

綜 説

家族性地中海熱

矢崎 正英

信州大学医学部脳神経内科, リウマチ・膠原病内科

Familial Mediterranean Fever

Masahide YAZAKI

Department of Internal Medicine (Neurology and Rheumatology),
Shinshu University School of Medicine

Key words: periodic fever syndrome, FMF, pyrin, AA amyloidosis, colchicine

周期性発熱症, 家族性地中海熱, ピリン, AA アミロイドーシス, コルヒチン

I はじめに

日々の診療において、発熱を主訴に外来を訪れる患者は非常に多い。一般的に発熱の原因としては、感染症、膠原病、悪性腫瘍などが考えられ、まずそれらの鑑別が行われるが、時として原因疾患の確定ができない場合もある。家族性に周期的に発熱を繰り返す疾患は、遺伝性周期性発熱症と呼ばれている¹⁾が、遺伝性周期性発熱症の多くは、疾患特異的な臨床検査異常に乏しく、その疾患を疑わない限りは診断にたどり着けない。よって原因不明の発熱症患者の診療に際しては、周期性発熱症の可能性を念頭におく必要がある。近年多くの遺伝性周期性発熱症で、原因遺伝子が同定され、確定診断も比較的容易になりつつある。この遺伝性周期性発熱症に含まれる疾患として、家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever, 以下 FMF) や、TNF 受容体関連周期熱 (TRAPS), Hyper IgD syndrome (HIDS), Muckle-Wells syndrome (MWS), familial cold urticaria (FCU), chronic infantile neurological cutaneous and articular (CINCA) syndrome などが知られており、未治療では反応性 (二次性) AA アミロイドーシスを惹起し、予後不良となる。また FMF では確立された治療法もあるため、

正確に診断することは患者の予後を決定する上で非常に重要である。本疾患は、本邦では稀な疾患と捉えられていたが、遺伝子診断が可能となってからは、徐々に症例数が蓄積されてきている。しかしながら、現在においても、本疾患に対する認知度は医療従事者の間でも、決して高くなく、正確な診断がなされずに経過観察されている症例も多数存在するものと推察される。

今回本総説では、地中海沿岸地方の FMF 患者についてまとめられた臨床的特徴について紹介し、次に本邦患者の特徴や、これまでの当科における本疾患への取り組みなどについても簡単に述べてみたい。

II 家族性地中海熱 (FMF)

FMF は、反復する発熱と腹膜炎、胸膜炎、関節炎などの漿膜炎症状を特徴とする常染色体劣性遺伝性疾患で、1908年に Janeway と Mosenthal²⁾により初めて報告された。FMF は、遺伝性周期性発熱症で最も頻度の高い疾患であり、世界で10万人以上の患者が存在するものと考えられている³⁾。名前のごとく地中海沿岸地域を起源とする民族に患者は集積しており、とりわけユダヤ人 (non-Ashkenazi Jewish)・トルコ人・アラブ人・アルメニア人に多い⁴⁾。

A FMF の病因

FMF の原因遺伝子は1997年に MEFV 遺伝子として報告された⁵⁾⁶⁾。この遺伝子は781個のアミノ酸より構成される分子量 86 kDa の pyrin (あるいは mar-

