

日本臨床リウマチ学会

2010.11.27-11.28

玉井慎美, 川上 純, 上谷雅孝, 有馬和彦, 岩本直樹, 中村英樹, 折口智樹, 井田弘明, 江口勝美 早期関節リウマチの経過における手指関節 MRI 骨髄浮腫と抗 CCP 抗体価変動の検討

九州リウマチ学会 2010.3.6-3.7

佐々木玲美, 古賀智裕, 岩本直樹, 山崎聡士, 喜多潤子, 岡田覚丈, 川尻真也, 玉井慎美, 中村英樹, 井田弘明, 川上 純, 嶋田貴子, 折口智樹, 江口勝美 エンドキサンパルス療法に対し卵巣機能温存目的に GnRH アゴニストの投与を試みた SLE の 2 例

岡田覚丈, 喜多潤子, 古賀智裕, 川尻真也, 岩本直樹, 藤川敬太, 山崎聡士, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 川上 純, 江口勝美 重症成人発症スティル病に対するシクロスポリン静注療法の検討

川尻真也, 岩本直樹, 古賀智裕, 岡田覚丈, 喜多潤子, 玉井慎美, 山崎聡士, 中村英樹, 井田弘明, 川上 純, 折口智樹, 江口勝美 関節リウマチにおける関節超音波によるスコアリングとバイオマーカーとの関連

藤川敬太, 塚田敏昭, 中島好一, 芦田美輪, 西村香織, 玉井慎美, 山崎聡士, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 川上 純, 江口勝美 TNF 阻害薬に関連した皮膚病変の検討

由良博一, 岩本直樹, 岡田覚丈, 喜多潤子, 古賀智裕, 川尻真也, 蒲池 誠, 玉井慎美, 山崎聡士, 中村英樹, 井田弘明, 川上 純,

折口智樹, 江口勝美 タクロリムスにて長期寛解を得られているループス腎炎 ISN/RPS 分類 IV-G(A) の 1 例

塚田敏昭, 藤川敬太, 井上祐一, 中村英樹, 井田弘明, 川上 純, 江口勝美 生物学的製剤使用中に発症した胸膜炎を伴う RA の 2 症例

国際学会

6th International Congress on FMF and SAID (Autoinflammation 2010) 2010.9.2-9.6 Amsterdam

Ida H, Arima K, Kinoshita A, Nishima H, Kanazawa N, Furukawa F, Yoshiura K, Eguchi K Functional human protein analysis in the post-genome era learning to new autoinflammatory syndrome (Nakajo-Nishimura syndrome)

Kanazawa N, Nakatani Y, Ida H, Yoshiura K, Furukawa F National surveillance of Nakajo-Nishimura syndrome (familial Japanese fever) in Japan

Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2010) 2010.6.16-6.19 Rome

Koga T, Yamasaki S, Okada A, Kawashiri S, Iwamoto N, Ida H, Origuti T, Kawakami A, Eguchi K Post-transcriptional regulation of IL-6 production by Zc3h12a in fibroblast-like synovial cells

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

<雑誌>

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Migita K, Nakamura T, Koga T, Eguchi K.	HLA-DRB1 alleles and rheumatoid arthritis-related pulmonary fibrosis.	J Rheumatol.	37(1)	205-7	2010.
Migita K, Ilyassova B, Kovzel EF, Nersesov A, Albiru S, Maeda Y, Komori A, Ito M, Yano K, Yatsuhashi H, Shimoda S, Ishibashi H, Nakamura M.	Serum BAFF and APRIL levels in patients with PBC.	Clin Immunol.	134(2)	217-25	2010
Koga T, Nishino Y, Makiyama J, Hayashida T, Miyashita T, Izumi Y, Tamayoshi 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(4)	561-3	2010
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	28(1)	141-142	2010
Nishino Y, Tamai M, Kawakami A, Koga T, Makiyama J, Maeda Y, Juichi Y, Miyashita T, Izumi Y, Eguchi K, Migita K.	Serum levels of BAFF for assessing the disease activity of Takayasu arteritis.	Clin Exp Rheumatol.	28(1 Suppl 57)	14-7	2010
Migita K, Torigoshi T, Juichi 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.	28(Suppl 60)	S99	2010
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.	28(1 Suppl 57)	111-2	2010
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.	30(8)	1103-6	2010

