

おわりに

本読みの中には、あとがきを先に（あるいは読了前に）読む人がいることを私は知っているのですが、私は本であとがきを書くときに、はじめに読まれてもよいようなことを書くようにしています。

さて本書を手にとったということは、何らかの理由で「自己炎症」というものを知りたいという事情からであったらと思います。

読み手の背景もさまざまであろうと思います。しかしどんな背景の人であったとしても、本書で自己炎症の臨床のことを知ろうとする前には非皆さんに心に留めておかれると良いことがあります。

それは、「思い込みを捨てる」ということです。

従来の概念、例えば免疫学、症候学、内科学、臨床医学などの知識・経験上の基盤が、通じない場面があるのです。

自己炎症が関連する臨床では、(狭義には) その本質である単一遺伝子の異常により臨床フェノタイプが非常に均一、そして時に重度・病的となることがある一方で、遺伝子の多様性により個々の genetic background やある種の機能的変異などの関与により、臨床表現が疾患単位として独立できないほどに軽症であることがあるのです。本書のどこかでも述べていますが、自己炎症性疾患は、悪性疾患や自己免疫疾患のように「病気」と理解するよりも、「不都合な体質」「病的イベントがたまに訪れるだけで基本は健常状態」と理解する方がしっくりくる人が多いのです。

従来の知識や経験でなす概念を用いて「_____ (疾患名) とは言い難い」としたとき、自己炎症性疾患をとり逃がすかもしれません。この際大袈裟にいとまを言ってしまうと、自己炎症はまったくの新概念だと理解しておいた方がいいです。既存の考え方が通用しないことも多い、そう認識してしまうのです。

壮大に述べましたが構える必要はありません。良い点もあります。自己炎症性疾患の経験がなくても大丈夫だということです。自己炎症性疾患を知らなくても診断できますし、診断して良いです。

自己炎症性疾患は、はっきり申し上げるとまったく世の中に知られていません。自己炎症がブームだなどと囁く人を見たことがありますが、そんなことは決してありません。現在、活躍中の医師は卒前・卒後どの場面においても「自己炎症」を体系的に学んできていません。だから現時点ではまったくの平等です。本書を手にとったというだけで一歩リードです。いや、むしろ経験・知識がないくらいの方が余分な先入観がなく患者の症候を見渡せるので、自己炎症病態を見抜くには好都合です。

自己炎症性疾患の症候群の症候一つ一つはかなり非特異的なものが多く、未診断の場合は特に、特徴的な一症候だけで見抜くのは難しいのです。それよりも、異質な状況に気づくこと、「何か変だな」と着想すること、などの方が診断上は大事なのです。こういったことは、知識・経験偏重の人よりも物事を虚心坦懐に見渡せる人の方が得意であるし、知識・経験を前提としなかったりすることがあるのです。

また、治療中などに特に言えることですが、自己炎症病態は“なんでもあり”と考えることが重要なことが多いです。先に述べたように、個別性の強い多様な遺伝背景により、疾患単位として認識できないレベルの症候の組みあわせをみることがあります。これについて例示します。

2つの自己免疫性疾患の関係性において、たとえば橋本病と自己免疫性肝炎が合併・共存することは、頻度はどうであれごく自然に受け入れられることでしょう(図A下左)。ただし、図A下右のように「橋本病・自己免疫性肝炎の定義外だがそれぞれに近い」という位置にいることはめったにないように思います。

