

家族性地中海熱の診断と治療

右田 清志¹⁾古賀 智裕²⁾川上 純²⁾

Key words 家族性地中海熱, 自己炎症疾患, パイリンインフラマソーム

はじめに

家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever: FMF) は, 周期性発熱に加え, 漿膜炎 (胸膜炎・腹膜炎), 関節炎ならびにさまざまな皮膚病変を認め, 治療介入が遅れると, 慢性炎症に続発するアミロイドA (amyloid A: AA) アミロイドーシスによる臓器障害を引き起こす遺伝性自己炎症疾患である. FMFは, 地中海沿岸地域で有病率の高い遺伝性疾患と考えられていたが, 日本においても多くの症例が報告されており, その臨床像及び遺伝子変異は海外症例と異なることもわかってきた. また, 日本においては, 非典型的症状を呈するFMF症例 (不完全型FMF) もみられ, 診断に苦慮するケースも少なくない. 本稿では, 最も患者数の多い遺伝性自己炎症疾患であるFMFに関して, 日本人FMF症例の臨床像を踏まえ, その診療指針について解説する.

1. 遺伝性自己炎症疾患

自己炎症疾患は, Kastnerらによって提唱された疾患概念で, 感染等の微生物の関与がなく, 周期性熱, 関節炎ならびに皮疹等を呈する疾患で, 自己抗体, 自己反応性T細胞の関与を認めない炎症性疾患である¹⁾. 自己炎症疾患は, 生体防御に必要な自然免疫系の異常によって発症すると考えられている. 獲得免疫の異常で発症し, 自己抗体, 自己反応性T細胞の関与を認める自己免疫疾患と対照的であるが, 両疾患の臨床症状は類似している. 遺伝性自己炎症疾患は, パターン認識受容体等自然免疫関連分子の遺伝子変異により発症する疾患で, 周期性発熱に代表される繰り返される炎症を特徴とする疾患である. 遺伝性自己炎症疾患は, その病因によって分類することが可能で²⁾, インフラマソームの活性化に伴うIL (interleukin)-1 β の産生・亢進, 蛋白質のミスフォールディング等の

¹⁾公立大学法人福島県立医科大学リウマチ膠原病内科科学講座, ²⁾長崎大学大学院医歯薬学総合研究科リウマチ免疫病態制御学
116th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine: Educational Lecture: 9. Familial Mediterranean fever - diagnosis and clinical management - .
Kiyoshi Migita¹⁾, Tomohiro Koga²⁾ and Atsushi Kawakami²⁾:¹⁾Department of Rheumatology, Fukushima Medical University School of Medicine, Japan and ²⁾Department of Immunology and Rheumatology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Science, Japan.
本講演は, 平成31年4月27日 (土) 名古屋・ポートメッセなごやにて行われた.

