

目 次

当院における52週経過時のゴリムマブ使用成績.....	藤 林 孝 義・他.....	1
関節リウマチに対するアダリムマブの長期有効性		
～投与後5年継続した症例の検討～.....	服 部 陽 介・他.....	6
腎機能の観点から見る高齢者のリウマチ診療.....	黒 田 毅・他.....	9
難治性SLEに対しヒドロキシクロロキン追加療法を行った一例.....	菊 地 珠 美・他.....	12
関節リウマチ治療中に発症した帯状疱疹の再発に関する検討.....	前 田 真 崇.....	15
関節リウマチ合併IgG4関連疾患に対し、		
ステロイドとアバタセプト併用で治療した1例.....	長谷川 絵理子・他.....	17
ステロイドが奏功した筋膜炎脂肪織炎(FPS)の一例.....	山 崎 美 穂 子・他.....	21
東海膠原病研究会・抄録（第70回）.....		23

当院における52週経過時のゴリムマブ使用成績

藤林孝義、川崎雅史、大倉俊昭、嘉森雅俊、竹本東希*、小嶋俊久**

Key words: Golimumab, rheumatoid arthritis, clinical efficacy

Abstract

Objectives: We introduced golimumab (GLM) treatment for patients with rheumatoid arthritis (RA) who were being treated at our hospital and investigated the clinical efficacy and drug retention rate according to patient background data from those who were able to continue receiving treatment for 52 weeks.

Methods: We administered GLM to 20 RA patients who were being treated at our hospital and investigated patient background, reasons for discontinuing treatment, and drug retention rates at week 52. Furthermore, we evaluated patient characteristics and adopted additional measures for patients who showed insufficient and reduced responses to GLM treatment.

Results: Overall, 16 RA patients who received GLM treatment continued to receive treatment for week 52. The most common reason for discontinuing treatment was insufficient responses ($n = 3$); this was followed by adverse events ($n = 1$). The mean DAS28-CRP scores of patients continuing with GLM treatment decreased from 4.88 at baseline to 1.80 at week 52. Many patients showed decreased disease activity and responded well over the course of treatment. However, GLM treatment was discontinued in some patients because of insufficient responses and adverse events. In these patients, measures such as increasing the dose of GLM, adding/increasing the dose of methotrexate, and initiating the infusion of a pre-intravenous steroid were adopted. In particular, an intra-articular injection of triamcinolone acetonide (K-method) led to the continuation of GLM treatment in these patients with the desired results.

Conclusion: In patients who showed insufficient and reduced responses to GLM treatment, adopting additional measures led to the continuation of GLM treatment with the desired results. Appropriate measures to achieve long-term remission of RA can be adopted after understanding the characteristics of patients showing reduced response to GLM treatment.

はじめに

関節リウマチ (RA) に対して生物学的製剤が使用開始されて以来、生物学的製剤により長期間の寛解導入に至り、QOLを維持している症例が益々増加している。しかし、一方で生物学的製剤の投与にも関わらず、長期間の寛解導入に至らず効果減弱・効果不十分となる症例も経験する。RA患者の長期予後改善のためには生物学的製剤で長期間寛解導入に至らせるための対策は非常に重要な課題である。2011年に市販された抗TNF α モノクローナル抗体製剤ゴリムマブ (GLM) について、当院におけるRAに対するGLMを導入し、52週以上経過できた症例について患者背景別に有効性や継続率につき検証し、長期間寛解導入に至らせるための対策について調査し考察を行った。

対象および方法

当院でGLM治療を開始したRA患者20例を対象として、患者背景・中止理由・継続率を調査した。調査項目として患者背景、RA疾患活動性の評価としてDAS28-CRP、SDAIを使用

した。また、メトトレキサート (MTX) 併用有無別による疾患活動性の推移、およびGLM用量別の疾患活動性の推移についても調査した。患者背景は、年齢43~81歳、平均65 \pm 10歳であった。罹病期間は2~33年、平均8.8 \pm 8.2年であった。Steinbroker分類ではStage IIが7例、IIIが9例、IVが4例であった。Class Iが1例、IIが16例、IIIが2例、IVが1例であった。導入前のDAS28-CRPは3.43~5.89、平均4.94 \pm 0.60であった。17例は高疾患活動性 (HDA) であった。また、SDAIは、治療開始前は平均36.05 \pm 7.44であった。MTX併用は11例、MTX平均投与量は6.18 \pm 1.51mg/週。MTX非併用は9例であった。生物学的製剤の使用歴がある症例は5例であり、インフリキシマブ (IFX) が2例、エタネルセプト (ETN) が2例・アバタセプト (ABT) が1例であった (表1)。全20例の経過をDAS28-CRP、SDAIでRA疾患活動性の評価を行い、さらに、効果不十分・効果減弱を生じた症例の特徴及び対策について検証した。後ろ向き観察研究であり、ベースラインと比較検討し、統計学的解析はStudent's t-testを用いて $p < 0.05$ を有意差ありとした。

江南厚生病院整形外科, *安城厚生病院整形外科, **名古屋大学医学部整形外科

CLINICAL EFFICACY OF GOLIMUMAB TREATMENT IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AT 1 YEAR AFTER TREATMENT, TAKAYOSHI FUJIBAYASHI et al: Dept. Orthopaedic Surg., Konan Kosei Hospital

表1 患者背景

症例	20例			
男女比(男:女)	1:19			
平均年齢(歳)	65±10			
平均罹病期間(年)	8.8±8.2			
Stage	I	II	III	IV
	0	7	9	4
Class	I	II	III	IV
	1	16	2	1
投与前平均疾患活動性(DAS28-CRP)	4.94±0.60			
投与前平均疾患活動性(SDAI)	36.05±7.44			
投与前平均CRP(mg/dl)	1.84±2.41			
MTX併用: MTX非併用	11: 9			
MTX平均投与量(mg/週)	6.18±1.51			
ナイーブ例: スイッチ例	15: 5			

結 果

(i) GLM全例の有効性

GLM使用開始して52週経過した症例は、20例中16例であった。中止した症例は、効果不十分3例、有害事象1例(間質性肺炎)であった。GLM使用全例の平均DAS28-CRPは、治療開始時は4.94±0.63であったが、4週時で3.29±1.15、8週時3.07±1.13、12週時2.78±1.19、24週時2.67±1.19、52週時では1.80±0.64と改善した。4週時から52週時までベースラインと比較して有意に低下した(図1)。平均SDAIは、治療開始時は36.05±36.02であったが、4週時で23.16±42.06、8週時18.70±29.19、12週時15.42±26.97、24週時9.28±7.55、52週時には平均4.03±3.98と改善した。52週時では、ベースラインと比較して有意に低下した(図2)。全体で、平均DAS28-CRP、平均SDAIは早期から疾患活動性の低下を認め、良好な経過をたどった。MTX併用有無別の疾患活動性(平均DAS28-CRP)の推移については、MTX無の場合(8例)、治療開始時5.15±0.32、52週時1.90±0.71であった。MTX有の場合(8例)、治療開始時4.76±0.77、52週時1.69±0.59であった(図3)。MTXあり・なし両群とも4週時から52週時までベースラインと比較して有意に低下した。GLM用量別の疾患活動性の推移については、GLM(50mg)の場合(6例)、治療開始時4.59±0.82、52週時1.46±0.59であった。GLM(100mg開始・100mg増量)の場合(10例)、治療開始時5.17±0.31、52週時2.00±0.61であった(図4)。GLM(50mg) GLM(100mg開始・100mg増量)両群とも4週時から52週時までベースラインと比較して有意に低下した。

(ii) GLM効果不十分(効果減弱)症例への対策

GLMによる治療は非常に有効性が高いことが示された。GLM投与開始して52週以上経過した16症例のDAS28-CRPは平均で開始時4.88±0.65、52週時1.80±0.90であった。多くの症例で早期から疾患活動性の低下を認め、良好な経過をたどった。継続できた16症例の一部に効果不十分な症例や経過中に効果減弱を認めた症例が4例存在した。それらの症例に対しGLM増量、MTX増量、ステロイド静注・関節注などの対策を実施し、なかでもステロイド関節内注射(K-method;

トリアムシロンアセトニド関節内注射療法)¹⁾により、即効性にGLMの効果回復を得て治療継続に至った症例を認めた。その4例については効果減弱に対する対策が奏効し長期寛解が維持できたのでその症例を示す。

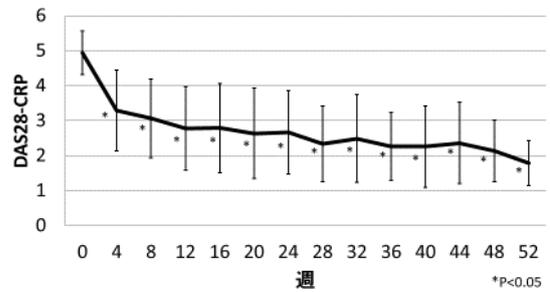


図1 全症例の疾患活動性の推移(DAS28-CRP)

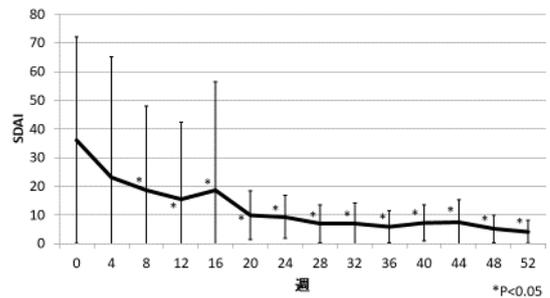


図2 全症例の疾患活動性の推移(SDAI)

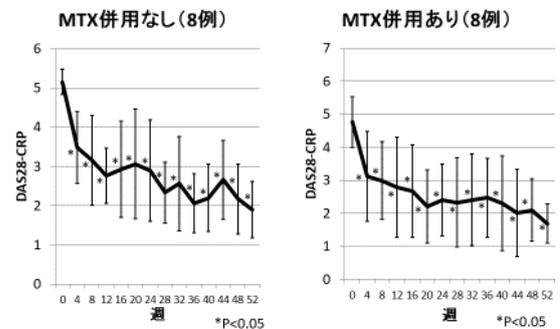


図3 疾患活動性の推移(DAS28-CRP):MTX併用有無別

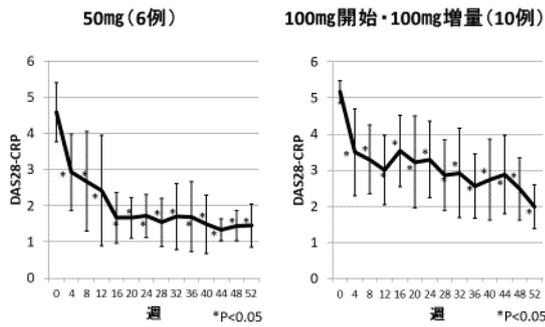


図4 疾患活動性の推移(DAS28-CRP):GLM用量別

【症例①】 64歳、女性、StageIV、Class II、罹病期間10年、GLM導入前のDAS28-CRPは4.98であった。プレドニゾロン(PSL)5mg/日、タクロリムス(TAC) 1.5mg/日治療で効果不十分のためGLM50mgを導入した(MTX非併用)。GLM導入後、速やかに疾患活動性の低下を認めたが、20週投与後に活動性の再燃を認めたため、24週時投与からGLMを100mgに増量した。100mg増量後、速やかな疾患活動性の改善を認め寛解に至った(図5)。現在でも寛解を維持している。

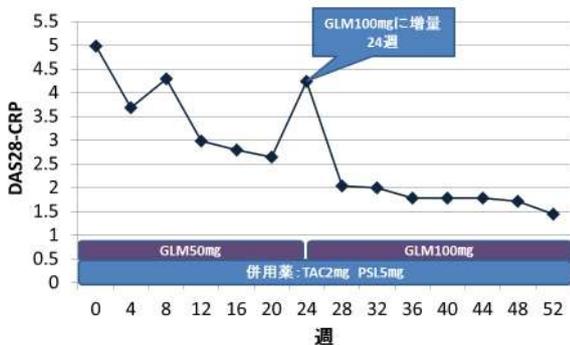


図5 症例① GLM増量により効果維持できた症例

【症例②】 74歳、女性、Stage II、Class II、罹病期間2年、GLM導入前のDAS28-CRPは3.43であった。MTX6mg/週、PSL2.5mg/日治療で効果不十分のためGLM50mgを導入した。GLM導入後、速やかに疾患活動性の低下を認め4週時にDAS28-CRPで寛解に至り、28週時にはDAS28-CRPが1.12まで改善した。MTXを12週時に4mg/週、24週時に2mg/週と減量すると、28週時から疾患活動性の再燃を認めたため、MTXを6mg/週に戻し、32週、36週時PSL30mg静注を実施した。その後、速やかな疾患活動性の改善を認め寛解に至った(図6)。現在でも寛解を維持している。

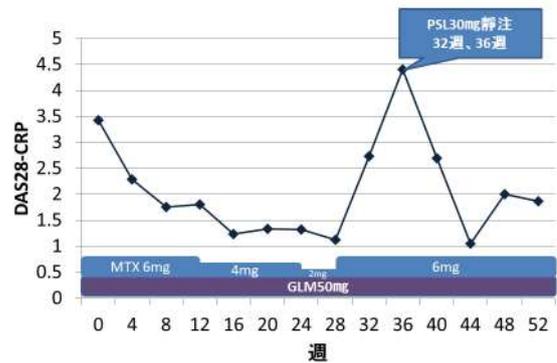


図6 症例② MTX増量・PSLで効果維持できた症例

【症例③】 62歳、女性、Stage III、Class II、罹病期間19年、GLM導入前のDAS28-CRPは4.38であった。MTX非併用で、TAC1.5mg/日で効果不十分のためGLM50mgを導入した。GLM導入後、速やかに疾患活動性の低下を認め8週時にDAS28-CRPは2.18で寛解に至った。しかし、急速に疾患活動性の増悪を認めたため、12週時にTAC3mg/日に増量し、PSL20mg静注するも中等度疾患活動性が持続したため、24週時からGLM100mg増量、さらに、28週時にK-methodを実施した。DAS28-CRPは32週時で2.25、52週時2.03と寛解を維持している(図7)。



