

FMF とは

Nozomi Niimi

2025/2/4

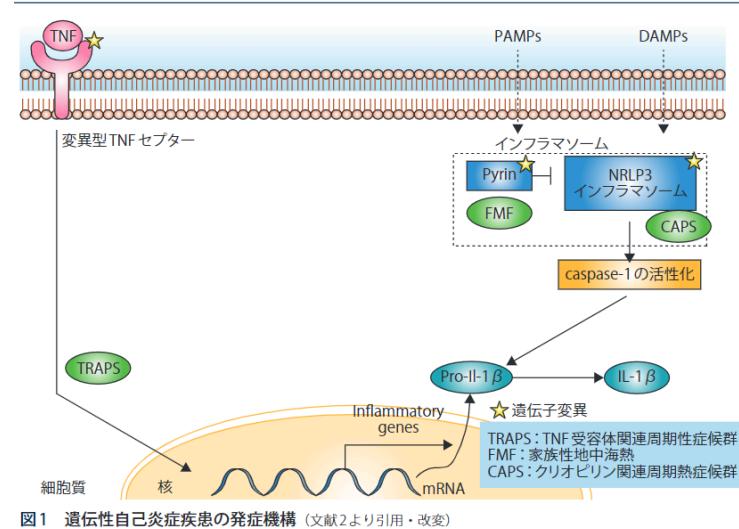
## 症例

- 26歳女性
- 当院で発熱・汎発性腹膜炎で入院
- その後1ヶ月半周期で2回同様の入院歴あり
- これはFMFでは？

# FMF とは

- ・ 自然免疫による自己炎症性疾患の 1 つ
- ・ 成人発症でも良い数少ない疾患(それ以外だと PPFA くらい)
- ・ 家族性地中海熱は常染色体劣性（潜性）遺伝形式で遺伝
- ・ **自己炎症性疾患 vs. 自己免疫疾患**

# 自己免疫疾患



- 好中球による炎症反応
  - 抗原暴露によるリンパ球による獲得免疫ではない
- PAMs, DAMPs 等の元々実際にある刺激から始まる

- ・成人発症でも良い数少ない疾患(他には AOSD, TRAPS, PPFA, VEXAS 症候群)

高岸勝繁(2024).ホスピタリストのための内科診療フローチャート-専門的対応が求められる疾患の診療の流れとエビデンス 第3版. シー  
ニュ

- ・家族性地中海熱は常染色体劣性（潜性）遺伝形式で遺伝

]

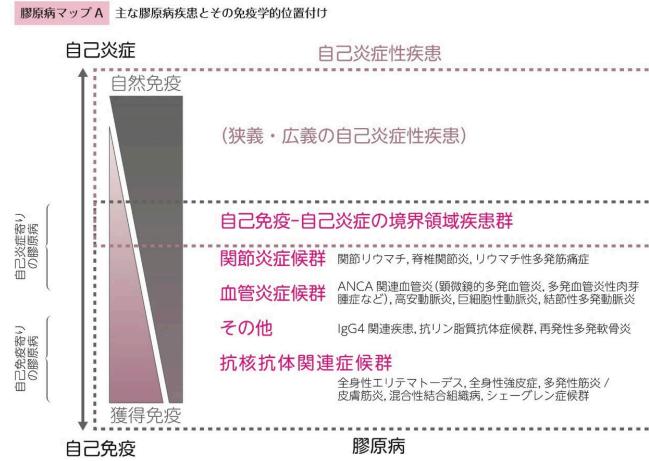
# 膠原病の考え方

表 4-1 自己免疫と自己炎症の違い

	自己炎症	自己免疫
免疫異常の種類	自然免疫	自然免疫 + 獲得免疫
免疫異常のイメージ	標的がないのに暴れ回る	自己を標的として攻撃する
関与する免疫細胞	マクロファージ, 樹状細胞 好中球, NK 細胞	リンパ球 (T 細胞, B 細胞)
臨床的特徴	障害臓器	浅部臓器
	自己抗体	なし
	症状の経過	間欠性/周期性
	炎症の度合い	+++
		+

