

FMF とは

Nozomi Niimi  
2025/2/4

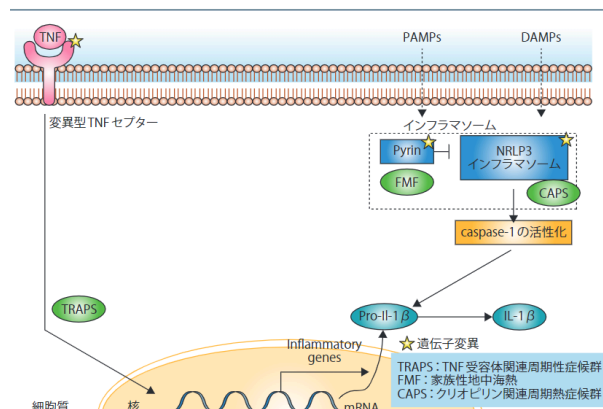
# 症例

- 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
- PAMPs, DAMPs の刺激から始まる
- 成人発症でも良い数少ない疾患(他には AOSD, TRAPS, PPFA, VEXAS 症候群)

# 膠原病の考え方

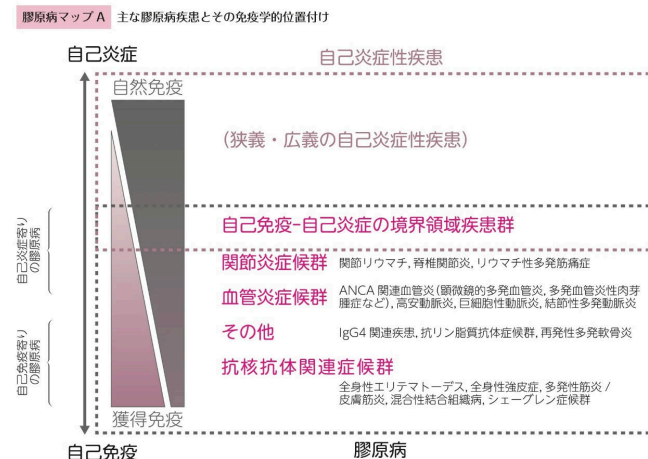
表 4-1 自己免疫と自己炎症の違い

		自己炎症	自己免疫
臨床的特徴	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）
	障害臓器	浅部臓器	浅部臓器＋深部臓器
	自己抗体	なし	あり
	症状の経過	間欠性/周期性	持続性/進行性
	炎症の度合い	+++	+

- 自己炎症 vs. 自己免疫で大きく分かれる
  - 自己免疫はリンパ球に、自己炎症は好中球によって生じる

# 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
  - 簡単にいうとコルヒチンが効く疾患は全部自己炎症寄り
  - 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
- 発熱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



# よくわからない！

表 4 日本国内の FMF の報告

発症年齢	頻度	症状	日本の頻度	トルコの頻度
0-9 歳	25.4%	発熱	95.5%	92%
10-19 歳	37.3%	腹痛	62.7%	93%
20-29 歳	17.2%	胸痛	35.8%	31%
30-39 歳	6.7%	関節痛	31.3%	47%
40-49 歳	6.7%	皮疹 (丹毒様紅斑)	7.5%	21%
50 歳以上	6%	アミロイドーシス	3.7%	13%
発症年齢	19.6 ± 15.3 歳			

日本臨床免疫学会会誌. 2011;34 (5) :355-60

- ・ 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

FMF を一言で言うなら

イメージは定期的な発熱 + 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	1. 発熱時の随伴症状として以下のいずれかを伴う ・非限局性の腹膜炎による腹痛 ・胸膜炎による胸背部痛 ・関節炎（股関節，膝関節，足関節） ・心膜炎 ・精巣漿膜炎 ・髄膜炎による頭痛
	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
	3. コルヒチンにより発作が消失，軽減する

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

- 東京女子医科大学に依頼
- 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

# FMF の診断～プラクティカルアプローチ

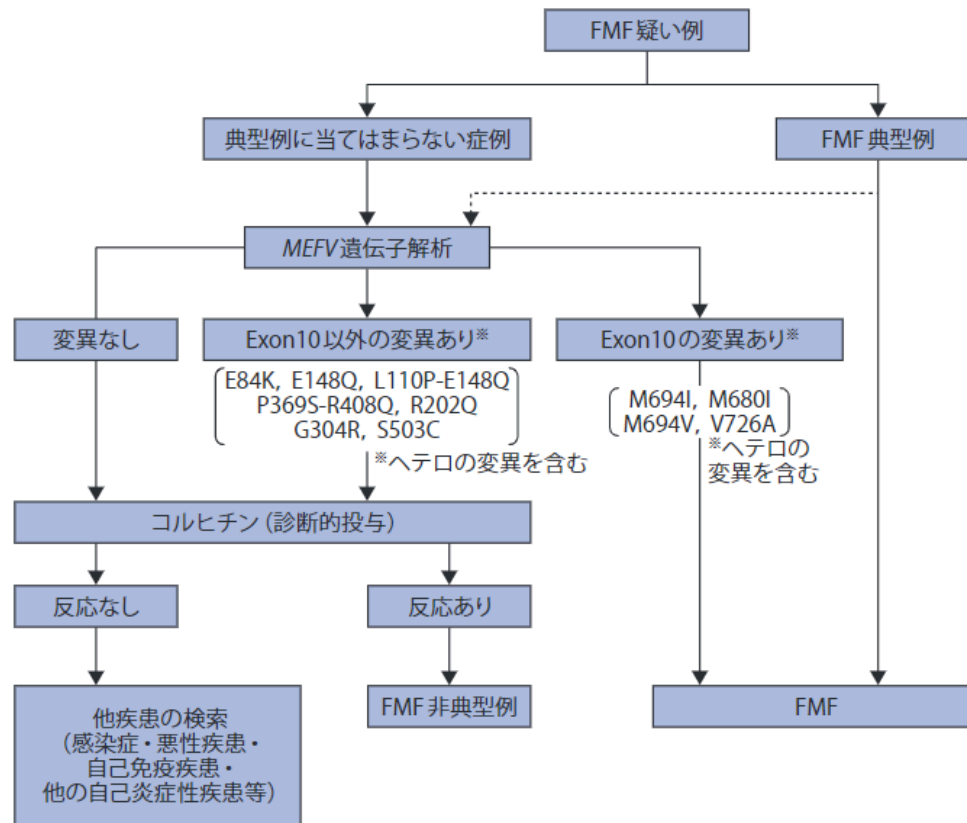


図2 FMF診療フローチャート (文献4より引用)

# 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

# Take home message

- 若年女性の繰り返す発熱と腹痛は FMF を疑う
- 診断は臨床第一、コルヒチンの診断的治療をためらわない！
  - 家族歴がなくても良い！
  - 遺伝子異常がなくても良い！