

症例報告

コルヒチンと低用量ピルで改善した 非典型的家族性地中海熱の14歳女子例

太田安孝¹⁾ 中坪久乃¹⁾ 渡辺一洋¹⁾ 篠崎健太郎¹⁾

要旨 家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever; FMF) はわが国では比較的稀な疾患とされるが、炎症性腸疾患やリウマチ性疾患、子宮内膜症に類似した症例で *MEFV* 遺伝子変異が見いだされることがある。われわれは、月経前後に発熱、消化器症状を繰り返し、イレウスと骨盤内の嚢胞性病変を合併した14歳女子を経験し、*MEFV* exon2 の G304R ヘテロ接合体変異を認めて非典型的 FMF と診断した。しかし、コルヒチンのみでは症状のコントロールがつかず、コルヒチンの増量と1相性低用量ピル (マーベロン[®]) を併用することで症状の改善が得られた。月経期に症状を認める FMF 症例に対してコルヒチンの効果が乏しい場合は、低用量ピルの併用が有効である可能性が示唆される。

はじめに

家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever; FMF) は自己炎症性疾患の1つで、発熱と漿膜炎症状を反復し、責任遺伝子に *MEFV* 遺伝子が同定されている。治療にはコルヒチン内服が奏効し、効果に乏しい場合は IL-1 β を標的とするヒトモノクローナル抗体であるカナキヌマブが選択されることもある。ストレスや手術などの侵襲、そして女性では月経が発作の誘発因子となることがある¹⁾。今回われわれは、月経期に発熱を繰り返し、イレウス、骨盤内の嚢胞性病変を合併し、コルヒチンに低用量ピルを併用することで症状の改善が得られた非典型的 FMF 症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

I. 症 例

症例：14歳、女子。

主訴：発熱、腹痛、嘔吐、下痢

既往歴：月経が始まった13歳から月経前あるいは後に38～39℃台の発熱、強い腹痛、嘔吐が概ね24時間以内に出現し、2日前後で改善するというエピソードを4回繰り返していた。その際1日2～3回の水様下痢を伴う場合もあったが、血便や黒色便はなかった。4回目のエピソードの際に当院に入院となり、細菌性腸炎として加療したが、便培養では有意な菌の検出は認めなかった。

家族歴：特記事項なし

現病歴：前回退院から4週間後に月経が始まり、その終了4日後から腹痛、嘔吐1回を認めたため当院救急外来を受診した。38℃台の発熱と右下腹部圧痛を認め、血液検査では白血球14,900/ μ L、

Key words：家族性地中海熱、月経、コルヒチン、低用量ピル

1) 黒部市民病院小児科

連絡先：太田安孝 〒938-8502 黒部市三日市1108-1

黒部市民病院小児科



図1 腹部骨盤単純CT

骨盤内主体に脂肪混濁，小腸壁浮腫，腹膜肥厚，少量腹水を認める。

CRP 1.87mg/dLで，急性虫垂炎などを疑われた。単純CTで，骨盤内主体に脂肪織濃度上昇や腹膜肥厚，腹水，小腸壁浮腫が認められた(図1)。骨盤内の炎症所見を認めたが，急性虫垂炎は否定的であった。婦人科疾患も疑われて，経腹および経会陰超音波検査を実施されたが，子宮と両側付属器に異常は指摘されなかった。急性腸炎が疑われて当科に紹介となった。2日後再診し，血液検査で炎症反応高値を認め，入院となった。入院前日から下痢も認めていた。

身体所見：身長161cm，体重40kg，体温37.7℃，心拍数81回/分，血圧92/50mmHg。頭部；口腔内アフタなし，頸部；リンパ節腫大なし，胸部；呼吸音清，心雑音なし，腹部；平坦，軟，腸蠕動音亢進，打診痛あり，心窩部・左上腹部・右下腹部・左下腹部圧痛あり，筋性防御なし，四肢浮腫なし，皮疹なし，痔核なし。

