

C. 研究結果

全国調査から得られたFMF確定例 (n=126) の遺伝子変異型を調べた結果、*MEFV*に何らかの変異を認めた症例は、全体の86.5%で、13.5%には*MEFV*遺伝子変異を認めなかった。さらに*MEFV*遺伝子変異を認めたFMF症例 (n=109) において、61.5% (n=67) は、*MEFV* exon10に変異を認め、残りの38.5% (n=42) は、*MEFV* exon1 (E84K) , 2 (L110P, E148Q, R202Q, G304R) , 3 (P369S, R408Q) に遺伝子変異を認めた。*MEFV* exon10に変異を認めた症例は、exon1、2、3に変異を認めた症例に比べ、有意に漿膜炎 (胸膜炎、腹膜炎の頻度) の頻度が高かった。臨床像、遺伝子解析結果より、不明熱症例 (n=142) の中にFMFが31.7% (typical FMF 28名 incomplete FMF 17 計45名) ふくまれることが判った。遺伝子変異の解析では、typical FMFには*MEFV* exon10の変異が、incomplete FMFには、exon1、2、3の変異が多いことが判った。

D. 考察

本邦FMF症例は、海外症例に比べアミロイドーシスの合併率も低く、重症度も低いことが考えられる。その原因として、重症例に多い、M694V変異がみられず、*MEFV* exon10変異例が海外症例に比べ少なく、exon1、2、3変異例が多いなどの要因が考えられる。また本邦FMF症例において、*MEFV* exon10に変異を認めない症例では、腹膜炎、胸膜炎の頻度が有意に低く、genotype/phenotype correlationが存在することが示された。また不明熱症例を対象とした解析では、不明熱症例の約32%にFMFがふくまれており、その半数は、*MEFV* exon1、2、3に変異を有し、非定型症状を呈するincomplete FMFである可能性が示唆された。

E. 結論

本邦FMF症例は、海外症例に比べ遺伝子変異型が大きく異なり、*MEFV* exon10に変異を認めない症例においては、漿膜炎の頻度が低く、一部の症例では、典型的なFMFの症状を呈さないことも予想される。また、本邦の不明熱症 (周期熱例) の約32%にFMFがふくまれており、その半数は非定型的症状を有するincomplete FMFであった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Koga T, Umeda M, Migita K, Yamasaki S, Nakamura H, Kawakami A. A Japanese case of familial Mediterranean fever presenting diffuse bone marrow uptake of FDG-PET and high levels of neutrophil membrane CD64 expression. *Rheumatology* (Oxford). 2011 Jun;50(6):1171-3.
2. Migita K, Ida H, Moriuchi H, Agematsu K. Clinical Relevance of *MEFV* Gene Mutations in Japanese Patients with Unexplained Fever. *J Rheumatol*. 2012 Apr;39(4):875-7.
3. Migita K, Uehara R, Nakamura Y, Yasunami M, Tsuchiya-Suzuki A, Yazaki M, Nakamura A, Masumoto J, Yachie A, Furukawa H, Ishibashi H, Ida H, Yamazaki K, Agematsu K. Familial Mediterranean fever in Japan. *Medicine*. 2012 (in press).
4. Eguchi M, Miyashita T, Shirouzu H, Sato S, Izumi Y, Takeoka A, Ohno T, Sumiyoshi R, Nishino A, Jiuchi Y, Nonaka F, Eguchi K, Kawakami A, Migita K. Coexistence of polymyositis and familial Mediterranean

fever. Mod Rheumatol. 2012 Apr 25. [Epub ahead of print]

5. 右田 清志, 上松 一永. 家族性地中海熱の臨床. 日本臨床免疫学会会誌 2011,34(5): 355-360. 特集: 自己炎症疾患の新しい知見.

(発表誌名巻号・頁・発表年等も記入)

2. 学会発表

27. 右田清志, 上松一永, 山崎和子, 鈴木彩子, 和泉泰衛, 宮下賜一郎, 古賀智裕, 山崎聡士, 川上 純, 矢崎正英. 家族性地中海熱患者(FMF)末梢血好中球 CD64 分子発現の検討. 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会/第 20 回国際リウマチシンポジウム. 神戸. 2011.7.17-20.
28. 野中文陽, 江口勝美, 右田清志, 井田弘明, 川上 純. MEFV R202Q 変異を認めた IMAM (inflammatory Myopathy with Abundant Macrophages)の 1 例. 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会/第 20 回国際リウマチシンポジウム. 神戸. 2011.7.17-20.
29. 江口真美, 和泉泰衛, 住吉玲美, 武岡敦之, 宮下賜一郎, 江崎宏典, 右田清志. 不全型家族性地中海熱 (FMF) の合併が考えられた多発性筋炎の 1 例. 第 42 回九州リウマチ学会. 熊本. 2011.9.10-11.
30. 右田清志, 山崎聡士, 和泉泰衛, 宮下賜一郎, 井田弘明, 上松一永, 古賀智裕, 川上 純. MEFV 遺伝子変異と炎症性疾患. 第 39 回日本臨床免疫学会総会. 東京. 2011.9.15-17.

G. 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

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

本邦家族性地中海熱症例におけるインフラマゾーム関連分子の遺伝子多型の解析

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 古川 宏 国立病院機構相模原病院臨床研究センター 分子生物学研究室長

研究要旨 家族性地中海熱（FMF）は、*MEFV*遺伝子変異で発症する常染色体劣性の遺伝性自己炎症疾患である。本邦FMF症例の*MEFV*遺伝子変異型の解析では、ホモ接合体の比率が低く、ヘテロ接合体の比率が多いなど、*MEFV*遺伝子以外の遺伝的要因も考えられ、インフラマゾーム関連分子の遺伝子多型を検討した。その結果、*SAA1*対立遺伝子多型で、*SAA1.3*の比率が高く*SAA1*プロモーター領域の遺伝子多型（-13T/C）で、-13Tアレル頻度が高いことが判り、これら遺伝子多型がFMFの発症に関与していることが示唆された。

A. 研究目的

家族性地中海熱（FMF）は、パイリンをコードする*MEFV*遺伝子変異で発症する。これまでの当研究班の解析から、本邦FMF症例の*MEFV*遺伝子変異型（genotype）は、海外症例と大きく異なっており、重症度も高くないことが判明している。その原因として、海外で多いM694V、V726Aなどの変異型が少なく、またexon10の変異例も約50～60%と少ないことが考えられている。また本邦症例の約1割には*MEFV*遺伝子変異が認められておらず、*MEFV*遺伝子以外の遺伝的要因も考えられている。今回、FMF発症に関わる遺伝的要因を探索する目的で、インフラマゾーム関連分子の遺伝子多型について検討した。

