症　　例

周期的な発熱・全身の紅斑・四肢末端の膜様落屑を呈した家族性地中海熱（非典型例）の1例

北島真理子[1)]・猿田祐輔[1)]・関　満里奈[1)]
小林香映[1)]・末木博彦[1)]・金澤伸雄[2)3)]

Atypical Familial Mediterranean Fever Presenting with Periodic Fever, Generalized Erythema, and Membranous Desquamation of the Extremities, with *MEFV* Gene Mutation

Mariko KITAJIMA[1)], Yusuke SARUTA[1)], Marina SEKI[1)], Kae KOBAYASHI[1)], Hirohiko SUEKI[1)] and Nobuo KANAZAWA[2)3)]

30歳，女性。15年前より繰り返す原因不明の発熱と略全身の紅斑，その後に生じる手の落屑を自覚していた。発熱周期は2週間～2カ月程度であった。複数の医療機関を受診したが原因不明とされていた。発熱後に生じた手足の落屑を主訴に，精査目的に紹介され受診した。初診時は解熱しており，手掌と下腿にびまん性紅斑と落屑，指尖部の亀裂と紅斑，鱗屑がみられた。足底ではびまん性紅斑，角質増殖，落屑，亀裂を伴っていた。血液検査では発熱時にわずかに炎症反応上昇を認めるのみであった。診断的治療を目的にコルヒチン0.5 mg/日の内服を開始したところ，発熱周期が延長したため，家族性地中海熱を疑い精査した。関連遺伝子の*MEFV*遺伝子解析によりE148Q変異が同定された。臨床経過と診断基準に準じ，家族性地中海熱非典型例と診断した。コルヒチンの内服継続により発熱や皮疹の出現はなく，内服開始約1年後の妊娠を契機に中止したが再燃はない。原因不明の周期熱と随伴する紅斑や落屑を呈する症例では，本症を念頭に精査を行う必要があると考える。

Key words：家族性地中海熱，自己炎症性疾患，周期熱，膜様落屑，*MEFV*遺伝子変異

はじめに

家族性地中海熱（familial Mediterranean fever，以下FMF）は遺伝性自己炎症性疾患の中で代表的な疾患であり，繰り返す発熱と漿膜炎発作を特徴とする。典型的には幼少期から症状が出現するが成人発症例も稀ではなく，軽症例や未診断例も少なくないと考えられる。皮膚病変は約半数に合併し，丹毒様紅斑が特徴とされるが，ほかにも蕁麻疹や紫斑などがみられることもある[1)]。今回われわれは，周期的な発熱・全身の紅斑・四肢末端の膜様落屑を呈したFMF非典型例の1例を経験したので報告する。

1）昭和大学医学部皮膚科学講座
Department of Dermatology, Showa University School of Medicine
2）兵庫医科大学皮膚科学講座
Department of Dermatology, Hyogo Medical University
3）和歌山県立医科大学皮膚科
Department of Dermatology, Wakayama Medical University
（2024年7月9日　受付・2024年7月26日　採用決定）
別刷請求先：〒142-8666　東京都品川区旗の台1-5-8
昭和大学医学部皮膚科学講座
北島真理子
e-mail　mrk.1025@med.showa-u.ac.jp

症　　例

患者：30歳，女性
主訴：周期性の発熱，全身の紅斑，手足の膜様落屑
家族歴：祖母；関節リウマチ
既往歴：内斜視，熱性けいれん（生後9カ月）
現病歴：約15年前から3日間程度続く38～39度台の発熱と，両手の落屑を認めることがしばしばあった。7年前から，2カ月に1回の周期的な発熱とほぼ同時期に生じる全身の紅斑と両手の膜様落屑を認め，複数の医療機関を受診したが原因不明とされていた。発症前に薬剤の内服歴はなかった。1年前から発熱周期は徐々に短くなり3週間程度のこともあった。初診2週間前に発熱と咳嗽が出現し，手足の落屑も認めたため前医を受診し，精査目的で当院を紹介された。
初診時現症：体温36.2℃（受診時解熱）。手掌と下腿にびまん性紅斑と落屑があり，指尖部には亀裂と紅斑，鱗屑がみられた。足底ではびまん性紅斑に角質増殖，落屑，亀裂を伴っていた（**図1**）。皮疹に瘙痒や疼痛はなく，腹痛や関節痛など漿膜炎を示唆する症状はなかった。
臨床検査所見（下線は異常値を示す）：
（初診時）WBC 4000/μl（neut 53.3%，lymph 39.1%，mono 4.3%，eos 2.8%），RBC 4.06×10^6/dl，Hb 11.6 g/dl〈13.7～16.8 g/dl〉，Plt 26.6×10^4/dl，ESR 1 h 12



