

- 1 月経期の発熱を契機に診断された家族性地中海熱の 8 例
- 2 ¹⁾信州大学医学部産科婦人科
- 3 ²⁾信州大学医学部脳神経内科、リウマチ・膠原病内科
- 4 岡賢二¹⁾、樋口正太郎¹⁾、岸田大²⁾、矢崎正英²⁾、中村昭則²⁾
- 5 内川順子¹⁾、山田靖¹⁾、小原久典¹⁾、鹿島大靖¹⁾、宮本強¹⁾、塩沢丹里¹⁾
- 6 連絡先 岡 賢二 信州大学医学部産科婦人科
- 7 390-8621 長野県松本市旭3-1-1
- 8
- 9 Eight cases of Familial Mediterranean fever diagnosed by menstrual fever
- 10
- 11 Kenji Oka¹⁾, Shotaro Higuchi¹⁾, Dai Kishida²⁾, Masahide Yazaki²⁾, Akinori
- 12 Nakamura²⁾, Junko Uchikawa¹⁾, Yasushi Yamada¹⁾, Hisanori Kobara¹⁾, Hiroyasu
- 13 Kashima¹⁾, Tsutomu Miyamoto¹⁾ and Tanri Shiozawa¹⁾
- 14
- 15 ¹⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Shinshu University School of
- 16 Medicine
- 17 ²⁾Department of Medicine (Neurology & Rheumatology), Shinshu University
- 18 School of Medicine
- 19
- 20

21 概要：

22 家族性地中海熱は遺伝性自己炎症性疾患の一つで、12-72 時間持続する 38℃以上の発
23 熱と無菌性腹膜炎、胸膜炎、関節炎などの漿膜炎症状を反復する。本邦ではまれな疾患と
24 考えられていたが、責任遺伝子である *MEFV* 遺伝子が同定されて遺伝子検査が可能となり
25 診断例が増加している。女性では月経が発作の誘発因子となるため、月経期の発作は子宮
26 内膜症に類似した症状を呈する。

27 当科で最初に経験した症例は、月経期に 38℃台の発熱、腹部全体の疼痛を反復していた。
28 子宮内膜症性嚢胞を合併していたためジエノゲストを開始したところ、発熱発作は消失した。
29 子宮内膜症による症状であったと考え、挙児希望のためジエノゲストを中止し腹腔鏡下手術
30 を施行した。しかしその後も発熱が持続したことから内科医が本症を疑い、遺伝子検査およ
31 び診断的治療とされるコルヒチンの有効性から本症と診断された。

32 当初は希少例と考えていたが、本症を認識して診療にあたったところ、月経期の発熱を契
33 機に診断された症例を 5 年間で 8 例経験した。すべての症例に *MEFV* 遺伝子変異がみら
34 れ、コルヒチンが有効であった。8 例中 5 例に子宮内膜症の合併がみられたが、興味深いこと
35 にジエノゲストは投与された 4 例全例でコルヒチンと同等かそれ以上の発作抑制効果がみら
36 れた。また、8 例中 3 例で発症後の妊娠がみられたが、妊娠期間中は症状が消失した。

37 家族性地中海熱は産婦人科通院患者の中にも相当数含まれる可能性があり、明らかな感
38 染源がないにもかかわらず月経時に 38 度以上の発熱を反復し、腹痛および胸痛を伴う場合
39 には本症をある程度疑う必要があるものと考えられた。

40 Key words: Familial Mediterranean fever, menstruation, endometriosis, dienogest

41 【緒言】

42 家族性地中海熱: Familial Mediterranean fever (FMF)は遺伝性自己炎症性疾患の一つ
43 で、1～3 日継続する発熱と無菌性腹膜炎、胸膜炎、関節炎などの漿膜炎症状を反復する疾
44 患である¹⁾(表 1)。常染色体劣性の遺伝形式をとることが多いとされるが、ヘテロ接合変異と
45 関連した常染色体優性遺伝の症例も存在する²⁾。地中海地方を起源とする民族に集積する
46 が、近年、日本での報告も増加している。婦人科領域ではほとんど注目されていない疾患で
47 あるが、主要な症状が腹痛もしくは胸痛を伴った発熱であり、女性では月経が発作誘発因子
48 となるため、その臨床症状は子宮内膜症に類似する。当科では 2010 年以降、現在までに 8
49 例を経験したので報告する。