- 自己炎症 vs. 自己免疫

# 自己免疫疾患と自己炎症性疾患



- 自己免疫も自己炎症もスペクトラム
- 境界領域の疾患が存在する
  - 簡単にいってコルヒチンが効く疾患は全部自己炎症より

1. 再発性心外膜炎
2. 成人 Still 病
3. ベーチェット病
4. SpA
5. 壊疽性膿皮症

## FMF の疫学

- トルコ人に多い(シルクロード)
- 2009 年の研究だと日本人で約 500 人で男女差はない

<https://www.nanbyou.or.jp/entry/4447>

- 潜在的にはもっとたくさんいると思われている

## FMF の症状

- 中核症状として、高熱が半日～3 日間持続
- ある程度決まった間隔(4 週間が最多だが個人差あり)での発作
  - ストレスや感染症、月経などに影響される。期間の長さは個人差がある
- それ以外に複数の症状がある
  1. 腹痛
  2. 関節炎
  3. 胸膜炎
  4. 筋痛
  5. 皮膚症状

Curr Opin Rheumatol. 2016;28(5):523-529.

# よくわからない！

- ・ 高熱が半日～3日間持続
- ・ ある程度決まった間隔(4週間が最多だが個人差あり)での発作
  - ストレスや感染症、月経などに影響される。期間の長さは個人差がある
- ・ 発作間は症状がないのが特徴
- ・ 急性腹症、胸膜炎などの漿膜炎や関節炎などが特徴的

イメージは繰り返す虫垂炎

## FMF の鑑別診断

- SLE などの自己免疫性疾患
- IgA 血管炎などの血管炎の発作
- IBD のような局所的な自己免疫性疾患
- Porphyria などの代謝性疾患
- 遺伝性血管神経性浮腫などの急性腹症の希少疾患

# FMF の診断

表6 日本の FMF 診断基準

必須項目	補助項目
12時間～3日続く38℃以上の発熱を3回以上繰り返す	<ol style="list-style-type: none"><li>1. 発熱時の随伴症状として以下のいずれかを伴う<ul style="list-style-type: none"><li>・非限局性の腹膜炎による腹痛</li><li>・胸膜炎による胸背部痛</li><li>・関節炎（股関節、膝関節、足関節）</li><li>・心膜炎</li><li>・精巣嚢膜炎</li><li>・髄膜炎による頭痛</li></ul></li><li>2. 発熱時にCRPや血清アミロイドAなど炎症所見の著明な上昇が認められるが、これらは発作間欠期には消失する</li><li>3. コルヒチンにより発作が消失、軽減する</li></ol>

必須項目と1つ以上の補助項目を満たし、他の疾患が除外される場合に診断する。

日本臨床免疫学会会誌. 2011;34(5):355-60

- Tel-Hashomer 基準は特異度が高すぎると言われている
- 日本だと厚生労働省が別個に定めている

## FMF の診断～日本の事情

- ・ 日本人は海外症例と比べて患者背景が大きく異なる
  - 発症年齢が高い
  - 腹膜炎症状が少ない
  - アミロイドーシス合併が少ない
- ・ 日本人の FMF のうち非典型例とされるのが 4 割ほどいるとされる

## FMF の診断は簡単？

- ・ 典型例は知識があれば診断は簡単
- ・ 一方で、基準を満たさない、“FMF 崩れ”みたいな症状が多いと言われている
- ・ 大まかなゲシュタルトとして若年者の「繰り返す発熱と腹痛(+高CRP)」を忘れない

# FMF の診断

- 遺伝子検査は必須ではない
  - 遺伝子異常があっても発症しない事も多い(浸透率が高くない)
  - 逆に遺伝子異常がない人も FMF を発症することもある
- 常に臨床診断
- 特に重要なのはコルヒチンの反応性

## FMF の診断～遺伝子検査

- 16 番染色体上の 16p 13.3 領域の MEFV 遺伝子が関連遺伝子と知られている
- 関連がある遺伝子異常は 300 以上あると言われている
- 日本人のデータだと
- 非典型例だと MEFV 遺伝子エクソン 10 の変異は少ない
  1. エクソン 1(E84K)
  2. エクソン 2(E148Q, L110P-E148Q)
  3. エクソン 3(P369S-R408Q)
  4. エクソン 5(S503C)
- 遺伝子検査の判定は難しい