図7 症例③ PSL・GLM増量で効果維持できた症例

【症例④】 72歳、女性、Stage II、Class II、罹病期間4年、GLM導入前のDAS28-CRPは4.39であった。MTX8mg/週で効果不十分のためGLM50mgを導入した。GLM導入後、速やかに疾患活動性の低下を認め20週時にDAS28-CRP 2.65で低疾患活動性に至った。しかし、それ以後効果減弱したため、40週時にK-methodを実施した。DAS28-CRPは44週時1.75、52週時1.78となり、現在でも寛解を維持している(図8)。

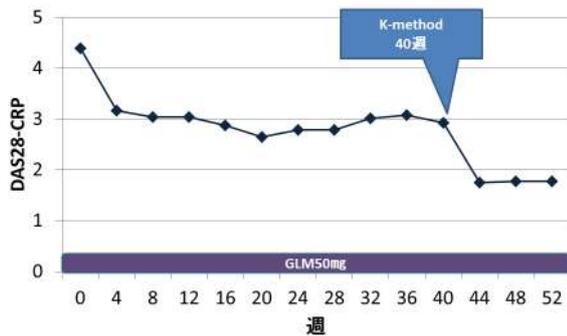


図8 症例④ 関注により改善が得られた症例 :K-method

考 察

本研究からGLMは即効性があり、早期に寛解導入し維持できる症例が多いことが示された。しかし、一部の症例で効果不十分(効果減弱)・有害事象を認めた。効果不十分(効果減弱)の最も大きな要因は、病勢(疾患活動性)と薬剤量のアンバランスによるものと考えられる。疾患活動性と薬剤量についてはIFXのRISING試験²⁾で検討されており、TNF α 初期値が高い(疾患活動性が高い)症例ではIFXの通常量では十分な効果が得られないが、十分な増量投与により有効性の上昇が認められているとされる³⁾。同様に、GLMでもGO-FORTH試験⁴⁾で検討されており、ベースラインの疾患活動性(CRP、DAS28)が高い症例はGLMの血中濃度が低くなることが示されているため、GLMは100mg投与(増量)が可能な薬剤であることから、疾患活動性の高い症例には100mgの積極的使用が推奨されている。MTX非併用による疾患活動性の増強についても、基本的には病勢(疾患活動性)と治療のアンバランスと考えられる。生物学的製剤はMTXとの併用で相乗効果を示すことが知られており、他の生物学的製剤でも相乗効果について報告されている⁵⁾⁶⁾。今回、GLMも他の製剤と同様であることが示唆され、疾患活動性の高い症例には十分量のMTX併用を継続することが推奨されるが、MTX併用できない場合、そうした症例に対しGLM増量、タクロリムス(TAC)併用、ステロイド静注・関注(K-method)などの対策を積極的に考慮する必要性があろう。今回報告した効果減弱4症例の結果からGLM増量、免疫抑制剤(十分量のMTX投与、TAC投与)、あるいはPSL静注投与など施行することでGLMの効果を最大限に引き出し長期寛解導入に至らせることができるのではないかと考えられた⁷⁾。抗TNF製剤や免疫抑制剤(MTX・TAC)の重要な有害事象として、重篤な感染症、結核、アレルギー反応、間質性肺炎、脱髄性疾患、心不全、悪性腫瘍の発現リスクを増加させる可能性が指摘されている。今回、われわれの研究では、GLM使用開始して52週経過した症例は、20例中16例であった。中止した症例は、効果不十分3例、有害事象1例(間質性肺炎)であった。この4例に関しては、GLM投与早期に

効果不十分・有害事象を来したため対策法を実施する前に中止になっていた。また、対策法としてステロイド静注・関注射(K-method)は化膿性関節炎やステロイド関節症の可能性を考慮しなければならない¹⁾。今回報告した対策法について、特に重篤な合併症は現在まで発生していない。しかし、症例数を増やし、今後も継続的に調査していく必要があると考えている。

結 論

GLMはタイトコントロールが可能な皮下注射型の生物学的製剤であり、優れた臨床効果を認め、他の生物学的製剤と同等以上の有効性を示している。今回、GLM治療で早期に改善効果が認められるものの効果不十分や効果減弱が認められた症例の対策を検討し、GLMの100mg増量、MTX増量、TACの追加・増量、ステロイド静注・関節内注射(K-method)が有効であった。これらの対策を早期かつ複数同時に実施し、症例個々の病勢に応じて適切な対策を実施することによりGLMの治療継続に至り、長期寛解導入が期待できると考えられた。

参考文献

- 1) 神戸克明, 千葉純司, 田口将史ら: 関節リウマチにおける生物学的製剤切り替え時に即効性を引き出す手法:K-methodの有効性. 日関病誌, 34(1): 33-37, 2015
- 2) Takeuchi T, Miyasaka N, Inoue K, et al: Impact of trough serum level on radiographic and clinical response to infliximab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: results from the RISING study. Mod Rheumatol. 19 (5): 478-87, 2009
- 3) Takeuchi T, Miyasaka N, Tatsuki Y, et al: Baseline tumour necrosis factor alpha levels predict the necessity for dose escalation of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis. 70 (7): 1208-15, 2011
- 4) Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, et al: Golimumab in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: results of the GO-FORTH study. Ann Rheum 71 (6): 817-24, 2012
- 5) Takeuchi T, Tanaka Y, Kaneko Y, et al: Effectiveness and safety of adalimumab in Japanese patients with rheumatoid arthritis: retrospective analyses of data collected during the first year of adalimumab treatment in routine clinical practice (HARMONY study). Mod Rheumatol. 22 (3): 327-38, 2012
- 6) Truchetet ME, Poursac N, Barnetche T, et al: Abatacept monotherapy compared with abatacept plus disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis patients: data from the ORA registry. Arthritis Res Ther. 18: 72, 2016

7) Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al:
Therapeutic efficacy of multiple intravenous
infusions of anti-tumor necrosis factor alpha
monoclonal antibody combined with low-dose weekly
methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis
Rheum.* 41 (9): 1552-63, 1998

関節リウマチに対するアダリムマブの長期有効性

～投与後5年継続した症例の検討～

服部 陽介 来田 大平 金子 敦史

Key word : rheumatoid arthritis, adalimumab, efficacy, clinical remission, physical function

Abstract

Objective: To evaluate long-term efficacy of adalimumab (ADA) therapy in patients with rheumatoid arthritis (RA).
Methods: Subjects were 49 RA patients who were continuously treated with ADA for 5 years at our hospital.
Results: The retention rate of ADA was 34.3% at five years. The background of subjects at baseline included the following: age; 59.6 ± 11.1 years, disease duration; 15.4 ± 14.7 years, stage (I and II); 17%, class (1 and 2); 60%, and previous biological use; 33.3%. The clinical characteristics of subjects included the following (at baseline, at 5 years, respectively): PSL use (%); (34.8, 6.8), PSL dose (mg / day); (3.6 ± 2.0, 3.7 ± 1.5), MTX use (%); (91.3, 77.1), MTX dose (mg / week); (7.4 ± 1.9, 6.7 ± 1.9), other DMARDs use (%); (4.3, 30.0), and DAS28 (ESR); (5.0 ± 1.2, 2.7 ± 1.0). The percentage of patients in clinical remission [DAS28 (ESR) <2.6], with normal physical function (HAQ-DI ≤0.5), and both in clinical remission and with normal function were 52.1%, 56.3%, and 43.8%, respectively.
Conclusions: This study demonstrated the efficacy of ADA therapy in RA patients at 5 years.

目 的

日本人における関節リウマチ (RA) 患者の独特な遺伝的、環境的および医学的背景は、生物学的製剤の有効性および安全性に影響する可能性がある¹⁾。薬剤の継続率は、長期的な有効性と安全性、医師と患者の満足度を反映する薬剤評価の重要な指標であるが、アダリムマブ (ADA) の日本人RA患者に対する長期にわたる有効性に関するデータは少ない。本研究は実臨床におけるRAに対するADAの長期有効性を検討した。

対象と方法

当科でADAを投与し5年間経過観察できたすべてのRA患者は142人であった。そのうち5年間治療継続したRA患者49例を対象とした。ベースラインの患者背景と投与後5年時の疾患活動性と身体機能障害および治療状況を調査した。継続率と中止に至る効果不十分の累積発生率をKaplan-Meier法で検討した。

結 果

表1は対象患者の背景と臨床的特徴を要約した。投与後5年時に疾患活動性とステロイド、メトトレキサート (MTX) 併用率が低下した。その他DMARDs併用として主にタクロリムス併用率が増加していた。図1は、すべてのRA患者における治療開始後5年間のADAの継続率をKaplan-Meier曲線で示した。ADAの継続率は投与後5年で約

34.3%であった。図2は、効果不十分によるADAの投与中止の累積発生率を示した。ADAの投与中止に至る効果不十分は、主に投与後1年までに発生したが1年以降も継続的に発生した。表2は、投与後5年時の寛解達成率を示した。臨床的寛解 [DAS28(ESR) <2.6] の達成率は52.1%、機能的寛解 (HAQ-DI ≤0.5) の達成率は56.3%、臨床的寛解かつ機能的寛解を達成した患者の割合は43.8%であった。

表1 患者背景および臨床的特徴

	5年経過した全患者 (N =142)		5年継続した患者 (N =49)	
	投与開始時	投与開始時	投与開始時	投与後5年時
年齢(歳)	59.0 ±11.9	59.6 ±11.1	—	—
女性(%)	80.4	79.6	—	—
罹病期間(年)	17.1 ±14.7	15.4 ±14.7	—	—
Stage (I, II/III, IV %)	22/78	17/83	—	—
Class (1, 2/3, 4 %)	62/38	60/40	—	—
RF (IU/ml)	142.3 ±305.2	151.2 ±314.3	67.0 ±117.3	—
RF陽性(%)	84.9	85.7	76.2	—
BMI (kg/m ²)	22.4 ±3.1	22.4 ±3.3	—	—
生物学的製剤使用歴(%)	37.1	33.3	—	—
ステロイド併用(%)	36.2	34.8	6.8	—
ステロイド投与量 (mg/day)	4.2 ±2.2	3.6 ±2.0	3.7 ±1.5	—
MTX併用(%)	85.5	91.3	77.1	—
MTX投与量 (mg/week)	7.3 ±2.1	7.4 ±1.9	6.7 ±1.9	—
Other DMARDs併用(%)	8.9	4.3	30.0	—
TIC28	7.7 ±5.7	6.2 ±3.8	1.9 ±3.2	—
SIC28	5.2 ±4.1	5.2 ±2.9	0.5 ±1.3	—
VAS (患者による全般評価: 0-100mm)	57.5 ±22.2	55.7 ±22.6	19.4 ±19.2	—
ESR (mm/h)	52.4 ±32.9	51.2 ±30.9	19.5 ±14.9	—
CRP (mg/dL)	2.2 ±2.0	1.9 ±1.7	0.1 ±0.1	—
MMP-3 (ng/mL)	258.5 ±223.0	240.7 ±228.0	50.5 ±36.1	—
DAS28(ESR)	5.2 ±1.3	5.0 ±1.2	2.7 ±1.0	—
HAQ-DI	1.23 ±0.93	1.03 ±1.12	0.41 ±0.45	—

独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター 整形外科・リウマチ科, LONG-TERM EFFICACY OF ADALIMUMAB THERAPY IN RA PATIENTS WHO WERE CONTINUOUSLY TREATED FOR 5 YEARS, YOSUKE HATTORI et al: Department of Orthopaedic Surgery and Rheumatology, National Hospital Organization Nagoya Medical Center

図1 ADA治療開始後5年間の継続率 (Kaplan-Meier曲線)

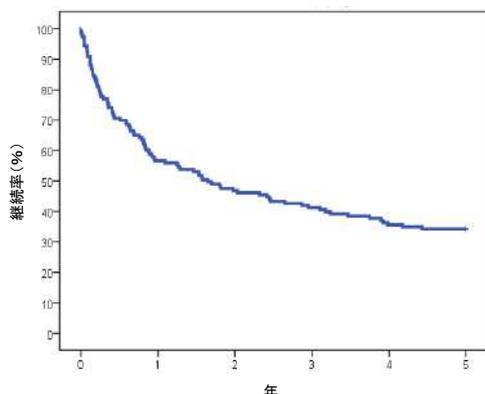


図2 ADAの効果不十分による投与中止の累積発生率 (Kaplan-Meier曲線)

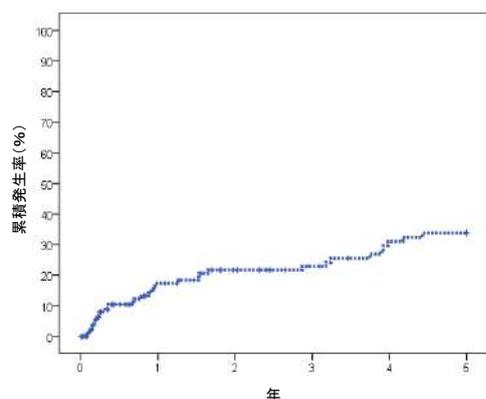


表2 ADA投与後に5年間治療継続したRA患者の寛解達成率

	患者の割合 (%)
臨床的寛解	
DAS寛解[DAS28(ESR)<2.6]	52.1
SDAI寛解(SDAI≤3.3)	43.8
Boolean寛解	41.7
機能的寛解(身体機能正常化、HAQ-DI≤0.5)	56.3
臨床的寛解(DAS寛解)+機能的寛解	43.8

