

201231061B

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23年度～24年度 総合研究報告書

研究代表者 右田 清志

平成25（2013）年 3月

目 次

I. 総合研究報告	
家族性地中海熱の病態解明と治療指針の確立	----- 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. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 23
III. 研究成果の刊行物・別刷	----- 29



# I . 総合研究報告

## 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）

### 総合研究報告書

#### 家族性地中海熱の病態解明と治療指針の確立

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

**【疫学調査の結果】** 本邦におけるFMFの臨床像を明らかにする目的で、「特定疾患の疫学に関する研究班」と合同で全国調査を行った。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。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、コルヒチンの奏成功率は92.0%であった。

**【遺伝子変異型と表現型の関連】** *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（44.6%）であり、M694I、E148Q変異の複合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。

**【全国調査の結果から明らかになった問題点－不完全型FMF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。これらの結果より、本邦のFMF症例は、典型例に加え非典型例が一定数存在することが明らかになった。この両者を識別する目的で、典型例と非典型例の2群を比較し、単変量解析、多変量解析を行った。その結果、発作期間（4日以内）に加え、遺伝子変異型（exon10およびexon3）が2群を識別する因子として抽出された。これら項目を中心に2群を識別するスコアを作成した。

さらに、典型例、非典型例を識別するバイオマーカーの探索を行った。その結果、FMF典型例、あるいはexon10に変異を有するFMF症例で血清IL-18の上昇が観察され、この上昇は発作間歇期にも観察された。一方、非典型例、exon3 variants症例においては血清IL-18の上昇は認めず、血清IL-18の測定が典型例と非典型例の識別に有用であることが判明した。

**【FMFの発症に関与するMEFV遺伝子以外の遺伝的要因】** FMF発症に関与するMEFV遺伝子以外の遺伝的要因を明らかにする目的で、HLA、インフラマソーム関連分子の遺伝子多型を解析した。その結果、AAアミロイドーシスのリスク因子であるSAA1.3アレル、SAA-13Tアレルが健常人に比べFMF患者で有意に増加していることが判った。またFMF患者では健常人に比べHLA-B40保有率が有意に高いことが判った。

**【FMF以外の疾患におけるMEFV遺伝子異常】**

分担研究者の矢崎、中村らは、FMFの経過中にTolosa-Hunt症候群を併発した1例を経験した。本症例は、ステロイド治療により症状の速やかな改善を認めたが、FMFの臨床症状は多彩で、このような神経障害の合併の可能性があり得ることを示した。

分担研究者の井田らは、SLCO2A1の変異のある肥大性骨関節症4名中、3名においてMEFV遺伝子変異を認め、MEFVが本症の発症増悪に関わる因子である可能性を示した。

**【インフラマソーム再構成アッセイシステム】**

分担研究者の増本は、無細胞蛋白質合成装置により、インフラマソームを構成するビオチン化NLRP3、ビオチン化pyrin、ビオチン化カスパーゼ1、ビオチン化IL-1 $\beta$ 、およびFlagタグ結合ASCを合成化した。本アッセイ系を用いることで、FMF患者の発作時、非発作時の血清を用い、インフラマソーム再構成を誘導する血清因子の解析が可能となった。

<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・愛媛大学大学院医学系研究科ゲノム病理学分野/

プロテオ医学研究センター自己炎症・自己免疫疾患病理解析部門 教授

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） 准教授

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 遺伝子診断・治療研究室長

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 臨床感染症学分野 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

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

<研究協力者>

東馬智子・金沢大学医薬保健研究域医学系小児科講座 助教

岸田 大・信州大学医学部内科学（脳神経内科、リウマチ膠原病内科） 医員

江口勝美・佐世保市立総合病院 院長  
野中文陽・佐世保市立総合病院 内科医師  
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の QOL は著しく低下するだけでなく、不可逆性の健康障害をきたす。初年度は、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い、さらに、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。

2年目以降は初年度の全国調査の結果をふまえて、本邦FMF症例の遺伝子変異型と臨床像との関連を明らかにし、海外例と対比し、日本人FMFの臨床像を明らかにすることを目的とした。また本邦FMF症例は、*MEFV* 遺伝子ヘテロ接合体での発症例が多く、基礎研究班では、FMF発症に関わる*MEFV*遺伝子以外の遺伝的要因、また診断の補助となるバイオマーカーの探索を行うことを目的とした。

