

令和 2 年 6 月 11 日現在

機関番号：13601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K15892

研究課題名(和文) 家族性地中海熱における発作機序解明と新規治療法の開発～月経との関連を通して～

研究課題名(英文) Elucidation of the Mechanism of Attacks in Familial Mediterranean Fever through the association with menstruation

研究代表者

岸田 大(Kishida, Dai)

信州大学・学術研究院医学系(医学部附属病院)・助教

研究者番号：50467180

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：女性のFMF患者では、39.7%で月経が発作と関連していた。月経関連群の患者を月経と発作が関連しない群と比較したところ、発症年齢、診断年齢ともに月経関連群で有意に低かった。また、腹膜炎の頻度が月経関連群で有意に高かった。遺伝学的特徴としては、病的意義の高いexon10のM694I変異は、統計学的に有意差はみられなかったものの月経関連群で多い傾向を認めた。子宮内膜症の合併は93症例でその有無が確認できた。月経関連群では36.6%の患者で子宮内膜症の合併が見られ、関連なし群の7.7%に比べ有意に高い合併率であった。自施設で子宮内膜症の治療薬が投与された症例は、全例発作にも有効であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

女性FMF患者において月経は最大の発作誘発因子となることが示された。月経の度に熱が出る患者に遭遇した際、FMFを想起することの重要性が示されたと言える。子宮内膜症の合併率は高く、子宮内膜症そのものも炎症が関与しているとする研究もあり、両者の関連は興味深い。その他の発作誘発因子と異なり、月経は分かっているにもかかわらず回避することが難しいものではあるが、コルヒチン不応例、不耐例に対し、ホルモン療法が代替治療の一つになる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The clinical characteristics of the female patients whose attacks were triggered by menstruation (menstrual-related patients) was shown below. The age at onset and the age at diagnosis in these patients was significantly lower than that in non-menstrual-related patients. Moreover, the percentage of patients with peritonitis was significantly higher in menstrual-related patients. The frequency of attacks, the percentage of symptoms other than peritonitis, and the response to colchicine treatment were not significantly different between the two groups. The proportion of patients complicating endometriosis was significantly higher in the menstrual-related group. With regard to the genetic features, the frequency of p.M694I mutation was higher in menstrual-related patients, but this was not statistically significant.

研究分野：自己炎症性疾患

キーワード：家族性地中海熱 発熱発作 月経 誘発因子 コルヒチン

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

家族性地中海熱(FMF)は、繰り返す発熱に加え、腹膜炎、胸膜炎、関節炎などの多発漿膜炎を特徴とする代表的な遺伝性自己炎症性疾患である。MEFV 遺伝子の異常が発症に関与する。MEFV 遺伝子は 10 個の exon から成り、これまでに 300 種類以上の変異が報告されているが、主な変異は exon 2, 3, 5, 10 に存在し、本邦では exon 2 の E148Q、exon 10 の M694I をはじめとして主に 9 種類の変異 (E84K, L110P, E148Q, R202Q, G304R, P369S, R408Q, S503C, M694I) が同定されることが多い。

地中海沿岸の地域、民族で多く報告され、本邦では稀とされてきた疾患であるが、近年本邦でも遺伝子異常を持つ報告例が増加している。我々の施設を含めた複数の大規模コホートにより、本邦における患者の実態も徐々に明らかになってきた。そこでは遺伝子変異の種類に応じて患者の臨床像や重症度、治療効果に一定の傾向があることに加え、本邦と地中海地方とは検出される変異の種類が大きく異なることを見出された(Kishida D, Nakamura A, Yazaki M et al. Genotype-phenotype correlation in Japanese patients with familial Mediterranean fever: differences in genotype and clinical features between Japanese and Mediterranean populations. *Arthritis Research & Therapy* 2014, 16:439)。

