

## 小児周期性発熱患者の *MEFV* 遺伝子解析とコルヒチンの有効性

赤松 信子      鈴木 慎二      柏木 保代  
河島 尚志

東京医科大学病院小児科学分野

【要旨】 自己炎症性疾患とは、感染や自己免疫に起因せず、発熱などの炎症が反復または持続する症候群である。“周期性発熱症候群”は本症候群に含まれ、家族性地中海熱 (Familial Mediterranean Fever : FMF) がその代表的疾患である。FMF は常染色体劣性遺伝形式をとり、*MEFV* 遺伝子の異常を伴い、反復する発熱や腹痛・胸痛・関節痛等の臨床症状を示すのが特徴とされ、遺伝子解析が診断や病態把握に有用であるとされる。今回、小児周期性発熱患者 26 例において *MEFV* 遺伝子解析とコルヒチン有効性を検討し、6 家系 8 人が FMF と診断された。これまでの報告では遺伝子解析と治療薬であるコルヒチン効果を検討した報告はほとんどない。今回の研究でも、有意な遺伝子変異が検出されずともコルヒチンが著効する例や、遺伝子変異を認めているが他疾患である例が存在していた。これらのことを考慮すると、FMF においては未知の遺伝子変異やエピジェネティクス機構の異常などを持つ可能性が推測された。

### はじめに

感染や自己免疫に起因せず、発熱などの炎症が反復または持続する疾患群は自己炎症性疾患と呼ばれ、このなかに周期性発熱症候群が含まれる。これらの疾患群の中で遺伝性のもは、hereditary periodic fever syndromes (HPSs) と言われ、家族性地中海熱 (Familial Mediterranean Fever : FMF) の他、高 IgD 症候群、Tumor necrosis factor (TNF) receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)、クリオピリン関連周期性発熱症候群 cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) などがある<sup>1)</sup>。その代表である FMF は本邦において決して稀な疾患ではないことが確認され、報告が相次いできている<sup>2)3)4)</sup>。1997 年、詳細な遺伝子解析により FMF の責任遺伝子 *MEFV* が同定された<sup>5)</sup>。*MEFV* 遺伝子は 16 番染色体に存在し、IL-1 $\beta$  産生や NF- $\kappa$ B の活性化を制御

する pyrin 蛋白をコードする。この機能が損なわれることにより、炎症性サイトカインの産生が増強され、制御不能となり炎症が惹起されると考えられている。

今回、当院小児科において、周期性発熱患者の経過から家族性地中海熱 (Familial Mediterranean Fever : FMF) が疑われ、遺伝子検査と臨床像から 8 家系 (典型例 6 家系、非典型例 2 家系) が FMF と診断された。小児期発症の FMF の臨床像についての報告は少なく、特に初期の臨床像は不明な点が多い。今回、遺伝子検査や FMF に著効する薬剤であるコルヒチンの効果の診断的有用性を中心に検討を行った。

### 方 法

FMF の臨床症状である周期性発熱、随伴症状として腹痛、胸痛、関節痛などの漿膜炎や滑膜炎を示す患者に遺伝子検査を行った。発症年齢が 0 歳から

平成 26 年 12 月 19 日受付、平成 27 年 3 月 10 日受理

キーワード：周期性発熱症候群、家族性地中海熱、腹痛、コルヒチン、*MEFV*

(別冊請求先：〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学病院小児科 赤松 信子)

TEL : 03-3342-6111 (内線 : 5803) FAX : 03-3344-0643 E-mail : maz\_18@tokyo-med.ac.jp