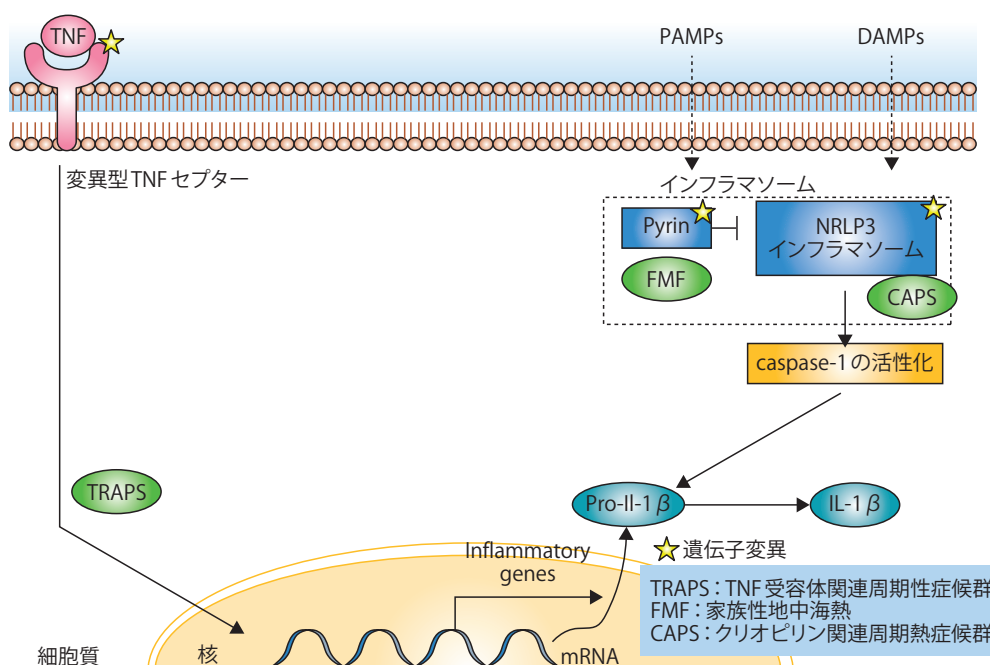


図1 遺伝性自己炎症疾患の発症機構（文献2より引用・改変）

TNF受容体関連周期性症候群（TRAPS）においては、TNF受容体の遺伝子変異によるTNF受容体のミスフォールディングを生じ、レセプターのシグナルが亢進し、自己炎症が誘導される。インフラマソームは、微生物由来のPAMPs、内因性のストレス分子（DAMPs）により、活性化される。クリオピリン関連周期性熱症候群（CAPS）では、NOD様受容体（NLR）の1つであるNLRP3の遺伝子変異により、インフラマソームが活性化され、最終的に活性化されたcaspase-1により、IL-1βが活性型に変換され、自己炎症が生じる。家族性地中海熱（FMF）は、NLRP3の関連分子であるパイリンをコードするMEFV遺伝子変異によりインフラマソームが活性化され、自己炎症が生じると考えられている。

TNF: tumor necrosis factor, TRAPS: TNF receptor-associated periodic syndrome, PAMPs: pathogen-associated molecular patterns, DAMPs: damage-associated molecular patterns, FMF: familial Mediterranean fever, CAPS: Cryopyrin-associated periodic syndrome, IL: interleukin, mRNA: messenger RNA, NLR: nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors, MEFV: familial Mediterranean fever gene

機序で発症する（図1）。FMFはインフラマソームの活性化が病態に関係していると考えられている（図1）。インフラマソームはパターン認識受容体であるNOD様受容体（nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors: NLR）、ASC（apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD）ならびにcaspase-1からなる蛋白複合体で、最終的に活性化されたcaspase-1によりpro-IL-1βが切断され、活性型IL-1βに変換されることで、炎症が誘導される（図1）。

2. 家族性地中海熱の疾患概念（表1）

FMFはMEFV（familial Mediterranean fever gene）遺伝子の変異によるパイリンの機能異常を背景として、炎症制御機構の破綻により発症する遺伝性自己炎症疾患である³⁾。臨床的には、周期性発熱の他に、漿膜炎（胸痛発作・腹痛発作）、関節炎を認める⁴⁾。FMFの病型は、典型例及び非典型例（不完全型）に大別され、典型例では、12時間から72時間持続する38℃以上の発熱発作を認めるのに対し、非典型例では発熱

表1 家族性地中海熱の疾患概念 (文献4より引用)

家族性地中海熱 パイリンの機能異常を背景として、炎症制御機構の破綻により発症する。発熱、漿膜炎に伴う症状（腹痛・胸痛）、関節痛などを周期性にくりかえす自己炎症疾患である。	
典型例*	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（必須項目）。これに加えて、補助項目の何れかを満たす症例。
非典型例*（不完全型）	発熱期間や発熱の程度が典型例とは異なる。随伴する漿膜炎症状が不完全。発作期間が短い/長い等、非典型的な症状を認める症例。

