https://www.printo.it/pediatric-rheumatology/JP/intro

家族性地中海熱

版 2016

2.診断と治療

2.1どのように診断しますか？

一般的には下記のようなアプローチで診断します。

臨床症状より家族性地中海熱を疑う: 家族性地中海熱を疑うのは子どもが最低でも3回の発作を経験している場合です。民族的背景を詳しく聞き取り、同様の症状の人や腎不全になった人が血縁にいないかも詳しく聞きます。
これまでの発作がどうであったのかもご両親に詳しく説明してもらいます。

追跡調査： 家族性地中海熱が疑われる子どもは、確定診断がつくまで注意深く診ていく必要があります。この追跡期間において、可能なら発作時に、患者に受診してもらい全身の診察や血液検査で炎症の有無を評価します。通常、これらの検査は発作の時期には陽性になり、発作が治まった後には正常もしくはほぼ正常に戻ります。診断補助のために分類基準が作成されています。諸処の事情により、発作時の子どもを診察できるとは限りませんので、両親には日記をつけてもらい、起こったことを詳しく記述してもらいます。近くの病院で血液検査をしてもらうのもよいでしょう。

コルヒチン治療への反応性： 臨床経過や検査結果により家族性地中海熱の可能性が高いと考えられる子どもたちには、コルヒチンを約6ヶ月間投与し、症状を再評価します。家族性地中海熱の患者では、発作がなくなるか、頻度や重症度、持続期間が軽減します。
上記のステップを踏んで初めて患者は家族性地中海熱と診断できます。その後は生涯にわたりコルヒチンの内服をしていきます。
家族性地中海熱は全身の多様な臓器を侵しますので、様々な専門家が診断や治療に関わっていくことになります。一般小児科医、小児もしくは成人のリウマチ専門医、腎臓専門医、消化器専門医などです。

遺伝子解析： 近年、家族性地中海熱の発症に関係すると考えられる変異があるかどうか、患者の遺伝子解析で確認することが可能になっています。
父・母の各々から由来する、二つの疾患関連変異を患者が持っていれば臨床診断は確定します。しかし、現時点でこのような両方の変異が見つかるのは家族性地中海熱の患者の約70-80%程度です。つまり家族性地中海熱の患者の中には一つだけか、時には全く変異が見つからない患

者がいるということになります。そのため、家族性地中海熱の診断は依然として臨床判断によってなされています。遺伝子検査はどの治療センターでもできるわけではありません。
発熱や腹痛は小児期によく認められる症状であり、家系から高リスクと考えられる人々の中でも、家族性地中海熱と診断するのは簡単ではないことがあります。診断までに数年かかる事もありますが、無治療の患者ではアミロイドーシスのリスクが高まりますので、診断の遅れは最小限にするべきです。
発熱、腹痛、関節痛の発作を繰り返す病気は多数あります。これらの病気の中には同じく遺伝性の病気で共通する臨床症状を持つ病気もあります。しかし、各疾患には鑑別に役立つ臨床的・検査的特徴が存在します。

2.2検査で重要なものは何ですか？

血液検査は家族性地中海熱の診断に重要です。赤沈（ESR）、CRP、血算、フィブリノーゲンの検査は発作時（発作開始から最低24-48時間後）の炎症の程度を評価するのに重要になります。これらの検査は症状がなくなった後も繰り返し、検査値が正常化するかそれに近くなることを確かめます。1/3の患者では検査結果は正常化します。残りの2/3では検査値が明らかに改善しますが、正常上限をやや越えたところにとどまります。
遺伝子検査にも少量の血液が必要となります。コルヒチンを生涯飲み続ける子どもは血液や尿を1年に2回は検査して経過を診ていく必要があります。
尿検体では蛋白尿や尿潜血がないか確認します。これらは発作の間に一時的に出現することがありますが、常に蛋白尿がみられる場合はアミロイドーシス発症の可能性があります。その場合、医師は直腸や腎生検の施行を検討します。直腸生検とは直腸から非常に小さな組織を採取するもので、とても容易に施行できます。直腸生検でアミロイドが確認できなかった場合、診断を確認するため腎生検が必要となります。腎生検には入院が必要となります。生検で得られた組織は染色され、アミロイドの沈着を評価されます。

