

目 次

全身性強皮症の心外膜炎にステロイドが著効した1例.....	安 島 千 咲・他.....	1
高齢関節リウマチの患者における腎機能障害の横断的研究.....	黒 田 毅・他.....	5
血球貪食症候群を併発した成人発症Still病の一例.....	西 島 瑞 紀・他.....	8
治療抵抗性の二次性血栓性血小板減少性紫斑病にリツキシマブ投与が 有効であった1例.....	齋 藤 愛・他.....	11
ゴリムマブ自己注射の実態調査.....	黒 澤 陽 一・他.....	14
関節リウマチ患者に対する“フレイル入院”の導入.....	岡 林 諒・他.....	18
関節リウマチに対するトシリズマブ皮下注射投与間隔短縮の治療成績.....	服 部 陽 介・他.....	23
メトトレキサート投薬中に妊娠に至った関節リウマチの 2 例.....	桑 原 悠 太 郎・他.....	26
関節リウマチにおける血清25（OH）ビタミンD濃度について.....	杉 本 遼 介・他.....	29
東海膠原病研究会・抄録（第72回）		31

全身性強皮症の心外膜炎にステロイドが著効した1例

安島 千咲 小林 義照 小林 恵 花井 俊一朗 中込 大樹

Key words : Interstitial pneumonia, Intravenous cyclophosphamide, Systemic sclerosis, Pericarditis, Glucocorticoid

Abstract

Systemic sclerosis presents disorders in various organs other than skin. Disorders such as reflux esophagitis, pseudoileus, pulmonary hypertension, and interstitial pneumonia are commonly seen, however, few cases of pericarditis have been reported. We report a patient with systemic sclerosis, treated successfully with glucocorticoid for the massive pericardial effusion due to pericarditis.

はじめに

全身性強皮症は皮膚硬化以外に様々な臓器障害を呈する。逆流性食道炎や偽性イレウス、肺高血圧症、間質性肺炎などの頻度が高いが、心外膜炎を合併する報告も散見される。今回、強皮症の心外膜炎による大量の心嚢液貯留に対し、副腎皮質ステロイドが著効した1例を経験したので報告する。

症 例

症例：41歳 女性

主訴：呼吸困難、発熱、両下腿浮腫

現病歴：X・10年に手指の皮膚硬化、抗Scl-70 抗体陽性にて全身性強皮症と診断された。重度の皮膚硬化と手指の皮膚潰瘍に対して、プレドニゾロン5mg/日、ボセンタン125mg/日、ベラプロストNa 120 μ g/日、トコフェロールニコチン酸エステル300mg/日が開始された。(図1)



(図1) 手指皮膚硬化・潰瘍

X年1月より乾性咳嗽が出現し、気管支炎の診断で経口抗菌薬が処方された。しかし、徐々に呼吸困難が悪化し、胸痛、両下腿浮腫、起坐呼吸位を伴うようになった。胸部X線像で両肺野の網状陰影の増強と著明な心拡大を認めX年2月中旬に当科へ紹介され、入院となった。

既往歴：特記事項なし。

生活・社会歴：喫煙歴なし、飲酒習慣なし。

家族歴：特記事項なし。

内服薬：プレドニゾロン5mg/日、ボセンタン125 mg/日、ベラプロストNa 120 μ g/日、トコフェロールニコチン酸エステル 300mg/日、ポラプレジック150mg/日、スズピクロン2mg/日。

入院時現症：身長 167.9 cm、体重 55.4 kg、体温 38.1 $^{\circ}$ C、血圧 90/70 mmHg、脈拍 100 /分・整、SpO₂ 76 % (室内気)、意識清明。

頭頸部：眼瞼結膜に蒼白あり・眼球結膜に黄染なし、右頸静脈の怒張あり。

胸部：両肺で水泡音を聴取、心音整、胸骨左縁第3肋間で全収縮期雑音を聴取。

腹部：平坦、軟、腸蠕動音は減弱、肝・脾・腎は触知しなかった。

皮膚：手指に高度の皮膚硬化あり、両前腕、顔面、体幹には中等度の皮膚硬化あり。

Modified Rodnan's total skin thickness score (mRSS) : 28

Proximal interphalangeal (PIP) 関節伸側に皮膚潰瘍あり。両下腿に著明な圧痕性浮腫あり。

血液ガス分析 (室内気) : pH 7.494、pCO₂ 30.9 mmHg、pO₂ 48.8 mmHg、HCO₃ 25 mmol/L、Anion gap 10.1 mEq/L、乳酸1.8 mg/dL、尿蛋白 (-)、潜血 (-)

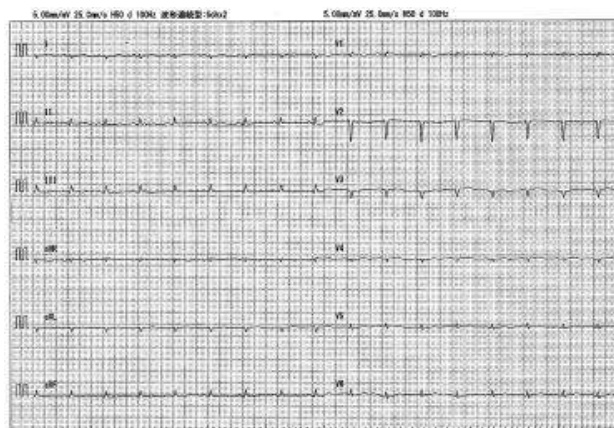
血液検査所見：[血算]白血球数 9780 / μ L、ヘモグロビン 8.2 g/dL、MCV 72.7 fL、血小板数 453 $\times 10^3$ / μ L、

[生化]TP 6.8 g/dL、Alb 2.5 g/dL、ALP 188 U/L、 γ -GT 15 U/L、LDH 180 U/L、AST 18 U/L、ALT 7 U/L、BUN 9.2 mg/dL、Cr 0.54 mg/dL、CRP 11.7 mg/dL、CH50 60.0 U/mL、C3 98 mg/dL、C4 16 mg/dL、IgG 2030 mg/dL、IgA 266 mg/dL、IgM 219 mg/dL、KL-6 1166 U/mL、NTproBNP 336 pg/mL

[免疫血清]ANA価 160 倍、ANA型 D.SP、抗DNA抗体 <2.0 IU/mL、抗RNP抗体 陰性、抗Sm抗体 陰性、抗SS-A抗体 陰性、抗Scl-70抗体 64 倍、抗セントロメア抗体 156 U/mL、p-ANCA (-)、c-ANCA (-)

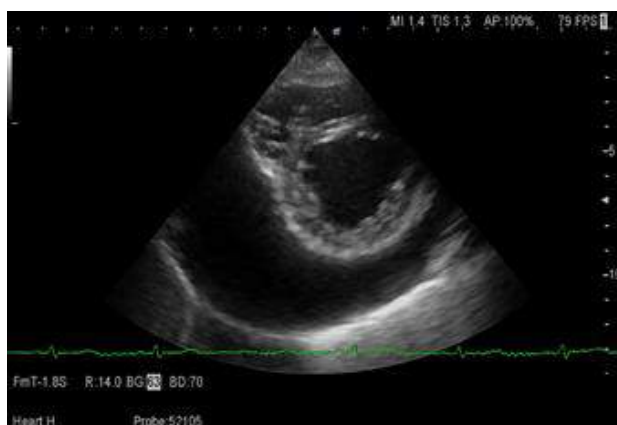
喀痰培養：細菌培養 陰性、抗酸菌培養 陰性。

心電図：洞調律、心拍数 110回/分、右軸偏位、V2-V3誘導でQS型、全体に低電位、明らかなST-T変化なし（図2）。



（図2）心電図 入院時

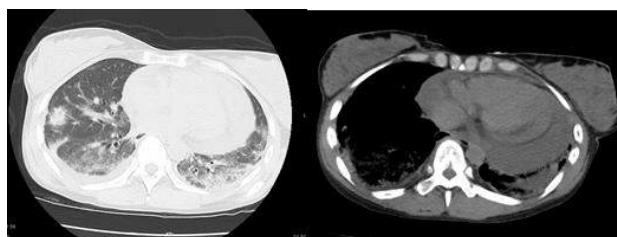
心臓超音波：心嚢液が全周性に貯留、心臓は振り子様運動を認める。EF 62.8%、壁運動異常なし、TR(Ⅱ～Ⅲ・TR-PG 30-40mmHg、MR(Ⅰ)、AR(-)、PR(Ⅰ)、下大静脈は拡張し呼吸性変動は乏しい（図3）。



（図3）心臓超音波検査 入院時

胸部X線像：肋骨横隔膜角両側鈍、心胸郭比67.8%、両側全肺野に浸潤影を認める。右第1、2弓と左第2弓の拡大あり。

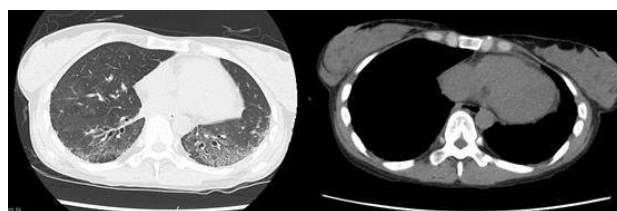
胸部Computed tomography (CT) 画像：心嚢液が全周性に貯留し心拡大あり、心膜の石灰化なし、両側軽～中等量の胸水貯留あり、両肺野に斑状浸潤影とすりガラス様陰影が散見、縦隔肺門リンパ節軽度腫大あり（図4）。



（図4）胸部CT画像 治療開始前

心嚢液：TP 5.6 g/dL、Alb 2.8 g/dL、LDH 144 U/L、ADA 6.6 U/L、細胞数 177/ μ L、単核球130/ μ L、細菌培養 陰性、抗酸菌培養 陰性。

経過：細菌性肺炎と右心不全の合併と診断し、ピペラシリン・タゾバクタム 4.5gx3/日、アジスロマイシン2gの単回投与とフロセミド20mg/日・静脈内投与を開始した。また心タンポナーデを呈していたため心嚢穿刺を行い淡黄色透明の心嚢液を470mL排出した。利尿薬により全身の皮下浮腫や胸水や肺間質の肥厚は速やかに軽減した一方で、微熱や両肺の浸潤影は残存、C-reactive protein (CRP) も13mg/dLと遷延し、酸素化も改善しなかった。各種培養は陰性であったことから、一連の病態が全身性強皮症に関連する心膜炎及び間質性肺炎の増悪と考えた。プレドニゾロン40mg/日とシクロホスファミド静脈投与（500mg/回/2週）を開始したところ、速やかに解熱し呼吸困難や咳嗽も改善、第4病日には室内気にてSpO₂ 99%を維持できるようになった。心嚢液は再貯留なく経過し、TR-PGも22.5mmHgまで低下し軽快退院となった（図5）。以後も状態は安定しており、外来でプレドニゾロンを漸減している。



（図5）胸部CT画像 治療開始後

考 察

膠原病の中でも心膜炎を高頻度に合併する疾患は全身性エリテマトーデスが知られており、20～50%に合併するといわれている。また関節リウマチにおいては、合併する心病変の中での割合は心膜炎が最も頻度が高い¹⁾。一方で、強皮症においては殆どの患者に心不全や不整脈を含めた心病変を合併するものの多くは潜在性で、臨床的な症状を呈する心病変は15～35%程度とされる²⁾。症状を呈した場合の予後は悪く、5年間における死亡率は70%に昇るとの報告もある³⁾。潜在性の心膜炎は稀ではないようで、超音波検査では 41% に心嚢液貯留を認め、剖検例では 33～62% に心膜炎の所見を認めたとの報告もある。心タンポナーデなどの症状を呈する症例は 5～20% 程度と少なく、重度の心膜炎は強皮症腎クリーゼのリスクとの報告もある⁴⁾。

心膜炎を疑う徴候として心嚢液貯留があるが、その鑑別として他に肺高血圧に伴う心嚢液貯留、感染による心膜炎、悪性腫瘍などが挙げられる。強皮症の心嚢液は線維性滲出性の炎症性心嚢液であり^{5,6)}、本症例においても性状から肺高血圧などによる漏出性心嚢水とは区別された。また先行するウイルス性心膜炎の否定はできないものの、胸水の性

状や抗菌薬が無効であり、ステロイド反応性が良好であったことより、結核を含む細菌性や悪性疾患の可能性は否定的と考えた。強皮症に伴う心膜炎の多くは軽症で予後は良好であるが、中等量以上の心嚢液貯留症例においては心タンポナーデのリスク回避の他に、鑑別診断のため積極的な心嚢穿刺を推奨する文献もある⁷⁾。

強皮症の心膜炎以外の心病変に対するステロイドおよび免疫抑制剤が有用であった症例は乏しい⁸⁾。心膜炎に対してもステロイドへの反応性は悪いと言われており、コルヒチンやNon-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)の有効性が検証されている^{9,10)}。15mg/日以上プレドニゾロンは腎クリーゼのリスクとなることから、コルヒチンやNSAIDが無効な場合のみにステロイドを検討することを推奨する論文も存在する¹¹⁾。一方で、ステロイドにより改善した強皮症の心膜炎例は少ないながら報告されている。中等量から多量の心嚢液貯留を認め、呼吸不全、発熱およびCRP 上昇などの炎症所見を伴い、間質性肺炎を合併していた例に対し、中～高容量のステロイド投与の有効性が示されている¹²⁾。本症例は抗菌薬不応より自己免疫の関与が疑われたが、既報における上記の臨床的特徴は一致しており、ステロイドにより速やかに改善した経過も同様であった。

強皮症に合併する心嚢液には自己抗体や免疫複合体及び補体価低下などの所見はみられないが、病理学的には心外膜に線維化だけでなく白血球破砕性血管炎の所見を認めたという報告があり、強皮症の心膜炎の病態には自己免疫的な機序が推測される^{6,13)}。またステロイドの他、アザチオプリン、シクロホスファミド、ガンマグロブリンの有効性についても示唆する報告があることより、ステロイド単独で治療が抵抗性の場合には免疫抑制剤の併用も考慮される¹³⁻¹⁶⁾。

結 語

ステロイドが著効した全身性强皮症における心膜炎と間質性肺炎の合併例を経験した。全身性强皮症においては、中等量以上の心嚢液貯留を認め、呼吸不全および発熱などの全身症状を認めた場合、原疾患に起因する心膜炎を考慮し、ステロイドを始めとした免疫抑制剤による加療を積極的に検討すべきである。

開示すべきCOI関係にある企業などはない。

参考文献

- 1)Gawrysiak W, Skrypnik K, Suliburska J. et al. Cardiac complications in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis. *Przegl Lek* 74(4):179-182, 2017
- 2)Kahan A, Coghlan G, McLaughlin V. Cardiac complications of systemic sclerosis. *Rheumatology*

- (Oxford) 48(Suppl 3):iii45-48, 2009
- 3) Medsger TA Jr, Masi AT. Survival with scleroderma. II. A life-table analysis of clinical and demographic factors in 358 male U.S. veteran patients. *J Chronic Dis* 26(10):647-646, 1973
- 4)McWhorter JE, LeRoy EC. Pericardial disease in scleroderma (systemic sclerosis). *Am J Med* 57(4):566-575, 1974
- 5) Satoh M, Tokuhira M, Hama N. Massive pericardial effusion in scleroderma: a review of five cases. *J Rheumatol* 34:564-567, 1995
- 6) Abu-Shakra M, Koh ET, Treger T, et al. Pericardial effusion and vasculitis in a patient with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 22:1386-1388, 1995
- 7) Maisch B, Ristić AD, Pankuweit S. et al. Percutaneous Therapy in Pericardial Diseases. *Cardiol Clin* 35(4):567-588, 2017
- 8) Quartier P, Bonnet D, Fournet JC. et al. Severe cardiac involvement in children with systemic sclerosis and myositis. *J Rheumatol* 29(8):1767-1773, 2002
- 9) Satoh M, Tokuhira M, Hama N. et al Massive pericardial effusion in scleroderma: a review of five cases. *J Rheumatol* 34:564-567, 1995
- 10) Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, et al. Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis: results of the Colchicine for acute Pericarditis (COPE) trial. *Circulation* 112(13):2012-2016, 2005
- 11) John L. Parks, Marian H. Taylor, Laura P. et al. Systemic Sclerosis and the Heart. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 40:87-102, 2014
- 12) 佐藤健夫, 大南伸也, 相馬孝光 他. ステロイド反応性の心外膜炎による心タンポナーデを呈したシェーグレン症候群合併強皮症の1例 アレルギー 55 (7) :827-831, 2006
- 13) Dafna D. Gladman, Duncan A. Gordon, Murray B. Urowitz, et al.: Pericardial fluid analysis in scleroderma (systemic sclerosis). *Am. J. Med* 60:1064-1068, 1976
- 14) Launay D, Hachulla E. Cardiac and pulmonary involvement in scleroderma. *Rev Prat* 52(17):1901-1907, 2002
- 15) Cacciato C, Riviere S, Cohen A. et al Efficacy of intravenous immunoglobulins in severe cardiac involvement? *Rev Med Interne* 39(7):594-596, 2018
- 16) Poormoghimi H, Rezaei N, Sheidaie Z. et al. Systemic sclerosis: comparison of efficacy of oral cyclophosphamide and azathioprine on skin score and

pulmonary involvement-a retrospective study.
Rheumatol Int 34(12):1691-1699, 2014

高齢関節リウマチの患者における腎機能障害の横断的研究

黒田 毅 須藤 真則 長谷川 絵理子 若松 彩子 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, Renal function, AA amyloidosis, csDMARDs

Abstract

Background: It is expected that the increase in average life expectancy in recent years would also be observed even in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Objectives: We compared data for patients with RA who visited our department in 1991 and 2018.