* 典型例/非典型例ともにMEFV遺伝子解析が診断、病態把握に有用である。

期間・発熱の程度（38℃以上でないことがある）が典型例と異なり（表1）、また、随伴する漿膜炎症状が典型的でない点も異なる⁴⁾。

3. 家族性地中海熱の臨床症状

FMFの特徴的な臨床症状は、38℃以上の発熱発作と発熱に随伴する漿膜炎症状（胸膜炎・腹膜炎）及び関節炎である。2009年に厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業「家族性地中海熱の病態解明と治療指針の確立」で全国調査が行われ、その臨床像が解析された⁵⁾。発症年齢は18.2±14.3歳と、海外症例に比べて高いことがわかった。主な症状は、発熱（97.5%）、腹痛（腹膜炎症状、65.8%）、胸痛（胸膜炎症状、37.8%）、関節炎（滑膜炎、30.2%）、皮疹（7.6%）ならびに頭痛（18.4%）であった⁶⁾。海外症例との比較では、腹膜炎症状（腹痛）及びアミロイドーシスの合併頻度が低いことがわかった⁶⁾。FMFは典型例及び非典型例（不完全型）に分類されるが、全国調査の結果、日本人のFMF症例には、非典型的な臨床症状を呈するFMF症例が全体の約4割を占めることもわかった⁷⁾。典型例では、発熱発作、漿膜炎発作の持続期間が4日以内であることが多いが、非典型例では、発熱期間が典型例と異な

り、数時間以内であったり、4日以上であったり、38℃以上の発熱がみられないこと（微熱）もある。また、漿膜炎発作が典型的でなく（限局している、激しい腹痛はなく腹膜刺激症状を伴わない等）、関節痛及び筋肉痛等の非特異的の症状がみられることがある⁷⁾。これら病像を呈する症例は非典型例（不完全型）であると考えられ、MEFV遺伝子変異型との関係が明らかになった⁸⁾。不完全型FMFでは、MEFV遺伝子エクソン10の変異は少なく、エクソン1（E84K）、エクソン2（E148Q, L110P-E148Q）、エクソン3（P369S-R408Q）ならびにエクソン5（S503C）の変異を認めた。一方、典型例ではMEFV遺伝子エクソン10に変異を認め、非典型例に比べ、有意に漿膜炎（胸膜炎・腹膜炎）の頻度が高い⁷⁾。

4. 家族性地中海熱の臨床診断

FMFの臨床診断は、LivnehらのTel-Hashomer criteria基準に基づいて行われることが多く、海外でも広く用いられているが、発熱発作、漿膜炎発作を典型（typical）及び不完全（incomplete）に分類している等、難解な点も多い⁸⁾。日本免疫不全・自己炎症学会で公開されている診断基準を表2に示す⁴⁾。本診断基準では、必須項目であるFMFに特徴的な周期性発熱に加え、漿膜炎・滑膜炎などの随伴症状、発作時の急性期蛋白の上昇ならびにコルヒチンによる症状の改善等補助項目のどれか1項目満たしている場合、典型的FMFと診断する。FMFの診療フローチャートを図2に示す。FMFが疑われる症例において、表2の典型例の診断基準を満たさない場合は、図2のフローチャートに沿って、高浸透性のMEFV遺伝子エクソン10に変異を認める場合はFMFと診断し、エクソン10以外（エクソン1, 2, 3）に変異を認める場合あるいは変異を認めない場合は、コルヒチンの治療反応性を含め、総合的に診断することが望ましい。コルヒチンに反応しない場合は、他の自己炎症疾

表2 FMFの診断基準（文献4より）

FMFの診断基準
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。
補助項目：
1 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
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FMF典型例と診断する。FMFを疑わせるが、典型例の基準を満たさない（繰り返す発熱のみ、補助項目の1項目以上のみを有する、等）症例については、図2のフローチャートに従い診断する。ただし、感染症、自己免疫疾患、他の自己炎症疾患、悪性腫瘍などの発熱の原因となる疾患を除外する。