## B. 研究方法

### 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次調査を行った。

#### (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次調査を行った。

### FMFの病型分類

当研究班で作成したFMFの診断基準を満たすFMF症例をTel-Hashomerの診断基準を参照にTypical (典型例) とIncomplete (不完全型) に分類した。

分類基準の

①12時間から4日間続く38℃以上の発熱を3回以上繰り返す

②漿膜炎、関節炎、発作を3回以上繰り返す

①②のいずれかを有するものを典型例

①②のいずれの所見を有さない症例を不完全型として2群に分類した。

これら2群 (Typical vs Variant) の臨床所見を個人調査票から抽出し、2群間で単変量解析を行い、統計学的に有意な項目 ( $p < 0.05$ ) をロジスティック解析を行った。統計学的に有意差を認めた項目を中心に、Typical、Variantを識別できる分類基準を作成した。症例は、FMFの全国調査で集計した症例に加え、班員の自験例、自己炎症研究会に遺伝

子診断の依頼があり、FMFの確定診断がついた症例を集積して行った。

(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、その他の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た。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

### 全国疫学調査

全国調査の結果より、本邦における家族性地中海熱(FMF)の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受けている実態が明らかになった。

二次調査の結果より本邦FMF症例の遺伝

子変異型と臨床症状の関連について解析した。本邦FMF症例126名をMEFV遺伝子exon10に変異を認めた67名(53.2%)とexon10に変異を認めなかった59名(46.8%)の2群に分け臨床症状の差異を検討した。その結果exon10に変異を認めた症例においては、有意に胸膜炎(59.7% vs 13.6%)、腹膜炎(74.6% vs 49.2%)の頻度が高く、逆に関節炎(22.4% vs 44.1%)の頻度が有意に低いことが判った。以上の結果より遺伝子変異型と臨床症状の間に相関(genotype/ phenotype correlation)があることが判った。

次にアミロイドーシス合併症例について検討した。組織学的にアミロイドーシス(AAアミロイド)を認めた症例は、5名(3.7%)であり、海外症例に比べ低いことが判った。これらアミロイドーシス合併症例のMEFV遺伝子変異型において、症例が少ないこともあり一定の傾向は認めなかった。しかしアミロイドーシス合併例において症状発現から治療開始までの平均期間は、 $18.8 \pm 8.4$ 年と長く、遺伝的要因より治療要因が、アミロイドーシスの合併に関連している可能性が示唆された。

### 不明熱症例を対象とした検討

不明熱、周期熱を呈し、感染症、腫瘍性疾患が否定された症例で、MEFV遺伝子検索がなされた症例を対象とし、これら症例の中に占めるFMF症例の比率を検討した。臨床症状、MEFV遺伝子変異型を解析し、FMFの診断は、Tel-Hashomerの基準に基づき、FMF確定例は、typical、incompleteに区分した。FMFの診断がつかない残りの症例は、リウマチ性疾患/あるいは類縁疾患に該当(other connective tissue disease)、診断未確定(undifferentiated)に区分した。不明熱/周期熱142名の中でFMFと診断で

きた症例は、45名（Typical 28名 incomplete 17名）であった。typical FMFでは *MEFV* exon10 変異例が半数以上であったのに対し incomplete FMFでは、exon 1、2、3の変異例が多く、変異型も heterogenous であった。また本邦の不明熱/周期熱症例の中に、FMFが一定数（31.7%）ふくまれていることが判った。

分担研究者の井田は、不明熱症例 237例で *MEFV* 遺伝子検索において、何らかの変異を認めた症例は128例で15例がFMFの確診例であったことを報告した。

#### FMFの典型例と非典型例の相違点について

FMF症例の全国疫学調査の結果より、本邦のFMF症例は、典型例に加え非典型例が一定数存在することが明らかになった。この両者を識別する目的で、典型例と非典型例の2群を比較し、単変量解析、多変量解析を行った。その結果、発作期間（4日以内）に加え、遺伝子変異（exon10およびexon3）が独立して2群を識別する因子として抽出された。これら項目を中心に2群を識別するスコアを作成した。

#### FMF診断に有用なバイオマーカーの探索

FMFの診断に有用なバイオマーカーを明らかにする目的で、血清サイトカインプロファイルを解析した。その結果、FMF典型例、あるいはexon10に変異を有するFMF症例で血清IL-18の上昇が観察され、この上昇は発作間歇期にも観察された。一方、非典型例、exon3 variant症例においては血清IL-18の上昇は認めず、血清IL-18の測定が典型例と非典型例の識別に有用であることが判明した。

