

表 1. 自己炎症疾患の臨床分類 (Kastner DL *et al.*, 2010<sup>1)</sup>を参考に作成)

疾患名	責任遺伝子	発症機構
Hereditary Recurrent Fevers		
Familial Mediterranean fever (FMF)	<i>MEFV</i> ( <i>pyrin</i> )	インフラマソームの活性化
TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)	<i>TNFRSF1A</i> ( <i>TNFR1</i> )	蛋白のミスホールディング
Hyperimmunoglobulinemia D syndrome (HIDS)	<i>MVK</i> ( <i>mevalonate kinase</i> )	インフラマソームの活性化
CAPS (cryopyrin-associated periodic syndrome)		
Familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS)	<i>NLRP3/CIAS1</i> ( <i>NLRP3/cryopyrin</i> )	インフラマソームの異常
Muckle-Wells syndrome (MWS)	<i>NLRP3/CIAS1</i> ( <i>NLRP3/cryopyrin</i> )	インフラマソームの異常
Chronic infantile neurological cutaneous articular syndrome (CINCA)	<i>NLRP3/CIAS1</i> ( <i>NLRP3/cryopyrin</i> )	インフラマソームの異常
Idiopathic Febrile Syndromes		
Systemic onset juvenile idiopathic arthritis (SoJIA)	(-)	不明
Adult-onset Still's disease	(-)	不明
Pyogenic Disorders		
Pyogenic arthritis with pyoderma gangrenosum and acne	<i>PSTPIP1/CD2BP1</i> ( <i>PSTPIP1/CD2BP1</i> )	PSTPIP1 と <i>pyrin</i> の結合による IL-1 $\beta$ の活性化
Granulomatous Diseases		
Chronic granulomatous synovitis with uveitis and cranial neuropathy (Blau syndrome)	<i>NOD2/CARD15</i> ( <i>NOD2/CARD15</i> )	NF- $\kappa$ B の活性化
Crohn's disease	(-) ( <i>NOD2, ATG16L1, IRGM</i> )?	NF- $\kappa$ B の活性化
Autoinflammatory Disorders of Skin and Bone		
Deficiency in IL-1 receptor antagonist (DIRA)	<i>IL1RN</i> ( <i>IL-1Ra</i> )	IL-1RN の欠損
Majeed syndrome	<i>LPIN2</i> ( <i>Lipin-2</i> )	不明
Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO)	(-)	不明
Synovitis acne pustulosis hyperostosis osteitis (SAPHO)	(-)	不明
Metabolic Disorders		
Gout (monosodium urate deposition)	(-) ( <i>SLC2A9/GLUT9, ABCG2</i> )?	結晶によるインフラマソームの活性化
Pseudogout (calcium pyrophosphate dihydrate deposition)	(-)	結晶によるインフラマソームの活性化
Complement Disorders		
Atypical hemolytic-uremic syndrome (aHUS)	<i>CAH</i> ( <i>complement factor H</i> ), <i>MCP</i> ( <i>CD46</i> ), <i>CFI</i> ( <i>complement factor I</i> ), <i>CFB</i> ( <i>complement factor B</i> )	C3b の機能異常
Vasculitis		
Behçet's disease	(-)	不明
Macrophage Activation Syndromes		
Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLA)	<i>UNC13D</i> ( <i>Munc 13-4</i> ), <i>PRF1</i> ( <i>perforin 1</i> ), <i>STX11</i> ( <i>syntaxin 11</i> )	細胞障害性 T 細胞の機能低下による代償性のマクロファージ活性化

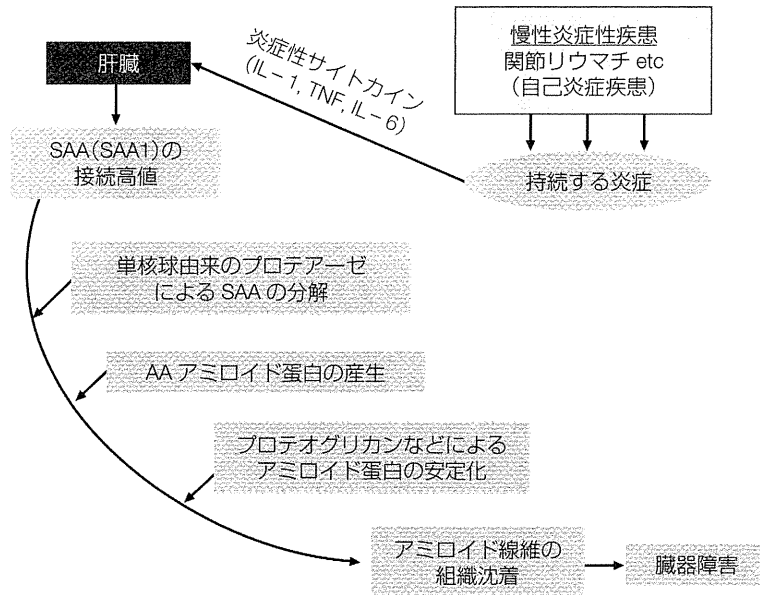


図 1. AA アミロイドーシスの発症機序 (Obich L *et al.* 2009<sup>36)</sup>より引用)

な点は、AA アミロイドーシスの予後は、基礎疾患の炎症制御に大きく左右されることである。炎症を制御し、前駆蛋白である SAA の濃度を 10  $\mu\text{g/ml}$  以下に維持すれば、アミロイドーシスの進行を抑制し、臨床症状が改善することが報告されている<sup>9)</sup>。

#### 4. AA アミロイドーシスの発症リスク

AA アミロイドーシスは急性蛋白である血清アミロイド A 蛋白(SAA)の蛋白分解の過程で生じる不溶性のアミロイド A 蛋白(AA 蛋白)として線維化し全身の臓器に沈着する病態である。したがって、SAA の接続上昇を伴う、関節リウマチ(rheumatoid arthritis : RA)などの慢性炎症性疾患を基礎疾患として発症する。SAA のなかには、SAA1, SAA2, SAA4 のサブタイプが存在するが、AA 蛋白の前駆体としての急性期蛋白としての性質を有するのは SAA1 と SAA2 であり、臓器に沈着する AA 蛋白では SAA1 に由来するものが優位であることが示されている。SAA は血中では HDL に会合した状態で存在するが、マクロ

ファージなどの細胞由来のプロテアーゼにより分解され不溶性の蛋白となり、組織に沈着する。AA アミロイドーシスの発症の必須条件としては、炎症性サイトカインによる、アミロイド前駆体である SAA の持続高値が必要である。しかしなぜ、SAA の上昇例の一部に AA アミロイドーシスが発症するのか完全にはわかっておらず検討がなされている。現在、SAA1 の対立遺伝子多型が、AA アミロイドーシス発症にかかわる遺伝的要因であることが明らかにされている<sup>10)</sup>。SAA1 の 52, 57 位のアミノ酸の違いにより SAA1.1, SAA1.3, SAA1.5 の 3 種類のアレルに分類されるが、日本人においては SAA1.3 がアミロイドーシス発症に促進的に、SAA1.1 がアミロイドーシス発症に抑制的にはたらくことが明らかにされている<sup>11)12)</sup>。

#### 5. 遺伝性自己炎症疾患に合併するアミロイドーシス

代表的な遺伝性自己炎症疾患として、インフラマソームの機能異常に起因する IL-1 産生過剰産

生が原因と考えられる疾患である CAPS と FMF、高 IgD 症候群 (HIDS)、1 型 TNF 受容体 (TNFR1) をコードする *TNFRSF1A* 遺伝子変異で TRAPS があげられる。これら疾患に合併する アミロイドーシスに関して解説する。

## 6. CAPS

CAPS は NLRP3 の遺伝子異常によるインフラマソームの活性化、IL-1 $\beta$  の過剰産生により発症する。CAPS は症状の重症度順に、家族性寒冷自己炎症症候群 (FACS)、Muckle-Wells 症候群 (MWS)、CINCA 症候群の 3 つの症候群からなり、症状としては、寒冷蕁麻疹、発熱、重症型では難聴、関節拘縮、二次性アミロイドーシスをきたし、FACS、MWS、CINCA 症候群の順に重症度が増す<sup>13)14)</sup>。CAPS 全体での診断基準は存在せず、個々の症候群について、特徴的臨床症状の有無による臨床的診断基準が提唱されている。NLRP3 の遺伝子変異が診断の補助となるが、遺伝子変異型と表現型が必ずしも一対一に対応していない特徴がある<sup>15)</sup>。

