



〔症例〕 繰り返す腹痛，発熱の病歴及び
家族歴から家族性地中海熱を疑い，
MEFV 遺伝子解析にて確診を得た 1 例

岩 永 光 巨 亀 崎 秀 宏 黒 杉 茜
妹 尾 純 一 坂 本 大

(2019年7月12日受付，2020年1月6日受理，2020年4月10日公表)

要 旨

腹痛，発熱は日常診療で高頻度に遭遇する症状である。鑑別診断は多岐にわたり，器質的な異常を認めずに診断に難渋することもしばしばある。当院で経験した繰り返す腹痛，発熱の病歴及び家族歴から家族性地中海熱を疑い，*MEFV* (familial Mediterranean fever) 遺伝子解析にて確診を得た 1 例について報告する。

症例は28歳男性。2年前より間欠的に腹痛，発熱を繰り返し，複数の医療機関受診歴があった。母親も同様の病歴を有していた。血液検査でCRP上昇のみを指摘され，画像検査では異常所見がなく，腸炎として経過観察されていた。精査目的に当院に紹介となった。一般的に発熱の原因としては感染症，膠原病，悪性腫瘍などが考えられるが，本症例においてこれらは否定され，繰り返す腹痛，発熱の病歴，同様の症状を有する母の存在などから，遺伝性周期性発熱症の一つである家族性地中海熱を鑑別に考えた。そこで，発作時と非発作時に血液検査を施行したところ，発作時に高値であったCRP，血清アミロイドA (664 $\mu\text{g/mL}$ ($<8.0 \mu\text{g/mL}$)) は，非発作時には正常値であった。臨床経過からは家族性地中海熱と考えられコルヒチンの内服を開始したところ，発作は消失した。後に*MEFV*遺伝子解析により，Exon10にM694Iのヘテロ接合体の変異を認め，確診が得られた。

以前は本邦では比較的稀であると考えられていた本疾患ではあるが，潜在している患者は一定数いるものと考えられ，知識の普及が望まれる。

Key words: 家族性地中海熱，血清アミロイドA，*MEFV*遺伝子

I. 緒 言

腹痛，発熱は日常診療で高頻度に遭遇する症状

である。鑑別診断は多岐にわたり，器質的な異常を認めずに診断に難渋することもしばしばある。当院で経験した繰り返す腹痛，発熱の病歴及び家

東千葉メディカルセンター消化器内科

Terunao Iwanaga, Hidehiro Kamezaki, Akane Kurosugi, Junichi Senoo, and Dai Sakamoto. Recurrent abdominal pain and fever: a case of familial Mediterranean fever diagnosed by identification of an *MEFV* gene mutation.

Department of Gastroenterology, Eastern Chiba Medical Center, Tougane 283-8686.

Phone: 0475-50-1199. Fax: 0475-50-1356. E-mail: tellpierrot@gmail.com

Received July 12, 2019, Accepted January 6, 2020, Published April 10, 2020.

族歴から家族性地中海熱を疑い、*MEFV*遺伝子解析にて確診を得た1例について報告する。

Ⅱ. 症 例

【患者】28歳男性。

【主訴】繰り返す腹痛，発熱。

【既往歴】尿管結石，麻疹。

【服薬歴】本件に関連し，近医で処方されたもののみ。

【嗜好】アルコール：機会飲酒。タバコ：なし。

【現病歴】2年前より，数ヶ月に1回の頻度で発作的に腹痛，発熱を繰り返していた。発作の起きている数日間以外は全くの無症状であった。複数の医療機関受診歴があったが，血液検査でCRP上昇のみを指摘され，その他の血液検査，上下部消化管内視鏡検査，腹部超音波検査，腹部CTでは異常所見がなく，腸炎として経過観察されていた。X年7月，精査目的に当院を紹介受診した。