## 遺伝子検査の方法

- ・ 東京女子医大学に依頼
- ・ 東北大学病院 血液内科・リウマチ膠原病内科
- ・ 筑波大学医学医療系小児科
- ・ 東京医科歯科大学膠原病・リウマチ先端治療センター
- ・ 東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター
- ・ 国立成育医療研究センター免疫科
- ・ 信州大学医学部附属病院脳神経内科／リウマチ・膠原病内科

- ・岐阜大学医学部附属病院小児科
- ・藤田医科大学病院臨床遺伝科
- ・兵庫医科大学病院アレルギー・リウマチ内科
- ・川崎医科大学附属病院リウマチ・膠原病科
- ・九州大学医学部 小児科
- ・久留米大学医学部 小児科学教室

<https://geneticsqlife.jp/diseases/familial-mediterranean-fever>

# FMF の診断～プラクティカルアプローチ

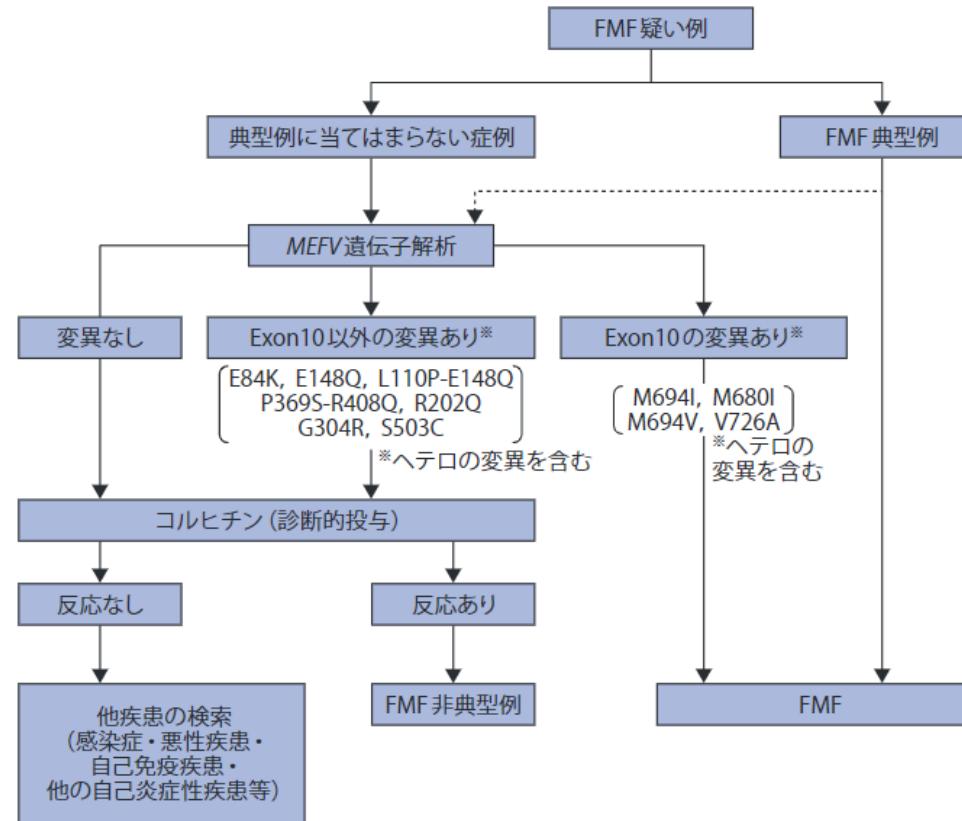


図2 FMF診療フローチャート (文献4より引用)

## FMF の治療

- QOL の改善と Amyloidosis 予防が目的
- コルヒチンは 90% 以上で有用
- コルヒチンが向こうな場合は IL-1 $\beta$  阻害薬を使う