Table 1 Primer sequence

	Forward (5' to 3')	Reverse (5' to 3')
Exon 1	TTGCCCATCTGTCTGTGGTC	CAGCACTCAGCACTGGATGA
Exon 2	AACTTTAATATCCAAGGGGATTC	TTCTCTGCAGCCGATATAAAGTA
Exon 2 sequence-1	TGAATCTTGGGCCCTAAACGTGGGA	—
Exon 2 sequence-2	GATGCGACCTAGAAGCCTTG	—
Exon 3	GAACTCGCACATCTCAGGC	AAGGCCCAGTGTGTCCAAGTGC
Exon 5	TATCGCCTCTGCTCTGGAATC	CACTGTGGGTACCAAGACCAAG
Exon 10	GAGGTGGAGGTTGGAGACAA	AGAGCAGCTGGCGAATGTAT

22歳の男児14例、女児12例の計26例を対象とした。MEFV遺伝子は過去のYoshidaらの方法によりprimerを作製し（Table 1）、direct sequence法にて解析した<sup>4)</sup>。家族性地中海熱診療ガイドライン<sup>6)</sup>に記載されている exon1、2、3、5、10 を解析対象とした。具体的な方法は以下の通りである。

EDTA採血管に5mlの血液を採取し、Ficoll-Paque PLUS (Qiagen, Japan) を用いて末梢血単核球を分離した。QIAamp<sup>®</sup> DNA Blood Mini kit (Qiagen, Japan) で単核球からゲノムDNAを得て、これを鋳型としてMEFV遺伝子をPCRにて増幅した。

exon 3, 5, 10 については、FastStart High Fidelity PCR System (Roche Diagnostics 株式会社, Japan) を用いてPCR反応を行った。反応液組成は、ゲノムDNA 5~250 ng、ファストスタートハイファイ反応バッファー 5.0 µl、25 mM MgCl<sub>2</sub> ストック溶液 2.5 µl、ファストスタートハイファイ酵素ブレンド 0.5 µl、dimethyl sulfoxide 2.5 µl、forward と reverse のプライマー (Table 1) 0.5 µl にPCR グレード水を加えて総量を50 µlとした。

このPCR反応にはMyCycler<sup>™</sup> (BioRad, USA) を使用した。条件は、まず95°C 2分で開始。1サイクルを95°C 30秒、58°C 30秒、72°C 60秒として、これを35サイクル行い、72°C 7分で反応を終了させた。

Exon 1、2 は増幅効率が悪いいため、TaKaRa LA Taq<sup>®</sup> with GC Buffer (タカラバイオ株式会社) を使用説明書に準じて反応液を調整した。反応条件は、95°C 5分から開始。1サイクルを94°C 30秒、60°C 30秒、72°C 2分として、これを40サイクル行い、72°C 7分で反応を終了させた。機種はVeriti<sup>®</sup> (Life Technologies, USA) を使用した。

上記で得られた各々のPCR産物をWizard<sup>®</sup> SV

Table 2 家族性地中海熱 (FMF) の診断基準 (「家族性地中海熱の病態解明と治療指針の確立」研究班による家族性地中海熱診療ガイドライン 2011) (暫定版)<sup>6)</sup>

<必須項目>

12時間から3日間続く38°C以上の発熱を3回以上繰り返す

<補助項目>

1. 発熱時の随伴症状として (下記 a~f のいずれかを伴う)
  - 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 (股関節炎、膝関節炎、足関節炎)
  - d. 心膜炎
  - e. 精巣漿膜炎
  - f. 髄膜炎による頭痛
2. 発熱時にCRPや血清アミロイドA (SAA) など炎症検査所見の著明な上昇を認めるが、発作間欠期にはこれらは消失する。
3. コルヒチンの予防内服によって発作が消失する

\*必須項目と補助項目のいずれかを1項目以上認める場合に診断。

但し、感染症、自己免疫疾患、腫瘍などの発熱の原因となる疾患を除外する。

備考: 必須項目、あるいは補助項目のどれか一項目以上有する症例は疑い症例とする

Gel and PCR Clean-Up System (Promega, USA) で精製した。その後、BigDye<sup>®</sup> Terminator v1.1 Cycle Sequencing Kit (Life Technologies, USA) と Veriti<sup>®</sup> を用いてPCRをかけ、BigDye XTerminator<sup>®</sup> Purification Kit (Life Technologies, USA) による精製を行った。これらは全て使用説明書に準じて行った。

