

## 目 次

中部リウマチ学会中部支部理事就任のご挨拶.....	小 嶋 俊 久.....	1
中部リウマチ学会中部支部理事就任のご挨拶.....	篠 田 晃 一 郎.....	2
間接リウマチに対するトシリズマブ治療の長期成績.....	服 部 陽 介・他.....	3
多関節痛のため関節リウマチが疑われた甲状腺中毒症の2症例.....	前 島 優・他.....	7
妊娠中の関節リウマチ患者にセルトリズマブ・ペゴルを使用した2症例の検討.....	中 野 良・他.....	12
東海膠原病研究会・抄録（第73回）.....		17

中部リウマチ学会理事就任にあたって

名古屋大学医学部附属病院整形外科 診療教授 小嶋俊久

この度、中部リウマチ学会理事に、ご推挙、ご承認いただき、誠にありがとうございました。この場をお借りして、一言ご挨拶させていただきます。

私は、中部リウマチ学会事務局の業務に長年携わってきました。至らぬ点ばかりで、ご迷惑をおかけしているかと思えます。

しかしながら、せっかくの機会ですので、事務局の最近の取り組みについて、述べさせていただきます。まず、中部リウマチ学会誌の投稿論文も査読していただくこととし、年2回の発行をできる限り迅速に行うよう努力してきました。そして、年会費、広告費をできる限り適切に取集することで、運営がより安定するようにと考えております。さらに今年度は、中部リウマチ学会ホームページも立ちあげました。これも皆さまのご意見をいただきより充実したホームページとしていきたいと思っております。今後も、中部リウマチ学会が充実し、会員の先生方の、より有意義なコミュニケーション、ディスカッションの場となるように微力ながら尽くしたいと思えます。

2020年は、世界中が、COVID-19に翻弄されました。本学会も延期となってしまいました。が、浜松医科大学小川法良先生が開催される、本年の中部リウマチ学会を楽しみに待ちたいと思えます。

皆様、引き続きご指導、ご鞭撻いただきますよう、よろしく願いいたします。

## リウマチ学会中部支部理事就任のご挨拶

このたび中部リウマチ学会の理事を拝命いたしました富山大学第一内科、リウマチ・膠原病内科の篠田でございます。私自身、20数年前にリウマチ医を志してから毎年の中部リウマチ学会にて一般演題の発表をする事で研鑽を深め、多くの学びを得ることが出来ました。そのような意味で本学会はリウマチ膠原病診療を志す若手医師達（時に医学生）の良き研鑽の場でもあると認識しております。この10数年リウマチ膠原病診療に生物学的製剤、JAK阻害剤など陸続と新薬が登場し、関節超音波検査といった画像検査の発展等によりリウマチ膠原病診療に新風が降り注ぐのに相呼応して、近年、多くの若手医師がリウマチ膠原病診療を志すようになりました。この流れを軌道にのせ、リウマチ膠原病診療をさらに盛り上げていくためにも中部リウマチ学会の場において、積極的に演題発表し、中部地区の多くの御施設の医療スタッフの方々と活発に討論していく事が重要であると考えております。微力ではありますが、私自身の使命を自覚し、理事として精一杯働いていく所存であります。

2021年2月  
富山大学医学部内科学第一講座 リウマチ・膠原病内科  
篠田晃一郎

## 関節リウマチに対するトシリズマブ治療の長期成績

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 words : rheumatoid arthritis, tocilizumab, efficacy, safety, continuation rate

[Objectives] To evaluate long-term efficacy and safety of tocilizumab (TCZ) therapy. [Methods] 304 RA patients treated with TCZ therapy were reviewed. [Results] Age:60.0±13.6 years, disease duration:17.1±14.7 years, Biologics or JAK inhibitors use:61.5%, MTX use:41.1%, and DAS28-ESR:5.3±1.6. The continuation rate of TCZ therapy was 68.6% at 5 years and 53.2% at 10 years. The continuation rate of TCZ therapy had no significant deference between the first TCZ use group and the previous use of Biologics or JAK inhibitors group, and between the concomitant use of MTX group and the no use of MTX group, respectively. 110 patients discontinued TCZ therapy because of insufficient efficacy 36, adverse events 66, and remission 1. Cumulative incidence for patients discontinuing TCZ due to insufficient efficacy was 13.4% at 5 years and 17.0% at 10 years, and adverse events was 18.9% at 5 years and 34.5% at 10 years. 38 patients received the shortening the dosing interval of subcutaneous TCZ therapy. The incidence rate of discontinuation of MTX use was 24% in patients with MTX co-therapy. The incidence rate of discontinuation of TCZ therapy due to all adverse events was 4.3/100PY and infectious diseases 1.6/100PY. [Conclusions] TCZ therapy in RA patients was well tolerated and effective.

### 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 (TCZ) は2008年に本邦で承認され、2013年には皮下注製剤が登場した。さらに、2017年6月には、皮下注製剤の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。このようにTCZは、点滴と皮下注射の投与方法の選択、用量調整と投与間隔の変更が可能であり、患者の疾患活動性や生活様式に合わせて幅広く選択できることや薬価が比較的安いことも魅力である。実臨床における薬剤の継続率は、長期的な有効性と安全性、医師と患者の満足度を反映する薬剤評価の重要な指標であるが、TCZの長期成績に関する報告は少ない。本研究はRAに対するTCZの長期的な有効性と安全性を検討した。

### 対象と方法

当科において2008年5月から2019年10月までにTCZを投与したRA患者304例を対象とした。継続率、効果不十分中止、有害事象中止の発生率をKaplan-Meier法で、2群間の比較はLog-rank test、chi-squared test、Mann-Whitney U testで解析した。TCZの投与中止に至る有害事象の発生率を人年法 (person-year method) で検討した。また、TCZの減量または投与間隔変更、併用したメトトレキサート (MTX) の投与中止を検討した。本研究は2020年10月までのTCZ投与状況を調査し、感染症の治療または周術期休薬による一時的なTCZの投与中断は投与中止とせず、投与を中止し治療を再開しなかった患者のみを分析した。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投与開始時の患者背景と臨床的特徴を要約した。年齢60.0±13.6歳 (以下、平均値±SD)、罹病期間17.1±14.7年、stage (I、II) 32%、class (1、2) 78%、RF陽性88.6%、生物学的製剤 (BIO) またはJAK阻害剤の使用歴61.5%、PSL併用48.4%、MTX併用41.1%、DAS28-ESR5.3±1.6、HAQ-DI0.9±0.8であった。

表1 患者背景と臨床的特徴

	全患者 (N=304)	Naïve (N=117)	Switch (N=187)	p value	MTX併用 (N=125)	MTX非併用 (N=179)	p value
年齢(歳)	60.0 ± 13.6	58.0 ± 13.6	61.3 ± 13.5	<0.05	56.4 ± 12.6	62.5 ± 13.7	<0.01
女性 (%)	78.9	81.2	77.5	0.45	79.2	78.8	0.96
罹病期間(年)	17.1 ± 14.7	8.9 ± 8.3	13.8 ± 15.2	<0.01	11.8 ± 13.1	12.0 ± 13.3	0.82
Stage (I, II/III, IV)	32/68	43/57	25/75	<0.01	32/68	32/68	0.90
Class (1, 2/3, 4)	78/22	83/17	74/26	0.07	62/18	73/25	0.15
RF陽性 (%)	88.6	87.0	89.6	0.52	87.3	89.5	0.71
ACPA陽性 (%)	86.3	86.7	86.0	0.90	88.2	85.0	0.55
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	80.1 ± 26.3	85.0 ± 26.3	77.1 ± 25.9	0.05	90.8 ± 26.0	71.6 ± 23.4	<0.01
生物学的製剤またはJAK阻害剤の使用歴 (%)	61.5	0	100	-	62.4	60.9	0.79
PSL併用 (%)	48.4	47.0	49.2	0.48	56.0	43.0	0.08
PSL投与量 (mg/day)	4.4 ± 2.5	4.3 ± 2.4	4.4 ± 2.6	0.74	3.8 ± 2.4	4.9 ± 2.6	<0.01
MTX併用 (%)	41.1	40.2	41.7	0.79	100	0	-
MTX投与量 (mg/week)	8.0 ± 3.1	8.3 ± 3.2	7.8 ± 3.0	0.83	8.0 ± 3.1	0.0 ± 0.0	-
TJC28	7.3 ± 6.6	7.0 ± 6.1	7.5 ± 6.9	0.93	6.2 ± 5.9	8.1 ± 6.9	<0.01
SJC28	5.5 ± 5.4	6.1 ± 4.9	5.1 ± 5.7	<0.01	5.3 ± 5.1	5.7 ± 5.6	0.78
患者全数評価 (mm)	53.7 ± 26.4	57.2 ± 24.4	51.5 ± 27.5	0.07	51.3 ± 25.0	55.3 ± 27.3	0.18
ESR (mm/h)	65.3 ± 37.3	64.1 ± 36.5	66.1 ± 37.9	0.68	61.2 ± 35.6	68.1 ± 38.3	0.12
CRP (mg/dL)	3.8 ± 18.2	5.4 ± 29.0	2.7 ± 2.8	0.92	5.2 ± 28.2	2.9 ± 2.8	0.74
MMP-3 (ng/mL)	307.7 ± 303.7	309.1 ± 301.3	306.8 ± 305.9	0.79	308.6 ± 316.9	306.4 ± 295.0	0.57
DAS28(ESR)	5.3 ± 1.6	5.4 ± 1.5	5.2 ± 1.6	0.10	5.0 ± 1.6	5.5 ± 1.5	<0.05
HAQ-DI	0.9 ± 0.8	0.9 ± 0.9	0.9 ± 0.8	0.88	1.0 ± 0.9	0.8 ± 0.6	0.06

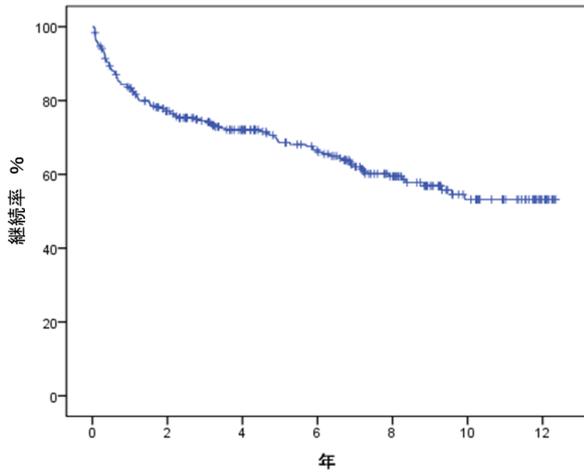
Naïve: 生物学的製剤またはJAK阻害剤の使用歴なし。Switch: 生物学的製剤またはJAK阻害剤の使用歴あり。MTX投与量とPSL投与量は投与例で算出。Values are presented as mean ± standard deviation unless stated otherwise. P values were calculated using the chi-square test for categorical variables and Mann-Whitney U test for continuous variables.