検査所見(表)：血液検査では炎症反応高値，赤血球沈降速度促進を認めた。入院2日前と入院当日の検体でアミロイドAを提出したところ，2日

表 入院時検査所見

< 血算 >		CH50	39 U/mL
WBC	10,900 / μ L	C3	122.3 mg/dL
Neut	83.7 %	C4	15.3 mg/dL
Lym	8.3 %	アミロイド A	2,917.3 μ g/mL
Hb	12.0 g/dL	PR3-ANCA	<0.5 U/mL
Plt	28.3 万 / μ L	MPO-ANCA	<0.5 U/mL
ESR 1hr	73 mm	抗核抗体	160 倍
< 生化学 >		< 凝固 >	
AST	10 U/L	PT-INR	1.16
ALT	9 U/L	APTT	33.8 秒
LDH	111 U/L	Fib	708 mg/dL
ALP	264 U/L	FDP	14.8 μ g/mL
γ GTP	10 U/L	< 尿検査 >	
Cre	0.5 mg/dL	赤血球	1~4 /HPF
BUN	13.0 mg/dL	白血球	1~4 /HPF
Na	138 mEq/L	細菌	少数
K	3.9 mEq/L	< 便検査 >	
Cl	104 mEq/L	培養	異常なし
CRP	12.66 mg/dL	ロタウイルス	陰性
IgG	840.0 mg/dL	アデノウイルス	陰性
IgA	138.4 mg/dL		
IgM	155.0 mg/dL		

間で204.4 μ g/mLから2,917.3 μ g/mLと上昇していた。補体，免疫グロブリンに異常はなく，抗核抗体は160倍であった。PR3-ANCA，MPO-ANCAは陰性。便ロタウイルス，アデノウイルス迅速検査は陰性で，前回入院時と同様今回の便培養でも有意な菌の検出は認めなかった。

入院後経過：月経に前後したタイミングで周期的に症状を繰り返しており，症状，検査結果からFMFを疑った。補液のみで経過観察したところ，入院当日から腹痛，嘔気は軽減し，入院翌日には解熱した。発熱期間は3日間であった。入院5日目の血液検査で，白血球3,600/ μ L，CRP 1.18mg/dLと炎症反応は自然経過で改善しており，同日退院となった。

退院後，FMFの診断的治療を目的に，コルヒチン0.5mg/日内服を開始した。以前から月経周期は不規則で，月に2回認めることもあった。退院2か月後，月経開始数日前より再び腹痛，嘔吐，38~39℃台の発熱を認めた。約4日間で解熱し腹痛も一旦改善傾向となったが，数日後に腹痛が再燃し

