

目 次

食事摂取量の低下に伴いデノスマブによる低カルシウム血症が悪化した2例.....	佐藤 弘 恵・他.....	1
全身性エリテマトーデス患者における抗C1q抗体の測定意義に関する研究.....	星 佳 織・他.....	3
生物学的製剤により骨病変が修復され バイオフリー、ドラッグフリーを 達成した関節リウマチの一例.....		
	黒 田 毅・他.....	7
トシリズマブ投与中に肝膿瘍を発症した関節リウマチの1例.....	岸 本 賢 治・他.....	10
関節リウマチの疾患活動性コントロールが患者栄養状態に与える影響.....	小 林 大 介・他.....	12
多発疼痛の鑑別に苦慮した線維芽細胞増殖因子23 (FGF23) 関連低リン血症性骨軟化症の1例.....		
	小 林 大 介・他.....	15
強直性脊椎炎に対する2例のインフリキシマブ使用経験.....	藤 林 孝 義・他.....	18
薬剤性無菌性髄膜炎が疑われた、抗U1-RNP抗体陽性 全身性エリテマトーデスの1症例.....		
	浅 野 諒 子・他.....	22
関節リウマチに対するイグマチモド長期投与例の検討.....	磯 野 正 晶・他.....	24
有害事象により他の生物学的製剤からアバタセプトに変更した 関節リウマチの治療成績.....		
	長谷川 純 也・他.....	27
東海関節鏡研究会・抄録（第22回）.....		30
東海膠原病研究会・抄録（第68・69回）.....		37

食事摂取量の低下に伴いデノスマブによる低カルシウム血症が悪化した2例

佐藤 弘恵 高井千夏 若松彩子 野澤由貴子 中枝 武司 和田 庸子 黒田 毅* 中野 正明** 成田 一衛

Key words : denosumab, hypocalcemia, dietary intake

はじめに

デノスマブは、ヒト型抗RANKLモノクローナル抗体製剤で、骨吸収に必須のメディエーターであるRANKLを特異的に阻害し、6ヵ月に1回、皮下注射する骨粗鬆症治療薬である1-3)。2013年5月に薬価収載された。2015年版骨粗鬆症ガイドラインで骨密度上昇、椎体骨折、非椎体骨折、大腿骨近位部骨折を抑制することにつき、デノスマブは有効性Aの評価となっている4)。一方で、デノスマブの副作用として低カルシウム血症が重要である。デノスマブの国内第Ⅲ相臨床試験では低カルシウム血症の副作用の発現率は、0.8% (7/881例) で、重篤な低カルシウム血症の副作用はなかったとされている。ただし、全例がカルシウム600mg以上及び天然型ビタミンD 400IU以上を毎日補充されていた。また、ベースラインの血清クレアチニン値が2.0mg/dL以上の患者は除外されている。血清カルシウム値の低下については、国内第Ⅱ相臨床試験において、投与7日後が最大だったとされる。我々はデノスマブ使用に伴い著明な低カルシウム血症をきたした症例を経験し、食事摂取量の低下や合併症に注意する必要があると考えられたため報告する。

症 例

症例1 : 58歳、女性

現病歴 : 46歳時に皮膚筋炎と診断され、プレドニゾロン (PSL) 45mg で改善し、以後漸減され、PSL10mg を内服していた。

47歳時に甲状腺乳頭癌に対して甲状腺全摘術を施行された。58歳時 食欲不振、倦怠感のため入院した。入院時から腰痛があり、腰椎圧迫骨折と診断された。ビスホスホネート製剤は剤型や内服方法の問題で自己中断しており、デノスマブ 60mg 皮下注射を行われ、アルファカルシドール 1μg をエルデカルシトール 0.75μg に変更された。注射 6 日後に補正血清カルシウム 6.3mg/dL に低下し、経口および点滴で補充を行い改善した。(図1)

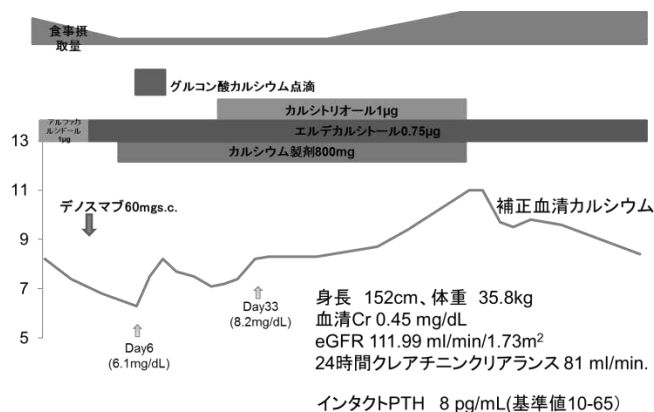


図1. 症例1経過

症例2 : 67歳、女性

現病歴 : 53歳時に全身型の多発血管炎性肉芽腫症と診断され、PSL 治療を開始され、シクロスポリン、シクロホスファミドやメトトレキサート (MTX) を併用されたが再燃を繰り返していた。

65歳時にⅣ型進行胃癌に対して胃全摘術を施行され、以後再発の所見は認められていなかった。PSL 20mg + MTX8mg/w を内服していた。

67歳時に、骨密度低下を指摘され、胃全摘術後から嘔気が続いていたことからビスホスホネート製剤ではなくデノスマブ 60mg 皮下注射を行われ、アルファカルシドール 0.5μg と乳酸カルシウム 2g を併用された。下肢蜂窩織炎および食欲不振のため注射後 32 日目に入院した際、補正血清カルシウム値が 7.5mg/dL と低下していたため点滴で補充を行い改善した。(図2)

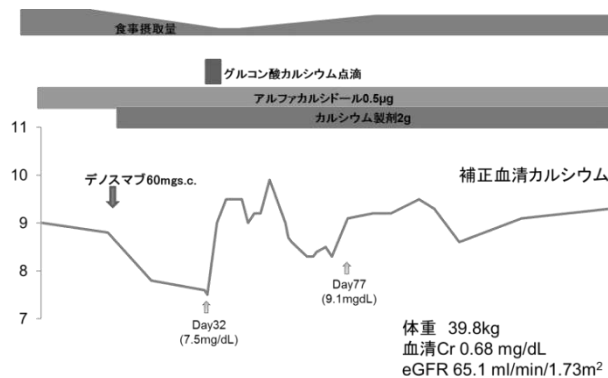


図2. 症例2経過

考 察

厚生労働省から出されている日本人の食事摂取基準2015年版では、カルシウムについては、女性650 mg/day、男性650-800 mg/day(年齢により異なる)であり、ビタミンDについては、18歳以上は男女とも5.5 µg/day (220IU)となっている。デノスマブの国内第Ⅲ相臨床試験で併用されたカルシウム600mgおよび天然型ビタミンD 10µg (400IU) は、一日の摂取推奨量を補充したことになり、食事と合わせると推奨量の約2-3倍摂っていたことが考えられる。一方で、過剰な補充、特に活性型ビタミンD製剤は高カルシウム血症をきたし、高齢者、脱水、NSAIDs併用時は特に注意が必要である。

今回の症例では腎機能の左右されず効果的にカルシウムを上昇させる活性型ビタミンDを併用していたが、それにもかかわらず著明な低カルシウム血症をきたした。これらの症例に共通して、40kg以下の低体重をきたすほどの食事摂取量の著明な低下が見られた。

さらに、症例1では甲状腺癌切除術後に伴う副甲状腺機能低下症も併存していた。症例2では胃全摘術後により、胃酸の低下によるカルシウムの吸収障害や脂肪吸収障害によるビタミンD吸収低下が併存していたことが考えられる。

デノスマブは腎機能低下患者にも容量調節は必要なく腎機能低下患者において慎重投与ながら有用な薬剤である(ただし腎機能低下患者においては腎臓でのビタミンD活性化障害およびリン排泄抑制により血清カルシウム低下をきたしやすく注意が必要)。また、ビスホスホネート製剤内服が難しい(座位が保持できない、嘔気がする、飲み込みにくい、内服自体ができない)患者においては半年に一度の皮下注射ですむデノスマブはコンプライアンスが良くなり用いやすい。しかしながらビスホスホネート内服が使用できないような患者群は概して全身状態が不良であることが多く、種々合併症を持っていることも少なくない。表1に骨粗鬆症治療薬のメリットデメリットについてまとめた。デノスマブ開始時は低カルシウム血症をきたす潜在的な病態がないか、すなわち、食事摂取量が減っていないか(低体重ではないか)、副甲状腺機能低下や胃切除術後ではないかについても十分に考慮した上で使用する必要があると考えられる。

メリット		デメリット
ビスホスホネート製剤	内服薬、注射薬ともある。	腎機能低下患者で使えない 嘔気、内服方法 コンプライアンス 顎骨壊死、大腿骨非定型骨折
抗RANKL抗体薬 (デノスマブ)	腎機能低下患者でも使える (慎重投与) コンプライアンスがよい	低カルシウム血症 特に注意が必要な患者 ☑腎機能低下患者 ☑副甲状腺機能低下患者 (甲状腺摘出術後患者を含む) ☑胃切除術後 ☑食事摂取量低下患者 顎骨壊死、大腿骨非定型骨折
副甲状腺ホルモン薬	骨形成促進するので骨折後などにも使える	高カルシウム血症 使用期間に制限がある 腎機能低下患者で使えない

表 1.

結 語

デノスマブ使用により著明な低カルシウム血症をきたした2例を経験した。

食事摂取量低下による腸管からのビタミンDおよびカルシウムの吸収低下が誘因であり、副甲状腺機能低下症や胃切除術後も関与していたと考えられた。骨粗鬆症治療薬を選択する上で重要な注意点であると考えられた。

参 考 文 献

- 1) Nakamura T et al.: Clinical Trials Express: fracture risk reduction with denosumab in Japanese postmenopausal women and men with osteoporosis: denosumab fracture intervention randomized placebo controlled trial (DIRECT). J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 2599-607
- 2) von Keyserlingk C et al.: Clinical efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density and osteoporosis: a meta-analysis. Semin Arthritis Rheum 2011; 41: 178-86
- 3) Cummings SR et al.: Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2009; 361: 756-65
- 4) 折茂肇ら、骨粗鬆症の予防後治療ガイドライン2015年版

全身性エリテマトーデス患者における抗 C1q 抗体の測定意義に関する研究

星 佳織 中野 正明

Key words: anti-C1q Abs, lupus nephritis, SLE

Abstract:

The aim of this study was to compare the prevalence and levels of anti-C1q antibodies (Abs) in the sera of patients with SLE.

The study involved 137 patients with SLE and 180 patients with other collagen diseases and 30 healthy controls. Anti-C1q Abs were investigated using ELISA system.

The prevalence of IgG class anti-C1q Abs was significantly higher in SLE patients than in those of other diseases. The positive rate of IgG class anti-C1q Abs in SLE was 35%. IgM class anti-C1q Abs was also significantly higher in SLE than control.

To conclude, the results of our study show that the measurement of anti-C1q Abs may be a helpful tool in the assessment of patients with SLE.

はじめに

全身性エリテマトーデス(SLE)をはじめとした各種膠原病では様々な自己抗体が検出され、その測定は各疾患の診断や病態の解析にきわめて重要である。SLE において各種自己抗体の中でも特に抗 dsDNA 抗体は臨床所見や臓器障害との関連について多数の報告があるが、抗 C1q 抗体に関する報告はきわめて少ない。本研究は SLE を中心に各種膠原病における抗 C1q 抗体の陽性率を調べるとともに、SLE における抗 C1q 抗体測定の臨床的意義、抗 DNA 抗体との関連を明らかにすることを目的とした。

対象と方法

新潟大学医歯学総合病院第二内科に入院した SLE137 例(男性 14 例、女性 123 例、年齢:13 歳~69 歳(平均:34.7 歳)、罹病期間:0.1~30 年)を対象とし、対照疾患として関節リウマチ、血管炎、ベーチェット病、強皮症、筋炎、シェーグレン症候群それぞれ 30 例の血清を用いた。組織検索が可能であった例では class III, IV, V を、組織検索のない例では尿蛋白 0.5g/日以上を腎症ありとしてグループ分けをした。ちなみに、腎症ありは 58 例(42.3%)、腎症なしは 79 例(57.7%)であった。

抗 C1q 抗体は酵素免疫測定法(ELISA)で測定した。IgG クラスの測定は 1 μ g/ml C1q を、IgM クラスの測定は 0.5 μ g/ml C1q を 96 穴 PolySorp プレートに 4℃で一晩固相化する。初めに、100 倍希釈した血清を加え、60 分反応させる。次に、二次抗体として 1000 倍希釈 horseradish peroxidase (HRP)標識マウス抗ヒト IgG 抗体、4000 倍希釈 HRP 標識抗ヒト IgM 抗体をそれぞれ加えて 30 分反応させる。反応基質テトラメチルベンジジン(TMB)を 20 分反応させたのち、反応停止液として 0.5mol/l 硫酸を加え、波

長 450nm で比色する。希釈した血清、試薬の分注量はそれぞれ 50 μ l である。抗 DNA 抗体は新潟大学付属病院で RIA 法にて測定された検査結果を用いた。

抗 C1q 抗体の定量は SLE 症例の中で安定して高値を示す検体を陽性コントロール(PC)、健常者で低値を示す検体を陰性コントロール(NC)とし、PC の抗体価を 100 単位と内部設定し、次の式から各検体の抗体価を計算して定量した。 $\{(検体の吸光度 - NC) / (PC - NC)\} \times 100$ 健常者 30 例の単位の平均値 + 2SD を上限値とした。上限値は IgG クラスが 49.5、IgM クラスが 37.2 となった。以上のように求めた抗 C1q 抗体の定量値と、各種臨床検査値や腎所見との関連を検討した。

次に、吸収試験を行い、あらかじめ C1q と抗原抗体反応させることで、加えた C1q 濃度依存的に吸光度が低下するかを検討した。25、12.5、6.25、3.125、1.5625、0 μ g/ml の各濃度に希釈した C1q と、IgG クラス抗 C1q 抗体が強陽性の 100 倍希釈患者血清をそれぞれ 0.2ml ずつ試験管に加え、一晩抗原抗体反応させる。翌日、ELISA 法にて IgG クラス抗 C1q 抗体を測定した。

また、治療前後の血清が保存されていた患者 17 名において、IgG クラス抗 C1q 抗体価の変動を治療前後で比較した。治療前後の間隔は 0.3 年~17.7 年、平均 7.1 年であった。

結果

SLE における IgG クラス抗 C1q 抗体の陽性率は 35.0% であり、他の疾患と比較して有意に高率であった($P<0.001$: 図 1)。なお、IgM クラスの陽性率は 33.6%、抗 DNA 抗体の陽性率は 71.1%であった。

SLE において各抗体の陽性群と陰性群で補体価を比較したところ、IgG クラス陽性群の C3、C4 値は陰性群に比べて有意に低値($P<0.01$: 図 2)であり、抗 DNA 抗体では陽性群の C3、C4、CH50 値が陰性群と比較して有意に低値($P<0.001$)であった。なお、IgG クラス抗 C1q 抗体価と抗 DNA 抗体価には正の相関が認められた($P<0.01$, $r=0.23$)。

腎症あり群の抗 C1q 抗体陽性率は IgG クラスが 37.9%、IgM クラスが 27.6%であった。カイ 2 乗検定によって腎症の有無と各抗体の有無について両者の関連を検討したところ、腎症と抗 DNA 抗体には関連がみられた($P<0.05$)が、抗 C1q 抗体は IgG クラス、IgM クラスともに腎症との関連が認められなかった。各抗体の腎症に対する感度と特異

度を比較検討した結果では、腎症に対する感度は抗 DNA 抗体の方が有意に高かったが、特異度は抗 C1q 抗体の方が有意に高かった(図 3)。

次に、抗 DNA 抗体陰性 39 例における抗 C1q 抗体の有無について検討したところ、約半数の 19 例(48.7%)で IgG クラス、IgM クラスいずれかの抗 C1q 抗体が認められた。その内訳は IgG、IgM クラスともに陽性が 5 例(12.8%)、IgG クラスのみ陽性が 7 例(17.9%)、IgM クラスのみ陽性が 7 例(17.9%)であった。この 19 例中 6 例で腎症があり、全例で IgG クラスが陽性であった。IgG クラスのみ陽性の患者で腎症が高率(71.4%)に認められたのに対し、IgM クラスのみ陽性で腎症ありの患者は認められなかった。