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.	30(7)	987-9	2010
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
Migita K, Agematsu K, Yamazaki K, Suzuki A, Yamazaki 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.			in press
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
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。	30(2)	111-117	2010,
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。	43(1)	105-108	2010
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。	30(2)	66-71	2010
上松一永、右田清志。	家族性地中海熱。	医学のあゆみ	235 (12,13)	1159-1163	2010
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	2010
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	2010

Shimizu M, Tone Y, Toga A, Yokoyama T, Wada T, Toma T, <u>Yachie A.</u>	Colchicine-responsive chronic recurrent multifocal osteomyelitis with MEFV mutations: a variant of familial Mediterranean fever?	Rheumatology.	49(11)	2221-3	2010
Tone Y, Toma T, Toga A, Sakakibara Y, Wada T, Yabe M, Kusafuka H, <u>Yachie A.</u>	Enhanced Exon 2 skipping caused by c.910G>A mutation and alternative splicing of <i>MEFV</i> genes in two independent cases of familial Mediterranean fever.				submitted for publication.
和田泰三, 刀祢裕美, 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	2010
Oshima K, Yamazaki K, Nakajima Y, Kobayashi A, Kato T, Ohara O, <u>Agematsu K.</u>	A case of Familial Mediterranean fever associated with compound heterozygosity for the pyrin variant L110P-E148Q/M680I in Japan.	Modern Rheumatology.	20(2)	193-5	2010
Seki M, Kimura H, Mori A, Shimada A, Yamada Y, Maruyama K, Hayashi Y, <u>Agematsu K.</u> , Morio T, Yachie A, Kato M.	Prominent eosinophilia but less eosinophil activation in a patient with Ormenn syndrome.	Pediatr Int.	52(4)	e196-9	2010
Yamazaki K, Yamazaki T, Taki S, Miyake K, Hayashi T, Ochs HD, <u>Agematsu K.</u>	Potential of TLR9 responses for human naïve B-cell growth through RPI05 signaling.	Clin Immunol.	135(1)	125-36	2010
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.	小児科.	51(5)	630-633	2010
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(5)	1058-1060	2010
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

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.	59(1)	98-105	2011
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.	123(6)	594-604	2011
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.	14(2)	123-131	2010
Kobayashi H, Masumoto J.	Endotoxin contamination of Agaricus blazei Murill extract enhances murine immunologic responses and inhibits the growth of sarcoma 180 implants in vivo.	J Environ Pathol Toxicol Oncol.	29(2)	159-168	2010
増本純也, 上松一永.	今月の話題: 自己炎症疾患.	Medical Practice.	27(4)	712-715	2010
増本純也.	ASCが関わる炎症.	細胞	42(9)	360-363	2010
増本純也.	自己炎症疾患とインフラマソーム.	Clinical Rheumatology.	22(3)	358-360	2010
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(1)	(印刷中)	2011
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.	12(5)	R174	2010