患者を集積する中、月経が発作の誘因となる患者にしばしば遭遇するようになった。予備的な調査でも、月経が発熱発作と関連している患者が一定数存在することが分かった。加えて FMF と診断される前には月経困難症などと誤診されている患者も少なくなく、黄体ホルモン薬等による治療が行われていた患者も存在した。ただ興味深いことにそのような治療が FMF 発作の抑制に寄与していた例も散見された。患者自身は、月経のたびに高熱を繰り返していることに対し、『女性は皆こういうものだ』と思い我慢していたが、FMF の可能性に気づいた婦人科医から遺伝子検査を依頼されるといった事例も増えつつあった。本邦の FMF 患者は 1:1.5 でやや女性に多く、月経が発作の誘因となる患者の特徴を明らかにすることは非常に意義が高いと考えられた。

2. 研究の目的

月経が発作の誘因となる患者の特徴を明らかにすることが第一の目的である。女性 FMF 患者全体における割合、患者背景、臨床症状、遺伝学的特徴に加え、治療状況、コルヒチンの有効性、ホルモン治療の有効性について明らかにする。それらにより、『月経の度に熱が出る』として困っている患者の中で FMF と診断される患者が一定数存在すると考えられ、治療につながれば非常に有益である。患者の特徴ごとのコルヒチン有効性、あるいはホルモン療法の有効性を検討することにより、治療の層別化につなげ、患者ごとにより適切な治療を選択できるような道筋を作っていく。