一方、自己炎症病態では、たとえば真性の家族性地中海熱と真性のベーチェット病が合併・共存することは、現象論としてはめったにない

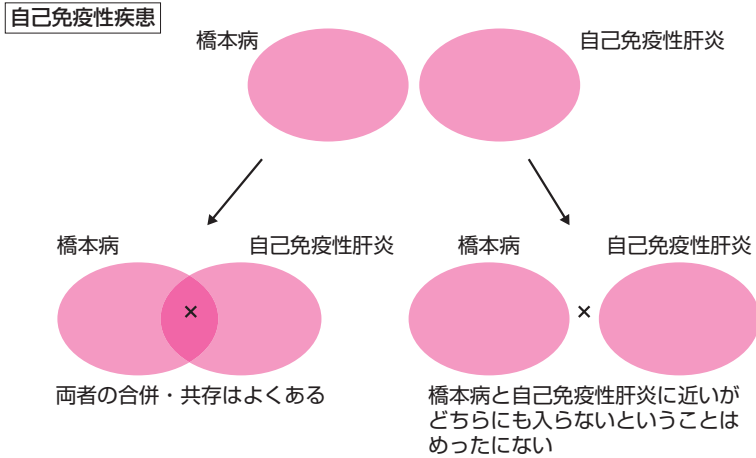


図 A ■ 自己免疫性疾患どうしの共存はよくある

のです (図 B 下左). しかしながら, 図 B 下右のように「ベーチェット病の診断基準を満たさないがベーチェット病に近く, 家族性地中海熱の診断基準を満たさないが家族性地中海熱に近い」という立ち位置をとることが実はよくあります (図 B 下右).

このときのことを少し想像して欲しいのです. ベーチェット病の定義外にあってベーチェット病にやや近いがベーチェット病ではないとされた時に, もし自己炎症性疾患 (この場合家族性地中海熱) を認識できる眼がなかったとしたらどうなるか.

すると, 図 C のように「ベーチェット病ではない」というだけの認識になってしまうのです. “診断名ありきで治療” という考えに凝っていると, 結果として患者に対処がなされない状態となります. 詳述しませんがちなみにこのサンプルでの答えは, 「家族性地中海熱の治療をする」です. 自己炎症性疾患では“なんでもあり”の認識が自己免疫性疾患以上に必要な場面が多いです.

自己炎症性疾患

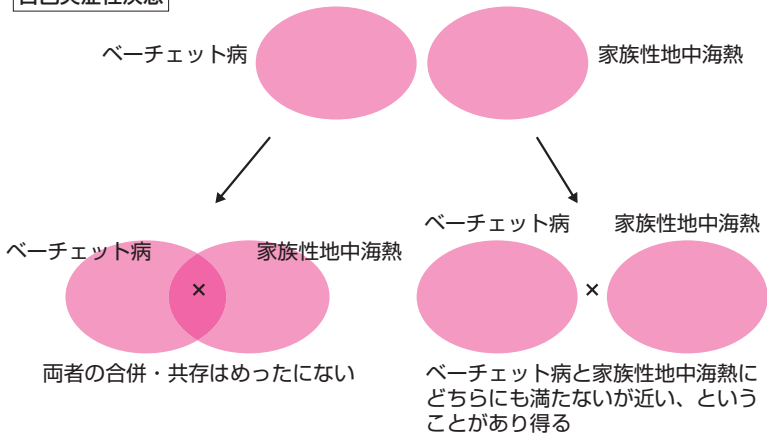


図 B ■ 自己炎症性疾患どうしの関係性：診断基準上は疾患定義ができないが、とある病態どうしが近いことがある

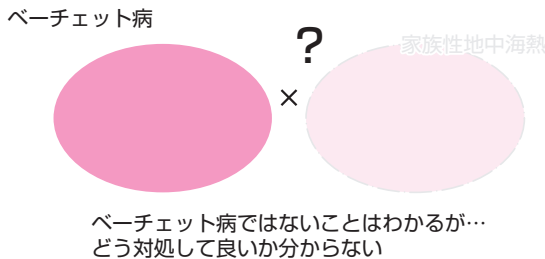


図 C ■ 分類できない病態をどうするか？

このあたりの“診とり方”というのは、精神科領域の臨床と似ています。統合失調症だけでなく、発達障害の要素、パーソナリティ障害の要素、その2次障害の要素、PTSDの要素、などが1人の患者の中でそれぞれ大小合わさっているようなとき、精神科医はどの要素が強いか、そして治療介入するならどの要素か、などと考え病態に応じて治療薬を選択（または薬物治療をしないことを選択）します。これに対して非精神科医は、「元の病気が統合失調症なんだから、統合失調症の治療を

さっさと強化すればいいのに」と考えてしまうことが多いです。実際は、要するにそうではないのです。

長くなりましたが、自己炎症性疾患の診断・治療の要諦は、“頭の柔らかさ”です。まだ色々なことがわかっていないので、大概のことが許容されるべきなのです。私は、かつて取り立てて優秀ではない研修医（失礼）が私と一緒にはいないところで診療していて、家族性地中海熱を研修医自ら想起し自ら疑って私に後日・後刻相談があり、私自身が診察したら実際に家族性地中海熱だったというケースが1度や2度ならずあったということ、忘れることができません（それぞれ別の研修医です当然）。クリニック勤務のような実地医家の先生が、2、3人の家族性地中海熱の疑い患者を見つけて紹介してくださったこともありました。ベースの知識や経験の多寡は関係ないのです。他方で、免疫学の大家が家族性地中海熱をたくさん見つけてくる訳でもないようです。