これら CAPS の 3 症候群において、FACS、MWS、CINCA の重症度の順に、アミロイドーシスの合併率は増加し、FACS では 2~4%、MWS では 25% がアミロイドーシスに進展すると考えられ、CINCA は予後が最も悪く、約 20% は 20 歳までに死亡し、残りの多くの症例はアミロイドーシスに進行すると考えられている<sup>16)</sup>。IL-1 $\beta$  の過剰な産生が CAPS の病態の本質と考えられており、近年開発された IL-1 $\beta$  阻害薬が、きわめて高い有効性を示す。IL-1 $\beta$  阻害薬として anakinra (IL-1 受容体アンタゴニスト)、rilonacept (可溶性 IL-1 受容体アンタゴニスト)、カナキマブ (抗 IL-1 $\beta$  モノクローナル抗体) の 3 剤が開発され、臨床試験が開始されており、臨床症状 (発熱、皮疹) の著しい改善と、CRP、SAA などの急性期蛋白の低下が認められている<sup>17)</sup>。またアミロイドーシス合併症例においても、アミロイドーシスの改善例

が報告されている<sup>18)</sup>。今後、これら IL-1 $\beta$  阻害薬が導入されることで CAPS の臨床症状の著明な改善に加え、アミロイドーシス合併阻止が可能になると考えられる。

## 7. 家族性地中海熱

家族性地中海熱 (FMF) は、NLRP3 インフラマソームの制御蛋白である Pyrin をコードする *MEFV* 遺伝子変異で発症する<sup>19)</sup>。遺伝形式は、常染色体劣性であるが、わが国の例では孤発例、ヘテロ変異で発症するケースが少なくない。症状は、周期性発熱に加え、漿膜炎、滑膜炎 (関節炎) を伴っていることが特徴である<sup>20)</sup>。治療に関しては、80% 以上の症例でコルヒチンが有効である。コルヒチンが導入される以前は、FMF において、40 歳以上の症例におけるアミロイドーシスの合併は 60%、75% に達すると報告されている<sup>21)</sup>。また FMF の発熱発作を伴わず、アミロイドーシスを初発症状とする FMF の病型 (phenotype II) が、非常にまれではあるが存在すると考えられている。FMF におけるアミロイドーシス合併のリスクとして、人種、FMF の重症度、遺伝的要因が報告されている<sup>22)</sup>。とくに FMF の重症度と関連していると考えられている *MEFV* 遺伝子 *M694V* 変異は、アミロイドーシスのリスク因子と考えられている<sup>23)</sup>。海外の FMF 症例では、*SAAI.1/1.1* がアミロイドーシスリスク genotype と考えられている<sup>24)</sup>。一方、わが国の RA 症例のアミロイドーシスリスク因子は *SAAI.3/1.3* であり<sup>10)</sup>、相反する結果となっているが、海外症例では日本人と異なりアミロイドーシスのリスク因子である *SAAI-13T* (*SAA1* プロモーター領域の遺伝子多型) と *SAAI.1* は連鎖不平衡の関係にあり<sup>25)26)</sup>、*SAAI-13T* が FMF のアミロイドーシス合併の遺伝的要因である可能性も示されている。FMF の治療においてはコルヒチンが 80% 以上の症例で有効であり、コルヒチンの投与により、アミロイドーシスの合併は阻止できる。またアミロイドー

シス合併 FMF 症例における IL-1 $\beta$  阻害剤の有効性も報告されている<sup>27)</sup>。わが国の FMF の全国調査の結果では、アミロイドーシスの合併率は 4.1% (5/122) と海外症例にくらべて明らかに低く、その要因として、本邦例にはアミロイドーシスのリスク因子である M694V 変異がみられない点、FMF の重症度が海外症例にくらべ低い点などが考えられた。一方、アミロイドーシス合併例は、症状出現から治療介入まで期間が長く、重症度が低い本邦 FMF 症例でも、治療介入が遅れると少ないものの、アミロイドーシス合併のリスクがあることを示している<sup>28)</sup>。コルヒチン投与により炎症を沈静化することにより、FMF におけるアミロイドーシスは予防できる。また、アミロイドーシス合併 FMF 症例においても早期であればコルヒチンが有効であったとする報告がみられる。無効例、副作用で投与できない症例に対しては IL-1 阻害剤の有効性も報告されている。

## 8. TRAPS

TRAPS は、1 型 TNF 受容体 (TNFR1) をコードする *TNFRSF1A* 遺伝子でおこる常染色体優性の自己炎症疾患である。変異型 TNFR1 は、その構造異常から下流のシグナル亢進により自己炎症が誘導されると考えられている。周期性発熱に加え、皮疹、筋痛、腹痛、結膜炎などの症状を伴う<sup>29)</sup>。

TRAPS におけるアミロイドーシスの合併頻度は、14~25% と報告されており、発熱発作の期間、重症度との関連が示唆されている<sup>16)</sup>。TRAPS の治療は、その重症度によって、非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drug : NSAID) からステロイドまで使用されるが、近年、生物学的製剤の有効性が報告されている。可溶性 TNF 受容体であるエタネルセプトは、TRAPS の発熱発作の数、期間を減少させるが<sup>30)</sup>、アミロイドーシス合併 TRAPS に対しても、ネフローゼ症候群 (アミロイド腎) の改善などの効果が報告されている<sup>31)</sup>。またエタネルセプトに抵抗性を示した

TRAPS に対する、anakinra (可溶性 IL-1 受容体) の有効性も報告されている<sup>32)</sup>。

## 9. 高 IgD 症候群

高 IgD 症候群 (HIDS) は、乳児期からみられる周期性発熱に伴って出現する皮疹、腹部症状、大関節を中心とした関節炎を特徴とする。血清の IgD の上昇は必ずしも伴っていないこともあり発熱時の尿中メバロン酸の上昇が診断に有用である<sup>33)</sup>。メバロン酸経路の下流の代謝産物であるグラニルグラニルピロリン酸の不足が、IL-1 $\beta$  の分泌亢進につながっていることが示されている<sup>34)</sup>。HIDS は、前述の遺伝性自己炎症疾患と同様に急性期蛋白の増加を伴う疾患であるが、アミロイドーシスの合併は低いことがわかっている<sup>35)</sup>。現在、HIDS でアミロイドーシスの合併が少ない原因はよくわかっていない。人種、環境要因、周期性発熱の頻度、発熱期の潜在性の炎症 (subclinical inflammatory) の有無が、遺伝性自己炎症疾患のアミロイドーシスに関連していると考えられている。HIDS と前述の遺伝性疾患とのあいだにこれら要因を含め、何らかの差異があるのかもしれない<sup>16)</sup>。

## おわりに

炎症性疾患に続発する AA アミロイドーシスは、生命予後に直属する重篤な合併症で、治療法も確立されてなかった。これまで基礎疾患として RA が最も多かったが、抗サイトカイン療法などにより、RA のタイトコントロールが可能となった今日、その発生は明らかに低下している。これまで難病と考えられてきた遺伝性自己炎症疾患においても、抗サイトカイン療法により、臨床症状の劇的な改善が確認されている。今後、これら新規治療を用い早期に治療介入することで、遺伝性自己炎症疾患の AA アミロイドーシスの合併の阻止が期待される。

## 文 献

- 1) Kastner DL *et al* : Autoinflammatory disease reloaded : a clinical perspective. *Cell* **140** : 784-790, 2010
- 2) Masters SL *et al* : Horror autoinflammaticus : the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annu Rev Immunol* **27** : 621-668, 2009
- 3) Henderson C *et al* : Monogenic autoinflammatory diseases : new insights into clinical aspects and pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol* **22** : 567-578, 2010
- 4) Savic S *et al* : Familial Mediterranean fever and related periodic fever syndromes/autoinflammatory diseases. *Curr Opin Rheumatol* **24** : 103-112, 2012
- 5) Merlini G *et al* : Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* **349** : 583-596, 2003
- 6) Malle E *et al* : Human serum amyloid A (SAA) protein : a prominent acute-phase reactant for clinical practice. *Eur J Clin Invest* **26** : 427-435, 1996
- 7) Marhaug G *et al* : Serum amyloid A : an acute phase apolipoprotein and precursor of AA amyloid. *Baillieres Clin Rheumatol* **8** : 553-573, 1994
- 8) Nakamura T : Clinical strategies for amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* **18** : 109-118, 2008
- 9) Lachmann HJ *et al* : Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* **356** : 2361-2371, 2007
- 10) Nakamura T *et al* : Significance of SAA1.3 allele genotype in Japanese patients with amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* **45** : 43-49, 2006
- 11) Baba S *et al* : A novel allelic variant of serum amyloid A. SAA1 gamma : genomic evidence, evolution, frequency, and implication as a risk factor for reactive systemic AA-amyloidosis. *Hum Mol Genet* **4** : 1083-1087, 1995
- 12) Yamada T *et al* : An allele of serum amyloid A1 associated with amyloidosis in both Japanese and Caucasians. *Amyloid* **10** : 7-11, 2003
- 13) 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* **29** : 301-305, 2001
- 14) Prieur AM *et al* : A chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndrome. A specific entity analysed in 30 patients. *Scand J Rheumatol Suppl* **66** : 57-68, 1987
- 15) Goldbach-Mansky R *et al* : Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1 $\beta$  inhibition. *N Engl J Med* **355** : 581-592, 2006
- 16) van der Hilst JC *et al* : Hereditary periodic fever and reactive amyloidosis. *Clin Exp Med* **5** : 87-98, 2005
- 17) Lachmann HJ *et al* : Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med* **360** : 2416-2425, 2009
- 18) Hoffman HM *et al* : Efficacy and safety of riloncept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes : results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthritis Rheum* **58** : 2443-2452, 2008
- 19) French FMF Consortium : A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* **17** : 25-31, 1997
- 20) El-Shanti H *et al* : Familial mediterranean fever in Arabs. *Lancet* **367** : 1016-1024, 2006
- 21) Zemer D *et al* : Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* **314** : 1001-1005, 1986
- 22) Touitou I *et al* : Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* **56** : 1706-1712, 2007
- 23) 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* **48** : 1149-1155, 2003
- 24) 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* **48** : 1149-1155, 2003
- 25) Moriguchi M *et al* : A novel single-nucleotide polymorphism at the 5'-flanking region of SAA1 associated with risk of type AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Arthritis*

