

改定の手引きと新しい診断フローチャート

家族性地中海熱（FMF）診断フローチャートの改定について

家族性地中海熱（Familial Mediterranean Fever : FMF）は、周期性発熱と漿膜炎を主徴とする遺伝性自己炎症性疾患である。疾患関連遺伝子として *MEFV* が同定されており、当初は常染色体劣性遺伝形式をとると報告されたが、優性遺伝形式を呈する家系や *MEFV* 遺伝子に変異を認めない症例も報告されており、患者と同じ遺伝子型を持つ無症状家族の存在も稀ではない。最近では、*MEFV* 遺伝子変異を原因とするものの、全く異なる炎症病態を呈する疾患も報告されており、FMF とこれらの疾患を包括する pyrin 関連自己炎症性疾患という概念も提唱されている。以上の事実は、FMF が一般的な遺伝性疾患の概念に収まらない疾患であり、遺伝子解析のみによる診断が不可能である事を示唆している。又、FMF の診断は Tel-Hashomer criteria による臨床的診断が基本であり、これまでの臨床的エビデンスの殆どがこの基準を用いて形成してきた事實を強く認識すべきである。

本邦に於いては、2009 年、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」による全国調査が行われ、FMF 患者の遺伝子型・臨床型の特徴が報告された。海外症例の多くが保有する exon10 変異 (M680I, M694V, V726A) は確認されず、本邦の exon10 変異は M694I にほぼ限定されており、その保有率も 55.4% と低かった。一方、31.3% の症例が exon1 (E84K)、exon2 (L110P, E148Q, R202Q, G304R)、exon3 (P369S, R408Q)、exon5 (S503C) の多型を有していた。FMF の発作は典型発作と非典型（不完全型）発作に分類されるが、M694I 保有症例では典型的な発作を認める一方、非典型的な症状を呈する症例の多くが exon10 以外の多型を保有していた。この結果より、本邦に於ける FMF 診断の留意点が明らかとなった。

- ① 本邦 FMF 症例に於ける exon10 変異の保有率は海外に比べると低い。しかし、exon10 変異の平均アレル頻度が 0.1% 未満であるにも関わらず、FMF 患者の過半数はこの変異を保有していた。加えて、exon10 変異保有患者では典型的な発作を認める頻度が高く、その診断的意義は大きい。
- ② 本邦 FMF 症例に於いては、exon10 以外の多型を認める割合が多い。しかし、これらの多型は健常人にも高頻度に認められ、FMF 症例に於ける保有率が特に高い訳ではない。又、これら多型を保有する症例で認められる発作は非典型的である場合が多い。以上より、これら多型が病態に関与する可能性は否定出来ないものの、その保有自体をもって診断の根拠とする事は不適切である。

以上を踏まえ、本邦 FMF 患者用の診断基準（初版）が作成され、主症状である特徴的な周期性発熱発作に加え、漿膜炎、滑膜炎などの随伴症状を認めるか、コルヒチンによる発作の改善を認める場合に FMF 典型例と診断される事となった。非典型的な症状を呈する症例に関してはコルヒチンの有効性によって非典型例の診断を下す事となるが、どの様な症状までを非典型的な発作に含めるのか、コルヒチンの有効性をどう評価するのか、等々に関する基準が曖昧であった。又、遺伝子解析は exon10 変異を確認した場合にのみ意義がある形となっているが、臨床症状が典型的である場合には検査が行われない基準であるため曖昧さが残った。実際、病初期に典型的と思われる症状を呈しても後に別疾患と診断される症例も存在しており、正確な診断には遺伝子検査とコルヒチンの有効性評価が欠かせない。更に、直接的な診断根拠とならない多型をフローチャートに記載したため臨床現場に混乱を生じている現状がある。

今回、本邦に於ける FMF 診断基準をより判り易く明確化する事を目的として、非典型的な発作やコルヒチン有効性に関する記載をより具体的にし、直接的な診断根拠とならない多型の記載を削除する事となった。この改定により、臨床現場の混乱が解消される事を期待するものである。

家族性地中海熱（FMF）診断フローチャート使用の手引き

EULAR Recommendations に明記されているとおり FMF の診断は臨床所見を基本とすべきである。しかし、個々の症状は他の疾患にも認められるものであるため、安易な診断は慎まなければならない。病初期には FMF 類似の症状を呈しても経過中に別疾患と診断される場合もあり、FMF の診断に於いて最も優先するべきは「他疾患の除外」である。盲目的にフローチャートに従うのではなく、非典型的な症状を呈する症例には何度も診断プロセスをやり直すべきであるが、その為には典型的 FMF 症例の特徴を知る事が重要である。ここでは、診断フローチャートの有効活用を目的として、典型的な FMF の症状・所見を解説する。

