倫理委員会の承認を得て全国の医療機関からFMF疑い症例に対するMEFV遺伝子検査を随時受け付けているが、検査依頼件数はこの10年間で急増した(図2)。遺伝子検査および診断基準からFMFの診断に至らなかった例も少なくないが、疾患認知度の上昇によって、これまで見逃されていた症例が拾い上げられるようになった意義は高いと考えられる。

III FMFの疾患概念

上述したようにFMFは周期性発熱・漿膜炎発作を特徴とし、典型例では72時間以内に自然軽快する発作を繰り返す。病態にはMEFV遺伝子の産物であるパイリンの機能異常が関与している。本邦の推定患者数は約500名とされているが、実際にはより多くの未発症または軽症患者が存在すると考えられる。発症年齢は、地中海地方では90%以上が20歳以下での発症とされているが⁵⁾、本邦では成人発症例が非常に多く、やや女性に多い。

IV FMFの病態

FMFの発症には、炎症やアポトーシスに關与する

蛋白質複合体であるインフラマソームの活性化が関与している。細菌成分や毒素、病原体関連分子パターン(PAMPs)、ダメージ関連分子パターン(DAMPs)など細胞傷害因子の刺激により、インフラマソームは活性化され、炎症性サイトカインであるインターロイキン(IL)-1βの産生が誘導される。パイリンはインフラマソームのアダプター分子であるASC(apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain)と結合し、その活性化に何らかの役割を果たしていると想定されていたが、その詳細は不明であった。近年の研究では、パイリンが病原体などによるRho GTPaseの不活化によって活性化され、パイリンインフラマソームを形成することが報告されている⁶⁾。さらに最近、Rho GTPaseの下流に存在するPKN(protein kinase N-1/2)は、パイリンをリン酸化することで制御蛋白質である14-3-3蛋白質と結合させ、インフラマソームの活性化を制御していることが報告されている。しかし、MEFV遺伝子の病的変異が存在することによってパイリンのリン酸化が阻害され、14-3-3蛋白質との結合が損なわれることによってパイリンインフラマソームが活性化され、炎症が誘導されることが示唆されている(図3)⁷⁾⁸⁾。さらに、微小管はパイリンインフラマソームの活性化に必要であり、微小管の重合を抑制するコルヒチンが治療

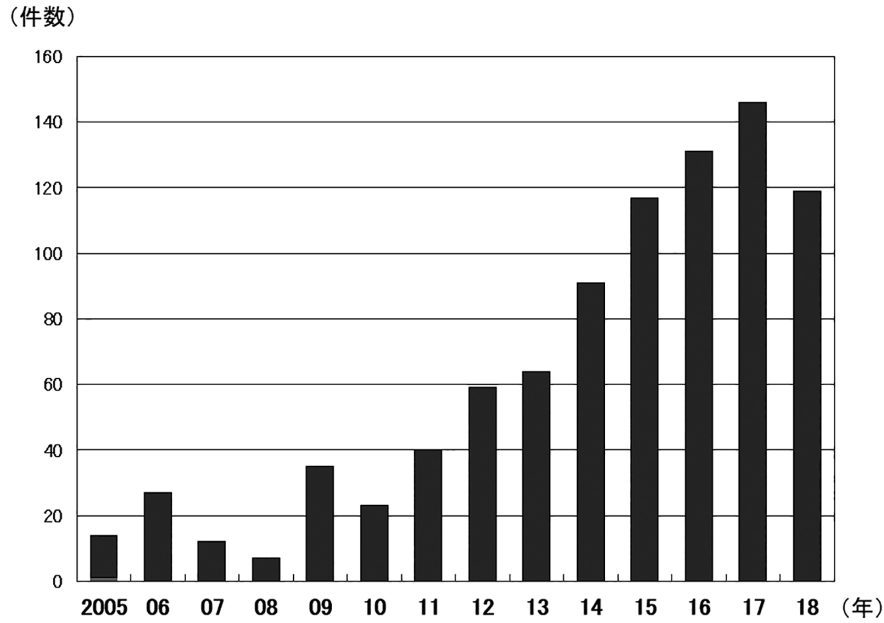


図2 当科への MEFV 遺伝子検査の依頼件数

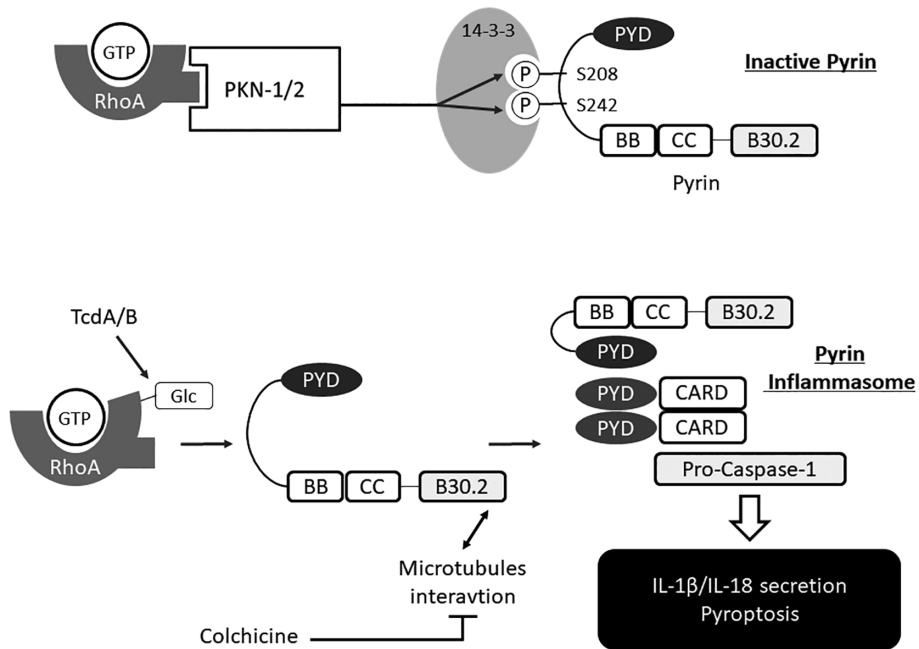


図3 パイリンインフラマソームの活性化 (文献⁸⁾より引用・改変)

