

症例報告 (第29回若手奨励賞受賞論文)

周期性の発熱, 胸背部痛をきたした家族性地中海熱の女性例 -AYA 世代患者における多職種連携の重要性-

新居 寛子¹⁾, 三木 浩和²⁾, 高橋 真美子³⁾, 岡本 秀樹⁴⁾, 前田 悠作³⁾,
住谷 龍平³⁾, 大浦 雅博³⁾, 曾我部 公子³⁾, 八木 ひかる³⁾, 丸橋 朋子³⁾,
原田 武志³⁾, 藤井 志朗³⁾, 中村 信元⁵⁾, 岩佐 武⁶⁾, 西小森 隆太⁷⁾

¹⁾ 徳島大学病院卒後臨床研修センター

²⁾ 同 輸血・細胞治療部

³⁾ 同 血液内科

⁴⁾ 同 患者支援センター

⁵⁾ 徳島大学大学院医歯薬学研究部実践地域診療・医科学分野

⁶⁾ 徳島大学病院産科婦人科

⁷⁾ 久留米大学病院小児科

(令和6年2月19日受付) (令和6年2月29日受理)

家族性地中海熱は、反復する周期的な発熱、漿膜炎を主徴とする自己炎症性疾患で、主に常染色体潜性(劣性)遺伝形式をとる。コルヒチン内服により生命予後は良好だが、恒久的な服用が必要であり、遺伝性疾患に対する偏見やコルヒチン内服による不妊など医学的・社会的課題も多い。【症例】10代女性。X年から、2-3日持続する38度台の発熱と片側性の胸背部痛が1ヵ月に1回出現するようになった。近医小児科を受診するも症状は自然消退するため経過観察されていた。X+4年5月に発熱と右側胸部痛をきたし、WBC 9,500/ μ l, CRP 5.9 mg/dlと異常を認め当科に紹介。受診時、症状は消失しており、血液検査、全身CT検査、心臓超音波検査などに異常はなかった。臨床経過から自己炎症性疾患が疑われ、患者本人と保護者同意の上、遺伝子検査を施行し、MEFV遺伝子の変異(M694I)を認め、家族性地中海熱と診断した。同年11月からコルヒチン内服を開始し、発熱や胸背部痛は消失したが、X+7年に就職後、生活習慣の乱れからコルヒチン内服が不規則となり、胸背部痛が再燃した。またコルヒチン内服による不妊や催奇形性を危惧しセカンドオピニオン受診や遺伝カウンセリングを行い、内服コンプライアンスは改善した。【考察】AYA世代の本例において、進学、就職、結婚、妊娠な

どに対する心理的ストレスや将来への不安が強く、また患者家族のケアも重要である。今後は本症の疾患認知度の向上と内科、小児科、産婦人科、臨床遺伝部門、臨床心理士など多職種連携による診療支援体制の構築が求められる。

Key Words 家族性地中海熱, コルヒチン, AYA 世代, 多職種連携

家族性地中海熱(FMF: familial Mediterranean fever)とは、反復する発熱、漿膜炎を主徴とする遺伝性の自己炎症性疾患である¹⁾。遺伝性周期性発熱症で最も頻度が高く、小児期・学童期の発症が多い。また発熱時の随伴症状として、腹痛・胸背部痛などを認めることが多いことが特徴である。遺伝形式は常染色体潜性遺伝が多いが、孤発例も存在する。FMFの責任遺伝子は、16番染色体の短腕(16p13)に位置するMEFV遺伝子である。治療は微小管形成阻害作用のあるコルヒチンの内服が有効とされている。本邦のFMFは比較的予後は良好だが、まれに二次性アミロイドーシス、腎不全といった重大な合併症を引き起こすが、コルヒチン投与により、二次性アミロイドーシスの進行予防や腎障害の改善効果などが報告されている²⁾。一方で、本症はコルヒチン長期内服

による副作用や遺伝性疾患に対する偏見など医学的かつ社会的問題も多く、特にAYA世代患者においては、進学・就職・妊娠などに対する心理的ストレスや将来への不安が強い場合がある。

今回、周期性の発熱、胸背部痛を契機に診断されたAYA世代のFMFを経験し、多職種連携による診療支援体制の構築の重要性を中心に報告する。

症 例

【患者】10代、女性

【主訴】発熱、胸背部痛

【現病歴】X年より2-3日持続する38度台の発熱と片側性の胸背部痛が月1回程度出現し反復するようになった。近医小児科を受診するも症状が自然消退するため経過観察されていた。X+4年5月に発熱、右胸部痛をきたし、WBC 9,500/ μ L、CRP 5.9mg/dlと異常を認め、当院血液内科に紹介された。

