

## 原著

## 当院で経験した家族性地中海熱非典型例の小児2例

大谷清孝<sup>1)</sup> 稲垣 瞳<sup>1)</sup>

**要旨** 家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever: FMF) 非典型例の小児2例を経験した。症例1は7歳男児。3歳から約1~3カ月間隔で発熱期間が72時間以上のこともある発熱を反復し、ときに腹痛を認めていた。7歳時に急性腹症の疑いにて、近医から当院に紹介となった。当院受診時、腹膜刺激症状を認めず、CRP高値(12.2 mg/dl)を認めた。各種画像検査から腸間膜リンパ節炎が疑われ、受診後、約5日間で解熱した。また腹痛の合併が少ない発熱を反復していたがFMFを疑い、MEFV遺伝子解析により exon 5上のSer503Cys/normalの変異を認めた。診断的治療のためにコルヒチンの内服を開始し、発作が減少したことからFMF非典型例と診断した。症例2は8歳男児。数年前からときに発熱を合併する腹痛を反復し、近医で便秘と診断されていたが、遷延する腹痛精査のため当院に紹介となった。発作間欠期に炎症反応の上昇を認めず、膠原病や器質的な疾患は否定的であった。また周期的な腹痛が主体で38°C以上の発熱が少なかったがFMFを疑い、MEFV遺伝子解析により exon 2上のLeu110Pro/Glu148Glnの変異を認めた。診断的治療のためにコルヒチンの内服を開始後、発作が減少したことからFMF非典型例と診断した。非典型的な臨床症状でも反復する場合はFMFを鑑別にあげ、MEFV遺伝子解析を施行することが大切であると考えられた。

## はじめに

家族性地中海熱(familial Mediterranean fever: FMF)は、間欠的に発熱を認め漿膜炎を主徴とする自己炎症性疾患の一つであり、比較的まれな疾患である<sup>1)</sup>。典型例では、発熱期間が1~3日間で、漿膜炎による反復する腹痛や胸痛が特徴的であるが(表1)、非典型例では、発熱が必ずしも38°C以上ではない、発熱期間が72時間以上のこと

もある、また腹痛を認めないなどの非特異的症状がみられる<sup>2)</sup>。FMFの原因遺伝子としてMEFV遺伝子が同定されたが、典型例はexon 10の変異が多く、非典型例はexon 10以外の変異が多い。しかし、非特異的症状のためMEFV遺伝子解析を施行されずに、FMF非典型例が見逃されている症例が少なくない。今回、非特異的な臨床症状の反復からFMFを鑑別にあげ、MEFV遺伝子解析によりFMF非典型例を強く疑い、コルヒチン

**Key words** : 自己炎症性疾患, 家族性地中海熱, MEFV遺伝子, 小児, コルヒチン

1) 相模原協同病院小児科

[〒252-5188 相模原市緑区橋本2-8-18]

表 1 FMF の診断基準

必須項目	12~72時間持続する38°C以上の発熱を3回以上繰り返す
補助項目	1. 発熱時の随伴症状として、下記のいずれか一つを伴う (ア) 非限局性の腹膜炎による腹痛 (イ) 胸膜による胸背部痛 (ウ) 関節炎(股関節, 膝関節, 足関節) (エ) 心膜炎 (オ) 精巣鞘膜炎 (カ) 髄膜炎による頭痛 2. 発熱時にCRPや血清アミロイドAなどの炎症検査所見の著明な上昇を認めるが, 発作間欠期にはこれらは消失する 3. 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
必須項目および補助項目のいずれか1項目以上認める場合に診断	(文献5)より一部引用

に対する反応性から本症と診断した小児2例を経験したので報告する。

## I. 倫理的配慮

遺伝子解析に関してはヘルシンキ宣言を遵守し, 保護者へ十分な説明を行い, 家族の同意を書面で得てから施行した。今回の症例報告にあたっては, 外科関連学会協議会の症例報告を含む医学論文及び学会研究会発表における患者プライバシー保護に関する指針(2004年4月6日, 2009年12月2日一部改正)を遵守し, 個人が特定できないように配慮することを口頭で説明し同意を得た。またFMFの診療にあたっては, 当院倫理委員会の承認を得たうえで診療した(受付番号65)。

