家族性地中海熱

東京医科歯科大学発生発達病態学分野小児科教授
森　尾　友　宏
（聞き手　池脇克則）

家族性地中海熱の診断方法についてご教示ください。

＜兵庫県開業医＞

池脇　森尾先生、この病気の歴史というのは古いのでしょうか。

森尾　1945年に報告されたものが最初だといわれているのですが、しっかりした名前と論文は1950年代、60年代にたくさん報告されるようになってきて確立してきたと考えていいと思います。

池脇　やはり名前のとおり地中海一帯からの報告がきっかけ、ということなのでしょうか。

森尾　おっしゃるとおりで、ユダヤ人やトルコ人、アルメニア人などに多かったことから家族性地中海熱という名前になっています。

池脇　そうはいっても、日本でも患者さんはいらっしゃるのですよね。

森尾　はい。比較的多いといっていいのか、少ないといっていいのか、10万人に１人ぐらいだといわれていますので、500～1,000人ぐらいの患者さんはいらっしゃると思います。

池脇　病名に熱というのがありますから、症状の中心的なものとして熱というのが特徴なのでしょうか。

森尾　はい。主たる症状は熱と考えていただいていいと思います。

池脇　どういう熱なのですか。

森尾　典型的には12～72時間続く38度以上の熱といわれています。これは１回だけではなくて、３回以上繰り返す、そういう発熱であると定義されています。

池脇　不思議ですね。比較的短期といっていいのかわかりませんが、せいぜい長くても72時間で自然におさまる。

森尾　そうですね。典型的には４週間、少し幅を持たせると２～６週間に一度ぐらい熱が出る。本当に周期的に熱が来るところが特徴です。

池脇　患者さんは比較的若い年齢層なのですか。

森尾　はい。欧米だと小児の時期に発症するといわれているのですが、日本では比較的遅くて、2009年に福島県立医科大学の右田先生が調査されたときには平均が18歳とか19歳といわれたこともあります。だいたい10歳ぐらいまでに６～７割の方が発症して、20歳までに９割ぐらいと考えておくといいかもしれません。

池脇　ある程度の幅はあるけれども、例えば10歳ぐらいのお子さんが突然38度を超える熱、それを毎月繰り返すというのは本人にとっても辛いですね。

森尾　おっしゃるとおりですね。

池脇　症状は熱だけですか。

森尾　いいえ。熱に加えて、副症状というのが重要で、くくると漿膜炎といわれています。

池脇　それは例えば腹膜炎で腹痛とか、胸膜炎だったら胸痛、心膜炎もありますね。

森尾　おっしゃるとおりです。多い症状として腹痛があります。かなり強い痛みで、６～７割ぐらいの方が腹痛を起こすといわれています。

池脇　そうすると、それを発作といっていいかわかりませんが、症状が出ているときには高熱もあるけれども、多分本人にとって一番辛いのはおなかが痛いこと。

森尾　そうですね。

池脇　場合によっては救急外来に受診されるようなケースもあるのですか。

森尾　そうですね。

池脇　小さなお子さんで腹痛で発熱となると、通常は例えば虫垂炎などを考えますね。なかなか家族性地中海熱とは結びつかない。そういった熱、漿膜炎は、その根底というか、何が病態なのでしょうか。

森尾　1997年に原因となる遺伝子がわかりました。これはMEFV、ピリンとかパイリンと呼ばれていますが、その分子の異常だといわれています。

池脇　その分子の異常というのは、機能不全、障害によって起こるということですね。

森尾　そうです。

池脇　そもそもパイリンは、炎症を抑えるような働きがあるということですか。

森尾　いわゆるインフラマソームという炎症を起こす重要なコンポーネントで、これは炎症を起こす分子の一つです。ただ、通常そこには抑制役の分子がくっついているのです。ただ、パイリン、ピリンに変異があると、その抑制役の分子がくっつけなくなって炎症が進んでしまう。このように考えていただくといいと思います。

池脇　診断にも結びつくかもしれませんが、そういう高熱で腹痛ということで受診されたとき、例えば採血をすると当然炎症のマーカーが上がってい

ることになりますか。

森尾　CRPが上がっていますし、血清アミロイドAもすごく高くなります。重要なことは、間欠期といいますか、本当に３日以内に完全にそれが消えてしまう。熱も、痛みも、炎症もけろっとなくなるというのが特徴です。

