

【症例報告】

コルヒチンとジエノゲストが著効した家族性地中海熱非典型例の1例

濱田 寛子¹⁾, 金澤 伸雄²⁾

1) はまだ産婦人科

2) 和歌山県立医科大学附属病院皮膚科

(受付日 2020/5/18)

概要 家族性地中海熱 (familial mediterranean fever ; FMF) は, 周期性発熱に加え胸膜炎や腹膜炎などの無菌性漿膜炎を特徴とする自己炎症性疾患の1つである. 今回, 周期性の発熱の病歴聴取とコルヒチンの診断的投与により, FMF診断に至った症例を経験した. FMFでは, 月経期の発作が月経困難症に類似した症状を呈するという報告があり, 鑑別を要した^{1,2)}. 症例は, 19歳, 月経期には必ず腹部全体の激痛を訴え, 月経期や月経期以外にも3カ月ごとの38℃以上の発熱, 全身倦怠感を繰り返していた. 診断的治療とされるコルヒチンの投与とLEPの投与を同時に行ったところ, 全身倦怠感がとれ, 発熱は軽度となったが, 月経は激痛のままであった. 疾患関連遺伝子であるMEFV遺伝子のexon10に遺伝子変異はみられず, 再度の遺伝子検索にてE84KとR410Hの2カ所のヘテロ接合性変異を認め, FMF非典型例と診断された. コルヒチンだけでは月経痛はとれず, ジエノゲスト投与を併用して軽快した. FMFは産婦人科, 小児科通院患者の中にも含まれる可能性があり, 明らかな感染源のない38℃以上の発熱の反復や腹痛や胸痛を合併するときは本症を疑う必要があると考えられた.

〔産婦の進歩73 (1) : 35-40, 2021 (令和3年2月)〕

キーワード : 家族性地中海熱, コルヒチン, ジエノゲスト, 遺伝子診断

【CASE REPORT】

Treatment of a case with familial Mediterranean fever variant using a combination of colchicine and dienogest

Hiroko HAMADA¹⁾ and Nobuo KANAZAWA²⁾

1) Hamada Department of Gynecology

2) Department of Dermatology, Wakayama Medical University

(Received 2020/5/18)

Abstract Familial Mediterranean fever (FMF) is a hereditary autoinflammatory disease characterized by periodic fever and serositis such as peritonitis and pleuritis. Herein, we present a case of FMF diagnosis based on the patient's medical history of periodic fever and diagnostic administration of colchicine. Although a few reports have suggested that menstrual attacks in FMF exhibit symptoms similar to endometriosis, we required differentiation. A 19-years-old-female presented with complaints of severe abdominal pain during menstruation. She also suffered from fever of more than 38°C and general fatigue every three months. We prescribed her colchicine with norethisterone and ethinylestradiol for diagnostic treatment. We noticed that the patient's general fatigue converted to a mild fever, but the menstruation pain persisted. Gene mutations of exon 10 were not observed at the first genetic search, but repeat genetic search revealed hetero mutations of E84K and R410H in the MEFV gene. The patient was accordingly diagnosed with an FMF variant. For managing menstrual pain, the patient was administered a combination of colchicine and dienogest. Patients suspected of having FMF may present to obstetrics and gynecology and pediatric clinics. FMF should be suspected when the patient has recurrent fever of more than 38°C, - without an obvious source of infection-, but with abdominal and chest pain. [Adv Obstet Gynecol, 73(1) : 35-40, 2021 (R3.2)]

Key words : familial mediterranean fever, colchicine, dienogest, gene diagnosis

緒 言

家族性地中海熱 (familial mediterranean fever; FMF) は、炎症経路の1つであるインフラマソームの働きを制御するpyrinの異常で発症する自己炎症疾患である。発作性、周期性の発熱と漿膜炎による激しい腹痛、胸痛を特徴とする。MEFV遺伝子が疾患関連遺伝子として知られているが、その発症メカニズムは明らかになっていない。また、MEFV遺伝子に変異を認めない症例も少なくないことから、発症には他の因子も関与していると考えられている。典型例では突然の高熱を認め、1~3日間持続する³⁾ (表1)。間隔は1~3カ月で、月経に随伴することも多いとされる^{1,2,4)}。