Methods: We evaluated 429 and 368 RA cases seen at our department in 1991 and 2018, respectively. The patient ages and sex ratios in the two groups were first compared, and then the clinical features of 260 patients with younger-onset RA (YORA; onset age <65 years) and 108 patients with elderly-onset RA (EORA; onset age ≥ 65 years) in the 2018 group were evaluated. All statistical analyses were performed with SPSS ver. 13 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL), and differences at $p < 0.05$ were considered to be statistically significant.

Results: The peak age at RA onset was 50s-60s in 1991 and 60s-70s in 2018. In 1991, the male-female ratios in the <65-yr and ≥ 65-yr age groups were 0.14 and 0.19, respectively, whereas the corresponding ratios in 2018 were 0.25 and 0.38, respectively. Statistical analysis demonstrated no significant inter-group differences in hemoglobin, WBC, blood urea nitrogen, uric acid, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate or serum creatinine, but the estimated glomerular filtration rate (eGFR) was significantly higher in the YORA group ($P = 0.00$). The frequencies of hematuria and proteinuria (> 1.0 g/Cr) showed no inter-group differences. Both of the frequency of RF and ACPA in YORA were higher than these in EORA ($P < 0.05$). Among other features after diagnosis, AA amyloidosis was observed in only 6 (2.3%) of the YORA patients. About half of all patients received steroid, and neither the frequency nor the dose differed significantly between the YORA and EORA groups. MTX were used in 64% of YORA patients and 33% of EORA patients, the difference being significant ($p < 0.001$). Additionally, biological agents were used in 38% of YORA patients and 22% of EORA patients, the difference being significant ($p < 0.01$).

Conclusion: The characteristics of EORA patients differ from those of YORA patients. In YORA, attention to amyloid is also required in view of the fact that treatment was insufficient in the past. Pharmacotherapy should be based on the characteristics of aging in elderly patients with RA. In elderly RA patients, renal dysfunction may progress even though serum creatinine is normal range. The diagnosis and treatment of RA in elderly patients is an issue of future concern.

はじめに

近年の平均寿命の延伸により関節リウマチ (RA) 症例でも高齢化が進行しており、高齢発症RAも増加している。また近年の治療法の進歩により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。高齢者において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等により、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。我々は1991年と2018年のRA症例について横断的検討を行い、両群の特徴を検討した後、2018年のRA症例について詳細な検討を行った。こ

れらの結果を提示し、高齢者の腎機能障害について考察する。

対象と方法

新潟大学医学部総合病院腎・膠原病内科で治療したRA全症例を対象とした。1991年のRA429症例および2018年に368例の臨床的特徴を横断的に検討した。まず両群の年齢、性比を検討した。性比は1991年と2018年の症例を65歳以上、65歳未満に分けて検討した。次に2018年に368例について症例を65歳以上の発症(EORA)が108例、65歳未満発症(YORA)260例に分類し更にYORAのうち65歳以上であった症例(YORA65)129例を抽出し併せて検討を行った。性別、年齢、罹病期間、発症時の血液生化学

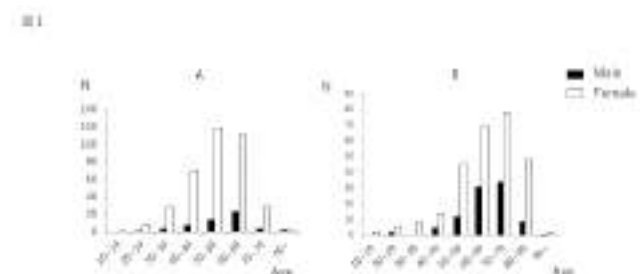
検査、RF、抗CCP抗体、その後の経過としてアミロイドーシスの有無、治療等について検討した。

アミロイドーシスは全例AAアミロイドーシスであり、胃・十二指腸粘膜生検で診断した。統計学的検討は、 χ^2 乗検定、Student t-test、Fisher's exact test、Mantel-Haenszel test、Breslow-Day testを用い $p < 0.05$ を有意とした。

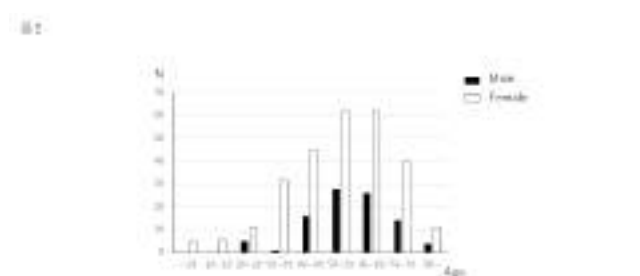
結 果

1991年のRA429症例および2018年に368例の性、年齢等を検討した。1991年の年齢分布は50歳代がピークであり60歳代、40歳代がそれに続いていた(図1・A)。一方、2018年においてピークは70歳代であり、80歳代、60歳代がそれに続いていた(図1・B)。年齢別の比率では70歳代が4倍、80歳以上では15倍に増加していた。2018年の発症年齢の検討では50歳代がピークであり、60歳代、70歳代がそれに続いていた(図2)。また、罹病期間30年以上が全体の8.2%であった(図3)。性比は65歳以上、65歳未満に分けてオッズ比を検討したが2018年では1991年に比べて有意に男性が多かった(表1)。このオッズ比に対して均質性の検討を行ったが有意差はなかった。以上より性比の変化は近年男性RA患者が増加しているが、この変化は特別のものが加わって生じているものではないと結論付けられた。

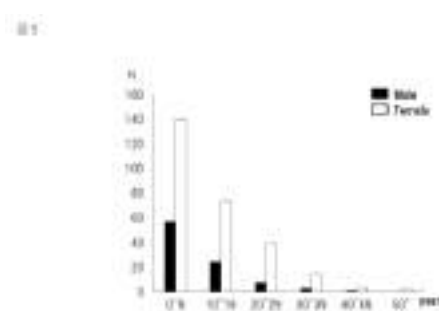
(図1) A : 1991年の関節リウマチ患者の年齢分布
B : 2018年の関節リウマチ患者の年齢分布



(図2) 2018年の関節リウマチ患者の発症年齢



(図3) 2018年の関節リウマチ患者の罹病期間



(表1) 1991年と2018年の関節リウマチ症例の男性比

	1991	2018	Odds ratio	95%CI	P-value
65y.o<	0.142	0.256	1.801	0.998 - 3.250	0.051
≤65y.o	0.190	0.378	1.982	1.090 - 3.604	0.025
age-adjusted (Mantel-Haenszel test)			1.897	1.246 - 2.889	0.003
Breslow-Day test for homogeneity of odds ratios					0.822

次に2018年に368例の臨床的特徴を検討した。(表2)に示すように年齢、発症年齢、罹病期間に差が認められたが、発症時の血算や血清クレアチニン(Cr)値には差が認められなかった。一方、血清Cr値、年齢をもとに計算される推算糸球体濾過値(eGFR)はYORAがEORAに比べて高かった。RFはYORAがEORAに比べて有意に高頻度に認められたが、力価に差は認められなかった。抗CCP抗体は限られた症例のみの検査ではあったが、YORAがEORAに比べて有意に高頻度に認められた。発症時には血尿、蛋白尿等の尿異常に差は認められなかった。AAアミロイドーシスはRA全体では1.6%に認められ、全例がYORA65であり、YORA65の4.7%を占めていた。治療ではステロイドの使用は、使用頻度、量とも差は認められなかったが、メトトレキサート(MTX)の使用頻度、使用量に関してはYORAがEORAに比べて有意に多かった。bDMARDsもYORAに多く使用されていた。

(表2) 2018年の関節リウマチ症例の臨床的特徴

Parameters/variables	EORA (n=200)	YORA (n=168)	YORA65 (n=138)	P-value	
				EORA vs. YORA	EORA vs. YORA65
Female:male ratio	75:125	107:61	83:55	0.045	0.001
Average age (years old)	63.8±13.6	63.8±13.6	63.8±13.6	0.000	0.000
Average age of onset of symptom (years)	70.4±13.8	67.0±13.8	67.0±13.8	0.000	0.000
Duration of disease (years)	5.1±1.9	6.0±1.9	6.0±1.9	0.000	0.000
Red blood cell count (10 ⁹ /L)	4.16±0.10	4.13±0.10	4.08±0.10	0.114	0.410
Hemoglobin (g/dL)	12.6±1.1	12.6±1.1	12.6±1.1	0.880	0.880
White blood cell count (1,000/mm ³)	7,623±3,475	7,623±3,475	7,623±3,475	0.874	0.867
Platelet (count)	302±113	300±113	300±113	0.816	0.887
Serum urea nitrogen (mg/dL)	10.0±3.2	10.0±3.2	10.0±3.2	0.994	0.810
Serum creatinine (mg/dL)	0.7±0.4	0.7±0.4	0.7±0.4	0.976	0.880
estimated glomerular filtration rate (ml/min/1.73m ²)	88.1±33.9	94.2±33.9	94.2±33.9	0.000	0.001
Uric Acid (mg/dL)	4.6±1.7	4.7±1.8	4.7±1.8	0.803	0.782
C-reactive protein (mg/dL)	2.7±1.7	2.6±1.8	2.6±1.8	0.882	0.887
Hydroxyapatite index (score)	33.8±34.0	42.6±34.7	42.6±34.7	0.010	0.010
Rheumatoid factor (IU/mL)	13.0±10.7	13.0±10.7	13.0±10.7	0.263	0.044
Rheumatoid factor positive/negative	65/135	73/95	73/95	0.000	0.000
Anti-CCP antibody positive/negative	46/154	46/154	46/154	0.004	0.004
Proteinuria (24h)	12/188	12/156	12/156	0.880	0.880
Hematuria (24h)	19/181	19/159	19/159	0.000	0.000
Amphibolia	0/168	0/168	0/168	0.788	0.880
Corticosteroid use (mg)	79/121	79/121	79/121	0.017	0.010
Corticosteroid dose (mg/day)	6.1±1.2	6.1±1.2	6.1±1.2	0.800	0.800
Methotrexate use (mg)	78/120	78/120	78/120	0.000	0.000
Methotrexate dose (mg/week)	6.4±1.5	6.4±1.5	6.4±1.5	0.017	0.017
biologics/bDMARDs use (n)	28/172	28/140	28/140	0.000	0.001

考 察

近年RA症例でも高齢化が進行しており、高齢発症RAも増加している。治療の原則は高齢者においても若年者と同様である。したがってRAと診断された場合、まずMTXの使用が可能かどうかを検討する必要がある。MTXの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¹⁾。日常診療の腎機能の把握は日本腎臓学「CKD診療ガイド」²⁾などによるeGFR年齢別早見表が利用されることが多い。血清Cr値は筋肉量による影響が大きく、筋肉量の少ない場合は低値を示す。この結果、血清Cr値と年齢により算出されるeGFRは実際よりも高く算出される場合がある。RAでは女性に多く長期罹患により筋肉量が低下している症例も多い。腎機能が過大評価された場合にはMTXの過剰を引き起こす可能性があり予期せぬ副作用を引き起こす場合もあるため注意を要する。我々はシスタチンCによるeGFR(eGFRcys)が国際標準測定であるイヌリンクリアランス(Cin)と強い相関があることを報告した³⁾。筋肉量の少ない場合や、長期罹患患者においては筋肉量が影響しないeGFRcysの使用が強く勧められる。アミロイドーシスはMTXや生物学的製剤が使用される以前は10%程度の症例に認められ、腎機能障害、感染症で予後不良の疾患であった⁴⁾。その後の治療法やマネジメントの進歩により減少していることが予測されたが、近年、疫学調査の報告はない。今回の我々の検討によりアミロイドーシス症例はRA全体の1.6%に認められたが、全例がYORA65であった。この理由として治療の進歩により早期からのMTXの使用、生物学的製剤の使用が可能になったこと、生物学的製剤の使用によるアミロイドーシス患者の生命予後の改善が改善したこと⁵⁾、EORAは管理が不十分でもRA発症からアミロイドーシス発症までには15年程度の期間が必要であることが考えられる⁴⁾。RA発症からアミロイドーシス発症まで期間を考慮すると、EORAではアミロイドーシスの発症は管理が不十分な場合でも80歳以降と予測される。腎機能障害RA患者の薬物療法に関しては障害の程度により薬物療法を考える必要がある。csDMARDの中で、MTXはeGFR 30ml/分未満の症例には使用禁忌である。サラゾスルファピリジン、タクロリムスは透析症例にも使用可能であり、高度腎機能障害においても慎重投与が考慮される。生物学的製剤はMTXを併用しない場合には常用量での使用が可能である⁶⁾。しかし、疫学的には腎機能障害により感染症のリスクが増加するため減量使用等の工夫も必要である⁷⁾。tsDMARDsではバリシチニブはeGFR30ml/分未満で使用禁忌である。腎機能は加齢により低下する。腎機能障害RA患者における薬物療法は常にリスクを念頭に置き慎重に導入や経過観察を行う必要がある。

結 語

寿命の延伸とともにRA患者も高齢化は進行してきた。

従来、生命予後を脅かす合併症であったAA アミロイドーシスは減少していたが、65歳未満発症で65歳以上の症例に集中していた。高齢者や腎機能障害RA患者の治療においては筋肉量に左右されない腎機能評価法であるシスタチンCの利用も勧められる。また腎機能障害では薬物の特性を把握して治療を行い、場合により減量使用も勧められるが、常にリスクを念頭に置き診療を行う必要がある。

利益相反：無し。

参考文献

- 1) 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2016年改訂版. 羊土社, 2016
- 2) 日本腎臓学会編, CKD診療ガイド. 東京医学社, 2012
- 3) Nozawa Y, Sato H, Wakamatsua A, et al. Utility of estimated glomerular filtration rate using cystatin C and its interpretation in patients with rheumatoid arthritis under glucocorticoid therapy. Clinica Chimica Acta 487: 299-305, 2018
- 4) Kuroda T, Tanabe N, Sakatsume S, et al. Comparison of gastroduodenal, renal and abdominal fat biopsies for diagnosing amyloidosis in rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 21: 123-128, 2002
- 5) Kuroda T, Tanabe N, Kobayashi D, et al. Treatment with biologic agents improves the prognosis of patients with rheumatoid arthritis and amyloidosis. J Rheumatol 39:1348-1354, 2012
- 6) 黒田毅. 透析中の関節リウマチ治療。炎症と免疫 21:362-367, 2013
- 7) Umehara K, Mukai N, Hata J, et al. Association Between Serum Vitamin D and All-Cause and Cause-Specific Death in a General Japanese Population - The Hisayama Study. Circ J 81:1315-1321, 2017

血球貪食症候群を併発した成人発症Still病の一例

西島 瑞紀 木戸 敏喜 四十万谷 朱里 山崎 美帆 杉下 尚徳 川高 正聖 浅野 諒子
津田 玲奈 朴木 博幸 篠田 晃一郎 多喜 博文 戸邊 一之

Key words : adult onset Still's disease, cytomegalovirus, hemophagocytic syndrome

Abstract

We experienced a case of adult onset Still's disease (AOSD) complicated with hemophagocytic syndrome (HPS). In this case, latent infection with cytomegalovirus (CMV) may have been involved in the pathogenesis of AOSD. In addition to ganciclovir administration, the combination of dexamethasone palmitate and cyclosporine was effective. For refractory HPS, it is important to administer appropriate drugs considering the background disease, and if CMV latent infection might be involved, antiviral drugs are necessary.

