

200936093A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

本邦における家族性地中海熱の実態調査

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 右田 清志

平成22 (2010) 年 3月

目 次

I. 総括研究報告	
本邦における家族性地中海熱の実態調査	1
右田 清志	
独立行政法人国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター	
II. 分担研究報告	
1. 不明熱症例におけるMEFV遺伝子変異の解析	10
右田 清志	
独立行政法人国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター	
2. 家族性地中海熱の全国疫学調査進捗状況	13
中村好一、上原里程	
自治医科大学地域医療学センター・公衆衛生学部門	
3. 家族性地中海熱のQOLの向上と今後の問題点	15
上松一永	
信州大学医学研究科感染防御学	
4. 家族性地中海熱での末梢単核球応答	19
増本純也	
信州大学医学部病理組織学	
5. 本邦における家族性地中海熱患者の遺伝子異常と臨床像の検討	21
鈴木彩子、矢崎正英	
信州大学医学部内科（脳神経内科、リウマチ・膠原病内科）	
6. iR-netを応用した家族性地中海熱の一次調査	25
古川 宏	
独立行政法人国立病院機構相模原病院臨床研究センター	
7. 家族性地中海熱患者における肝障害	28
石橋大海	
独立行政法人国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター	
8. FMF症例の遺伝子解析と変異型と臨床像との関連性解明	31
安波道郎	
長崎大学熱帯医学研究所 免疫遺伝学分野	
9. 全国不明熱患者の遺伝子解析結果と 情報収集のための全国規模組織の確立	33
井田 弘明	
長崎大学病院 第一内科	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	42
IV. 資料	54

I . 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

本邦における家族性地中海熱の実態調査

研究代表者 右田 清志 国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター 病因解析研究部長

研究要旨 家族性地中海熱（FMF）は、地中海沿岸の地域に多い遺伝性の自己炎症疾患であるが、近年、遺伝子診断が可能となり、日本でも報告例が急増している。本疾患は、発熱、関節炎を生じることより、自己免疫疾患との鑑別が困難であり、自己免疫疾患と誤診されるケースも多く、本症の診療体制を確立することが急務である。全国の国立病院機構を対象とした1次調査では、FMF15名が抽出され、また不明熱症例（193名）の12.4%にFMF症例がふくまれていることを明らかにした。詳細な診療情報が得られた80名の解析結果より、本邦例の臨床像と国際診断基準を勘案し、本邦症例に則した診断基準を作成した。さらに一部の症例において、診断の遅れ、それに伴うQOLの低下が明らかとなった。これら研究成果より、FMF症例は日本国内に一定数存在し、海外症例と遺伝子変異型、病型が大きく異なり、診断の遅れが問題になっていることが判明した。今後、早期診断、早期治療介入と診療ガイドラインの作成が必要であると考えられた。

〈研究分担者〉

中村 好一・自治医科大学 公衆衛生学 教授
上松 一永・信州大学 医学研究科感染防御学 准教授
古川 宏・相模原病院 臨床研究センター 医師
石橋 大海・長崎医療センター 臨床研究センター センター長
安波 道郎・長崎大学 熱帯医学研究所 免疫遺伝学分野 教授
井田 弘明・長崎大学病院 第一内科 講師

〈研究協力者〉

上原 里程・自治医科大学 公衆衛生学 准教授
増本 純也・信州大学 医学部病理組織学講座 講師
矢崎 正英・信州大学 第三内科 講師
鈴木 彩子・信州大学 第三内科 医員

A. 研究目的

家族性地中海熱（FMF）は、地中海沿岸の地域に多い遺伝性の自己炎症疾患であるが、

近年、遺伝子診断が可能となり、本邦での報告例も増加している。本疾患は、発熱、関節痛など自己免疫疾患類似の症状がみら

れ、確定診断が遅れるケースも多い。さらに本疾患は無治療の場合、反復する炎症発作によって患者QOLは著しく阻害されるだけでなく、不可逆性の健康障害をきたす。本研究では、FMFの全国疫学調査を行い、日本における患者数、治療実態、予後に関する疫学調査を行う。さらに、患者QOL向上のために、これら集積した臨床情報を解析し、本邦独自の診断基準の作成、診断に有用なバイオマーカーの、早期確定診断法の確立を目的とした。

B. 研究方法

① (臨床研究) 本邦FMF症例の臨床像の解析、診断基準の作成

分担研究者の自験例、遺伝子診断依頼例、アンケート調査回答例、論文報告例など詳細な臨床情報が得られた89症例をもとに、本症に特徴的な臨床症状、臨床所見を解析し本邦独自のFMF診断基準を作成する。さらに上記89名のMEFV遺伝子変異のデータベースを作成し、遺伝子変異型と臨床像との関連を検討する。

②-1 家族性地中海熱の全国疫学調査

(1) 調査対象診療科の決定

対象診療科を内科（膠原病科）、小児科、リウマチ科の3診療科とした。

(2) 調査対象医療機関の層化無作為抽出

国立病院機構を除く全病院の中から該当診療科をもつ医療機関を選び、病院規模別に層化無作為抽出し調査医療機関を決定した。

(3) 郵送による第1次調査

該当調査機関に対し、対象疾患の患者の有無、性別人数について郵送により第1次調査を行う。なお、1次調査は患者数の調査のみ

で個人情報収集しない。

(4) 郵送による第2次調査

第1次調査で該当患者ありと報告のあった診療科には、各患者の詳しい情報について、郵送により第2次調査を行う。

②-2 iR-net、国立病院機構での家族性地中海熱の1次調査

国立病院機構免疫異常ネットワーク支援システムリウマチ部門(iR-net)には全国33施設が加盟し、5000例以上ものRA症例がデータベース(NinJa)に登録されてきた。そこで、パイロット研究として、iR-net加盟施設を対象として、FMF該当症例数に関するアンケート調査を行った。具体的には、調査票に基づき、FMF確実例と疑い例それぞれにつき性別毎の症例数情報を収集する。またiR-netに加盟していない国立病院機構の病院に対してもFMF該当症例数に関する調査を行った。

