

のほとんどはエクソン3にある。CIASI 遺伝子変異が同定できない症例のなかに NALP12 遺伝子変異や<sup>9)</sup>、CIASI 異常の体細胞モザイクの報告がある。

cryopyrin は他の分子群と協調して、IL-1 $\beta$ のプロセッシングを行っている。cryopyrin に変異があると、この経路が活性化し、IL-1 $\beta$ の産生が高まるとともに NF- $\kappa$ B の活性化も起こり、炎症性サイトカインが産生される。治療は IL-1 $\beta$  阻害薬である受容体アンタゴニスト(アナキンラ; anakinra)、抗 IL-1 $\beta$  抗体、IL-1 受容体融合蛋白(リロナセプト)が劇的に奏効する。

FMF は月に1回くらいの発熱発作を繰り返し、発熱に伴って激しい腹痛あるいは胸痛を訴え、3日程度で自然に解熱する疾患である。発熱時のCRP、血清アミロイドAなどの炎症反応は著明高値となり、発熱間欠期には正常化する。FMFの責任遺伝子 *MEFV* は1997年に同定された<sup>10)</sup>。染色体16p13.3上に位置し、その遺伝子産物は pyrin と命名されている。FMFは常染色体劣性遺伝を呈するが、臨床的にFMFと診断された例でも *MEFV* 遺伝子の変異がみつからない例や、優性遺伝のようにみえる遺伝形式を呈する例も報告されている。*MEFV* 遺伝子は781個のアミノ酸より構成され、10個のエクソンをもつ。FMFにおいては今まで50種類以上の *MEFV* 遺伝子変異が報告されているが、5つの major mutation があり、そのうち M694V、M680I、M694I、V726A の4つはエクソン10に存在し、E148Q はエクソン2に存在する。ユダヤ系の民族ではとくに M694V の頻度が高く、アミロイドーシスを伴い、発作も激しいものが多い。わが国においては約150例の症例が報告されており、M694I が多く認められ、約50%で E148Q とのヘテロ接合体が認められることが特徴である<sup>11)</sup>。健常人における E148Q 変異アレルの頻度は多く、とりわけ日本人には16~23%に認められるため、E148Q は M694I などとヘテロ接合体で発症する機能的な多型と考えられる。M680I と V726A 変異をもつ FMF 患者はわが国では1例ずつ見出されている。pyrin は IL-1 $\beta$  の産生を抑制し、炎症反応を抑制する役割をもっており、pyrin の遺伝子変異によってその抑制効果が妨げ

られると考えられている。治療はコルヒチンが90%で有効である。

PAPA は皮膚と関節が傷害される疾患である。壊疽性膿皮症とアクネを伴う。無菌性化膿性関節炎は小児期に出現し、関節破壊が進行する。皮膚や滑膜の病理像では好中球の浸潤を認める。常染色体優性遺伝で、責任遺伝子は15番染色体(15q)に位置する CD2 binding protein 1(CD2BP1)/PSTPIP1 である<sup>12)</sup>。CD2BP1 に遺伝子変異があると pyrin との相互作用が亢進し、その結果、pyrin の炎症抑制作用を阻害する。このため炎症が引き起こされると考えられる。治療はアクネには経口の抗菌薬を用いる。関節炎に対しては関節リウマチの治療に準じる。難治例には TNF 阻害薬や IL-1 受容体アンタゴニストが有効である。

### NF- $\kappa$ Bカスケードの異常と自己炎症疾患

TRAPS は1週間以上持続する発熱を反復し、随伴症状として嘔気を伴う広範な腹痛、筋膜炎による筋肉痛、発疹、結膜炎、関節痛などがみられる疾患である。発作時はCRPなどの炎症所見の著明高値を認め、発作間欠期には正常化する。1982年にアイルランドの家系で優性遺伝形式をとる familial Hibernian fever として最初に報告され、1999年に責任遺伝子として TNF 受容体タイプ1をコードしている *TNFRSF1A* の変異が同定された<sup>13)</sup>。*TNFRSF1A* は12番染色体(12p13)上に位置している。TNF 受容体タイプ1は膜貫通型のレセプターで、細胞外ドメイン、細胞膜貫通ドメイン、細胞内ドメインをもつ。現在90カ所の遺伝子変異が報告されているが、多くの変異は細胞外ドメイン部分にあたるエクソン2,3,4に存在する。さまざまな分子病態説が出されているが、実際には *TNFRSF1A* 遺伝子変異のない症例も多く存在し、病因については複雑化している。治療は、副腎皮質ステロイド薬が症状を軽減できる。

EOS は4歳以下の乳幼児に発症し、肺門やリンパ節の病変を伴わず、関節炎、ぶどう膜炎、皮膚炎を3主徴とする疾患である。Blau は、症状は EOS と同様であるが、家族歴がみられる常染色体優性遺伝の疾患である。責任遺伝子は16番染色体上の *CARD15/NOD2* である<sup>14)</sup>。*CARD15/NOD2* が

コードする蛋白 Nod2 は細菌の細胞壁ペプチドグリカンに含まれる muramyl dipeptide (MDP)からのシグナルを認識して、炎症経路である NF- $\kappa$ B を活性化する(図 3)。Blau/EOS は Nod2 の機能獲得性変異である。治療は副腎皮質ステロイド薬が有効であるが、減量によって再燃しやすい。

### その他の原因と考えられる自己炎症疾患

HIDS は乳児期から発熱を周期的に繰り返し、随伴症状として発疹、関節炎、消化器症状(腹痛、下痢、嘔吐)、リンパ節腫脹などを伴う疾患である。常染色体劣性遺伝で責任遺伝子はメバロン酸キナーゼをコードする *MVK* である<sup>15)</sup>。HIDS ではメバロン酸キナーゼ酵素活性が正常の 10%以下に低下している。メバロン酸キナーゼ酵素活性が完全欠損すると神経症状を伴うメバロン酸尿症となる。メバロン酸キナーゼ活性低下によってメバロン酸の蓄積とその代謝産物であるイソプレノイド化合物の低下を認める。こうした異常が炎症に影響を与えているものと考えられる。治療はメバロン酸の上流にある 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル CoA (HMG-CoA) をメバロン酸に変換する HMG-CoA 還元酵素の阻害薬 (statin) が有効である(図 3)。

PFAPA は周期性発熱、アフタ性口内炎、咽頭炎/扁桃炎、頸部リンパ節炎を主症状とする非遺伝性の自己炎症疾患である<sup>16)</sup>。発症年齢は 3~5 歳に好発し、4~8 年程度で自然治癒する。責任遺伝子は判明していない。

### おわりに

全身型特発性関節炎、Crohn 病、Behçet 病も自

己抗体や自己反応性 T 細胞は認めないため、自己炎症疾患である可能性がある。また、炎症が反復・持続する疾患が他に多くみられ、現在判明している以外の責任遺伝子の存在が推測される。とくに NOD ファミリーには多数の分子群があり、これらの異常が炎症性疾患を生じさせる可能性がある。あらたな原因遺伝子の発見が期待される。

### 文献

- 1) Kawai, T. and Akira, S. : *Nat. Immunol.*, **7** : 131-137, 2006.
- 2) Inohara, N. and Nunez, G. : *Nat. Rev. Immunol.*, **3** : 371-382, 2003.
- 3) Franchi, L. et al. : *Nat. Immunol.*, **10** : 241-247, 2009.
- 4) Masumoto, J. et al. : *J. Biol. Chem.*, **274** : 33835-33838, 1999.
- 5) Inohara, N. et al. : *J. Biol. Chem.*, **274** : 14560-14567, 1999.
- 6) Ogura, Y. et al. : *J. Biol. Chem.*, **276** : 4812-4818, 2001.
- 7) Manji, G. A. et al. : *J. Biol. Chem.*, **277** : 11570-11575, 2002.
- 8) Hoffman, H. M. et al. : *Nat. Genet.*, **29** : 301-305, 2001.
- 9) Jeru, I. et al. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105** : 1614-1619, 2008.
- 10) The International FMF Consortium : *Cell*, **90** : 797-807, 1997.
- 11) Tsuchiya-Suzuki, A. et al. : *J. Rheumatol.* (in press)
- 12) Wise, C. A. et al. : *Hum. Mol. Genet.*, **11** : 961-969, 2002.
- 13) McDermott, M. F. et al. : *Cell*, **97** : 133-144, 1999.
- 14) Miceli-Richard, C. et al. : *Nat. Genet.*, **29** : 19-20, 2001.
- 15) Drenth, J. P. et al. : *Nat. Genet.*, **22** : 178-181, 1999.
- 16) Feder, H. M. Jr. and Bialecki, C. A. : *Pediatr. Infect. Dis. J.*, **8** : 186-187, 1989.

