

特集

これでよくわかる自己炎症性疾患

II. 知っておきたい自己炎症性疾患

家族性地中海熱と類縁疾患

八角高裕

京都大学大学院医学研究科発生発達医学講座発達小児科学

SUMMARY

- ▶ *MEFV* 遺伝子バリエントに関連する炎症病態は多様であり、包括的な概念として *pyrin* 関連炎症性疾患 (PAAD) という概念が提唱されている。
- ▶ FMF (家族性地中海熱) の典型的症状を呈する症例のほとんどは病原性の明確な *exon10* バリエントを保有している。
- ▶ FMF に類似するが非典型的な症状を呈する患者にみとめられる *MEFV* バリエントの多くは健常人にも同頻度で検出されるものであり、明確な病原性はないと考えるべきである。
- ▶ FMF を含めた PAAD に対する適切な診療の提供には、各病態の詳細な解明と病態特異的なバイオマーカーの特定が必要である。

KEYWORDS

familial Mediterranean fever (FMF), *pyrin*-associated autoinflammatory disease (PAAD), *pyrin* インフラマソーム

はじめに

家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever: FMF) は、典型的には4週間ごとにくり返す突然の発熱と漿膜炎による激しい胸腹部痛を特徴とする代表的な遺伝性自己炎症性疾患である。1997年に責任遺伝子として *pyrin* タンパクをコードする *MEFV* 遺伝子が報告され、遺伝子検査の普及に伴い明確な診断が可能になると期待された。しかし、病原性の不明瞭なバリエントが多数存在するうえ、全く異なる臨床像を引き起こす特徴的なバリエントが存在するなど、*MEFV* 遺伝子に関連づけられる病態の複雑さが明らかとなっている。本稿では、現時点における疫学的・分子機構的な知見に基づいて *MEFV* 関連疾患について考察を試みる。

FMFと*MEFV*遺伝子バリエント

FMFは周期熱と漿膜炎を特徴とする遺伝性自己炎症性疾患であり、典型的には半日から3日間持続する突然の高熱と漿膜炎による激しい腹痛や胸背部痛を特徴とする。約90%の症例でコルヒチンが発作抑制に有効であり、それ自体に診断的価値があるため Tel-Hashomer criteria にも含まれている¹⁾。

臨床的な観察から FMF は常染色体潜性 (劣性) 遺伝疾患と考えられ、*MEFV* 遺伝子を同定した論文では *exon10* に存在する M680I・M694V・M694I・V726A の4つのバリエントが疾患関連変異として報告されている²⁾³⁾。しかし、地中海沿岸地域における FMF の有病率は 1/500~1,000 と高いものの、*exon10* バリエント保有率が人口全体の10%を超える民族も多く、これらバリエントのホモ/複合ヘテロ接合体のすべてが発症するわけで

著者連絡先 〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町54 京都大学大学院医学研究科発生発達医学講座発達小児科学 八角高裕

はない。一方、M694V ホモ接合体の発病率はほぼ100%であることも知られており、これら4つの exon10 バリエントの病原性には差異があると考えられている。また、FMF が真に潜性（劣性）遺伝疾患であれば患者は病的 *MEFV* バリエントのホモ接合体もしくは複合ヘテロ接合体となるはずであるが、臨床的に FMF と診断されても病的バリエントをみとめない症例や顕性（優性）遺伝形式を呈する家系も報告されている⁴⁾。実際、わが国の臨床的 FMF 典型例のほとんどは M694I バリエントを保有しているが、大半の症例はヘテロ接合体である。対立遺伝子座に E148Q バリエント（それ自体は病原性不明〈variant of uncertain significance: VUS〉）を有すると発症しやすいとされるが⁵⁾⁶⁾、M694I 単独で発症する患者も数多く存在している⁷⁾。潜性（劣性）遺伝疾患と考えられている FMF があたかも顕性（優性）遺伝疾患のように発症する機構として *MEFV* バリエントの gene dosage effect が提唱されており、病的バリエントを両遺伝子座に保有する症例は一方の遺伝子座にのみ保有する症例より重症となる傾向がある。