私は、自己炎症性疾患の臨床は、臨床家が臨床家としてのプレゼンスを示すチャンスだと思っています。基礎研究で作った実績で教授職となった医師が必ずしも優れた臨床家ではないというちょっと考えれば当たり前のことを、医療界のみならず国民全体に知らしめるチャンスだと考えています。

臨床医が臨床医にしかできないことをし、基礎研究者が基礎研究者にしかできないことをし、互いを認め合い尊重し共存して病気の克服を目指すという、本来の形になればいいなと夢想しております。自己炎症性疾患の臨床を通じて、斬新なかたちで、日本の自己炎症診療が成り立っていけばいいと考えています。

永生会 南多摩病院
國松 淳和



3 章

家族性地中海熱から考える

1. なぜ家族性地中海熱からなのか

自己炎症性疾患の臨床を考えるときに、なぜ家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever: FMF) から考えるのか、それには私なりにいくつか理由がある。

ひとつ目は、FMF は他の自己炎症に比べて頻度が高いという点である。図 3-1 は、FMF、クリオピリン関連周期熱症候群 (cryopyrin-associated periodic syndrome: CAPS)、TNF 受容体関連周期性症候群 (TNF receptor-associated periodic syndrome: TRAPS)、メバロン酸キナーゼ欠損症 / 高 IgD 症候群 (Mevalonate Kinase Deficiency: MKD / Hyper IgD Syndrome: HIDS) の 4 疾患について、それぞれ日本国内の人数を比較して図示したものである。FMF が抜きん出て多いことがわかる。

実際に前任地である国立国際医療研究センター病院での実情は、大まかに「FMF:CAPS:TRAPS:MKD/HIDS = 50 : 1 : 1 : 0」である。CAPS, TRAPS, MKD/HIDS は極めて少ない。特に私は内科医であるので、対象患者集団は原則成人である。FMF を除けば TRAPS の可能性を疑って精査・鑑別することも多いが空振りに終わることが実に多い。

成人という診療セッティングのバイアスなどもあろうが、当科は不明熱診療に力を入れているにもかかわらず、TRAPS を疑っても実際 TRAPS であることはほとんどなく TRAPS のレアさを日々感じる。