\* \* \*

診断までに8年間に要した家族性地中海熱の1例

独立行政法人国立病院機構仙台医療センター総合診療科

山下 りか 佐藤 友紀 本蔵 賢治 高橋 通規 海瀬 和郎

信州大学医学研究科感染防御学

山崎 和子

信州大学小児医学講座

上松 一永

**概要** 家族性地中海熱(Familial Mediterranean fever: FMF)は反復する発熱と腹膜炎、胸膜炎などの漿膜炎症状を特徴とする常染色体劣性遺伝性疾患である。地中海沿岸を起源とする民族に多いとされるが、近年本邦においても報告が増えている。しかしながら、本疾患に対する認知度はいまだに低く、正確な診断や適確な治療がなされていない症例が存在すると思われる。確定診断までに8年間に要したFMFの1例を経験した。

〔日内会誌 98:1114~1116, 2009〕

**Key words**: 家族性地中海熱, バイリン, アミロイドーシス, コルヒチン

症 例

患者: 22歳の女性。主訴: 周期的に繰り返す胸痛と発熱。既往歴: 2歳児に川崎病に罹患。家族歴: 特記すべきことなし。14歳時に胸部圧迫感を自覚して近医で胸膜炎と診断された。高校入学後は1年に1回の頻度で発熱を伴う胸痛を認めた。高校卒業後は胸痛の頻度が3日に1回程度になった。精査するも原因は不明で、心療内科ではパニック障害と診断された。症状が続くため当科受診し、精査目的のために入院した。入院時身体所見: 身長154 cm, 体重38 kg, 貧血なく、眼球結膜に黄疸なし。胸腹部に異常はなく、リンパ節腫大もみられなかった。発疹や紅斑なども認めなかった。入院時検査成績: WBC

6,900/ $\mu$ l (Neu 68.5%, Lym 25.8%, Mon 4.0%, Eos 0.5%, Bas 0.3%), RBC 397万/ $\mu$ l, Hb 12.7 g/dl, Ht 36.1%, Plt  $20.1 \times 10^4$ / $\mu$ l, BUN 9 mg/dl, Cr 0.53 mg/dl, TP 6.6 g/dl, Alb 4.2 g/dl,  $\alpha$  13.0%,  $\alpha$ 2 8.3%,  $\beta$  8.1%,  $\gamma$  14.1%, GOT 16 IU/l, GPT 12 IU/l, LDH 126 IU/l, ALP 243 IU/l, CRP 0.1 mg/dl, CH50 42.3 IU/l, ANA 9.3倍, IgG 979 mg/dl, IgA 174 mg/dl, IgM 222 mg/dl, 赤沈1時間値11 mm, 2時間値28 mm, 尿所見に異常なし。

臨床経過

第2病日に胸痛を伴う発熱を認め、その時の検査にて白血球数, CRPの上昇, 赤沈の亢進を認めた(表)。血液培養は陰性であり、胸部X

〔第185回東北地方会(2008/06/21)推薦〕〔受稿2008/12/01, 採用2009/01/08〕

Familial Mediterranean fever for a eight-year period needed to make a definitive diagnosis.

Rika Yamashita<sup>1)</sup>, Tomonori Sato<sup>1)</sup>, Kenji Honkura<sup>1)</sup>, Michinori Takahashi<sup>1)</sup>, Kazuro Kaise<sup>1)</sup>, Kazuko Yamazaki<sup>2)</sup> and Kazunaga Agematsu<sup>3)</sup>: <sup>1)</sup>Department of Internal Medicine, National Hospital Organization, Sendai Medical Center, Sendai.

<sup>2)</sup>Department of Infection and Host Defense, Graduate School of Medicine, Shinshu University and <sup>3)</sup>Department of Pediatrics, Shinshu University, School of Medicine, Matsumoto.

表. 入院時・発作時の検査成績

検査データ (入院時)				検査データ (発作時)			
WBC	6,900 / $\mu$ l	CRP	0.1 mg/dl	WBC	10,800 / $\mu$ l	CRP	7.9 mg/dl
Neu	68.5 %	赤沈	1h 11 mm	Neu	72.1 %	赤沈	1h 28 mm
Lym	25.8 %		2h 28 mm	Lym	18.9 %		2h 62 mm
Mon	4.0 %			Mon	7.3 %		
Eos	0.5 %			Eos	0.2 %		
Bas	0.3 %			Bas	0.3 %		
RBC	$397 \times 10^4$ / $\mu$ l			RBC	$421 \times 10^4$ / $\mu$ l		
Hb	12.7 g/dl			Hb	13.1 g/dl		
Ht	36.1 %			Ht	37.4 %		
Plt	$20.1 \times 10^4$ / $\mu$ l			Plt	$20.1 \times 10^4$ / $\mu$ l		

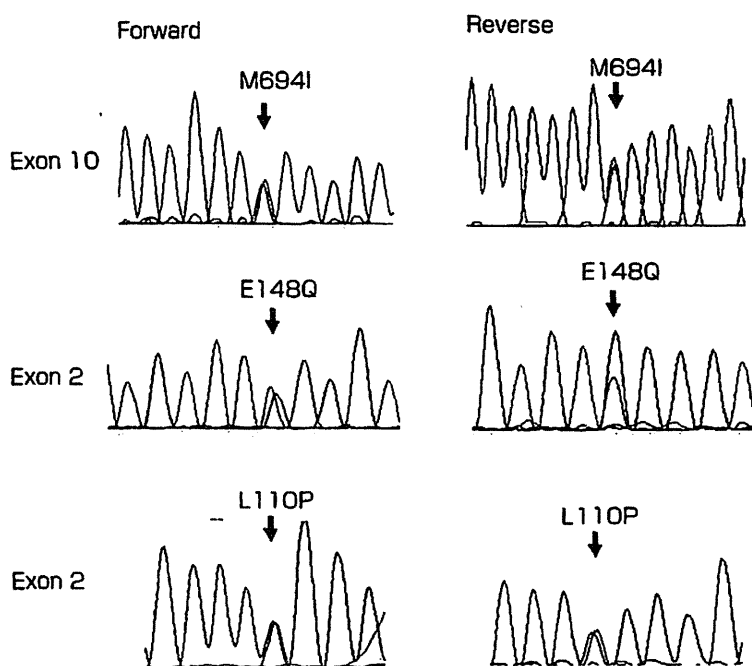


図. MEFV 遺伝子変異

線写真, CT, 心電図で異常は認めなかった. 感染症は否定的と考え, 投薬なしに経過をみたところ第4病日には胸痛, 発熱は改善した. 第7病日にはCRPは0.5 mg/dlと改善した. 周期性に繰り返す胸痛, 発熱発作から家族性地中海熱を疑い, 遺伝子解析を行うとともに, 診断的治療の意味でコルヒチン1 mg/日の投与を開始. 投与後は発作は出現しなかった. 遺伝子解析の結果は, MEFV遺伝子 (familial Mediterranean fever

gene) Exon 10にM694I変異, Exon 2にE148QとL110P変異をヘテロ接合で認め家族性地中海熱と診断した (図).

#### 考 察

家族性地中海熱は繰り返す発熱と漿膜炎を主症状とする疾患である. 常染色体劣遺伝で, トルコ人などの地中海地方に祖先を持つ人々に認められることが多い. 第16染色体短腕に存在するMEFV遺伝子がコードするパイリン蛋白は,

炎症を制御している。この分子の変異によって炎症の抑制が損なわれ、好中球が活性化して漿膜に浸潤し、発作が生じると考えられている。本症は無治療のまま経過すると、AAアミロイドーシスを合併し、ネフローゼ症候群や腎不全に移行することがある。本例においても、本邦に多い遺伝子変異、M694I/E148Q-L110Pが同定された。治療にはコルヒチンが有効であり、アミロイドーシスの発症も予防できる<sup>1-3)</sup>。本例においてもコルヒチンが著効し、投与開始から一度も発作再発は認めていない。家族性地中海熱は本邦では稀な疾患であるが、近年30例以上の報告があり<sup>4)</sup>、全国的には数百人の患者の存在が推測されている<sup>5)</sup>。診断・治療が遅れるとQOL(qual-

ity of life)が損なわれ、アミロイドーシスの合併も懸念される。コルヒチンの予防内服で発作を防ぐことができるため、発熱、腹痛、胸痛などを繰り返す場合は、本症を念頭に置き、診断を進めることが重要と考えられた。

#### 文 献

- 1) 矢崎正英：家族性地中海熱。信州医誌 55:173-180, 2007.
- 2) 斎藤 潤, 他：家族性地中海熱：MEFV遺伝子異常と治療法の実験。Jpn J Clin Immunol 30:78-85, 2007.
- 3) 山崎崇志, 他：家族性地中海の診断と治療—周辺疾患との関連—。小児科 49:1373-1382, 2008.
- 4) 谷口浩和, 他：家族性地中海熱の1例。内科専門医会誌 17:621-626, 2005.
- 5) 上松一永：家族性地中海熱の診断と治療。日本医事新報 4348:89, 2007.

▷トピックス：注目される新しい病態・疾患概念と臨床検査—血液疾患編—(3)◁

## 自己炎症疾患としての家族性地中海熱

山崎 和子\*1 山崎 崇志\*2 増本 純也\*3  
鈴木 彩子\*4 矢崎 正英\*5 上松 一永\*6

### Familial Mediterranean Fever as Representative Autoinflammatory Disease

*Kazuko YAMAZAKI\*1, Takashi YAMAZAKI\*2, Junya MASUMOTO\*3,  
Ayako SUZUKI\*4, Masahide YAZAKI\*5 and Kazunaga AGEMATSU\*6*

Familial Mediterranean fever (FMF) is the most common of the hereditary periodic fevers. FMF is an autosomal recessive disease that affects populations among non-Ashkenazi Jews, Arabs, Turks, and Armenians. Yet, it is observed worldwide, and approximately 90 FMF patients have been reported in Japan. FMF is caused by mutations in the *MEFV* gene, which encodes the pyrin protein. Pyrin protein is associated with the interleukin (IL)-1-related inflammation cascade and involved in the regulation of apoptosis and inflammation.

The clinical characteristics of FMF attacks are fever, abdominal pain, chest pain, and arthritis as symptoms of serositis. Reactive or secondary AA amyloidosis is the most devastating complication of FMF. As amyloid slowly accumulates in various organs and tissues, organ dysfunction ensues prominently in the kidneys. Colchicine has been used in the treatment of FMF, and has markedly changed the course of the disease.

Although over 80 mutations in the *MEFV* gene have been reported, the majority of cases are caused by four mutations in exon 10: M694V, M694I, V726A, and M680I. The majority of Japanese FMF patients are compound heterozygous for M694I/E148Q. E148Q, which is found in populations of Japanese and Chinese, is considered to be a functional polymorphism. It is intriguing that about 10% of Japanese FMF patients have the L110P mutation in addition to E148Q in the same allele. Allelic frequencies of *MEFV* mutations and polymorphisms in 500 normal Japanese individuals were 0% for M694I and 23% for E148Q, respectively.