50

51 【症例】

52 最初に経験した症例 1 および胸痛が主症状であった症例 4 を示す。

53 症例 1: 30 歳の既婚、未経妊の女性で、周期性発熱症の家族歴はない。6 ヶ月前から月
54 経中に 38 度台の発熱および腹痛がみられ、毎月反復した。前医で急性胃腸炎が疑われ当
55 院内科に紹介となったが、消化器疾患を疑う所見に乏しく、月経に関連した発熱と腹痛を反
56 復していることから、産婦人科に紹介となった。産婦人科初診時は月経開始 2 日目であり、
57 39.2 度の発熱がみられた。内疹所見では前屈鶏卵大の子宮に軽度の圧痛を認めたが、両
58 側付属器は触知せず疼痛もみられなかった。血液検査では CRP が 9.3 mg/dl と著明な上
59 昇がみられた。経膈超音波検査では左付属器領域に 2cm 大、内部砂粒状の嚢胞を認め、
60 その部位は MRI では T1、T2 強調像ともに高信号を示し(図1)、子宮内膜症性嚢胞が疑われ

61 た。しかし、子宮内膜症が発熱の原因とは断定できず、内科入院を継続し抗生剤投与が続
62 行された。症状の出現後 4 日目には発熱、腹痛ともに改善し退院となった。挙児希望がある
63 ことから、産婦人科外来で経過観察を続けたが、退院後も月経期の発熱は反復した(図2)。
64 子宮内膜症による症状と考えジェノゲストの投与を開始したところ、月経は発来せず発熱発
65 作もみられなくなった。ジェノゲストは著効したが、挙児希望があるため中断せざるを得ず、腹
66 腔鏡下子宮内膜症病巣除去術を施行した。しかし術後 2 周期目から月経期の発熱、腹痛が
67 再発した。この時点で、手術後も発熱が反復し無治療で改善していることから、内科担当医よ
68 り FMF の可能性が指摘され遺伝子検査が行われた。その結果 *MEFV* 遺伝子 E148Q 変異
69 ヘテロ接合体がみられ、さらに診断的治療とされるコルヒチンが著効したことから FMF と診断
70 された。挙児希望に対してはコルヒチンを続行しながら体外受精・胚移植を施行し、健児が得
71 られた。妊娠期間中はコルヒチンを中止したが発熱発作はみられなかった。出産後 8 ヶ月で
72 月経が再開したが、1 年 10 ヶ月で発熱発作の再発がみられ、コルヒチンの投与を再開した。

73 症例 4: 当科初診時 30 歳の既婚女性で、3 回の妊娠出産歴があった。17 歳頃より、38 度
74 台の発熱を伴う胸痛が主として月経期に繰り返し認められたが、症状は毎回 2 日程度で自
75 然軽快した。月経随伴性気胸が疑われ、前医内科より当院産婦人科、呼吸器内科に紹介と
76 なった。初診時(非発作時)の胸部 CT では気胸、ブレブ、ブラの所見は認められなかった。
77 発作時の受診(月経開始 11 日目)では胸痛と 37.8°C の発熱および WBC 11580/ μ l、CRP
78 8.81 mg/dl と著明な炎症所見がみられたが、胸部 X 線検査では気胸は認められなかった。
79 抗生剤投与が行われ、症状は 2 日で消失した。月経期にみられる反復する胸痛・発熱である
80 ことから、呼吸器の子宮内膜症を考え産婦人科と呼吸器内科でフォローする方針としたが、

81 低用量エストロゲン・プロゲスチン配合剤 (LEP: Low dose Estrogen-Progestin) を開始したと
82 ころ、胸痛・発熱は消失した。しかし副作用と思われる頭痛のため LEP の投与を中断すると、
83 胸痛・発熱が再発した。LEP 中止直後に妊娠が成立したが、妊娠中は症状が消失してい
84 た。しかし、出産後 5 ヶ月 (月経未発来) で胸痛・発熱は再発した。画像診断上気胸が証明さ
85 れず、反復する胸痛・発熱が無治療で改善するエピソードを繰り返していたことから、産婦人
86 科担当医が FMF を疑い *MEFV* 遺伝子検査が施行された。その結果 *MEFV* 遺伝子
87 M694I/E148Q/L110P 変異がみられ、コルヒチン投与により症状が消失したことから FMF と
88 診断された。初診から 6 年、発症からは 19 年が経過していた。周期性発熱症の家族歴はな
89 かったが、希望により子供にも *MEFV* 遺伝子検査が行われ、2 名が保因者であることが確
90 認された。