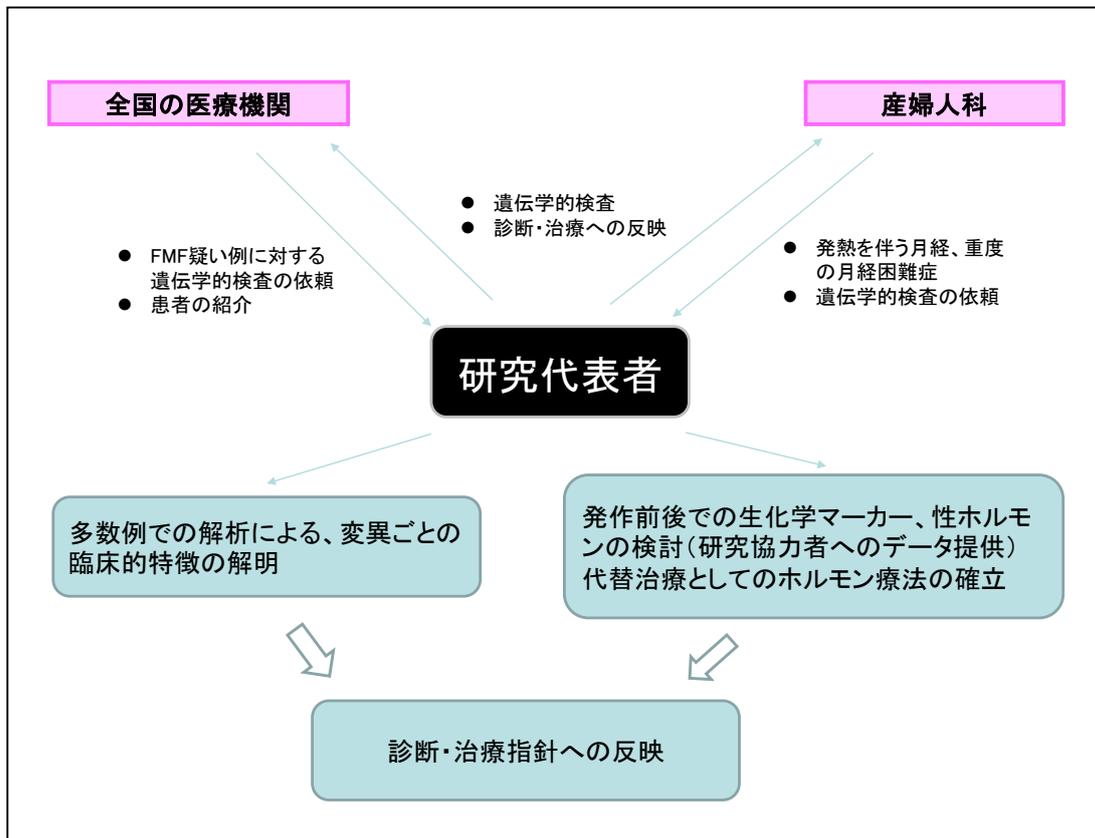
3. 研究の方法

FMF が疑われる患者の末梢血白血球よりゲノム DNA を抽出し、PCR 法で MEFV 遺伝子を増幅後、シークエンス法で変異の同定を行う。変異が確認された患者においては変異ごとの発症年齢、男女差、発作の頻度、発熱・腹痛など具体的な症状の頻度、発作の誘発因子、アミロイドーシスの有無などを調査するとともに、遺伝子診断後のコルヒチン使用状況、有効性、用量などについて追跡調査を行い、変異ごとの詳細な特徴を明らかにしていく。

月経が発作の誘因になる患者(月経関連群)を抽出し、月経と発作が関連しない患者群との比較検討を行う。月経周期と発作の時期的な関連、子宮内膜症・月経困難症の有無、ホルモン療法の治療歴とその効果などについて検討を行い、それぞれの特徴と遺伝子変異との関連を検討する。それと同時に、月経以外の発作誘発因子も合わせて抽出し、月経関連群との比較検討を行う。

月経困難症と FMF 発作の関連について検討するため、月経困難症として当院産婦人科通院中の患者の中から、月経に関連した発熱、漿膜炎症状をきたす患者を抽出し、FMF が疑われる患者に対しては遺伝子検査を行う。

FMF の臨床診断は、Tel-Hashomer criteria (Livneh A, Langevitz P, Zemer D et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1997 Oct;40(10):1879-85.) に基づき行う。



FMF 診断基準 (Tel-Hashomer criteria)

●Major criteria

- 1-4. 典型発作(3 回以上繰り返す、38°C以上、12-72 時間の発作)
1. 腹膜炎 (全般性) 2. 胸膜炎 (片側性) または心膜炎
 3. 単関節炎 (股、膝、足) 4. 発熱のみ (38°C以上)
5. 不完全な腹痛発作

●Minor criteria

- 1-2. 下記の部位に症状を認める不完全発作
1. 胸部 2. 関節
 3. 運動時の下肢痛
 4. コルヒチンに対する良好な反応

4. 研究成果

計 372 名の FMF 患者 (男性 143 名、女性 229 名) が集積された。遺伝子検査後の経過が分からない症例、最終的に FMF 以外の診断に至った患者は除外した。発症年齢の平均は 26.5 歳、診断年齢の平均は 36.8 歳だった。発熱発作の頻度は平均 12.5 回/年で、各症状の頻度は、発熱：94.9%、腹膜炎：62.4%、胸膜炎：41.4%、関節炎：43.0%、筋痛：22.0%、丹毒様紅斑：4.3% であった。治療としてコルヒチンは 81.2% で投与され、そのうち 92.4% で発作の消失あるいは頻度または程度の改善が得られた。

女性患者に限定して解析すると、月経が発作と関連している患者が 91 例 (39.7%) 認められた。当初予測していたよりも更に多くの患者で、発熱発作が月経と関連していた。月経関連群の患者を月経と発作が関連しない群 (関連なし群) と比較したところ、発症年齢、診断年齢ともに月経関連群で有意に低かった。また、腹膜炎の頻度が月経関連群で有意に高かった。腹膜炎以外の臨床症状では二群間の明らかな差は見られなかった。遺伝学的特徴を検討したところ、病的意義の高い exon10 の M694I 変異は月経関連群で多い傾向を認めたものの、統計学的に有意差はみられなかった。子宮内膜症の合併については 93 症例でその有無が確認できた。月経関連群では

36.6%の患者で子宮内膜症の合併が見られ、関連なし群の7.7%に比べ有意に高い合併率であった。

月経以外の発作誘発因子も合わせて検討した。男女合わせた全体では精神的ストレス、過労の割合が高く、不安、環境変化、過食、寒冷などが挙げられた。一方で女性患者に限定すると、月経が最多の発作誘発因子であった。