- Rheum* 44 : 1266-1272, 2001
- 26) Akar N *et al* : Serum amyloid A1-13 T/C alleles in Turkish familial Mediterranean fever patients with and without amyloidosis. *J Nephrol* 19 : 318-321, 2006
- 27) Belkhir R *et al* : Treatment of familial Mediterranean fever with anakinra. *Ann Intern Med* 146 : 825-826, 2007
- 28) Migita K *et al* : Familial Mediterranean fever in Japan. *Medicine*, 2012
- 29) Dodé C *et al* : The enlarging clinical, genetic, and population spectrum of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum* 46 : 2181-2188, 2002
- 30) Drewe E *et al* : Prospective study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1B fusion protein, and case study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1A fusion protein, in tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS) : clinical and laboratory findings in a series of seven patients. *Rheumatology* 42 : 235-239, 2003
- 31) Drewe E *et al* : Treatment of renal amyloidosis with etanercept in tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Rheumatology* 43 : 1405-1408, 2004
- 32) Gattorno M *et al* : Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum* 58 : 1516-1520, 2008
- 33) Frenkel J *et al* : Clinical and molecular variability in childhood periodic fever with hyperimmunoglobulinaemia D. *Rheumatology (Oxford)* 40 : 579-584, 2001
- 34) Drenth JP *et al* : Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. International Hyper-IgD Study Group. *Nat Genet* 22 : 178-181, 1999
- 35) Obici L *et al* : First report of systemic reactive (AA) amyloidosis in a patient with the hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome. *Arthritis Rheum* 50 : 2966-2969, 2004
- 36) Obici L *et al* : Susceptibility to AA amyloidosis in rheumatic diseases : a critical overview. *Arthritis Rheum* 61 : 1435-1440, 2009

† IDA Hiroaki/久留米大学医学部 呼吸器・神経・膠原病内科

## 教育講演

### 14. 自己炎症症候群

川上 純<sup>1)</sup> 右田 清志<sup>2)</sup> 井田 弘明<sup>3)</sup>  
吉浦孝一郎<sup>4)</sup> 有馬 和彦<sup>5)</sup> 江口 勝美<sup>6)</sup>

**Key words** : 自己炎症症候群, 家族性地中海熱, TRAPS

#### はじめに

自己炎症症候群もしくは自己炎症疾患は比較的新しい疾患概念であり, 1999年にtumor necrosis factor (TNF) receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) の原因遺伝子としてTNF receptor superfamily 1A (TNFRSF1A) を報告したKastnerらが用いた“autoinflammatory syndrome”に端を発する。その後の研究の進展により, 獲得免疫系の異常が中心を成す自己免疫疾患に対して, 自己炎症症候群は自然免疫系の異常がその病態の中心を形成することがわかってきた。自己炎症症候群は通常遺伝子異常を伴い, 体質的に炎症が惹起されやすい状態にある。自己炎症症候群が内科領域で注目される一要因は,

これら疾患により, 今までは原因不明とされてきた成人の熱性疾患の中に, 遺伝子異常を伴う自己炎症症候群で説明できる症例が蓄積されたことがあげられる。本稿では私たちの知見を交えながら, 家族性地中海熱[Familial Mediterranean Fever(FMF)]とTRAPSを中心に解説する。

#### 1. 自己炎症症候群の概念

TRAPSの原因遺伝子としてTNFRSF1Aを報告したKastnerらは, 従来言われてきた免疫病に合わない疾患群があることを提唱し, “autoinflammatory syndrome : 自己炎症症候群”, “autoinflammatory disease : 自己炎症疾患”と名付けた。図1に自己炎症と自己免疫, アレルギー, 免疫不全との相違をあげるが, Kastnerらが呈示する

<sup>1)</sup> 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座リウマチ免疫病態制御学分野(第一内科), <sup>2)</sup> 国立病院機構長崎医療センター, <sup>3)</sup> 久留米大学内科学講座呼吸器・神経・膠原病内科部門, <sup>4)</sup> 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科附属原研附属障害医療研究施設分子医療分野変異遺伝子解析研究分野, <sup>5)</sup> 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科社会医療科学講座公衆衛生学分野, <sup>6)</sup> 佐世保市立総合病院

109th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine : Educational lecture : 14. Autoinflammatory syndrome. Atsushi Kawakami<sup>1)</sup>, Kiyoshi Migita<sup>2)</sup>, Hiroaki Ida<sup>3)</sup>, Koh-ichiro Yoshitura<sup>4)</sup>, Kazuhiko Arima<sup>5)</sup> and Katsumi Eguchi<sup>6)</sup> ; <sup>1)</sup> Unit of Translational Medicine, Department of Immunology and Rheumatology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Japan, <sup>2)</sup> Department of Rheumatology, Nagasaki Medical Center, Japan, <sup>3)</sup> Division of Respiriology, Neurology, and Rheumatology, Department of Medicine, Kurume University School of Medicine, Japan, <sup>4)</sup> Department of Human Genetics, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Japan, <sup>5)</sup> Department of Public Health, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Japan and <sup>6)</sup> Sasebo City General Hospital, Japan.

本講演は, 平成24年4月15日(日)京都市・みやこめっせにて行われた。

自己免疫、アレルギー、免疫不全などの免疫病の定義に  
合わない疾患群

自己免疫 (autoimmunity), アレルギー (allergy),  
免疫不全 (immunodeficiency): 獲得免疫が主役



自己炎症 (autoinflammation): 自然免疫が主役

図 1. Autoinflammatory syndrome: 自己炎症  
症候群の特徴

自己炎症症候群の定義は、1. 一見したところ誘  
因のない炎症の存在 2. 高力価の自己抗体や自  
己反応性T細胞が存在しない 3. 自然免疫の先  
天異常の存在の3項目であり、感染症や膠原病  
に類似しているが病原微生物は同定されず、ま  
た、自己抗体や抗原特異的T細胞は検出されな  
いとされる<sup>1-4)</sup>。狭義の自己炎症症候群は遺伝性周  
期熱症候群となり、それは家族性地中海熱、  
Cryopyrin-associated periodic syndrome  
(CAPS), Hyper-IgD and periodic fever syn-  
drome (HIDS), Syndrome of pyogenic arthritis  
with pyoderma gangrenosum and acne  
(PAPA), Blau syndrome, TRAPSが含まれる。  
これら遺伝性周期熱症候群はそれぞれに責任遺  
伝子とそれらがコードする遺伝子産物が同定さ  
れている。遺伝子異常がある疾患は通常は小児  
科領域でフォローされるが、これら遺伝性周期  
熱症候群のなかには、不明熱や関節痛および皮  
疹などを契機に内科領域で精査・診断された症  
例が家族性地中海熱を中心に蓄積されてきた<sup>5,6)</sup>。  
それと自然免疫研究の進歩により原因遺伝子と  
の関連が証明されたことも重なり、近年、急速  
に注目を集める分野となった。

## 2. 家族性地中海熱

家族性地中海熱は周期性発熱と漿膜炎を主徴  
とする遺伝性周期熱症候群である。責任遺伝子  
は1997年にMediterranean fever遺伝子(MEFV)

が同定され<sup>7)</sup>、その遺伝子産物であるpyrinの機能  
異常が家族性地中海熱の病態に深く関わってい  
ることが示唆されている<sup>8)</sup>。