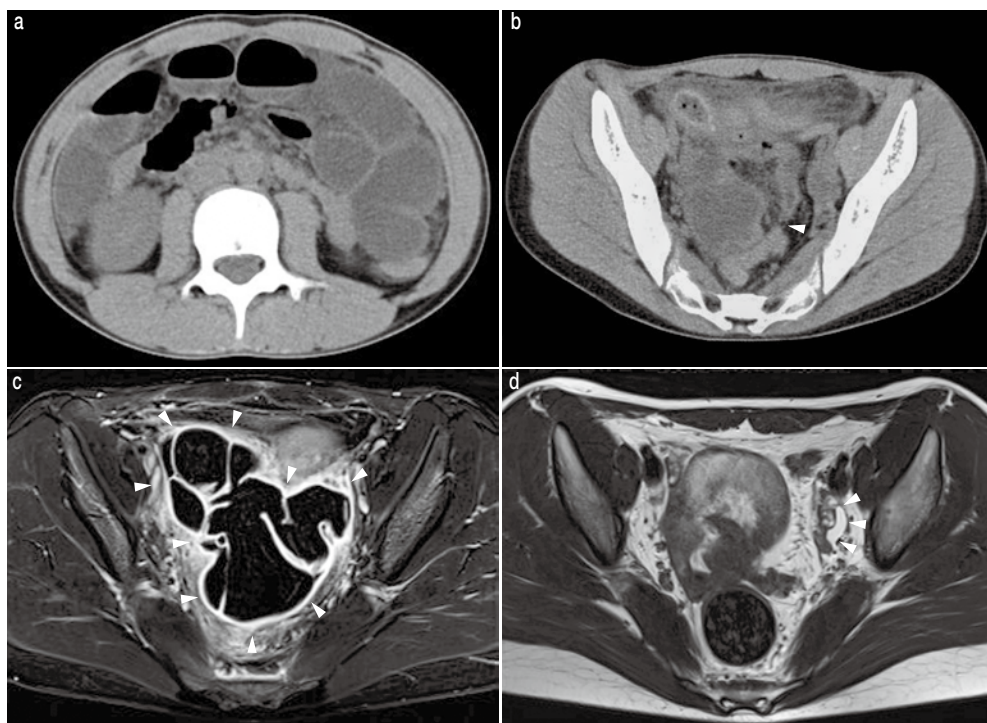


図2 腹部骨盤単純CT (a, b), 骨盤部造影MRI (c), 骨盤部単純MRI (d)

a・b. 小腸は広範に腸液貯留によって拡張し、イレウスの状態。骨盤内小腸の複数箇所できつれ状の狭窄が疑われる (Arrow head)。高度の炎症性変化。

c. T1強調像；骨盤内に10×8cm大の分葉状腫瘤あり，内部に造影効果なく膿瘍が疑われる (Arrow head)。

d. T1強調像；左骨盤壁に限局性の液体病変を認める (Arrow head) が，前回 (図2c) みられた骨盤内病変は著明に改善している。

救急外来を受診した。血液検査では白血球 7,700/ μ L, CRP 1.33mg/dL, 腹部エックス線写真で小腸ガスを認め、小腸イレウスの診断で入院となった。CT上、明らかな閉塞部位は指摘されなかったが、骨盤内小腸の複数箇所できつれ状の狭窄が示唆された。骨盤内の右付属器領域に消化管と連続性のない管状の被包化腔を認め、卵管留膿腫や骨盤内膿瘍の可能性が指摘された (図2a, b)。追加で実施されたMRIでもほぼ同様の所見を認め、両側卵巣に異常はなかった。骨盤内で付属器炎を繰り返したことにより、骨盤内癒着やイレウスの状態に至っている可能性が考えられ、原因検索として、淋菌及び *Chlamydia trachomatis* 同時核酸検出検査と、*C. trachomatis* の血清 IgM, IgG 検査を提出したが陰性であった。排膿および診断目的に腹腔鏡手術が検討されたが、補液、絶食、

セフメタゾール静注による保存的治療でイレウスの所見は改善し、炎症反応も陰性化した。FMF による漿膜炎症状を疑い、診断のため *MEFV* (Mediterranean Fever gene) 遺伝子検査を行った。なお、遺伝子検査にあたり、本人および保護者の同意を取得し、当院 (黒部市民病院) 倫理審査委員会の承認 (課題名: *MEFV* (Pyrin) 遺伝子の解析。承認番号: 149) を得た。

コルヒチンを1mg/日に増量したが、その1か月半後、月経期に一致して再度発熱、腹痛が出現し、胸膜炎症状と思われる胸痛の訴えもあり入院となった。経過中、CRP 22.19mg/dLと高度の炎症反応を認めたためセフトリアキソンも投与したが、発症4日目以降、腹痛、胸痛などの症状は改善し、解熱傾向となった。MRI上、前回右付属器領域に指摘された嚢胞性病変は増大していたが

(図 2c), 症状が改善する経過が速く, 抗菌薬の効果に因らず, 自然に症状が改善した経過と判断し, 抗菌薬は中止し退院とした. 血液培養は陰性で, 便培養も有意な菌の発育は認めなかった.