(図1A) は、すべてのRA患者におけるTCZの継続率をKaplan-Meier曲線で示した。投与中止は効果不十分と有害事象で検討した。累積でTCZの継続率は1年83.4%、3年74.5%、5年68.6%、10年53.2%であった。39例は10年以上継続した。Naïve (BIOまたはJAK阻害剤の使用歴なし) 群とSwitch (BIOまたはJAK阻害剤の使用歴あり) 群の継続率

(図1B、C)、MTX併用群とMTX非併用群の継続率(図1D、E)にLog-rank testで有意差を認めなかった。

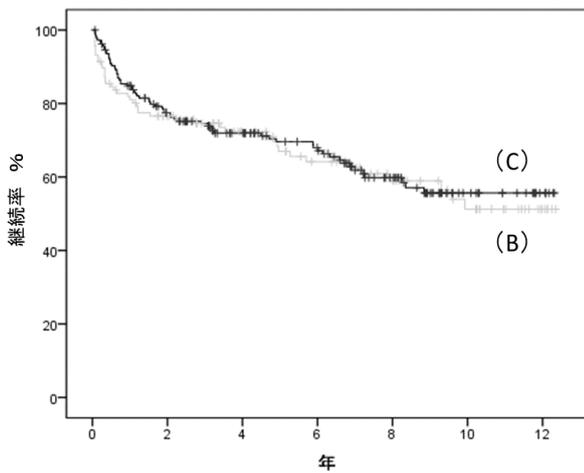
図1 TCZ 治療開始後の継続率 (Kaplan-Meier 曲線)

(A) 全患者

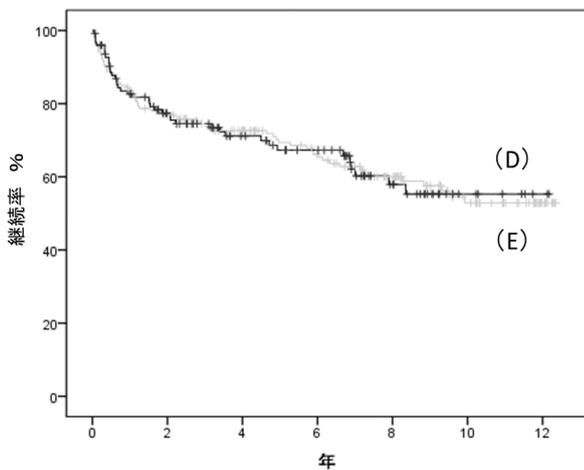


(B) Naïve (生物学的製剤または JAK 阻害剤の使用歴なし)

(C) Switch (生物学的製剤または JAK 阻害剤の使用歴あり)



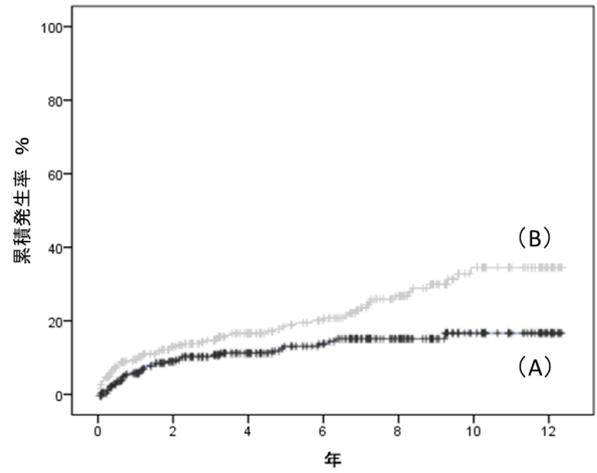
(D) MTX 併用 (E) MTX 非併用



14.7%、5年18.9%、10年34.5%であった。寛解中止は1例、その他の中止は7例であった。

図2 TCZ 投与中止の累積発生率 (Kaplan-Meier 曲線)

(A) 効果不十分 (B) 有害事象



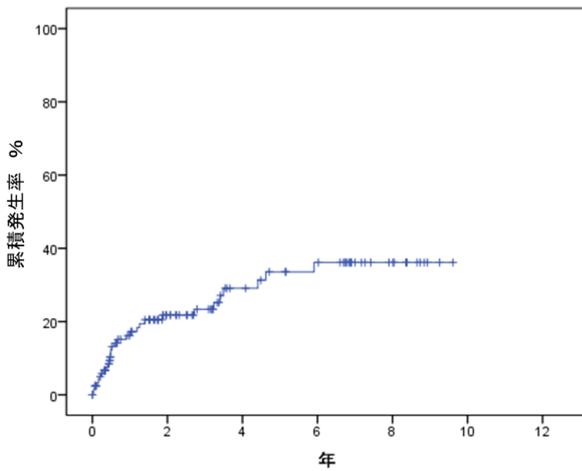
(表2)は、TCZ投与を受けた304人の患者の全患者観察期間1532年で調整した投与中止に至る有害事象の発生率(発生数/100人年)を示す。投与中止に至るすべての有害事象の発生率は4.31であった。内訳は感染症1.63、皮膚障害0.72、間質性肺炎0.52、悪性腫瘍0.46、血管障害0.39、血液障害0.26、肝機能障害0.26であった。TCZの減量または投与間隔延長は62例(20.4%)、TCZ皮下注射の投与間隔短縮は38例(12.5%)に施行された。MTX併用群125例のうち30例(24%)はMTXの投与中止に至った(図3)。

表2 投与中止に至る有害事象の発生率

	全患者観察期間 = 1532年	
	発生数	発生率(発生数/100人年)
投与中止に至る有害事象、全症例	66	4.31
感染症	25	1.63
皮膚障害	11	0.72
間質性肺炎	8	0.52
悪性腫瘍	7	0.46
固形癌	4	0.26
悪性リンパ腫	3	0.20
血管障害	6	0.39
血液障害	4	0.26
肝機能障害	4	0.26
乾癬	1	0.07

投与中止110例のうち、効果不十分中止36例の累積発生率(図2A)は1年6.1%、3年10.5%、5年13.4%、10年17.0%で、有害事象中止66例の累積発生率(図2B)は1年9.5%、3年

図3 併用した MTX 投与中止の累積発生率 (Kaplan-Meier 曲線)



考 察

ANSWER コホート<sup>1)</sup>の報告では、TCZの3年継続率はおよそ70%でTNF阻害薬と比較して高く、TCZ投与後3年の効果不十分中止の発生率は約20%で他のBIOと比較して最も低かった。また、MICHINOKU試験<sup>2)</sup>ではTCZの3年継続率は72%であった。さらに、STREAM試験<sup>3)</sup>ではTCZの5年継続率は66%であった。一方で、アダリムマブの5年継続率はシステマティックレビューでは約48%であり<sup>4)</sup>、本邦の実臨床では5年継続率は46%、効果不十分中止の発生率は29%であった<sup>5)</sup>。これまでの報告と比較して本研究のTCZの継続率は同等で、効果不十分中止の発生率が低く、長期的な有効性は良好であると考えられる。

TCZはMTX併用、非併用で臨床的有効性に差がないことがACT-RAY試験<sup>6)</sup>により報告された。さらに、ADACTA試験<sup>7)</sup>では、TCZ単剤治療はアダリムマブ単剤治療と比較して有効性が高く、EULAR recommendationにおいて、MTXが併用できない場合にTCZはTNF阻害薬より優越性があると記載されている<sup>8)</sup>。本研究でもMTX併用、非併用でTCZの継続率に差がないことはTCZ単剤治療の臨床的有効性が優れることを示唆した。ただし、ACT-RAY試験<sup>6)</sup>では関節破壊抑制効果はMTX併用で有利である可能性も示唆されている。本邦においてもSURPRISE試験<sup>9)</sup>によりMTXを併用した方が臨床的有効性の立ち上がりが早く、関節破壊抑制効果に関してはCRRP (clinically relevant radiographic progression) はMTX併用の方が少なかった。本研究においてMTX併用、非併用での関節破壊抑制効果の検討は今後の課題である。MTXを併用したTCZ治療で低疾患活動性を維持しているRA患者におけるMTX投与中止は、治療効果の維持において臨床的に実現可能で、患者の胃腸症状を軽減する観点から有益であると報告された<sup>10)</sup>。本研究ではMTX併用でTCZを投与開始した患者の24%がMTXを投与中止し、その理由の2割は嘔気であった。従っ

てMTXが十分に使えない場合はTNF阻害薬よりもTCZの方が高い有効性を期待できるが、MTXが使える場合はTCZ開始時にMTXを中止せずに、TCZの効果を確認してから減量中止を考慮するのが現実的である。