別刷請求先: 矢崎 正英 〒390-8621
松本市旭3-1-1 信州大学医学部脳神経内科,
リウマチ・膠原病内科

enostrin) をコードしている⁵⁾⁶⁾。MEFV 遺伝子は第16染色体上に存在し、10個のエクソンで構成されている。転写産物である pyrin は、好中球、好酸球、単球に発現しており、炎症性サイトカインや interferon- γ や TNF α の刺激により発現が増強する。現在までに約50種類以上の変異が報告されているが、このうち M694V, M680I, M694I, E148Q, V726A の5つの変異の頻度が高い²⁾。患者数の多いユダヤ人やトルコ人では M694V の頻度が高く、1,090人のトルコ人患者の遺伝子検索の結果では、M694V に次いで M680I, V726A の順に頻度が多かった⁷⁾。Pyrin は細胞内では微小管 (microtubules) やアクチンに局在しており⁸⁾、N末端側のPYRIN domain (PYD)、C末端側のB30.2 domain と、両者の間の B-Box domain, coiled-coil domain の4つのドメインより構成されている²⁾⁸⁾。N末端ドメインであるPYDでASC (apoptosis-associated speck-like protein which contains a caspase recruitment domain)⁹⁾と結合する。ASCはIL-1 converting enzyme である caspase 1を活性化するが¹⁰⁾¹¹⁾、pyrin がASCと結合することで caspase 1の活性を抑制している¹²⁾。またASCと caspase 8との interact を阻害することでNF- κ Bの活性化と apoptosis を抑制している¹³⁾。前述の頻度の多い5つの変異の内、E148Q以外はすべてC末端側のB30.2 domain内に存在する。PyrinのC末端側 (B30.2 domain) の機能はよくわかっていなかったが、最近B30.2 domainも、caspase 1の活性化を直接抑制し、IL-1 β の活性化を調節していることが明らかにされた¹⁴⁾。またM680I, M694V,あるいはV726Aの変異を導入したB30.2 domainでは、caspase 1活性化抑制効果が減弱していることが明らかにされている¹⁴⁾。FMF患者における炎症惹起の機序の詳細はいまだ明らかではないが、MEFV遺伝子変異によりpyrinの発現低下あるいは機能障害を生じ、炎症性カスケードを調節できないことに関連していると考えられている (図1)。

B FMFの臨床症状¹⁾³⁾⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾

典型的には1~4日 (6~96時間) 続く38度以上の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。発作間欠期は無症状である。発作の頻度は毎週のように出現する場合や、3~4カ月に1回、またはそれより少ないなど多様である。発症年齢は、90%の患者で20歳以下である。一般に年齢を経るごとに発作の頻度や程度は軽減化する傾向にある。以下に

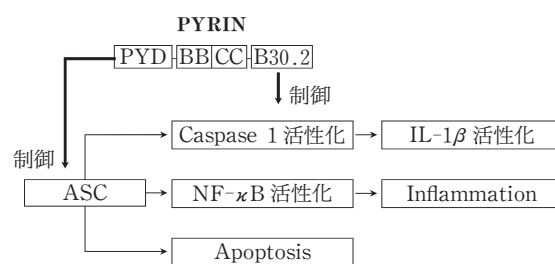


図1 Pyrinの機能

Pyrinは通常ASCと結合し、ASC以下の炎症性カスケードを抑制しているものと考えられている。

またB30.2ドメインを介して、直接caspase 1の活性化を抑制していると考えられている。

ASC: apoptosis-associated speck-like protein which contains a caspase recruitment domain
 PYD: PYRIN domain, BB: B-Box domain,
 CC: Coiled coil domain, B30.2: B30.2 domain

各々の症状について述べてみたい。これらは、主に患者数の多い地中海沿岸地方患者についてまとめられたものであり、本邦患者と同じかどうかは、今後の本邦患者の症例数の蓄積が必要である。

1 発熱

発熱の頻度はほぼ100%である。38度以上の発熱が急速に出現し、12時間~3日程度持続する。高熱と全身の痛みのため、しばしば患者の全身状態は悪化し臥床状態になる。

2 腹膜炎

腹痛発作は95%の患者に見られる。症状は1~3日間持続し、自然緩解する。便秘も見られることが多いが、10~20%の患者で下痢も認められる。腹部レ線所見ではniveau所見が認められることもある。臨床像は急性腹症と鑑別が難しいため、虫垂切除や胆嚢切除を受けた患者も存在する。

3 胸膜炎

胸膜炎による胸痛は25~80%の患者に認められる。胸水貯留が認められることもある。胸膜炎は7日間程度続くこともあり、約5%の患者では主症状となる。稀ではあるが同時に心膜炎を伴うことがある。

4 関節炎

関節炎の発症頻度は、人種間で異なっている。ユダヤ人では約75%の患者に認められるが、トルコ・アラブ・アルメニア人では40%程度と頻度が低い。下肢の大関節 (膝関節) の単関節炎で発症し、発赤・腫脹・圧痛を伴う。1週間程度で自然緩解するが、5%の患者で症状が遷延することがある。多くは非破壊性

であるが、時に慢性破壊性関節炎を、膝あるいは股関節に生じる。仙腸関節や顎関節も稀には障害されうる。移動性多発関節炎を呈することもあるが、リウマチ熱と発症年齢が類似しているため鑑別を要する。

5 丹毒様紅斑 (erysipelas-like erythema)

発症頻度は3~40%と人種間で差が見られる。通常は一側の下肢の伸側部に見られ、特に足関節または足背部に出現しやすく、2~3日で自然消退する。発熱や関節痛に伴うことが多い。

