

家族性地中海熱

- 増悪の仕方ではなく、あまりに速く治まるという“改善様式”に注目することで疑う珍しい病態である.
- 同じようなエピソードを何度も繰り返していないかを患者に問い、その回答が yes なら家族性地中海熱(FMF)を疑うことができる.
- 通常 FMF の経過は長く、その長い病歴から要点となる情報を“切り取る”ようにして疑う.

國松淳和 くにまつ じゅんわ

南多摩病院 総合内科・膠原病内科

Keywords

発熱・腹痛の発作

反復する腹膜炎

家族性地中海熱(FMF)

colchicine

- 症例：前日からの腹痛と熱で救急受診。採血でCRP 10mg/dL. CTで虫垂の腫脹があり、腹痛もひどく身体所見で腹膜刺激徴候もあるので虫垂炎＋腹膜炎疑いで入院。抗菌薬投与を開始。翌日外科コンサルト。腹膜刺激徴候は消失し、エコーでも有意な虫垂の腫大なく、保存的加療となった。翌日採血を再検したところ、CRP 0.6mg/dL になっていた。

ありがち診断 虫垂炎＋腹膜炎

症例へのコメント

まず「腹膜刺激徴候のある腹痛」を呈するケースで、虫垂炎を疑うのは当然である。しかし、中1日程度でデータが一気に改善に向かいすぎている。この点は、一度虫垂炎が成立していたわりには、外科手術なしでの治療反応としてはいささか速すぎであると考えたい(感じたい)。速いというか、やや奇異なのである。このあたりを、本当に虫垂炎であったかと考え直す端緒にしたい。

表 1 本邦の FMF の診断基準項目(臨床所見)

- ① 必須項目: 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。発熱時には、CRP や血清
 アミロイド A(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。
- ② 補助項目
- i) 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
 - ii) 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。

[文献 1)より]

私の次のアクション

そこですべきは、次の質問を患者にすることである——「こういうことを、何年も前から繰り返していませんか？」

手術なしに 1,2 日で治る“虫垂炎”は、虫垂炎とは言いがたい。「やけに短期間で治る腹膜炎」の鑑別に家族性地中海熱(familial Mediterranean fever: FMF)をあげたい。しかし、ワン・エピソードだけではおそらくだめで、「繰り返しているか」という軸を加えておきたい。ここまでを、FMF を想起する流れとする。

診断・マネジメントに必要な検査

FMF の発症は遺伝子変異に関連するとされ、その内容も知られてきているが、実際には遺伝子の存在とその表現型との関係性は多様である。当臨床医は、遺伝子ではなく症状で判断し、臨床診断にもっていくべきである。

実際 FMF の診断は、遺伝子検査によらない。ここで本邦の診断基準の一部を表 1¹⁾に示す。これによれば、① 必須項目と ② 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」となるが、たとえば、① を満たしかつ colchicine の内服によって発作が消失あるいは軽減すれば FMF と診断できてしまうことになる。この診断プロセスにおいて、遺伝子検査結果を前提としていないことに留意する。

診断基準(MEFV 遺伝子解析)には、「MEFV 遺伝子の Exon10 の変異(M694I, M680I, M694V, V726A)(ヘテロの変異を含む)を認めた場合には FMF と診断する」とある。これは、これらの変異(といっても本邦ではほぼ M694I のみ)を保有すれば臨床的に多少の非典型性があっても FMF として非常に診断的だということであって、保有しない(陰性である)からといって FMF の否定にはならない。遺伝子検査の結果よりも、colchicine の反応性を丁寧に確認し、反応があった場合に FMF と診断するのがよい。臨床診断をやはり重視したい。

colchicine は 0.5 mg~1.0 mg/日ほどの少ない量とし、それを最低 3 ヶ月以上は継続(毎日内服)させて反応をみる。“できれば半年”は続けて判断したい。発作頻度の低下、発作期間の短縮、発作時の症状の程度の軽減などを観察して反応性を判断する。

家族性地中海熱について

FMF は、消化器疾患ではないが、腹痛を起こしうる疾患である。ここでは、FMF における腹痛について、解剖と病態生理を中心に解説する。

FMF は漿膜に炎症を起こす疾患であり、漿膜は体腔内面や内臓表面を覆う膜である。胸膜・心膜・腹膜などが思いつぐが、腹腔は腹膜のみならず腸管あるいは腸間膜などもあり、腹部というのは、FMF の炎症の場、ひいては症状発現の領域として多くを占めることになる。