得られたサンプルをHi-Di<sup>™</sup> Formamide と等量混合し、95°Cで2分間反応後、氷冷した。調整された検体について、ABI PRISM<sup>®</sup> 310 Genetic Analyzer (Life Technologies, USA) を用いてその塩基配列を

決定した。

なお、自己炎症性疾患に関する遺伝子検査は、東京医科医学倫理委員会承認のもとで行われた (No. 2744)。FMF の診断は厚生労働省の研究班より提言されている「家族性地中海熱診療ガイドライン」の診断基準及び非典型的症状を呈する症例のフローチャートから行った (Table 2)<sup>6)</sup>。非典型例の定義として、発熱期間が 12~72 時間ではないもの、必ずしも 38°C 以上の発熱を認めないもの、腹部発作が不完全であるもの、漿膜炎の発作時間が短いあるいは長い、関節炎が非典型部位に発症するものいずれかを満たすものとした<sup>2)</sup>。

### 結 果

解析した 26 例のうち、臨床症状から FMF の診断基準を満たした典型例は 6 家系 8 人で、その臨床症状と遺伝子解析結果および検査結果について Table 3、4 に示した。これらのうち、exon 10 の M694I 変異を有していた例は 2 家系 3 例であった。他の 10 例 (10 家系) は exon 2 の変異を伴っていた。典型的 FMF の診断基準を満たさない 4 例のうち、遺伝子検査にて診断が確定した家系はなく、コルヒチン効果などから非典型 FMF の診断に至ったのは 2 例、そのうち 1 例は FMF の原因遺伝子変異としてガイドラインに記載のない G234R 変異であった。これは、FMF の原因となる新規の *MEFV* 遺伝子変異の可能性がある。しかし、1 症例のみに認められているだけであることを考慮すると、今後の更なる症例の蓄積が必要であると考えられる。臨床像は 1 歳の

症例を除いて、いずれも周期性発熱、随伴する腹痛発作を認めていた。随伴症状として胸痛を認めた例は 2 例、関節痛を認めた例は 1 例であった。

治療薬であるコルヒチンを投与された例は 8 例、うち診断的治療を行った例は 3 例であった。この 3 例の中には、exon 2 の変異を認めたものの、コルヒチンが無効であったことから重急性壊死性リンパ節炎と診断された例もあった。また、他の診断法を併用することで、自己免疫性リンパ増殖症候群 Auto-immune lymphoproliferative syndrome (ALPS) と診断された例もあった。このことからコルヒチンによる治療の成否や他の診断法も併用することが、FMF 原因遺伝子検査偽陽性の判定に有用と考えられた。遺伝子変異では exon 10 の領域に変異を伴うもの (3 例) と伴わないもの (8 例) に分けてその臨床像を検討し過去の報告<sup>2)</sup>と比較した (Table 5)。胸痛や関節痛を伴った例は exon 10 領域に変異を認めた。

発作時の検査結果 (Table 4) では、炎症所見は上昇するものの、各種培養は陰性であった。発作消失とともに血清アミロイド A を含め炎症所見は改善するものがほとんどであった。

*MEFV* 遺伝子に変異を認めなかった群では、クリオピリン関連周期性発熱症候群 cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) が 2 例、pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne (PAPA) syndrome が 1 例、Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA) syndrome が 2 例、副鼻腔炎 1 例、クローン病 1 例などの診断に至ったが、他の症例は診断不明であった (Table 6)。

Table 3 Comparison of clinical symptoms of typical FMF and 12 cases with mutations of *MEFV*

Case	1	2 (case1 sister)	3	4	5 (case4 mother)	6	7	8	9	10	11	12
Age/Sex	9/M	13/F	13/M	13/F	unknown/ F	8/F	5/M	17/M	25/M	37/F	22/M	1/F
Age at onset	8	11	5	4.5	unknown	8	3	2	15	16	young age	1
Fever	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Abdominal pain	○	○	×	○	○	○	○	○	○	○	○	unknown
Chest pain	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	unknown
Arthritis	×	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	unknown
Peritonitis	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○
Amyloidosis	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×