ANSWERコホート<sup>1)</sup>の報告では、TCZ投与後3年の有害事象中止の発生率は約12%で他のBIOと同等であった。本研究におけるTCZの有害事象中止の発生率は同等であった。また、TCZの市販後全例調査の結果では、重篤な有害事象の発生率(発生数/100人年)は27.4であり、最も多い重篤な有害事象である感染症の発生率は9.0で、そのうちで呼吸器感染症が最も多かった<sup>11)</sup>。さらに、STREAM試験<sup>3)</sup>では重篤な感染症の発生率(発生数/100人年)は5.7と報告されている。これらの報告と比較して本研究の投与中止に至る有害事象の発生率は低く、TCZの長期的な安全性は良好であることが示唆された。最も多い投与中止に至る有害事象は感染症であり、呼吸器感染症に次いで関節手術部位の早期または遅発感染が多かった。

TCZ投与初期に良好な治療反応が得られたRA患者の大多数で投与間隔の延長が可能であると報告された<sup>12)</sup>。本研究では20%の患者にTCZの減量や投与間隔延長が施行されたが、それらの患者の16%は疾患活動性がその後上昇したため中断となった。SHINOBI試験<sup>13-14)</sup>によってTCZ皮下注製剤の投与間隔短縮の有効性と安全性が報告され、我々もTCZ皮下注製剤の2週間隔治療で効果不十分なRA患者における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投与間隔短縮の継続率は2年6か月で約73.1%である良好な治療成績を報告した<sup>15)</sup>。そして投与間隔短縮の症例数はその後も増加している。TCZは中和抗体ができにくく長期投与での継続性に優れることに加え、本邦において投与間隔短縮による治療強化が可能となり、TCZの継続率はさらに改善すると予想される。また、実臨床において高齢、腎機能障害、MTXの副作用により十分にMTXを使用できない疾患活動性の高いRA患者が増加している<sup>16)</sup>。本研究でもMTX非併用の患者背景は高齢、腎機能低下、ステロイド投与量が多い、高疾患活動性であり、今後一層、TCZ単剤治療のニーズが高くなると考えられる。本研究は、単施設において複数の主治医の裁量でTCZが投与され明確な治療基準がないことによる潜在的な患者選択のバイアスが結果に影響する可能性がある。

結 論

実臨床におけるRAに対するTCZ治療の長期的な有効性と安全性は良好であった。

参考文献

1) Ebina K, Hashimoto M, Yamamoto W, et al.: Drug tolerability and reasons for discontinuation of seven biologics in 4466 treatment courses of rheumatoid arthritis-the ANSWER cohort study. Arthritis Res Ther 21: 91, 2019

- 2) Hirabayashi Y, Munakata Y, Miyata M, et al.: Clinical and structural remission rates increased annually and radiographic progression was continuously inhibited during a 3-year administration of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: A multi-center, prospective cohort study by the Michinoku Tocilizumab Study Group. *Mod Rheumatol* 26: 828-835, 2016
  - 3) Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, et al.: Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *Ann Rheum Dis* 68: 1580-1584, 2009
  - 4) Arora A, Mahajan A, Spurdin D, et al.: Long-Term Drug Survival of TNF Inhibitor Therapy in RA Patients: A Systematic Review of European National Drug Registers. *Int J Rheumatol* 2013: 764518, 2013
  - 5) Hattori Y, Kojima T, Kaneko A, et al.: Longterm Retention Rate and Risk Factors for Adalimumab Discontinuation Due To Efficacy and Safety in Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis: An Observational Cohort Study. *J Rheumatol* 43: 1475-1479, 2016
  - 6) Dougados M, Kissel K, Sheeran T, et al.: Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis* 72: 43-50, 2013
  - 7) Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, et al.: Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet* 381: 1541-1550, 2013
  - 8) Smolen JS, Landewe 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
  - 9) Kaneko Y, Atsumi T, Tanaka Y, et al.: Comparison of adding tocilizumab to methotrexate with switching to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate: 52-week results from a prospective, randomised, controlled study (SURPRISE study). *Ann Rheum Dis* 75: 1917-1923, 2016
  - 10) Asai S, Hayashi M, Hanabayashi M, et al.: Discontinuation of concomitant methotrexate in Japanese patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: An interventional study. *Mod Rheumatol* 30: 434-441, 2020
  - 11) Koike T, Harigai M, Inokuma S, et al.: Effectiveness and safety of tocilizumab: postmarketing surveillance of 7901 patients with rheumatoid arthritis in Japan. *J Rheumatol* 41: 15-23, 2014
  - 12) Saiki O, Uda H: Successful extension of tocilizumab infusion intervals from 4 weeks to 6 or 5 weeks in 90% of RA patients with good response to 4-week intervals. *Clin Exp Rheumatol* 35: 666-670, 2017
  - 13) 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
  - 14) 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
  - 15) 服部陽介、浅井信之、森公一 他：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、中部リウマチ49 (2) : 23-25、2020
  - 16) 服部陽介、来田大平、寺部健哉 他：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、中部リウマチ48 (2) : 15-17、2018
-

## 多関節痛のため関節リウマチが疑われた甲状腺中毒症の2症例

前島 優<sup>1,2</sup> 花井俊一朗<sup>1,2</sup> 小林 恵<sup>1,2</sup> 伊藤 遼介<sup>1,2</sup> 中込 大樹<sup>1,2</sup>

Key words : Graves' disease, musculoskeletal symptoms, polyarthralgia, subacute thyroiditis, thyroid disease

### Abstract

In this article, we present two Japanese women with thyrotoxicosis presenting polyarthralgia and mimicking rheumatoid arthritis (RA). Patient 1 is a woman with Graves' disease, and patient 2 is a woman with subacute thyroiditis. As thyrotoxicosis was ameliorated, polyarthralgia of both patients were gradually improved without specific treatment for RA. Thyrotoxicosis should be kept in mind as a differential diagnosis of polyarthralgia and RA.

### 緒言

多関節痛の鑑別疾患は多岐にわたり、その診断には年齢や性別、罹患関節の分布、随伴症状など詳細な病歴聴取と身体診察が必要である<sup>1)</sup>。40～50歳代の女性における多関節痛の原因としては、関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA)や変形性関節症 (osteoarthritis: OA)の頻度が高く、原因の大部分を占めるが、膠原病やウイルス感染症、薬剤など他の病態を鑑別しなければならない<sup>2)</sup>。甲状腺機能異常は、筋骨格症状をきたすと知られているが、多くは筋症状や骨代謝異常であり、多関節痛はまれである<sup>3)</sup>。今回、多関節痛よりRAが疑われ、リウマチ膠原病外来へ紹介された甲状腺中毒症の2例を報告する。

### 症例提示

症例1：55歳 女性

主訴：両手指のこわばりと手指関節痛

現病歴：当院受診の約4ヶ月前に両手指のこわばりと手指関節痛が出現した。症状が持続するため、約1ヶ月前に整形外科クリニックを受診し、60分ほど持続する朝のこわばりを伴う近位指節間 (proximal interphalangeal: PIP)関節や中手指節間 (metacarpophalangeal: MCP)関節痛からRAを疑われ、当科に紹介受診した。

既往歴、併存症：特記すべきことなし

初診時身体所見：体温36.9℃、脈拍93/分・整、血圧150/78 mmHg、口腔内潰瘍なし、舌乳頭萎縮なし、頸部リンパ節腫脹なし、顔面や軀幹・四肢に紅斑はみられなかった。

Raynaud現象はなく、爪上皮延長や爪郭部点状出血、ソーセージ様手指腫脹、皮膚硬化は認めなかった。心雑音なし、呼吸音清、甲状腺は七條分類1度で平滑軟、両MCPやPIP関節に腫脹はなかったが、こわばりが強く、手指屈曲動作で疼痛が増悪した。手指振戦や発汗過多、体重減少、乾燥症状はみられなかった。

血液検査 (表1)：C反応性タンパク (C-reactive protein: CRP) < 0.1 mg/dL、リウマトイド因子 (rheumatoid factor: RF)、抗CCP (cyclic citrullinated peptide)抗体は

陰性、抗核抗体 (anti-nuclear antibody: ANA)は40倍 (homogeneous pattern)、血清補体価は正常だった。

X線写真：両PIPやMCP関節などの裂隙狭小化や骨びらん は認めなかった。

臨床経過：身体診察では、明らかな関節腫脹はなく、手指のこわばりや屈曲時の疼痛が主体であった。膠原病を示唆する所見も認めなかったことより、甲状腺機能異常を鑑別に考え、検査を行ったところ、甲状腺刺激ホルモン (thyroid stimulating hormone: TSH) < 0.005 μIU/mL、free-T3 (f-T3) 12.0 pg/mL、free-T4 (f-T4) 3.5 ng/dLであり (表1)、TSHレセプター抗体 (TSH receptor antibody: TRAb) 13.0 IU/L、抗甲状腺ペルオキシダーゼ (thyroid peroxidase: TPO)抗体 > 600 IU/mL、抗サイログロブリン (thyroglobulin: Tg)抗体 371 IU/mLと高値だった。甲状腺超音波検査では、びまん性腫大はなかったが、全体的に内部低エコーかつ不均一であり、びまん性の血流亢進を認めた (図1)。橋本病合併Basedow病による甲状腺中毒症と診断し、チアマゾール10 mg/日内服を開始したところ、翌月の受診以降から徐々に関節症状は改善した。

表1 初診時の血液検査所見

項目	症例1	基準範囲
Leukocytes ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	5.0	3.3-8.6
Hemoglobin (g/dL)	13.3	11.6-14.8
Platelets ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	25.7	15.8-34.8
CRP (mg/dL)	< 0.1	< 0.1
ESR (mm/h)	7	3-15
BUN (mg/dL)	16.1	8.0-20.0
Creatinine (mg/dL)	0.50	0.46-0.79
AST (U/L)	32	13-30
ALT (U/L)	37	7-30
LD (U/L)	189	124-222
C3 (mg/dL)	105	73-138
C4 (mg/dL)	21	11-31
CH50 (U/mL)	> 60	30-45

<sup>1</sup>山梨大学医学部附属病院リウマチ膠原病内科, <sup>2</sup>山梨大学医学部内科学講座第3教室

IgG (mg/dL)	1311	861-1747
抗核抗体 (homogeneous)	1:40	< 1:40
リウマトイド因子 (IU/mL)	< 10	< 10
抗CCP抗体 (U/mL)	< 0.6	< 4.5
TSH (μIU/mL)	< 0.005	0.5-5.0
Free-T3 (pg/mL)	12.0	2.3-4.3
Free-T4 (ng/dL)	3.5	0.9-1.7
抗TPO抗体 (IU/mL)	> 600	< 16
抗Tg抗体 (IU/mL)	371	< 28
TRAb (IU/L)	13.0	< 2.0

ALT: alanine aminotransferase,  
 AST: aspartate aminotransferase, BUN: blood urea nitrogen,  
 CCP: cyclic citrullinated peptide, CRP: C-reactive protein,  
 ESR: erythrocyte sedimentation rate,  
 LD: lactate dehydrogenase,  
 Tg: thyroglobulin, TPO: thyroid peroxidase,  
 TRAb: thyroid stimulating hormone receptor antibody,  
 TSH: thyroid stimulating hormone.

