

目 次

大腿骨頸部骨折を発症した特発性大腿骨頭壊死症（ION）の一例	小 田 洸 太 郎・他.....	1
非結核性抗酸菌症を合併した関節リウマチに対してアバタセプトが奏功した1例	岸 本 賢 治・他.....	3
生物学的製剤による高齢関節リウマチ合併アミロイドーシス症例の治療	黒 田 毅・他.....	6
播種性血管内凝固症候群を契機に診断された、血球貪食症候群を合併した 全身性エリテマトーデスの一例	山 崎 美 穂 子・他.....	9
乾癬性関節炎患者へのウステキヌマブの使用経験	紀 平 大 介・他.....	12
関節リウマチにおける腎機能障害に関連する患者因子の検討	服 部 陽 介・他.....	15
東海膠原病研究会・抄録（第71回）		18

大腿骨頸部骨折を発症した特発性大腿骨頭壊死症 (ION) の一例

小田 洸太郎¹⁾ 佐久間 陸友²⁾ 千野 孔三²⁾ 岩瀬 弘明²⁾ 神崎 健仁³⁾ 波呂 浩孝¹⁾

key words : idiopathic osteonecrosis, femoral neck fracture, steroid

A female undergoing corticosteroid therapy visited with pain in the right hip. Further investigation revealed a femoral neck fracture, a bipolar hip arthroplasty was performed. The fracture occurred whilst waiting for MRI. Earlier osteosynthesis could make possible by the early diagnosis.

When a patient on corticosteroid therapy complains about hip pain a detailed examination must be made as soon as possible in order to begin appropriate treatment as well as to get a correct diagnosis.

はじめに

特発性大腿骨頭壊死症 (ION) は青壮年期に好発し、骨組織の壊死に伴い骨頭の圧壊・変形を生じる疾患である。圧壊が進行すると臼蓋側にも変形を生じ、二次性変形性股関節症に至ることが多い。しかし、稀に骨頭の圧壊より先に大腿骨頸部骨折を生じることがある。今回我々は、IONにより大腿骨頸部骨折を発症した症例を経験したので報告する。

症例提示

【症例】 65歳 女性

【主訴】 右股関節痛

【現病歴】

X年1月11日、特に誘引なく右股関節痛出現。1月19日、当院リウマチ膠原病科定期受診時に股関節単純X線を撮影したが、有意な所見を認めず、股関節単純MRI検査を予約の上、帰宅となった。帰宅後も右股関節痛は持続し2月20日より歩行困難となった。2月27日、予約のMRI検査で両側IONおよび右転位型大腿骨頸部骨折を認めたため、当科コンサルトとなった。

【既往歴】

抗ARS抗体症候群に対してX-1年3月29日よりPSL 40mg/dayで治療開始され、当科受診時はステロイド治療歴11ヶ月であり、PSL 12.5mg/day内服中であった。

【画像所見】

1月19日内科受診時単純X線ではIONを疑う骨頭の圧壊や帯状硬化像は認めず、大腿骨頸部骨折も明らかでなかった(図1)。2月27日当科初診時単純X線では両側に帯状硬化像を認め、右転位型大腿骨頸部骨折を認めた(図2)。MRIでは両側にT1強調像でband像が見られ(図3)、両側ION (両側Type C-2、Stage2) の診断となった。



図1) 1/19 内科受診時単純X線

IONを疑う骨頭の圧壊や帯状硬化像は認めず、大腿骨頸部骨折も認めない



図2) 2/7 当科初診時単純X線

両側に帯状硬化像を認め、右転位型大腿骨頸部骨折を認める

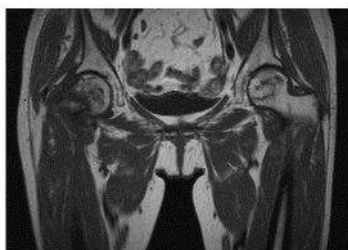


図3) 2/7 単純MRI T1強調像
両側にband像を認め、両側ION(両側Type C-2, Stage2)と診断

【病理所見】

摘出した骨頭を病理学的に診断すると、骨頭の大部分は壊死に陥っており、壊死部にも骨折線を認め、骨頭壊死に伴う骨折であることを示唆する所見であった(図4)。

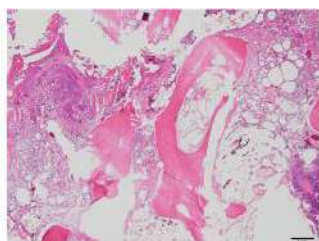


図4) 病理画像 H-E染色
骨頭の大部分は壊死に陥っていた
壊死組織の中にも骨折線を認め、骨頭壊死に伴う骨折と診断

【経過】

右転位型大腿骨頸部骨折に対して、3月3日 腰椎麻酔下に人工骨頭挿入術を施行(図5)。術後経過は良好で、独歩可能となり3月18日、自宅退院となった。術後1年、右股関節痛なく、単純X線ではステムのゆるみ、骨頭のmigrationなどは出現していない。また、左股関節に関しても疼痛や骨頭の圧壊なく経過している。



図5) 3/3 術後単純X線
人工骨頭挿入術後

考 察

一般的にIONに伴う股関節痛は、骨頭の軟骨下骨の圧壊により生じる。しかし、壊死領域が大腿骨頭全体に及ぶ症例では、軟骨下骨が圧壊する前に大腿骨頸部骨折を生じることがあり、骨折を契機にIONの診断に至る例も散見¹⁾される。IONによる大腿骨頸部骨折の発生機序として、壊死が骨頭全体に及ぶ場合に壊死領域と修復領域との境界で圧壊が生じることで骨折に至る²⁾との報告や、壊死部と修復部の境界では骨強度の差が生じ、修復部の骨新生部は骨強度が弱いために骨折に至る³⁾との報告がある。今回の症例では、ステロイド性骨粗鬆症が基盤にあるなかで広範囲に及ぶ大腿骨頭壊死を生じ、力学的に弱い境界部位が応力の集中する大腿骨頸部にまで至ったことで大腿骨頸部骨折を生じたと考えられる。IONに伴う大腿骨頸部骨折の場合、壊死部と修復部の境界で骨折を来すことは先に述べたが、それゆえに非転位型骨折であっても、骨接合後の骨癒合が期待できないとされている。そのため、IONに続発して起こる大腿骨頸部骨折に対しては人工骨頭置換術かTHAを施行する必要があるとされる。一方で、壊死部より遠位での非転位型大腿骨頸部骨折に対して骨接合術を施行し、良好な成績を得た⁴⁾との報告もあり、IONの壊死部と連続性のない骨脆弱性による大腿骨頸部骨折であれば、骨接合も選択肢の一つになり得ると述べている。今回の症例では、股関節痛出現後に早期の精査が可能であれば、非転位型大腿骨頸部骨折に対する骨接合術が可能だった可能性がある。

結 語

ステロイド治療歴のある患者が股関節痛を訴えた場合には、IONだけではなく、大腿骨頸部骨折による疼痛の可能性も念頭に置く必要がある。壊死範囲や骨折部位により、骨折に対する治療方針が異なる可能性があるため、IONや大腿骨頸部骨折が疑われる際には、早期にMRI等による精査を施行し、的確な診断をし、適切な治療法を選択することが重要である。

参考文献

- 1) 大野真弘,伴孝介,増田敏光 他, 大腿骨頸部骨折を呈した特発性大腿骨頭壊死症の3例,神奈川整誌28:101-5,2015
- 2) 飛田卓哉,齊藤正純,上島圭一郎 他, 大腿骨頸部骨折で発症した特発性大腿骨頭壊死症の2例,中部整災誌56:1473-4,2013
- 3) 田村知雄,近藤泰紘, 特発性大腿骨頭壊死症による大腿骨頸部骨折を生じた全身性エリテマトーデスの1例,中四整会誌17:127-31,2005
- 4) 深谷英昭,高橋大介,入江透 他, 特発性大腿骨頭壊死症の併発した大腿骨頸部骨折に骨接合術で治療した2例,北海道整災誌57:183-4,2015

非結核性抗酸菌症を合併した関節リウマチに対してアバタセプトが 奏功した1例

岸本賢治 小嶋俊久 高橋伸典 浅井秀司 浅井信之 松本拓也 祖父江康司 西梅剛 鈴木望人
横井裕 服部恭典 石黒直樹

Key words : nontuberculous mycobacteria, rheumatoid arthritis, abatacept

Abstract

A 82-year-old woman who treated with clarithromycin and antitubercular drugs for pulmonary nontuberculous mycobacterial disease (NTM) had rheumatoid arthritis (RA). Although she was treated with conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs, the disease activity of her RA was still high. Since NTM disease was improved by anti-NTM therapy, abatacept therapy was started. After abatacept therapy, the disease activity of her RA gradually decreased without the aggravation of NTM disease. Abatacept may be one candidate for RA complicated with NTM disease.

はじめに

非結核性抗酸菌症 (NTM症) の患者は年々増加しており、関節リウマチ (RA) の合併症としても注目されている。以前は RA 患者に対して生物学的製剤の使用は禁忌とされていたが、2014年に NTM 症を合併した RA 患者に対して一定の条件下での生物学的製剤投与の使用が認められた¹⁾。

今回、NTM 症を合併した疾患活動性の高い RA 患者に対してアバタセプト (ABT) を使用し、NTM の再燃なく、RA の疾患活動性を低下させることができた 1 例を経験したため報告する。

症 例

症例：82歳、女性

既往歴：狭心症、高血圧、骨粗鬆症

病歴：X-7年に左示指近位指節間 (PIP) 関節痛が出現。血液検査では炎症反応の上昇は認めず、リウマトイド因子 (RF) は陰性であり RA の診断には至らず経過観察となった。

X-5年に咳嗽、咽頭痛が出現。胸部CTで左舌区、右中葉に浸潤影を認めたため、気管支鏡検査をすすめるも希望されず経過観察となった。X-4年に血痰が出現。胸部CTで左舌区の浸潤影が悪化 (図1a)。喀痰検査、喀痰PCR検査で *Mycobacterium avium* が検出され、NTM 症の診断でクラリスロマイシン (CAM)、エタンブトール (EB)、リファンピシン (RFP) の多剤併用による化学療法を開始。化学療法開始後、呼吸器症状は改善し、胸部CTで肺野の浸潤影も縮小した (図1b)。その後、呼吸器症状の再燃はみられなかったが、CTで左舌区の浸潤影は残存していたため、NTM に対する化学療法を継続した。

X-3年に右母指中手指節 (MP) 関節、左環指MP関節の痛み

が出現。Xpで左環指MP、右環指PIPにerosionを認め、血液検査でCRP:1.24(mg/dl)、ESR:27(mm/1hr)と炎症反応は亢進しており、RF:79.3(IU/ml)、抗CCP抗体:10.5(U/ml)と高値を示していた。RAと診断し、サラゾスルファピリジン (SASP) を開始。SASP開始後、CRPは一時的に低下するも、X-2年より右膝関節痛が出現し、CRPの上昇を認めた。ミゾリビン (MZR)、イグラチモド (IGU) を追加するも、X年1月には右肩関節、右手関節痛が出現し、右膝関節痛が増悪。歩行障害も認めるようになり、X年9月に右人工膝関節置換術を施行。術後、右膝関節痛は改善し、CRPも一時的に低下するもX年11月に多関節痛、CRPの再上昇を認め、ADL制限をきたすようになった。DAS28-CRPは5.45と高疾患活動性の状態であった。経過中NTM 症に対する化学療法は継続して行い、NTM 症の再燃は認めなかった (図2)。血液検査ではCRP、ESRの上昇を認め、MMP-3も高値を示していた。またHBsAb、HBcAb、HBeAb陽性であり、B型肝炎の既感染パターンであった (表1)。



図1 a. 治療開始前



b. 治療開始後

名古屋大学医学部附属病院 整形外科・リウマチ科,

A CASE REPORT OF RHEUMATOID ARTHRITIS COMPLICATED WITH PULMONARY NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIAL DISEASE TREATED WITH ABATACEPT, KENJI KISHIMOTO et al.: Dept. of Orthopaedic surgery and Rheumatology, Nagoya University Hospital.