**Table 4** Laboratory data, colchicine effect and final diagnosis

Case	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
		Case 1 sister			Case 4 mother							
CRP (mg/dl)	3.3	0.9	2.2	4.9	n.d.	7.8	9.3	0.5	10.4	0.4	4.6	0.22
SAA (mg/ml)	668	16.1	n.d.	205	n.d.	548	2,290	207	779	24.8	488	<2.5
Mutation of <i>MEFV</i>	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
L110P	—	—	○	○	—	○	—	—	—	—	—	○
E148Q	○	○	○	○	—	○	○	○	○ homo	○	—	○
G234R	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	○	—
M694I	—	—	○	○	○	—	—	—	—	—	—	—
Effectiveness of colchicine	effective	unused	effective	effective	effective	unused	effective	unused	no effect	effective	effective	unused
Colchicine (mg/day)	1	—	1.5	1	1	—	0.25	—	1	1	0.25	—
Final diagnosis	FMF	FMF	FMF	FMF	FMF	FMF	FMF	FMF	SNL	atypical FMF	atypical FMF	ALPS
									Epilepsy			

n.d.: not done, ALPS: Autoimmune lymphoproliferative syndrome, SNL: Sub-acute necrotic lymphadenitis, atypical FMF: fever ( $\geq 3$  days)

**Table 5** Comparison of clinical symptoms between with or without mutation in exon 10 (this study and reference<sup>2)</sup>)

Clinical symptoms	This study n=11 (%)	Total n=126 (%)	Mutation in exon 10		No mutation in exon 10	
			n=67 (%)	【this study: n=3】	n=59 (%)	【this study: n=8】
Abdominal pain	9 (81.8)	79 (62.7)	50 (74.6)	【2 (66.6)】	29 (49.2)	【7 (87.5)】
Chest pain	2 (18)	48 (38.1)	40 (59.7)	【1 (33)】	8 (13.6)	【1 (12.5)】
Arthritis	1 (9)	41 (32.5)	15 (22.4)	【1 (33)】	26 (44.1)	【0】
Myalgia	0	15 (11.9)	7 (10.4)	【0】	8 (13.6)	【0】
Amyloidosis	0	5 (4.0)	3 (4.5)	【0】	2 (3.4)	【0】
Age at onset (mean $\pm$ SD)	8.0 $\pm$ 5.05	19.1 $\pm$ 15.1	17.9 $\pm$ 11.6	【4.75 $\pm$ 0.35】	20.6 $\pm$ 18.3	【9 $\pm$ 5.42】
Sex (M/F)	6/5	53/73	34/33	【1/2】	19/40	【5/3】
Family history	6 (54.5)	32 (25.4)	24 (35.8)	【3 (100)】	8 (13.6)	【3 (37.5)】

## 考 察

家族性地中海熱は周期性発熱と無菌性漿膜炎を特徴とする遺伝性炎症性疾患である。全世界で10万人以上の患者が存在し、遺伝性周期性発熱の中では患者数が最も多い。本邦では2009年現在で300例以上の報告がある。常染色体劣性遺伝形式をとり、16番染色体に存在する *MEFV* 遺伝子の変異と関連し発症するといわれている<sup>7)</sup>。近年遺伝子解析が進み、症状と遺伝子型の関係の解明が進められている。

現在、典型的 FMF 症状を示すものは典型例、FMF 類似症状を示すものは非典型例と分類されている<sup>2)</sup>。非典型例の遺伝子変異は多様であるため診断には臨床像がもっとも重要となる<sup>8)9)</sup>。コルヒチン無効という臨床像から診断が見直された例もあり、コルヒチンの診断的投与は *MEFV* 遺伝子検査偽陽性を判定する一助となりうる。