In conclusion, FMF is not a rare disease in Japan, and it is necessary to consider FMF when a patient experiences recurrent attacks of fever and serositis.

[Rinsho Byori 57 : 371~381, 2009]

Corresponding author: *Kazunaga AGEMATSU*, Department of Infection and Host Defense, Graduate School of Medicine, Shinshu University, Matusmoto 390-8621, Japan. E-mail: [agemts\\_k@shinshu-u.ac.jp](mailto:agemts_k@shinshu-u.ac.jp)

**【Key Words】** periodic fever (周期性発熱), autoinflammatory disease (自己炎症疾患), familial Mediterranean fever: FMF (家族性地中海熱), pyrin (パイリン), colchicine (コルヒチン)

\*1,6 信州大学医学研究科感染防御学, \*3 同 大学医学部病理組織学講座, \*2,6 同 大学医学部小児医学講座,  
\*4,5 同 大学第三内科学講座 (〒390-8621 松本市旭 3-1-1)

免疫疾患の主なものとして、免疫不全症、アレルギー、自己免疫疾患があるが、最近炎症を主体とした疾患群が自己炎症疾患 (autoinflammatory disease) として確立されてきた。自己炎症疾患は、炎症が持続反復する多種多様な疾患群で、感染症、悪性腫瘍、自己免疫疾患などは除外される。炎症を繰り返すものの、病原微生物、悪性細胞、自己抗体、自己反応性 T 細胞は見出されない。日常診療において発熱を繰り返している患者を診ることは少なくないが、鑑別疾患として考えたい疾患群である。自己炎症疾患は、その名称は自己免疫疾患に似ているが、免疫系による自己への攻撃はなく、自然発生的に炎症が起きる疾患群である。数日から数週間持続する発熱を、数週間から数ヶ月の間隔をもって繰り返す、いわゆる周期性発熱を呈するものがあり、遺伝性を認めるものは遺伝性周期性発熱症候群と呼ばれる。この代表が家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever: FMF) である。

I. 周辺疾患

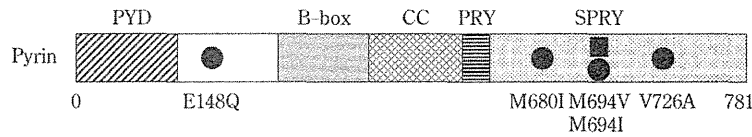
遺伝性周期性発熱症候群には FMF 以外に、cryo-

pyrin 関連周期性発熱症候群 (cryopyrin-associated periodic syndrome: CAPS) と呼ばれるものがある。CAPS には、①家族性寒冷自己炎症症候群 (familial cold autoinflammatory syndrome: FCAS), 別名が家族性寒冷蕁麻疹 (familial cold urticaria: FCU), ②Muckle-Wells 症候群 (Muckle-Wells syndrome: MWS), ③慢性乳児神経皮膚関節症候群 (chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome: CINCA 症候群), 別名が新生児発症多臓器炎症疾患 (neonatal onset multisystem inflammatory disease: NOMID) の 3 疾患が含まれる。さらに、FMF, CAPS 以外に遺伝性周期性発熱症候群に含まれるものには、TNF 受容体関連周期性発熱症候群 (tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: TRAPS), 高 IgD 症候群 (hyper IgD syndrome: HIDS) があり、HIDS はメバロン酸キナーゼ欠損症 (mevalonate kinase deficiency: MKD) に含まれる。これらの遺伝性周期性発熱症候群は発熱の持続期間および発熱発作の間隔に疾患毎の特徴があり、そのパターンからある程度診断を推測できる場合もある (Table 1)。また、臨床症状のみからでは遺伝性・家族性が必ずしも明白でない場

Table 1 遺伝性周期性発熱症候群の比較

疾患名	FMF	CAPS		MKD	TRAPS	
		MWS	CINCA/NOMID			
責任遺伝子	<i>MEFV</i>	<i>CIAS1, NALP12</i>		<i>MVK</i>	<i>TNFRSF1A</i>	
責任蛋白	pyrin	Cryopyrin, NALP12		mevalonate kinase	TNF receptor type 1	
遺伝形式	常劣	常優	常優	常劣	常優	
好発年齢	<10 歳 60~70% <20 歳 90%	幼児~	新生児~乳児	<1 歳	2 週~20 歳 (平均 3 歳)	
発熱期間	半日~3 日	不定 (2~3 日)	不定	3~7 日	1~数週間	
発作間隔	2~6 週	不定	不定	4~6 週	数ヶ月	
臨床 症 状	関節炎	あり	あり (関節破壊)	あり (多関節炎)	あり	
	腹痛	多い	稀	あり	多い	
	胸痛	多い	なし	稀	あり	
	筋痛	稀	稀	稀	稀	非常に多い
	皮疹	稀 (丹毒様)	非常に多い (蕁麻疹様)	非常に多い (蕁麻疹様)	非常に多い (丹毒様)	あり (丹毒様)
その他	心膜炎, 脾腫 紫斑, 陰囊炎	感音性難聴 結膜炎	感音性難聴 中枢神経症状	頸部リンパ節腫脹 肝脾腫, 頭痛	結膜炎 眼窩周囲浮腫	
検 査 所 見	CRP 陽性 (発作時)	CRP 陽性 (持続的)	CRP 陽性 (持続的)	CRP 陽性 (発作時)	CRP 陽性 (発作時)	
	血液	SAA 増加	SAA 著増	SAA 著増	IgD 増加~正常	sTNFR1 値と sTNFR2 値の解離
	尿				メバロン酸増加	
治療	コルヒチン	IL-1 受容体拮抗薬 (anakinra)	IL-1 受容体拮抗薬 (anakinra)	スタチン (simvastatin)	ステロイド etanercept	

注) 常劣: 常染色体劣性遺伝, 常優: 常染色体優性遺伝, SAA: 血清アミロイド A, sTNFR: 可溶性 TNF 受容体



**Figure 1** 家族性地中海熱の原因遺伝子 *MEFV* のコードする蛋白質である pyrin の構造と変異部位  
 Pyrin は N 末端側から順に PYD, B-box (Zn フィンガー), coiled-coil (cc) ドメインおよび PRY-SPRY ドメインをもつ。*MEFV* における 5 つの主要な変異を示した。M680I, M694I, E148Q, V726A を (●) で示し, 最も症状が重いと言われる変異 M694V を (■) で示した。

合もある。

これらの疾患は小児期に発症するものが多く, 比較的共通すると思われる症状としては繰り返し起こる発熱発作, 関節痛, 腹痛および発疹などがある。また, それぞれの疾患毎に責任遺伝子がほぼ同定されており, 常染色体劣性遺伝 (FMF, MKD など) または常染色体優性遺伝 (CAPS, TRAPS など) を呈する (Table 1)。

## II. 家族性地中海熱の病態

### A. 家族性地中海熱の原因遺伝子の産物である

#### pyrin の発見とその変異

1997 年に国際家族性地中海熱研究会 (International FMF Consortium) は, 詳細な連鎖解析によってその遺伝子座を染色体 16p13.3 に絞り込み<sup>1)</sup>, 責任遺伝子 *MEFV* を同定, その遺伝子産物を pyrin と命名した<sup>2)</sup>。pyrin は C 末端側に PRY-SPRY (B30.2) ドメイン, 中央に B-box (Zn フィンガードメイン) および coiled-coil (cc) ドメインをもつ。pyrin の N 末端側は現在 PYRIN ドメイン (PYD) と呼ばれる (Fig. 1)。FMF 患者において pyrin 変異は多数報告されているが, 最も頻度の高いものは, M694V, M680I, M694I, E148Q, V726A の 5 つである (Fig. 1)<sup>3)</sup>。M694V, M680I, M694I, V726A は *MEFV* の第 10 エクソン, pyrin の PRY-SPRY ドメイン中にあり, E148Q は *MEFV* の第 2 エクソンにある<sup>3)</sup>。その他の変異もほとんどは PRY-SPRY ドメイン中にある<sup>3)</sup>。ユダヤ系の民族では特に M694V の頻度が高く, アミロイドーシスを伴い, 発作も激しいものが多い<sup>4)</sup>。本邦では, M694I が多く認められ, E148Q とのヘテロ接合体も認められることが特徴となっている<sup>5)6)</sup>。

### B. ASC, cryopyrin, Ipaf の発見

1999 年に血球系の培養細胞や白血球のアポトーシスに伴って奇妙な点状の構造をつくる蛋白質として, caspase recruitment domain (CARD) をもつ apoptosis-

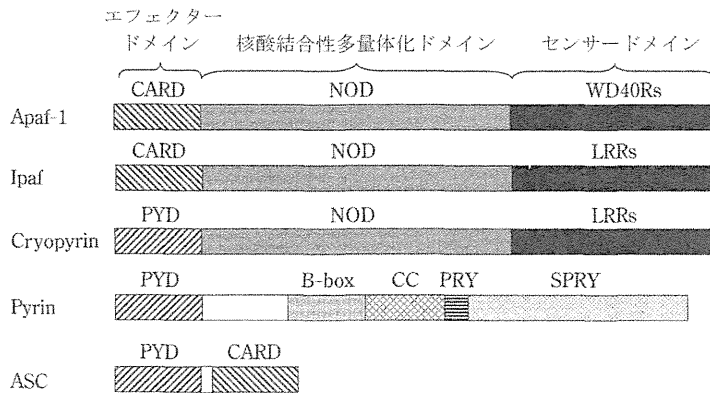
associated speck-like protein containing a CARD (ASC) が共著者の増本によって発見された<sup>7)</sup>。この蛋白質は N 末端側に PYD をもち, C 末端側に CARD をもつ (Fig. 2)。CARD はアポトーシスの過程で重要な蛋白分解酵素であるカスパーゼの N 末端側にも存在する。PYD は CARD, death domain (DD), death effector domain (DED) と同様に, 同種結合ドメインの一つである<sup>8)~13)</sup>。その後, PYD をもつ蛋白質が次々と発見され, 感染症や炎症などで重要な役割を果たすことが明確となってきた<sup>14)</sup>。