MEFVはnucleotide-binding oligomerization  
domain containing (NOD)-like receptor (NLR)  
ファミリーの関連蛋白pyrinをコードしている。  
NLRファミリー蛋白は細胞質に存在し、Toll-like  
receptorsと同様に自然免疫に関与する分子群で、  
細胞質内パターン認識受容体の大きなファミリ  
ーを形成する。これらNLRファミリーの一つであ  
るNOD-like receptor family, pyrin domain con-  
taining 3(NLRP3)が活性化されると、カスパー  
ゼ1によりIL-1 $\beta$ のプロセシングが惹起され、活  
性型のIL-1 $\beta$ が分泌される<sup>9)</sup>。これらIL-1 $\beta$ 活性化  
を制御する細胞質内の蛋白質複合体がインフラ  
マソームであるが、IL-1 $\beta$ のプロセシング過程で  
はアダプター蛋白のapoptosis-associated speck-  
like protein containing a caspase recruitment  
domain (CARD)[ASC]を介してプロカスパー  
ゼ1がインフラマソームに会合してカスパーゼ  
1が活性化され活性型のIL-1 $\beta$ が分泌される<sup>6,9)</sup>(図  
2)。Pyrinはpyrinドメインを介してASCと競合し  
インフラマソームを負に制御すると考えられて  
いる<sup>6,9,10)</sup>。MEFV遺伝子異常とpyrinの機能異常  
は完全には解明されていないが、MEFV遺伝子異  
常によりpyrinのインフラマソーム制御機構が障  
害され、IL-1 $\beta$ 活性化の抑制がコントロールでき  
ずに自己炎症が誘発されると考えられている<sup>6,9,11)</sup>。

家族性地中海熱は地中海沿岸地域に有病率  
が高い疾患であるが、本邦では1976年に初めての  
症例報告がなされ<sup>12)</sup>、MEFV遺伝子診断が可能と  
なった昨今では、本邦においても症例の蓄積が  
みられる<sup>6)</sup>。家族性地中海熱の臨床症状と診断に  
関しては、共著者の右田らが本疾患の全国疫学  
調査の結果を踏まえてTel-Hashomer criteriaを  
改変したものを表1に示す。この診断基準は家  
族性地中海熱に特徴的な周期的発熱を主症状に、  
漿膜炎、滑膜炎などの随伴症状、発作時の急性



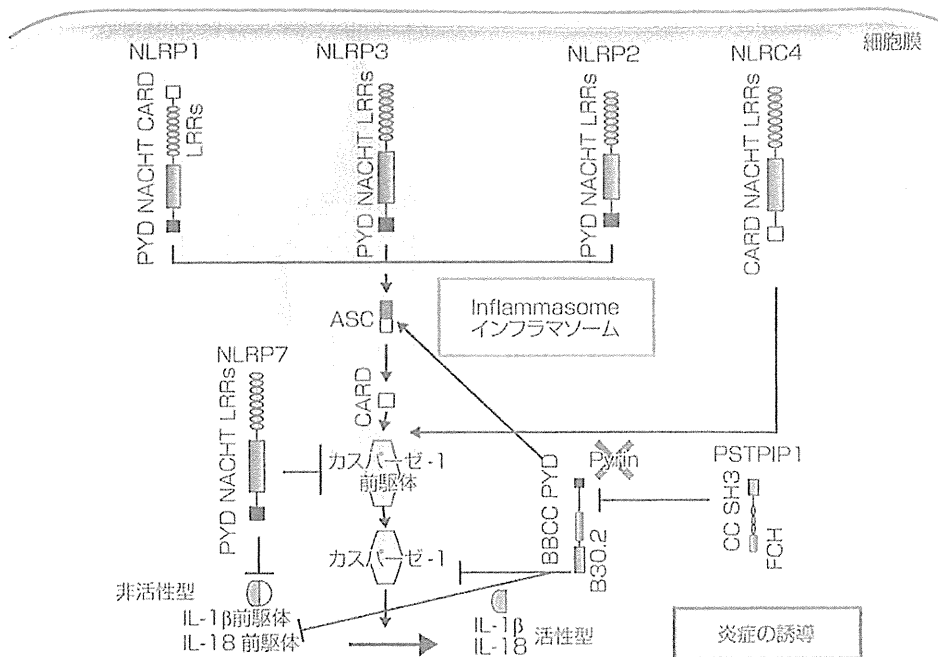


図2. FMF：インフラマソームとPyrin

表 1. 家族性地中海熱の診断基準

必須項目
12 時間から 3 日間続く 38℃ 以上の発熱を 3 回以上繰り返す
補助項目
1.
発熱時の随伴症状として,
a 非限局性の髄膜炎による腹痛
b 胸膜炎による胸背部痛
c 関節炎 (股関節, 膝関節, 足関節)
d 心膜炎
e 精巣漿膜炎
f 髄膜炎による頭痛
a ~ f のいずれかを伴う
2.
発熱時に CRP や血清アミロイド A (SAA) など炎症検査所見の著明な上昇を認めるが, 発作間歇期にはこれらは消失する
3.
コルヒチンの予防内服によって発作が消失あるいは軽減する
必須項目と, 補助項目のいずれかを 1 項目以上認める場合に診断. ただし, 感染症, 自己免疫疾患, 腫瘍などの発熱の原因となる疾患を除外する (備考: 必須項目, あるいは補助項目のどれか 1 項目以上有する症例は疑い症例とする).

期相蛋白の上昇, コルヒチンによる症状の改善など副項目のいずれか 1 項目を満たした場合に家族性地中海熱と診断する基準である。しかしながら, 感染症, リウマチ性疾患・自己免疫疾患, 腫瘍などの鑑別は必要である。コルヒチンの有用性は Tel-Hashomer criteria にも含まれる重要な情報である。好中球活性化マーカーである CD64 の発現上昇が家族性地中海熱では認められるが<sup>19)</sup>, 自験例においてコルヒチンの有効性ととも好中球の CD64 の発現は低下した<sup>10)</sup> (図 3)。今後はコルヒチンの作用機序の解明が待たれるが, 生物学的製剤のインフリキシマブやアナキニラが有効であった症例も報告されている<sup>6)</sup>。石田らの全国疫学調査で臨床情報が得られた 134 名の解析では発症年齢は 19.6 ± 15.3 歳と海外症例より高く, 発症から診断まで平均で 9.1 年を要していた。40 歳以上での発症も 17 名 (12.7%), 20 歳以上での発症は 49 名 (37.3%) に認めた。MEFV 遺伝子検査がなされた 126 名では exon 10 変異

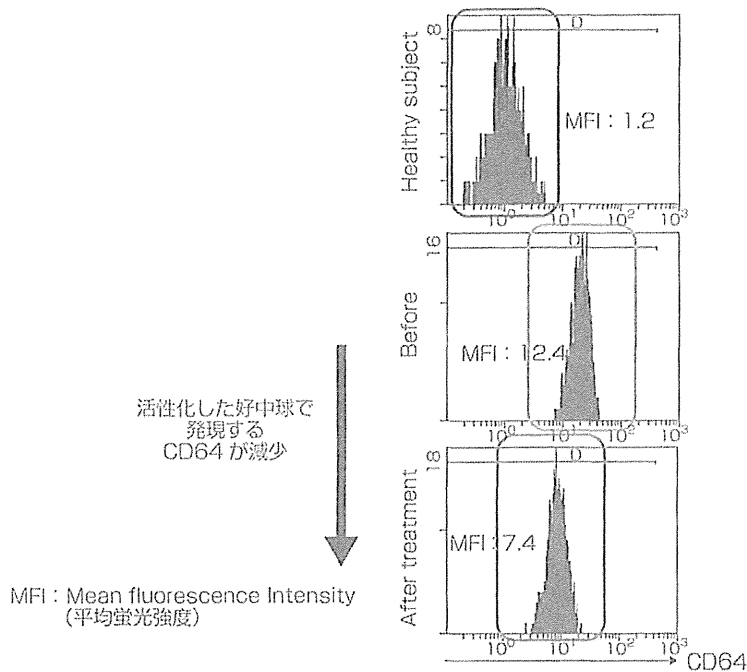


図 3. コルヒチン治療前後の好中球CD64 分子発現

55.4%, exon 10 以外の変異 31.3% であり, 頻度が高いM694I変異を含むexon 10 変異例は漿膜炎の頻度が有意に高く, exon 10 以外の変異例は関節痛の頻度が高かった<sup>6)</sup>(表 2)。

