

201024273A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

# 家族性地中海熱の病態解明と治療指針の確立

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 右田 清志

平成23 (2011) 年 3月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

# 家族性地中海熱の病態解明と治療指針の確立

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 右田 清志

平成23（2011）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 <i>MEFV</i> 遺伝子の解析 | ----- | 15 |
| 右田 清志、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    |       |    |
| 2. 家族性地中海熱の全国疫学調査（患者推計）         | ----- | 21 |
| 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. 周期性あるいは遷延性発熱を示す症例における臨床症状と   |       |    |
| <i>MEFV</i> 遺伝子変異の関連            | ----- | 24 |
| 谷内江昭宏                           |       |    |
| 金沢大学医薬保健研究域医学系小児科               |       |    |
| 4. 本邦における家族性地中海熱（FMF）の診断基準の検証と  |       |    |
| 治療指針の作成に向けて                     | ---   | 29 |
| 上松一永                            |       |    |
| 信州大学医学研究科感染防御学                  |       |    |
| 5. 家族性地中海熱のバイオマーカーの探索           | ----- | 33 |
| 増本純也                            |       |    |
| 信州大学医学部病理組織学                    |       |    |
| 6. <i>MEFV</i> 遺伝子異常と表現型の関連     | ----- | 38 |
| 中村昭則、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）     |       |    |
| 7. iR-netを応用した家族性地中海熱の二次調査      | ----- | 44 |
| 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       |       |    |
| 8. 家族性地中海熱発病の遺伝学的機序の解明          | ----- | 49 |
| 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               | ----- | 51 |
| 井田 弘明                           |       |    |
| 久留米大学医学部 呼吸器・神経・膠原病内科           |       |    |
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表             | ----- | 59 |
| IV. 資料                          | ----- | 67 |

# I . 總括研究報告

## 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

##### <疫学調査>

「特定疾患の疫学に関する研究班」との協同で、FMFの全国調査を行った。全国の病院の中から内科（膠原病内科）、小児科、リウマチ科を有する医療機関を選び、無作為に抽出し調査医療機関を決定した。FMF確定例80名の臨床像をふまえ、本邦独自の診断基準を作成し、一次調査の際、添付した。患者の有無について、一次調査を行い（回答率61.3%）、推計した患者総数は292人（95%信頼区間：187人－398人）であった。診療科別の推計値は、内科（膠原病内科）129人、小児科118人、リウマチ・アレルギー科45人であった。

##### <本邦FMF症例の臨床像の解析>

二次調査で臨床情報が得られた122名において病像を解析した。その結果、発症年齢が $18.2 \pm 14.3$ 歳と海外症例に比べ高く、発症から診断まで平均8.8年要していることが判った。主な症状は、発熱（97.5%）、腹痛（腹膜炎症状）（65.8%）、胸痛（胸膜炎症状）（37.8%）、関節炎（滑膜炎）（30.2%）、皮疹（7.6%）、頭痛（18.4%）であった。海外症例に比べ、腹膜炎症状（腹痛）、アミロイドーシスの合併が少ないことがわかった。治療に関しては、91.8%の症例にコルヒチンが投与されており、コルヒチンの有効率は92.0%であった。

##### <遺伝子変異型と表現型>

*MEFV*遺伝子検査がなされていた症例は、112名（91.8%）であった。その内訳は、exon10変異例（55.4%）、exon10以外の変異例は（31.3%）であり、M694I、E148Q変異の複合ヘテロ接合体、ヘテロ接合体が半数以上を占めており、M694Iのホモ接合体は全体の6%にすぎなかった。exon10変異例は、発熱期間が有意に短く、漿膜炎の頻度が有意に高いことが判った。またexon10以外の変異例は、漿膜炎の頻度が低いのに対し、筋肉痛、関節痛などの頻度が高く、遺伝子変異型と表現型（臨床症状）に関連があることが示された。

##### <不完全型FMF (FMF variant) の存在>

典型的なFMFとは異なり、発熱期間が一定せず、関節痛、筋肉痛などの非特異的症状を呈する不完全型FMF (FMF variant) が班員により見いだされた。FMF variantでは、exon1 (E84K)、exon2 (E148Q、L110P-E148Q)、exon3 (P369S-R408Q)、exon5 (S503C)の変異を認め、コルヒチンの有効性が部分的に認められた。またこれら遺伝子変異が、自己免疫疾患の病像の修飾に関わっている可能性もあり今後検討を行っていく。

## <研究分担者>

中村 好一・自治医科大学 公衆衛生学 教授  
上原 里程・自治医科大学 公衆衛生学 准教授  
谷内江 昭宏・金沢大学医薬保健研究域医学系小児科 教授  
上松 一永・信州大学 医学研究科感染防御学 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・信州大学医学部内科（脳神経内科、リウマチ・膠原病内科） 講師  
中村 昭則・信州大学医学部内科（脳神経内科、リウマチ・膠原病内科） 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・久留米大学医学部 呼吸器・神経・膠原病内科 准教授