## II. 症例提示

### 1. 症例1 7歳, 男児

主訴: 発熱, 腹痛。

既往歴: アレルギー性鼻炎。

家族歴: 両親らに周期性発熱や不明熱なし。

現病歴: 3歳頃から1~3カ月の間隔で, 発熱期間が72時間以上のこともある発熱を反復し, ときに腹痛・皮疹を合併していた。近医で血液検査から炎症反応の上昇を認めることがあり, そのたび

に抗菌薬を投与されていた。X年10月下旬(7歳)から発熱と正中から右下腹部にかけて腹痛を認めた。11月1日に症状が持続するため近医を受診し, 急性腹症の疑いにて紹介となった。

**身体所見:** 身長119.6 cm (-0.3 SD), 体重22.5 kg (-0.3 SD), 体温38.3°C, 脈拍数105回/分, 呼吸数32回/分, 血圧104/72 mmHgであった。咽頭, 胸部, 四肢, 皮膚に異常は認められなかった。腹部は平坦, 軟で, 腸蠕動の減弱は認めなかった。正中から右側下腹部に軽度圧痛を認めたが自制内であり, 反跳痛や板状硬は認めなかった。

**検査所見:** 腹部単純X線では, ケルクリングひだや糞石はなかった。また腹部超音波検査では, 虫垂の腫大はなかったが, 径10~20 mmの腸間膜リンパ節の腫大を数個認めた。受診時の末梢血検査では, 白血球数12,900/ $\mu$ lと増多し, 一般生化学検査ではCRP 12.2 mg/dlと上昇していたが, プロカルシトニンは正常であった。また貧血を認めず, 肝胆道系酵素などに異常を認めなかった。さらに免疫グロブリン値, 抗核抗体などの自己免疫疾患の指標, 凝固系などに異常所見を認めなかった。

**経過:** 初診時の身体所見や各種検査から虫垂炎やその他の器質的疾患の可能性は低く, 腸間膜リンパ節炎の疑いとなった。また全身状態が保たれていたため, 抗菌薬(セフトレキシム)を処方されて帰宅となった。当院紹介受診から5日が経過した後, 解熱し, 腹部症状も軽快した。また, 後日に炎症反応の正常化を確認した。11月下旬に左側股関節痛を認め, 整形外科を受診した。股関節MRIを施行され関節炎と診断されたが, 安静のみで軽快した。

今回の経過や身体所見に加え, 3歳頃から1~3カ月間隔で周期的に発熱を繰り返していたこと, 発熱期間が一定でなく72時間以上のこともあったこと, 腹痛症状が不完全であったこと, 経過中に単関節炎を認めたこと, 血液検査では炎症反応が上昇していたことなどから(図1), FMFの非典型例を鑑別にあげた。家族の同意を書面で得てからMEFV遺伝子解析を行った結果, exon 5に存在するSer503Cys/normalヘテロを認めた(図2a)。そして, 診断的治療のためにコルヒチンの