はじめに

血球貪食症候群(hemophagocytic syndrome, HPS)は様々な疾患を背景に発症し、しばしば播種性血管内凝固症候群(DIC)を併発する重篤な疾患である。一方、成人発症Still病(AOSD)はHPSを併発する代表的な膠原病の一つである。AOSDの明確な原因は未だ明らかではないが、遺伝的背景を有する患者に各種ウイルスや細菌感染、悪性疾患などが誘因となり発症すると考えられている¹⁾。近年その発症にサイトメガロウイルス(CMV)感染が関与しているとの報告もあり²⁾、HPSにて発症した症例においてはウイルス関連血球貪食症候群(virus-associated hemophagocytic syndrome : VAHS)であるのか、自己免疫関連血球貪食症候群(autoimmune disease-associated hemophagocytic syndrome : AAHS)であるかの判断が重要となってくる。今回、我々は、HPSで初発しAOSDと診断した症例においてCMVの潜伏感染がAOSDの発症や、HPSの治療抵抗性に関与したと考えられる一例を経験したため報告する。

症 例

症例：80歳、男性

主訴：発熱、多関節痛

既往歴：難聴、緑内障

家族歴：父が白血病

嗜好歴：喫煙20歳～78歳、30本/日、
飲酒はビール500cc/日

現病歴：20XX年4月18日両手関節の腫脹を主訴に前医を受診、虫刺されが疑われ帰宅した。症状の改善なく蜂窩織炎を疑われたため翌日入院した。セファゾリン(CEZ)、セフカペン、ロキソプロフェンで治療され、その後スルバクタム/アンピシリン(SBT/ABPC)投与されるも関節の疼痛と発熱が持続し、抗菌薬無効と判断され4月26日に前医膠原病内科を受診した。多関節炎を認め、リケッチア感染症

を考慮してミノマイシン(MINO)を追加された。その後両側臀部から大腿部にかけての紅斑が出現し、薬疹が疑われたため4月28日からMINOが中止され、同日よりヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウムの投与が開始された。しかし発熱と疼痛・紅斑部の掻痒感が持続したため5月2日よりプレドニゾロン(PSL) 5 mg/日が開始された。その後高フェリチン血症(10,000 ng/mL以上)、急激な肝逸脱酵素の上昇、血小板減少が出現したため精査加療目的に5月10日当院当科へ転院搬送された。

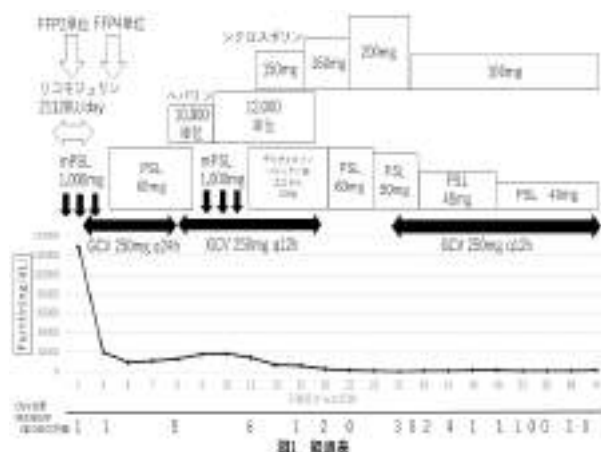
入院時身体所見：身長 151 cm、体重 55 kg、体温 36.6℃、血圧 95/64 mmHg、脈拍 80/分整、熱感なし、重篤感はない。貧血、黄疸を認めない。リンパ節腫脹も認めない。胸部聴診で両側にrhonchiを聴取、心音に異常はない。腹部は平坦・軟で圧痛や腫瘤を認めない。左腰背部に落屑を伴う褐色斑を認める。両手関節、両肘関節、両肩関節、胸鎖関節に腫脹や圧痛を認める。

入院時検査所見、及び入院後経過：入院時の発熱、2系統以上の血球減少、フェリチン高値、sIL-2R高値といった検査所見(表1)に加え、CT検査にて脾腫、骨髓検査にてマクロファージによる血球貪食像が確認されたことから(マクロファージ3.2%、1.2%が貪食像)、HLH-2004診断基準診断基準に則ってHPSと診断した。なおHPSの原因としてVAHS、AAHS、リンパ腫関連血球貪食症候群(lymphoma-associated hemophagocytic syndrome : LAHS)を鑑別するため、各種ウイルス検査、自己抗体、ランダムスキンバイオプシー等を施行した。入院当日よりステロイドパルス療法(mPSL 1,000mg)を開始し、入院4日目からは水溶性PSL 60 mgの投与へ切り替えた。血中のフェリチン値は低下傾向を認めていたが、入院8日目よりフェリチンの再度上昇、発熱も呈した。そのため、再度ステロイドパルス療法を行うとともに、後療法としてデキサメタゾンパルミチン酸エステル10 mgの投与を11日目より開始した。その後は解熱しフェリチン値は順調に低下し、シクロスポリン

(150 mg/日)も併用することにより改善した(図1)。転院時に併発していたDICに対して、トロンボモジュリン21,120U/日の投与に続けてFFP、ヘパリンの追加投与も行った。HPSの原因としては、骨髄、皮膚生検検査にてリンパ腫等の悪性疾患の存在は否定的であった。入院時より極軽度のCMV抗原血症、血中CMV-DNAを検出していたが、顕性CMV感染症としてはウイルス量が少なく否定的であり、CMVの潜伏感染と判断した。その上で、他の鑑別疾患を除外し、発熱、2週間以上持続する関節痛、白血球増加および好中球増加(前医検査にて白血球 $12,600/\mu\text{L}$,好中球90%以上)、肝機能異常、リウマトイド因子陰性および抗核抗体陰性、脾腫といった所見を認め、Yamaguchiらの分類基準(1992年)³⁾に照らしAOSDが背景疾患であると診断した。なお前医および当科初診時に両側臀部、大腿部の紅斑、及び左腰背部に落屑を伴う皮疹を認めたが、いずれもAOSDに典型的な皮疹ではなく前者は薬疹、後者は汗疹と判断された。AOSDに伴うHPSに対して、さらなる免疫抑制が必要な病態であることも考慮し、ガンシクロビル(5mg/kg,q24h)を開始したがCMV抗原陽性細胞数が増加し、ガンシクロビルを増量(5mg/kg,q12h)した。その後はCMV抗原の陰性化と陽性化を繰り返し、CMV潜伏感染の管理には難渋したものの全身状態が概ね安定したため入院74日目に転院となった。

表1 検査結果1

TP	4.6	g/dL	WBC	16.8	/ μL	MCV-MD	0.3
Alb	1.9	g/dL	Neut	88.5	%	Hb-MD	0.3
AST	206	U/L	Eos	0.1	%	Hb-MD	0.3
ALT	218	U/L	Baso	0.2	%	Hb-MD	0.3
LDH	3046	U/L	Lymph	0.3	%	T-SPOT	0.3
ALP	365	U/L	Mono	1.0	%	PCR	5.78 ng/mL
γ-GTP	335	U/L	RBC	288	/ μL	ESG	11.1 ng/mL
BUN	11	mg/dL	Hb	12.3	g/dL	Ferritin	12914 ng/dL
Cre	0.52	mg/dL	MCH	46.2	fL	CRP	205.1 U/mL
HbA1c	6.5	%	MCHC	38.2	g/dL	RF	8.8 U/mL
PT-INR	1.13		Hct	35.0	%	MCOPH	<0.5 U/mL
APTT	33.8	sec	PLT	3.3	/ μL	MAIPA	<40g
Fib	29	mg/dL				ESR-RH	0.3
D-Dimer	112.3	$\mu\text{g/mL}$				MSR-RH	0.3
CRP	30.3	mg/dL				PPS-4MDK	0.3
ESR	25	mm/hr				SFPA-ASAC	0.3
						gB	11.3 mg/dL
						gH	35.8 mg/dL



考 察

HPSは、主に先天的な遺伝子異常によるもの(一次性)と後天的に何らかの病態に伴うもの(二次性)の2つに大別される⁴⁾。本例では、遺伝性を認めないことから二次性のHPSと診断し、背景疾患について考察した。前述したように、本例では入院時に極軽度のCMV抗原、CMV-DNAが末梢血から検出され潜伏感染と診断したが、免疫抑制療法中にCMVの消失に難渋した側面がある。そのため、CMV感染を背景としたHPSの可能性も考慮したが、入院同日に測定したCMV-DNA量(全血)は白血球 10^6 個あたり $6.7 \times 10\text{copy}$ であり(基準値は $2.0 \times 10\text{copy}$)、CMV抗原陽性細胞数は $1/50,000$ 個ときわめて少量でありHPSの主因ではないと考えられた。AOSDは単球・マクロファージの活性化と炎症性サイトカイン(IL-1,2,6,18、TNF- α など)の著明な産生亢進が特徴的な病態として知られている⁵⁾。入院53日目に行ったサイトカイン濃度検査(表2)ではIL-18の異常高値を呈し、サイトカイン発現パターンがAOSDでの型と類似している⁶⁾ことから、この病態に十分合致すると考えられる。AOSDにおけるHPSの発生頻度は文献上7.7%と報告されており⁷⁾、死亡率は約20%に上るとの報告もある⁸⁾。また、AOSDの増悪にはHPSや肝炎などを惹起するマクロファージ活性化症候群(macrophage activation syndrome: MAS)型と、関節炎や血小板増加を惹起する関節炎型の2つがあるとされており⁹⁾、本症例の患者においては多発関節炎も認めていたが、全面的にMAS型の症状が目立っていた。そのため、背景疾患を特定する前にまずは早期から積極的な治療介入を行ったことが奏功したと考えられる。加えて、本例は2回のステロイドパルス療法を必要とするほどの難治性のHPS(MAS)を呈していたが、その後、デキサメタゾンパルミチン酸エステル(デキサメタゾンパルミチン酸エステル)の併用も有効であったと考えられる。デキサメタゾンパルミチン酸エステルは、従来のデキサメタゾンリン酸エステルナトリウムと比較して約8倍マクロファージに取り込まれやすいと報告されており、加えてHPS(MAS)に対するキードラッグであるシクロスポリンとの併用は、サイトカインストームの抑制に有用であるとされている¹⁰⁾。近年は成人領域での使用も多く報告されるようになってきており今後使用例での長期的予後に関する集積が待たれる。

CMV潜伏感染の病態への関与については前述したように本例においてはCMV感染自体がHPSの直接の原因になったとは考えにくい。しかしながら、近年AOSD患者における血漿中のCMV-DNA量が、新規発症例や再活性化例で増加しており、重症度スコアと正相関するとの報告もあり(図2)²⁾、本例でもCMV感染がAOSD発症や増悪のトリガーとなり、さらに治療抵抗性の要因になった可能性は十分に考えられる。実際本症例においてはステロイド再パルスが必要とした際のCMV抗原陽性細胞数が、それまでの1個(白血球 $50,000$ 個あたり)程度から5個または6個にまで上昇していた。CMV抗原血症に対する治療介入のタイミング

グに関しては明確な基準が定まっていないが、本例のように感染そのものが自己免疫疾患の病勢に関与していると考えられる症例では、早期介入が重要であると考えられる。

表2 検査結果

EBVCA-IgG	40倍	IL-6	<2
EBVCA-IgM	<20倍	Angiotensin	77
EBEA-IgG	<20倍	IL-17A	538
EBEA-IgM	8.71	IL-17F	2.340
CMV-IgG	225.2 IU/mL	IL-18	13,400
CMV-IgM	<5.00	IL-33	1.78
CMV-DNA定量(2回15分 HPEC 20分以内の検出)	6.7x10 ³		
CMV抗体 (HPEC法)	陽性		
炎症・免疫反応性 (IL-17A) (定性)	陽性		
炎症・免疫反応性 (IL-17F) (定性)	陽性		
炎症・免疫反応性 (IL-18) (定性)	陽性		
炎症・免疫反応性 (IL-33) (定性)	陽性		

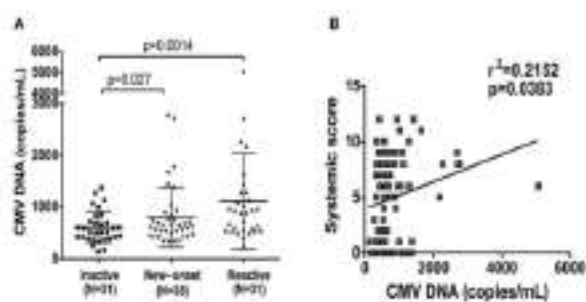


図2 Detection of CMV DNA copy number in AOSD patients
(文献2から引用)

結 語

HPSを契機にAOSDの診断に至った一例を経験した。ステロイド治療抵抗性であり、シクロスポリンとデキサメタゾンパルミチン酸エステル併用の併用とともに、併存するCMV潜伏感染に対するガンシクロビル投与が有効であった。

参考文献

- 1) Giacomelli R, Ruscitti P, Shoenfeld Y et al: A comprehensive review on adult onset Still's disease. J Autoimmun 93:24-36,2018
- 2) Jinchao Jia,Hui Shi,Mengguo Liu et al:Cytomegalovirus infection may trigger adult-onset Still's disease onset or relapses.Frontiers in Immunology 24:1-9,2019
- 3) Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. J Rheumatol.19(3):424-430,1992
- 4) 駒形嘉紀:マクロファージ活性化症候群と血球貪食症候群.日本内科学会雑誌第102巻10号:2639-2644,2014

- 5) 多田芳史:成人Still病.日本内科学会雑誌第104巻10号:2143-2148, 2015
- 6) 谷内江昭宏:サイトカイン・プロファイリングによるStill病・マクロファージ活性化症候群・血球貪食症候群の診断. Medical Practice Vol.33 no.7:1127-1130,2016
- 7) Fukuya S, Yasuda S, Hashimoto T et al: Clinical features of haemophagocytic syndrome in patients with systemic autoimmune diseases:analysis of 30cases.Rheumatology(Oxford)47: 1686-1691,2008
- 8) 岩本雅弘:成人発症Still病に合併したマクロファージ活性化症候群.Jpn J Clin Immunol 30:428-431,2007
- 9) Yvan Jamilloux,Mathieu Gerfaud-Valentin,Fabio Martinon,et al:Pathogenesis of adult-onset Still's disease: new insights from the juvenile counterpart .Immunol Res 61:53-62,2015
- 10) 脇口宏之, 大賀正一,:リボ化ステロイド療法の臨床的有用性:マクロファージ活性化に対する効果を中心に.Jpn J.Clin.Immunol,39(3):190-196,2016

治療抵抗性の二次性血栓性血小板減少性紫斑病にリツキシマブ投与が有効であった1例

¹齋藤 愛 ²小林 大介 ²須藤 真則 ²若松 彩子 ²長谷川絵理子 ²成田 一衛

Key words : Rituximab, Systemic lupus erythematosus, Thrombotic thrombocytopenic purpura

Abstract

A 63-year-old woman, who had been treated with systemic lupus erythematosus (SLE), was referred to our hospital because of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Whereas the extensive treatment with 16 times of plasma exchange, 3 courses of methyl prednisolone pulse followed by 50 mg/day oral prednisolone, and cyclophosphamide were only partially and transiently successful, administration of rituximab was incredibly effective. Rituximab is therapeutic option for refractory TTP associated with SLE.

はじめに

膠原病に続発する血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) は、しばしば治療抵抗性である。全身性エリテマトーデス (SLE) に合併した治療抵抗性TTPにリツキシマブ (RTX) が奏効した1例を経験したので報告する。

症 例

【症例】63歳女性

【主訴】口腔内出血

【家族歴】母 膠原病 (詳細不明)

【既往歴】尋常性乾癬、高血圧症

【現病歴】

X-7年に口腔内乾燥症状、抗SS-A抗体陽性、抗SS-B抗体陽性からシェーグレン症候群と診断された。X-6年に蝶形紅斑・非変形性関節炎・血液学的異常 (汎血球減少)、免疫学的異常 (抗DNA抗体陽性)・抗核抗体陽性を指摘され、全身性エリテマトーデスと診断された。X-1年プレドニゾン (PSL) 9 mg/日とシクロスポリン100 mg/日で治療中、血小板減少を来した。ADAMTS-13活性低値、インヒビター陽性から血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura : TTP) と診断された。シクロスポリンの影響も否定できず同薬剤は中止となり、mPSLパルス療法とPSL50 mgの内服ならびに血漿交換療法 (PEX) が開始され改善した。X年3月、再度血小板減少が生じ、mPSLパルス、計6回のPEXが施行され、血小板数は4.9万/ μ Lから21万/ μ Lに回復し、ADAMTS13活性は上昇、またインヒビターは陰性化した。しかしPEXを休止したところ、血小板数が10万/ μ Lまで減少したため、更に追加でmPSLセミパルスと6回のPEX、シクロホスファミドの内服療法が施行されたが血小板数は上昇せず、当院に転院した (図1)。

図1. 転院までの臨床経過



【入院時身体所見】

身長 155.5 cm, 体重 47.3 kg, 血圧 129/83 mmHg, 脈拍66/分整, 体温 36.9 °C, 意識は清明だが、やや多弁。口腔内に血腫を認める。蝶形紅斑なし。頸部から前胸部にかけての紅斑を認めた。心肺聴診上異常なし。腹部は平坦軟。下肢浮腫なし。手指に凍瘡様皮疹を認めた。左右前腕に多発する1 cm大の皮下出血 (紫斑) を認めた。神経学的所見に明らかな異常なし。

【検査成績】

血小板数9.8万/ μ Lと低下していた。直接Cooms陰性、サイトメガロ抗原陰性、fragmented red cellは高値だった (表1)。

【転院後治療経過】

転院後mPSLセミパルスを追加、PSL50 mg/日を継続し、PEXを継続した。しかしADAMTS13活性は十分あり、かつインヒビターは陰性であるにもかかわらず、PEX休止により血小板数は減少し、破碎赤血球は残存した。また、高度の躁状態となりPEXの施行が困難となった。ステロイド誘発性

【謝辞】

本症例の診療ならびに発表に関しまして、新潟大学
医歯学総合研究科 腎・膠原病内科、中枝武司先生、新潟
大学保険管理センター 佐藤弘恵先生、黒田毅先生、新潟
市民病院 腎臓・リウマチ科 島本雅紀先生、村上修一先
生に非常にたくさんのご協力を賜りましたことに感謝申
上げます。

文 献

- 1) 難病情報センター 特発性血小板減少性紫斑病 (指定
難病63) <http://www.nanbyou.or.jp/entry/303>
- 2) Pérez-Sánchez I, Anguita J, Pintado T, et al. Use
of cyclophosphamide in the treatment of thrombotic
thrombocytopenic purpura complicating systemic lupus
erythematosus: report of two cases. *Ann Hematol.* 78:
285-287, 1999.
- 3) Vasoo S, Thumboo J, Fong KY, et al.
Thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic
lupus erythematosus: disease activity and the use of
cytotoxic drugs. *Lupus.* 11(7):443-50, 2002.
- 4) Letchumanan P, Ng HJ, Lee LH, et al.
A comparison of thrombotic thrombocytopenic purpura
in an inception cohort of patients with and without
systemic lupus erythematosus.
Rheumatology (Oxford). 48(4):399-403, 2009.
- 5) Fakhouri F, Vernant JP, Veyradier A, et al.
Efficiency of curative and prophylactic treatment
with rituximab in ADAMTS13-deficient thrombotic
thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases.
Blood. 106(6):1932-7, 2005.
- 6) Ahmad A, Aggarwal A, Sharma D, et al. Rituximab
for treatment of refractory/relapsing thrombotic
thrombocytopenic purpura (TTP).
Am J Hematol. 77(2):171-6, 2004.
- 7) Miyakawa Y, Katsutani S, Yano T, et al. Efficacy
and safety of rituximab in Japanese patients with
relapsed chronic immune thrombocytopenia refractory
to conventional therapy. *Int J Hematol.* 102(6):654-
61, 2015.
- 8) Niaz FA, Aleem A, et al. Response to rituximab in
a refractory case of thrombotic thrombocytopenic
Purpura associated with systemic lupus
erythematosus. *Saudi J Kidney Dis Transpl.*
21(1):109-12, 2010.
- 9) Hundae A, Peskoe S, Grimsley E, et al. Rituximab
therapy for refractory thrombotic thrombocytopenic
purpura and autoimmune-mediated thrombocytopenia in
systemic lupus erythematosus. *South Med J.*
101(9):943-4, 2008.