CRP：C-reactive protein，SAA：serum amyloid A

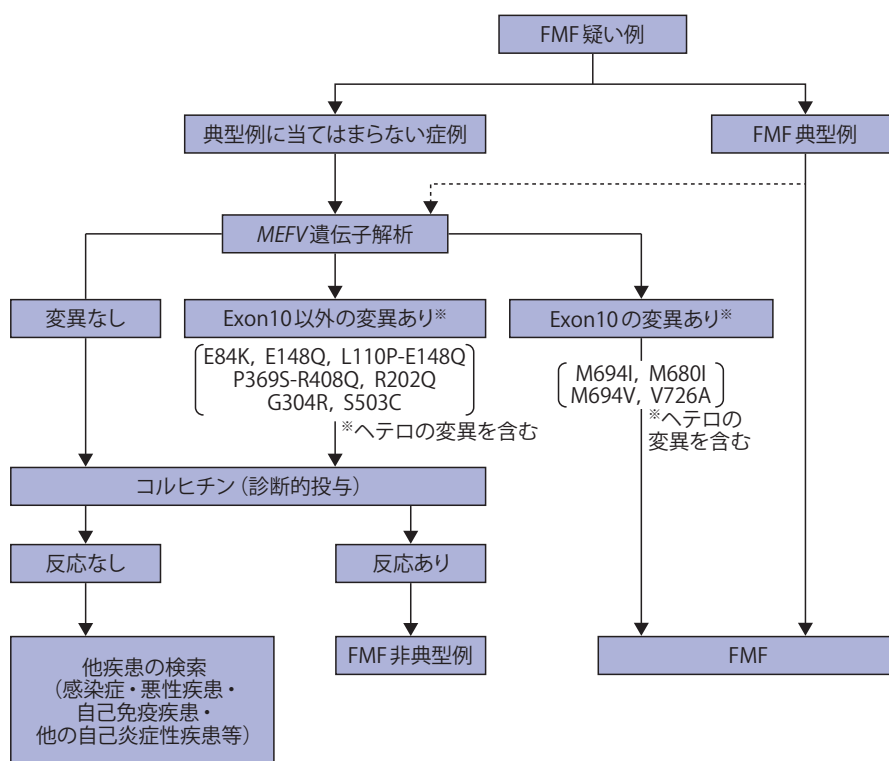


図2 FMF診療フローチャート（文献4より引用）

FMF：familial Mediterranean fever，MEFV：familial Mediterranean fever gene

患，自己免疫疾患あるいは腫瘍性疾患等の鑑別が必要である。

5. 家族性地中海熱の治療

FMFの治療において重要なポイントは、発熱

発作を減少させ、ADL (activities of daily living) を改善させると同時に、長期的にはAAアミロイドーシスを予防することにある。FMF治療における第一選択薬はコルヒチンであり、FMFの診断が確定した場合、コルヒチンを投与すべきである。コルヒチンの有用性については、既にランダム化比較試験(randomized controlled trial: RCT)でFMFの発熱発作を予防することが示されており⁹⁾、アミロイドーシスの予防効果も示されている。本邦の全国調査においても、FMF患者の約90%でコルヒチンの有用性が確認されている⁶⁾。成人においては、1 mg/日(1日2~3回の分割投与が望ましい)が至適投与量であるが、本邦の症例においては、0.5 mg/日と比較的少ない投与量でも改善がみられることがある。一方、1 mg/日のコルヒチンで症状の改善がみられない場合は、2 mg/日まで増量してみる必要がある。治療に関する海外のリコメンデーションでは、コルヒチン治療開始後は、3カ月間隔で治療効果を判定し、発熱発作が3カ月に1回以上、あるいは発作の有無にかかわらず、炎症反応が持続する場合は、コルヒチンの投与量を増量すべきと推奨されている¹⁰⁾。

コルヒチンのFMFに対する有効率は90%前後であり、10%前後の患者はコルヒチン抵抗性あるいは不耐(副作用のため、コルヒチンを使用できない)のFMF患者(colchicine resistant familial Mediterranean fever: crFMF)であると考えられる。このようなcrFMFに対しては、代替治療が必要で、生物学的製剤を含めたさまざまな治療が試みられているが、症例報告・症例シリーズにとどまっている。そのなかでも、抗IL-1療法に関しては、RCTでその有用性が示されている¹¹⁾。カナキヌマブは、IL-1 β に対する遺伝子組み換えヒトIgG1モノクローナル抗体であり、IL-1 β に結合し、IL-1 β 受容体への結合を阻害することにより、その活性を中和する。コルヒチン耐性FMF患者を対象に、プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験が日本を含