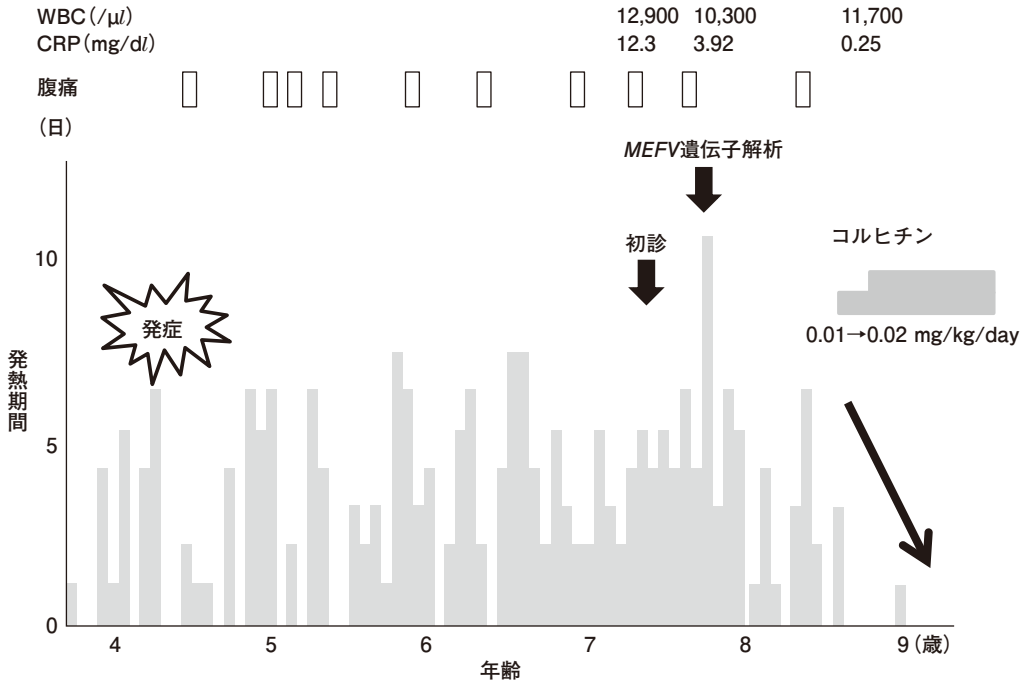


図 1 症例 1 の経過

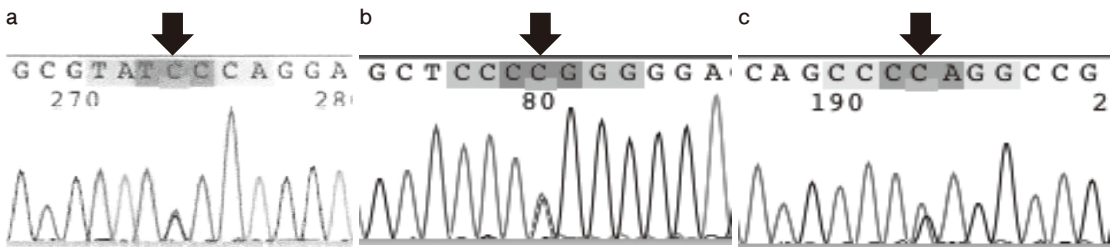


図 2 MEFV 遺伝子解析

- a : Heterozygous Ser503Cys/normal on exon 5 (症例 1)
- b : Heterozygous 329T>C Leu110Pro (症例 2)
- c : Heterozygous 442G>C Glu148Gln (症例 2)

内服を 0.01 mg/kg/day で開始した。しかし発作の頻度が減少しなかったため、2 カ月後に 0.02 mg/kg/day へ増量後発作が激減したことから、FMF 非典型例と診断した。

2. 症例 2 8 歳, 男児

主訴：腹痛, 発熱。

既往歴：急性腹症などの疑いで入院歴なし。

家族歴：両親らに周期性発熱や不明熱なし。

現病歴：数年前から、2, 3 カ月に 1 回程度の頻度で 2~3 日間持続する自制内の腹痛を認め、とき

に発熱を合併していたが、近医で便秘と診断されていた。Y 年 6 月 (8 歳時)、遷延する腹痛精査のため当院に紹介受診となった。

身体所見：身長 127 cm (+0.05 SD), 体重 27 kg (+0.04 SD), 体温 36.3°C, 脈拍数 63 回/分, 呼吸数 23 回/分, 血圧 96/68 mmHg であった。咽頭, 胸部, 四肢, 皮膚に異常はなかった。腹部は平坦, 軟で, 腸蠕動の減弱は認めず, 圧痛や腹膜刺激症状も認めなかった。