これらに加え, 家族性地中海熱には発作や症状が非典型的な不完全型 (FMF variant) がある<sup>6, 15)</sup>。不完全型ではMEFV遺伝子exon 10 の変異は少ないが, やはりコルヒチンは有効であり, 診断的治療を含めてのコルヒチンの投与が望まれる<sup>6, 15)</sup>。家族性地中海熱は内科領域で最も遭遇することが多い自己炎症症候群と思われるので, 以上述べたような特徴がある症例には留意が必要である。

### 3. TRAPS

TRAPSは常染色体優性遺伝形式の遺伝性周期熱症候群で, 責任遺伝子はTNFRSF1Aで遺伝子産物はTNFRSF1A [TNF receptor I (TNFRI)]で

ある<sup>1)</sup>。TNFはTNFRに結合し, nuclear factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) やactivation protein 1 (AP-1) などの転写因子を活性化して, 感受性がある細胞に炎症およびアポトーシスを惹起する<sup>16)</sup>。TNFRは活性化されるとメタロプロテアーゼにより細胞外領域で切断され, 細胞表面から遊離し (shedding), 可溶性受容体となる。この可溶性受容体もTNFに対する結合能を有しており, 血中TNFを中和し, TNFで誘導される炎症反応を制御する機序として重要と考えられる。

TNFRSF1Aは100以上の遺伝子変異が報告され, そのほとんどは細胞外ドメインのcysteine-rich domain 1 (CRD1) とCRD2をコードするexon 2~4の単一塩基ミスセンス変異であるが, 本邦からはC30R, C30Y, T61I, C70S, C70G, C88Y, N101Kの7種類の変異が報告されている<sup>16)</sup>。TNFRSF1A変異と病態に関しては, 当初からTNFRIのsheddingの障害が注目されてきた。すなわち変異TNFRSF1Aの構造変化でshedding

表 2. 本邦の家族性地中海熱症例のMEFV遺伝子変異型 (n=126)

MEFV遺伝子変異	患者数	
	n	%
M694I/M694I	8	6.3
M694I/normal	16	12.7
M694I/E148Q	25	19.8
M694I/L110P	2	1.6
M694I/E148Q/L110P	14	11.1
M694I/E148Q/E148Q/L110P/ L110P	1	0.8
M680I/E148Q/L110P	1	0.8
E148Q/E148Q	1	0.8
E148Q/E148Q/L110P	2	1.6
E148Q/E148Q/P369S/R408Q	2	1.6
E148Q/normal	8	6.3
E148Q/L110P	7	5.6
E148Q/R202Q	2	1.6
E148Q/G304R	1	0.8
E148Q/S503C	1	0.8
E148Q/L110P/R202Q	1	0.8
E148Q/R369S/R408Q	5	4.0
E148Q/R202Q/R369S/R408Q	1	0.8
E148Q/G304R/R369S/R408Q	1	0.8
R202Q/normal	1	0.8
S503C/normal	1	0.8
E84K/normal	3	2.4
P369S/R408Q	5	4.0
(-)	17	13.5
Total	126	

が障害され、TNFR1の持続発現や可溶性TNFR1による中和作用の低下などが誘導され、TNFシグナルが過剰となる考えである<sup>9)</sup>。しかしながらTNFR1のsheddingの異常を認めない症例も多いことから、TRAPS全体をTNFR1のsheddingの障害のみでは説明することは困難である。最近では変異TNFR1のmisfoldingにより小胞体内にTNFR1が停滞し、ミトコンドリアからのreactive oxygen species (ROS) 産生を介したc-Jun-N-terminal kinase (JNK) やp38 のリン酸化が誘導され、そこに感染症などのToll-like receptorsからのシグナルが加わることにより、IL-1やTNFなどの炎症性サイトカイン産生が惹起され自己炎症が誘発されると考えられている<sup>10)</sup>。

表 3. TRAPS診断基準案

1. 6カ月以上反復する炎症症候の存在 (いくつかは同時にみられることが一般的)
(1) 発熱
(2) 腹痛
(3) 筋痛 (移動性)
(4) 皮疹 (筋痛に伴う紅斑様皮疹)
(5) 結膜炎・眼窩周囲浮腫
(6) 胸痛
(7) 関節痛, あるいは単関節滑膜炎
2. 症状が平均5日以上持続 (有症状期間はさまざま)
3. ステロイドが有効かつコルヒチンが無効
4. 家族歴あり (ただし孤発例もあり)
5. どの人種、民族でも起こりうる

以上述べたようにTRAPSではインフラマソームの活性化とは異なる機序で自己炎症が惹起されるが、その診断基準としてはHullらの診断基準がある (表3)。家族性地中海熱とは異なりコルヒチンは有効ではない。TRAPSの患者数は家族性地中海熱より少ないと思われるが、本邦におけるTRAPSの発症は青年期の場合もあり、内科領域でも留意が必要である<sup>10)</sup>。Hullらの診断基準のなかに筋痛があるが、これは筋炎よりは筋膜炎が主体と思われ、私たちが経験した全身性エリテマトーデス (SLE) にTRAPSを合併した症例でも顕著な筋膜炎が認められ、組織検査では自然免疫の活性化を反映したCD68陽性マクロファージの強い浸潤を認めた<sup>17)</sup> (図4)。また、TRAPSは浸透率が高いが、私たちの症例でも図4に示すようなT6II変異の家系を認めた<sup>18)</sup> (図5)。

先述のようにTRAPSではコルヒチンの有効性は低い。発作時の治療としてはステロイドの有効性が報告されている<sup>10)</sup>。生物学的製剤のエタネルセプト、アナキンラ、トシリズマブや免疫抑制剤のタクロリムスの有効性も報告されている<sup>16,18)</sup>。

おわりに

自己炎症症候群に関して家族性地中海熱と

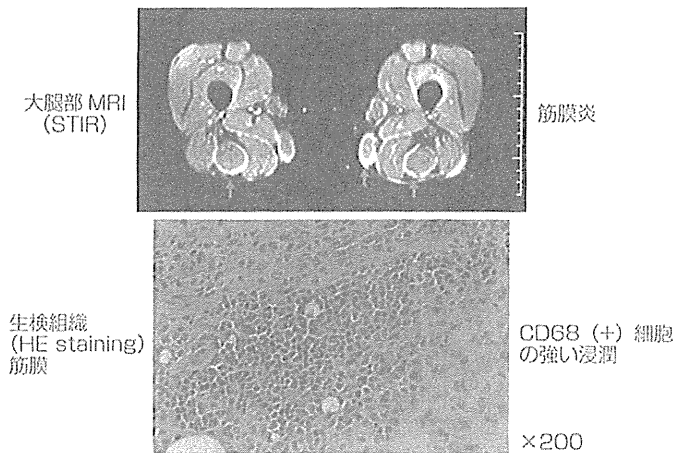


図4. SLEに合併したTRAPS症例の筋膜炎

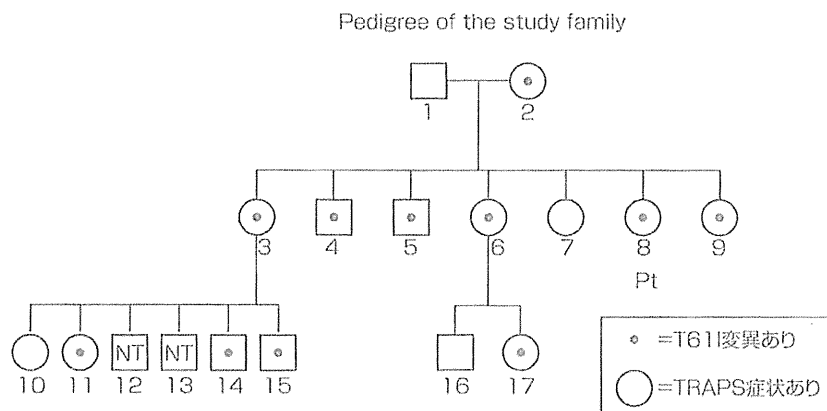


図5. TRAPS症例：T611変異の家系解析

TRAPSを中心に解説した。自己炎症症候群は比較的新しい疾患概念であり、共著者の井田らは遺伝性免疫プロテアソームβ5iサブユニットをコードする*proteasome subunit beta type 8 (PSMB8)* のホモ変異で発症する新しい自己炎症症候群の中條-西村症候群を報告した<sup>19)</sup>。炎症性疾患に遭遇した場合は感染症、腫瘍およびリウマチ性・自己免疫疾患を鑑別するのが第一であるが、それ以外に自己炎症に起因する病態もあることを念頭におく必要がある。自己炎症の考え方は広がっており、慢性的にインフラマソームを活性化する障害因子が細胞内であればインフラマソ-