6 心膜炎

心膜炎はFMF患者では比較的稀で、約2.4%の患者に見られる。

7 筋痛

下腿や大腿筋に運動時筋痛を生じることがある。6週間近く発熱と下肢筋痛が続いた症例 (protracted febrile myalgia) も報告されている¹⁷⁾。

8 その他

脾腫は約30%の患者に認められ、通常この脾腫はアミロイド沈着とは関連がない。急性睾丸炎は稀である。一部の患者でMollaret 髄膜炎の報告があるが、基本的には中枢神経障害は認められない。

C 反応性AAアミロイドーシス

本症の予後を最も左右する合併症は、反応性AAアミロイドーシスであり、通常腎臓を侵し慢性腎不全へと発展する。心臓や肝臓への沈着は軽度である。沈着アミロイドはAAであり、血清アミロイドA蛋白(SAA)に由来する。腎アミロイドーシスでは蛋白尿が出現してから7~8年前後で腎不全に至り、40歳前後で尿毒症にて死亡することが多い。典型的なFMFの臨床症状を呈さずに、腎アミロイドーシスで発症する患者も頻度は低いが存在し、phenotype II と呼ばれている (典型的な臨床症状の発症を経てアミロイドーシスを合併するものをphenotype Iといい、多くの患者はphenotype Iである)⁴⁾。AAアミロイドーシスの発症危険因子としては、MEFV遺伝子異常が関連しており、特にM694Vを有する患者はアミロイドーシスの合併が多い¹¹⁾¹⁵⁾。他に男性例¹⁸⁾¹⁹⁾や、SAA1の遺伝子多型(α/α)²⁰⁾、家系内のアミロイドーシス発症者の有無¹⁹⁾などが検討されている。本症におけるアミロイドーシスの合併頻度は人種間により異なっており、トルコ人やユダヤ人(non-Ashkenazi Jewish)で発症頻度が高い⁴⁾。またコルヒチンの治療の有無もアミロイドーシスの発症に関わっており、コルヒチンの発作予防投与が行われる以前には、ユダヤ人(non-

Ashkenazi Jewish) FMF患者の90%にアミロイドーシスを合併していたことをSoharら⁴⁾は報告している。

D MEFV遺伝子—臨床像との関連

MEFV遺伝子の種類と疾患重症度との関連は以前より指摘されており、エクソン10内にあるコドン694の変異、とりわけM694Vを有する患者は、早期発症で、漿膜炎発作が高頻度に起こる。またコルヒチン治療への抵抗性を示し、さらにアミロイドーシスの合併頻度が高いと言われている¹¹⁾¹⁵⁾。一方、エクソン2内のE148Qについては、病因関連変異か、遺伝子多型(polymorphism)なのかいまだ議論のあるところであるが、最近の知見では最も軽症で浸透率が低い変異と考えられている²⁾。自験例患者においても、M694I/E148Qの複合ヘテロ接合体患者より²¹⁾、E148Qのホモ接合体患者の方が、発作頻度も少なく症状も軽症であった²²⁾。本疾患は基本的には常染色体劣性遺伝性疾患であるが、実際は遺伝子変異のホモ接合体と複合ヘテロ接合体を合わせても70%しかなく、残りの30%は、一方のalleleの遺伝子変異が確認できない例とされ、優性遺伝様の遺伝形式を呈する家系も報告されている²³⁾。

E FMF患者における血管炎

FMF患者にHenoch Schönlein purpura (HSP) やperiarteritis nodosa (PN)などの血管炎が合併することがある²⁴⁾²⁵⁾。HSPは特に小児FMF患者に合併することがあり、紫斑、消化管出血、腎障害(糸球体腎炎)を有するFMF患者では、HSPの存在を疑う必要がある。Behçet病の合併も報告されており²⁶⁾、Behçet病患者ではMEFV遺伝子異常の保持率が高いことが明らかにされている²⁷⁾。Schwartzら²⁸⁾は、イスラエル人FMF患者においてBehçet病の有病率が、Behçet病の好発地域における有病率より高かったことを報告している。

F FMFと妊娠

FMF患者における妊娠中の臨床経過は、発作頻度の減少あるいは完全緩解を見た症例や、あるいは頻度が逆に増加した症例など様々である²⁾。妊娠中の腹膜炎発作は子宮にあたえる影響も大きいので、できるだけ発作を抑える必要があり、受胎から妊娠経過全般に渡り、たとえ患者の発作が抑制されていたとしても、コルヒチン服用は中止すべきではないと推奨されている²⁾。