＜症状＞

- ① 発症年齢：FMF の発症に性差は無く、60～70%が 10 歳以下、90%が 20 歳以下で発症する。本邦では 5 歳以下の発症例が少なく成人発症例が多い。
- ② 発熱：発熱はほぼ必発の症状であり、突然高熱を認めて半日から 3 日間持続し、無治療でも自然に解熱する。発作間隔は通常 2～6 週間であり、4 週間毎が典型的である。感染や外傷、ストレスなどが発作の引き金になる事もあり、女性患者では約半数が生理周期に一致する。発作頻度が低い場合でも否定は出来ないが、年に 3 回以上の発作を認めるのが原則である。
- ③ 腹膜炎：非限局性（汎発性）腹膜炎による、腹膜刺激症状を伴う激しい腹痛が大多数の患者に認められ、1～3 日間持続し自然に軽快する。時に急性腹症との鑑別が困難であり、虫垂切除や胆囊切除が施行される場合もある。典型例（exon10 症例）に限定した海外からの報告では 90%以上の症例に腹痛が認められている。
- ④ 胸膜炎：胸膜炎による胸痛、咳嗽や呼吸苦などの症状を認める他、胸水の貯留を認める事もある。典型例（exon10 症例）に限定した海外からの報告では 60%以上の症例に胸痛が認められている。
- ⑤ 関節炎：関節炎や関節痛の合併は諸外国の報告では高頻度であるが、本邦では比較的少ない。下肢大関節（膝関節・股関節・足関節）の非破壊性単関節炎が原則である。
- ⑥ その他：漿膜の炎症として心膜炎や精巣漿膜炎が認められる事があり、下肢（特に足関節周囲や足背）に丹毒様紅斑を認める。下肢に労作時の筋痛を認める事もあり、稀に無菌性髄膜炎を発症する事もある。
- ⑦ 発作間歇期：上記の症状は漸次消失し、無症状である事が原則である。

＜検査所見＞

発作時には好中球を主体とする白血球增多、赤沈の亢進、CRP の上昇、血清アミロイド A の上昇など一般的な炎症反応が認められるが、FMF に特異的な検査所見は無い。白血球は増加するものの核の左方移動は認められず、プロカルシトニンも上昇しない。症状の程度と検査値に有意な相関は認められず、これら炎症所見は間欠期には原則的に陰性化する。

＜コルヒチンへの反応性＞

典型的な FMF 症例に対するコルヒチンの効果は劇的であり、殆どの症例は 0.5～1mg/日の服用で良好なコントロールが得られる。その為、副作用による内服困難例を除く多くの症例ではコルヒチンのみで発作のコントロールが可能である。逆に、1.5mg/日まで增量しても明らかな効果が認められない場合には、FMF 以外の疾患を検索すべきである。

【参考文献】

1. M. Gattorno, M. Hofer, S. Federici, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers, *Ann Rheum Dis*, 78 (2019) 1025-1032.
2. S. Federici, M.P. Sormani, S. Ozen, et al. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers, *Ann Rheum Dis*, 74 (2015) 799-805.
3. G. Giancane, N.M. Ter Haar, N. Wulffraat, et al. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever, *Ann Rheum Dis*, 74 (2015) 635-641.
4. D. Kishida, A. Nakamura, M. Yazaki, 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 (2014) 439.
5. K. Migita, K. Agematsu, M. Yazaki, et al. Familial Mediterranean fever: genotype-phenotype correlations in Japanese patients, *Medicine (Baltimore)*, 93 (2014) 158-164.
6. K. Migita, R. Uehara, Y. Nakamura, et al. Familial Mediterranean fever in Japan, *Medicine (Baltimore)*, 91 (2012) 337-343.

家族性地中海熱（FMF）診断フローチャート

FMFが疑われる症例

他疾患（感染症、自己免疫疾患、他の自己炎症疾患など）の除外

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^a。
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、発作間歇期には陰性化する。

補助項目：発熱時期に一致した随伴症状として以下のいずれかを認め、
発作間歇期にはこれらが消失する。

- a. 汎発性腹膜炎による腹痛（非限局性で腹膜刺激症状を伴う）
- b. 胸膜炎による胸背部痛
- c. 関節炎（単関節炎を原則とする）
- d. その他（心膜炎、精巣漿膜炎、髄膜炎による頭痛のいずれか）

必須項目
+
補助項目 1 項目以上

・必須項目のみ
又は
・持続時間のみ異なる必須項目^b
+ 補助項目 1 項目以上

左記以外の症例

MEFV遺伝子解析
(exon10変異^c)

あり

なし

コルヒチン反応性^d

あり

なし

FMF典型例

MEFV遺伝子解析
(exon10変異^c)

あり

なし

コルヒチン反応性^d

あり

なし

FMF非典型例

e. 白抜き矢印に従う場合には厳重な除外診断が必要であり、安易な診断は慎むべきである。

a. 年に3回以上の発作を認めるのが原則であり、発作頻度が低い症例には注意が必要である。

b. 1週間以上続く発熱は除外する。

c. 診断の根拠となるexon10変異は（M680I、M694V、M694I、V726A）である。
他の稀なexon10変異については専門家の意見を聞く必要がある。

exon10以外のバリエントについては、その存在のみでは診断の根拠とならない。

d. コルヒチンに反応ありとは、予防内服により発作が客観的かつ著明に改善する事とする。
発作頻度や炎症所見が著明に改善しない場合、反応性は「なし」と判断すべきである。

e. 白抜き矢印に従う場合には厳重な除外診断が必要であり、安易な診断は慎むべきである。