B. 研究方法

FMFの確定診断がついたFMF73名（Typical FMF 38名、Incomplete FMF

35名）を対象とした。コントロールとしてインフォームド・コンセントが得られた健常人149名をコントロールとして、インフラマゾーム関連分子として、IL-1 β （プロモーター領域-511）、IL-1Ra（VNTR）、血清アミロイドA（SAA）のSAA1の55番、57番のアミノ酸変異によるgenotype（*SAA1.1*、*SAA1.3*、*SAA1.5*）、*SAA1*プロモーター領域（-13T/C）の遺伝子多型を解析した。遺伝子多型の解析はPCR-RFLP法で行った。

（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

健常人149名、FMF73名両者間には、IL-1 β プロモーター領域 (-511)、IL-1Ra (VNTR)に差はみられなかった。*SAA1*の遺伝子多型に関しては、FMF患者において、*SAA1.3*のアレル頻度が健常人に比べ有意に高いことが判った (*SAA1.3* アレル頻度、FMF患者、50.0% vs 健常人38.3% p=0.019)。さらに*SAA-13T/C*の遺伝子多型において、FMF患者において-13Tのアレル頻度が、健常人に比べ有意に高いことが判った (-13T アレル頻度；FMF患者57.5% vs 健常人41.3% p=0.001)。*SAA-13T/C*のgenotypeにおいて、FMF患者、健常人ともハーディーワインベルク平衡からの逸脱はなく、サンプリングにおいてセレクションバイアスがないことを確認した。

D. 考察

FMFは*MEFV*遺伝子変異で発症する常染色体劣性の遺伝性自己炎症疾患である。本邦FMF症例においても、*MEFV*遺伝子変異をホモ接合体で有する症例は、全体の11.1%に過ぎず、*MEFV* exon 2の変異（遺伝子多型）で発症する症例、また*MEFV*遺伝子変異が見い出せない症例も約10%存在することが判っている。その原因として、環境要因の発症への関与も示唆されているが、単一遺伝子疾患であるFMFにおいても、*MEFV*遺伝子以外の遺伝的要因も考えられている。血清アミロイドA蛋白は単なる急性期蛋白ではなく、炎症性サイトカインの誘導など様々な、生物活性を有する。さらに、SAAは、リゾゾームからの、カテプシンBの放出を促すことで、

NLRP3インフラマゾームを活性化させることも報告されている。これらインフラマゾーム関連分子であるSAA、IL-1 β 、IL-1レセプターアンタゴニスト、IL-1Raの遺伝子多型を解析した所、*SAA1.3*、*SAA-13T*アレルが本邦FMF患者で有意に多いことが判明した。*SAA1.3*と*SAA-13T*は連鎖不平衡の関連にあり、どちらも、FMF患者に関係しているか、不明であるが、両アレルともAAアミロイドーシスのリスク因子であることが明らかにされている。その原因はまだ十分判っていないが、SAAの代謝、クリアランスの過程が関連していると考えられている。これらリスク因子は、少なくともアミロイド線維形成を増強する作用があり、このような特徴が、インフラマゾーム活性化、FMF発症の感受性に影響を与えている可能性が考えられる。

E. 結論

本邦FMF症例の*MEFV*遺伝子変異型の特徴として海外症例に比べ、浸透率の高いexon10の変異例が少ない(53.2%)、ホモ接合体の比率が低い(11.1%)特徴がみられ、*MEFV*遺伝子以外の遺伝的要因が考えられた。本邦FMF症例において、*SAA1.3*、*SAA1-13T*アレルを有する症例が健常人に比べ有意に多く、FMFの発症に関与している可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Fukui N, Ikeda Y, Tanaka N, Wake M, Yamaguchi T, Mitomi H, Ishida S, Furukawa H, Hamada Y, Miyamoto Y, Sawabe M, Tashiro T, Katsuragawa Y, Tohma S. $\alpha\beta 5$ integrin promotes dedifferentiation of monolayer-cultured articular chondrocytes. *Arthritis Rheum.* 2011 Jul;63(7):1938-49.

2. Kawasaki A, Furukawa H, Kondo Y, Ito S, Hayashi T, Kusaoi M, Matsumoto I, Tohma S, Takasaki Y, Hashimoto H, Sumida T, Tsuchiya N. TLR7 single-nucleotide polymorphisms in the 3' untranslated region and intron 2 independently contribute to systemic lupus erythematosus in Japanese women: a case-control association study. *Arthritis Res Ther*. 2011 Mar 11;13(2):R41.
3. Koga T, Umeda M, Migita K, Yamasaki S, Nakamura H, Kawakami A. A Japanese case of familial Mediterranean fever presenting diffuse bone marrow uptake of FDG-PET and high levels of neutrophil membrane CD64 expression. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Jun;50(6):1171-3.
4. Migita K, Ida H, Moriuchi H, Agematsu K. Clinical Relevance of MEFV Gene Mutations in Japanese Patients with Unexplained Fever. *J Rheumatol*. 2012 Apr;39(4):875-7. .
5. Migita K, Uehara R, Nakamura Y, Yasunami M, Tsuchiya-Suzuki A, Yazaki M, Nakamura A, Masumoto J, Yachie A, Furukawa H, Ishibashi H, Ida H, Yamazaki K, Agematsu K. Familial Mediterranean fever in Japan. *Medicine*. 2012 (in press).
6. 右田 清志, 上松 一永. 家族性地中海熱の臨床. *日本臨床免疫学会会誌* 2011,34(5): 355-360. 特集: 自己炎症疾患の新しい知見.

2. 学会発表

1. 右田清志, 上松一永, 山崎和子, 鈴木彩子, 和泉泰衛, 宮下賜一郎, 古賀智裕, 山崎聡士, 川上 純, 矢崎正英. 家族性地中海熱患者 (FMF) 末梢血好中球 CD64 分子発現の検討. 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会/第 20 回国際リウマチシンポジウム. 神戸. 2011.7.17-20.
2. 野中文陽, 江口勝美, 右田清志, 井田弘明, 川上 純. MEFV R202Q 変異を認めた IMAM (inflammatory Myopathy with Abundant Macrophages) の 1 例. 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会/第 20 回国際リウマチシンポジウム. 神戸. 2011.7.17-20.
3. 江口真美, 和泉泰衛, 住吉玲美, 武岡敦之, 宮下賜一郎, 江崎宏典, 右田清志. 不全型家族性地中海熱 (FMF) の合併が考えられた多発性筋炎の 1 例. 第 42 回九州リウマチ学会. 熊本. 2011.9.10-11.
4. 右田清志, 山崎聡士, 和泉泰衛, 宮下賜一郎, 井田弘明, 上松一永, 古賀智裕, 川上 純. MEFV 遺伝子変異と炎症性疾患. 第 39 回日本臨床免疫学会総会. 東京. 2011.9.15-17.