発作時にCRP、血清アミロイドAの高値を認め、間欠期にこれらは劇的に陰性化する。発作の抑制にはコルヒチンが90%の症例で奏効し、無効例では、抗IL-1療法、TNF α 阻害剤、サリドマイドなどが有効であると報告されている。無治療で炎症が反復するとアミロイドーシスに進展する。地中海地方を起源とする民族に集積するが、近年日本での報告も散見される^{5,6)}。臨床症状は子宮内膜症による月経困難症に類似するため、婦人科への受診や紹介も多いと考えられる。今回、コルヒチン、ジエノゲストによる効果を認め、遺伝子検索を複数回行った症例を経験したので報告する。

症 例

患者は19歳で、初経11歳、月経は30日周期の整で、未妊女性である。既往歴、家族歴に特記すべきことはない。月経期の激しい腹部全体の痛みがあり、3年前からおよそ3カ月ごとに38℃を超える発熱、全身倦怠感が2~3日続き、解熱することを繰り返していた。近医小児科で施行された血液検査の結果から産婦人科受診を勧められ、3日後に当院を受診した。発熱が月経と重なるとは限らなかった。月経期は激痛で動けずNSAIDsは効き目がないと訴えた。近医での血液検査結果では、フェリチン313.8 ng/ml (基準値: 2.0-130.0)、CRP 10.55 mg/dl (0.4以下)、血清補体価 (CH50) 73.9 U/ml (25.0-48.0) と異常高値であった (図1)。

初診時、発熱発作軽快後3日目であったため、腹痛や発熱はなかったが、全身倦怠感と両手首の関節痛が持続していた。子宮は正常大、付属器は触れなかった。経腹超音波にて、子宮は前傾前屈で正常大で卵巣も異常なかった。子宮の可動性良好であった。初診時に当院で測定した血清アミロイドAは54.0 μ g/ml (基準値: 8未満) と上昇していた。

初診時、NSAIDs無効で思春期子宮内膜症の可能性は低いものの、機能性月経困難症は否定できなかった。炎症所見を伴う38℃を超える発熱が2~3日続き自然に解熱することを繰り返し、激しい腹痛を伴うことがあることから、自己

表1 家族性地中海熱 (FMF) の診断基準

(文献3より引用)

<必須項目>

12時間から72時間続く38℃以上の発熱を3回以上繰り返す。発熱時には、CRPや血清アミロイド (SAA) などの炎症検査所見の著明な上昇を認める。発作間歇期にはこれらが消失する。

<補助項目>

1. 発熱時の随伴症状として、以下のいずれかを認める。

- 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
- d) 心膜炎
- e) 精巣漿膜炎
- f) 髄膜炎による頭痛

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。

必須項目と、補助項目のいずれか1項目以上を認める症例を臨床的にFMF典型例と診断する。

FMFを疑わせるが、典型例の基準を満たさない (繰り返す発熱のみ、補足項目の1項目以上のみを有するなど) 症例については、FMFの診断フローチャートに従い診断する。ただし、感染症、悪性疾患、自己免疫疾患、他の自己炎症性疾患などの発熱の原因となる疾患を除外する。

炎症性疾患のFMFを疑い、コルヒチン0.5 mg/日とLEP (ルナベルULD[®]) の投与を開始した。4週間後の受診で、コルヒチン服用で全身倦怠感がなくなったが、LEPは月経痛に全く効果を感じなかったため、自己判断にて服用を中断していた。フェリチン83.7 ng/ml, CRP0.53 mg/dlと正常化し、血清アミロイドも32.9 μg/mlに低下していた。FMF典型例を疑い、MEFV遺伝子のexon10の検査を行ったが、変異なしという結果であった。FMF非典型例と考え、コルヒチンを増量し2 mg/日処方すると、はじめの数日は下痢症状があったが、発熱は全くなかった。両手首の関節炎が続くため関節リウマチを疑ったが、RF (-), 抗CCP抗体 (-) で否定的であると考えた。専門医に紹介し再度遺伝子検索を行うと、MEFV遺伝子のexon10以外に、exon1のE84Kとexon3のR410Hのヘテロ接合性変異を認めた (表2)。診断フローチャート (図2) に従い、コルヒチン投与に反応ありFMF非典型例と診断した。コルヒチン2 mg/日の投与を続けていると、3カ月後に両手首の関節炎症状は寛解した。