正常の状態では、Rho GTPase により PKN は活性化し、パイリンは 2 か所のセリン残基 (S208, S242) のリン酸化を通して 14-3-3 蛋白と結合することにより、その活性が制御されている。しかし *Clostridium difficile* toxin (Tcd) などの刺激により Rho GTPase の活性が低下すると、パイリンの脱リン酸化、14-3-3 蛋白の解離が生じ、パイリンが活性化状態となる。さらにパイリンドメイン (PYD) を介して ASC (PYD-CARD) と重合し、パイリンインフラマソームが活性化することによって、炎症性サイトカインが誘導される。

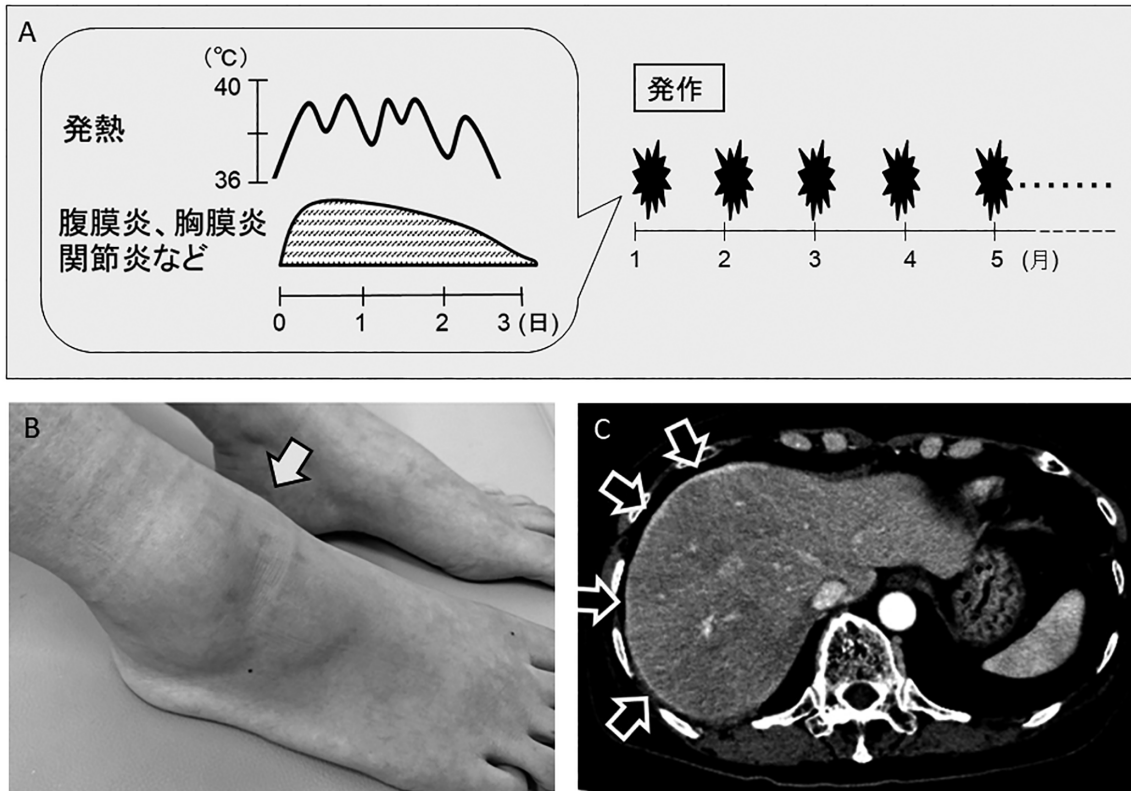


図4 FMFの臨床所見

- A：典型的なFMFの発作パターン。
- B：足関節炎。
- C：発作時の腹部造影CT。腹膜炎を反映した肝被膜の濃染像を認める。

薬として有効であることと関連している。

V FMFの臨床像

A 主要症状

周期的発熱がFMFを疑う必須症状である。その特徴は、① Recurrent（繰り返す）、② Short（短期間の）、③ Self-limited（自然軽快する）であり、突然高熱が出現し、無治療でも数日以内に解熱するが、同様のパターンで発熱発作を繰り返す。このように、いわゆる“On”と“Off”がはっきりしていることが典型的なFMFの発作パターンである（図4A）。しばしば周期性の乏しい持続する発熱でFMFが疑われるケースを目にするが、基本的にはそのような熱型は示さない。中には微熱にとどまる例もあるが、多くは38℃以上の高熱を繰り返す。

発作の間隔は1-2か月おきの例が多いが、毎週のように繰り返す例から数か月に1回程度の例まで幅広い。1回の発作の持続期間は12~72時間が典型であるが、本邦のFMF患者は若干長い傾向がある。しかし1週間以上続く発熱や、6時間以内の短い熱は発作に