めた16カ国で実施され、その有効性が示された¹¹⁾。カナキヌマブは、最大量のコルヒチン治療に不応なFMF患者に対する治療薬として保険収載されている。crFMFに対しては、通常、体重40 kg以下の患者にはカナキヌマブ(遺伝子組み換え)として1回2 mg/kgを、体重40 kgを超える患者には1回150 mgを、4週毎に皮下投与する。十分な臨床的効果がみられない場合には、追加投与または適宜漸増するが、1回最高用量としては、体重40 kg以下の患者では4 mg/kg、体重40 kgを超える患者では300 mgまでとされている。

6. 家族性地中海熱を含めた包括的な疾患概念

FMFは常染色体劣性の遺伝形式とされているが、疾患との関連が示されているMEFV遺伝子エクソン10の変異をホモ接合体で保有する症例は10%以下で、MEFV遺伝子の変異が機能喪失型なのか、あるいは機能獲得型なのかが議論の対象であった。近年、パイリンインフラマソームの概念から¹²⁾、MEFV遺伝子がコードする蛋白であるパイリンが炎症に直接関連していることが示唆されている。MEFV遺伝子がコードするパイリンは、インフラマソームのアダプター分子であるASCと結合し、最終的にcaspase-1の活性化、IL-1 β のプロセッシングを誘導することにより、インフラマソームとしての役割が考えられている¹²⁾。このパイリンインフラマソームの概念を支持する新たな遺伝性自己炎症疾患として、pyrin-associated autoinflammation with neutrophilic dermatosis (PAAND)が報告された¹³⁾。PAANDは、同じMEFV遺伝子異常で発症するFMFとは明らかに異なる疾患である。臨床像としては、重症の膿毒性ざ瘡、壊疽性膿皮症ならびに化膿性汗腺症等好中球浸潤を主体とする皮膚炎と長期間持続する反復性発熱を特徴とする^{13, 14)}。患者血清では、IL-1 β を中心とするサイ

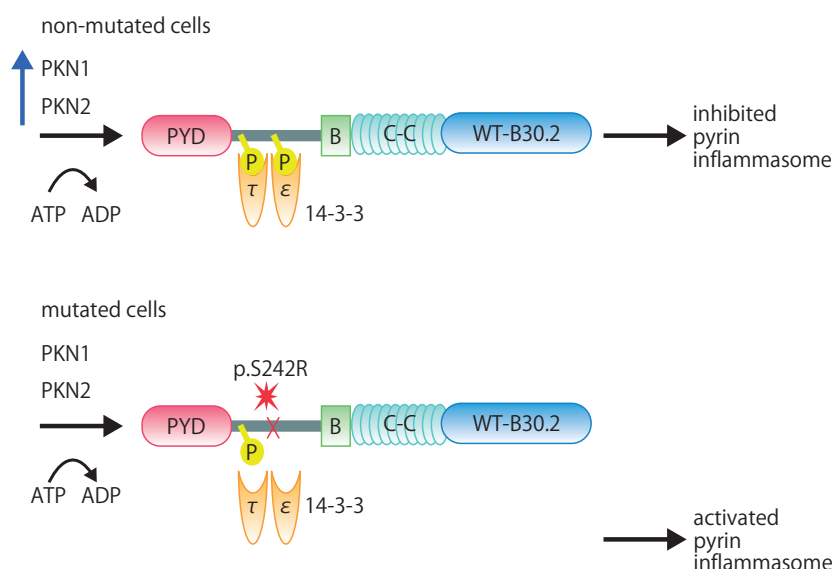


図3 PAANDで想定されているパイリンインフラマソームの活性化機構

(文献13より引用・改変)

上段：パイリンインフラマソームは、RhoAのエフェクターキナーゼであるPKN1/PKN2により、パイリンのセリン残基がリン酸化され、リン酸化セリンを認識する14-3-3蛋白と会合することにより、その活性は制御されている。