池脇　診断といっても、ワンポイントで診断するのはなかなか難しそうですね。やはり経緯の中で、毎月起こっているようだなというところが一つのきっかけですか。

森尾　おっしゃるとおりです。

池脇　遺伝子がわかったということになれば、臨床症状だけではなくて、遺伝子診断も当然出てくるということですね。

森尾　一番は臨床症状、そして検査データが重要ですが、典型的に今いったような発熱とか腹痛や胸痛を定期的に起こすような方でない場合、遺伝子診断はすごく重要になってきます。

池脇　遺伝子の変異は、日本人だとこういうものが多いとか、あるいはユダヤ人だとこういうものだとか、人種によって多少特徴があるのでしょうか。

森尾　だいたい決まったところの変異が報告されているのですが、例えばパイリンをコードする遺伝子のエクソン10のところでメチオニンがイソロイシンに変わる、694番目のメチオニンがイソロイシンに変わるというのが非常に典型的な家族性地中海熱の変異です。ただ、そうではなくて、ほかの場所に変異がある場合もよくあります。その場合にはそれ単独ではなかなか結論が出ない、確定診断にはならないのですが、ある薬を使って反応があるかどうかも、非常に重要な決め手になってきます。

池脇　それは多分治療のところでも絡んでくると思いますから、またあとからお聞きします。基本的なところで遺伝形式は何なのでしょうか。

森尾　もともとは常染色体劣性遺伝といわれていたのですが、常染色体優性遺伝のものもパラパラと見つかってきています。

池脇　何か複雑ですね。

森尾　はい。いわゆる孤発例もありますので、複雑です。

池脇　この疾患の診断ということですが、当然治療も大事です。どういう治療が主流なのでしょうか。

森尾　コルヒチンが特効薬だといわれています。

池脇　私は内科ですから、コルヒチンというと痛風の発作の前兆のときにと思いますが、あれを使うのですか。

森尾　そうです。

池脇　基本的には主流の薬なのですね。

森尾　はい、主流の薬です。

池脇　使い方は、ぐあいの悪いときに使うのではなくて、常に使っていくのですか。

森尾　おっしゃるとおりです。継続して使っていただいて、発熱とか典型的な漿膜炎が抑えられるかが重要になります。発作のときに使うような痛風とはちょっと違う使い方になります。

池脇　先ほどのお話ではコルヒチンを治療的診断でも使われるのですね。

森尾　そうです。

池脇　それだけコルヒチンはこの病気に効く薬なのですが、100％効くわけではないですよね。なかなか抵抗性の患者さんもいらっしゃる。

森尾　はい。

池脇　特殊な症例かもしれませんが、そういう方には何か新しい治療は開発されているのでしょうか。

森尾　重要な点です。９割ぐらいの方がコルヒチンに反応するといわれていますが、そうでない方もいらっしゃいます。これは先ほど述べたインフラマソームが活性化する、その先にはインターロイキン１などの産生につながるということで、IL-１阻害薬、カナキヌマブがよく効くといわれています。

池脇　ちょうどリウマチ関係でいろいろな薬も開発されていますから、そういうものが使えるのですね。

森尾　そうですね。ちょっと高価な薬になりますが、よく効く薬です。

池脇　年齢的に若い男女ということになりますと、ちょっと考えるのは、これから妊娠、出産をという女性がもしかかった場合、コルヒチンというのは妊娠でも安全な薬でしょうか。

森尾　やはり影響がありますので、このときにいったん休薬をすることを話すこともあります。

池脇　最後にお聞きしたいのは、10代ぐらいに始まってから薬、コルヒチンをずっと使っていかないといけない病気です。予後的にいいのか悪いのか、ちょっとわからないのですが。

森尾　一番の合併症はアミロイドーシスで、臓器にアミロイドがたまって臓器不全を起こす疾患ですが、それほど高くはありません。３～４％ぐらいではないかと思います。

池脇　では多くの患者さんはコルヒチンによって予後は比較的良好と考えてよいですね。

森尾　そう考えていいと思います。

池脇　おそらく一番重要なのは、地中海熱ではないかと疑って、専門医に患者さんを紹介することでしょうか。

森尾　本当におっしゃるとおりで、原因がわからない周期的な発熱とかおなかの痛み、あるいは胸痛とか、そういうものがあった場合、これは自己炎症性疾患ではないか、家族性地中海熱ではないかとご紹介いただくのが重要なことと思っています。

池脇　ありがとうございました。