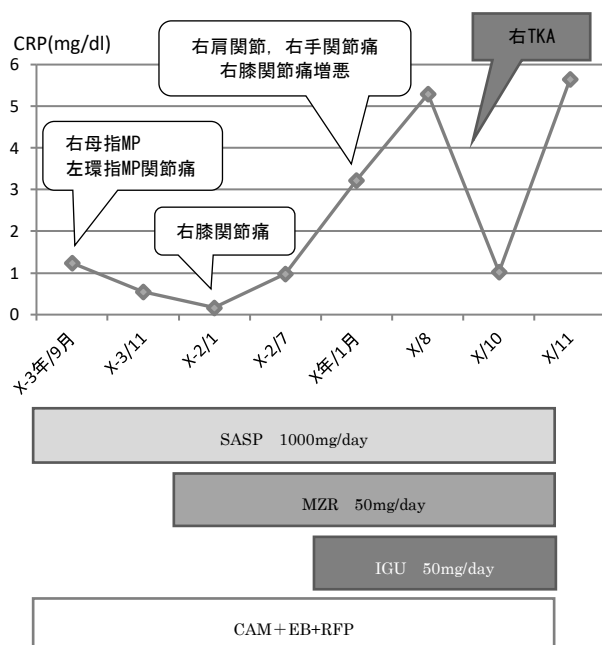


図2. 関節リウマチの経過

《生化学》		《感染症、腫瘍》	
CRP	5.65 mg/dl	HBsAb	陽性
TP	7.2 g/dl	抗体価	988 mIU/ml
Alb	3.9 g/dl	HBsAg	陰性
AST	18 IU/l	HbeAb	陽性
ALT	9 IU/l	S/CO	11.8
BUN	10.7 mg/dl	HBsAb	陽性
Cre	0.44 mg/dl	INHIBITION100	
MMP-3	279 ng/ml	HBsAg	陰性
RF	43 IU/ml	HCV	陰性
《血算》		HBV-DNA	検出せず*
WBC	6.79 × 10 ³ /mm ³	抗MAC抗体	陰性
Neut	74.5 %	T-SPOT	陰性
Lymph	14.1 %	KL-6	111 U/ml
Hb	11.0 g/dl	β-D ⁺ グルコース	6.0 > pg/ml
Plt	229 × 10 ³ /mm ³		
ESR	54 mm/1hr		

表1. X年11月の検査データ

治療経過

RAのコントロールは不良であり、画像上も関節破壊の進行を認め、ADLの制限が徐々に進行していたことから積極的な治療が必要と判断。呼吸器内科、消化器内科へコンサルテーション後、本人、家族と相談し、IGUを中止してABTを開始。ABT開始後、CRPは低下し、12週で陰転化。DAS28-CRPの改善を認め、SASP、MZRを中止するも疾患活動性の悪化はなく、ABTを継続中である（図3）。またNTMに対する化学療法も継続して行い、NTMの再燃は認めていない。

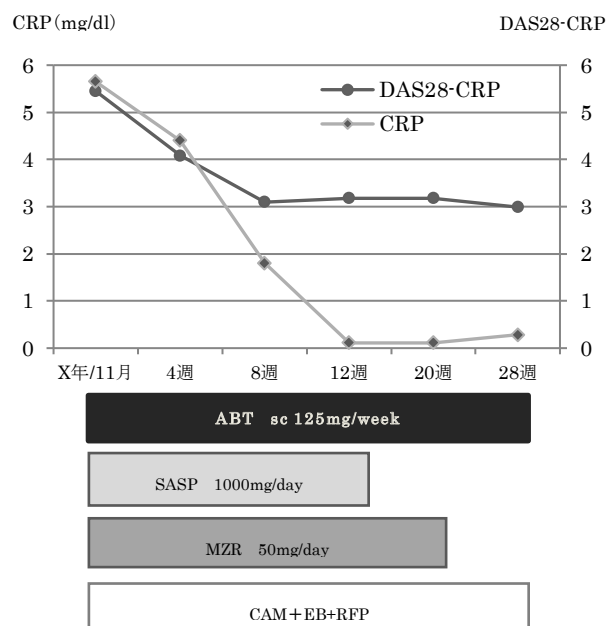


図3. ABT開始後の治療経過

考 察

非結核性抗酸菌はヒトへの感染が報告された結核菌以外の抗酸菌の総称で代表的な抗酸菌としてM. avium、M. intracellulare、M. kansasiiなどが挙げられる。NTMは環境常在菌であり、吸入暴露によって呼吸器感染症を発症するケースが多い。健康者が発症することは少なく、免疫力が低下した患者で発症するケースが多い。

NTM症は画像所見から線維空洞型、結節・気管支拡張型に分けられる。線維空洞型は上肺野を中心に大小の空洞が多発し、高齢男性に好発する。結節・気管支拡張型は右中葉、左舌区に好発し、本症例のような中高年女性に発症しやすい。また結節・気管支拡張型の病変の進展は緩徐なケースが多く、線維空洞型と比較して予後は比較的良好とされている³⁾。

以前は治療薬剤が乏しいことや予後予測が困難との理由から、NTM症を合併したRA患者に対して生物学的製剤の使用は禁忌とされていた。そのためNTM症を合併したRA患者は生物学的製剤の恩恵を受けることができなかった。2014年に日本呼吸器学会によって編集された「生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き」でNTM症を合併したRA患者に対して一定の条件下で生物学的製剤の投与が認められた⁴⁾。手引書では菌種が比較的予後の良いMACであり、X線病型が結節・気管支拡張型であり、抗NTM治療の反応性が良好な症例に対して生物学的製剤の治療を考慮してもよいとしている。日本呼吸器学会の手引書の発行を受けて、2014年に日本リウマチ学会でもNTM症を合併したRA患者に対して限定的に生物学的製剤の使用を認めるとのガイドラインの改定があった⁵⁾。

Moriらは生物学的製剤使用中に肺NTM症を発症した13例の検討で死亡例はなく、いずれもNTM症の治療経過は良好で

あったと報告している。また13例中2例はNTM症の診断後、生物学的製剤による治療を継続、再開したがNTM症の悪化は認めなかったとしている⁵⁾。

NTM症の患者は年々増加しており、RA患者の合併症としても注目されている¹⁾。NTM症を合併したRA患者ではRAのコントロールに難渋するケースは少なくなく、そのような患者に対してはより強力な治療が必要になってくる。

本症例はRAに対して従来型合成抗リウマチ薬による治療を行っていたが、疾患活動性が高い状態が続き、治療強化が必要であった。NTM症の合併があったが、菌種がMACの一種であるM. aviumであり、X線病型が結節・気管支拡張型であり、抗NTM治療の反応性は良好であったため、比較的呼吸器合併症の頻度が低いABTを開始した。ABT開始後もNTM症の悪化はなく、RAの疾患活動性を低下させることができた。本症例は高齢であり、NTM症の再燃に十分注意していく必要がある。慎重に経過観察を行いながら、今後もRAに対してNTM症に対する化学療法併用下にABTを継続していく予定である。

結 語

NTM症を合併した疾患活動性の高いRA患者に対してABTを使用し、NTM症の再燃なく、疾患活動性を低下させることができた。NTM症を合併したRA患者でもNTM症に対する化学療法併用下でのABTの使用は選択可能な治療法と考えられた。

参考文献

- 1) 日高利彦:非結核性抗酸菌症合併例Rheumatology Clinical Research 2013,vol.2 no.3;21-26
- 2) 日本リウマチ学会調査研究委員会生物学製剤使用ガイドライン策定小委員会. 関節リウマチ (RA) に対するTNF阻害薬使用ガイドライン (2014年6月29日改訂版)
- 3) 渡辺彰, 菊池利明:非結核性抗酸菌症の診断と治療はどうなっているか?-生物学的製剤への対応を含めて-. 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会雑誌2015, 35 (1) ; 39-45
- 4) 徳田 均:各論2, 抗酸菌感染症b, 非結核性抗酸菌症. 日本呼吸器学会生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引作成委員会編. 生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き. 一般社団法人日本呼吸器学会. 2014, 59-70
- 5) Shusuke Mori, Hitoshi Tokuda, Fumikazu Sakai et al: Radiological features and therapeutic responses of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in rheumatoid arthritis patients receiving biological agents: a retrospective multicenter study in Japan. Moden Rheumatology. 2012 22:727-737

生物学的製剤による高齢関節リウマチ合併アミロイドーシス症例の治療

黒田 毅 坂井 俊介 高村 紗由里 野澤 由貴子 佐藤 弘恵 小林 大介 中枝 武司
和田 庸子 中野 正明* 成田 一衛

Key word: Rheumatoid arthritis, AA amyloidosis, Biologics, Prognosis

Abstract

Objectives: To clarify the approach to biologic treatment of elderly AA amyloidosis patients associated with rheumatoid arthritis (RA).

Case 1: An 82-year-old woman with 16-year amyloidosis history due to RA was initially treated with etanercept (ETA) and switched to tocilizumab (TCZ). Because the SAA levels were decreased, TCZ treatment was spaced.

Case 2: An 81-year-old woman with 10-year amyloidosis history due to RA was treated with ETA which was spaced from initiation. Hemodialysis was initiated four years after the start of ETA. Because of the SAA levels were decreased, ETA treatment was spaced additionally.

