

目 次

日本リウマチ学会中部支部 支部長再任のご挨拶	石 川 肇	1
胸膜炎を伴った <i>Chlamydophila pneumoniae</i> による反応性関節炎の1例	小 林 義 照・他	2
新潟県立リウマチセンターでの関節リウマチ患者に対する生物学的製剤の 継続率の調査	小 林 大 介・他	6
頭痛や頭皮痛から巨細胞性動脈炎が疑われた感染性心内膜炎の1例	花 井 俊一朗・他 ...	11
生物学的製剤で治療した成人スチル病の臨床経過の検討	高 村 紗由里・他 ...	15
リウマチ患者の前足部再建術と歩行能力の検討	内 田 嘉 雄・他 ...	18
関節リウマチ患者に対する“フレイル入院”の検討(第1報)	船 村 啓・他 ...	22
結節性多発動脈炎様血管炎を発症した、悪性リンパ腫と腎細胞癌の重複癌の一例 ...	下 山 久美子・他 ...	27
結節性多発動脈炎の外来治療中に偶発的に肺クリプトコッカス症と 診断された一例	雪 嶋 俊 孝・他 ...	31
アダリムマブで脊椎症状が改善された SAPHO 症候群の1例	佐 藤 正 夫	35
虚血性心疾患合併関節リウマチの臨床的特徴に関する後方視的検討	古 川 省 悟・他 ...	39
日本リウマチ学会の支部に関する本部規定		43
中部リウマチ学会会則		44
中部リウマチ学会投稿・発行規定		45
中部リウマチ学会評議員名簿		48

胸膜炎を伴った *Chlamydomphila pneumoniae* による反応性関節炎の1例

小林義照, 花井俊一郎, 伊藤遼介, 小林 恵, 中込大樹

Key word : pleural effusion, pleuritis, polyarthritis, reactive arthritis

Abstract

In this article, we present a 48-year-old Japanese woman with *Chlamydomphila pneumoniae*-induced reactive arthritis (ReA) presenting pleuritis. She developed polyarthritis with bilateral pleural effusion one month later from *Chlamydomphila pneumoniae* infection, and was diagnosed with ReA. Oral prednisolone immediately improved her symptoms, but polyarthritis exacerbated during tapering of prednisolone. Oral methotrexate and salazosulfapyridine therapy required for the musculoskeletal manifestations of ReA. Pleuritis should be kept in mind as a rare extra-articular manifestation of ReA.

緒 言

反応性関節炎 (reactive arthritis: ReA) は、先行する感染症に続いて引き起こされる関節炎であり、脊椎関節炎の特徴を有する疾患とされる¹⁾。原因として消化管や泌尿生殖器系の細菌感染症が典型的であるものの、*Chlamydomphila pneumoniae* による気道感染症も低頻度ながら報告されている²⁾。下肢を中心とした単～少数関節炎や付着部炎、指趾炎、仙腸関節炎などの関節症状のほか、ぶどう膜炎、粘膜皮膚病変などの関節外病変がみられ、まれに心外膜炎を呈することもあるが^{1, 2)}、胸膜炎の報告はない。今回、*Chlamydomphila pneumoniae* (*C.pneumoniae*) 感染後に ReA を発症し、胸膜炎を伴った1例を報告する。

症例呈示

症例：48歳、女性

主訴：多関節痛

現病歴：X-5月に発熱と咽頭痛とを自覚し、その後には咳嗽や喀痰、呼吸困難、左胸部違和感を認めた。不明熱として当科へ紹介され、X-3月に精査目的に入院した。吸気時に増悪する胸部痛ならびに胸部単純CTで両側胸水と胸膜肥厚、右肺浸潤影、心嚢液、心外膜肥厚を認め(図1)、細菌性肺炎ならびに胸膜炎、心膜外炎の随伴と初期診断し、セフトリアキソン2g/日点滴静注とアジスロマイシン徐放剤内服を開始した。関節痛は認めなかった。後に *C. pneumoniae* IgM 1.79 (EIA法、カットオフ1.6) が判明し、その2週間後には3.46と上昇が確認されたため、同菌による細菌性肺炎、胸膜炎、心外膜炎と判断した。2週間の抗菌薬治療で発熱、胸水、心嚢液は改善し(図1)、退院した。しかし、X-2月より上下肢に対称性の多関節炎が出現し、両側胸水貯留が再燃したため、精査目的に再度、入院した。