吸収試験については、加えた C1q 濃度依存的に吸光度の低下がみられた(図 4)。

治療前後の比較では、17 例中 13 例(76.5%)で治療後に抗 C1q 抗体価が低下しており、平均で 13.5%低下していた。

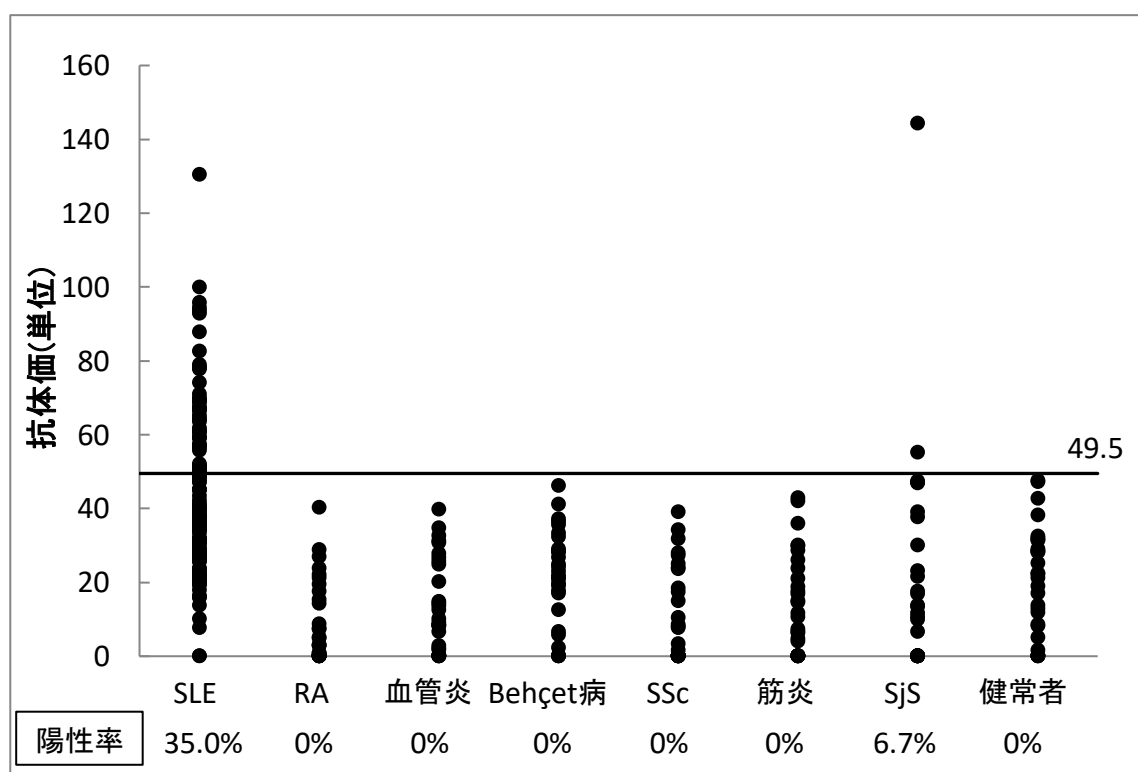


図 1 IgG クラスの疾患別抗体価と陽性率

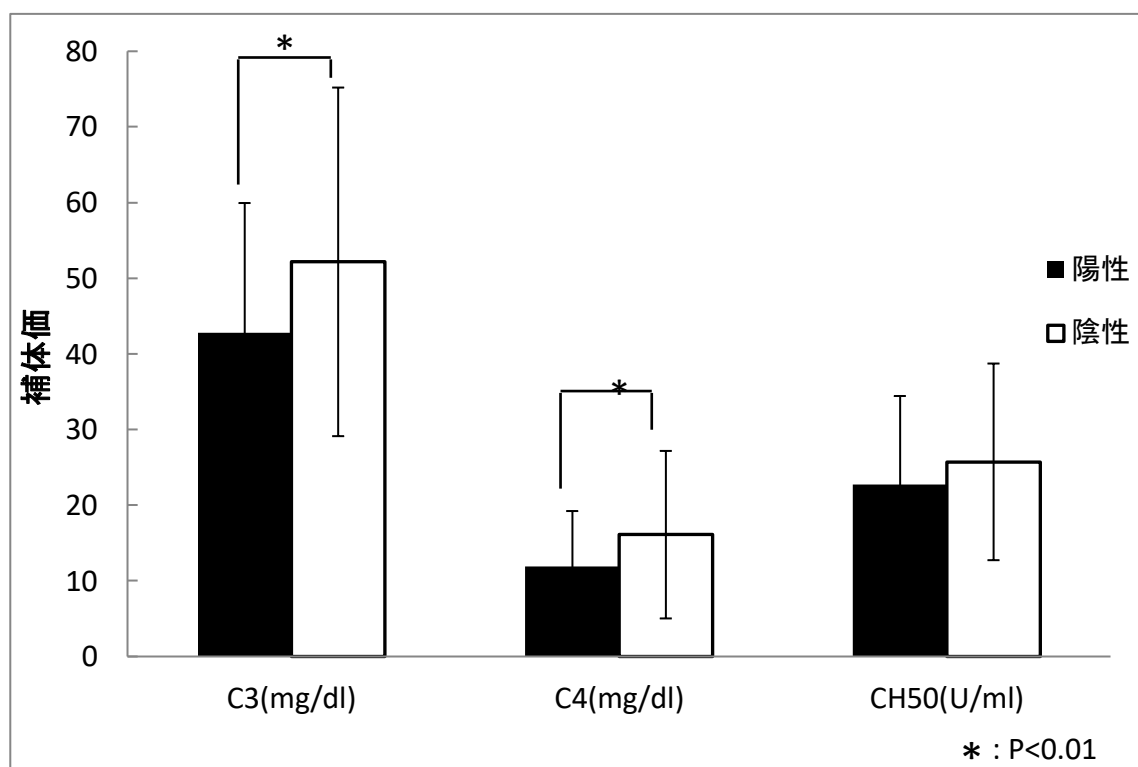


図2 IgG クラス抗 C1q 抗体と補体との関連

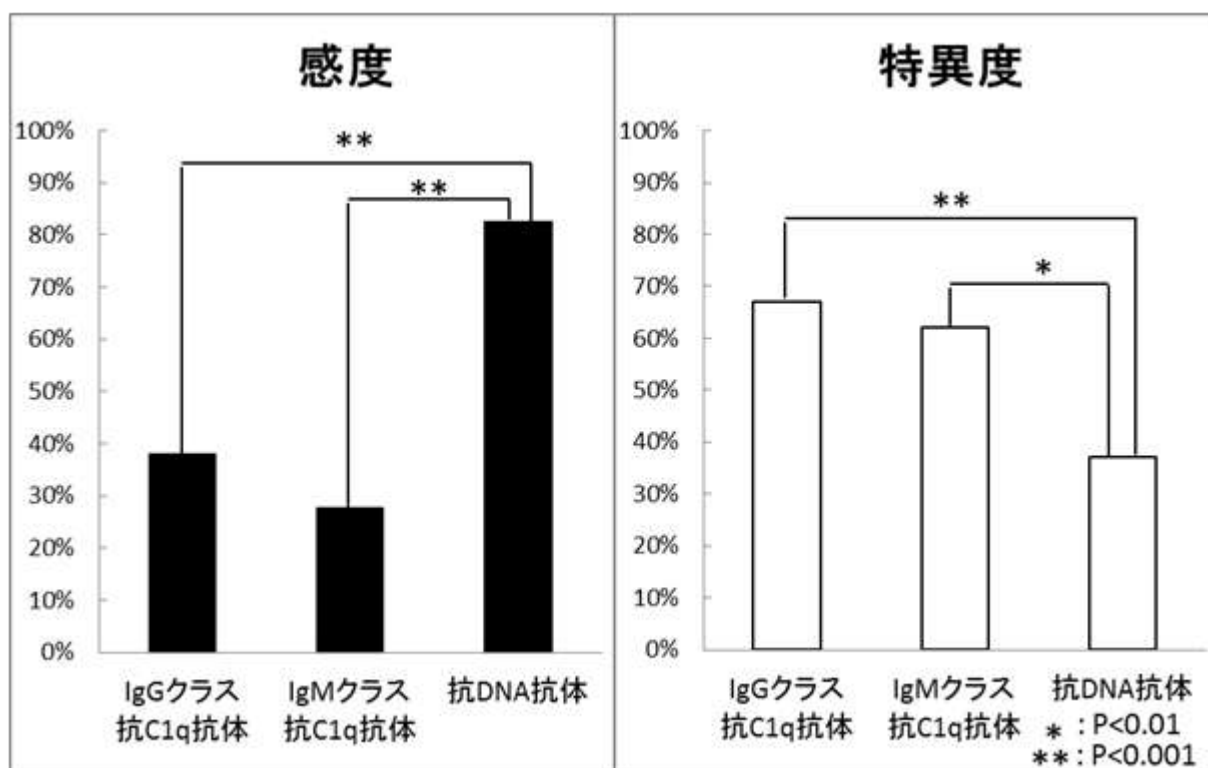


図3 腎症に対する感度と特異度

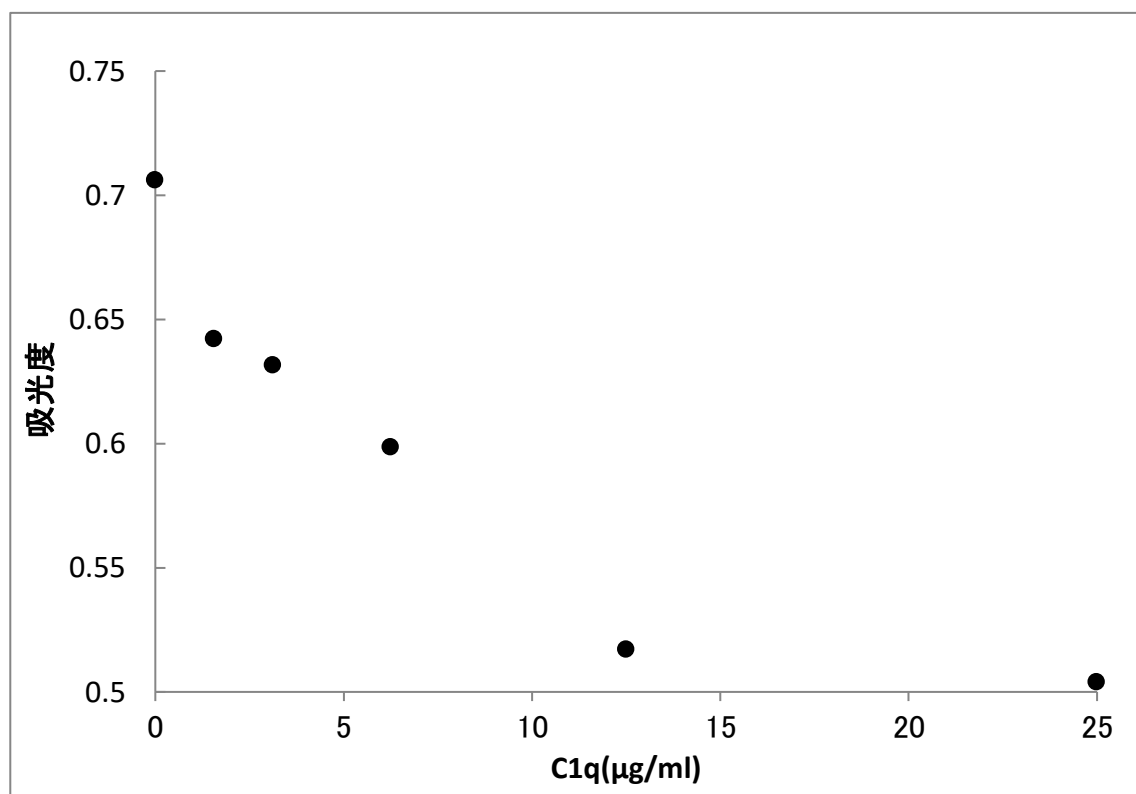


図4 吸収試験

結語

抗 C1q 抗体の陽性率は SLE において、他の疾患や健常者と比較して有意に高率であった。抗 C1q 抗体は補体との関連が認められ、治療前後での推移の検討結果からも疾患活動性を反映すると考えられた。抗 DNA 抗体陰性、IgG クラス抗 C1q 抗体陽性の症例で腎症が高率に認められた。以上のことから、抗 C1q 抗体の SLE の診断や病態解析における補助的な有用性が考えられた。なお、抗 C1q 抗体と腎症との関連については、腎症の定義が報告により様々であることもあり検討結果に統一性がなく、より多数例での検討が必要であると思われる。

文献

- 1) Smykał-Jankowiak K, Niemir ZI, Polcyn-Adamczak M: Do circulating antibodies against C1q reflect the activity of lupus nephritis?. Pol Arch Med Wewn 121(9): 287-95, 2011
- 2) Kallenberg CG: Anti-C1q autoantibodies. Autoimmun.Rev 7(8): 612-5, 2008
- 3) Sinico RA, Radice A, Ikehata M et al: Anti-C1q autoantibodies in lupus nephritis: prevalence and clinical significance. Ann N Y Acad Sci 1050: 193-200, 2005
- 4) Oelzner P, Deliyska B, Fünfstück R et al: Anti-C1q antibodies and antiendothelial cell antibodies in systemic lupus erythematosus - relationship with disease activity and renal involvement. Clin Rheumatol 22(4-5): 271-8, 2003
- 5) Villalta D, Bizzaro N, Bassi N et al: Anti-dsDNA antibody isotypes in systemic lupus erythematosus: IgA in addition to IgG anti-dsDNA help to identify glomerulonephritis and active disease. PLoS ONE 8(8): e71458. doi:10.1371/journal.pone.0071458, 2013

生物学的製剤により骨病変が修復されバイオフィリー、ドラッグフリーを 達成した関節リウマチの一例

黒田 毅、長谷川絵理子、若松彩子、野澤由貴子、佐藤弘恵、中枝武司、和田庸子、中野正明*、成田一衛

Key word : Rheumatoid arthritis, Biologics, Bio-free remission, Drug-free remission

Abstract

A 27-year-old Japanese woman with a 14-year history of rheumatoid arthritis (RA) was visited to our hospital with right wrist pain and swelling. She was diagnosed as juvenile idiopathic arthritis (JIA), when she was 13 years old. She was treated with methotrexate (MTX) 8mg/week, but her joint swelling and pain was persisted. Her occupation was a typist, and burdens always depended on a right wrist. Although her laboratory finding of CRP was relatively low, she was started infliximab. Because remission lasted, we gradually extended interval of infliximab. Three years and seven months later, she discontinued MTX because of nausea. She stopped all of oral medicine and infliximab and switched certolizumab pegol. Because remission persisted, we also gradually extended interval of certolizumab pegol. There are several reports about bio-free remission. As for infliximab, bio-free remission was achieved about 50% of early RA patients in BeSt study and about 55% of RA patients with long duration in RRR study. However, these patients were continued MTX after achieved bio-free remission. In our case, both bio-free and drug free remission were achieved, and the remission had been continued. The criteria to try to stop the biologics are not clear yet. Further accumulation of these cases is needed to clarify the criteria of stop the biologics.

はじめに

若年性特発性関節炎(JIA)は小児リウマチ性疾患の中でもっとも頻度が高く、16歳までに発症する関節リウマチ(RA)と考えられている。JIAの治療については、小児リウマチ学会より「初期診療の手引き」が上梓されており、この手引きに沿った治療が行われている。関節型JIAで非ステロイド性抗炎症薬の反応が乏しい場合は、ステロイドやメトトレキサート(MTX)が使用される。これらの治療に抵抗性である場合に生物学的製剤(tocilizumab, etanercept, adalimumab)が検討される。一方、これらの生物学的製剤が上梓される以前に発症したJIA症例は既に若年成人となっている場合も多いが、生物学的製剤の使用できなかった症例では既に骨病変が進行しているためADLが低下し労働生産性の低下をきたしている場合も存在している。今回我々は、生物学的製剤により骨病変が修復され バイオフィリー、ドラッグフリーを達成したJIAの若年成人例を経験したため報告する。

症 例

症例：27歳、女性。

主訴：右手関節の疼痛、腫脹。

職業：会社員（データ入力）

家族歴：特記事項なし。

既往歴：2002年(13歳時)JIAと診断され治療。

現病歴：2002年両手関節、手指の疼痛、腫脹が出現し某病院小児科でJIAと診断された。その後当院小児科に紹介されPSL10mg/日、イブプロフェン200mg/日が開始され、その後MTX6mg/週が開始された。2006年6月にMTXは4mg/週に減量され、PSLは中止された。PSL中止後も右手関節の疼痛、腫脹は持続していた。小児科から内科への移行のため2008年5月に当科を紹介受診した。

初診時現症：身長:158.0cm, 体重:51.0kg, 体温:35.9℃, 血圧:100/80 mmHg, 脈拍:68/分, 整。眼：眼瞼結膜貧血なし、眼球結膜黄疸なし。表在リンパ節：触知せず。心肺：異常なし。腹部：異常なし。皮膚：異常なし。四肢：右手関節に疼痛、腫脹を認めたが他の関節は異常なし。神経学的異常なし。

初診時検査では、軽度の白血球の増多が認められたが、貧血、肝機能障害、腎機能障害は認められなかった。また、CRP、SAA等の炎症反応は軽度上昇しており、リウマトイド因子は陽性であったが、ACPAは陰性だった。肝炎ウイルスをはじめとする各種ウイルスマーカーは陰性であり、β-Dグルカンも陰性であった。また胸部CTは異常が認められなかった(表1)。

新潟大学大学院医歯学総合研究科腎・膠原病内科学分野 *新潟大学医学部保健学科

A CASE OF THE RHEUMATOID ARTHRITIS THAT A BONE LESION WAS RESTORED BY TREATMENT WITH BIOLOGICS, AND ACHIEVED BIO-FREE AND DRUG-FREE REMISSION

TAKESHI KURODA et al: Division of Clinical Nephrology and Rheumatology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

表1 初診時検査

【末梢血液検査】		【血清学的検査】	
WBC	8770 /ml	CRP	0.35 mg/dl
RBC	472 X10 ⁴ /ml	SAA	38.5 µg/ml
Hb	14.3 g/dl	RF	11.3 IU/ml
Ht	43.5 %	ACPA	0.5 U/ml
Plt	23.7 X10 ⁴ /ml	ANA	12.4 index
【赤沈】		【尿検査】	
ESR	22 mm/h	eGFR	100.6 ml/min
【生化学検査】		U-P	
TP	8.1 g/dl	U-S	(-)
Alb	5.1 g/dl	U-OB	(-)
BUN	10 mg/dl	【感染症検査】	
Cr	0.59 mg/dl	HBs抗原	(-)
UA	3.9 mg/dl	HBs抗体	(-)
Na	141 mEq/l	HBc抗体	(-)
K	4.2 mEq/l	HCV抗体	(-)
Cl	104 mEq/l	HIV抗体	(-)
Ca	9.2 mg/dl	HTLV-1抗体	(-)
CK	68 IU/L	β-Dグルカン	158 U/ml
AST	24 IU/L	ツベルクリン反応	陰性
ALT	30 IU/L	【画像検査】	
LDH	125 IU/L	胸部CT	異常なし
ALP	225 IU/L		
γ-GTP	20 IU/L		
TB	0.5 mg/dl		
TC	182 mg/dl		
TG	67 mg/dl		
Amy	80 IU/ml		

当科に紹介後MTXを8mg/週に増量されたが低疾患活動性から中疾患活動性で推移していた。また右手関節は職業上酷使されるため疼痛、腫脹が強く、レントゲン上も骨破壊が認められたため、年齢、職業、将来の挙児希望、骨破壊の程度を勘案し2011年3月からInfliximab 200mgを開始した。開始後は5ヶ月後に腫脹が消失し、その後疼痛も消失した。2年間は8週おきに継続し寛解状態を維持していたが、2012年末より嘔気が出現しMTXの副作用と考えられたためMTXを6mg/週に減量した。寛解状態が続いていたためInfliximabは10週間隔に延長し、その後12週間隔に延長したがMTXによる嘔気が強く、2014年10月にMTXを含む全ての経口薬を中止しInfliximabも中止した。その後Loadingを行わずセルトリズマブ・ペゴルにスイッチし徐々に間隔を延長した。間隔を延長後も寛解が維持されていたため2015年末にセルトリズマブ・ペゴルを中止した。その後の経過観察では、最終観察日である2016年8月末まで寛解を維持していた(図1)。

また右手関節の骨病変は2010年から2015年の5年間で軽度の修復が認められた(図2)。

考 案

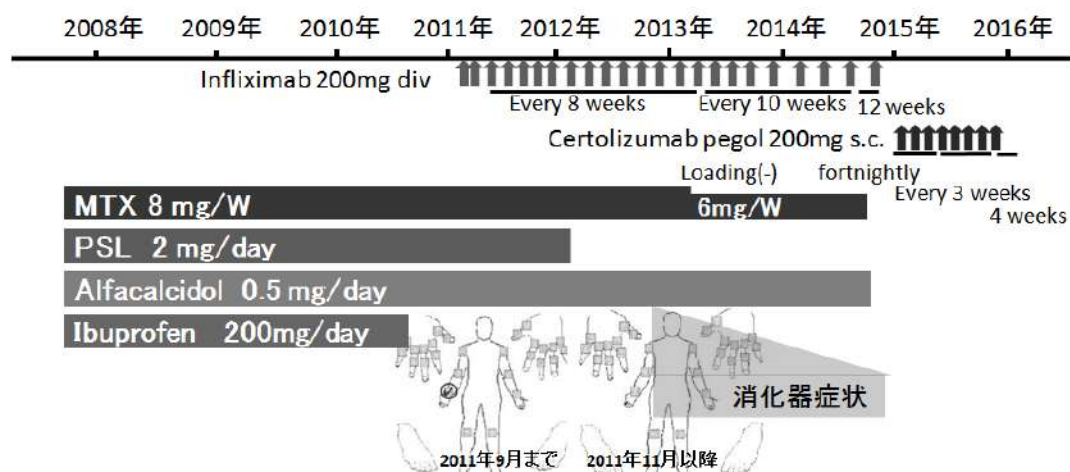
JIAは男女差なく発症し、多関節型は治療に抵抗する症例も多く成人後も関節破壊を残し、十分な治療を行っても健常人と比べて身体活動性は低下しているとの報告がある¹⁾。アンカードラッグであるMTXの副作用についてはBMIの低い症例、先行する消化器症状のある症例、GFRの低い症例、NSAIDの使用者、女性に起こりやすいと報告されている²⁾。このような報告を踏まえ、本症例はMTXが小児期より使用されており、NSAIDの併用、女性であることを考慮し、消化器症状が出現したためMTXは8mg/週から減量された。しかし6mg/週に減量後も嘔気が続き寛解が継続していることより中止した。現在の「初期診療の手引き」では治療に抵抗する症例は小児リウマチ専門医のもと生物学的製剤の使用が考慮される。

本症例では生物学的製剤が発症時には上梓されていなかったため使用されなかった。職業がデータ入力であり右手関節の疼痛や腫脹は仕事の障害となること、手関節の骨病変が進行していること、将来の挙児希望がありその際は薬物療法をしたくない等の希望があった。また生物学的製剤の骨修復作用に関しては比較的早期から報告があり、以上を勘案し生物学的製剤を導入した。現在上梓されている生物学的製剤において、いくつかの製剤ではバイオフィリーに関しての検討が行われている。Infliximabは早期RAではBeSt試験では約50%³⁾、本症のような罹病期間が長いRAの場合に日本人を対象としたRRR試験では約55%で中止後も低疾患活動性を維持していた⁴⁾。RRR試験では中止後も寛解や低疾患活動性を維持している症例は比較的罹病期間の短い症例と報告されている。またこれらの症例はInfliximab中止後も平均8mg/週程度のMTXの服薬は続けられており、本症のようなバイオフィリー、ドラッグフリーの記載はなかった。Infliximabには補体依存性細胞傷害活性や抗体依存性細胞傷害活性があり、骨病変の修復作用も報告されていたため⁵⁾本症例で選択した。また、InfliximabとMTXを同時に中止したため、その後の再燃が懸念されたためcertolizumab pegolを導入した。生物学的製剤の変更後も寛解は維持されていたため、間隔を徐々に延長し中止した。

結 語

生物学的製剤により骨病変が修復されバイオフィリー、ドラッグフリーを達成した関節リウマチの一例を報告した。現在までのところバイオフィリーを試みる場合の明確な基準がないため、今後検討されるべき課題であると考えられた。

図 1



	2008年5月	2009年7月	2010年8月	2011年3月	2011年4月	2011年8月	2012年1月	2013年3月	2014年10月	2015年4月	2015年10月	2016年1月	2016年3月
TJC	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
SJC	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
CRP(mg/dl)	0.35	0.33	0.21	0.23	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
SAAN(μ g/ml)	38.5	41											
DAS28(CRP)	2.62	2.61	2.49	2.51	2.08	1.69	1.13	0.99	0.99	0.99	0.99	0.99	0.99
DAS28(ESR)	3.28	3.1	3.37	3.1				1.33	1.33	1.33	1.33	1.33	1.33
SDAI	6.35	6.33	6.21	6.23	5.02	3.01	2.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
CDAI	6	6	6	6	5	3	2	0	0	0	0	0	0

図2



参考文献

- 1) Bohr AH, Nielsen S, Müller K, et al. Reduced physical activity in children and adolescents with Juvenile Idiopathic Arthritis despite satisfactory control of inflammation. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2015 Dec 10;13:57. doi: 10.1186/s12969-015-0053-5.
- 2) Hoekstra M, van Ede AE, Haagsma CJ, et al. Factors associated with toxicity, final dose, and efficacy of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 62:423-426, 2003
- 3) van der Bijl AE, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, et al. Infliximab and methotrexate as induction therapy in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 56(7):2129-2134, 2007
- 4) Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, et al. Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: RRR (remission induction by Remicade in RA) study. *Ann Rheum Dis* 69:1286-1291, 2010
- 5) Zwerina J, Tuerk B, Redlich K, et al. Imbalance of local bone metabolism in inflammatory arthritis and its reversal upon tumor necrosis factor blockade: direct analysis of bone turnover in murine arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(1):R22.

トシリズマブ投与中に肝膿瘍を発症した関節リウマチの1例

岸本 賢治¹⁾, 石川 尚人²⁾, 松原浩之¹⁾, 林 真利¹⁾

Key words :liver abscess, rheumatoid arthritis, tocilizumab

はじめに

肝膿瘍は関節リウマチ(RA)の合併症としては、頻度は低いが、ひとたび発症すると重篤な転機を辿るケースがあり、適切な診断と早期の治療が必要になってくる。

今回、RAに対してtocilizumab(TCZ)投与中に肝膿瘍を合併した1例を経験したので報告する。

症例

【症例】 40歳、女性。 Stage IV, Class3

【現病歴】 2004年、30歳時に手指の関節痛が出現し、RAと診断されメトトレキサート(MTX)を開始。2006年にinfliximab(IFX)を開始するも効果不十分であったため、2007年からetanercept(ETN)に変更した。しかし自己注射に抵抗性がみられ、2011年にETNを中断。以降はMTX12mg/weekとプレドニゾロン(PSL)15mg/dayで治療されていたが、コントロールは不十分であり、関節破壊は徐々に進行していた。

左膝関節に疼痛、腫脹を認め、患者全般評価(global VAS)は38/100であった。血液検査ではCRP:1.8mg/dl、血沈:24mm/hr、MMP-3:198ng/mlであり、肝機能、腎機能は正常範囲内であった。また肝炎・結核スクリーニング検査は陰性であった。DAS28CRPは3.39と中疾患活動性の状態であり、レントゲンで両手関節、両股関節は強直しており、左膝関節は関節裂隙の狭小化を認めた。

治療経過

比較的若年者であり、RAのコントロールは十分とはいえず、積極的な治療が必要と判断し、MTXを16mg/weekに増量し、2014年6月からTCZ8mg/kgを開始。TCZ開始後は関節痛、血液検査所見とも改善傾向であったがTCZ6回目投与後2週間で下腹部痛と下血を発症した。血液検査でHb8.9g/dlと貧血を認め、消化管出血が疑われたため、緊急で内視鏡検査を施行。下部内視鏡検査で盲腸に白苔の付着したびらん、潰瘍を認めた。病変部から採取した検体の病理検査では非特異的な炎症を認める他、有意な所見は認めなかった。入院後、症状は軽快し、1週間で退院となった。

退院後、左膝関節痛の悪化を認め、RAの症状増悪と判断し、TCZを再開。TCZ8回目投与後2週間で悪寒、右季肋部痛が出現。身体所見では体温36.5度と熱発は認めず、血液検査ではCRP、白血球の著明な上昇を認め、肝・胆

道系酵素の上昇も認めた(表1)。腹部超音波検査、腹部CTを施行したところ、肝右葉に境界明瞭でniveauを伴った70mm大の腫瘤を認めた(図1、2)。

《生化学》			ESR 15 mm/hr		
CRP	11.9	mg/dl	MMP-3	58.7	ng/ml
TP	6.4	g/dl	《血算》		
Alb	3.6	g/dl	WBC	33.0	×10 ³
AST	65	IU/l	(Neut91%,Lymph5.7%)		
ALT	103	IU/l	Hb	12.0	g/dl
ALP	405	IU/l	Plt	306	×10 ³
γ-GTP	94	IU/l	《凝固》		
BUN	15	mg/dl	PT	16.1	sec
Cre	0.42	mg/dl	APTT	36.0	sec

表1 血液検査所見



図1 腹部エコー



図2 腹部CT

身体所見、検査所見から肝膿瘍が疑われ、緊急で透視下で経皮的経肝膿瘍ドレナージ術(PTAD)を施行。入院後も38度台の熱発が続き、造影CTで膿瘍の残存を認めたため、入院6日目に2回目のPTADを施行。穿刺液からは白血球の増加を認めたが、培養検査は陰性であった。入院中に測定したアメーバ抗体は陰性であった。抗生剤は入院後からスルバクタム/セフォペラゾン(SBT/CPZ)を開始し、抗原虫薬のメトロニダゾール(MNZ)も併用した。

¹⁾ 長野赤十字病院 整形外科・リウマチ科 ²⁾ 名古屋第一赤十字病院 整形外科・リウマチ科

A case of liver abscess with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab.