Case 3: An 85-year-old woman with 10-year amyloidosis history due to RA was treated with ETA. She was complicated with crescentic glomerulonephritis. Because the SAA levels were decreased, ETA treatment was spaced step by step. She died suddenly in February 2018.

Conclusions: Spacing extension of biologics as a treatment for elderly patients with RA was considered a useful option.

はじめに

近年、平均寿命の延伸に伴い関節リウマチ(RA)症例でも生命予後の改善が期待されている。AAアミロイドーシスはRAに伴う合併症であり炎症性蛋白の血清アミロイドA蛋白(SAA)に由来するアミロイド蛋白が組織に沈着することにより引き起こされる。消化器症状や腎機能障害が多くの症例で認められ予後は不良である。近年、治療法の進歩によりアミロイドーシスは減少しており、特に生物学的製剤の導入によりアミロイドーシスの治療は劇的な進歩を遂げた。これまでに我々はRA症例では胃・十二指腸粘膜生検のアミロイドは生物学的製剤の治療で退縮すると報告し¹⁾、RAアミロイドーシス症例において生物学的製剤の使用は生命予後を改善すると報告してきた²⁾。一方で、アミロイドーシスを合併した透析RA症例における生物学的製剤の治療は、関節炎に対して十分な効果が認められたが生命予後を改善しないとの報告をしてきた³⁾。生物学的製剤の治療に伴う感染症が主な死因であり、これらの製剤を安全に使用するための工夫が必要と考えられた。今回、80歳以上の高齢RAアミロイドーシス症例を検討することにより、ハイリスク症例での生物学的製剤の適切な使用について検証することを目的とした。

症 例

症例1: 82歳、女性。

主訴: アミロイドーシスの管理。

家族歴: 特記事項なし。

既往歴: 1979年、2型糖尿病発症。2008年、急性心筋梗塞で経皮的冠動脈形成術を施行され、その後完全房室ブロックでペースメーカー植え込み術を施行された。

現病歴: 1971年に両手関節と両手指の疼痛、腫脹が出現しRAと診断されステロイド治療を開始された。1980年から1990年の間に左人工膝関節全置換術、右人工膝関節全置換術、右股関節全置換術、左股関節全置換術を施行された。2001年に蛋白尿が出現し2002年に胃・十二指腸粘膜生検によりAAアミロイドーシスと診断され治療された。2018年左大腿骨ステム周囲の骨折で当院整形外科に入院。入院中に粘血便が出現し当科に転科した。

入院時現症: 身長:141cm, 体重:28.8kg, 体温:36.1℃。

血圧:124/61 mmHg, 脈拍:86/分, 整。軽い痩を認める。

眼: 眼瞼結膜貧血なし, 眼球結膜黄疸なし。

口腔: びらん、潰瘍などの病変を認めない。

表在リンパ節: 触知せず。

心肺: 異常なし

腹部: 平坦、軟。腸蠕動音やや減弱。

皮膚: 特記すべき所見なし。

四肢: 両手指、両手関節、両趾に変形を認める。腫脹なし。

下肢の4関節置換の手術痕あり。

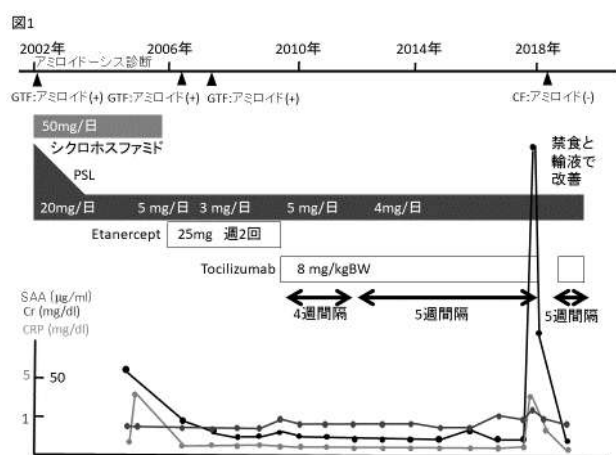
神経: 特記すべき所見なし。

臨床経過: 2002年にアミロイドーシス診断後はプレドニゾン(PSL)20mgに増量し、シクロホスファミド(CY)50mgを追加されたがSAAの十分な低下は認められなかった。2006年にエタネルセプト(ETA)が開始され、その後CRPは正常範

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

TREATMENT WITH BIOLOGICS IN ELDER PATIENTS WITH AA AMYLOIDOSIS ASSOCIATED WITH RHEUMATOID ARTHRITIS, TAKESHI KURODA et al: Division of Clinical Nephrology and Rheumatology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

囲内となりSAAが低下したためPSLが4mgに減量された。2006年10月から2007年11月の約1年間のETAの治療で胃・十二指腸粘膜生検標本に占めるアミロイドの沈着領域は9%から1%に減少した。2009年にETAからトシリズマブ(TCZ)に変更され、PSLは5mgに増量された。ETA治療は通常使用量の25mgを1週間に2回の投与で行われた。TCZ点滴静注に変更後は当初は通常使用量の8mg/kgを4週間隔で治療されたが、SAAの濃度の低下を確認し、5週間隔に延長し治療を継続している。尚、今回の入院ではBUN 71 mg/dl、Cr 1.32 mg/dl、eGFR 29.9 ml/min、UA 12.5 mg/dlと腎機能低下と高尿酸血症が認められたが尿所見は蛋白尿が(±)で血尿は認められなかった。CRP 0.03 mg/dl、SAA < 5 μg/mlであり炎症反応も認められなかった。粘血便は大腸内視鏡で出血源等は認められず禁食と輸液で改善した。また大腸粘膜からはアミロイドは検出されなかった(図1)。



症例2：81歳、女性。

主訴：アミロイドーシスの管理。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：2001年、2002年、2004年に腸閉塞で入院。

現病歴：1978年に右肩関節の疼痛が出現しRAと診断され注射金剤が開始されその後D-ペニシラミンに変更された。1993年肺生検にて間質性肺炎と診断された。PSL40mgを使用されCY50mgが追加された。2005年に出血性膀胱炎が疑われCYが中止された。2006年にCcr 48ml/minと低下しU-P 0.5g/日となった。2008年6月Ccr 30ml/minと低下し1日尿蛋白が1.8gとなり、8月の胃・十二指腸粘膜生検でアミロイドーシスと診断された。アミロイドーシス診断時の検査所見ではHb 8.4g/dlと高度の貧血が認められ、BUN 32 mg/dl、Cr 2.10 mg/dl、eGFR 23.7 ml/min、UA 8.5 mg/dlと腎機能低下と高尿酸血症も認められた。尿検査では1日蛋白尿が0.93gで血尿も認められた。CRP 0.38 mg/dlと軽度上昇しておりRF 110.4 IU/mlであった。

臨床経過：2008年11月より通常量の半量であるETA 25mg/週より開始された。SAAは低下していたが徐々に腎機能が低下し2012年3月Cr 2.0 mg/dl、2012年6月にCr 3.1 mg/dl

となり7月に内シャント設置術を施行され、8月に血液透析が導入された。その後関連施設で透析を継続し、当科でRA診療を継続している。その後感染症の発症リスクを勘案し、血液透析導入後はETA 25mg/10日に変更して現在に至る。その後も炎症反応の上昇は認められずCRP は0.03 mg/dl 未満、SAA は10 μg/ml未満を維持している(図2)。



症例3：85歳、女性。

主訴：RAの治療。

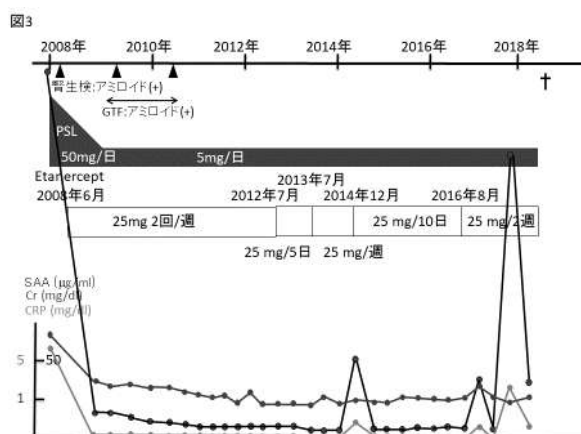
家族歴：特記事項なし。

既往歴：特記事項なし。

現病歴：1979年RF陽性でRAの診断でPSL 2.5mg/日で治療した。

2002年手関節痛が増悪したためPSL 10mgに増量され、その後2.5mgに減量しアクタリットを追加された。2003年3月CRP 15.7mg/dlと上昇し腹痛も出現したため精査を行ったが原因不明であった。2004年手関節痛が増悪しPSL 5mgに増量した。2008年1月、腹痛、血尿、蛋白尿が出現しCrが2.3mg/dlと上昇したため同年6月に精査のため当科に入院。Hb 9.3 g/dlと高度の貧血が認められ、血小板は39.5 万/mm³と増加していた。BUN 36 mg/dl、Cr 2.71 mg/dl、クレアチニンクリアランス 27.8 ml/min/1.73m²、UA 9.4 mg/dlと腎機能低下と高尿酸血症も認められた。尿所見は1日蛋白尿が1.24 gで血尿も認められた。CRP 5.63 mg/dl、SAA 373.2 μg/mlと軽度上昇しておりRF は1038.2 IU/mlであった。MPO-ANCA <10 E.U.、PR-3 ANCA <3.5 U/mlと共に陰性であった。腎組織に半月体の形成と血管、尿細管のアミロイドの沈着が認められた。急速進行性糸球体腎炎の治療として高用量のステロイドが使用され、ステロイド減量後に同月よりETA 50mg/週が導入された。

臨床経過：ETA 50mg/週が導入後にSAAが低下したためSAA値を確認しつつ25mg/5日、25mg/週、25mg/10日、25mg/2週と徐々に間隔を延長された。その後、本年2月に救急搬送され死亡が確認された(図3)。死因は腎不全と診断された。



考 察

RAに合併するAAアミロイドーシスはSAAを前駆蛋白とする極めて予後不良の疾患である。近年治療の進歩により新規の発生は減少しているが、メトトレキサートが導入される以前の発症で罹病期間の長い症例に多い。多くは高齢者であるため合併症等により十分な薬物治療ができない場合も多い。アミロイドーシス症例の透析例、非透析症例の検討を通じて、生物学的製剤はアミロイドーシス症例には極めて有用な治療であるが、感染症が予後を左右する大きな要因であり感染症を防ぐことにより予後の改善が期待されると考えられた。今回の検討では、高齢アミロイドーシス症例では感染症のリスクを下げることを目的に生物学的製剤の使用間隔を延長し使用されていた。これは通常使用する量より少ないため減量使用と言い換えることもできる。以上のような使用法により重症感染症に罹患せず、生命予後が改善していると考えられた。SAA濃度の持続的な低下によりアミロイドの退縮が期待される。過去にSAA濃度が10mg/l未満で腎機能は改善し15mg/l程度では維持されたとの報告⁴⁾があり、SAA濃度を測定し生物学的製剤の間隔を調整することは感染症の発生を減少させ生命予後を改善する可能性があると考えられる。