91 当科で経験した 8 例を示す (表 2)。2 例目以降は FMF を認識した産婦人科医が臨床症状
92 から本症を疑ったことが診断の契機となった。すべての症例で *MEFV* 遺伝子変異がみられ
93 た。診断までに確認された発作の回数は 4 回以上で、5 例では 10 回を超えていた。発症時
94 年齢は 11-40 (平均 29.25) 歳で、全例月経期の発作がみられ、診断的治療とされるコルヒチ
95 ンが有効であった。また、8 例中 5 例 (62.5%) に手術または画像診断で確認された子宮内
96 膜症の合併がみられた。1 例目を含む 4 例でジェノゲストが投与されたが、全例で著効した。
97 8 例中 3 例 (症例 1、2、4) では発症後の妊娠がみられたが、妊娠期間中は症状が消失してい
98 た。

99 【考察】

100 FMF は本邦では 1976 年に初めて報告された³⁾。1997 年に責任遺伝子である *MEFV* 遺伝
101 子が同定されて⁴⁾ 遺伝子検査が可能となり、診断例が増加している。反復する高熱は患者の
102 QOL を大きく低下させるが、本疾患を疑うことができれば、診断的治療とされるコルヒチン投
103 与が多く症例に有効であり、症状のコントロールにつながる。コルヒチンには微小管の重合
104 を阻害し、好中球の遊走を妨げる作用があるためと考えられている⁵⁾。精神的ストレス、感染、
105 手術、疲労などが発作の誘因となるが、女性 FMF 患者では 7-53% に月経期の発作がみら
106 れるとされる⁶⁾⁷⁾。その場合、症例に示したように月経期に発熱を伴う腹痛が反復して起こり、
107 無治療でも 3 日間程度で改善することになる。このような経過では産婦人科医は骨盤子宮内
108 膜炎による症状を疑うことが予想され、チョコレート嚢胞の所見を伴えば疑いはさらに強くな
109 る。また月経期に反復する胸痛がみられた場合には、呼吸器の子宮内膜症を疑う可能性が
110 高い。このような子宮内膜症との症状の類似性から、FMF は相当数が診断されずに子宮内
111 膜炎として管理されていると思われ、月経期に数日で自然軽快する高熱を反復する場合に
112 は FMF を念頭に置く必要がある。しかし、臨床症状は特異的なものではないため、本症を知
113 って疑わない限り診断には至らない。診断されれば有効な治療法が存在することから、産婦
114 人科医が本症を認識する意義は大きい。

115 FMF の診断は世界的には Tel-Hashomer criteria⁸⁾ を用いることが多いが、日本では 2015
116 年に指定難病となり、その際に診断基準が示されている(表 1)。診断には臨床症状が重要視
117 されるが、*MEFV* 遺伝子検査は診断の補助となる。特に exon10 の変異(M694I、M680I、
118 M694V、V726A)がみられた場合は典型的な症状を示すことが多く、診断的意義が大きいと
119 されるが、変異が検出されない患者も存在する。

120 今回の検討では 8 例中 5 例で子宮内膜症を合併していたが、それらの症例では子宮内膜
121 症による症状をみているにすぎないのではないかという疑問があった。しかし 8 例全例で 4
122 回以上、5 例では 10 回以上の発熱発作を反復しており、その症状がコルヒチン投与で改善
123 していることから、前述した FMF の診断基準では典型例に相当する。これらの症状、経過を
124 子宮内膜症のみで説明するのは無理がある。

125 月経が発熱発作を誘発する機序は明らかではないが、エストロゲンには微小管の構成タン
126 パクであるチューブリンおよび接着分子に対してコルヒチンと同様な作用があり、そのような性
127 質を持つエストロゲンが低下するために月経期の発作が起りやすいのではないかという仮
128 説が提唱されている⁵⁾。今回の検討では妊娠中に症状の消失がみられたことから、妊娠中の
129 高エストロゲン状態が症状の改善に影響した可能性も考えられるが、文献的には妊娠中の経
130 過は発作の消失から増悪まで一様ではないとされている⁵⁾。後述のように、エストロゲンレベ
131 ルを低下させるジェノゲストが複数の症例で著効していることから、エストロゲンの低下より
132 も抗炎症作用を持つプロゲステロンの消退の方が月経期の FMF 発作に対する影響が強い
133 可能性も考えられる。