検査所見：腹部単純 X 線では、左側結腸部位に

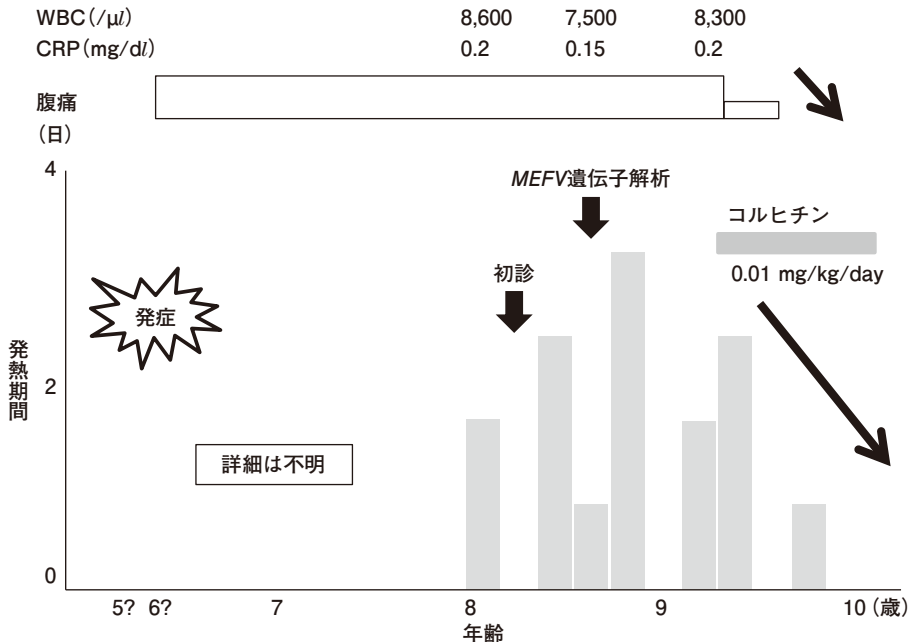


図 3 症例 2 の経過

初診以前の経過に関しては詳細不明。

軽度糞塊貯留を認めた。なお、腹部超音波検査は未施行であった。患者の自宅が当院から遠方であり、発作時の血液検査は不可能であった。なお当院で施行した発作間欠期における血液検査では、白血球数の増多や炎症反応の上昇を認めなかった。

**経過：**当院受診後、1～2カ月ごとに腹痛を認め、ときに発熱を合併していた。詳細な経過は不明だが、数年前から周期的に腹痛を反復したこと、必ずしも発熱が38°C以上ではないことなどから、FMFの非典型例を鑑別にあげた。当院受診後の4カ月時に、家族の同意を書面で得てからMEFV遺伝子解析をした結果、exon 2に存在するLeu110Pro/Glu148Glnの変異を認めた(図2 b, c)。そして、診断的治療のためにコルヒチンの内服を0.01 mg/kg/dayで開始した。その後、周期的な腹痛などの症状が減少し(図3)、FMF非典型例と診断した。

### 3. わが国における小児 FMF

医中誌の検索エンジンを利用し「小児，家族性地中海熱」のキーワードで検索し、さらに16歳未満で診断された小児例に限定し、会議録を除いた症例報告で絞り込みした結果、exon 10以外の変

異を認めたFMFの報告が多かった<sup>3~12)</sup>(表2)。

## III. 考 察

非特異的な臨床症状からFMFを鑑別にあげ、MEFV遺伝子解析によりexon 5のSer503Cys/normalとexon 2のLeu110Pro, Glu148Glnの変異を認め、さらにコルヒチンに対する反応からFMF非典型例の診断に至った小児2例を経験した。

FMFは地中海沿岸の民族に多く、全世界では10万人以上の患者が存在するとされる。わが国の疫学的な調査では約300人の患者が存在し、発症年齢(平均±標準偏差)が33.4±19.0歳で、発症から診断までの期間は平均9.0±9.8年であった<sup>13)</sup>。当院で経験した2症例の診断年齢はおおの7歳と8歳で、発症から診断まで数年から約4年であり、比較的早期に診断できた。その理由として、非特異的な症状であったがFMFを鑑別にあげ、MEFV遺伝子解析を施行したことが最大の要因と考えられた。

FMF診療ガイドライン2011(暫定版)<sup>14)</sup>では、Tel-Hashomerの診断基準<sup>15)</sup>を改変したものが記

表 2 小児 FMF の症例報告のまとめ

No.	発症年齢 (歳)	診断年齢 (歳)	性別	<i>MEFV</i> 変異	exon	著者	掲載年
1	2	4	女	E148Q	exon 2	石川ら	2014
2	3	3	男	P369S/R408Q	exon 3	福田ら	2012
3	1	6	男	記載なし	記載なし	富永ら	2012
4	3	15	男	L110P/E148Q/M691I	記載なし	渡邊ら	2011
5	3	7	男	L110P-E148Q/M680I	記載なし	大嶋ら	2010
6	3	13	男	M694I	exon 2	田中ら	2010
				E148Q	exon 10		
7	5	13	男	E148Q	exon 2	門井ら	2010
				M691I	exon 10		
8	3	12	女	M691I/E148Q	記載なし	瀬川ら	2008
9	11	14	女	E148Q	exon 2	佐藤ら	2005
				P369S	exon 3		
10	3	6	男	E148Q/P369S/R408Q	記載なし	小松ら	2004

「小児, 家族性地中海熱」のキーワードで検索し, 診断時年齢が 16 歳未満 (医中誌を利用).