退院後, *MEFV* 遺伝子の exon2 に G304R ヘテロ接合体変異が確認された. 今回, 発熱は 4 日間続くこともあったが, 入院前は 38 ~ 39°C 台の発熱が 2 日前後続くエピソードを 3 回以上繰り返していること, 発熱時には CRP や血清アミロイド A の上昇を認めたが, 症状改善後はこれらも改善したことから FMF が疑われていた. コルヒチンの診断的投与の効果については観察中であった. 抗菌薬なしで症状が改善した経過や, 入院時検査所見から, 感染症や自己免疫疾患などは否定的で, *MEFV* 遺伝子解析は exon10 以外の変異であったため, 自己炎症性疾患診療ガイドライン 2017²⁾ に基づき非典型的 FMF と考えられた. コルヒチンを 1.5mg/日に増量して副作用と思われる腹痛や下痢を認めたが軽微であり, 内服継続は可能であった. また, 月経期に症状が出現する FMF 症例に対して, 子宮内膜症の治療薬であるジエノゲストや経口避妊薬内服によって症状が改善した報告がみられ^{3,4)}, 本人が月経不順 (月に 2 回の月経) に負担を感じており, 月経のコントロールを希望していたことから, 1 相性低用量ピル (マーベロン[®]) の内服を併用した. その後, 月経周期は安定し, 発熱, 腹痛などの症状もほとんど出現しなくなった. 発作を認めなくなり約 1 年が経過した時点で骨盤 MRI を再検したところ, これまで認めていた骨盤内所見は著明に改善していた (図 2d). 現在も外来で内服を継続して経過観察中である.

II. 考 察

わが国の FMF の調査では約 300 人の患者が存在し, 発症年齢は 24.4±18.1 歳, 診断に至った年齢は 33.4±19.0 歳, 男女比は 1:1.4, 遺伝子変異型は exon10 変異例が多かった. また, *MEFV* exon3 に変異のある非典型例は小児期に発症する傾向がみられた⁵⁾. 発熱発作の誘因はストレスや手術などによる侵襲に加えて, 女性の場合, 月経などが挙げられている¹⁾. 自験例では, ほぼ毎回月経後に症状を認めたため FMF を疑い, コルヒチン

の診断的投与と遺伝子検査を行った.

コルヒチンへの反応性は 91.9% とされ⁵⁾, 典型例, 非典型例とも多くの症例で効果があると言われているが, 自験例ではコルヒチン 1mg/日単独では効果がみられず, 1.5mg/日に増量とほぼ同時期に低用量ピル内服を追加することによって症状が改善した. コルヒチンが無効の場合は生物学的製剤の使用も検討していたが, 現在まで生物学的製剤の投与は要さず経過しており, 低用量ピルの内服中にも定期的な月経は認めていたが発作は認めず, コルヒチン 1.5mg/日に反応したと判断している.

FMF と月経との関連について, Ben-Chetrit ら⁴⁾ は, 経口避妊薬内服後に症状を認めなくなった例を報告している. また, 岡ら³⁾ は月経期の発熱を契機に FMF と診断された 8 例のうち 5 例に子宮内膜症合併を認め, ジエノゲストを内服した 4 例と, 発症後に妊娠した 3 例は子宮内膜症合併の有無によらず症状が改善したと報告している. 妊娠期間中の症状改善については, 性ホルモンの関連が指摘されている. IL-6 を誘導する IL-1 β の産生をエストロゲンが抑制するので, 妊娠によって血中エストロゲン濃度が上昇することで炎症の過程が抑制されるという仮説がある⁴⁾. すなわち, 月経中はエストロゲン濃度が減少するため炎症抑制効果が減弱し, 発作が誘発されると考えられている. 一方, 低用量ピルやジエノゲストは血中エストロゲン濃度を低く保ち, それぞれ月経を軽減またはなくす作用をもつため, 前述の仮説とは相反している. 自験例で症状が改善した経緯としては, 確定診断はできなかったが, 実際は子宮内膜症があつて発作が誘発されていたが低用量ピルによって改善した可能性や, 低用量ピルによって子宮内膜症様の強い月経による痛みが軽減され, 発作が誘発されにくくなった可能性が想定される. 月経期に症状を来す FMF 症例において, ジエノゲストや低用量ピルによって症状が改善する機序は明らかとなつてはいないが, 治療の一助として有効である可能性がある.