2.3治療法や根治療法はありますか？

家族性地中海熱を完治させることはできませんが、生涯コルヒチンを飲み続けることにより治療できます。これにより繰り返す発作を予防もしくは発作回数を減少でき、アミロイドーシスは予防可能です。薬の内服をやめてしまうと、発作が出現しアミロイドーシスになる危険性が高まります。

2.4治療としてどのようなものがありますか？

家族性地中海熱の治療は適正量を使用する限りは、簡単で、費用も高くなく、大きな副作用も出ません。今日、自然産物であるコルヒチンが家族性地中海熱の予防薬となっています。診断がつけば、子どもはこの薬剤を一生涯飲み続ける必要があります。適正に内服できれば、発作は60%の患者で消失し、30%で部分的な改善が認められますが、5-10%の患者では効果が得られない場合があります。
コルヒチン治療は発作をコントロールするだけでなく、アミロイドーシス発症を予防します。ですから、薬を処方通りに内服することがどれだけ大切かを、何度も両親と患者に説明することが重要です。内服を正しく続けてもらうことはとても重要で、きちんと内服できていれば子どもは通常の生活を送ることができ、余命も一般の人と変わりありません。両親は医師に相談なしに用量を調節してはいけません。
コルヒチンの用量を発作時に増量しても無効ですので増量してはいけません。重要なのは発作

を予防することです。
生物学的製剤はコルヒチン治療に抵抗性の患者に使用されます。
*本邦では、2015年の時点で家族性地中海熱に保険適応のある生物学的製剤は存在しません。

2.5薬物療法の副作用にはどんなものがありますか？
子どもが薬を一生涯飲み続けなければならないことを受け入れるのは簡単ではありません。両親はいつかコルヒチンの副作用がでてくるのではと心配しますが、コルヒチンはおおむね安全な薬です。小さな副作用が出ることがありますが、たいていは減量で改善します。最も多い副作用は下痢です。
頻回の水様便がとても辛くて、内服が続けられなくなってしまう子もいます。そのような場合は、いったん下痢が許容できる程度に改善するまで薬を減量し、少量ずつ適正量まで増量していきます。また食事中の乳糖を3週間程度減らすことで胃腸症状はしばしば消失します。
他の副作用として、悪心、嘔吐、腹痛があります。まれには筋力低下を合併します。末梢血中の血球（白血球、赤血球と血小板）が減少することもありますが、薬の減量により改善します。

2.6治療期間はどのくらいになりますか？
家族性地中海熱では一生涯にわたって予防治療を続ける必要があります。

2.7代替治療、補完療法はありますか？
有効な補完療法の報告はありません。

2.8どのような定期的な受診・検査が必要ですか？
治療中の子どもたちは血液・尿検査を最低でも1年に2回は受ける必要があります。

2.9病気はどのくらい続きますか？
家族性地中海熱は一生涯にわたる病気です。

2.10長期的予後（予想される結果や経過）はどのようなものですか？
適正にコルヒチンの内服を続ける事ができれば、家族性地中海熱の子どもたちは普通の一生を送ることができます。診断が遅れたり治療を途中でやめてしまったりしたときには、アミロイドーシスを発症する危険性が上がり、予後は悪くなります。アミロイドーシスを発症してしまった患者は腎移植が必要になることがあります。
成長障害は家族性地中海熱の主要な問題にはなりませんが、中には思春期に遅れていた成長発達がコルヒチン治療開始後に認められる場合があります。

2.11完全に治る可能性はありますか？
いいえ、遺伝性の病気ですので完治は見込めません。しかし、生涯にわたりコルヒチン治療を続けることで、様々な制限を受けることなく、アミロイドーシスをおこさずに、通常の生活を

送ることが可能になります。