図 1



(図1) 甲状腺超音波検査 (症例1) : 両葉にびまん性低エコーかつ内部エコー不均一を認め、血流亢進がみられた。

症例2 : 49歳 女性

主訴 : 多関節痛、右前頸部痛と腫脹

現病歴 : 当院受診の約1ヶ月前に咽頭痛が出現した。その後、前頸部痛と両手関節や肘、膝などの多関節痛を認めるようになり、約3週前に内科診療所を受診した。急性発症

の咽頭痛や前頸部痛とCRP 5.4 mg/dLより感染症が疑われ、経口抗菌薬治療が約10日間行われたが改善はなく、多関節痛を伴うことから、関節リウマチなど膠原病が疑われ当科を紹介受診した。

既往歴、併存症 : 特記すべきことなし

初診時身体所見 : 体温 36.7℃、脈拍 89/分・整、血圧 108/56 mmHg、口腔内潰瘍なし、舌乳頭萎縮なし、頸部リンパ節腫脹なし、顔面や軀幹・四肢に紅斑はみられなかった。Raynaud現象はなく、爪上皮延長や爪郭部点状出血、ソーセージ様手指腫脹、皮膚硬化は認めなかった。心雑音なし、呼吸音清、甲状腺は七條分類1度で平滑、右前頸部に腫脹と圧痛を認めた。両膝に軽度の圧痛がみられたが、それ以外に関節の圧痛と腫脹は認めなかった。手指振戦や発汗過多、体重減少、乾燥症状はなかった。

血液検査 (表2) : CRP 3.2 mg/dL、RFや抗CCP抗体、ANAは陰性、血清補体価は正常だった。

X線写真 : 両PIPやMCP、手根骨などに骨びらんは認めなかった。両膝関節内側に軽度の裂隙狭小化を認めた。

臨床経過 : 関節リウマチが疑われたが、多関節の自発痛はあるものの、腫脹や圧痛はなかった。両膝内側に裂隙狭小化がみられたが、ごく軽度であり、骨棘もないことから、変形性膝関節症による可能性も低いと考えた。咽頭痛に引き続いて出現した前頸部痛から亜急性甲状腺炎を鑑別に挙げ、甲状腺ホルモン検査を行ったところ、TSH < 0.005 μIU/mL、f-T3 3.8 pg/mL、f-T4 1.2 ng/dLとTSH低値を認め、TRAbや抗TPO抗体、抗Tg抗体は陰性だった (表2)。甲状腺超音波検査では、右葉が腫大し、内部エコーレベルの低下を認めた (図2)。血流亢進はなく (図2)、同部位は前頸部痛と一致していた。以上より、亜急性甲状腺炎の回復期と考え、経過観察を行ったところ、初診から約3週後に前頸部痛と関節痛は消失し、CRPは正常になった。この時点で、TSH 29.3 μIU/mL、f-T3 1.1 pg/mL、f-T4 0.2 ng/dL、Tg 107.4 ng/mL (初診時 : 15.9 ng/mL)と亜急性甲状腺炎による機能低下がみられたが、徐々に回復し、その後も症状の再燃はなかった。

表2 初診時の血液検査所見

項目	症例2	基準範囲
Leukocytes (× 10 <sup>3</sup> /μL)	10.5	3.3-8.6
Hemoglobin (g/dL)	12.5	11.6-14.8
Platelets (× 10 <sup>4</sup> /μL)	40.7	15.8-34.8
CRP (mg/dL)	3.2	< 0.1
ESR (mm/h)	61	3-15
BUN (mg/dL)	10.8	8.0-20.0
Creatinine (mg/dL)	0.50	0.46-0.79
AST (U/L)	15	13-30
ALT (U/L)	18	7-30
LD (U/L)	152	124-222

C3 (mg/dL)	181	73-138
C4 (mg/dL)	40	11-31
CH50 (U/mL)	> 60	30-45
IgG (mg/dL)	1594	861-1747
抗核抗体	< 1:40	< 1:40
リウマトイド因子 (IU/mL)	< 10	< 10
抗CCP抗体 (U/mL)	< 0.6	< 4.5
TSH (μIU/mL)	< 0.005	0.5-5.0
Free-T3 (pg/mL)	3.8	2.3-4.3
Free-T4 (ng/dL)	1.3	0.9-1.7
抗TPO抗体 (IU/mL)	15	< 16
抗Tg抗体 (IU/mL)	10	< 28
TRAb (IU/L)	< 0.3	< 2.0

ALT: alanine aminotransferase,  
 AST: aspartate aminotransferase, BUN: blood urea nitrogen,  
 CCP: cyclic citrullinated peptide, CRP: C-reactive protein,  
 ESR: erythrocyte sedimentation rate,  
 LD: lactate dehydrogenase,  
 Tg: thyroglobulin, TPO: thyroid peroxidase,  
 TRAb: thyroid stimulating hormone receptor antibody,  
 TSH: thyroid stimulating hormone.

図 2



(図2) 甲状腺超音波検査 (症例2) : 右葉は左葉よりも腫大し (矢頭)、内部低エコーを認め (矢印)、同部位に圧痛がみられた。血流の亢進はみられなかった。

考 察

今回、報告する2症例は、多関節痛やこわばりが甲状腺

中毒症の初発症状であり、RAを疑われ、リウマチ・膠原病外来に紹介された。RAは関節破壊や不可逆的な機能障害をきたすため、早期の診断と治療介入が重要である<sup>4)</sup>。2010 American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR) 分類基準を活用することにより、早期RAの診断が可能になったが、多様な疾患を鑑別する必要がある<sup>5)</sup>。日本リウマチ学会は、2010 ACR/EULAR RA分類基準使用時の鑑別診断リスト<sup>6)</sup>を作成し、難易度別にRAと鑑別すべき疾患を示しているが、内分泌疾患については明記されていない。

関節痛を含む筋骨格症状が、内分泌疾患の初発症状であることもあり、種々の内分泌疾患が多様な筋骨格症状を呈する<sup>7)</sup>。甲状腺疾患以外では、糖尿病による屈筋腱鞘炎やばね指、先端巨大症による滑膜増殖や軟骨過形成などが代表的である (表3)<sup>7-10)</sup>。甲状腺機能異常では、筋力低下やミオパチー、骨粗鬆症など筋症状や骨代謝異常が代表的な筋骨格症状であると知られているが<sup>9)</sup>、関節症状に対する認知は十分でなく、内分泌学の成書にも明確な記載はない<sup>3)</sup>。しかし、表3に示す通り、甲状腺機能異常では、多様な筋骨格症状がみられることが報告されており、関節痛やこわばり、関節可動域制限も低頻度ながらみられる<sup>7, 9, 11)</sup>。特に、膝やMCP、PIP関節に多いとされ、RAに類似する<sup>12)</sup>。それ以外にも、癒着性関節包炎をはじめ多彩な症状があり、潜在性甲状腺機能亢進症や低下症においてもみられると報告されている<sup>11)</sup>。本例は、手指の多関節痛やこわばりなどRA類似症状を呈し、甲状腺中毒症の初発症状であったが、手指振戦や発汗過多、体重減少はみられなかった。このように典型的な甲状腺中毒症状を欠き、多関節痛のみを呈したため、RAとして長らく治療されたが改善なく、抗甲状腺薬治療により軽快した症例も報告されており<sup>13)</sup>、多関節痛の鑑別の1つに甲状腺中毒症を考える必要がある。本例は、当初RAを疑われたが、40-50歳代の女性であることから、全身性エリテマトーデスやSjögren症候群、全身性強皮症、混合性結合組織病、抗アミノアシルtransfer RNA合成酵素抗体症候群などRA以外の膠原病鑑別も必要だった。しかし、多関節痛以外に、膠原病を唆する身体所見はなく、Raynaud現象がないこと、抗核抗体や血清補体価などからもこれらの可能性は低いと考えられた。

甲状腺機能異常により引き起こされる関節症状の機序は、十分解明されていない。関節超音波検査を用いた研究では、甲状腺機能異常では、euthyroidに比較して膝関節の関節液貯留が多いという結果が報告されている<sup>12)</sup>。この報告では、滑膜肥厚やパワードップラーシグナルの増加はみられなかった<sup>12)</sup>。この理由として、TSHがヒアルロン酸やプロテオグリカンの合成を促進するという仮説が考えられているが<sup>12, 14)</sup>、TSHが抑制される甲状腺機能亢進症および中毒症においては十分な説明ができない。近年、脱ヨ

