

266 家族性地中海熱

○ 概要

1. 概要

家族性地中海熱(Familial Mediterranean fever:FMF)は、炎症経路のひとつである P_{yrin} インフラマソームの異常で発症する自己炎症性疾患である。発作性の発熱や随伴症状として漿膜炎による激しい疼痛を特徴とする。

2. 原因

MEFV 遺伝子が疾患関連遺伝子として知られているが、その発症メカニズムとして P_{yrin} インフラマソームの関与が推定されている。また、浸透率が高くないことや典型的な家族性地中海熱の症状を呈しながらも *MEFV* 遺伝子に疾患関連変異を認めない症例が少なくないことから、発症には他の因子も関与していると考えられている。

3. 症状

典型例では突然高熱を認め、半日から3日間持続する。発熱間隔は4週間毎が多く、随伴症状として漿膜炎による激しい腹痛や胸背部痛を訴える。また、関節炎や丹毒様皮疹を伴うことがある。非典型例は、発熱が3日を超えて続く傾向があり、上肢の関節症状などを伴いやすい。血液検査では、発作時に CRP・血清アミロイド A の著明高値を認め、間歇期にこれらは劇的に陰性化する。

4. 治療法

根治療法はなく、副腎皮質ステロイド薬は無効であり、発作の抑制にはコルヒチンが約90%以上の症例で奏効する。コルヒチンの無効例では抗 IL-1 療法(カナキヌマブ)が保険適用となっており、その他 TNF α 阻害剤(インフリキシマブ、エタネルセプト)、IL-6 阻害剤などの有効性が報告されている。

5. 予後

無治療で炎症が反復するとアミロイドーシスを合併することがある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 1500 人
2. 発病の機構
不明(疾患関連遺伝子: *MEFV* 遺伝子)
3. 効果的な治療方法
未確立(コルヒチンの投与で寛解状態が得られるが、継続的な治療が必要。コルヒチン無効例・不耐例には抗 IL-1 製剤が使用される。)
4. 長期の療養
必要
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類
下記の(1)、(2)のいずれかを満たした場合は重症例とし助成対象とする。
(1)コルヒチンが無効又は不耐であり、かつ発熱発作頻回例
(2)アミロイドーシス合併例

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「自己炎症性疾患とその類縁疾患における、移行期医療を含めた診療体制整備、患者登録推進、全国疫学調査に基づく診療ガイドライン構築に関する研究」
研究代表者 久留米大学 西小森隆太
研究分担者 福島県立医科大学 右田清志

<診断基準>

Definite を対象とする。

A. 臨床所見

必須項目:

1. 繰り返す発熱
 - a. 12 時間から 72 時間続く 38 度以上の発熱を3回以上繰り返す。
 - b. 12 時間未満、或いは 72 時間を超えて 1 週間未満持続する、38 度以上の発熱を3回以上繰り返す。
2. 発熱時には、CRP や血清アミロイド A(SAA)などの炎症検査所見の著明な上昇を認める。
3. 発作間歇期にはこれらが消失する。

補助項目

4. 発熱時の随伴症状として、以下のいずれかを認める。発作間歇期にはこれらが消失する。
 - a. 汎発性腹膜炎による腹痛(非限局性で腹膜刺激症状を伴う)
 - b. 胸膜炎による胸背部痛
 - c. 関節炎(単関節炎を原則とする)
 - d その他(心膜炎、精巣漿膜炎、髄膜炎による頭痛のいずれか)

B. 遺伝学的検査

MEFV 遺伝子に明確な疾患関連変異を認める。

診断の根拠となる Exon10 の疾患関連変異(M694I、M680I、M694V、V726A 等)(ヘテロの変異を含む)を認める。

C. コルヒチンへの反応性

コルヒチンの予防内服により発作が客観的かつ著明に改善する場合を反応性「あり」と判断する。

D. 鑑別診断

感染症(細菌感染症、ウイルス感染症、真菌感染症、抗酸菌感染症)、自己免疫疾患(関節リウマチ、若年性特発性関節炎、SLE、ベーチェット病、炎症性腸疾患、血管炎、成人発症スチル病など)、他の自己炎症性疾患(メバロン酸キナーゼ欠損症、NLRC4 異常症、TRAPS、クリオピリン関連周期熱症候群、A20 ハプロ不全症、VEXAS 症候群、PFAPA 等)、腫瘍性疾患(骨髄異形成症候群、白血病、固形腫瘍、等)

<診断のカテゴリー>

Definite1: A1a、A2、A3をすべて満たし、かつ A4を満たし、D の疾患を除外できる

Definite2: A1a、A2、A3をすべて満たし、A4を満たさず、かつ B を満たし、D の疾患を除外できる

Definite3: A1b、A2、A3をすべて満たし、かつ A4を満たし、かつ B を満たし、D の疾患を除外できる

但し、Definite1 に当てはまるが、B を満たさず、C を満たさない症例、ならびに Definite2 又は 3 に当てはまるが、C を満たさない症例に対しては、特に嚴重な D の除外が必要である。

<参考所見>

臨床所見で必須項目 (A1a、A2、A3) のみ、或いは、持続時間のみ異なる必須項目 (A1b、A2、A3) と補助項目 (A4) の1項目以上を認める症例は、MEFV 遺伝子に exon10 変異(B)を認めないがコルヒチンに反応性を示す場合(C)に、嚴重な除外診断をした上で FMF 非典型例と診断する。

令和9年4月適用開始予定

<重症度分類>

下記の(1)、(2)のいずれかを満たした場合は重症例とし助成対象とする。

(1) コルヒチンが無効又は不耐であり、かつ発熱発作頻回例

(発熱発作頻回例の定義)

当該疾病が原因となる CRP 上昇を伴う 38.0℃以上の発熱を発熱発作とする。

その際には感染症やその他の原因による発熱を除外すること。

発作と発作の間には少なくとも 24 時間以上の無発熱期間があるものとし、それを満たさない場合は一連の発作と考える。

上記の定義による発熱発作を年4回以上認める場合を発熱発作頻回例とする。

(コルヒチン無効の定義)

コルヒチンを最大容量(0.04mg/kg/day、上限 2.0mg/day)まで増量しても、年4回以上の発熱発作を認める場合をコルヒチン無効とする。

(コルヒチン不耐の定義)

アレルギー反応、消化器症状(腹痛、嘔気、下痢)、肝機能障害などによりコルヒチンが増量できず、年4回以上の発熱発作を認める場合をコルヒチン不耐とする。

(2) アミロイドーシス合併例

当該疾病が原因となり、アミロイドーシスを合併した例。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。