KENJI KISHIMOTO et al: Dept. of Rheumatology, Nagano Red Cross Hospital

入院後もドレーンからの排膿が続くため、入院21日目に抗生剤をセフトリアキソン (CTRX) に変更。入院35日目にCTで膿瘍の縮小とドレーンからの排膿がなくなったため、ドレーンを抜去し、39日目に退院となった。退院後2週間でCTで膿瘍の再発を認め、3回目のPTADが施行され、その後は肝膿瘍の再発は認めていない(図3)。肝膿瘍の治療中に関節症状の悪化を認めたため、MTX16mg/weekを再開し、外来で経過観察となっている。

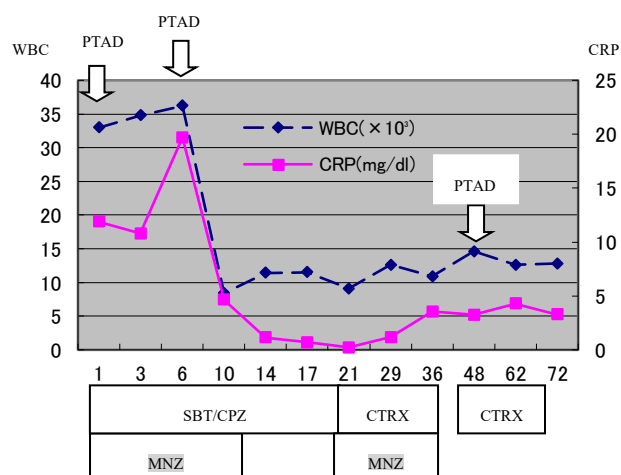


図3 入院後経過

考察

肝膿瘍は発生原因から化膿性とアメーバ性に大別され、感染経路として経胆道性、経門脈性、経動脈性など多様である。頻度としては化膿性肝膿瘍が年間10万人あたり2.3人、アメーバ性肝膿瘍が年間100万人あたり約1人と稀だが、本症例のようにステロイドや免疫抑制剤の使用は発症の危険因子として挙げられる。症状は発熱、上腹部痛、肝腫大が3主徴とされる。血液検査では炎症反応の上昇のほか、肝・胆道系酵素の上昇を認め、アメーバ性の場合にはアメーバ抗体が陽性になる。画像所見では造影CTが有用でリングエンハンスメントは特徴的な所見である。治療としてはPTADなどのドレナージ治療や抗生剤治療が行われる¹⁾。

本症例で比較的若年女性に肝膿瘍を発症した要因として、TCZと高容量のPSLが投与されており免疫能が低下した状態であったこと、また高容量のMTXの投与により肝細胞へ障害をきたしていた可能性がある。感染経路としては肝膿瘍に先行して発症した盲腸潰瘍から経門脈性に膿瘍を形成したと推測される。潰瘍の形成にもPSLやTCZの影響やNSAIDsの投与が一因になっていたと考えられた。また本症例で発見時に巨大な膿瘍をしていたことはTCZの投与により発熱、腹痛などの臨床症状がおさえられたため、発見が遅くなったと考えられた。

生物学的製剤使用中の肝膿瘍の合併の報告は散見されるが、国内各社市販後全例調査の有害事象報告では肝膿瘍はTCZで1例のみ報告されている。また腸炎の発生率はどの

生物学的製剤の報告でも0.1%前後であるが、消化管穿孔の頻度はトシリズマブが他の生物学的製剤と比較して高かった。TerasらもTCZはconventional DMARDsやTNF阻害薬と比較して、下部消化管穿孔のリスクがやや高いと報告している³⁾。その一因としてTCZの投与により、炎症反応が抑えられ、臨床症状、検査値異常が典型的な経過をとらず、合併症の発見が遅れ、重症化しやすいことが考えられる。

TCZ投与中はstandard precautionsを徹底し、TCZの治療効果出現後はステロイドを減量するなど感染を予防していくことが肝要であり、喀痰検査や尿検査、レントゲン、CTなどの画像検査を積極的に施行し、感染の早期発見に心掛ける必要がある。また血液検査でもプロカルシトニン⁴⁾はIL-6阻害療法中にも有用であるとの報告もあり⁴⁾、診断の一助になると考えられる。

参考文献

- 1) 竹中完, 平田祐一, 八木洋輔ら: 肝膿瘍—胆道疾患関連肝膿瘍を中心に—. 肝胆膵69(1): 93-98, 2014
- 2) 内山和久, 谷村弘: 肝膿瘍(化膿性肝膿瘍, アメーバ性肝膿瘍). 治療82:410-413, 2000
- 3) Teras Gout · Andrew J. K. Ostor · Muhammad K. Nisar: Lower gastrointestinal in rheumatoid arthritis patients treated with conventional DMARDs or tocilizumab: a systematic literature review. Clin Rheumatol 30:1471-1474, 2011
- 4) Tamaki K, Kogata Y, Sugiyama D, et al: Diagnostic accuracy of serum procalcitonin concentrations for detecting systemic bacterial infection in patients with systemic autoimmune diseases. J Rheumatol 35:114-119, 2008

関節リウマチの疾患活動性コントロールが患者栄養状態に与える影響

小林大介^{1,2}, 高井千夏^{1,2}, 伊藤 聡¹, 村澤 章¹, 成田一衛², 中園 清¹

Key words : rheumatoid arthritis, abatacept, nutritional condition,

Abstract

Background: With recent advances in the treatment of rheumatoid arthritis (RA), life expectancy has improved for many patients. However, the reason is not clear.

Purpose: To study the effect of biological disease modifying anti-rheumatic drug (bDMARD) on nutritional condition and disease activity in RA patients.

Methods: We analyzed the data for 35 RA patients who were admitted to our hospital and received abatacept as the first bDMARD. The patients' data were obtained retrospectively from their medical records. Data indicated are median (IQR).

Results: The patient age was 67.0(59.5 – 77.0) years old, and the duration of RA was 9 (3 – 6) years. We analyzed the association between the parameters of RA disease activity and nutritional status. The level of C-reactive protein, disease activity score for 28 joints based on the erythrocyte sedimentation rate (DAS28-ESR), serum albumin, lymphocyte count, and hemoglobin concentration showed significant improvement after abatacept administration (1.3(0.2-2.3) vs 0.2(0.1-1.0) mg/dL, $p<0.001$, 4.79(3.93-5.46) vs 3.39(2.50-3.87), $p<0.001$, 3.53(3.25-3.83) vs 4.00(3.65-4.20) g/dL, $p<0.001$, 1177.8(821.8-1439.3) vs 1484.8(1170-1171) /mm³, $p<0.001$, and 11.5(11.0-12.7) vs 11.9(11.4-13.1) g/dL, $p=0.001$, respectively).

Conclusion: Control of RA disease activity may contribute not only to prevent joint deterioration, but also to improve the nutritional condition.

背景

関節リウマチ (RA) の治療は、近年、生物学的製剤 (biological disease modifying anti-rheumatic drug (bDMARD)) やメトトレキサート (MTX) をはじめとした薬剤により大きく変化した。これまでに高疾患活動性RA患者は死亡率が高く、bDMARD使用群では死亡率が低いこと¹⁾、RA患者の生命予後が近年改善傾向であることが報告されているが²⁾、その理由に関しての検討は少ない。

目的

RAの疾患活動性のコントロールが栄養指標の改善につながるか検証する。

対象

2016年 3 月末までに、bDMARD 1 剤目としてアバタセプト (ABT) を導入し、6か月以上経過した患者 37人中、3か月未満で他院に転院した2例を除く35例。

方法

患者背景、RAの疾患活動性指標、栄養指標、併用薬剤、水銀握力系で測定した握力、health assessment questionnaire (HAQ)、について診療録をretrospectiveに調査した。栄養指標として、body mass index (BMI)、アルブミン (Alb), リ

ンパ球数、消化管手術時の縫合不全リスクを予測する指標として汎用されている小野寺のPrognostic nutritional index (PNI) ($10 \times \text{Alb} + 0.005 \times \text{リンパ球数}$, 40以下で切除吻合禁忌)³⁾、福島のD値 ($D=7.27038-1.6115 \times \text{Alb} - 0.00051 \times \text{リンパ球数}$, 0.04982以上で縫合不全のリスク) を用いた⁴⁾。一般的に、BMI <18.5をやせ、BMI 22を標準、Alb <3.5g/dLを低栄養、リンパ球数 801-1200 /mm³ : 中等度栄養障害、800/mm³以下 : 高度栄養障害、と考えられている。

これらの指標をABT 導入時、導入後 6 ヶ月時で比較した。結果は中央値 (1/4分位-3/4分位) で記載した。統計解析には SPSS for Windows ver. 22 を使い、対応のある2群間の検定にはWilcoxon signed-rank testを、対応のない2群間の検定にはMann Whitney U testを、分割表の検定にはFisher's exact testを用い $p<0.05$ を統計学的有意とした。3か月時点で2例が休薬 (1例 : 早期胃癌、1例 : 感染症) したが、これら2例は休薬時のデータで補完した。

結果

患者背景を表1に記す。患者年齢は 67.0 (59.5 – 77.0) 歳、性別は男性 8 人、女性 27 人、平均罹病年数は 9 (3-6) 年であった。Steinbrocker の病期分類は、Stage I/II/III/IV 各々2/14/6/13例、Class1/2/3/4 2/11/21/1例であった。プレドニ

ゾロン(PSL)が31例 88.6%で使用され、使用者における使用量は5 (3-7)mg/dayであった。MTXは14例 40.0%の症例で使用され、使用者における使用量は10 (8.0 - 10.8) mg/週であった (表 2)。

ABT導入時、導入後 6 ヶ月時のRAの疾患活動性の推移を (表 3) に示した。ABTの使用により疾患活動性指標は統計学的有意に改善した。PSL使用量も5.0 (3.0 - 7.0)mg/dayから4.0 (2.3 - 5.0)mg/dayに有意に減少し、MTX使用量は、10 (8 -10.8)mg/週から8 (1.5 - 10)mg/週に変化した。統計学的有意差は認めなかった。ABT導入により、BMI、Hb、リンパ球数、アルブミン数、消化管手術後の縫合不全を示す小野寺のPNIや、福島のD値は統計学的有意に改善した。また、HAQ-DI、握力値も改善した。

表2：患者背景 (n=35)

併用薬	
PSL %	31/35 88.6%
PSL量(全体)	5 (3 -6.5) mg/day
PSL量(使用者)	5 (3 - 7) mg/day
MTX %	14 / 35 40.0 %
MTX量 (全体)	0 (0 - 8.0) mg/週
MTX量 (使用者)	10 (8.0 -10.8) mg/週
その他csDMARD	
BUC/SSZ/TAC/IGU	23/18/10/3

Abbreviations: PSL; prednisolone, MTX; methotrexate, csDMARD; conventional synthetic drug modifying disease modifying anti-rheumatic drug, BUC; bucillamine, SSZ; sulfasalazine, TAC; tacrolimus, IGU; iguratimod

考察

今回の検討で、ABTの使用で疾患活動性指標の改善のみならず、栄養指標 (アルブミン値、リンパ球数、ヘモグロビン値、BMI)、周術期リスク指標 (小野寺のPNI、福島のD値)、身体障害指標 (握力、HAQ-DI) が改善した。

これまでに高疾患活動性RA患者は死亡率が高く、bDMARD使用群では死亡率が低いこと¹⁾、RA患者の生命予後が近年改善傾向であることが報告されているが²⁾、その理由についての検討は少ない。既報では、TNF阻害薬での心血管イベント減少が寄与している可能性が報告されているが³⁾、今回の結果は、栄養指標の改善も予後改善の原因である可能性を示したものと考える。栄養指標の改善がABTに特異的な効果かどうかに関してだが、当院栄養サポートチーム (NST) 担当看護師の瀧澤は、エタネルセプト (ETN)、アダリムマブ (ADA)、ゴリムマブ (GLM) 使用者を37例71.2%含む患者集団でも栄養指標の改善を報告している⁶⁾。また筆者らはインフリキシマブ (IFX) 使用患者40例を対象に同様の効果を確認しており (投稿準備中)、栄養指標の改善はABT特異的な効果ではないと考えている。栄養指標が改善した理由の詳細は今後の検討が必要である。慢性炎症の解消が一因であろうが、今回、握力やHAQ-DIが改善していることから、摂食機能

表1：患者背景 (n=35)

年齢 (歳)	67.0 (59.5 - 77.0)
男性/女性	8 / 27
RA罹病期間 (年)	9 (3 - 16)
Steinbrocker Stage	2/14/6/13
Steinbrocker Class	2/11/21/1
RF (IU/ml)	9/13/8/4
aCCP Ab (IU/ml)	8/1/9/17
ESR (mm/hr)	47.0 (28.5 - 67.5)
CRP (mg/dL)	1.3 (0.2 - 2.3)
DAS28-ESR	4.79(3.93 - 5.46)

Abbreviations: RA; rheumatoid arthritis, RF; rheumatoid factor, aCCP Ab; anti-cyclic citrullinated peptide antibody, ESR; erythrocyte sedimentation rate, CRP; C-reactive protein, DAS28-ESR; disease activity score with 28 joints based on ESR

表3：疾患活動性指標の変化

	baseline	6m	
TJC	4 (2 - 8)	2 (0 - 3)	<0.001
SJC	3 (2 - 4.5)	0 (0 - 2)	<0.001
PGA (mm)	50.0(24.5 - 61.5)	30.0(15.0 - 48.0)	<0.001
Ph-VAS (mm)	50.0 (27.0 - 61.5)	20.0 (10.0 - 40.0)	<0.001
ESR (mm/hr)	47.0 (28.5 - 67.5)	20.0 (11.0 - 38.0)	<0.001
CRP (mg/dL)	1.3 (0.2 - 2.3)	0.2 (0.1 - 1.0)	<0.001
DAS28-ESR	4.79(3.93 - 5.46)	3.39 (2.50 - 3.87)	<0.001
RF (IU/ml)	43.0 (14.0 - 226.5)	16.5 (8.8 - 64.0)	<0.001
MMP-3 (ng/ml)	169.7 (88.2 - 263.1)	104.3 (65.7 - 184.9)	0.016

Wilcoxon signed-rank test

Abbreviations: TJC; tender joint count, SJC; swollen joint count, PGA; patient general assessment, Ph-VAS; physician visual analogue scale, ESR; erythrocyte sedimentation rate, CRP; C-reactive protein, DAS28-ESR; disease activity score with 28 joints based on ESR, RF; rheumatoid factor, MMP-3; matrix metalloproteinase-3

の改善、抑鬱気分の改善も一因となっていると考えられる。また、PSLMTXなどの併用薬剤も統計学的有意に減量されており、併用薬剤の影響もあると考えられる。

bDMARDにより改善した栄養指標が周術期合併症を少なくしうるか、に関しては単純ではない。これまでのところ、bDMARD使用下の整形外科手術では、bDMARD非使用下の手術に比べて感染症が増える、もしくは、かわらない、とする報告が多い⁷⁻⁹⁾。しかしながらこれらの報告では患者の栄養状態に対する考察はされておらず、NSTによる栄養状態把握、リスク患者の抽出を行い、主治医団とチーム医療を展開すれば周術期合併症の減少につながる可能性があると考えられる。

今後、RAは二次性サルコペニアの原因疾患の1つであるが、RAのコントロールがフレイルやサルコペニアの予防につながるか、conventional synthetic DMARD (csDMARD) でRAをcontrolした際にbDMARDと同じように栄養がよくなるのか、bDMARD製剤間で差があるかなどを検討していきたい。

今回の研究は単施設の後ろ向き解析であること、栄養指標の変化を代替指標としていることが大きなlimitationである。今後、様々な研究デザインで確認される必要がある。

表4: 栄養指標の変化

	Baseline	6m	
BMI	22.2 (18.9 - 24.4)	23.7(19.2 - 25.4)	0.035
Hb (g/mm3)	11.5 (11.0 - 12.7)	11.9 (11.4 - 13.1)	0.027
Lym (/mm3)	1177.8(821.8 - 1439.3)	1484.8(1170 - 1771)	0.0012
Alb (g/dL)	3.53 (3.25-3.83)	4.00 (3.65 - 4.20)	<0.001
小野寺のPNI	41.9(38.4 -45.5)	48.6 (43.8 - 51.4)	<0.001
福島のD値	0.82 (0.38 - 1.37)	-0.087 (-0.38 - 0.55)	<0.001

Wilcoxon signed-rank test

Abbreviations: BMI; body mass index, Hb; hemoglobin, Lym; lymphocyte, Alb; albumin, PNI; prognostic nutritional index.

表5 : 握力, ADLの変化

	Baseline	6m	
握力 (mmHg)	右 140(97.5 - 185)	180 (140 - 240)	<0.001
	左 120(92.0 - 185)	156 (123 - 210)	<0.001
HAQ-DI	1.00(0.56 - 2.00)	0.50(0.00 - 1.44)	0.0014

Wilcoxon signed-rank test

Abbreviations: HAQ-DI; health assessment questionnaire-disability index

結語

RA の疾患活動性のコントロールで栄養指標が改善し、生命予後改善に結びつく可能性がある。

引用文献

- Listing J, Kekow J, Manger B, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF α inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis.* 74:415-421, 2015
- Zhang Y, Lu N, Peloquin C, et al. Improved survival in rheumatoid arthritis: a general population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jun 23. pii: annrheumdis-2015-209058. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-209058. [Epub ahead of print]
- 小野寺時夫, 五関謹秀, 神前五郎: Stage IV・V (Vは大腸癌) 消化器癌の非治癒切除・姑息手術 に対する TPN の適応と限界. *日外会誌* 85: 1001-1005, 1984
- 福島忠男. 胃全摘後縫合不全の新しい予測指標: 日臨外会誌 60, 2016-2021, 1999
- Dixon WG, Watson KD, Lunt M, et al. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor α therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 56:2905-2912,2007
- 瀧澤夏樹、小林大介、阿部麻美、他: 関節リウマチ患者における疾患活動性と栄養指標の関連 *新潟県立病院医学会誌* 64:1-5,2016
- Suzuki M, Nishida K, Soen S, et al. Risk of postoperative complications in rheumatoid arthritis relevant to treatment with biologic agents: a report from the Committee on Arthritis of the Japanese Orthopaedic Association. *J Orthop Sci.* 16:778-784, 2011
- Momohara S, Kawakami K, Iwamoto T, et al. Prosthetic joint infection after total hip or knee arthroplasty in rheumatoid arthritis patients treated with nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *Mod Rheumatol.* 21:469-475, 2011
- Kubota A, Sekiguchi M, Nakamura T, Miyazaki Y, Suguro T. Does use of a biologic agent increase the incidence of postoperative infection in surgery for rheumatoid arthritis after total joint arthroplasty?. *Mod Rheumatol.* 24:430-433, 2014

多発疼痛の鑑別に苦慮した線維芽細胞増殖因子23(FGF23)

関連低リン血症性骨軟化症の1例

小林大介^{1,2}, 近藤直樹³, 高井千夏^{1,2}, 伊藤 聡¹, 成田一衛², 中園 清¹

Key words : osteomalacia, fibroblast growth factor (FGF)23, unexplained pain

Abstract. Twenty eight year old female with uncontrolled pain of sacroiliac and hip joints were treated with salazosulfapyridine, methotrexate, and adalimumab. Despite these treatment, hip pain became persistent. At that time, we found her inorganic phosphorus (iP) level was very low. Due to high fibroblast growth factor (FGF)23 concentration (133 pg/mL), she was finally diagnosed as FGF23 related osteomalacia. We should pay attention to iP level when we identify the etiology of unexplained pain.

症例

症例：28歳女性

主訴：腰、股関節痛で車椅子生活になった。

既往歴：生来健康で特記すべき既往歴はない。

現病歴：27歳、カンピロバクター腸炎罹患後、腰背部痛が出現した。その後両足背、下腿外側痛が出現し、車椅子生活になった。

複数の医療機関を受診し、線維筋痛症として加療されたが効果がなかった。

28歳、A病院を受診し撮影されたMRI検査で仙腸関節炎が疑われ当院を紹介受診した。

初診時身体所見では168cm 50kg, BMI 19.5 kg/m²。一般内科学的、神経内科学的身体所見に明らかな異常なく、皮疹も認めなかった。右肘外顆、両足趾に圧痛を認め、両上後腸骨棘周囲に著しい圧痛を認めた。胸部一骨盤の単純CT検査で骨折を含む明らかな異常は指摘できなかった。関節レントゲンでは明らかな関節破壊を認めなかった。

抗核抗体、リウマトイド因子、抗シトルリン化ペプチド抗体は陰性で、ASOが軽度高値、HLAはB52陽性であった(表1)。

カンピロバクター腸炎後の反応性関節炎、仙腸関節炎としてサラズスルファピリジン、メトトレキサート、アダリムマブを使用し上後腸骨棘周囲の疼痛は改善したが両股関節痛は持続した。

受診6か月後に低リン血症が判明し追加検査を施行したところ、線維芽細胞増殖因子 (FGF) 23 133 (2-8) pg/mL, 1,25(OH)₂ VitD 18.9 (20-60) pg/mL, 25(OH)VitD 21 (7-41) ng/mL, iPTH 32.1 (10-65) pg/mL, ALP 414 (115-359) IU/L, BAP 28.9 (2.9-14.5) ug/L, TmP/GFR 1.19 (2.5-4.5) mg/dLであった(表2)。レントゲン検査でlooser's zoneを認め、大腿骨頸部骨密度はYAM 54%で、骨シンチグラフィーで肋軟

骨に一致したuptakeを認めた(図1)。以上から、FGF23関連低リン血症性骨軟化症と診断した(表3)¹⁾。

表1. 初診時検査所見

【検尿】		【血液生化学検査, 血清学的検査】	
定性		TP	7.9 g/dL
尿蛋白	(-)	Alb	4.3 g/dL
尿糖	(-)	BUN	5.4 mg/dL
尿潜血	(-)	Cr	0.45 mg/dL
		UA	5.4 mg/dL
		Na	140 mEq/L
		K	3.8 mEq/L
		Cl	104 mEq/L
【凝固】		AST	21 IU/L
PT-INR	1.01	ALT	24 IU/L
APTT	32.0 sec	LDH	133 IU/L
対照	26.8 sec	ALP	343 IU/L
FDP	2.5 ug/mL	T-bil	0.54 mg/dL
D-Dimer	0.6 ug/mL	D-bil	0.05 mg/dL
		CK	35 IU/L
【末梢血】		Ferritin	41 ng/mL
WBC	7400 /mm ³	CRP	0.2 mg/dL
RBC	452万 /mm ³	IgG	1703 mg/dL
Hb	13.5 g/dL	IgA	315 mg/dL
Ht	40.5 %	IgM	232 mg/dL
Plt	30.6万 /mm ³		
		【その他検査】	
		HLA	B52+, B62+
		HBsAg	(-)
		αHCV-Ab	(-)
		αHIV-Ab	(-)
		RPR	(-)
		T-spot	(-)
		βD-glucan	<6 pg/mL
		ASO	269 IU/mL
		尿クラミジアPCR	(-)
		尿淋菌PCR	(-)

表2. 追加検査所見

	正常範囲
Ca	9.5 (8.6-10.2) mg/dL
iP	1.3 (2.5-4.5) mg/dL
sFGF23	133 (2-8) pg/mL
1,25(OH) ₂ VitD	18.9 (20-60) pg/mL
25(OH)VitD	21 (7-41) ng/mL
iPTH	32.1 (10-65) pg/mL
ALP	414 (115-359) IU/L
BAP	28.9 (2.9-14.5) ug/L
TmP/GFR	1.19 (2.5-4.5) mg/dL

Abbreviations: BAP:bone alkaline phosphatase, TmP: tubular maximum reabsorption of phosphate, GFR: glomerular filtration rate

1 新潟県立リウマチセンター リウマチ科 2 新潟大学大学院医歯学総合研究科腎膠原病内科学分野

3 新潟大学大学院医歯学総合研究科整形外科科学分野

A case of 28 year old female who suffered from diffuse severe pain and finally diagnosed as fibroblast growth factor23 related osteomalacia. DAISUKE KOBAYASHI et al: Department of Rheumatology, Niigata Rheumatic Center.