*MEFV* 遺伝子は IL-1 $\beta$  産生や NF- $\kappa$ B 活性化を制御する pyrin 蛋白をコードしている。pyrin は顆粒球、好酸球、活性化単球、漿膜・滑膜の線維芽細胞に発

Table 6 Final diagnosis

	<i>MEFV</i> mutation	No <i>MEFV</i> mutation	
Typical FMF****	6 cases E148Q heterozygosity : 3 cases L110P/E148Q/M694I : 2 cases L110P/E148Q : 1 cases	0 cases	
Other	SNL : 1 case (E148Q homozygosity) ALPS : 1 case (L110P/E148Q)	CAPS*	2 cases
		PAPA**	1 cases
		Crohn's disease	1 cases
		PFAPA***	2 cases
		Unknown cause	4 cases

\*CAPS : cryopyrin-associated periodic syndrome

\*\*PAPA : pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne,

\*\*\*PFAPA : Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis

\*\*\*\*FMF : Familial Mediterranean Fever

現しており、正常では PyD を介して NLRP3 と ASC との相互作用を阻害することで、IL-1 $\beta$  産生や NF- $\kappa$ B の活性化を制御し、炎症を抑制している。

通常、IL-1 $\beta$  は前駆蛋白である proIL-1 $\beta$  が inflammasome と呼ばれる蛋白複合体によって分解され活性を示す。inflammasome は Caspase-1、NLRP、ASC から構成されている。pyrin は ASC と競合することによって inflammasome 活性を抑制している。このため、*MEFV* 遺伝子変異により pyrin の機能が障害されると、inflammasome 活性を抑制できずに発熱や漿膜炎などの症状をきたすと考えられている<sup>10)</sup>。

2009 年度、本邦の FMF 症例の臨床像を明らかにする目的で FMF 全国調査が行われた<sup>2)</sup>。これによると、発症年齢は 18.2 $\pm$ 14.3 歳と海外症例と比較し高く、発症から診断まで平均で 8.8 年を要していたとされている。主症状の頻度は発熱、腹痛（腹膜炎症状）が多く、胸痛（胸膜炎症状）、関節炎（滑膜炎）、皮疹は少なかった。治療に関しては 91.8% の症例にコルヒチンが投与されており、奏効率は 92% であった。当院での結果と比較すると（Table 4）、発症年齢が 8.0 $\pm$ 5.05 年と他の報告よりも低かった。これは小児科初診例が中心であるためと考えられる。症状はほぼ全例に発熱、腹痛を認めている。腹痛の頻度は全国調査と差が出ているが、過去の報告と同様に小児例では発熱のみであることが多いとされ<sup>11)</sup>。遺伝子検査（Table 4）では当院では exon10 の変異は 25% であった。複合ヘテロ接合体である E148Q/L110P 変異は 33%、E148Q 変異ヘテロ接合体は 42% だった。全国調査とほぼ同様の結

果となっている。診断基準を満たす FMF 症例でもホモ接合体の *MEFV* 遺伝子変異を有する症例は認めず、非典型例でも 1 例のみであった。

FMF では Phenotype（臨床症状）と genotype に関連があるとされている。過去の phenotype と genotype の関連についての報告では、exon 10 変異では漿膜炎の頻度が有意に多く、重症度も高かった。一方で exon 10 以外の変異例は漿膜炎の頻度が低い、関節炎の頻度が高い<sup>2)</sup>、など phenotype と genotype に関連があるとされている。当科での結果について、exon 10 の変異の有無で比較検討したところ、exon10 の変異を有し確定診断がされている家系でも症状は軽度であり、コルヒチン内服治療を行っていない家系も存在することから、我々の今回の調査とは一致しなかった。同じ遺伝子変異を有しているにも関わらず、phenotype が大きく異なることから、遺伝子発現以降の調節機構が発症に関与している可能性が示唆された。Table 7、8 に今回の結果と諸外国の比較を示した。本邦症例は海外例に比べ遺伝子変異型の分布が異なり、そのために腹膜炎、アミロイドーシスの頻度が諸外国と比べ低いことが推測された<sup>2)9)</sup>。