- 10) Kamiya K, Kurasawa K, Arai S, et al.
Rituximab was effective on refractory
thrombotic thrombocytopenic purpura but induced a
flare of hemophagocytic syndrome in a patient with
systemic lupus erythematosus.
Mod Rheumatol. 20(1):81-5, 2010.
- 11) El Khayat SS, Medkouri G, Etomba AM, et al.
Thrombotic thrombocytopenic purpura and systemic
lupus erythematosus: a rare and life-threatening
association. *Arab J Nephrol Transplant.* 5(2):103-
5, 2012.
- 12) Abu-Hishmeh M, Sattar A, Zarlasht F, Ramadan M,
et al. Systemic Lupus Erythematosus Presenting as
Refractory Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A
Diagnostic and Management Challenge. A Case Report
and Concise Review of the Literature. *Am J Case Rep.*
17:782-787, 2016.
- 13) Kameda T, Dobashi H, Kittaka K, et al. Two cases
of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura
associated with collagen vascular disease were
significantly improved by rituximab treatment. *Clin
Rheumatol.* 6(12):2159-2162, 2007.

ゴリムマブ自己注射の実態調査

黒澤陽一¹⁾²⁾ 伊藤 聡¹⁾ 坂井俊介¹⁾²⁾ 成田一衛²⁾ 石川 肇¹⁾

Key words: golimumab, rheumatoid arthritis, self-injection

Abstract

Objectives: Golimumab (GLM) is a biological disease modifying anti-rheumatic drug (bDMARD) that is administered by subcutaneous injection once every four weeks. GLM was released in 2011; however, self-injection (SI) was not permitted until 2018. We investigated how GLM is used in our hospital and compared the characteristics of patients who received GLM by SI with those who received GLM by in-hospital injection (HI).

Methods: As of April 1st, 2019, 121 patients had been treated with GLM for rheumatoid arthritis. The disease activity, medication, and history of bDMARDs administration were investigated.

Results: Forty patients (33%) were classified into the SI group and 81 (67%) were classified into the HI group. Statistically significant differences were observed in age, (SI vs. HI: 66 vs. 73 years, $p<0.001$), ratio of Steinbrocker Class III/IV (12.5 vs. 40.0%, $p=0.003$), and health assessment questionnaire disability index (HAQ-DI) (0.19 vs. 0.50, $p=0.036$). Seven of 40 (18%) patients in the SI group were injected by a family member; these patients were older, had higher HAQ-DI values and had no experience in the self-injection of bDMARDs.

Conclusions: The injection method should be chosen based on the preference of the patient and their family, with consideration of the patient's background.

目 的

Golimumab (GLM)は、rheumatoid arthritis (RA)に適応のある生物学的製剤として、2011年に日本で6番目に発売された製剤である。

GLMを使用する対象患者群として、当院では高齢RA患者での使用が多くなっている。理由として、投与間隔が4週に1回と長いこと1週間あるいは2週間に1回投与する皮下注製剤と比較し、毎回の注射を病院で行いやすいこと、高齢RA患者では腎機能が悪い患者が多く⁽¹⁾、methotrexate (MTX)が慎重投与、あるいは禁忌に該当する症例が多くなるがGLMはMTXを使用できなくても関節破壊効果を抑制できることが報告されている⁽²⁾ことなどが挙げられる。一方、GLMは上記のような院内での注射のほか2018年4月に自己注射が可能となったが、自己注射のアドヒアランスは、1週間、あるいは2週間に1回投与の他のTNF製剤と比較し高いことが報告されている^(3,4)。

このような特徴をもつGLMでは、自己注射を選択する患者と院内注射を選択する患者にどのような特徴があるのか、これまで検討されたことはなかった。当院でGLMがどのように使用されているか、自己注射をしている患者と院内注射をしている患者の比較を中心に当院でのGLM注射の実態を検討した。

対象と方法

2019年4月1日の時点で、当院に通院中でRAに対してGLMによる治療を行われていた121例を対象とした。RAの診断には2010年のACR-EULARのRA分類基準を用い

た。自己注射導入については、当院でGLM自己注射が可能となつてから、外来の看護師を中心に、すでにGLMを院内投与している患者および新規に開始する患者全てに対し同じように自己注射を選択できることを説明した。2019年4月1日における疾患活動性や治療内容、生物学的製剤使用歴、注射を誰が行っているかなどについて検討を行った。疾患活動性は、disease activity score 28-erythrocyte sedimentation rate (DAS28-ESR)、DAS28-C-reactive protein (DAS28-CRP)、clinical disease activity index (CDAI)、simplified disease activity index (SDAI)、health assessment questionnaire disability index (HAQ-DI)、tender Joint count (TJC)、swollen joint count (SJC)、evaluator's global assessment (EGA)、patient's global assessment (PGA)、C-reactive protein (CRP)、erythrocyte sedimentation rate (ESR)、matrix metalloproteinase-3 (MMP-3)、rheumatoid factor (RF)について評価した。統計解析はSPSS version 25を使用した。2群間の比較はMann-WhitneyのU検定、またはFisherの正確確率検定を行い、 $p<0.05$ を統計学的有意とした。データは、中央値(IQR)で表記した。本研究は当院の倫理委員会の承認を得て研究を行った(2019-010)。

結 果

2019年4月1日の時点でRAの治療のためGLMを投与していた症例は121例で、自己注射が33% (40例)、院内注射が67% (81例)であった。自己注射を行う33%のうち、GLMを投与している患者全体の26% (31例)は院内注射から自

己注射に移行、7% (9例)は最初から自己注射をしていた (Figure 1)。自己注射40例と院内注射81例を比較すると (Table 1)、自己注射群では年齢、HAQ-DIは院内注射群と比べて有意に低く、SteinbrockerのClassでⅢ / Ⅳの患者数の割合は有意に少なかった (年齢: 66(59-73)歳 vs 75 (69-80)歳、 $p<0.001$ 、Steinbrocker Class (Ⅲ+Ⅳ): 12.5 % vs 40.0 %、 $p=0.003$ 、HAQ-DI: 0.19(0.00-0.75) vs 0.50(0.00-1.25)、 $p=0.036$)。また、罹病期間も自己注射群で有意に短かった (10.0 (6.0-18.0)年 vs 15.0 (9.0-22.0)年、 $p=0.023$)。SteinbrockerのStage、DAS28-ESRやDAS28-CRP、CDAI、SDAIなどの疾患活動性やEGA、PGAでは有意差はなかった。

Figure 1 : GLM投与方法別の割合

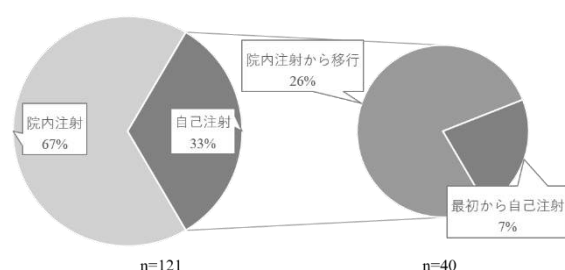


Table 1 : GLM 自己注射群と院内注射群の患者背景の比較

	自己注射(n=40)	院内注射(n=81)	p値
性別 男/女	9/31	16/65	0.812
年齢 (歳)	66(59-73)	75(69-80)	<0.001
体重 (kg)	51.7(46.9-60.4)	49.5(43.1-56.1)	0.061
罹病期間 (年)	10.0(6.0-18.0)	15.0(9.0-22.0)	0.023
Steinbrocker Stage I+II/III+IV	18/22	22/59	0.065
Steinbrocker Class I+II/III+IV	35/5	49/32	0.003
DAS28-ESR	3.05(2.01-3.68)	3.10(2.53-4.06)	0.246
DAS28-CRP	2.28(1.79-3.10)	2.31(1.79-3.14)	0.555
CDAI	7.9(2.4-11.0)	6.4(2.7-11.7)	0.936
SDAI	8.0(2.8-11.5)	6.7(3.0-13.1)	0.929
HAQ-DI	0.19(0.00-0.75)	0.50(0.00-1.25)	0.036
TJC	10(2)	10(2)	0.406
SJC	20(4)	10(4)	0.448
EGA	13(8-20)	14(8-23)	0.581
PGA	13(3-41)	18(5-44)	0.443
PSL (mg/日)	0.3(0.2-6)	1.0(0-3.0)	0.600
MTX (mg/週)	6(0-8)	40(8)	0.245
GLM (50/100 mg)	18/22	38/43	0.849
抗CCP抗体 (U/mL)	38.8(4.1-117.2)	74.0(14.0-200.0)	0.198
CRP (mg/dL)	0.09(0.04-0.37)	0.13(0.05-0.72)	0.246
ESR (mm/hr)	14(10-30)	21(11-40)	0.038
RF (IU/mL)	27(12-60)	28(11-116)	0.498
MMP-3 (ng/mL)	71.4(50.7-120.2)	86.2(54.6-193.2)	0.122
GLM投与期間(日)	365(238-926)	824(388-1687)	0.025

DAS28-ESR: disease activity score with 28 joint count erythrocyte sedimentation rate, DAS28-CRP: disease activity score with 28 joint count C-reactive protein, CDAI: clinical disease activity index, SDAI: simplified disease activity index, HAQ-DI: health assessment questionnaire disability index, TJC: tender joint count, SJC: swollen joint count, EGA: evaluator's global assessment, PGA: patient's global assessment, PSL: prednisolone, MTX: methotrexate, GLM: golimumab, CCP: cyclic citrullinated peptide, CRP: C-reactive protein, ESR: erythrocyte sedimentation rate, MMP-3: matrix metalloproteinase-3, RF: rheumatoid factor

治療内容では、プレドニゾロン、MTX、GLM投与量のいずれにおいても有意差を認めなかった。最初から自己注射を選択した症例と院内注射から自己注射に移行した症例では (Table 2)、最初から自己注射を選択した症例で DAS28-ESR (4.20 (3.36-4.52) vs 3.00 (1.84-3.29)、

$p=0.006$)、DAS28-CRP (3.58 (2.53-3.80) vs 2.20 (1.37-2.73)、 $p=0.003$)、CDAI (12.8 (9.7-14.0) vs 6.0 (2.3-9.6)、 $p=0.001$)、SDAI (15.3 (9.7-16.8) vs 6.0 (2.4-9.8)、 $p<0.001$) など、いずれの指標でも疾患活動性は高くなっていた。SteinbrockerのStageやClass、HAQ-DI、年齢、罹病期間はいずれも有意差は認めなかった。また、最初から自己注射を選択した症例は、GLMを自己注射できるようになってからの期間がまだ短いこともあり、院内注射から切り替えた群と比べて有意にGLM投与期間は短かった。

Table 2 : 最初から自己注射を選択した症例と院内注射から自己注射に移行した症例の比較

	最初から自己注射 (n=9)	院内注射から切替 (n=31)	p値
性別 男/女	1/8	8/23	0.654
年齢	60(58-67)	67(61-73)	0.388
体重(kg)	51.6(44.7-59.2)	51.7(47.3-61.5)	0.545
罹病期間(年)	2.0(2.0-18.0)	10.0(7.0-18.0)	0.211
Steinbrocker Stage I + II/III + IV	4/5	14/17	1.000
Steinbrocker Class I + II/III + IV	8/1	27/4	1.000
DAS28-ESR	4.20(3.36-4.52)	3.00(1.84-3.29)	0.006
DAS28-CRP	3.58(2.53-3.80)	2.20(1.37-2.73)	0.003
CDAI	12.8(9.7-14.0)	6.0(2.3-9.6)	0.001
SDAI	15.3(9.7-16.8)	6.0(2.4-9.8)	<0.001
HAQ-DI	0.00(0.00-0.63)	0.25(0.00-0.75)	0.849
TJC	2(1-3)	10(4)	0.075
SJC	5(1-7)	20(4)	0.470
EGA	30(15-35)	10(5-20)	0.005
PGA	12(3-58)	13(3-35)	0.545
PSL(mg/日)	2.0(0-2.5)	0.0(0.0-2.8)	0.483
MTX(mg/週)	7(3-10)	60(8)	0.633
GLM 50/100(mg)	5/4	13/18	0.705
抗CCP抗体	32.3(0.9-85.5)	63(6.5-117.3)	0.656
CRP (mg/dL)	0.19(0.04-1.97)	0.07(0.04-0.26)	0.337
ESR (mm/hr)	21(10-45)	11(9-24)	0.211
RF	39(20-58)	26(11-61)	0.909
MMP-3(ng/mL)	120.8(51.0-132.3)	66.6(51.1-93.5)	0.211
GLM投与期間(日)	117(104-182)	522(349-1155)	<0.001

DAS28-ESR: disease activity score with 28 joint count erythrocyte sedimentation rate, DAS28-CRP: disease activity score with 28 joint count C-reactive protein, CDAI: clinical disease activity index, SDAI: simplified disease activity index, HAQ-DI: health assessment questionnaire disability index, TJC: tender joint count, SJC: swollen joint count, EGA: evaluator's global assessment, PGA: patient's global assessment, PSL: prednisolone, MTX: methotrexate, GLM: golimumab, CCP: cyclic citrullinated peptide, CRP: C-reactive protein, ESR: erythrocyte sedimentation rate, MMP-3: matrix metalloproteinase-3, RF: rheumatoid factor

次にGLM開始前の生物学的製剤使用経験について検討した。GLM使用前の全ての生物学的製剤使用歴についてまとめると (Figure 2)、院内注射群と自己注射群のいずれも約半数は生物学的製剤使用経験がある症例であった。生物学的製剤使用経験のある症例では、自己注射の経験があってもGLMでは自己注射をしていない症例もあれば自己注射の経験がなくてもGLMでは自己注射をしている症例もあり、GLMで自己注射を選択するかどうかにはこれまでの生物学的製剤での自己注射歴は必ずしも影響しない可能性が示唆された。一方、GLMを使用する直前の生物学的製剤だけを検討すると (Figure 3)、院内注射群では、GLM投与前も点滴や院内注射をしている症例が多く、一方で自己注射群ではGLM投与前にも自己注射をしている症例が院内注射群と比べて多い傾向にあった。生物学的製剤の全使用歴をまとめたFigure 2の結果と異なり、GLM投与直前の生物学的製剤投与方法はGLM投与方法の選択にも影響を与えているようであった。しかし、自己注射をしていた人がGLMでは必ず自己注射を選択するとは限らず、これまで点滴や院内注射などで自己注射をしていなかった患者の中でもGLMでは自己注射を選択する患者はみ

られており、直前に使用していた生物学的製剤投与方法に必ずしも影響を受けるわけではないことが示された。

Figure 2 : GLM開始前の生物学的製剤使用経験

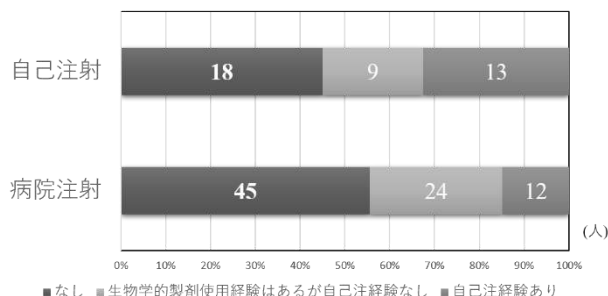
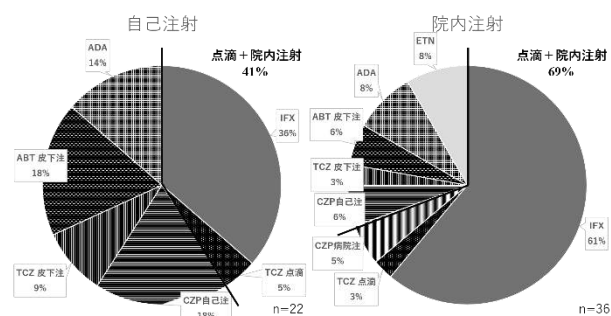


Figure 3 : GLM開始直前まで使用していた生物学的製剤の内訳



自己注射群には患者本人ではなく家族が注射をしている症例もみられた。自己注射群40例中7例(18%)で家族が注射しており、6例は患者の子供が行っていた。子供は6例中5例が娘であった。子供以外が注射した症例は1例のみで、夫が注射していた。同居していない家族が注射をしている例も1例みられた。自己注射を本人が注射する群と家族が注射する両群で比較すると(Table 3)、家族が注射をしている患者は有意に高齢で(65 vs 80歳、 $p=0.005$)、生物学的製剤使用経験が少なく(0.94 vs 0.00剤、 $p=0.002$)、HAQ-DIが高値(0.00 vs 0.75、 $p=0.018$)であった。DAS28-ESR(3.01 vs 3.15、 $p=0.377$)などの疾患活動性には有意な差はみられなかった。