### 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

#### ①-1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。

#### ①-2 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。

#### ①-3 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

#### <疫学班による研究成果>

本邦における家族性地中海熱 (FMF) の患

者数の推計のため全国疫学調査の結果、一次調査結果から推計した患者数は 292 人 (95% 信頼区間: 187 - 398 人) であった。診療科別による患者数は、内科 (膠原内科) 129 人 (95% 信頼区間: 40-218 人)、小児科 118 人 (95% 信頼区間: 65-172 人)、リウマチ・アレルギー科 45 人 (95% 信頼区間: 27-64 人) であった。本邦において FMF が、これらの診療科で治療をうけている実態が明らかになった。

分担研究者の古川らは、国立病院機構免疫異常ネットワークシステム (iR-net) 加盟施設を対象に疫学調査を行った結果、19 施設中 17 施設から回答を受け FMF 確定例 3 例と疑い例 4 例の臨床情報が得られた。

#### <臨床班による研究成果>

分担研究者の中村、矢崎らは、*MEFV* 遺伝子変異と FMF の表現型の関連について解析した。*MEFV* 遺伝子変異を有する FMF の確定例または疑診例 77 名で検討した結果、M694I を含む複合ヘテロあるいは単独ヘテロ接合体、E148Q ホモ接合体、L110P/E148Q ヘテロ接合体は、典型的な FMF の臨床所見を呈することが多く、これらの変異を有する場合は、FMF の診断の有力な根拠になると考えられた。一方、E148Q 単独ヘテロ接合体は、FMF としての症状が転徴であり、また P369S、R408Q を含むヘテロ接合体は、コルヒチンの効果が、限定的であるなど非定型的な例が多く、遺伝子変異型と表現型を組み合わせると FMF の診断を行う重要性が示された。

分担研究者の谷内江らは、周期性あるいは遷延性発熱を呈し、感染症や悪性腫瘍が否定された 84 例について、*MEFV* 遺伝子の全 exon について変異の有無を解析した。その結果、典型的 FMF 症例の多くは、exon10 に片側接合体に M694I、M694V の変異を認め

た。また同側接合体の exon2 ならびに exon3 に複数の変異 (L110P-E148Q-P369S、E148Q-P369S-R408Q) を有する症例でも FMF 類似の症状を示し、コルヒチンに有効性を示す例が多くみられた。さらに PFAPA や壊死性リンパ節炎の症例においても exon2 や exon3 の変異と認める例がみられた。以上の結果より、*MEFV* exon2、3 に複数の変異を示す症例は、FMF 亜型の臨床像を呈し、一部の症例はコルヒチンに良好な反応性を示すことが明らかとなった。また *MEFV* 遺伝子変異が、他の炎症性疾患の病態修飾に関わっている可能性が示唆された。

また不完全型 FMF の全体像 (臨床像、遺伝子型 etc) を示し、不完全型 FMF は、診断・治療に難治することが多く、今後の診断基準の作成が必要であることを示した。

分担研究者上松は、これらの結果を総括し FMF の臨床診断において、従来の Tel-Hashomer criteria では、典型例と不全例が混在する問題点があり、典型例の診断における本研究班の診断基準の妥当性を指摘した。

分担研究者の石橋らは、本邦の不明熱患者において *MEFV* 遺伝子を解析し、臨床症状をふまえ、FMF 確定例の頻度を検討した。142 名の不明熱症例の 91 名 (64.1%) に、何らかの *MEFV* 遺伝子変異を認めた。その中で、exon10 変異例 (M694I) 16 名は全例 FMF と診断された。一方、exon10 以外に変異を認めた 75 症例 (E84K、E148Q、L110P、R202Q、G304R、P369S、R408Q) の中に完全型 FMF 8 名 (5.6%)、不完全型 FMF 13 名 (9.2%) いることがわかった。本邦の不明熱症例の中には、FMF 症例が一定数含まれており、*MEFV* 遺伝子の解析は、FMF の診断、病型分類に有用であることが示唆された。また、FMF 患者では好中球 CD64 分子の発現が関節リウマチ、SLE などの自己免疫疾患患者、健