G. 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

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

血清アミロイドA蛋白（SAA）の好中球IL-1 β 産生に及ぼす影響

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 寺井千尋 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 教授

研究要旨 家族性地中海熱（FMF）の周期性炎症のメカニズムを解明する目的で、好中球のインフラマゾーム活性化、IL-1 β の産生メカニズムを検討した。好中球を、NLRP3インフラマゾーム活性化物質である尿酸結晶（MSU）、MDPで刺激しても、インフラマゾームの活性化、IL-1 β の産生は誘導されないが、血清アミロイドA蛋白（SAA）で、前処置することにより、インフラマゾームの活性化、IL-1 β の産生が誘導された。急性期蛋白であるSAAの誘導は、インフラマゾーム活性化のトリガーになっている可能性が考えられた。

A. 研究目的

家族性地中海熱（FMF）は、周期性発熱と漿膜炎を主徴とする遺伝性自己炎症疾患である。その周期性炎症には好中球の機能の亢進が考えられているが、そのメカニズムは、判っていない。今回、好中球のインフラマゾーム活性化機構について検討した。

B. 研究方法

インフォームドコンセントの得られた健康人末梢血より比重遠沈法で好中球を分離した。分離した好中球をNLRP3のリガンドと考えられる尿酸結晶monosodium urate（MSU）、MDPで刺激した。また一部の実験においては、MSU、MDPの刺激前に、血清アミロイドA蛋白（SAA）でプライミングを行なった。好中球のIL-1 β のmRNAの発現はreal-time PCR法で行った。培養上清中のIL-1 β 、IL-1 α をELISA法で測定した。また培養上清中の活性化IL-1 β はイムノブロットで検討した。

（倫理面への配慮）

滑膜培養細胞に関しては、長崎医療センターでの倫理委員会の承認を得ている（関節リウマチ、変形性関節症における滑膜細胞の培養 承認番号 17063）。

C. 研究結果

健康人好中球をMSU、MDPで刺激しても（12hr）IL-1 β のmRNAの発現は誘導されなかった。健康人由来好中球をMSU、MDPで刺激しても（24hr）IL-1 β は産生されないが、SAA（1 μ g/ml）で12hr前処置を加えることにより、MDP、MSU刺激によりIL-1 β の産生が認められた。またイムノブロットの結果より、SAAで前処置した好中球を、MSU、MDPで刺激すると活性化IL-1 β （p17）の産生が誘導されることが判った。SAA/MSU刺激で好中球から産生される活性化IL-1 β は、z-YVADで抑制された。SAA、MSU、MDP単独の刺激ではIL-1 α の産生は誘導されなかったがSAA/MSU、SAA/MDP

で刺激することにより、IL-1 α の産生が誘導された。

D. 考察

FMFの周期性炎症の原因としては、好中球の活性化、それに伴う、組織への浸潤等が考えられているが、その分子機構は、解明されていない。FMFはパイリンをコードするMEFV遺伝子変異で発症することより、パイリンの機能異常が発症に関与しており、パイリンを高発現している好中球がFMFの炎症における責任細胞と考えられている。パイリンは、インフラマゾームの活性化を制御する分子と考えられている。今回、好中球のインフラマゾーム活性化機構について検討した所、NLRP3インフラマゾームのリガンドと考えられている、MSU、MDP単独では、IL-1 β 産生を誘導できないが、SAAで前処置を行うことで、活性型IL-1 β が誘導されることが判った。またこの活性型IL-1 β の誘導は、z-YVADで完全に阻害されることより、caspase-1の活性化を介していることが示唆された。インフラマゾームの活性化には、プライミングの過程がインフラマゾームのリガンドによるシグナル前に必要と考えられている。これまでにこのプライミングの誘導因子として、LPSなどPAMPsによるToll-like receptorを介したシグナルが想定された。今回の検討で、生体に内在性に存在する生理的濃度のSAAで、インフラマゾーム活性化のプライミング効果があることが判った。FMFの周期性炎症のトリガーとしては、ストレス等が考えられてきたが、今回の結果により軽微なSAAの上昇が、FMFの周期性炎症のトリガーの一つになり得る可能性も考えられる。

E. 結論

SAA は好中球の pro-IL-1 β 、NLRP3 の

mRNA 発現を誘導し、MDP、MSU 刺激によるインフラマゾームの活性化を増強させ、IL-1 β 産生を誘導した。SAA は、好中球インフラマゾーム活性化のプライミング作用を有している可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Migita K, Koga T, Komori A, Torigoshi T, Maeda Y, Izumi Y, Sato J, Jiuchi Y, Miyashita T, Yamasaki S, Kawakami A, Nakamura M, Motokawa S, Ishibashi H. Influence of Janus Kinase Inhibition on Interleukin 6-mediated Induction of Acute-phase Serum Amyloid A in Rheumatoid Synovium. J Rheumatol 2011,38:2309-17.
2. 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 2011,164:365-72.
3. Koga T, Yamasaki S, Migita K, Kita J, Okada A, Kawashiri S, Iwamoto N, Tamai M, Arima K, Origuchi T, Nakamura H, Osaki M, Tsurumoto T, Shindo H, Eguchi K, Kawakami A. Post-transcriptional regulation of IL-6 production by Zc3h12a in fibroblast-like synovial cells. Clin Exp Rheumatol 2011, 29:906-12.
4. Koga T, Umeda M, Migita K, Yamasaki S, Nakamura H, Kawakami A. A Japanese case of familial Mediterranean fever presenting diffuse bone marrow uptake of FDG-PET and high levels of neutrophil

membrane CD64 expression.
Rheumatology (Oxford) 2011, 50: 1171-3.

1. 右田清志, 古賀智裕, 和泉泰衛, 宮下賜一郎, 川上 純, 江口勝美. 炎症・免疫における血清アミロイド A 蛋白 (SAA) の役割. 炎症と免疫 2012, 20:74-80.
2. 右田 清志, 上松 一永. 家族性地中海熱の臨床. 日本臨床免疫学会会誌 2011, 34: 355-360.

2. 学会発表

1. Migita K, Miyata S, Bito S, Nakamura M, Saito M, Nakayama Y, Akimoto H, Matsushita T, Yamada S, Furuichi I, Sasazaki Y, Tanaka T, Yoshida M, Kaneko H, Abe I, Mine T, Ihara K, Kuratsu S, Kamei M, Motokawa S. Seroconversion of anti-PF4/heparin antibodies and its association with deep vein thrombosis in orthopedic surgery patients receiving various thromboprophylaxis methods. XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemastasis 2011. Kyoto. July 23-28, 2011.