既往歴：なし

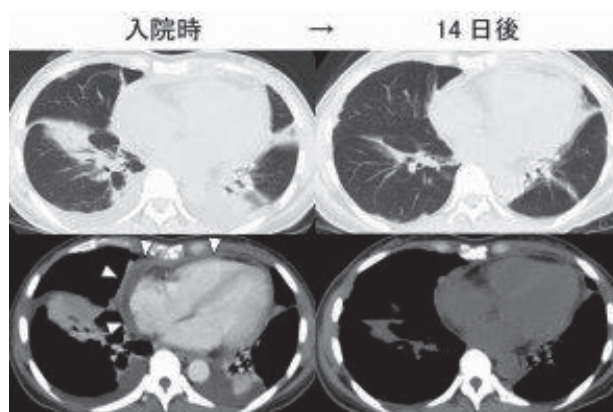


図1. 初診時および抗菌薬治療開始14日後の胸部単純・造影CT
初診時は、両側胸水と右肺浸潤影、心嚢液と心外膜肥厚、胸膜肥厚(矢頭)を認めた。抗菌薬治療開始14日後には、心拡大および胸水・心嚢液は改善した。

家族歴：母が関節リウマチ、尋常性乾癬や炎症性腰背部痛の家族歴なし

内服薬：なし

再入院時身体所見：身長156.3cm、体重50.9kg。意識清明、体温35.8℃、血圧110/66mmHg、脈拍72回/分、SpO₂95%(室内気)。口腔内潰瘍なし、舌乳頭萎縮なし、頸部リンパ節腫脹なし、顔面や躯幹・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、右下肺野で呼吸音減弱あり、吸気時の胸部痛なし、DIPを含む多関節腫脹を認めた(図2A)。再入院時血液検査(表1):C反応性タンパク(C-reactive protein: CRP)1.39mg/dL、リウマトイド因子(rheumatoid factor: RF)、抗CCP(cyclic citrullinated peptide)抗体、抗核抗体(anti-nuclear antibody: ANA)は陰性、血清補体価低下はみられなかった。HLA-B27は陰性だった。再入院時関節超音波検査：DIP関節炎や肘外側上顆に付

表1. 2回目入院時の血液検査所見

項目	症例	基準範囲
Leukocytes ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	8.36	3.3-8.6
Hemoglobin (g/dL)	9.2	11.6-14.8
Platelets ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	55.4	15.8-34.8
CRP (mg/dL)	1.36	< 0.1
BUN (mg/dL)	15.1	8.0-20.0
Creatinine (mg/dL)	0.42	0.46-0.79
AST (U/L)	13	13-30
ALT (U/L)	12	7月30日
LD (U/L)	150	124-222
C3 (mg/dL)	170	73-138
C4 (mg/dL)	39	11-31
CH50 (U/mL)	> 60	30-45
IgG (mg/dL)	1422	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
抗 ARS 抗体	陰性	陰性
抗 SS-A 抗体	陰性	陰性
HLA-B27	陰性	

ALT: alanine aminotransferase, ARS: aminoacyl-tRNA synthetase
 AST: aspartate aminotransferase, BUN: blood urea nitrogen, CCP: cyclic citrullinated peptide, CRP: C-reactive protein, ESR: erythrocyte sedimentation rate, LD: lactate dehydrogenase