Table 3 : 自己注射を患者本人が行う患者と家族が行う患者の比較

	本人が注射 (n=33)	家族が注射 (n=7)	p値
年齢(歳)	65(58-70)	80(75-83)	0.005
罹病期間(年)	11.0(6.0-18.0)	8.0(3.5-14.5)	0.539
BIO製剤平均使用数	0.94±0.91	0	0.002
DAS28-ESR	3.01(2.00-3.68)	3.15(2.99-3.62)	0.377
DAS28-CRP	2.21(1.61-3.10)	2.69(2.29-3.15)	0.278
CDAI	6.1(2.3-10.9)	9.1(8.2-11.6)	0.293
SDAI	6.2(2.6-11.5)	9.2(8.2-12.1)	0.359
HAQ-DI	0.00(0.00-0.43)	0.75(0.44-1.35)	0.018

BIO: biologics,
DAS28-ESR: disease activity score with 28 joint count erythrocyte sedimentation rate,
DAS28-CRP: disease activity score with 28 joint count C-reactive protein,
CDAI: clinical disease activity index, SDAI: simplified disease activity index,
HAQ-DI: health assessment questionnaire disability index

考 察

自己注射群では院内注射群と比較し年齢、SteinbrockerのClass、HAQ-DIが有意に低くなっていた。高齢者よりも若年者が、身体機能が相対的により保たれている患者群が積極的に自己注射を選択した結果と考えられた。また、この選択には疾患活動性は影響しないようであった。すなわち、疾患活動性が高くても、若年者や身体機能が保たれている患者では自己注射を選んでいるものと考えられた。

院内注射から切り替えた群と最初から自己注射を選択した群の間で疾患活動性に有意差を認めた。これは最初から自己注射を選択した群にGLM自己注射開始してからの期間が短くGLMの効果がまだ十分に認められていない患者が多く含まれていたため疾患活動性が有意に高くなったものと考えられた。一方で年齢、罹病期間、SteinbrockerのStageやClass、HAQ-DIなどは有意差を認めておらず、GLMの治療期間による疾患活動性の差以外にはほぼ同様の背景をもつ患者群であると考えられた。

また、GLMを使用する前に自己注射をしたことがあってもGLMで自己注射をするとは限らず、GLM使用前の自己注射経験はGLMで自己注射と院内注射の選択には決定的な因子とはなりえなかった。GLM使用前に自己注射を選択していた症例でGLMでは自己注射を選択していない理由として、①GLMで自己注射を選択できるようになる前からGLM院内注射を選択していた患者が現状に満足しており変更を望まないなどの理由でそのまま院内注射をしている、②他剤でオートインジェクターなどシリンジタイプ以外のものを使用していた患者が、GLMではオートインジェクター発売前でシリンジでの注射に抵抗があった、ことなどが考えられた。本研究はオートインジェクターが使用可能になる前の研究であるため、オートインジェクター発売後ではとくに②の理由で自己注射をしていない症例で自己注射を選択する可能性がある。

高齢者で自己注射経験がなく身体機能が低下している患者では、生物学的製剤の自己注射は困難であることがしばしばあるが、本調査で家族に注射してもらうことで自宅での注射が可能であることが示された。4週に1回投与であるため、1週間に1回や2週間に1回投与の他の生物学的製剤と比較すると注射する家族の負担が明らかに軽く、本剤の利点となっている。また、投与間隔が長いことから同居している家族でなくても注射が可能でもある。4週に1回の投与間隔では、アバセプトとトシリズマブの点滴製剤も同様である。しかし、受診に付き添いが必要な高齢者では、点滴と皮下注では外来の所要時間が院内注射であっても明らかに皮下注製剤の方が点滴より短く、自己注射ではさらに通院の負担が軽減される。以上より、高齢で生物学的製剤使用経験がない患者でも、患者や家族が自己注射を希望し、かつ病状から主治医が自己注射可能と判断するのであれば、家族に自己注射指導を行うことで自宅での注射を行うことは可能であり、これにより患者や家族の受診にか

かる時間を減らすことも可能となる。但し、事前に注射を施行する家族に対して、安全に注射をしてもらえるように注射手技について十分に説明しておく必要がある。

なお、当院では自己注射が認められるまでは、遠方在住の患者などで近くの病院や医院との連携でGLM投与を依頼し、当院には3回に1回の通院(12週に1回)の通院として対応していた⁵⁾。当院が自宅から遠く通院が困難な患者では、通院の負担をかなり抑えることができていた。

本研究のデータ収集を終えてから当院でオートインジェクターを処方できるようになった。オートインジェクターがあることで、GLM導入時よりオートインジェクターによる自己注射を選択する症例、あるいはオートインジェクターに変更する症例がみられており、自己注射が増加する傾向がみられていた。しかしオートインジェクター導入後の解析は今回できておらず、今後はオートインジェクター導入の動向もあわせて解析を行っていく予定である。

結 論

高齢者よりも若年者で、身体機能が相対的により保たれている患者群で、GLMの自己注射を選択しており、一方でとくに高齢者や身体機能が低下している患者で院内注射をしていたが、高齢者やRAによる機能障害がある患者でも家族に注射をしてもらうことで在宅での注射も可能であった。患者とその家族の希望にあわせて自己注射か院内注射を選択していくことがGLM投与方法を選択するうえで有用であり、このような選択ができることがGLMの利点の一つと考えられた。

参考文献

- 1) Saisho K, Yoshikawa N, Sugata K et al: Prevalence of chronic kidney disease and administration of RA-related drugs in patients with RA: The NinJa 2012 study in Japan. *Mod Rheumatol*. 26: 331-335, 2016
- 2) Takeuchi T, Harigai M, Tanaka Y et al: Golimumab monotherapy in Japanese patients with active rheumatoid arthritis despite prior treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: results of the phase 2/3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled GO-MONO study through 24 weeks. *Ann Rheum Dis*. 72: 1488-1495, 2013
- 3) Bhoi P, Bessette L, Bell MJ et al: Adherence and dosing interval of subcutaneous antitumour necrosis factor biologics among patients with inflammatory arthritis: analysis from a Canadian administrative database. *BMJ Open*. 7: e01587, 2017
- 4) Calvo-Alén J, Monteagudo I, Salvador G et al: Non-adherence to subcutaneous biological medication in patients with rheumatoid arthritis: a multicentre, non-interventional study. *Clin Exp Rheumatol*. 35: 423-443, 2017

5)伊藤 聡、阿部麻美、大谷 博 他：新潟県立リウマチセンターにおける医療連携について．*臨床リウマチ*29：85-97、2017

関節リウマチ患者に対する“フレイル入院”の導入

岡林諒 石川肇 阿部麻美 大谷博 伊藤聡 黒澤陽一 坂井俊介 中園清 村澤章

Key words : frailty, nutrition, rehabilitation , rheumatoid arthritis, sarcopenia

Abstract

In recent years, the rate of rheumatoid arthritis (RA) patients who have achieved remission or a state of low disease activity has increased since the introduction of bDMARDs and JAK inhibitors. Accordingly, we should take measures to extend the healthy life expectancy of elderly rheumatoid arthritis patients. We, therefore, introduced frailty hospitalization for rheumatoid arthritis in our rheumatoid center. We targeted elderly RA patients who matched more than one item of the diagnostic criteria for frailty. Following hospitalization, the patients underwent a blood examination, imaging examination, body composition test, scoring of disease activity, and physical, mental, and nutritional assessments. Then, a physical therapist, occupational therapist, pharmacist, and nutritionist instructed the elderly RA patients on the prevention of frailty with reference to the results of the evaluations. After leaving the hospital, the patients regularly attended our RA center and received instruction on rehabilitation and nutrition. Early intervention is required to prevent frailty in elderly RA patients. We hope that the introduction of frailty hospitalization will help to improve the quality of life of these patients.

緒 言

本邦では関節リウマチ(RA)に対し、1998年に導入されたメトトレキサート(MTX)を代表とする従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬(csDMARD)に加え、2003年にインフリキシマブを筆頭に生物学的製剤が導入され、2013年からはトファシニブなどのヤヌスキナーゼ阻害剤などが使用されてきており、薬物治療は劇的な進歩を遂げてきている。その結果、NinJaのデータによると低疾患活動性あるいは寛解を維持する患者の割合が60%を超えるようになり、今後はRA患者のさらなる高いレベルのquality of life(QOL)獲得に対する対策が求められている。

一方で、近年本邦では超高齢化社会が進むとともに、高齢者が要介護状態となる前の段階で健康寿命を延ばすための治療介入が必要とされている。この要介護となる前の状態を、フレイルと呼ばれる。そのベースとなるサルコペニアは加齢に伴う骨格筋量の低下に歩行速度・握力など身体機能の低下が合併した病態であり²⁾、フレイルは加齢に伴う恒常性、生理的予備能の低下により精神的、社会的ストレスに対する脆弱性が充進した状態とされる³⁾。サルコペニアの診断はAsian Working Group for Sarcopenia (AWGS) により、歩行速度、握力、筋肉量によって定義される(図1)。フレイルの診断はFriedらによるCardiovascular Health Study(CHS)基準に従い、体重、疲労感、握力、歩行速度、活動度によって定義され、図2に示す項目の3項目以上を満たすとフレイル、1または2項目を満たすとプレフレイルと診断される⁴⁾。

筋肉量減少、骨密度低下を来しやすいRA患者の中で、上記の診断項目を満たす患者は、実臨床において多く存在している。そこで、当センターでは、RA患者のQOLを上

げる目的で「RA患者に対するフレイル入院」の制度を導入したため、その概要について報告する。

〈図1 AWGSのサルコペニア診断基準〉



〈図2 フレイル診断基準(CHS基準)〉

項目	評価基準
体重減少	6ヶ月で2~3kgの体重減少
握力低下	男性<26kg, 女性<18kg
疲労感	ここ2週間わけもなく疲れた感じがする
歩行速度	1.0m/秒以下
身体活動	①軽い運動、体操をしているか ②定期的な運動をしているか 上記①②いずれも「していない」と回答
上記項目3つ以上を満たすとフレイルと診断 1または2つ項目を満たすとプレフレイルと診断	

方法と検査内容

当センターの整形外科リウマチ医、内科リウマチ医が通常のリウマチ外来診療の中で、フレイルの診断項目を1つでも満たすRA患者を抽出する。日々の診療での患者との会話や、外来でフレイル入院の案内ポスターにより希望する患者を対象に入院の予定を組む。入院は検査、指導を含め基本3泊4日間としているが、患者の希望により適宜延長可能としている。入院期間中にRAの状態を評価するために、血液検査、関節X線撮影、骨密度測定(DEXA法で腰椎、大腿骨頸部)、Bioelectrical Impedance Analysis法(BIA法)での体成分(体内の水分量、脂肪量、筋肉量)の測定を行う。評価項目は、RA評価としてDisease Activity Score (DAS)28、Simplified Disease Activity Index(SDAI)、Clinical Disease Activity Index(CDAI)、Health Assessment Questionnaire(HAQ)、身体機能評価として転倒スコア、Timed Up and Go(TUG)テスト、歩行速度、立ち上がりテスト、2stepテスト、ロコモ25、Disability of the Arm, Shoulder and Hand(DASH)、生活の質の評価としてEuroQol 5 Dimension(EQ5-D)、精神面(うつ)の評価としてBeck Depression Inventory – Second Edition(BDI- II)、認知機能評価としてMini-Mental State Examination(MMSE)、栄養評価としてControlling Nutrition Status(CONUT)評価を行なっている。フレイルは精神面や認知症からくる可能性も示唆されているため多方面からの評価が必要となってくる。入院中に、理学療法士、作業療法士、管理栄養士、看護師、薬剤師により、各々の評価、指導が入る。退院後は1、3、6、12ヵ月で通院して頂き、繰り返しリハビリ、栄養の指導を行い、評価する。

メディカルスタッフによる指導内容

(I)理学療法士

理学療法士は図3に示す5つの運動を基礎としてフレイル予防の体操を指導している。日本整形外科学会は運動器障害であるロコモティブシンドロームの予防のため、いわゆるロコトレとして片足立ち、スクワットを提唱しているが、RA患者で手指変形、足趾変形がある場合、片足立ちなどの運動の際に、手で重心バランス支えることが出来ず転倒してしまう危険性がある。そのため手指や足趾に変形がある場合を考慮し、図に示す5つの運動(スクワット運動、ステップ運動、高速足踏み運動、腰部押し付け運動、ブリッジ運動)を基本として行っている。スクワット運動は転倒予防のため図に示すように中腰レベルまでとする。ステップ運動でバランス力をつける。また、サルコペニアの患者ではタイプII線維で構成される白筋(速筋)が低下しやすい⁵⁾との報告もあり、その予防として高速足踏み運動を取り入れている。また体幹、下肢筋力向上のため床上での腰部押し付け運動、ブリッジ運動を指導している。RA患者は膝、足部の変形や人工関節置換術などの術後の影響によ

り下肢の運動機能低下がみられる場合もあるため、その患者ごとに合わせた運動療法を組んでいく。

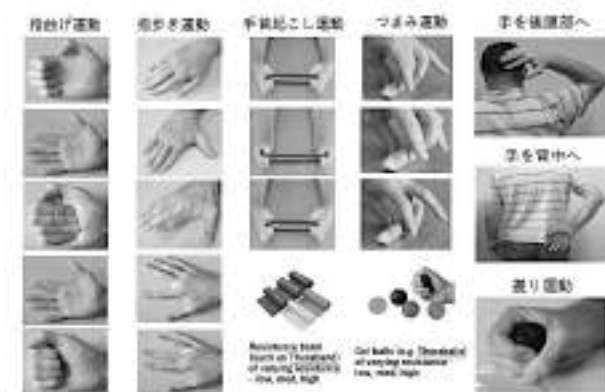
〈図3 当院で実施している高齢RA患者へのフレイル予防運動〉



(II)作業療法士

当センターではLamb SE の報告に準じた手指の運動療法(SARAHプログラムの一部改変)を指導している⁶⁾。SARAHプログラムは11項目の運動を1日1回毎日行うことにより、手の機能改善において良い成績が得られたと報告している⁷⁾。我々は、毎日継続して行いやすくするために、特に重要と思われる7つの運動項目に絞って1日2回行うように指導している(図4)。手指運動機能はフレイルの項目である握力に関連してくるため、毎日継続するよう指導している。

〈図4 当センターで実施しているRA患者への作業療法〉



(III)管理栄養士

栄養はフレイルの予防に最も重要で不可欠と言える。Robinsonは栄養状態がいい高齢者の握力が有意に高かったと報告しており、握力はフレイルの診断項目の1つになっている⁸⁾。RAフレイル患者の食事内容について、筋力増強、抗炎症作用、骨粗鬆症対策が考慮されるべきである(図5)。

〈図5 関節リウマチフレイル患者へ推奨している栄養内容〉



RA患者はその病態から筋肉量が減りやすく、サルコペニアになりやすいと考えられる。筋力増強のためには、たんぱく質の摂取が必要である。たんぱく質は肉魚類、卵、大豆、乳製品に含まれており、厚生労働省は1日の摂取目安は50歳以上で男性60g/日、女性50g/日としている。また筋肉量の3～4割を構成するとされる分岐鎖アミノ酸(BCAA)は筋たんぱく質合成促進作用と筋たんぱく質崩壊抑制作用を持つため、筋肉量増加に繋がる。BCAAはマグロ、カツオ、アジなどの青魚や牛肉、鶏肉、卵、大豆、乳製品に多く含まれている⁹⁾。これらを高齢者が目安摂取量を到達することは、食欲、その他栄養バランスとの兼ね合いから困難な場合がある。その際には、われわれは経口摂取サプリメントとしてBCAA3000mg、ビタミンD25mgを含有したサルコファイバー®を推奨している。

抗炎症作用効果の栄養素として、不飽和脂肪酸である ω -3脂肪酸にはRAの炎症性サイトカインであるIL-6、TNF- α を抑える効果が報告されている¹⁰⁾。 ω -3脂肪酸には α -リノレン酸、その分解物であるイコサペンタエン酸(EPA)、ドコサヘキサエン酸(DHA)がある。 α -リノレン酸は菜種油に含まれ、EPA、DHAはサケ、イワシ、サバなどの青魚に多く含まれる。またエクオールはイソフラボンの代謝産物であり、骨びらんなどの関節炎の症状を改善し、骨量の減少を抑制するとの報告がある¹¹⁾。イソフラボンは大豆より摂取できるが、もともとイソフラボンからエクオールに代謝できない人もいるため、当院では経口摂取サプリメントのエクエル®を推奨している。その他抗炎症作用効果の栄養素としては β クリプトキサンチン、ゼアキサンチンは炎症を抑えるとされ、それらを含有するフレッシュなオレンジジュースの摂取を促している¹²⁾。

骨粗鬆症対策としてはカルシウム、ビタミンD、ビタミンKの摂取を促している。カルシウムは小魚や乳製品に多く含まれ、その吸収を促すビタミンDはサケ、シラスなどの魚介類、卵に含まれ、ビタミンKは納豆や小松菜、

ほうれん草などの緑黄色野菜に含まれる。またビタミンDとサルコペニア・フレイルとの関係については多数の報告があり、25(OH)Dの血中濃度低値とフレイルリスクとの相関関係が示されている¹³⁾。

栄養評価は、リンパ球数、総コレステロール、アルブミンで評価するCONUT評価を用いており、評価をした後に、上記栄養素をバランスよく摂取できるよう指導している¹⁴⁾(図6)。