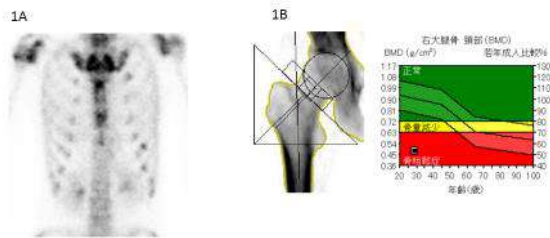


図1. 画像所見

図1A. 骨シンチグラフィー。肋軟骨に一致した多発吸収域を認める。

図1B. 骨密度検査。大腿骨頸部骨密度はYAMの54%と低値である。

リン補充療法を開始し、東京大学付属病院に精査を依頼した。¹¹¹In-pentetreotideソマトスタチン受容体シンチグラフィー(オクトレオスキャン®)、全身静脈からのFGF23サンプリング、全身MRIから、甲状腺が原因病巣として疑われ切除されたが、切除標本のFGF23染色は陰性で切除後の血清FGF23値も高値が持続した。リン補充療法で疼痛は改善しリハビリテーションを継続している。

考察

FGF23は主とし主として骨組織で産生される251アミノ酸からなる分泌型のポリペプチドで、Klotho-FGF受容体複合体に作用する²⁾。代表的な生理作用は、腎近位尿細管でのリン再吸収阻害、1,25 (OH)₂ビタミンD産生阻害によって血中リン濃度を低下させる事である。過剰産生の場合、低リン血症を惹起し、ビタミンD抵抗性くる病、骨軟化症を引き起こし、ビタミンD抵抗性くる病、骨軟化症の原因としては最多である³⁾。日本内分泌学会、日本骨代謝学会による、くる病、骨軟化症診断マニュアルではFGF23濃度が30pg/mL以上を基準としている⁴⁾。産生亢進の原因としては大きく遺伝性、腫瘍性、特発性に分かれる。遺伝性のものとしては、常染色体性優性低リン血症性くる病、常染色体性劣性低リン血症性くる病、X連鎖性低リン血症性くる病、X連鎖性低リン血症性くる病、McCune Albright 症候群などが知られ、それぞれ、FGF23, dentin matrix acidic phosphoprotein 1 (DMP1), phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome (PHEX), guanine nucleotide-binding protein, alpha-stimulating polypeptide 1(GNAS1)の遺伝子変異が判明している⁵⁾。FGF23過剰産生による腫瘍原性低リン血症性骨軟化症は30歳以上に好発する⁶⁾。主症状は骨痛、筋力低下、

表3. 骨軟化症診断基準

大項目	
a) 〇低リン血症	
b) 〇高骨型アルカリホスファターゼ血症	
小項目	
c) 臨床症状	〇筋力低下、または骨痛
d) 骨密度	〇若年成人平均値の80%未満
e) 画像所見	〇骨シンチグラフィーでの肋軟骨などへの多発取り込み 〇単純X線像でのLooser's zone
低リン血症に	
1) 骨軟化症	大項目1つと小項目の3つをみたすもの
2) 骨軟化症の疑い	大項目1つと小項目の2つをみたすもの

〇：本症例で満たすもの

難病情報センターホームページwww.nanbyou.or.jp/entry/4559

繰り返す骨折で、原因腫瘍はHemangiopericytomaなどの良性中胚葉系腫瘍が多いとされる。骨中の小腫瘍が多く発見が難しいとされるが、近年、FDG-PET, ¹¹¹In-pentetreotide ソマトスタチン受容体シンチグラフィー(オクトレオスキャン®)、⁶⁸Ga-DOTA-octreotate (DOTATATE) ソマトスタチン受容体PET/CT⁷⁾が局在診断に有効と報告されている。治療は、切除が根本療法であるが、本症例のように同定できない場合には、リン補充療法が主体となる。近年、遺伝性骨軟化症にはFGF23中和抗体の治験が行われており⁸⁾、腫瘍原性の場合にも応用可能かもしれない。

結語

リウマチ膠原病外来には、原因不明の疼痛で紹介されてくる患者が多い。原因不明の多発疼痛では、血清リン値にも注目する必要がある。

謝辞

本症例の精査を引き受けて下さった、東京大学医学部付属病院腎臓・内分泌内科、伊東伸朗先生にこの場を借りて厚く御礼申し上げます。

参考文献

1. 骨軟化症診断基準. 難病情報センターホームページ
www.nanbyou.or.jp/entry/4559
2. Imura A, Tsuji Y, Murata M, et al. alpha-Klotho as a regulator of calcium homeostasis. *Science*. 316:1615-1618, 2007
3. 福本誠二. リン調節ホルモン, 線維芽細胞増殖因子 23 (FGF23) の作用と作用異常. 日内会誌 100:3649-3654, 2011
4. 日本内分泌学会・日本骨代謝学会 . くる病・骨軟化症の診断マニュアル .
<http://jsbmr.umin.jp/pdf/diagnosticmanual2015.pdf>
5. Capelli S, Donghi V, Maruca K, et al. Clinical and molecular heterogeneity in a large series of patients with hypophosphatemic rickets. *Bone*. 79:143-149, 2015
6. 伊東伸朗, 福本誠二. 腫瘍性低リン血症性骨軟化症. 日内会誌. 96 : 731-736, 2007
7. Clifton-Bligh RJ, Hofman MS, Duncan E, et al. Improving diagnosis of tumor-induced osteomalacia with Gallium-68 DOTATATE PET/CT. *J Clin Endocrinol Metab*. 98:687-94, 2013.
8. Carpenter TO, Imel EA, Ruppe MD, et al. Randomized trial of the anti-FGF23 antibody KRN23 in X-linked hypophosphatemia. *J Clin Invest*. 124:1587-97, 2014

強直性脊椎炎に対する2例のインフリキシマブ使用経験

藤林孝義、大倉俊昭*、竹本東希*

Key words: Ankylosing spondylitis, Infliximab, Short-term sustained remission

Abstract

[Objectives] Various therapies have been used to treat ankylosing spondylitis (AS), but patients rarely show improvement in symptoms. In this study, we report two cases of patients in whom AS severity was effectively reduced using infliximab (IFX) for >52 weeks. [Methods] Blood samples from each patient were tested for C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (1 h), alkaline phosphatase, matrix metalloproteinase-3, and rheumatoid factor. In addition to evaluating the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), and Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), X-ray examination was employed.

[Case 1] A 48-year-old female who developed AS in 2008 exhibited symptoms of pain, difficulty in movement from the neck to shoulders and hips, and sacroiliac tenderness. In the blood test, it was seronegative, and CRP was 2.67 mg/dl. Treatment with salazosulfapyridine, methotrexate (MTX), and prednisolone (PSL) was initiated. However, as this treatment was ineffective, IFX treatment was initiated in 2010.

[Case 2] A 38-year-old male who developed AS in 2012 exhibited symptoms of pain and excursion restrictions from the neck to hips. In the blood test, it was seronegative, and CRP was 5.38 mg/dl. Treatment with MTX was initiated, and IFX treatment was initiated in 2013 as the MTX treatment was ineffective.

[Results] In both cases, shortly after IFX administration, CRP levels normalized. After >1 year post treatment, no improvement in BASMI was observed; however, BASDAI decreased, and BASFI improved and stabilized. This indicates that AS severity in the patients decreased, and their bionomics improved.

[Conclusion] IFX was effective for treating AS, whereas MTX and PSL treatments were ineffective, with no reduction in AS severity.

はじめに

強直性脊椎炎 (AS) は主に体軸関節を侵す慢性進行性のリウマチ性疾患であり、10~20代の若年者に好発し、ときに仙腸関節や脊椎、股関節までも骨性硬直を来し、日常生活動作に障害をもたらすこともある。ASに対して2010年より生物学的製剤であるTNF阻害薬が保険適応となりASの臨床症状を改善させることが明らかにされた^{1,2,3,4)}。関節リウマチ(RA)に対しては、すでに疾患活動性を抑えることで寛解に導き、関節変化の抑制や十分な効果を発揮し安定した後の薬剤の中断を可能にするなど高い評価を得たTNF阻害薬であるが、ASにおいては、臨床症状や血液検査所見、MRIなどに対する効果は高いものの、X線変化の進行抑制、TNF阻害薬の中止などに関して成果をあげることが出来ないことがわかってきた⁵⁾。今回、当院において各種療法でも症状の改善がみられなかった症例に対し、TNF阻害薬であるインフリキシマブ (IFX) を使用し1年以上経過した2症例を経験したので文献的考察を加え報告する。

対象および方法

当院において各種治療にて効果不十分・効果減弱であったAS患者2症例 (女性1例) に対してのIFX治療の有効性について検討した。調査項目として患者背景、血液検査としてCRP、ESR (1hr)、ALP、MMP-3、WBC、RBC、Hb、RF、抗CCP抗体。疾患活動性の評価としてBASDAI、身体機能の評価としてBASFI、可動域の評価としてBASMI (頸部回旋、前屈方向の腰椎可動域制限; Schober test)、患者VASを使用した。さらに、IFX投与開始時および52週経過時のX線画像を評価した。診断には改訂ニューヨーク基準を使用した。

結果

IFX投与開始から52週以上経過したAS患者2症例を下記に示す。

【症例1】48歳女性。2008年に発症。頸部から両肩、腰部にかけて疼痛、夜間痛増強、動作困難を認め、仙腸関節部の圧痛を認めた。次第にアキレス腱付着部痛および両股関節痛が増強し歩行障害を来した。初診時の身体所見では、頸部こわばりを認めた。頸椎可動域は、屈曲: 10° 伸展: 10° 右回旋: 25° 左回旋: 20° であった。眼症状として前

江南厚生病院整形外科、*名古屋大学医学部整形外科

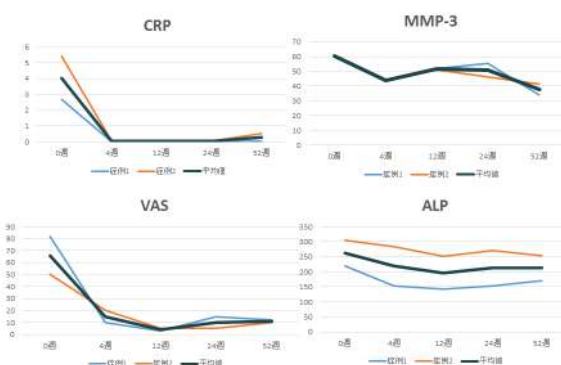
TWO PATIENTS GIVEN INFliximab FOR ANKYLOSING SPONDYLITIS,
TAKAYOSHI FUJIBAYASHI et al: Dept. of Orthop. Surg., Konan Kosei Hospital

房蓄膿・虹彩炎を認めた。X線所見では、仙腸関節に部分的強直（grade 3）および頸椎に骨性変化（椎体が互いに竹節状に強直し竹様脊柱）（図1）を認めた。初診時の血液検査では、CRP 2.67mg/dl、ESR 69/1hr、ALP 220 IU/l、WBC 5,700、RBC 405×10⁴、Hb 11.4g/dl、MMP-3 60.8ng/ml、RFと抗CCP抗体はともに陰性であった（HLA-B27は実施せず）。Sero-negativeな脊椎関節炎であり、X線所見から強直性脊椎炎と診断した。BASDAI 6.1点、BASFI 3.7点、BASMI 5.0点、VAS 82mmであった。

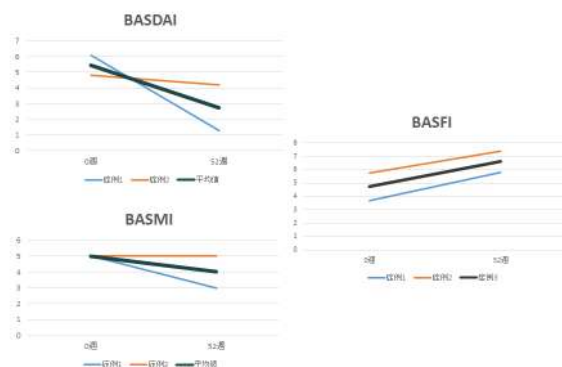
（症例①）



（図1）X線所見：仙腸関節：部分的強直（grade 3）
頸椎：骨性変化（竹様脊柱）を認めた。



（図2）経過



（図3）経過

（症例①）



（IFX開始時）

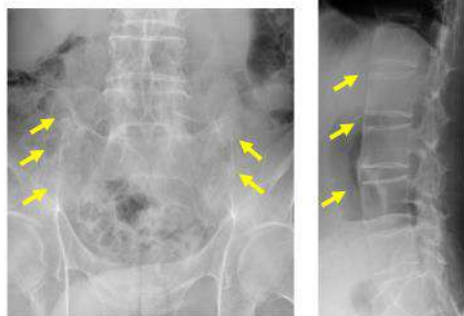
（52週経過時）

（図4）X線所見：頸椎：竹様脊柱の骨性変化を認めず。

サラゾスルファピリジン（SASP）、メトトレキサート（MTX）、プレドニゾン（PSL）投与開始されたが効果なく、2010年にIFX300mg点滴静注による治療を開始した。52週経過時の身体所見では、頸椎可動域は、屈曲：35° 伸展：20° 右回旋：35° 左回旋：35° と改善した。CRP 0.03mg/dl、ALP 171 IU/l、MMP-3 33.9ng/mlと改善傾向を認め、BASDAI 1.3点、BASFI 5.8点、BASMI 3.0点、VAS 11mmとなって疾患活動性の低下、身体機能、VASの改善を認めた（図2）（図3）。CRPは、IFX投与開始後4週経過時点まで、正常化に至った。しかし、X線所見では、頸椎の竹様脊柱について骨性変化に著変はなかった（図4）。

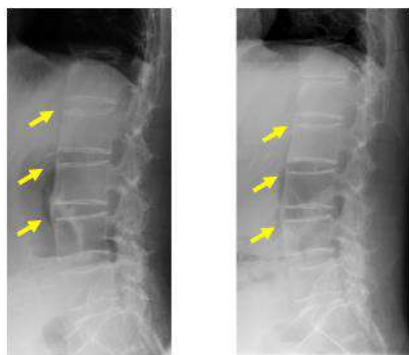
【症例2】38歳男性。2012年に発症。頸部から腰部にかけて疼痛、動作困難を認め、仙腸関節の圧痛を認めた。次第に腰部可動域制限を来した。初診時の身体所見では、腰部こわばりを認めた。腰椎の可動域としてSchober testは2.0cmであった。眼症状としてぶどう膜炎を認めた。X線所見では、仙腸関節に部分的強直（grade 3）および頸椎に骨性変化（椎体が互いに竹節状に強直し竹様脊柱）（図5）を認めた。初診時の血液検査では、CRP 5.38mg/dl、ESR 109/1hr、ALP 305 IU/l、WBC 10,800、RBC 430×10⁴、Hb 12.8g/dl、MMP-3 60.5ng/ml、RFと抗CCP抗体はともに陰性であった（HLA-B27は実施せず）。Sero-negativeな脊椎関節炎であり、X線所見から強直性脊椎炎と診断した。BASDAI 4.8点、BASFI 5.8点、BASMI 5.0点、VAS 50mmであった。MTX、PSL投与開始されたが効果なく、2013年にIFX300mg点滴静注による治療を開始した。52週経過時の身体所見では、腰椎の可動域としてSchober testは4.0cmと改善した。CRP 0.29mg/dl、ALP 252 IU/l、MMP-3 37.7ng/mlと改善傾向を認め、BASDAI 4.2点、BASFI 7.4点、BASMI 5.0点、VAS 11mmとなって疾患活動性の低下、身体機能、VASの改善を認めたが、可動域の評価では変化はなかった（図2）（図3）。【症例1】と同様、IFX投与開始後4週経過時点で、CRPは正常化に至った。しかし、X線所見では、腰椎の竹様脊柱について骨性変化に著変はなかった（図6）。

(症例②)



(図5)X線所見:仙腸関節:部分的強直 (grade 3)
腰椎:骨性変化(竹様脊柱)を認めた。

(症例②)



(IFX開始時) (52週経過時)
(図6)X線所見:頸椎:竹様脊柱の骨性変化を認めず。

考察

AS疾患活動性が高くコントロールできない場合、抗リウマチ薬であるSASPが使用される。ただし、SASPは体軸関節の病変にはあまり効果がなく、発症早期の末梢病変にのみ効果があるといわれている。また、MTXはその効果が立証されていない⁶⁾。また、副腎皮質ステロイドは末梢病変や脊椎病変の一部への局所投与、つまり関節注射として投与される⁷⁾。体軸関節として仙腸関節に行われ有効なことが多いが、実際には関節注射より経口投与の方が多く行われている。これらの従来から行われている薬物療法によってもコントロールできない疾患活動性の高い患者では抗TNF阻害薬の投与を行うこととなる。AS患者に対して抗TNF阻害薬であるIFX使用に関しては、投与開始から2週間後より臨床上的改善が認められ、効果は24週間維持できたとの報告がある⁸⁾。いずれの症例もIFX投与後、早期にCRPは正常化した。また、投与開始から52週経過時点で、BASDAIは2症例平均で5.45→2.75となり、AS疾患活動性が抑制され、BASFIは2症例平均で4.73→6.6となり、身体機能が改善し、BASMIも2症例平均5.0→4.0となり、可動域が改善していた(図3)。しかし、重要なことはすべてのAS患者に有効ではないということである。約80%の症例に有効であるが、約20%の症例は効果が不十分であった⁴⁾。この要因は、①高齢者②罹病期間が長い症例③治療開始時

に機能障害が進行していた症例が含まれているとのことであった。IFXに対する自己抗体による影響はなかった。このため、早期発見・早期治療が必要である。治療によって、身体機能は維持されたが計測値の改善はあまり認められなかった。X線所見で重要な骨増殖は、5年間の治療によっても進行を有意に抑制できなかったと報告されている⁹⁾。抗TNF療法の長期効果に対する研究報告ではIFX群の骨形成は対象群より少なく、骨抑制効果については改善があまり認めないとのことであった⁴⁾。

今回、我々が報告した2症例は骨形成抑制効果に関しては少なくとも著しい増強はなかった。本症例は発症年齢が30～40歳台であったこと。発症からIFX導入まで2年程度と比較的早期に診断されたこと。結果、日常生活の疼痛の改善・機能改善に至った可能性がある。より発症早期のより若い年齢のAS患者にTNF阻害薬を使用することが望ましいと言われているが、現在広く使用されている分類基準である改訂ニューヨーク基準では、診断確定のため仙腸関節のX線変化を認めることが必要となっており、そのための診断の遅れが問題となる⁹⁾。このため、新たな診断基準を作成することでより早期発見・早期治療を開始することが可能となると考えられる^{10,11)}。

結論

MTX、PSLによる治療効果不十分で疾患活動性の高いASに対して、IFXは著効して少なくとも52週効果維持することができた。

参考文献

- 1) van der Heijde D, Sieder J, Maksymowych WP, et al: 2010 update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 70: 905, 2011
- 2) Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, et al: Predicting of a major clinical response (BASDAI 50) to tumor necrosis factor α blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 63: 665, 2004
- 3) Rudwaleit M, Claudepierre P, Wordsworth P, et al: Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 36: 801, 2009
- 4) Braun J, Baraliakos X, Listing J, et al: Persistent clinical efficacy and safety of anti-tumor necrosis factor alpha therapy with infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 5 years: evidence for different types of response. *Ann Rheum Dis.* Mar; 67(3): 340-5, 2008

- 5) Baraliakos X, Haibel H, Listing J, et al: Continuous long-term anti-TNF therapy does not lead to an increase in the rate of new bone formation over 8 years in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 73(4): 710-5, 2014
- 6) Biasi D, Carletto A, Caramaschi P, et al: Efficacy of methotrexate in the treatment of ankylosing spondilitis. *Clin Rheumatol.* 19: 114, 2000
- 7) Braun J, Bollow M, Seyrekbasan SF, et al: Computed tomography corticosteroid injection of the sacroiliac joint in patients with spondylarthropathy with sacroiliitis: clinical outcome and follow-up by dynamic magnetic resonance imaging. *J Rheumatol.* 23: 659, 1996
- 8) van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al: Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum.* 52(2): 582-91, 2005
- 9) van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A: Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the NEW YORK criteria. *Arthritis Rheum.* 27(4): 361-8, 1984
- 10) Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al: The development of assessment of spondyloarthritis international society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 68: 777-783, 2009
- 11) Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al: The assessment of spondyloarthritis international society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis.* 70: 25-31, 2011

薬剤性無菌性髄膜炎が疑われた、抗 U1-RNP 抗体陽性

全身性エリテマトーデスの 1 症例

浅野諒子、朴木博幸、木戸敏喜、松井篤、篠田晃一郎、多喜博文、戸邊一之

Key Words : Anti-U1-RNP antibodies, Aseptic meningitis, Systemic lupus erythematosus

Abstract

A 26-year-old woman with systemic lupus erythematosus (SLE) presented with fever and headache. Cerebrospinal fluid(CSF) showed low glucose level and polymorphonuclear pleocytosis, however culture was sterile. We considered drug-induced aseptic meningitis associated with loxoprofen or diclofenac. After corticosteroid therapy(prednisolone 40mg daily), this patient quickly improved. Meningitis is one of the serious manifestation of SLE. The measurement of IL-6 and anti-U1RNP antibody in CSF were useful to distinguish between drug-induced meningitis and disease associated meningitis.