【既往歴】特記事項なし

【家族歴】特記事項なし

【当科初診時現症】意識清明、血圧 100/60mmHg (左右差なし)、脈拍 70/分・整、体温 36.5℃、酸素飽和度

99% (room air)、表在リンパ節腫大なし 眼瞼結膜貧血なし、眼球結膜黄疸なし、胸部：正常肺胞音、心音清、腹部：平坦・軟、圧痛なし、腸蠕動音正常 下腿浮腫なし、神経学的異常所見なし、関節変形なし、皮疹なし、日光過敏症なし

【各種検査所見】表参照。TP軽度上昇、IgG上昇を認めたが、白血球数は正常でCRPの上昇はなし。ANA 40倍だが、各種自己抗体検査は陰性であった。心電図、心臓超音波検査、全身造影CT検査などに特筆すべき異常所見はなかった。

臨床経過

X+4年5月外来受診時に原因不明の周期性発熱と胸背部痛から自己炎症性疾患を疑い、患者本人、保護者同意のもと、遺伝子検査を施行した(京都大学医学部附属病院倫理委員会承認第E1521)。遺伝子検査の結果、MEFV遺伝子にexon10のp.Met694Ileヘテロ変異を認め、FMFと診断した。診断後、コルヒチン0.5mg分2朝夕食後で投与を開始したところ、発熱・胸背部痛は消失した。

X+7年、高校卒業後、美容師として就職した。生活スタイルの変化に伴い、内服コンプライアンスが不良になり、発熱・胸背部痛が再燃した。その後、患者はコル

表. 当科初診時検査所見

末梢血		生化学		免疫血清		止血凝固	
Hb	13.5 g/dL	T-Bil	0.8 mg/dL	CRP	0.09 mg/dL	PT	12.2 sec
RBC	4.32 $\times 10^6$ / μ L	AST	17 U/L	IgG	2,056 mg/dL	APTT	26.5 sec
HCT	40.9 %	ALT	14 U/L	IgA	260 mg/dL	Fib	379 mg/dL
MCV	94.6 fl	LDH	124 U/L	IgM	102 mg/dL	感染症関連	
WBC	4,800 / μ L	ALP	206 U/L	M-protein	(-)	TPHA	(-)
Neutro	53.8 %	γ -GTP	14 U/L	β_2 MG	1.18 mg/dL	Hbs Ag	(-)
Eosino	1.7 %	BUN	15 mg/dL	sIL2R	184 IU/L	HBs Ab	(-)
Mono	4.5 %	Cre	0.44 mg/dL	RF	<10 IU/L	HCV Ab	(-)
Baso	1.5 %	Na	141 mEq/L	RAPA	<40 IU/L	HIV	(-)
Lymph	35.8 %	K	4.3 mEq/L	ANA	40倍	EBV 既感染パターン	
PLT	297 $\times 10^3$ / μ L	Cl	102 mEq/L			各種自己抗体	
		Ca	9.9 mg/dL	検尿		抗 ds-DNA 抗体 (-)	
		TP	8.5 g/dL	蛋白 (-)		抗 Sm 抗体 (-)	
		ALB	4.5 g/dL	潜血 (-)		抗 RNP 抗体 (-)	
		Fe	88 μ g/dL	WBC (-)		抗 SS-A 抗体 (-)	
		Ferritin	67 ng/mL			抗 SS-B 抗体 (-)	
		UIBC	260 μ g/dL			MPO-ANCA (-)	

ヒチン内服を遵守したところ、発熱・胸背部痛などは消失した。

X+9年、仕事が多忙なため内服が遵守できず、発熱・胸背部痛が再燃した。またコルヒチン長期内服による不妊なども懸念し、内服コンプライアンスも悪化した。コルヒチン内服を0.5mg分2朝夕食後から分1昼食後に変更したところ内服コンプライアンスは改善し、発熱・胸背部痛なども消失した。X+9年、患者本人が結婚し、挙児希望があるため患者と家族がセカンドオピニオン受診した。また産婦人科や臨床遺伝部門と連携し、次世代の遺伝に関してカウンセリングを行っている。

考 察

本症例は、遺伝子検査よりFMFと診断され、コルヒチン投与によって胸背部痛は改善したが、コルヒチンの内服コンプライアンス不良となり、症状の再燃を繰り返していた。本例はAYA世代であり、進学・就職・妊娠などに対する心理的ストレスや将来への不安がコルヒチン内服のコンプライアンスに影響したと考えられる。加えて、結婚という人生のライフステージに伴い、次世代への影響が懸念される症例である。