Katsuragawa Y, Saitoh K, Tanaka N, Wake M, Ikeda Y, <u>Furukawa H</u> , Tohma S, Sawabe M, Ishiyama M, Yagishita S, Suzuki R, Mitomi H, Fukui N.	Changes of human menisci in osteoarthritic knee joints.	Osteoarthritis Cartilage.	18(9)	1133-43	2010
Kawashiri SY, Kawakami A, Fujikawa K, Iwamoto N, Aramaki T, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, <u>Ida H</u> , Eguchi K.	Type B insulin resistance complicated with systemic lupus erythematosus.	Intern Med.	49(5)	487-90	2010
Nakamura H, Okada A, Kawakami A, Yamasaki S, <u>Ida H</u> , 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)	1381-3	2010
Fujikawa K, Kawakami A, Hayashi T, Iwamoto N, Kawashiri SY, Aramaki T, Ichinose K, Tamai M, Arima K, Kamachi M, Yamasaki S, Nakamura H, <u>Ida H</u> , Origuchi T, Eguchi K.	Cutaneous vasculitis induced by TNF inhibitors: a report of three cases.	Mod Rheumatol.	20(1)	86-89	2010
Kawashiri SY, Kawakami A, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Tamai M, Arima K, Ichinose K, Kamachi M, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, <u>Ida H</u> , 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
Iwamoto N, Kawakami A, Arima K, Nakamura H, Kawashiri S, Tamai M, Kita J, Okada A, Koga T, Kamachi M, Yamasaki S, Ichinose K, <u>Ida H</u> , Origuchi T, Eguchi K.	Regulation of disease susceptibility and mononuclear cell infiltration into the labial salivary glands of Sjogren's syndrome by monocyte chemoattractant protein-1.	Rheumatology (Oxford)	49(8)	1472-1478	2010
Nakamura H, Fujikawa K, Kawakami A, Tamai M, Yamasaki S, <u>Ida H</u> , 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

Kawashiri S, Kawakami A, Imazato T, Ueki Y, Iiwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Tamai M, Arima K, Kamachi M, Nakamura H, Origuchi T, <u>Ida H</u> , 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
Hida A, Imaizumi M, Serita N, Akahoshi M, Soda M, Maeda R, Nakashima E, Nakamura H, <u>Ida H</u> , Kawakami A, Eguchi K.	Association of human T-lymphotropic virus type I with Sjogren syndrome.	Ann Rheum Dis	69(11)	2056-2057	2010
Nakamura H, Ichikawa T, Nakamura T, Kawakami A, Iwamoto N, Matsuzaki T, Miyaaki H, Yamasaki S, <u>Ida H</u> , 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
Nakamura H, Kawakami A, Iwamoto N, Okada A, Yamasaki S, Tamai M, <u>Ida H</u> , 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
Nakamura H, Okada A, Kawakami A, Yamasaki S, <u>Ida H</u> , Motomura M, Imainishi D, Eguchi K.	Isoniazid-triggered pure red cell aplasia in systemic lupus erythematosus complicated with myasthenia gravis.	Rheumatol Int.	30(12)	1643-1645	2010
Nakamura H, Kawakami A, Hayashi T, Iwamoto N, Okada A, Tamai M, Yamasaki S, <u>Ida H</u> , 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
Ichinose K, Origuchi T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Kamachi M, Arima K, Tamai M, Nakamura H, <u>Ida H</u> , 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

Akazawa S, Ichinose K, Origuchi T, Kawashiri S Y, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Kamachi M, Arima K, Tamai M, Nakamura H, <u>Ida H</u> , Kawakami A, Eguchi K.	Successful treatment of chronic lupus myocarditis with prednisolone and mizoribine.	Mod Rheumatol.	20(6)	606-610	2010
<u>井田弘明</u> .	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
<u>井田弘明</u> , 金澤伸雄.	中條-西村症候群.	医学のあゆみ	235 (12,13)	1191-1195	2010
<u>井田弘明</u> .	自己炎症症候群.	久留米医学会雑誌	73(11-12)	312-318	2010
<u>井田弘明</u> .	TRAPSの病態から炎症を考える.	細胞	42(9)	368-371	2010
山崎聡士, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 岩本直樹, 川尻真也, 玉井慎美, 中村英樹, <u>井田弘明</u> , 川上純, 江口勝美, 折口智樹.	関節リウマチの生物学的製剤投与中に発症した結核感染 3 症例.	九州リウマチ	30(1)	43-48	2010
塚田敏昭, 藤川敬太, <u>井上祐一</u> , 長郷国彦, 中村英樹, <u>井田弘明</u> , 川上純, 江口勝美.	生物学的製剤使用中に胸膜炎を発症した2RA症例.	九州リウマチ	30(2)	94-99	2010
折口智樹, 川尻真也, 岩本直樹, 玉井慎美, <u>井田弘明</u> , 川上純, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 松岡直樹, 植木幸孝, 河部庸次郎, 峰雅宣, 福田孝昭, 江口勝美.	インフリキシマブの関節リウマチ患者の炎症所見、活動性とADLに対する効果.	日本RAのリハビリ研究会誌	24	62-64	2010
塚田敏昭, 藤川敬太, 長郷国彦, 大田俊行, 中村英樹, <u>井田弘明</u> , 川上純, 江口勝美.	骨盤腔内の後腹膜線維症を合併したSLEの一例.	九州リウマチ	30(1)	38-42	2010