#### FMF発症に関与する遺伝的要因

FMFの発症とインフラマソーム関連分子の遺伝子多型との関連を解析した。その結果、血清アミロイドA（SAA）遺伝子多型において、SAA1 exon3 [2995 (C/T), 3010 (C/T)]とプロモーター領域 [*SAA1-13* (C/T)]の多型においてFMF患者と健常人の間に差がみられることを明らかにした。FMF患者において *SAA1.3*アレル、*SAA-13T*アレル頻度が、健常人に比べ有意に高いことを報告した。これらアレルは、AAアミロイドーシス発症リスクとして知られており、アミロイド線維とインフラマソーム活性との関連も明らかにされており、FMFの病因を考える上で示唆に富む結果である。尚、これら *SAA1* 遺伝子多型に typical FMF と incomplete FMF の間に差は見られなかった。

FMFの発症、重症度にHLA遺伝子多型との関連を解析した。その結果、FMF患者と、健常人集団と比較すると、HLA-B\* 15 : 18、B\* 39 : 01、B\* 40 : 01の保有がFMF患者で増加しており、逆にB\* 44 : 03、B\* 52 : 01保有者が減少していることを明らかにした。以上の結果よりHLA-Bタイピングが、FMFの発症リスクの評価に有用であることを明らかにした。

#### D. 考察

FMFの病型分類に関しては、今後、FMF典型例、FMF非典型例（FMF variant）を症例集積して、その遺伝子変異型、臨床所見を対比することで、これら病型を識別できるより精度の高い診断基準作成する必要がある。リウマチ性疾患と鑑別を要する非定型FMFに関しては、これら病態が、FMF variant、広義のコルヒチン反応性自己炎症病態、あるいは*MEFV*遺伝子変異による原疾患の修飾に相当するのかが、症例を集積し解析する必要がある。

#### FMFのバイオマーカーの同定に関して



FMF症例においてIL-18産生の亢進が示唆されているが、血清のIL-18値、単球刺激におけるIL-18の産生には健常人と比べ差は認められず、IL-18以外のバイオマーカーが必要である。FMF症例の中でも、*MEFV*遺伝子 exon10に変異を認める典型的なFMF症例において、血清IL-18の持続的な上昇を認め、非典型的FMFにはこのような上昇は認めないことより、両者を識別するバイオマーカーであることが判った。両者とも同じcaspase-1を介して産生されるサイトカインでありながら、何故、IL-18でこのような結果が得られたかについては、IL-18が微量ながら産生されやすい単球/マクロファージ以外の上皮細胞等からの産生などが可能性として考えられた。

#### 典型例、不完全例の臨床症状による識別

今回、症例対照研究によりFMF典型例と非典型例の差異に関して、単変量解析、多変量解析により両者を識別する因子として、2つの遺伝子変異 (exon10, exon3の変異) が抽出された。しかしこれらの遺伝子変異の組み合わせで、両群を分類することは、不十分であり、臨床上重要な因子を加えスコア化を試み、感度、特異度を求める必要がある。統計解析結果を参考に、

①家族内発症の有無、②発熱発作の期間が4日以内、③発熱発作回数が1回/1ヶ月以上を新たな項目として、④exon10変異を有する、⑤exon3変異を有していない。これら5項目からなるスコアを作成した。この5項目のうち該当する項目が2項目以下の場合を不完全型の定義した場合の感度は83.0%特異度は73.7%であった。今後、症例を集積して、replication studyを行い、本分類基準の妥当性を検証する必要がある。

#### *MEFV*遺伝子以外のFMF発症に関わる遺伝

#### 的要因

FMFは常染色体劣性遺伝様式をとる遺伝性の自己炎症疾患であるが、その発症に*MEFV*以外の遺伝的要因の存在が示唆されている。今回、古川らは、インフラマソーム関連分子である*SAAI*の遺伝子において、アミロイドーシス発症のリスクアレルがFMF患者に有意に高く、発症との関連を示した。さらに安波は、本邦FMFの発症にHLAが関与している可能性を示した。HLA-B\*15:18、39:01、40:01保有者が増加しており、逆にB\*44:03、52:01保有者が減少しておりことを見い出した。HLAには様々な連鎖不平衡がありHLA-B自体の働きによるものかあるいは他の遺伝子に原因するものか、今後、症例を集積する必要がある。

