

家族性地中海熱

1. 疾患名ならびに病態

家族性地中海熱

家族性地中海熱(FMF)は *MEFV* 遺伝子の変異による pyrin の機能異常を背景として、炎症制御機構の破綻により発症する遺伝性自己炎症疾患である。常染色体潜性(劣性)の遺伝形式と考えられているが、一部は常染色体顕性(優性)遺伝形式を示す。FMF の詳細な病態には依然不明な点が多いが、ここ数年で *MEFV* 遺伝子変異が炎症を引き起こす機構に関して有力な報告がなされている。pyrin は ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain) や caspase-1 と会合してインフラマソームを形成するが、その形成は細菌毒素による Rho GTPase の不活化により誘導され、IL-1 β や IL-18 の産生に至ることが知られていた。最近 Rho GTPase の下流に存在する PKN (protein kinase N) が pyrin をリン酸化し、抑制分子である 14-3-3 蛋白の結合を促進していることが報告されている。FMF 典型例に認められる変異を有する pyrin に対しては PKN によるリン酸化が阻害され、抑制分子 14-3-3 蛋白の結合が低下して pyrin インフラマソームの活性化が亢進すると考えられている。pyrin は好中球や単球、樹状細胞、線維芽細胞などに発現しているが、全長蛋白は主として細胞質内に微小管と関連して局在しており、このことが FMF に対するコルヒチンの有効性と関連していると思われる。

2. 小児期における一般的な診療

◇ 主な症状

周期性発熱に、漿膜炎(胸痛発作、腹痛発作)、関節炎を認める。FMF の病型は、典型例、非典型例(不完全型)に大別され、典型例では、12 時間から 72 時間持続する 38℃ 以上の発熱発作を認めるのに対して、非典型例では発熱期間、発熱の程度(38℃以上でないことがある)が典型例と異なる。

① 発熱

発熱はほぼ必発の症状であり、突然高熱を認めて半日から 3 日間程度持続する。感染や外傷、ストレスなどが発作の引き金になる事もあり、女性患者では生理周期に一致することがある。

② 腹膜炎

非限局性(汎発性)腹膜炎による、腹膜刺激症状を伴う激しい腹痛が大多数の患者に認められ、1-3 日間持続し自然に軽快する。時に急性腹症との鑑別が困難である場合もある。

③ 胸膜炎

胸膜炎による胸痛、咳嗽や呼吸苦などの症状を認める他、胸水の貯留を認める事もある。

- ④ 関節炎 下肢の大関節（股関節・膝関節・足関節）の単関節炎を呈することが多く、基本的に非破壊性である。

◇ 診断の時期と検査法

診断基準としては、12時間から72時間続く38度以上の発熱を3回以上繰り返すことを必須項目とし、補助項目は発熱時期に一致した随伴症状として a 腹膜炎 b 胸膜炎 c 関節炎 d その他の漿膜炎症状（心膜炎 精巣漿膜炎 髄膜炎による頭痛）で、必須項目と補助項目のいずれか1項目以上を認める場合に、臨床的に FMF 典型例と診断する。また、MEFV 遺伝子解析結果については exon 10 バリエーションのみが診断の根拠となり、それ以外の多型については診断に寄与しない形となっている。本診断基準で FMF と診断できない場合には安易に FMF と診断せず、再度鑑別診断を行うべきである。

◇ 経過観察のための検査法

発作時には好中球を主体とする白血球増多、赤沈の亢進、CRP の上昇、SAA の上昇など一般的な炎症反応が認められるが、FMF に特異的な検査所見はない。白血球は増加するものの核の左方移動は認められず、プロカルシトニンも上昇しない。症状の程度と検査値に有意な相関は認められず、これら炎症所見は間欠期には原則的に陰性化する。

◇ 治療法

FMF の治療において重要なポイントは、発熱発作を減少させ、ADL を改善させると同時に、長期的には AA アミロイドーシスを予防することにある。FMF の治療の第一選択薬は、コルヒチンであり 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。コルヒチンは小児においては 0.01-0.02mg/kg 分 1-2 から始めて、予防できない場合は 0.03 mg/kg まで増量している（0.04 mg/day は超えない）。成人では、0.5-1.0 mg/day 分 1-2（2 mg/day は超えない）の連日内服を行い、下痢、嘔吐、腹痛など消化管症状の副作用が出現した場合は減量する。発作時のみの内服では効果がないため、持続投与が必要である。コルヒチン治療開始後は、3 か月間隔で治療効果を判定し発熱発作が、3 か月に1回以上、あるいは発作の有無にかかわらず、炎症反応が持続する場合は、コルヒチンの投与量を増量すべきと推奨されている。

コルヒチンの FMF に対する有効率は 90%前後であり、10%前後の患者はコルヒチン抵抗性あるいは不耐（コルヒチンが副作用のため使用できない）の FMF 患者（colchicine resistant Familial Mediterranean Fever, 以下 crFMF）であると考えられる。このような crFMF に対しては、代替治療が必要で、カナキマブは最大量のコルヒチン治療に不応な FMF 患者に対する治療薬として保険収載されている。crFMF に対しては、通常、体重 40kg 以下の患者にはカナキマブ（遺伝子組み換え）として1回 2mg/kg を、体重 40 kg を超える患者には1回 150mg を、4 週毎に皮下投与する。十分な臨床的効果がみられない場合には追加投与又は適宜漸増するが、1回最高用量は体重 40 kg 以下の患者では 4mg/kg、体重 40kg を超える患者では 300mg までとされている。