結 語

高齢アミロイドーシス患者の治療では、SAAの測定結果を参考にして生物学的製剤の間隔を延長することは有用なオプションと考えられた。

参考文献

- 1) Kuroda T, Wada Y, Kobayashi D, et al: Effective anti-TNF- α therapy can induce rapid resolution and sustained decrease of gastroduodenal mucosal amyloid deposits in reactive amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 36(11):2409-2415, 2009
- 2) Kuroda T, Tanabe N, Kobayashi D, et al: Treatment with biologic agents improves the prognosis of patients with rheumatoid arthritis and amyloidosis, J Rheumatol

39(7):1348-1354, 2012

- 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(19):2777-2783, 2016
- 4) Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, et al: Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. N Engl J Med 356(23):2361-2371, 2007

播種性血管内凝固症候群を契機に診断された、血球貪食症候群を合併した全身性エリテマトーデスの一例

山崎美穂子 谷瑞生¹⁾

Key words : Systemic lupus erythematosus, Hemophagocytic syndrome, Disseminated intravascular coagulation, Cyclosporin

Abstract

Hemophagocytic syndrome has been reported to be complicated in many collagen diseases such as systemic lupus erythematosus (SLE). We reported a case of SLE complicated with disseminated intravascular coagulation syndrome and hemophagocytic syndrome. She was successfully treated with combination of methylprednisolone pulse therapy and cyclosporin. Cyclosporin has been recommended as one of effective immunosuppressants in patients with hemophagocytic syndrome.

症 例

症例：34歳、女性

主訴：発熱、関節痛

既往歴：特記すべきことなし

家族歴：特記事項なし

現病歴：X-1年秋頃から両手指関節痛を自覚した。開業整形外科で関節リウマチと診断され、アクタリットとブシミンを処方されたが改善せず、通院を中断していた。X年5月上旬から全身の関節痛が出現後、39℃台の発熱が継続した。5月中旬に開業内科を受診したところ、血小板5万/ μ Lと低値を指摘され当院血液内科へ紹介、精査加療目的で緊急入院した。

入院時現症：身長 158cm、体重 45kg、血圧 94/58mmHg、脈拍 111/分、体温 38.9℃、SpO₂ 97%、意識清明。眼瞼結膜：貧血なし、眼球結膜：黄疸なし。頸部・腋窩・鼠径リンパ節腫脹あり。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：下腿浮腫なし、Raynaud 症状なし。関節：両膝・両足関節痛、両手指関節の腫脹・こわばりあり。神経学的所見：異常なし。

臨床経過：検査成績（表1）では、著明な血小板減少を伴う汎血球減少を認め、PT・APTT時間の上昇、フィブリノゲンの上昇、FDPの上昇から播種性血管内凝固症候群（DIC）と診断した。肝障害、CRP・フェリチン・可溶性IL2Rの炎症マーカーの上昇を認めたが、補体は低下していた。自己抗体については、抗dsDNA抗体は陰性だったものの、抗核抗体は陽性で抗DNA抗体が検出された。感染症に関しては、 β -D glucan、PCTは陽性でEB Virus・CMVは既感染パターンだった。尿検査では血尿と蛋白尿を認めた。胸腹骨盤部CTでは、両側腋窩リンパ節、鼠径リンパ節が多数腫大していた。DICに対してはトロンボモジュリン・FFPを投与、画

像所見では明らかな感染の原因病巣を認めなかったものの、感染症マーカー上昇から抗菌薬・抗真菌薬による治療を開始したところ解熱傾向となった。解熱後も血球減少と肝機能障害が遷延、高フェリチン血症を呈したことから、血球貪食症候群（HPS）の合併が疑われ、骨髄穿刺、左鼠径リンパ節生検を施行した。

表1 入院時検査

【血算】		【生化学】		【免疫生化学】	
RBC	441万 / μ L	eGFR	71.84 ml/min	CRP	5.82 mg/dl
Hb	10.9 g/dl	BUN	10.3 mg/dl	RF(WHO準処)	1.9 IU/ml
Plt	2.2万 / μ L	Cr	0.74 mg/dl	Ferritin	60870 ng/ml
WBC	3600 / μ L	Na	130 mEq/l	CH50	<5 U/ml
Neut	86.7 %	K	3.87 mEq/l	C3c	20.4 mg/dl
Eo	0 %	Cl	95 mEq/l	C4	<5.0 mg/dl
Baso	0.3 %	T-Chol	124 mg/dl	可溶性IL-2レセプター	2479 U/ml
Mon	1.9 %	TG	131 mg/dl	抗核抗体(蛍光抗体法)	640 倍
Lymph	11.1 %	CK	60 IU/l	homogeneous型	640 倍
At-Lym	2 %	T-Bil	0.78 mg/dl	speckled型	<40 倍
【凝固系】		AST	256 IU/l	nucleolar型	<40 倍
PT時間	14 秒	ALT	36 IU/l	centromere型	<40 倍
PT INR	1.32	ALP	522 IU/l	peripheral型	<40 倍
APTT時間	85.2 秒	LDH	1758 IU/l	核膜型	<40 倍
コントロール	27.7 秒	Y-GTP	109 IU/l	PCNA型	<40 倍
フィブリノゲン	137.4 mg/dl	ChE	170 IU/l	細胞質型	<40 倍
D-dimer	>240.0 μ g/ml	TP	6.3 g/dl	granular型	(+)
FDP(血漿)	>640 μ g/ml	Alb	2.9 g/dl	抗dsDNA抗体	(-)
AT-III	54.4 %	分画 ALB	49.4 %	抗U1-RNP抗体	(-)
【尿検査】		α 1	4.4 %	抗Scl-70	(-)
比重	1.027	α 2	8.3 %	抗Sm抗体	(-)
pH	6.00	β	8.5 %	抗CCP抗体	(-)
蛋白	(3+)	Y	29.4 %	抗SS-A抗体	(+)
糖	(-)	【感染症】		抗SS-B抗体	(-)
ビリルビン	(1+)	EBNA抗体	80倍	抗セントロメア抗体	(-)
ケトン体	(1+)	EBV VCA-IgG	320倍	抗ARS抗体	(-)
潜血反応	(3+)	EBV VCA-IgM	<10倍	抗DNA抗体(RIA法)	48.2
白血球	(±)	CMVAb-IgG	(+)	血小板表面IgG	339.8ng/10 ⁷
沈渣		CMVAb-IgM	(±)	【血液培養】	
赤血球	30-49/HPF	HBsAg	(-)		
白血球	5-9/HPF	HBcAb	(-)		
桿菌	(1+)	HCVAb	(-)		
硝子円柱	>1000/WPF	HCV-RNA	(-)		
顆粒円柱	>1000/WPF	HTLV-1	(-)		
菌尿		結核菌INF- γ	(-)		
CCr	94.9ml/min	β -D-glucan	(+)		
蛋白	456mg/day	PCT	5.07ng/ml		

木戸病院 腎膠原病内科，¹⁾ 済生会新潟第二病院 臨床研修センター

A CASE OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS COMPLICATED WITH HEMOPHAGOCYTIC SYNDROME DIAGNOSED WITH DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION ONSET, MIHOKO YAMAZAKI et al: Division of Clinical Nephrology and Rheumatology, Kido Hospital.

骨髓穿刺病理所見はpoor studyであったが、リンパ節病理所見（図1）で血球貪食像を確認しHPSと確定診断、悪性リンパ腫など血液腫瘍を示唆する所見は認めなかった。第2病日には、顔面に蝶形紅斑が出現（図2）、胸部と上腕にも蝶形紅斑と同様な性状の皮疹を認めた。SLICC2012分類基準では、頬部紅斑、滑膜炎、白血球減少、血小板減少の臨床項目4項目と、抗核抗体陽性、低補体血症の免疫項目2項目を満たし全身性エリテマトーデス（SLE）と診断した。

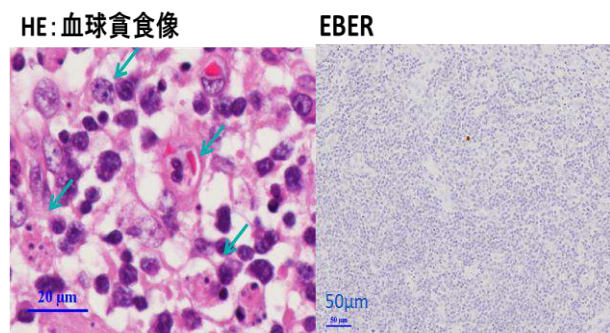


図1 リンパ節病理所見

HE染色では血球貪食像を認めた。免疫組織染色ではEBER陽性細胞は確認されなかった。



図2 皮膚所見

両側頬部に蝶形紅斑を認めた。

HPSを合併したSLE症例と考えられ当科で治療を継続。第4病日にステロイドパルス療法を開始、HLH2004に準じて第6病日にシクロスポリン（CyA）100mgを開始したところ、血球減少とLDH高値はすみやかに改善した。その後は、プレドニゾロン（PSL）50mg（1mg/Kg/日）内服後、漸減を継続。経過中サイトメガロウイルス抗原が陽性化した、ガンシクロビル投与で陰性化した。PSL 30mg/日に漸減したところで退院となった（図3）。現在は再発なく外来通院中で、PSL 11mgまで漸減している。