着部炎を認めた (図 2A)。これ以外にも滑膜炎や腱鞘滑膜炎を認めた (画像呈示なし)。

再入院時 X 線写真: 手指や手関節には明らかな骨びらんなし (図 2B)。胸部では、両側の肋骨横隔膜角は鈍で胸水貯留が示唆された (図 2C)。

臨床経過

多関節炎と胸水貯留・胸膜炎とを呈する疾患の鑑別として、関節リウマチ、成人発症 Still 病、全身性エリテマトーデス、結核、悪性リンパ腫、癌関連関節炎と胸膜転移などを考えた。血液検査や CT 検査の結果からは、全身性エリテマトーデスや結核、悪性腫瘍の可能性は低いと考えた。関節リウマチと成人発症 Still 病との鑑別が焦点になったが、超音波検査で DIP 関節炎や腱鞘滑膜炎、付着部炎が主体であったこと、*C. pneumoniae* の先行感染から、ReA と診断し、プレドニゾロン (prednisolone: PSL) 20 mg/ 日内服を開始した。関節症状や呼吸症状は速やかに改善し、治療から 2 ヶ月後の胸部 X 線では胸水は消失した (図 2C)。PSL 10mg/ 日に減量した段階で DIP や肘関節炎が再燃、メトトレキサート (methotrexate: MTX) とサラゾスルファピリジン (salazosulfapyridine: SASP) を追加し、PSL を終了した。反応性関節炎診断から 2 年後の X 線写真で DIP 関節には、骨びらんと関節裂隙狭小化がみられ (図 2B)、現在も寛解維持のため MTX と SASP とを継続している。

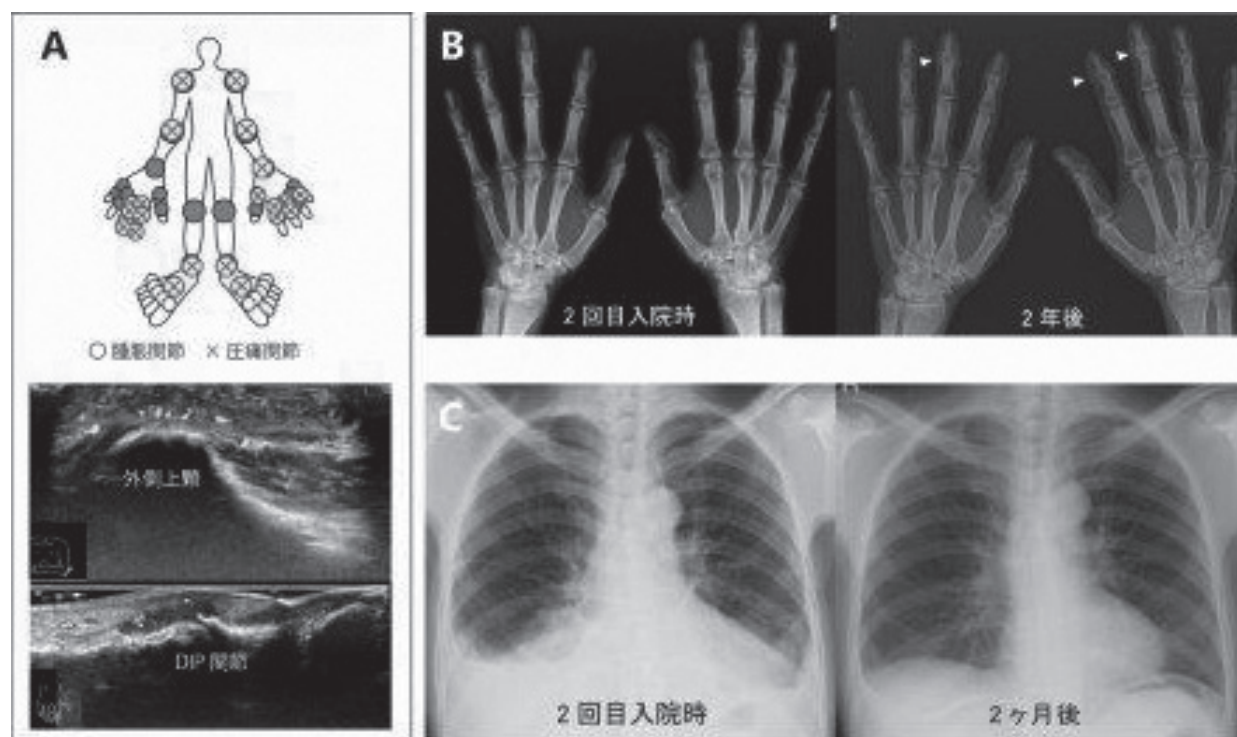


図2. 関節炎の部位と関節超音波検査 (A)。DIP 関節炎や肘外側上顆に付着部炎を認めた。2回目の入院時は、X 線写真で明らかな骨びらんなし (B)、両側胸水貯留を認めた (C)。プレドニゾロン治療から 2 ヶ月後の胸部 X 線では胸水は消失した (C)。反応性関節炎診断から 2 年後の X 線写真では、DIP 関節の骨びらんと関節裂隙狭小化がみられた (B、矢頭)。