【家族歴】同胞2人の2番目。母親が26歳より同様に腹痛，発熱を繰り返している。姉，その他の家族には同様の病歴を有する者はいない。

【主な血液検査所見】WBC 7,430/ μ L（基準値：3,300-8,600/ μ L），CRP 7.65 mg/dL（基準値： $\leq$ 0.14 mg/dL），CA19-9 1.4 U/mL（基準値： $\leq$ 36.8 U/mL），CEA 0.4 ng/mL（基準値： $\leq$ 5.2 ng/mL），TSH 1.112 μ IU/mL（基準値：0.427-4.825 μ IU/mL），FT3 3.24 pg/mL（基準値：2.51-4.16 pg/mL），FT4 1.63 ng/dL（基準値0.88-2.20 ng/dL），フェリチン 415 ng/mL（基準値：50-200 ng/mL），血清アミロイドA 664 μ g/mL（基準値： $<$ 8.0 μ g/mL），抗核抗体 $<$ 40倍，PR3-ANCA $<$ 1.0 U/mL，MPO-ANCA $<$ 1.0 U/mL。

【主な画像検査所見】上部消化管内視鏡：前庭部前壁，後壁に潰瘍瘢痕を認めたが，生検で特異的な炎症所見はなかった。

腹部Dynamic CT：腹痛の原因となるような異常所見はなかった。

【経過】不明熱の鑑別疾患は，感染症，悪性腫瘍，膠原病，その他のカテゴリーにわけることができる。本症例は，感染症，悪性腫瘍，膠原病を示唆する所見に乏しかった。繰り返す腹痛，発熱

の病歴，CRP，アミロイドAの高値，母が同様の病歴を有することから，遺伝性周期性発熱症の一つである家族性地中海熱を鑑別に考えた。そこで，非発作時に血液検査を施行したところ，CRP 0.12 mg/dL，血清アミロイドA $\leq$ 2.5 μ g/mLと正常値であった。家族性地中海熱の臨床診断基準のうち，必須項目の「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」，補助項目の「発作時の随伴症状として非限局性の腹膜炎による腹痛を伴う」，「発作時に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」を満たし，家族性地中海熱と診断した。X年7月，コルヒチン1.0 mg/dayの内服を開始したところ発作は消失した。副作用の下痢症状が出現したためコルヒチンの内服を0.5 mg/dayに減量した。その後，腹痛，発熱，副作用の下痢症状もなく経過した。専門医療機関にて，十分な遺伝カウンセリングの後，*MEFV*遺伝子解析を行ったところ，Exon10にM694Iのヘテロ接合体の変異を認め，家族性地中海熱と確定診断された。その他，Exon2にE148Qのヘテロ接合体の変異を認めた。その後しばらくして，腹痛，発熱の発作が再燃したため，X+2年1月よりコルヒチンの内服を1.0 mg/dayに増量して経過観察中である。

Ⅲ. 考 察

家族性地中海熱は周期的な発熱と漿膜炎症状を主徴とする遺伝性自己炎症性疾患である。原因遺伝子は1997年に*MEFV*遺伝子であると報告された[1]。*MEFV*遺伝子はpyrinという蛋白をコードしている[1]。pyrinは好中球，好酸球，単球に発現しており，炎症性サイトカインであるIL-1 β やNF- κ B2の活性化を制御する働きをしている。家族性地中海熱の病態は，pyrinの発現低下あるいは機能障害により炎症性カスケードが調整できないことが原因と考えられている。現在までに約80種類以上の遺伝子変異が報告されているが，このうちM694V，M680I，M694I，E148Q，V726Aの5つの変異の頻度が高い[2]。家族性地中海熱は主に常染色体劣性遺伝を示すが，優性遺伝形式を示す家系や孤発例も報告されている。10