含めないこととされている。患者によっては発作のトリガーとなるものが存在する場合があります。過労やストレスを挙げる患者が多い。女性であれば月経が関連することがあり、産婦人科を最初に受診するケースもある⁹⁾。

腹膜炎による腹痛は発熱に次いで多く見られる症状である。腹部全体にわたる、反跳痛や筋性防御などの腹膜刺激症状を伴う腹痛が典型だが、部位が限局的、あるいは診察時に腹膜刺激症状がはっきりしない例も見られる。強い腹部膨満感を訴える場合もある。非常に強い腹痛を呈するため、原因不明のまま急性腹症として開腹手術が行われた例も存在するが、非特異的な炎症所見のみであり、その後も発作を繰り返す。胸膜炎による胸痛も主要な症状の一つであり、胸部や背部の強い痛みとして出現する。左右どちらか片側のことが多く、呼吸苦や咳のほか、深く息が吸いづらいと訴えることもある。

関節炎は膝、足、股関節といった下肢の単関節炎（滑膜炎）として出現する 경우가多く（図4B）、組織学的には滑膜への好中球浸潤が見られる。発熱と同様

に数日間で改善するが、時に1週間近く遷延することがある。低頻度ながら仙腸関節炎や強直性脊椎炎の合併も報告されているが、HLA-B27は陽性とはならず、遺伝子変異がHLAとは独立したリスク因子と想定されている¹⁰⁾。

B その他の症状

上記の主要症状に比べ頻度は低いが、丹毒様紅斑、心外膜炎、精巣漿膜炎、無菌性髄膜炎などを呈することがある。丹毒様紅斑は熱感のある境界明瞭な紅斑であり、発熱と同時に下腿に出現することが多い。組織学的には好中球、リンパ球の浸潤を認めるが、好酸球は見られないとされている¹¹⁾。中枢神経病変として無菌性髄膜炎を繰り返す例があり、稀ではあるが重要な症状である¹²⁾。我々も Mollaret 髄膜炎の合併例¹³⁾、脳底髄膜炎の炎症による海綿静脈洞病変をきたした症例¹⁴⁾を経験している。

近年、消化管病変を伴う症例の報告が散見される。繰り返す発熱、腹痛、下痢などから炎症性腸疾患が疑われるものの、典型的な内視鏡所見や病理所見が認められず、副腎皮質ステロイド、メサラジンなどの治療に抵抗性を示す。症状は数日以内に改善するが再発を繰り返し、コルヒチンの投与により症状だけでなく内視鏡所見も改善するというものである¹⁵⁾⁻¹⁷⁾。今後症例の蓄積が待たれるが、炎症性腸疾患の患者で *MEFV* 遺伝子多型が多く見られたという報告¹⁸⁾もあり、パイリンが腸管の炎症に何らかの影響を与えている可能性がある。

C 合併症

反応性 AA アミロイドーシスが最も注意すべき合併症である。高度の炎症が遷延、繰り返されることによって、炎症性蛋白質である血清アミロイド A (SAA) の産生が増加し、体内での分解限度を超えてしまうと重合・線維化し組織に沈着する。消化管、腎が沈着の好発部位であり、難治性下痢や吸収不良、蛋白尿として発症する。本邦での発症率は1.7~3.7%¹⁹⁾²⁰⁾と地中海地方に比べ稀であるが、予後を規定する重要な合併症であるため、罹病期間が長期の症例では消化器症状や蛋白尿の有無を定期的に確認する必要がある。

稀ではあるがアミロイドーシスで発症する病型があり、FMF phenotype 2 (FMF 2型) と呼ばれる²¹⁾。アミロイドーシスが唯一の症状となるため、その他の慢性炎症性疾患との鑑別が重要であるが、*MEFV* 遺伝子変異を有する phenotype 2の症例が本邦からも報告されている²²⁾。原因不明の AA アミロイドーシス症

例では本病態を鑑別に挙げる必要がある。

D 検査所見

発作期には炎症反応が上昇するが、CRP, SAA の上昇、血沈の亢進といった非特異的なものが多い。発作期に上昇した炎症反応は、発作間歇期には基本的に消失する。白血球数も増加することが多く、パイリンが好中球で高発現していることから好中球の機能異常が病態の一つと考えられている。好中球活性化マーカーである CD64の発現上昇も見られ、治療とともにその発現が低下するとされている。また、同様に好中球活性化マーカーの S100A12も患者血清中で上昇することが報告されている²³⁾。

画像検査では、漿膜炎を反映して腹膜の造影効果や胸水・胸膜肥厚が認められることがある (図4C)。

VI FMF の診断

A 診断基準

いくつかの診断基準が存在する。海外では Tel-Hashomer criteria²⁴⁾ や、本邦でもよく用いられる Livneh criteria²⁵⁾ が有名であり、いずれも数日間で改善する発熱、漿膜炎を繰り返す点を主要項目としている。本邦でも厚生労働省研究班による診断基準²⁶⁾ が作成されており、スクリーニングに有用である (表1)。その際、患者から聴取した情報だけでなく、発作時の様子を担当医自ら診察し、炎症反応の上昇を確認することが重要である。患者が来院するのは発作期とは限らない。直接診察できていない場合は熱型を記録してもらおう伝え、発作が出た時点で受診していただくよう説明する。