考 察

ADAの日本人RA患者の有効性と安全性については、単独療法がCHANGE試験²⁾、MTX併用療法がHARMONY試験で報告されている³⁾。そして、日常診療における市販後調査において有効性と安全性が報告されている⁴⁾。いくつかの欧米のレジストリーから推定されたADAの5年間の継続率は約48%であると報告されている⁵⁾。日常診療における日本人RA患者において、ADAの長期継続率と有効性と安全性に起因する投与中止率および危険因子を評価したコホート研究の結果では、5年継続率は約48%で、治療開

始後1年以降にMTXの併用は有意に低い危険因子であり、長期間にわたりADAの有効性を維持するためにMTXを併用する必要性が報告されている⁶⁾。本研究のADAの5年継続率は低かった。その理由として、生物学的製剤使用歴があり、投与開始時に高疾患活動性であるRA患者が多いことが考えられる。また、投与後5年時のMTX併用率が低下した代わりにその他のDMARDs併用率が上昇した要因は、対象患者の高齢化による腎機能低下と服薬コンプライアンスの低下、MTXの胃腸障害などの有害事象の発生であった。今後、MTX非併用のADAの長期安定投与にその他のDMARDs併用が寄与するか検討する必要がある。発症3年以内の早期RAを対象としたPREMIER試験では、投与後5年時の臨床的寛解達成率はADA単独群で52%、MTX併用のADA群で60%であった。また、臨床的寛解かつ機能的寛解を達成した患者の割合は、ADA単独群で39%、MTX併用のADA群で50%であった⁷⁾。本研究では、発症2年以内の早期RA患者は4名、発症3年以内のRA患者は6名と少数であり、長期罹病で病期の進行したestablished RAが対象であるが、投与後5年時の寛解達成率は良好と考えられる。本研究は、MTX投与の有無にかかわらずADAを投与開始する基準と効果不十分および有害事象によるADAの投与中止の基準、併用薬の変更は、主治医の裁量に委ねられ明確に定義されていないため結果に潜在的なバイアスが生じる可能性がある。

結 論

ADA投与後に5年間治療継続したRA患者の臨床的寛解と機能的寛解の達成率は高く長期有効性は良好であった。

参考文献

- 1) Takeuchi T, Kameda H: The Japanese experience with biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 6: 644-652, 2010
- 2) Miyasaka N: Clinical investigation in highly disease-affected rheumatoid arthritis patients in Japan with adalimumab applying standard and general evaluation: the CHANGE study. *Mod Rheumatol* 18: 252-262, 2008
- 3) Takeuchi T, Tanaka Y, Kaneko Y, et al.: Effectiveness and safety of adalimumab in Japanese patients with rheumatoid arthritis: retrospective analyses of data collected during the first year of adalimumab treatment in routine clinical practice (HARMONY study). *Mod Rheumatol* 22: 327-338, 2012
- 4) Koike T, Harigai M, Ishiguro N, et al.: Safety and effectiveness of adalimumab in Japanese rheumatoid arthritis patients: postmarketing surveillance report of 7740 patients. *Mod Rheumatol* 24: 390-398, 2014

- 5) Arora A, Mahajan A, Spurden D, et al.: Long-Term Drug Survival of TNF Inhibitor Therapy in RA Patients: A Systematic Review of European National Drug Registers. *Int J Rheumatol* 2013: 764518, 2013
- 6) Hattori Y, Kojima T, Kaneko A, et al.: Longterm Retention Rate and Risk Factors for Adalimumab Discontinuation Due To Efficacy and Safety in Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis: An Observational Cohort Study. *J Rheumatol* 43: 1475-1479, 2016
- 7) van der Heijde D, Breedveld FC, Kavanaugh A, et al.: Disease activity, physical function, and radiographic progression after longterm therapy with adalimumab plus methotrexate: 5-year results of PREMIER. *J Rheumatol* 37: 2237-2246, 2010

腎機能の観点から見る高齢者のリウマチ診療

黒田 毅 黒澤陽一 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, Renal function, bDMARDs, csDMARDs, tsDMARDs

Abstract

By recent treatments and management with rheumatoid arthritis (RA), the body function of RA patients was improved and the average life span had increased. Also, the number of elderly onset RA patients increases by result of the remarkable increase in life expectancy. The principle of the treatment does not change in the elderly RA patients and young RA patients either. However, the side effect of elderly patients is encountered frequently and is easy to be aggravated. It is important that we evaluate renal function exactly to use the medicine safely. The use of methotrexate (MTX) is contraindicated to renal dysfunction and csDMARDs except MTX is chosen to these patients. In these cases, bucillamine and gold sodium thiomalate are often used, but renal injury due to membranous nephropathy occurs in about 10%. The proteinuria is improved within two years to change other DMARDs. Additionally, in case of glucocorticoid use, tapering of glucocorticoid is needed, as far as possible, because it is one of the risk factors of infection. There is not the major problem about the renal function by the use of bDMARDs. If MTX is intolerable, biologics monotherapy could be a choice of treatment. As for tsDMARDs, these are small molecule compounds and dissolve in water well. For that reason, we have to pay attention to the fluid volume of the body. Because there are few internal fluid volumes in elderly RA patients, the use of reduction of tsDMARDs is recommended. The appropriate treatment of the elderly RA patients is an urgent problem.

はじめに

近年の関節リウマチ (RA) 治療の進歩によりAAアミロイドーシスなどの合併症が減少し、身体機能が保持されることによりRA患者の生命予後は改善した。また、平均寿命の延伸により高齢発症RAも増加している。高齢者でも治療の原則は通常のRAと変わらないが、腎機能を始めとする身体機能の低下や体内水分量の低下などにより、薬剤の副作用が高率に発生し重症化しやすい。薬物療法を安全に行うためには腎機能の把握は重要である。腎機能検査について概説し高齢RA患者の特徴を踏まえたRAの治療戦略について解説する。

腎機能検査

腎機能を直接測定する方法は容易ではないため種々の評価法が用いられる。腎機能の評価法には負荷試験であるイヌリンクリアランス(Cin)、蓄尿検査である24時間クレアチンクリアランス(24hCcr)、血清マーカーとしてクレアチニン(Cr)、シスタチンC(CysC)、推算値である推算糸球体濾過量(eGFR)があり、eGFRにはそれぞれCr、CysCを用いる計算式eGFRcreat、eGFRcysが存在する。このうちCinは糸球体濾過量(GFR)の国際標準測定法であるが、測定は煩雑である。24hCcrはGFRを近似できるがGFRよりやや高めに算出される。Crは筋肉由来のアミノ酸より生成されるため筋肉量の少ないRA患者ではCrの産生が少なく、見かけの腎機能は良くなることが知られている。また

筋肉量は男性が女性より多く、若年者が高齢者より多いため、女性や高齢者では見かけの腎機能が良くなる。長期罹患しているRAにおいては、さらに筋肉量が減少しているためこの傾向は拡大する。また、Crにはブラインド領域がありCrが低い場合には腎機能の変化が捉えにくい。一般に汎用されているeGFRcreatはCrと年齢、性別により算出されるためRA患者の特殊性は考慮されていない。

eGFRcreatと24hCcr

一般的に用いられるeGFRであるeGFRcreatとより精度の高い24hCcrの相違を明らかにするためRA患者において両者を比較した。対象は新潟大学腎・膠原病内科に入院したRA78症例(男性17例、女性61例)で入院時の24hCcrと検査時のCrと年齢により算出されたeGFRcreatを比較検討した。対象者は60歳未満が40例、60歳以上が38例であった。表1に示すように対象者の年齢は男女ともほぼ同じでありCcrもほぼ同じであったが、女性では男性に比べてeGFRcreatが高く算出され大きな乖離が認められた。全体の相関ではeGFRcreatが過大評価されeGFRcreatが高いとCcrとの乖離が大きくなっていったが、eGFRcreatが50ml/分未満であればCcrとほぼ相関していた(図1-1)。男女別では男性の場合はeGFRcreatとCcrはほぼ相関していたが(図1-2)、女性はeGFRcreatが高いとCcrとの乖離が大きくeGFRcreatが過大評価していた(図1-3)。eGFRが50ml/分未満であればCcrとほぼ相関していた。これとは

別にRA症例34例を対象にしてCin、eGFRcreat、シスタチンCによるeGFR(eGFRcys)を検討したがeGFRcysはeGFRcreatよりもCinと強く相関していた。eGFRcysはCysCと年齢で算出できるため簡単に精度の高い腎機能の把握が可能であるが、保険点数が高いため現状ではポイントを絞った計測が良いと考えられる。

表1：eGFRとCcrの比較

	年齢	SD	eGFR	SD	Ccr	SD
対象78例	57.6	12.1	91.9	57.9	75.1	38.7
男性17例	58.4	14.6	67.7	33.8	73.2	48.6
女性61例	57.4	11.4	98.6	61.6	75.7	36.2

図 1-1

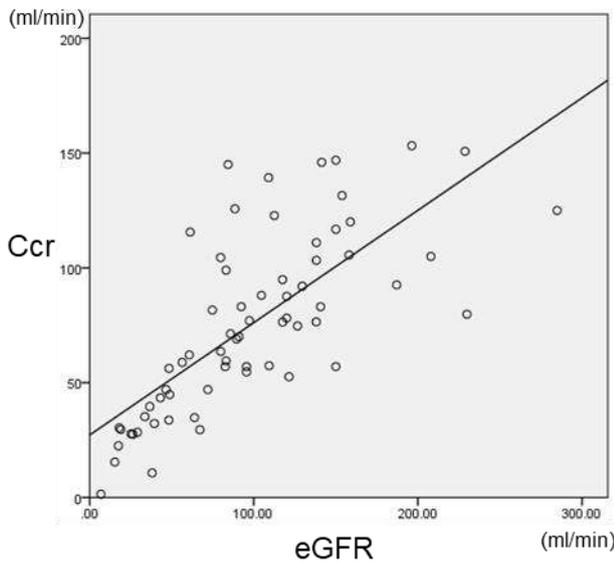


図 1-2

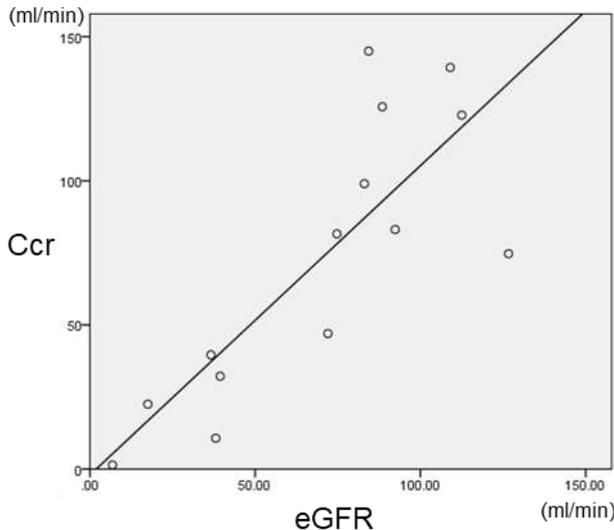
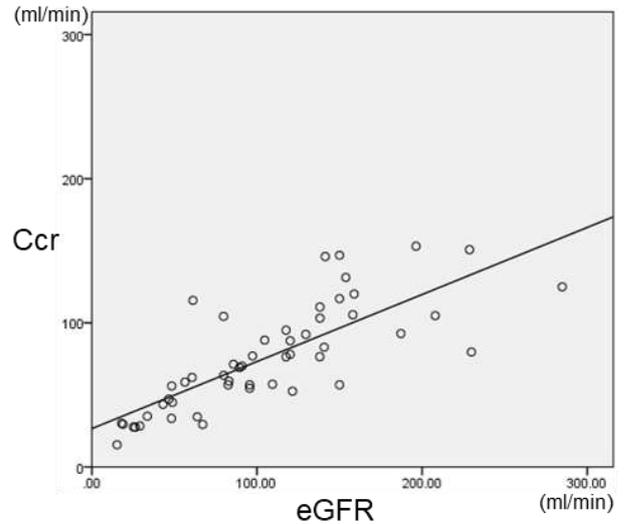