G. 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

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

家族性地中海熱の疫学的な研究に関する今後の方向性について

研究分担者 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）

研究分担者 中村好一（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 2005年から2010年までに「特定疾患の疫学に関する研究班」が実施してきた疫学調査を参考に、家族性地中海熱の疫学的研究に関する今後の方向性を検討した。家族性地中海熱の推計患者数は昨年度の研究から292人と判明しており、非常に稀な疾患であるため、研究デザインとしては症例対照研究を最初に取り上げるべきであろう。その際には曝露要因として原因に関連する因子だけでなく発症のトリガーとなる因子についても検討すべきである。仮説の検証のためには多施設で対象者を集める必要があり、継続した患者登録をおこなう体制を構築すべきである。

A. 研究目的

特定疾患は患者数が少ないことが特徴であり、疫学研究を実施するにはこの特徴を踏まえて研究デザインを組む必要がある。2005年から2010年までに「特定疾患の疫学に関する研究班」が実施してきた疫学調査を参考に、家族性地中海熱の疫学的研究に関する今後の方向性を検討した。

B. 研究方法

疫学研究デザインとしては、観察研究と介入研究に分類できるが、治療薬や医療機器の評価を目的とする研究を除けば観察研究が主な研究デザインになる。観察研究はさらに、記述疫学研究、生態学的研究、横断研究、コホート研究、症例対照研究に分類される（中村好一、基礎から学ぶ楽しい疫学（第2版）より）。昨年度に実施した患者推計を目的とした全国疫学調査は記述疫学研究に該当する。また、家族性地中海熱に関しての二次調査も併せて実施されたので、この調査結果から仮説を導き出すことが可能となったが、あ

る仮説の検証を行うためには、コホート研究と症例対照研究という2つの研究デザインが採用される。2005年から2010年までの6年間に「特定疾患の疫学に関する研究班」でこれら2つの研究デザインを用いて実施された特定疾患の疫学研究を対象として、これらの研究の方法を要約した。この要約に基づき、家族性地中海熱の疫学的研究に関する今後の方向性を検討した。

C. 研究結果

「特定疾患の疫学に関する研究班」では2005年から2010年の6年間に8疾患について症例対照研究を、4疾患について患者フォローアップ調査を実施した。症例対照研究の対象となった8疾患は、全身性エリテマトーデス、混合性結合組織病、筋委縮性側索硬化症、潰瘍性大腸炎、小児炎症性腸疾患、パーキンソン病、後縦靭帯骨化症、特発性大腿骨頭壊死症であり、患者フォローアップ調査の対象となった4疾患はIgA腎症、特発性心筋症、ベーチェット病、パ

ーキンソン病であった。症例対照研究では、症例と対照の選定が課題となるが、パーキンソン病では症例を神経内科医が過去6年以内に診断した通院中または入院中の患者とし、対照は大規模医療機関3か所の患者（感染症、骨折、外傷、白内障など）としていた。後縦靭帯骨化症では症例を4道県で過去3年以内に診断された患者、対照を同地域の住民健診受診者（性、年齢をマッチング）としていた。また、特発性大腿骨頭壊死症の研究の一部では、症例を初診患者とし、確定診断後の紹介患者は確定診断が紹介受診前1か月以内としており、対照は病院に他の疾患で受診した患者（医療機関、初診日、性、年齢をマッチング）としていた。患者フォローアップ調査は、追跡期間が計10年という長期のものもあれば（IgA腎症と特発性心筋症）、1年間と比較的短い疾患もあった（パーキンソン病）。

D. 考察

家族性地中海熱の推計患者数は昨年度の研究から292人であり、6年間に実施された症例対照研究や患者フォローアップ調査の対象疾患に比し、非常に少ない。稀な疾患に適用できる症例対照研究は家族性地中海熱の仮説検証のために、まず検討すべき研究デザインといえる。どのような仮説設定をするかにもよるが、症例と対照の設定に工夫が必要である。「家族性地中海熱の病態解明と治療指針の確立」研究班による調査では日本人には非定型的な症状を呈する症例が多く報告されていることから、診断基準を満たす定型例を対照とし、基準を満たさない非定型例を症例とすることもできよう。その際に、関連の有無が検討される曝露要因としては、発症のトリガーと考えられる因子を想定することが可能であろう。家族性地中海熱の患者の多くにMEFV遺伝子の変異が見つかって

いることから、症例対照研究の曝露要因としては疾患の原因と考えられる因子ではなく、上述した発症のトリガーなどが候補として考えられるだろう。

一方、患者フォローアップ調査については患者数が少ないことからエンドポイントをQOLなどに限定することで実行可能性が得られると考える。

症例対照研究や患者フォローアップ調査を計画する場合、サンプルサイズの見積もりが必要であり、仮説の検証にあたり必要対象者数を確保するためには多施設共同研究が必須である。そのために、患者登録をいかに継続して行うかがこれらの疫学研究を実施するための鍵となろう。

E. 結論

1. 家族性地中海熱の今後の疫学的研究の方向性として、まず仮説検証が行えるように多施設で継続した患者登録をおこなう体制を構築すべきである。

2. 仮説検証の研究デザインとしては、症例対照研究をまず検討し、曝露要因としては原因と考えられる因子のみでなく発症のトリガーとなる因子を想定することも必要であろう。

F. 研究発表

1. 論文発表

Sakushima K, Tsuboi S, Yabe I, Hida K, Terae S, Uehara R, Nakano I, Sasaki H. Nationwide survey on the epidemiology of syringomyelia in Japan. J Neurol Sci. 2012;313(1-2):147-52.

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

病態修飾因子としての *MEFV* 遺伝子変異

研究分担者 谷内江昭宏 金沢大学医薬保健研究域医学系小児科 教授

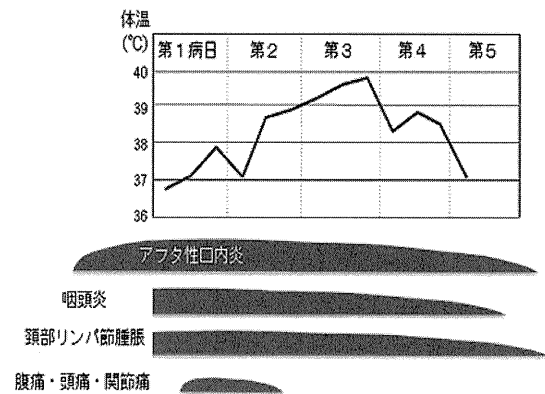
研究要旨 くり返す、あるいは遷延する発熱・疼痛を主訴に当科を受診した症例の中で、PFAPAの診断基準を満たす症例について、*MEFV* 遺伝子変異を解析した。得られた変異データを正常対照ならびに発熱症例全体における変異データと比較し、その臨床的意義を検討した。対象とした発熱・疼痛症例は100例、正常対照は50例である。発熱症例の内、臨床症状より PFAPAと診断した症例は16例であった。これらの患者の末梢静脈血より genomic DNAを抽出し、*MEFV* 遺伝子の全 exon 塩基配列を解析した。PFAPA 症例では*MEFV* 遺伝子の特定の変異 (L110P・E148Q、E148Q・P369S・R408Q) が発熱性疾患全体や正常対照に比べて、有意に高頻度（それぞれ 25% vs 17% vs 10%、19% vs 10% vs 6%）で認められた。これらの結果から、*MEFV* 遺伝子変異が PFAPA を含む多様な炎症性疾患において、病態修飾因子として重要な役割を果たしていることが示唆された。