E148Q のホモ接合体は一般に 55% は発症しないとされ、さらに発症した患者もアミロイドーシスを合併しないとされている<sup>12)</sup>。このため、E148Q の遺伝子検査結果は診断を確定するものではなく、補助的に扱う必要があるとされる。本研究においても同変異を持つ症例ではその臨床症状やコルヒチンの有効性を持って最終診断とされていた。一方で、

Table 7 Comparison of clinical symptoms between present study and reference<sup>2)</sup>

Clinical symptoms (%)	This study	Japan	Turks	Israeli	Arabs
Patients	11	134	2,838	470	175
Fever (%)	100	95.5	100	100	100
Abdominal pain (%)	81.8	62.7	95	95	94
Chest pain (%)	9	35.8	43	43	32
Arthritis (%)	9	31.3	75	75	33
Eruption (%)	0	7.5	4	4	3
Amyloidosis (%)	0	3.7	27	27	3

Table 8 Comparison of mutation of MEFV between present study and reference<sup>2)</sup>

	Mediterranean region	Greece	Japan	This study
Exon 10	16,756 allele	127 cases	105 cases	11cases
V726A	13.90%	12.20%	0%	0%
M694V	39.60%	38.10%	0%	0%
M694I	2.90%	0%	67.70%	27%
M680I	11.40%	19.70%	1.00%	0%
Exon 2	16,756 allele	127 cases	105 cases	11 cases
E148Q	3.40%	10.90%	65%	81.80%
L110P	0%	0%	37.20%	27%
E230K	0%	6.10%	0%	0%

M694Vは早期に発症し、関節炎を合併するなど重症であることが多い<sup>13)14)</sup>とされる。その診断的意義は大きいと考えられるが、本調査ではM694Vの変異例は認めなかった。M694Iでは症状が合えば単独で確定診断可能である。L110P、E148Qのアミノ酸置換は両方あれば診断が確定するが、片方だけの場合は疑い例とされる<sup>2)6)</sup>。さらに、関節炎にアミロイドーシスを合併する患者、原因不明の反復する発熱を認める患者はE148Q変異の頻度が有意に高くなっていること<sup>15)</sup>、V726A/E148Qのホモ接合体を有すれば、V726A単独のホモ接合体を有するより、アミロイドーシスを合併しやすい<sup>16)</sup>、などの所見から、E148Qは非特異的に炎症を増強しうる polymorphism ではないかとも考えられている<sup>17)</sup>。E148Q変異は健常人でも23%で陽性となることから<sup>18)</sup>、他の要因が重なって発症すると考えられる。このため、exon 2のみの変異陽性例では慎重な判断が必要である。また、Hentgenらは6歳以下で発熱の主訴で発見され、MEFV遺伝子にヘテロ接合体変異があった患者を思春期まで追跡し、18例中5例は症状が消失し、これらをFMF-like diseaseとして

いる<sup>19)</sup>など、小児期発症例では診断には慎重な対応が必要である。

全国調査では非典型例においてexon 3の変異例が多かったと報告されている。当院ではexon 2の変異が多く、典型例においてもexon 2の変異が多かった。

また、L110P/E148QのMEFV変異を有しながらも最終的にALPSと診断された症例では、発熱のエピソードが多くALPSの臨床像を修飾させている可能性も推察される。一方、今回の調査で異同が問題となるPFAPA<sup>20)</sup>においてはMEFV遺伝子に変異は見つからなかった。しかし、調査した症例数が少なく、今後の課題である。

FMFの治療では、コルヒチンが第一選択薬とされている。90~95%の患者に奏功し、発作とアミロイドーシスの予防に有効とされている。アミロイド腎症は一度発症すると予後不良となるため、診断がつき次第、コルヒチンの投与を開始することが推奨されている<sup>21)</sup>。治療では、Migitaらの文献によると、本邦では92%の症例にコルヒチンが投与され、その有効率は91.8%だった。当院では70% (7人)