炎症において中心的な役割を果たしているシグナル伝達複合体を inflammasome と呼ぶが, inflammasome は cryopyrin や Ipaf を中心に構成される。cryopyrin および Ipaf は, アポトーシス誘導経路で重要な apoptotic protease activating factor (Apaf)-1 との相同性から発見され<sup>15)</sup>, どちらも Nod-like receptor (NLR) と呼ばれるよく似た基本骨格をもつ分子である (Fig. 2)。N 末端側にエフェクター領域としてそれぞれ PYD および CARD をもち, 両者とも中央にヌクレオチド結合性多量体化領域 (NOD), C 末端側にセンサー領域として leucine rich repeats (LRRs) をもつ。cryopyrin や Ipaf は NOD を介してそれぞれ多量体化し, エフェクター領域には ASC が結合し, センサー領域では細胞の老廃物である尿酸や病原体の構成成分を認識する。

アポトーシスのとき働く分解酵素をカスパーゼと呼ぶ。普段はプロドメインと呼ばれる領域が活性化を抑制しているが, プロドメインが切断されるとカスパーゼは活性化状態となる。

1999 年に Apaf-1 と相同の蛋白質として Nod1 が発見された<sup>16)17)</sup>。その後 Apaf-1/Nod1 相同分子として Nod2 が単離され<sup>18)</sup>, 炎症性腸疾患である Crohn 病の家系の疾患責任遺伝子 *IBD1* の産物が Nod2 であることが明らかになった<sup>19)20)</sup>。2002 年に Apaf-1/Nod1 との相同性検索から Pypaf1/NALP3 が発見された<sup>21)</sup>。





**Figure 2** Apaf-1 および inflammasome を構成する cryopyrin, Ipaf, ASC と pypaf1 の構造

NLR 蛋白質である Apaf-1, cryopyrin, Ipaf は N 末端側にエフェクタードメイン, 中央にヌクレオチド結合性多量体化ドメイン (NOD) をもつ。cryopyrin と Ipaf は C 末端側にリガンドを認識するセンサードメインである leucine rich repeats (LRRs) をもつ。Apaf-1 は C 末端側に WD40 リピート (WD40Rs) をもつ。cryopyrin の N 末端側の PYD は ASC の N 末端側の PYD と相互作用する。Ipaf の N 末端側の CARD は ASC の C 末端側の CARD と相互作用すると同時に, 直接 caspase-1 の CARD とも相互作用する。pypaf1 は N 末端側に PYD を持ち, ASC の N 末端側の PYD と相互作用する。

それらの発見と同時に, 自己炎症疾患である家族性寒冷自己炎症症候群 (FCAS)/Muckle-Wells syndrome (MWS)/慢性乳児神経皮膚関節症候群 (CINCA 症候群) の連鎖解析から, その責任遺伝子 *CIAS1* が同定され, その遺伝子産物である cryopyrin が Pypaf1/NALP3 と同一分子であることが判明した<sup>22)~25)</sup>。Pypaf1/NALP3 の報告の前年までに Ipaf をはじめ, 機能不明ながら Apaf-1 や Nod1 と相同の基本骨格をもつ NLR 蛋白質が次々と報告された<sup>26)27)</sup>。現在, ヒトにおいて 20 種類ほどが報告されている<sup>15)28)29)</sup>。

### C. 炎症性サイトカインである IL-1 $\beta$ 活性化の

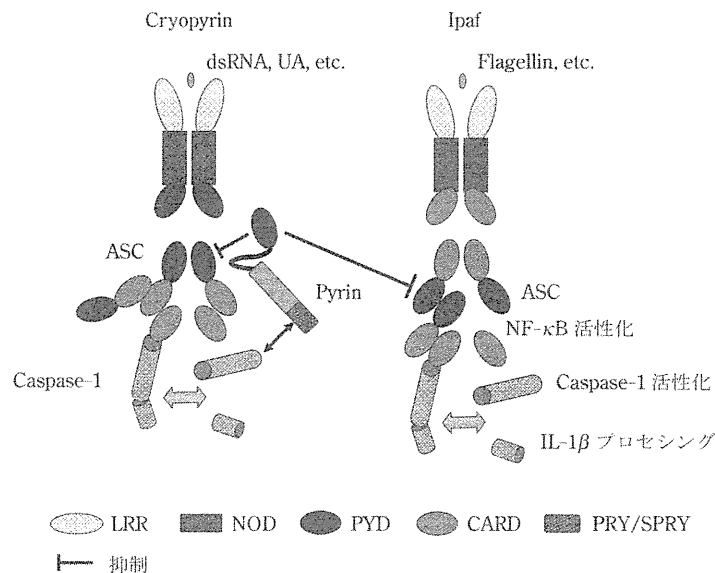
#### 舞台となる inflammasome

センサー領域である LRRs を介して, リガンドとして細菌・ウイルスの RNA や尿酸などプリン体を含む化合物等を cryopyrin が認識すると<sup>30)~33)</sup>, PYD を介して ASC と結合する (Fig. 3)<sup>21)34)</sup>。また, リガンドとして細菌の鞭毛蛋白質の構成成分である flagellin を Ipaf が認識すると, CARD を介して ASC と結合する (Fig. 3)。cryopyrin と Ipaf はそれぞれ ASC を足場にして多量体化し, inflammasome を形成する。ASC は CARD を介して caspase-1 と結合し<sup>35)36)</sup>, inflammasome の形成とともに caspase-1 同士を近接させ, 活性化させる。活性化した caspase-1 は pro-IL-1 $\beta$  からプロドメインを切断し (プロセッシング), 活性型の IL-1 $\beta$  が細胞外に遊離される (Fig. 3)<sup>35)~38)</sup>。

pypaf1 は PYD を介して ASC と相互作用し, inflammasome の活性化を調節している。caspase-1 を発現せず, IL-1 $\beta$  を分泌しない HEK293T 細胞では, ASC の多量体化によって NF- $\kappa$ B の活性化が認められた<sup>34)39)</sup>。ASC を含むこれらのシグナル伝達複合体は inflammasome と呼ばれ, 炎症において中心的な役割を果たしている<sup>36)</sup>。

### D. Pypaf1 による inflammasome の制御

FMF の責任遺伝子の産物である pypaf1 は, cryopyrin がリガンドを認識したときに PYD を介して ASC と競合的に結合することで, inflammasome を直接阻害し, またその下流の caspase-1 の活性に影響を与え, IL-1 $\beta$  のプロセッシングによる遊離を調節している (Fig. 3)<sup>34)</sup>。N 末端側に CARD をもつ Ipaf は, リガンドを認識すると CARD を介して ASC と結合し, cryopyrin と同様に NF- $\kappa$ B の活性化と IL-1 $\beta$  の分泌を促す (Fig. 3)<sup>36)</sup>。HEK293T の実験系では, Ipaf 単独では NF- $\kappa$ B の活性化は起こらず, ASC と共発現させることによるのみ NF- $\kappa$ B の活性化がみられた<sup>26)39)</sup>。この Ipaf による NF- $\kappa$ B の活性化も pypaf1 によって阻害される (Fig. 3)<sup>39)</sup>。また, cryopyrin も Ipaf もヒト単球系の白血球細胞株である THP-1 細胞に発現させ, 強制的に近接させると ASC との結合がみられると同時に IL-1 $\beta$  の遊離が確認できた<sup>34)</sup>。これらの結果は, pypaf1 が inflammasome



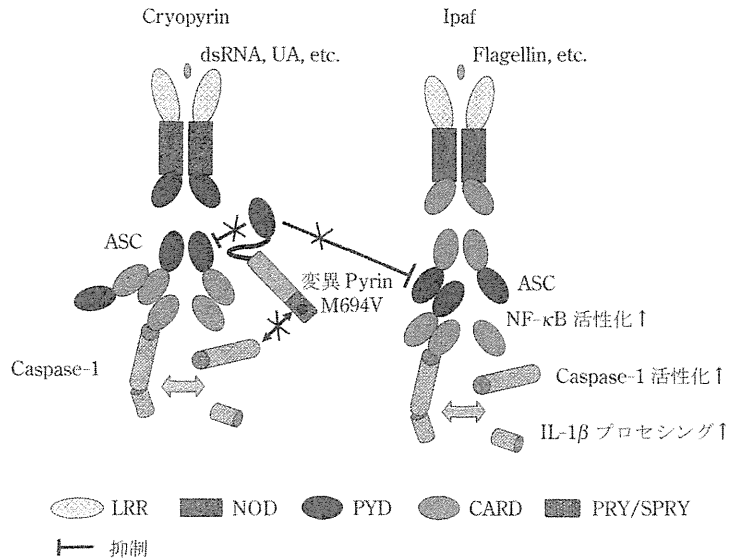
**Figure 3** Inflammasome による NF- $\kappa$ B, caspase-1 (IL-1 $\beta$ 変換酵素: ICE) 活性化と pyrin による調節  
cryopyrin と Ipaf は細胞の老廃物である尿酸や病原体構成成分を認識して inflammasome を形成し、NF- $\kappa$ B の活性化と caspase-1 の活性化に関わっている。cryopyrin が細菌・ウイルスの RNA や尿酸などを、Ipaf が flagellin などを LRRs で認識すると、ASC を足場に NOD を介して多量体化する。ASC は caspase-1 を近接させ活性化し、pro-IL-1 $\beta$  からプロドメインを切り離し IL-1 $\beta$  に成熟させる (プロセッシング)。NF- $\kappa$ B の活性化も同時に惹き起こす。pyrin は PYD を介して ASC と相互作用し、さらに caspase-1 と相互作用することで、inflammasome の調節をしている。

を負に調節することで、cryopyrin や Ipaf が細胞にとって危険なリガンドを察知した際に誘導される急性炎症反応が、遷延することによって惹き起こされる過剰な組織破壊を回避することを示している。