IV. 資料

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」研究班

家族性地中海熱診断・診療ガイドライン 2010
(暫定版 2010.12)

研究責任者 右田 清志

家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever) は周期性発熱、漿膜炎を主徴とする遺伝性自己炎症疾患 (autoinflammatory disease) である。本邦における患者総数は、2010 年度の全国調査で、約 300 名と推定された。

FMF の臨床像

主要症状および所見

- 1) 周期的に繰り返す発熱 97.5%
(38℃以上の発熱が、半日～3日間持続する)
- 2) 胸痛発作 (漿膜炎症状としての胸膜炎) 37.8%
- 3) 腹痛発作 (漿膜炎症状としての滑膜炎) 65.8%
- 4) 関節炎 (漿膜炎症状としての滑膜炎) 30.2%
(下肢の大関節に単関節炎で発症することが多く、関節水腫を伴う)
- 5) 皮疹 (丹毒様紅斑) 7.6%
- 6) 筋肉痛 (労作時に認めることが多い) 13.1%
- 7) その他の症状として頻度は高くないが、心外膜炎、睾丸炎、無菌性髄膜炎もみられる
(%) は当研究班による全国疫学調査の集計結果



FMF 典型例の診断基準

家族性地中海熱の診断基準 (Tel-Hashomer criteria を改変)

必須項目

12時間から3日間続く38度以上の発熱を3回以上繰り返す

補助項目

1. 発熱時の随伴症状として、
 - 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 (股関節、膝関節、足関節)
 - d 心膜炎
 - e 精巣漿膜炎
 - f 髄膜炎による頭痛a～fのいずれかを伴う
2. 発熱時に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が、発作間歇期にはこれらは消失する
3. 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を1項目以上認める場合に診断

ただし、感染症、自己免疫疾患、腫瘍などの発熱の原因となる疾患を除外する

(備考：必須項目、あるいは補助項目のどれか一項目以上有する症例は疑い症例とする)