さて、疫学的には典型的な FMF 患者では *MEFV* 遺伝子に exon10 バリエントを保有する場合が多く、患者における保有率は健常人より著しく高い。そのため、exon10 バリエントは FMF に対する診断的価値が高く病原性の確定した病的バリエントと考えられる。一方、*MEFV* 遺伝子にみとめられるその他のバリエントの多くは VUS とされ、FMF 患者と健常人の間で保有率に明確な差はみとめられない。そのため、VUS には FMF 診断に対する価値はほとんどないと考えべきである。

pyrin インフラマソームの活性化機構と *MEFV* (pyrin) に関連した多彩な炎症病態

pyrin は好中球や単球などの骨髓球系細胞に発現しており、活性化によりアダプター分子である ASC やタンパク切断分子前駆体である pro-caspase

1 と会合し、強大なタンパク複合体である pyrin インフラマソームを形成する。インフラマソームの形成により活性化 caspase-1 や gasdermin D が切り出され、パイロトーシスとよばれるプログラム細胞死と IL-1 β や IL-18 などの炎症性サイトカイン産生を誘導する。定常状態において pyrin は Rho A (Ras homolog gene family member A) の下流で PKN1/2 (Protein kinase N1, N2) によりリン酸化されているが、腸内細菌叢の変化などにより Rho A 活性が低下するとリン酸化が障害され、制御タンパクである 14-3-3 タンパクとの結合が損なわれることで活性化が誘導されると考えられている(図)。

近年、exon10 以外に存在する *MEFV* バリエントが FMF とは異なる表現型を呈することが報告されている。そこで、FMF を含めた *MEFV* 遺伝子関連疾患の包括的な概念として pyrin 関連自己炎症疾患 (PAAD: pyrin-associated autoinflammatory diseases) が提唱されている⁸⁾。加えて、*MEFV* 以外の遺伝子異常により pyrin インフラマソームの過剰活性化を生じる炎症性疾患も存在している。

1. 好中球性皮膚症を伴う pyrin 関連自己炎症性疾患 (pyrin-associated autoinflammation with neutrophilic dermatosis: PAAND)⁹⁾¹⁰⁾

膿胞性痤瘡、壊疽性膿皮症、化膿性汗腺炎など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炎症性疾患である。*MEFV* 遺伝子の S242R や E244K バリエントにより pyrin リン酸化部位への 14-3-3 タンパク結合が阻害され、pyrin インフラマソームの異常な活性化が生じると考えられているが、コルヒチンは無効であると報告されている。

2. FMF 類似疾患 (FMF-like disease)

P373L/H478Y/F479L/T577A などのバリエントにより、遷延する発熱発作や常染色体顕性（優性）遺伝形式を呈する炎症疾患群である⁸⁾¹¹⁾。コルヒチンの有効性は様々である。

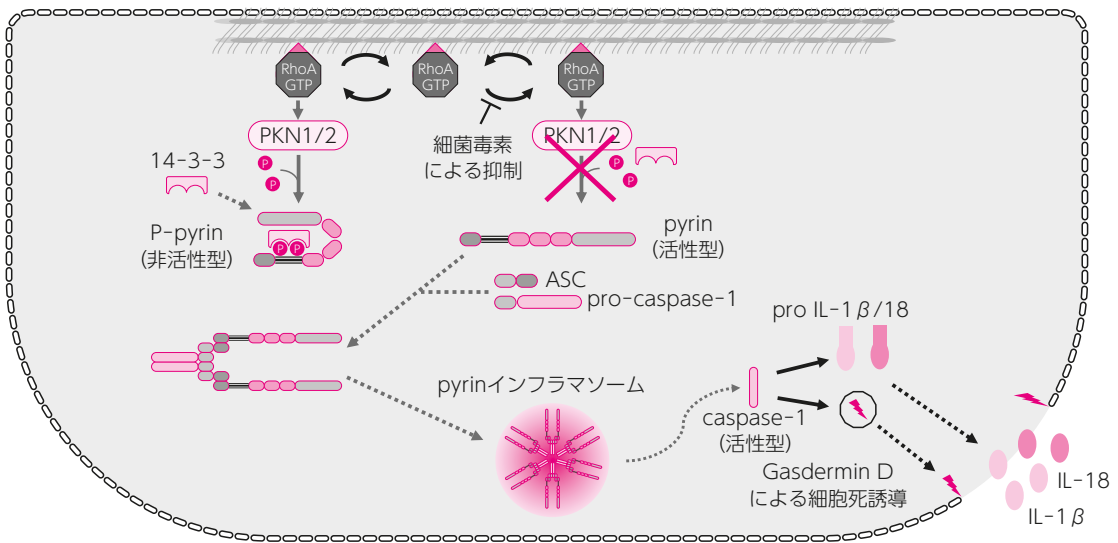


図 pyrinインフラマソームの活性化機構

3. *MEFV*以外の遺伝子異常による pyrin インフラマソーム関連炎症性疾患

メバロン酸キナーゼ欠損症においては Rho A 分子のゲラニルゲラニル化障害を介した pyrin 活性化の亢進¹²⁾、CDC42-C 末端異常症では pyrin 活性化以降のインフラマソーム形成促進により炎症病態が引き起こされると考えられている¹³⁾。この他、PAPA 症候群においても pyrin インフラマソームを介した炎症病態が想定されている。各疾患に対するコルヒチンの有効性は明らかではない。