に使用し、有効率 100% となっている<sup>2)</sup>。海外ではアミロイドーシスの所見を認めるが、本邦ではほとんどなく、当院では 0 件であった。コルヒチン作用機序として細胞内の微小管に作用し、顆粒球の細胞内浸潤やメディエーターの放出を抑制している可能性が考えられている<sup>22)</sup>。本邦 FMF 症例の重症度は海外症例に比べて低いと考えられるが治療介入が遅れるとアミロイドーシスなどの生命予後に関わる合併症が発生する可能性があり、特に小児では成長のためにも早期診断、早期治療介入が望まれる<sup>23)</sup>。

### 結 語

周期性発熱小児例では感染症、自己免疫疾患、腫瘍などの鑑別は必要であるが、*MEFV* 遺伝子解析は遺伝性周期性発熱症のスクリーニングに有効と考えられる。特に、FMF の典型的な症状をもつ患児においては、*MEFV* 遺伝子変異を 90% 以上に認めるため有用であった。さらに、コルヒチンの有効性を加えることで診断率を向上できた。よって、遺伝子解析とコルヒチンの有効性は病態を把握、予測するうえで重要な診断の一助となる。また、FMF の genotype と phenotype には一定の関連性を認めたが必ずしも一致せず、発症機序や臨床像の修飾にはエピジェネティクスなどの要因が関与しているものと考えられた。今後、次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子発現解析やエピジェネティクス機構の解明などによるさらなる検討が期待される。

### 謝 辞

*MEFV* 遺伝子の exon 2 ならびに CAPS、PAPA の遺伝子検索のご指導・ご協力をいただいた京都大学発達小児科西小森隆太先生に深謝いたします。

### 文 献

- 1) Marwan Shinawi, Fernando Scaglia : Hereditary Periodic Fever Syndromes emedicine. 2010 <http://emedicine.medscape.com/article/952254-overview>
- 2) 右田清志、上松一永 : 家族性地中海熱の臨床。日本臨床免疫学会誌 **34** : 355-360, 2011
- 3) 篠崎康治、南雲治夫、池上みのり、山崎崇志、小林法元、上松一永、安井耕三、内藤 肇、長沼邦明、中沢孝之、山崎敏生、小宮山淳 : 家族性地中海熱の 4 家系。小児科臨床 **56** : 325-329, 2003
- 4) 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

- 5) International FMF Consortium : Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. Cell Press **90** : 797-807, 1997
- 6) 厚生労働省科学研究費補助金、難治性疾患克服研究事業 : 「家族性地中海熱の病態解析と治療指針の確立」研究班 : 家族性地中海熱診療ガイドライン 2011 1-6, 2011
- 7) 斎藤 潤、西小森隆太、神戸直智 : 家族性地中海熱 : *MEFV* 遺伝子異常と治療法の実際。日本臨床免疫学会誌 **30** (2) : 78-85, 2007
- 8) Ryan JG, Masters SL, Booty MG, Habal N, Alexander JD, Barham BK, Remmers EF, Barron KS, Kastner DL, Aksentjevich I : Clinical features and functional significance of the P369S/R408Q variant in pyrin, the familial Mediterranean fever protein. Ann Rheum Dis **69** : 1383-1388, 2010
- 9) Ben-Chetrit E, Peleg H, Aamar S, Heyman SN : The spectrum of *MEFV* clinical presentations—is it familial Mediterranean fever only? Rheumatology **48** : 1455-1459, Oxford, 2009
- 10) 杉山梨乃、竹中裕史、増本純也 : 家族性地中海熱の分子病態。リウマチ科 **45** : 96-101, 2011
- 11) Padeh S, Livneh A, Pras E, Shinar Y, Lidar M, Feld O, Berkun Y : Familial Mediterranean fever in children presenting with attacks of fever alone. J Rheumatol **37** : 865-869, 2010
- 12) Touitou I : The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. Eur J Hum Genet **9** : 473-483, 2001
- 13) 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, Turkish FMF Study Group : Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey : results of a nationwide multicenter study. Medicine **84** : 1-11, 2005
- 14) Jarjour RA, Dodaki R : Arthritis patterns in familial Mediterranean fever patients and association with M694V mutation. Mol Biol Rep **38** : 2033-2036, 2011
- 15) Booth DR, Lachmann HJ, Gillmore JD, Booth SE, Hawkins PN : Prevalence and significance of the familial Mediterranean fever gene mutation encoding pyrin Q148. QJM **94** : 527-531, 2001
- 16) Gershoni-Baruch R, Shinawi M, Leah K, Badarnah K, Brik R : Familial Mediterranean fever : prevalence, penetrance and genetic drift. Eur J Hum Genet **9** : 634-637, 2001
- 17) Gershoni-Baruch R, Brik R, Zacks N, Shinawi M, Lidar M, Livneh A : The contribution of genotypes at the *MEFV* and *SAA1* loci to amyloidosis and