134 月経期の発熱発作に対する子宮内膜症の影響は否定的とする報告が散見される。しかし、
135 それらの根拠として挙げられているのは、FMF では腹膜炎のみでなく胸膜炎、関節炎を併発
136 する患者も多いこと⁷⁾、手術的に子宮内膜症を否定された患者でも月経期に発作がみられた
137 こと⁶⁾などであり、いずれも決定的なものではなく、FMF と子宮内膜症の関連に関しては十分
138 な検討が行われているとは言えない。今回の経験では、遺伝子検査で全例に *MEFV* 遺伝子
139 変異を認めていたが、*exon10* の変異を示した症例は 1 例のみであった。これらの点から、

140 exon10 と比べると浸透率が低い exon2 などの変異であっても、子宮内膜症病変が加わると、
141 FMF の発作、特に月経に関連する症状が起こりやすいのではないかと仮説が想起され
142 る。興味深いことに、子宮内膜症の治療薬であるジェノゲストは投与された 4 例全例でコルヒ
143 チンと同等かそれ以上の効果がみられた(内膜症合併例 2 例、非合併例 2 例)。ジェノゲスト
144 による子宮内膜症病巣の抑制が発作を押さえた可能性、さらにはジェノゲストが FMF におけ
145 る炎症カスケードの異常を改善させた可能性が考えられる。FMF の主要な病態は無菌性腹
146 膜炎、胸膜炎、関節炎などの漿膜炎であるが、それらを来す機序としては、*MEFV* 遺伝子が
147 コードし、炎症誘導に対して抑制的に働くタンパクである *pyrin* の機能異常が示唆されている
148 ⁹⁾。*pyrin* は *caspase-1* を介した *IL-1 β* の活性化、*NF κ B* の活性化を抑制することにより炎
149 症を制御している。ジェノゲストには *NF κ B* の転写活性抑制¹⁰⁾、*NF κ B* の DNA 結合能阻
150 害¹¹⁾¹²⁾が報告されており、*pyrin* の機能異常による炎症誘導を抑制している可能性がある。
151 *IL-1 β* と *NF κ B* が病態に深く関与している点も FMF と子宮内膜症の類似点と考えられ、大
152 変興味深い。

153 これまでに月経期の FMF 発作に対して、LEP が一部の症例に有効であったという報告⁶⁾が
154 存在するが、ジェノゲストや GnRHa の有効性に関する検討は世界的にもほとんど行われて
155 いない。症例8では LEP、GnRHa、ジェノゲストのすべてが投与されており、程度には差があ
156 ったがいずれも発作を抑制する効果が見られた(ジェノゲスト>LEP, GnRHa)。この点から
157 は、月経時出血の減少・停止およびエストロゲン、プロゲステンの直接的な作用の両者ともに
158 有効であった可能性が示唆されるが、今後の検討が必要である。産婦人科医が症例を集積

159 することにより、ホルモン療法の有効性など、FMF の病態に関する新しい知見が得られる可
160 能性がある。

161 **【結語】**

162 FMF の発作が月経期にみられた場合、その症状は子宮内膜症に類似する。QOL を大きく
163 損なう疾患であるが、疑わない限りは診断に至らないため、産婦人科医が本症を認識する意
164 義は大きい。

165 FMF と子宮内膜症は鑑別診断として重要なだけでなく、病態にも類似点がある。婦人科領
166 域における FMF の報告は少なく、ホルモン療法に対する反応性も含め、症例の集積を行う
167 必要がある。

168

169

170

171

172

173

174

175

176

177

178 文献

179 1. *Ben-Chetrit E, Levy M.* Familial Mediterranean fever. Lancet 351: 659-664,

180 1998

181 2. OMIM Entry - # 134610 - FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER,

182 AUTOSOMAL DOMINANT <http://omim.org/entry/134610>

183 3. *Hayashi A, Suzuki T, Shimizu A, Yamamura Y.* Letter Periodic fever suppressed

184 by reserpine. Lancet 1: 592, 1976

185 4. *French FMF Consortium.* A candidate gene for familial Mediterranean fever. Nat.

186 Genet. 17: 25-31, 1997

187 5. *Ben-Chetrit E, Levy M.* Reproductive System in Familial Mediterranean Fever:

188 An Overview. Ann Rheum Dis. 10:916-919, 2003

189 6. *Ben-Chetrit E, Ben-Chetrit A.* Familial Mediterranean fever and menstruation.

190 BJOG 108: 403-407, 2001

191 7. *Akar S, Soy Turk M, Onen F, Tunca M.* The relations between attacks and

192 menstrual periods and pregnancies of familial Mediterranean fever patients.

