

論文の内容の要旨

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 論文提出者氏名 | 岸 田 大 |
| 論文審査担当者 | 主 査 福 嶋 義 光 副 査 田 中 榮 司 ・ 樋 口 京 一 |
| <p>論文題目</p> <p style="text-align: center;">Genotype-phenotype correlation in Japanese patients with familial Mediterranean fever: differences in genotype and clinical features between Japanese and Mediterranean populations</p> <p style="text-align: center;">(本邦の家族性地中海熱患者における遺伝型と表現型の関連 —地中海地方との遺伝型や臨床像の違いについて—)</p> | |
| <p>(論文の内容の要旨)</p> <p>【背景】</p> <p>家族性地中海熱(Familial Mediterranean fever ; FMF)は遺伝性の自己炎症性疾患であり、周期性発熱に加え胸膜炎や腹膜炎などの漿膜炎を特徴とする。原因遺伝子である <i>MEFV</i> 遺伝子の変異により発症し、基本的には常染色体劣性遺伝性であるものの、単独ヘテロ接合体でも発症することがある。典型例では 12 時間から 3 日間程度続く発熱や漿膜炎発作を繰り返し、コルヒチンの投与が発作の予防に有効である。従来地中海地方の民族に多い疾患と考えられてきたが、近年本邦でも疾患の認知度が高まり、遺伝学的検査が可能となったことから、症例の報告が増加している。今回我々は、本邦の FMF 患者の臨床的特徴を明らかにするために、遺伝型と表現型の関連について詳細な検討を行った。</p> <p>【方法】</p> <p>2003 年 9 月から 2012 年 12 月までに、臨床的に FMF が疑われ遺伝学的検査の同意が得られた 216 例の患者(自験例 76 例、他施設からの依頼 140 例)に対し、<i>MEFV</i> 遺伝子の解析を行った。症状については臨床診断の指標として確立している Tel-Hashomer criteria を用いた。後に他疾患の診断がついた症例を除外し、何らかの遺伝子変異を有していた 116 例の患者を対象とし、遺伝型と表現型との関連について検討した。</p> <p>【結果】</p> <p>116 例中、複合ヘテロ接合体が 67 例と最も多く、単独ヘテロ接合体が 47 例、ホモ接合体が 2 例だった。男女比は 51:65 と女性にやや多く、発症年齢は平均 23.7 歳、年間の発作頻度は平均 11.7 回、1 回の発作の持続期間は平均 4.7 日であった。臨床症状としては、38℃以上の発熱が 83.6%の患者で認められた。その他の症状は腹膜炎:62.1%、胸膜炎:45.7%、関節炎:41.4%、頭痛:19.8%、筋痛:11.2%、紅斑:6.8%であった。反応性 AA アミロイドーシスの頻度は 1.7%と地中海地方(9.5-24%)より少なかった。コルヒチンは 60.3%の患者で投与され、そのうち 90%以上の患者で発作の軽減あるいは消失を認めた。コルヒチンの平均投与量は 1 日あたり 0.8mg であった。</p> <p>最も多く検出された変異は E148Q(全体の 40.2%)で、以下 M694I(21.0%)、L110P(18.8%)、P369S(5.4%)、R408Q(5.4%)の順であった。一方で、地中海地方で頻度の高い変異(M694V、V726A、M680D)は検出されず、変異の種類に人種間の差があることが明らかになった。本邦の FMF 患者において、M694I を有する患者は発症年齢が低く、発作の頻度が高いことに加え、胸膜炎や腹膜炎の出現頻度も高く、他の変異をもつ患者と比べ重症であった。また、M694I を有する患者はコルヒチン治療に対して非常に良好な反応を示した。一方 E148Q を有する患者は、発症年齢はやや高く、発作頻度はやや低く、軽症の患者が多かった。P369S/R408Q を有する患者は、非常に多彩な表現型をとると同時に、コルヒチンの効果は限定的であり、診断に</p> | |

あたっては注意が必要と考えられた。

【考察】

本邦の FMF 患者では、臨床的な特徴や遺伝子変異の種類が地中海地方とは異なっていた。また、本邦 FMF の患者の中でも、遺伝型によって表現型は大きく異なっていた。FMF の診断に際しては、臨床症状と遺伝学的検査の両者を組み合わせて検討することが必要と考えられた。