一方、月経時の腹痛は相変わらず激痛で、初診から3カ月後にLEPとNSAIDsの処方を再開したが、やはり全く効かないとのことだった。初診から4カ月後にジエノゲスト1 mg/日を開始したところ、月経中の激痛はほとんどなくなったが、腹痛は依然続いているため初診から5

カ月後からは2 mg/日に増量し、現在も継続している。不正出血は時々あるが、激痛がないほうがよいとのことで、納得して服用している。

考 察

月経時の腹痛は、一般的に月経困難症と考えられ機能性と器質性に分類されている。若年の機能性月経困難症と考えられ紹介されたが、周期性の発熱やフェリチン、CRP、アミロイドA高値から自己炎症性疾患を疑った。反復性発熱の原因には、感染症、免疫疾患、周期性発熱症候群などが挙げられるが、婦人科疾患は含まれていない (表3)。通常、月経困難症に発熱や炎症所見を伴うことはなく、LEPが著効することが多い。しかし、この症例はLEPでは痛みは全く緩和されず自己にて服用中断していた。

FMFは本邦では1976年に初めて報告された⁷⁾。主に常染色体劣性遺伝を呈することが多い⁵⁾とされているが、現在のところ家族歴は認めていない。FMFの責任遺伝子はMEFV遺伝子が同定され⁸⁾その遺伝子産物であるpyrinの機能異常がFMFの病態に深く関わっていることが示唆されている。また、責任遺伝子変異はexon10の変異例が55.4%、exon10以外の変異例が31.3%という報告がある⁹⁾。FMFの診断基準¹⁰⁾ (表1) によると、本症例の場合、必須項目を満たすものの月経中の激痛が漿膜炎によるもの確証が得られず、臨床的にFMF典型例疑いとなりMEFV遺伝子のexon10の検索を行っ

WBC	9200/μl	(4000~9500/μl)
RBC	367×10 ⁴ /μl	(380~500×10 ⁴ /μl)
Hb	11.4g/dl	(12.0~16.0 g/dl)
Ht	33.9%	(35.0~42.0%)
MCV	92fl	(82~98fl)

Fe	19 μg/dl	(50~150 μg/dl)
フェリチン	313.8ng/ml	(2.0~130.0ng/ml)
CRP	10.55 mg/dl (6+)	(0.4mg/dl以下)
血清補体価	73.9U/ml	(25.0~48.0U/ml)
抗核抗体	(-)	
マイクロゾームテスト	(-)	
血清アミロイドA	54.0 μg/ml (8未満)	

図1 初診時血液検査

() は基準値

表2 バリエント一覧

Gene-Name	Feature-ID	Genotype	Annotation	HGVS. c	HGVS. p	Position
MEFV	NM-000243.2	heterozygous	missense-variant	c.1229G>A	p.Arg410His	chr16:3249462
MEFV	NM-000243.2	heterozygous	missense-variant	c.250G>A	p.Glu84Lys	chr16:3256338