代から30代で発症することが多く、2～4週間間隔で12時間～3日間の発熱を繰り返し、腹痛、関節痛、胸痛などの漿膜炎症状を伴う。アメリカ、トルコなどの諸外国では90%以上の患者が腹痛を伴うが、日本では40-55%と比較的少ない傾向にある[3,4]。他症状としては胸痛が26-61%、関節痛が28-56%と報告されている。周期的な発熱の家族歴を有するのは20%程度である。臨床診断基準として、海外ではTel-Hashomer criteriaが用いられている[5]が、本邦では臨床的特徴をふまえて改変した臨床診断基準（表1）が用いられている[6]。

本疾患は地中海地方沿岸地域での有病率が高いと言われ、最も多いトルコでは400～1000人に1人の割合で本疾患を有すると言われている[3]。本邦では報告数は多くはないが、未報告例や診断されずに不明熱や腸炎などとして対応されている症例も多く、本症の実数は不明である。Migitaらは不明熱と診断された日本人患者611人のうち、192人が家族性地中海熱（疑診例含む）と診断されたと報告した[4]。

治療としては、発作の予防にコルヒチンの投与が効果的である。コルヒチンの正確な作用機序はわかっていないが、細胞内の微小管に作用し、顆粒球の細胞内浸潤やメディエーターの放出を抑

制している可能性がある。コルヒチンの用量に関しては低容量での投与で有意に副作用が少なく、1.0-3.0 mg/dayの投与で87%の患者に改善が見られたと報告されている[4]。本邦の添付文書では、家族性地中海熱に対する用量は0.5-1.5 mg/dayとなっている。コルヒチンの副作用としては下痢や腹痛のほか、ミオパチーや骨髄抑制なども知られている。コルヒチンの無効例では、抗IL-1抗体（カナキヌマブ）[7]やTNF α 阻害剤（インフリキシマブ、エタネルセプト）[8]、サリドマイド[9]などが有効であると報告されている。

長期的予後に関わるのは反応性AAアミロイドーシス合併による臓器障害である。沈着するアミロイドは血清アミロイドA由来であり、通常腎臓に沈着し慢性腎不全へと進展する。AAアミロイドーシスの合併頻度は人種間により異なっており、トルコ人やユダヤ人での発症頻度が高く[10]、M694Vの遺伝子変異を有することが多いとされる[11]。本邦では、E148Q、次いでM694Iの遺伝子変異の頻度が高く、アミロイドーシス合併頻度の高いM694Vの遺伝子変異は報告されていないようである[12]。本邦でのアミロイドーシス合併頻度は3.6%と報告されている[4]。コルヒチンの内服は発作の予防だけではなく、アミロイドーシス合併のリスクを低下させると言われている[13]。

表1 家族性地中海熱の臨床診断基準[6]

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。発熱時には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。発作間欠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下記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. 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家族性地中海熱典型例と診断する。ただし、感染症、悪性疾患、自己免疫疾患、ほか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。

IV. 結 語

複数の医療機関で診断がつかず、2年越しの経過で診断された家族性地中海熱の1例を報告した。特徴的な臨床経過より家族性地中海熱を鑑別疾患として考慮し、家族歴を聴取することや、発作時と非発作時の炎症マーカー（CRP、血清アミロイドA）の測定が診断の一助となり、MEFV遺伝子解析にて確定診断が得られた。以前は本邦では比較的稀であると考えられていた本疾患ではあるが、潜在している患者は一定数いるものと考えられ、知識の普及が望まれる。

貢 献 者

岩永は本症例の報告書執筆に、亀崎は本症例の診療ならびに報告書執筆に、黒杉・妹尾・坂本は本症例の報告書の修正に貢献した。

なお、遺伝子解析結果も含めた本症例の公表に関しては、患者本人と母より書面による同意を取得済みである。

利益相反

著者らは、この論文の内容について財務的および非財務的な利益相反を有しないことを表明する。

Abstract

Abdominal pain and fever are regularly encountered in clinical settings. Differential diagnoses based on such indicators often vary significantly; and without organic symptoms, it is difficult to establish a definitive diagnosis. Here, we report a case of recurrent abdominal pain and fever diagnosed by identification of a familial Mediterranean fever gene (*MEFV*) mutation.