PAAD における炎症病態の多様性は各疾患に対するコルヒチンの有効性が大きく異なることから明確であり、この事実は各疾患における pyrin インフラマソームの活性化機構に質的な違いがあることを示唆するものである。

MEFV 遺伝子バリエーションの機能評価

これまでの記述から、*MEFV* 遺伝子バリエーションに関連した炎症病態を一般的な遺伝性疾患と同様に扱うことが不可能であることは明白である。そこで、*MEFV* 遺伝子の多様なバリエーションに機能的な差異がみとめられるかを単球系細胞株への強制発現系にて評価してみたところ、個々のバリエ

ーションがそれぞれ異なる性質をもつことが判明している¹⁴⁾。注目すべきは VUS に分類される多くのバリエーションには野生型と明らかな差異がみとめられないことであり、これは疫学的な見地から VUS に診断的な価値がないことを裏付ける結果と考えられる。しかし、前述のとおり対立遺伝子座に E148Q バリエーションが存在することにより exon10 変異ヘテロ接合体の発症率を上げるとの報告があり、血管性紫斑病や炎症性腸疾患において *MEFV* 遺伝子の VUS が病態を修飾するという報告もあるため、これらが炎症病態に及ぼす影響を完全に否定することはできない。

FMF の臨床像（典型例と非典型例）

FMF は長らく Tel-Hashomer criteria などの臨床的基準によって診断されており、これまでの臨床的エビデンスのほとんどがこの基準を用いて形成されてきた事実は重要である。診断基準に記載された症状は FMF に特異的なものではなく、他疾患の除外が最重要である点も強く認識されるべきである。加えて、FMF はわが国の診断基準では「典型例」と「非典型例」に区分されるものの、Tel-Hashomer criteria には「非典型例」という記載は

なく、「不完全な発作」が定義されていることにも注意が必要である。そこで、まずは典型的なFMF症状を確認しておきたい。

FMFにおいて最も特徴的な症状は、突然の高熱をみとめて半日から3日間持続し自然に解熱する発熱であり、大多数の症例で腹膜炎による激しい腹痛を伴う。胸膜炎による胸痛は約20%にみとめられ、咳嗽や呼吸苦といった症状のほか、胸水貯留をみとめる場合がある。地中海周辺地域では下肢大関節の非破壊性単関節炎（股関節・膝関節・足関節）をみとめる頻度が高いが、わが国での合併はまれである。この他、心膜炎や精巣漿膜炎、下肢（特に足関節周囲や足背）に丹毒様紅斑をみとめる場合もある。また、発作間歇期は原則として無症状であり、発作と発作の間隔は2～6週間である。

さて、わが国における「FMF非典型例」とは、発熱期間が長い、38℃未満の微熱が続く、腹痛をみとめない、等々、「FMFに類似するものの症状が微妙に異なり、コルヒチンが有効である症例」としてまとめられる。一方、Tel-Hashomer criteriaにおける「不完全な発作」は、以下の5項目の1ないし2項目において典型的な発作と異なるものとして定義される。5項目とは、①38℃未満の発熱、②非典型的な発作期間（6時間未満もしくは1週間を超えるものは含まない）、③腹膜炎徴候のない腹部発作、④限局性の腹部発作、⑤股関節・膝関節・足関節以外の関節炎、であり、この基準を満たさない場合はFMFの発作としてカウントされない。例えば「関節があちこち痛み腹膜炎徴候のない微熱が1週間以上続く」という訴えの場合、3項目において典型的な発作と異なるためFMFの発作とはカウントされない。つまり、FMFの「不完全な発作」には一定の基準が存在しており、「何となく似ている」だけでFMFを疑うことは過剰診断につながる可能性があることに注意が必要である。このような「何となくFMFに似ている」症例にMEFV遺伝子のVUSが検出されると

「FMF非典型例」と診断したくなるが、VUSの存在自体はFMF診断の根拠とはならないことは前述のとおりであり、他疾患の見逃しにつながる危険性がある。

FMFの診断

これまでの議論をふまえ、FMFの診断をどのようにすすめるべきかを考えてみたい。まず、FMFは臨床症状とコルヒチン反応性に基づき臨床的に診断すべき疾患であり、MEFV遺伝子検査はあくまでも補助的なものとして位置づけるべきである。FMFの発症にはMEFV遺伝子以外の遺伝学的背景や環境要因が複雑に関与していると考えられ、MEFVバリエントの病原性議論のみで問題は解決しない。