- disease severity in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* **48** : 1149-1155, 2003
- 18) 上松一永、角田裕幸、高本雅哉：家族性地中海熱：わが国と欧米の差異。炎症と免疫 **19** : 512-516, 2011
- 19) Hentgen V, Grateau G, Stankovic-Stojanovic K, Amselem S, Jéru I : Familial Mediterranean fever in heterozygotes : are we able to accurately diagnose the disease in very young children ? *Arthritis Rheum* **65** : 1654-1662, 2013
- 20) Tasher D, Stein M, Dalal I, Somekh E : Colchicine prophylaxis for frequent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis episodes. *Acta Paediatr* **97** : 1090-1092, 2008
- 21) Ozturk MA, Kanbay M, Kasapoglu B, Onat AM, Guz G, Furst DE, Ben-Chetrit E : Therapeutic approach to familial Mediterranean fever : a review update. *Clin Exp Rheumatol* **29** : 77-86, 2011
- 22) Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine : 1998 update. *Seminars in Arthritis and Rheum* **28**(1) : 48-59, 1998
- 23) Ozçakar ZB, Kadioğlu G, Siklar Z, Kavaz A, Nur Aksanal F, Berberoğlu M, Ekim M, Ocal G, Yalçinkaya F : The effect of colchicine on physical growth in children with familial mediterranean fever. *Eur J Pediatr* **169** : 825-828, 2010

## Genomic analysis of *MEFV* and responsiveness of patients with periodic fever syndrome to colchicine : A single center analysis

Nobuko AKAMATSU, Shinji SUZUKI, Yasuyo KASHIWAGI, Hisashi KAWASHIMA

Department of Pediatrics, Tokyo Medical University

### Abstract

Autoinflammatory diseases are characterized by periodic fever or inflammation without the presence of infection or autoimmunity. Periodic fever syndrome and Familial Mediterranean Fever (FMF), the latter of which is relatively common, are considered autoinflammatory diseases. Familial Mediterranean Fever, which is characterized by recurrent fever, abdominal and chest pain and arthritis, is a hereditary disorder caused by mutation of the *MEFV* gene. Genomic identification of the mutated gene is important in diagnosing and determining the pathophysiology of this disease. In this study, genomic data from 26 children with periodic fever were analyzed and the responsiveness of these patients to colchicine investigated. Typical FMF was diagnosed in 8 children from 6 families, but no significant *MEFV* mutations were found in the remaining 20 patients. Interestingly, this latter group responded to colchicine treatment, whereas the *MEFV* mutation-positive group did not. These results suggest that other genomic candidates or abnormal epigenetic modifications are involved in the development of FMF.

---

〈Key words〉 : Periodic fever syndrome, Familial Mediterranean Fever, abdominal pain, colchicine, *MEFV*

---