ームの持続活性化が起こり、これら病態をインフラマソーム病と提唱する考え方がある<sup>9)</sup>。すなわち、痛風(尿酸カルシウム結晶)、偽痛風(ピロリン酸カルシウム結晶)、2型糖尿病(高血糖)、粥状動脈硬化症(コレステロール結晶)など多くの疾患と病変部位のインフラマソームの持続活性化が考察されている。今後は遺伝性周期熱症候群に加え、自己炎症とcommon diseaseとの関連にも注目が集まる分野である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) McDermott MF, et al: Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 97: 133-144, 1999.
- 2) Galon J, et al: TNFRSF1A mutations and autoinflammatory syndromes. *Curr Opin Immunol* 12: 479-486, 2000.
- 3) Hull KM, et al: The expanding spectrum of systemic autoinflammatory disorders and their rheumatic manifestations. *Curr Opin Rheumatol* 15: 61-69, 2003.
- 4) Touitou I, et al: Identifying mutations in autoinflammatory diseases: towards novel genetic tests and therapies? *Am J Pharmacogenomics* 4: 109-118, 2004.
- 5) 井田弘明, 江口勝美: Autoinflammation (自己炎症). 感染 炎症 免疫 39: 12-25, 2009.
- 6) 石田清志, 上松一永: 家族性地中海熱の臨床. 日本臨床免疫学会会誌 34: 355-360, 2011.
- 7) The International FMF Consortium: Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 90: 797-807, 1997.
- 8) van de Veerdonk FL, et al: Inflammasome activation and IL-1 $\beta$  and IL-18 processing during infection. *Trends Immunol* 32: 110-116, 2011.
- 9) 増本純也: インフラマソーム. 日本臨床免疫学会会誌 34: 346-354, 2011.
- 10) Masters SL, et al: Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease (\*). *Annu Rev Immunol* 27: 621-668, 2009.
- 11) Chae JJ, et al: Targeted disruption of pyrin, the FMF protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis. *Mol Cell* 11: 591-604, 2003.
- 12) Hayashi A, et al: Letter: Periodic fever suppressed by reserpine. *Lancet* 1 (7959): 592, 1976.
- 13) Migita K, et al: Expression of CD64 on polymorphonuclear neutrophils in patients with familial Mediterranean fever. *Clin Exp Immunol* 164: 365-372, 2011.
- 14) Koga T, et al: 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)* 50 (6): 1171-1173, 2011.
- 15) 上松一久, 石田清志: 家族性地中海熱. 医学のあゆみ 235: 1159-1163, 2010.
- 16) 塚本 浩, 他: TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) における診断と治療法の進歩. 日本臨床免疫学会会誌 34: 361-368, 2011.
- 17) Ida H, et al: Successful treatment using tacrolimus (FK 506) in a patient with TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) complicated by monocytic fasciitis. *Rheumatology (Oxford)* 45: 1171-1173, 2006.
- 18) Ida H, et al: A novel mutation (T61I) in the gene encoding tumour necrosis factor receptor superfamily 1A (TNFRSF1A) in a Japanese patient with tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) associated with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 43: 1292-1299, 2004.
- 19) Arima K, et al: Proteasome assembly defect due to a proteasome subunit beta type 8 (PSMB8) mutation causes the autoinflammatory disorder, Nakajo-Nishimura syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108: 14914-14919, 2011.

## 家族性地中海熱の臨床

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(FMF)は、周期性発熱と漿膜炎を主徴とする、地中海沿岸地域に有病率の高い遺伝性自己炎症疾患である。責任遺伝子として *MEFV* 遺伝子が同定された後、わが国においても多数の FMF の症例が報告されている。FMF の全国調査の結果、本邦 FMF 症例の症状として頻度の高い順に、発熱(95.5%)、腹膜炎症状(62.7%)、胸膜炎症状(35.8%)、関節炎(31.3%)、頭痛(18.4%)でアミロイドーシスの合併は、3.7%にみられた。発症年齢は、19.6±15.3歳で、発症から診断(治療開始)まで、平均9.1±9.3年を要していた。遺伝子変異型は、exon10 変異例(M694I)は、全体の61.5%に認められ、残りの38.5%は exon1 (E84K), exon2 (L110P, E148Q, R202Q, G304R), exon3 (P369S, R408Q) の変異例であった。exon10 変異例は、他の変異例にくらべ、有意に発熱期間が短く、漿膜炎の頻度が低いことがわかった。また全国調査の結果から、典型的な FMF と異なり、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) の症例が比較的多いことがわかった。本邦 FMF 症例の重症度は海外症例にくらべ低いと考えられるが、アミロイドーシスなどの合併症を予防する上でも、早期診断、治療介入が望まれる。

### はじめに

家族性地中海熱(familial Mediterranean fever : FMF)は、周期性発熱と漿膜炎を主徴とする、地中海沿岸地域に有病率の高い遺伝性自己炎症疾患である。1997年、詳細な連鎖解析により FMF の

責任遺伝子 *MEFV*(Mediterranean fever) 遺伝子が同定され<sup>1)</sup>、その遺伝子産物である pyrin の機能異常が FMF の病態に深くかかわっていることが明らかになった。*MEFV* 遺伝子同定後、遺伝子診断が可能になり、わが国においても多数の FMF 症例が報告されている<sup>2)3)</sup>。家族性地中海熱の臨床病像について、本邦症例の特徴をふまえ解析したい。

### 1. 臨床症状

#### 1) 発熱

FMF で、最も高率にみられる症状が周期性発熱である。発熱パターンには特徴があり、典型例では、発熱期間が1~3日と短く、発熱は自然に軽快する。発熱が4日以上つづく症例もまれに認められることがある。発熱発作の頻度は個人差があり、発熱発作の誘因としてストレス、手術などによる

#### [キーワード]

自己炎症  
家族性地中海熱  
*MEFV* 遺伝子  
全国調査

\* MIGHTA Kiyoshi, IZUMI Yasumori/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

\*\* NONAKA Fumiaki, EGUCHI Katsumi/佐世保市立総合病院 糖尿病・内分泌内科

\*\*\* NAKAMURA Tadashi/くまもと森都病院リウマチ膠原病内科

\*\*\*\* IIDA Hiroaki/久留米大学医学部呼吸器・神経・膠原病内科

\*\*\*\*\* AGEMATSU Kazunaga/信州大学医学研究科感染防御学

表 1. 家族性地中海熱の臨床的診断基準  
(Tel-Hashomer criteria)

Major criteria
1-4. 典型的発作
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°C以上)
Minor criteria
1-2. 不完全な発作は, 下記の部位の1つ以上を含む
1. 胸膜炎, または心膜炎
2. 単関節炎(股関節, 膝関節, 足関節)
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. 典型的 FMF 発作は 38°C以上の発熱を伴う12時間~3日間つづき, 同じ型の発作を3回以上くり返す. 不完全な発作とは, 以下の1~2項目において典型的な発作とは異なる. ①発熱が38°C未満, ②発作期間が6時間~1週間, ③腹痛発作のあいだに, 腹膜炎所見がないか, 限局性の腹膜炎, ④上記の関節以外に関節炎を認める.

侵襲, 女性の場合, 生理などが挙げられる<sup>1)</sup>.

## 2) 随伴症例

発熱に伴い出現することが多い随伴症状として漿膜炎, 滑膜炎が挙げられる<sup>3)</sup>. 胸膜炎発作において, 咳嗽, 胸水貯留を認める頻度は非常に少ない. 患者の多くは胸痛に加え背部痛, 呼吸の際の違和感などの症状を訴えることが多い. 腹膜炎による急性の腹痛は, 腹水や腹膜刺激症状などの所見を伴うこともあり, 急性腹症との鑑別が重要である. 滑膜炎は, 膝関節, 足関節などの下肢の単関節で発症することが多く, 組織学的には, 滑膜組織への好中球浸潤を特徴とする. 関節炎発作は, 発熱発作と同様に, 数日以内に消退することが多いが, 筆者らは遷延する関節炎(関節水腫)を呈した症例を経験している<sup>6)</sup>. また頻度は少ないが, 心外膜炎, 無菌性髄膜炎による頭痛, 丹毒様紅斑などの随伴症状がみられることもある.

## 3) FMF の検査値異常

FMF でみられる周期性発熱は C 反応性蛋白 (C-reactive protein : CRP), 血清アミロイド A (serum amyloid A : SAA) などの急性期蛋白の増加を伴っている. FMF の責任遺伝子産物である pyrin は好中球で高発現していること, また FMF の発作時, 漿膜などの炎症局所に好中球が浸潤していることより, FMF の自己炎症の病因の1つとして好中球の機能異常が考えられている<sup>7)</sup>. Wittkowski ら<sup>8)</sup>は, 好中球の活性化マーカーである SI00A12 が, FMF 患者血清中で上昇しており, 診断に有用であることを報告している. CD64 分子は, 好中球, 単球で発現が増強する活性化マーカーであり, ウイルス感染を含めた感染症で発現増強がみられることより, 感染症の診断マーカーとしても注目されている. FMF 患者においては, 健常人, 自己免疫疾患患者にくらべて有意に好中球 CD64 発現は亢進しており<sup>9)</sup>, FMF の診断, 病勢把握のためのバイオマーカーとしての可能性も示唆されている.