考 察

今回、報告した1例は、*C. pneumoniae* 感染後に発症した ReA に関節外症状として胸膜炎を伴っていた。ReA の関節外症状の中で、心外膜炎はまれであるが報告されている^{1,2)}。胸膜炎に関しては、既報にも明確な記載はなく³⁾、医学中央雑誌と PubMed データベースを用いて我々が検索した限りでは、胸膜炎を伴った ReA の報告は見当たらなかった。本例は、2回の入院治療を行っているが、*C. pneumoniae* IgM 抗体価、ならびに抗菌薬または、免疫抑制治療への反応性から、初回の病態は細菌性肺炎と随伴する胸膜炎、心外膜炎であり、後半の病態は ReA と関節外症状としての胸膜炎と考えた。*C. pneumoniae* IgM 抗体は健康成人において弱陽性がみられることもあることから、カットオフは 1.6 とされており⁴⁾、偽陽性的原因となりうる RF が陰性であったことから、急性感染と判断した。また、本例にみられた多関節炎、胸膜炎という症状からは、関節リウマチが最大の鑑別であると考えたが、関節炎の分布や関節超音波所見、X 線での DIP 関節の骨びらんなどから脊椎関節炎の関節症状を呈しており、ReA と考えた。また、炎症性腸疾患や尋常性乾癬などその他の脊椎関節炎を疑う病変も認めなかった。

ReA の原因微生物として、*Salmonera* や *Campylobacter*, *Yersinia*, *Shigella*, *Clostridium* などに代表される腸管感染症をきたす細菌や *Chlamydia trachomatis* など泌尿生殖器系感染症の原因微生物が知られているものの、*C. pneumoniae* による ReA もまれではあるが、起因菌の1つとされている^{1,2)}。*C. pneumoniae* は非定型肺炎の原因微生物として有名であるが、上気道感染症も高率に引き起こし、幅広い年齢層にみられる³⁾。副鼻腔炎や咽喉頭炎、気管支炎など軽微な症状、あるいは無症候の場合も多く、上下気道感染症の原因微生物の1つとして重要であるが⁵⁾、日常診療では明確に診断される例は多くない。したがって、脊椎関節炎の徴候を呈する例の鑑別には、必ず ReA を挙げる必要があるものの、先行感染の把握は必ずしも容易ではなく、特に *C. pneumoniae* の場合、症状が軽微であることから先行感染の特定が困難である可能性が高いことを念頭に置いて診療する必要がある。

C. pneumoniae を含むクラミジアは細胞内寄生菌であり、上皮や内皮細胞、平滑筋細胞のほか、マクロファージや単球に感染する³⁾。クラミジアは特徴的な二相性生活環を有し、感染性のある elementary body (EB) と感染性のない reticulate body (RB) の二形態が存在する⁶⁾。EB が endocytosis により宿主細胞に取り込まれることで感染が始まり、増殖性を有する RB へ変化する。RB は再び EB に変換し、宿主細胞の崩壊や exocytosis による放出され、感染が拡大する。ReA の場合、気道や泌尿生殖器など一次感染の場においてマクロファージ

や単球にクラミジアが感染し、血流を介して関節内にこれらが定着することが病因と推測され、ReA の滑膜組織や滑液中にクラミジアが見出されている³⁾。関節外病変におけるクラミジア持続感染の関与はこれまで明らかにされていないが、多様な宿主細胞に感染する機序を考えると、胸膜炎をはじめ、関節外病変の発症にも関わる可能性は否定できず、今後の検証が必要である。さらに、*Chlamydia trachomatis* においては、血清型の違いが ReA の発症に関係することが示唆されており、泌尿生殖器感染の菌株よりも眼感染株の方が、より関節炎発症に寄与することが報告されている^{3,7)}。既報では、眼感染症を引き起こしやすい株が、ReA の関節外症状であるぶどう膜炎にも関与するのではないかと考察されており⁸⁾、*C. pneumoniae* における胸膜炎も菌特有の性質が関連している可能性も考えられる。