②-3 不明熱症例にFMFの占める比率

自己炎症研究会に遺伝子診断の依頼のあった不明熱例に対し、遺伝子解析(FMFの責任遺伝子MEFV遺伝子解析)を行い、遺伝子解析結果と臨床像から、FMF確実例、疑い例を抽出する。

(倫理面への配慮)

全国調査(疫学研究)に関しては、自治医科大学、長崎医療センターの倫理審査を受け承認されている(自治医科大学 特定疾患:家族性地中海熱の記述統計 第疫09-20号 長崎医療センター 本邦における家族性地中海熱の実態調査 承認番号21015)。個人情報の保護のため、1次、2次調査票には個人が同定される情報は記載せず、連続可能匿名化された情報を収集する。

遺伝子診断に関しては、長崎医療センターでの倫理審査を受け承認されている（家族性地中海熱の遺伝子診断 承認番号21003）。遺伝子診断に際しては、遺伝子診断の目的、方法、遺伝子診断により期待される利益及び不利益、その他必要な事項について十分な説明を行ない、自由意思によるインフォームド・コンセントを文書で受ける。全ての検体は採取後、速やかに患者個人識別情報を検体から取り除き、符号化・番号化による連結可能匿名化した上で、解析を行い、患者個人識別情報は、厳重に保管した。

C. 研究結果

分担研究者の鈴木、矢崎らは、*MEFV*遺伝子検査にて異常が確認された計80症例について、臨床像と遺伝子変異型を調査した。発作時の症状の頻度は、発熱 98.3%、胸膜炎 61.2%、腹膜炎 55.0%、関節痛 27.5%であった。発症年齢は10歳未満が24%、10歳代が40%、20歳以降が36%であった。AAアミロイドーシスの合併は80例中1名のみであった。治療は、47名がcolchicineを内服しており、少なくとも40名で有効であった。

以上の結果より、本邦のFMF患者は地中海地方の患者と比較し、臨床的には発症年齢がやや高いこと、腹膜炎症状の頻度が低いこと、colchicineの必要量が少ないこと、AAアミロイドーシスの合併が少ないことを明らかにした。

分担研究者の上松は、確定診断に10年以上を有し、ステロイドや免疫抑制薬の投与によってQOLが著しく阻害されている例が21例中10人いることを示した。*MEFV*遺伝子変異の特徴としては、major mutationのうちM694Iの頻度が高く(67.7%)、M680Iが1名(1.0%)でM694V、V726Aはみられなかった。M694I/M694I (5.3%)、M694Iのみ(16.1%)、

M694I/E148Q (25.8%)、M694I/E148Q-L110P (17.2%)であった。また、*MEFV*遺伝子変異のM680I変異は、地中海沿岸では高頻度に認められるが本邦では見いだされていなかったが本変異を有する7歳男児をみいだした。

これら本邦例の臨床的特徴とTel-Hashomerの国際診断基準を勘案して、本邦症例に適した診断基準を作成した。本邦症例の98%にみられる38℃以上の発熱を必須項目、各種漿膜炎、関節炎、コルヒチンによる症状の改善を補助項目とし、必須項目と補助項目を1つ以上有する場合、確実例とする診断基準を作成した（資料：診断基準）。

分担研究者の石橋は、急性肝炎様の肝障害を呈したFMF症例において細胞組織生検の詳細な検討を行った。肝組織では、肝細胞の小さな巣状壊死が散在し、その周辺にはリンパ球、好中球、単球の浸潤がみられたが、慢性肝炎や胆管破壊像はみられなかった。本症例の肝障害の機序としては、*MEFV*遺伝子変異に伴い炎症性細胞による炎症性サイトカインやケモカインの産生に自己制御がきかずに過剰産生を来し、その結果、炎症性細胞が肝臓内に浸潤して自己炎症が生じた結果、肝炎が生じた可能性が考えられた。

FMF患者数の推計

・家族性地中海熱の全国疫学調査

1次調査：8937対象医療施設中2251施設を無作為抽出（抽出率25%）した。2010年2月24日現在で、該当なしおよび重複施設116施設を除いた2135施設のうち1064施設から回答（回答率49.8%）があった。1次調査の再依頼を2010年3月中旬に予定し、初回調査の回答と併せて「患者あり」と回答した医療機関に2次調査を実施する予定である。

・iR-netでの家族性地中海熱の1次調査
19施設中17施設から回答を得た。うち4施設で確実例または疑い例の報告があり、残り13施設では症例がなかった。19施設におけるFMF症例の内訳は、確実例3例(男性2例女性1例)と疑い例4例(男性2例女性2例)であった。

iR-netに所属していない国立病院機構を対象とした調査では、確実例5例(男性1例女性4例)、疑い例3例(女性3例)であった。

D. 考察

FMF患者総数に関しては、全国疫学調査で解析中であるが、本年度の研究により、不明熱症例の中にFMFが一定数存在することが判った。また本邦のFMF症例は、遺伝子変異型が海外症例と異なり、発症年齢が高く、アミロイドーシスの合併が少なく、コルヒチンの有効性が高いことが判った。また一部の症例においては、診断の遅れにより、QOLの低下、健康障害が生じていることが判った。これらの問題点を克服するためには、本症の早期診断、早期治療介入が必要と考えられた。

