

# AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

日本内科学会雑誌 (2012.08) 101巻8号:2304～2306.

30代で発症した家族性地中海熱の1例

澤田 潤, 浅野目 明日香, 遠藤 寿子, 齋藤 司, 片山 隆行,  
長谷部 直幸, 右田 清志, 井田 弘明

## 30代で発症した家族性地中海熱の1例

澤田潤<sup>1)</sup> 浅野目明日香<sup>1)</sup> 遠藤寿子<sup>1)</sup> 齋藤司<sup>1)</sup> 片山隆行<sup>1)</sup> 長谷部直幸<sup>1)</sup> 右田清志<sup>2)</sup> 井田弘明<sup>3)</sup>

1) 旭川医科大学内科学講座循環・呼吸・神経病態内科学分野

2) 国立病院機構長崎医療センターリウマチ科

3) 久留米大学内科学講座呼吸器・神経・膠原病内科部門

A Japanese case of familial Mediterranean fever with onset in the thirties.

Jun Sawada<sup>1)</sup>, Asuka Asanome<sup>1)</sup>, Hisako Endo<sup>1)</sup>, Tsukasa Saito<sup>1)</sup>, Takayuki Katayama<sup>1)</sup>, Naoyuki Hasebe<sup>1)</sup>, Kiyoshi Migita<sup>2)</sup>, Hiroaki Ida<sup>3)</sup>

1) Division of Cardiology, Respiriology and Neurology, Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical University

2) Department of Rheumatology, National Hospital Organization Nagasaki Medical Center

3) Division of Respiriology, Neurology and Rheumatology, Department of Medicine, Kurume University School of Medicine

Key Words ; 家族性地中海熱, 自己炎症疾患, 周期熱, 成人

2011年9月3日 第260回北海道地方会推薦

連絡責任者氏名 ; 澤田 潤 (さわだ じゅん)

連絡住所 ; 〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1丁目1番1号

旭川医科大学 内科学講座 循環呼吸神経病態内科学分野

電話番号 ; 0166-68-2442

Fax ; 0166-68-2449

Eメールアドレス ; sawadajun@gmail.com

## 要旨

症例は 53 歳男性。35 歳頃から月に 1 日程度 37°C 台の発熱と胸背部や腹部，関節の疼痛が出現し，その後症状の出現頻度が週に 1 日程度に増加した。身体所見上明らかな異常を認めず，血液検査では軽度の炎症反応の上昇を認めるのみで，画像検査でも異常を認めなかった。MEFV 遺伝子の変異を認めたことから，家族性地中海熱(FMF)と診断した。成人の周期性発熱の原因として，FMF の可能性を考慮する必要がある。

## 症例

患者：53 歳，男性。

主訴：発熱，体幹・関節の疼痛。

既往歴：特記すべき事項なし。

家族歴：兄に周期的腹痛を認めるが，詳細不明。両親の血族婚なし。

現病歴：1993 年頃より，月に 1 日程度 37°C 台の発熱と胸背部や肩関節などの関節痛が出現。その後腹痛も出現するようになり，発熱の出現頻度が週に 1 日程度に増加した。他院を受診するが，原因を特定できず，2004 年当科を初診。

現症：リンパ節腫脹はなく，心雑音や肺ラ音は聴取しなかった。腹部に明らかな腫瘤を認めず，関節変形や皮疹も認めなかった。

検査所見：WBC 6430/ $\mu$ l，CRP 4.0mg/dl，赤沈 35mm/hr と CRP の上昇と赤沈の亢進を認めた。抗核抗体などの自己抗体は陰性。IgD は 3.5mg/dl と上昇を認めなかった。

全身 CT やガリウムシンチグラフィでは異常を認めなかった。

臨床経過：精査にて感染症や膠原病，悪性腫瘍は否定的であった。周期的発熱に随伴する症状が漿膜炎症状や関節炎症状であったため，自己炎症疾患の可能性を考えた。自己炎症疾患の遺伝子解析を行ったところ，FMF の原因遺伝子である MEFV 遺伝子の exon2 及び 10 に E148Q/M694I の変異を認めたことから，FMF と確定診断した。FMF の治療として第一選択とされているコルヒチンを 1mg/日の内服量から開始したところ，発熱は認

められなくなり、体幹や関節の疼痛も消失した。血液検査上も炎症反応の上昇を認めなくなった。その後コルヒチンによると考えられる肝障害が出現したため、1回0.5mgを週2から3回の内服に減量したところ、肝障害の改善を認め、発熱や体幹や関節の疼痛の悪化なく経過した。