はじめに

髄膜炎は全身性エリテマトーデス(SLE)や混合性結合組織病(MCTD)の中枢神経合併症の一つである。しかし髄膜炎の原因は多岐にわたり、感染症・薬剤性・原疾患由来等の鑑別が治療方針の決定のためにきわめて重要である。今回我々は、抗U1-RNP抗体強陽性の低活動性SLEの患者における無菌性髄膜炎に関して、髄液中、抗U1-RNP抗体価の測定が鑑別の一助となった症例を経験したので報告する。

症例

26歳 女性。

主訴：発熱・頭痛・全身痛。

既往歴：アトピー性皮膚炎。

家族歴：SLE(兄)。

現病歴：関節痛、レイノー症状、日光過敏症などでX年11月に当科初診。シェーグレン症候群、SLEの分類基準(抗核抗体陽性、光線過敏、口内炎、白血球減少の4項目)を満たしたが活動性が低く対症療法で経過観察されていた。経過中に筋痛があり、抗U1-RNP抗体陽性からMCTDの可能性も疑われていた。X+1年5月10日に39.5℃の発熱あり近医を受診。セフカペン・アセトアミノフェンを処方されたが改善せず、頭痛に対してロキソプロフェンを頻用。悪寒戦慄を伴うようになり、5月12日に当院に救急搬送。白血球数の増多・炎症反応軽度上昇を伴い、緊急入院となった。

入院時身体所見：身長161cm、体重48kg。意識 JCS1、体温36.7℃(ジクロフェナク坐剤使用後)、血圧115/72mmHg、脈拍77回/分・整。当院救急部でジクロフェナク坐剤使用後に全身性紅斑の出現あり。その他蝶形紅斑等を認めた。項部硬直、ケルニッヒ徴候陽性。その他明

らかな麻痺・脳神経異常所見なし。結膜充血あり、左後頸部・右鎖骨上窩に小リンパ節を触知。

経過：入院時検査所見を表1に示す。炎症反応の上昇を認め、補体価の軽度上昇も認めた。抗ds-DNA抗体は正常範囲内で、抗U1-RNP抗体は著明な高値であった。髄液検査では、水様澄明な髄液検体を得られたが、多核球優位の細胞増多・軽度の髄液糖低下を認めた(表2)。以上より細菌性髄膜炎の可能性が否定できず、メロペネム、アシクロビル、バンコマイシン、デキサメサゾンで加療開始とした。しかし第2病日には速やかな神経所見の改善があり、さらにその後、培養陰性などの所見より、無菌性髄膜炎であることが判明した。原疾患であるSLE/MCTDに伴う無菌性髄膜炎や頻用していたロキソプロフェンによる薬剤性髄膜炎が鑑別に挙がり、水溶性プレドニゾロン40mgを開始したところ、さらなる神経症状の改善を得た。後日髄液中IL-6、抗U1-RNP抗体価を測定したところ症状の極期でいずれも上昇しており、退院前に施行した髄液検査ではいずれも低下を認めた(表3)。

表1 入院時検査所見

【血算】		【免疫学的検査】	
WBC	6580 / μ l	抗核抗体	≥ 1280 倍
Neut	93.7 %	(Speckled, Centromere)	
Eos	0.2 %	抗ds-DNA IgG抗体	6.9 U/ml
Baso	0.0 %	抗SS-A抗体	19.2 U/ml
Lympho	5.0 %	(-)	
Mono	1.1 %	抗U1RNP抗体	≥ 550 U/ml
RBC	430万 / μ l	抗セントロメア抗体	162 U/ml
Hb	12.8 g/dl	IgG	1694 mg/dL
Plt	7.5万 / μ l	IgA	157 mg/dL
【生化学】		IgM	106 U/mL
TP	7.4 g/dl	CH50	43 U/mL
Alb	4.0 g/dl	C3	107.8 mg/dL
CPK	54 U/l	C4	33.2 mg/dL
AST	72 U/l	IC-C1	2.9 μ g/ml
ALT	38 U/l		
ALP	175 U/l	尿中肺炎球菌抗原	陰性
γ -GTP	18 U/l		
LDH	121 U/l		
T-Bil	0.4 mg/dl		
BUN	9 mg/dl		
Cr	0.51 mg/dl		
CRP	0.32 mg/dl		

表2 入院時髄液検査

初圧	20.5cmH ₂ O
終圧	測定不能
外観	無色透明・清
細胞数	967/3 (M96,P880)
蛋白	85.0mg/dl
髄液糖/血清糖(比)	47mg/dl / 103mg /dl (0.45)
細胞診	Class I
培養	一般細菌・抗酸菌ともに陰性
IgG index	0.72(基準値<0.73)
CSF/serum Alb gradient(QAlb)	0.0107

考察

SLE、MCTDにおける中枢神経合併症は予後に関わる臓器病変であり重要である。三森らの報告によればSLE 509例、MCTD 152例において、髄膜炎は10例に認められ（うち6例が無菌性髄膜炎）、3例は薬剤性髄膜炎であったと報告している1)。髄膜炎の診療において髄液検査は必須であるが、薬剤性髄膜炎では多核球優位の細胞増多を示す症例が多いとされ2)、また中枢神経ループス(NPSLE)の場合も多核球優位であるとの報告もある1)ことから、髄液所見のみでは感染性・薬剤性・原疾患由来の鑑別は困難である。本症例では速やかな臨床症状の改善から感染性髄膜炎は否定的と考えた。薬剤性・原疾患の鑑別に関しては、髄液中抗U1-RNP抗体やIL-6の有用性の報告が存在する。Satoらは中枢神経症状を示した抗U1-RNP抗体陽性のSLE・MCTDにおいて全例でU1-RNP index([CSF中抗U1-RNP抗体/血清中抗U1-RNP抗体] / [CSF中IgG/血清中IgG])は2を超えていたと報告している3)。Fujitaらの報告4)ではMCTD患者の薬剤性髄膜炎では髄液中のIL-6は著増しているが抗U1-RNP抗体は検出されておらず、これらの抗体の評価が鑑別に有用である可能性を示している。本症例ではU1-RNP indexは最大値でも1.24と高くなく、むしろIL-6上昇が目立つ点はより薬剤性髄膜炎を示唆するものとする。血液脳関門の障害を示すCSF/serum Alb gradient(QAlb)が0.107と軽度上昇していることから、薬剤アレルギーによる血液脳関門の破綻があり、血中抗U1-RNP抗体が髄液中に移行した可能性が考えられる。薬剤性髄膜炎の原因としては抗菌薬、非ステロイド性抗炎症薬の報告が多く2)、本症例ではロキソプロフェンやジクロフェナクが誘因と推察した。薬剤性髄膜炎発症の機序は判明していないが、ST合剤における報告ではU1-RNP抗体による免疫複合体が組織障害を起こし、さらにT細胞を介したサイトカイン産生が薬剤過敏性をもたらす可能性が示唆されており5)、抗U1-RNP抗体陽性患者では注意を要する病態と考える。

表3 髄液中抗U1RNP抗体、IL-6の推移

	入院時	退院前
抗U1RNP抗体	8870 pg/ml	1.5 pg/ml
IL-6	5.1 U/ml	<2.0 U/ml

結語

抗U1-RNP抗体強陽性の SLE患者における薬剤性髄膜炎と考えられる症例を経験した。抗U1-RNP抗体は薬剤性髄膜炎/原疾患の中枢神経症状ともに関連が報告されており、本症例は両者の鑑別が問題となったが、髄液中抗U1-RNP抗体・IL-6の測定が有用であった。

参考文献

- 1) 三森経世, 安岡秀剛, 鈴木美佐子 他: 混合性結合組織病の髄膜炎. 日本臨床免疫学会雑誌23(6):647-651,2000
- 2) Rodriguez SC, Olguin AM, Miralles CP et al. Characteristics of meningitis caused by Ibuprofen report of 2 case with recurrent episodes and review of the literature. Medicine 2006 Jul;85(4):214-20
- 3) Takeshi Sato, Takako F, Tomoko Y et al. Anti-U1RNP antibodies in cerebrospinal fluid are associated with central neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus and mixed connective tissue disease. Arthritis Rheum. 62(12):3730-3740,2010
- 4) Yoshimasa F, Takao F, Ran N et al. Aseptic meningitis in mixed connective tissue disease: cytokine and anti-U1RNP antibodies in cerebrospinal fluids from two different cases. Mod Rheumatol 18:184-188,2008
- 5) Reika M, Kazuhiro K, Satoko A et al. Positivity for anti-RNP antibody is a risk factor for adverse effects caused by trimethoprim-sulfamethoxazole, a prophylactic agent for P. jiroveci pneumonia, in patients with connective tissue diseases. Mod Rheumatol 23:62-80,2013

関節リウマチに対するイグラチモド長期投与例の検討

磯野正晶1) 平野裕司1) 平原慎也2) 長谷川純也1)

Key words : Iguratimod Long-term, Rheumatoid arthritis

はじめに

現在関節リウマチ (RA) の薬物治療はメトトレキサート (MTX)、生物学的製剤 (Bio) が中心となっている。しかし、肺、腎臓、肝臓の疾患などでMTXの使用が困難な患者が一定数いる。MTXが使用出来ない場合は別の疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) による治療を行うが、わが国では2012年に新しいDMARDsであるイグラチモド (IGU) が保険適用となっている。IGUは治験にて有効性が確認されているが、実臨床での長期使用成績の報告は多くない。

本研究ではIGUの投与を開始後2年以上経過した長期投与RA症例の有効性と継続性に関する検討を行った。

症例と方法

症例は豊橋市民病院リウマチ科にて2012年から2014年4月の間にIGUを開始し、その後の臨床経過を十分に追跡可能であった患者70例を使用した。IGUは添付文書に従い、主として25mgより開始し、4週間後に副作用が無ければ50mgに増量し継続した。中止は各担当医の判断にて行った。

70例の開始時患者背景、治療継続率および、治療中止理由を検討した。IGUを2年以上継続した31例にて疾患活動性の推移を検討した。疾患活動性はC-reactive protein(CRP: mg/dL), Erythrocyte sedimentation rate(ESR: mm/h), Matrix metalloproteinase-3(MMP-3: ng/mL), Disease activity score using 28 joints(DAS28-CRP) および Modified health assessment questionnaire (mHAQ)を用いて評価し、開始時、6か月、1年、2年の推移を検討した。統計解析にはWilcoxon signed-rank test、Log-rank testを適宜使用しp値が0.05未満を統計学的有意差ありと定義した。

結果

開始時患者背景を表1に示す。対象70例中、男性が19例、女性が51例であり平均年齢は64.7歳であった。18.5%が糖尿病を有しており、45.7%が肺疾患を合併していた。プレドニゾロン (PSL) 投与率は42.8%であり、平均投与量は4.8mg/日であった。MTX投与率は44.2%であり、平均投与量は9.1mg/週であった。生物学的製剤

(Bio) との併用例は無く、他のDMARDsとの併用はサラズルファピリジン (SASP) 14例、タクロリムス (TAC) 7例、ブシラミン (BUC) 1例であった。SteinbrockerのStage分類ではStage I:14例、II:14例、III:24例、IV:18例であり、Class分類ではClass1:7例、2:43例、3:17例、4:3例であった。開始時のDAS28-CRPの平均は4.2、mHAQの平均は0.50であった。

Kaplan-Meier法によるIGU継続率を図1に示す。治療継続率は6か月で82.6%、1年で75.5%、2年で49.1%であった。中止理由の内訳を表2に示す。最多の中止理由は効果不十分中止であった。効果不十分で中止した12例はその後Bio7例 (アバタセプト3例、トシリズマブ2例、アダリムマブ1例、インフリキシマブ1例)、MTX2例、治験組み入れ2例、金製剤1例に治療を変更した。次いで肝機能障害が6例、感染症が5例あり、IGUとの関与が否定的な他要因による中止が5例あった。肝機能障害、腎機能障害、血球減少はIGUの中止にて改善した。

表1 患者背景(イグラチモド開始時)

患者数	70
平均年齢	64.7
女性率(%)	72.6
平均体重(kg)	51.4
平均RA罹病期間(年)	10.5
RF陽性率(%)	90.0
抗CCP抗体陽性率(%)	92.9
糖尿病合併率(%)	18.5
肺疾患合併率(%)	45.7
開始時平均eGFR	73.8
PSL投与率(%) / 平均投与量 (mg)	42.8 / 4.8
MTX投与率 (%) / 平均投与量 (mg/week)	44.2 / 9.1
MTX以外のDMARDs(例)	SASP14 TAC7 BUC1
Bio併用(率)(%)	0
開始時平均CRP (mg/dl)	1.8
開始時平均ESR (mm/h)	42.5
開始時平均MMP3 (ng/ml)	194.3
開始時平均DAS28 (CRP)	4.2
開始時平均mHAQ	0.50

RA: Rheumatoid arthritis, RF: Rheumatoid factor, eGFR: estimated glomerular filtration rate, PSL: Prednisolone, MTX: Methotexate, SASP: Salazosulfapyridine, TAC: Tacrolimus, BUC: Bucillamine, Bio: Biologic agent, CRP: C-reactive protein

ESR: erythrocyte sedimentation rate, mHAQ: Modified health assessment questionnaire

表2 イグラチモドの中止理由

	n	%
効果不十分	12	37.5
肝機能障害	6	18.8
感染症	5	15.6
他要因	5	15.6
胃腸障害	2	6.3
腎機能障害	1	3.1
白血球低下	1	3.1

他要因: ワーファリン内服2例、死亡2例(脳出血、心筋梗塞)、化学療法開始1例

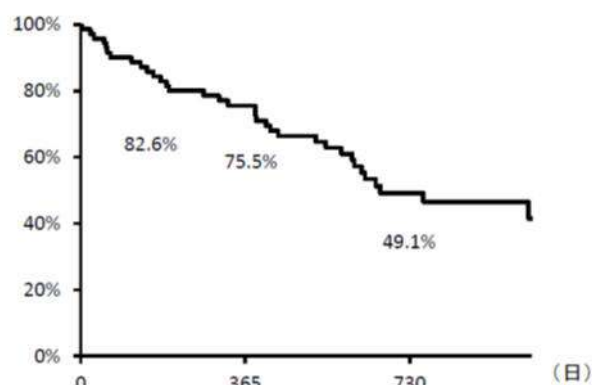


図1 イグラチモドの投与継続率 (Kaplan-Meier法)

IGUを2年以上継続した31例の患者背景を表3に示す。平均DAS28-CRPは開始時3.4であったが、6か月後2.1と低下して、その後徐々に増加を認め1年後2.6、2年後2.7であった(図2)。いずれも開始時と比較すると統計学的有意差を認めた。CRP、ESR、MMP-3の推移を図3に示す。いずれも開始時から6か月後に低下し、1年後から2年後にかけて増加した。mHAQは開始時0.32、6か月後0.25、1年後0.31、2年後0.30であった。6か月後のみ統計学的有意差を認めた(図4)。

表3 イグラチモド2年以上継続例の患者背景

患者数	31
平均年齢	66.2
女性率(%)	64.5
平均体重(kg)	51.3
平均RA罹病期間(年)	11.7
RF陽性率(%)	83.9
抗CCP抗体陽性率(%)	83.9
糖尿病合併率(%)	16.1
肺疾患合併率(%)	45.1
開始時平均eGFR	77.2
PSL投与率(%) / 投与量(mg)	38.7 / 4.1
MTX投与率(%) / 投与量(mg/week)	58.1 / 8.4
MTX以外のDMARDs	SASP4 TAC4
Bio併用率(%)	0
開始時平均CRP(mg/dl)	1.8
開始時平均ESR(mm/h)	35.2
開始時平均MMP3(ng/ml)	171.7
開始時平均DAS28(CRP)	3.4
開始時平均mHAQ	0.33

RA: Rheumatoid arthritis, RF: Rheumatoid factor, eGFR: estimated glomerular filtration rate, PSL: Prednisolone, MTX: Methotexate, SASP: Salazosulfapyridine, TAC: Tacrolimus, Bio: Biologic agent, CRP: C-reactive protein, ESR: erythrocyte sedimentation rate, mHAQ: Modified health assessment questionnaire

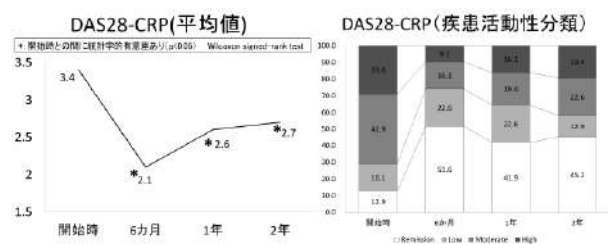


図2 DAS28-CRPの推移

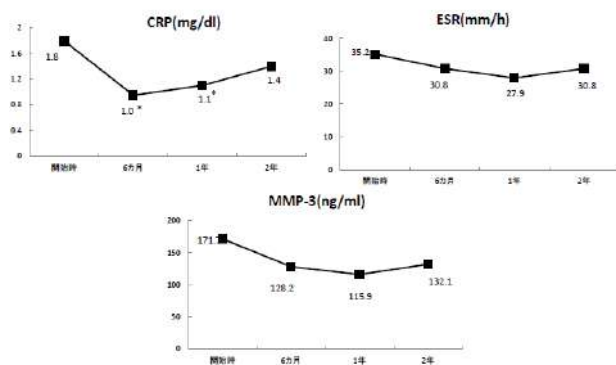


図3 臨床検査値の推移

*: 開始時との間に統計学的有意差あり(p<0.05) Wilcoxon signed-rank test

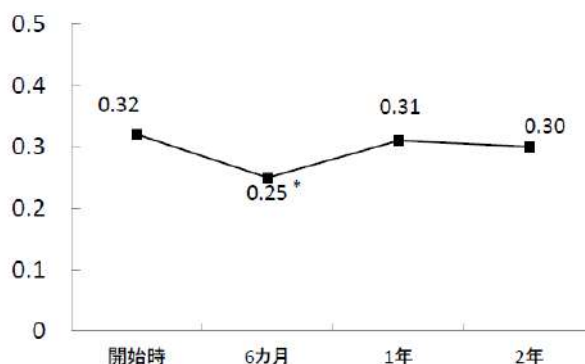


図4 mHAQ推移

*: 開始時との間に統計学的有意差あり(p<0.05) Wilcoxon signed-rank test

考察

本邦の臨床治験においてIGUはSASPとの比較試験1)、MTX併用の比較試験2)などで、IGUの有効性は認められている。実臨床の報告では、DAS28の寛解、低疾患活動性の患者群の割合が開始時26%から52週時に47%に増加したと岡村3)らが報告している。吉岡4)らは24週時にIGUが有効な症例は12週時に治療効果が認められると報告している。IGUは治療効果が期待でき、比較的早期に治療反応があるとの報告は散見される。本研究の結果においても、CRP、DAS28-CRPおよびmHAQは6か月後には統計学的有意に改善していた。また、疾患活動性分類においてもDAS28-CRPの高疾患活動性群が開始時29%から6か月後に9%に低下しており疾患活動性の高い症例においても治療効果がある事を示している。DAS28-CRPは1年後、2年後いずれも開始時と比較して統計学的有意に改善していた。しかし、DAS28-CRP、MMP-3、CRP、ESRは開始後1年から2年にかけて増悪しておりescape現象を疑う結果となっている。渉猟しえた範囲ではIGUの1年以上の治療効果の報告は無く、IGUのescape現象に関しては今後の検討が必要である。

IGUの安全性、継続率に関しては肝酵素上昇、消化管症状の副作用の報告が多く、重篤な副作用は少ないとの報告が多い1)~5)。中止に至った副作用は本研究でも同様でありIGU使用の際には消化性潰瘍、肝酵素に関して注意が必要である。継続率に関しては、52週で53.6%、53.7%との報告がある3),5)。本研究における開始後1年の継続率75.5%とは差を認めた。中止理由としては本研究、他の報告においても効果不十分中止例が多い。効果不十分中止が可能な症例は次の治療薬選択が可能な症例である。本研究の患者背景としてMTX使用率は44%と低く、46%が肺疾患を有しており、合併症の多い患者群である。効果不十分と判断しても合併症の問題や経済的理由などから、他の治療に変更が出来ずIGUを継続した症例も認められた事が過去の報告と比較して継続率が良かった理由であると考えられた。

IGUは日本リウマチ学会におけるガイドライン6)で推奨はされている治療薬である。しかし、発売されている地域も限定されており長期的使用例が少なく、安全性および関節破壊抑制効果に関してのエビデンスが十分でなく、推奨度は弱いとなっている。日本は世界でも有数の高齢社会であり、関節リウマチ患者においても高齢化は著しく、MTXの使用が躊躇われる症例、経済的にBioの使用が困難な症例が散見される。その様な症例に対しては有用な治療の選択肢となるため、長期投与例における更なるエビデンスの蓄積が待たれる。

文献

- 1) Hara M, Abe T, Sugawara Set al: Efficacy and safety of iguratimod compared with placebo and salazosulfapyridine in active rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol17:1-9, 2007
- 2) Ishiguro N, Yamamoto K, Katayama Ket al: Concomitant iguratimod therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. Mod Rheumatol23:430-439, 2013
- 3) OkamuraK, Yonemoto Y, Suto T et al:Efficacy at 52 weeks of daily clinical use of iguratimod in patients with rheumatoid arthritis.Mod Rheumatol. 25:534-539,201513
- 4) Yoshioka Y, Takahashi N, Kaneko Aet al:Disease activity early in treatment as a predictor of future low disease activity in RA patients treated with iguratimod.Mod Rheumatol.26:169-174, 2016.
- 5) HaraM,Abe T, Sugawara Set al: Long-term safety study of iguratimod in patients with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol.17:10-16, 2007.
- 6) 日本リウマチ学会: 関節リウマチ診療ガイドライン. メディカルビュー社,2014.