ード酵素2型 (type 2 deiodinase: DIO2)とOAとの関連が報告された<sup>15)</sup>。DIO2は標的臓器においてT4を生理活性の強いT3に変換する酵素として働くが、DIO2発現増加は、軟骨細胞の細胞外基質合成能を阻害し、軟骨基質の減少をもたらす可能性が示唆されている<sup>15, 16)</sup>。また、DIO2ノックアウトマウスを用いた実験では、運動負荷による軟骨損傷が減少したという報告もある<sup>17)</sup>。本例にみられた関節腫脹を伴わない手指のこわばりは、関節あるいは腱鞘の非炎症性滑液貯留や滑膜肥厚の可能性を考えたが、病態解明には関節超音波検査やmagnetic resonance imaging (MRI)を用いた解析が必要だろう。また、本例は診断から1-2ヶ月という短い期間で症状の改善がみられた。f-T3やf-T4は正常域に回復したが、TSHは抑制されている状況であり、TSHによらない機序でも関節症状が起きると推測される。

甲状腺中毒症はRA類似症状を呈し、それが初発症状となることが、本例から示唆された。甲状腺中毒症の状態が短期間でも症状を呈する場合があります、関節腫脹の乏しい多関節痛、特にRAや膠原病関連特異抗体が陰性の場合、甲状腺中毒症を含めた甲状腺機能異常を鑑別に挙げ、慎重に診断する必要がある。

**表3 内分泌疾患による筋骨格症状**

疾患	症状
糖尿病	ばね指, 屈筋腱鞘炎, Dupuytren拘縮, stiff-hand syndrome, De Quervain病
下垂体	先端巨大症 変形性関節症, 筋痛, 手根管症候群
副腎	Cushing症候群 骨粗鬆症, 骨壊死, 筋力低下, 滑膜炎 Addison病 筋痛, 股関節や膝関節屈曲拘縮
副甲状腺	機能低下症 筋力低下, 手根管症候群, 強直性脊椎炎様症状, びまん性特発性骨増殖症, 軟部組織石灰化 機能亢進症 骨膜下骨吸収, 骨びらん, 線維性骨炎 ピロリン酸カルシウム結晶沈着症 痛風, 腱断裂, 腰椎椎体終板の骨硬化
甲状腺	機能低下症 筋力低下, 手根管症候群, ピロリン酸カルシウム結晶沈着症, ばね指, Dupuytren拘縮, 癒着性関節包炎, 関節可動域制限, 線維筋痛症様症状 機能亢進症 筋力低下, 骨粗鬆症, 手根管症候群, ばね指, Dupuytren拘縮, 癒着性関節包炎 関節可動域制限, 線維筋痛症様症状

謝辞

Basedow病, および亜急性甲状腺炎のフォローアップをしていただいた山梨大学医学部内科学講座第3教室の林田亮佑先生と張磨則之先生, ならびに内分泌学的アドバイスをいただいた一條昌志先生に感謝申し上げます。

利益相反 (conflict of interest)開示

著者全員は、本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

引用文献

1. Pinals RS: Polyarthritis and fever. *N Engl J Med* 330: 769-774, 1994
2. Cush JJ, Dao KH: Polyarticular arthritis. In Kelley's Textbook of Rheumatology, Vol. 1. Evaluation of Generalized and Localized Symptoms (Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE et al eds), 9th ed, pp 587-598, Saunders, Philadelphia, 2013
3. Davies TF, Laurberg P, Bahn RS: Hyperthyroid disorders. In Williams Textbook of Endocrinology. Thyroid (Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR et al eds), 13th ed, pp 369-415, Elsevier, Philadelphia, 2016
4. Aletaha D, Smolen JS: Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review. *JAMA* 320: 1360-1372, 2018
5. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al: 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 69: 1580-1588, 2010
6. 日本リウマチ学会: 新基準使用時のRA鑑別疾患難易度別リスト. [Internet, 2016.11.14 修正] Available from: [https://www.ryumachi-jp.com/info/161114\\_table1.pdf](https://www.ryumachi-jp.com/info/161114_table1.pdf)
7. Chakravarty SD, Markenson JA: Rheumatic manifestations of endocrine disease. *Curr Opin Rheumatol* 25: 37-43, 2013
8. Bennett R: Growth hormone in musculoskeletal pain states. *Curr Pain Headache Rep* 9: 331-338, 2005
9. Anwar S, Gibofsky A: Musculoskeletal manifestations of thyroid disease. *Rheum Dis Clin North Am* 36: 637-646, 2010
10. Wen HY, Schumacher HR, Jr., Zhang LY: Parathyroid disease. *Rheum Dis Clin North Am* 36: 647-664, 2010
11. Cakir M, Samanci N, Balci N et al: Musculoskeletal manifestations in patients with thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 59: 162-167, 2003

12. Kim BY, Kim SS, Park HK et al: Assessment of the relationship between knee ultrasound and clinical symptoms in patients with thyroid dysfunction. *J Int Med Res* 48, 2020  
[https://doi.org/ 10.1177/0300060519897701](https://doi.org/10.1177/0300060519897701)
  13. Liu J, Tang X, Cheng J et al: Persistent arthralgia, vomiting and hypercalcemia as the initial manifestations of hyperthyroidism: A case report. *Mol Clin Oncol* 6: 258-260, 2017
  14. Newcombe DS, Ortel RW, Levey GS: Activation of human synovial membrane adenylate cyclase by thyroid stimulating hormone (TSH). *Biochem Biophys Res Commun* 48: 201-204, 1972
  15. Taylor PN, Peeters R, Dayan CM: Genetic abnormalities in thyroid hormone deiodinases. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 22: 402-406, 2015
  16. Bomer N, den Hollander W, Ramos YF et al: Underlying molecular mechanisms of DIO2 susceptibility in symptomatic osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 74: 1571-1579, 2015
  17. Bomer N, Cornelis FM, Ramos YF et al: The effect of forced exercise on knee joints in Dio2(-/-) mice: type II iodothyronine deiodinase-deficient mice are less prone to develop OA-like cartilage damage upon excessive mechanical stress. *Ann Rheum Dis* 75: 571-577, 2016
-

## 妊娠中の関節リウマチ患者にセルトリズマブ・ペゴルを使用した2症例の検討

中島 良 藤林 孝義 浅野 安郎 川崎 雅史 大倉 俊昭 岡本 昌典 嘉森 雅俊

Key words: Certolizumab pegol, rheumatoid arthritis, pregnancy

### Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is known to be more common in women of childbearing age. In recent years, reports of certolizumab pegol (CZP) use in patients with RA during pregnancy have been published. We report the use of CZP in two pregnant patients with RA. Case 1: The patient was a 26-year-old woman diagnosed with RA (Class1, Stage1); she had a wish for another child. Before pregnancy, she was maintaining remission of RA with prednisolone (PSL) and CZP. The administration of PSL and CZP was continued for RA treatment during the pregnancy. Case 2: The patient was a 32-year-old woman diagnosed with RA (Class1, Stage1); she also had a wish for another child. Before pregnancy, she maintained remission with methotrexate (MTX) and tocilizumab (TCZ). Only MTX was discontinued because she wanted to become pregnant. Three months after discontinuing MTX, pregnancy was found and TCZ was also discontinued. Because her RA worsened, at the 13th week of pregnancy, CZP was started instead. After using CZP, RA was favorably controlled in both patients, and they gave birth to babies with favorable APGAR scores weighing 3375 g and 2670 g, respectively. These cases are considered important because to our knowledge, they are rare reports of a planned pregnancy and childbirth in patients being administered CZP. We believe that CZP is suitable for patients with RA who wish to become pregnant.

### 背 景

関節リウマチ (Rheumatoid Arthritis; RA) は妊娠適齢期である30~50歳代の女性に好発すると言われている<sup>1)</sup>。近年の日本人女性の出産年齢の高齢化に伴い、挙児希望のある女性の妊娠前から授乳終了までのRA治療をどのように行うかが非常に重要な問題となっている。RA治療にアンカードラッグであるメトトレキサート (MTX) は、リウマチ疾患活動性を下げることに欠かせない治療薬となってきたが、妊娠中に使用すると流産や児の催奇形性のリスクを上げると言われており、挙児希望のある女性に使用できず、RAの疾患コントロールが難しくなる例がしばしばある<sup>2)</sup>。RAに対して生物学的製剤の使用が可能になって以来、臨床的寛解が達成できるようになり、挙児希望および妊娠中、授乳中のRA患者においても、生物学的製剤を使用した報告が散見されるようになってきている<sup>3)4)5)</sup>。一般的に挙児希望および妊娠中、授乳中の女性のRA患者に投与可能な治療薬としては、プレドニゾン (PSL) があり、抗リウマチ薬 (DMARDs) を投与する場合は、サラゾスルファピリジン (SASP)、アザチオプリン、タクロリムスなど、以前からの研究で安全性が示されているものやリスクを示す報告がないものが優先される。RAは妊娠中に50~80%でRA疾患活動性が下がることが認められている<sup>6)7)8)</sup>が、これらの治療薬だけでは寛解に至らないこともある。これらの治療薬の効果不十分な症例に対しては、生物学的製剤も考慮される。本稿では、妊娠中におけるセルトリズマブ・ペゴル (CZP) を使用により、良好な経過

