

---

# 生体腎移植後の不明熱で発見された 家族性地中海熱の1例

今村専太郎、成田伸太郎、鶴田 大、秋濱 晋、齋藤 満、井上高光、土谷順彦、  
佐藤 滋\*、真壁 伸\*\*、伊藤 宏\*\*、西小森隆太\*\*\*、羽渕友則  
秋田大学大学院医学系研究科 腎泌尿器科学講座、  
秋田大学医学部附属病院 腎疾患先端医療センター\*、  
秋田大学大学院医学系研究科 循環器内科学講座\*\*、  
京都大学大学院医学研究科 発達小児科学\*\*\*

## Familial Mediterranean Fever in Patient with Fever of Unknown Origin After Living Donor Kidney Transplantation : a Case Report

Sentaro Imamura, Shintaro Narita, Hiroshi Tsuruta, Susumu Akihama,  
Mitsuru Saito, Takamitsu Inoue, Norihiko Tsuchiya, Shigeru Satoh\*,  
Shin Makabe\*\*, Hiroshi Ito\*\*, Ryuta Nishikomori\*\*\*, and Tomonori Habuchi  
Department of Urology, Akita University Graduate School of Medicine  
Center for Kidney Disease and Transplantation, Akita University Hospital\*  
Department of Cardiovascular Medicine,  
Akita University Graduate School of Medicine\*\*  
Department of Pediatrics, Kyoto University Graduate School of Medicine\*\*\*

### <諸言>

家族性地中海熱 (Familial Mediterranean fever : FMF) は周期性発熱、漿膜炎を主徴とする遺伝性自己炎症性疾患であり、アミロイドーシスを併発することから末期腎不全のリスクとなる疾患である<sup>1)</sup>。本邦では稀な疾患であるが、今回、我々は生体腎移植後の不明熱を契機にFMFと診断した1例を経験したので報告する。

### <症例>

患者：66歳、男性

主訴：発熱、息切れ、尿閉

既往歴：40歳 胆石症で手術、57歳 心筋炎疑いで入院

現病歴：2012年4月、原因不明の腎機能低下に対する生体腎移植希望で当科外来初診。同年9月に腎機能悪化 (Cre 8.3mg/dL) と、労作時の息切れを認め、当科緊急入院となり、同年10月に血

液透析を導入した。同年12月に妻をドナーとした夫婦間血液型不適合生体腎移植術を施行した。術後経過は良好で2013年1月退院時Cre 0.79mg/dLであった。腎移植後の2013年3月と6月に発熱で入院、38°C台の発熱が7～8日間継続したが抗生素投与で軽快した。血液生化学検査、培養検査、胸腹部CT検査、ビデオウロダイナミクスなど各種施行するも原因は不明であった。2013年6月血尿あり膀胱鏡施行したところ、膀胱前壁に粘膜の発赤と浮腫を認め生検施行。悪性所見は認めず、非特異的な炎症性病変と診断し、経過観察となつた。以降、腎機能の低下もなくCre 1.0～1.4mL/dLで推移していた。2014年5月に発熱と尿閉あり、他院で尿道カテーテル留置。治療と原因検索のため、当科再入院となつた。

入院時現症：体温37.3°C、血压99/61mmHg、軽い労作が可能な全身状態。

入院時検査所見：Hb 10.1g/dL、Cre 1.23mg/dL、CRP 4.80mg/dL。他に異常所見を認めなかつた。

画像検査：胸腹部CT検査で熱源となる異常はなし。

心エコー検査：Ⅲ度の三尖弁閉鎖不全を認めたが、左室駆出率69%と保たれていた。

入院後経過：抗生素投与で解熱し、全身状態も改善したため、尿道カテーテルを抜去し、自己導尿を開始した。翌日39.3°Cの発熱あり収縮期血压60mmHg台に低下した。呼吸状態も悪化したため、気管挿管の上、集中治療室で集学的治療を行つた。急性腎孟腎炎に伴う敗血症性ショックと診断したが、これまでの移植後頻回の不明熱の既往と、今回の感染を契機にした全身状態の急激な悪化から、判明していない基礎疾患の潜在が疑われた。妻にあらためて病歴、家族歴を聴取したところ、「移植前の40歳くらいから原因不明の発熱を頻回に繰り返していた」、「兄弟に同様の症状を持つ者がいる」、「甥は家族性地中海熱という遺伝性疾患の可能性があると言われたことがある」という情報を得た。家系図から兄、弟とその弟の子に同様の症状を認めていることが判明した（図1）。