疑い例、非定型例

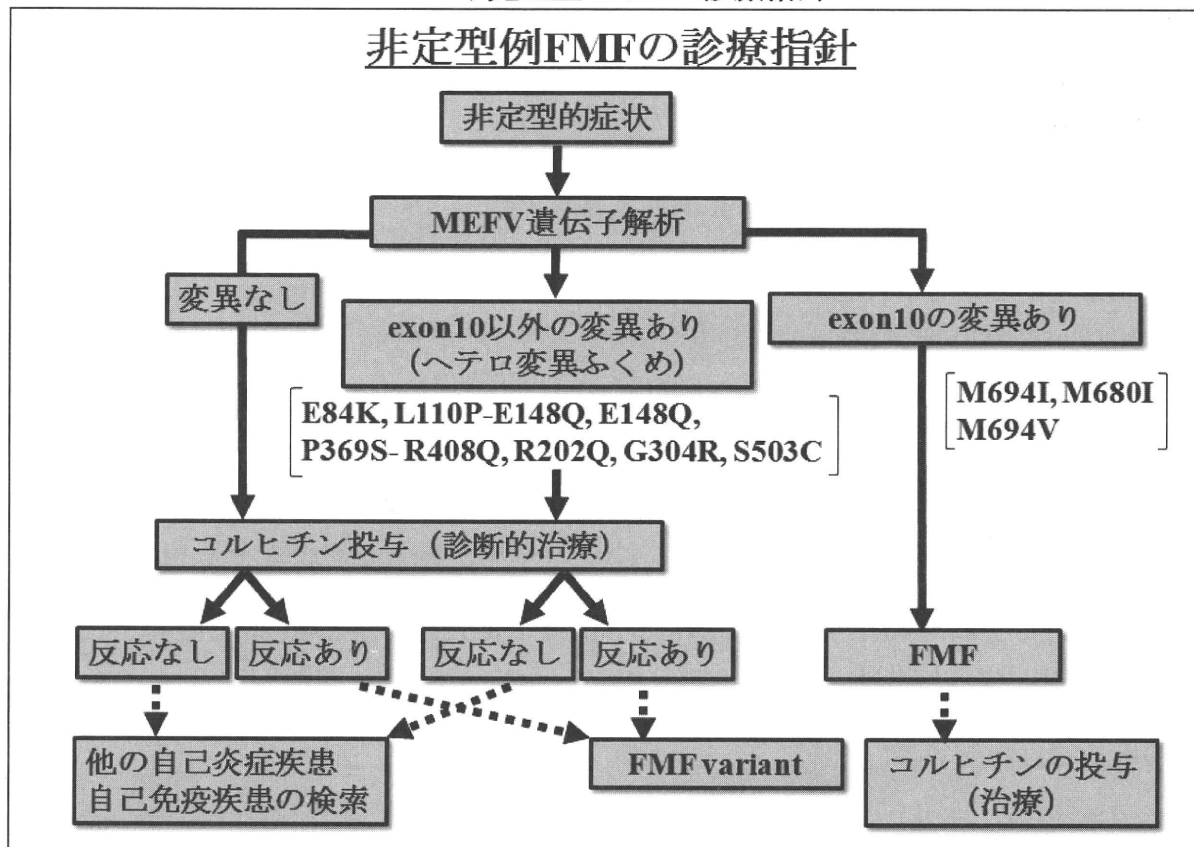
症状の特徴 (Tel-Hashomer criteria から抜粋)

- ・発熱の持続期間が 12~72 時間ではない。
- ・発熱が必ずしも 38℃以上ではない。
- ・腹部発作が不完全 (限局性、腹膜刺激症状がない) である。
また漿膜炎の発作期間が短い/長い。
- ・関節炎が非典型的な部位に発症。

- ・不完全型 FMF (FMF variant) の可能性がある。
- ・遺伝子解析が診断、病態把握に有用である。

不完全型 FMF の診療指針

非定型例 FMF の診療指針



【解説】

典型的な FMF は、発熱発作、漿膜炎発作が半日～3 日以内のことが多い。MEFV 遺伝子検査は、典型的 FMF の診断の補助となるが約 10% の症例で遺伝子変異が検出されない。一方、不完全型 FMF は、発熱期間が典型例と異なり、数時間以内であったり、4 日以上持続したり、38℃以上の発熱がみられない（微熱、異熱）こともある。また、漿膜炎発作が典型的でなく（限局している、激しい腹痛はなく腹膜刺激症状を伴わない）、関節痛、筋肉痛などの非特異的症状がみられることがある。

これら病像を呈する症例は不完全型 FMF (FMF variant) である可能性があり、MEFV 遺伝子変異検査が診断の補助となる [1, 2]。FMF variant では、MEFV 遺伝子 exon10 の変異は少なく exon1 (E84K) [3, 4]、exon2 (E148Q, L110-E148Q, R202Q-G304R)、exon3 (P369S-R408Q) [5, 6]、exon5 (S503C) の変異を伴っていることが多い。

また FMF variant においてもコルヒチン投与により症例の改善を認めることが多く、診断的治療を重ねてコルヒチン投与が望まれる。

【文献】

- 1) ○上松一永, 右田清志. 家族性地中海熱. 医学のあゆみ 2010 (印刷中).
- 2) Ben-Chetrit E, Peleg H, Aamar S, Heyman SN. The spectrum of MEFV clinical presentations—is it familial Mediterranean fever only? *Rheumatology*. 2009;48(11):1455-9.
- 3) ○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.
- 4) ○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).
- 5) ○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(11):2221-3.
- 6) Ryan JG, Masters SL, Booty MG, Habal N, Alexander JD, Barham BK, Remmers EF, Barron KS, Kastner DL, Aksentjevich I. Clinical features and functional significance of the P369S/R408Q variant in pyrin, the familial Mediterranean fever protein. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(7):1383-8.