**E. Pyrin の変異による inflammasome 活性化の遷延**

FMF の原因となる pyrin の変異は、上述の inflammasome の活性化を調節する作用に障害をもたらす (Fig. 4)<sup>37)</sup>。HEK293T 細胞の実験系では、cryopyrin と ASC の相互作用による NF- $\kappa$ B の活性化も、Ipaf と ASC の相互作用による NF- $\kappa$ B の活性化も、pyrin を共発現させることで阻害された<sup>34)39)</sup>。この実験系では、FMF で代表的な M694V の変異 pyrin を共発現させても NF- $\kappa$ B の阻害効果が得られた。また、M694V の変異 pyrin と ASC との相互作用も同様に認められた (増本ら未発表)。しかし、いずれもその差は小さく、誤差範囲と考えられた。THP-1 細胞を使った実験では pyrin の PRY-SPRY ドメインが直接 caspase-1 に結合すると報告され、M694V を含む pyrin の変異では、その結合の程度は

わずかに弱く、遊離される IL-1 $\beta$  の濃度もわずかながら高いという差異が認められた (Fig. 4)<sup>40)</sup>。いずれも小さな差異で解釈が分かれる結果となったが、共通して言えることは、FMF の原因となる pyrin の変異体は機能欠失ではないということである。したがって、これまで報告されている種々の変異による表現型は、前述の inflammasome 活性化調節の程度の差異と捉えることができる。しかしながら、その結果は鋭敏で、この pyrin 変異によるわずかな inflammasome 活性化調節の程度の差異が、発熱を伴い、急性期反応蛋白の血清アミロイド A を持続的に高値にし、組織へのアミロイド沈着を助長する phenotype I から、変異 pyrin をもつが臨床的症状に乏しい phenotype III までの大きな違いを導き出すものと考えられる<sup>41)</sup> (phenotype については後述)。第 2 エクソンを欠失させた変異体は、HEK293T 細胞での発現が悪く実験に供することができなかった<sup>34)39)</sup>。ゆえに、第 2 エクソンは pyrin の安定性に寄与している可能性がある。第 2 エクソンに E148Q のような



**Figure 4** 家族性地中海熱の原因となる pyrin の疾患特異的変異による inflammasome の調節障害  
cryopyrin と Ipaf は inflammasome を形成して、NF-κB と caspase-1 を活性化し炎症反応の誘導に関わっている。この経路は pyrin によって制御されている。pyrin に疾患特異的変異(ここでは M694V)があると、inflammasome を十分に調節することができない。このため、一旦誘導された NF-κB や caspase-1 の活性化が抑制されず、炎症が遷延する。

変異がある場合、一方のアレルの第 10 エクソンの変異だけで FMF の phenotype が出る可能性があることを示唆している。

### III. 家族性地中海熱の臨床像

#### A. 臨床症状

FMF の臨床的特徴は、周期的に繰り返す発熱、漿膜炎症状としての腹膜炎・胸膜炎・関節炎からくる腹痛・胸痛・関節痛(関節の発赤・熱感・腫脹)である。常染色体劣性遺伝を呈する。本邦においては 1976 年に初めて症例報告されたが<sup>42)</sup>、MEFV 遺伝子の変異として正確に記載されたのは 2002 年の Shinozaki ら、および Tomiyama らが最初である<sup>43)44)</sup>。以後、地中海沿岸地域を起源とする民族に特徴的と考えられていたこの疾患が本邦でも注目されるようになり、遺伝子解析を含めた症例の集積が進んでいる。

#### 1. 発症時期

発症年齢は 10 歳以下が 60～70%、20 歳以下まで含めると 90%に達する。成人発症例もあり、本邦でも 53 歳で発症した例が報告されている<sup>45)</sup>。我々は、

本邦では 5 歳以下の発症例が比較的少なく、成人発症例が比較的多いと考えている。

#### 2. 発熱

発熱はほぼ必発であり、38℃以上の発熱が急速に出現し、半日から 3 日間持続することが多い。特に投薬をしなくても自然に解熱する。しかし、発作時の全身状態はしばしば悪化し、臥床を余儀なくされることも少なくない。発熱間欠期は無症状であり、発熱発作の間隔は 2～6 週間が多く、1 ヶ月毎の発熱が典型的である。運動、心理的なストレス、感染、生理、手術などが発作の引き金になることがある。炎症を繰り返すものの発熱が軽度で発見が遅れる例もみられる。

#### 3. 腹膜炎

腹膜炎による激しい腹痛は大多数の患者に認められ、1～3 日程度持続し、自然に寛解する。腹部 X 線写真にてニボー所見を認めることもある<sup>46)</sup>。時に急性腹症との鑑別が困難となり、虫垂切除や胆嚢切除を受けた患者も存在する。

#### 4. 胸膜炎

胸膜炎による胸痛は 20%の患者に見られ、呼吸が

浅くなったり胸水貯留を認めたりすることもある。

## 5. 関節炎

関節炎または関節痛の頻度は85%と多いが、人種により異なっていると考えられる。下肢の大関節(股関節や膝関節)の単関節炎で発症することが多い。多くは非破壊性であるが、時に慢性破壊性関節炎を生じることがあると言われている。本邦においては、関節症状の合併は比較的少ないと思われる。

## 6. その他

漿膜炎の症状としては上記の他に心膜炎や精巣漿膜炎がある。丹毒様紅斑は関節痛に伴うことが多い。下腿や大腿に労作時の筋痛を認めることがある。脾腫も時に認められるが後述のアミロイドーシスとは関連がない。辜丸炎、中枢神経症状および後述の血管炎などを伴った例も報告されている<sup>47)48)</sup>。

## B. 合併症

### 1. 二次性アミロイドーシス(反応性AAアミロイドーシス)

本症の予後を最も左右するのがアミロイドーシスの合併の有無である。沈着アミロイドはアミロイドAであり、血清アミロイドAに由来する。標的臓器としては腎臓が最も多く、心臓や肝臓への沈着は軽度である。蛋白尿を認める割合は、後述の治療薬としてのコルヒチンを投与しない成人を4~11年間観察すると30%に達し、治療した例ではわずか0.4%にすぎない<sup>49)</sup>。腎アミロイドーシスでは蛋白尿が出現してから7~8年で慢性腎不全に至る。コルヒチンを使用する前は人種差があるもののアミロイドーシスの合併の割合は非常に高かったが、コルヒチンが使用されるようになってからは1~2%に低下した<sup>50)</sup>。

典型的なFMFの症状を呈さずにアミロイドーシスで発症する例がごく稀にあり、phenotype IIと呼ばれている。それに対して典型的なFMFの症状を経てアミロイドーシスを合併するものをphenotype Iと呼び、多くの場合は後者の様式で発症する。さらに、*MEFV* 遺伝子の両方のアレルに変異をもつが、臨床的に無症状であるものをphenotype IIIと呼んでいる。

本邦におけるアミロイドーシス合併例の論文報告は1例あるが<sup>44)</sup>、小児期に発症し成人後にアミロイドーシスを合併したFMFの2症例が2007年に本邦の学会で報告された(第43回中部日本小児科学会、第39回日本小児感染症学会)。

## 2. 血管炎

FMFに血管性紫斑病(Henoch Shönlein purpura)<sup>51)</sup>、結節性多発動脈炎(polyarteritis nodosa)<sup>52)53)</sup>などの合併がある。特に、小児の血管性紫斑病では*MEFV* 遺伝子の変異が高頻度であると報告されている<sup>54)</sup>。また、FMFとBehçet病との合併あるいは関連の報告が多数ある。Behçet病患者では*MEFV* 遺伝子異常の保有率が高い<sup>55)</sup>、FMF患者におけるBehçet病の有病率が高いなどの報告がある<sup>56)</sup>。FMFとBehçet病はともにコルヒチンが有効であり、このことから病態の関連が示唆される。

## C. 検査所見

FMFは炎症性疾患であるため、発作時には白血球数の増多、血沈の亢進、CRPの上昇(10mg/dl以上になる)、血清アミロイドAの上昇が認められるが、発作間欠期には正常値になることが多い。発作時の腹部CTで漿膜炎が画像的に検出されることがある。症状の程度と検査値の間に必ずしも有意な相関関係がみられるわけではない。FMFに特異的な検査所見はない。

## D. 診断

月に1回くらいの発熱発作を繰り返し、発熱に伴って激しい腹痛あるいは胸痛を訴え、3日程度で自然に解熱してしまうという症状が典型的である。すなわち、繰り返す発熱と漿膜炎症状、およびその発作が数日で自然に消失するという特徴的な症状から本症を疑う。発熱時の炎症反応は陽性となり、発熱間欠期には正常化するという血液検査所見が得られればより強く疑う。非典型例としては、phenotype IIのように腎アミロイドーシスで発症する症例や発熱以外の症状がない症例などがあり、特異的な検査所見がないことから、確定診断のために遺伝子検査を施行する。本症はアミロイドーシスを合併すると予後は不良であるが、コルヒチンにより多くの症例で発作は抑制され、ほとんどの症例でアミロイドーシスを予防できるため、遺伝子診断は重要である。

## E. 診断的遺伝子解析

FMFは常染色体劣性遺伝を呈し、その責任遺伝子はpyrinをコードする*MEFV*である。患者は変異型*MEFV*のホモ接合体もしくは複合ヘテロ接合体(compound heterozygote)となる。ただし、臨床的にFMFと診断された例でも*MEFV* 遺伝子の変異が見つかからない例や、優性遺伝のようにみえる遺伝形式を呈する例も報告されている。