を得られた症例を報告すると共に、妊娠、出産を行い、妊孕性、妊娠転帰、児への影響について検討した。

### 症 例

【症例1】26歳。既往歴のない1回経妊1回出産の女性。Stage1 Class1のRA患者。某日両手の朝のこわばり、両手関節・両手指MP関節・両膝関節の腫脹、圧痛が出現し、当院受診。挙児希望のため、PSL投与開始としたが、RA疾患活動性が上昇し続けたため、受診6ヶ月よりCZPを開始した。CZP投与開始時、DAS28(CRP)/SDAI; 6.2/44.27であった。CZP投与後6ヶ月経過時、DAS28(CRP)/SDAI; 3.8/8.36であった。CZP投与後1年8ヶ月経過時、DAS28(CRP)/SDAI; 1.15/1.04であり、寛解状態であった。RA発症2年後に妊娠が判明。本人の同意を得てCZP投与を継続とし、妊娠39週で3,375gの男児を帝王切開(臍帯巻絡のため)で出産した。出産時の児の奇形はなく、Apgarスコアも良好であった。産後1ヶ月検診での男児の体重増加は順調であり、心肺機能の異常や早期発達障害などの指摘もなかった。その時点で、DAS28(CRP)/SDAI; 1.66/0.59であった(図1)。

【症例2】32歳。既往のない2回経妊1回経産の女性。Stage1Class1のRA患者。近医でRAの診断をされ、MTX8 mg/week+トシリズマブ162mg/2weeks (TCZ) 投与で寛解を維持されていた。RA発症12年後に妊娠を希望されたため、MTXを中止。MTX中止後3ヶ月後に妊娠が判明し、

TCZも中止。妊娠判明時、DAS28(CRP) ; 0.96と寛解を維持していた。妊娠9週にDAS28(CRP) ; 4.09とRA疾患活動性が上昇し、SASP1000mg/day+PSL5mg/dayを使用した。しかし、妊娠13週にDAS28(CRP) ; 4.16とRA疾患活動性は改善せず、SASPとPSLを中止し、CZPを開始。CZP投与開始より症状は緩和され、RA疾患活動性は軽快を示した。妊娠38週に妊娠高血圧症候群のため当院婦人科で経膈分娩を行い、2670gの男児を出産。産後1ヶ月では

DAS28(CRP) ; 1.46と寛解を認めている。出産時の児の奇形はなく、Apgarスコアも良好であった。産後1ヶ月検診での男児の体重増加は順調であり、心肺機能の異常や早期発達障害などの指摘もなかった (図2)。

結 果



図1

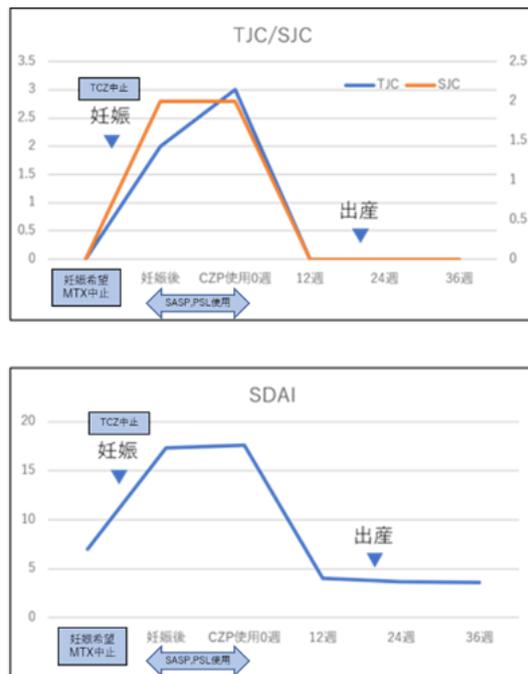
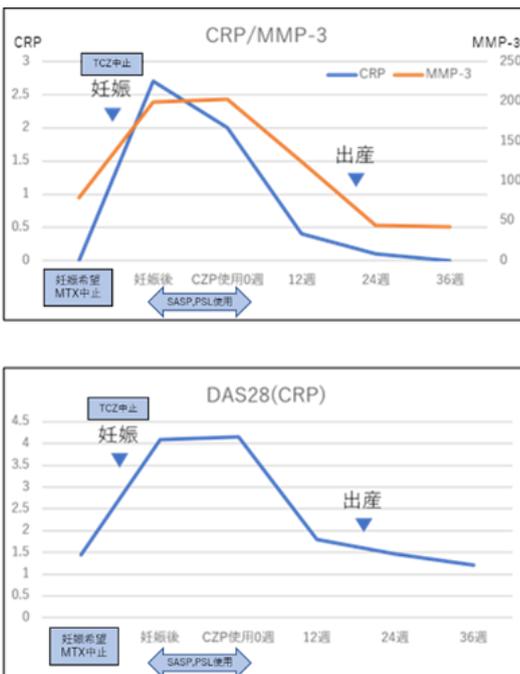


図2

## 考 察

RAは30歳代から50歳代の女性に好発し、妊娠適齢期に多く発症すると言われている<sup>1)</sup>。RA治療のアンカードラッグとなるMTXは妊娠中に使用すると、流産や催奇形性のリスクが上がる<sup>2)</sup>とされ、使用できるRA治療薬に制限があった。一般的に挙児希望のある女性のRA患者や妊娠中のRA患者に対しては、PSLやSASPなどの治療薬が中心であるが、それだけでは疾患コントロールが困難な場合があり、妊娠中や授乳中にRA疾患活動性が上昇する症例が多くみられた。RA疾患活動性と妊孕性・妊娠転帰に関して、多くの問題点が指摘されている。妊娠前にRA疾患活動性が高い女性は、不妊傾向<sup>3)</sup>となり、妊娠までの期間が延長するとされる。また、ステロイドやNSAIDsの使用でもまた妊娠しにくいとされる<sup>9)10)</sup>。妊娠前に疾患活動性が高い場合、妊娠中のRA疾患活動性が上昇するとされ<sup>8)11)</sup>、オランダの前向きコホートでは、妊娠中にDAS28(CRP) < 2.6を維持できる症例は25%程度のみで、妊娠前にDAS28(CRP) > 3.2であった症例では、妊娠後に症状が改善したとしても、半数以上が中等度以上の疾患活動性のまま経過してしまうとされる<sup>8)11)</sup>。また、早産・低出生体重児のリスク<sup>12)</sup>も高いとされる。妊娠後期の疾患活動性が高い母体から生まれた児は、出生3ヶ月間の急激な体重増加をきたしやすく、将来の心血管イベントや糖尿病などの代謝性疾患の発症リスクが懸念されるとされる<sup>13)</sup>。妊娠中や産後のRA疾患活動性についてのコホート研究も報告されており、イギリスの前向きコホートでは、妊娠後期は6割の症例でRA疾患活動性の改善を認めたが、産後1から6カ月には5から7割の症例で増悪を認めた<sup>7)</sup>。以上の点を踏まえ、周産期におけるRA疾患コントロールをはかるべきである。妊娠前のRA疾患活動性のコントロールは、妊娠や出産のことを考慮し、薬剤の選択をしなければならない。RA疾患活動性を改善させてからの妊娠の計画とするべきであり、仮に妊娠中や出産後にRA疾患活動性の上昇を認めたとしても継続使用ができる薬剤の使用が望まれる。妊娠前の女性RA患者に対して、妊娠中に使用可能なDMARDsの使用は不可欠である。csDMARDsに効果を示さない、もしくは使用できない場合に比較的安全性が証明されている薬剤にTNF $\alpha$ 阻害薬がある。生物学的製剤は、添付文書に妊娠時の使用は禁忌との記載はない。一般的に、母体に投与された薬剤は胎盤を通して、胎児に移行することが知られているが、生物学的製剤の中でも、インフリキシマブ(IFX)、アダリムマブ(ADA)、ゴリムマブ(GLM)は、妊娠初期であれば胎盤通過性が低いが、妊娠中期・後期には使用を中止する必要があるとされる<sup>14)</sup>。2016年欧州リウマチ学会(European League against Rheumatic Diseases, EULAR)による「抗リウマチ薬による関節リウマチ治療推奨」では、妊娠中のDMARDsの使用については考慮すべき点において、生物学的製剤の中で、妊娠初期の間はTNF $\alpha$ 阻害薬の継続が考慮されるべきである。中でも、エタネルセプト(ETN)、セルトリズマブペゴル(CZP)は、

胎盤通過性が低いため、妊娠中を通じて使用できると考えられる<sup>15)</sup>。TNF $\alpha$ 阻害薬の胎盤通過性についての研究では、妊娠中にTNF $\alpha$ 阻害薬を使用した炎症性腸疾患(IBD)患者における出産直後の母体と臍帯の薬物濃度比較で、CZPはIFXやADAより胎盤通過性が極めて低いと報告された<sup>16)17)</sup>(図3)。催奇形性に関する研究では、339例(主にRA・クローン病)に対して、先天性奇形が12例、新生児死亡が1例報告されているが、いずれも一般集団と比較して有意な差を認めず、有害事象を及ぼさないと示された<sup>18)</sup>。IgG抗体は、周産期にFc部位が胎盤の受容体を介して胎盤通過していく<sup>19)</sup>。Fc領域を持たないCZPはFc受容体を介する能動的な胎盤通過がないため、胎盤通過性が非常に少ない。したがって、CZPは妊娠中でも薬剤の胎盤通過を気にすることなく、継続的な使用が可能と考えられる。本症例は、妊娠中にCZPを使用した2症例である。症例1では、妊娠前からCZPを開始し、妊娠前からRA疾患活動性は低く、妊娠中も低疾患活動性を維持することができた。臍帯巻絡のため、妊娠39週に帝王切開を行い、3,375gの男児を出産した。児も出生時の奇形は認めず、その後の健診でも、体重は順調に増加し、心肺機能の異常、早期発達障害など認めていない。症例2は、妊娠までの期間にMTXとTCZを使用していた。妊娠を希望してからMTXを中止し、MTX中止から3ヶ月後に妊娠が判明。TCZは妊娠判明時から中止している。DMARDsの使用を中止したことで、RA疾患活動性の上昇を認めたため、SASPとPSLを使用した。RA疾患活動性が軽快しなかったため、CZPを使用することとなった。CZP使用後からRA疾患活動性は低下していき、妊娠中・出産後も症状は寛解を維持した。妊娠38週に経膈分娩で2670gの男児を出産した。症例2でも同様に、出生時に児の奇形はなく、その後の健診でも、順調に体重が増加し、心肺機能異常や早期発達障害は起こさなかった。挙児希望のRA患者に対する薬物治療は、妊娠計画を立てることが重要である。症例1では、RA発症してから、催奇形性のリスクが少ない薬剤のみを使用している。妊娠経過に関して、理想的な転機を辿り、周産期でRA疾患活動性は軽快を示し、児の催奇形性や発達異常を認めなかった。症例2は、妊娠3ヶ月前までMTXを使用し、妊娠発覚までTCZを使用していた。妊娠後はCZPを使用してから、RA疾患活動性は軽快を示し、児の催奇形性や発達異常は見られなかった。MTX内服中のRA患者が妊娠を希望した場合には、男女共に妊娠計画の少なくとも3ヶ月前にはMTXを中止することが推奨されている<sup>21)</sup>。国内のMTXガイドラインには、投与中および投与終了後少なくとも1ヶ月経周期は妊娠を避けるように注意を与えるとなっている。また、妊娠患者に対するTCZ投与に関して、日本リウマチ学会のIL-6阻害薬使用の手引きでは、意図せず胎児への曝露が確認された場合は、ただちに母体への投与を中止して慎重な経過観察のみ行うことを推奨するとされている。しかし、最近の報告では、TCZを使用した患者の妊娠転帰に関するものも散見されており<sup>22) 23) 24)</sup>、いずれ