#### E. 結論

FMFの本邦症例の臨床像を明らかにする目的で、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。

日本人に頻度の高い*MEFV*遺伝子変異 (多型) により、非定型的症状を呈する非定型FMF (FMF variant) がFMF典型例より多く存在することを明らかにした。また*MEFV*遺伝子変異により、自己免疫疾患の病像が修飾される可能性も明らかにした。

本邦のFMF症例に含まれる非典型症例の臨床像を解析した。その結果、非典型症例では、典型例に比べ、発熱発作期間が4日以内ではなく、*MEFV*遺伝子exon10変異例が少なくexon3変異例が多いことが判った。血清サイトカインの解析では、典型例では血清

IL-18が発作時、発作間歇期を通して持続的に上昇しており、異典型例ではこのような所見を認めないことが明らかになった。このような遺伝的特徴、臨床所見、サイトカインプロファイル等で、典型例と非定型例の識別が可能と考えられた。また本邦FMF症例においてはその発症に、*MEFV*遺伝子以外の遺伝的要因の存在が示唆されており、その1つとして*SAAI*遺伝子多型、HLA遺伝子関与が考えられた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Masumoto J, Yamazaki T, Ohta K, Nakayama J, Agematsu K. Interleukin-1beta suppression in Blau syndrome: comment on the article by Martin et al. *Arthritis Rheum*. 2009 Aug;60(8):2544-5.
2. Tsuchiya-Suzuki A, Yazaki M, Nakamura A, Yamazaki K, Agematsu K, Matsuda M, Ikeda S. Clinical and genetic features of familial Mediterranean fever in Japan. *J Rheumatol*. 2009 Aug;36(8):1671-6.
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. 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.

5. 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.
6. 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 Jun;164(3):365-72.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Migita K, Koga T, Satomura K, Izumi M, Torigoshi T, Maeda Y, Izumi Y, Jiuchi Y, Miyashita T, Yamasaki S, Aiba Y, Komori A, Nakamura M, Motokawa S, Kawakami A, Nakamura T, Ishibashi H. Serum amyloid A triggers the MSU-mediated mature interleukin-1beta production from human synovial fibroblasts. *Arthritis Res Ther*. 2012 May 18;14(3):R119.
  11. 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, Kawakami A, Agematsu K. Familial Mediterranean Fever in Japan. *Medicine (Baltimore)*. 2012 Nov;91(6):337-343.
  12. Inoue K, Torii K, Yoda A, Kadota K, Nakamichi S, Obata Y, Nishino T, Migita K, Kawakami A, Ozono Y. Familial mediterranean fever with onset at 66 years of age. *Intern Med*. 2012;51(18):2649-53.
  13. Migita K, Abiru S, Sasaki O, Miyashita T, Izumi Y, Nishino A, Jiuchi Y, Kawakami A, Yasunami M. Coexistence of familial Mediterranean fever and rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2012 Oct 5. [Epub ahead of print]
  14. Nakamura T, Migita K, Ando Y, Takaoka H, Suzushima H, Shiraiishi N. Amyloid A amyloidosis in a Japanese patient with familial Mediterranean fever associated with homozygosity for the pyrin variant M694I/M694I. *Mod Rheumatol*. 2012 Sep
  29. [Epub ahead of print]
  15. Ishiguro T, Takayanagi N, Kobayashi K, Migita K, Yanagisawa T, Hoshi T, Sugita Y. Magnetic resonance imaging can detect thoracic inflammation due to familial Mediterranean fever. *Mod Rheumatol*. 2012 Jul 6. [Epub ahead of print]
  16. 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]
  17. Shimizu M, Yachie A. Compensated inflammation in systemic juvenile idiopathic arthritis: role of alternatively activated macrophages. *Cytokine*. 2012;60:226-32.
  18. Iwata K, Toma T, Yachie A. 38-year-old woman with recurrent abdominal pain, but no fever. *Int J Gen Med*. 2012;5: 265-8.
  19. Wada T, Toga A, Sakakibara Y, Toma T, Shigemura T, Agematsu K, Yachie A. Clonal expansion of Epstein-Barr virus (EBV)-infected  $\gamma\delta$  T cells in patients with chronic active EBV disease and hydroa vacciniforme-like eruptions. *Int J Hematol*. 2012 Oct;96(4):443-9.
  20. Satomura K, Torigoshi T, Koga T, Maeda Y, Izumi Y, Jiuchi Y, Miyashita T, Yamasaki S, Kawakami A, Aiba Y, Nakamura M,