B 遺伝子検査の位置づけ

上記のように、各診断基準は臨床項目を主体に作成されている。では FMF 診断における遺伝子検査の位置づけは、どのようになっているのだろうか。

FMF の遺伝子診断に関する海外の Recommendation²⁷⁾ では、FMF は臨床診断が基本とされており、遺伝子検査は診断の補助となるが、それだけで FMF は否定されないとされている。その理由としては、上述のようにこれまで300種類以上の変異が見つかり、そのどれもが同等の意義付けではないこと、健常者でも一定の割合で保有している変異もあること、逆に変異が同定できない FMF 症例も存在すること、などが挙げられる。臨床所見と遺伝子変異の関連について後方視的に解析した報告では、408名の患者中39名で Tel-Hashomer criteria を満たすものの遺伝子変

表1 FMF の診断基準

Livneh Criteria ²⁵⁾	厚生労働省研究班による診断基準 ²⁶⁾
<ul style="list-style-type: none"> ・ Major criteria 1-4. 典型発作 <ul style="list-style-type: none"> 1. 腹膜炎 (全般性) 2. 胸膜炎 (片側性) または心膜炎 3. 単関節炎 (股, 膝, 足) 4. 発熱のみ 5. 不完全な腹痛発作 ・ Minor criteria 1-2. 下記の部位に症状を認める不完全発作 <ul style="list-style-type: none"> 1. 胸部 2. 関節 3. 運動時の下肢痛 4. コルヒチンに対する良好な反応 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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) などの上昇を認める 発作間歇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 <ul style="list-style-type: none"> 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
<p>Major criteria 1 項目, または Minor criteria 2 項目以上で FMF と診断</p> <p>典型発作の定義: 3 回以上繰り返す, 38℃以上の熱を伴う12-72時間の発作 不完全発作の定義: 反復する発作で, 下記の1-2つの点で典型発作と異なる</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) 熱が38℃以下 (平熱含む) 2) 12-72時間から外れる (ただし6時間以下, 1週間以上は含めない) 3) 腹膜炎所見に欠ける 4) 腹痛が限局的 5) 典型部位以外の関節痛 	<p>必須項目に加えて補助項目のいずれか1項目以上で FMF と診断</p>

異が同定されず, 逆に44名では変異が同定されたが診断基準を満たさなかったことが報告されている²⁸⁾。一方で, 変異の存在を最重要視した新たな分類基準を提唱しているグループもある²⁹⁾。

いずれにしても“変異がある=FMF”, あるいは“変異がない=FMF ではない”と単純には判断できず, 臨床診断を補完するものとして遺伝子検査を活用するとよい。ただ, FMF は特異的な検査所見や診断マーカーに乏しい疾患であるため, 実際の診断においては遺伝子検査の結果を踏まえて判断するケースがほとんどだと思われる。

C 遺伝型と表現型の関連 (Genotype-phenotype correlations)

これまで300種類以上の遺伝子変異 (多型) が同定され, 国際データベース (Infevers³⁰⁾) に記録されている。症例を蓄積していく中で, 本邦の FMF 患者で主に検出される遺伝子変異は約10種類とほぼ決まっ

ており, 遺伝子変異のパターンと臨床像にはある程度の相関があることが分かってきた²⁰⁾。具体的には, *MEFV* 遺伝子の10個の exon のうち, exon 10 の p.M694I 保因患者はほとんどの場合, 典型的な FMF の臨床像を示している。加えてコルヒチンの有効性も高く, この変異の存在は FMF の有力な診断根拠となる。一方で exon 2 の p.E148Q は本邦で最もよく見られ, 発作頻度が他の変異より低く, 症状も軽い例が多いという特徴をもつ。p.E148Q の病的意義については現在でも議論のある³¹⁾ところだが, 健常人でも約20%で認められるものであり, 少なくともその存在のみを根拠に FMF と診断することは困難である。しかし, 臨床的には典型的な FMF であるにも関わらず, 遺伝子検査では p.E148Q しか同定できないケースも存在し, 他の未知の要因が発症に関与している可能性があると思われる。Exon 3 の p.P369S, p.R408Q 保因患者では熱が微熱にとどまったり, 発作が1週間近く