193 Rheumatol. Int. 26: 676-679, 2006

194 8. *Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, Migdal A, Padeh S,*

- 195 *Pras M.* Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis*
196 *Rheum* 40: 1879-1885, 1997
- 197 9. *The International FMF Consortium.* Ancient missense mutations in a new
198 member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever.
199 *Cell* 90: 797-807, 1997
- 200 10. *Mita S, Shimizu Y, Notsu T, Imada K, Kyo S.* Dienogest inhibits Toll-like
201 receptor 4 expression induced by costimulation of lipopolysaccharide and high-
202 mobility group box 1 in endometrial epithelial cells. *Fertil. Steril.* 96: 1485-1489,
203 2011
- 204 11. *Yamanaka K, Xu B, Suganuma I, Kusuki I, Mita S, Shimizu Y, Mizuguchi K,*
205 *Kitawaki J.* Dienogest inhibits aromatase and cyclooxygenase-2 expression and
206 prostaglandin E 2 production in human endometriotic stromal cells in spheroid
207 culture. *Fertil. Steril.* 97: 477-482, 2012
- 208 12. *Shimizu Y, Mita S, Takeuchi T, Notsu T, Mizuguchi K, Kyo S.* Dienogest, a
209 synthetic progestin, inhibits prostaglandin E2 production and aromatase
210 expression by human endometrial epithelial cells in a spheroid culture system.
211 *Steroids* 76: 60-67, 2011
- 212



T1- weighted
axial section



T2- weighted
sagittal section
fat suppression

図1 初診時MRI所見

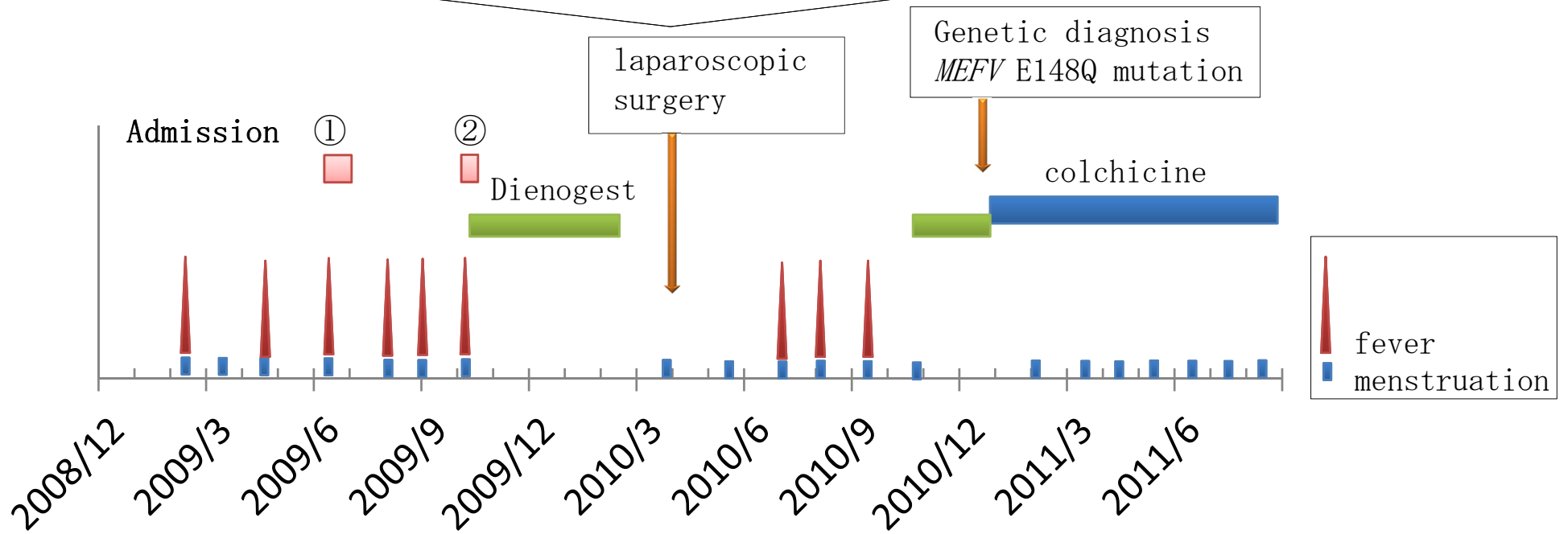
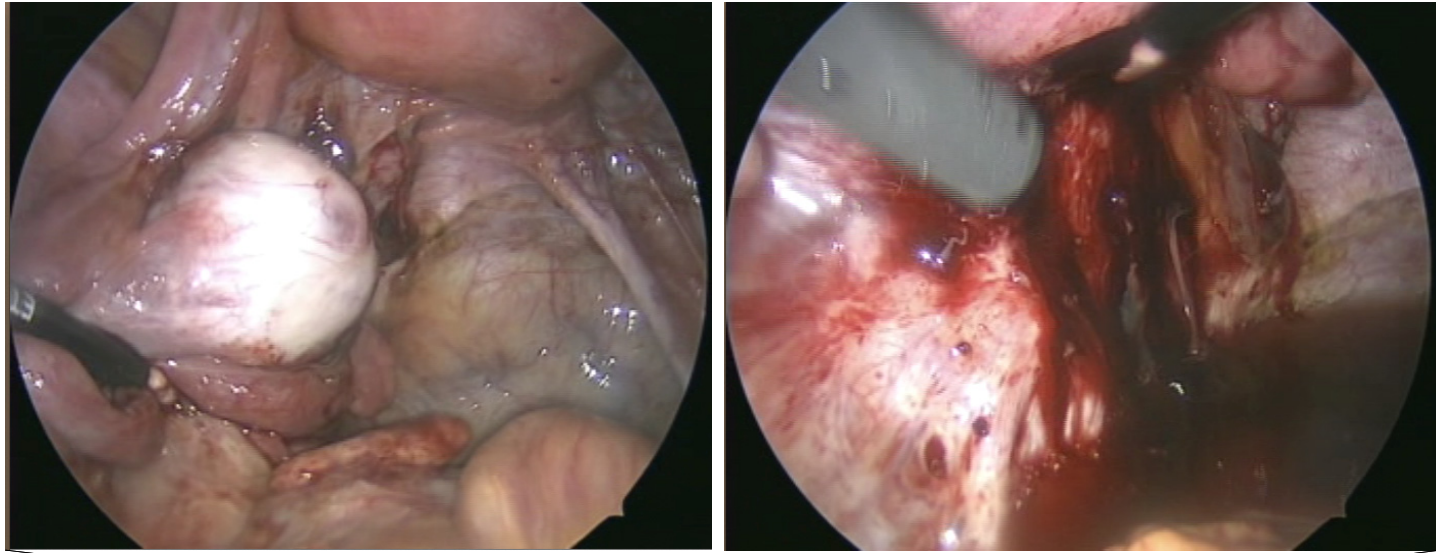