常人に比べて有意に高く、FMF のバイオマーカーになる可能性を見出した。

#### <基礎研究班の成果>

分担研究者の増本らは、FMF のバイオマーカーの探索を行った。FMF の患者末梢血単核球をインフラマゾームに活性化作用のあるムラミルジペプチド (MDP) で刺激し、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 の産生を検討した。その結果、FMF 患者においては、末梢血単核球からの IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 の産生は、健常人と比べ明確な変化は認めなかったが、cryopyrin に変異 (R260W) を用するマールウェルズ症候群 (MWS) の患者では IL-1 $\beta$  の産生が、無刺激、LPS、MDP の刺激において、健常人に比べ高い反応を示した。それに対し、NOD2 に変異を有する (R334W) Blau 症候群 (BS) 患者末梢血単核球においては、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 の産生は健常人と差がなかったが、IL-1 $\beta$  の産生が抑制されていた。同じ自己炎症疾患である FMF と MWS、BS の末梢血単核球からのサイトカイン産生パターンは大きく異なっており、サイトカイン産生パターンによって、遺伝性自己炎症性疾患の鑑別が可能であることが示された。

分担研究者の安波は、FMF の分子診断には、FMF の責任遺伝子である *MEFV* 遺伝子の遺伝子タイピングだけでは不十分であることより、診断精度の向上のため、発病の遺伝学的機序について検討した。FMF 患者および健常人の DNA と末梢血 RNA を調整し、父性・母性アリル発現量比を推計した。その結果、アリ間発現不均衡の測定方法が考案でき、FMF 患者および健常人末梢血において RNA 転写産物に 1.2~1.5 倍程度の相違があることが確認できた。また FMF 発症の修飾因子として P2X7 遺伝子多型が候補であることが示された。



## D. 考察

今年度の研究成果から判明した本邦におけるFMF診療に関する当面の課題は以下の4点である。

- (1) FMFの診断の遅れ。
- (2) 治療開始の遅れによる健康障害、重篤な臓器障害であるアミロイドーシスの合併が少ないながらも認められる。
- (3) 約10%の症例が治療抵抗性である。
- (4) 不完全型FMF (FMF variant) が相当数存在する。

(1) (2) に関しては、全国調査から得られた日本におけるFMF患者総数、発症年齢、臨床的特徴、遺伝子変異の特徴を公表すると同時に、これら臨床エビデンスに基づいた診断基準、診断のアルゴリズム、治療指針からなる診療ガイドラインをホームページ等で広く公開する予定である。

(3)、コルヒチン耐性FMF症例に対するTNF阻害剤などの抗サイトカイン療法の有用性が班員により報告された。今後、エビデンスに基づき有効性を評価し、承認に向けた臨床開発を行う必要がある。希少疾患であり、プラセボ対照の臨床試験が倫理的に困難であり、レジストリーなどを通して前向きにデータを蓄積していく。

(4)、本研究班からFMF variantに関する論文報告を海外誌に報告すると同時にFMF診療ガイドライン（暫定版）にその臨床的特徴、診断アルゴリズムを公開する予定である。今後、前向きにFMF variant症例を集積し、臨床エビデンスを構築する。また国内から多数の遺伝子診断依頼症例を解析することで、FMF variantの比率、遺伝子変異型と臨床症状との関連を明らかにしていく。

## E. 結論

今年度、全国調査を行い、FMFの総数を推計した（日本における総数 約300名）。二次調査から本邦症例の遺伝子的特徴、臨床像を解析したところ、本邦FMF症例は、海外症例に比べ病像が大きく異なっており、発症年齢も高く、重症度も海外症例に比べ低く、その要因として遺伝子変異型と表現型（病像）との関連が示唆された。また診断の遅れによるFMF症例のQOLの低下が問題として浮かび上がってきた。さらに今年度の研究で、特殊な遺伝子変異型を有する不完全型FMF (FMF variant) が本邦に一定数、存在することが判明し、その実態を明らかにする必要がある。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Migita K, Nakamura T, Koga T, Eguchi K. HLA-DRB1 alleles and rheumatoid arthritis-related pulmonary fibrosis. J Rheumatol. 2010 Jan;37(1):205-7.
2. Migita K, Ilyassova B, Kovzel EF, Nersesov A, Abiru S, Maeda Y, Komori A, Ito M, Yano K, Yatsunashi H, Shimoda S, Ishibashi H, Nakamura M. Serum BAFF and APRIL levels in patients with PBC. Clin Immunol. 2010;134: 217-225.
3. 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.* 2010 Feb;30(4):561-3.
4. 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.* 2010 Mar, Apr;28(1):141-142.
  5. 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.* 2010 Jan-Feb;28(1 Suppl 57):14-7.
  6. Migita K, Torigoshi T, Motokawa S, Ito M, Miyashita T, Izumi Y, Yasunami M. Protracted synovitis without systemic manifestations in familial Mediterranean fever (FMF). *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(Suppl 60):S99.
  7. 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 rheumatica. *Clin Exp Rheumatol.* 2010 Jan-Feb;28(1 Suppl 57):111-2.
  8. 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.* 2010 Jun;30(8):1103-6.
  9. 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.* 2010 May;30(7):987-9.
  10. 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).
  11. Migita K, Agematsu K, Yamazaki K, Suzuki A, Yazaki M, Jiuchi Y, Miyashita T, Izumi Y, Koga T, Kawakami A, Eguchi K. Expression of CD64 on polymorphonuclear neutrophils in patients with familial Mediterranean fever. *Clin Exp Immunol.* 2010 (in press).
  12. Koga T, Migita K, Kawakami A, Nakamura H, Eguchi K. A Japanese case of familial Mediterranean fever presenting diffuse bone marrow uptake of FDG-PET and high levels of neutrophil membrane CD64 expression. *Rheumatology* (in press).
  13. Shimizu M, Tone Y, Toga A, Yokoyama T, Wada T, Toma T, Yachie A. Colchicine-responsive chronic recurrent