図 1-3



高齢者のRA治療

高齢者においても若年者同様の治療方針が原則であり、RAと診断された場合にはメトトレキサート(MTX)が使用可能かどうか検討する必要がある。MTX使用ガイドラインによればeGFRが30ml/分未満は使用禁忌である。日常診療の腎機能の把握は日本腎臓学会「CKD診療ガイド」¹⁾などによるeGFR年齢別早見表が利用されることが多いが、65歳以上の女性ではCrが1.3mg/dlがほぼeGFR30ml/分である(図2)。しかし、先に述べた理由で罹病歴が長い症例での筋肉量の減少を考慮し約10%程度の乖離を勘案するとCrが1.1 mg/dlまでが安全に使用できると考えられる。Crが1.2 mg/dl以上ではリスクベネフィットバランスを考慮して使用を判断する必要がある。MTXが使用できない場合には他のcsDMARDsが通常使用されるがブシラミンや注射金剤を使用する際には約10%の症例で蛋白尿が出現する。蛋白尿は著効例に多く出現し、使用開始1年以内に出現することが多い。腎組織では膜性腎症を呈するが²⁾、多くは早期に当該薬剤を中止することで改善する。発見が遅れると蛋白尿が遷延しネフローゼ症候群を呈することがあるが薬剤中止後は遅くとも2年以内に蛋白尿は消失する。このような場合も特別な治療は必要ないが、蛋白尿は消失するまでは蛋白尿に随伴する脂質異常症や浮腫に対して治療を行うことが重要である。また治療初期にステロイドを使用する場合には、骨粗鬆症の進展や感染を防ぐために短期間にとどめることが必要である。これらの治療が不十分な場合には生物学的製剤の使用が検討される。腎機能障害での生物学的製剤の使用に関しては大規模な検討はないが、bDMARDsには腎機能低下例においても使用可能な製剤もあるためMTX 非併用で有効性が高く、安全性の高い製剤を選択し使用することも可能である。アミロイドーシス症例などでの常用量での使用では感染症もしばしば経験されるため³⁾、末期腎不全患者ではこれらを踏まえた製剤の選択や、減量使用も良いと考えられる。

腎機能障害では感染症の頻度が増加するためMTXの併用は可能ならば避けたいが使用する場合には腎機能に注意し使用する必要がある。tsDMARDの使用に関しては、これらの製剤は低分子量のため水に溶けやすいため高齢者では体内の水分量を勘案した使用を考慮する。例えば体重が80Kgの成人の体内の水分は体重の60%であるが、体重が45kgの高齢者では体内の水分は体重の50%であり水分量は、ほぼ1/2である。血中濃度の上昇により効果が遷延する可能性があるため高齢者においては使用量を考慮する必要もある。

図2

年齢 (歳)	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85
0.50	100.0	99.4	98.8	98.2	97.6	97.0	96.4	95.8	95.2	94.6	94.0	93.4	92.8
0.75	100.0	99.4	98.8	98.2	97.6	97.0	96.4	95.8	95.2	94.6	94.0	93.4	92.8
1.00	100.0	99.4	98.8	98.2	97.6	97.0	96.4	95.8	95.2	94.6	94.0	93.4	92.8
1.25	100.0	99.4	98.8	98.2	97.6	97.0	96.4	95.8	95.2	94.6	94.0	93.4	92.8
1.50	100.0	99.4	98.8	98.2	97.6	97.0	96.4	95.8	95.2	94.6	94.0	93.4	92.8
1.75	100.0	99.4	98.8	98.2	97.6	97.0	96.4	95.8	95.2	94.6	94.0	93.4	92.8
2.00	100.0	99.4	98.8	98.2	97.6	97.0	96.4	95.8	95.2	94.6	94.0	93.4	92.8
2.25	100.0	99.4	98.8	98.2	97.6	97.0	96.4	95.8	95.2	94.6	94.0	93.4	92.8
2.50	100.0	99.4	98.8	98.2	97.6	97.0	96.4	95.8	95.2	94.6	94.0	93.4	92.8
2.75	100.0	99.4	98.8	98.2	97.6	97.0	96.4	95.8	95.2	94.6	94.0	93.4	92.8
3.00	100.0	99.4	98.8	98.2	97.6	97.0	96.4	95.8	95.2	94.6	94.0	93.4	92.8
3.25	100.0	99.4	98.8	98.2	97.6	97.0	96.4	95.8	95.2	94.6	94.0	93.4	92.8
3.50	100.0	99.4	98.8	98.2	97.6	97.0	96.4	95.8	95.2	94.6	94.0	93.4	92.8
3.75	100.0	99.4	98.8	98.2	97.6	97.0	96.4	95.8	95.2	94.6	94.0	93.4	92.8
4.00	100.0	99.4	98.8	98.2	97.6	97.0	96.4	95.8	95.2	94.6	94.0	93.4	92.8
4.25	100.0	99.4	98.8	98.2	97.6	97.0	96.4	95.8	95.2	94.6	94.0	93.4	92.8
4.50	100.0	99.4	98.8	98.2	97.6	97.0	96.4	95.8	95.2	94.6	94.0	93.4	92.8
4.75	100.0	99.4	98.8	98.2	97.6	97.0	96.4	95.8	95.2	94.6	94.0	93.4	92.8
5.00	100.0	99.4	98.8	98.2	97.6	97.0	96.4	95.8	95.2	94.6	94.0	93.4	92.8
5.25	100.0	99.4	98.8	98.2	97.6	97.0	96.4	95.8	95.2	94.6	94.0	93.4	92.8
5.50	100.0	99.4	98.8	98.2	97.6	97.0	96.4	95.8	95.2	94.6	94.0	93.4	92.8
5.75	100.0	99.4	98.8	98.2	97.6	97.0	96.4	95.8	95.2	94.6	94.0	93.4	92.8
6.00	100.0	99.4	98.8	98.2	97.6	97.0	96.4	95.8	95.2	94.6	94.0	93.4	92.8
6.25	100.0	99.4	98.8	98.2	97.6	97.0	96.4	95.8	95.2	94.6	94.0	93.4	92.8
6.50	100.0	99.4	98.8	98.2	97.6	97.0	96.4	95.8	95.2	94.6	94.0	93.4	92.8
6.75	100.0	99.4	98.8	98.2	97.6	97.0	96.4	95.8	95.2	94.6	94.0	93.4	92.8
7.00	100.0	99.4	98.8	98.2	97.6	97.0	96.4	95.8	95.2	94.6	94.0	93.4	92.8
7.25	100.0	99.4	98.8	98.2	97.6	97.0	96.4	95.8	95.2	94.6	94.0	93.4	92.8
7.50	100.0	99.4	98.8	98.2	97.6	97.0	96.4	95.8	95.2	94.6	94.0	93.4	92.8
7.75	100.0	99.4	98.8	98.2	97.6	97.0	96.4	95.8	95.2	94.6	94.0	93.4	92.8
8.00	100.0	99.4	98.8	98.2	97.6	97.0	96.4	95.8	95.2	94.6	94.0	93.4	92.8
8.25	100.0	99.4	98.8	98.2	97.6	97.0	96.4	95.8	95.2	94.6	94.0	93.4	92.8
8.50	100.0	99.4	98.8	98.2	97.6	97.0	96.4	95.8	95.2	94.6	94.0	93.4	92.8
8.75	100.0	99.4	98.8	98.2	97.6	97.0	96.4	95.8	95.2	94.6	94.0	93.4	92.8
9.00	100.0	99.4	98.8	98.2	97.6	97.0	96.4	95.8	95.2	94.6	94.0	93.4	92.8
9.25	100.0	99.4	98.8	98.2	97.6	97.0	96.4	95.8	95.2	94.6	94.0	93.4	92.8
9.50	100.0	99.4	98.8	98.2	97.6	97.0	96.4	95.8	95.2	94.6	94.0	93.4	92.8
9.75	100.0	99.4	98.8	98.2	97.6	97.0	96.4	95.8	95.2	94.6	94.0	93.4	92.8
10.00	100.0	99.4	98.8	98.2	97.6	97.0	96.4	95.8	95.2	94.6	94.0	93.4	92.8

日本腎臓学会「CKD診療ガイド」を改定

Kuroda T, et al.

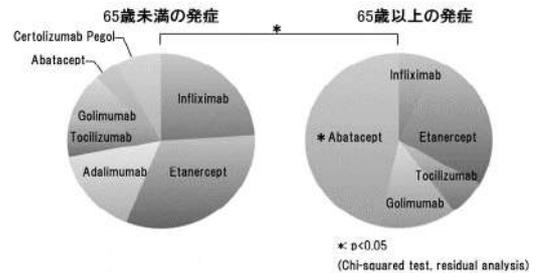
当科におけるRA診療

新潟大学腎・膠原病内科における高齢者の診療の実態を検討するため、1ヶ月220症例の調査を行った。対象症例の65歳以上の発症が62例(28.2%)、65歳未満の発症で現在65歳以上が67例(30.5%)であり、60歳以上の症例は72.7%であった。65歳以上の発症と65歳未満の発症で現在65歳以上の2群で治療内容を検討した。MTX、ステロイド、生物学的製剤の使用頻度に差は認められず、MTX、ステロイドの使用量にも有意差は認められなかったが、65歳以上での発症例ではMTXでは8mg/週超の使用症例は認められず殆どが4-6mg/週以下であった(表2)。生物学的製剤の選択に関しては2群で差が認められ、65歳以上の発症ではabataceptが有意に多く使用されていた(図3)。感染症を初めとした有害事象のリスクが比較的低く⁴⁾、年齢を問わず有効性は同等との報告があるため使用されたと考えられた。

表2：高齢者のリウマチ治療

	65歳未満の発症 (n=67)	65歳以上の発症 (n=62)	p-value
性別 男性/女性	15/52	19/43	p=0.322
年齢(SD)[Renge]	72.1(6.4)[65-84]	77.7(5.7)[67-89]	p=0.000
発症年齢(SD)[Renge]	54.2(8.4)[25-64]	73.3(5.8)[65-86]	p=0.000
罹病年数(SD)[Renge]	17.9(11.3)[2-44]	4.4(3.3)[0-15]	p=0.000
MTX使用者	30	20	p=0.150
MTX使用量	6.6(1.9)[6-14]	5.8(1.4)[4-8]	p=0.180
ステロイド初期治療あり	32	43	p=0.158
初期ステロイド量	5.7(2.6)[2-10]	5.7(2.4)[2-10]	p=0.971
生物学的製剤使用者	25	15	p=0.120

図3



Kuroda T, et al.

結語

高齢化時代を踏まえたRA治療を考えることは喫緊の課題である。高齢者では腎機能低下、体内の水分量低下、低アルブミン血症、免疫能低下などの特徴を考慮した薬剤選択が必要となる。高齢者では種々の合併症や経済的理由によりcsDMARDが使用される場合も多いが副作用に関しては常に念頭に置く必要がある。

参考文献

- 1) 日本腎臓学会編, CKD診療ガイド. 東京医学社, 2012
- 2) Nakano M, Ueno M, Nishi S, et al. Analysis of renal pathology and drug history in 158 Japanese patients with rheumatoid arthritis. Clin Nephrol 50:154-160, 1998
- 3) Kuroda T, Tanabe N, Nozawa Y, et al. Effects of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and amyloidosis treated with hemodialysis. Intern Med 55:2777-2783, 2016
- 4) Yun H, Xie F, Delzell E, et al. Comparative risk of hospitalized infection associated with biologic agents in rheumatoid arthritis patients enrolled in medicare. Arthritis Rheumatol 2016 68:56-66, 2016

(Student's t-test, chi-squared test)

難治性SLEに対しヒドロキシクロロキン追加療法を行った一例

菊地 珠美 佐藤 信之 成田 一衛*

Key words : hydroxychloroquine, nephritis, SLE

Abstract

A 47-year old woman with refractory lupus nephritis presented with hair loss, breathlessness and arthritis during the course of a disease. Urinalysis showed proteinuria and serological activity is high, but she was not able to get hospitalized for business reasons. We considered hydroxychloroquine may be useful for this patient. After the therapy, she was improved.

はじめに

ヒドロキシクロロキン (HCQ) のSLEに対する有効性が報告されている。主に皮疹や関節痛などの全身症状に対する効果、再燃予防効果、ステロイド減量効果などがいわれている。今回我々は難治性病態である腎炎に対して使用したので報告する。

症 例

47歳、女性

主訴：脱毛、息切れ、関節痛

既往歴：X-10年自己免疫性肝炎

家族歴：母がSLE

職業：教師

現病歴：X-23年(24歳)MCTD発症。X-7年ループス腎炎を併発。腎生検でWHO II型。X-4年腎炎再燃。X-2年腎炎再燃、2回目の腎生検でV型。以後外来観察中、蛋白尿再出現。免疫抑制剤の追加で一旦消失したもののその後脱毛や息切れ、関節痛などの症状も出現し、血清学的にも活動性を認めた。仕事の都合で入院が難しく、免疫抑制剤を調整しながら外来で診ていたが、帯状疱疹を繰り返した。外来でのさらなる免疫強化は困難と思われHCQを導入した。

身体所見：身長153.6 cm、体重42.4 kg、意識清明、体温36.4 度、血圧106/70 mmHg、脈拍81/分 整、酸素飽和度97%、頭頂部に薄毛あり、下腿浮腫なし、関節腫脹・圧痛なし、手指に凍傷様紅斑あり。

検査所見：WBC 3300 / μ L, Seg 52 %, Lym 39 %, Mo 9%, RBC 447×10^4 / μ L, Hb 13.4 g/dl, Ht 40.4 %, Plt 11.7×10^4 / μ L, TP 6.6 g/dl, Alb 3.6 g/dl, BUN 13.8 mg/dl, Cre 0.75 mg/dl, Na 141 mEq/L, K 4.5 mEq/L, Ca 8.8 mg/dl, AST 35 IU/L, ALT 38 IU/L, LDH 243 IU/L, ALP 253 IU/L, γ -GTP 63 IU/L, T-B 0.5 mg/dl, CRP 0.0 mg/dl, APTT 25.6 秒, PTINR 1.05, Fib 293 mg/dl, FDP 2.0 μ g/ml, IgG 1166 mg/dl, IgA 205 mg/dl, IgM 91 mg/dl, CH50 ≤ 12 IU/ml, C3 28 mg/dl, C4 2 mg/dl, 抗

核抗体 40倍, 抗DNA抗体 (RIA) 45 IU/ml 尿定性：蛋白 (2+), 尿糖 (-), 尿潜血 (+)