有害事象により他の生物学的製剤からアバタセプトに変更した 関節リウマチの治療成績

長谷川純也 平野裕司 磯野正晶

Key words : Abatacept, Adverse events, Biological agent, Rheumatoid arthritis

はじめに

関節リウマチ(RA)に対して生物学的製剤(Bio)は有効な治療法であるが、有害事象や効果不十分のため2剤目のBioへ変更となることもある。世界初のT細胞選択的共刺激調節剤であるアバタセプト(ABT)は2010年9月に本邦で発売され、関節リウマチの治療に使用されてきた。本研究では、他のBio(トファシチニブを含む)から有害事象を理由にABTへ変更となった症例について、ABTの有用性を検討した。

症例と方法

本研究では当科にて2011年6月から2015年4月までに、有害事象を理由に他のBioからABTへ変更した10例のRA患者を使用した。全10例を使用して患者背景、投与継続率、ABT中止例の中止理由を検討した。ABTを1年継続できた9例を用いてABT開始時から3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月でのDisease activity score using 28 joints (DAS28-CRP)、Simplified disease activity index (SDAI)、Matrix metalloproteinase-3 (MMP-3:ng/mL)の推移とメトトレキサート(MTX)併用・非併用間でのDAS28-CRPの変化量を比較した。統計解析にはMann-Whitney U-testとKaplan-Meier法を使用し、 $p<0.05$ を統計学的有意差ありと定義した。

結果

ABT開始時の患者背景を表1に示す。対象10例中、男性2例、女性8例であり、平均年齢は68.2歳、平均RA罹病期間は18.7年だった。SteinbrockerのStage分類では全例StageIII/IVであり、同Class分類ではClass 1あるいは2が3例、3あるいは4が7例だった。MTX併用例は5例(50%)であり、平均投与量は週12.4mgだった。プレドニゾロン併用例は8例であり、平均投与量は1日6.0mgだった。ABTが2剤目のBioだったのは5例、3剤目以降であった例も5例だった。ABT投与開始時の疾患活動性分類はDAS28-CRPではHighが50%、Moderateが40%、Remissionが10%だった。SDAIではHighが30%、

Moderateが40%、Lowが20%Remissionが10%だった(図1)。

表1 アバタセプト開始時患者背景 (n=10)

	平均 (SD) or 実数 (%)	最小-最大
年齢 (歳)	68.2 (7.3)	58-80
性別 (女/男)	8/2 (80/20)	
ABT開始時RA罹病期間 (年)	18.7 (13.6)	2-52
Stage(I+II/III+IV)	0/10 (0/100)	
Class(1+2/3+4)	3/7 (30/70)	
RF陽性	9 (90)	
ACPA陽性	10 (100)	
2nd Bio例	5 (50)	
3rd Bio以降例	5 (50)	
MTX併用例	5	
平均投与量 (mg/w)	12.4 (3.2)	8-16
PSL併用例	8	
平均投与量 (mg/d)	6.0 (2.3)	4-10

ABT: Abatacept, RF: Rheumatoid Factor, ACPA: Anti-cyclic citrullinated peptide antibody, Bio: Biological agents, MTX: Methotrexate, PSL: Prednisolone

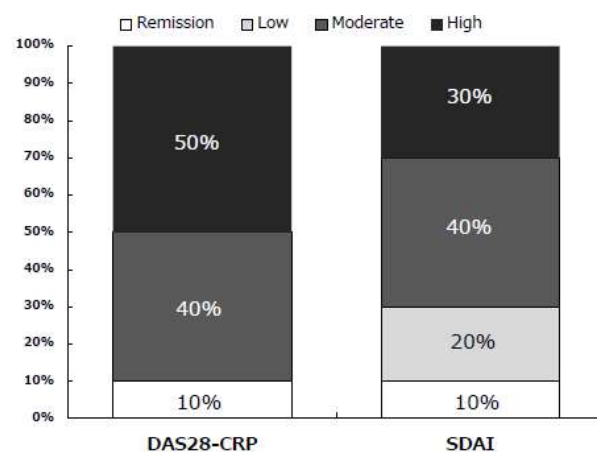
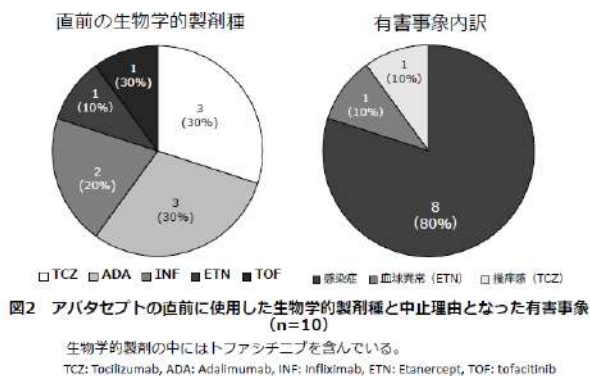
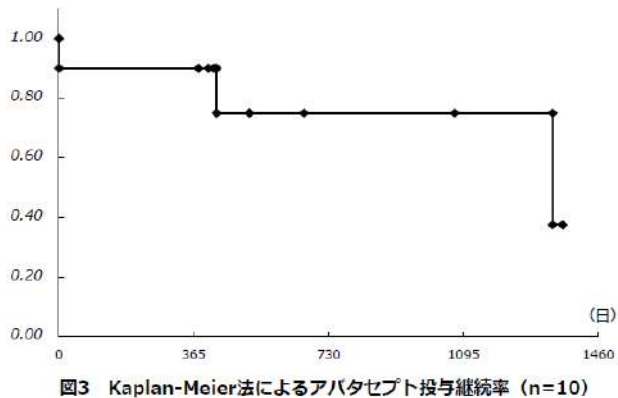


図1 アバタセプト開始前の疾患活動性分類

直前に使用していたBioはトシリズマブが3例、アダリムマブが3例、インフリキシマブが2例、エタネルセプトが1例、トファシチニブが1例だった。それぞれのBioの中止理由である有害事象の内訳は感染症が8例、血球異常が1例、搔痒感が1例だった。感染症の内訳は肺炎4例、胸膜炎2例、尿路感染1例、膝感染1例だった(図2)。

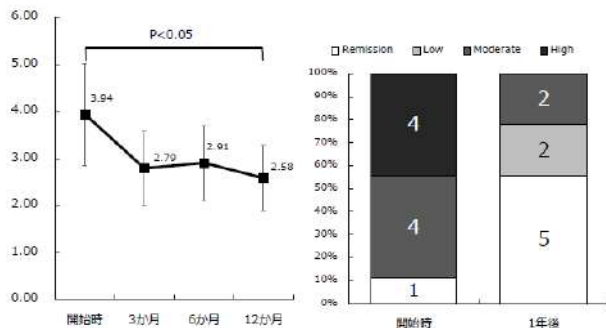


ABTの投与継続率は1年で90%、2年・3年では75%だった (図3)。

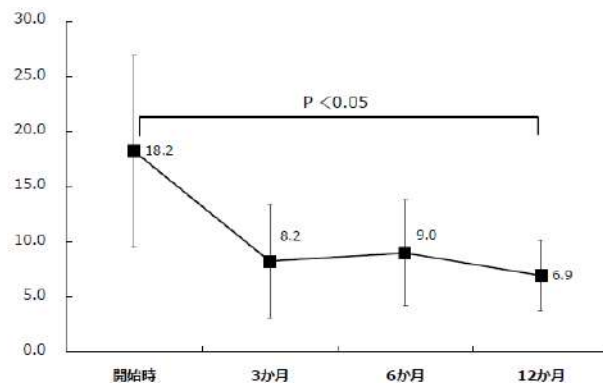


ABT投与中に有害事象を生じたのは3例で、帯状疱疹2例、繰り返す尿路感染症1例であった。いずれの症例も有害事象治癒後ABTを再開した。

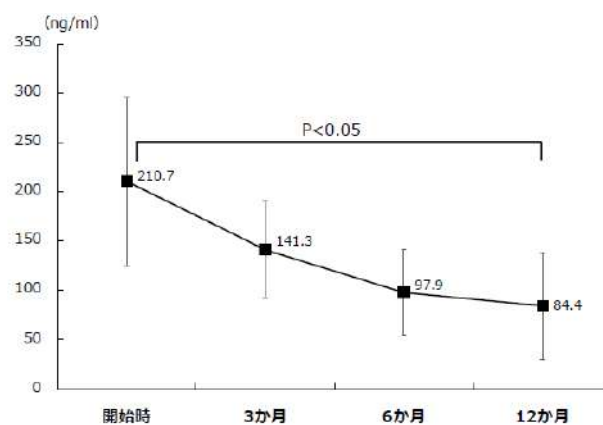
次にABTを1年継続できた9例について検討した。DAS28-CRPは開始時3.94から1年経過時2.58 ($p<0.05$)と有意差をもって改善が認められた。疾患活動性分類でHighであった4例は0例となり、Moderateが4例から2例に減少、Lowが2例、Remissionは1例から5例に増加した (図4)。



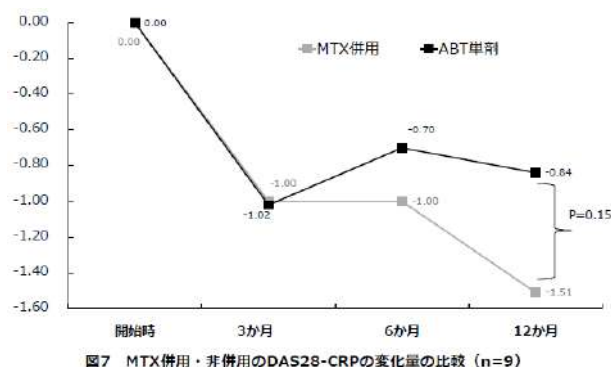
SDAIも同様に開始時18.2から1年経過時6.9 ($p<0.05$)と有意差をもって改善が認められた (図5)。



MMP-3も開始時210.7ng/mlから1年経過時84.4ng/ml ($p<0.05$)と有意差をもって改善を認めた (図6)。



最後にMTX併用・非併用でのDAS28-CRPの変化量を比較した。ABT投与開始時にはMTX併用群は3.98、非併用群は3.56と有意差はなかった ($p=0.15$)。1年経過時のDAS28-CRPの変化量はMTX併用群では-0.84、MTX非併用群は-1.51であったが、統計学的有意差はなかった ($p=0.15$) (図7)。



考察

直接に比較できないものではあるが、市販後調査ではABT以外のBioでは副作用が20～30%程度生じていたが、ABTでは15.3%にとどまっている。重篤な副作用は他のBioでは4～7%であるが、ABTでは2.5%にとどまっている。ま

た、感染症についても他のBioでは7～18%ほど生じているが、ABTでは5.9%と低い発生率になっていた。重篤な感染症においては他のBioでは2～4%だったが、ABTでは1.0%となっている1,2,3,4,5,6,7)。このことからABTは比較的安全なBioの可能性があり、そのことを背景に当科では他のBioが有害事象で中止となった場合では、その後の治療選択としてABTを積極的に選択してきた。本研究の結果では、そういったABTの使用は比較的有効かつ安全であることを示唆するものであった。

ところでBioの中止理由はその後の治療の結果に影響するのだろうか？ HyrichらはTumor necrosis factor alpha (TNF)阻害剤を使用した中で、有害事象を理由に別のTNF阻害剤へ変更した群は、再度有害事象を生じる傾向があるとしている。同様に、効果不十分を理由に変更した群は再度効果不十分に至る傾向があることを示唆している8)。こうしたことから、前のBioの中止理由は次の治療選択に影響する可能性があり、前のBioが有害事象で中止となった場合は、次の治療は有害事象の少ない治療選択を行うべきである可能性がある。本研究では症例数は少ないが有害事象を理由に他のBioからABTへ変更した症例で有効性と安全性を確認できた。今後は症例数を増やして更なる検討が必要である。

結論として、少数例での研究であるが、有害事象を理由に他のBioからABTへと変更した関節リウマチの症例において、安全性と有効性が認められた。

参考文献

- 1) オレンシア全例調査2013年3月
- 2) Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y et al: Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 67:189-194:2008
- 3) Koike T, Harigai M, Inokuma S et al: Postmarketing surveillance of safety and effectiveness of etanercept in Japanese patients with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol:21(4):343-351:2011
- 4) エンブレル適正使用情報vol.9 2010年7月
- 5) アクテムラ点滴静注用80mg,200mg,400mg全例調査最終報告
- 6) 適正使用情報vol.7:7,740例最終報告概要
- 7) ゼルヤンツ適正使用情報vol.5 2016年2月
- 8) Kimme L, Hyrich, Mark Lunt, Kath D. Watson et al: Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor agent to a second anti-tumor necrosis factor agent in patients with rheumatoid arthritis. ARTHRITIS & RHEUMATISM vol.56, No.1:13-20, 2007

第22回 東海関節鏡研究会

日 時：平成28年1月16日(土)

場 所：ウインクあいち

世話人：高橋 正哲

1. 吸収系 (PDSOR cord) による鏡視下 Bankart 縫合術の経験

名古屋市立大学大学院医学研究科 整形外科

後藤 英之・小林 正明・井口 普敬・

永谷 裕子・野崎 正浩・三井 裕人・

坂井 宏章・大塚 隆信

名古屋スポーツクリニック

杉本 勝正

小牧市民病院整形外科

多和田兼章

春日井市民病院整形外科

村瀬 熱紀

大垣市立病院整形外科

武長 徹也・鷹羽 慶之

我々は生体吸収Polydioxanon (PDS®) cord (ETHICON)を用いた鏡視下Bankart縫合術を行った。症例は巨大な骨欠損や関節包損傷のない反復性肩関節脱臼、前下方関節唇損傷で術後6ヵ月以上の経過観察が可能だった12例12肩、男性10例女性2例、平均年齢24.3歳(15~38歳)で、平均観察期間は9.7ヶ月(6~13ヶ月)であり5例はコンタクトスポーツをしていた。手術法は前下方ポータルを追加後、関節唇を下方まで剥離し、母床の新鮮化後に径1.0mmのPDS® cordを関節唇複合体にかけ、Pushlock®アンカー(Arthrex)を4-5本用いて修復を行った。日本肩関節学会関節不安定症評価法では、術前54点から91点に改善し、骨孔の拡大や水腫などの合併症はなく、MRIでも良好な関節唇の修復が認められた。今後長期経過観察が必要だが、関節内に異物が残らない本法は有用な方法である。®

2. てんかん患者の反復性肩関節前方脱臼に対して鏡視下 Bankart 修復術に Remplissage 法を加えた 2 例

名古屋大学 整形外科

宮本健太郎・酒井 忠博・平岩 秀樹・

濱田 恭・小田 智之・山下 暁士・

岸本 烈純・土谷 早穂・塚崎 晃士・

石黒 直樹

【はじめに】てんかん患者の反復性肩関節前方脱臼では、高度な関節窩骨欠損やHill-Sachs病変の合併、術後の発作による再脱臼のリスクがある。

【症例】(1) 19歳男性。14歳からてんかん治療歴がある。3年前、てんかん発作時に転倒し左肩初回脱臼後、発作や寝返りなどで左肩11回の脱臼を受傷。CTにて巨大な

Hill-Sachs病変を認めた。鏡視下Bankart法にRemplissage法を追加し、術後半年で可動域制限なく、JSS instability scoreは94点。(2) 23歳男性。3年前、寝転がって荷物を置こうとして左肩脱臼。その後数回、左肩を脱臼し、1年半前に鏡視下Bankart術を施行。術後半年でてんかん発作を起こし再脱臼。1年後に鏡視下Bankart法にRemplissage法を追加し再脱臼していない。

【考察】てんかんによる反復性肩関節脱臼に対して、烏口突起移植術後の発作による再脱臼、スクリューの折損などが報告されている。長期の経過観察が必要だが、てんかん症例の特徴である巨大なHill-Sachs病変に対して、Remplissage法が有用な可能性がある。

3. ラグビー選手に生じた不安定性のない肩関節唇損傷に対して鏡視下手術を行った 2 例

大垣市民病院整形外科

鷹羽 慶之・武長 徹也・北田 裕之・

嶋田 航也・川瀬 剛・植田 裕昭・

石田 智裕・遠藤浩二郎・米津 大貴・

藤吉 文規

名古屋市立大学大学院医学研究科 整形外科

後藤 英之・大塚 隆信

みどりクリニック

瀬戸口芳正

ラグビー選手に生じた明らかな不安定性のない肩関節唇損傷に対して鏡視下手術を2例行ったので報告する。症例1は33歳男性。症例2は25歳男性。いずれもラグビー実業団選手で明らかな脱臼歴はないものの肩関節痛が持続し保存療法で改善がないため紹介となった。いずれもAnterior Apprehension signは陰性ではあるものの、MRI画像や鏡視下にて関節唇の損傷が認められたため関節唇形成術を施行した。術後の経過は良好でそれぞれ術後7ヵ月、6ヵ月で公式戦に復帰している。Boileauらは明らかな脱臼の既往がなくとも解剖学的に不安定性を示唆する所見を認めて痛みの原因となる場合があると報告しており、これをUnstable Painful Shoulderと名付けた。自験例でもこれに近い病態と思われた。若いスポーツ選手の外傷後に長引く肩関節痛においては明らかな脱臼の既往がなくとも関節唇損傷による潜在的な不安定性がある可能性を念頭に置くべきである。

4. 2回の鏡視下Bankart修復術後の再々脱臼に対して再々手術を施行した反復性肩関節脱臼の1例

名古屋大学医学部整形外科

土谷 早穂・酒井 忠博・平岩 秀樹・
濱田 恭・小田 智之・山下 暁士・
宮本健太郎・岸本 烈純・塚崎 晃士・
石黒 直樹

25歳男性。17歳時に左反復性肩関節脱臼及び術後再脱臼にて他院で鏡視下Bankart修復術を2回施行。しかし25歳時に再再脱臼が生じたため、当院にて再再手術することとなった。術前所見では可動域制限を認め、下垂位外旋は5°であった。骨欠損は23%。鏡視所見ではRIは縫縮されていた。AIGHLは垂れ下がっており前方関節唇は存在しなかった。その他の病変認めず。直視所見では共同腱が肩甲下筋に縫合され癒着していた。これを剥離後、直視下Bristow-Bankart法を施行した。術後1年時では骨癒合得られ、脱臼や不安感は認めず。外旋は30°と術前よりは改善した。RI closureは関節内から直視できない操作を伴うため共同腱が縫い込まれてしまうことが起こりうる。術後外旋制限につながるため手技には十分注意する必要がある。また再脱臼症例では骨欠損サイズを参考に骨移植の併用も考慮し治療法を選択すべきである。

5. AIGHLが整復阻害因子であった陳旧性肩関節脱臼骨折の1例

総合上飯田第一病院 整形外科

川村 佑介・良田 洋昇・片岡 祐司

名古屋大学 整形外科

酒井 忠博・平岩 秀樹・濱田 恭・
小田 智之・山下 暁士・宮本健太郎・
岸本 烈純・土谷 早穂・石黒 直樹

陳旧性肩関節脱臼は徒手整復不能で手術が必要となることが多く、整復阻害因子として、大結節骨片やLHBの介在、合同腱の緊張等が報告されている。今回、AIGHLが整復阻害因子であった陳旧性肩関節脱臼骨折の1例を経験したので報告する。58歳女性、主訴は左肩痛、10日前に受傷した肩関節前方脱臼及び大結節骨折にて近医より紹介。当院受診当日に全身麻酔下で非観血的整復を施行するも、術後Xpは亜脱臼位であった。MRIにて関節内に骨片を含む軟部組織の介在を認め、受傷後17日目に関節鏡手術を施行。AIGHLを含む前方関節包が肩甲上腕関節窩に嵌入して整復阻害因子となっており、前方へ整復することで関節内が観察可能となった。Bankart修復術、大結節の観血的骨接合術及び関節固定を行った。術後6週で関節固定、外固定を除去し可動域訓練を開始した。術後2ヶ月時点での可動域は自動屈曲45°、他動屈曲115°、自動外旋-20°、自動内旋L5であり、疼痛は改善していた。

6. 層間剥離を伴った肩甲下筋腱単独損傷の一例

三菱名古屋病院 整形外科 関節鏡センター

中島 基成・黒河内和俊・興田 正樹・
山本隆一郎・高橋 成夫

症例は36歳男性。10年前にスノーボードで受傷してから右肩痛出現。3か月前に再度転倒し右肩痛憎悪。内旋で力を入れたり、拳上動作にて肩痛が持続し趣味の釣りができないという主訴で当院受診となった。身体所見では可動域制限はほとんど認めなかったが肩甲下筋腱やLHBに起因する所見を認めた。MRIでは肩甲下筋腱の層間剥離とその部分へのLHBの亜脱臼を認めた。関節鏡所見ではMRI同様に肩甲下筋層間剥離部に亜脱臼するLHBが観察され、肩甲下筋と当たる部分にLHBの部分断裂を認めた。肩甲下筋は金属アンカー二本でdouble rowにて固定し、LHBは腱固定を行った。術後半年から釣りができるようになり痛みもなく経過良好である。肩甲下筋の層間剥離は腱板全総断裂のうち約15%程度と稀ではないが報告はごくわずかである。今回は外傷による肩甲下筋層間剥離がLHBと亜脱臼により進行したと考えられた。

7. 当院における変形性肘関節症に対する鏡視下関節形成術の術式と臨床成績

愛知医科大学整形外科

梶田 幸宏・岩堀 裕介・村松 由崇・
出家 正隆

あさひ病院 整形外科

花村 浩克・伊藤 岳史・筒井 求

伊藤整形外科

伊藤 隆安

一宮西病院

稲生 秀文・松原 隆将

当院における変形性肘関節症（肘OA）に対する鏡視下肘関節形成術の手術方法と臨床成績について報告する。

対象、78肘、手術時平均年齢は30才、原因としてはスポーツと労働によるものが大半であった。検討項目は合併処置・手術合併症・可動域・JOA-JES score・スポーツ/労働再開復帰とした。

結果、合併処置は関節包解離を38肘、遊離体切除18肘、尺骨神経移行12肘、外側ひだ切除を12肘でおこなった。術後、術後早期合併症はなかったが、遅発性合併症として再発による再手術1肘、肘部管症候群を4肘に認めた。屈曲は112度から131度、伸展は-27度から-12度、各スコアも有意に改善した。スポーツは全例で復帰し再開時期は平均7.9週、労働は全例で復帰し再開時期は平均4.8週であった。考察、本手術は低侵襲で、動態観察が可能であるもが手技に習熟を要し神経血管損傷のリスクがある。前方関節腔操作はポータルを追加することで良好な視野確保と多方向からの処置が可能となった。

8. 肘関節滑膜軟骨軟骨腫症に対して関節鏡視下手術を

施行した2例

岐阜大学 整形外科

寺林 伸夫・川島 健志・松本 和・
瀧上 伊織・小川 寛恭・田中 領・
宮川 貴樹・秋山 治彦

肘関節滑膜骨軟骨腫症は比較的稀な疾患である。今回関節鏡視下に摘出した2例を経験したので報告する。症例1、62歳男性、6年来の左肘関節痛と可動域制限（伸展/屈曲： -20° / 100° ）のため来院、Xp、CTにて肘関節内に多数の遊離体を認めた。関節鏡視下に遊離体摘出と滑膜切除、関節形成を行い、病理は滑膜骨軟骨腫症であった。術後6か月で疼痛なく伸展/屈曲： -5° / 125° に、JOA-JES Scoreは術前70から術後91に改善した。症例2、37歳男性、左肘関節痛と可動域制限（伸展/屈曲： -10° / 110° ）を主訴に来院、画像所見では遊離体を認めた。関節鏡視下遊離体摘出、滑膜切除術を施行し、病理は滑膜骨軟骨腫症であった。術後6か月でJOA-JES Scoreは術前63から術後91に改善した。2例とも術後疼痛消失、臨床成績は改善し、本疾患における肘関節鏡視下手術は有用な術式と考えられた。しかしながら滑膜骨軟骨腫症は高い再発率の報告もあることから長期的な経過観察は必要である。

9. 超音波補助下に鏡視下尺骨神経除圧術を施行した変形性肘関節症の1例

名鉄病院 関節鏡センター

土屋 篤志

名鉄病院 整形外科

大藪 直子・竹内 聡志

症例は55歳男性。主訴は右肘痛、右手しびれである。数年前～右肘の可動域制限があり、ロッキングや小指のしびれも時々あった。肘は屈曲95度、伸展 -25° 度と可動域制限を認め、画像上関節症性変化を認めた。尺骨神経のTinel様徴候はOsborne靱帯上で陽性だった。変形性肘関節症に合併した肘部管症候群と診断した。鏡視下に関節形成術と尺骨神経除圧術を施行した。尺骨神経除圧は高橋らの報告に準じて後外側ポータルから鏡視し、後方、Suicideポータルをワーキングポータルとして用いて行った。術後可動域は改善し、尺骨神経症状は消失した。鏡視下での神経の同定に際し、超音波ガイド下に注射針を尺骨神経下に刺入しメルクマールとすることで安全に手術を行うことができた。

10. 鏡視下半月板縫合術の患者立脚型評価による成績

岐阜大学整形外科

小川 寛恭・松本 和・秋山 治彦

近年、半月板損傷の治療において極力半月板を温存する半月板縫合術の重要性が再認識されている。我々は、強固な半月板縫合術に早期術後リハビリテーションを組み合わせ半月板の温存および早期術後復帰に努めてきた。今回、

患者立脚型評価K00Sを中心にその短期成績を報告する。半月板単独損傷に対して半月板縫合術が施行され、術後6ヶ月以上フォローされた24膝を対象とした。術後6ヶ月時点で、Lysholm 92ポイント、K00Sはsymptom 72, pain 75, activity 84, sports 53, QOL 55であった。半月板切除術に比べて、半月板縫合術は変形性関節症になるリスクが低く長期成績は優れている等報告が散見される。一方で、半月板切除術は後療法が短い利点がある。今回の結果から、強固な半月板縫合術に早期リハビリを組み合わせることでこれまで報告されてきた半月板切除術の短期成績と遜色ない結果を得ることができていることが確認できた。今後、中～長期成績を調査したい。

11. 脛骨膝関節面への自家骨軟骨柱移植術の試み

三重県立総合医療センター整形外科

北尾 淳・森本 剛司・奥山 典孝・

岡村 直樹

膝関節において単独やKissing lesionの脛骨の全層軟骨欠損は治療するに際し、関節面へのアプローチが困難でmicrofracture法以外では一部でACIや自家骨軟骨柱移植が試みられているにすぎない。自家骨軟骨柱移植では脛骨の関節面に移植面の傾斜を合わせることが難しく普及するには至っていない。そのため関節鏡下逆行性及び順行性に自家骨軟骨柱移植術が容易に行えるように手技及びOATSシステムに組み合わせて使用する器械を考案した。 5° 刻みで用意したoblique trial rodで関節面の傾斜を測定し、oblique outer sleeveとOATSシステムを用い軟骨面が傾斜したplugを採取し、関節面の傾斜と合わせて移植する。術後のCT及び再鏡視像にて良好な関節面の再現及び形成が確認できた。自家骨軟骨柱移植は脛骨膝関節面を再建する有効な選択肢であり症例を重ねていきたい。