## 4) FMF の診断

FMF の診断には *MEFV* 遺伝子の解析が診断に有用であるが, FMF の診断は, *MEFV* の遺伝子変異の有無に加え, コルヒチンの治療反応性を含めた臨床症状をふまえ総合的におこなうのが妥当である<sup>1)</sup>. その理由として臨床的に FMF と診断された FMF 症例の 10~20% は *MEFV* 遺伝子の異常が見出せないためである. FMF の臨床診断は, Tel-Hashomer criteria でなされることが多い(表 1)<sup>10)</sup>. この診断基準は, 海外でも広く用いられているが, 発熱, 発作, 漿膜炎発作を典型 (typical), 不完全 (incomplete) に分類しているなど難解な点も多い. われわれは, 本邦例の臨床的特徴をふまえ Tel-Hashomer criteria をもとに簡便な診断基準を作成した(表 2). 本診断基準は, FMF に特徴的な周期性発熱を主症状に加え, 漿膜炎, 滑膜炎などの随伴症状, 発作時の急性期蛋

表 2. 家族性地中海熱の診断基準  
(Tel-Hashomer criteria を改変)

必須項目
12 時間から 3 日間つづく 38 度以上の発熱を 3 回以上くり返す
補助項目
1. 発熱時の随伴症状として, a~f のいずれかを伴う
a 非限局性の腹膜炎による腹痛
b 胸膜炎による胸背部痛
c 関節炎(股関節, 膝関節, 足関節)
d 心膜炎
e 精巣漿膜炎
f 髄膜炎による頭痛
2. 発熱時に CRP や血清アミロイド A(SAA) など炎症検査所見の著明な上昇を認めるが, 発作間歇期にはこれらは消失する
3. コルヒチンの予防内服によって発作が消失あるいは軽減する

必須項目と, 補助項目のいずれかを 1 項目以上認める場合に診断。ただし, 感染症, 自己免疫疾患, 腫瘍などの発熱の原因となる疾患を除外する。(備考: 必須項目, あるいは補助項目のどれか 1 項目以上有する症例はうたがい症例とする)

白の上昇, コルヒチンによる症状の改善など補助項目のどれか 1 項目満たしている場合, FMF と診断する診断基準である。FMF のスクリーニングに有用と思われるが, 感染症, 自己免疫疾患, 腫瘍などの鑑別は必要である。また, 本診断基準でうたがい例(補助項目 2 項目以上)の中には, 不完全型(incomplete)が含まれてくる可能性があり典型例との分類をする必要がある。

## 2. わが国における FMF の臨床像

FMF の全国調査の結果をふまえ, 本邦症例の臨床像に関して解説する<sup>11)</sup>。

### 1) 本邦 FMF 症例の臨床像の解析

全国調査で臨床情報が得られた 134 名において病像を解析した。その結果, 発症年齢が  $19.6 \pm 15.3$  歳と海外症例にくらべ高く, 発症から診断まで平均 9.1 年要していることがわかった(表 3)。おもな症状は, 発熱(95.5%), 腹痛(腹膜炎症状)(62.7%), 胸痛(胸膜炎症状)(35.8%), 関節炎(滑膜炎)(31.3%), 皮疹(7.5%)であった。海外症例にくらべ, 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(表 4)。治療に関

表 3. 本邦 FMF 症例の発症年齢(n=134)

発症年齢	男(n=59)		女(n=75)		Total(n=134)	
	n	%	n	%	n	%
0~9	9		25		34	25.4
10~19	22		28		50	37.3
20~29	14		9		23	17.2
30~39	6		3		9	6.7
40~49	3		6		9	6.7
≥50	5		3		8	6.0
発症年齢	22.5±14.4		17.2±15.7		19.6±15.3	
診断時年齢	30.8±18.7		27.0±18.3		28.7±18.5	
発症から診断までの期間	8.3±8.9		9.7±9.6		9.1±9.3	



表 4. 本邦 FMF 症例の各種臨床症状の頻度と海外症例との対比

		日本	トルコ	イスラエル	アラブ	
患者数		134	2,838	470	175	(人)
臨床症状	発熱	95.5	92	100	100	
	腹痛	62.7	93	95	94	
	胸痛	35.8	31	43	32	
	関節痛	31.3	47	75	33	
	皮疹	7.5	21	4	3	
	アミロイドーシス	3.7	13	27	3	(%)
文献			12)	13)	14)	

表 5. 本邦 FMF 症例の *MEFV* 遺伝子変異型 (n=126)

Mutation	Number of patient	
	n	%
M694I/M694I	8	6.3
M694I/normal	16	12.7
M694I/E148Q	25	19.8
M694I/L110P	2	1.6
M694I/E148Q/L110P	14	11.1
M694I/E148Q/E148Q/L110P/L110P	1	0.8
M680I/E148Q/L110P	1	0.8
E148Q/E148Q	1	0.8
E148Q/E148Q/L110P	2	1.6
E148Q/E148Q/P369S/R408Q	2	1.6
E148Q/normal	8	6.3
E148Q/L110P	7	5.6
E148Q/R202Q	2	1.6
E148Q/G304R	1	0.8
E148Q/S503C	1	0.8
E148Q/L110P/R202Q	1	0.8
E148Q/P369S/R408Q	5	4.0
E148Q/R202Q/P369S/R408Q	1	0.8
E148Q/G304R/P369S/R408Q	1	0.8
R202Q/normal	1	0.8
S503C/normal	1	0.8
E84K/normal	3	2.4
P369S/R408Q	5	4.0
(-)	17	13.5
Total	126	

しては、91.8%の症例にコルヒチンが投与されており、コルヒチンの有効率は92.0%であった。このように、本邦 FMF 症例の臨床像、重症度は、海外症例<sup>[21~14]</sup>とくらべて異なっており、その原因の1つとして遺伝子変異型の関与が考えられる。

## 2) 遺伝子変異型と表現型

*MEFV* 遺伝子検査がなされていた126名において(表5)、*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(M694I)に変異を認め、残りの38.5%(n=42)は、*MEFV* exon1(E84K)、exon2(L110P, E148Q, R202Q, G304R)、exon3(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くらべ、有意に漿膜炎(胸膜炎、腹膜炎の頻度)の頻度が高かった。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わかった。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(表6)。また本邦 FMF 症例は、海外症例と異なり*MEFV*遺伝子ヘテロ変異で発症する症例が多数を占めて

表 6. *MEFV* 遺伝子変異と臨床症状の相関

臨床症状	Total n=126(%)	<i>MEFV</i> 遺伝子 exon10 に変異あり n=67(%)	<i>MEFV</i> 遺伝子 exon10 に変異なし n=59(%)	p 値
腹痛	79(62.7)	50(74.6)	29(49.2)	0.001
胸痛	48(38.1)	40(59.7)	8(13.6)	0.0001
関節痛	41(32.5)	15(22.4)	26(44.1)	0.021
筋痛	15(11.9)	7(10.4)	8(13.6)	0.641
アミロイドーシス	5(4.0)	3(4.5)	2(3.4)	0.560
発症年齢	19.1±15.1	17.9±11.6	20.6±18.3	0.915
男/女	53/73	34/33	19/40	0.035
家族歴	32(25.4)	24(35.8)	8(13.6)	0.004

おり、*MEFV* 遺伝子変異以外の疾患感受性遺伝子の存在も考えられる。

### 3) 不完全型 FMF (FMF variant) 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) が報告されている<sup>15)16)</sup>。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<sup>17)~19)</sup>。これら *MEFV* 遺伝子変異(多型)は日本人で頻度が高く、これら変異により自己免疫疾患の病像が修飾される可能性も示唆されている<sup>20)21)</sup>。典型的な FMF は、発熱発作、漿膜炎発作が半日~3 日以内のことが多いが、不完全型 FMF は、発熱期間が典型例と異なり、数時間以内であったり、4 日以上持続したり、38℃ 以上の発熱がみられない(微熱)こともある。また、漿膜炎発作が典型的でなく(限局している、激しい腹痛はなく腹膜刺激症状を伴わない)、関節痛、筋肉痛などの非特異的症状がみられることがある。これら病像を呈する症例は不完全型 FMF (FMF variant) である可能性があり、*MEFV* 遺伝子変異検査が診断の補助となる。FMF variant では、*MEFV* 遺伝子 exon10 の変異は少なく、exon1 (E84K), exon2 (E148Q, L110-E148Q,