も胎児の催奇形性等の有害事象は増加しないと結論付けている。

挙児希望のRA患者に対して、包括的原則として、計画妊娠を行っていくことが推奨されている<sup>15)</sup>。しかし、RA患者における計画妊娠は全体の52.5%であるため<sup>20)</sup>、特に催奇形性薬物を使用している女性に発生する妊娠を、厳密に管理する必要がある。計画妊娠をする上で、患者とのコミュニケーションや薬剤の特性や合併症のリスクを理解することは非常に重要となる。本症例では、いずれも患者と計画妊娠を的確に行い、CZPを使用することで妊娠中のRA低疾患活動性を維持し、かつ安全に治療を行うことができた。

## 胎盤通過性 (RA患者)

Presence of anti-TNF agents in cord blood in exposed offspring

Anti-TNF agent	Half-life, days	Percentage in cord blood compared with maternal serum concentration
Infliximab	8-10	83-400
Etanercept	4	3.6-7.4
Adalimumab	10-20	98-293
Certolizumab	14	1.5-24.0

(Soh MC, Nelson-Piercy C, et al. Rheumatology 54(4): 572-587, 2015)

図 3

### 結 論

妊娠希望のRA患者に対する治療は、計画妊娠が非常に重要である。妊娠期間中にCZPを使用し、妊娠中の母親のRAの低疾患活動性の維持、または低下させることができた。児に関しても、先天異常は認めず、産後の経過も良好に経過している。妊娠中、妊娠後にCZPを安全に使用することができ、CZPの開始は妊娠前からでも、妊娠後からでもどちらも良好な経過を辿ることを確認した。

### 参考文献

1) Tuhina Neoji et al: Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis: Wall & Melzack's Textbook of Pain, Chapter 47, 645-657  
 2) Weber-Schoendorfer C, et al: Pregnancy Outcome After Methotrexate Treatment for Rheumatic Disease Prior to or During Early Pregnancy: A Prospective Multicenter Cohort Study. Arthritis Rheumatol.66:1101-1110,2014

3) Cush JJ et al: Biological drug use: US perspectives on indications and monitoring. Ann Rheum Dis 64(Suppl 4): iv18-23,2005

4) Furukawa K et al: Case of successful pregnancy and childbirth in a rheumatoid arthritis patient treated with etanercept. Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi 36(1):47-51,2013

5) Clowse ME et al: Pregnancy outcomes in Subjects Exposed to Certolizumab Pedol. J Rheumatol 42(12):2270-2278, 2015

6) Persellin RH, et al: The effect of pregnancy on rheumatoid arthritis. Bull Rheum Dis.27:922-27,1976

7) Barrett JH, et al: Does rheumatoid arthritis remit during pregnancy and relapse postpartum? Result from a nationwide study in the United Kingdom performed prospectively from late pregnancy. Arthritis Rheum.42:1219-27,1999.

8) de Man YA, et al: Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: result from a nationwide prospective study. Arthritis Rheum.59:1241-48,2008.

9) Brouwer J, et al: Subfertility in Women With Rheumatoid Arthritis and the Outcome of Fertility Assessments. Arthritis Care Res 69(8);1142-1149,2017

10) Stephanie van den Brandt et al: Risk factors for flare and treatment of disease flares during pregnancy in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis patients

11) Ince-Askan H, et al: Identifying Clinical Factors Associated With Low Disease Activity and Remission of Rheumatoid Arthritis During Pregnancy. Arthritis Care Res(Hoboken) 69(9);1297-1303,2017

12) Smith CJF, et al: Predictors for preterm delivery among pregnant women with rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Care Res(Hoboken) Aug 21, 2018

13) De Steenwinkle FD, et al: Brief report: does medication use of disease activity during pregnancy in patients with rheumatoid arthritis affect bone density in their prepubertal offspring? Arthritis Rheum, 66: 1705-11, 2014.

14) Haaes JM, et al: Rheumatoid arthritis and pregnancy: evolution of disease activity and pathophysiological considerations for drug use. Rheumatology, 50: 1955-68,2011

15) Götestam Skorpen C, 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

- 1 6 ) Østensen M, et al: Safety issues of biologics in pregnant patients with rheumatic diseases. *Ann N Y Acad Sci* 1317: 32-38, 2014
- 1 7 ) Soh MC, Nelson-Piercy C, et al: High-risk pregnancy and the rheumatologist. *Rheumatology* 54(4): 572-587, 2015
- 1 8 ) Clowse MEB, et al: Pregnancy Outcomes After Exposure to Certolizumab Pegol: Updated Results From a Pharmacovigilance Safety Database. *Arthritis Rheumatol*, 70(9): 1399-1407, 2018
- 1 9 ) Roopenian DC, Akilesh S: FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age. *Nat Rev Immunol*, 7(9): 715-25, 2007
- 2 0 ) Sayaka Tsuda et al: Pre-conception status, obstetric outcome and use of medications during pregnancy of systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA) and inflammatory bowel disease (IBD) in Japan: Multi-center retrospective descriptive study. *Mod Rheumatol*. 2020 Sep;30(5):852-861.
- 2 1 ) K Visser et al: Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jul;68(7):1086-93. doi: 10.1136/ard.2008.094474. Epub 2008 Nov 25.
- 2 2 ) Ken nakajima et al: Pregnancy outcomes after exposure to tocilizumab: A retrospective analysis of 61 patients in Japan. *Mod Rheumatol*. 2016 Sep;26(5):667-71. doi: 10.3109/14397595.2016.1147405. Epub 2016 Mar 4.
- 2 3 ) Ediz Dalkilic et al: A successful pregnancy in a patient with Takayasu's arteritis under tocilizumab treatment: A longitudinal case study. *Int J Rheum Dis*. 2019 Oct;22(10): 1941-1944. doi: 10.1111/1756-185X.13687. Epub 2019 Sep 3.
- 2 4 ) Jumpei Saito et al: Tocilizumab during pregnancy and lactation: drug levels in maternal serum, cord blood, breast milk and infant serum. *Rheumatology (Oxford)*, 2019 Aug 1;58(8): 1505-1507, doi:10.1093/rheumatology/kez100.
-

## 第73回 東海膠原病研究会

日時：2020年9月5日(土)

世話人：安岡 秀剛

### 1. 発熱、頭痛を主訴に受診し、PET-CTによって診断できた神経サルコイドーシスの1例

岐阜大学医学部附属病院総合内科

○不破雅之 岩佐太誠 立山翔大 加藤あや香  
鈴木良平 田口皓一郎 浅野元尋 森一郎  
池田貴英 森田浩之

【症例】55歳、男性。

【主訴】発熱、頭痛。

【現病歴】X-3年に脳腫瘍(ユーイング肉腫)摘出術と化学放射線療法を施行され、再発なく経過していた。X年に発熱、頭痛が出現した。発症から第4病日に当院受診し、身体所見、血液検査、全身CTでは異常がなく、精査目的に当科に入院した。髄液検査、上部消化管内視鏡検査、頭部MRI、心エコーを行ったが異常がなかった。脳腫瘍の再発を考慮しPET-CTを施行したところ、肺門・縦隔を含む長径1cm程度の多発リンパ節に集積を認め、第12病日に集積のあった右鼠径部リンパ節生検を施行した。第13病日に意識レベル低下が出現したため、再度施行した髄液検査では単核球優位の細胞数増加と頭部MRI FLAIR像で脳溝に沿った高信号を認め、無菌性髄膜炎が示唆された。第16病日にリンパ節生検で非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が判明し、サルコイドーシスと神経サルコイドーシスによる髄膜炎と診断した。mPSL 1000mgを3日間施行後、PSL 55mg (1mg/kg/day)の投与を行ったところ、発熱、頭痛、意識レベルは改善した。

【考察】神経サルコイドーシスは、神経細胞が不可逆性の障害を受けるため早期治療が必要な疾患であるが、サルコイドーシス全体の5%程度と稀である。確定診断には脳や髄膜生検が必要であるが、侵襲が大きい。本症例では、脳腫瘍の既往があったためPET-CTを撮像でき、小さなリンパ節に集積していたことで診断することができた。