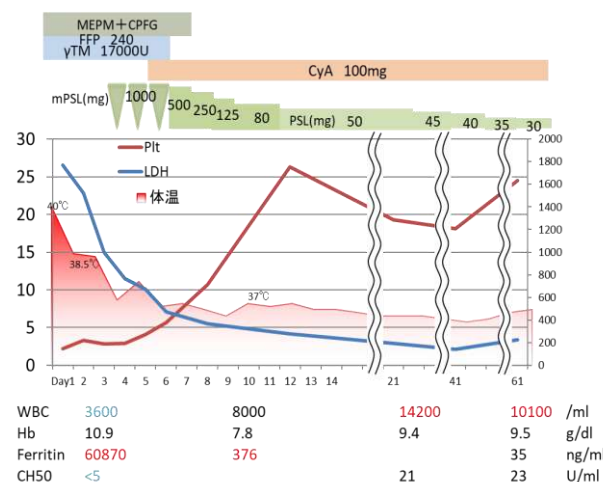


図3 入院後経過

考 察

血球貪食症候群/血球貪食性リンパ組織球症の原因は一次性（原発性・遺伝性）と二次性（反応性）に分類される。二次性では感染症が全体の53%、悪性腫瘍は23%で、自己免疫疾患は9%程度であり全身性エリテマトーデス、成人スティル病で多いとされる¹⁾。SLEに併発するHPSは、1991年にWongらによりacute lupus hemophagocytic syndrome (ALHS)として報告されたところから散見されるようになった²⁾。その後、熊倉らにより他の自己免疫疾患においてもHPSが続発することが報告され、1995年に自己免疫関連血球貪食症候群 (autoimmune-associated hemophagocytic syndrome, AAHS) という概念が提唱された³⁾。AAHSは自己免疫疾患自体の活動性を背景に発症するHPSであり、自己免疫疾患の経過中に発症した感染症に続発した感染関連血球貪食症候群 (infection-associated hemophagocytic syndrome, IAHS) とは区別される。SLEに併発するHPSはWongらによると2.4%²⁾、Fukayaらによると4.6%⁴⁾と報告されている。近年ではほとんど全ての膠原病・自己免疫性疾患にAAHSが発症することが報告されている。AAHSの診断基準⁵⁾は（表2）のとおりである。本症例では感染症治療後も血球減少が遷延しリンパ節生検で血球貪食像を認め、活動期SLEと考えられ、膠原病を契機に発症したAAHSと診断した。AAHSの治療では、原疾患の治療と同様にステロイドパルス療法を含むステロイド療法が行われ、効果不十分の場合にはシクロスポリンの併用が推奨されるほか、重症例では血漿交換なども考慮される⁶⁾。熊倉らによる成人AAHS症例の検討では、ステロイド単剤治療に抵抗性を示す症例に対してシクロスポリン、免疫グロブリン、シクロホスファミド、その他の免疫抑制剤をそれぞれ併用したところ、シクロホスファミド併用群では他の群に比べ有意に高い奏効率を示した⁷⁾。SLEではミコフェノール酸モフェチルが奏功した報告⁸⁾もあり、AAHSの治療法は確立されていないものの、

それぞれの免疫抑制剤の比較や生物学的製剤の使用において、今後の症例集積による検討が期待される。

本症例では、HPSの合併したSLEに対してステロイドパルス療法後にシクロスポリンを併用し、良好な経過をたどった。

表2 AAHSの診断基準

基本項目
1. 血球減少(末梢血で2系統以上).
2. 骨髓, リンパ節などでの血球を貪食する組織球の増加.
3. 原疾患が活動期にあるか, 増悪期であること.
4. 感染症, 悪性腫瘍など他に反応性血球貪食症候群をきたす疾患の合併がないこと.
参考項目
1. 血球に対する自己抗体陽性.
2. 高熱, 高Ferritin血症, 高LDH血症を伴わないこともある.
除外項目
再生不良性貧血, 骨髓異形成症候群など血球減少をきたす血液疾患.

結 語

SLE初発時にHPSを合併したAAHSの一例を経験した。原因不明のDICを認めたときには膠原病の可能性も考慮することが、早期の診断・治療につながると考えられた。AAHSをはじめとするHPSの発症機序の解明と、特異的治療法の確立が期待される。

参考文献

- 1) Ishii E, et al. Int J hematol 86: 58-65, 2007
- 2) Wong KF, et al. Ann Intern Med 114: 387-90, 1991
- 3) Fukaya S, et al. Rheumatology 47: 1686-1691, 2008
- 4) Kumakura S, et al. Am J Hematol 50: 148, 1995
- 5) Kumakura S, et al. Mod Rheumatol 14: 205-215, 2004
- 6) Henter JI, et al. Pediatr blood cancer 48: 124-131, 2007
- 7) Kumakura S, et al. Arthritis Rheumatol. 66: 2297-307, 2014
- 8) Sugiyama Y, et al. Modern Rheumatology Case Reports, 1:2 ; 79-83, 2017

乾癬性関節炎患者へのウステキヌマブの使用経験

紀平大介 平野裕司

Key word : Enthesitis, Interleukin-23, Psoriatic arthritis, Tumor necrosis factor, Ustekinumab

Abstract

We report three psoriatic arthritis patients treated with ustekinumab(UST). Case1: 77 years-old women. Her treatment was changed to UST due to inadequate response of tumor necrosis factor inhibitor(TNFi). UST was effective. Case2: 53 years-old man. He had enthesitis of bilateral Achilles tendon. UST was effective. Case3: 46 years-old man. His treatment was changed to UST due to inadequate response of TNFi. UST was effective for pain, but skin symptoms was worse.

はじめに

近年、乾癬性関節炎 (PsA) の治療において複数の生物学的製剤の使用が保険適応として認められている。2011年よりウステキヌマブ (UST) がPsAの適応を取得したが、本邦での実臨床における治療成績の報告は不足している。今回、USTを投与したPsAを3例経験したため報告する。

症例提示

【症例1】当科初診時77歳女性。

現病歴：2000年に乾癬の診断あり。2014年2月より関節炎症状出現し、同年よりメトトレキサート(MTX)+サラゾピリン(SASP)加療開始されたが症状改善なし。2015年2月よりアダリムマブ(ADA)投与に変更されるも、2次無効にて中止となった。2015年11月からはインフリキシマブ(IFX)開始されるも、投与時反応にて中止となった。2017年1月、UST投与開始となった。

既往歴：糖尿病、高血圧

家族歴：特記なし

UST開始時臨床所見：両手、左手関節、左肘関節、左膝関節に圧痛あり。腹部、臀部に皮疹あり(図1)。

初診時血液検査：血沈 61mm/h,

CRP 2.93mg/dL, MMP-3 309.3ng/mL,

RF 6IU/mL, ACPA 0.5U/mL

初診時単純X線：両手中指DIP関節に関節裂隙狭小化あり(図1)。

経過：UST導入後より Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis(DAPSA)、CRP、Patient GA、皮膚症状のいずれも改善を示した。開始後半年にて関節痛の増悪傾向があり、45mg/12w から 90mg/12w にUSTを増量した。その後はDAPSA基準にて寛解となり現在まで経過している(図2)。単純X線では関節変形の悪化を認めなかった。



図1. 症例1のUST開始時皮膚所見と単純X線写真
(a) 両手中指X線、(b) 臀部皮疹

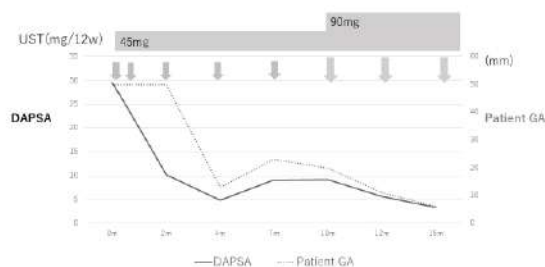


図2. 症例1 DAPSA, Patient GA経過推移

【症例2】当科初診時53歳男性。

現病歴：2016年より近医皮膚科にて乾癬の可能性があると指摘あり。2017年10月より、両アキレス腱付着部に自発痛、腫脹が出現した。

2018年1月に近医皮膚科より乾癬と診断された。同月に両アキレス腱の疼痛に関して近医整形外科より精査目的に当科紹介となった。

既往：乾癬、高血圧

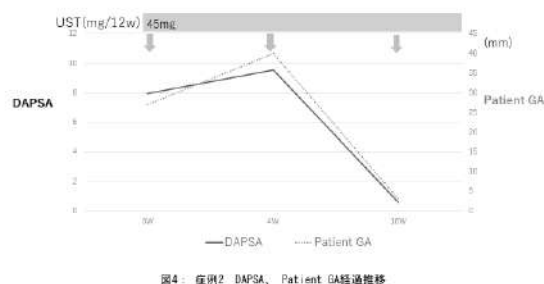
家族歴：特記なし

初診時臨床所見：両アキレス腱付着部の腫脹、圧痛あり(図3)。右第1MTP関節に腫脹、圧痛あり。側頭部、前頭部の生え際に鱗屑を伴う紅斑あり。

初診時血液検査：血沈 7.0 mm/h, CRP 0.75mg/dL, MMP-3 30.9ng/mL, RF 27IU/mL, ACPA 0.5U/mL

初診時単純X線：明らかな異常なし

経過：PsAによるアキレス腱付着部炎と診断した。消炎鎮痛剤が効果不十分のためUST 治療を開始した。UST導入後4週の時点ではDAPSA、CRP、Patient GA、皮膚症状での改善は見られなかったが、16週においてDAPSA、CRP、Patient GA、皮膚症状の著明な改善を認めた(図4)。



【症例3】当科初診時46歳男性。

現病歴：2004年、乾癬発症した。2014年ごろより足趾の関節痛あり、次第に多関節痛となった。2015年、かかりつけ近医より当科紹介受診となった。PsAと診断しMTX+IFX開始された。皮疹は改善するも関節痛改善なく、また肝酵素の上昇も出現したためMTX+IFX中止となった。2017年、USTに変更し投薬開始となった。

既往：うつ病、交通事故（左膝ACL断裂、内臓損傷）

家族歴：弟が乾癬

初診時臨床所見：両手指、両肘、両肩、両膝関節に圧痛あり。耳介、背部に鱗屑を伴う紅斑あり。両手に爪病変あり。初診時血液検査：血沈 16.0 mm/h, CRP 0.54mg/dL, MMP-3 57.0ng/mL, RF 9IU/mL,

経過：UST導入後よりDAPSA、CRP、Patient GAにやや改善を認めたが、開始後1年ほどで皮疹の悪化を認めた。USTからセクキヌマブに変更したが、開始後12週経過の時点で転居のため当科でのフォロー終了となった(図5)。単純X線では関節の変性の進行を認めなかった。



考 察

USTは本邦において2011年からPsAに対して承認されている遺伝子組み換えヒト型抗ヒトIL-12/23p40モノクローナル抗体であり、その作用機序はヒトのIL-12およびIL-23の共通構成タンパクのp40サブユニットに特異的かつ高い親和性をもって結合することにより各受容体への結合を阻害し効果を発現する。これらはPsAに適応の他の生物学的製剤であるTNF阻害薬との大きな違いであり、その使い分けや使用方法においては議論の残すところである。欧州リウマチ学会(EULAR)のレコメンデーション¹⁾においては既存のDMARDs 効果不十分の際にTNF阻害薬を推奨しており、IL12/23阻害薬はその代替薬として考慮されるとしている。またアメリカのPsA研究のグループであるGRAPPAでのレコメンデーション²⁾においてはその症候別に推奨する薬物を示しており、末梢関節炎では既存のDMARDs治療で効果不十分な際にTNF阻害薬と同列で推奨されており、付着部炎・指趾炎・爪病変においてはbDMARDs(TNF阻害薬、IL12/23阻害薬ともに)が第一選択薬として推奨されている。また軸性病変ではIL12/23阻害薬よりもTNF阻害薬が推奨されている。

