



www.pediatric-rheumatology.printo.it

家族性地中海熱

どんな病気ですか？

家族性地中海熱は 腹部、胸部、関節の疼痛と腫脹を伴う発作性におこる発熱を特徴として、周期的に症状が繰り返される遺伝性の病気です。この病気は地中海沿岸域の人々や、中近東つまり、ユダヤ人や（特にセファルディ（スペイン・ポルトガル系のユダヤ人） トルコ人・アルメニア人に現れます。

どのくらいの頻度の病気ですか？

上記で説明したような地域や人種では、1000人に3人の割で病気がおこります。が、他の地域では希です。しかし、原因遺伝子がわかってからは、それまでこの病気はほとんどないと思われていた様な、イタリア人・ギリシャ人・アメリカ人の中にもこの疾患が見つかるようになりました。患者の約90%が20歳前にこの病気を発症し、その半数以上が10歳前に発症します。男の子が女の子よりややなりやすい傾向にあります。（13対10）。

この病気の原因は？

家族性地中海熱は遺伝疾患です。地中海熱がおこると、MEFV遺伝子と呼ばれる遺伝子が応答します。この遺伝子は炎症をおさえる蛋白質を作る働きがあり、もしこの遺伝子が変異をおこしたら、適切に炎症を抑える事が出来なくなり、患者は熱発作をおこします。この病気に関係した遺伝子や、治療につながる遺伝子の解明が進んでいるところです。

この病気は遺伝しますか？

常染色体劣性遺伝です。（性染色体上にはこの病気に関係した遺伝子は存在しません。常染色体劣性遺伝というのは、父親の遺伝子から一つ、母親の遺伝子からひとつ 2つの変異した遺伝子がそろったときに病気が発症してくるということです。つまり、両親共にキャリアー（病気の素因は持っているが病気にはなっていない）の場合です。ですので、家族内に たとえば、兄弟姉妹、いとこ、叔父さらに、血縁関係のある遠い親戚の中に、この病気は散見されます。しかし、この病気で、両親が家族性地中海熱と、キャリアーの組み合わせの時（病気全体の率ではわずかの率ですが）、その子供は、2人に一人はこの病気を発症します。

なぜ自分の子どもが病気になったのでしょうか？予防できたのでしょうか？

家族性地中海熱（FMF）は、遺伝子病なので、子どもにもこの病気を発症してきます。

重要なことは、血族結婚はキャリアー同士の可能性もあり、病気になる危険性が高くなるということです。患者のおよそ1/4で、その両親が同一先祖を持つという血族結婚です。身内にこの病気が多い家系なら、血族結婚はやめるべきです。

家族性地中海熱は、伝染病ですか？

いいえ違います。

主な症状は？

主な症状は、腹痛、胸痛・関節痛を伴う、発作的に繰り返される熱発です。腹痛は最も伴いやすく、90%の患者でおこります。胸痛は20から40%、関節痛は50-60%です。子どもでは、反復性の腹痛と発熱のタイプが多いです。中には、腹痛と胸痛、胸痛と関節炎というような、異なる組み合わせの発作がでてくる患者の方もいます。

これらの発作は1から4日間かけて、自然に良くなってきます。発作がおさまれば完全に元に戻り、発作がないときには完全に健康体です。発作は激しい痛みを伴うこともあり、場合によって、患者や家族は病院を受診してきます。特に腹痛は急性虫垂炎と誤診され、不必要な手術を受ける事もあります。しかしこういった発作は、たとえ同じ患者の発作であっても、他の原因の腹痛と区別が難しいです。小児では、腹痛があるときには普通便秘気味ですし、腹痛がよくなってくると、軟便がでてきます。