E. 結論

21年度は、全国の国立病院機構を対象とした1次調査では、FMF15名が抽出され、また詳細な診療情報が得られた80名の解析結果より、本邦FMF症例は、海外症例に比べ発症年齢が高いこと、アミロイドーシスの合併がないこと、コルヒチンの奏効率が高いことが判った。また確定診断が遅れ、QOLが著しく損なわれている例もみられ、早期診断、早期治療介入の重要性が明らかになった。不明熱症例193名において、MEFVの遺伝子解析を行い、臨床症状と勘案し、FMF

の確実例が24名(12.4%)、疑い症例が2名(1.0%)ふくまれていることが判った。これらFMFの確実例遺伝子変異型は、エクソン10のM694I変異に加えエクソン1のE84Kヘテロ変異例、エクソン2のE148Q変異例が確認された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Torigoshi T, Motokawa S, Miyashita T, Maeda Y, Koga T, Nakamura M, Komori A, Aiba Y, Uemura T, Yatsushashi H, Ishibashi H, Eguchi K, Shindo H, Migita K. Potentiation of glucocorticoid receptor (GR)-mediated signaling by the immunosuppressant tacrolimus in rheumatoid synoviocytes. Clin Exp Rheumatol 27:246-52, 2009.
2. Migita K, Sawakami-Kobayashi K, Maeda Y, Nakao K, Kondoh S, Sugiura M, Kawasumi R, Segawa O, Tajima H, Machida M, Nakamura M, Yano K, Abiru S, Kawasaki E, Yatsushashi H, Eguchi K, Ishibashi H. Interleukin-18 promoter polymorphisms and the disease progression of Hepatitis B virus-related liver disease. Transl Res 153:91-96, 2009.
3. Migita K, Koga T, Torigoshi T, Maeda Y, Miyashita T, Izumi Y, Aiba Y, Komori A, Nakamura M, Motokawa S, Ishibashi H. Serum amyloid A protein stimulates CCL20 production in rheumatoid

- synoviocytes. *Rheumatology* 48:741-7, 2009.
4. Torigoshi T, Motokawa S, Maeda Y, Maeda K, Hiura T, Takayama G, Taguchi K, Shindo H, Migita K. Clinical relevance of heparin-PF4 complex antibody in DVT after total joint replacement. *BMC Musculoskelet Disord* 10:42, 2009.
 5. Iwamoto N, Kawakami A, Fujikawa K, Aramaki T, Kawashiri SY, Tamai M, Arima K, Ichinose K, Kamachi M, Yamasaki S, Nakamura H, Nakashima M, Mizokami A, Goto A, Fukuda T, Matsuoka N, Ueki Y, Tsukada T, Migita K, Shoumura F, Kawabe Y, Shibatomi K, Mine M, Ida H, Origuchi T, Aoyagi K, Eguchi K. Prediction of DAS28-ESR remission at 6 months by baseline variables in patients with rheumatoid arthritis treated with etanercept in Japanese population. *Mod Rheumatol* 19:488-92, 2009.
 6. Migita K, Nakamura T, Koga T, Eguchi K. HLA-DRB1 alleles and rheumatoid arthritis-related pulmonary fibrosis. *J Rheumatol* 37:205-7, 2010.
 7. Migita K, Ilyassova B, Kovzel EF, Nersesov A, Abiru S, Maeda Y, Komori A, Ito M, Yano K, Yatsunami H, Shimoda S, Ishibashi H, Nakamura M. Serum BAFF and APRIL levels in patients with PBC. *Clin Immunol* 134:217-25, 2010.
 8. Koga T, Nishino Y, Makiyama J, Hayashida T, Miyashita T, Izumi Y, Tamai M, Kawakami A, Eguchi K, Migita K. Serum amyloid A (SAA) is a useful marker to evaluate the disease activity of Takayasu's arteritis. *Rheumatol Int* 30:561-3, 2010.
 9. Nishino Y, Tamai M, Kawakami A, Koga T, Makiyama J, Maeda Y, Jiuchi Y, Miyashita T, Izumi Y, Eguchi K, Migita K. Serum levels of BAFF for assessing the disease activity of Takayasu arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. (in press).
 10. Migita K, Torigoshi T, Jiuchi Y, Motokawa S, Ito M, Miyashita T, Koga T, Izumi Y, Yasunami M. Protracted synovitis without systemic manifestations in familial Mediterranean fever (FMF). *Clin Exp Rheumatol*. (in press).
 11. Yoshimura M, Makiyama J, Koga T, Miyashita T, Izumi Y, Torigoshi T, Motokawa S, Eguchi K, Migita K. Successful treatment with tocilizumab in a patient with refractory adult-onset Still's disease (AOSD). *Clin Exp Rheumatol*. *Clin Exp Rheumatol* 28(1):141-142, 2010.
 12. Yasunaga Y, Miyashita T, Makiyama J, Koga T, Izumi Y, Kitazato A, Kobayashi S, Fujioka H, Matsumoto A, Ito M, Migita K. A case of gastric cancer presenting as polymyalgia rheumatic. *Clin Exp Rheumatol*. (in press).
 13. Imadachi H, Imadachi S, Koga T, Miyashita T, Izumi Y, Takayama H, Nakamichi C, Hamawaki M, Yamaguchi H, Matsukuma S, Ito M, Maeda K,

Motokawa S, Sasaki O, Migita K. Successful treatment of refractory cardiac tamponade due to rheumatoid arthritis using pericardial drainage. Rheumatol Int. (Epub ahead of print).