G FMFの検査所見

本疾患に特異的な検査所見はない。発作時には、白血球数の増多、CRP上昇、血沈亢進、SAA上昇が認め

られるが、発作間欠期には、正常値であることが多い。症状の程度と検査値の間に、必ずしも有意な相関関係は見られない。腹水や関節液中のIL-8とchemotactic complement factor 5a (C5a) inhibitorの活性低下が報告されている¹¹⁵⁾。発作中に血・尿中カテコールアミンが増加することや、神経末端でのカテコールアミンの枯渇を促すレセルピンが有効であること²⁹⁾から、カテコールアミン感受性の病態も併せもっている可能性がある。

H FMFの診断

FMFの診断は、一般的には3日間程度持続する発熱・漿膜炎発作を繰り返す、その特徴的な臨床症状より、本症の可能性を疑うことから始まる。臨床診断基準は、複数提唱されているが、当科で使用しているTel-Hashomer criteriaを表1に示す³⁰⁾。しかし、腎アミロイドーシスで発症する症例(phenotype II)や、発熱のみが繰り返される症例も存在するため、診断基準がすべてではなく、前述したように特異的な検査所見がないことなどから、確定診断は遺伝子診断を施行する以外にはない。本疾患は反応性AAアミロイドーシスを合併することで予後不良となるが、多くの患者でコルヒチンにより、発作は抑制され、アミロイドーシスへの伸展を予防できるため、疑わしければ積極的に遺伝子診断を施行すべきと考えられる。

1984年にBarakatら³¹⁾は、FMF患者にカテコールアミンであるメタラミノールの静脈投与で症状が誘発

されることを見出し、以後誘発試験として施行された。しかしながら、現在本邦ではメタラミノールは販売されていないので、この誘発試験は施行できない。

I FMFの治療

コルヒチンの投与にて、多くの患者で発作の完全緩解、あるいは発作頻度の減少、発作期間の短縮が期待できる³²⁾。また後のAAアミロイドーシスへの伸展も予防でき、本アミロイドーシス発症後でも、進行の停止や、腎障害の改善効果も報告されている³³⁾。コルヒチンの作用は、微小管の重合を抑え、好中球の遊走能を抑制して、炎症部位への好中球の浸潤を妨げることにあると考えられる。コルヒチンは1~2 mg/dayで投与する²⁾。約5~10%の患者で、コルヒチン2 mgに反応しない患者が存在する²⁾。Lidarら³⁴⁾はコルヒチンへの反応性低下の理由として、単核球におけるコルヒチン濃度の低下との関連性を示唆している。彼らの報告では、responderの単核球におけるコルヒチン濃度は、non-responderに比べて2倍以上高かったことを示し、薬剤代謝の遺伝的要因の可能性を示唆している³⁴⁾。

長期のコルヒチンの連日投与の副作用としては下痢や腹痛などの消化管症状が有名である。他にはミオパチー、骨髄抑制なども知られている。

コルヒチン以外に有効であるとされる薬剤としては、reserpin²⁹⁾、prazosin³⁵⁾、thalidomide³⁶⁾、抗TNF- α 療法³⁷⁾が報告されている。副腎皮質ステロイド剤は無効であり、非ステロイド系消炎鎮痛剤は、解熱・徐痛効果はあるが、発作の予防には効果がない。自験例では抗アレルギー剤で、白血球遊走能抑制効果もあるazelastineが有効であった²¹⁾。またpyrinがIL-1 β の活性化を抑制していることより、IL-1 receptor antagonistであるanakinraの有効性が期待されている(本邦では未認可)¹⁴⁾。

III 本邦におけるFMF

本邦では1976年に第1例が報告されている²⁹⁾が、MEFV遺伝子異常が確認された症例は、2002年にShinozakiら³⁸⁾とTomiyaら³⁹⁾により初めて報告された。その後現在まで約30例近く報告されている^{21)22)26)40)~43)}。本邦患者の特徴としては、M694Iのホモ接合体あるいは、M694I/E148Qの複合ヘテロ接合体の頻度が高く、地中海沿岸地方に多く、アミロイドーシス発症の頻度が高いM694V変異は、今のところ報告されていない¹⁶⁾。M694Iのヘテロ接合体のみで