12. 膝離断性骨軟骨炎に対するエコーガイド下ドリリングの治療成績

青木記念病院整形外科

高松 晃

膝離断性骨軟骨炎(OCD)の初期病変に対する超音波(US)ガイド下ドリリングの治療成績につき検討した。対象は2011年以降に膝OCDと診断し3か月以上の保存治療に抵抗性を示しUS下ドリリングを行った4例で、同時期に鏡視下(AS)ドリリングを行った3例を比較対象群とした。平均年齢は13.8歳、保存治療期間は平均4.4か月、術後経過観察期間は12.2か月であった。調査項目は、術後X-Pでの修復治療期間と最終の修復形態、スポーツ復帰までの期間とし、AS群の治療成績との比較検討を行った。スポーツ復帰までの期間は平均4.8(4.5-6)か月、X-P上での修復治療までの期間は平均8.7(5-12)か月、最終修復形態は良好が3例、平坦化が1例だった。AS群との比較検討ではスポーツ復帰期間、修復治療までの期間に有意差はなかった。膝OCDの初期病

変に対するUS下ドリリングはASドリリングと同等に有用である。

13. 弾発現象を伴った外側滑膜ヒダ障害の1例

磐田市立総合病院

今田 貴章・猿川潤一郎・大石 崇人・
素村 健司・後迫 宏紀・渡邊 悠・
中村 光志・山崎 薫

週1回のペースでバレーボールを継続している37歳女性、バレーボール後に右膝関節痛を自覚。消炎鎮痛剤にて経過観察していたが徐々に膝屈伸時に弾発現象を伴うようになった。MRIでは外側膝蓋大腿関節に滑膜ひだ様の構造物を認め、これが弾発の原因と考え手術を施行した。鏡視上は外側滑膜ひだに連続する滑膜の腫瘍を認めたためこれを切除した。病理像では明らかなリウマチ結節は認めずリンパ球、好中球が浸潤している慢性炎症を示唆する所見であった。術後速やかに症状は改善したが、術後の血液検査にて軽度CRP、抗CCP抗体の上昇を認め、関節リウマチ疑いとしてMTX投与にて経過観察中である。

本来、膝蓋外側滑膜ひだ障害はover useに起因するため比較的若年者のスポーツ愛好家に多く認められる。自験例ではover useに加え、滑膜炎を生じうる関節リウマチを始めとした何らかの基礎疾患の関与が考えられた。

14. ロッキング様症状で発症した膝関節内色素性絨毛結節性滑膜炎 (PVNS) の一例

トヨタ記念病院 整形外科

金子 倫也・岡本 喬明・澤村 健太・
大石遼太郎・樋田 大輔・桑原 浩彰・
伊代田一人・高松 浩一

村上記念病院 整形外科

小早川晃範

【目的】ロッキング様症状で発症した膝関節内限局型PVNSに対して、鏡視下摘出を行い、良好な結果を得た1例を報告する。【症例】19歳男性、スポーツ歴なし。2015年5月、階段で右膝を捻り受傷。直後から、右膝の疼痛、ロッキング様症状出現。症状改善みられず、受傷2週間後、初診。〈初診時現症〉右膝関節の腫脹、外側大腿脛骨関節裂隙に圧痛あり。可動域-30°/140°。関節穿刺にて、20ml血性関節液を認めた。〈画像所見〉単純レントゲン上異常なし。MRIにて、ACL脛骨付着部前方にT1強調像低輝度、T2強調像高輝度の腫瘍陰影あり。初診より2週間後に関節鏡施行。〈手術所見〉赤褐色の腫瘍2個が顆間部に陥入しておりpiece by pieceに摘出。病理検査にてPVNSと診断。全体の20%に壊死像を認めた。〈経過〉術直後より、伸展障害は改善。術後6ヶ月症状なく経過している。〈考察・結語〉本症例では、膝を捻るという軽微な外傷により、PVNSが顆間部に嵌頓することで急性に症状が生じたとともに、PVNS茎部が捻転し、循環障害が生じたと考えられた。ロッキング様症状

を呈する急性発症の膝関節痛の鑑別診断としてPVNSを念頭におく必要がある。

15. 膝関節可動域制限を生じたPCLガングリオンの1例

浜松医科大学 整形外科

堀田 健介・花田 充・松山 幸弘

十全記念病院 整形外科

高橋 正哲

はじめに：

膝関節内ガングリオンは比較的まれな疾患であり、中でもPCLガングリオンは少ない。今回、可動域制限を生じたPCLガングリオンの症例を経験したので報告する。

症例：36歳女性。誘因なく左膝痛が出現し、前医で保存加療を受けたが改善せず、翌月当科を初診した。

左膝関節に軽度の腫脹があり、左膝可動域は-20°~90°であった。単純X線では異常なく、MRIではPCL周囲にT1強調で低信号、T2強調で高信号の嚢胞性病変があった。PCLガングリオンと診断し関節鏡下切除術を施行した。

手術：関節鏡下にPCL前方の被膜を確認し、可及的に切除した。内部にはゼリー状の貯留物があった。病理所見は繊維性結合組織の被膜であり、悪性所見はなかった。

術後3ヶ月で膝可動域制限はなかった。術後1年時、再発は見られなかった。

まとめ：膝関節可動域制限を生じたPCLガングリオンを関節鏡下に切除した。可動域制限は改善し、再発は見られていない。

16. ALL再建術を追加したACL再々建術、ACL再々々建術の2膝

1. 名古屋市立大学 整形外科

2. 春日井市民病院 整形外科

3. 大同病院 整形外科

坂井宏章1・野崎正浩1・小林正明1・

村瀬熱紀1,2・安間三四郎1,3・後藤英之1・

永谷祐子1・三井裕人1・井口普敬1・

大塚隆信1

近年前十字靱帯（以下ACL）再建術にAnterolateral Ligament（以下ALL）再建術を併用し、良好な成績が散見される。今回我々はACL再建術のrevision症例に対してALL再建術を追加した2膝を経験したので報告する。症例は25歳男性の両膝である。右膝はハムストリングの2重束再建が行われたが、術後3年に軽微な外傷で再断裂し、ACL再々建術とALL再建術を施行した。左膝は右膝と同様のACL再建術が行われたが、術後3年で再断裂し、BTBを用いたACL再々建術を施行した。術後1年10か月で再断裂し、大腿四頭筋腱を用いたACL再々々建術とALL再建術を施行した。術後経過は良好で不安定性を認めていない。再断裂のリスクが高い症例ではALL再建術の併用は選択肢の一つと思われた。

17. ACL損傷膝におけるALLの役割

-屍体膝を用いた pivot shift test による回旋不安定性の評価-

名古屋市大学院整形

安間三四郎・野崎 正浩・小林 正明・

後藤 英之・永谷 祐子・坂井 宏章・

大塚隆信

春日井市民病院整形

村瀬 熱紀

【はじめに】ACL建術は術後に膝回旋不安定性が残存する症例が散見される。近年、Anterolateral Ligament(以下ALL)は回旋不安定性の制御に関わる構造物として注目されている。【目的】ACL損傷膝においてALLが回旋不安定性に与える影響を評価することである。【方法】骨盤と両下肢全体を含む5屍体7膝(男性1体,女性4体,平均年齢82.0歳)で、検体に対して順に以下の手技を行い5段階に分類し1. Intact 2. ACLD(鏡視下ACL切除) 3. ACL-D+ALL-D(ALL切除) 4. ACL-R+ALL-D(鏡視下2重束ACL再建術) 5. 2R(ALL再建術)とした。各段階においてinertial sensorを使用してpivot shift test中の脛骨外旋角速度を計測した。統計はDunnett検定を用い、 $p<0.05$ を有意差ありとした。【結果】それぞれの角速度(deg/s)はintact: 61.4 ± 18.8 , ACLD: 194.3 ± 118.0 , 2D: 269.6 ± 143.4 , 1R: 162.7 ± 88.5 , 2R: 77.8 ± 73.2 であった。intactは2Rとの間でのみ有意差を認めなかった。【考察】ALL損傷を合併するACL損傷膝に対してACL再建術だけを行うと回旋不安定性が残存する可能性がありALL再建の追加により改善できる可能性が示唆された。

18. CL附着部裂離骨折に対する関節鏡下pull-out法による治療経験

JA静岡厚生連遠州病院 整形外科

鈴木 大介・大石 強・藤田 倫匡・

西田 達也・岡林 諒

PCL附着部裂離骨折に対し、当院で行っているpull-out法を用いた関節鏡下骨接合術を3例に対して行いました。手術方法は、trans-septal portalを用い、pull-outしました。後療法は、術後5週目から装具装着下に屈曲90度まで許可し、部分荷重を開始しました。9週目から制限なしとしました。3例目は経過観察中ですが、2例に関しては骨癒合が得られ、良好な術後経過でした。

PCL附着部裂離骨折の手術法は、主に直視下手術が行われていますが、関節鏡下手術の報告もされており、低侵襲かつ関節内合併損傷の処置を行うことが可能です。また、trans-septal portalは良好な視野とスペースを確保することが出来、骨片周囲の郭清や整復に有利であると考えられます。固定法は、汎用性のあるpull-out法を第一選択としています。

19. 後十字靭帯再建後30年で関節内に固定具が脱転した1例

名古屋大学整形外科

岸本 烈純・酒井 忠博・平岩 秀樹・

濱田 恭・小田 智之・山下 暁士・

宮本健太郎・土谷 早穂・石黒 直樹

症例は52歳男性で22才時にバイク事故で右膝関節靭帯と半月板を損傷し、人工靭帯を用いた関節鏡視下PCL MCL再建術を受けた。通院中断していたが右膝痛が増悪し術後20年時に当院通院再開となった。通院再開時の身体所見はADSとPDSが陽性で外反ストレスで不安定性を認め、レントゲンでは大腿骨内顆に4本のステーブルを認めた。術後30年目に膝痛が増悪し、レントゲンで外側関節内に脱転したステーブルを認め、関節鏡視下摘出術を行った。鏡視所見ではACLは緩み、PCLに相当する構造物は認めず、反応性の滑膜炎なども認めなかった。外側半月板後節下にステーブルを認め、大腿骨内顆にはステーブルの痕跡を認めなかった。術後6ヶ月の時点で自立歩行可能であり外来通院を継続している。内側の関節包上に打ち込まれたステーブルがリハビリテーションや外傷を契機に関節包が裂けて関節包内に移行し、術後30年経過した時点で関節内に脱転したと推察した。

20. 股関節鏡視下Capsular Plicationに於けるProximal Mid Anterior Portalの有用性

1) 公立陶生病院整形外科

2) 名古屋市立大学整形外科

3) 名古屋市立大学リハビリテーション科

渡邊宣之1, 2)・相良学彌1)・山上貴也1)・

小林 真1)・小栗雄介1)・早稻田裕也1)・

鴨下友彦1)・大野木宏洋1)・櫻井公也1)・

岡本秀貴2)・和田郁雄3)

股関節鏡視下手術に於いて関節包切開は牽引や透視の併用と同じくその手術手技を発展させたが、翻って切開後の関節包のゆるみによる股関節前方動揺性の遺残は成績不良因子になり得る。切開関節包の鏡視下縫合はMAPとALの2ポータル法にて従来行われてきたがMAPに対してALを基準に対称な位置にproximal Mid Anterior Portal (pMAP)を作成しMAPとともにワーキングポータルとして縫合すると従来に比して容易に関節包が縫合できることが知られている。我々は以前の2ポータル法(m群)と、pMAPを加えて関節包縫合したp群とを比較検討した。対象はm群11例11股p群11例11股であり、性別、平均年齢、FAI形態に有意差はなかった。結果は、平均関節包縫合本数は有意差をもってp群が多く、平均手術時間、合併症については有意差は無かった。股関節鏡視下関節包縫合に於いてpMAPの作成は有用と考えられた。

21. 距骨骨軟骨傷害に対する関節鏡視下の骨軟骨柱移植術の2例

井戸田整形外科 名駅スポーツクリニック

亀山 泰

公益財団法人スポーツ医・科学研究所

熊澤 雅樹

びわくスポーツクリニック

井戸田 仁

鬼頭整形外科スポーツクリニック

鬼頭 満

距骨骨軟骨傷害の治療では、病変の部位・大きさ・安定性、軟骨の状態、骨壊死や硬化、骨嚢腫の有無などを評価して決定する。保存治療無効例に手術を行うが、病変が10～15 mm径以下の小さい例では、関節鏡視下に骨搔爬、順行性・逆行性のドリリングやマイクロフラクチャーなどの骨髄刺激法がおこなわれる。一方病変が大きい場合は骨釘などの骨接合術や、不安定で骨硬化や骨嚢腫がある場合は骨軟骨移植や逆行性自家海綿骨移植などが行われている。

骨釘などの骨接合術や骨軟骨移植術では内側病変の場合、内果を骨切りして再骨接合が必要で手術侵襲が大きく、骨切り部の癒合不全や早期の可動域訓練ができず、社会やスポーツ復帰が遅くなる。

今回、コアリーマーを利用して内果に骨孔を開けて、比較的侵襲も少なく、早期に可動域訓練が開始でき、骨癒合も早く、早期に社会復帰やスポーツ復帰が可能な、経内果の骨軟骨柱移植を2例におこなったので報告する。

22. Os subfibulareに距骨滑車骨軟骨損傷を併発した1例

青木記念病院整形外科

高松 晃

足関節外果分離骨障害(Os subfibulare)に、距骨滑車骨軟骨損傷(OCL)を併発した1例につき報告する。症例は11歳男子のサッカー選手で、主訴は足関節の疼痛と不安感である。現病歴は8歳で足関節捻挫を初回受傷後11歳までに捻挫を多数回反復し当院受診時は強い疼痛を認めた。X線、MRI、CT精査にて上記と診断した。5か月間の保存療法に抵抗したため、距骨OCLに対しては鏡視下逆行性ドリリングを、外側病変に対しては、鏡視で前距腓靱帯(ATFL)損傷があったため骨片摘出後ATFL修復術を行った。術後3週間の免荷ギプス固定後半荷重歩行を開始、術後6週で全荷重、術後8週でジョギング許可、術後16週で完全復帰した。術後X-P、MRIではOCL、ATFLともに良好な修復が得られた。ATFL損傷に対する手術適応や術式選択にはまだ議論の余地がある。

23. 距骨下関節症に対して鏡視下距骨下関節固定術を施行した1例

はちや整形外科病院

渡邊 裕規・村松 孝一・蜂谷 裕道

距骨下関節症および足関節前方後方インピンジメント症候群に対して鏡視下距骨下関節固定術に距腿関節鏡処置を併用し良好な結果を得たので報告する。症例は手術時61歳、女性。40歳ごろから左足関節の痛みを自覚。捻挫など明確な外傷歴なし。近医にて保存加療を行うも効果なく当院を受診した。足関節可動域は底背屈ともに制限されていた。画像所見より距骨下関節症を中心に、距腿関節の関節症変化(前方骨棘、三角骨障害)およびFHL腱鞘炎を伴っていた。手術はまず距腿関節を前方鏡視し骨棘切除、滑膜切除を行う。続いて後方および後側方ポータルにて三角骨除去、FHL周囲の滑膜切除をおこなった。さらに距骨下関節の象牙質化した軟骨除去および裸子固定を行った。術後半年で骨癒合が確認、SAFE-Qにて良好な改善を確認した。鏡視下距骨下関節固定術は腹臥位後方アプローチでの報告が近年多いが、距腿関節の前方鏡視が併用できる側臥位の有用性も高いと考えられた。

24. 腓骨筋腱脱臼に対する鏡視下上腓骨筋腱支帯修復術

三重大学医学部 整形外科

西村 明展・湊藤 啓広・伊東 直也

鈴鹿回生病院 整形外科

中空 繁登・福田 亜紀・加藤 公

【はじめに】腓腹筋腱脱臼に対し、近年、鏡視下での手術が散見されるようになってきた。我々は2014年より鏡視下での上腓骨筋腱支帯修復術を行っており、その短期成績を報告する。

【方法】腓骨筋腱脱臼6例6足(男性5例、女性1例)に対し、鏡視下上腓骨筋腱支帯修復術を行った。合併症、再発の有無、術前後のJSSF ankle/hindfoot scale、手術時間を検討項目とした

【結果】平均術後経過観察期間は8.8カ月と短いものの、合併症はなく、再発は認めなかった。JSSF ankle/hindfoot scaleは術前75.5点が術後全例で100点となった。手術時間は平均88.0分であったが、症例を重ねるごとに短くなる傾向があった。

【考察】本研究の結果より鏡視下上腓骨筋腱支帯修復術は、術後経過観察期間は短いものの、明らかな合併症なく、再発なく、良好な成績が得られた。切開法に比べ、煩雑で手術時間はかかるが、習熟とともに手術時間も短くなる傾向があり、美容面などから考えると有用な方法となる可能性が示唆された。

25. 腓骨筋腱脱臼に対する鏡視下腱溝形成術の試み

聖隷浜松病院 足の外科 スポーツ整形外科

滝 正徳・田中健太郎・小林 良充・船越雄誠

東前橋整形外科 群馬足の外科センター

長谷川 惇・門田 聡・日尾 有宏

当グループでは腓骨筋腱脱臼に対し、open methodでの腱溝形成術を施行していた。2014年度までに59例に施行され、術後1年以上の経過観察が可能であった50例においては、AOFASスコア平均96.6点、スポーツ復帰率90.5%、スポーツ復帰までの期間は平均2.7か月で、再脱臼例はなく、術後合併症は長腓骨筋腱の変性縦断裂による不安定感再発例と腓腹神経障害が1例ずつであった。術後成績は信頼性のおけるものであったが、手技の煩雑さや侵襲の大きさが問題であった。近年の鏡視下手術の進歩と低侵襲手術への期待に伴い、鏡視下Das De法に加え、鏡視下腱溝形成術の報告も散見されるようになった。今回我々の行った鏡視下腱溝形成術を紹介し、その有効性・問題点について考察する。

26. 両側踵骨後方滑液包炎に対して鏡視下踵骨後方突起切除術を施行した1例

名鉄病院 整形外科

竹内 聡志・長谷川伸一・大藪 直子

名鉄病院 関節鏡センター

土屋 篤志

両側踵骨後方滑液包炎に対して鏡視下踵骨後方突起切除術を施行したので報告する。症例は46歳男性、歩行時の両側アキレス腱付着部痛を主訴に来院した。超音波検査にて両側踵骨後部滑液包内水腫を認め、同部位に超音波ガイド下注射を施行し著効した。X線・CT検査にて両側踵骨後方突起の突出、及びアキレス腱内に骨化を認めた。以上より両側踵骨後方滑液包炎と診断し、鏡視下踵骨後方突起切除術を施行した。超音波ガイド下にアキレス腱内外側に5mmの横皮切を加えポータルを作成した。足関節背屈によりアキレス腱と踵骨後方突起が接触することを確認し、踵骨後方突起をアブレーダーにて切除した。足関節背屈による接触が消失したことを確認し、手術を終了した。右足術後8ヵ月、左足術後6ヵ月現在疼痛は著明に改善しているが、右足は歩行開始時に軽度の疼痛が残存している。十分な切除を意識したが、右足は後方突起切除量が少なかったことが原因と考えられた。

第68回 東海膠原病研究会

日 時：平成28年2月20日 (土)

場 所：ホテルサンルートプラザ名古屋

世話人：名古屋大学医学部付属病院整形外科 小嶋 俊久

1. 抗PM/ScI抗体陽性皮膚筋炎の3例はじめに

名古屋大学医学部附属病院皮膚科

桃原真理子・室 慶直・滝 奉樹

小川 靖・杉浦 一充・秋山 真志

名古屋大学医学部附属病院呼吸器内科

岡地祥太郎

名古屋大学医学部附属病院神経内科

曾根 淳

抗PM/ScI抗体は筋炎と全身性強皮症とのオーバーラップ症候群のマーカー自己抗体であるが本邦では殆ど報告がない。今回抗PM/ScI抗体陽性皮膚筋炎の3症例を経験した。

症例1、67歳男性。2011年2月、手掌と足底の過角化が出現。その後CK上昇、筋力低下をきたした。2012年2月球麻痺及び、間質性肺炎を合併した。ステロイドパルスとその後の免疫抑制剤でコントロールは良好。2014年4月前立腺癌を合併。

症例2、69歳男性。2010年4月、両肘両膝の関節痛、前額、両肘膝、背部の紅斑及び、のどの違和感で発症した。初診時に中咽頭癌、間質性肺炎を合併していた。中咽頭癌の放射線療法およびステロイド外用で紅斑は消失した。筋力低下は認めずCKも正常。

症例3、53歳男性。2009年7月、手掌の過角化が出現した。9月に間質性肺炎を指摘された。10月から四肢の筋酵素の上昇および顔面紅斑、足底の過角化、両肘膝の紅斑が出現した。ステロイドパルスと免疫抑制剤によりコントロール良好。

2. 難治性成人発症Still病に対してトシリズマブが奏功した1例

名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学

森 真義・小杉 智規・佐藤 直和

金恒 秀・加藤 規利・勝野 敬之

石本 卓嗣・坪井 直毅・丸山 彰一

同腎不全システム治療学寄附講座

坂田 史子

同循環器・腎臓・糖尿病 (CKD)

先進診療システム学寄附講座

安田 宜成

<症例>30歳台 女性

<経過>X-14年、前医で全身性エリテマトーデス (SLE) と診断。X-11年4月当院初診。プレドニゾロン (PSL) 10mg

で維持療法が行われていた。その後ループス腸炎の再燃を認め、X-4年10月からタクロリムス (Tac) を併用。X-2年6月、高熱、皮疹を認め入院。発熱、関節炎、皮疹、白血球増加、咽頭痛、肝機能異常などから成人発症Still病と診断した。血清フェリチンは3643ng/mLと著増していた。PSL60mgに増量して治療効果が認められた。PSL12.5mgに減量したところで再燃し、X-2年11月に再入院。PSL60mgに再増量し軽快した。入院中にミコフェノール酸モフェチル (MMF) を開始した。X-1年9月、PSL12mgまで減量した時点で発熱、皮疹や関節痛などが出現、Still病の再燃が疑われ入院となった。血清フェリチン3045ng/mL、CRP13.83

mg/dL、血清IL-6 52.3pg/mLと上昇を認めた。入院後PSL60mgに増量するも病勢を抑制できず、120mgまで増量し一時的にデキサメタゾンパルミチン酸エステルを追加、その後トシリズマブ8mg/kgを週1回で投与開始した。これにより自覚症状の改善や血清フェリチンの低下 (193ng/mL) が得られ、PSLも減量可能となった。経過中にSLEの再燃は確認されていない。【考察】SLE患者にStill病が合併した症例報告はない。Still病の診断にはリウマチ性疾患の除外が必要であるが、特徴的な臨床像や治療反応性から、両疾患の合併と考えられた。本症例はSLEとStill病では治療戦略が異なることを示唆している。難治性Still病に対する治療法に関して文献的考察を行い、症例報告する。