14. Migita K, Ueda-Nakata R, Masuda T, Miyashita T, Koga T, Izumi Y, Ichinose K, Ezaki H, Ito M, Motomura M, Eguchi K. Macrophagic myofasciitis associated with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int. (Epub ahead of print).
15. Migita K, Umeno T, Miyagawa K, Izumi Y, Sasaki E, Kakugawa T, Ito M, Kinoshita A, Miyashita T. Development of interstitial pneumonia in a rheumatoid arthritis patient induced by isoniazid for tuberculosis chemoprophylaxis. Rheumatol Int (in press).

2. 学会発表

<海外>

1. Koga T, Migita K, Yamasaki S, Tamai M, Kawashiri S, Iwamoto N, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Kawakami A and Eguchi K. Serum Amyloid A Protein Stimulates Th17-Related Cytokines Production in Rheumatoid Synoviocytes. ACR/ARHP09 Scientific Meeting (Philadelphia Convention Center), October 17-21, 2009.
2. Ida H, Arima K, Kawakami A, Migita K, Eguchi K: TNF RECEPTOR-ASSOCIATED PERIODIC SYNDROME (TRAPS) IN JAPAN. GA16.4 (O/P). WS03-117. Inflammation Research, Book of Abstracts Supplement 2;58:S222, 2009. The 9th World Congress on Inflammation. 6-10 July 2009, Tokyo, Japan

<国内>

1. 右田清志、中村 正、古賀智裕、宮下賜一郎、和泉泰衛、鳥越雄史、本川 哲、江口勝美：「間質性肺炎合併RA患者における遺伝子多型の解析」。一般演題3：RA。第37回九州リウマチ学会。長崎 2009.3.14-15.
2. 鳥越雄史、本川 哲、前田和成、田口憲士、山口貴之、釘崎 創、土井 満、右田清志：「下肢人工関節置換術におけるDVT予防法の検討」。一般演題6：下肢。第37回九州リウマチ学会。長崎 2009.3.14-15.
3. 馬場雅之、宮下賜一郎、橋本崇史、渡邊健人、岡田拓巳、大塚陽介、古賀智裕、大野直義、和泉泰衛、右田清志、江崎宏典、江口勝美：「脊髄硬膜外血腫を合併した顕微鏡的多発血管炎の一例」。ポスターセッション5。第37回九州リウマチ学会。長崎 2009.3.14-15.
4. 井田弘明、荒牧俊幸、有馬和彦、川尻真也、岩本直樹、藤川敬太、蓮池 誠、玉井慎美、中村英樹、折口智樹、川上純、右田清志、江口勝美：「TRAPS全国疫学調査とTRAPSが疑われた不明熱症例の検討（第3報）」。第53回日本リウマチ学会総会・学術集会/第18回国際リウマチシンポジウム。東京2009.4.23-26.
5. 川尻真也、川上 純、植木幸孝、右田清志、宮下賜一郎、溝上明成、岩本直

- 樹、藤川敬太、荒牧俊幸、玉井慎美、中村英樹、井田弘明、折口智樹、江口勝美：「関節リウマチにおけるトシリズマブの臨床データの検討（西九州自己免疫疾患研究会）」、第53回日本リウマチ学会総会・学術集会/第18回国際リウマチシンポジウム、東京2009.4.23-26.
6. 西野雄一朗、右田清志、古賀智裕、宮下賜一郎、玉井慎美、川上 純、江口勝美：「高安動脈炎診療におけるFDG-PET、サイトカイン測定の有用性」、第53回日本リウマチ学会総会・学術集会/第18回国際リウマチシンポジウム、東京2009.4.23-26.
 7. 右田清志、古賀智裕、鳥越雄史、本川哲、宮下賜一郎、江口勝美：「急性期蛋白によるRA滑膜からのCCL-20の産生」、第53回日本リウマチ学会総会・学術集会/第18回国際リウマチシンポジウム、東京2009.4.23-26.
 8. 古賀智裕、宮下賜一郎、右田清志、江口勝美：「PRESで発症し、経過中に重傷急性膵炎を合併したSLEの一例」、第53回日本リウマチ学会総会・学術集会/第18回国際リウマチシンポジウム、東京2009.4.23-26.
 9. 宮下賜一郎、右田清志、古賀智裕、和泉泰衛、江口勝美：「非動脈瘤性くも膜下出血を来し保存的に軽快したSLE2症例」、第53回日本リウマチ学会総会・学術集会/第18回国際リウマチシンポジウム、東京2009.4.23-26.
 10. 前田大介、古賀智裕、宮下賜一郎、右田清志：「難治性乾癬性関節炎に対しInfliximab投与を試みた1例」、第53回日本リウマチ学会総会・学術集会/第18回国際リウマチシンポジウム、東京2009.4.23-26.
 11. 鳥越雄史、本川 哲、前田和成、田口憲士、右田清志：「下肢人工関節置換術後のDVTと抗PF4-ヘパリン複合体抗体（HIT抗体）の関連-Xa阻害剤を用いて」、第53回日本リウマチ学会総会・学術集会/第18回国際リウマチシンポジウム、東京2009.4.23-26.
 12. 川上 純、岩本直樹、川尻真也、藤川敬太、荒牧俊幸、松岡直樹、坪井雅彦、右田清志、宮下賜一郎、折口智樹、中島宗敏、溝上明成、塚田敏昭、河部庸次郎、植木幸孝、峰 雅宣、福田孝昭、江口勝美：「関節リウマチに対するアダリムマブの治療効果の検討」、第53回日本リウマチ学会総会・学術集会/第18回国際リウマチシンポジウム、東京2009.4.23-26.
 13. 本川 哲、鳥越雄史、右田清志：「整形外科周術期におけるヘパリン起因性血小板減少症 —人工関節置換術後のDVTとHIT抗体との関連—」、第32回日本血栓止血学会学術集会 —ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)のシンポジウム、北九州 2009.6.4.
 14. 右田清志、中村 稔、阿比留正剛、小森敦正、矢野公士、八橋 弘、石橋大海：PBC患者における血清BAFFの測定、第45回日本肝臓学会総会、神戸 2009.6.4-5.
 15. 小森敦正、中村 稔、本吉康英、橋元