表1 FMFの診断基準
(Tel-Hashomer criteria)

Major criteria
1-4. 典型的発作(同じ型の発作が12時間~3日間続き、3回以上繰り返される場合を言う)
1. 腹膜炎(全般性)
2. 胸膜炎(一側性)または心膜炎
3. 単関節炎(股関節、膝関節、足関節)
4. 発熱のみ(38度以上)
5. 不完全な腹痛発作(局所、腹膜刺激症状がない、発作期間が短いあるいは長い)
Minor criteria
1-2. 1カ所以上の下記の部位の不完全な発作
1. 胸部
2. 関節
3. 労作後の下肢痛
4. コルヒチンの良好な反応性

FMFの診断にはmajor criteriaの1項目以上、または、minor criteriaの2項目以上が必要

の発症者も多数報告されている¹⁶⁾。自験例であるが、E148Qのホモ接合体患者も報告されている²²⁾。一般的に発症年齢は20歳以下がほとんどであるが、Yamaneら⁴²⁾の症例のように50歳代発症の患者も報告されている。

最も予後に関係する反応性AAアミロイドーシスの合併については、今のところ Tomiyama ら³⁹⁾の症例 (M694Iのホモ接合体) のみである。本邦ではM694V変異は、前述したようにいまだ報告がなく、地中海沿岸地方の患者に比べて、圧倒的に頻度が少ない可能性があり、そのためアミロイドーシスの合併頻度が低いかもしれない。ただし、これについては、今後の症例の蓄積や、報告された各々の患者の注意深い経過観察が必要である。また phenotype II として発症している患者も存在している可能性があり、原因不明の腎アミロイドーシス患者においては、本症も鑑別する必要があるであろう。

IV 当科における FMF に対する取り組み

当科では、2003年に34歳女性患者を経験したのが最初である²¹⁾。以下、簡単にその自験例を紹介する。

患者は20歳時より月に1～2回の頻度で、発熱・腹痛・関節痛を繰り返していた。特に月経時に併せて発作が生じていた。発作時には白血球増多とCRPの上昇のみで、発熱の原因は不明とされていた。33歳時に自殺企図により、某病院入院。入院後も同様の発熱・疼痛発作を繰り返し、CRPが最高で16.9 mg/dlとなり、精査のため当科へ転院した。転院後は Behçet 病を含めた膠原病疾患の可能性を疑い精査したが、確定診断に至らなかった。しかしながら、患者の父や姉においても、程度は軽度であるが時々発熱を繰り返してい

たとのことであったので、FMFの可能性を考え、MEFV 遺伝子検索を施行。本患者では M694I/E148Q の複合ヘテロ接合体であることが明らかにされた。父と姉は M694I のヘテロ接合体であった。母は無症状で E148Q のヘテロ接合体で、同じく無症状の兄は変異を有していなかった (図2)²¹⁾。以上の結果より本患者は FMF と診断され、コルヒチン投与を開始した。コルヒチンは発作抑制には有効であったが、下痢などの副作用が出現し中止せざるを得なくなり、前述したように白血球遊走能抑制効果のある azelastine を投与し、発作の頻度も軽減した²¹⁾。

本症例を経験後、当科では不明熱患者、発熱・漿膜炎症状を繰り返す患者については、説明と同意を得た後、積極的に遺伝子検索を施行している。現在までに14症例に関してMEFV遺伝子変異を同定した (表2) (9症例は論文未発表)。

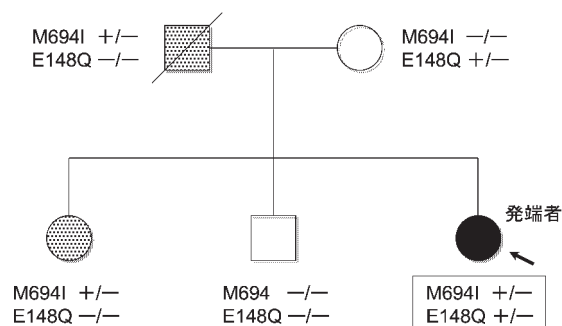


図2 自験例 FMF 患者の家系図²¹⁾

発端者 (矢印) の父と姉も、時々発熱症状を起こしていた。MEFV 遺伝子解析では、発端者は M694I/E148Q の複合ヘテロ接合体、父と姉は M694I のヘテロ接合体であった。