A. 研究目的

PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis) は周期性発熱、頸部リンパ節腫脹、咽頭・扁桃炎、アフタ性口内炎などを特徴とする非感染性、炎症性疾患である。およそ3～5週間に1回、“発作”が発症する。幼小児期に多く、白苔を伴う扁桃炎を認めることから、しばしば細菌感染症と診断されるが、抗菌剤は無効である。一般的には4、5日の経過で全ての症状は軽快する（図1）。発作時には白血球は増加、CRP、SAAが著明な高値を示すが、原則としてプロカルシトニン陰性、あるいは極めて低値を示す。発作間欠期には全く元気であり、全ての炎症指標は正常化する。このような特徴は、家族性地中海熱 (FMF) などの他の自己炎症疾患と類似する。しかし、FMFやTRAPS、CAPSなどの多くの自己炎症疾患で原因となる遺伝子

が明らかにされているのに対して、PFAPAの原因遺伝子は特定されていない。

図1:典型的なPFAPAの臨床経過



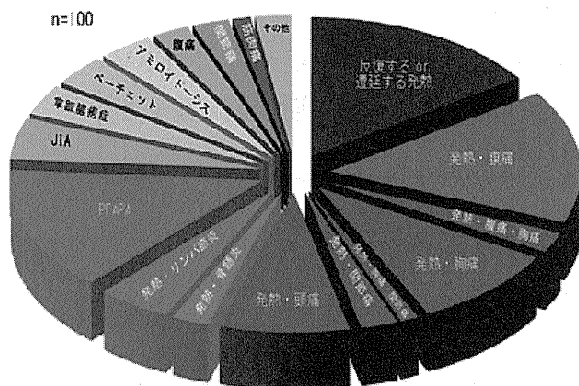
一方、PFAPA 症例において、しばしば FMF の原因遺伝子である *MEFV* に変異を認めることが報告されている。PFAPA 症例の中に、FMFの紛れ込みがある、あるいは *MEFV* 遺伝子変異が PFAPAの病態を修飾する因子 (disease modifier) となって

いることが示唆される。本研究では、PFAPAを含む多様な発熱性・炎症性疾患において、*MEFV* 遺伝子変異の有無とその特徴を明らかにし、臨床的意義について検討した。

B. 研究方法

対象：繰り返す発熱、あるいは遷延する発熱を主訴に当科受診、あるいは入院した小児、あるいは同様の理由で紹介医を受診した小児を対象とした。成人例については、発熱、漿膜炎、アミロイドーシスなどのため紹介医を受診している患者を対象とした。対象となった症例は100例である（図2）。

図2;発熱・炎症症例の内訳



この内、臨床症状から PFAPA と診断したものは16例であった（表1）。正常対照と

して50例、100 alleleの解析を施行した。

方法：末梢静脈血より白血球を分離、DNAを抽出した。*MEFV* 遺伝子の全 exonの遺伝子解析を施行した。変異の有無、意義について *Infervers* に記載されている情報と照らし合わせて検討した。

倫理面への配慮：全ての遺伝子解析事例について、患者本人あるいは保護者にその内容を説明、納得して頂いた上で同意を得た。*MEFV* 遺伝子変異解析については、金沢大学医薬保健学域倫理委員会（IRB）規定に則って施行した。

C. 研究結果

1 ; 発熱・炎症症例における *MEFV* 遺伝子変異

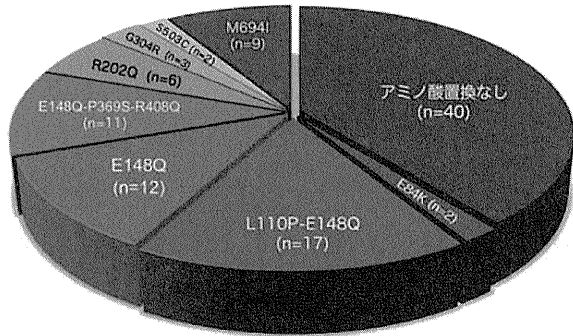
対象とした発熱・炎症疾患症例100例の内、アミノ酸置換を伴う変異を認めない症例が40例あった。一方、ほぼ 2/3 の症例で以下のような変異が認められた。認められた変異の内容はE84K変異が2例、L110P-E148Q変異が17例、E148Q単独変異が12例、E148Q-P369S-R408Q変異が11例、R202Q変異が6例、G304R変異が3例、S503C変異

表 1 ; PFAPA症例の症状

症例	年齢	性	発症年齢	家族歴	発作間隔	発熱	LN 腫脹	口内炎	扁桃炎	頭痛	腹痛
1	6 y	M	2 y	なし	2-3 wks	+	+	+	+	-	-
2	3 y	F	11 m	父方曾祖母	4 wks	+	+	-	+	-	+
3	4 y	F	3 y	なし	4 wks	+	+	-	+	-	-
4	20y	F	8 y	あり	1-2 m	+	+	+	+	+	-
5	6 y	M	3 y	母	1-2 m	+	+	+	+	-	-
6	6 y	M	3 y	父	4 wks	+	+	+	+	+	+
7	36y	F	10y	なし	2-3 y	+	+	-	-	-	-
8	9 y	F	7 y	なし	4 wks	+	+	-	-	-	-
9	4 y	F	3 y	なし	3-4 wks	+	+	-	+	-	-
10	5 y	F	4 y	母?	4 wks	+	+	-	+	-	-
11	4 y	F	3 y	なし	4 wks	+	-	-	+	-	-
12	5 y	M	3 y	なし	4 wks	+	-	+	+	-	-
13	6 y	M	6 y	なし	4 wks	+	+	+	+	-	-
14	8 y	M	5 y	なし	1-2 m	+	+	-	+	-	-
15	5 y	M	5 y	なし	3-4w	+	+	-	-	+	-
16	8 y	M	3 y	妹?	2-3wks	+	-	-	+	-	-