〈図6 CONUT score〉

	正常	軽度異常	中度異常	高度異常
アルブミン (g/dl)	≥ 3.50 (0)	3.00-3.49 (1)	2.55-2.99 (2)	< 2.50 (3)
総リンパ球数 (/mm ³)	≥ 1600 (0)	1200-1599 (1)	800-1199 (2)	< 800 (3)
総コレステロール (mg/dl)	≥ 180 (0)	140-179 (1)	100-139 (2)	< 100 (3)
CONUT score	正常 (0-1)	軽度不良 (2-4)	中度不良 (5-8)	高度不良 (9-12)

(IV)薬剤師

RAに対する薬物治療、特に曜日や日限定的内服薬などについて、アドヒアランスのチェックを行う。咳が持続するときのMTX休薬指導など、有害事象発生時の休薬指導と医療機関受診を勧める。RA以外の疾患に対する薬物について併用禁、要注意薬がないかをチェックし、認知症のある高齢者に対する服薬管理などについても確認する。またフレイルの原因としてポリファーマシー（多剤服用）が挙げられており、フレイル診療ガイドによると薬剤数6種類以上または7種類以上がフレイルのハイリスクとされている³⁾。RA患者では特に多剤内服する場合もあり、減薬可能か、毎回診察時での検討が必要である。

(V)医師、看護師

医師は各部署にスタッフが指導、評価した内容を参考に、患者に結果を総括して説明し、今後の生活指導を行う。退院後、定期的外来受診時に、リハビリテーション科で評価と指導を受けるように予定を組む。入院中に行われた検査の結果や評価内容、患者のライフスタイル、社会的背景などから個別の治療法の見直しも考慮する。

考 察

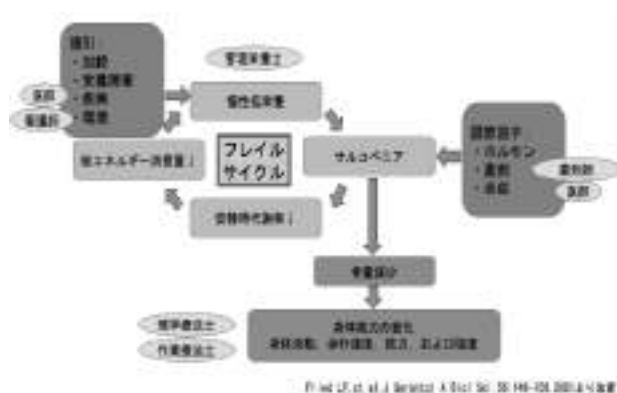
厚生労働省の国民生活基礎調査（平成28年）によると65歳以上の高齢者で要介護となった原因として、1位に認知症、2位に脳卒中などの脳血管疾患、3位に高齢による衰弱、4位に骨折・転倒、5位に関節疾患とされている。少子高齢化が進んでいる本邦ではこれらのすべての原因として関連するフレイルに対する対策が必要である。

フレイル診療ガイドによるとフレイルの転帰として、要介護状態、自立性喪失、生活習慣病、転倒・骨折、多剤服用、施設入所・入院、認知症、術後合併症、死亡を挙げており、いずれも患者のADLを著しく低下させる³⁾。一方でRA患者はその病態から骨格筋量が少なく¹⁵⁾、骨粗鬆症に対するリスクも高いと言われている¹⁶⁾。鳥井らは、本邦での65歳以上のRA患者のうち51%はサルコペニアであったと報告している¹⁷⁾。サルコペニア診療ガイドラインによると本邦での一般の65歳以上の29%がサルコペニアであったと報告しており²⁾、鳥井らの報告の割合はそれに比して高い。またサルコペニア群は非サルコペニア群と比較し、より高齢で、RAの罹病期間が長く、X線像で関節破壊が進んでいたと報告されており、RA疾患のコントロールがフレイル対策に直結することが示唆されている¹⁷⁾。

また杉原は、RAの疾患活動性が持続することによる関節破壊進行、疼痛・倦怠感に伴う身体機能の低下、廃用性萎縮になると身体的フレイルとなり、それに伴い呼吸器疾患などの合併症、感染症のリスクが高くなり、生物学的製剤やMTXの治療開始・継続が困難になる悪循環に陥ると指摘している¹⁸⁾。そのためRA患者に対するフレイル評価の重要性、早期介入を指摘している。

RA患者に対するフレイル対策は、RAに対する基礎療法とそれを支える4つの柱からなるトータルマネジメントにも関わってくる。基礎療法は、患者に対しRAの病態、及びその治療の基本体系を説明し、理解と合意を得る事で信頼関係を築くことにある。4つの柱とは薬物療法、リハビリテーション、手術療法、ケアを指す。フレイルの悪循環サイクルに対し、多職種が連携し、患者およびその家族に対してチームアプローチすることで患者が求める真の寛解達成が可能となる(図7)。

〈図7 フレイルサイクルと多職種介入の関係〉



Smolenらが提唱する目標達成に向けた治療(Treat to Target ; T2T)とは、医師と患者で治療目標を設定し、関節の炎症を抑え、寛解を達成・維持し、長期QOLを最大限まで改善させることにある¹⁹⁾。これはフレイルRA患者にも同様に適応があると思われる。身体能力の低下

を来しつつある患者に対して日常生活動作、または社会的活動に置いて目標設定をおき、それに向かって必要な栄養の摂取、自己リハビリテーションを指導し、実践してもらうことが、QOLを上げるために必要である。

RA患者に対するフレイル入院の導入により、今後入院指導を受けた高齢RA患者の健康寿命が伸び、QOLが改善することを期待される。

参考文献

- 1) 厚生科学審議会疾病対策部会 リウマチ等対策委員会, 厚生科学審議会疾病対策部会 リウマチ等対策委員会報告書, 2018.
- 2) サルコペニア診療ガイドライン作成委員会, サルコペニア診療ガイドライン2017年版, 一般社団法人日本サルコペニア・フレイル学会, 国立研究開発法人国立長寿医療研究センター, 2017
- 3) 荒井秀典, フレイル診療ガイド 2018年版, 一般社団法人日本老年医学会 国立研究開発法人国立長寿医療研究センター, 2018
- 4) Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci 56:146-156, 2001
- 5) Lexell J, Taylor CC, Sjostrom M. What is the cause of the ageing atrophy? Total number, size and proportion of different fiber types studied in whole vastus lateralis muscle from 15- to 83-year-old men. J Neurol Sci 84:275-294, 1988
- 6) Lamb SE, Williamson EM, Heine PJ, et al. Exercises to improve function of the rheumatoid hand (SARAH): a randomised controlled trial. Lancet 385:421-429, 2015
- 7) Williamson E, McCooney C, Heine P et al. Hand exercises for patients with rheumatoid arthritis: an extended follow-up of the SARAH randomised controlled trial. BMJ Open, 12:7, 2017.
- 8) Robinson SM, Jameson KA, Batelaan SF, et al. Diet and its relationship with grip strength in community-dwelling older men and women: the Hertfordshire Cohort Study. J AM Geriatr Soc 56:84-90, 2008
- 9) Ferrando AA, Paddon Jones D, Hays NP, et al. EAA supplementation to increase nitrogen intake improves muscle function during bed rest in the elderly. Clin Nutr 29:18-23, 2010
- 10) Calder P. Omega-3 polyunsaturated fatty acids And inflammatory processes: nutrition or pharmacology? Br J Clin Pharmacol 75:645-662, 2013
- 11) Lin IC, Yamashita S, Murata M, et al. Equol suppresses inflammatory response and bone erosion

due to rheumatoid arthritis in mice. *J Nutr Biochem*32:101-106,2016

12) Imada K, Tsuchida A, Ogawa K, et al. Anti-arthritic actions of β -cryptoxanthin against the degradation of articular cartilage in vivo and in vitro. *Biochem Biophys Res Commun*476:352-358, 2016

13) Tajar A, Lee DM, Pye SR et al. The association of frailty with serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels in older European men. *Age Ageing*42:352-359,2013

14) Ignacio de Ulibarri J, Gonzalez-Madrono A, de Villar NG, et al. CONUT: a tool for controlling nutritional status. First validation in a hospital population. *Nutr Hosp*20:38-45,2005.

15) 山田崇史, 関節リウマチに伴う筋弱化的メカニズム, 理学療法学42, 819-820, 2015

16) Hauser B, Riches PL, Wilson JF, et al. Prevalence and clinical prediction of osteoporosis in a contemporary cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*53,1759-1766,2014

17) Torii M, Hashimoto M, Hanai A, et al. Prevalence and factors associated with sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis *Mod Rheumatol*29, 589-595,2018

18) 杉原毅彦, 関節リウマチ診療におけるフレイルの意義, *Modern Physician* 38:571-574, 2018

19) Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*69:964-75,2010

関節リウマチに対するトシリズマブ皮下注射投与間隔短縮の治療成績

服部 陽介 浅井 信之 森 公一 森 尚太郎 生田 健 風間 悠介 佐藤 智太郎 金子 敦史

Key word : rheumatoid arthritis, tocilizumab, shortening, efficacy, safety

Objective:

To evaluate the efficacy and safety of the shortening the dosing interval of subcutaneous tocilizumab (TCZ-SC) therapy in RA patients. Methods: Our subject population comprised 29 RA patients who had an inadequate response to TCZ-SC every other week received the shortening the dosing interval of TCZ-SC therapy. Efficacy and safety were assessed. Results: The average (mean [SD]) age was 67.7 (12.5) years, the average disease duration was 15.4 (14.2) years. At baseline, the mean (SD) DAS28-ESR and CDAI were 4.0 (1.2) and 17.2 (9.8), respectively. Improvement from baseline in disease activity was maintained at week 52. The proportions of patients achieving DAS28-ESR low disease activity (LDA) or remission were 85.7%, and CDAI LDA or remission were 71.5% at week 52. At week 52, the mean (SD) DAS28 and CDAI were 2.1 (1.1) and 7.6 (7.5), respectively.

The mean (SD) change in DAS28-ESR and CDAI from baseline to week 52 were -2.3 (1.8) and -11.1 (10.4), respectively. 9 patients discontinued the shortening the dosing interval of TCZ-SC therapy because of ineffectiveness (n=2), safety issues (n=3), remission (n=3), and others (n=1). Conclusions: The shortening the dosing interval of TCZ-SC therapy in RA patients was well tolerated and effective in daily practice.

目 的

関節リウマチ (RA) に対して抗IL-6受容体モノクローナル抗体であるトシリズマブは2008年に本邦で承認され、2013年には皮下注射製剤が登場した。さらに、2017年6月には、トシリズマブ皮下注射162mg (TCZ-SC) の2週間隔治療で効果不十分なRA患者に1週間まで投与間隔を短縮することが可能になった¹⁾。しかしながら、実臨床におけるTCZ-SC投与間隔短縮に関する報告は少ない。本研究はRAに対するTCZ-SCの投与間隔短縮の有効性と安全性を検討した。

対象と方法

当科においてTCZ-SC投与間隔を短縮したRA患者29例を対象に、TCZ-SC投与間隔短縮の継続率、疾患活動性の推移、有害事象発生を調査した。継続率はKaplan-Meier法、2群間の比較はWilcoxon signed-rank testを用いた。LOCF (last observation carried forward)法でデータ欠損を補完した。統計解析はSPSS Statistics 22を使用してp<0.05を統計学的有意差とした。

結 果

表1は対象患者のTCZ-SC投与間隔短縮開始時の患者背景と臨床的特徴を要約した。患者の年齢67.7±12.5歳 (以下、平均値±SD)、罹病期間15.4±14.2年、stage (I、II) 28%、class (1、2) 97%、RF陽性93.1%、生物学的製剤使用歴79.3%、PSL併用24.1%、MTX併用20.7%、

ESR26.0±27.6、CRP 0.6±2.2mg/dl、DAS28-ESR4.0±1.2、CDAI 17.2±9.8であった。トシリズマブ投与開始からTCZ-SC投与間隔短縮までの期間は、最短21日、最長9.7年で、中央値1.5年であった。

【表1 患者背景および臨床的特徴】

	平均値	(SD)	range
年齢(歳)	67.7	(12.5)	43.3 - 88.0
性別(女性)	72.4		
BMI (kg/m ²)	22.7	(3.6)	14.7 - 29.7
罹病期間(年)	15.4	(14.2)	0.5 - 52
Stage (I, II/III, IV %)	28/72		
Class (1, 2/3, 4 %)	97/3		
RF陽性(%)	93.1		
RF (IU/ml)	339.0	(534.4)	19 - 1909
抗CCP抗体陽性(%)	86.2		
抗CCP抗体 (U/ml)	485.1	(519.8)	26 - 1832
eGFR (ml/min/1.73m ²)	69.2	(19.4)	34.4 - 104.9
生物学的製剤投与歴(%)	79.3		
	2nd(n=14), 3rd(n=5), 4th(n=3), 5th(n=1)		
PSL併用(%)	24.1		
PSL投与量 (mg/day)	5.7	(1.9)	5 - 10
MTX併用(%)	20.7		
MTX投与量 (mg/week)	7.3	(3.9)	2 - 14
TJC28	4.9	(5.7)	0 - 26
SJC28	3.3	(3.3)	0 - 11
患者による全般評価(mm)	47.7	(31.1)	4 - 100
医師による全般評価(mm)	42.7	(31.1)	5 - 100
ESR (mm/h)	26.0	(27.6)	2 - 107
CRP (mg/dL)	0.6	(2.2)	0.01 - 11.9
DAS28-ESR	4.0	(1.2)	2.0 - 7.3
CDAI	17.2	(9.8)	5 - 40.0
SDAI	17.8	(10.3)	3.6 - 31.5
MMP-3 (ng/mL)	282.6	(206.8)	49.8 - 1001.8
HAQ-DI	0.7	(0.5)	0 - 1.6

MTX投与量とPSL投与量は投与例で算出

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 EFFICACY AND SAFETY OF THE SHORTENING THE DOSING INTERVAL OF SUBCUTANEOUS TOCILIZUMAB THERAPY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS, YOSUKE HATTORI et al: Department of Orthopaedic Surgery and Rheumatology, National Hospital Organization Nagoya Medical Center.

表2はTCZ-SC投与間隔の内訳を示した。投与間隔短縮の開始時は、1週間隔が27例、10日間隔が2例で、最終観察時は、1週間隔が24例、10日間隔が5例であった。

【表2 TCZ-SC投与間隔】

投与間隔, n					
開始時		投与中		最終観察時	
1週	n=27	1週	n=21	1週	n=23
		10日	n=6	10日	n=4
10日	n=2	1週	n=1	1週	n=1
		10日	n=1	10日	n=1

図1は、効果不十分中止と有害事象中止を投与間隔短縮の中止としたTCZ-SC投与間隔短縮の継続率をKaplan-Meier曲線で示した。TCZ-SC投与間隔短縮の継続率は2年6か月で約73.1%であった。TCZ-SC投与間隔短縮の観察期間は1.4±0.8年であった。

【図1 TCZ-SC投与間隔短縮開始後の継続率

(Kaplan-Meier曲線)】

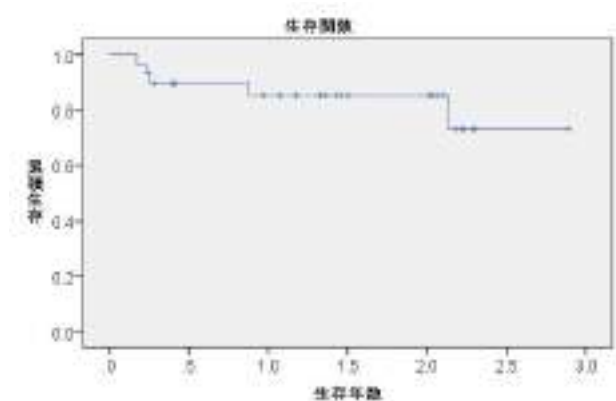
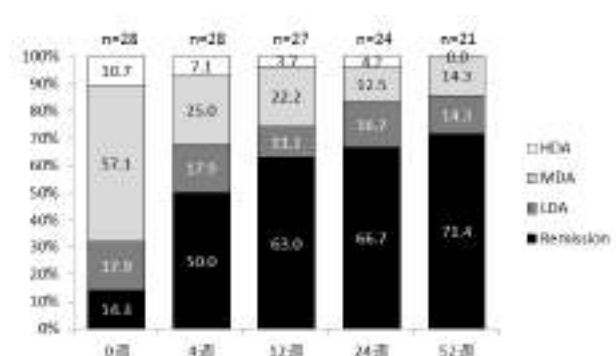


図2は、疾患活動性カテゴリのベースラインから52週までの推移を示した。低疾患活動性と寛解の割合は投与間隔短縮開始4週から52週時まで改善し、52週時に低疾患活動性と寛解の割合はDAS28-ESRで85.7%、CDAIで71.5%であった。

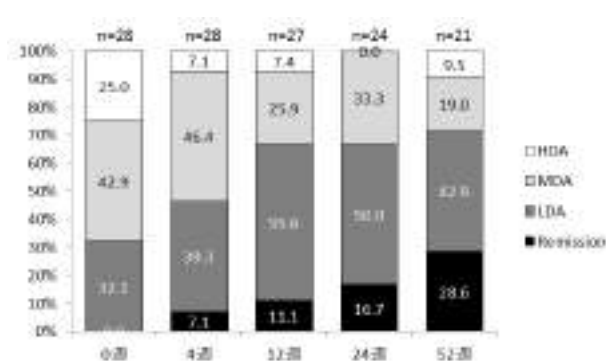
【図2 疾患活動性カテゴリのベースラインから

52週までの推移】

(a) DAS28-ESR



(b) CDAI



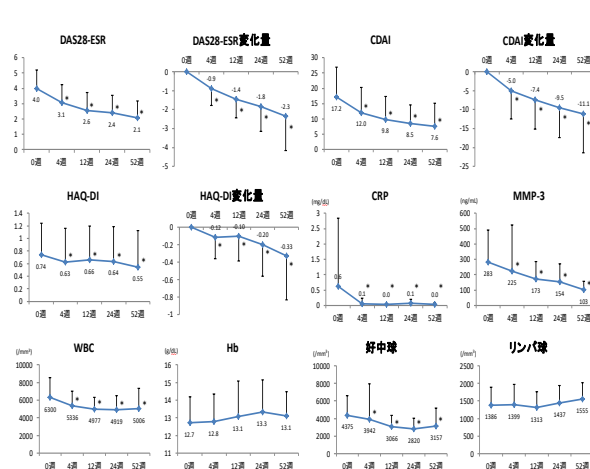
〈(a) Remission was defined as DAS28-ESR <2.6; LDA as DAS28-ESR ≥2.6 to ≤3.2; MDA as DAS28-ESR >3.2 to ≤5.1; and HDA as DAS28-ESR >5.1. (b) Remission was defined as CDAI ≤2.8; LDA as CDAI >2.8 to ≤10; MDA as CDAI >10 to ≤22; and HDA as CDAI >22.