月経期の発熱を契機に当院産婦人科を受診し、FMFと診断された症例を抽出したところ8例が該当した。すべての症例にMEFV遺伝子変異がみられ、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、子宮内膜症治療薬であるジエノゲストが投与された4例は、全例ともコルヒチンと同等以上の発作抑制効果を示した。

以上より、女性FMF患者において月経は最大の発作誘発因子となることが示された。月経の度に熱が出る患者に遭遇した際、FMFを想起することの重要性が示されたと言える。子宮内膜症の合併率は高く、子宮内膜症そのものも炎症が関与しているとする研究もあり、両者の関連は興味深い。その他の発作誘発因子と異なり、月経は分かっているにもかかわらず回避することが難しいものではあるが、今回少数例の検討ではあるがホルモン療法の有効性が示された。コルヒチン不応例、不耐例に対し、ホルモン療法は代替治療の一つになる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Kishida D, Yazaki M, Nakamura A, Tsuchiya-Suzuki A, Shimojima Y, Sekijima Y.	4. 巻 30
2. 論文標題 Late-onset familial Mediterranean fever in Japan.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mod Rheumatol.	6. 最初と最後の頁 564-567
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/14397595.2019.1621440.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hosoi T, Ishii K, Tozaka N, Kishida D, Sekijima Y, Tamaoka A.	4. 巻 59
2. 論文標題 Familial Mediterranean Fever Is Important in the Differential Diagnosis of Recurrent Aseptic Meningitis in Japan.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Intern Med.	6. 最初と最後の頁 125-128
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2169/internalmedicine.3432-19	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Watanabe R, Sakuraba H, Hiraga H, Kishida D, Ota S, Hasui K, Kikuchi H, Akemoto Y, Tanaka N, Maeda T, Murai Y, Yoshida S, Tatsuta T, Sawaya M, Chinda D, Mikami T, Ishiguro Y, Fukuda S.	4. 巻 42
2. 論文標題 Diagnostic approach for patients with unidentified fever according to the classical criteria of fever of unknown origin in the field of autoimmune disorders.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Immunol Med	6. 最初と最後の頁 176-184
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/25785826.2019.1696631	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tanaka N, Sakuraba H, Hiraga H, Mayama K, Kikuchi H, Kishida D, Akemoto Y, Hasui K, Ota S, Watanabe R, Murai Y, Maeda T, Kamata K, Tatsuta T, Sawaya M, Chinda D, Mikami T, Yamagata K, Ishiguro Y, Tanaka M, Fukuda S.	4. 巻 42
2. 論文標題 Long-term maintenance of the mucosal healing induced by azacitidine therapy in a patient with intestinal Behçet's-like disease accompanied with myelodysplastic syndrome involving trisomy 8.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Immunol Med	6. 最初と最後の頁 134-141
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/25785826.2019.1687251.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishikawa H, Shindo A, Ii Y, Kishida D, Niwa A, Nishiguchi Y, Matsuura K, Kato N, Mizutani A, Tachibana K, Hirata Y, Matsuyama H, Ogawa-Ito A, Taniguchi A, Tomimoto H.	4. 巻 6
2. 論文標題 MEFV gene mutations in neuro-Behcet's disease and neuro-Sweet disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ann Clin Transl Neurol.	6. 最初と最後の頁 2595-2600
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acn3.50937	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ito M, Nobata H, Imai H, Yoshino M, Banno S, Ito Y, Ito H, Kishida D.	4. 巻 3
2. 論文標題 Familial Mediterranean fever type 2 with heterozygous mutations of E148Q and M694I in a Japanese patient with progressive systemic AA amyloidosis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mod Rheumatol Case Reports.	6. 最初と最後の頁 79-85
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/24725625.2018.1527000	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishikawa H, Shindo A, Ii Y, Sakano S, Asahi M, Matsuura K, Kishida D, Umino M, Maeda M, Tomimoto H.	4. 巻 6
2. 論文標題 Vertebral artery dissection associated with familial Mediterranean fever and Behcet's disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ann Clin Transl Neurol.	6. 最初と最後の頁 974-978