図1　臨床像（当科初診時）
a：両手掌にびまん性紅斑と爪甲周囲に角質増殖と落屑を認める
b：両足底にびまん性紅斑と落屑，亀裂も混ずる
c，**d**：両下腿に膜様落屑を認める

mm，IgG 893 mg/dl，IgM 128 mg/dl，ASO 178 IU/ml，ASK 160 倍

（発熱時）WBC 10,300/μl〈3500～9700/μl〉（neut 89.0%，lymph 3.5%，mono 1.0%，eos 0.5%），CRP 0.37 mg/dl〈0.20 mg/dl〉，フェリチン 11 ng/ml，ASO 181 IU/ml，抗核抗体陰性

治療および経過：初診時すでに解熱しており対症療法のみで経過観察としたが，その後も2週間から2カ月の間隔で3日程度続く発熱と全身の紅斑，その後に生じる手足の膜様落屑を繰り返し生じていた。発熱時に患者が撮影した写真では，下肢全体にびまん性紅斑を生じ自身の圧迫により一部皮疹が退色していた（**図2**）。発熱時の血液検査では炎症反応が軽度上昇していたが，そのほかは有意な所見がなかった。初診から5カ月の間に5回の発作があったが，診断的治療目的にコルヒチン 0.5 mg/day 内服を開始したところ発作の頻度および程度が改善した。内服開始約1年後に妊娠が判明し，妊娠中はコルヒチンの内服を中止したが妊娠中は症状の再燃はなく経過し，無事に出産した。出産後半年間はコルヒチンの内服はせず症状は出現なく経過していたが，その後転居され，経過は不明である。

診断：周期性発熱とコルヒチン内服の反応性から FMF を疑い，患者の同意を得て和歌山県立医大皮膚科で遺伝子解析を行っていただいたところ，*MEFV* 遺伝子 exon2 に c442G＞C（pGlu148Gln）変異（＝E148Q 変異）をヘテロで認めた。E148Q 変異のアレル頻度は，本邦においては健常者 16.4%であり[2]，遺伝子検査はあくまで診断の一助として用いられることが多く確定診断には至らないが，周期的



図2　臨床像（発熱時）
下肢全体にびまん性紅斑を生じ自身の圧迫により一部紅斑が消退している

な発熱を繰り返したこと，また，コルヒチンが有効であったという臨床経過からFMFの診断基準（**図3**）に準じ，FMF非典型例であることが示唆された。診断後に測定した非発作時のアミロイドA蛋白は4.2 μg/mlと正常範囲内であった。

かんがえ

FMFは周期性の発熱とそれに伴う漿膜炎などを特徴とする自己炎症性疾患である。本邦でのFMF患者は約500人程度とされているが，未診断例や未受診例なども多くいると推察される[3]。1997年にLivnehら[4]がFMFの診断基準を提唱しているが，本邦では厚生労働省研究班の診断基準が用いられる[5]。12～72時間続く38度以上の発熱を3回以上繰り返し，発熱時の炎症反応の上昇と発作間歇期にこれらが消失することを必須項目とし，補助項目として腹膜炎による腹痛，胸膜炎による胸背部痛，関節炎，心膜炎，精巣漿膜炎，髄膜炎による頭痛のいずれか1項目以上と，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，のいずれかがあれば臨床的にFMF典型例と診断される（**図3a**）。典型例では，発熱発作，漿膜炎発作の持続期間が4日以内であることが多いが，非典型例では，発熱期間が典型例と異なり，数時間以内であったり，4日以上であったり，38℃以上の発熱がみられないこともあり，また，漿膜炎発作が典型的でなく，関節痛および筋肉痛などの非特異的症状がみられることがある。自験例では発熱期間は3日程度と典型例に準ずるが，発熱に随伴してみられ