- 悟、裴成寛、立山雅邦、長岡進矢、柳謙二、田浦直太、阿比留正剛、矢野公士、右田清志、八橋弘、石橋大海：当科におけるPBC-AIH Overlap症候群の特徴と予後。第45回日本肝臓学会総会。神戸 2009.6.4-5.
16. 中村稔、塚元和弘、安波道郎、近藤久義、相葉佳洋、小森敦正、右田清志、八橋弘、竿代丈夫、林茂樹、中牟田誠、本田浩一、杉和洋、島田昌明、小林正和、渡部幸夫、森本日出雄、矢倉道泰、正木尚彦、高野弘嗣、竹崎英一、小松達司、山下晴弘、加藤道夫、古賀満明、長岡進矢、矢野公士、阿比留正剛、石橋大海：原発性胆汁性肝硬変の予後診断法の確立のための遺伝子解析。第45回日本肝臓学会総会。神戸 2009.6.4-5.
17. 桑野貴美子、和泉泰衛、河合俊輔、大野直義、角川智之、宮下賜一郎、木下明敏、右田清志、江崎宏典：「肺胞出血と急性腎不全を合併した限局型強皮症の一例」。第19回九州・山口ループス腎炎治療研究会。福岡 2009.8.8.
18. 右田清志、鳥越雄史、本川哲、宮下賜一郎、和泉泰衛、小森敦正、伊東正博、中村稔、石橋大海、安波道郎：「周期性関節水腫を認め家族性地中海熱(FMF)が疑われた1例」。第38回九州リウマチ学会。久留米 2009.9.5-6.
19. 河合俊輔、宮下賜一郎、和泉泰衛、江崎宏典、松屋合歓、右田清志：「高度の脊椎病変を認めたSAPHO症候群の1例」。第38回九州リウマチ学会。久留米 2009.9.5-6.
20. 本川哲、鳥越雄史、前田和成、山口貴之、染矢晋佑、岡野邦彦、右田清志：「下肢人工関節置換術における周術期DVT発症に関する予防薬の検討」。第38回九州リウマチ学会。久留米 2009.9.5-6.
21. 古賀智裕、川上純、山崎聡士、岩本直樹、川尻真也、岡田覚丈、喜多潤子、玉井慎美、有馬和彦、井田弘明、中村英樹、折口智樹、松岡直樹、坪井雅彦、右田清志、宮下賜一郎、中島宗敏、溝上明成、塚田敏昭、河部庸次郎、植木幸孝、峰雅宣、福田孝昭、江口勝美：「関節リウマチに対するアダリムマブの治療効果と併用抗リウマチ薬についての検討」。第38回九州リウマチ学会。久留米 2009.9.5-6.
22. 右田清志：「ステロイド療法の安全性の確立に関する研究(J-NHOSAC)」。第63回国立病院総合医学会。仙台 2009.10.23-24.
23. 右田清志、中村正、中村稔、石橋大海、江口勝美：RA患者におけるAAアミロイドーシス発症機構/MMP-3 and SAA1 genes polymorphisms and the risk of AA amyloidosis in Japanese RA patients. 3-H-W58-4-O/P. Proceedings of the Japanese Society for Immunology (JSI) Vol.39, p227, 2009. 第39回日本免疫学会総会・学術集会。大阪 2009.12.2-4.
24. Kiyoshi Migita: Clinical course and outcome of type1 autoimmune hepatitis in Japan National hospital organization (NHO) multi-centric study. The 96th Annual

Meeting of the Japanese Society of
Gastroenterology, Niigata April 22-24, 2010.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

不明熱症例におけるMEFV遺伝子変異の解析

研究分担者 右田 清志 国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター 病因解析研究部長

研究要旨 不明熱症例193名において、MEFVの遺伝子解析を行い、臨床症状と勘案し、FMFの確実例が24名（12.4%）、疑い症例が2名（1.0%）ふくまれていることが判った。これらFMFの確実例の遺伝子変異型は、エクソン10のM694I変異、エクソン2のE148Q変異、L110P変異に加え、エクソン1のE84Kヘテロ変異が認められた。また国立病院機構、iR-netを対象とした2次調査では、確実例8名、疑い例7名が抽出された。本邦の不明熱症例にFMFが一定数ふくまれていることが明らかになった。