※ ○は班員の報告

治療

【推奨文】

FMF の診断が確定した場合コルヒチンを投与すべきである（グレード A） [1, 2]。

・コルヒチンの投与量は

小児：0.01～0.02mg/kg/day を分 2・1 で開始

無効な場合は、0.03mg/kg/day まで増量

副作用が生じた場合は減量

成人：1錠（0.5mg）/day を分 2・1 で開始

無効な場合は、1日 1.5mg/day まで増量

副作用が生じた場合は減量

- ・コルヒチンの副作用として下痢、腹痛、嘔吐などの消化器症状が多い。
これら副作用はコルヒチンの血中濃度と関連しており、投与方法を変更（分割投与）することで症状が改善することがある。
- ・その他の副作用として、発疹、脱毛、骨髄抑制、無精子症などがある。
- ・コルヒチンの血中濃度を上げる薬剤として以下の薬剤があり、併用に充分注意すべきである。
マクロライド系抗生物質： クラリスロマイシン（クラリス、クラリシッド）
抗真菌薬： イトラコナゾール（イトリゾール）
抗エイズウイルス薬： リトナビル（ノービア）
免疫抑制薬： シクロスポリン（ネオーラル）
- ・コルヒチンの日本人 FMF 患者に対する有効率は日本人において 90%前後である。コルヒチン耐性例に対する副腎ステロイド剤の投与は無効であり、コルヒチン以外の薬剤で有効性が示されている薬剤として以下の薬剤が挙げられる（エビデンスの高い順）。
IL-1 レセプター拮抗剤（アナキンラ） [3, 4]
TNF- α 阻害剤（インフリキシマブ、エタネルセプト） [5]
サリドマイド [6]
本邦例においては、TNF- α 阻害剤の有効性が症例報告で示されている。 [5]

推奨グレード

- A 強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる
- B 科学的根拠があり、行うよう勧められる
- C1 科学的根拠はないが、行うよう勧められる
- C2 科学的根拠がなく、行わないよう勧められる
- D 無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる

特殊症例に対する治療

妊娠、出産時の対応

- ・妊婦へのコルヒチンの投与に関しては、コルヒチンの胎児への影響は少ないとの報告が多いが [7]、患者ごとの症状の程度や発作による胎児への影響なども考慮し、必要最低量の投与が望まれる。
- ・授乳中のコルヒチンの投与に関しては、乳汁中へのコルヒチンの排出はごく微量であり [8] 投与継続が望まれる。

アミロイドーシス合併例

- ・コルヒチンの投与はアミロイドーシス合併予防だけでなく、その進行を抑制することが示されている [9]。
腎障害を有する症例に対しては、腎機能を考慮し、投与量を決定する必要がある。
IL-1 レセプター拮抗剤の有用性も報告されている [9]。

【文献】

- 1) Dinarello CA, Wolff SM, Goldfinger SE, Dale DC, Alling DW. Colchicine therapy for familial mediterranean fever. A double-blind trial. N Engl J Med. 1974;291(18):934-7.
- 2) Goldstein RC, Schwabe AD. Prophylactic colchicine therapy in familial Mediterranean fever. A controlled, double-blind study. Ann Intern Med. 1974;81(6):792-4.
- 3) Roldan R, Ruiz AM, Miranda MD, Collantes E. Anakinra: new therapeutic approach in children with Familial Mediterranean Fever resistant to colchicine. Joint Bone Spine. 2008;75(4):504-5.
- 4) Calligaris L, Marchetti F, Tommasini A, Ventura A. The efficacy of anakinra in an adolescent with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. Eur J Pediatr. 2008;167(6):695-6.
- 5) Nakamura A, Matsuda M, Tazawa K, Shimojima Y, Ikeda S. Successful treatment with infliximab and low-dose methotrexate in a Japanese patient with familial Mediterranean fever. Intern Med. 2007;46(15):1247-9.
- 6) Seyahi E, Ozdogan H, Masatlioglu S, Yazici H. Successful treatment of familial Mediterranean fever attacks with thalidomide in a colchicine resistant patient. Clin Exp Rheumatol. 2002;20(4 Suppl 26):S43-4.
- 7) 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. 1992;28(3-4):245-6.
- 8) Ben-Chetrit E, Scherrmann JM, Levy M. Colchicine in breast milk of patients with familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum. 1996;39(7):1213-7.
- 9) Ben-Chetrit E. Familial Mediterranean fever (FMF) and renal AA amyloidosis: phenotype-genotype correlation, treatment and prognosis. J Nephrol. 2003;16(3):431-4.
- 10) Bilginer Y, Ayaz NA, Ozen S. Anti-IL-1 treatment for secondary amyloidosis in an adolescent with FMF and Behçet's disease. Clin Rheumatol. 2010;29(2):209-10.