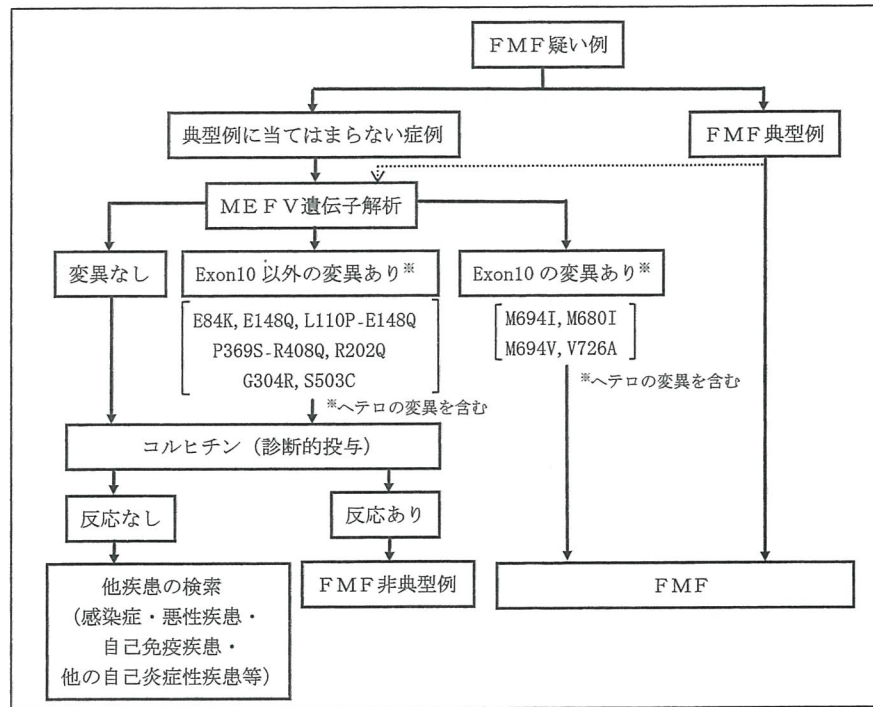


図2 家族性地中海熱 (FMF) の診断フローチャート

(文献10より引用)

た。変異を認めなかったため、さらにMEFV遺伝子の全てのexonを解析した結果、E84KとR410Hのヘテロ接合性変異を認めた(表2)。E84Kは診断フローチャート¹⁰⁾で疾患関連変異とされ、コルヒチン投与に反応もありFMF非典型例と診断した(図2)。R410Hの病的、機能的意義は不明であるが、E84KとR410Hが別々のアレルに存在し、複合ヘテロ接合として存在することでFMFを発生した可能性も否定できない。ただし、コルヒチンに反応ある場合は遺伝子解析は必須ではないことから、FMF診断には、コルヒチン投与による反応をみるのが重要であると考えられた。

FMFの予後に影響する重大な合併症はアミロイドーシスである。FMFの約4%にアミロイドーシスの合併がみられると報告されている⁹⁾。本邦では、まだFMFの認知が低く、発症から治療開始までの平均期間は20年と長い。アミロ

イドーシスの合併予防にはFMFの早期診断と治療介入が必要である。

コルヒチン2 mg/日で周期性発熱、全身倦怠感、関節痛は管理できたが、月経は激痛のままであったため、ジエノゲストを追加すると痛みは軽減した。文献的に、ジエノゲストはFMFの炎症カスケードの異常を改善させて発作を抑制する可能性が示唆されている^{11,12)}。FMFの症例にコルヒチンではなくジエノゲストで症状改善が見られた報告⁴⁾もあり、FMFと子宮内膜症の炎症発現過程に共通点がある可能性もある。今回の月経時の激痛が、月経困難症か子宮周囲の漿膜炎か、あるいはその両方であったのかは確定できていないが、ジエノゲストがLEPやGnRHアゴニストなどに比べFMFの発作を抑える作用が強いという報告⁴⁾と今回のジエノゲストの効果は一致した。

表3 反復性発熱

(文献6より引用)