### 2. MRI所見が診断に役立った封入体筋炎の一例

岐阜大学医学部附属病院 免疫内分泌内科

○鷹尾賢 水野正巳 塚田大智 富成俊輔  
隅田旭 野田かおる 荒田修治 伊藤公大  
窪田創大 廣田卓男 諏訪哲也 矢部大介

【症例】54歳女性。X-17年に階段昇降時の筋力低下を自覚、X-14年から健診でCPK高値を指摘されていた。X-6年、筋力低下が進行し総合病院内科を受診し、筋電図所見より多発性筋炎と診断、PSL内服が開始された。ステロイドパルス療法の効果も乏しく、X-5年に自己判断で近医に転医、免疫抑制剤が開始されたが、CPKは改善しなかった。X年、

上肢挙上・歩行困難感が出現し、当科へ紹介となった。MRIで両側大腿筋群に脂肪組織浸、筋生検で筋繊維内に封入体を認め封入体筋炎(IBM)と診断、リハビリテーションを開始しPSLは漸減中止した。【考察】本症例を含め自施設でIBMと診断された5例のCT所見の検討では、肩甲下筋・大腿四頭筋・腓腹筋内側頭筋に左右対称性の脂肪浸潤を認め、既報と一致した。不必要な治療の回避、保存的治療の早期介入のため、治療抵抗性の炎症性筋疾患では、CTやMRI所見を糸口にIBMを疑い筋生検を積極的に検討すべきと考える。

### 2. ニンテダニブが奏功した全身性強皮症に伴う間質性肺炎の1例

岐阜大学医学部附属病院免疫内分泌内科

○伊藤公大 水野正巳 塚田大智 富成俊輔  
隅田旭 野田かおる 荒田修治 鷹尾賢  
窪田創大 廣田卓男 諏訪哲也 矢部大介

【症例】51歳男性。X-1年6月に健康診断にて下肺の網状影を指摘。10月頃から空咳、労作時呼吸苦、朝の手のこわばりを自覚、11月に近医を受診。胸部CTにて両側下葉の網状影・すりガラス影を指摘、皮膚硬化から強皮症や混合性結合組織病を疑われ、当院紹介。LDH 278 U/L、KL-6 2391 U/L、SP-D 395 ng/mL、抗セントロメア抗体陽性および、病理学的に強皮症と合致、全身性強皮症に伴う間質性肺炎(SSc-ILD)と診断。多発関節痛もありプレドニゾロン(PSL)5mg開始。X年1月のCTで間質性肺炎の増悪を認め治療導入目的に入院。入院後よりPSLを10mgに増量、シクロフォスファミド間欠静注療法(IVCY)及びニンテダニブ300mg/日の併用を開始、経過良好にて退院。退院後、明らかな呼吸状態の増悪なく、LDH、SP-D、KL-6は改善傾向。

【考察】近年SSc-ILDに対するニンテダニブの有効性が示され、本邦でも使用可能となったが、現時点でその投与方法に一定の見解はない。本症例もPSL+IVCY+ニンテダニブにて改善が得られており、有効性を示す症例として報告する。

### 4. 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症維持療法中に副鼻腔炎の増悪を認め、ステロイドを増量することなく、メボリズマブ追加のみで副鼻腔炎、myeloperoxidase-anti neutrophil cytoplasmic antibodies (MPO-ANCA)の改善を認めた一例

旭労災病院 総合内科

磯谷俊太郎

名古屋市立大学病院 リウマチ膠原病内科

上原幸治 山邊徹 大村晋一郎 爲近真也

前田伸治 難波大夫

62歳女性。

57歳時に気管支喘息、副鼻腔炎、多発単神経炎、末梢血での好酸球増多を認め、皮膚生検で皮下組織上層に類上皮肉芽腫の形成や好酸球浸潤、壊死性血管炎を認め、myeloperoxidase anti neutrophil cytoplasmic antibodies(MPO-ANCA)陽性から好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)と診断した。ステロイドパルス、後療法プレドニゾロン(PSL)1 mg/kg/日、シクロフォスファミド間欠静注療法で寛解導入を行い、ミゾリピン (MZB)150 mg/日を併用し、PSL 5 mg/日まで減量した後、副鼻腔炎、末梢血での好酸球増多、MPO-ANCAの上昇を認めた。肺、腎臓の障害は認めなかった。このためステロイドを増量せずにメボリズマブ300mg/4週皮下注射を併用した。6ヶ月後には副鼻腔炎、末、梢血での好酸球増多、MPO-ANCAの改善を認めたためPSLを2 mg/日まで減量することができた。EGPA再燃時にステロイドを増量することなくメボリズマブ併用のみで疾患活動性を制御した既報は少ない。またMPO-ANCAをメボリズマブによって改善させた十分なエビデンスはないが、EGPAにおいてMPO-ANCA上昇を伴う副鼻腔炎といった軽度の臓器障害であればステロイドを増量することなく、メボリズマブの追加のみで疾患活動性を制御できる可能性がある。

## 5. 難治性血栓性血小板減少性紫斑病に対してリツキシマブが奏功した全身性エリテマトーデスの1例

藤田医科大学医学部 リウマチ・膠原病内科

長縄達明 西野譲 澤田茉莉加 渡邊奈津子

鈴木雅司 梅田愛 芦原このみ 胡桃沢芽久美

平野大介 橋本貴子 深谷修作 安岡秀剛

【症例】65歳、男性。

【主訴】左口角下垂。

【現病歴】2005年に多関節痛、抗核抗体陽性、抗DNA抗体陽性、血小板減少より全身性エリテマトーデス(SLE)と診断。プレドニゾロン(PSL)60mg/日で治療開始し、PSL 3mg/日とシクロスポリン(CyA)で寛解を維持していた。2018年2月よりリンパ球減少、5月より低補体血症が出現。2018年6月に発熱と左口角下垂で当科外来を受診、頭部MRIで右頭頂葉の脳梗塞を認めた。同日の血液検査では消耗性血小板減少症、微小血管症性溶血性貧血、腎機能障害より血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)と判断した。同日当科入院し、入院第1日よりCyAを中止、PSL 60mg/日に増量し血漿交換療法(PE)を開始した。ADAMTS13活性は感度以下、ADAMTS13インヒビター(inhibitor) 1.8 B.U/mlと陽性で後天性TTPと診断した。第7病日には血小板数は正常化し、同日のADAMTS13活性回復とinhibitor消失を確認した。しかし第12病日に血小板低下とハプトグロビン低下が出現し

たためステロイドパルス療法を実施した。ADAMTS13活性は再び感度以下まで低下し、inhibitor 2.7 B.U/mlと再上昇も認めたことからinhibitor boostingと判断し、第16病日よりリツキシマブ(RTX)の投与を開始した。第22病日には一時的に増悪を認めたものの、第28病日にADAMTS13活性の正常化とinhibitorの消失を認めた。PE離脱後もTTP再燃を認めず現在まで寛解を維持している。

【考察】血漿交換当初は一時的にinhibitor力価が低下するが、経過中にinhibitorが再度上昇し治療に抵抗性を示すinhibitor boostingという現象がある。このように血漿交換療法に抵抗性の難治例において早期のRTX導入が有用である可能性が示唆された。

## 6. SSc-PAHの疑いで治療を開始するものに肝硬変症が顕在化したPoPHの一例

岐阜県総合医療センター総合診療科

岡田英之 飯田沙織 宇野嘉弘 飯田真美

岐阜県総合医療センター呼吸器内科

馬場康友

74歳女性。

細菌性肺炎のため治療が行われたが、治癒後も酸素化は改善しなかった。採血で抗核抗体がCentromere1280倍、抗セントロメア抗体が240U/mL以上であった。舌小帯の短縮、爪上皮の延長と点状出血、毛細血管拡張を各々わずかに認め全身性硬化症(SSc)が疑われたが、皮膚硬化を認めなかった。胸部Xpで心拡大、右肺動脈幹の拡張を認め、心エコーでTRPG78mmHg、右心カテーテル検査で平均肺動脈圧30mmHg、平均肺動脈楔入圧7mmHg、肺血管抵抗10.0WUであり肺動脈性肺高血圧症(PAH)と診断、疑問は残るもののSSc-PAHと考え治療を行った。しかしながら、汎血球減少症、腹水、脾腫が出現、上部消化管内視鏡検査で食道静脈瘤、PHG(portal hypertensive gastropathy)を認め、肝硬変症と診断された。最終的に門脈圧亢進症に伴うPAHであると考えられた。

## 7. 間質性肺炎を合併する皮膚筋炎関連肺高血圧症に対して肺血管拡張薬が奏功した1例

公立陶生病院 呼吸器アレルギー疾患内科

山野泰彦 副島和晃 佐藤智則 横山俊樹

松田俊明 片岡健介 木村智樹 近藤康博

症例は77歳女性。X-6年、抗EJ抗体陽性のclinically amyopathic dermatomyositis(CADM)に伴う間質性肺炎を発症し、ステロイド、タクロリムス併用療法を開始し病状改善を得た。しかし、当初より合併していた非結核性抗酸菌症(NTM)が経過で悪化を認め、免疫抑制剤の減量・中止を要し間質性肺炎は軽度悪化を認めた。X年12月、息切れ契機に緊急入院となり、右心カテーテル検査で平均肺動脈圧 47 mmHg、肺動脈楔入圧 8 mmHg、肺血管抵抗 13.7 Wood unitと肺高血圧症の合併を認めた。間

質性肺炎は悪化を認めなかったため、肺高血圧症に対して肺血管拡張薬(シルデナフィル)を開始したところ、3ヶ月の経過で平均肺動脈圧 47→33mmHg、肺血管抵抗 13.7→6.3 Wood unit、6分間歩行距離 350→445m、6分間歩行時の最低SpO<sub>2</sub> 70→79%、修正MRCスコア 2→1と多面的な改善を認めた。EJ抗体を含むARS抗体陽性間質性肺炎において、間質性肺炎は長期予後に関与する重要な因子であるが、肺高血圧の意義については十分にわかっておらず、若干の考察を含め報告する。