データ欠損はLOCF法で補完)

図3は、各項目（疾患活動性、身体機能障害、血液検査）のベースラインから52週までの推移を示した。DAS28-ESRとCDAIは投与間隔短縮開始4週から52週時までベースラインから有意に低下した。52週時のDAS28-ESRは2.1±1.1、CDAIは7.6±7.5で、ベースラインから52週までのDAS28-ESR変化量は-2.3±1.8、CDAI変化量は-11.1±10.4、HAQ-DI変化量は-0.33±0.50であった。TCZ-SC投与間隔短縮中止は全体で9例であった。中止理由の内訳は効果不十分が2例、有害事象（非結核性抗酸菌症1例、肺炎1例、帯状疱疹1例）が3例、寛解のため投与間隔を2週へ延長した症例が3例、患者希望で薬剤変更した症例が1例であった。有害事象中止の肺炎1例と帯状疱疹1例は病状軽快後にTCZ-SC投与を2週間隔で再開した。

【図3 各項目（疾患活動性、身体機能障害、血液検査）

のベースラインから52週までの推移】



〈Wilcoxon signed-rank test * : p<0.05 vs baseline

データ欠損はLOCF法で補完)

表3は、TCZ-SC投与間隔短縮開始後の有害事象の発生数を示した。口内炎5例、WBC減少3例が多かった。TCZ-SC

投与間隔を短縮した29人の患者の全患者観察期間39.4年で調整した有害事象の発生率（発生数/100人年）は68.5であった。

【表3 有害事象発生数】

有害事象, n			
非結核性抗酸菌症	1	WBC減少	3
肺炎	1	肝酵素上昇	1
上気道炎	2	狭心痛	1
咽頭炎	1	頭位変換性眩暈	1
インフルエンザ	1	排尿障害	1
口内炎	5	尿路結石	1
帯状疱疹	1	蕁麻疹	1
感染性アテローム	1	凍瘡	1
爪周囲炎	1	顎関節症	1
下痢	1	腰部脊柱管狭窄症	1

考 察

国内第Ⅲ相試験のSHINOBI studyによってTCZ-SC毎週投与の有効性と安全性は示された²⁻³⁾。本研究においてベースライン時の疾患活動性（以下、平均値）はDAS28-ESR4.0、CDAI17.2であり、SHINOBI studyにおけるTCZ-SC毎週投与群のベースライン時のDAS28-ESR5.9、CDAI35.3より低かった。52週時の疾患活動性が低疾患活動性と寛解の割合はDAS28-ESRで85.7%、CDAIで71.5%であり、SHINOBI studyにおけるTCZ-SC毎週投与群で52週時のDAS28-ESRで57.2%、CDAIで64.3%と同等以上の結果であった。一方で、ベースラインから52週までのDAS28-ESR変化量-2.34、CDAI変化量-11.08であり、SHINOBI studyにおけるTCZ-SC毎週投与群のDAS28-ESR変化量-3.19、CDAI変化量-25.24より少なかった。また、ベースラインから52週までのHAQ-DI変化量は-0.33でSHINOBI studyにおけるTCZ-SC毎週投与群のHAQ-DI変化量-0.34と同等の結果であった。本研究の患者背景は高齢と長期RA罹患であり、TCZ-SC投与間隔短縮開始後にWBCと好中球が有意に減少したが、入院を要する重篤な有害事象と死亡例はなかった。本研究によりTCZ-SCの投与間隔を短縮することは実臨床でRAの治療強化に有用であることが示されたが、単施設の症例であり投与間隔短縮の適応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結果に影響する可能性がある。

結 論

当科におけるRAに対するTCZ-SC投与間隔短縮の治療成績は良好であった。

文 献

- 1) 中外製薬株式会社, アクテムラインインタビューフォーム, 2019年9月改訂（第25版）
- 2) Ogata A, Tanaka Y, Ishii T, et al.: A randomized, double-blind, parallel-group, phase III study of shortening the dosing interval of subcutaneous tocilizumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to subcutaneous tocilizumab every other week: Results of the 12-week double-blind period. Mod Rheumatol 28: 76-84, 2018
- 3) Ogata A, Tanaka Y, Ishii T, et al.: Long-term safety and efficacy of weekly subcutaneous tocilizumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis who had an inadequate response to subcutaneous tocilizumab every other week: Results from the open-label extension of the SHINOBI study. Mod Rheumatol 29: 767-774, 2019

メトトレキサート投薬中に妊娠に至った関節リウマチの 2 例

桑原悠太郎¹⁾ 平野 裕司¹⁾ 紀平 大介²⁾ 小杉山裕亘¹⁾

Key word : Methotrexate, Rheumatoid arthritis, Pregnancy, Unintended pregnancy

Methotrexate (MTX) must be discontinued at an appropriate time before women with rheumatoid arthritis (RA) get pregnant. A 30year old woman with RA got pregnant unintentionally during treatment with MTX, which resulted in a spontaneous miscarriage. A 21 year old woman with RA also got pregnant during treatment with MTX; however, she has not taken MTX for > 1 year. Patients of child bearing age must be provided accurate information about MTX and pregnancy and assistance regarding shared decision making.

はじめに

メトトレキサート(MTX)は関節リウマチ(RA)に対する薬剤治療において最も一般的な治療薬である¹⁾。しかしながら、MTXを投薬中に妊娠をした場合、流産率や胎児の奇形率が高くなることが知られており、妊娠を計画する際には中止することが推奨されている^{2,3)}。今回、我々はMTX投薬中に妊娠に至った2例を経験したので報告する。

症 例

症例1：30歳女性。

2008年4月頃より多発関節痛発症し、近医で鎮痛薬にて加療を受けるも改善乏しく2009年2月に当科初診された。RAと診断し、金製剤10mg/月、プレドニゾロン(PSL)5mg/日で治療を開始した。関節炎症状が持続したため、同年8月よりMTX4mg/週を開始した。さらに2010年1月よりインフリキシマブを追加併用したが、使用開始後1年時に薬疹により中止となった。2011年2月よりエタネルセプト(ETN)50mg/週を開始、MTX8mg/週へ増量した。疾患活動性はコントロールされ、2012年1月には、PSLは中止可能となった。しかし、2015年5月に関節炎症状悪化のためタクロリムス(TAC)1mg/日を追加した。事前にMTX投薬中の妊娠はしないように指導していたものの、2017年7月に妊娠(5週)が発覚。妊娠直前のDAS28-CRPは2.21であった。パートナーとは結婚の予定が既にあった。既往歴、喫煙歴や飲酒習慣はなし。妊娠発覚後の診察で、MTX投薬中の妊娠では流産率や奇形発生率が高いことを説明したが、妊娠の継続を希望された。妊娠発覚の報告を患者側から受けた後、早急に抗リウマチ薬の中止を指示し、さらに妊娠を継続することを希望されたため、当院産科医と連携を取り、妊娠継続・出産を目指したが、2017年8月に流産となった。その後、ETN50mg/週とTAC1mg/日のみ再開した。今後の妊娠の可能性を考慮しMTX以外の治療薬を提案したが、その時点では妊娠の計画がなく、2017年7月よりMTX8mg/週を再開した。2019年12月時点まで再妊娠なく、また関節炎の悪化も認めない(図1)。

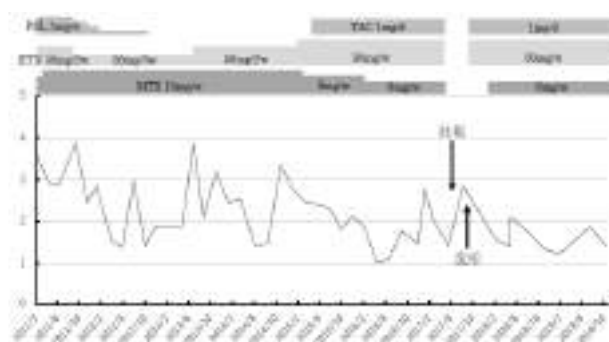


図1：症例1の疾患活動性(DAS28-CRP)の推移

妊娠前はDAS28-CRP<3.2であり、妊娠・流産後のフレアも認めない。

PSL: prednisolone, TAC: tacrolimus, ETN: etanercept, MTX: methotrexate

症例2：22歳女性。

2015年1月頃より両膝関節痛発症し、近医でリハビリ加療を受けるも改善乏しく、2015年3月に他院で診察と検査を受けるがRAは否定的とされた。2015年8月に手関節や手指関節にも疼痛が出現したため、当科初診された。当科でRAと診断し、2015年8月よりMTX6mg/週で治療開始した。MTX14mg/週に増量したところ血球減少を認めたため、MTX12mg/週に減量し、治療を継続した。関節炎の改善目的に、2019年1月にイグラチモド(IGU)25mg/日を追加併用した。事前にMTX投薬中の妊娠はしないように指導していたものの、2019年2月に妊娠(6週)が発覚した。妊娠直前のDAS28-CRPは2.39であった。既往歴、飲酒習慣や喫煙歴はなし。MTX投薬中の妊娠では流産率や奇形発生率が高いことを説明すると、実はIGUは処方時から、MTXは1年以上前から内服していないことが判明した。2019年9月に妊娠37週で2668gの正常児を吸引分娩にて出産された。出産児に奇形は2019年12月時点で指摘されていない。妊娠中の疾患活動性は軽度であったが、妊娠後関節炎の出現と右中指に変形を生じてきたことから、RA薬物治療を希望された。授乳の継続の希望もあることより、

2019年12月よりセルトリズマブペゴル(CZP)単剤治療を開始した(図2)。

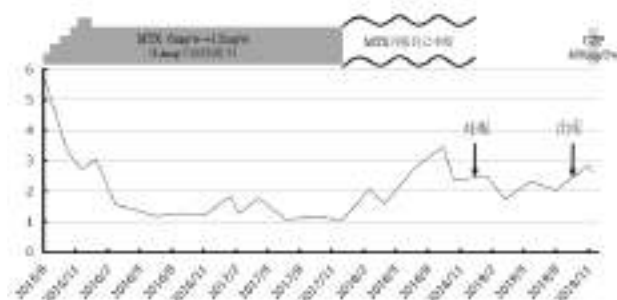


図2: 症例2 の疾患活動性 (DAS2.8-CRP) の推移

妊娠発覚時に1年以上前からMTX自己中断していたことが判明したが、妊娠を通じて、疾患活動性の悪化なく、DAS28-CRP<3.2を維持している

MTX: methotrexate, CZP: certolizumab pegol

考 察

RA患者では、一般人と比較して不妊・流産の確率が高いと報告されている(不妊率RA患者: 25-42 %, 一般人: 9 %, 流産率RA患者: 17%, 一般人: 11-22%)⁴⁾。また、疾患活動性がコントロール不良であると良好な群と比較して不妊・流産のリスクが高い(不妊率DAS28>5.1: 67 %、DAS28<2.6: 30 % 流産率DAS28>3.2: 22%、DAS28<3.2: 11%)^{4,5)}。

MTXに関しては本邦のMTX使用ガイドラインによると妊娠する可能性がある婦人に投与する場合、投与中および投与終了後少なくとも1月経周期は妊娠を避けるよう注意を与えるよう記載されている²⁾。また、欧州リウマチ学会からも同様にMTXは妊娠前に中止するように推奨されており、2008-2015年のメタアナリシスでは流産発生率は42.6%、奇形発生率は10.5%と報告されている³⁾。また、the Pregnancy-Induced Amelioration of Rheumatoid Arthritis(PARA)studyにおいて妊娠1期までMTXを投与されていた群では妊娠前にMTXを中止した群と比較して流産発生率が約2倍と報告されている(MTX投与患者: 42.5%、MTX中止患者: 22.5% Hazard Rate(HR):2.1)⁶⁾。また、同研究において奇形発生率はMTX投与群とMTX中止群での有意差は認めなかったものの、一般人と比較すると統計学的有意の高値を示したと報告している(MTX投与患者: 6.6%、一般人: 2.9%)⁶⁾。

症例1はMTX投薬中の妊娠が禁忌であることは認識しており、パートナーとは結婚予定ではあったものの非計画性妊娠であったことが考えられる。非計画性妊娠については本邦では24.8%であったという報告があり⁷⁾、妊娠可能年齢の女性患者においては患者指導のみならず、意図しない妊娠の可能性を考慮して診療にあたることの重要性を認識した症例である。このような意図しない妊娠を避けるためには、われわれ医療者側から繰り返し説明することの

必要性を認識させられる。また、今症例のようにMTXを投薬中に妊娠してしまった場合、確かに一般人群と比較すると流産率や奇形率が高いのは事実である。しかしながら、本邦において一般人においても自然流産の確率は約15%、奇形発生率は約2-3%程度ある⁸⁾。我々は、客観的な事実を説明した上で、患者側が希望されれば妊娠の中断を無理に勧めることは行っていない。患者や家族とのトラブルを避けるためにも、説明内容は確実にカルテに記録として残す必要がある。さらに、今症例のように妊娠前は挙児希望がなかったとしても、意図しない妊娠だとしても出産を希望される女性はいくつかいないため、そのような場合、我々は速やかにMTXを中止させるとともに、産科医と速やかに連携をとり、通常より細やかに心血管奇形などの奇形の有無など、胎児の状態を観察していただくように依頼することが大切になると考えている。症例1の場合でも、残念ながら流産という結果になってしまったが、速やかにMTXの中止を指示し、早急に当院産科と連携を取り妊娠継続・出産を目指した。

症例2についてMTXを自己中断した理由についてであるが、MTX治療により今後出産する子が必ず奇形になってしまう妊娠してはいけない身体になってしまうという誤った認識を持ってしまった可能性、妊娠を望むパートナーがいるためにあらかじめ意図的に自己中断していた可能性があったのではないかと考えている。今回の症例ではこのような患者側の希望や意思を十分に聴取することができず、それに対して医療者側も十分に説明することができなかったために、医療者と患者間で認識の違いが生じてしまったと推察される。欧州リウマチ学会³⁾で推奨されている“患者の希望や考えを組み入れたうえでのshared decision making”の大切さ、またそれを実現することの難しさを痛感させられた症例であった。

MTX投薬中に妊娠に至った2症例を経験した。妊娠可能年齢患者のRA治療においては投薬中に挙児希望がなくとも非計画性妊娠などにより妊娠に至る可能性があり、妊娠に至った場合、リウマチ医として妊娠継続のリスクを十分に説明する必要がある、さらに患者側が妊娠を希望された場合は、治療薬の中止や産科と早期に連携を取るなど適切な対応をする必要がある。また、日々の診療においては、患者の希望を組み入れたうえでのshared decision makingを行うことが重要であると考えます。

利益相反:なし

参考文献

- 1) Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis 76: 960-977, 2017

- 2) 日本リウマチ学会MTX診療ガイドライン策定小委員会: 妊娠・授乳希望時の対応. 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2016年改訂版: 63-65, 2016
- 3) Götestam SC, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al: The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 75: 795-810, 2016
- 4) de Jong PH, Dolhain RJ: Fertility, pregnancy, and lactation in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 43: 227-237, 2017
- 5) Brouwer J, Hazes JM, Laven JS, et al: Fertility in women with rheumatoid arthritis influence of disease activity and medication. *Ann Rheum Dis* 74: 1836-1841, 2015
- 6) Weber-Schoendorfer C, Chambers C, Wacker E, et al: Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy. *Arthritis Rheumatol* 66: 1101-1110, 2014
- 7) Isumi A, Fujiwara T: Synergistic effects of unintended pregnancy and young motherhood on shaking and smothering of infants among caregivers in Nagoya city, Japan. *Front Public Health* 5: 247, 2017
- 8) 伊藤真也, 村島温子: 抗リウマチ薬. 薬物治療コンサルテーション妊娠と授乳2版: 250-258, 2016

関節リウマチにおける血清25 (OH) ビタミンD濃度について

杉本 遼介¹⁾、金山 康秀^{1,2)}

Key words: Osteoporosis, RA, 25 (OH) vitamin D

【Objectives】To investigate serum 25 (OH) vitamin D concentration in rheumatoid arthritis (RA) patients. 【Methods】We investigated 133 RA patients who were measured vitamin D concentrations by ECLIA from October, 2018 to April, 2019.