- multifocal osteomyelitis with MEFV mutations: a variant of familial Mediterranean fever? *Rheumatology* 2010; 49: 2221-2223.
14. Tone Y, Toma T, Toga A, Sakakibara Y, Wada T, Yabe M, Kusafuka H, Yachie A. Enhanced Exon 2 skipping caused by c.910G>A mutation and alternative splicing of *MEFV* genes in two independent cases of familial Mediterranean fever. (submitted for publication)
  15. Oshima K, Yamazaki K, Nakajima Y, Kobayashi A, Kato T, Ohara O, Agematsu K. A case of familial Mediterranean fever associated with compound heterozygosity for the pyrin variant L110P-E148Q/M680I in Japan. *Mod Rheumatol.* 2010 Apr;20(2):193-5.
  16. Yamazaki K, Yamazaki T, Taki S, Miyake K, Hayashi T, Ochs HD, Agematsu K. Potentiation of TLR9 responses for human naïve B-cell growth through RP105 signaling. *Clin Immunol.* 2010 135:125-36.
  17. Seki M, Kimura H, Mori A, Shimada A, Yamada Y, Maruyama K, Hayashi Y, Agematsu K, Morio T, Yachie A, Kato M.. Prominent eosinophilia but less eosinophil activation in a patient with Omenn syndrome. *Pediatr Int.* 2010;52: 196-9.
  18. Aoyagi D, Nakazawa K, Kaneyama T, Masumoto J, Otani M, Shigematsu H. Granulomatous transformation of capillary lesions in pulmonary-renal syndrome autologously induced anti-glomerular basement membrane disease in Wistar-Kyoto rats. *Clin Exp Nephrol.* 2010 Apr;14(2):123-31.
  19. Kobayashi H, Masumoto J. Endotoxin contamination of *Agaricus blazei* Murrill extract enhances murine immunologic responses and inhibits the growth of sarcoma 180 implants in vivo. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 2010;29(2):159-68.
  20. Hoshino H, Tsuchida A, Kametani K, Mori M, Nishizawa T, Suzuki T, Nakamura H, Lee H, Ito Y, Kobayashi M, Masumoto J, Fujita M, Fukuda M, Nakayama J. Membrane-associated activation of cholesterol  $\alpha$ -glucosyltransferase, an enzyme responsible for biosynthesis of cholesteryl- $\alpha$ -D-glucopyranoside in *Helicobacter pylori* critical for its survival. *J Histochem Cytochem.* 2011 Jan;59(1):98-105.
  21. Kawaguchi M, Takahashi M, Hata T, Kashima Y, Usui F, Morimoto H, Izawa A, Takahashi Y, Masumoto J, Koyama J, Hongo M, Noda T, Nakayama J, Sagara J, Taniguchi S, Ikeda U. Inflammasome activation of cardiac fibroblasts is essential for myocardial ischemia/reperfusion injury. *Circulation.* 2011 Feb 15;123(6):594-604.
  22. Kawasaki A, Ito S, Furukawa H, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, Kusaoi M, Ohashi J, Graham RR, Matsuta K,