尿沈査：赤血球 1-4/HPF, 白血球 1-4/HPF, 硝子円柱 5-9/WF, 顆粒円柱 1-4/WF, 赤血球円柱(-), 尿中蛋白質/クレアチニン比 1.2, 胸部レントゲン：心胸比 40%, 肺野異常なし、心エコー：三尖弁圧較差 24.8mmHg, 肺高血圧を示唆する所見なし、他異常なし
経過：発症～HCQ内服前まで (図1、2)

ループス腎炎を併発するまではステロイド単独でPSL40mg～15mgでコントロールされていた。X-7年腎炎併発(WHO II型)時はPSL40mgに加えてタクロリムス (Tac) 3mg/日を併用した。X-4年腎炎再燃時はステロイドセミパルス後PSL40mgに低用量IVCY \times 6クール、後療法にアザチオプリン75mg/日を併用した。X-2年11月腎炎再燃時は、2回目の腎生検を行い(WHO V型)、セミパルス後PSL40mgにミコフェノール酸モフェチル (MMF) 1g/日を併用し、PSL20mgまで減量した。X-1年5月蛋白尿出現したためMMFを増量したが効果なく、Tac 1mg/日を追加したところ蛋白尿は消失した。同年10月再び蛋白尿出現、同時に息切れやだるさなどの全身症状、脱毛や関節痛を認め、血清学的にも活動性は明らかであった。仕事の都合で入院は困難であるためTacとMMFの増減にて調整したが、病勢は悪化し、X年に入ってから帯状疱疹を繰り返した。外来でのこれ以上の免疫強化は困難と思われ、眼科的に問題のないことを確認して同年4月HCQ(200mg/日)導入した。

経過：HCQ内服後 (図3)

導入後すぐに効果は出なかったが、2か月後から症状の改善傾向を認め、同時にHCQを300mg/日に増量した。4ヶ月後(同年8月)蛋白尿は陰性化し、データも下記のごとく改善した。

	HCQ開始前	4か月後
U-P	2+	-
Up/Ucr	1.2	0.1
抗DNA抗体	45 IU/ml	31 IU/ml
CH50	≤ 12	13.6 U/l

新潟労災病院内科 *新潟大学大学院医歯学総合研究科腎・膠原病内科学分野

A case of SLE patient who was added on hydroxychloroquine for refractory nephritis
TAMAMI KIKUCHI et al: Division of Internal Medicine, Niigata Rosai Hospital.

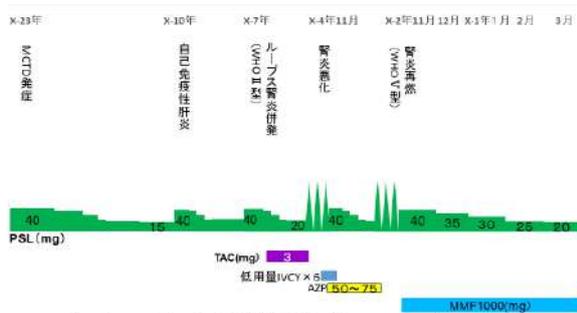


図1. 臨床経過(発症～X-1年3月)

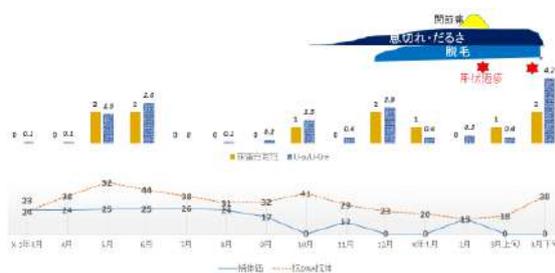


図2. 臨床経過(X-1年3月～X年3月)

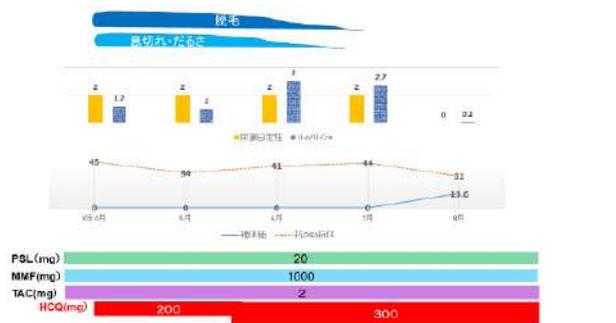


図3. 臨床経過(HCQ導入後)

考 察

HCQがなぜSLEに効くかについて今までの知見をまとめた報告がある¹⁾。SLEは細胞死を正常に排除できないことが引き金となり、蓄積した核ペプチドなどのゴミが toll-like receptors (TLRs) に認識され、樹状細胞 (DC) の成熟を促す。成熟したDCは免疫担当T細胞へ抗原提示をし、B細胞と共作用し自己抗体を産生する。HCQはその各段階で作用すると考えられており、TLRsの阻害、DCによる抗原提示作用の阻害、IL-6、IL-1β、TNFを介してのT細胞阻害、あるいは自己抗体が抗原と結合することを直接阻害する作用があることなどが報告されている。それらの知見に基づき、HCQは病勢・病期にかかわらずすべてのSLE患者に使用すべきであるとされているものの、難治性腎炎を含めた活動性の高いSLE患者に対する効果はエビデンスが弱いとさ

れている²⁾。しかし最近の報告ではループス腎炎(Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ型)においてHCQ使用頻度の高い群で寛解到達率が高い³⁾など、腎炎に対する効果が期待できる報告があり、実際の症例報告でも活動性ループス腎炎にHCQが有効であったと考えられるものが散見されている^{4~8)}。ただしいずれの症例においてもHCQは他剤と同時に開始されており、活動性病態にどこまで関与したかは不明で、むしろ高用量ステロイドやエンドキサンなどの免疫抑制剤が効果を発揮した後、HCQが病態を安定させたという機序も考えられる。一方本症例は以前から活動性腎炎を繰り返し、ステロイドや免疫抑制剤を継続しながらも治療抵抗性で、非常に難治性病態と考えられるにもかかわらず、HCQのみの追加で改善を認め、HCQの強い疾患調整作用を示唆する所見として特記すべきと思われた。

結 語

ステロイド+MMF+Tac抵抗性で、入院困難な活動性ループス腎炎に対しHCQ追加療法を行い、有効であった。

参考文献

- 1) C.Ponticelli and G.Moroni: Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus. Expert opinion on drug safety vol 16 No.3: 411-419, 2017
- 2) Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P et al: Clinical efficacy and side effect of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systemic review. Ann Rheum Dis Jan 69(1): 20-8, 2010
- 3) Ruiz-Intstorza G, Ugarte A, Saint-Pastou Terrier C et al: Repeated pulses of methyl-prednisolone with reduced dose of prednisone improve the outcome of class III,IV and V lupus nephritis: An observational comparative study of the Lupus-Cruces and lupus-Bordeaux cohorts. Autoimmun Rev May 28.pii: S1568-9972(17)30141-6, 2017
- 4) Senanayake HMS, Thirumavalavan K: Nephrotic syndrome due to mesangial proliferative lupus nephritis (ISN/RPS class II): a case report. Galle Medical Journal Vol 18 No.1:54-56, March 2013
- 5) Mabel Aoun Georges Khalil and Georges Aftimos. End-stage renal disease due to membranous lupus nephritis: Is antiphospholipid syndrome misdiagnosed or underestimated? J Nephrol Ther 4:4: 2014
- 6) Mishra V, Goel S, Aggarwal H et al: Pregnancy with lupus nephritis: a case report. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol Mr;6(3):1127-1129, 2017
- 7) Ketan Dhirubhai P, Mani T, Rohit K et al: A young me patient of SLE presenting with early lupus

nephritis:-a case report. IOSR-JDMS vol 14(8)ver
8:14-16, Aug 2015

- 8)De Scheerder MA, Boey O, Mahieu E et al:
Case report:successful treatment of membranous
lupus nephritis with belimumab in an African
female immigrant. Clin Rheumatol Jun 35(6):1649-
53, 2016

関節リウマチ治療中に発症した帯状疱疹の再発に関する検討

前田 真崇

Key words: Herpes zoster, Recurrent, Rheumatoid arthritis

Abstract

Object: RA develops in herpes zoster for an immunosuppressant, and is thought to have many recurrences. We studied the patients with zoster that developed during their RA treatment in our hospital.

Subjects and Methods: The subjects were those who had been diagnosed as having herpes zoster during their RA treatment in our hospital for five years. We examined their ages, the rate /the amount of steroid used, the rate / the type of biological formulation used, the presence / the absence of treatment change after onset and the rate of recurrence.

Result: Herpes zoster was developed 26 cases. The average observation period was 42.87 months. All the cases were females; their average age was 68.96 years old; PSL was used in 18 cases; the average was 3.71 mg; BIO was 7 cases; 2 cases had treatment change; recurrence was 0 case .

Discussion and conclusion: The number of herpes zoster onset in RA patients in Japan was not different from the results we had obtained in our hospital. We did not change treatment of it for an onset patient, but the recurrence was 0 cases. The treatment change may be unnecessary for the recurrence prevention.

目 的

帯状疱疹の発症率はとても低く、その再発はさらに低い。しかし、RAは治療にプレドニゾロン (PSL) や生物学的製剤 (BIO) が頻用されるため、合併症として帯状疱疹が発症し、頻度は非RA患者と比較して高く再発も多いと考えられている。²⁾にもかかわらず、帯状疱疹発症や再発に関しての報告は散見されるが発症以降の治療変更を踏まえた再発に関する報告は認めない。RA治療と再発した帯状疱疹の因果関係を明らかにするため、今回2011年4月から2015年3月の5年間の当院でのRA治療中に発症した帯状疱疹患者の背景・転帰を後ろ向きに調査し、考察・検討したため報告する。

対象と方法

我々は皮疹を確認したのち皮膚科医師による診断・治療・経過観察が確認された症例の診療録を調査し発症から2年以上追跡できた症例を調査対象とした。

帯状疱疹と診断された時点での年齢、ステロイド使用率・使用量、生物学的製剤使用率・使用した薬剤、発症後RA治療薬剤変更の有無、再発率を調査した。

帯状疱疹再発の確認のための診断は患者の主訴として皮膚の痛みまたは感覚異常を伴った特徴的な水疱を伴う発疹を主科医師または他の臨床医によって確認したと記載された診療録があることとした。

結 果

2015年3月31日時点での当院RA治療継続中の患者は803例

でありそのうち帯状疱疹を発症したのは26例 (約9.3/千人年) であった。平均観察期間は42.9カ月 (24-57カ月)、全例女性、発症患者の平均年齢は68.9歳 (49-91歳) で、PSLは18例 (69%) で使用され平均3.7mg (0-15mg)、BIOは7例: infliximab1例、adalimumab2例、tocilizumab2例、etanercept1例、abatacept1例の26%で使用、帯状疱疹発症後治療変更例は2例 (8%)、再発例は0例 (0%) であった。

考 察

本邦の帯状疱疹発症数は50歳以上で多く発症し、4.2/千人年と報告³⁾があり、中でもRA患者の発症数は9.1/千人年と報告⁴⁾がある。また、国内では2011に厚生労働省研究班「関節リウマチの有効な治療法選択のための定点観察と疫学データ収集体制の構築」において帯状疱疹発症RA患者の58.7%にステロイドが使用され平均投与量が4.6mgとの報告やBIOの使用率が29.1%と報告されている。生物学的製剤の中でも腫瘍壊死因子 (TNF) を標的とするBio (TNF阻害薬) の使用で、RA患者での帯状疱疹発生リスクが4~5倍高くなるとの報告⁴⁾もあるが当院での結果ではこれらを裏づける結果は得られなかった。

また帯状疱疹再発に関して平均7.3年間の追跡期間で免疫正常者の帯状疱疹再発率は1-5%であり、免疫不全患者の再発率は12%であったと報告⁵⁾されているが自験例26例では、帯状疱疹再発は調査時点では認められなかった。2016年に水痘ワクチンの50歳以上の帯状疱疹予防の適応が追加承認されたが今回の研究でこの措置を裏付けるこ

長野赤十字病院

EXAMINATION OF THE HERPES ZOSTER THAT DEVELOPED DURING THE RHEUMATOID ARTHRITIS TREATMENT OF OUR HOSPITAL, MASATAKA MAEDA et al: Japanese Red Cross Society Nagano Hospital

とはできなかった。

全体として、帯状疱疹再発に関する文献は乏しく、その追跡期間も様々である。特に 1~2年間の再発割合は少なく、生涯にわたる平均再発率を過小評価する可能性がある。⁹⁾ RA患者の帯状疱疹再発を明らかにするには、数年の追跡期間が必要と考えることができる。今回我々の研究では平均観察期間が4年弱であり最低観察期間2年と長期の観察期間を有していると考えている。

結 論

当院での関節リウマチ治療中の帯状疱疹発症9.3/千人年でありは過去の報告された文献との明確な差は認めなかった。しかし、再発に関しては当院では十分な情報が得られなく、特に治療の変更をしていない症例の数が多かったが再発は0症例であった。RA治療中に発症した帯状疱疹患者の再発予防のためにRA治療を変更する必要は現調査時点では不要ではあるが今回の研究は後ろ向きであり、症例数が少ないために背景による比較検討がなされていないこと、そして追跡期間が十分ではなかったためさらなる大規模研究の必要がある。

参考文献

- 1) Yawn BP, Wollan PC, Kurland MJ et al: Herpes zoster recurrences more frequent than previously reported. *Mayo Clinic Proceedings* 86: 88-93, 2011
- 2) Nakajima A, Urano W, Inoue E et al: Incidence of herpes zoster in Japanese patients with rheumatoid arthritis from 2005 to 2010. *Modern Rheumatology* 25:558-61,2015
- 3) Toyama N, Shiraki K: Epidemiology of herpes zoster and its relationship to varicella in Japan: A 10-year survey of 48,388 herpes zoster cases in Miyazaki prefecture. *Journal of Medical Virology* 81: 2053-2058, 2009
- 4) Strangfeld A, Listing J, Herzer P et al: Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *Journal of the American Medical Association* 301:737-744,2009
- 5) Donahue JG, Choo PW, Manson JE et al: The incidence of herpes zoster. *Arch Intern Med* 155:1605-1609,1995

関節リウマチ合併IgG4関連疾患に対し、ステロイドとアバタセプト

併用で治療した1例

長谷川絵理子 1, 2) 伊藤 聡 1) 小林大介 1, 2) 阿部麻美 1) 石川 肇 1) 村澤 章 1) 中園 清 1)

Key words : Abatacept, IgG4 related disease, Autoimmune pancreatitis, Rheumatoid arthritis

Abstract

IgG4 related disease is a chronic inflammatory disease, characterized by IgG4-positive plasma cell infiltrations in the affected tissue. A 65 year-old woman with rheumatoid arthritis developed IgG4 related disease (autoimmune pancreatitis and sialadenitis). Steroid therapy was started, but her diabetes kept insulin-dependent. Abatacept was initiated, and the dose of steroid was successfully decreased without recurrence and insulin injection was stopped with good plasma glucose control. Further studies are needed to confirm the effect of abatacept against IgG4 related disease.