本例では、発熱と咽頭痛を自覚してから約3ヶ月後に関節炎が顕在化している。一般的に、ReA では先行感染から1ヶ月以降に発症するとされるため²⁾、1回目の入院時に潜在的な関節炎が存在していた可能性はある。また、関節組織に持続感染するのであれば、数ヶ月の間隔をあけて発症する可能性もあり、先行感染の病歴が不明確でも ReA を多関節炎の鑑別に挙げることが重要である。さらに、ReA の関節外病変として胸膜炎も起こりうる。これが、*C. pneumoniae* に特異的かどうかは不明であるため、今後の症例蓄積が望まれる。

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) García-Kutzbach A, Chacón-Súchite J, García-Ferrer H et al: Reactive arthritis: update 2018. Clin Rheumatol 37: 869-874, 2018
- 2) Schmitt SK: Reactive Arthritis. Infect Dis Clin North Am 31: 265-277, 2017
- 3) Zeidler H, Hudson AP: New insights into Chlamydia and arthritis. Promise of a cure? Ann Rheum Dis 73: 637-644, 2014
- 4) 岸本 寿, 安藤 秀, 小川 基: 【肺炎 診断と治療の進歩】日常診療においてよく見られる肺炎 クラミジア肺炎. 日内会誌 94: 2267-2274, 2005
- 5) Burillo A, Bouza E: Chlamydophila pneumoniae. Infect Dis Clin North Am 24: 61-71, 2010
- 6) Swanborg RH, Boros DL, Whittum-Hudson JA et al: Molecular mimicry and horror autotoxicus: do chlamydial infections elicit autoimmunity? Expert Rev Mol Med 8: 1-23, 2006
- 7) Gerard HC, Stanich JA, Whittum-Hudson JA et al:

Patients with Chlamydia-associated arthritis have ocular (trachoma) , not genital, serovars of C. trachomatis in synovial tissue. Microb Pathog 48: 62-68, 2010

- 8) Carter JD, Inman RD: Chlamydia-induced reactive arthritis: hidden in plain sight? Best Pract Res Clin Rheumatol 25: 359-374, 2011

新潟県立リウマチセンターでの関節リウマチ患者に対する 生物学的製剤の継続率の調査

小林大介^{1,2)}, 伊藤 聡²⁾, 村澤 章²⁾, 中園 清²⁾, 成田一衛¹⁾, 石川 肇²⁾

Key word : abatacept, etanercept, golimumab, nutritional condition, rheumatoid arthritis

Abstract

Background: Biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) are very effective, but sometimes cause adverse events, such as infection. It is critical that balancing tight control and safe management of rheumatoid arthritis (RA). Purpose: To survey continuity of each bDMARDs, adverse events, and continuity depending on nutritional condition, and develop some prescriptive implications.

Methods: Three-hundred and forty RA (Male 126, Female 214) patients who prescribed first bDMARDs from Feb 2011 to Dec 2015, at our outpatients department, were enrolled. Patients' data including RA disease activity, medication, nutritional condition, were collected from their medical record, retrospectively. Continuity of each bDMARDs, and continuity depending on nutritional condition were compared by log-rank test.

Results: Abatacept (ABT), etanercept (ETN) and golimumab (GLM) were prescribed to higher age patients than adalimumab, infliximab, and tocilizumab. One year continuity depending on adverse event was 0.97 (0.79 – 1.00) for ABT, 0.81 (0.71 – 0.88) for ETN, and 0.88 (0.71 – 0.95) for GLM ($p=0.13$). One year continuity was low in the patient with poor nutritional condition evaluated by Controlling Nutritional Status (CONUT) score (0.94 (0.89 – 0.97) vs 0.78 (0.55 – 0.91), $p=0.023$).

Conclusion: Nutritional condition might influence discontinuation of bDMARDs due to adverse events.