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acn3.773	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Makino T, Ohara Y, Kobayashi N, Kono Y, Nomizu A, Ichijo M, Mori Y, Matsui N, Kishida D, Toda T.	4. 巻 22
2. 論文標題 Atypical familial Mediterranean fever developed in a long-term hemodialysis patient.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hemodial Int.	6. 最初と最後の頁 E19-E22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hdi.12628.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sugie M, Ouchi T, Kishida D, Yasaki S.	4. 巻 6
2. 論文標題 Atypical type of familial Mediterranean fever: An underdiagnosed cause of chronic aseptic meningitis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurol Clin Neurosci.	6. 最初と最後の頁 191-193
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ncn3.12232.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kishida D, Yazaki M, Nakamura A, Nomura F, Kondo T, Uehara T, Ikusaka M, Ohya A, Watanabe N, Endo R, Kawaai S, Shimojima Y, Sekijima Y.	4. 巻 38
2. 論文標題 One novel and two uncommon MEFV mutations in Japanese patients with familial Mediterranean fever: a clinicogenetic study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Rheumatol Int.	6. 最初と最後の頁 105-110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00296-017-3886-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 岡 賢二, 樋口 正太郎, 岸田 大, 矢崎 正英, 中村 昭則, 内川 順子, 山田 靖, 小原 久典, 鹿島 大靖, 宮本 強, 塩沢 丹里	4. 巻 25
2. 論文標題 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	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本女性医学学会雑誌	6. 最初と最後の頁 34-38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishikawa H, Shindo A, Ii Y, Niwa A, Matsuura K, Kishida D, Tomimoto H.	4. 巻 -
2. 論文標題 Mediterranean fever gene mutations in patients with possible neuro-Sweet disease: a case series	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Neurol Neurosurg Psychiatry.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jnnp-2017-316667	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamaguchi F, Tajika M, Inoue D, Shikama Y, Kishida D, Nakamura A.	4. 巻 35
2. 論文標題 Recurrent pleural effusion is an important diagnostic clue to distinguish familial Mediterranean fever from Behcet's disease	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clin Exp Rheumatol.	6. 最初と最後の頁 135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 岸田大、中村昭則、矢崎正英、鈴木彩子、下島恭弘、関島良樹
2. 発表標題 本邦における家族性地中海熱患者の遺伝子変異
3. 学会等名 第1回 日本免疫不全・自己炎症学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岸田大、中村昭則、矢崎正英、鈴木彩子、下島恭弘、関島良樹
2. 発表標題 注意すべき家族性地中海熱の鑑別診断～他疾患の診断に至った症例を通して～
3. 学会等名 第2回 日本免疫不全・自己炎症学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岸田大、中村昭則、矢崎正英、鈴木彩子、上野賢一、下島恭弘、関島良樹
2. 発表標題 家族性地中海熱類似の症状で発症し、後に他疾患の診断に至った 症例の臨床的・遺伝学的検討
3. 学会等名 第62回 日本リウマチ学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Dai Kishida, Akinori Nakamura, Masahide Yazaki, Ayako Tsuchiya-Suzuki, Yasuhiro Shimojima, Yoshiki Sekijima
2. 発表標題 Clinical and genetic analysis of patients with symptoms mimicking familial Mediterranean fever
3. 学会等名 ACR/ARHP Annual Meeting 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岸田大、矢崎正英、中村昭則、鈴木彩子、上野賢一、下島恭弘、池田修一
2. 発表標題 中年期以降に発症した家族性地中海熱の臨床的特徴
3. 学会等名 第61回 日本リュマチ学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Dai Kishida, Masahide Yazaki, Akinori Nakamura, Ayako Tsuchiya-Suzuki, Yasuhiro Shimojima, Yoshiki Sekijima
2. 発表標題 Clinical characteristics of patients with late-onset familial Mediterranean fever in Japan
3. 学会等名 ACR/ARHP Annual Meeting 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

信州大学第三内科
<http://www.shinshu-u.ac.jp/faculty/medicine/chair/i-3nai/>
 信州大学第三内科
<http://www.shinshu-u.ac.jp/faculty/medicine/chair/i-3nai/>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----