緒 言

IgG4関連疾患は高IgG4血症と腫脹した罹患臓器病変内のIgG4陽性形質細胞の浸潤と線維化を特徴とする原因不明の慢性炎症性疾患である。ステロイド治療への良好な反応性が本疾患の特徴であり、寛解導入のための第一選択薬である一方、経過中の再燃率が非常に高いことが知られている¹⁾。

今回、関節リウマチ(RA)に併発したIgG4関連疾患患者で、ステロイドとアバタセプトを併用して加療し良好な治療経過を得られている一例を経験したので報告する。

症 例

患者：65歳女性

主訴：耳下腺の腫大、多関節痛

既往歴、家族歴：特記事項なし

生活歴：事務職、喫煙歴なし、機会飲酒

現病歴：X-5年に多関節の腫脹圧痛、RF陽性、抗CCP抗体陽性、CRP上昇、足趾の骨びらんから、RAと診断された。メトトレキサートは肝障害のため、サラゾスルファピリジンはアレルギー症状のため、ブシラミンは味覚障害のため使用できず、タクロリムスとイグマチモドで治療された。X-2年に両側耳下腺の腫脹、IgG4高値(510 mg/dL 正常値45-117mg/dL)からミクリッツ病が疑われた。耳下腺生検は施行できなかった。この際は他の臓器障害は認めなかった。ミゾリビン150mgを追加し、耳下腺腫脹はやや退縮傾向だった。

X-1年12月頃より、急速な耐糖能の悪化を認めた。タクロリムスの副作用の可能性を考え中止したが、耐糖能の改善はなかった。また同時にIgG、IgG4値の上昇、耳下腺腫大の増強を認めた。

X年1月、精査加療目的に入院した。

身体所見：身長は145.2 cm、体重は37.6 kg。

両側耳下腺と右顎下腺の腫大を認め、圧痛はなかった。頸部に小リンパ節数個触知した。

腹部は平坦、軟で、圧痛はなかった。四肢関節に腫脹と圧痛を認めた (腫脹関節数4、圧痛関節痛6)。DAS28-ESRは4.63だった。

採血検査所見：入院時の血液検査所見を表1に示す。IgG 4198mg/dLと上昇し、軽度の低補体血症を認め、IgG4 1420mg/dL、IgE 2100mg/dL(正常値<170mg/dL)と著明に上昇していた。糖関連検査ではHbA1c8.8%、インスリン分泌能低下がみられた。

画像検査：腹部CTでは膵臓はびまん性に腫大しており、全体に造影遅延がみられ、主膵管以降の狭小化を認めた(図1A)。胆管、胆嚢、腎臓、大動脈周囲後腹膜には異常を認めなかった。頭部CTでは両側耳下腺の腫脹を認めた(図2)。内視鏡的逆行性膵胆管造影では主膵管のびまん性不整狭細化を認めた(図3)。超音波内視鏡下穿刺吸引法で膵生検を試みたが、検体不十分で診断には至らなかった。

経過：組織所見は得られなかったが、びまん性膵腫大、主膵管の不整狭細化像、高IgG4血症(≥135mg/dL)、唾液腺炎の併発を認め、自己免疫性膵炎臨床診断基準²⁾(表2)からIgG4関連自己免疫性膵炎疑いと診断した。プレドニゾン(PSL)35mg/日(約0.6mg/kg/日)で治療を開始し、耳下腺の腫大と血清IgG4高値は速やかに改善が得られたが、ステロイド使用の影響もあり血糖コントロールはなかなか改善せずインスリン需要が20~30単位/日が続いた。本例はRA合併例で、各種抗RA薬が副作用で使用できず疾患活動性も高い状態にあったこともあり、RAに対す

1) 新潟県立リウマチセンター、2) 新潟大学医歯学総合研究科 内部環境医学講座 腎膠原病内科学分野

A case of a patient with IgG4 related disease associated with rheumatoid arthritis treated with steroid and abatacept, ERIKO HASEGAWA et al: Department of Rheumatology, Niigata Rheumatic Center, Division of Clinical Nephrology and Rheumatology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

る治療効果とIgG4関連疾患に対するステロイド減量効果を期待してアバタセプト皮下注射125mg週に1回投与を開始した。入院前から治療中の経過を図4に示す。

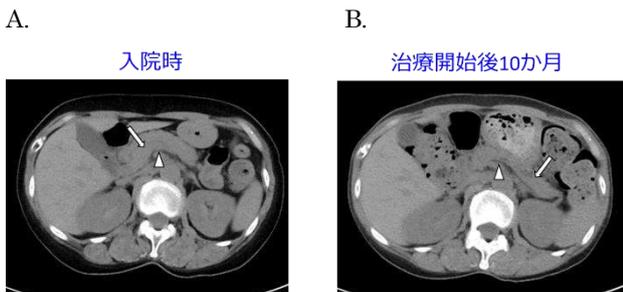
現在10か月の経過で、PSL5mg/日まで減量しIgG4関連疾患の再燃はみられない。血清IgG4値は正常化し、血清IgE値も低下した。耐糖能も改善がみられ、インスリン注射は中止し経口糖尿病薬のみで血糖コントロールは良好である。画像所見上も膵腫大の改善傾向が認められている(図1B)。

表1 入院時検査所見

<血算>		<生化学>			
WBC	3500 / μ L	TP	9.0 g/dL	AST	25 U/L
Neu.	58.1 %	Alb	42 %	ALT	22 U/L
Lym.	26.3 %	α 1	2.3 %	LDH	252 U/L
Mono.	7.1 %	α 2	6.9 %	γ GTP	62 U/L
Eos.	6.2 %	β	7.5 %	ALP	332 U/L
Baso.	2.3 %	γ	41.3 %	T-Bil	0.42 mg/dl
RBC	385 $\times 10^6$ / μ L	BUN	14.3 mg/dL	Amy	69 U/L
Hb	10.8 g/dL	Cr	0.67 mg/dL	<蓄尿>	
Ht	32.9 %	UA	2.9 mg/dL	蛋白	0.08 g/day
Plt	20.5 $\times 10^4$ / μ L	Na	136 mEq/L	潜血	(-)
		K	4.0 mEq/L	24hCr	82.2 ml/min
		Cl	100 mEq/L		
		Ca	8.2 mg/dL		
		iP	4.3 mg/dL		

<免疫>		空腹時血糖	
IgG	4198 mg/dl		156 mg/dl
IgA	45 mg/dl	HbA1c	8.8 %
IgM	73 mg/dl	インスリン	2.6 μ U/ml
C3	85 mg/dl	血清Cペプチド	0.62 ng/ml
C4	12 mg/dl	蓄尿Cペプチド	16.2 μ g/day
CH50	31.9 U/ml	抗GAD抗体	<5.0 U/ml
RF	<5.0 IU/ml		
CRP	0.1 mg/dl		
抗核抗体	320 倍		
抗DNA抗体 (-)	IU/ml		
抗RNP抗体 (-)	U/ml		
抗SS-A抗体 (-)	U/ml		
IgG4	1420 mg/dL		
IgE	2100 mg/dL		

図1 腹部単純CT所見



A. 膵臓のびまん性に腫大 (矢頭)、主膵管以降の狭小化あり (矢印)。

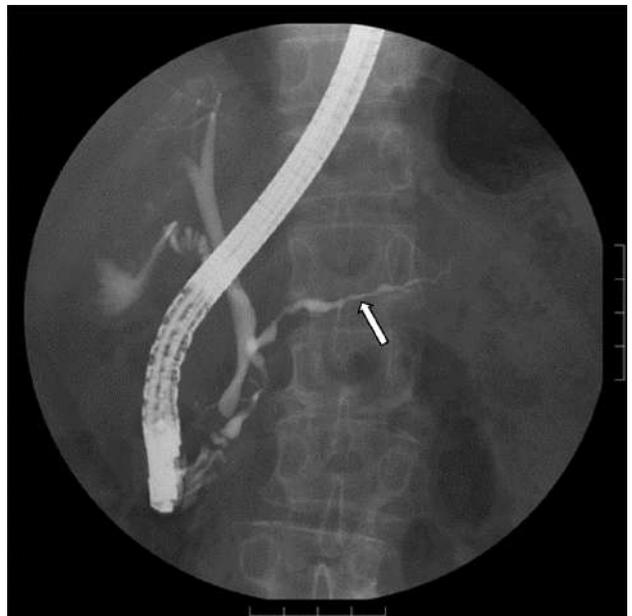
B. 膵臓のびまん性腫大は軽減し (矢頭)、主膵管が観察できる (矢印)。

図2 頭部CT所見



両側耳下腺の腫脹あり (矢印)。

図3 内視鏡的逆行性膵胆管造影所見



主膵管のびまん性不整狭細化を認めた (矢印)

表2 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011

【診断基準】	
A. 診断項目	
I. 腫瘍大:	
a. びまん性腫大 (diffuse)	
b. 限局性腫大 (segmental/focal)	
II. 主膵管の不連続後継: ERP	
III. 血清学的所見	
高 IgG4 血症 ($\geq 1.35\text{mg/dl}$)	
IV. 病理所見: 以下の①-④の所見のうち、	
a. 3つ以上を認める。	
b. 2つを認める。	
① 高度のリンパ球、形質細胞の浸潤と、線維化	
② 強塩1視野当たり10個を超える IgG4 陽性形質細胞浸潤	
③ 花籃状線維化 (storiform fibrosis)	
④ 閉塞性静脈炎 (obliterative phlebitis)	
V. 膵外病変: 硬化性胆管炎、硬化性膵炎、唾液腺炎、後縦筋線維化	
a. 臨床的病変	
臨床所見および顕像所見において、膵外胆管の硬化性胆管炎、硬化性膵炎、唾液腺炎 (Mikulicz 病) あるいは後縦筋線維化と診断できる。	
b. 病理学的病変	
硬化性胆管炎、硬化性膵炎、唾液腺炎、後縦筋線維化の典型的な病理所見を認める。	
＜オプショナル＞ステロイド治療の効果	
専門施設においては、膵癌や胆管癌を除外後に、ステロイドによる治療効果を診断項目に含むこともできる。悪性疾患の鑑別が難しい場合は超音波内視鏡下穿刺吸引 (EUS-FNA) 細胞診まで行っておくことが望ましいが、病理学的な悪性腫瘍の除外診断なく、ステロイド投与による安易な治療的診断は避けるべきである。	
B. 診断	
I. 確定	II. 準確定
① びまん型 $Ia + < III/IVb/V(a/b) >$	限局型: $Ib + II + < III/IVb/V(a/b) >$
② 限局型 $Ib + II + < III/IVb/V(a/b) >$ の2つ以上 または $Ib + II + < III/IVb/V(a/b) > + \text{オプショナル}$	III. 疑診* びまん型: $Ia + II + \text{オプショナル}$ 限局型: $Ib + II + \text{オプショナル}$
③ 病理組織学的確定 IVa	

考 察

自己免疫性膵炎(AIP)は比較的高齢男性に多くみられる疾患で、IgG4関連疾患の膵病変と考えられている。リンパ球と形質細胞の高度な浸潤と線維化を組織学的特徴とし、血清IgG4の上昇、硬化性胆管炎など膵外病変を伴うことも多い。AIPの治療上の特性としてステロイド治療が奏功し、高い寛解率(82-98%)が得られることが知られており、ステロイド治療が第一選択薬である。しかし、ステロイドの減量・中止後の再燃率は26-57%と高率である^{3) 4)}。

AIPでは細胞浸潤と線維化による腺房細胞の脱落に伴う膵酵素分泌低下、および膵管周囲の炎症性細胞浸潤と膵管の狭細化による膵液流出障害により、膵外分泌能低下が生じる。また、膵外分泌腺の線維化に伴うランゲルハンス島の血流障害、および炎症波及によるランゲルハンス島の直接障害が生じ、インスリン分泌障害がおり、糖尿病は42-67%に合併する⁵⁾。AIPに合併する糖尿病は、33%でAIPの発症前に、52%でAIPの発症と同時に診断されているが、14%ではステロイド治療開始後に糖尿病の診断がなされている⁶⁾。またAIPに合併する糖尿病は、ステロイド治療により55%で改善がみられ、29%で変化がなかったが、16%ではステロイドの副作用による耐糖能低下のため逆に悪化したと報告されている⁶⁾。