USTの海外第Ⅲ相臨床試験(PSUMMIT1)³⁾において投与24週のACR20達成率、指趾炎、付着部炎の改善を認めたとの報告がある。また異なる海外第Ⅲ相臨床試験(PSUMMIT2)⁴⁾においてはTNF阻害薬の治療歴がある群でもACR20達成率の改善認めたとの報告があり、今回の症例1においてもTNF阻害薬の効果不十分例であったが、良好な経過を示した。なお上記試験(PSUMMIT-1/2)の画像解析⁵⁾にて関節破壊の進展抑制効果があることも示されている。USTはPsA患者におけるTNF阻害薬の効果不十分例における生物学的製剤のスイッチの際に検討されるべき薬剤であると考えられた。

また症例2においてはアキレス腱付着部炎を主症状とする症例においてUSTが良好な治療効果を示した症例を提示した。

付着部炎に対するUSTのエビデンスにおいては、Elizabethら⁶⁾によるPsAにおけるUSTとTNF阻害薬との直接比較のランダム化試験の結果が発表されている。その中では、付着部炎・皮膚病変において有意にUSTの成績がTNF阻害薬

のものを上回ったとされた。また末梢関節炎に関しての有効性の差は認められなかったとも報告されている。

また症例3では関節症状の改善傾向はあったものの、皮膚症状が増悪した症例を経験し、症例により効果不十分例もあることを経験した。

今回、USTにて治療を行ったPsAの症例を3例経験した。TNF阻害薬の効果不十分例と付着部炎を主症状とする症例において良好な成績を示した。今後も有効性・効果不十分例の検討が必要と考えられる。

参考文献

- 1) Gossec L, Smolen JS, Ramiro S et al: European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies:2015 update. Ann Rheum Dis. Mar;75(3): 499-510,2016
- 2) Laura C, Arthur Kavanaugh, Philip J et al:Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis.Arthritis Rheumatol.May;68(5): 1060-71,2016
- 3) Iain B McInnes, Arthur Kavanaugh, Alice B Gottlieb et al: Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1year results of the phase3,multicenter,double-blind,placebo-controlled PSUMMIT1 trial.Lancet; 382: 780-89,2013
- 4) Christopher Ritchlin, Proton Rahman, Arthur Kavanaugh et al:Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody,ustekinumab,in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy:6-month and 1-year results of the phase3,multicenter,double-blind,placebo-controlled,randomized PSUMMIT2 trial.Annals of the Rheumatic Disease Jun,73(6): 990-999,2014
- 5) Arthur Kavanaugh, Christopher Ritchlin, Proton Rahman et al: Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis:results of an integrated analysis of radiographic data from the phase3, multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. Ann Rheum Dis; 73: 1000-1006.2014
- 6) Elizabeth G.Araujo, Matthias Englbrecht, Sabina Hoepken et al: Effect of ustekinumab versus tumor necrosis factor inhibition on enthesitis: Results from the enthesial clearance in psoriatic arthritis (ECLIPSA) study.Seminars in Arthritis and Rheumatism000: 1-6,2018

関節リウマチにおける腎機能障害に関連する患者因子の検討

服部 陽介¹ 来田 大平^{1, 2} 寺部 健哉¹ 森 尚太郎¹ 佐藤智太郎¹ 金子 敦史¹

Key words : rheumatoid arthritis, renal dysfunction, patient characteristics, eGFR

Abstract

Objective: This study aimed to assess renal dysfunction in patients with rheumatoid arthritis (RA). Methods: Our subject population comprised 1316 RA patients. We assessed factors of patient characteristics that could be potentially associated with the estimated glomerular filtration rate (eGFR), as follows: age, gender, disease duration, Stage, Class, rheumatoid factor (RF), body mass index (BMI), biologics use, methotrexate (MTX) use, MTX dose, conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (csDMARDs) use, prednisolone (PSL) use, PSL dose, Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI), EuroQol 5-dimensional descriptive system (EQ-5D), tender joint count assessed on 28 joints (TJC28), swollen joint count assessed on 28 joints (SJC28), C-reactive protein (CRP), patient global assessment, and disease activity score assessed on 28 joints based on CRP (DAS28-CRP). Stepwise multiple regression analysis was performed using eGFR as the dependent variable and other factors of patient characteristics as independent variables. $P < 0.01$ was considered statistically significant. Results: The adjusted coefficient of determination was 0.26. Standardized partial regression coefficients were as follows, age: -0.48, BMI: -0.12, MTX dose: 0.09, and PSL use: -0.08. Conclusions: Our findings suggest that factors of patient characteristics associated with renal dysfunction in patients with RA were age, BMI, MTX dose, and PSL use.

目 的

関節リウマチ (RA) は従来型抗リウマチ薬 (csDMARDs) や非ステロイド性抗炎症薬の長期使用による薬剤性腎障害やアミロイドーシスに伴う腎機能障害が問題である。さらに、近年のRA治療の進歩による予後の改善とともに高齢RAの有病率が増加し、高血圧や糖尿病などの生活習慣病の合併による腎機能障害が問題となってきた。腎機能障害はRA治療を制限するだけでなく生命予後にも影響し得るため、主治医は腎機能障害を早期発見し適切に対応することが重要である。しかしながら腎機能障害を伴うRA患者の治療に関する報告は少ない。本研究は、RA患者における腎機能障害に関連する患者因子を検討した。

対象と方法

当科に通院中のRA患者1316人を対象として横断的に調査した。estimated glomerular filtration rate (eGFR) < 60 群と $60 \leq$ eGFR群の2群間で患者背景を比較した。2群間の比較はchi-squared testまたはMann-Whitney U testを用いた。年齢、女性、罹病期間、Stage、Class、rheumatoid factor (RF)、body mass index (BMI)、生物学的製剤使用、methotrexate (MTX) 使用、MTX投与量、conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (csDMARDs) (MTX以外) 使用、prednisolone (PSL) 使用、PSL投与量、Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI)、EuroQol 5-dimensional descriptive system (EQ-5D) スコア、tender joint

count assessed on 28 joints (TJC28)、swollen joint count assessed on 28 joints (SJC28)、C-reactive protein (CRP)、患者による全般評価、disease activity score assessed on 28 joints based on CRP (DAS28-CRP) をeGFRに臨床的に関連しうる因子として選択し、各因子間のピアソンの積率相関係数を算出し、eGFRを従属変数、eGFRに臨床的に関連しうる因子を独立変数とする重回帰分析 (ステップワイズ法) を施行した。統計解析はSPSS Statistics 22を使用して $p < 0.01$ を統計学的有意差とした。

結 果

表1は対象患者の患者背景と臨床的特徴を要約した。eGFR < 60 群が $60 \leq$ eGFR群より有意に高値である因子は年齢、罹病期間、Stage、Class、BMI、csDMARDs (MTX以外) 使用、PSL使用、PSL投与量、HAQ-DI、TJC28、患者による全般評価、DAS28-CRPで、低値である因子はMTX使用、MTX投与量、EQ-5Dであった。RFと生物学的製剤使用、SJC28、CRPは、2群間で有意差を認めなかった。表2は各指標間のピアソンの積率相関係数を示した。年齢とeGFRは負の相関 ($r: -0.48$) を認めた。独立変数間の相関係数に $|r| > 0.9$ である変数を認めなかった。また、variance inflation factor ≥ 10 である変数も存在しないため、すべての独立変数を解析対象としても多重共線性の問題はないと考えた。表3は重回帰分析の結果を示した。調整済み決定係数は0.26、それぞれの独立変数から従属変数への標準偏回帰係

数βは、年齢：-0.48、BMI：-0.12、MTX投与量：0.09、PSL使用：-0.08で、いずれも1%水準で有意な係数であった。

表1 患者背景および臨床の特徴

	全患者 (N=1316)	eGFR<60 (N=358)	60≤eGFR (N=958)	p value
年齢(歳)	63.4 ± 12.7	71.6 ± 8.7	61.4 ± 12.9	<0.01
女性(%)	82.2	81.0	82.7	0.53
罹病期間(年)	14.0 ± 11.4	16.7 ± 12.3	13.1 ± 10.9	<0.01
Stage (I/II/III/IV)(%)	17.7/20.0/26.6/35.7	10.8/19.3/27.2/42.8	20.3/20.2/26.4/33.1	<0.01
Class (1/2/3/4)(%)	17.6/46.4/33.8/2.2	11.0/41.7/43.4/3.9	20.1/48.2/30.1/1.6	<0.01
RF (IU/ml)	135.0 ± 261.3	147.8 ± 255.3	130.1 ± 263.5	0.09
RF陽性(%)	78.4	81.5	77.2	0.10
BMI (kg/m ²)	21.6 ± 3.4	22.1 ± 3.4	21.4 ± 3.3	<0.01
eGFR (ml/min/1.73m ²)	71.1 ± 19.8	47.8 ± 10.1	79.8 ± 14.9	<0.01
生物学的製剤使用(%)	43.5	44.7	43.1	0.61
MTX使用(%)	57.4	45.0	62.0	<0.01
MTX投与量 (mg/week)	4.3 ± 4.2 *	2.9 ± 3.6 *	7.8 ± 2.6 *	<0.01
	(7.5 ± 2.6) *	(6.4 ± 2.3) *	(4.9 ± 4.3) *	<0.01
csDMARDs (MTX以外) 使用(%)	23.0	30.4	20.3	<0.01
サラゾスルファピリジン(%)	8.1	11.7	6.7	<0.01
ブシラミン(%)	5.8	5.3	5.8	0.81
タクロリムス(%)	10.1	14.2	8.4	<0.01
PSL使用(%)	32.4	42.2	28.8	<0.01
PSL投与量 (mg/day)	1.2 ± 2.3 *	1.5 ± 2.3 *	1.1 ± 2.4 *	<0.01
	(3.8 ± 2.7) *	(3.6 ± 2.3) *	(3.9 ± 2.9) *	0.43
HAQ-DI	0.81 ± 0.85	1.09 ± 0.95	0.71 ± 0.79	<0.01
EQ-5D	0.73 ± 0.20	0.68 ± 0.20	0.75 ± 0.19	<0.01
TJC28	4.6 ± 6.5	5.9 ± 8.1	4.1 ± 5.7	<0.01
SJC28	1.6 ± 3.2	1.6 ± 3.2	1.7 ± 3.2	0.47
患者による全般評価(mm)	27.1 ± 23.0	32.3 ± 24.5	25.6 ± 22.8	<0.01
CRP (mg/dL)	0.70 ± 1.56	0.73 ± 1.60	0.69 ± 1.54	0.27
DAS28-CRP	2.9 ± 1.1	3.1 ± 1.2	2.8 ± 1.1	<0.01

*: MTX投与量とPSL投与量は非投与例をそれぞれ0mg/weekと0mg/dayとして算出。

[‡]: MTX投与量とPSL投与量は投与例のみで算出。

Values are presented as mean ± standard deviation unless stated otherwise. P values were calculated using the chi-square test for categorical variables and Mann-Whitney U test for continuous variables. Stage: Steinbrocker radiographic stage, Class: Steinbrocker functional class, RF: rheumatoid factor, BMI: body mass index, eGFR: estimated glomerular filtration rate, MTX: methotrexate, csDMARDs: Conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs, PSL: prednisolone, HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index, EQ-5D: EuroQol 5-dimensional descriptive system, TJC28: tender joint count assessed on 28 joints, SJC28: swollen joint count assessed on 28 joints, CRP: C-reactive protein, DAS28-CRP: disease activity score assessed on 28 joints based on CRP.