小児では、発作のときは、徐々に体温が上がり、非常に高熱になります。胸痛は普通片側が痛く、その痛みは、深呼吸が出来ないぐらい激しいものです。それは数日のうちに後遺症を残さずによくなります。関節炎は普通、一つの関節におこってきます。一般的には、足や膝の事が多く、関節の腫れと痛みのため、歩くことが出来ません。関節炎を伴う患者の3人に一人は、罹患関節に紅斑性発疹が伴います。関節炎の発作は、他の胸痛や腹痛の発作にくらべて、やや長い経過をとります。完全に回復するまで4日から2週間かかります。このような所見と経過のため患児の中には、若年性慢性関節炎と誤診されることもあります。

関節炎を伴う患者の5-10%が、関節炎が慢性化し、改善しなくなります。丹毒様紅斑と呼ばれる特徴的な発疹が 下肢や関節にあらわれ、子どもによっては痛みのため、ノイローゼになることもあります。

希な発作のタイプとしては、反復性の心内膜炎（心臓の外側がやられる）心筋炎（心臓の筋肉の炎症） 髄膜炎や睾丸炎（睾丸の炎症）があります。家族性地中海病の患児では、シェーライン・ヘノッホ紫斑病や結節性多発動脈炎のような発疹を伴った血管炎を、大人より起こしやすい特徴があります。

治療をしていない家族性地中海熱の患者にとって、最も気をつけなければいけないことは、アミロイドーシスの重症化です。アミロイドーシスというのは、腎臓や腸管、皮膚、心臓などの臓器に沈着する特別な蛋白質で、それが原因で臓器の機能が徐々に低下してきます。関節リウマチや若年性慢性関節炎や結核のような慢性炎症性疾患を併発したと間違えられ、適切な治療がなされないことがあります。腸管や腎臓にアミロイドの沈着を見つけることが鑑別の糸口になります。

コルヒチンの内服治療が、命にかかわるアミロイドーシスという合併症の悪化をくい止めてくれます。

症状はどの子どもでも同じですか？

子どもによって違います。さらに言えば、同じ子どもでも、発作のタイプや期間、重症度は発作のたびに違ってきます。

子どもと大人の違いは？

一般的には家族性地中海熱の小児と大人は似ています。小児では関節炎や心筋炎が起りやすく、年齢が上がるに連れてその頻度は下がってきます。精巣炎は、成人男性より、青年にみうけられます。発症年齢が大切で、早期発症で無治療だと、アミロイドーシスを起こしてくる危険性が高くなります。

診断法は？

診断するのに特別な手技はありません。一般的に以下に記載した様にアプローチしてください。

a) 臨床症状から疑う

最低3回の発作があれば、家族性地中海熱を疑います。血縁間に同じような症状の人がいないか、腎不全の人はいないか詳しく聞いていきます。また、両親にも以前におこった発作がどんなものであったか詳しく話してもらいます。

2) 経過観察

家族性地中海熱を疑った小児については診断が確定するまで、厳密にフォローアップすべきです。この時期に、発作がおこったら、その時の理学的検査や、炎症所見を確認するために血液検査をしていきます。一般的に、発作中はこれらの検査は陽性になり、発作がおさまってくると、正常化かほぼ正常化してきます。発作がある時に受診し、診察が出来るとは限りません。ですから、両親には詳しい日記を書いてもらい、発作中どんなことがおこったか詳しく記録してもらいます。また、発作中に近くの病院に行ってもらい、血液検査をしてもらいます。

c) コルヒチン治療への反応性

臨床的に、また検査結果上、家族性地中海熱を強く疑った子どもには、コルヒチンをだいたい6ヶ月間服用してもらい、その反応性を評価します。もし家族性地中海熱の患児であれば、発作がおこらなくなるか、または、発作の回数や重症度、また発作の間隔が明らかに改善してきます。診断にいたるまでの上記のステップを踏み、家族性地中海熱と診断がついたら、その後一生涯にわたり、コルヒチンの内服をしていきます。