ミクリッツ病においてミズリビンの有効性の報告があり⁷⁾本例においても使用したが、効果は限定的であり、AIPの発症を予防できなかった。AIPにおいてアザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチルなどの免疫抑制剤によるステロイド減量効果は明らかでない⁸⁾。リツキシマブには寛解導入時の有効性とステロイド減量効果を示す報告が散見される⁹⁾が、本邦では承認されておらず、使用は限定される。

Yamamotoらはステロイド、リツキシマブ使用中に再燃したAIPにPSL10mg/日併用でアバタセプト500mg点滴静注治療を4週ごとに繰り返し、膵画像所見の改善、ステロイド減量効果を認めた1例を報告した¹⁰⁾。アバタセプトはヒト細胞障害性Tリンパ球関連抗原4(CTLA4)の細胞外ドメインとヒト免疫グロブリンG定常領域から構成される融合蛋白質である。抗原提示細胞のCD80/86に結合し、抗原提示細胞からT細胞への共刺激シグナルを阻害することにより作用を発揮する、RAにおいて適応がある生物学的製剤である。アバタセプトのIgG4関連疾患に対する治療効果の機序としては、濾胞性ヘルパーT細胞を減少させること、胚中心の形成に必要なTh2型サイトカインであるIL-4を抑制することなどが推察される。

本例ではRAの治療経過中にIgG4関連疾患の症状を呈したが、RAとIgG4関連疾患の併発の報告は乏しく、合併率は不明である。

本例ではステロイド治療により糖尿病以外のIgG4関連疾患の症状(唾液腺腫脹や血液検査所見)は比較的速やかに

図4 入院前、入院後経過



Abbreviations; MTX; methotrexate, BUC; bucillamine, SASP; salazosulfapyridine, IGU; iguratimod, MZR; mizoribine, PSL; prednisolone, DAS28-ESR; disease activity score 28 joint count erythrocyte sedimentation rate

改善が得られたが、血糖コントロール改善には至らず、ステロイドによる耐糖能低下の影響も考えられた。本例はRA合併例でRAの疾患活動性悪化も伴い、またAIPに対するステロイド減量効果も期待して、ステロイドとアバタセプトを併用して加療を行った。短期経過ではあるがステロイド減量による再燃もなく、血糖コントロールの改善も得られている。

結 語

IgG4関連疾患ではステロイドが奏功する一方、減量中止による再燃率が高いこと、AIPにおいては高用量ステロイドの継続が血糖コントロール悪化要因となることもある。アバタセプトはIgG4関連疾患において、ステロイド減量効果が期待され、今後の症例蓄積が求められる。

参考文献

- 1) Yamamoto M: New strategies for the treatment of IgG4-related disease. *Jpn.J.Clin Immunol* 2016;39:485-490
- 2) 日本膵臓学会:厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班. 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011. *膵臓* 2012;27:17-25
- 3) Kawashima T, Shimosegawa T, Okazaki K: Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009;58:1804-7
- 4) Sandanayake NS, Church NI, Chapman MH: Presentation and management of post-treatment relapse in autoimmune pancreatitis/immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1089-1096
- 5) Kawashima T, Egawa N, Tsuruta K: Pancreatic endocrine and exocrine function and salivary gland function in autoimmune pancreatitis before and after steroid therapy. *Pancreas* 2003;27:235-238
- 6) Nishimori I, Tamakoshi A, Kawa S: Influence of steroid therapy on the course of diabetes mellitus in patients with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2006;32:244-247
- 7) Ito S: Treatment of Mikulicz's disease with mizoribine. *Intern med* 2010;49:1313-1314
- 8) Yamamoto M, Takahashi H, Naishiro Y: Efficacy of rituximab and other immunosuppressants for IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis* 2012;71:290
- 9) Hart PA, Zen Y, Chari ST: Recent advances in autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology* 2015;149:39-51
- 10) Yamamoto M, Takahashi H, Takano K: Efficacy of abatacept for IgG4-related disease over 8 months. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1576-8

ステロイドが奏功した筋膜炎脂肪織炎 (FPS) の一例

山崎美穂子¹⁾ 橋本剛²⁾ 西倉健³⁾

Key words : en bloc biopsy, eosinophilic fasciitis, fasciitis panniculitis syndrome, skin sclerosis

Abstract:

Fasciitis panniculitis syndrome (FPS) should be considered in the case of skin sclerosis, as well as systemic sclerosis, dermatomyositis, and cutaneous malignant lymphoma.

We report a case of FPS successfully treated with moderate dose glucocorticoid therapy.

It was reported that En bloc biopsy and MRI was useful. However, exclusion of the differentiation disease is important because there are not specific laboratory findings.

はじめに

筋膜炎-脂肪織炎症候群(Fasciitis panniculitis syndrome : 以下FPS)は、1996年にNaschitzらが提唱した病理組織学的疾患概念で、皮下脂肪組織の葉間結合織、筋膜、筋周囲の炎症性細胞浸潤と膠原線維の増生を特徴とする¹⁾。画像所見ではMRIのT2強調画像が病変の広がりや治療効果の判定に有用という報告があり²⁾、皮膚硬化やCK上昇を伴い強皮症や皮膚筋炎との鑑別を要する。今回我々は浮腫性紅斑を発症後に皮膚硬化が出現し、ステロイドが奏功した症例を経験したので報告する。

症 例

症例：75歳、男性。

主訴：皮疹、皮膚硬化。

既往歴：発疹チフス(12歳)、虫垂炎(28歳)、60歳から高血圧の診断で通院中。ピリン系鎮痛消炎剤で蕁麻疹。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：X年4月、誘引なく体幹・四肢全体に皮疹が出現した。前医で施行された血液検査で抗核抗体陽性を指摘され当科へ紹介された。当科初診時、各種自己抗体は陰性で全身の浮腫性紅斑を認めたが皮膚硬化は伴わなかった。悪性疾患・膠原病は指摘されなかった。

X年10月、前腕・下腿の皮膚硬化と緊満感が出現(図1)、好酸球14%と上昇した。下肢MRI(図2)では両下肢前面から外側の筋膜炎と浮腫を指摘された。筋膜炎脂肪織炎症候群を疑い、加療目的で入院した。

入院時現症 身長:162cm、体温:36.7℃、体重:65kg、血圧:141/89mmHg、脈拍:88/分 整、SpO2:98%、意識:清明。眼瞼結膜・貧血なし、眼球結膜・黄疸なし。頸部・腋窩・鼠径リンパ節:触知せず。口腔内アフタなし。胸部聴診所見異常なし。腹部:平坦かつ軟、腸蠕動音正常。四肢:前腕・下腿に皮膚硬化と熱感、紅皮様変化あり、末梢側・指趾の皮膚硬化なし、Raynaud 症状なし、指先潰瘍なし。関節:腫脹・圧痛なし。神経学的所見:異常なし。

臨床経過：検査成績(表1)では好酸球は増加、炎症反応とアルドラーゼは軽度上昇を認めた。皮膚生検を行ったところ、表皮から真皮浅層には著変なく、真皮深層から皮下組織で膠原繊維束の好酸性変性を認めたが、リンパ球浸潤は中等度で好酸球浸潤は認められなかった。

皮下組織と筋膜では脂肪織の隔壁・繊維化と、CD3、CD5、CD8陽性とT細胞優位のリンパ球浸潤を認め、筋膜は肥厚していた。皮下脂肪織炎様所見、血管周囲性のリンパ球浸潤などからT細胞リンパ腫との鑑別が必要と考えられた(図3)。

悪性リンパ腫を示唆する臨床症状や所見に乏しいことから、ステロイド(25mg/日)による治療を開始した。内服直後から皮膚の緊満感は改善傾向となり、ステロイド漸減の経過中も皮膚硬化は消退傾向である。

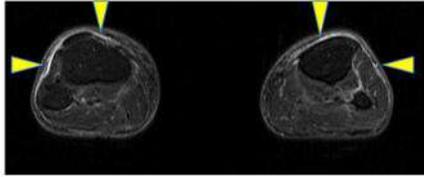
図1 下腿の皮膚硬化と緊満



初診時皮膚硬化を伴わない浮腫性紅斑を認めたが、再診時には前腕・下腿の皮膚硬化と緊満感が出現した。

¹⁾ 済生会新潟第二病院 腎膠原病内科, ²⁾ 済生会新潟第二病院 皮膚科, ³⁾ 済生会新潟第二病院 病理診断科
A case of fasciitis panniculitis syndrome (FPS) successfully treated by glucocorticoid,
MIHOKO YAMAZAKI et al: Division of Clinical Nephrology and Rheumatology, Saiseikai Niigata Daini Hospital

図2 診断時MRI

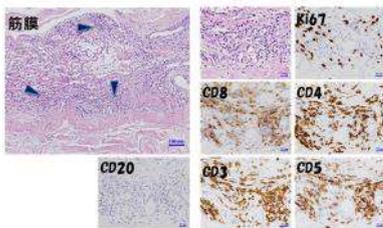


MRI脂肪抑制T2強調画像で両下肢前面から外側の筋膜炎症と浮腫を認めた。

表1 入院時検査

血液学的検査	生化学検査	感染症検査
RBC 497 x 10 ⁹ /μl	eGFR 60.18 ml/min	HBs抗原 (-)
Hb 15.2 g/dl	BUN 17.1 mg/dl	HBs抗体 (-)
Ht 46.1 %	Cre 0.94 mg/dl	HBc抗体 (+)
WBC 7500 /μl	UA 7.8 mg/dl	EBV-DNA 未検出
Neut 46.1 %	AMY 65 IU/l	HCV抗体 (-)
Eos 17.1 %	CK 93 IU/l	CMV antigenemia (-)
Baso 1.6 %	T-Bil 0.57 mg/dl	βD glucan (-)
Mon 9.0 %	AST 27 IU/l	EBV EBNA抗体 (-)
Lymph 26.2 %	ALT 18 IU/l	EBV VCA-Ig G (-)
Plt 31.3 x 10 ⁹ /μl	ALP 260 IU/l	EBV VCA-Ig M (-)
LDH 330 IU/l	LDH 330 IU/l	上部消化管内視鏡
PT-INR 1.05	γ-GTP 56 IU/l	異常所見なし
aPTT 33.6 秒	ChE 289 IU/l	心電図
(cont. 28.5 秒)	TP 6.4 g/dl	HR 72/min, sinus
Fibrinogen 314.1 mg/dl	Alb 3.6 g/dl	胸椎骨盤部単純CT
DF 陽性 3.8 pp/ml	アルドラーゼ 14.5 mg/dl	リンパ節腫大なし, 軽度肺実腫
FDP 7.8 μg/ml	ミオグロビン 59.1 mg/dl	他 特記事項なし
原検査	血清学的検査	初診時血清学的検査
pH 7.38	CRP 0.51 mg/dl	RF 5.10 IU/ml
蛋白 (-)	IgG 1076 mg/dl	KL-6 149 U/ml
糖 (-)	IgA 197 mg/dl	補体C3c 89.6 mg/dl
沈査 赤血球 <1 /HPF	IgM 111 mg/dl	補体C4 25.3 mg/dl
Hyaline cast 3.9 /HPF	※特異的IgG 104 mg/dl	抗核抗体 0.09 index
	sIL-2R 410 U/ml	PR3-ANCA (-)
		MPO-ANCA (-)
		抗CCP抗体 <0.5U/ml

図3 筋膜組織像



筋膜の肥厚と中等度のリンパ球浸潤を認めた。Tcell (CD3+/CD5+/CD8+>CD4+), Ki67陽性率 10-20%, Bcell (CD20+) は少数であった。

考 察

今回報告した症例では、en bloc生検により筋膜肥厚が確認されるとともに、皮下組織と筋膜では脂肪織の隔壁・繊維化と血管周囲性のT細胞優位のリンパ球浸潤を認めた。過去の報告例においても筋膜の血管周囲へのリンパ球浸潤が指摘されており¹⁾²⁾、筋膜と周辺結合織に分布する血管の炎症が筋膜に波及して生じる病態と考えられた。鑑別疾患として全身性強皮症(SSc)があげられFPS, SScともに皮膚硬化を認めるが、FPSでは四肢末梢が保たれることから、FPSの炎症の主座が中小血管にあるためと推測され

る³⁾。ステロイドとともにH2ブロッカーであるシメチジンの効果が報告されているが¹⁾⁴⁾⁵⁾、その機序は明らかにはなっていない。一方で、高用量のステロイド使用にもかかわらず頸部・胸郭の可動制限や歩行困難を呈した症例や、皮膚潰瘍を伴いステロイド抵抗性を示した症例へのシクロホスファミド投与により、H2ブロッカーを使用せずに症状が改善した症例が報告されている⁶⁾。FPSを血管周囲炎に伴う一連の症状と考えると、ステロイド抵抗性の場合や換気不全を来すような重篤な症例では、血管炎の治療として免疫抑制剤の有用性が期待される。また、続発性FPSでは血管障害、感染症、腫瘍性病変などが原因となりうることから、ステロイド抵抗性を示す場合には原疾患の検索と治療が重要と考えられた⁷⁾。本症例では皮下から筋組織を採取するen bloc生検によって採取された組織診断による皮下脂肪織炎様所見、血管周囲性のTリンパ球浸潤と、MRI T2強調画像で指摘された筋膜炎所見からFPSと診断した。全身性強皮症や皮膚筋炎、皮膚悪性リンパ腫との鑑別が必要と考えられたが、末梢に皮膚硬化を認めず、皮膚・筋症状以外の臨床症状や検査異常を認められなかった。FPSとして中等量ステロイド治療を開始したのち皮膚硬化は改善傾向となり、血液腫瘍症状の出現なく経過している。