FMFを包括する概念である自己炎症性疾患は、従来の自己免疫疾患、アレルギー疾患、免疫不全症などでは説明できない疾患群に対して、1999年にKastnerらによって提唱された¹⁾。背景に自然免疫系の異常がある状態で全身性の炎症を繰り返し、発熱のほか腹痛、関節痛、皮疹などといった多様な症状を呈する³⁾。病原微生物は同定されず、自己抗体や自己反応性T細胞も検出されないが、狭義の自己炎症性疾患（遺伝性周期熱）では、疾患遺伝子が同定されており、遺伝子異常が病態に関与することが解明されている。近年では炎症が病態の中心と考えられる痛風/偽痛風、炎症性腸疾患、ベーチェット病なども広義の自己炎症疾患に分類されるなど、疾患概念の枠組みは大きく広がりつつある。しかし、実際には多くの疾患で自己免疫（獲得免疫）、自己炎症（自然免疫）がさまざまな割合で関与していると考えられている⁴⁾。

FMFの治療はコルヒチンの投与が第一選択である。コルヒチン投与により、完全寛解、発作頻度の減少、発作期間の短縮が期待でき、91.8%の症例で効果を認めたと報告されている⁵⁾。アミロイド蛋白の蓄積も抑制されるため、アミロイドーシスの合併も予防すると考えられている²⁾。ただし妊娠時のコルヒチン投与に関して、コ

ルヒチンは不妊や催奇形性のリスクを上昇させることが報告されている。本邦では添付文書上、コルヒチンは妊婦に対して禁忌となっているが、FMF患者においては禁忌から除外されている。加えてFMF患者において、妊娠中の腹膜炎は子宮収縮や流産を誘発する危険性があるが、コルヒチン投与が腹膜炎の発症抑制に有効性があると報告されている²⁾。このことから現在ではFMFに対してコルヒチン投与は有益性が認められており、発作を良好にコントロールすることにより流産・早産のリスクを減らすことを目的に投与されている。FMFは若年者に多い疾患であり、本例もコルヒチンによる不妊を懸念していた。このような女性例の場合は、薬剤師と密な情報共有を行うことで、患者側に正確な情報を提供することが可能であり、職種間での連携が重要である。

FMFの患者において、妊娠を継続することによりFMFの病勢が増悪する可能性があること、あるいは胎児に影響する可能性など、妊娠継続にあたって検討すべき事項が多いため、主治医や各科の先生の連携協力が必要不可欠である。妊娠中のコルヒチン投与に関しては、多くの研究があるが、コルヒチンの中断に伴う腹膜炎発作による流産のリスクも指摘されており、妊娠中の恒久的なコルヒチン内服継続が推奨されている⁶⁾。

次世代への遺伝に関しては、本疾患は主に常染色体潜性（劣性）遺伝、一部に顕性（優性）遺伝を呈することから、特に後者では50%の確率で遺伝子変異が胎児に出現する可能性がある。ただし症状がない段階で、家族や子孫の遺伝子検査は意義が乏しく、推奨されない⁷⁾。次世代の遺伝に関して患者や配偶者、家族を含め正しい情報共有が必要である。そのためにも、遺伝カウンセラーや臨床心理士など多職種による連携が求められる。また、Exon10変異を有するFMF患者は、exon10変異なしの患者よりも、強い漿膜炎発作を反復しやすいことが報告されている²⁾。本例の場合もexon10変異を保有し、コルヒチン内服中断に伴い漿膜炎発作が再燃していることから、コルヒチン内服の意義は高いと考えられた。薬剤によるリスクよりも発作予防による母体安定のメリットが大きいと考えられるため、個々の患者状況に合わせ丁寧な説明、相談対応が必要である。

結 語

AYA世代で結婚後での妊娠を控えている女性例であることもあり、本例では進学・就職・妊娠などに対する

自己炎症性疾患を支える多職種連携

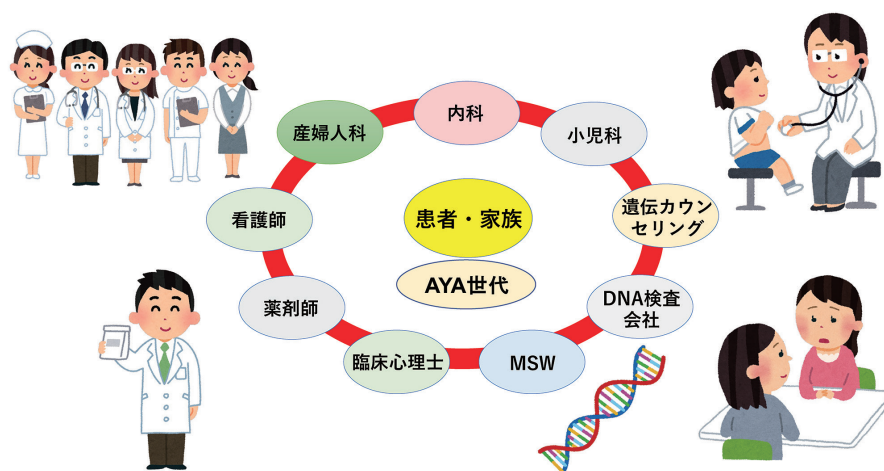


図. 自己炎症性疾患を支える多職種連携

心理的ストレスや将来への不安が強く伺われた。今後は本疾患への理解や疾患認知度の向上に加え、適切な内服加療の必要性を主治医だけでなくコメディカル・患者本人・家族を含め広く周知できるような多職種連携を介した診療体制の構築が求められる（図）。