下段：PAANDでは、242番目のセリン残基に変異が生じ (S242R)、パイリンのリン酸化が障害され、その結果、14-3-3蛋白との結合が損われ、パイリンインフラマソームの活性化が起こる。

PKN：protein kinase C-related kinase, PYD：pyrin domain,
ATP：adenosine triphosphate, ADP：adenosine diphosphate

トカインの上昇が観察されている。PAANDにおいては、*MEFV*遺伝子エクソン2がコードする208番目、242番目のセリン残基やその近傍のアミノ酸に変異を認める。ヘテロ接合体の遺伝子変異で発症し、常染色体優性の遺伝型式をとる^{13,14)}。発症機構として、*MEFV*遺伝子のエクソン2の領域に該当するセリン残基からなるアミノ酸の変異により、パイリンとリン酸化セリンを認識する14-3-3との会合が障害され、パイリンインフラマソームの活性化が生じ、炎症が誘導され则认为られている(図3)。その後の研究において、パイリンインフラマソーム活性化機構として、通常、パイリンの208番目、242番目のセリン残基はRhoAキナーゼでリン酸化を受けているが、腸内細菌叢の変化に伴い、腸内細菌由来のトキシン等でRhoAキナーゼの活

性が阻害されると、パイリンのセリン残基のリン酸化が障害され、制御蛋白である14-3-3蛋白とパイリンとの結合が損われることで、パイリンインフラマソーム活性化が誘導されることも示されている¹⁵⁾(図4)。