*MEFV* 遺伝子は 781 個のアミノ酸から構成され、10 のエクソンをもつ。FMF においては今まで 50 種類以上の *MEFV* 遺伝子変異が報告されているが、前述のように 5 つの major mutation があり、そのうち M694V, M680I, M694I, V726A の 4 つはエクソン 10 に存在し、E148Q はエクソン 2 に存在する (Fig. 1)<sup>3)</sup>。FMF と診断された患者のうち、これら 5 つのいずれかの変異をもつものが 74% に達し、その他の変異は 1% に満たない<sup>3)</sup>。エクソン 10 は pyrin の SPRY ドメインに相当するため、この部位の変異は pro-caspase-1 との相互作用に支障を来し、pyrin による caspase-1 に対する抑制効果が減弱する<sup>40)</sup>。

アミロイドーシス発症の危険因子として *MEFV* 遺伝子異常が関連しており、特にエクソン 10 内の M694V を有する患者はアミロイドーシスの合併が多い<sup>40)</sup>。さらに M694V を認める患者は早期に発症し、漿膜炎の発作が高頻度に起こり、コルヒチン治療の抵抗例が多いと言われている<sup>57)</sup>。これまでの報告によると、本邦では M694I を有する患者が主で M694V は認められていない。

一方、エクソン 2 内の E148Q については疾患関連変異なのか遺伝子多型 (polymorphism) なのか議論のあるところである。健康人における E148Q 変異アレルの頻度は多く、とりわけ日本人には 16~23% に認められるという報告がある<sup>58)59)</sup>。当科の調査でも E148Q は健康日本人で 24% に認められ、これのみで病因となる変異とは考えにくいと思われた。しかしながら、当科で解析した FMF 患者において、E148Q が 78% に認められた。斎藤らの報告でも、本邦における FMF 患者 17 家系 22 例中、ほとんどが M694I のホモ接合体か M694I/E148Q の複合ヘテロ接合体患者であった<sup>60)</sup>。M694I/E148Q が多いことが本邦における特徴である。以上のことから E148Q は M694I などとヘテロ接合体になるときに発症に関与する機能的な多型と考えられる。興味深いことに、これまでに日本では約 90 例の FMF 患者が報告されているが、その *MEFV* 遺伝子変異の 10% に E148Q に加え、同一アレルに L110P 変異が認められている。

#### IV. 治療

##### A. コルヒチン

FMF に対しては二重盲検試験によりコルヒチンの効果は証明されており<sup>49)61)</sup>、診断的治療にも用い

られることから、コルヒチンが特効薬と考えられる。0.02~0.03mg/kg/日 (最大 2mg/日) を分 1~2 で投与し、成人では通常 1~2mg/日を分 1~2 で投与すると言われているが、成人に対して 0.5mg/日の投与量でも十分に反応する場合がある。コルヒチン投与例では約 2/3 の症例で発作が完全に消失し、約 1/3 の症例で発作の頻度が減少するが、5%以下の症例ではコルヒチンが無効である<sup>57)</sup>。コルヒチン投与により発作頻度が改善しない症例においてもアミロイドーシスへの移行率は減少することが知られており、既に腎アミロイドーシスを発症している患者に投与した場合でも進行を抑制することが期待できる<sup>49)</sup>。

コルヒチンの作用機序は正確には分かっていないが、細胞内の微小管 (microtubules) に作用し、顆粒球の細胞内浸潤やメディエーターの放出を抑制しているという報告がある<sup>62)</sup>。コルヒチンは肝臓においてチトクローム P450 3A4 により代謝されるため、マクロライドやシクロスポリンに相互作用を及ぼす可能性があり、また、グレープフルーツの摂取がコルヒチン代謝に影響を与えて通常量でも中毒を誘発する可能性がある<sup>63)</sup>。副作用としては胃腸障害の頻度が多く用量依存性に発現し、腹痛、下痢、脂肪便、乳糖不耐症などの症状を呈する。末梢神経障害から来る神経筋障害も起こりうる。骨髄への影響から再生不良性貧血、汎血球減少、好中球減少、血小板減少などが急性期の副作用として報告されているが稀である。皮膚症状として蕁麻疹、紫斑、紅斑、浮腫などが稀に見られる。成長障害を起こすことは考えにくく、むしろコルヒチンにより治療した方が身長・体重の増加が良好となる。我々も胃腸症状と蕁麻疹の副作用を経験しているが、コルヒチンの減量によってその副反応は改善している。コルヒチンの無効例に対して、IL-1 受容体拮抗薬である anakinra ならびに抗 TNF- $\alpha$  薬の infliximab や etanercept の有効例が報告されている<sup>40)64)65)</sup>。

##### B. 妊娠時のコルヒチン投与

FMF による不妊およびコルヒチンによる胎児への影響が懸念される。FMF は地中海沿岸に多いため、この点においては詳細な検討がなされている<sup>66)67)</sup>。FMF の不妊の原因としては、繰り返す腹膜炎による腹膜の癒着、卵巣へのアミロイドの沈着による卵巣機能の低下がその原因ではないかと考えられてきた。コルヒチン投与はこれらを軽減し、不妊の合併が減少することが判明している。

コルヒチンの妊婦への投与については、コルヒチンが microtubules の微細構造を変化させることによって異数性を誘導する可能性が考えられ、受精前から妊娠3ヵ月までは休薬すべきであると言われていた。しかしその後、妊娠初期においてもコルヒチン内服を継続した解析結果では、染色体や胎児への影響はないと判断された。以上の所見から最近では、妊娠時においてもコルヒチンの持続的な内服が推奨されている。

#### V. おわりに

これまでに日本国内で約90例のFMF患者症例が報告されており、FMFは本邦でも稀な疾患ではないといえる。周期性の発熱発作や漿膜炎を呈する患者を診察する際には、鑑別に入れていく必要がある。本症は、発作初期では感染症との鑑別が最も重要である。炎症の持続・反復によって障害が生じてくるため、急激に重篤な症状を呈することはない。そのため、性急な判断よりも確実な診断をすることが大切である。注意深い長期的な観察、特徴的な臨床所見、血液検査、さらには遺伝子解析およびコルヒチンに対する反応によって、確定診断ができると思われる。また、多彩な症状によって色々な診療科を訪れるため、各分野の医師の協力も必要である。適切な治療の有無によって患者のQOLや予後が大きく変わることを念頭に置いて診療にあたる必要がある。

#### 文 献

- 1) Pras E, et al. Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. *N Engl J Med* 1992; 326: 1509-13.
- 2) The International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 1997; 90: 797-807.
- 3) Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 473-83.
- 4) Gershoni-Baruch R, et al. The contribution of genotypes at the MEFV and SAA1 loci to amyloidosis and disease severity in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1149-55.
- 5) Komatsu M, et al. Familial mediterranean fever mediated with an herbal medicine in Japan. *Pediatr Int* 2004; 46: 81-4.
- 6) Nakamura A, et al. A Japanese patient with familial Mediterranean fever associated with compound heterozygosity for pyrin variant E148Q/M694I. *Intern Med* 2005; 44: 261-5.
- 7) Masumoto J, et al. ASC, a novel 22-kDa protein, aggregates during apoptosis of human promyelocytic leukemia HL-60 cells. *J Biol Chem* 1999; 274: 33835-8.
- 8) Bertin J, et al. The PYRIN domain: a novel motif found in apoptosis and inflammation proteins. *Cell Death Differ* 2000; 7: 1273-4.
- 9) Masumoto J, et al. Pyrin N-terminal homology domain and caspase recruitment domain-dependent oligomerization of ASC. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 280: 652-5.
- 10) Martinon F, et al. The pyrin domain: a possible member of the death domain-fold family implicated in apoptosis and inflammation. *Curr Biol* 2001; 11: R118-20.
- 11) Pawlowski K, et al. PAAD—a new protein domain associated with apoptosis, cancer and autoimmune diseases. *Trends Biochem Sci* 2001; 26: 85-7.
- 12) Staub E, et al. The DAPIN family: a novel domain links apoptotic and interferon response proteins. *Trends Biochem Sci* 2001; 26: 83-5.
- 13) Fairbrother WJ, et al. The PYRIN domain: a member of the death domain-fold superfamily. *Protein Sci* 2001; 10: 1911-8.
- 14) Inohara N, et al. NOD-LRR proteins: role in host-microbial interactions and inflammatory disease. *Annu Rev Biochem* 2005; 74: 355-83.
- 15) Inohara N, et al. NODs: intracellular proteins involved in inflammation and apoptosis. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 371-82.
- 16) Inohara N, et al. Nod1, an Apaf-1-like activator of caspase-9 and nuclear factor- $\kappa$ B. *J Biol Chem* 1999; 274: 14560-7.
- 17) Bertin J, et al. Human CARD4 protein is a novel CED-4/Apaf-1 cell death family member that activates NF- $\kappa$ B. *J Biol Chem* 1999; 274: 12955-8.
- 18) Ogura Y, et al. Nod2, a Nod1/Apaf-1 family member that is restricted to monocytes and activates NF- $\kappa$ B. *J Biol Chem* 2001; 276: 4812-8.
- 19) Ogura Y, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*