図2 症例1の経過

表1 当科で経験した症例のまとめ

症例	診断時年齢	発症年齢	初診時妊娠歴	症状(診断契機)	確認された発作回数	MEFV遺伝子変異	exon	コルヒチンへの反応	内膜症の診断	ジェノゲストへの反応	発症後の妊娠
1	31	30	0G	発熱腹痛	9回	E148Q	2	◎	あり(腹腔鏡)	◎	あり(IVF/ET) 症状消失
2	36	34	0G	発熱腹痛	>10回	L110P/E148Q /E148Q	2	○	あり(腹腔鏡)		あり(IVF/ET) 症状消失
3	39	38	3G3P	発熱腹痛	>10回	R202Q	2	○	無し	◎	
4	36	18	4G4P	発熱胸痛	>10回	M694I /E148Q/L110P	2, 10	◎	無し		あり(自然) 症状消失
5	41	40	4G4P	発熱腹痛	5回	L110P/E148Q /E148Q	2	○	無し	◎	
6	34	33	1G1P	発熱腹痛	4回	L110P/E148Q	2	○	あり(超音波)		
7	38	30	3G0P	発熱胸痛	>10回	L110P/ E148Q/P369S	2, 3	○	あり(腹腔鏡)		
8	38	11	0G	発熱腹痛	>10回	E84K/E148Q	1, 2	◎	あり(超音波)	◎	

◎:症状の消失 ○:症状の改善

表 2 家族性地中海熱の診断基準

診断基準

以下にて FMF の診断を行う

必須項目：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。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。発作間歇期にはこれらが消失する。

補助項目：

- i) 発熱時の随伴症状として、以下のいずれかを認める。
 - a 非限局性の腹膜炎による腹痛
 - b 胸膜炎による胸背部痛
 - c 関節炎
 - d 心膜炎
 - e 精巣漿膜炎
 - f 髄膜炎による頭痛
- ii) コルヒチンの予防内服によって発作が消失あるいは軽減する。

必須項目と、補助項目のいずれか 1 項目以上を認める症例を臨床的に FMF 典型例と診断する。