A. 研究目的

家族性地中海熱（FMF）は、地中海沿岸の地域に多い遺伝性の自己炎症疾患であるが、近年、遺伝子診断が可能となり、本邦での報告例も増加している。本疾患は、発熱、関節痛など自己免疫疾患類似の症状がみられ、確定診断が遅れるケースもみられる。本研究では、不明熱症例において、臨床症状、遺伝子解析結果を行い、FMF有無について検討し、FMFの不明熱症例に占める比率を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

自己炎症研究会に遺伝子診断の依頼があった不明熱症例、及び長崎医療センターに遺伝子診断の依頼のあった不明熱症例を対象とした遺伝子解析では、FMFの責任遺伝子であるMEFV遺伝子エクソン1、エクソン2、エクソン3、エクソン10のシーケンスを行った。MEFV遺伝子変異型と臨床症状とあわせてFMFの診断を行った。

（倫理面への配慮）

遺伝子診断に関しては、長崎医療センターでの倫理審査を受け承認されている（家族性地中海熱の遺伝子診断 承認番号21003）。遺伝子診断に際しては、遺伝子診断の目的、方法、遺伝子診断により期待される利益及び不利益、その他必要な事項について十分な説明を行ない、自由意思によるインフォームド・コンセントを文書で受ける。全ての検体は採取後、速やかに患者個人識別情報を検体から取り除き、符号化・番号化による連結可能匿名化した上で、解析を行い、患者個人識別情報は、厳重に保管した。

C. 研究結果

不明熱症例193名のMEFV遺伝子解析結果を図1に示す。不明熱症例中にMEFV遺伝子変異を43.0%（83/193）認めた。MEFV遺伝子のエクソン別変異に関しては、エクソン1 4.1%（8/193）、エクソン2 38.9%（75/193）、エクソン3 6.9%（13/188）、エクソン10 4.1%（8/193）であった。FMFの確定診断が

できた症例は24名 (12.4%)、疑い症例は2名 (1.0%) であった。これら確定症例、疑い症例の遺伝子変異型を図1に示す。確定例においては、エクソン1の変異例が2名、エクソン2変異例が14名、エクソン10の変異例が3名、複合ヘテロ接合体 (エクソン2とエクソン10) が5名であった。

また今回の検討で、エクソン1にE84K変異を193名中8名に認めた。E84K変異は、海外症例での報告がないが、国内においてTomiyamaらによって報告されている。これら8名の臨床症状等から2名においてFMFの確定診断がなされた。今後、E84K変異に関してその浸淫率をふくめ、今後検討の必要があると考えられた。

iR-net、国立病院機構を対象とした1次調査においてFMF症例15名 (確定例8名、疑い例7名) が抽出された。

D. 考察

家族性地中海熱は、最も発症の頻度の高い遺伝性疾患であるが、今回の検討の結果本邦の不明熱症例患者の12%を占めることが明らかになった。今回の対象となった不明熱症例は、自己炎症研究会に遺伝子検索依頼があった症例で、周期性発熱などの特徴をもつ症例がふくまれており、バイアスがかかっている可能性もあるが、本邦の不明熱症例一定数をFMFが占めているものと考えられる。また遺伝子変異型に関しても、エクソン10の変異が多数を占める海外症例と大きく異なり、エクソン10とエクソン2の複合ヘテロ接合体、エクソン2の変異のみの症例が多いことが確認された。海外ではほとんど報告のないエクソン1のE84K変異例も確認され、今後、浸淫率、病型との関連などの解析が必要と考えられた。

E. 研究発表

1. 論文発表

1. Migita K, Torigoshi T, Jiuchi Y, Motokawa S, Ito M, Miyashita T, Koga T, Izumi Y, Yasunami M. Protracted synovitis without systemic manifestations in familial Mediterranean fever (FMF). Clin Exp Rheumatol. 2010 (in press).
2. 右田清志, 古賀智裕, 和泉泰衛, 宮下賜一郎, 石橋大海. 自己炎症疾患—家族性地中海熱を中心に—. 国立医療学会雑誌 医療 2009,63(6):363-369.
3. 右田清志. 自己炎症疾患—家族性地中海熱の基礎と臨床—. 九州リウマチ 2009,29(2):74-81.
4. 井田弘明, 右田清志, 江口勝美. わが国における TRAPS の診断と治療. リウマチ科 2009,41(1):62-70.

2. 学会発表

1. Kiyoshi Migita: Clinical course and outcome of type1 autoimmune hepatitis in Japan National hospital organization (NHO) multi-centric study. The 96th Annual Meeting of the Japanese Society of Gastroenterology, Niigata April 22-24, 2010.