- 2001; 411: 603-6.
- 20) Hugot JP, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 599-603.
- 21) Manji GA, et al. PYPAF1, a PYRIN-containing Apaf1-like protein that assembles with ASC and regulates activation of NF- $\kappa$ B. *J Biol Chem* 2002; 277: 11570-5.
- 22) Hoffman HM, et al. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet* 2001; 29: 301-5.
- 23) Dode C, et al. New mutations of CIAS1 that are responsible for Muckle-Wells syndrome and familial cold urticaria: a novel mutation underlies both syndromes. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 1498-506
- 24) Hoffman HM, et al. Fine structure mapping of CIAS1: identification of an ancestral haplotype and a common FCAS mutation, L353P. *Hum Genet* 2003; 112: 209-16.
- 25) Feldmann J, et al. Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 198-203.
- 26) Poyet JL, et al. Identification of Ipaf, a human caspase-1-activating protein related to Apaf-1. *J Biol Chem* 2001; 276: 28309-13.
- 27) Geddes BJ, et al. Human CARD12 is a novel CED4/Apaf-1 family member that induces apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 284: 77-82.
- 28) Tschopp J, et al. NALPs: a novel protein family involved in inflammation. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003; 4: 95-104.
- 29) Grenier JM, et al. Functional screening of five PYPAF family members identifies PYPAF5 as a novel regulator of NF- $\kappa$ B and caspase-1. *FEBS Lett* 2002; 530: 73-8.
- 30) Mariathasan S, et al. Cryopyrin activates the inflammasome in response to toxins and ATP. *Nature* 2006; 440: 228-32.
- 31) Kanneganti TD, et al. Bacterial RNA and small antiviral compounds activate caspase-1 through cryopyrin/Nalp3. *Nature* 2006; 440: 233-6.
- 32) Martinon F, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006; 440: 237-41.
- 33) Kanneganti TD, et al. Critical role for Cryopyrin/Nalp3 in activation of caspase-1 in response to viral infection and double-stranded RNA. *J Biol Chem* 2006; 281: 36560-8.
- 34) Dowds TA, et al. Regulation of cryopyrin/Pypaf1 signaling by pyrin, the familial Mediterranean fever gene product. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 302: 575-80.
- 35) Srinivasula SM, et al. The PYRIN-CARD protein ASC is an activating adaptor for caspase-1. *J Biol Chem* 2002; 277: 21119-22.
- 36) Martinon F, et al. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL- $\beta$ . *Mol Cell* 2002; 10: 417-26.
- 37) Dowds TA, et al. Cryopyrin induced IL-1 $\beta$  secretion in monocytic cells: Enhanced activity of disease-associated mutants and requirement for ASC. *J Biol Chem* 2004; 279: 21924-8.
- 38) Agostini L, et al. NALP3 forms an IL-1 $\beta$ -Processing Inflammasome with Increased Activity in Muckle-Wells Autoinflammatory Disorder. *Immunity* 2004; 20: 319-25.
- 39) Masumoto J, et al. ASC is an activating adaptor for NF- $\kappa$ B and caspase-8-dependent apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 303: 69-73.
- 40) Chae JJ, et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 $\beta$  production. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 9982-7.
- 41) Sohar E, et al. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967; 43: 227-53.
- 42) Hayashi A, et al. Letter: Periodic fever suppressed by reserpine. *Lancet* 1976; 1: 592.
- 43) Shinozaki K, et al. Familial Mediterranean fever in 2 Japanese families. *J Rheumatol* 2002; 29: 1324-5.
- 44) Tomiyama N, et al. End-stage renal disease associated with familial Mediterranean fever. *Intern Med* 2002; 41: 221-4.
- 45) Yamane T, et al. A Japanese case of familial Mediterranean fever with onset in the fifties. *Intern Med* 2006; 45: 515-7.

- 46) 矢崎正英. 家族性地中海熱. 信州医学雑誌 2007; 55: 173-80.
- 47) Finsterer, J, et al. Cranial nerve lesions and abnormal visually evoked potentials associated with the M694V mutation in familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 2002; 21: 317-21.
- 48) Ozkaya O, et al. Cerebral vasculitis in a child with Henoch-Schonlein purpura and familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1729-32.
- 49) Zemer, D, et al. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1986; 314: 1001-5.
- 50) El-Shanti H, et al. Familial mediterranean fever in Arabs. *Lancet* 2006; 367: 1016-24.
- 51) Flatau E, et al. Schonlein-Henoch syndrome in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 42-7.
- 52) Bakkaloglu SA, et al. Polyarteritis nodosa in a case of familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol* (Berlin, Germany) 2004; 19: 536-8.
- 53) Glikson M, et al. Polyarteritis nodosa and familial Mediterranean fever: a report of 2 cases and review of the literature. *J Rheumatol* 1989; 16: 536-9.
- 54) Gershoni-Baruch, R, et al. Prevalence and significance of mutations in the familial Mediterranean fever gene in Henoch-Schonlein purpura. *J Pediatr* 2003; 143: 658-61.
- 55) Touitou I, et al. MEFV mutations in Behcet's disease. *Hum Mutat* 2000; 16: 271-2.
- 56) Schwartz T, et al. Behcet's disease in Familial Mediterranean fever: characterization of the association between the two diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29: 286-95.
- 57) Tunca M, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine* 2005; 84: 1-11.
- 58) Komatsu M, et al. Familial mediterranean fever medicated with an herbal medicine in Japan. *Pediatr Int* 2004; 46, 81-4.
- 59) Sugiura T, et al. Familial Mediterranean fever in three Japanese patients, and a comparison of the frequency of MEFV gene mutations in Japanese and Mediterranean populations. *Mod Rheumatol* 2008; 18: 57-9.
- 60) 斎藤 潤, 他. 家族性地中海熱: MEFV 遺伝子異常と治療法の実際. *日本臨床免疫学会雑誌* 2007; 30: 78-85.
- 61) Zemer D, et al. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial mediterranean fever. *N Engl J Med* 1974; 291: 932-4.
- 62) Ben-Chetrit E, et al. Colchicine: 1998 update. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 28: 48-59.
- 63) Goldbart A, et al. Near fatal acute colchicine intoxication in a child. A case report. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 895-7.
- 64) Metyas S, et al. Infliximab Treatment of Familial Mediterranean Fever and Its Effect on Secondary AA Amyloidosis. *J Clin Rheumatol* 2004; 10: 134-7.
- 65) Seyahi, E, et al. Treatment options in colchicine resistant familial Mediterranean fever patients: thalidomide and etanercept as adjunctive agents. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: s99-103.
- 66) Ben-Chetrit E, et al. Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 916-9.
- 67) Kallinich T, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics* 2007; 119: 474-83.



## 自己炎症疾患

山崎和子<sup>\*1</sup> (やまざきかずこ)上松一永<sup>\*2</sup> (あげまつかずなが)<sup>\*1</sup>信州大学医学研究科感染防御学<sup>\*2</sup>信州大学医学部小児科

## 要旨

免疫疾患の主なものとして、免疫不全症、アレルギー、自己免疫疾患があるが、最近炎症を主病態とする疾患群が自己炎症疾患 (auto-inflammatory disease) として確立されてきた。自己炎症疾患は、炎症が持続あるいは反復する多種多様な疾患群で、感染症、悪性腫瘍、自己免疫疾患などは除外される。自己炎症疾患は疾患ごとに発症年齢、発熱のパターン、随伴症状など特徴的な臨床所見を呈するため診断は比較的容易であり、検査所見や遺伝子解析によって確定診断が可能なが多い。原因不明で持続あるいは反復する発熱を呈する場合は、本疾患を念頭に置いて鑑別診断を行う必要がある。

Key words : 家族性地中海熱, 高IgD症候群, TRAPS, CAPS, Blau/EOS

## はじめに

自己炎症疾患は炎症を制御する分子群の異常によって生じ、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ など炎症性サイトカインの産生調節に異常をきたす。近年、炎症を制御するシグナル経路の分子群が自己炎症疾患の責任遺伝子として同定され、本症の病態の解明が進んだ。抗原をT細胞受容体やB細胞受容体が認識すると細胞内シグナル伝達が惹起されるが、この中でNF- $\kappa$ B経路が重要な役割を担っている。NF- $\kappa$ B経路は、TNFによるTNF受容体刺激においても活性化され、炎症の経路としても重要である。病原微生物の構成成分は自然免疫系を活性化させ、その病原微生物を排除しようとするが、同時にこの炎症にかかわるNF- $\kappa$ B経路も活性化される。病原微生物の構成成分の受容体としてToll-like receptors (TLRs)がよく知られているが、TLRs刺激によってもNF- $\kappa$ B経路が活性化される(図1)。

TLRsの多くが細胞表面の受容体であるのに対して、最近、その病原微生物の構成成分などを認識する細胞内受容体、細胞内センサーの存在が明らかになってきた。ヌクレオチド結合性多量体化領域(NOD)をもつファミリーに属す

る分子群が関与しており、NOD2分子はNF- $\kappa$ B経路を制御している(図1)。さらに、inflammasomeとよばれるこれらの分子群の集合体が、NF- $\kappa$ B経路とは別にIL-1 $\beta$ /IL-18などの炎症性サイトカインの産生にかかわることが判明した(図1)。自己炎症疾患はこの細胞内センサーの異常によって発症することが多く、本稿ではその遺伝子変異と治療を中心に概説する(表)。

## I 家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever : FMF)

月に1回半日から3日間持続する発熱発作を繰り返す。発熱時に漿膜炎による激しい腹痛や胸痛を伴う。まれに関節炎を伴発することもある。発熱時にCRP、血清アミロイドAなどが著明に上昇し、発熱間欠期には正常化する。

責任遺伝子MEFVは16番染色体(16p13)に位置し、遺伝子産物はpyrinと命名されている<sup>1)2)</sup>。pyrinはIL-1 $\beta$ の産生を抑制するので、pyrin異常によってその抑制効果が妨げられる。常染色体劣性遺伝を呈するが、MEFV遺伝子変異がない例や、優性遺伝様の症例も報告されている。MEFV遺伝子は781個のアミノ