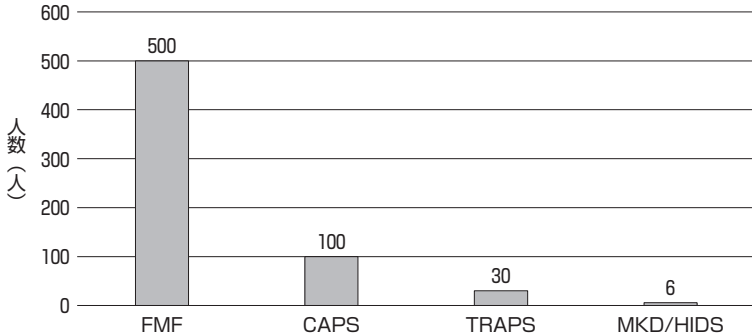


図 3-1 ■ FMF, CAPS, TRAPS, MKD/HIDS の国内の報告数とその比較

参照：難病情報センター（最終確認2017年1月9日）

家族性地中海熱 <http://www.nanbyou.or.jp/entry/4447>

クリオピリン関連周期熱症候群 <http://www.nanbyou.or.jp/entry/3995>

TNF 受容体関連周期性症候群 <http://www.nanbyou.or.jp/entry/4034>

高 IgD 症候群 <http://www.nanbyou.or.jp/entry/4750>

厚生労働省、平成27年1月1日施行の指定難病（新規・更新）

<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000062437.html>

TRAPS が extremely rare である点については、後の TRAPS の項において FMF と比較する形で詳述したい。

ふたつ目の理由は、FMF の診療は自己炎症性疾患の入門編に最適と思うからである。FMF 診療を通して自己炎症性疾患の基本を一通り学ぶことができる。日常診療（ここでは自己炎症性疾患の専門診療からかけ離れた世界と考える）における一般的な鑑別疾患に当てはまることなく、繰り返す発熱などの症候に対して症候学的な検討を加えても診断が分からず、そこでようやく自己炎症のクラスターを想起して場合によっては他医にコンサルトし、遺伝子検査を検討しそれを患者に提案し遺伝子検査が実施できる施設に検査の依頼をして、患者に同意をとった上で（患者との信頼関係をより強固にした上で）遺伝子検査を実施して結果を得るまでの間も診療を継続し、検査結果を得た上で患者や患者の家族に考えられることを説明し、その結果の意味するところ臨床的に解釈し、場合によっては遺伝子カウンセリングを提案し、治療を開始し、遺伝子

変異の存在が必ずしも疾患の存在を意味しないことを知り、そして「自己炎症性疾患」というのがまだまだ人口に膾炙せず、プライマリケア医への逆紹介もできず、一方で患者のライフスパンで考えなければならない疾患であることなどを痛感するという、これらすべてのプロセスは、FMF を一例しっかりと経験するだけでほぼ全てサンプル的に学ぶことができる。

この経験は、次の FMF 症例あるいは FMF 以外の自己炎症性疾患の診療に大いに役に立つのである。基本というのは簡単という意味ではない。FMF の診療には実際に自己炎症性疾患の臨床の基本が揃っている。

最後に、自己炎症性疾患の診療を通して、発熱診療全体に幅が出るというのがある。自己炎症性疾患の経験・習熟は FMF の診療を通じて得やすいから、発熱診療の brush up のためにもまず最初の FMF (一例目) を見つけ出したい。さらに大きなことを言うと、内科臨床全体を自己炎症という視点・スコープでみるとまた違う世界がみえてくる。既知の分野や知識体系、それらのフレームというのは、理解や体得するにあたって便利なものである。しかし(その人にとって)新しい概念というのは、リベラルアーツ的な意味で思考の幅を広げる。

FMF のような自己炎症性疾患を知らないでいると、

「発熱する→診察する→腹部に圧痛がある→検査する→CRP が高い→抗生剤を投与する→手術をしようと思って介入する→すぐに熱も CRP も下がってしまった」

という経過をみたときに、その臨床解釈が一義性の強いものになってしまって「これは感染症であって抗生剤が奏効したのだ」という解釈から抜け出すことができないことが多い。

しかし FMF を一例みてしまうと、「これは虫垂炎にしては変だな」と考えることができるようになる(数多い虫垂炎の経験も必要だが)。

これは、やたらとレアものだけを追求するバランスを欠いた思考とは違う。〈少し頭に飛来させ、違いそうであればすぐに振り払える〉という思考の機能の話である。わずか1-2日で解熱し炎症が陰性化までしてしまいそれが何週かおきに反復するという、「そういうものがある」ということを理解するだけで随分違う。自己炎症を知らなければ、繰り返したところでその医師たちの解釈はこうである。——「また感染症を起こした」

FMF という一疾患の解説の前書きにしては長くなったが、FMF には積年の個人的な思い入れがある。最初の一例目を見抜き、見つけ、診断した時のあのゾクゾク感を忘れることができない。単なる希少疾患への好奇心のみならず、コルヒチンという（安く副作用の少ない）薬剤で驚くほど奏効する、非常に臨床医冥利に尽きる疾患であり、やりがいの持てる疾患である。

■ 2. 家族性地中海熱とは

2.1 origin

現在の FMF に相当すると思われる病態の最初の正式な文献上の記述は、1945年 Siegal の報告¹⁾ が最初であるとされている。Siegal は、自身の5例の詳細な症例呈示と、それまでに文献報告のあった類例5例を足し合わせて計10例の症例記述として報告している。彼は、それらの病態を“benign paroxysmal peritonitis（良性発作性腹膜炎）”と呼んだ。ただ、Siegal は論文の出版はニューヨークのマウントサイナイ病院からとなっており、地中海地方ではなく米国だった。しかもこの自験5例は、病像は非常に現在でいう FMF そのものであるが、記述上人種・民族への注目が少ないように思える。5例とも「white（白人）」であったという記述はあるが、出身地・出身国（先祖の祖国）などの記