まとめ

パイリンインフラマソームの炎症病態への関与から、FMF及びPAAND含めた包括的な疾患概念として、パイリン関連自己炎症疾患の概念も提唱されている。

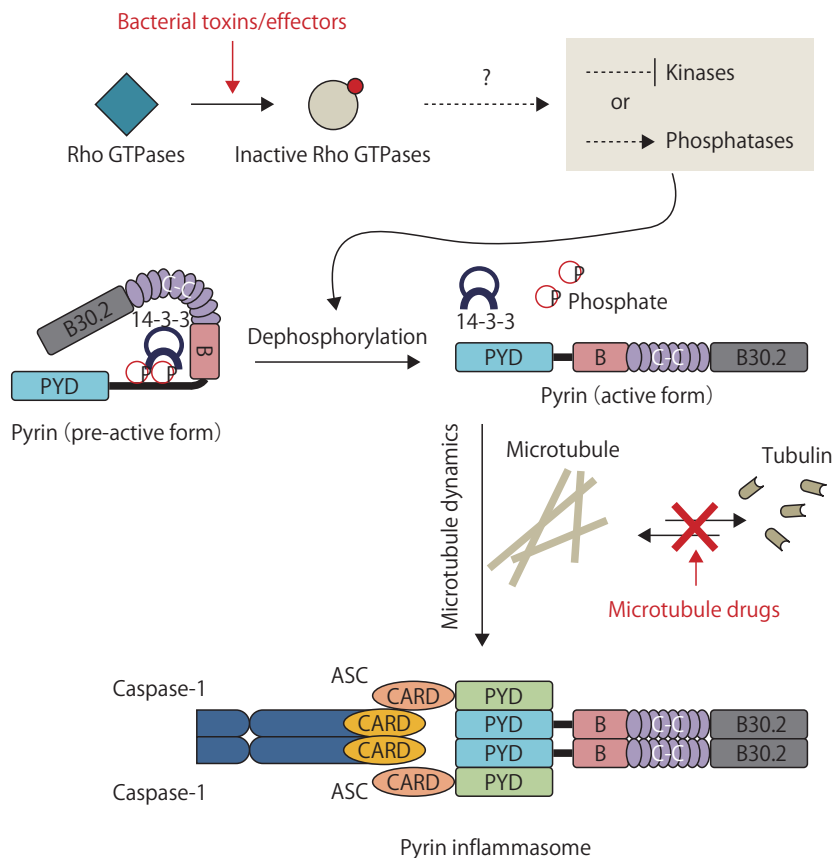


図4 パイリンインフラマソームの活性化機構（文献15より引用）

パイリンは2カ所のセリン残基（Ser208, Ser242）が、RhoAのエフェクターキナーゼであるPKN1/PKN2によりリン酸化を受けており、通常の状態では14-3-3蛋白と結合し、その活性は制御されている。しかし、細菌感染や毒素の刺激により、Rhoキナーゼが修飾を受け、その活性が低下すると、リン酸化を受けたパイリンのセリン残基の脱リン酸化が生じ、14-3-3蛋白が解離し、パイリンの活性化が起こり、パイリン-ASCの重合が起こり、インフラマソームが形成される。微小管はこのパイリンインフラマソームの活性化に必要で、微小管の重合を抑制するコルヒチンは、パイリンの脱リン酸化に影響することなく、パイリン-ASCの重合を抑制する。

GTP : guanosine triphosphate, PYD : pyrin domain, ASC : apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, CARD : caspase activation and recruitment domain, PKN : protein kinase C-related kinase

著者のCOI（conflicts of interest）開示：右田清志；研究費・助成金（ファイザー），寄附金（アッヴィ，小野薬品工業，中外製薬），古賀智裕；研究費・助成金（グラクソ・スミスクライン），川上 純；講演料（アステラス製薬，アッヴィ，エーザイ，MSD，小野薬品工業，キッセイ薬品工業，武田薬品工業，田辺三菱製薬，中外製薬，日本イーライリリー，ファイザー），研究費・助成金（小野薬品工業，第一三共，大正製薬，日本イーライリリー，プリストル・マイヤーズ スクイブ），寄附金（旭化成ファーマ，アステラス製薬，アッヴィ，小野薬品工業，田辺三菱製薬，中外製薬，ファイザー）

文献

- 1) Kastner DL, et al : Autoinflammatory disease reloaded : a clinical perspective. *Cell* 140 : 784–790, 2010.
- 2) Ozen S, Bilginer Y : A clinical guide to autoinflammatory diseases : familial Mediterranean fever and next-of-kin. *Nat Rev Rheumatol* 10 : 135–147, 2014.
- 3) Manukyan G, Aminov R : Update on pyrin functions and mechanisms of familial Mediterranean fever. *Front Microbiol* 7 : 456, 2016.
- 4) 平家俊男 : 「自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準，重症度分類，診療ガイドライン確立に関する研究」平成27年度総括研究報告書.
- 5) 右田清志 : 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業「家族性地中海熱の病態解明と治療指針の確立」班 : 家族性地中海熱の病態解明と治療指針の確立. 平成24年度総括・分担研究報告書. 2013.
- 6) Migita K, et al : Familial Mediterranean fever in Japan. *Medicine* 91 : 337–343, 2012.
- 7) Migita K, et al : Familial Mediterranean fever : genotype-phenotype correlations in Japanese patients. *Medicine* 93 : 158–164, 2014.
- 8) Livneh A, et al : Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 40 : 1879–1885, 1997.
- 9) Wright DG, et al : Efficacy of intermittent colchicine therapy in familial Mediterranean fever. *Ann Intern Med* 86 : 162–165, 1977.
- 10) Hentgen V, et al. Evidence-based recommendations for the practical management of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 43 : 387–391, 2013.
- 11) De Benedetti F, et al : Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. *N Engl J Med* 378 : 1908–1919, 2018.
- 12) Xu H, et al : Innate immune sensing of bacterial modifications of Rho GTPases by the pyrin inflammasome. *Nature* 513 : 237–241, 2014.
- 13) Masters SL, et al : Familial autoinflammation with neutrophilic dermatosis reveals a regulatory mechanism of pyrin activation. *Sci Transl Med* 8 : 332ra45, 2016.
- 14) Moghaddas F, et al : A novel pyrin-associated autoinflammation with neutrophilic dermatosis mutation further defines 14-3-3 binding of pyrin and distinction to familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 76 : 2085–2094, 2017.
- 15) Gao W, et al : Site-specific phosphorylation and microtubule dynamics control pyrin inflammasome activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 113 : E4857–E4866, 2016.