- Behrens TW, Tohma S, Takasaki Y, Hashimoto H, Sumida T, Tsuchiya N. Association of TNFAIP3 interacting protein 1, TNIP1 with systemic lupus erythematosus in a Japanese population: a case-control association study. *Arthritis Res Ther.* 2010 Sep 17;12(5):R174.
23. Katsuragawa Y, Saitoh K, Tanaka N, Wake M, Ikeda Y, Furukawa H, Tohma S, Sawabe M, Ishiyama M, Yagishita S, Suzuki R, Mitomi H, Fukui N. Changes of human menisci in osteoarthritic knee joints. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010 Sep;18(9):1133-43.
24. Fujikawa K, Kawakami A, Hayashi T, Iwamoto N, Kawashiri SY, Aramaki T, Ichinose K, Tamai M, Arima K, Kamachi M, Yamasaki S, Nakamura H, Ida H, Origuchi T, Eguchi K Cutaneous vasculitis induced by TNF inhibitors: a report of three cases. *Mod Rheumatol.* 20(1):86-89, 2010
25. Kawashiri SY, Kawakami A, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Tamai M, Arima K, Ichinose K, Kamachi M, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Eguchi K Switching to the anti-interleukin-6 receptor antibody tocilizumab in rheumatoid arthritis patients refractory to antitumor necrosis factor biologics. *Mod Rheumatol.* 20(1):40-45, 2010
26. Iwamoto N, Kawakami A, Arima K, Nakamura H, Kawashiri S, Tamai M, Kita J, Okada A, Koga T, Kamachi M, Yamasaki S, Ichinose K, Ida H, Origuchi T, Eguchi K Regulation of disease susceptibility and mononuclear cell infiltration into the labial salivary glands of Sjogren's syndrome by monocyte chemotactic protein-1. *Rheumatology (Oxford)* 49(8):1472-1478, 2010
27. Nakamura H, Fujikawa K, Kawakami A, Tamai M, Yamasaki S, Ida H, Eguchi K Long-term efficacy of intravenously administered immunoglobulin in a case of polymyositis with limited application of steroid therapy. *Mod Rheumatol.* 20(5):496-499, 2010
28. Kawashiri S, Kawakami A, Imazato T, Ueki Y, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Tamai M, Arima K, Kamachi M, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Eguchi K Decrement of serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in rheumatoid arthritis (RA) patients achieving remission after 6 months of etanercept treatment: comparison with CRP, IgM-RF, MMP-3 and anti-CCP Ab. *Joint Bone Spine* 77(5 ):418-420, 2010
29. Hida A, Imaizumi M, Sera N, Akahoshi M, Soda M, Maeda R, Nakashima E, Nakamura H, Ida H, Kawakami A, Eguchi K Association of human T lymphotropic virus type I with Sjogren syndrome. *Ann Rheum Dis.* 69(11):2056-2057, 2010
30. Kawashiri SY, Kawakami A, Fujikawa K, Iwamoto N, Aramaki T, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Eguchi K Type B insulin resistance complicated with systemic lupus erythematosus. *Intern Med.* 49(5):487-490, 2010

31. Nakamura H, Ichikawa T, Nakamura T, Kawakami A, Iwamoto N, Matsuzaki T, Miyaaki H, Yamasaki S, Ida H, Eguchi S, Hayashi T, Nakao K, Kanematsu T, Eguchi K. Macrophage-dominant sialadenitis in HTLV-I-associated myelopathy post living-donor liver transplantation. *Transplantation Proceedings* 42(7): 2797-2799, 2010
32. Nakamura H, Kawakami A, Iwamoto N, Okada A, Yamasaki S, Tamai M, Ida H, Takagi Y, Hayashi T, Aoyagi K, Nakamura T, Eguchi K A single centre retrospective analysis of AECG classification criteria for primary Sjogren's syndrome based on 112 minor salivary gland biopsies in a Japanese population. *Rheumatology* 49(7):1290-1293, 2010
33. Nakamura H, Okada A, Kawakami A, Yamasaki S, Ida H, Motomura M, Imanishi D, Eguchi K Isoniazid-triggered pure red cell aplasia in systemic lupus erythematosus complicated with myasthenia gravis. *Rheumatol Int* 30(12): 1643-1645, 2010
34. Nakamura H, Okada A, Kawakami A, Yamasaki S, Ida H, Masuda T, Fukuda T, Satoh K, Yoshimura T, Nakashima M, Hayashi T, Eguchi K. Rheumatoid vasculitis of crural muscles confirmed by muscle biopsy in the absence of inflammatory myopathy: histologic and MRI study. *Rheumatol Int* 30 (10): 1381-1383, 2010
35. Nakamura H, Kawakami A, Hayashi T, Iwamoto N, Okada A, Tamai M, Yamasaki S, Ida H, Eguchi K Anti-centromere antibody-seropositive Sjogren's syndrome differs from conventional subgroup in clinical and pathological study. *BMC musculoskeletal disorders* 11(1):140, 2010
36. Ichinose K, Origuchi T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Kamachi M, Arima K, Tamai M, Nakamura H, Ida H, Kawakami A, Tsukada T, Ueki Y, Eguchi K. Efficacy and safety of mizoribine by one single dose administration for patients with rheumatoid arthritis. *Intern Med* 49(20):2211-2218, 2010
37. Akazawa S, Ichinose K, Origuchi T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Kamachi M, Arima K, Tamai M, Nakamura H, Ida H, Kawakami A, Eguchi K. Successful treatment of chronic lupus myocarditis with prednisolone and mizoribine. *Mod Rheumatol* 20(6):606-610, 2010
38. 桑野貴美子、和泉泰衛、河合俊輔、岡田拓巳、古賀智裕、大野直義、宮下賜一郎、江崎宏典、角川智之、木下明敏、右田清志。肺胞出血を契機に診断された抗セントロメア抗体陽性限局型強皮症の1例。九州リウマチ。2010, 30(2):111-117.
39. 右田清志、古賀智裕、和泉泰衛、宮下賜一郎。関節滑膜における Toll-like receptor の発現」。リウマチ科。2010, 43(1):105-108.
40. 川尻真也, 岩本直樹, 中村英樹, 折口

