

右田清志, 石橋大海.	本邦FMF症例の遺伝子変異型、臨床像の特徴. (分担研究報告書).	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」班 平成23年度 研究報告書.		17-19	2012
右田清志, 古川 宏.	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. (分担研究報告書).	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」班 平成23年度 研究報告書.		20-22	2012
右田清志, 寺井千尋.	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. (分担研究報告書).	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」班 平成23年度 研究報告書.		23-25	2012
右田清志, 野中文陽, 和泉泰衛, 江口勝美, 中村正, 井田弘明, 上松一永.	家族性地中海熱の臨床. 特集 Clinical Science 自己炎症症候群の新しい知見.	炎症と免疫.	21(1)	40-46	2013
川上 純, 右田清志, 井田弘明.	自己炎症疾患. 特集 免疫反応と疾患. 自己炎症疾患・炎症性疾患の免疫異常.	medicina.	50(3)	458-462	2013
金子賢太郎, 増本純也.	Helicobacter pylori 感染と消化管自然免疫.	日本ヘリコバクター学会誌.	14(1)	24-28	2012
増本純也.	分子病理診断の現状と未来.	臨床検査.	57(13)	236-239	2013
井田弘明, 有馬和彦, 金澤伸雄, 吉浦孝一郎.	中條-西村症候群の原因遺伝子とプロテアソーム機能異常.	リウマチ科.	47(6)	654-660	2012
井田弘明, 福田孝昭.	自己炎症症候群の定義と分類.	九州リウマチ.	32(2)	75-78	2012
井田弘明, 福田孝昭.	自己炎症症候群.	日本臨床.	70(suppl 8)	561-568	2012
井田弘明.	自己炎症症候群.	日本医事新報.	4615	78-83	2012
井田弘明, 有馬和彦, 金澤伸雄, 吉浦孝一郎.	プロテアソーム病	炎症と免疫.	20(6)	609-614	2012

千葉英美子、小田彩、堤智美、矢部寛樹、神谷百合香、桜井正、森口正人、百村伸一、寺井千尋.	インフリキシマブ投与が著効したMulticentric reticulohistiocytosisの1例.	日本内科学会誌.	100	483-6	2011
中島亜矢子、寺井千尋、山中寿.	関節リウマチ患者から学ぶ関節診察法実習の効果.	医学教育.	42(3)	149-152	2011
寺井千尋.	整形外科医のためのRAの評価と鑑別診断・合併症の基礎知識-R Aを正しく評価し、合併症を早く見出す- 腎機能障害.	Bone Joint Nerv e.	1(1)	62-68	2011
黒岩卓、寺井千尋.	特集リウマチ性疾患の腎病変-診断と治療の最前線- 腎生検の適応と実際.	リウマチ科.	47(5)	462-467	2012
寺井千尋.	新しい高尿酸血症治療薬.	Medical Practice.	28	2062-2064	2011
寺井千尋.	アレルギー・炎症に伴う浮腫.	Fluid Management Renaissance.	2(3)	261-268	2012
寺井千尋.	血清尿酸値をいかに下げるか アロプリノール	medicina.	49(8)	1394-96	2012
寺井千尋.	関節リウマチとSAA.	MEDICAL TECHNOLOGY.	40(9)	936-937	2012
寺井千尋.	痛風関節炎治療の実際.	The Bone.	26(3)	45-47	2012

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

家族性地中海熱診療ガイドライン 2011
(改訂版)

家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever:FMF) 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) であり、典型例と非定型が存在していることが判明している。本邦における患者総数は、2009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 (改訂版)

必須項目

12時間から3日間続く38度以上の発熱を3回以上繰り返し、発熱時、CRP、血清アミロイドA (SAA) の上昇を伴う

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 髄膜炎による頭痛a～eのいずれかを伴う
2. コルヒチンの予防内服によって発作が消失あるいは軽減する