- Komori A, Sato J, Ishibashi H, Motokawa S, Migita K. Serum amyloid A (SAA) induces pentraxin 3 (PTX3) production in rheumatoid synoviocytes. *Mod Rheumatol*. 2013 Jan;23(1):28-35.
21. Migita K, Agematsu K, Masumoto J, Ida H, Honda S, Jiuchi Y, Izumi Y, Maeda Y, Uehara R, Nakamura Y, Koga T, Kawakami A, Nakashima M, Fujieda Y, Nonaka F, Eguchi K, Furukawa H, Nakamura T, Nakamura M, Yasunami M. The Contribution of SAA1 Polymorphisms to Familial Mediterranean Fever Susceptibility in the Japanese Population. *PLoS One*. 2013;8(2):e55227.
22. Mori S, Yonemura K, Migita K. Familial Mediterranean Fever Occurring in an Elderly Japanese Woman with Recent-onset Rheumatoid Arthritis. *Intern Med*. 2013;52(3):385-388.
23. Nonaka F, Migita K, Haramura T, Sumiyoshi R, Kawakami A, Eguchi K. Colchicine-responsive protracted gouty arthritis with systemic inflammatory reactions. *Mod Rheumatol*. 2013 Jan 10. [Epub ahead of print]
24. 井田弘明, 右田清志, 江口勝美. 【リウマチ性疾患診療における日本のエビデンス】 わが国における TRAPS の診断と治療. *リウマチ科*. 2009;41 (1): 62-70.
25. 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.
26. 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.
27. 上松一永. 【最新・自己免疫疾患 Update 研究と治療の最前線】 自己免疫疾患の病因 疾患ゲノム解析 自己炎症症候群と遺伝子異常 医学のあゆみ. 2009;230:620-625.
28. 山下りか, 佐藤友紀, 本蔵賢治, 高橋通規, 海瀬和郎, 山崎和子, 上松一永. 診断までに8年間を要した家族性地中海熱の1例. *日本内科学会雑誌*. 2009;98: 1114-1116.
29. 山崎和子, 山崎崇志, 増本純也, 鈴木彩子, 矢崎正英, 上松一永. 注目される新しい病態・疾患概念と臨床検査 血液疾患編 自己炎症疾患としての家族性地中海熱. *臨床病理*. 2009;57:371-381.
30. 山崎和子, 上松一永. 小児疾患における臨床遺伝学の進歩】 話題の疾患遺伝子 自己炎症疾患 . *小児科* . 2009;50;1152-1157.
31. 増本純也. 最近の話題：自己炎症疾患. *Laboratory and Clinical Practice*. 2009;27(2): 90-92.
32. 井田弘明, 江口勝美. 【膠原病 病態解明・新規治療の光明】 特論 新しい疾患概念'自己炎症症候群'. *日本臨床* , 2009;67 (3): 626-636.
33. 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.
34. 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 . 2010;51(5):630-633.
  35. 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.
  36. 増本純也. 自己炎症疾患とインフラマソーム. Clinical Rheumatology. 2010;22(3): 358-360.
  37. 井田弘明 自己炎症症候群 久留米医学会雑誌. 2010;73(11-12):312-318.
  38. 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.
  39. 増本純也. インフラマソーム. 日本臨床免疫学会会誌. 2011; 34(5):346-354.
  40. 増本純也, 竹中裕史, 杉山梨乃. インフラマソーム. 炎症と免疫. 2011;19(4): 368 -377.
  41. 井田弘明, 吉浦孝一郎, 金澤伸雄. 特集 II 自己炎症症候群 中條一西村症候群の臨床と病態. 炎症と免疫. 2011;19(2):153-157.
  42. 澤田 潤, 浅野目明日香, 遠藤寿子, 齋藤司, 片山隆行, 長谷部直幸, 右田清志, 井田弘明. 30代で発症した家族性地中海熱の1例. 日本内科学会雑誌. 2012;101(8):2304-2306.
  43. 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(1):74-80.
  44. 右田清志. 自己炎症疾患に合併するアミロイドーシス. 連載 ;自己炎症症候群の多様性 第7回. 炎症と免疫 2012;20(4):74-81.
  45. 川上 純, 右田清志, 井田弘明, 吉浦孝一郎, 有馬和彦, 江口勝美. 自己炎症症候群. 日本内科学会雑誌. 2012;101(9):2733-2739.
  46. 右田清志, 宮下賜一郎. 自己炎症疾患. XI. 膠原病・免疫・アレルギー<膠原病類縁疾患>. 臨床雑誌内科 (特集) 知っておきたい内科症候群. 2012.109(6):1490-1492. 南江堂.
  47. 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 2013;21(1):40-46.
  48. 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 2013;50(3):458-462.
- 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