小児 FMF 患者の癒着性小腸閉塞の発症率は 3% と報告されている⁶⁾. 自験例は小腸イレウスを発症し, 癒着を示唆する画像所見も認めてお

り、腹膜炎を繰り返していたと考えられる。骨盤内の嚢胞性病変については卵管留膿腫と骨盤内膿瘍が最も疑われたが、自験例は性交経験がなく、*C. trachomatis* などの感染症が原因とは考えにくく、FMF に卵管留膿腫を合併するという報告はみつけられなかった。FMF による腹膜炎を繰り返したことにより、炎症が卵管に波及して病変が形成されたと予想されるが、腹腔鏡手術を実施しなかったため確定診断には至らなかった。1年間発作なく経過した時のMRI画像では病変が著明に縮小しており、炎症の鎮静化により卵管内の内容物が吸収されたと考えられる。

FMF 患者の腹痛は非常に激しく、急性腹症の原因疾患との鑑別が問題となり、特に虫垂炎として外科手術が実施される例がある⁷⁾。自験例も骨盤内の嚢胞性病変に対して腹腔鏡手術を検討されていた。坂田ら⁸⁾は、*MEFV* 遺伝子変異をもち、コルヒチン内服が奏効した炎症性腸疾患様の内視鏡所見を認めた FMF 患者数例を報告している。また、婦人科において骨盤内炎症性疾患や子宮内膜症との鑑別として FMF が近年注目され、*MEFV* 遺伝子変異が見いだされる報告が散見される^{3,9)}。

FMF 以外の疾患、あるいは健常者でも *MEFV* 遺伝子変異を認める場合もあり、自験例で認めた exon2 の G304R 変異の出現率は、FMF 患者、健常者においては全アレルの内それぞれ 6.3%、2.9% であり¹⁰⁾、exon10 以外の *MEFV* 遺伝子変異の病的意義は明らかになっておらず、自験例は非典型的 FMF と診断した。月経を契機に FMF と診断された症例と *MEFV* 遺伝子変異との関連については、岡ら³⁾の報告した 8 例全例に G304R ではなかったが exon2 変異を認めており、Hara ら¹¹⁾の報告した 1 例は自験例と同じ G304R ヘテロ接合体変異を認め、月経開始と同時にコルヒチン 1mg/日を 5 日間内服することによって改善していた。Ben-Chetrit ら⁴⁾の報告では、10 例中 1 例のみ exon2 の E148Q 変異を認め、他 9 例は exon10 の変異であった。岡ら、Hara らの症例は日本人で、Ben-Chetrit らの症例は北アフリカ出身が中心であり、人種による違いが関与している可能性も考えられる。

自験例は思春期の女子であり、今後、妊娠や出産を見据えた管理が必要となる。妊娠中のコルヒチン内服は、添付文書上は胎児の催奇形性の可能性があるため禁忌となっているが、FMF 患者についてはその限りではない。妊娠中にコルヒチン 1～1.5mg/日内服を継続した FMF 患者の流産、児の先天奇形の発生率は、健常者の自然発生率と差はないとの報告がある¹²⁾。自験例は低用量ピルも内服しており、妊娠適齢期には内服をどうするか、産婦人科と連携して方針を決定していく必要がある。

結 語

月経前後に発熱、腹痛などの症状が出現し、イレウス、骨盤内の嚢胞性病変を合併した非典型的 FMF の女子例を経験し、コルヒチンと低用量ピル内服により症状の改善を認めた。月経期に発熱症状を認める FMF 患者に対して、子宮内膜症の治療薬であるジエノゲストや経口避妊薬が有効であるとの報告があり、月経期に症状がありコルヒチンを増量しても効果が得られない FMF 症例に対しては、低用量ピルの併用が有効である可能性が示唆された。