載されている (表 1). 右田ら<sup>13)</sup>は, 非典型例では腹痛発作が少なく, 発熱期間が平均  $5.4 \pm 3.2$  日であるなどの特徴を報告している. 症例 1 では発熱期間の中央値 (範囲) が 4 日間 (1~10 日間) で発熱期間が長かったが, 腹痛発作などが認められないことがあった. 症例 2 では主な症状が反復する腹痛であり, 発熱を認めないこともあった. したがって, われわれが経験した 2 例は, FMF 診療ガイドライン 2011 に記載されている非典型例として矛盾しない症例と考えられた.

小児期発症の FMF では, 発症後に長い人生を過ごすため, アミロイドーシスの合併予防ならびに症状の苦痛から解放させることが重要である. FMF の第一選択薬はコルヒチンであり, またアミロイドーシスの合併予防にコルヒチンが有用である<sup>16)</sup>. わが国における FMF に対するコルヒチンの反応性は 91% とされるが<sup>13)</sup>, 十分量のコルヒチンを投与しても年間 6 回以上の発作を認めるコルヒチン耐性例が存在する. 当院で経験した FMF 非典型例の 2 例は, コルヒチンに反応を認めため, コルヒチン耐性とは考えられなかった. しかし FMF 非典型例の長期的な経過や予後に関しては不明な点が多いため, 今後の経過を注意深く観察することが大切である.

1997 年に FMF の原因遺伝子として, 第 16 番染色体 p13.3 上に存在する *MEFV* 遺伝子が同定さ

れ<sup>17)</sup>, 典型例は exon 10 変異が多い. 今回の 2 例は, exon 5 と exon 2 の変異で exon 10 以外の変異であった. しかし, Ser503Cys ヘテロ接合体変異や Glu148Gln の変異が疾患誘導性を有するかどうかは証明されていない. また右田ら<sup>13)</sup>は, 正常人の約 23% が Glu148Gln の変異を有していると報告している. 疾患とは関連がなく偶然に変異を有している可能性があり, これらの変異のみで FMF が発症するかどうかは不明である. 医中誌による検索において, わが国における小児の FMF では, exon 10 以外の変異を認めた報告が多かった<sup>3~12)</sup>. しかし, FMF 非典型例に関する臨床的特徴や予後の解明までは至っておらず, 今後は各変異に対する小児 FMF 非典型例の蓄積が重要と考えられた.

赤松ら<sup>18)</sup>は自験例 26 例から, 周期性発熱で FMF を疑う場合は *MEFV* 遺伝子解析が有用であるとしている. 一方, 周期的に発熱を認めていても, 遺伝子解析を施行されずに未診断のままの症例が存在している可能性がある. また, 臨床的に FMF が疑われても *MEFV* 遺伝子の変異を認めない症例や, *MEFV* 遺伝子が炎症性腸疾患などの他の疾患との関連性も報告されている<sup>19)</sup>. したがって, FMF と診断するためには臨床症状から FMF を疑い, *MEFV* 遺伝子解析を施行し, コルヒチンに対する反応性から総合的に判断することが重要



である。

本症例の問題点として、第1に、FMF ガイドライン 2011 に記載されている診断基準にはコルヒチンの投与期間の記載がない。第2に、われわれが経験した2症例の *MEFV* 遺伝子変異が孤発例であるのか、または両親からの継承であるかに関しては、両親に対する *MEFV* 遺伝子解析が未施行であるため不明である。最後に、当院で経験した2症例を含め同定された遺伝子変異がFMFの疾患誘導性を有しているかどうかは不明であり、症例の蓄積が重要である。

非特異的な症状を呈している場合でも、反復する発熱や腹痛を認める際にはFMFを鑑別にあげ、*MEFV* 遺伝子解析を施行することが重要である。しかし *MEFV* 遺伝子の変異は正常人でも存在する可能性があるため、その解釈には注意を要する。今後はFMF非典型例を蓄積し、臨床的特徴が解明されることが望まれる。

謝辞：本症例に関して *MEFV* 遺伝子解析をしてください、またFMFの診療につき、ご指導を賜りました京都大学小児科の西小森隆太先生、高岡優貴先生に深謝いたします。