3. 腸管アミロイドーシスにTCZが著効したが、最終的に脾嚢胞、肝壊死をきたした維持透析中関節リウマチの1例

愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科

野畑 宏信、坂野 章吾

60代女性。関節リウマチ歴22年。4年前から末期腎不全のため血液透析をしている。

2年前にAAアミロイドーシスによる腸管アミロイドーシスにて、下部消化管出血を起こし、長期絶食を余儀なくされたが、tocilizumab投与、在宅IVHにて消化管粘膜は修復され、経口摂取が再開可能となり、tocilizumabは皮下注に変更しRAも寛解を維持していた。

今回、腹痛を主訴に入院となった。造影CTにて門脈血栓症、急性脾炎の疑いにて治療開始した。第3病日に腹痛は軽減してきたが、第10病日に激しい腹痛が再燃。治療継続するも第16病日のCT再検では、脾尾部周囲から脾嚢胞が

出現していた。第30病日、脾嚢胞は増大・緊満しており、膿瘍を疑い穿刺ドレナージを施行した。同時に脾炎症部位の脾動脈瘤もあり、TAEも行った。嚢胞内容液での培養は陰性であった。嚢胞縮小傾向であったが、激烈な腹痛が間欠的に出現し、疼痛コントロールに難渋した。その後、再度嚢胞ドレナージを施行し脾炎としての治療を継続したが、第104病日に死亡した。病理解剖では、全身の多臓器に高度のアミロイド沈着を認め、脾臓にも著明なアミロイド沈着と、脾実質の壊死と線維化、脂肪置換が強くみられ、肝臓にも著明なアミロイド沈着が血管壁にみられ、広範な実質の壊死を認めた。関節リウマチによる全身性AAアミロイドーシスが原因となった急性壊死性脾炎、肝壊死をきたした1例について検討します。

4. 混合性結合組織病に合併した非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) にエクリズマブが有効であった一例

海南病院 膠原病内科

神永 春菜・佐々木 謙成

エクリズマブは抗補体 (C5) モノクローナル抗体であり、補体制御異常によるaHUSに対して使用可能である。今回膠原病合併aHUSに対してエクリズマブが有効であった症例を経験したので報告する。

症例は23歳女性。2009年発症の混合性結合組織病患者であり、タクロリムス、ミゾリビン、プレドニゾロンで治療中であった。2015年4月に全身性痙攣を認め、救急搬送となった。来院時、点状紫斑、血小板低下、溶血性貧血、腎機能障害を認め、TMAと診断。ステロイドパルス療法、血漿交換療法、ACE阻害薬の投与を行うも改善は認めなかった。各種検査結果よりTTP、HUSは否定的でありaHUSと診断。エクリズマブの投与を開始したところ、速やかにTMA病態は改善に転じた。

膠原病患者にエクリズマブが投与されることはまれであり、文献的考察を加えて報告する。

5. 強皮症に合併したびまん性筋膜炎の1例

岐阜大学医学部附属病院 総合内科

村上 大輔・不破 雅之・臼井 太朗

山内 雅裕・池田 貴英・梶田 和男

森田 浩之

<症例>45歳、男性

<主訴>発熱、咳嗽

<経過>X-1年9月頃より両手指に腫脹を認め、その後、発熱、咳嗽が出現したためX年1月当院紹介となった。肘関節を超える皮膚硬化を認め、血液検査ではCRP 9.9 mg/dl、KL-6 1300U/ml、Ferritin 423.9 ng/ml、抗Scl-70抗体 $\geq$ 500 U/ml、手指紅斑部の皮膚生検では強皮症を示唆する所見を認めた。間質性肺炎はNSIPパターンで、強皮症に合併した間質性肺炎と診断し、PSL 50mg/日で治療を開始した。発熱、血液検査異常は改善傾向にありPSLを漸減した。7

月からPSL 15 mg/日に減量したところCK 394 IU/lと上昇、両側大腿・肩関節周囲に熱感を認めた。上腕・大腿MRIでは脂肪抑制T2強調像で筋膜に高信号を認め、大腿筋生検では筋膜に弾性線維の変性・破壊、CD3陽性T細胞の浸潤を認めた。本症例は強皮症に合併したびまん性筋膜炎と考えられた。

6. 当初副鼻腔炎・眼窩蜂窩織炎と診断されていた多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) の一例

中京病院 皮膚科

河村 実穂・鶴見 由季・田中 義人

稲坂 優・伊藤 有美・小寺 雅也

同眼科

田邊 吉彦

形成外科

樋口慎一

呼吸器科

山本 雅美

耳鼻科

斎藤 研

35歳女性。初診半年前より右眼瞼の腫脹と疼痛があり他院で副鼻腔炎、眼窩蜂窩織炎の診断で治療されていたが、右眼の視力障害と運動障害が出現し、右上顎洞篩骨洞解放術施行。その後も症状は改善せず、初診4か月前に右眼を失明。初診1か月前に当院眼科と形成外科を紹介受診、眼球摘出術施行。原因検索でPR3-ANCA 44.8 U/mlと高値を指摘され、当科に紹介受診。精査の結果、肺野の空洞を伴う結節性影、摘出眼と鼻粘膜生検の病理で肉芽腫形成と血管炎所見を認め、多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) と診断した。腎障害、神経障害の合併は認めなかった。PSL1 mg/kg/day、シクロフォスファミド100 mg/day内服併用により右眼窩周囲の腫脹は軽減、消退し、肺結節影は縮小、PR3-ANCAも陰性化した。本邦における視力低下を来したGPAの症例報告は少なく、その失明率は8%といわれている。視力低下や失明を避けるために早期診断が重要であり、難治性眼窩蜂窩織炎様症状をみた際にはGPAを鑑別すべきである。

7. アバタセプトとタクロリムスの併用療法が有効であった非結核性好酸菌症 (NTM) 合併関節リウマチ (RA) の一例

フジ虎ノ門整形外科病院 リウマチ科

橋本 淑子

同整形外科

田中 泰弘

<症例>70歳、女性。主訴は多関節痛。40歳代からRAとして整形外科通院。MTXにてKL-6上昇認め、ETN導入するも蜂窩織炎で中止となったため、ミゾリビンとPSL5mgで加療されていた。平成26年5月より嘔吐、食思不振、全身の関節痛のため体動困難となり、5月16日受診時にCRP24, 02mg/dl

と高値にて、リウマチ科紹介入院。既往歴には、右膝人工関節置換術、両人工股関節術がある。平成26年3月に喀痰PCRからM. intracellulare と診断され、CAM、RFP、EB開始している。入院時DAS28-CRP 6.43と高疾患活動性であり、抗CCP抗体1971u/mlと予後不良のRAと診断。胸部CTでは右肺胸膜直下に数個の結節陰影を認めた。NTMに対する化学療法を継続しつつ、PSL20mgより漸減し、TAC1mgに加えてアバタセプトを導入したところ、CRPは陰性化し関節炎も改善、歩行可能となっていた。同年6月25日、突然の左股関節痛を自覚し、レントゲンで古い人工関節の脱転と診断。急遽、再THAを施行した。術後経過良好にて再びアバタセプトを導入、約2ヶ月でDAS28-CRP2.4と寛解を達成し退院となった。

＜結語＞RA患者ではNTMの合併頻度が高く、生物製剤使用でさらに罹患頻度は上昇するが、適切な化学療法下に生物製剤を使用することは可能であり、TACとアバタセプトの併用療法は有用かつ安全性の高い治療法と考え報告する。

8. トファシチニブ投与中にリステリア髄膜炎にて死亡した関節リウマチの1例

豊橋市民病院 リウマチ科

長谷川純也・平野 裕司・平原 慎也
福井 順

＜症例＞症例は71歳女性。関節リウマチは1996年発症。種々のcsDMARDs治療の後、2006年にメトトレキサート(MTX)週6mg開始。効果不十分のため、2010年にインフリキシマブ開始。投与時反応が出現し、半年後にエタネルセプト+MTXに変更。有効性は認めたが、さらなる症状改善を目的に、2014年10月にTOF+MTX週12mgに治療を変更。その後効果を高めるためMTXを週16mgに増量。2015年7月（投与開始9カ月）に意識障害・発熱にて当院ER受診。髄膜炎疑いにて髄液培養検査施行しListeria monocytogenes陽性。ABPCにて治療したが、第2病日に意識レベルJCSⅢ-300となり、第9病日に永眠。

9. 関節リウマチの骨粗鬆症に対するデノスマブの短期臨床成績～TBCR BONEより～

豊橋市民病院 リウマチ科

平野 裕司・金山 康秀・長谷川純也
名古屋大学 整形外科
小嶋 俊久・石黒 直樹

関節リウマチ(RA)において骨粗鬆症(OP)は重大な合併症の一つである。本研究ではRA-OPに対するDMBの臨床成績を、多施設研究データを使用して解析した。TBCR-BONEに登録されたRA-OP例の中で6か月以上の評価が可能であった53例を研究に使用。女性50例男性3例、平均値は年齢69.7歳、RA罹病期間14.2年、FRAX27.1%、DAS28-CRP2.6。プレドニゾロン併用率45.3%。腰椎骨密度は有意に増加し6か月時平均増加率は3.9%。大腿骨近位骨密度は有意に増加し

6か月時平均増加率は3.1%。P1NPとTRACP-5bは6ヶ月時に有意に低下した。RA-OPに対してDMBの短期臨床成績は良好だった。

10. 高齢関節リウマチ患者に対するTocilizumab皮下注射剤の使用成績

愛知医科大学 整形外科

栗巢野 誠・岩堀 裕介

＜目的＞ 高齢関節リウマチ（以下RA）患者に対するTocilizumab（以下TOC）の治療効果と有害事象を検討する。

＜対象＞2012年以降に当科においてTOCを導入し12ヶ月以上観察可能であった75歳以上の高齢RA患者12例（全例皮下注射剤を使用）。男性4例女性8例、平均年齢80.7歳（±3.8）、平均罹病期間8.5年（±11.6）。TOC投与前のMTX併用例は4例（平均7.5mg/週）、PSL併用例は7例（平均投与量3.66mg/日）、Bio naiveは6例であった。

＜方法＞ 投与前・TOC投与6ヶ月後・12ヶ月後のDAS28ESRと有害事象を調査した。

＜結果＞ 投与開始前のDAS28ESRは、平均5.86（±1.48）、6ヶ月後は平均2.18（±1.15）、12ヶ月後は2.03（±0.85）であった。投与前に比べて6ヶ月後、12ヶ月後は有意に低下した（ $p<0.01$ ）。一次無効・二次無効例はなかった。中止例は40週の時点においてLPDを発生した1例のみであった。その他重篤な有害事象の発生は認めなかった。

＜考察＞ 今回の調査結果において高齢者RA患者に対するTOCの有効性は十分であり、懸念された重篤な感染症の発生は認めなかった。

11. 頸動脈間隙に生じた占拠性病変により嚥下障害を急性発症した抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎患者の2例

名古屋市立大学病院

呼吸器・アレルギー・リウマチ内科

爲近 真也・難波 大夫・和田 洵一
大村晋一郎・岩垣津志穂・前田 伸治

＜症例1＞37歳男性。急性発症した嚥下障害にて当院初診、左側頭痛を伴っていた。挺舌で左方への舌偏倚あり。頭頸部MRIにて肥厚性硬膜炎所見はなく、左頸動脈間隙に造影効果を伴う占拠性病変（SOL）を認めた。Proteinase 3-ANCA 14.8 U/mL以外に多発血管炎性肉芽腫症（GPA）を示唆する所見なし。IgG4は正常範囲内。占拠性病変の生検では非特異的炎症所見のみ。高用量ステロイド薬にてSOLの造影効果の消失とともに嚥下障害は改善。ステロイド漸減後、鼻閉、鼻出血、眼窩部から鼻根部にかけて疼痛が出現し、再入院。右鼻・副鼻腔炎、鼻粘膜組織に壊死性肉芽腫性血管炎、右上葉に肺結節を認め、GPAと診断。高用量ステロイド薬、シクロホスファミド、リツキシマブにて軽快。

＜症例2＞68歳女性。抗菌薬や鼓膜チューブ不応の両側中耳炎、myeloperoxidase-ANCA 94.7 U/mLよりANCA関連血管炎性中耳炎と診断。高用量ステロイド薬にて中耳炎は改善したが、ステロイド漸減後に嚥下障害を急性発症し、再入院。咽頭反射消失、軟口蓋の右偏倚あり。頭頸部MRIにて肥厚性硬膜炎所見はなく、左頸動脈間隙に造影効果を伴うSOLを認めた。IgG4は正常範囲内。高用量ステロイド薬にてSOLの縮小とともに嚥下障害は軽快。

＜結語＞両例とも頸動脈間隙のSOLにより嚥下障害を来した。同病変は部位的に組織診断が困難で、感染症、腫瘍など鑑別診断に苦慮する。GPAなどANCA関連血管炎に関連した同様の報告は稀であるが、頸動脈間隙のSOLの鑑別診断上、ANCA関連血管炎を考慮に入れる必要があると考えられた。利益相反なし。

12. 浸透圧性脱髄症候群 (ODS) 類似所見を認め、免疫抑制療法が著効したNPSLEと考えられた一例

国立病院機構名古屋医療センター膠原病内科

鈴木 道太・大島加帆里・長谷川貴一

梅村久美子・横井 俊介・高野 杏子

長澤 英治・峯村 信嘉・片山 雅夫

同神経内科

越前 康明

＜症例＞ 63歳女性

＜主訴＞ 歩行障害

＜現病歴および経過＞ 20XX年12月に歩行時のふらつき、字がかけない、便失禁症状が出現し救急搬送された。小脳失調症状と認知機能障害 (HDS-R18点) を認め、頭部MRIで両側大脳白質、橋、小脳白質にT2、拡散強調画像で高信。血液検査でRF 609IU/ml、ANA 320倍、抗dsDNA抗体220IU/mlと上昇し低補体血症を認めたが、電解質、ビタミン、甲状腺機能に異常なく、抗リン脂質抗体、抗RNP抗体、抗SSA抗体、抗リボゾームP抗体、抗AQP4抗体などは陰性であった。

PSLEとしてIVCY, IVIG, ステロイド大量療法により後遺症なく改善した。

特別講演

関節リウマチにおける骨粗鬆症治療

国家公務員共済組合連合会 浜の町病院 整形外科

部長 馬渡 太郎

‘関節リウマチ罹患’と‘副腎皮質ステロイド使用’は、WHOの研究グループがメタアナリシスにより明らかにした8つの独立した骨折危険因子の中に含まれている。近年、国内症例のデータを解析してステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン 2014年改訂版、昨年7月に骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015年度版が発表された。現在のところ、関節リウマチ患者に特化した骨粗鬆症診療ガイドラインは存在しないが、生物学的製剤が発展した現在でも関節リウマチでのステロイド内服症例は多く、また実際にステロイド性骨粗鬆症のガイドライン改訂において集積された症例の半数以上は関節リウマチ患者であるため、参考にすべきである。本講演では、ガイドラインに加えて現在用いることのできる骨粗鬆症治療薬物について概説し、最近注目されているビタミンD、デノスマブの関節リウマチに対する効果、さらに開発中の薬物についても紹介する。

第69回 東海膠原病研究会

日 時：平成28年7月9日（土）

場 所：ホテルサンルートプラザ名古屋

世話人：大垣市民病院 皮膚科 高木 肇

1. サイトメガロウイルス腸炎による蛋白漏出性胃腸症を併発した MCTD の一例

愛知医科大学 腎臓・リウマチ膠原病内科

浅井 昭雅、杉山 浩一、野畑 宏信、

西村名帆子、鈴木奈津子、吉野 雅文、

鈴木 啓介、三浦 直人、坂野 章吾、

今井 裕一

【症例】37歳、女性【主訴】下痢便【現病歴】X-1年MCTD、X年7月微小変化型ネフローゼ症候を発症したが、ステロイドで完全寛解しPSL漸減中で25mgを内服中。2週間続く下痢で入院。造影CTで小腸に全周性壁肥厚、血中CMV抗原陽性(C7-HRP 0個、C10/11 3/2 個)、CMV DNA定量 2.2×10^2 コピー/106 cells。内視鏡で回腸末端に浮腫、全周性地図状潰瘍と狭窄あり。生検の免疫染色でCMV関連蛋白陽性細胞あり、CMV腸炎と診断した。TP 3.7 g/dL、ALB 2.2 g/dLと低値で下痢・腹水が生じた。蛋白漏出性シンチで蛋白漏出性胃腸症を診断した。PSL漸減、絶食、GCV開始。CMV抗原・DNA定量は陰性化、下痢便は消失。しかし、Alb 1.1 g/dLまで低下し胸腹水が増悪。GCV併用下でm-PSLパルス、PSL 60 mg/日投与。高蛋白低脂肪食を再開しAlb 1.4 g/dLまで増加。内視鏡で潰瘍改善、生検でもCMV陽性細胞は認めなかったが、シンチで蛋白漏出が継続した。IVIgを施行し、低蛋白血症改善し退院。6ヵ月後、腹水なく、食事摂取できている。SLEによるループス腸炎、蛋白漏出性胃腸症以外に、CMV腸炎の鑑別が重要。血中CMV抗原陰性でもCMV DNA定量陽性では内視鏡で生検組織検査が必要である。

2. 血栓性微小血管障害症（TMA）を合併した強皮症関連間質性肺炎の一例

大垣市民病院呼吸器内科

白木 晶

症例は54歳女性。3年前に検診異常にて当科受診。両手指の腫脹とレイノー症状、近位筋の筋力低下と筋逸脱酵素の上昇も認めた。胸部画像で間質性肺炎を認め外科的肺生検にてNSIPの診断。その背景として強皮症＋皮膚筋炎と診断された。肺生検後に発熱と紅斑が出現しステロイド＋CsAにて治療した。呼吸機能は徐々に悪化を認め、1年前にはIVCYを3cycle施行したが改善を認めなかった。その後筋炎再燃のためPSL増量とIVCYを施行。退院後に発熱、膿性痰が出現し、肺炎の診断で再入院。抗菌剤治療を開始したが血小板減少と意識障害が出現。破碎赤血球の出現もありTMAと診断。血漿交換を導入し計8回施行

したところでTMAは停止したが、四肢末梢は循環不全によりミイラ化し、嚥下機能も廃絶して誤嚥性肺炎を合併したため気管切開となった。リハビリを行うも機能障害の改善無く、TMA発症後約10ヶ月で永眠された。若干の考察を行い報告する。

3. 抗ARS抗体、抗MDA-5抗体が陽性であった clinically amyopathic dermatomyositis (CADM) の1例

岐阜市民病院 総合診療・リウマチ膠原病センター

浅野 元尋、森 一郎、不破 雅之、

丹菊眞理子、藤岡 圭、安藤 大樹、

石塚 達夫

52歳男性。3月から両手の関節痛・咳嗽・労作時呼吸困難を認めるようになった。4月10日に近医受診。胸部Xpで両側下肺野の透過性低下を認め、4月22日に当科紹介となった。筋力低下ないが、Mechanic's handを認め、spO2 93% (room air)、CRP 5.08 mg/dl、CK 87 IU/l、アルドラーゼ 8.5 IU/l、KL-6 1663 U/ml、胸部CTでは両側下肺野背側にスリガラス影をみとめた。抗Jo-1抗体陰性、抗ARS抗体と抗MDA-5抗体はとともに陽性であったため急速進行性間質性肺炎と診断。ステロイド、cyclophosphamide、cyclosporinの3剤併用療法を行った。治療後は経過良好であったが、第30病日に間質性肺炎の急速な悪化を認め、人工呼吸管理となった。今回我々は抗ARS抗体、抗MDA-5抗体がともに陽性であったCADMの1例を経験したので報告する。

4. 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症との鑑別が必要であったコレステロール結晶塞栓症の1例

岐阜大学医学部附属病院総合内科

不破 雅之、村上 大輔、臼井 太朗、

山内 雅裕、池田 貴英、梶田 和男、

森田 浩之

【症例】76歳、女性【主訴】食思不振【現病歴】46歳から気管支喘息、胸腹部大動脈瘤のため近医通院中であった。X年1月食思不振が出現しGIF、腹部CT・エコーを施行されたが原因不明であった。11月から左第4趾の色調変化が出現。気管支喘息、好酸球増加($6.613/\mu\text{l}$)、腎機能低下 (eGFR 16.6) から好酸球性多発血管炎性肉芽腫症が疑われ当科紹介となった。【経過】左第4趾の皮膚生検と腎生検でコレステロール塞栓が認められた。胃粘膜生検では好酸球性胃腸症の所見が認められ食思不振の原因と考えられた。PSL 20 mgで治療開始し速やかに消化器症状、腎機能、皮膚の色調変化の改善がみられた。

5. サルコイドーシス、乳房パジェット病を合併した皮膚筋炎の1例

岐阜大学医学部附属病院皮膚科

周 円、加納 宏行、清島真理子

同呼吸器内科

大野 康

同乳腺外科

二村 学

68歳、女性。1年前よりレイノー症状と両手指関節背面に紅斑あり。1か月前より咳嗽、呼吸苦を自覚し、近医で肺門リンパ節腫脹を指摘され当院呼吸器内科で精査。採血上CK上昇、抗Jo-1抗体が陽性のため、皮膚筋炎を疑われ当科紹介。手指背面紅斑よりの生検で表皮基底層の液状変性、表皮細胞の個細胞壊死がみられた。上腕からの筋生検で筋線維間および血管周囲に軽度のリンパ球浸潤あり、胸部CTで胸膜下や気管支血管束周囲にすりガラス陰影を認めた。また、血中リゾチーム値が上昇し、縦隔リンパ節生検で乾酪壊死のない類上皮細胞肉芽腫がみられた。上記よりサルコイドーシス及び間質性肺炎を合併した皮膚筋炎と診断し、ステロイド及びシクロスポリン併用にて治療開始。諸症状は改善傾向でステロイド漸減中、右乳輪にびらんを認めた。生検の結果、乳房パジェット病と診断され、右乳房全摘術を受けた。

6. 当科における抗AQP4抗体の統計学的検討

独立行政法人地域医療機能推進機構 中京病院 皮膚科

田中 義人、河村 実穂、鶴見 由季、

稲坂 優、伊藤 有美、小寺 雅也、臼田 俊和

抗AQP4抗体は、視神経脊髄炎に特異的な自己抗体である。抗AQP4抗体陽性視神経炎は一般的に、視機能障害が重篤で、再発しやすく、治療抵抗性のため、後遺症が残存しやすく視力予後は不良とされている。現時点では急性増悪期、及び再発・再燃時の治療や寛解期の再発予防のための治療で有用性が証明されたものはない。（抗AQP4抗体陽性視神経炎診療ガイドラインから一部抜粋）。近年、視神経炎を合併したSjögren症候群患者のうち抗AQP4抗体の陽性率は70.4%と高値であったとの報告があり、両者の関連性が指摘されている。今回我々は当科通院中の膠原病患者における抗AQP4抗体の陽性率について検討したので報告する。

特別講演

膠原病・リウマチ疾患の皮膚病変の見方

三重大学大学院医学系研究科 皮膚科学

教授 水谷 仁 先生

膠原病リウマチ疾患の診断は理学的所見と臨床検査学的所見から総合的に判断される。従来、診断基準も免疫学的検査が重要視されてきたが、SLEの2012年の分類基準など皮膚病変の重要性が再認識されつつある。また、皮膚症状は病勢を反映することも多い。しかし、診断基準等に記載されている膠原病リウマチ疾患の皮膚症状に関しては詳細な定義があるものは多くない。また皮膚病変にはバリエーションも多い。本講演では膠原病リウマチ疾患診断治療に必要な皮膚症状をみていくにあたり、注意すべきポイントや捉え方を皮膚科医の視点から例をあげて解説したい。