発表に際し、ご家族から論文掲載についての承諾を得ています。

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。

謝 辞

MEFV 遺伝子検査を行って頂いた信州大学脳神経内科、リウマチ・膠原病内科の岸田大先生、診断、治療に際してご助言頂いた富山大学附属病院小児科の足立雄一先生、東京医科歯科大学医学部附属病院生涯免疫難病学講座の森 雅亮先生に感謝致します。

文 献

- 1) 右田清志, 他: 家族性地中海熱の臨床. 炎症と免疫 21: 40-46, 2012
- 2) 日本小児リウマチ学会: 家族性地中海熱, 自己炎

- 症性疾患診療ガイドライン 2017. 診断と治療社, 東京, 2017, 18-33
- 3) 岡 賢二, 他 : 月経期の発熱を契機に診断された家族性地中海熱の 8 例. 日本女性医学学会雑誌 25 : 34-38, 2017
 - 4) Ben-Chetrit E, et al : Familial Mediterranean fever and menstruation. *BJOG* 108 : 403-407, 2001
 - 5) Migita K, et al : Familial Mediterranean fever : genotype-phenotype correlations in Japanese patients. *Medicine* 93 : 158-164, 2014
 - 6) Ciftci AO, et al : Adhesive small bowel obstruction caused by familial Mediterranean fever. *J Pediatr Surg* 30 : 577-579, 1995
 - 7) Kaşifoğlu T, et al : Frequency of abdominal surgery in patients with familial Mediterranean fever. *Intern Med* 48 : 523-526, 2009
 - 8) 坂田資尚, 他 : 大腸病変を有した家族性地中海熱の 1 例. *IBD Research* 10 : 245-250, 2016
 - 9) 安原由貴, 他 : クラミジア骨盤腹膜炎との鑑別が困難であった家族性地中海熱の 1 症例. *産婦人科の進歩* 69 : 243, 2017
 - 10) Migita K, et al : Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Japan. *Arthritis Res Ther* 18 : 175, 2016
 - 11) Hara K, et al : Subclinical inflammation in a case of menstruation-induced familial Mediterranean fever: A case report. *Medicine* 97 : 1-4, 2018
 - 12) Ben-Chetrit E, et al : Pregnancy outcomes in women with familial Mediterranean fever receiving colchicine: is amniocentesis justified? *Arthritis Care Res* 62 : 143-148, 2010

A case of 14-year-old girl with atypical familial Mediterranean fever who improved by colchicine and low-dose oral contraceptive

Yasutaka OTA¹⁾, Hisano NAKATSUBO¹⁾, Kazuhiro WATANABE¹⁾,
Kentaro SHINOZAKI¹⁾

1) *Department of Pediatrics, Kurobe city hospital*

Familial Mediterranean fever (FMF) is regarded as a rare disease in Japan, and there have been sporadic reports in which familial Mediterranean fever gene (*MEFV*) mutations were identified in suspected cases of inflammatory bowel disease, rheumatic disease and endometriosis. A 14-year-old girl who had experienced several episodes of fever with severe abdominal pain during menstrual periods developed ileus and cystic lesion in the pelvis. Although these symptoms improved after 3-4 days without any specific medication, similar symptoms reoccurred during menstrual periods. Her illness was diagnosed as atypical FMF by a presence of heterozygous G304R mutation in exon 2 of *MEFV* gene. Colchicine alone did not show any effects. After combining monophasic low-dose oral contraceptive with colchicine, she had no recurrence of the symptoms. A combination of low-dose oral contraceptive with colchicine may be effective for a female FMF case with recurrent symptoms during menstrual period.

Key words : familial Mediterranean fever, menstruation, colchicine, low-dose oral contraceptive

(受付 : 2019 年 12 月 5 日, 受理 : 2020 年 4 月 16 日)

* * *