【Results】The average vitamin D concentration was 16.4 ng / ml, and 96 (72.2%) people were vitamin D deficiencies. Patients profiles were 113 women (85.0%), mean age 72.6 years, BMI 21.6, swollen / tender joints 1.3 / 1.3, patient/ doctor VAS 31.0 / 27.3, HAQ 0.79, 105 osteoporosis treatments (78.9 %), Lumbar spine BMD 0.97g/cm², and femoral proximal part BMD 0.69 g/cm².

【Conclusions】We measured Vitamin D concentration in RA patients, and found so many vitamin D deficiencies.

はじめに

当院において、関節リウマチ（以下RA）患者における血清25 (OH) ビタミンD濃度について検討した。

対象および方法

2018年10月31日から2019年4月30日までの間に血清25 (OH) ビタミンD（以下ビタミンD）濃度の測定をしたRA患者133例を対象とした。方法はECLIA法にて測定し、疾患活動性、腰椎、大腿骨近位部BMD、骨粗鬆症治療の有無などとの相関について検討を行った。

結 果

症例背景を表1に示す。平均年齢72.6歳、女性の比率85.0%（113例）、BMI21.6、腫脹関節数1.3個、圧痛関節1.3個、患者VAS31.0、医師VAS27.3、HAQ0.79、骨粗鬆症治療症例78.9%（105例）、腰椎BMD0.97g/cm²、大腿骨近位部BMD0.71 g/cm²であった。

表1 症例背景

n=133	mean±SD / %
年齢(歳)	72.6±10.1
性別 (症例数/女性比率)	113例 / 85.0%
身長 (cm)	152.4±7.1
体重 (kg)	50.3±9.4
BMI	21.6±3.6
腫脹／圧痛関節	1.3±1.7／1.3±1.6
患者VAS (mm)	31.0±25.6
医師VAS (mm)	27.3±20.0

HAQ	0.79±0.82
骨粗鬆症治療(症例数/比率)	105例 / 78.9%
腰椎BMD値(g/cm ²)	0.97±0.19
大腿骨近位部BMD値(g/cm ²)	0.71±0.11

RA治療薬の処方内容については、ステロイドを含めた鎮痛薬のみ22例、抗リウマチ薬単剤38例（メトトレキサート18例、サラゾスルファピリジン10例、イグマチモド5例、その他5例）、抗リウマチ薬の併用投与29例（メトトレキサート使用17例）、生物学的製剤やJAK阻害薬投与は44例であった。（表2）

表2 RA治療薬の処方内容

鎮痛薬のみ(NSAIDs, PSL)	22
抗リウマチ薬単剤 (MTX18, SASP10, IGU5, その他5)	38
抗リウマチ薬併用 (MTX使用17)	29
生物学的製剤単剤 (TCZ8, ABA2, ETN, GLM)	12
抗リウマチ薬+JAK阻害薬 (BAR2, TOF1)	3
抗リウマチ薬+生物学的製剤 (MTX使用14)	29

骨粗鬆症治療薬の処方内容についてはデノスマブとエルデカルシトールの併用が50例、デノスマブと天然型ビタミンD配合錠の併用が34例、ビスホスホネート製剤単剤が8例、デノスマブ単剤4例、エルデカルシトール単剤3例、ビスホスホネート製剤とエルデカルシトールの併用が2例、テリパラチド単剤が2例、アルファカルシドール単剤が1例、SERM単剤が1例、処方なしが28例であった。

20ng/ml未満のビタミンD欠乏は72.2%(96例)、30ng/ml未満のビタミンD不足は94.7%(126例)に認められた。

各評価項目との相関について表3に示す。年齢についてわずかに正の相関の傾向を認めたが、そのほかの項目については有意な相関関係を認めなかった。

骨粗鬆症治療の有無別の結果について、治療なし群は14.5ng/ml、治療あり群は17.5ng/mlで有意な差は認められなかった($p=0.55$)。

生物学的製剤の有無別の結果について、使用なし群は16.6ng/ml、使用あり群は16.0ng/mlで有意な差は認められなかった($p=0.64$)。

表3 各評価項目との相関について

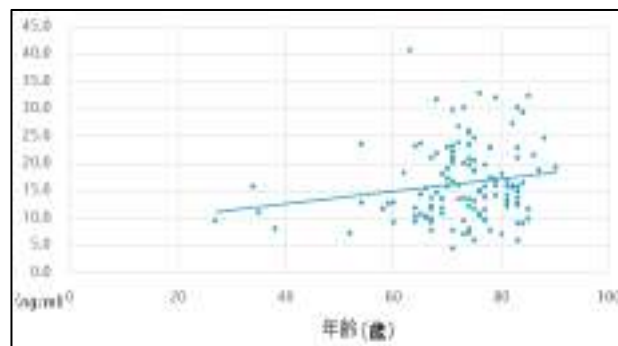
項目	相関係数	P値
年齢	0.17	0.047
BMI	-0.09	0.31
圧痛関節	0.01	0.89
腫脹関節	-0.06	0.52
患者VAS	-0.12	0.19
医師VAS	-0.11	0.24
CRP	-0.04	0.66
RF	-0.08	0.41
腰椎骨密度	0.07	0.40
大腿骨近位部	0.04	0.67

考 察

古谷らはRA患者の大規模コホート研究でビタミンD欠乏は全体の70%、女性の75%、男性の56%に認められたと報告している¹⁾。今回の結果では、全体の72.2%、女性の72.6%、男性の70%に認められており、報告と同様に大多数の症例でビタミンD欠乏が認められた。また、古谷らは同様にビタミンD欠乏は女性、若年齢、PSLの内服量が有意に関連していたと報告した¹⁾。今回の男女別の結果は男性16.5ng/ml、女性16.2ng/mlであり男女の間に有意差は認められなかった。続いて年齢とビタミンD濃度の散布図を図1に示す。相関係数は0.17、 $p=0.047$ であり、わずかながら、年齢とともにビタミンDが上昇する傾向を認めた。最後にステロイドの内服の有無別の検討結果について、平均値はともに16.4 ng/mlであり、有意差は認められなかった。今回の調査では、ビタミンD濃度測定時のステロイド内服の有無を資料として用いており、内服年数や内服積算量を検討する必要があると考えられた。ビタミンDは骨粗鬆症や転倒リスクとの関連も報告があり²⁾、今後は

ビタミンD濃度と骨折リスクとの関連、補充による効果についての検討が必要と考える。

図1 年齢とビタミンD濃度の散布図



結 論

RA患者におけるビタミンD濃度を測定し、ビタミンD欠乏が明らかになった。ビタミンD濃度と疾患活動性などの患者背景や腰椎、大腿骨近位部BMDとの間に明らかな相関は認められなかった。

参考文献

- 1) Furuya T et al: Prevalence of and factors associated with vitamin D deficiency in 4793 Japanese patients with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 32:1081-1087, 2013
- 2) Murad MH, Elamin KB, Abu Elnour NO, et al: Clinical review: The effect of vitamin D on falls: a systematic review and metaanalysis. J Clin Endocrinol Metab, 96 : 2997-3006, 2011

第72回東海膠原病研究会

日 時：令和元年7月13日（土）

場 所：ホテルサンルートプラザ名古屋

世話人：森田 明理

1. 抗Mi 2 抗体と抗 NXP 2 抗体が同時に陽性を示した皮膚筋炎の 1 例

1) 岐阜大学 2) いちき皮膚科 3) 金沢大学

○伊藤満1), 守屋智枝1), 松山かなこ1), 周 円1),
市来善郎2), 濱口儒人3), 清島真理子1)

33歳女性。初診の2か月前に痒痒を伴う皮疹が後頸部に出現し、その1か月後に全身倦怠感、筋肉痛、手背と両下腿の紅斑が出現したため当科紹介受診。両手背、MP及びPIP関節背面に紅色丘疹、両上眼瞼、後頸部、両膝、大腿に紅斑が見られた。筋原性酵素の著明な増加（CK 1,052 IU/L）、筋力低下、MRIで筋炎所見があり皮膚筋炎と診断した。間質性肺炎、悪性腫瘍はみられなかった。抗核抗体は160倍陽性（均質型、斑紋型）、抗TIF-1 γ 抗体、抗MDA-5抗体、抗Mi-2抗体、抗ARS抗体はELISA法で陰性であったが、免疫沈降法で抗Mi-2抗体と抗NXP-2抗体の両者が陽性であった。プレドニゾロン40mg/日（0.8mg/kg/日）で治療を開始し、症状、検査値は速やかに改善。現在10mg/日まで減量しているが再燃はない。抗Mi-2抗体と抗NXP-2抗体が同時に陽性になることは極めて稀であり報告する。

2. 抗Signal recognition particle(SRP)抗体陽性壊死性ミオパチーの一例

浜松医科大学免疫リウマチ内科

○大久保悠介, 古川省悟, 下山久美子, 小川法良

はじめに：今回我々は抗SRP抗体陽性壊死性ミオパチーの一例を経験したため、文献的考察を加え報告する。

【症例】63歳男性。

【主訴】筋力低下。

【既往歴】慢性副鼻腔炎。

【現病歴】

脂質異常症のため通院していた近医で肝酵素上昇を指摘された。X-2年11月、A総合病院リウマチ科に精査入院し、筋力低下、Gottron徴候、CK 8781IU/Lなどより皮膚筋炎と診断された。悪性腫瘍の合併はなく、PSL 60mg/日で治療開始した。CK値800 IU/L程度で退院となった。PSL10mg/日の時点で、CK値の上昇（1000IU/L以上）を認め、MTX併用も

無効、TAC 6mg併用によっても効果不十分でありCK値が15000IU/Lまで上昇したことから、X年3月精査加療目的で当科紹介となった。抗ARS抗体、抗MDA-5抗体、抗TIF1- γ 抗体、抗Mi-2抗体は陰性であった。前医の筋生検は炎症細胞浸潤が乏しく、筋線維の変性壊死像を認めた。免疫介在性壊死性筋症を疑い、抗SRP抗体、抗HMG-CoA還元酵素抗体を測定し、抗SRP抗体陽性が判明した。抗SRP抗体陽性壊死性ミオパチーと診断し、PSL 50mg、CyA 150mg、大量免疫グロブリン療法（IVIG）の併用によりCK値は1610 IU/Lまで低下を認めた。

【結語】

難治性の抗SRP抗体陽性壊死性ミオパチーの適切な治療法につき、ご意見を賜りたく症例を提示する。

3. 血球貪食性リンパ組織球症で発症し寛解後に皮疹の増悪でRP-ILDを早期発見できたCADMの1例

愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科

○松岡直也, 浅井昭雅, 伊藤真弓, 岩垣津志穂,
野畑宏信, 勝野敬之, 坂野章吾, 伊藤恭彦

症例は57歳女性。X年6月から咳嗽、膝関節の紅斑が出現。皮疹の増悪を認め7月に当院紹介受診。下肢に潰瘍を伴う紅斑やヘリオトロープ疹、爪囲紅斑および胸部CTで軽度の網状影と浸潤影を認めた。抗MDA-5抗体陽性でclinically amyopathic dermatomyositis (CADM) に早期の間質性肺炎併発と診断。血球減少とフェリチン1000ng/ml高値を認めたため骨髓穿刺施行しHemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) と診断。HPSに対しm-PSLパルス療法とタクロリムスで治療し、皮疹と血球減少、肺陰影は改善し退院。9月下旬皮疹の増悪あり胸部CTを撮影したところ間質性肺炎の増悪を認め入院。急速進行性間質性肺炎（RP-ILD）としてm-PSLパルスとIVCY行い皮疹は軽快し間質性肺炎は増悪せず軽度改善傾向となった。RP-ILDはCADMに合併する間質性肺炎の90%に合併し予後不良の原因となる。RP-ILD進行の予測因子として抗MDA-5抗体titerやフェリチン値の上昇が知られているが、本症例では皮疹の増悪が契機となりRP-ILDの再燃を早期に発見し治療することができた。

4. Evans症候群を合併した混合性結合組織病の1例

名古屋市立大学病院リウマチ・膠原病内科

○上原幸治, 爲近真也, 山邊徹, 大村晋一郎,
前田伸治, 難波大夫

64歳女性。混合性結合組織病(MCTD)に対してプレドニゾロン(PSL)3mg、プログラフ(TAC)1mgで安定していた。発熱、胸腹水、胸膜痛ありMCTDに伴う漿膜炎に対してPSL20mgへ増量し改善するも貧血、血小板減少が出現。精査にてハプトグロビン低値、Cooms試験陽性。骨髓検査では赤芽球、巨核球系に異形成は認めるも芽球の増加や染色体異常なし。MCTDを背景としたEvans症候群と診断しPSL60mg投与。2週間継続するも溶血性貧血の改善見られず、シクロホスファミド400mg(IVCY)を投与。骨髓抑制が強く出現したためIVCY中止。リツキシマブ(RTX)375mg/m²を4週投与し改善を認めた。全身性エリテマトーデスに合併したEvans症候群に対してRTXの有効性が報告されているが、MCTDに合併するEvans症候群に対してもRTXが有効である可能性があると考えた。

5. 救命し得なかった治療抵抗性成人発症ステル病(AOSD)の1例

藤田医科大学医学部リウマチ・膠原病内科

○鈴木雅司, 深谷修作, 澤田茉莉加, 渡邊奈津子,
長縄達明, 梅田愛, 芦原このみ, 平野大介, 橋本貴子,
西野譲, 吉田俊治, 安岡秀剛

症例は86歳、女性。AOSDにてPSL 20mg/日服用状態で当院紹介入院。活動性のコントロール不良にてPSL 45mg/日に増量するも寛解せず、ステロイドパルス療法(ス剤パルス)、シクロスポリン追加、その後さらにトシリズマブやメトトレキサートなども使用した。しかし、寛解導入に至らず、経過中にス剤パルスを6回実施した。エタネルセプト導入後改善傾向を認めたものの、サイトメガロウイルス感染および腸穿孔を認め他の免疫抑制薬を含め休薬。その後、免疫抑制薬を再開するも消化管出血、血小板減少、低アルブミン血症、肝腎機能低下をきたし、第133病日に死亡した。病理解剖では、肺に浸潤性肺アスペルギルス症、肝萎縮、胸水、直腸潰瘍・穿孔、骨髓での血球貪食などを認めたが、直接死因と同定できる所見は認めなかった。診断、治療、死因などに関し、ご意見賜りたく症例提示いたします。

6. HLA-B46と日本人の乾癬性関節炎における仙腸関節炎重症度との相関について

名古屋市立大学大学院医学研究科加齢・環境皮膚科学

○井汲今日子, 西田絵美, 森田明理

本邦において乾癬性関節炎の約3割で仙腸関節炎を呈すとされ、その頻度は欧米と差がない。しかしながら、疾患感受性因子として重要視されているHLA-B27の本邦での保有率は0.4%と欧米に比し極めて低い。HLAは人種に依存した因子であるため、本邦での調査が必要と考えた。本研究は2011年から2016年に行なった一施設後方視観察研究で、当院皮膚科を受診した乾癬性関節炎患者を対象とした。113名の乾癬性関節炎患者のうち、63名(55.8%)に仙腸関節炎をみとめた。HLAフェノタイプは39名で調査され、HLA-B46は仙腸関節炎の重症度が高くなる独立したリスク因子であることがわかった(Ordered logistic regression analysis, odds ratio 3.2; 95% confidence interval 1.16-9.81)。さらに、HLA-B46保有者では有意に爪病変が強いことがわかった。以上より、HLA-B46が本邦乾癬性関節炎患者における仙腸関節炎重症化の疾患感受性因子と考えられる。

7. 腹部大動脈瘤、胸部大動脈解離、急性心筋梗塞を合併したIgG4関連疾患

岐阜大学医学部附属病院 総合内科

○飯沼侑香, 坂東直樹, 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】76歳男性

【現病歴】

X年Y月偶発的に腹部大動脈瘤を指摘。Y+7月、両側顎下腺腫大のため近医耳鼻科を受診し、IgG4高値を指摘されるも経過観察となっていた。Y+8月、全身倦怠感の精査目的で施行した腹部CTでStanford B型の動脈解離を認め、保存的加療となった。Y+10月、腎機能低下を認めたため腎生検を施行し、IgG4関連腎臓病の診断に至り、X+12月、加療目的で入院となった。

【経過】

IgG4関連疾患に対してPSL加療を開始とした。第8病日、胸部不快感、前失神を認め、心電図よりST上昇型急性心筋梗塞が疑われ、経皮的インターベンションを施行となった。

【考察】

IgG4関連疾患に関連する心血管障害として腹部大動脈瘤の合併は多数報告されているが、冠動脈疾患を合併した症例はまれであるため、報告する。

特別講演

**『皮膚筋炎診療のパラダイムシフト
～続発性骨粗鬆症の対応も含めて～』**

大阪大学大学院医学系研究科 皮膚科学

教授 藤本学先生

膠原病では、疾患特異性の高い自己抗体が高率に陽性になることが特徴の一つであるが、皮膚筋炎においては、多くの患者では特異抗体は検出されないと考えられていた。しかしながら、2000年代になって抗MDA5抗体、抗TIF1抗体、抗NXP2抗体、抗SAE抗体など新しい筋炎特異抗体がいくつも同定され、これまで想定されてよりもはるかに多くの例において筋炎特異抗体が陽性となることが明らかになってきた。さらに、これらの抗体から臨床的サブセットに分類することができることも明らかになってきて、症状、合併症、予後などの把握や推測ができるようになってきた。それにともなって、どのような症例にどのような治療を行うべきかも明確になりつつある。

本講演では、筋炎特異抗体からみた皮膚筋炎診療のパラダイムシフトについて解説するとともに、本症のステロイド治療にともなう続発性骨粗鬆症の対応についても触れる予定である。