a

【厚生労働省研究班の診断基準】

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	1. 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 2. 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、補助項目いずれか1項目以上を認める症例を臨床定期にFMF典型例と診断する。
FMFを疑わせるが典型例の基準を満たさない（繰り返す発熱のみ、補助項目の1項目以上のみを有する、など）症例については、フローチャートに従い診断する。
ただし、感染症、自己免疫疾患、ほかの自己炎症疾患、悪性腫瘍などの発熱の原因となる疾患を除外する。

b

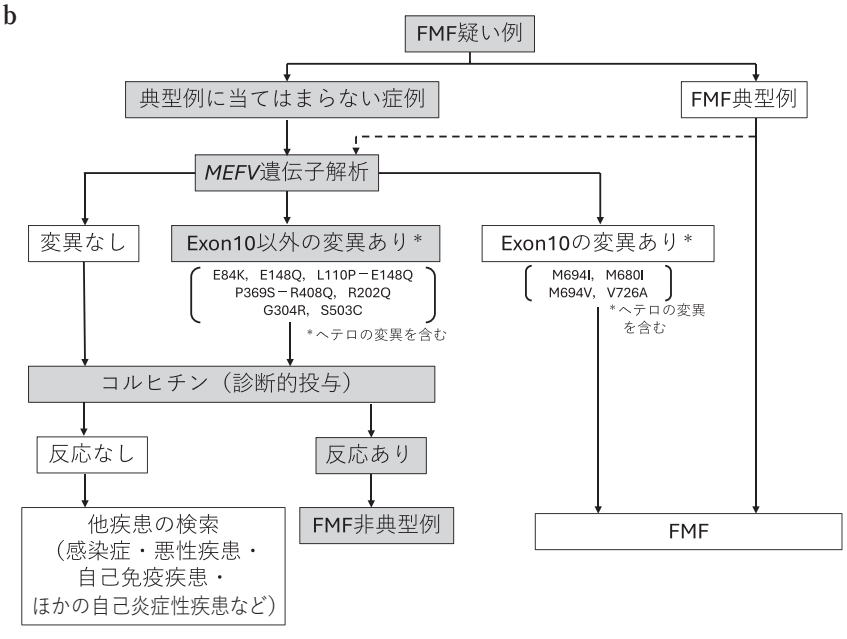


図3　a：FMFの診断基準[5]より抜粋
b：FMF診療フローチャート[5]より抜粋，一部改変

た症状は全身のびまん性紅斑と膜様落屑であり，非典型であった。また，本邦におけるFMF臨床像の主な症状は，発熱(97.5%)，腹痛(腹膜炎症状：65.8%)，胸痛(胸膜炎症状：37.8%)，関節炎(滑膜：30.2%)，皮疹(7.6%)ならびに頭痛(18.4%)であり，海外の報告例と比較すると非典型的な臨床像を呈する割合が4割とされている[6]。

発作の頻度は1〜2カ月おきが多いとされるが症例により差がある。発作の誘因としては精神的ストレスや疲労，運動，感染，外傷，手術などがあるほか女性では月経がもっとも多い[3]。これは月経前のエストロゲン低下に伴いIL-6が増加するためとされる[7]。自験例では発作の誘因として月経は関連がみられなかった。

皮疹は診断基準に含まれないが，FMFの半数程度でみられるとされておりそのうち丹毒様紅斑と表現される比較的境界明瞭な熱感を有する浮腫性紅斑がもっとも多い。そのほかの皮疹としては蕁麻疹，紅色丘疹，紫斑，粘膜潰瘍，結節性紅斑などがみられる[8]。自験例では手掌足底を含む全身の紅斑と紅斑消失後の膜様落屑が特異であった。生検を施行していないため膜様落屑の病態は不明であるが，蜂窩織炎の軽快期にみられる所見に類似するものと推測した。過去にFMFの小児例で手足の紅斑と落屑を認めたとの報告がある[9]。