理由は定かにされていないが、FMF ではすべての漿膜が同時性・系統的に炎症を起こすわけではない。胸膜炎のみ反復して腹膜炎を起こさないもの、腹膜炎でも広範囲の腹膜とは限らないこともある。よって実際に炎症が起きている領域と、臨床症状、身体所見がすべてバラバラになることもある。FMF かもしれない患者の腹痛を診るときには、漿膜が存在するところはすべて痛みが生じうると考えていたほうがよい。すなわち、解剖学の知識が必須である。

漿膜は、腹部であれば上は肝臓表面の横隔膜下あるいは胃の下方から、下は膀胱や子宮の上面まで、上下に広い。言うまでもなく(壁側)腹膜～腸管や腸間膜にも漿膜は張りめぐらされていて、深部にも分布している。

FMF 患者の痛む部位が漿膜であるという解剖学的理解の次は、FMF の疼痛病態の生理学的理解である。FMF の発作は炎症病態であり、かつその炎症が「一過性(=長期間持続はしない)」であることが際立った特徴である。病態が炎症であるからいきおい、その部位や領域は動いたり押されたりすると疼痛が悪化する。漿膜の発赤を直視下で見るとは叶わないが、CTなどで腫脹が見て取れるこ

とがあり、炎症の三徴のうち「疼痛」や「腫脹」を満たすことになる。また、血清学的に CRP などの炎症マーカーの上昇が認められ、炎症の存在の傍証となる。実際 CRP は、FMF の臨床における「発作」の存在の非常に優れた代理指標となる。

たとえば、ある腹痛の患者に診察・検査のすえ腹膜炎が疑われて造影 CT を行ったところ、虫垂にも炎症がみられるとの所見を得たとする。これは虫垂炎で、すぐ外科コンサルトが必要であろうか。虫垂には漿膜はあるが、FMF では“虫垂だけ”に炎症をきたすことはなく比較的広範囲に炎症が惹起され、骨盤内全体の炎症所見を得ることが多い。一方、虫垂炎は局所の感染症であり、画像所見も身体所見も強い限局性の炎症となることが特徴である。このように理解していれば、この患者にすぐの手術は必要ないことがわかる。

また、FMF は腸管の粘膜面の炎症はきたさないとされている。よって、下痢や血便などは、少なくとも主訴にはならない。実際多くの FMF 例で下痢を欠く。これは FMF を解剖と生理でみた場合当然のことで、漿膜炎が主病態である FMF ではその部位の自発的疼痛や、体動あるいは伸展・収縮による疼痛の増強が主たる疼痛の病態生理となるのである。つまり腹痛が起きる疾患だからといって消化器症状を伴うわけではない。

家族性地中海熱の病像の切り取りかた

FMF は漿膜炎をきたす疾患であるが、なんといっても最大の特徴はそれが間欠的・発作的に生ずる点である。ここからは、そのことについて解像度を上げて説明していく。

1 発作の頻度

FMF は、1～3 日間程度で自然に終息する発熱とそれに随伴する漿膜炎からなる発作を、年単位で反復することで特徴づけられる疾患である。発作と発作の間の期間、すなわち発作の頻度は1～2 ヶ月に1 回くらいであることが多い。しかしばらつきはあり、最短で2～3 週に1 回、長い場合で3～4 ヶ月に1 回ということもある。「周期性発熱」という term が有名であるが、綺麗な周期を刻むことはまれで、「年に何回」といった頻度表現のほうが数えやすい場合も多い。

2 発作と非発作時の落差

FMF の発作は、その発作期間中は炎症反応(CRP)が上昇、発作が終われば陰性化し、その後発作のない間欠期(発作と発作の間の時期)にも陰性になったままとなる。これは、FMF においてほぼ「前提」と言っていいいくらいである。ある患者の発作の頻度が、仮に2 ヶ月に1 回、1 回当たり1 日半である場合、年間365 日のうち発作期間の合計は9 日間だけであるから、FMF 患者はほとんどの日をほぼまったくの健康体で過ごすことになる。

発作が終息すれば間欠期にはまったく症状がないという経過は非常に特異的であるため、臨床ではこれを確認することに専心する。すなわち、血液検査を行い発作時の CRP (陽性)と非発作時の CRP (陰性)を調べる。