臨床症状が典型的である場合、まずはコルヒチンの試験投与を開始すべきである。MEFV遺伝子に異常が同定されないFMF症例も存在するため、コルヒチンが著効する場合はFMFと診断可能である。わが国の臨床的典型例ではM694Iバリエントの保有率が高く、ほぼ全例でコルヒチンが著効する。一方、典型的臨床像に合致しない症例では他の発熱性疾患の紛れ込みが多いため、仮にexon10バリエントがみとめられたとしても安易な診断をさけ、慎重に鑑別診断を行う必要がある。

臨床症状が非典型的である場合、どのような患者に対してFMFを疑うべきかについて厳密な基準は存在しないが、前述のとおり典型的な発作の特徴から離れるほど「FMFらしくない」というまでもない。このような症例の診断にはコルヒチンの有効性が重要な指標となり、有効性が明確であるほど「FMFらしい」ということになる。「FMFらしい」症例に病原性の明らかなMEFVバリエントが同定できればFMFの可能性が高いが、そうでない場合には厳密な除外診断が必要となる。実際、FMF非典型例と診断された症例に対するコルヒチンや抗IL-1療法の有効性は典型例に比して低いことが知られており、FMFに

似た「非FMF症例」がFMF非典型例として紛れ込んでいる可能性が高いと思われる。

おわりに

*MEFV*遺伝子バリエーションに関連した炎症病態は多様であり、*MEFV*以外の遺伝学的背景や環境要因が複雑に関与していると考えられる。そのため、診断には臨床症状、保有する*MEFV*バリエーション、コルヒチンに対する反応性、等を含めた総合的・多角的な評価が必要である。今後、炎症バイオマーカーの同定と正確な*MEFV*バリエーション機能評価に紐づけられた患者の層別化等を通じてPAADの病態解明がすすむことを期待したい。

文 献

- 1) Livneh A, Langevitz P, Zemer D et al.: Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 40: 1879-1885, 1997
- 2) Consortium FF: A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 17:25-31, 1997
- 3) Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium. *Cell* 90:797-807, 1997
- 4) Batu ED, Basaran O, Bilginer Y et al.: Familial Mediterranean fever: How to interpret genetic results? How to treat? A quarter of a century after the association with the *Mefv* gene. *Curr Rheumatol Rep* 24:206-212, 2022
- 5) Endo Y, Koga T, Hara K et al.: The possession of exon 2 or exon 3 variants in the *MEFV* gene promotes inflammasome activation in Japanese patients with familial Mediterranean fever with a heterozygous exon 10 mutation. *Clin Exp Rheumatol* 38 (Suppl 127): 49-52, 2020
- 6) Miyashita K, Matsuda Y, Okajima M et al.: Role of E148Q in familial Mediterranean fever with an exon 10 mutation in *MEFV*. *Pediatr Int* 64:e14696, 2022
- 7) Kishida D, Nakamura A, Yazaki M et al.: 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, 2014
- 8) Boursier G, Hentgen V, Sarraey G et al.: The changing concepts regarding the Mediterranean fever gene: Toward a spectrum of pyrin-associated autoinflammatory diseases with variable heredity. *J Pediatr* 209:12-16. e11, 2019
- 9) Masters SL, Lagou V, Jérôme I et al.: Familial autoinflammation with neutrophilic dermatosis reveals a regulatory mechanism of pyrin activation. *Sci Transl Med* 8: 332ra345, 2016
- 10) Moghaddas F, Llamas R, De Nardo D 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
- 11) Rowczenio DM, Youngstein T, Trojer H et al.: British kindred with dominant FMF associated with high incidence of AA amyloidosis caused by novel *MEFV* variant, and a review of the literature. *Rheumatology (Oxford)* 59:554-558, 2020
- 12) Park YH, Wood G, Kastner DL et al.: Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nat Immunol* 17:914-921, 2016
- 13) Nishitani-Isa M, Mukai K, Honda Y et al.: Trapping of CDC42 C-terminal variants in the Golgi drives pyrin inflammasome hyperactivation. *J Exp Med* 219: e20211889, 2022
- 14) Honda Y, Maeda Y, Izawa K et al.: Rapid flow cytometry-based assay for the functional classification of *MEFV* variants. *J Clin Immunol* 41:1187-1197, 2021