FMFの責任遺伝子として*MEFV*遺伝子が同定されている。*MEFV*遺伝子はPyrinをコードしており，活性型のPyrinがインフラマソームを形成しIL-1βを産生する[10][11]。*MEFV*遺伝子は10個のexonにより構成されており，これまでに300種類以上の遺伝子変異が同定され，遺伝子変異のパターンにより臨床像が異なることが示唆されている。exon10にあるM694Iの変異ではほとんどの場合，典型的なFMFの臨床像を示し，非典型例に比べ，有意に漿膜炎(胸膜炎・腹膜炎)の頻度が高いとされている[2]。一方，本邦ではexon2にあるE148Qの変異がもっとも多くみられ，発作頻度も低く症状も軽度とされる。E148Q変異は健常人でもみられるため，この変異のみではFMFと確定診断することはできない[12]。FMFでは炎症を繰り返すことによりアミロイドーシスを合併することが予後に重大な影響をおよぼすが，それらの重症型ではexon10のM694V変異を認めることが多いとされ地中海沿岸地域の患者にみられる[11]。自験例ではE148Qに変異を認めた点は診断の一助と考えたが，臨床経過とコルヒチンが有効であったことをふまえて総合的に判断しFMF非典型例と診断した。

FMFでは妊娠可能年齢の女性患者も少なくないため，妊娠希望時あるいは妊娠時にコルヒチンの使用継続をするかどうかがしばしば問題となる。以前は妊娠中の使用が禁忌であったが，現在の添付文書では『家族性地中海熱に限り，妊婦または妊娠している可能性のある女性には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること』との記載となっている。発作による流産や早産のリスクもあることなどから，有益性が危険性を上回る場合に限り投与が可能である[13]。自験例ではそれらを説明したうえで，希望により妊娠発覚後から休薬したが，妊娠経過中に発熱はみられなかった。

FMFは早期の治療介入の有無により予後に影響およぼす可能性がある。そのため周期的な発熱と紅斑などの皮疹をみた場合には，FMFをはじめとする自己炎症性疾患を疑うことが重要であると考えた。

本論文の要旨は日皮学会第83回東京・東部支部合同学術大会において報告した。

文　献

1) 坪内博仁，村井幸一：familial Mediterrranean fever(FMF)，玉置邦彦編：最新皮膚科学大系，特別巻2，中山書店，2004，120-121.
2) Migita K, Uehara R, Nakamura Y et al: Familial Mediterranean Fever in Japan. *Medicine*, 2012; 91: 337-343.
3) 藤本徳毅：自己炎症性疾患 家族性地中海熱を中心に．皮膚臨床，2023；65：189-196.
4) Livneh A, Langevitz P, Zemer D et al: Criteria for the diagnosis of familial mediterranean fever. *Arthritis Rheum*, 1997; 40: 1879-1885.
5) “自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準，重症度分類，診療ガイドライン確立に関する研究”，厚生労働科学研究成果データベース．https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/24107,（参照2024-7-8）.
6) Migita K, Agematsu K, Yazako M et al: Familial Mediterranean fever: genotype-phenotype correlations in Japanese patients. *Medicine*, 2014; 93: 158-164.
7) Soora R, Nicandri K: Familial Mediterranean Fever: An Unusual Case Presentation. *J Pediatr Adolesc Gynecol,* 2015; 28: 193-195.
8) 阪野　恵，永瀬浩太郎，吉岡万智子，井上卓也，成澤　寛：結節性紅斑を伴った家族性地中海熱の1例．西日皮膚，2018；80：200-204.
9) Majeed HA, Quabazard Z, Hijazi Z, Farwana S, Harshani F: The cutaneous manifestations in children with familial Mediterranean fever(recurrent hereditary polyserositis). A six-year study. *Q J Med*, 1990; 75: 607-616.
10) Shohat M, Halpern JG: Familial Mediterranean fever--a review. *Genet Med*, 2011; 13: 487-498.
11) 岸田　大，矢崎正英，中村昭則：家族性地中海熱の診断と治療．信州医誌，2019；67：229-240.
12) Kishida D, Nakamura A, Yazaki M, Tsuchiya-Suzuki A, Matsuda M, Ikeda S: Genotype-phenotype correlation in Japanese patients with familial Mediterranean fever: differences in genotype and clinical features between Japanese and Mediterranean populations. *Arthritis Res Ther*, 2014; 16: 439.
13) 岸田　大，矢崎正英，中村昭則：家族性地中海熱と月経．日免疫不全自己炎症会誌，2022；1：42-48.