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図1

MEFV mutations in 193 FUI cases

<i>MEFV</i> genotypes	n	(%)	FMF definite	suspect
Exon10				
M694I/M694I	2	1.0	2	
M694I/normal	1	0.5	1	
M694I/E148Q	5	2.6	5	
Exon10以外				
E84K/normal	6	3.1	2	2
E84K/L110P/E148Q	1	0.5		
E84K/E148Q	1	0.5		
L110P/E148Q/E148Q	4	2.1	2	
E148Q/E148Q	2	1.0	1	
L110P/E148Q	25	13.0	7	
E148Q/normal	35	18.1	2	
L110P/E148Q/R202Q	1	0.5	1	
R202Q/normal	1	0.5	1	
normal	109	56.5		
Total	193		24	2



不明熱症例(n=193)の43.0%に何らかのMEFV遺伝子変異を認め
24名(12.4%)においてFMFの確定診断がなされた。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

家族性地中海熱の全国疫学調査進捗状況

研究分担者 中村好一、上原里程（自治医科大学地域医療学センター・公衆衛生学部門）

研究要旨 人口集団内における難病（家族性地中海熱）の頻度分布を把握し、その分布を規定している要因（発生関連／予防要因）を明らかにすることを目的とする。全国の全病院の中から該当診療科をもつ医療機関を選び、病院規模別に層化無作為抽出し（抽出率は全体で20%）調査医療機関を決定する。次に、該当調査機関に対し、対象疾患の患者の有無、性別、人数について、郵送により第1次調査を行う。さらに第1次調査で該当患者ありと報告のあった診療科には、各患者の詳しい情報について、郵送により第2次調査を行う。

A. 研究目的

人口集団内における難病（家族性地中海熱）の頻度分布を把握し、その分布を規定している要因（発生関連／予防要因）を明らかにすることを通じて、難病患者の発生・進展・死亡を防止し、患者の保健医療福祉の各面、さらには人生および生活の質の向上に資するための方策を確立すること、および難病の保健医療福祉対策の企画立案のために役立つ行政科学的資料の提供と対策評価をすることを目的とする。なお、この研究は「本邦における家族性地中海熱の実態調査に関する研究」班と「特定疾患の疫学に関する研究(研究代表者:永井正規)」班との共同研究である。

B. 研究方法

(1) 調査対象診療科の決定

対象診療科を内科(膠原病科)、小児科、リウマチ科の3診療科とした。

(2) 調査対象医療機関の層化無作為抽出

国立病院機構を除く全病院の中から該当診療科をもつ医療機関を選び、病院規

模別に層化無作為抽出し調査医療機関を決定した。抽出率は全体で20%とし、各層の抽出率は以下の通りである（大学附属病院：100%、500床以上：100%、特に患者が集中すると考えられる特別な病院：100%、400-499床：80%、300-399床：40%、200-299床：20%、100-199床：10%、99床以下：5%）。

(3) 郵送による第1次調査

該当調査機関に対し、対象疾患の患者の有無、性別人数について郵送により第1次調査を行う。なお、1次調査は患者数の調査のみで個人情報収集しない。

(4) 郵送による第2次調査

第1次調査で該当患者ありと報告のあった診療科には、各患者の詳しい情報について、郵送により第2次調査を行う。

(倫理面への配慮)

自治医科大学の倫理審査委員会に申請し、承認を得た（疫09-20、2009年9月7

日承認)。

本研究の目的の1つは、患者数を把握することであり、研究参加について同意を得られた患者のみを対象としたのでは、目的を達成することはできず、無作為抽出された診療科の対象疾患患者全員を対象とする必要があるため、個別にインフォームド・コンセントを得ることは計画しなかった。対象者のインフォームド・コンセントを得ずに本研究を実施可能とする根拠は、収集するすべての情報は過去の診療録にもとづいており、本研究のために新たに患者から資料や情報を収集することはなく、疫学研究に関する倫理指針(2007年8月16日全部改正)の「第3 インフォームド・コンセント等 1 研究対象者からインフォームド・コンセントを受ける手続等」の「(2) 観察研究を行う場合 [2] 人体から採取された資料を用いない場合 イ 既存資料のみを用いる観察研究の場合」に該当することによる。また、対象機関から入手する情報には性、生年月日、住居地(都道府県)は含まれるが、匿名化されており、個人が特定されるような情報は含まれておらず、同指針の「第4 個人情報の保護等 3 他の機関等の資料の利用」の規定により、匿名化された情報なので、対象機関においても対象者のインフォームド・コンセントは必要とはしない。

C. 研究結果

1次調査:8937対象医療施設中2251施設を無作為抽出(抽出率25%)した。2010年2月24日現在で、該当なしおよび重複施設116施設を除いた2135施設のうち1064施設から回答(回答率49.8%)があった。

1次調査の再依頼を2010年3月中旬に予定し、初回調査の回答と併せて「患者あり」

と回答した医療機関に二次調査を実施する予定である。

E. 結論

特定疾患の疫学に関する研究班との共同研究として家族性地中海熱の全国疫学調査を実施中である。2010年2月24日現在、1次調査に1064施設からの回答があり、今後は1次調査再依頼、二次調査を実施する予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

家族性地中海熱のQOLの向上と今後の問題点

研究分担者 上松一永 信州大学医学研究科感染防御学 准教授

研究要旨

これまで集積した家族性地中海熱患者の臨床的検討では、確定診断に10年以上を有し、患者QOLが著しく損なわれている例が多くみられた。治療薬コルヒチンがほぼ全例で著効しており、早期診断治療の重要性を再認識した。家族性地中海熱責任遺伝子MEFVの本邦初のM680I変異家系を今年度みいだした。また、心筋炎を反復し手術を繰り返している患児を本症診断し、コルヒチン治療を行うことができた。遺伝子解析では、E148Q/M694I変異が多いことが判明したが、ヘテロ接合のM694I変異のみおよびE148Qのみを有する症例の検討が必要と考えられた。作成した診断基準の必須項目を満たさない発熱持続期間が長い特異的なMEFV遺伝子変異（P369S, R408G）を有する症例が10例以上にみられたため、今後診断において重要な課題と考えられ、パイリン関連周期熱症候群として臨床検査所見をまとめている。