- 智樹, 川上 純, 江口勝美, 植木幸孝, 右田清志, 溝上明成, 荒牧俊幸. TNF阻害薬治療の既往がある関節リウマチに対するトシリズマブ治療の有効性. 九州リウマチ. 2010, 30(2):66-71.
41. 上松一永, 右田清志. 家族性地中海熱. 医学のあゆみ 2010, 235(12,13):1159-1163.
42. 相葉佳洋, 小森敦正, 右田清志, 八橋弘, 塚元和弘, 石橋大海, 中村 稔. 日本人原発性胆汁性肝硬変患者 (PBC) のCTLA-4一塩基多型 (SNP) の解析. 消化器と免疫, 46:105-107.
43. 中村 稔, 安波道郎, 近藤久義, 相葉佳洋, 小森敦正, 長岡進矢, 阿比留正剛, 八橋 弘, 右田清志, 石橋大海. HLA-DRB1遺伝子多型が抗核抗体による原発性胆汁性肝硬変の予後予測に及ぼす影響の検討. 消化器と免疫, 46:108-112.
44. 和田泰三, 刀裨裕美, 東馬智子, 笠原善仁, 谷内江昭宏. 特異な変異 c.910G>Aを認める家族性地中海熱2例での MEFV遺伝子発現と発症病態の解析. 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 原発性免疫不全症候群に関する調査研究 平成21年度 総括・分担研究報告書 76-78頁.
45. 上松一永, 山崎和子, 増本純也. 小児皮膚疾患 自己炎症性症候群(解説/特集). 小児科 53; 630-633, 2010.
46. 大谷寛, 中西里永子, 山田秀樹, 向山新, 布村眞季, 山崎和子, 上松一永. 周期性の発熱を呈し臨床的にTNF receptor-associated periodic syndrome(TRAPS)と診断した成人女性の1例. 日本内科学会雑誌 99; 1058-1060, 2010.
47. 上松一永, 山崎和子, 増本純也. 子どもの皮膚疾患の診かた, 小児皮膚疾患 自己炎症性症候群(解説/特集) 小児科 51; 630-633, 2010.
48. 増本純也, 上松一永. 今月の話題: 自己炎症疾患. Medical Practice 27巻4号 2010年712-715頁.
49. 増本純也. ASCが関わる炎症. 細胞 42巻9号2010年360-363頁.
50. 増本純也. 自己炎症疾患とインフラマソーム. Clinical Rheumatology 22巻3号2010年358-360頁.
51. 杉山梨乃, 竹中裕史, 増本純也. 家族性地中海熱の分子病態. リウマチ科 45巻1号2011年印刷中.
52. 井田弘明. 自己炎症症候群 久留米医学会雑誌 73(11-12):312-318, 2010
53. 井田弘明, 金澤伸雄, 中條-西村症候群 医学のあゆみ 235(12-13):1191-1195, 2010
54. 井田弘明. TRAPS の病態から炎症を考える 細胞 42(9):368-371, 2010
55. 井田弘明. 自己炎症症候群 カレントセラピー 28(10):970-971, 2010

56. 井田弘明 抗IL-1製剤とcryopyrin関連周期性発熱症候群 リウマチ科  
44(3):343-347, 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

## I. 謝辞

「家族性地中海熱全国調査」を実施するにあたってご協力頂いた皆様に感謝申し上げます。  
(敬称略)

笠原 英樹 (NTT東日本札幌病院 リウマチ膠原病内科)、井端 剛 (箕面市立病院 総合内科)、押谷 創 (春日井市民病院 内科)、山田 裕治 (厚生連高岡病院 内科)、鈴木 彩子 (信州大学 脳神経内科・リウマチ・膠原病内科)、山崎 和子 (信州大学小児科)、藤岡 圭、森田 浩之 (岐阜大学医学部附属病院 総合内科)、久保田 一生・大西 秀典 (岐阜大学医学部附属病院 小児科)、山下 浩平 (京都大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科)、石井 宏治 (大分大学医学部 膠原病内科)、小澤 秀樹 (東海大学病院 総合内科)、高部 和彦 (土浦協同病院 呼吸器内科)、井口 孝伯 (井口クリニック)、山形 亮 (黒石市国民健康保険黒石病院)、多田 譲治 (香川県立中央病院 皮膚科)、谷口 浩和 (富山県立中央病院 内科)、三木 誠 (仙台赤十字病院 呼吸器内科)、布施 克也 (新潟県立小出病院 内科)、加藤 伴親 (豊川市民病院 小児科)、澤田 明久 (大阪府立母子保健総合医療センター 血液・腫瘍科)、萩原 真一郎 (中通総合病院 小児科)、乙井 秀人 (砂川市立病院 小児科)、篠木 敏彦 (鈴鹿中央総合病