◇ 合併症および障害とその対応

長期的予後で重要となるのは AA アミロイドーシスによる臓器障害であり、特に腎機能障害が最も問題となる。AA アミロイドーシス合併例に関しては、腎不全・心不全などの重要臓器の障害につながる可能性があり、生物学的製剤の投与・腎不全対策などの観

点からリウマチ膠原病内科、腎臓内科でも専門的治療が必要となる。

3. 成人期以降も継続すべき診療

◇ 移行・転科の時期のポイント

FMF の多くは成人期へ移行する。発熱に加え、随伴症状として滑膜炎（関節炎）、漿膜炎（胸膜炎・腹膜炎）を伴うこともあり、リウマチ膠原病内科に加え、総合内科（消化器内科・呼吸器内科含む）が中心となり診療を継続することが推奨される。また、一部の関節炎が進行するケース（protracted arthritis）においては、整形外科・リハビリテーション科との幅広い連携が必要になる。また、生物学的製剤の投与を受けているケースでは、感染症予防に注意を要する。

◇ 成人期の診療の概要

日常の診療では、定期的に外来を受診し、FMF の発作の有無、同頻度を把握すると同時に、血液検査（CRP、SAA ふくめ）を行い、炎症が持続していないか（subclinical inflammation）チェックすると同時に、コルヒチンの副作用の有無もチェックし、コルヒチンの投与量を考慮する。FMF の発作の頻度、炎症の持続の有無等に準じて適切なコルヒチン投与量を決定する。大多数が成人期に達することにより、FMF の活動性がコントロールされない場合、日常生活に影響が出る可能性もあり、社会的な支援制度の拡充も期待される。現段階では、予後を考慮する基準は確立されていないが、FMF の発作が制御されており、炎症を反映する急性期蛋白（CRP、SAA など）も陰性化が持続している場合、重篤な合併症である AA アミロイドーシスの併発するリスクは低い。

4. 成人期の課題

◇ 医学的問題

長期罹患にともなう AA アミロイドーシスの合併が問題となる。AA アミロイドーシスが疑われる場合は、胃・十二指腸、腎などの生検を行い、AA アミロイドーシス合併の有無を検討する。

加えて、コルヒチンが肝臓、腎臓で代謝、排泄されるため、肝障害、腎障害の合併がある場合はコルヒチンの副作用の有無に注意しながら、投与量を検討する。

◇ 生殖の問題

本疾患は海外では常染色体潜性（劣性）の遺伝形式を示すとされているが、一部の症例では常染色体顕性（優性）の遺伝形式を示すために患者の子ども（次世代）に遺伝する可能性も考えられ、遺伝子カウンセリングを開始することが推奨される。妊娠に際しては、流産のリスクもあり、女性患者では産婦人科との連携を考慮する。出産後の授乳に関しては、コルヒチンは乳汁に移行すると考えられるが、その血中濃度は母親の 1/10 以下と報告されており、授乳に関しては安全と考えられている。また、妊娠中のコルヒチン投与に関しては、多くの研究があるが、コルヒチンの投与の有無で流産、胎児奇形の発生率には差がないとの報告がある。また、コルヒチンの中断に伴う腹膜炎発作による流産のリスクも指摘されており、妊娠中もコルヒチンの継続が推奨されている。

◇ 社会的問題

AA アミロイドーシス合併例に関しては、腎不全・心不全などの重要臓器の障害につながる可能性があり、生物学的製剤の投与・腎不全対策などの観点からリウマチ膠原病内科、腎臓内科でも専門的治療が必要となる。

5. 社会支援

◇ 医療費助成

家族性地中海熱は、小児慢性特定疾患に認定されており、18 歳未満（引き続き治療が必要であると認められる場合は、20 歳未満）の児童には、医療費の自己負担分の一部が助成される。また、本疾患は難病法の定める指定難病であるため、認定基準に該当する場合には、年齢にかかわらず医療費の自己負担分の一部が助成される。FMF 典型例のうち、重症例が助成対象となる。FMF 非典型例は対象外である。重症例の定義は①コルヒチンが無効または不耐であり、かつ発熱発作頻回例（CRP 上昇、38℃以上の発熱を年4回以上）、②AA アミロイドーシス合併例である。

【参考文献】

1. Ozen S, Batu ED, Demir S: Familial Mediterranean Fever: Recent Developments in Pathogenesis and New Recommendations for Management. *Front Immunol* 2017, 8:253.
2. Migita K, Uehara R, Nakamura Y, et al. Familial Mediterranean fever in Japan. *Medicine*. 2012 ;91:337-43
3. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, Ozdogan H, Abu I, Gattorno M, Hawkins PN et al: EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2016, 75(4):644-651.
4. Ben-Chetrit E, Levy M: Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. *Ann Rheum Dis* 2003, 62(10):916-919.
5. Hentgen V, Grateau G, Kone-Paut I, Livneh A, Padeh S, Rozenbaum M, Amselem S, Gershoni-Baruch R, Touitou I, Ben-Chetrit E: Evidence-based recommendations for the practical management of Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthritis Rheum* 2013, 43(3):387-391.
6. Ozen S, Sağ E, Oton T, Gül A, Sieiro Santos C, Bayraktar D, Proft FN, Lachmann HJ, Kuemmerle Deschner J, Gattorno M, Ayaz NA, Karadağ Ö, Yüce S, Kivity S, Georgin-Lavialle S, Sarkisian T, Kallinich T, Hentgen V, Prior Y, Uziel Y, Yardeni Z, Carmona L. EULAR/PreS endorsed recommendations for the management of familial Mediterranean fever (FMF): 2024 update. *Ann Rheum Dis*. 2025;84(6):899-909

【文責】

日本免疫不全・自己炎症学会