利益相反：著者全員は日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

## 文 献

- Onen F: Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 26 : 489-496, 2006
- Ryan JG, et al : Clinical features and functional significance of the P369S/R408Q variant in pyrin, the familial Mediterranean fever protein. *Ann Rheum Dis* 69 : 1383-1388, 2010
- 石川さやか, 他 : IgA 欠損と *MEFV* 遺伝子多型を合併した周期性発熱の1例. *小児科* 55 : 479-482, 2014
- 福田 稔, 他 : 家族性地中海熱 *MEFV* exon 3 variants の1例. *小児リウマチ* 3 : 23-26, 2012
- 富永亮司, 他 : 急性膝関節炎を呈した家族性地中海熱の1例. *整形外科と災外* 55 : 219-222, 2012
- 渡邊俊樹, 他 : 小児期に確定診断に至らなかった家族性地中海熱の1例. *日内会誌* 100 : 1041-1043, 2011
- Oshima K, et al : A case of familial Mediterranean fever associated with compound heterozygosity for the pyrin variant L110P-E148Q/M680I in Japan. *Mod Rheumatol* 20 : 193-195, 2010
- 田中理砂, 他 : 家族性地中海熱の一男児例. *埼玉小児医療センター医誌* 25 : 62-67, 2010
- 門井絵美, 他 : *MEFV* 遺伝子解析により診断し得た家族性地中海熱の1例. *小児臨* 63 : 509-514, 2010
- 瀬川藍子, 他 : *MEFV* 遺伝子解析により診断した家族性地中海熱の1例. *小児診療* 71 : 1229-1232, 2008
- 佐藤さくら, 他 : *MEFV* 遺伝子変異を認めた家族性地中海熱の1例. *日小児会誌* 109 : 654-657, 2005
- Komatsu M, et al : Familial Mediterranean fever medicated with an herbal medicine in Japan. *Pediatr Int* 46 : 81-84, 2004
- Migita K, et al : Familial Mediterranean fever : genotype-phenotype correlations in Japanese patients. *Medicine* 93 : 158-164, 2014
- 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 : 「家族性地中海熱の病態解析と治療指針の確立」研究班. *家族性地中海熱ガイドライン* 2011. 2011, 1-6
- Livneh A, et al : Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 40 : 1879-1885, 1997
- Ben-Chetrit E, et al : Familial Mediterranean fever. *Lancet* 351 : 659-664, 1998
- Consortium TIF : 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
- 赤松信子, 他 : 小児周期性発熱患者の *MEFV* 遺伝子解析とコルヒチンの有効性. *東医大誌* 73 : 276-283, 2015
- Villani AC, et al : Genetic variation in the familial Mediterranean fever gene (*MEFV*) and risk for Crohn's disease and ulcerative colitis. *PLoS One* 4 : e7154, 2009

---

**Two children admitted to Sagamihara Kyodo Hospital  
with familial Mediterranean fever**

Kiyotaka OHTANI<sup>1)</sup>, Hitomi INAGAKI<sup>1)</sup>

1) *Department of Pediatrics, Sagamihara Kyodo Hospital*

Two children presented familial Mediterranean fever (FMF) at Sagamihara Kyodo Hospital. The first was a 7-year-old boy who had experienced repeated fever with abdominal pain every 1-3 months since he was 3 years of age and he presented suspicion of acute abdominal pain with no recognizable symptoms of peritoneal irritation. The C-reactive protein (CRP) level (12.2 mg/dl) had increased, but no organic lesions were detected in any of the imaging inspections. He recovered within 5 days from his first hospital visit. FMF was suspected, and a genetic *MEFV* analysis identified Ser503Cys/normal on exon 5. As a reaction to colchicine was detected, the patient was diagnosed with FMF. The second patient was an 8-year-old boy who had experienced periodical abdominal pain with occasional fever for a few years. He was treated for constipation after presenting at this hospital. A blood examination showed that this CRP level had not increased, and the findings for collagen and organic disease were negative. FMF was suspected due to his abdominal pain with occasional fever of over 38°C, and a genetic *MEFV* analysis identified of Leu110Pro/Glu148Gln on exon 2. The patient was diagnosed with FMF due to his reaction to colchicine. Even if a patient repeatedly presents with atypical clinical symptoms, it is important to conduct a genetic *MEFV* analysis when diagnosing FMF.

(受付：2016年6月30日，受理：2016年11月28日)

\* \* \*