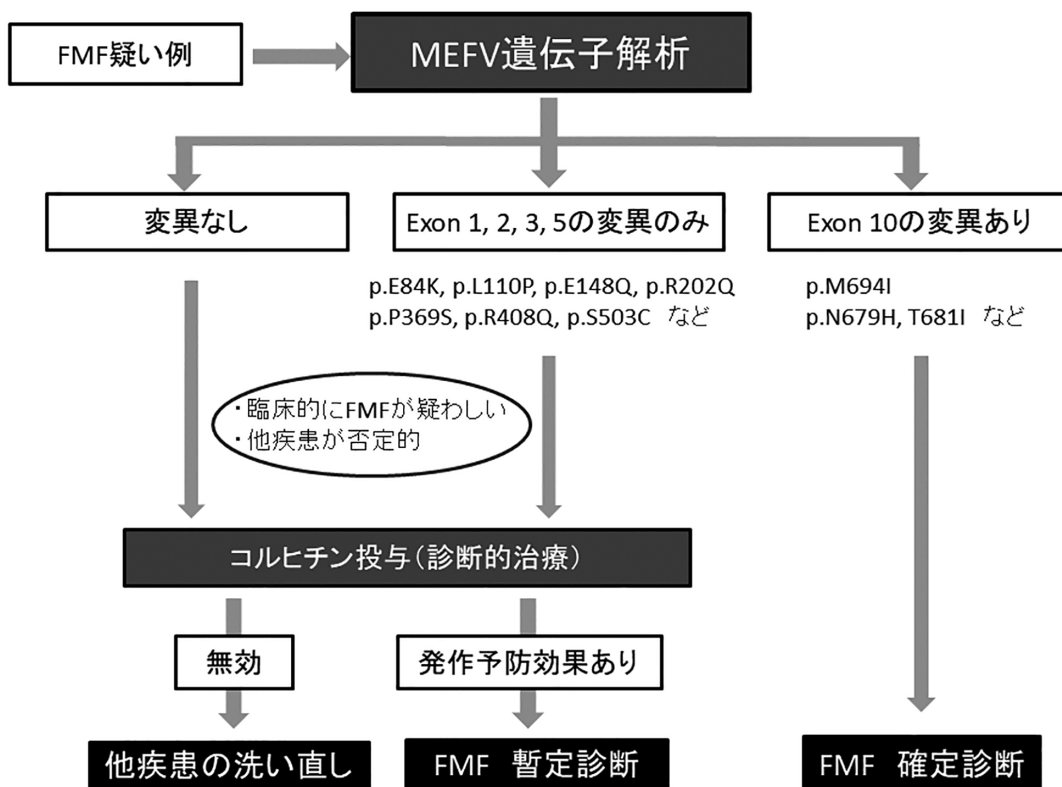


図5 FMFにおける遺伝子診断フローチャート (文献²⁶⁾を元に引用・改変)

続いたり症状がやや非典型的であり、かつコルヒチンの効果が限定的である例が存在する。海外の報告でも、本変異は表現型が多岐にわたり、典型像とはやや異なるもののコルヒチンに対する有効性は部分的に認められると報告されている³²⁾。その他、exon 1の p.E84K, exon 2の p.L110P, p.R202Q, p.G304R, exon 5の p.S503C が本邦では比較的によくみられ、それぞれ単独ヘテロあるいはホモ接合体、他の変異との複合ヘテロ接合体で検出される。

このように遺伝子変異の意義は均一ではないため、遺伝子解析の結果を臨床情報と合わせてどのように判断するかは難しい場合もある。一つの指針として厚生労働省研究班で作成したフローチャートを基にした診断法の1例を示す(図5)。Exon 10の変異以外の場合は、初期にコルヒチンが有効であっても注意深く経過を観察することが肝要と考える。本邦の exon 10の変異は大部分が p.M694I であるが、海外では未確認の新規変異 (p.N679H) を我々は同定しており³³⁾、他の未知の変異が存在する可能性もある。

海外と本邦の違いに目を向けると、地中海地方では exon 10の変異が大部分を占めている(図6)。中でも p.M694V が最も多く、特にホモ接合体になると最重

症型の臨床像を呈し、アミロイドーシス発症のリスクも高いことが示されている³⁴⁾が、日本人患者では p.M694V は未だ確認されていない。本邦の FMF の臨床像は地中海地方と比べ、発症年齢が高い、腹膜炎の頻度が相対的に低い、アミロイドーシスの発症率が低い、など全般的にやや軽症であることが分かっている⁴⁾が、これら重症度の違いは保有する変異の違いに起因すると考えられる。

Ⅶ FMF の鑑別診断

FMF では発熱、腹痛、関節痛など非特異的な症状が多いため、鑑別診断は重要である。数日間で自然軽快する発熱を繰り返す、という FMF 特有の熱型からまずは鑑別するが、その他の熱性疾患でも初期には周期性発熱の形をとる場合があるので注意を要する。患者の年齢によって鑑別すべき疾患は異なるが、ここでは特に成人患者の鑑別について述べる。

ベーチェット病は臨床症状のほか、コルヒチンが有効である点、地中海沿岸地域に好発する点など FMF との共通項が多い。ベーチェット病患者では健康者に比べ有意に MEFV 遺伝子変異を有する頻度が高い³⁵⁾とする報告や、FMF とベーチェット病の合併例の報

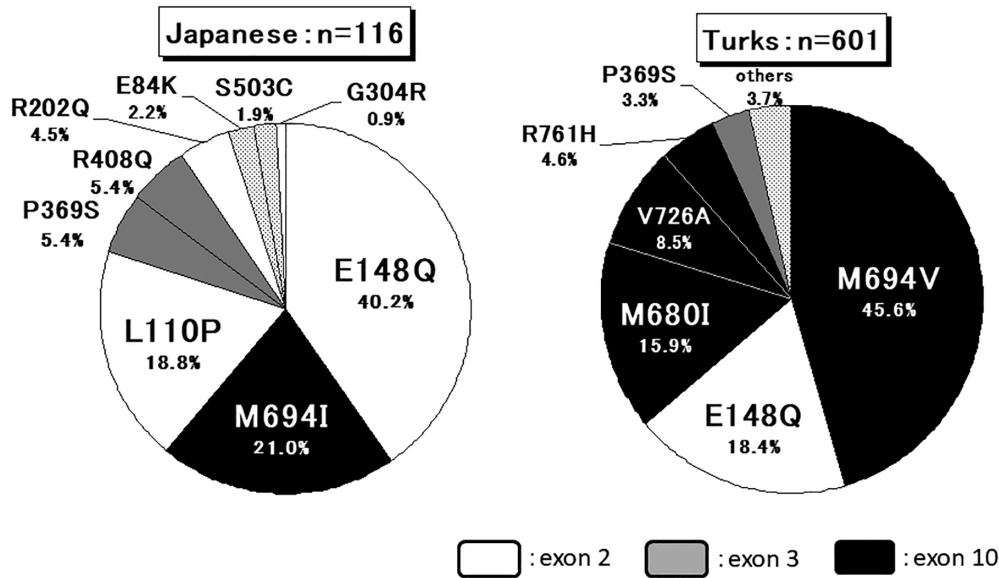


図6 本邦と地中海地方の変異プロファイルの違い (文献²⁰より引用, 改変)