※ ○は班員の報告

診療科 責任者様

2009年10月1日

厚生労働省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」研究班

拝啓

秋冷の候、益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

このたび、厚生労働省 難治性疾患克服事業の一環として、わが国における家族性地中海熱の実態を把握するため、全国疫学調査を実施することとなりました。

つきましては、ご多忙中のところ誠に恐縮でございますが、過去1年間（2008年7月1日～2009年6月30日）の貴診療科における該当疾患患者数（疑い例ふくむ）を、同封の「家族性地中海熱の診断基準」をご参照いただき、同封の葉書にご記入の上、2009年11月15日までにご返送くださいますようお願い申し上げます。

また該当する患者がない場合も、全国の数推計に必要ですので、葉書の「1.なし」に○をつけ、ご返送くださいますようお願い申し上げます。

該当する患者ありの場合には、後日個人票をお送りさせていただきますので、あわせてご協力くださいますよう重ねてお願い申し上げます。

この件に関しましてご不明の点がございましたら、下記までお問い合わせください。

何卒ご協力のほど、よろしくお願い申し上げます。

敬具

国立病院機構疫学調査担当：〒228-8522 神奈川県相模原市桜台 18-1
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
古川 宏
電話：042-742-8311/FAX：042-742-7990

臨床事項に関する問い合わせ先：〒856-8562 長崎県大村市久原 2丁目 1001-1
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
右田 清志
電話：0957-52-3121/FAX：0957-53-6675

全国疫学調査事務局：〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1
自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門 公衆衛生学
中村 好一

診断基準

家族性地中海熱の診断基準 (Tel-Hashomer criteria を改変)

必須項目

12時間から3日間続く38度以上の発熱を3回以上繰り返す

補助項目

1. 発熱時の随伴症状として、
 - 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（股関節、膝関節、足関節）
 - d 心膜炎
 - e 精巣漿膜炎
 - f 髄膜炎による頭痛a～fのいずれかを伴う
 2. 発熱時に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が、発作間歇期にはこれらは消失する
 3. 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を1項目以上認める場合に診断

ただし、感染症、自己免疫疾患、腫瘍などの発熱の原因となる疾患を除外する

(備考：必須項目、あるいは補助項目のどれか一項目以上有する症例は疑い症例とする)

一次調査はがき

8568562

右田 清志 行

長崎県大村市久原二一〇〇一一
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

本邦における家族性地中海熱の実態調査
有病者数全国一次調査用紙

記載年月日 2009年 月 日

家族性地中海熱確実例	1. なし	2. あり	男 _____ 例
			女 _____ 例

3. 疑い例あり	男 _____ 例
	女 _____ 例

記入上の注意事項

1. 貴診療科における過去1年間(2008年7月1日～2009年6月30日)の上記疾患受診患者についてご記入ください。
2. 全国有病患者数の総計を行いますので、該当患者のない場合でも「1. なし」に○をつけ、ご返信下さい。
3. 後日、各症例について第2次調査を行いますのでご協力下さい。
4. ご住所、貴施設名、貴診療科名に誤りがありましたら、お手数ですがご訂正をお願いします。

2009年11月15日までにご返送いただければ幸いです

記載者：ご芳名
ご所属

ご連絡先
住所 〒
電話番号
FAX 番号