-
- I. 感染症 (不規則で予測不能な発熱間隔)
- ウイルス性
- 繰り返すウイルス感染症 (adenovirus, coxsackievirusなどによる上気道感染症)
 - 慢性活動性Ebstein-Barr virus感染症
 - 単純ヘルペスウイルス感染症
- 細菌性/原生動物性
- 繰り返す細菌感染症 (A/C群 streptococcus, Arcanobacterium haemolyticum, Mycoplasma pneumoniaeなどによる上気道感染症, 尿路感染症)
 - 潜在性歯性感染症 (occult dental abscess)
 - 抗酸菌感染症
 - 回帰熱 (relapsing fever)
 - ブルセラ症
 - エルシニア症
 - マラリア
- II. 周期性発熱症候群/自己炎症症候群 (規則的で予測不能な発熱間隔, 一部は不規則)
- 家族性地中海熱 (FMF) 7~21日
 - 高IgD (HIDS) 14~28日
 - TRAPS 数週~数か月
 - CAPS (FCASI, MWS, CINCA syndrome)
 - PFAPA syndrome 21~28日
- III. 免疫疾患・リンパ腫など (主に不規則で予測不能な発熱間隔)
- ①免疫疾患
 - 全身性紅斑性狼瘡 (SLE)
 - 若年性特発性関節炎 (JIA, 全身型)
 - クローン病
 - ベーチェット病
 - ②免疫不全症
 - 分類不能型免疫不全症 (CVID)
 - 高IgM症候群
 - 周期性好中球減少症 (規則的な発熱間隔) 21~28日
 - ③腫瘍性疾患
 - リンパ腫
 - ホジキン病
 - マクロプロブリン血症 (Waldenström)
- IV. その他 (不規則で予測不能な発熱間隔)
- ①詐訴の発熱
 - ②中枢神経系異常 (視床下部機能障害)
-

結 論

周期性発熱と月経時腹痛を訴える患者に自己炎症性疾患であるFMFを疑い、コルヒチンの診断的投与にて有効性を認め、遺伝子検索にてFMF非典型例と診断できた。月経痛にはジェノゲストの併用が有効であった。FMFは、アミロイドーシスに進展させないためにも早期診断と介入が必要であり、発熱と月経痛の時には本症も疑う必要があると考えられた。

利益相反の開示

今回の発表に関して、開示すべき利益相反(COI)はありません。

参考文献

- 1) 増田公美, 田中雄介, 尾上昌世, 他: 婦人科受診を契機に診断された家族性地中海熱の1例. 産婦の進歩, 67: 204, 2014.
- 2) 前川 亮, 他: 月経に一致した周期性発熱を認めた家族性地中海熱の1例. 現代産婦人科, 63: 59-60, 2014.
- 3) 難病情報センター: <http://nanbyou.or.jp/entry/4448>
- 4) 岡 賢二, 他: 月経期の発熱を契機に診断された家族性地中海熱の8例. 日女性医学誌, 25: 34-38, 2017.
- 5) 荻田千愛, 他: 当科で家族性地中海熱と診断された7例の症例検討. 日臨免疫会誌, 40: 21-27, 2017.
- 6) 大石 勉: 反復性発熱-周期性発熱症候群/自己炎症症候群: 家族性地中海熱を中心にして-. 小児感染免疫, 20: 331-339, 2008.

- 7) Hayashi A, Suzuki T, Shimizu A, et al. : Letter Periodic fever suppressed by reserpine. *Lancet*, 1 : 592, 1976.
- 8) The International FMF Consortium : Ancient missense mutations in a new member of the Ro Ret gene family are likely to cause Familial Mediterranean fever. *Cell*, 90 : 797-807, 1997.
- 9) 右田清志 : 家族性地中海熱の臨床. *Jpn J Clin Immunol*, 34 : 355-360, 2011.
- 10) 清島真理子 : FMF, TRAPS, MKD / 自己炎症性周期熱症候群. *MB Derma*, 293 : 1-8, 2020.
- 11) Yamanaka K, Xu B, Suganuma I, et al. : Dienogest inhibits aromatase and cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E2 production in human endometriotic stromal cells in spheroid culture. *Fertil Steril*, 97 : 477-482, 2012.
- 12) Shimizu Y, Mita S, Takeuchi T, et al. : Dienogest, asynthetic progestin, inhibits prostaglandin E2 production and aromatase expression by human endometrial epithelial cells in a spheroid culture system. *Steroids*, 76 : 60-67, 2011.