が2例、およびM694I (V)変異が9例である (図3)。

図3: *MEFV* 遺伝子変異の分布



2 ; *MEFV* 変異と臨床像の特徴

今回の検索で見出された *MEFV* 遺伝子変異の内、L110P-E148Q 変異を認めた17例と P369S-R408Q 変異 (exon 3 variant) を認めた11例について臨床症状の特徴を検討した。L110-E148Q 変異を認めた症例の内2例は発熱の遷延のみであった。3例は腹痛のみ、あるいは発熱に心窩部痛を伴い、臨床的にはFMFと考えられた。1例は壊死性リンパ節炎をくり返す症例、5例は関節炎症状を示しJIAと考えられた症例、4例はPFAPAと診断した。筋肉痛などその他の臨床像を示したものが2例あった (図4)。

一方、exon 3 variant と称される、(E148Q)-P369S-R408Q変異を認めた11例の内訳は、周期性発熱と頭痛からFMFと診断したもの1例、壊死性リンパ節炎2例、PFAPA 3例、関節炎1例、掌蹠膿胞症などその他4例であった (図5)。

図4:L110P-E148Q 変異と臨床像の特徴

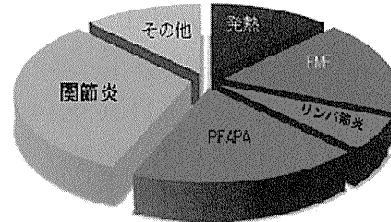
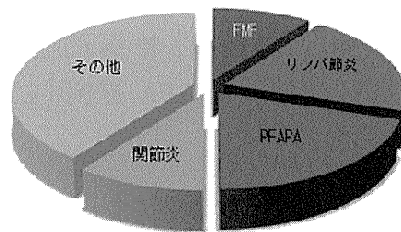


図5:P369S-R408Q 変異と臨床像の特徴



3 ; PFAPA 症例における *MEFV* 遺伝子変異

PFAPA 16症例中、11例に何らかの *MEFV* 遺伝子変異を認めた。その内訳は、

表 2 ; PFAPA 症例の *MEFV* 遺伝子変異

症例	年齢	家族歴	発熱周期	<i>MEFV</i> 変異	コルヒチン	ステロイド	その他
1	6 y	なし	2-3 wks	L110P-E148Q	無効	有効	7yより受診なし
2	3 y	有り	4 wks	L110P-E148Q		有効	
3	4 y	なし	4 wks	L110P-E148Q	無効	有効	扁桃摘有効
4	20y	有り	1-2 m	L110P-E148Q		有効	扁桃摘無効
5	6 y	有り	1-2 m	E148Q-P369S-R408Q			
6	6 y	有り	4 wks	E148Q-P369S-R408Q/E148Q	軽減?	有効 (間隔短)	シメチジン無効
7	36y	なし	2-3 y	P369S-R408Q			前回発作は32歳
8	9 y	なし	4 wks	E148Q		有効	扁桃摘有効
9	4 y	なし	3-4 wks	E148Q		有効	
10	5 y	有り?	4 wks	R202Q			シメチジン
11	4 y	なし	4 wks	S503C		有効	
12	5 y	なし	4 wks	なし			
13	6 y	なし	4 wks	なし		有効	
14	8 y	なし	1-2 m	なし			7yで自然軽快
15	5 y	なし	3-4w	なし			
16	8 y	有り?	2-3wks	なし		有効	

L110P-E148Q 変異が 4例、P369S-R408Q 変異が 3例、E148Q変異単独が 2例、R202Q 変異が 1例、S503C変異が1例であった。これらの変異の種類とコルヒチン有効性には直接に関連はないように思われた (表 2)。

4 ; exon 2, 3 変異頻度の比較

今回の研究で明らかにされた *MEFV* 遺伝子変異の内、exon 2 (L110-P-E148Q)ならびに exon 3 (P369S-R408Q) についてその頻度を比較した (表 3)。L110P-E148Q 変異は PFAPA 症例の 25%に、発熱・炎症疾患全体の 17%で認められたが、正常対照では 10% のみであった。一方、P369S-R408Q 変異の方は PFAPA 症例の 19%に、発熱・炎症疾患の 10%に認められ、対照では 6%で認められた。FMF に特異的とされる M694I (V) 変異は PFAPA 症例中には検出されなかった。

表 3 : Exon 2, Exon 3 の変異

	PFAPA n=16	解析症例 n=100	対照 n=50
L110P-E148Q	4例 (25%)	17 (17)	5 (10)
(E148Q)-P369S-R408Q	3 (19)	10 (10)	3 (6)
M694I (V)	0 (0)	9 (9)	0 (0)
変異なし	5 (31)	37 (37)	18 (36)

D. 考察

典型的な FMF 症例の診断は比較的容易で、多くの症例では *MEFV* 遺伝子解析が診断の助けとなる。一方で、FMF 診断ならびに *MEFV* 遺伝子解析に関しては、いくつかの課題が明らかにされつつある。その 1 つは、必ずしも全ての FMF 症例で *MEFV* 遺伝子変異が確認されるわけではないことである。特に本邦においては弧発例が多いため、最終的には臨床症状とコルヒチン投与に対する効果により診断せざるを得ない。臨床的に有

用な pyrin 蛋白機能解析法の開発が望まれる。もう 1 つは、exon 10 以外の変異、特に exon 3 variant と呼ばれる *MEFV* 遺伝子変異により非典型的な臨床像を示す FMF 症例が見られることである。さらに、臨床的には FMF とは異なる特徴を示す炎症性疾患で、*MEFV* 遺伝子変異の関与が示唆されることである。

今回の研究では PFAPA 症例において *MEFV* 遺伝子変異が高率で認められた。このことは、*MEFV* 遺伝子が PFAPA 発症に直接に関わっていないとしても、発症後の炎症病態を修飾する重要な因子となっていることが示唆される。少なくともその一部の症例では、コルヒチンが有効な可能性があり、今後どのような症例において *MEFV* 遺伝子変異の関与が示唆されコルヒチンの効果が期待できるのかが明らかにされる必要がある。

E. 結論

PFAPA の発症に *MEFV* 遺伝子変異が病態修飾因子として関与している可能性が示唆された。特に難治例、小児期以降の症例、家族歴のある症例などを中心に *MEFV* 遺伝子変異と PFAPA の病態との関連について今後さらに詳細な検討が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 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. *Mod Rheumatol* 2012; 22: 45-51.