結 語

筋膜炎脂肪織炎症候群としてステロイドが奏功した一例を経験した。特異的な検査所見がないため、鑑別疾患の除外が重要である。

参 考 文 献

- 1) Naschitz JE, et al. The Fasciitis-Panniculitis Syndromes-Clinical and Pathologic Features. Medicine 75: 6-16, 1996
- 2) 高野明美. Diffuse fasciitisの炎症病態に関する免疫組織学的検討. 臨床神経学 35: 492-499, 1995
- 3) 谷本和紀. 全身性強皮症との鑑別に難渋した筋膜炎脂肪織炎症候群の1例. 日本内科学会雑誌 105巻5号: 866-871, 2016
- 4) Solomon G, et al. Eosinophilic Fasciitis Responsive to Cimetidine. Ann Int Med 97: 547-549, 1982
- 5) Naschitz JE, et al. Treatment with cimetidine of atypical fasciitis panniculitis syndrome. Ann Rheum dis 49: 788-792, 1990
- 6) Kato T, et al. Therapeutic efficacy of intravenous cyclophosphamide concomitant with moderate- to high dose prednisolone in two patients with fasciitis panniculitis syndrome. Mod Rheumatol.18: 193-199, 2008
- 7) Naschitz JE, et al. Cancer-Associated Fasciitis Panniculitis. Cancer. 73: 231-235, 1994

第70回 東海膠原病研究会

日 時：平成29年7月8日 (土)

場 所：ホテルサンルートプラザ名古屋

世話人：小川 法良

1. 血栓性微小血管症により可逆性白質脳症、脳出血をきたしたが連続血漿交換療法により救命できた多発性筋炎の1例

愛知医科大学 腎臓・リウマチ膠原病内科

○浅井昭雅、坂野章吾、杉山浩一、笠置智道、野畑宏信、西村名帆子、鈴木奈津子、吉野雅文、伊藤恭彦

43歳、女性。X-1年4月、他院で間質性肺炎併発PMと診断。PSL、TAC治療。X年7月、CK増悪、P1t減少、両肺スリガラス陰影拡大、m-PSLパルス2コース、IVIg、IVCY 500mg投与。貧血、P1t減少ありX年8月当院転院。Hb6.4g/dL、P1t17000/ μ L、CK 2441 IU/L、破砕赤血球(FRC)多数、CMV抗原(C10/11)陽性。CMV肺炎併発し抗CMV薬投与。2次性TMAでFFP全置換血漿交換(PE)開始、PSL60mg。入院17日PE9回目施行後P1t5万台で安定、PE中止しIVIg施行。入院24日目意識レベル低下、両眼球左共同偏視、左眼振。頭部MRI(FLAIR像)で頭頂後頭葉、視床、小脳の皮質下白質に高信号域ありPRESと診断。さらに頭頂葉に脳出血あり。P1t 2万低下、FRC増加。m-PSLパルス、連日PEを再開。42日目PE20回目でP1t上昇に転じ、意識清明。53日目合計23回PE。94日目にリハビリ転院。ADAMT13活性は入院時30.9%、その後100%へ上昇し、PRES発症時25.5%と低下した。インヒビターは経過中認めず。TMAにリツキシマブも検討したが、CMV肺炎リスクあり投与せず連続PEにより救命できた。

2. 抗PL-7抗体陽性壊死性筋炎の症例

¹ JA愛知厚生連海南病院、

² 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学

○渡辺 綾野¹、佐々木 謙成¹、古閑 寛¹、木村 正剛²

症例は64歳男性。X年10月に四肢の筋力低下、易疲労感のため受診した。診察上、皮疹は認めず、近位筋優位の筋力低下を認めた。採血上CK 5933 IU/L、抗ARS抗体陽性、抗PL-7抗体陽性を認めた。間質性肺炎は明らかではなかった。入院後筋生検を行い、病理学的には壊死性筋炎の像であった。第8病日よりPSL 60 mgにて治療開始するもCKは2700程度までしか低下せず、徐々に筋力は低下した。タクロリムスを併用開始するも改善を認めず、大量 γ グロブリン療法およびアザチオプリンを追加したところ、CPKは700台まで低下した。抗PL-7抗体陽性の壊死性筋炎の報告は珍しく、文献的考察を加えて報告する。

3. 心室頻拍を呈した心筋炎合併多発性筋炎の1例

名古屋市立大学病院 呼吸器・免疫アレルギー内科学

○和田洵一、爲近真也、山邊徹、大村晋一郎、岩垣津志穂、前田伸治、難波大夫、新実彰男

68歳男性。心不全、弁膜症術後でフォローされていた。5ヶ月前、筋炎症状の明らかでないCK上昇、心エコーで壁運動の急激な低下、心嚢水貯留を認め心不全増悪として加療されたが改善は乏しく、4週前頃より体重減少、四肢近位筋の筋力低下、炎症反応も認め当院入院。MRI脂肪抑制T2強調像で大腿に高信号域、筋電図で筋原性変化、筋生検で筋繊維周囲にCD8陽性T細胞浸潤を認め多発性筋炎(PM)と診断。Halter心電図で無症候性の心室頻拍(VT)や心室性期外収縮の散発、心筋逸脱酵素の上昇、心筋生検でCD8陽性T細胞浸潤を認めPMによる心筋炎の合併と考えた。免疫抑制治療でCKは正常化しHalter心電図のVTも消失した。心機能は軽度の改善にとどまり慢性心不全は持続した。炎症性筋疾患に心筋炎の合併が疑われる症例は散見されるが、VTのような致死性不整脈を呈しそれらが免疫抑制治療で改善した症例は比較的稀と考えられたので文献的考察を交え報告する。利益相反なし。

4. 早期診断に苦慮した抗MDA-5抗体陽性のamyopathic dermatomyositis(CADM)の1例

1) 岐阜市民病院、2) 羽島市民病院

○竹田具史¹、不破雅之²、丹菊真理子¹、藤岡圭¹、森一郎¹、石塚達夫¹

【症例】52歳 男性

【主訴】眼瞼浮腫、多発関節痛

【現病歴】

X年2月中旬から左側優位に眼瞼浮腫が出現。2月下旬から両頬部、右手背に紅斑、関節痛を伴うようになった。A病院受診したが原因不明のため、当院皮膚科紹介受診。接触性皮膚炎、抗ARS症候群など疑いプレドニゾロン(PSL)15mg/日内服開始された。症状改善しないため、当科紹介され精査目的に入院となった。

【経過】

顔面びまん性に発赤あり、左上眼瞼腫脹ありほぼ閉塞していた。3月22日の胸部CTで両側下葉背側胸膜下にすりガラス影、網状影が出現したが呼吸器症状の悪化は認めなかった。3月24日に抗MDA-5抗体陽性が判明し、CADMと診断した。

胸部XPで浸潤影増悪のため、メチルプレドニゾロンパルス療法を開始した。現在PSL+タクロリムス+シクロホスファミドで加療中。

5. MPO-ANCA関連肥厚性硬膜炎を疑った一例

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

症例：82歳、女性。既往歴：シェーグレン症候群、間質性肺炎

初診1ヶ月前から発熱、咳嗽が出現。近医で抗生剤処方を受けるも改善せず、当院内科を紹介され入院。入院後も38度台の稽留熱、頭痛、炎症反応高値が持続。各種培養検査、髄液検査、心臓超音波検査、胸腹部CT検査では感染症は否定的であり、ガリウムシンチグラフィでも明らかな異常は認められなかった。MPO-ANCA が101 IU/mlと上昇を認めたため、膠原病を疑い当科紹介・転科。肺・腎・上気道病変は認められなかったが、頭部MRI検査では部分的に肥厚した硬膜を認め肥厚性硬膜炎を疑った。患者が硬膜生検を拒否したため病理学的検討ができず、また眼科的異常や頭痛以外の明らかな神経症状は認められなかったものの、除外診断からMPO-ANCA関連肥厚性硬膜炎と診断。当初はPSL 0.5mg/kg/日で開始したが改善に乏しく、PSL 1mg/kg/日へ増量。それ以後は解熱し、炎症反応も改善。治療経過中にIVIg治療の併用を要したが、PSL漸減可能となり退院。

6. 腎クリーゼ及びサルコイドーシスを合併した全身性強皮症の一例

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（岐大皮膚科）、大野 康（同呼吸器内科）

44歳、女性。初診の2か月前よりレイノー症状および四肢の急速な腫脹を自覚。初診時、四肢および体幹の一部に硬化・浮腫がみられ、皮膚生検では真皮内膠原線維の著明な増生を認め、全身性強皮症と診断した。プレドニゾロン(PSL) 20mg/dayより開始。経過中頭痛を伴う急激な血圧上昇が出現し、血清クレアチニン上昇を伴い、腎クリーゼと診断。ARB製剤投与にて血圧は安定。初診から3年後、KL-6及びCK上昇、高γグロブリン血症を認め、全身CTにて肺門部リンパ節腫脹を指摘された。肺門部リンパ節および上腕の筋生検で共に類上皮細胞肉芽腫を認め、サルコイドーシスと診断。心病変や眼病変はなく現在定期フォロー中。全身性強皮症に合併するサルコイドーシスは稀で、多少の考察を加えて報告する。

7. RA治療中に下腿潰瘍とIgA血管炎を伴うIgA腎症を合併した1例

岐阜大学医学部附属病院 総合内科
○乾沙織、浅野元尋、田口皓一郎、北田善彦、池田貴英、梶田和男、森田浩之

【症例】40歳、女性【主訴】下腿潰瘍、尿潜血【現病歴】X-10年に両足関節痛、RF・ACPA陰性、足に骨びらんや関節変形を認めRAと診断。X-9年左下腿潰瘍が出現、皮膚生検で原因不明でPSL 20mg/dayを開始されたが、以後増悪・寛解を繰り返した。X-4年に両側下腿に紫斑、尿潜血陽性となり、皮膚生検でleucocytoclastic vasculitisが認められたがIgA沈着は無かった。PSLを40mg/dayに増量、潰瘍と尿所見は改善した。ABTやTCZは無効で、X-2年からCZPに変更後、関節症状は改善しPSL 2.5mg/dayまで漸減された。X-1年12月に尿潜血陽性、X年1月に左下腿潰瘍が増悪し紫斑出現、皮膚生検でrheumatoid vasculitisと診断されX年3月当科紹介。左足には骨性強直がみられたが、手にはRAの所見が無く寛解状態。CRP 13.1、MMP-3 38.5、RF 18、IgG-RF 2.1、C3 119、C4 16、CH50 53.1、Clq<=1.5、IgG 1920、IgA 598、IgM 213、他の自己抗体は陰性。腎生検でIgA血管炎を伴うIgA腎症が認められた。PSL 40mg/dayに増量、皮膚潰瘍や尿所見は軽快した。【考察】RA活動性は乏しく皮膚生検でrheumatoid vasculitisと診断されたが、腎生検の結果からIgA血管炎による皮膚潰瘍の可能性が考えられ、同部位でのIgA染色を施行予定である。

8. 治療に難渋した挙児希望class Vループス腎炎の一例

浜松医科大学 免疫・リウマチ内科
○古川省悟、下山久美子、鈴木大介、小川法良

症例は37歳女性。14歳の時に皮疹、血球減少、抗核抗体及び抗DNA抗体陽性等よりSLEと診断、PSL 30mgで治療開始となった。X年から蛋白尿が出現するようになり、当院で腎生検を施行。ループス腎炎 class Vの診断でPSL 30mg+MMFを開始、尿蛋白は陰性化し、PSL 10mg+MMF 2gにて維持した。挙児希望があり、X+4年に免疫抑制薬をMMFからTacrolimus (Tac)に変更したが病勢は安定していた。しかしながらX+8年頃より蛋白尿が出現し、X+13年にネフローゼ症候群を呈したため入院となった。腎生検を再検したところclass II+Vの診断であり、硬化糸球体を多数認めた。妊孕性を考慮し、IVCYでなくPSL 40mg+Tac 3mg+MMF 1g+HCQによるmulti-target therapyを導入し治療中である。妊孕性を維持しながらループス腎炎の再寛解を達成するために、どのような治療を選択すべきか難渋した症例について、ご検討いただきたく提示する。

特別講演

『関節リウマチにおける自己抗体の最新知見』

**京都大学大学院医学研究科 内科学講座 臨床免疫学
教授 三森 経世 先生**

関節リウマチ (RA) はリウマトイド因子をはじめとする多彩な自己抗体産生を特徴とする全身性自己免疫疾患であり、自己抗体はRAの診断のみならず病態との関連性からも注目される。抗シトルリン化蛋白抗体 (ACPA) の一つである抗CCP抗体は、RFと比べるとRAにおける感度は同等だが特異度に優れ、発症早期から陽性となる例も多く、関節破壊を予測する因子としても重視されている。ACPAが直接の病原性を発揮するとの報告が近年散見され、ACPA陰性RAとACPA陽性RAにおける発症機序の違いもしばしば論じられている。さらに近年、自己抗体が薬物治療に対する治療反応性と関連する報告がなされ、RA治療の適正化の指標となる可能性がある。今後のRA診療においては、RAをいかに早期に正確に診断し、関節予後を予測し、適切な治療法を選択するためのツールとして自己抗体の情報が活用されるべきである。