考 察：FMFは周期熱と腹膜炎や胸膜炎といった漿膜炎を特徴とする常染色体劣性遺伝形式をとる遺伝性周期熱症候群である。FMFの診断には、Tel-Hashomer criteriaが海外で用いられている(表1-A)<sup>1)</sup>。近年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が提案されている(表1-B)<sup>2)</sup>。世界では、地中海沿岸地域で有病率の高い疾患で、遺伝性周期熱症候群の中で最も数が多い。最近我が国でも症例の集積が進んでおり、2009年に行われたFMFの全国疫学調査では、一次調査で推計された患者総数は292人であった<sup>2)</sup>。二次調査で臨床情報が得られた134名における臨床像の解析結果では、発症年齢が19.6±15.3歳と海外症例に比べて高く、49名(37.3%)が20歳以降の発症であった<sup>2)</sup>。そのうち30歳以降での発症者は26名であり、その中で詳細を知り得た4症例の臨床的特徴を表2に示す<sup>3~6)</sup>。これらの症例と本症例を比較した場合、発熱の程度が37-38℃程度とやや低めであり、関節痛を伴っていた点が異なっていた。また、近年発熱期間が典型例とは異なる不完全型FMFの存在がいわれている。不完全型FMFでは、発熱期間が数時間以内あるいは4日以上持続したり、38℃以上の発熱がみられないこともあり、また、漿膜炎発作が典型的でなく、筋肉痛などの非特異的的症状がみられることがある<sup>7)</sup>。本症例はMEFV遺伝子のexon2及び10にE148Q/M694Iの変異を認める完全型FMFであるが、発熱の程度が軽度で、症状としては不完全型FMFに近く、その点も診断に難渋した原因と考えられた。成人でFMFを発症した場合、原因不明の発熱として確定診断されないまま、診療されている場合もあると考えられる。FMFの治療では、コルヒチンの投与が有効であり、FMFの合併症であるアミロイドーシスの発症の予防にも効果がある。そのため、成人の周期性発熱の原因疾患の1つとして、FMFの可能性を考え、遺伝子診断を含めた精査を検討する必要があると考えられた。

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) Livneh, A. et al : Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 40 : 1879-1885, 1997.
- 2) 右田清, 上松一永 : 家族性地中海熱の臨床. *Jpn J Clin Immunol* 34 : 355-360, 2011.
- 3) 杉本博之, 他 : 偽性腸閉塞発作を主症状とした本邦における家族性地中海熱の 1 例. *日内会誌* 77 : 1859-1862, 1988.
- 4) Takahashi M, et al : Periodic fever compatible with familial Mediterranean fever. *Intern Med* 31 : 893-898, 1992.
- 5) Kotone-Miyahara Y, et al : E148Q/M694I mutation in 3 Japanese patients with familial Mediterranean fever. *Int J Hematol* 79 : 235-237, 2004.
- 6) Yamane T, et al : A Japanese case of familial Mediterranean fever with onset in the fifties. *Intern Med* 45 : 515-517, 2006.
- 7) Ryan, J. G. , 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.

## 表1 家族性地中海熱の臨床診断基準

### A. Tel-Hashomer criteria 文献<sup>1)</sup>

---

#### 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一つ以上を含む

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以上の発熱を伴い, 12時間から3日間続き, 同じ型の発作を3回以上繰り返す.

不完全な発作とは, 以下の1から2項目において典型的発作とは異なる.

- ①発熱が38°C未満
- ②発作期間が6時間から1週間
- ③腹痛発作の間に, 腹膜炎がないか, 限局性の腹膜炎
- ④上記の関節以外に関節炎を認める

### B. Tel-Hashomer criteriaを改変 文献<sup>2)</sup>

---

#### 必須項目

12時間から3日間続く38°C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
- aからfのいずれかを伴う

2. 発熱時にCRPや血清アミロイドAなど炎症検査所見の著明な上昇を認めるが、発作間欠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、感染症や自己免疫疾患、腫瘍などの発熱の原因となるような疾患を除外する  
 (備考: 必須項目, あるいは補助項目のどれか1項目以上を有する症例は疑い症例とする)

表2. 本邦での30代以降で発症した家族性地中海熱症例

発症年齢・性別	遺伝子変異	家族歴	発熱時体温	発熱持続時間	発熱随伴症状
37歳・男性 <sup>3)</sup>	未検	なし	38°C前後	1日	腹痛
48歳・男性 <sup>4)</sup>	未検	あり	38°C前後	1-2日	胸・腹・背部痛
31歳・男性 <sup>5)</sup>	E148Q/M694I	なし	40°C前後	3日	腹痛
53歳・女性 <sup>6)</sup>	M694I	なし	38-40°C	2-3日	腹痛