表2 現在までに当科で診断した FMF

	性	年齢	発症年齢	遺伝子変異	発熱	胸痛	腹痛	関節痛	頻度	備考	文献
1.	F	34	20	E148Q/M694I	+	+	+	+	1-4回/月		21
2.	F	37	28	M694I hetero	+	+	+	-	?		21
3.	M	57	?	M694I hetero	+	-	-	-	?		21
4.	M	25	20	E148Q homo	+	+	+	+	1回/2-3月		22
5.	M	23	15	E148Q/M694I	+	+	+	-	1回/月	Behçet	26
6.	M	24	18	E148Q homo	+	+	+	+	1回/2月		
7.	M	15	13	E148Q/M694I	+	+	-	-	1回/月		
8.	F	40	14	E148Q/M694I	-	+	-	-	1回/月		
9.	M	20	12	E148Q/M694I	+	+	+	+	4回/月		
10.	M	51	46	E148Q/M694I	+	-	+	+	1回/月		
11.	F	37	37	E148Q homo	+	-	-	-	1回/月		
12.	M	19	19	E148Q/P369S	+	-	-	-	?		
13.	M	29	28	E148Q/R202Q	+	-	-	-	1回/月	Behçet	

FMFに関するアンケート

1. 過去10年間（平成8年以降）に、FMF と考えられる患者さんを経験したことがありますでしょうか。
2. 質問1で「はい」とお答え頂いた場合に、MEFV 遺伝子の異常が確認された症例はありましたでしょうか。
3. 質問1で「はい」とお答え頂いた場合に、アミロイドーシスを合併した症例はありましたでしょうか。
4. 基礎疾患が不明である反応性AA アミロイドーシスを呈した症例はありましたでしょうか。

図3 全国調査アンケート内容⁴⁴⁾

現在当科では、本邦における FMF 患者の把握、本邦患者での臨床像や反応性 AA アミロイドーシスの合併頻度などを明らかにする目的で、全国調査を施行中である。昨年、一次調査を施行。図3に示すようなアンケート用紙を、全国の内科・小児科系病院1,850科に対し郵送にて配布した。結果は1,850科中、686科より回答があり（回答率37.1%）、臨床的に FMF が疑われる患者数は59例で、MEFV 遺伝子異常が確定している患者は53例であった⁴⁴⁾。今後は、さらに詳細な臨床像を得るための二次調査について計画中である。

V ま と め

本邦においても、FMF 患者はかなりの人数で存在することが予想される。本症患者にみられる発熱・漿膜炎発作は激烈であり、発作中は患者の QOL を著しく低下させる。また未治療では AA アミロイドーシスを合併し、予後不良になる可能性もあり、正確な診断をいかに早くつけるかが重要である。現在のところ確定診断には、MEFV 遺伝子解析に頼るところが大であるが、今後はさらに簡便な診断法の確立が待たれるところである。

謝 辞

当科における FMF の遺伝子検索・臨床研究は、信州大学医学部脳神経内科、リウマチ・膠原病内科 土屋彩子先生、松田正之准教授、国立精神神経センター 中村昭則先生の協力の下行われています。この場を借りて深謝致します。なお FMF の全国調査は、厚生労働科学研究費（アミロイドーシスの画期的診断・治療法に関する研究班）にて施行されています。最後に本稿を御校閲下さいました信州大学医学部脳神経内科、リウマチ・膠原病内科 池田修一教授に深謝致します。

文 献

- 1) Drenth JP, van der Meer JW: Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 345: 1748-1757, 2001
- 2) Janeway TC, Mosenthal HO: An unusual paroxysmal syndrome, probably allied to recurrent vomiting, with a study of the nitrogen metabolism. *Trans Ass Am Phys* 23: 504-518, 1908
- 3) Onen F: Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 26: 489-496, 2006
- 4) Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H: Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 43: 227-253, 1967
- 5) Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The international FMF consortium. *Cell* 90: 797-807, 1997
- 6) A candidate gene for familial Mediterranean fever. The French FMF consortium. *Nat Genet* 17: 25-31, 1997
- 7) Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, Tutar E, Ozen S, Topaloglu R, Yilmaz E, Arici M, Bakkaloglu A, Besbas N, Akpolat T, Dinc A, Erken E: Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 84: 1-11, 2005
- 8) Mansfield E, Chae JJ, Komarow HD, Brotz TM, Frucht DM, Aksentijevich I, Kastner DL: The familial Mediterranean fever protein, pyrin, associates with microtubules and colocalizes with actin filaments. *Blood* 98: 851-859, 2001
- 9) Matsumoto J, Taniguchi S, Ayukawa K, Sarvotham H, Kishino T, Kiikawa N, Hidaka E, Katsuyama T, Higuchi T, Sagara J: ASC, a novel 22-kDa protein, aggregates during apoptosis of human promyelocytic leukemia. *J Biol Chem* 274: 33835-33838, 1999
- 10) Srinivasula SM, Poyet JL, Razmara M, Datta P, Zhang Z, Alnemri ES: The PYRIN-CARD protein ASC is an activating adaptor for caspase-1. *J Biol Chem* 277: 21119-21122, 2002
- 11) Martinon F, Burns K, Tschopp J: The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory

- caspase and processing of proIL- β . *Mol Cell* 10 : 417-426, 2002
- 12) Chae JJ, Komarow HD, Cheng J, Wood G, Raben N, Liu PP, Kastner DL : Targeted disruption of pyrin, the FMF protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis. *Mol Cell* 11 : 591-604, 2003
 - 13) Matsumoto J, Dowds TA, Schaner P, Chen FF, Ogura Y, Li M, Zhu L, Katsuyama T, Sagara J, Taniguchi S, Gumucio DL, Nunez G, Inohara N : ASC is an activating adaptor for NF- κ B and caspase-8-dependent apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 303 : 69-73, 2003
 - 14) Chae JJ, Wood G, Masters SL, Richard K, Park G, Smith BJ, Kastner DL : The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 β production. *Proc Natl Acad Sci USA* 103 : 9982-9987, 2006
 - 15) Ben-Chetrit E, Levy M : Familial Mediterranean fever. *Lancet* 351 : 659-664, 1998
 - 16) 中村昭則 : 稀な基礎疾患とAA アミロイドーシス. 池田修一 (編), アミロイドーシスの基礎と臨床, pp 98-104, 金原出版, 東京, 2005
 - 17) Langevitz P, Zemer D, Livneh A, Shemer J, Pras M : Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 21 : 1708-1709, 1994
 - 18) Grateau G : Clinical and genetic aspects of the hereditary periodic fever syndromes. *Rheumatology* 43 : 410-415, 2004
 - 19) Saatci U, Ozen S, Ozdemir S, Bakkaloglu A, Besbas N, Topaloglu R, Arslan S : FMF in children : report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *Eur J Pediatr* 156 : 619-623, 1997
 - 20) Cazeneuve C, Ajrapetyan H, Papin S, Roudot-Thoraval F, Genevieve D, Mndjoyan E, Papazian M, Sarkisian A, Babloyan A, Boissier B, Diquesnoy P, Kouyoumdjian JC, Girodon-Boulandet E, Grateau G, Sarkisian T, Amselem S : Identification of MEFV-independent modifying genetic factors for FMF. *Am J Hum Genet* 67 : 1136-1143, 2000
 - 21) Nakamura A, Yazaki M, Tokuda T, Hattori T, Ikeda S : A Japanese patient with familial Mediterranean fever associated with compound heterozygosity for pyrin variant E148Q/M694I. *Intern Med* 44 : 261-265, 2005
 - 22) Suzuki T, Nakamura A, Yazaki M, Ikeda S : A Japanese case of familial Mediterranean fever with homozygosity for the pyrin E148Q mutation. *Intern Med* 44 : 765-766, 2005
 - 23) Booth DR, Gilmore JD, Lachmann HJ, Booth SE, Bybee A, Soyuturk M, Akar S, Pepys MB, Hawkins PN : The genetic basis of autosomal dominant familial Mediterranean fever. *QJM* 93 : 217-221, 2000
 - 24) Flatau E, Kohn D, Schiller D, Lurie M, Levy E : Schonlein-Henoch syndrome in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 25 : 42-47, 1982
 - 25) Glikson M, Galun E, Schlesinger M, Cohen D, Haskell L, Rubinow A, Eliakim M : Polyarteritis nodosa and familial Mediterranean fever : a report of 2 cases and review of the literature. *J Rheumatol* 16 : 536-539, 1989
 - 26) Matsuda M, Nakamura A, Tsuchiya S, Yoshida T, Horie S, Ikeda S : Coexistence of familial Mediterranean fever and Behçet's disease in a Japanese patient. *Intern Med* 45 : 799-800, 2006
 - 27) Tuitou I, Magne X, Molinari N, Navarro A, Quillet AL, Picco P, Seri M, Ozen S, Bakkaloglu A, Karaduman A, Garnier JM, Demaille J, Kone-Paut I : MEFV mutations in Behçet's disease. *Hum Mutat* 16 : 271-272, 2000
 - 28) Schwartz T, Langevitz P, Zemer D, Gazit E, Pras M, Livneh A : Behçet's disease in familial Mediterranean fever : characterization of the association between the two diseases. *Semin Arthritis Rheum* 29 : 286-295, 2000
 - 29) Hayashi A, Suzuki T, Shimizu A, Yamamura Y : Periodic fever suppressed by reserpine. *Lancet* 1 : 592, 1976
 - 30) Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, Migdal A, Padeh S, Pras M : Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 40 : 1879-1885, 1997
 - 31) Barakat MH, El-Khawad AO, Gumaa KA, El-Sobki NI, Fenech FF : Metaraminol provocative test : a specific diagnostic for familial Mediterranean fever. *Lancet* 24 : 656-657, 1984
 - 32) Goldfinger SE : Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 287 : 1302, 1972
 - 33) Livneh A, Zemer D, Langevitz P, Laor A, Sohar E, Pras M : Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. An analysis of factors affecting outcome. *Arthritis Rheum* 37 : 1804-1811, 1994
 - 34) Lidar M, Scherrmann JM, Shinar Y, Chetrit A, Niel E, Gershoni-Baruch R, Langevitz P, Livneh A : Colchicine nonresponsiveness in familial Mediterranean fever : clinical, genetic, pharmacokinetic, and socioeconomic charac-