3 炎症の改善の速さ

これは前項とほぼ同内容の言い換えになるかもしれないが、FMF の発作で惹起された炎症は、ほかのどんな炎症性疾患よりも急速に改善する。CRP の下がり方が顕著に速いのが特徴で、この CRP の挙動が「FMF らしさ」を形成する。

冒頭で提示した症例の経過は非常に FMF

らしく、それは、細部ではなくあの経過・経緯全体が実に FMF らしい。さらに、患者が前日と打って変わってけろっと元気になっていて退院したがっているくらいならばなおさら FMF らしい。中1 日程度で CRP が急峻に降下するという「CRP の低下速度が速い」ということが FMF らしさであるため、本症例のように経過全体を切り取るように捉えるのがコツである。

症状の発症様式だけではなく、回復スピード(いわば“改善様式”であろう)にも着目するのが FMF の拾い出しに重要になってくる。これはすなわち、「発作的か」を確認していることにほかならない。

4 似たような発作を長い期間反復

FMF との診断に至る患者は通常、年単位の長い病歴を有している。他方、たとえば今年6 月に受診した患者が今年の2 月から3 回熱を繰り返したので受診した、という患者がいたとして、そのうち1 回は明らかに水様性下痢を伴う急性腸炎であったというような経緯は、FMF とは言いがたい。経過が浅すぎるのである。

実際に FMF の診断となる患者では、5 年前から発作を反復しているとか、30 歳くらいの人が「高校生のときからです」などと言うことはよくあることである。これらは FMF らしさを増させる経緯である。目安があるわけではなく私見になるが、FMF と診断するためには、せめて全経過が3 年くらいにまたがっていてほしい。3 年もあれば、病歴をきちんと把握したうえで、発作の反復性や内容について十分検討でき、診断としての特異性を切り取ることができる。

似たような発作を、長い間、延々と反復していればいるほど、FMF らしい。

家族性地中海熱の「ない」「当てにならない」

FMF の拾い上げ、あるいはその診断に際して、勘違いされやすい点についてそれぞれ簡単に解説する。

1 家族歴を有するのは 20%

本邦ではおよそ 4/5 の FMF 患者が孤発例であり、家族歴を有さない。疾患の名称が紛らわしい。

2 綺麗な周期性を有することはまれ

頻度的なデータはないが、「ぴったり 5 週」のような美しい周期性を有することはまれである。しかし、もしそうであるなら非常に特異性は高いと思われる。

3 発作時の CRP 上昇は前提

「発作」の認識が患者の訴えベースになってしまうケースが少なくない。必ず、発作時に医療機関で診察されたという経緯と、発作中の採血で CRP が上昇していたということを確認する。それが確認されていない場合は FMF の診断はできないし、もし発作時の CRP が陰性なら FMF ではないと考えるのが普通である。

4 FMF では普通下痢は欠く

すでに述べたが、FMF の病態は漿膜炎であるため、腸管粘膜面の炎症を起こすものは例外とするのが普通である。ただし近年、おそらく本邦に特有である可能性があるが、FMF の特徴を有しつつ粘膜びらんがあるような

FMF 類縁疾患が報告されており、消化器医の間で認識されつつある²⁾。

5 30～40 歳代発症もある

論文で勉強すると、海外の総説の多くで 10～20 歳代発症が多いという記述があるため、目の前実際に診ている患者が 30～40 歳代のような年齢であったりすると FMF の可能性を棄却しがちである。診断時年齢が、FMF の診断において強く特異性に関与するわけではない。高校生くらいから発作が始まっている患者も多いが、20～30 歳代から初めての発作が出現している FMF 患者もいる。発症年齢や診断時年齢以外の情報で、診断可能性について検討すべきである。

おわりに

本稿は、自験例³⁾をもとに臨床経験で見出した事柄に日々の考察を加えたうえで、私見を中心にまとめた。

謝辞 平素 MEFV 変異解析を実施してくださるほか、貴重な示唆をくださる信州大学の岸田大先生にここに感謝申し上げます。

文献

- 1) 難病情報センター. 家族性地中海熱(指定難病266). <<https://www.nanbyou.or.jp/entry/4448>> [Accessed 2022 Nov 24]
- 2) Saito D, et al. MEFV gene-related enterocolitis account for some cases diagnosed as inflammatory bowel disease unclassified. Digestion. 2020 ; 101 : 785-93. PMID:31494649
- 3) 國松淳和ほか. 外来における不明熱の原因疾患としての家族性地中海熱の重要性. 日臨免疫会誌. 2016 ; 39 : 130-9.