表2 各因子間のピアソンの積率相関係数

	eGFR	年齢	女性	罹病期間	Stage	Class	RF	BMI	Bs	MTX	MTX	csDMARDs	PSL	PSL	HAQ-DI	EQ-5D	TJC28	SJC28	VAS	CRP	DAS
eGFR	1.00																				
年齢	-0.48 *	1.00																			
女性	0.03	-0.01	1.00																		
罹病期間	-0.10 *	0.28 *	0.14 *	1.00																	
Stage	-0.07	0.27 *	0.19 *	0.29 *	1.00																
Class	-0.10 *	0.28 *	0.16 *	0.84 *	0.02 *	1.00															
RF	0.01	0.08 *	-0.08	0.08 *	0.12 *	0.18 *	1.00														
BMI	-0.12 *	0.01	-0.14 *	-0.11 *	-0.10 *	0.05	0.00	1.00													
Bs	-0.05	-0.12 *	0.06	0.07	0.19 *	0.18 *	0.18 *	0.09 *	1.00												
MTX使用	0.11 *	-0.11 *	0.02	-0.07 *	-0.02	-0.12 *	-0.09 *	0.00	-0.01 *	1.00											
MTX投与量	0.18 *	-0.02 *	-0.01	-0.15 *	-0.09 *	-0.17 *	-0.19 *	0.00	-0.01 *	0.08 *	1.00										
csDMARDs使用	-0.12 *	0.16 *	-0.08	0.00	-0.05	-0.02	-0.05	-0.04	-0.21 *	-0.38 *	-0.22 *	1.00									
PSL使用	-0.11 *	0.14 *	0.02	0.16 *	0.18 *	0.22 *	0.13 *	-0.10 *	-0.02	-0.12 *	-0.16 *	0.02	1.00								
PSL投与量	-0.02	0.05	-0.01	0.02	0.09 *	0.10 *	0.19 *	-0.06 *	-0.06 *	-0.14 *	-0.12 *	0.02	0.16 *	1.00							
HAQ-DI	-0.08 *	0.22 *	0.16 *	0.61 *	0.06 *	0.02 *	0.17 *	-0.10 *	0.13 *	-0.12 *	-0.17 *	0.00	0.20 *	0.24 *	1.00						
EQ-5D	0.11 *	-0.20 *	-0.08 *	-0.28 *	-0.24 *	-0.48 *	-0.11 *	0.11 *	-0.07	0.12 *	0.13 *	-0.02	-0.21 *	-0.28 *	-0.25 *	1.00					
TJC28	-0.04	0.14 *	-0.02	0.16 *	0.18 *	0.27 *	0.16 *	-0.02	0.11 *	-0.07	-0.06	-0.04	0.16 *	0.16 *	-0.42 *	0.10	1.00				
SJC28	0.07 *	0.01	0.00	0.00	0.05	0.15 *	0.06	-0.04	-0.02	0.00	0.16 *	-0.02	0.05 *	0.11 *	0.15 *	-0.18 *	0.29 *	1.00			
VAS	-0.08 *	0.22 *	0.16	0.22 *	0.15 *	0.26 *	0.11 *	-0.08 *	0.00	-0.12 *	-0.14 *	0.01	0.26 *	0.25 *	0.24 *	-0.21 *	0.44 *	0.28 *	1.00		
CRP	0.00	0.07	-0.04	0.05	0.09 *	0.17 *	0.13 *	0.00	-0.02	-0.02	0.00	0.01	0.10 *	0.10 *	0.02 *	-0.22 *	0.14 *	0.19 *	0.17 *	1.00	
DAS	-0.02	0.19 *	-0.01	0.12 *	0.22 *	0.15 *	0.21 *	-0.06	0.02	-0.08 *	-0.04	0.00	0.28 *	0.27 *	0.28 *	-0.27 *	0.24 *	0.21 *	0.24 *	0.28 *	1.00

* p<0.01, eGFR: estimated glomerular filtration rate, RF: Rheumatoid factor, BMI: body mass index, Bs: 生物学的製剤, MTX: methotrexate, csDMARDs: Conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs(MTX以外), PSL: prednisolone, HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index, EQ-5D: EuroQol 5-dimensional descriptive system, TJC28: tender joint count assessed on 28 joints, SJC28: swollen joint count assessed on 28 joints, VAS: 患者による全般評価, CRP: C-reactive protein, DAS: disease activity score assessed on 28 joints based on CRP.

表3 重回帰分析によるeGFRに関連する因子

	Standardized β coefficient	p value	95% CI	
年齢	-0.48	<0.01	-0.85	-0.67
BMI	-0.12	<0.01	-1.03	-0.41
MTX投与量	0.09	<0.01	0.18	0.70
PSL使用	-0.08	<0.01	-5.72	-1.07

R² =0.26, ANOVA p<0.01. Sample size analysis revealed that 435 subjects would be needed for a multiple linear regression including 20 predictors, a desired power of 0.80, an alpha-level of 0.05, and an estimated effect size (ES, Cohen’s f²) of 0.05.

CI: Confidence interval. BMI: body mass index, MTX: methotrexate, PSL: prednisolone.

考 察

腎機能が低下した慢性腎障害(chronic kidney disease ;CKD)患者では、腎排泄の薬剤はその血中濃度が上昇し薬効の増強や副作用の頻度が増加するため、原則として腎排泄薬剤を避け、腎排泄の寄与の少ない薬剤や非腎排泄性の薬剤を選択すべきである。また、腎機能に応じ薬剤の1回投与量の減量や投与間隔を延長する必要がある。腎機能障害を伴うRA患者を治療する場合、csDMARDsと生物学的製剤に関する有効性と安全性について明確なエビデンスに準拠した治療は現在確立していないため、リスクとベネフィットを考慮し治療法を選択する必要がある1)。RAのCKD合併時にMTXは閉塞性腎不全と尿管細管壊死、D-ペニシラミンは糸球体障害に注意して使用すべき薬剤とされる2)。特に、eGFR<30未満の高度腎機能低下を伴うRA患者にMTXは使用禁忌とされるが3)、腎組織への副作用より血中濃度上昇による重篤な副作用である骨髄抑制が問題となる4)。本研究では、MTX投与量が少ないこととPSL使用がRA患者の腎機能障害に関連する因子であった。また、eGFR<60群の腎機能障害を伴うRA患者でMTXの使用割合が低く投与量も少なかった。一方で、他のcsDMARDsとしてサラゾスルファピリジンとタクロリムスの使用割合が高く、PSL使用割合も高かったが、これらの薬剤だけでは寛解を目指すRA治療として不十分である。さらにeGFR<30群の高度腎機能低下を伴うRA患者25人で検討した結果、csDMARDs (MTX以外) 使用割合は24.0%に低下し、PSL使用割合は64.0%に上昇したため、さらにRA治療が制限されたと考えられるが、生物学的製剤の使用割合は48.0%で同等のレベルであった。生物学的製剤は腎排泄ではなく添付文書上も腎機能障害患者でも投与可能で、減量の必要がなく使いやすいが、高度腎機能低下を伴うRA患者は免疫力が低下しており感染症の合併に注意が必要である。また、投与法や投与量は腎機能正常の患者と同じでよいのか、製剤間の違いはないか、CKD進行予防に有益な治療であるかについて今後検討する必要がある。

腎機能は加齢による腎血管構造の変化とともに低下し、特にわが国では65 歳以上の男性の約30%、女性の約40% がCKD 患者となる。また、BMI≥25kg/m2の場合に肥満と定義されるが、肥満は蛋白尿の発症および末期腎不全への進

行に関連することが明らかとなっている。さらに、喫煙、高血圧、糖尿病で補正しても、末期腎不全に対する有意な危険因子である⁵⁾。本研究でも、高齢とBMIが高いことがRA患者の腎機能障害に関連する因子であった。高齢で肥満のRA患者において、腎機能をモニタリングして潜在的または進行する腎機能障害を見逃さないことは、RAの機能的予後の改善ばかりでなく生命予後の改善に不可欠であると考えられる。

本研究は単施設の症例であり治療薬の選択は明確に定義されず主治医の裁量であるため、潜在的な患者背景のバイアスが解析結果に影響する可能性がある。

結 論

RA患者における腎機能障害に関連する主な患者因子は、高齢とBMIが高いこと、MTX投与量が少ないこと、PSL使用である。

参考文献

- 1) 日本リウマチ学会編. 関節リウマチ診療ガイドライン 2014. メディカルレビュー社, 2014
- 2) 日本腎臓学会編. CKD診療ガイド2012. 東京医学社, 2012
- 3) 日本リウマチ学会MTX診療ガイドライン策定小委員会編. 関節リウマチ治療におけるメトトレキサート (MTX) 診療ガイドライン. 羊土社, 2016
- 4) Bressolle F, Bologna C, Kinowski JM, et al.: Effects of moderate renal insufficiency on pharmacokinetics of methotrexate in rheumatoid arthritis patients. Ann Rheum Dis 57: 110-113, 1998
- 5) 日本腎臓学会編. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009. 東京医学社, 2009

第71回 東海膠原病研究会

日 時：平成30年7月14日（土）

場 所：ホテルサンルートプラザ名古屋

世話人：平野 裕司

1. 抗インターロイキン6受容体抗体投与後に重篤な肝障害増悪を伴って急性増悪した関節リウマチに伴うマクロファージ活性化症候群の1例

名古屋市立大学病院 リウマチ・膠原病内科
○山邊徹、大村晋一郎、上原幸治、為近真也、
岩垣津志穂、前田伸治、難波大夫

症例は42歳女性。5ヶ月前に多関節痛を発症し、3ヶ月前に多関節炎、抗CCP抗体陽性より関節リウマチ（RA）の診断を受け、1ヶ月前からメトトレキサート（MTX）を内服していた。2週前から40℃の高熱が持続し当科紹介入院。咽頭痛、肝障害、脾腫、高フェリチン血症からRAに併発したマクロファージ活性化症候群（MAS）と診断。パルス療法を含む高用量ステロイド療法、カルシニューリン阻害薬（CNI）を開始し、薬剤熱を考慮しMTXは中止した。その後も発熱、フェリチンやCRP高値が持続したため、CNIを中止、抗インターロイキン6受容体抗体（anti-IL6R）を投与した。症状は改善するも1週以内に検査所見の悪化あり、2度目のステロイドパルス療法を行うも不応で肝機能の急激な悪化を伴ったため、ポリエチレングリコール化抗腫瘍壊死因子（TNF）抗体Fabフラグメントに切り替えTACを再開したところ速やかに病態の改善を認めた。