はじめに

関節リウマチ (RA) の治療は、近年、生物学的製剤 (bDMARDs; biological disease-modifying antirheumatic drugs) やメトトレキサート (MTX) をはじめとした薬剤により大きく変化した。RA 患者の生命予後は近年改善傾向にあり、bDMARDs 使用群で死亡率が低いことが報告されている^{1,2)}。一方、高疾患活動性 RA 患者は死亡率が高く²⁾、栄養状態不良は感染症入院のリスクであることも報告されている^{3,4)}。また、RA の疾患コントロールが改善すると栄養状態も改善しうることを我々は報告している^{5,6)}。RA の病勢をコントロールすることのメリットは明らかではあるが、bDMARDs などの強力な治療は感染症などにより継続が困難となる場合も多く、RA の Tight control と Safety management の両立は現在も重要な課題である。今回、新潟県立リウマチセンターにおける bDMARDs naive 患者における、薬剤選択と患者背景、各薬剤の継続状況、中止理由について調査し、休薬の理由を明らかにすることで、安全な薬剤選択に寄与する情報を得ることを目標に研究を行った。

方 法

対象患者は2011年2月 (MTX増量承認) から2015年

12月末までに、bDMARDs 1 剤目が導入されて、12か月以上経過した RA 患者 286 人である。患者背景、RA の疾患活動性指標 (disease activity score (DAS), clinical disease activity index (CDAI)), C-reactive protein (CRP), rheumatoid factor (RF), 抗circular citrullinated peptide 抗体 (抗CCP抗体), matrix metalloproteinase-3 (MMP-3), Steinbrocker's stage, class⁷⁾, 栄養指標, 併用薬剤, Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI), について診療録を retrospective に調査した。栄養指標として、body mass index (BMI), 血清アルブミン (Alb), 末梢血リンパ球数、消化管手術時の縫合不全リスクを予測する指標として汎用されている小野寺の Prognostic nutritional index (PNI) ($10 \times \text{Alb} + 0.005 \times \text{リンパ球数}$, 40 以下で切除吻合禁忌)⁸⁾, Controlling Nutritional Status (CONUT) スコアを用いた⁹⁾。

統計解析には SPSS for Windows ver. 22、ならびに EZR を用いた¹⁰⁾。継続期間は log rank 検定を行い、分割表の検定には Fisher's exact test を用いた。欠損値は可能なものは Last observation carried forward 法 (LOCF 法) で補完し、LOCF で補完できないものは欠損のままとした。本研究は探索的解析であるので、p 値は多重検定の補完を行わなかった。

1) 新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎・膠原病内科学分野, 2) 新潟県立リウマチセンター リウマチ科, THE SURVEY OF CONTINUITY OF BIOLOGICAL DISEASE MODIFYING DRUGS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS IN NIIGATA RHEUMATIC CENTER, DAISUKE KOBAYASHI et al : ¹⁾Division of Clinical Nephrology and Rheumatology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, ²⁾Department of Rheumatology, Niigata Rheumatic Center

本研究は、新潟県立リウマチセンター倫理委員会で承認された(2021-014)。

結 果

患者背景を表1に記す。アバタセプト(ABT)が33例で、エタネルセプト(ETN)が100例、ゴリムマブ(GLM)が36例、アダリムマブ(ADA)が80例、インフリキシマブ(IFX)が44例、トシリズマブ(TCZ)が45例、セルトリズマブペゴル(CZP)が2例で導入されていた。導入時患者年齢の中央値はそれぞれ、69.0歳、71.5歳、69.0歳、52.0歳、60.0歳、57.0歳、69.0歳であった。CZPは2例のみの使用であるため除外して以後の解析を行った。ABT, ETN, GLMが高年齢の患者で使用され、ADAは罹病期間の中央値で2.7年と他の製剤に比べ発症早期の患者に使用されていた。また、IFXはDAS28(ESR)の中央値で5.28と高疾患活動性の患者に使用されていた。

次に、70歳前後を中心に使用されている、ABT、ETN、GLMと、50-60歳を中心に使用されているADA、IFX、TCZにわけて継続状況を調査した。効果不十分での中止をエンドポイントとすると、ABTの一年間の継続率は0.97(0.79-1.00)、ETNは0.81(0.71-0.88)、GLMは0.88(0.71-0.95)、 $p=0.13$ であった(図1)。