必須項目1項目と補助項目1項目を認める場合 FMF と診断

補助項目2項目以上を認める場合疑い

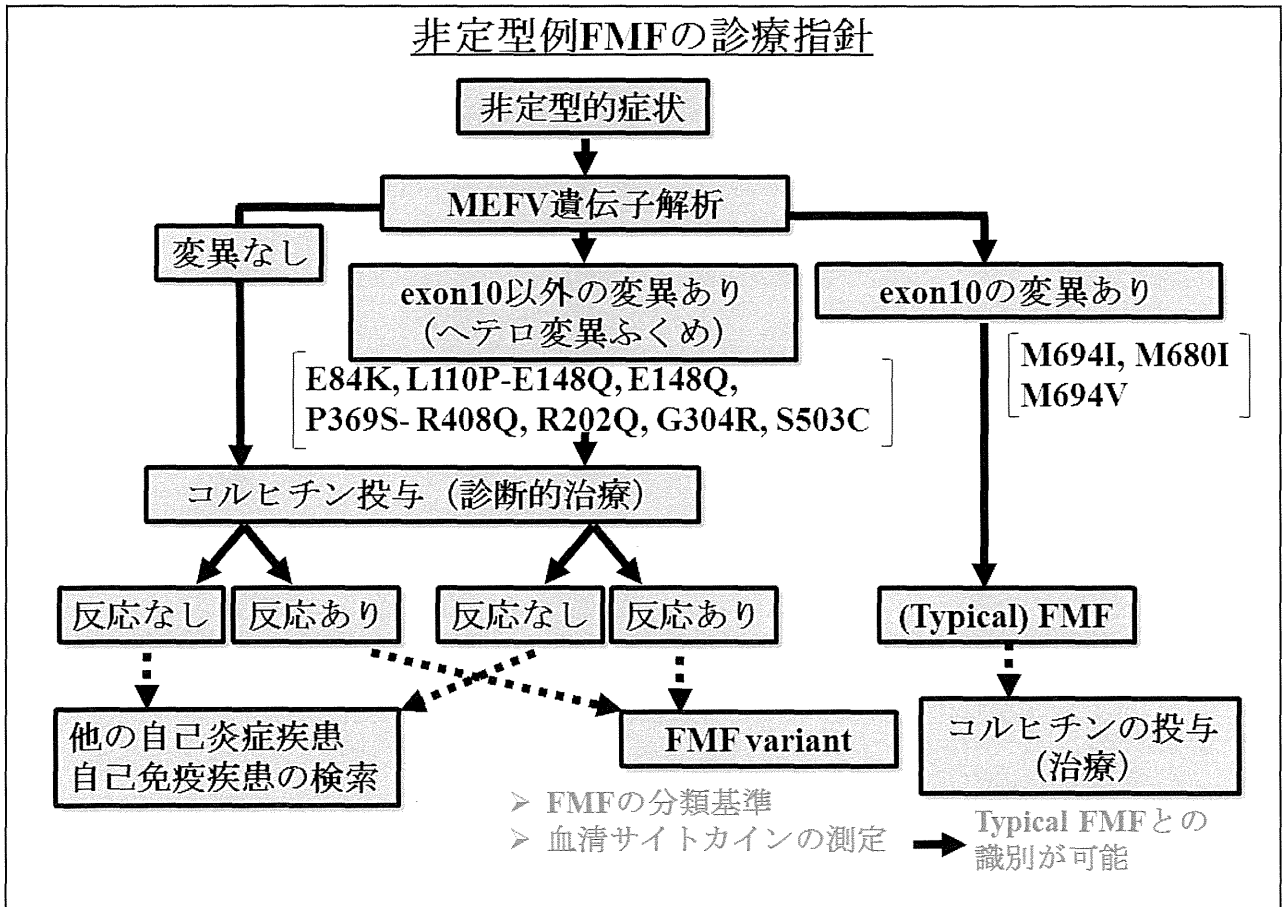
疑い例、非定型例

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°C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。

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

非定型 FMF (FMF variant) の診療指針



*これらの変異が FMF を発症させるかは不明であるが、発症に関与している可能性がある。

【解説】

FMF 典型例では、発熱発作、漿膜炎発作が半日～3 日以内のことが多い。一方、非定型 FMF 症例では、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）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。また関節炎は下肢に加え、上肢にも認める。

これら病像を呈する症例は非定型 FMF（FMF variant）である可能性があり、*MEFV* 遺伝子解析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、L110P-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。

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 [10]。

【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

Variant FMF識別する分類基準

- ① 発熱期間が4日以内
- ② 1ヶ月の発作回数が1回以上
- ③ 家族歴あり
- ④ exon10に変異を認める
- ⑤ exon3に変異を認めない



(各1点)

3点以上 Typical(73.7%) = 特異度

2点以下 Variant(83.0%) = 感度

平成 24 年度
厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（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
第 1 回班会議プログラム

日時：平成 24 年 6 月 29 日（金）15：00～17：45

場所：東京コンファレンスセンター品川 室名：401 号室

（前半の部 15：00～）

1. 開会の挨拶と国立保健医療科学院からの通達事項 司会：右田
長崎医療センター臨床研究センター 右田 清志

2. 発表
 - 1) MEFV(R202Q)変異を有する筋膜炎の 1 例
佐世保市立総合病院内科 野中文陽

 - 2) 今年度の研究計画
長崎医療センター臨床研究センター 右田 清志

 - 3) ケースコントロール研究の注意点
自治医科大学公衆衛生学 上原 里程

 - 4) 家族性地中海熱非典型例の診断基準の検討
信州大学医学研究科 感染防御学 上松 一永

～休憩（10 分）～

（後半の部）

司会：上松、右田

4. 総合討論

5. 閉会の挨拶 長崎医療センター臨床研究センター 右田 清志

平成 24 年度
厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（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
第 2 回班会議プログラム

日時：平成 25 年 3 月 1 日（金）14：30～17：30

場所：ベルサール八重洲 Room G（2F）

（前半の部 14：30～）

1. 開会の挨拶

司会：右田

長崎医療センター臨床研究センター 右田 清志

2. 発表（14：35～15：20）

1) 肥大性骨関節症における MEFV 遺伝子解析

久留米大学医学部 呼吸器・神経・膠原病内科 井田弘明

2) 家族性地中海熱の経過中に海綿静脈洞病変を合併し、

デキサメサゾン投与が奏功した 32 歳女性例—FMF の臨床的多様性

信州大学医学部脳神経内科、リウマチ・膠原病内科

矢崎正英、佐藤充人、岸田大、中村昭則

3) 仮題 FMF 患者における HLA 解析

長崎大学熱帯医学研究所 臨床医学分野 安波 道郎

休憩（10 分）

（後半の部）（15：30～16：45）

司会：右田・上松

4) 家族性地中海熱症例の長期臨床経過と血清サイトカイン

金沢大学医薬保健研究域小児科講座 谷内江 昭宏

5) 家族性地中海熱の典型例と非典型例の鑑別点について

信州大学医学研究科 感染防御学 上松 一永

7) FMF 症例調査票の集計結果のまとめ

長崎医療センター臨床研究センター 右田 清志

4. 総合討論（16：45～17：25）

5. 閉会の挨拶（17：25～17：30）

長崎医療センター臨床研究センター 右田 清志

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業
「家族性地中海熱の病態解明と治療指針の確立」
平成 24 年度 総括・分担研究報告書

2013 年 3 月発行

研究代表者 右田 清志

事務局 〒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
TEL : 0957-52-3121 FAX : 0957-53-6675