本例は抗CCP抗体陽性だが、咽頭痛やリウマトイド疹を認め、成人スチル病と同様の臨床像を呈した。全身型若年性特発性関節炎にanti-IL6Rは有効であるが、ステロイド薬の減量後にMAS病態が出現しうることが知られている。現在anti-IL6Rは成人スチル病の治療薬として適応拡大の審査中であるが、自験成人スチル病の複数例においてanti-IL6R投与後、本例と同様に自覚症状が乏しい状態で重症肝障害を来し、TNF阻害薬への変更やCNIの併用が著効したことから、サイトカイン阻害薬の標的選択やサイトカイン産生阻害薬の併用の重要性が示唆された。

2. 骨粗鬆症治療中に多発脊椎圧迫骨折を合併した1例

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
○上見亮太、来田大平、金子 敦史

【症例】

75歳女性。左変形性股関節症に対して左人工股関節置換

術を施行。2011年2月に骨粗鬆症に対してテリパラチドを開始、2013年2月からラロキシフェン塩酸塩錠、2014年2月からデノスマブで治療し、半年毎に継続中、2016年4月に腰痛が出現しX線検査で第3腰椎の椎体圧壊を認め、単発脊椎圧迫骨折と診断した。その後、腰痛は改善するも2017年3月頃から再び腰痛が出現。X線検査では明らかな新規の椎体圧壊像を認めず、保存治療としたが、腰椎は徐々に増悪したため2017年6月にMRI検査を施行したところ、第12胸椎、第1腰椎、第2腰椎の椎体圧壊、T1 low、T2 highの信号変化を認め、新規圧迫骨折と診断した。デノスマブに関連する多発脊椎圧迫骨折と考えられたので、報告する。

3. びまん性肺胞出血で発症し血栓性微小血管症を認めた抗RNA-ポリメラーゼⅢ抗体強陽性全身性強皮症の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、浅井奈央、野畑宏信、
吉野雅文、鬼無洋、勝野敬之、伊藤恭彦

【背景】

抗RNAポリメラーゼⅢ抗体とDAHの関係述べた文献やDAHがTMAに先行または同時発症したSScの報告はない。

【症例】

63歳、女性。咯血と呼吸苦で救急搬送。胸部CTで両肺びまん性網状スリガラス影あり、気管支鏡でDAHと診断。皮膚硬化（mRTSS:17）あり基礎疾患にSScを認めた。CTで慢性経過を示唆するILDなし。RNAPⅢ1340（Index）と高力価。腎機能異常なく、正常血圧。DAHに対しm-PSLパルス施行、後療法PSL 60 mgで治療。入院day3、血小板数12万/ μ lへ低下、ハプトグロビン10 mg/dl未満、LDH上昇。腎障害ないがTMAと診断。酸素化増悪あり単純血漿交換療法（PE）をday4より開始。Day5より人工呼吸器管理。PE3回施行してDAH軽快、Day7人工呼吸器離脱した。入院時ADAMTS13活性18.5%（インヒビター陰性）。PSL漸減しDay32退院。Day199 ADAMTS13活性148%、RNAPⅢ145（Index）でTMA再燃ない。CTでもDAH再燃なく慢性ILD所見ない。

【考察】

PE併用によりPSL以外に免疫抑制薬を使用せず救命できたDAH併発SScを経験した。RNAPⅢの病原性は不明であるが、PEにより除去したことでDAH、TMAが改善できた可能性がある。

4. 間質性肺炎を合併した抗Mi-2抗体陽性皮膚筋炎

岐阜大学医学部附属病院 総合内科

○浅野元尋、加藤あや香、森充広、谷英輝、
飯沼侑香、北田善彦、田口皓一郎、池田貴英、
梶田和男、森田浩之

症例は66歳 女性。

【現病歴】

高血圧症、左下肢動脈閉塞症治療後で近医を通院中。X-1年3月頃から血液検査でCK値の軽度上昇を認めていたが筋力低下や筋痛の自覚症状なし。同年9月頃から労作時呼吸苦、両側手指にレイノー現象が出現。胸部CTで両側下肺野に間質影を認め、精査目的に当科外来を紹介受診され入院。

【入院時所見】

意識清明、血圧123/78mmHg、脈拍82 bpm、体温 36.5℃、SpO2 98%(RA)、眼瞼ヘリオトロープ疹なし、V徴候なし、ショールサイン陽性。胸部両側下肺野の呼吸音減弱、心雑音なし、関節痛なし、筋把握痛なし、徒手筋力試験正常、レイノー現象あり。ゴットロン丘疹あり。血液検査で筋原性酵素、KL-6上昇、抗Mi-2抗体陽性、胸部CTで両側下肺野に間質影を認めた。

【入院後経過】

無症候性皮膚筋炎に伴う間質性肺炎と診断。Prednisolone 50mg(1mg/kg)から内服開始して症状やデータ改善して退院。

【考察】

抗Mi-2抗体陽性筋炎は典型的な皮膚症状や筋症状を呈し、間質性肺炎合併は少ないと報告されている。無症候性皮膚筋炎に進展した抗Mi-2抗体陽性皮膚筋炎を経験したので報告する。

5. シクロスポリンが奏功したTAFRO症候群の1例

岐阜市民病院 総合診療・リウマチ膠原病センター

○石塚達夫、竹田具史、乾沙織、藤岡圭、森一郎

【症例】43歳 女性

【主訴】胸水貯留、高CRP血症

【現病歴】

X年1月より発熱、咳嗽、2月中旬より腹痛自覚し近医受診しWBC 10500/ μ l、CRP 18.1 mg/dl、感染症疑われフロモキシセフ2g/日の点滴加療が開始された。2月28日WBC 17700/ μ l、CRP 21.8 mg/dlと改善なく胸部XPにて両側胸水貯留認め当院呼吸器内科紹介され精査加療目的に入院となった。

【経過】

敗血症によるDICを疑いメロペネム1g/日、リコモジュリン投与開始したが改善なく、腎機能悪化し、透析療法となる。

血小板減少、発熱、肝脾腫、進行性の腎障害、胸腹水貯留などからTAFRO症候群と診断し、3月7日に水溶性プレドニゾロン60mg/日の点滴療法を開始した。腎機能は改善し、透析離脱したが、血小板数の改善が乏しく4月6日よりシクロスポリン100mg/日内服加療を開始したところ血小板数は徐々に改善し4月28日に退院となった。

6. 種々の骨粗鬆症に対するゾレドロン酸治療成績比較 -6か月治療成績-

豊橋市民病院 リウマチ科

○平野裕司、紀平大介

本研究では種々の骨粗鬆症(OP)に対するゾレドロン酸(ZOL)の短期有効性を調査。対象はOPに対してZOL治療を行なった女性患者22例。ZOL開始時背景：平均年齢69歳。骨折歴有10例(45.5%)。OP分類では閉経後骨粗鬆症(PMOP)8例、関節リウマチの骨粗鬆症(RAOP)12例、ステロイド性OP2例。全例での検討：LSBMD(g/cm²)は0.86→0.89と有意に増加(p<0.01、平均増加率3.4%)がTHBMD(g/cm²)は0.63→0.65で有意差なし(p=0.051、1.2%)。PMOP群：LSBMDは0.80→0.82(p=0.04、2.9%)、THBMDは0.66→0.67(p=0.21、1.1%)。RAOP群：LSBMDは0.87→0.90(p<0.01、3.6%)、THBMDは0.63→0.64(p=0.03、1.6%)。急性期反応は5例(22.7%)で発生。

7. 当院におけるMethotrexate - associated Lymphoproliferative Disorders (MTX-LPD) の 発生頻度及び臨床像の検討

1) 独立行政法人地域医療推進機構 中京病院 皮膚科

2) 同 リウマチ膠原病センター

3) 医療法人梶の葉会 稲坂医院

○稲坂優¹⁾³⁾、久田智子¹⁾、河村実穂¹⁾、鶴見由季¹⁾、
田中義人¹⁾、伊藤有美¹⁾、安間英毅²⁾、小寺雅也¹⁾²⁾

当院の膠原病リウマチセンターにおいて2011年1月から2017年6月の間に、MTXを100例(RA83例、乾癬性関節炎12例、成人スティル病4例、膿疱性乾癬1例)に使用し、RA患者4例でMTX-LPDの合併を認めた。また、他院整形外科でRAに対してMTX使用者1例にMTX-LPDが発生し、当センターへ紹介となった。MTX-LPD合併5例は、年齢中央値76歳(68-85)、男女比2:3、RA罹病期間中央値20年(6-30)、MTX使用期間中央値10年(3.5-12)、発症時MTX投与量中央値6mg(5-10)。MTX-LPDの病型はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫3例、濾胞性リンパ腫1例、ホジキンリンパ腫1例であった。MTX-LPDの経過は、自然軽快が3例、化学療法を要したのは2例であり、そのうち1例は死亡した。

特別講演

『関節リウマチの骨粗鬆症；IORRAコホートより』

医療法人社団平世会 若林医院 院長

東京女子医科大学 膠原病リウマチ痛風センター

非常勤講師

古谷 武文 先生

IORRAコホートをを用いた関節リウマチ（RA）患者の骨粗鬆症研究の結果を中心に報告する。

【骨折の頻度，部位】骨折頻度は、治療の進歩にも関わらず骨折頻度は減少しておらず、特に女性は、高齢化とともに非椎体骨折の頻度が急上昇していた。全骨折の7割は非椎体骨折であった。

【骨折危険因子】骨折部位別に検討したところ、高齢、ステロイド内服量、身体機能障害、人工膝関節置換術歴などが有意な骨折危険因子であった。

【ビタミンD欠乏】全患者の7割以上がビタミンD欠乏であった。非欠乏であっても、2年後には約3割がビタミンD欠乏になっていた。

【歯科治療，顎骨壊死，歯周病】半年間に約4割の患者が歯科で何らかの治療をされ、7%は抜歯を受けていた。65才以上の女性の0.3%に顎骨壊死症例が認められた。歯周病は、高齢化と共に増加し、60歳以上では、3割に歯周病の既往があり、2割は過去6か月間に歯科で歯周病と診断されていた。