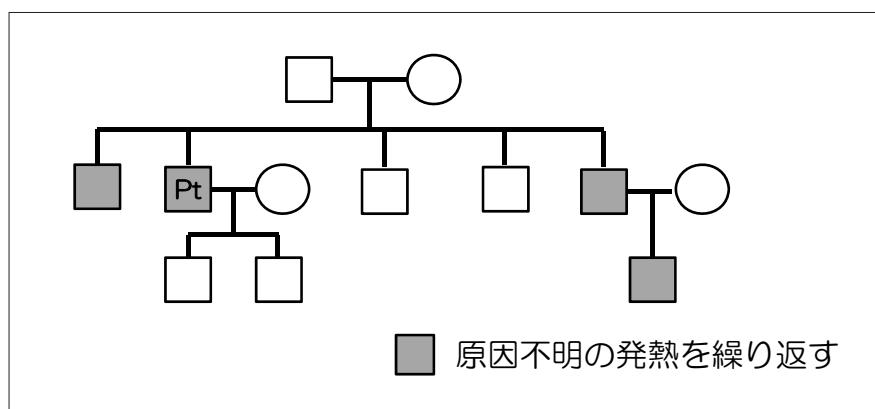


図1 患者と同症状を有する血縁者

この時点で遺伝性自己炎症性疾患を疑い、京都大学発達小児科学講座に自己炎症性疾患の遺伝子診断を依頼した。その後、人工呼吸器も離脱し、全身状態も改善したが、感染症から回復後も労作時の息切れが継続し、離床リハビリを継続することとなつた。その後4ヶ月他院でリハビリを続けて

いたが、再び38.7℃の発熱と労作時息切れの悪化が認められ、2014年9月当科に再入院となつた。抗生素投与で経過観察していたが、入院8日目に胸部X線で著明な心拡大を認め、心不全と診断。循環器内科に転科し、心カテーテル検査と心筋生検を施行した。このとき、京都大学による遺伝子診断の結果が判明し、MEFV遺伝子にM694Iホモ接合性の遺伝子変異が認められ（図2）、家族性地中海熱の診断となつた。しかし、心不全は薬物治療に反応せず、入院後11病日心不全の悪化で永眠された。後日判明した心筋生検の病理でCongo-red染色陽性、Amyloid A染色陽性で、心アミロイドーシスと診断。死因は心アミロイドーシスによる心不全であった（図3）。

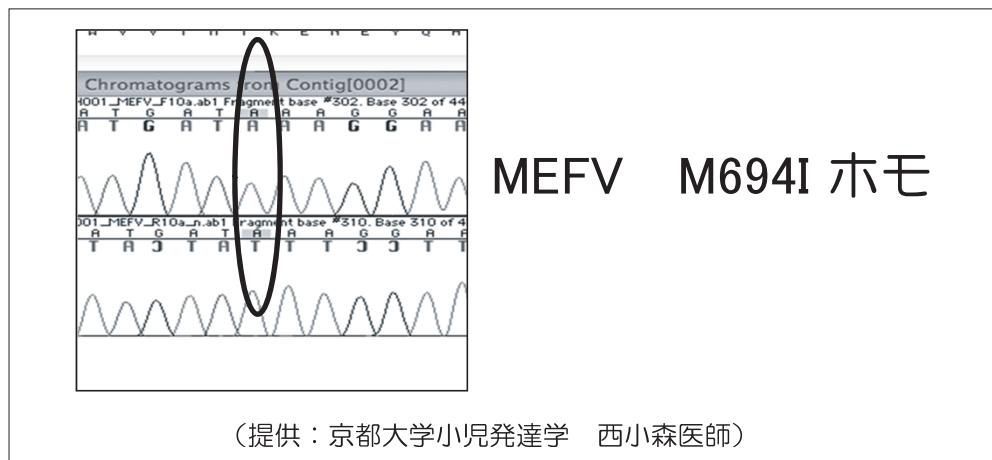


図2 自己炎症性疾患遺伝子検査

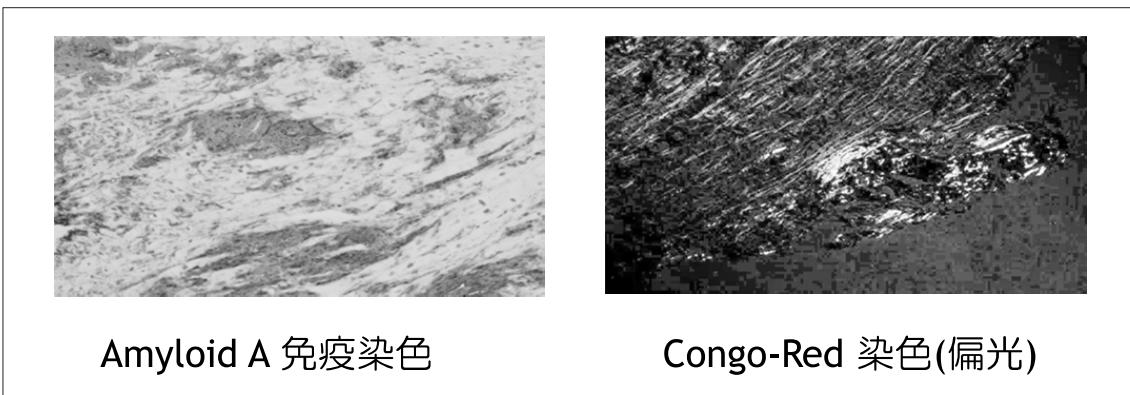


図3 心筋生検

### ＜考察＞

FMFは遺伝性自己炎症性疾患の1つであり、周期性の発熱と漿膜炎を引き起こす疾患である。地中海周辺諸国、特にトルコなどでは比較的有病率が高く400～1,000人に1人と報告されているが、本邦では稀であり2009年の時点で約300人の推定患者数が報告されている<sup>1)</sup>。