「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



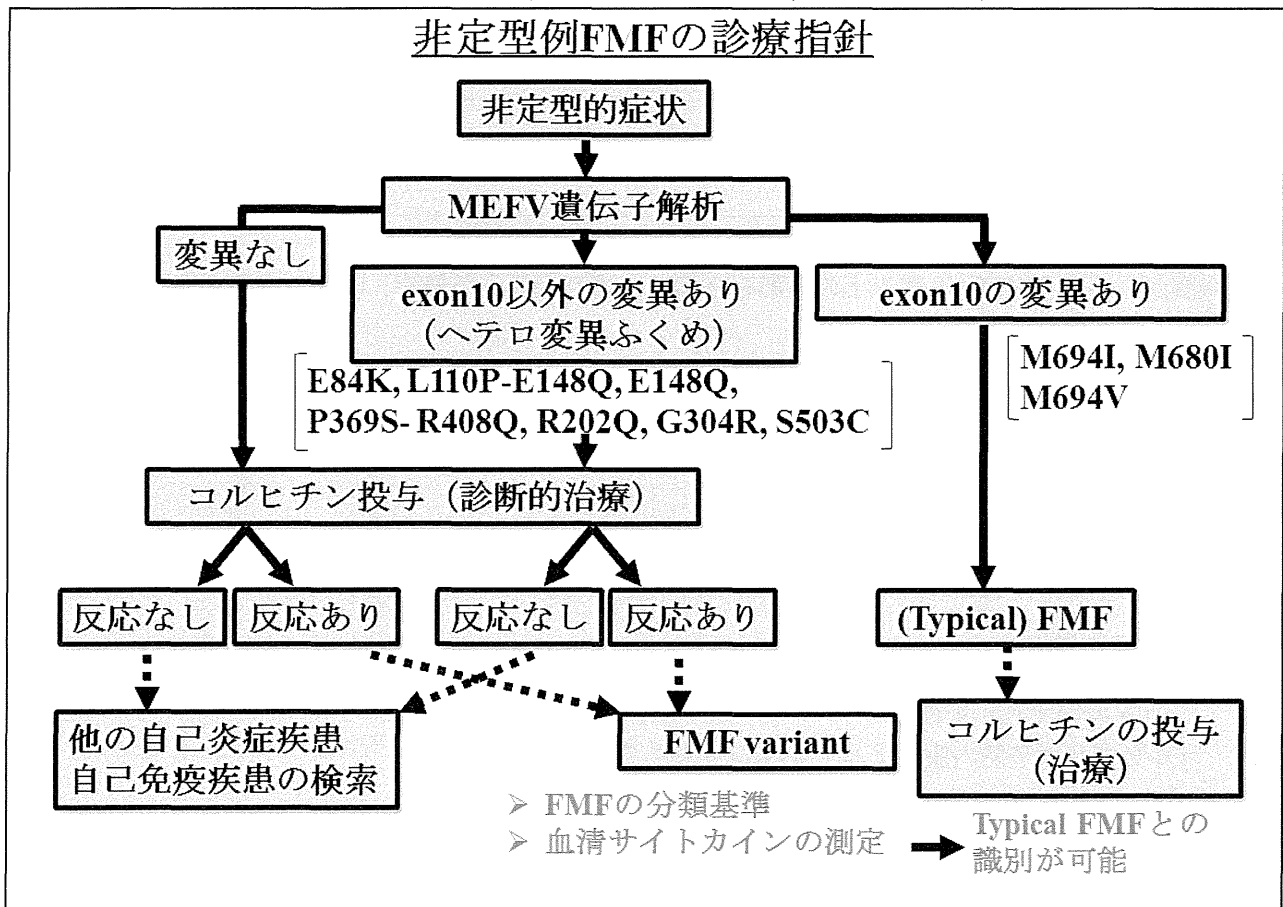
## 疑い例、非定型例

### 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℃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- $\alpha$  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- $\alpha$  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