文 献

- 1) McDermott, M. F., Aksentjevich, I., Galon, J., McDermott, E. M., *et al.*: Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell.*, **97**: 133-144, 1999
- 2) Rabinovitch, O., Zemer, D., Zemer, D., Kukia, E., *et al.*: Colchicine treatment in conception and pregnancy: two hundred thirty-one pregnancies in patients with familial Mediterranean fever. *Am J Reprod Immunol.*, **28**: 245-246, 1992
- 3) Migita, K., Uehara, R., Nakamura, Y., Yasunami, M., *et al.*: Familial Mediterranean fever in Japan. *Medicine.*, **91**: 337-343, 2012
- 4) McGonagle, D., McDermott, M. F.: A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med.*, **3**: e297, 2006
- 5) Migita, K., Agematsu, K., Yazaki, M., Nonaka, F., *et al.*: Familial Mediterranean fever: genotype-phenotype correlations in Japanese patients. *Medicine.*, **93**: 158-164, 2014
- 6) 村上温子, 金子佳代子, 綿貫聡: 臨床医のための膠原病・リウマチ疾患と妊娠・授乳ハンドブック. 214-222, 2019
- 7) 藤実彰一, 平家俊男, 伊藤秀一, 高田英俊: 自己免疫性疾患診療ガイドライン2017. 日本リウマチ学会, 18-33, 2017

A case of familial Mediterranean fever with repeated periodic fever and chest and back pain – The importance of inter-professional work for adolescents and young adults–

Hiroko Nii¹⁾, Hirokazu Miki²⁾, Mamiko Takahashi³⁾, Hideki Okamoto⁴⁾, Yusaku Maeda³⁾, Ryohei Sumitani³⁾, Masahiro Oura³⁾, Kimiko Sogabe³⁾, Hikaru Yagi³⁾, Tomoko Maruhashi³⁾, Takeshi Harada³⁾, Shiro Fujii³⁾, Shingen Nakamura⁵⁾, Takeshi Iwasa⁶⁾, and Ryuta Nishikomori⁷⁾

¹⁾The Post-graduate Education Center, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

²⁾Division of Transfusion Medicine and Cell Therapy, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

³⁾Department of Hematology, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

⁴⁾Patient-Support and Community-Service Center, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

⁵⁾Department of Community Medicine and Medical Science, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan

⁶⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

⁷⁾Department of Pediatrics and Child Health, Kurume University School of Medicine, Fukuoka, Japan

SUMMARY

【Introduction】 Familial Mediterranean fever (FMF) is an autoinflammatory disease that is characterized by repeated periodic fever and serositis. FMF is mainly inherited in an autosomal recessive manner. While the prognosis of FMF is good with oral colchicine which is recommended to take for avoiding amyloidosis, FMF is associated with many medical and social issues, such as stigma against genetic diseases and infertility due to oral colchicine. **【Case】** From year X, a female teenager repeatedly developed fever of 38°C that continued for 2 - 3 days and unilateral chest and back pain once a month. She visited a nearby clinic, however, her symptoms spontaneously disappeared. She was kept under observation without definite diagnosis. In May of X+ 4, she developed fever and right chest pain and referred to our hospital. By the time she presented to our hospital, symptoms had disappeared and there were no abnormalities in a peripheral blood examination or on whole-body CT or cardiac ultrasound. Based on her clinical course, we suspected an autoinflammatory disease; therefore, we performed a genetic examination with informed consent from the patient and her guardian. The results obtained revealed that heterogenous pathogenic variant in the *MEFV* gene (M694I), and, thus, she was diagnosed with FMF. The oral administration of colchicine was initiated in November of the same year, which resolved fever and chest and back pain. In X+7, she started a job, which affected her daily life and the regularity with which she took oral colchicine. Therefore, chest and back pain relapsed. She expressed concerns about infertility and teratogenicity caused by oral colchicine and received a second opinion and genetic counseling, which improved compliance with oral colchicine. **【Discussion】** Adolescent and young adult generation patients have strong psychological stress and anxiety about the future, such as educational plans, employment, marriage, and pregnancy, which need to be considered in their treatment. Further improvement in awareness of

FMF and the establishment of a medical care support system through inter-professional work, including internal medicine, pediatrics, obstetrics and gynecology, clinical genetic staff and clinical psychologists, are needed.

Key words : familial Mediterranean fever, colchicine, adolescents and young adults, inter-professional work