院 小児科)、佐野 仁美 (市立札幌病院 小児科)、秋岡 親司 (京都府立医科大学付属病院 小児科)、南部 光彦 (天理よろづ相談所病院 小児科)、門井 絵美 (岐阜市民病院 小児科)、永井 和重 (札幌医科大学附属病院 小児科)、森田 慶紀、有馬 孝恭 (千葉大学医学部附属病院 小児科)、鈴木浩太郎 (千葉大学医学部附属病院 アレルギー・膠原病内科)、狩野 博嗣 (東京大学医学部附属病院 小児科)、磯山 恵一 (昭和大学藤が丘病院 小児科)、矢嶋 宣幸 (昭和大学病院 リウマチ膠原病内科)、東馬 智子 (金沢大学附属病院 小児科)、中沢 孝行 (浅間総合病院 小児科)、熊本 忠史 (三重大学医学部附属病院 小児科)、前田 明彦 (高知大学医学部 小児科)、楠原 浩一 (産業医科大学 小児科学教室)、根路銘 安仁 (鹿児島大学病院 小児科)、久保 誠 (済生会山口総合病院 内科 (リウマチ科))、岩館 治代 (福島県立医科大学 消化器・リウマチ膠原病内科)、長嶋 孝夫 (自治医科大学附属病院 アレルギー・リウマチ科)、森口 正人 (自治医科大学附属さいたま医療センター アレルギー・リウマチ科)、根来 伸夫 (大阪市立大学医学部附属病院 膠原病内科) 松井 聖 (兵庫医科大学 内科リウマチ・膠原病科)、川上 純・古賀 智裕・岡田 覚丈 (長崎大学病院 膠原病内科 (第一内科))、竹島 史直 (長崎大学病院 消化器内科)、高橋 勇弥 (国立病院機構新潟病院 小児科)、税所 幸一郎 (国立病院機構都城病院 整形外科)、玉置 繁憲 (国立病院機構三重中央医療センター リウマチ科)、津谷 寛 (国立病院機構あわら病院 専門内科 (リウマチ))、森 俊輔 (熊本再春荘病院 リウマチ科)、戸板 成昭 (札幌厚生病院 小児科)、星岡 明 (千葉県こども病院 アレルギー科)、吾妻 雅彦 (徳島大学病院 呼吸器・膠原病内科)、木村 光明 (静岡県立こども病院 感染免疫アレルギー科)、多喜 博文 (富山大学

付属病院 免疫・膠原病内科)、長坂 一三(利根中央病院 内科)、森下 英理子(南ヶ丘病院 内科)、寒川 整(横浜市立大学付属病院 リウマチ・血液・感染症内科)、金塚 雄作(北海道大学病院 第二内科)、佐藤 健夫(北見赤十字病院 内科・総合診療科)、小林 賢司(埼玉県立循環器・呼吸器病センター 呼吸器内科)、木下 真樹子(南和歌山医療センター 消化器科)、田中 未央(広島大学病院 消化器代謝内科)



# 「家族性地中海熱の病態解明と治療指針の確立」に関する研究班

研究内容 -----> 研究成果 -----> 成果の要約

## 疫学班

全国疫学調査 -----> 一次調査 -----> 患者数の推計

292人 (95%信頼区間 187-398人)

## 臨床班

本邦例の臨床像の解析

|          |              |
|----------|--------------|
| 発症年齢     | 18.2 ± 14.3歳 |
| 発熱       | 97.5%        |
| 漿膜炎      | 51.9%        |
| 関節炎      | 30.2%        |
| アミロイドーシス | 3.1%         |