家族性地中海熱はpyrinという蛋白をコードする16番染色体短腕に存在するMEFV遺伝子の異常が原因とされる。本邦ではexon10の変異が多く、M694I・E148Q変異の複合ヘテロ接合体、M694Iのヘテロ接合体が半数を占めているとされるが、本症例はM694Iのホモ接合体であった。右田らは本邦134例中8例（6%）がM694Iのホモ接合体であったと報告している。また、アミロイドーシ

---

スの合併はM694V変異例に多いとされる<sup>2)</sup>が、本症例ではアミロイドーシスの合併があるものの変異はM694Iであった。FMFの重篤な合併症はAAアミロイドーシスである<sup>3)</sup>。本症例では心筋生検組織でAmyloid A免疫染色陽性、Congo-red染色陽性で心アミロイドーシスの診断であり、AAアミロイドーシスが合併していた。経過中、労作時息切れが継続したため、心疾患を疑い、心エコー検査、心電図、胸部X線は数度施行されていたが、心収縮力も保たれ、心アミロイドーシスを疑う所見は死亡直前まで認められなかった。また、腎移植後6か月に血尿の精査で施行した膀胱鏡で浮腫状粘膜が存在し、生検病理で原因不明であったが、FMF判明後免疫染色を施行したところ、Amyloid AおよびCongo-redは陽性であり、FMFに併発した膀胱アミロイドーシスであったと考えられる。本邦ではアミロイドーシスを合併するFMFは4%と報告されており、アミロイドーシスの存在から本疾患を疑うのは非常に困難であったと考える。

FMFの治療はコルヒチンの投与が第1選択である。コルヒチンの投与により、完全寛解、発作頻度の減少、発作期間の短縮が期待でき、91.8%の症例で効果を認めたと報告されている<sup>4)</sup>。アミロイド蛋白の蓄積も抑制されるため、アミロイドーシスの併発も予防すると考えられている<sup>3)</sup>。本症例においても早期に診断が可能であればコルヒチンの投与が考慮された可能性がある。

我々が調べ得た限り、本邦ではFMF合併症例への腎移植の報告は認められなかった。Abediらは18例のFMF患者への腎移植の成績を報告している<sup>6)</sup>。この報告で5年全生存率と5年グラフト正着率はそれぞれ94.73%と88.88%であり、200例の通常の腎移植患者と比べて成績に有意な差は認められなかった<sup>6)</sup>。しかし、一方で、移植治療のコンセンサスガイドラインで、アミロイドーシスの合併した移植患者の生命予後は悪く、移植手術は推奨されないという報告もある<sup>7)8)</sup>。

本症例は家族歴と既往歴聴取の際、患者より不明熱の既往や血縁者の遺伝性疾患の可能性を聴取ができなかつたことより、腎移植前に本疾患を疑うことは困難であった。移植後、原因不明の頻回の発熱と、感染症を契機にした全身状態の急激な悪化から、病歴再聴取を行い、診断の糸口をつかむことができた。

### ＜結語＞

今回、生体腎移植後に不明熱を契機にして家族性地中海熱と診断した1例を経験した。腎移植は家族性地中海熱合併例においても適応となるが、移植前に診断が可能であれば手術適応や術前治療を検討する際の重要な情報となる。本邦では稀な疾患であるため、病態から本疾患を疑うことは非常に困難である。移植前の念入りな家族歴、病歴聴取が重要であると再認識した1例であった。

### 文 献

- 1) 「家族性地中海熱の病態解明と治療指針の確立」研究班 家族性地中海熱診療ガイドライン 2011.
- 2) 矢崎正英：家族性地中海熱、信州医学雑誌 55(4)：173-180、2007.

- 
- 3) Akar S, Yuksel F, Tunca M, et al. Familial Mediterranean fever: risk factors, causes of death, and prognosis in the colchicine era. *Medicine (Baltimore)*. 2012 May ; 91(3) : 131–6 .
  - 4) 右田清志、上松一永：家族性地中海熱の臨床、日本臨床免疫学会会誌 34(5) : 355-360、2011 -10-31.
  - 5) Lierl M. Periodic fever syndromes: a diagnostic challenge for the allergist. *Allergy*. 2007 Dec ; 62(12) : 1349–58.
  - 6) Abedi AS, Nakhjavani JM, Etemadi J. Long-term outcome of renal transplantation in patients with familial Mediterranean fever amyloidosis: a single-center experience. *Transplant Proc*. 2013 ; 45(10) : 3502–4.
  - 7) Erdem E, Karatas A, Kaya C, et al. : Renal transplantation in patients with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol*. 2012 Aug ; 31(8) : 1183–6 .
  - 8) Knoll G, Cockfield S, Blydt-Hansen T, et al. : Kidney Transplant Working Group of the Canadian Society of Transplantation. Canadian Society of Transplantation: consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. *CMAJ*. 2005 Nov 8 ; 173(10) : S1-25.