R202Q-G304R), exon3 (P369S-R408Q), 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、診断的治療を兼ねてコルヒチン投与が望まれる。

## 3. 治療

FMF 治療の第一選択薬は、コルヒチンであり、コルヒチンの有用性はすでにランダム化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) で確認されている<sup>22)</sup>。本邦症例約 90% において、コルヒチンで症状の改善がみられる。コルヒチンの投与は、小児例においても、症状の改善、アミロイドーシスの予防のために考慮されるべきである。成人においては、1 mg/日 (1 日 2~3 回の分割投与が望ましい) が至適投与量であるが、0.5 mg/日と比較的少ない投与量でも改善がみられることがある。一方、1 mg/日のコルヒチンで、症状の改善がみられない場合は、2.5 mg/日まで増量して見る必要がある。

### 1) コルヒチン無効症例に対する治療

FMF 患者の約 85% はコルヒチンが有効であるが、コルヒチン治療で改善がみられない場合やコルヒチンが副作用のため使用できない場合は、代替治療が必要である。その場合、治療効果が確認

されている薬剤は、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ などを阻害する生物学的製剤である。

これまでにこれらコルヒチン無効症例に対して、コルヒチンの静注療法、サリドマイド、IFN- $\alpha$ の投与の有効性を示す報告があるが<sup>23)24)</sup>、わが国においてこれら薬剤の使用は現実的でないと考えられる。TNF- $\alpha$ 阻害剤(インフリキシマブ、エタネルセプト)の有効性が、本症例を含めて報告されている<sup>25)</sup>。今後、コルヒチン無効症例に対しては、生物学的製剤の適応を考慮すべきである。FMFの発症機構を考えるとIL-1阻害療法が有効と考えられ<sup>26)27)</sup>、anakinraなどのIL-1 $\beta$ 阻害薬のFMFに対する臨床試験は、すでに海外で開始されており、その有効性が確認されている。

## 2) アミロイドーシス合併例に対する治療

FMFの予後に影響する重大な合併症は、遷延する炎症に続発するAAアミロイドーシスである。コルヒチンの投与(1.0 mg/日)は腎アミロイドーシスの合併を予防することが海外の研究で明らかにされている<sup>28)</sup>。わが国の全国調査でも134名中5名(約4%)にアミロイドーシスの合併がみられ、5名中1名は、末期腎不全を呈していた。アミロイドーシス合併頻度は、コルヒチンの投与開始がまだ遅れているわが国の治療状況を考慮しても、海外症例にくらべ、明らかに低い。これは、わが国には、重症例に多く、アミロイドーシス合併にも関連があると考えられているM694V変異例がみられないこと、MEFV exon10のホモ接合体の頻度が低いことが原因と考えられ、遺伝子変異型と重症度の関連が考えられる。アミロイドーシスの合併予防には、FMFの早期治療、早期治療介入が必要と考えられる。またFMFは、アミロイドの前駆体であるSAAの上昇が周期性である点が、関節リウマチ(rheumatoid arthritis: RA)などの慢性炎症性疾患と異なる。RA患者ほど重要でないかもしれないがSAAのコントロールもアミロイドーシス予防には必要である。アミロイ

ドーシス合併例においては、腎障害でコルヒチンの投与が困難なケースもあり、これら症例において生物学的製剤(TNF阻害剤、IL-1阻害剤)の有効性が報告されている<sup>29)</sup>。またアミロイドーシス合併FMF症例において、コルヒチン投与により腎症状の改善が認められたFMF症例が、わが国で確認されている<sup>30)</sup>。

## おわりに

本邦FMF症例の重症度は、海外症例にくらべて、低いと考えられるが、治療介入が遅れると、アミロイドーシスなど生命予後にかかわる合併症が発生するリスクがあり、早期診断、早期治療介入が望まれる。また非特異的の症状を呈する不完全型FMFの存在が示唆されており、その実態を明らかにする必要があると考えられる。

## 謝辞

「家族性地中海熱全国調査」にご協力いただいた先生方に、感謝申し上げます。

本研究は、「厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業」によっておこなわれました。

## 文 献

- 1) Ancient missense mutations in a new member of the *RoRet* gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium. *Cell* **90** : 797-807, 1997
- 2) Shinozaki K *et al* : Familial Mediterranean fever in 2 Japanese families. *J Rheumatol* **29** : 1324-1325, 2002
- 3) Tsuchiya-Suzuki A *et al* : Clinical and genetic features of familial Mediterranean fever in Japan. *J Rheumatol* **36** : 1671-1676, 2009
- 4) Ben-Chetrit E *et al* : Familial Mediterranean fever. *Lancet* **351** : 659-664, 1998
- 5) El-Shanti H *et al* : Familial mediterranean fever in Arabs. *Lancet* **367** : 1016-1024, 2006
- 6) Tunca M *et al* : Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey : results of a nationwide multicenter study. *Medicine(Baltimore)* **84** : 1-11.

- 2005
- 7) Masters SL *et al* : Horror autoinflammaticus : the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease (\*). *Annu Rev Immunol* **27** : 621-668, 2009
  - 8) Wittkowski H *et al* : S100A12 is a novel molecular marker differentiating systemic-onset juvenile idiopathic arthritis from other causes of fever of unknown origin. *Arthritis Rheum* **58** : 3924-3931, 2008
  - 9) Migita K *et al* : Expression of CD64 on polymorphonuclear neutrophils in patients with familial Mediterranean fever. *Clin Exp Immunol* **164** : 365-372, 2011
  - 10) Livneh A *et al* : Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* **40** : 1879-1885, 1997
  - 11) Migita K *et al* : Familial Mediterranean fever in Japan. *Medicine*, in press
  - 12) Tunca M *et al* : Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey : results of a nationwide multi-center study. *Medicine(Baltimore)* **84** : 1-11, 2005
  - 13) Sohar E *et al* : Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* **43** : 227-253, 1967
  - 14) Barakat MH *et al* : Familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis) in Arabs--a study of 175 patients and review of the literature. *Q J Med* **60** : 837-847, 1986
  - 15) Ryan JG *et al* : Clinical features and functional significance of the P369S/R408Q variant in pyrin, the familial Mediterranean fever protein. *Ann Rheum Dis* **69** : 1383-1388, 2010
  - 16) Ben-Chetrit E *et al* : The spectrum of MEFV clinical presentations--is it familial Mediterranean fever only? *Rheumatology(Oxford)* **48** : 1455-1459, 2009
  - 17) Shimizu M *et al* : Colchicine-responsive chronic recurrent multifocal osteomyelitis with MEFV mutations : a variant of familial Mediterranean fever? *Rheumatology(Oxford)* **49** : 2221-2223, 2010
  - 18) Migita K *et al* : Clinical relevance of MEFV gene mutations in Japanese patients with unexplained fever. *J Rheumatol* **39** : 875-877, 2012
  - 19) Soriano A *et al* : Familial Mediterranean fever : New phenotypes. *Autoimmun Rev* **12** : 31-37, 2012
  - 20) Migita K *et al* : Coexistence of familial Mediterranean fever and rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*, in press
  - 21) Eguchi M *et al* : Coexistence of polymyositis and familial Mediterranean fever. *Mod Rheumatol*, in press
  - 22) Ozturk MA *et al* : Therapeutic approach to familial Mediterranean fever : a review update. *Clin Exp Rheumatol* **29** : S77-86, 2011
  - 23) Tweezer-Zaks N *et al* : Interferon- $\alpha$  as a treatment modality for colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* **35** : 1362-1365, 2008
  - 24) Seyahi E *et al* : Successful treatment of familial Mediterranean fever attacks with thalidomide in a colchicine resistant patient. *Clin Exp Rheumatol* **20** : S43-44, 2002
  - 25) Nakamura A *et al* : Successful treatment with infliximab and low-dose methotrexate in a Japanese patient with familial Mediterranean fever. *Intern Med* **46** : 1247-1249, 2007
  - 26) Kuijk LM *et al* : Effective treatment of a colchicine-resistant familial Mediterranean fever patient with anakinra. *Ann Rheum Dis* **66** : 1545-1546, 2007
  - 27) Alpay N *et al* : Efficacy of anakinra treatment in a patient with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* **32** : 3277-3279, 2012
  - 28) Livneh A *et al* : Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. An analysis of factors affecting outcome. *Arthritis Rheum* **37** : 1804-1811, 1994
  - 29) Moser C *et al* : Successful treatment of familial Mediterranean fever with Anakinra and outcome after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* **24** : 676-678, 2009
  - 30) Nakamura T *et al* : Amyloid A amyloidosis in a Japanese patient with familial Mediterranean fever associated with homozygosity for the pyrin variant M694I/M694I. *Mod Rheumatol*, in press