A 28-year-old male patient had visited multiple medical facilities for intermittent abdominal pain and fever spanning a 2-year period. His mother also reported a similar history. Imaging tests showed no abnormalities, however blood tests revealed elevated C-reactive protein levels. A diagnosis of enteritis was made, and the patient was closely monitored. He was referred to our hospital for a detailed examination.

Generally, fevers may be caused by factors such as infections, collagen diseases, and malignant tumors; but those conditions were denied by the patient. The patient complained of recurrent bouts of abdominal pain, and members of his family had similar histories. Therefore, we suspected familial Mediterranean fever. Further analysis of his blood work revealed that his C-reactive protein and serum amyloid A levels (664 $\mu\text{g}/\text{mg}$ ($<8.0 \mu\text{g}/\text{mL}$)) were only elevated during attacks. Based on those findings, we clinically diagnosed the patient with familial Mediterranean fever. After administration of oral colchicine, the patient's symptoms resolved. A definitive diagnosis was made after genetic analysis that revealed a heterozygous M694I mutation in exon 10 of the *MEFV* gene.

Although familial Mediterranean fever was previously considered relatively rare in Japan, there may be a sizable number of undiagnosed patients. Thus, dissemination of knowledge on this disease is recommended.

文 献

- 1) The international FMF consortium. (1997) Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 90, 797-807.
- 2) Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, Tutar E, Ozen S, Topaloglu R, Yilmaz E, Arici M, Bakkaloglu A, Besbas N, Akpolat T, Dinc A, Erken E. (2005) Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine* 84, 1-11.
- 3) Cobankara V, Fidan G, Türk T, Zencir M, Colakoglu M, Ozen S. (2004) The prevalence of familial Mediterranean fever in the Turkish province of Denizli: a field study with a zero patient design. *Clin Exp Rheumatol* 22, S27-30.
- 4) Migita K, Izumi Y, Jiuchi Y, Iwanaga N, Kawahara C, Agematsu K, Yachie A, Masumoto J, Fujikawa K, Yamasaki S, Nakamura T, Ubara Y, Koga T, Nakashima Y, Shimizu T, Umeda M, Nonaka F, Yasunami M, Eguchi K, Yoshiura K, Kawakami A. (2016) Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Japan. *Arthritis Res Ther* 18, 175-84.
- 5) Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, Migdal A, Padeh S, Pras M. (1997) Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 40, 1879-85.
- 6) 日本小児リウマチ学会. (2017) 自己炎症性疾患診療ガイドライン2017. 東京: 診断と治療社, 21.
- 7) Gul A, Ozdogan H, Erer B, Ugurlu S, Kasapcopur O, Davis N, Sevgi S. (2015) Efficacy and safety of canakinumab in adolescents and adults with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *Arthritis Research & Therapy* 17, 243-7.
- 8) Mor A, Pillinger MH, Kishimoto M, Abeles AM, Livneh A. (2007) Familial Mediterranean fever successfully treated with etanercept. *J Clin Rheumatol* 13, 38-40.
- 9) Seyahi E, Ozdogan H, Masatlioglu S, Yazici H: Successful treatment of familial Mediterranean fever attacks with thalidomide in a colchicine resistant patient. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: S43-4.
- 10) Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. (1967) Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 43, 227-53.
- 11) Drenth JP, van der Meer JW. (2001) Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 345, 1748-57.
- 12) Kishida D, Nakamura A, Yazaki M, Tsuchiya-Suzuki A, Matsuda M, Ikeda S. (2014) Genotype-phenotype correlation in Japanese patients with familial Mediterranean fever: differences in

- genotype and clinical features between Japanese and Mediterranean populations. *Arthritis Res Ther* 16, 439-48.
- 13) Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. (1986) Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 314, 1001-5.
-