本邦では p.E148Q を代表とする exon 2 の変異が多いのに対し, 地中海地方 (トルコ人) では重症型に関連する exon 10 の変異が多い。最重症病型に関連しアミロイドーシスのリスク因子でもある p.M694V は, 地中海地方では最もよく見られるが本邦では検出されていない。

告³⁶⁾, また近年のゲノムワイド関連解析 (GWAS) により p.M694V 変異がベーチェット病のリスクであるとする報告³⁷⁾がなされている。鑑別には FMF では通常見られないぶどう膜炎や口腔内アフタ, 外陰部潰瘍といったベーチェット病の主症状がないかどうかを確認する。

感染症や悪性腫瘍は, 疾患の性質上確実に除外する必要があり, 特に好発年齢と比べ高齢での発症例では慎重な鑑別が求められる。一部の血液疾患では *MEFV* 遺伝子変異の陽性率が高いことが報告されている³⁸⁾がその意義は明らかになっていない。当然ながらコルヒチンは無効である。

その他の周期性発熱をきたす自己炎症疾患との鑑別は, 各疾患に特徴的な臨床所見の有無, 遺伝学的検査を参考に鑑別するが, 多くは乳幼児期の発症であるため成人科を受診することは非常に稀と思われる。ただしその中でも, TNF 受容体関連周期性症候群 (TNF receptor-associated periodic syndrome; TRAPS), PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis) は時に鑑別が必要となる場合がある。TRAPS は *TNFRSF1A* 遺伝子の変異によって発症し, 発熱, 関節痛, 皮疹, 筋痛などを繰り返す疾患であるが³⁹⁾, 発熱の持続期間が1~数週間と長い点が FMF と異なる。また, 常染色体優性遺伝形式を示すために家族歴を有する例が多い。本邦では30数家系,

50名以上の患者の存在が知られている⁴⁰⁾。治療は NSAIDs や副腎皮質ステロイド, カナキマブが用いられ, コルヒチンは無効である。PFAPA は病名の通り, 周期性発熱に加えてアフタ性口内炎, 咽頭炎, 頸部リンパ節炎を繰り返す疾患である⁴¹⁾。原因遺伝子は同定されていない。海外の診断基準では5歳以下の発症とされているが, 近年では成人発症例も報告されている⁴²⁾。持続期間の短い発熱を繰り返す点は FMF と共通しており, 随伴症状としての頭頸部症状の有無に注意する。治療は扁桃摘出術が最も有効とされており, ほか副腎皮質ステロイドやシメチジンが用いられている。

Ⅷ FMF の治療

コルヒチンが第一選択薬であり, 本邦ガイドラインでの推奨はAである。本薬剤は微小管の重合を抑え, 好中球の遊走や炎症部位への浸潤を抑制するとされている。重要な点は, 発作の予防薬であるという点である。発熱発作が始まってから内服しても効果は限定的であり, “内服したら解熱する” のではなく, “内服していると熱が出ない” 状態を有効と判断する。用法・用量としては成人であれば0.5 mg/day, 小児であれば0.01-0.02 mg/kg/day で開始し, 発作が予防できる量まで増量する (分1~分2)。成人であれば反応を見ながら2 mg/day 程度まで増量することがある。

副作用は、下痢、嘔吐、腹痛などの消化器症状、骨髄抑制、皮疹や脱毛、ミオパチー、血球減少などが報告されている。マクロライド系抗菌薬など、肝代謝酵素 CYP3A4 阻害作用のある薬剤との併用は注意が必要である⁴³⁾。

FMF は若年者に好発し、妊娠可能年齢の女性患者も多いことから、妊娠希望時あるいは妊娠中のコルヒチン使用をどうするか、患者から相談を受けることがしばしばある。以前は妊娠中の使用は禁忌とされていたが、現在では FMF に対しては有益性投与とされており、発作を良好にコントロールすることにより流産・早産のリスクを減らすことが報告されている⁴⁴⁾。授乳に関しても、乳汁中へのコルヒチン排出はごく微量であり、大きな問題はないと考えられている⁴⁵⁾。薬剤によるリスクよりも発作予防による母体安定のメリットが大きいと考えられるが、個々の患者状況に合わせて丁寧な説明、相談対応が必要であることは言うまでもない。

2016年には既存治療で効果不十分な FMF を適応として、ヒト型抗ヒト IL-1 β モノクローナル抗体であるカナキマブが認可された。IL-1 β に結合し、その活性を中和することにより抗炎症作用を発揮する。わが国も含めた国際共同治験で有効性が証明されており⁴⁶⁾、コルヒチン不応例、不耐例に対する治療選択肢として期待されている。小児患者に対しては長期投与（平均 23.9 か月）において有効性、安全性に問題がなかったとする報告も最近なされている⁴⁷⁾。体重 40 kg 以下では 1 回 2 mg/kg（最大 4 mg/kg）、体重 40 kg を超える場合は 1 回 150 mg（最大 300 mg）を 4 週毎に皮下投与する。他の生物学的製剤と同様、投与前の十分な感染症リスク評価が必要となる。なお、効果が確認されているのは主に FMF の典型的な発作に対してであり、非典型例に対する効果は十分に証明されていない。このため本邦のガイドラインでも典型例では推奨 B、