家族性地中海熱は、身体のいろいろな部位に症状が現れてくるため、小児科医、小児リウマチ専門医、成人リウマチ専門医、腎臓専門医や消化器専門医など、様々な専門医が診断と治療に関係してきます。

d) 遺伝子解析

ここ数年、家族性地中海熱の患者の遺伝子解析が進み、病気の進行に関与していると思われる遺伝子の変異が見つかりました。家族性地中海熱の臨床的診断は、

遺伝子で2つの変異が見つければ（両親それぞれからの由来）確定診断となります。しかし、この遺伝子の変異は患者の70-80%にしかありません。そのことは、遺伝子変異のない家族性地中海熱もある事を示しています。そのため家族性地中海熱の診断は、現在でも、臨床的診断にたよっています。遺伝子診断はどの国のどの医療機関でも出来るわけではない事も臨床的診断が必要な理由だからです。

腹痛と発熱は、小児期ではよくある訴えです。それ故、ハイリスクの家系であっても、家族性地中海熱と診断をつけるのはたやすいことではありません。診断がつくには数年を要します。診断の遅れは、治療を受けていない患者がアミロイドーシスになりやすくなるため、非常に重要なことです。反復する発熱や腹痛、関節痛は他の多くの疾患でも起こってきます。こういった病気の多くは遺伝病です。いくつか挙げれば、HIDS, TRAPS, PFAPA, ベーチェット病、Muckle-Wells病, CINCAは家族性地中海熱と同じような臨床的特徴がありますが、それぞれの疾患は臨床上、検査上、鑑別できる特徴を有しています。

重要な検査は？

a) 血液検査

検査は家族性地中海熱の診断をつける上で重要です。血沈やCRP、白血球数、フィブリノーゲンは、発作中炎症の程度をみるのに必要です。発作がおさまれば、これらの検査結果は正常化、またはほぼ正常化します。3人に一人の患者が検査結果は正常化しますが、3人に二人は、検査の正常域の上限をやや越える検査値の改善にとどまります。

また少量の血液で、遺伝子診断ができます。生涯コルヒチンを内服していく家族性地中海熱の小児は、年に2回、採血と血液検査が必要です。

b) 尿検査

尿検査では、蛋白尿や潜血尿の確認ができます。発作があるときには異常所見を呈します。しかし、もし、アミロイド蛋白が尿中に持続してでてきたら、医師はアミロイドーシスの合併がないかさらに検査をしなければなりません。尿中に喪失していく蛋白定量と、直腸や腎臓の生検を実施します。

c) 直腸生検と腎生検

直腸生検は直腸から少し組織を切り取ってきます。手技的には非常に簡単です。もし、直腸生検がうまくいかずに、アミロイドの沈着が確認できないときには、診断をつけるために、腎生検が必要になってきます。腎生検では、患児は1泊入院をしなければなりません。腎生検で得られた組織を染色し、顕微鏡下で、アミロイドの沈着を観察します。

治療できますか？

一生涯コルヒチンの内服をします。コルヒチンの内服療法は、治療のみならず、反復性しておこる発作を防ぎ、アミロイドーシスの予防にもなります。しかし、途中で内服を中止すると、発作を起こし、アミロイドーシスになる危険性が高くなります。

どんな治療ですか？

家族性地中海熱の治療はシンプルで、コストも安く、大きな副作用も起こしません。今日、コルヒチンがこの病気治療の唯一の薬です。診断がついた患児は、一生コルヒチンの内服をします。約60%の患者で、発作が現れなくなります。30%で、一部効果があります。5-10%の患者では効果がありません。

このコルヒチンの内服治療は、発作をコントロールするのみならず、アミロイドーシスを予防します。ですから、医師は、患者とその家族に、処方された薬を毎日内服する重要性を繰り返し話していくことがとても大切です。確実に内服することが、とても大切な事だからです。もし薬がきちんと内服できていれば、患児は寿命を全うしかつ 普通の生活を送ることができます。薬の量は、医師に相談せずに、親が勝手に調整してはいけません。

発作が起きているときには、コルヒチンの量を増やしても、効果はありません。非発作時に増量すべきです。大切なことは次におこる発作を予防することです。コルヒチンは他の薬との飲みあわせは考えなくても大丈夫です。