A. 研究目的

家族性地中海熱（Familial Mediterranean fever: FMF）の典型的な臨床所見は、月に1回ほどの発熱を繰り返す。発熱期間は数日以内で、発熱に伴って激しい腹痛か胸痛を訴える。発熱時には、CRPは10mg/ml以上と高値になり、発作間欠期にはその値は正常化する。家族性地中海熱では炎症の繰り返えされる発作によって、患者QOLは著しく阻害されている。本研究では、これまでに集積した家族性地中海熱の臨床像を把握し、遺伝子診断のための責任遺伝子解析結果を検討、患者QOL向上のために早期確定診断法を確立することを目的とした。また、診断のために本年度作成した診断基準を満たさない家族性地中海熱患者についても検討を加えた。

B. 研究方法

1. これまで当大学・教室で解析・フォローアップしてきたFMF患者の臨床像、検査所見、

遺伝子解析結果、治療、予後について論文発表の症例を加え検討した。特に診断の遅れなどによってQOLが著しく損なわれていた患者について検討を加えた。

2. 2009年度に見出された本邦初の変異を有する家系の解析と心膜炎の反復によって頻回の手術を余儀なくされた本症患者をまとめた。

3. 責任遺伝子MEFV遺伝子解析においていくつかの問題点が浮かび上がり、今後の課題として検討した。

4. 診断基準を作成したが、必須項目を満たさない本症例でパイリン遺伝子に変異のある一連の患者群をみいだしたので臨床的検討を加えた。

（倫理面への配慮）

家族性地中海熱の責任遺伝子MEFV遺伝子解析には、信州大学医学部の倫理委員会の承諾を得ており、検体の取り扱いなどについて

ては委員会の指針に従っている。

C. 研究結果

1. 臨床像の検討

2008年度までの報告(文献 Tsuchiya et al. *J rheumatology* 2009) に今年度の症例を加えた合計93人について検討した。

論文報告例は(46例)、信州大学にて経過観察中の患者数(47例)であり、総患者数は93例であった。男女比は男性38名、女性55名であった。発症年齢は10歳未満が23名(24.7%)、10歳~19歳36例(38.7%)、20歳~29歳23例(24.7%)、30歳以上11例(11.8%)であり、地中海地方の患者に比べて発症年齢が遅い傾向があった。臨床症状としては、発熱

(98.9%)、胸膜炎による胸痛(59.1%)、腹膜炎による腹痛(53.7%)、関節炎(23.6%)、丹毒様紅斑(8.6%)が認められ、1例に反復性の心膜炎がみられた。アミロイドーシスの合併は4例であった。コルヒチン投与量は比較的少量(成人平均0.5mg/kg/日)で発作予防に有効であった。確定診断に10年以上を有し、中には無効な免疫抑制薬の大量投与によってQOLが著しく阻害されている例が当大学フォロー例21例中10人いることが判明した。*MEFV*遺伝子変異の特徴としては、major mutationのうちM694Iの頻度が高く(67.7%)、M680Iが1名(1.0%)でM694V、V726Aはみられなかった。M694I/M694I(5.3%)、M694Iのみ(16.1%)、M694I/E148Q(25.8%)、M694I/E148Q-L110P(17.2%)であった。

本邦のFMFの特徴としては、追加症例があったが最終的に、Tsuchiyaらの報告と差異はなく、地中海地方の症例に比較して症状が軽く、コルヒチン投与量が少量でも有効であった。発症年齢が遅く、成人発症例が多く存在していた。*MEFV*遺伝子変異の特徴はM694I/E148Qの複合ヘテロ接合体での発症が多く、E148Q

にL110Pを伴う傾向があった。

2. 本年度の特異な症例

先天性心疾患の手術後から発熱に伴って心外膜炎を繰り返していた2歳11か月女児を本症と診断した。心臓手術後7か月頃から3日間ほど続く発熱、炎症マーカー上昇に伴い、心嚢液貯留を繰り返した。約1か月毎に発熱に伴って心嚢液貯留を繰り返すため、本症を疑い、特徴的な呼吸から家族性地中海熱と診断した。遺伝子解析ではE148Qヘテロ接合のみ認めた。診断的治療としてコルヒチン投与を開始後、発作の頻度は減少し、特に最近では発作は消失している。

*MEFV*遺伝子変異のホットスポットであるM680I変異は、地中海沿岸では高頻度に認められるが本邦では見いだされていなかった。本変異を有する7歳男児をみいだした(文献; Oshima et al.)。父親はヘテロM680I変異、母親はヘテロL110P-E148Qがあり、患者はL110P-E148Q/M680I変異がみられた。地中海方症例で指摘さえているように比較的臨床症状は軽い傾向があり、コルヒチン内服後は症状の発現はみられていない。

3. *MEFV*遺伝子変異の問題点

詳細な家族性地中海熱の責任遺伝子解析から、正常人の約20%が有するE148Q変異にM694I変異がヘテロ接合すると本症が発症することが判明した。しかしながら、ヘテロ接合のM694I変異が16.1%に認め、また、E148Q変異のみられた例もあることから、これらの変異による発症について今後解析する必要があると考えられた。

4. 診断基準を満たさないパイリン関連周期熱症候群

診断基準の重要な項目として、発熱持続時間が3日以内を必須項目としたが、発熱持続期間が長く漿膜炎を伴わない家族性地中海熱に類似した患者群の存在が判明した。今回の統計には含めていないが調査過程で合計10