非典型例では推奨 C とされており、非典型例に対しては極めて慎重に適応を考慮する必要がある。

その他の治療として、TNF 阻害薬がコルヒチン無効例に試みられているが、ケースレポートやケースシリーズでの報告が多い⁴⁸⁾。近年、IL-6 が FMF のバイオマーカーとして有用である可能性が報告されており⁴⁹⁾、AA アミロイドーシスを合併した FMF 症例に対しトシリズマブが発作の消失、アミロイドーシスの改善に有効であったとする報告がなされている⁵⁰⁾⁵¹⁾。現在、トシリズマブの有効性、安全性を評価するため、多施設によるプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験が進行中であり、将来の新たな治療選択肢となる可能性がある。

IX おわりに

FMF はアミロイドーシスをきたさなければ生命予後は良好な疾患である。しかし、頻回の発作は患者の QOL を損ない、突然の発作で予定の変更を余儀なくされることが続くと、学校や職場での人間関係、ひいては人生設計に影響を与えることもある。発作間欠期は無症状であることから詐病の疑いをかけられたり、発作で旅行が台無しになってしまったり、というエピソードは珍しくなく、数十年来の発作を繰り返した後に診断された患者から、『もっと早く分かっていたら自分の人生は変わっていたかもしれない』という声を聞くこともある。本稿によって疾患の理解が深まり、繰り返す発熱で苦しんでいる患者の診断の一助になれば幸いである。

謝 辞

MEFV 遺伝子検査のご依頼、症例のご相談をいただきました。全国の医療機関の先生方にこの場を借りて深謝いたします。

文 献

- 1) McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, 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
- 2) McGonagle D, McDermott MF: A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med* 3: e297, 2006
- 3) Nakamura A, Yazaki M, Tokuda T, Hattori T, Ikeda S: A Japanese patient with familial Mediterranean fever associated with compound heterozygosity for pyrin variant E148Q/M694I. *Intern Med* 44: 261-265, 2005
- 4) Tsuchiya-Suzuki A, Yazaki M, Nakamura A, et al: Clinical and genetic features of familial Mediterranean fever in Japan. *J Rheumatol* 36: 1671-1676, 2009
- 5) Sayarlioglu M, Cefle A, Inanc M, et al: Characteristics of patients with adult-onset familial Mediterranean fever in

- Turkey : analysis of 401 cases. *Int J Clin Pract* 59:202-205, 2005
- 6) Xu H, Yang J, Gao W, et al: Innate immune sensing of bacterial modifications of Rho GTPases by the Pyrin inflammasome. *Nature* 513:237-241, 2014
 - 7) Park YH, Wood G, Kastner DL, Chae JJ: Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nat Immunol* 17:914-921, 2016
 - 8) Jamilloux Y, Magnotti F, Belot A, Henry T: The pyrin inflammasome: from sensing RhoA GTPases-inhibiting toxins to triggering autoinflammatory syndromes. *Pathog Dis* 76, 2018
 - 9) 岡 賢二, 樋口正太郎, 岸田 大, 他: 月経期の発熱を契機に診断された家族性地中海熱の8例. *日女性医会誌* 25:34-38, 2017
 - 10) Akar S, Soysal O, Balci A, et al: High prevalence of spondyloarthritis and ankylosing spondylitis among familial Mediterranean fever patients and their first-degree relatives: further evidence for the connection. *Arthritis Res Ther* 15:R21, 2013
 - 11) Kolivras A, Provost P, Thompson CT: Erysipelas-like erythema of familial Mediterranean fever syndrome: a case report with emphasis on histopathologic diagnostic clues. *J Cutan Pathol* 40:585-590, 2013
 - 12) Gedalia A, Zamir S: Neurologic manifestations in familial Mediterranean fever. *Pediatr Neurol* 9:301-302, 1993
 - 13) 木下朋実, 松嶋 聡, 佐藤俊一, 他: コルヒチンが有効な Mollaret 髄膜炎で, MEFV 遺伝子変異をみとめた1例. *臨神経* 54:124-129, 2014
 - 14) Sato M, Yazaki M, Miyazaki D, Kishida D, Nakamura A, Ikeda S: Painful ophthalmoplegia due to inflammation of the cavernous sinus in a patient with familial Mediterranean fever. *Mod Rheumatol Case Reports* 1:158-162, 2017
 - 15) Arasawa S, Nakase H, Ozaki Y, Uza N, Matsuura M, Chiba T: Mediterranean mimicker. *Lancet* 380:2052, 2012
 - 16) Torisu T, Kawatoko S, Esaki M: Febrile Attacks With a Refractory Colonic Lesion. *Gastroenterology* 153:19-20, 2017
 - 17) Kitade T, Horiki N, Katsurahara M, et al: Usefulness of Small Intestinal Endoscopy in a Case of Adult-onset Familial Mediterranean Fever Associated with Jejunoileitis. *Intern Med* 54:1343-1347, 2015
 - 18) Akyuz F, Besisik F, Ustek D, et al: Association of the MEFV gene variations with inflammatory bowel disease in Turkey. *J Clin Gastroenterol* 47:e23-7, 2013
 - 19) Migita K, Uehara R, Nakamura Y, et al: Familial Mediterranean fever in Japan. *Medicine* 91:337-343, 2012
 - 20) Kishida D, Nakamura A, Yazaki M, Tsuchiya-Suzuki A, Matsuda M, Ikeda S: 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
 - 21) Altunoglu A, Erten S, Canoz MB, et al: Phenotype 2 familial mediterranean fever: evaluation of 22 case series and review of the literature on phenotype 2 FMF. *Ren Fail* 35:226-230, 2013
 - 22) Ito M, Nobata H, Imai H, et al: Familial Mediterranean fever type 2 with heterozygous mutations of E148Q and M694I in a Japanese patient with progressive systemic AA amyloidosis. *Mod Rheumatol Case Reports* 3:79-85, 2019
 - 23) Kallinich T, Wittkowski H, Keitzer R, Roth J, Foell D: Neutrophil-derived S100A12 as novel biomarker of inflammation in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 69:677-682, 2010
 - 24) Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H: Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 43:227-253, 1967
 - 25) Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al: Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 40:1879-1885, 1997
 - 26) 「自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準, 重症度分類, 診療ガイドライン確立に関する研究」班: 自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準, 重症度分類, 診療ガイドライン確立に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業, 2015
 - 27) Giancane G, Ter Haar NM, Wulffraat N, et al: Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 74:635-641, 2015