2. 学会発表

1. 東馬智子、和田泰三、清水正樹、千田裕美、谷内江昭宏。PFAPA 症例における *MEFV* 遺伝子変異の検索とその臨床的意義。第21回日本小児リウマチ学会総会・学術集会。2011年10月14日～16日（神戸）。

2. 東馬智子、榊原康久、千田裕美、和田泰三、谷内江昭宏。PFAPA症候群における *MEFV* 遺伝子変異プロフィールの解析。第61回日本アレルギー学会秋季学術大会。2011年11月10日～12日（東京）。

G. 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

特になし

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

最近経験した家族性地中海熱症例；
今後の課題と不完全型について

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

本邦における家族性地中海熱（FMF）典型例患者については、本研究班の活動によってその全容が明らかになってきた。今後は FMF 不完全型についての検討が重要な課題である。Tel-Hashomer criteria には典型例と混在して不完全型について明記されている。Exon3 variants については、40 例以上の集積から、典型例とは異なる臨床像が明らかになっている。しかしながら、ヘテロ接合変異によってなぜ発症するかについては依然不明である。責任遺伝子解析では、典型例は M694I など Exon10 に変異を有することが判明している。最近 1 年間に経験した本症例を中心に検討を行った。今回、E84K/E148Q、L110P-E148Q/L110P-E148Q、E148Q/wt 例を提示したが、比較的典型例に臨床像は近いものの特異な症状が認められた。不完全型の診断には、今後は機能解析を加えた新たな方法が必要と考えられた。また、本疾患は高齢者で見出されており、自然消退の時期について再検討する必要があると思われた。

A. 研究目的

家族性地中海熱（Familial Mediterranean fever: FMF）の典型例は、月に 1 回ほどの発熱を繰り返し、発熱期間は 3 日以内で、発熱に伴って激しい腹痛か胸背部痛を訴えるため、診断は臨床所見から比較的容易である。Tel-Hashomer criteria に記載されている不完全の症状は、38℃以下の発熱、発作期間が 6 時間から 1 週間、腹部症状がある期間に腹膜炎がないか限局性の症状、関節炎が非典型的な部位などの臨床症状をあげている。関節炎が非典型的な部位および発熱期間が長い点は、責任遺伝子 MEFV の exon3 に P369S-R408Q 変異を有する FMF exon3 variants に合致する。しかしながら、両者にあてはまらないタイプもあり、症例を集積することが不可欠と思われる。

本研究では、典型例とは異なる FMF の臨床像と遺伝子変異の検討を目的とした。また、今後

の課題のひとつとして、いつ頃 FMF の活動性が低下するかを検討した。

B. 研究方法

1. 当大学・教室でフォローアップならびに各施設から紹介された典型例とは異なる FMF 患者の臨床像、検査所見、遺伝子解析結果検討した。（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は委員会の指針に従っている。

C. 研究結果

1. 不完全型臨床像と MEFV 遺伝子変異

Tel-Hashomer criteria における不完全型は、表の点線で囲んだ部分が該当すると思われる。図にこれまでに判明している MEFV 遺伝子変異部位と臨床像の関連を示す。見出されて

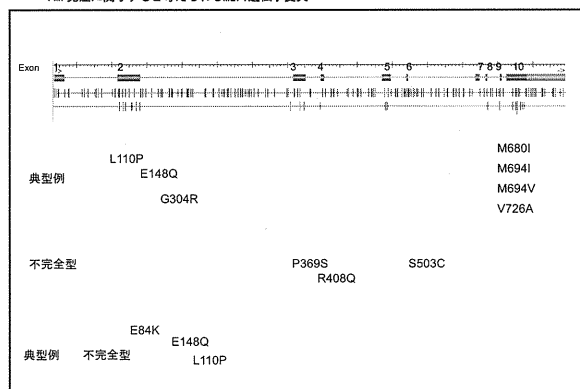
いるExon10の変異を有する場合は典型的な症状を呈する。本邦の典型例FMFの約60%以上がExon10の変異にexon2のE148Q変異がコンパウンドヘテロ接合して発症している。また、exon3にP369S-R408Q変異を有するexon3 variantsは、典型的な症状はきわめて稀で、非典型的な症状を呈する。E84K, E148Q変異のみ、G304R, S503Cについては十分な検討はなされていない。

FMFの診断基準 (Tel-Hashomer criteria)

Major criteria	
1-4.	典型的発作 (同じ型の発作が半日~3日間続き、3回以上繰り返す)
1.	腹膜炎 (非限局性)
2.	胸膜炎 (片側性), または心膜炎
3.	単関節炎 (股関節, 膝関節, 足関節)
4.	発熱のみ (38℃以上)
5.	不完全な腹部発作 (限局性, 腹膜刺激症状がない, 発作期間が短い/長い)
Minor criteria	
1-2.	下記の部位の1か所以上の不完全な発作
1.	胸部
2.	関節
3.	労作後の下肢痛
4.	コルヒチンの良好な反応性

※ major criteria の1項目以上, または, minor criteria の2項目以上で診断。
 ※不完全な発作とは疼痛を伴い繰り返す発作で, 以下の1ないし2項目において典型的な発作とは異なる。
 1) 発熱が38℃未満
 2) 発作の期間が異なる
 3) 腹部発作で腹膜炎の所見がない
 4) 限局性の腹部発作
 5) 上記の関節炎以外の関節炎

FMF発症に関与すると考えられるMEFV遺伝子変異



2. 経験した臨床像の検討

a. E84K 変異

この変異は、家族性地中海熱研究班(右田班)の統計でも3例認められている。今回経験した患者は、25歳、女性。既往歴は乾癬性関節炎を合併しMTXなど内服している。家族歴に特記すべきことはなく、家族に発熱を反復する人はいない。現病歴は、5年前から腹痛を伴う発熱発作を1-2か月に1回反復。近医にて家族性地中海熱と診断し、コルヒチン内服を開始した。

発作は軽減するものの消失せず、コルヒチン増量よって、腹痛や嘔気などの副作用が出現するため、昭和大学横浜市北部病院に紹介。関節炎もコントロール不良で現在合計10種類の内服薬を投与している。MEFV遺伝子解析は、患者E84K/E148Q、父E84K/E148Q、母E148Q/wtであり、父親は発症していないものの、この2変異が発症に関与している可能性が示唆された。FMFと乾癬性関節炎の合併の報告はなく興味深い。TNF阻害薬治療を検討している。

b. E148Q ホモ変異

患児は、5歳、女児。家族歴は、母、父ともにブラジル系、父親は子供の時によく熱を出していた。1歳の弟は複雑心奇形。既往歴に特記すべきことなし。現病歴は、2011年6月9日に高熱の反復を主訴に来院。1年前から高熱を2週間おきくらいで繰り返しており、2日程度で下がるという経過を繰り返している。しばしば腹痛を伴う。初診時WBC 31,740 (Neu 86%), CRP 4.3で扁桃の発赤もあったため抗菌薬を投与し解熱した。咽頭培養から溶連菌が陽性であったため、退院後も抗菌薬内服を継続したが、6月17日後に再び高熱と腹痛を認め再診した。その時はWBC 2,2860, CRP 14.2。抗菌薬開始前に解熱し症状改善した。8月からコルヒチンの内服(0.5mg/day, 0.03mg/kg/d分1)を開始し、現在のところ再発はない。