臨床的特徴

海外例と比べ発症年齢が高く、漿膜炎、アミロイドーシスの頻度が低い。

診断基準の作成

## 基礎班

MEFV遺伝子変異のデータベース

典型的FMFではM694I、E148Q変異からなる複合ヘテロ接合体が多い

エクソン1 (E84K)  
エクソン2 (E148Q-L10P)  
エクソン3 (P369S-P408Q)  
ヘテロ複合体

治療反応性

コルヒチンの治療効果 92% -----> 治療の有効性は、海外例と同等である

遺伝子変異型と臨床症状との関連

遺伝子変異型と表現型の関連

エクソン10以外の変異例では漿膜炎の頻度が低く、筋肉痛、関節痛などの非特異的症状が多い

非定型的症状を呈することが多い

不完全型FMF (FMF variant) が本邦にも一定数存在する

バイオマーカーの探索

FMFでは好中球のCD64分子の発現が亢進しており治療で低下する

好中球CD64の発現亢進がFMFのバイオマーカーになり得る

診療ガイドラインの作成 (暫定版)

## 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  
研究分担者 石橋 大海 国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター センター長

**研究要旨** 本邦の不明熱患者においてMEFV遺伝子を解析し、臨床症状をふまえて、FMF確定例の頻度を検討した。142名の不明熱症例の91名（64.1%）に、何らかのMEFV遺伝子変異を認めた。その中で、exon10変異例（M694I）16名は全例、完全型FMFと診断された。一方、exon10以外に変異を認めた75症例（E84K、E148Q、L110P、R202Q、G304R、P369S、R408Q）の中に完全型FMF8名（5.6%）、不完全型FMF13名（9.2%）いることがわかった。本邦の不明熱症例の中には、FMFが一定数含まれており、MEFV遺伝子の解析は、FMFの診断、病型分類に有用であることが示唆された。また、FMF患者では好中球CD64分子の発現が関節リウマチ、SLEなどの自己免疫疾患患者、健常人に比べて有意に高く、FMFのバイオマーカーになる可能性が示唆された。

**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。

近年、FMFの責任遺伝子であるMEFV遺伝子変異が、典型的FMFに加えFMF類似の症状を呈する症例（不完全型FMF）や、一部のリウマチ性疾患、炎症性疾患でもみられることが報告されている。本研究では、不明熱症例において、MEFV遺伝子変異の解析を行い、臨床像を、完全型FMF、不完全型FMFが、不明熱症例にどの程度ふくまれるか検討した。

**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exon1、exon2、exon3、exon10のシーケンスを行った。FMFの診断は、Tel-Hashmer criteriaに基づき、完全型FMF、不完全型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142名のMEFV遺伝子解析結果を示す(図1)。142名中91名において、少なくとも一つ以上のMEFV遺伝子変異を認めた。遺伝子変異はexon1に8.5%、exon2に50.7%、exon3に10.6%、exon10に11.3%認めた。各変異のアリル頻度はE84K:4.2%、L110P:7.7%、E148Q:25.4%、R202Q:2.5%、G304R:1.4%、P369S:5.3%、R408Q:4.9%であった。FMFの臨床診断に関しては、exon10に変異を認めた16名は、すべて完全型FMFと診断された。一方、exon10以外に変異を認めた75名において、8名が完全型FMF、13名が不完全型FMFの診断がなされた。

### D. 考察

今回の解析結果から、日本人の不明熱症例に、完全型FMF(16.9%)、不完全型FMF(9.2%)が含まれていることが、明らかになった。さらに、MEFV遺伝子変異型とFMFの関連については、従来の報告にみられるように、遺伝子変異型により浸淫率に大きな差があることが明らかになった。exon10の変異例(M694I)においては、ほぼすべての症例が、完全型FMFであったのに対して、exon10以外の変異例(E84K、L110P、E148Q、R202Q、G304R、P369S、R408Q)においては、その一部(約30%)がFMFであり、exon10変異例と異なり全体の半数以上が、不完全型FMFであることが明らかになった。今回の解析結果により本邦においても不明熱症例の中にFMFが含まれており、MEFV遺伝子解析がその診断に有用であることが判った。MEFVexon10の変異例は、FMFである可能性が極めて高いのに対して、exon10以外の変異

例においては、臨床像をふまえて、不完全型FMF、その他のリウマチ性疾患ふくめた鑑別診断が必要である。

### E. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Migita K, Nakamura T, Koga T, Eguchi K. HLA-DRB1 alleles and rheumatoid arthritis-related pulmonary fibrosis. J Rheumatol. 2010 Jan;37(1):205-7.
2. Migita K, Ilyassova B, Kovzel EF, Nersesov A, Abiru S, Maeda Y, Komori A, Ito M, Yano K, Yatsushashi H, Shimoda S, Ishibashi H, Nakamura M. Serum BAFF and APRIL levels in patients with PBC. Clin Immunol. 2010;134: 217-225
3. 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. 2010 Feb;30(4):561-3.
4. 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. 2010 Mar, Apr;28(1):141-142.
5. Nishino Y, Tamai M, Kawakami A, Koga T, Makiyama J, Maeda Y, Jiuchi Y, Miyashita T, Izumi Y, Eguchi K, Migita K.