連絡先: <sup>\*1</sup>〒390-8621 長野県松本市旭3-1-1

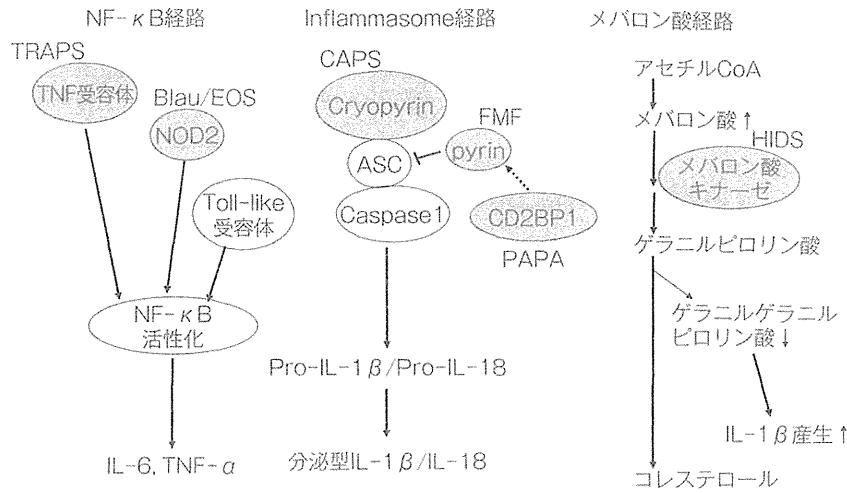


図1 自己炎症疾患にかかわる炎症経路

FMF : familial Mediterranean fever (家族性地中海熱), CAPS : cryopyrin-associated periodic syndrome (クライオパイリン関連周期性症候群), TRAPS : TNF receptor-associated periodic syndrome (TNF 受容体関連周期性症候群), HIDS : hyper-IgD and periodic fever syndrome (高 IgD 症候群), Blau/EOS : Blau syndrome/early-onset sarcoidosis (Blau 症候群/若年性サルコイドーシス), PAPA : pyogenic sterile arthritis, pyoderma-gangrenosum and acne syndrome (PAPA 症候群)

酸より構成される。5つの major mutation があり、そのうち M694V, M680I, M694I, V726A の4つはエクソン10に存在し、E148Q はエクソン2に存在する<sup>3)</sup>。M694V の変異はユダヤ系の民族に多く、アミロイドーシスを伴い発作も激しいものが多いが、本邦では見出されていない。本邦においては M694I が多く、E148Q とのヘテロ接合体が認められることが特徴となっている。E148Q 変異は健常日本人の23%に認められ、E148Q は M694I などとヘテロ接合体になるときに発症に関与する機能的な多型と考えられる。

治療は発作抑制と2次性アミロイドーシスの予防の目的でコルヒチンを使用する。副腎皮質ステロイド薬は無効である。一般的に0.02~0.03 mg/kg/日(最大2 mg/日)を分2で投与するが、本邦では成人でも0.5 mg/日で十分な効果が見られる。副作用は腹痛、下痢などの胃腸障害の頻度が多く用量依存性に発現する。コ

ルヒチンの無効例に対して、IL-1 受容体拮抗薬である anakinra ならびに抗 TNF- $\alpha$  薬の infliximab や etanercept の有効例が報告されている。

## II 高IgD症候群 (hyper-IgD and periodic fever syndrome : HIDS)

乳児期から発熱を周期的に繰り返し、随伴症状として、発疹、関節炎、消化器症状(腹痛、下痢、嘔吐)、リンパ節腫脹などを伴う疾患である。有熱期に白血球増多、CRP 上昇、血沈亢進、尿中メバロン酸排泄増加がみられる。血清 IgD は上昇することが多いが、正常範囲内の症例もあるので注意が必要である。

責任遺伝子はメバロン酸キナーゼをコードする *MVK* で常染色体劣性遺伝を呈する<sup>4)</sup>。HIDS ではメバロン酸キナーゼ酵素活性が正常の10%以下に低下している。メバロン酸キナーゼ

表 自己炎症疾患の特徴

疾患名	FMF	HID	TRAPS	CAPS	Blau/EOS	PAPA	PFAPA
遺伝形式	常染色体劣性	常染色体劣性	常染色体優性	常染色体優性	常染色体優性	常染色体優性	不明
発症年齢	5~20歳	<1歳	2週~53歳	<1歳	6カ月~12歳		3~5歳
発熱期間	半日~3日	4~6日	数日~数週間	不定	半数例で発熱		2~8日
発熱間隔	1カ月	4~6週	2カ月~数カ月				2~4週
随伴症状	漿膜炎 腹膜炎 胸膜炎 関節炎	頸部リンパ節腫脹 腹部症状(下痢) 皮疹 関節炎	腹部症状 (嘔気, 腹痛) 結膜炎, 筋痛 皮疹, 関節痛	蕁麻疹 結膜炎 感音性難聴 関節症状 中枢神経症状	ぶどう膜炎 関節炎 皮疹	関節炎 膿皮症 アクネ	咽頭, 扁桃炎 リンパ節炎 アフタ性口内炎
検査所見	発作時 CRP 陽性	血清 IgD 正常~高値 CRP 陽性 尿中メバロン酸増加 メバロン酸キナーゼ 活性低下	発作時 白血球増多 CRP 陽性 可溶性 TNFR タイプ1 軽度低 下することあり	持続的に CRP 高値	MMP3 陽性 CRP 陽性は 約半数 検査所見異常を 認めない例あり		発作時 CRP 陽性 血清 IgD 軽度 上昇(20~40%)
責任 遺伝子	MEFV	MVK	TNFRSF1A	CIAS1/NALP3 NALP12	NOD2/CARD15	CD2BP1	不明
責任 蛋白	pyrin	mevalonate kinase	TNF 受容体 Type 1	cryopyrin	NOD2/CARD15	CD2 binding protein 1	
治療	コルヒチン	ステロイド スタチン	ステロイド etanercept anakinra	anakinra	ステロイド infliximab	etanercept infliximab	ステロイド H <sub>2</sub> ブロッカー 扁桃摘出

酵素活性が完全欠損すると神経症状を伴うメバロン酸尿症になる。メバロン酸キナーゼ活性低下によるメバロン酸の蓄積と、その代謝産物であるゲラニルゲラニルピロリン酸の低下が炎症に影響を与えていると考えられる。

メバロン酸の上流にある 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル CoA (HMG-CoA) をメバロン酸に変換する HMG-CoA 還元酵素の阻害薬(スタチン)が治療に有効である。副腎皮質ステロイド薬も効果があり、両者の併用療法が行われる。

### III TNF 受容体関連周期性症候群 (TNF-receptor-associated periodic syndrome : TRAPS)

1週間以上持続する発熱を反復し、随伴症状として嘔気を伴う広範な腹痛、結膜炎、筋肉痛、発疹、関節痛、胸痛などがみられる。発作時には CRP の著明高値を認め、発作間歇期には正常化する。1982年にアイルランドの家系で優性遺伝形式をとる familial Hibernian fever として最初に報告され<sup>5)</sup>、その後1999年に TNF 受容体タイプ1をコードしている *TNFRSF1A* の変異が同定された<sup>6)</sup>。*TNFRSF1A* は12番染色体(12p13)上に位置している。TNF 受容体

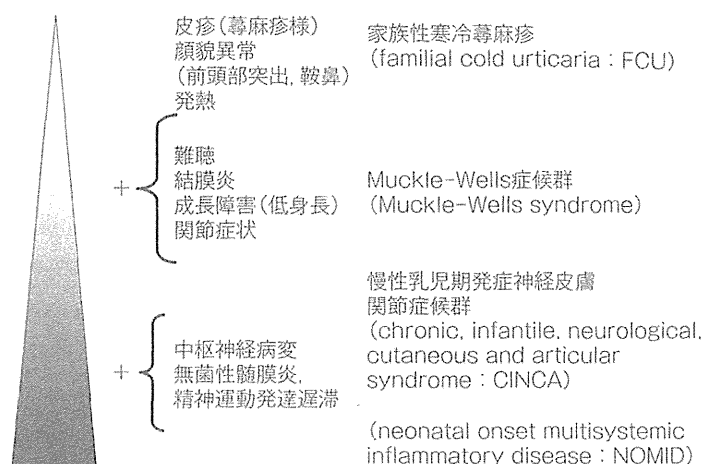


図2 クライオパイリン関連周期性症候群 (CAPS)

タイプ1は膜貫通型のレセプターで細胞外ドメイン, 細胞膜貫通ドメイン, 細胞内ドメインをもつ。現在報告されている遺伝子変異の多くは細胞外ドメイン部分にあたるエクソン2, 3, 4に存在する。

TRAPSの病因としては, TNF受容体タイプ1変異によって過剰な炎症が惹起されると考えられている。しかし臨床的にTRAPSに酷似する症例で *TNFRSF1A* 遺伝子変異のみ見つからないものも存在する。

副腎皮質ステロイド薬が有効である。副腎皮質ステロイド薬依存例に対して, TNF阻害薬の etanercept が有効でステロイド薬の減量が可能である。IL-1受容体アンタゴニスト (anakinra) の有効性も報告されている。

#### IV クライオパイリン関連周期性症候群 (cryopyrin-associated periodic syndrome : CAPS)

①慢性乳児期発症-神経皮膚関節症候群 (chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular syndrome : CINCA syndrome/neonatal onset multisystem inflammatory disease : NOMID), ②Muckle-Wells症候群

(MWS), ③家族性寒冷蕁麻疹 (familial cold urticaria : FCU/familial cold autoinflammatory syndrome : FCAS) が含まれる。上記3疾患の原因遺伝子はいずれも *CIAS1* であり<sup>7)8)</sup>, コードする蛋白は cryopyrin である。図2に示すように重症度の異なるこれら3疾患を CAPS と総称する。常染色体優性遺伝を呈する。本症では持続性に炎症が続くため, 好中球増多と, CRP高値, 血清アミロイドA高値がみられる。*CIAS1* は第1染色体上(1q44)に位置しており, CAPSにおける *CIAS1* 変異はエクソン3に多くみられる。また, 近年 *NALP12* が新たな責任遺伝子として同定された<sup>9)</sup>。また *CIAS1* 異常の体細胞モザイク<sup>10)</sup>の報告もある。

cryopyrin は他の分子群と協調して, IL-1 $\beta$  のプロセッシングにかかわっている。cryopyrin の異常によって inflammasome 経路が活性化し, IL-1 $\beta$  の産生が高まる。

治療は IL-1 $\beta$  の作用を阻害する IL-1受容体アンタゴニスト (anakinra) が第1選択である。1~2 mg/kg/日の連日皮下注によって炎症や難聴の改善がみられる。