- 28) Ozturk C, Halicioglu O, Coker I, 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
- 29) Federici S, Vanoni F, Ben-Chetrit E, et al: An International Delphi Survey for the Definition of New Classification Criteria for Familial Mediterranean Fever, Mevalonate Kinase Deficiency, TNF Receptor-associated Periodic Fever Syndromes, and Cryopyrin-associated Periodic Syndrome. *J Rheumatol* 46 : 429-436, 2019
- 30) Sarrauste de Menthiere C: INFEVERS: the Registry for FMF and hereditary inflammatory disorders mutations. *Nucleic Acids Res* 31 : 282-285, 2003
- 31) Ozen S, Batu ED: The myths we believed in familial Mediterranean fever: what have we learned in the past years? *Semin Immunopathol* 37 : 363-369, 2015
- 32) Ryan JG, Masters SL, Booty MG, et al: Clinical features and functional significance of the P369S/R408Q variant in pyrin, the familial Mediterranean fever protein. *Ann Rheum Dis* 69 : 1383-1388, 2010
- 33) Kishida D, Yazaki M, Nakamura A, et al: One novel and two uncommon *MEFV* mutations in Japanese patients with familial Mediterranean fever: a clinicogenetic study. *Rheumatol Int* 38 : 105-110, 2017
- 34) Akpolat T, Ozkaya O, Ozen S: Homozygous M694V as a risk factor for amyloidosis in Turkish FMF patients. *Gene* 492 : 285-289, 2012
- 35) Tasliyurt T, Yigit S, Rustemoglu A, Gul U, Ates O: Common *MEFV* gene mutations in Turkish patients with Behcet's disease. *Gene* 530 : 100-103, 2013
- 36) Yamaguchi F, Tajika M, Inoue D, Shikama Y, Kishida D, Nakamura A: Recurrent pleural effusion is an important diagnostic clue to distinguish familial Mediterranean fever from Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 35 Suppl 108 : 135, 2017
- 37) Kirino Y, Zhou Q, Ishigatsubo Y, et al: Targeted resequencing implicates the familial Mediterranean fever gene *MEFV* and the toll-like receptor 4 gene *TLR4* in Behcet disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 110 : 8134-8139, 2013
- 38) Oktenli C, Celik S: High frequency of inherited variants in the *MEFV* gene in patients with hematologic neoplasms: a genetic susceptibility? *Int J Hematol* 95 : 380-385, 2012
- 39) Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, et al: The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis* 73 : 2160-2167, 2014
- 40) Ueda N, Ida H, Washio M, et al: Clinical and Genetic Features of Patients With TNFRSF1A Variants in Japan: Findings of a Nationwide Survey. *Arthritis Rheumatol* 68 : 2760-2771, 2016
- 41) Hofer M, Pillet P, Cochard MM, et al: International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatology* 53 : 1125-1129, 2014
- 42) Cantarini L, Vitale A, Sicignano LL, et al: Diagnostic Criteria for Adult-Onset Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome. *Front Immunol* 8 : 1018, 2017
- 43) Slobodnick A, Shah B, Pillinger MH, Krasnokutsky S: Colchicine: old and new. *Am J Med* 128 : 461-470, 2015
- 44) Rabinovitch O, Zemer D, Kukia E, Sohar E, Mashiach S: Colchicine treatment in conception and pregnancy: two hundred thirty-one pregnancies in patients with familial Mediterranean fever. *Am J Reprod Immunol* 28 : 245-246, 1992
- 45) Ben-Chetrit E, Scherrmann JM, Levy M: Colchicine in breast milk of patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 39 : 1213-1217, 1996
- 46) De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, et al: Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. *N Engl J Med* 378 : 1908-1919, 2018
- 47) Gulez N, Makay B, Sozeri B: Long-Term Effectiveness and Safety of Canakinumab in Pediatric Familial Mediterranean fever patients. *Mod Rheumatol* 1-13, 2018 [Epub ahead of print]
- 48) Nakamura A, Matsuda M, Tazawa K-i, Shimojima Y, Ikeda S: Successful Treatment with Infliximab and Low-dose

Methotrexate in a Japanese Patient with Familial Mediterranean Fever. Intern Med 46:1247-1249, 2007

- 49) Koga T, Migita K, Sato S, et al: Multiple Serum Cytokine Profiling to Identify Combinational Diagnostic Biomarkers in Attacks of Familial Mediterranean Fever. Medicine 95: e3449, 2016
- 50) Yilmaz S, Cinar M, Simsek I, Erdem H, Pay S: Tocilizumab in the treatment of patients with AA amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever. Rheumatology 54: 564-565, 2015
- 51) Hamanoue S, Suwabe T, Hoshino J, et al: Successful treatment with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody (tocilizumab) in a case of AA amyloidosis complicated by familial Mediterranean fever. Mod Rheumatol 26: 610-613, 2016

(R 1. 5. 14 受稿)