インターフェロンガンマや、抗TNF療法やサリドマイドによる治療の報告がありますが、薬剤の効果と安全性では、コルヒチンの方が優れています。

内服治療薬の副作用は？

子どもに一生薬を内服させなければならない事は、両親にとって容易な事ではありません。両親はいつもコルヒチンの副作用を心配します。ちょっとした副作用はありますが、薬量を減らすことでよくなり、安全に使用できる薬剤です。一番おこりやすい副作用は下痢です。子どもによっては水様性下痢のため内服を続けることができないことがあります。しかしその場合、子どもが我慢できる下痢の状態になるまで減量し、それから、適量になるまで、ゆっくり、ゆっくりと増量していきます。

他の副作用は、吐き気、嘔吐、急激におこる腹痛です。まれではありますが、筋力が低下する子どももいます。時に白血球、赤血球、血小板の数が減少する事もありますが、コルヒチンの量を減量する事で改善してきます。精子の数の減少が、非常にまれではありますが、治療量でおこることがあります。女性の患者は、妊娠中や、授乳中でもコルヒチンの内服は続けなければなりません。

どのくらい治療を続ければいいですか？

一生内服して、発作を予防していきます

他の治療はありませんか？

他の治療はありません。

どんな定期受診が必要ですか？

治療中の小児は少なくとも年2回の血液検査と、尿検査が必要です。

病気はどのくらい続きますか？

一生涯続きます。

この病気の長期予後は？

もしコルヒチンの内服がしっかりとできたなら、天寿をまっとうします。しかし、診断が遅れたり、合併症の治療がなされなかったりすれば、アミロイドーシスを起こしやすくなります。アミロイドーシスになると予後は悪くなります。アミロイドーシスが徐々に増悪し、腎移植が必要となってきます。

発達の遅れは 家族性地中海熱ではありません。しかしながら、思春期にも関わらず発育が遅れている子どもの中には、コルヒチンの治療をすると、その遅れが戻ってくる子もいます。

完全によくなることがありますか？

ありません。家族性地中海熱は遺伝子病だからです。コルヒチンの内服を一生きちんとおこなえば、様々な制限をうけることなく、アミロイドーシスを起こさずに、普通の生活を送ることができます。

毎日の生活は？この病気は患児やその家族にどのような影響を与えるでしょうか？

家族や患児は この病気の診断がつくまで、大変な思いをします。激しい腹痛や、胸痛、関節痛がおこるため、何度も病院を受診しなければなりません。子どもによっては誤診され、しなくてよい手術をすることもあります。診断がつけば、病気であることを忘れるぐらい普通の生活が送れますが、逆にこのことは薬の服薬を守らなければならないという点からみれば、とても危険な事でもあります。唯一の問題は、一生薬を飲み続けなければならないという精神的負担です。これは患児と両親に病気の事を知ってもらおう教育をすることで解決します。

学校についてはどうですか？

頻回の発作を起こすということは、学校を欠席するという問題につながります。しかしながら、コルヒチンの治療開始後は問題ありません。学校の先生方には、どんな病気なのかということと学校で発作が起こった時の対処法を話しておくべきです。

スポーツは？

コルヒチン治療を続けている家族性地中海熱の患児なら、やりたいスポーツはどんなスポーツでもできます。ただ一つの問題は、関節炎が遷延し、罹患関節の可動制限がおきることです。

食事療法は？

特別な食事療法はありません。

気候風土は病気に影響しますか？

いいえ、影響しません。

小児ではワクチン接種できますか？

はい、ワクチン接種可能です。

性生活や、妊娠、バースコントロールについてはどうですか？

家族性地中海熱の患者は、コルヒチン内服前は、生殖能力に問題が生じますが、しかし、コルヒチン内服後は、問題なくなります。この薬は妊娠中も飲まなければなりません。

(訳：鹿児島大学小児科 嶽崎智子)