本人は、L110P-E148Q/L110P-E148Qを有し、両親はともにL110P-E148Q/wtであった。

E148Q homozygous 症例は、心膜炎を反復すし、コルヒチンが著効であった女児をわれわれは報告している。また、本研究班の金沢大学谷内江らは、L110P-E148Q/E148Qを有し、腹痛、発熱をくり返す女性で、コルヒチンの効果を認める症例を経験している。

c. E148Q ヘテロ変異

この変異を有し典型的なFMF症状を呈する例は比較的多い。今回、きわめて特異な症状を

呈する症例を経験した。

患児は3歳4か月、女児。既往歴はヒルシユスプルング病類縁疾患。家族歴では、母親が成人発症のITPのためプレドニン少量内服。親戚など発熱を反復する人はいない。現病歴は、2011年に、①2/5～2/22、②2/27～3/13、③4/8～16 ④4/26～5/5、⑤5/26～6/4、⑥6/19～7/15、⑦7/28～と7回にわたって39-40℃をピークとする弛張熱が持続するエピソードが出現。36-40℃の弛張熱の間は不機嫌ではあるが全身状態は安定。食欲は低下。くるぶし、手、発疹部を中心とする関節痛、皮疹（サーモンピンク様）や5mm-1cm大の輪状紅斑で伴うことがあり時々腹痛を認める。リンパ節腫張なし。眼瞼浮腫や眼球所見はなし。口腔内所見なし。CRPは23まで上昇。プレドニン投与で解熱がみられることもあったが、投与中に発熱発作が認められた。MEFV解析はE148Q/wt。コルヒチン内服後の発熱がみられたが、好中球左方移動とプロカルシトニンの上昇を認め、カテーテルフィーバーと診断した。その後、6か月間は発作は認めていない。

本例は、強い炎症反応を伴う発熱、発疹、関節痛の反復のみであるが、コルヒチンが奏功しており、FMFの非典型例のように思われる。E148Q/wtは正常人の約20%が有するため、疾患を発症させているかどうか判断が最もむずかしい変異と考えている。

d. 活動性の収束について

典型例で、高齢者で見出された症例を2家系提示する。患者は62歳、女性。家族歴は61歳の弟が9歳から発熱発作を繰り返す。父親の妹（98歳）が発熱発作を繰り返す。現病歴は、20歳ころから発熱の反復。5年前から近医で膠原病の診断で、プレドニゾロン5mg/日を処方される。3年前、両膝関節の痛みで受診し、両側人工関節置換術を行った。術後の入院中に、突然、38度以上の発熱が生じ、背部痛、

腹痛を生じた。CRPは25に上昇し、3日後には正常化した。プレドニゾロンを投与するも無効。数ヵ月同様の発作がみられた。遺伝子解析では、弟もともにM694I/E148Qを有していた。ともにコルヒチン内服後には発作は認めていない。

もう1家系は、67歳、男性で、18歳から、胸痛を伴う発熱発作を繰り返していた。テレビ番組で本症を知り、症状が類似しているため当科受診。M694I/E148Qが検出された。発作が起こる数日前に予兆を認めるため、それに合わせてコルヒチンを内服したところ発作の軽減がみられている。

D. 考察

FMF典型例と不完全型のMEFV遺伝子変異部位の特徴は、exon10変異またはexon10/exon2 (E148Q)変異では、発熱期間は12時間から72時間で腹痛や胸背部痛を伴う典型例であるのに対し、FMF exon3 variants (P369S/wt, P369S-R408Q/S503C, P369S-R408Q/wt) に代表されるexon3 variantsでは、発熱が1-2週間前後が多く、随伴症状として、関節炎や骨髄炎などを認める。しかしながら、E148Q homo/heteroでは、典型症状と不完全型症状ともに認められるように思われる。FMFのさらなる診断の展開のためには、臨床像と遺伝子解析に加え、新たな機能解析が必要と思われる。

FMFは小学生で発症した場合は成人になると消退すると考えられていたが、私たちは30歳代くらいに症状の軽減を認めることが多い印象を受けていた。しかしながら、今年度、60歳代という高齢者を経験し、本症が長期的に継続する可能性が示唆された。今後は、FMFの経過と予後を検討していくことが肝要と思われる。

E. 結論

典型例は診断が容易になったが、不完全型などの非典型的な症状を呈する例については、FMFの診断は困難なことが多い。臨床症状、コ

ルヒチンの効果、遺伝子解析に加え、機能解析などによって検討を加える必要がある。また、本症の長期的予後についての検討が必要と思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 右田清志、上松一永. 家族性地中海熱の臨床. 日本臨床免疫学会誌 34: 335-360, 2011.

2. Shigemura T, Yamazaki T, Hara Y, Ou JN, Stevens AM, Ochs HD, Koike K, Agematsu K. Monitoring serum IL-18 levels is useful for treatment of a patient with systemic juvenile idiopathic arthritis complicated by macrophage activation syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J*. 9(1):15, 2011

3. Shigemura T, Agematsu K, Yamazaki T, Sakashita K, Nakayama Y, Higuchi Y, Matsuda K, Koike K. A case of Behcet's disease associated with myelodysplastic syndrome involving trisomy 8 and a gain-of-function mutation in SHP-2. *Rheumatology*. 50; 1342-4, 2011

4. 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*. 164; 365-72, 2011

5. Nakagawa N, Imai K, Kanegane H, Sato H, Yamada M, Kondoh K, Okada S, Kobayashi M, Agematsu K, Takada H, Mitsuiki N, Oshima K, Ohara O, Suri D, Rawat A, Singh S, Pan-Hammarström Q, Hammarström L, Reichenbach J, Seger R, Ariga T, Hara T, Miyawaki T, Nonoyama S. Quantification of κ -deleting recombination excision circles in Guthrie cards for the identification of early B-cell maturation defects. *J Allergy Clin Immunol*. 128; 223-225, 2011

6. Saito M, Nagasawa M, Takada H, Hara T,

Tsuchiya S, Agematsu K, Yamada M, Kawamura N, Ariga T, Tsuge I, Nonoyama S, Karasuyama H, Minegishi Y. Defective IL-10 signaling in hyper-IgE syndrome results in impaired generation of tolerogenic dendritic cells and induced regulatory T cells. *J Exp Med*. 208; 235-49, 2011

2. 学会発表

特になし。

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。