- terization. *Semin Arthritis Rheum* 33 : 273-282, 2004
- 35) Kataoka H, Kumagai H, Hanai H : Treating familial Mediterranean fever with prazosin hydrochloride. *Ann Intern Med* 129 : 424, 1998
- 36) Seyahi E, Ozdogan H, Masatiloglu S, Yazici H : Successful treatment of familial Mediterranean fever attacks with thalidomide in a colchicine resistant patient. *Clin Exp Rheumatol* 20 : S43-S44, 2002
- 37) Mor A, Pillinger MH, Kishimoto M, Abeles AM, Livneh A : Familial Mediterranean fever successfully treated with etanercept. *J Clin Rheumatol* 13 : 38-40, 2007
- 38) Shinozaki K, Agematsu K, Yasui K, Nagumo H, Naitoh H, Naganuma K, Komiyama A : Familial Mediterranean fever in 2 Japanese families. *J Rheumatol* 29 : 1324-1325, 2002
- 39) Tomiyama N, Oshiro S, Higashiuesato Y, Yamazato M, Sakima A, Tana T, Tozawa M, Muratani H, Iseki K, Takishita S : End-stage renal disease associated with familial Mediterranean fever. *Intern Med* 41 : 221-224, 2002
- 40) Yoshida K, Kanaoka S, Kajimura M, Kataoka H, Takahira K, Osawa S, Sano M, Hishida A : A Japanese case of familial Mediterranean fever with family history demonstrating a mutation in MEFV. *Intern Med* 42 : 761-764, 2003
- 41) Kotone-Miyahara Y, Takaori-Kondo A, Fukunaga K, Goto M, Hayashino Y, Miki M, Takayama H, Sasada M, Uchiyama T : E148Q/M694I mutation in 3 Japanese patients with familial Mediterranean fever. *Int J Hematol* 79 : 235-237, 2004
- 42) Yamane T, Uchiyama K, Hata D, Nakamura M, Ishii T, Koido S, Fujise K, Tajiri H : A Japanese case of familial Mediterranean fever with onset in the fifties. *Intern Med* 45 : 515-517, 2006
- 43) Kim S, Ikusaka M, Mikasa G, Basugi A, Ohira Y, Nishizawa S, Itoga S, Sunaga M, Nomura F : Clinical study of 7 cases of familial Mediterranean fever with MEFV gene mutation. *Intern Med* 46 : 221-225, 2007
- 44) 松田正之, 矢崎正英, 土屋彩子, 中村昭則, 池田修一 : 本邦における家族性地中海熱全国調査結果 (一次調査). 平成18年度厚生労働科学研究費補助金 アミロイドーシスの画期的診断・治療法に関する研究班 研究報告書 (印刷中)

(H 19. 4. 11 受稿)