一方、有害事象での中止をエンドポイントとした場合の一年間の継続率はABT 0.91(0.75-0.97)、ETN 0.91(0.83-0.96)、GLM 0.97(0.82-1.00)、 $p=0.22$ であった(図2)。また、より若年者で使用されていたADA、IFX、TCZの継続率は、効果不十分をエンドポイントとした場合、ADA 0.97(0.90-0.99)、IFX 0.90(0.76-0.96)、TCZ 1.00(1.00-1.00)で(図3)、有害事象での中止をエンドポイントとした場合、ADA 0.96(0.89-0.99)、IFX 0.86(0.71-0.93)、TCZ 0.84(0.69-0.92)であった(図4)。

CONUTスコアは、血清アルブミン値、コレステロール値、末梢血リンパ球数から計算される簡便な栄養状態の指標であり、高値ほど栄養状態不良を意味する(表2)。高齢者で使用されている、ABT、ETN、GLMにおいて、開始後1年間に薬剤の中止に至った有害事象は、ABT 3例(大動脈瘤破裂、胃がん、十二指腸潰瘍穿孔)、GLM 1例(下痢)、ETN 7例(気分不快2例、非結核性抗酸菌症1例、細菌性肺炎1例、間質性肺炎1例、皮疹1例、肺癌1例)で、有害事象を起こした症例のCONUTスコアは高い症例が多くみられた(表3)。また、ABT使用者ではCONUTスコアが計算できた27例中5例が中/高度栄養不良で、ETN使用者では79例中12例が中/高度栄養不良であったが、GLM使用者では、26例中1例のみ

表1. 患者背景

	ABT (n=33)	ETN (n=100) 50mg (n=59) 25mg (n=41)	GLM (n=36) 100mg (n=8) 50mg (n=28)	ADA (n=80)	IFX (n=44)	TCZ (n=45)	CZP (n=2)
Age (歳)	69.0(60.3-77.0)	71.5(59.0-78.3)	69.0(63.8-74.3)	52.0(41.8-59.3)	60.0(51.0-65.0)	57.0(47.0-64.0)	69.0(67.0-71.0)
Sex M/F (n)	9/24	24/76	4/32	13/67	8/36	8/37	0/2
Duration (年)	8.77(4.04-16.9)	7.85(2.89-18.4)	10.8(2.83-21.1)	2.71(0.82-7.35)	7.05(1.50-15.1)	4.54(1.44-12.7)	12.1(6.91-17.3)
Stage* III,IV (n, (%))	19 (57.8%)	67 (67.0%)	26 (72.2%)	29 (36.3%)	26 (59.1%)	19 (42.2%)	2 (100%)
Class* 3,4 (n, (%))	14 (42.4%)	46 (46.0%)	19 (52.8%)	13 (16.3%)	16 (36.4%)	7 (15.6%)	1 (50.0%)
HAQ-DI	1.13(0.38-2.00)	0.69(0.13-1.38)	0.88(0.13-1.63)	0.63(0.25-1.00)	0.63(0.13-1.25)	0.56(0.13-1.16)	0.69(0.59-0.78)
CDAI	15.5(10.3-21.5)	18.6(12.3-24.5)	18.9(13.8-26.2)	17.0(12.2-24.1)	20.7(14.0-29.1)	16.2(10.3-21.4)	38.5(31.0-46.0)
DAS28(ESR)	4.80(3.76-5.34)	4.82(3.74-5.56)	4.71(3.93-5.46)	4.46(3.69-5.37)	5.28(4.22-6.02)	4.15(3.49-5.35)	6.40(6.07-6.73)
CRP (mg/dL)	1.15(0.23-2.20)	1.50(0.48-4.40)	0.55(0.10-2.03)	0.60(0.10-2.00)	2.35(1.08-4.63)	0.50(0.10-3.20)	2.80(2.40-3.20)
抗CCP抗体陽性 (n, (%))	25(75.7%)	89(89.0%)	34(94.4%)	75(93.4%)	38(86.4%)	39(81.3%)	1(50.0%)
RF陽性 (n, (%))	25(75.7%)	90(90.0%)	32(88.9%)	70(87.6%)	39(88.7%)	33(73.3%)	1(50.0%)
MMP-3 ng/mL	189(86.7-273)	218(126-354)	113(87.9-218)	136(72.2-228)	220(121-395)	116(73.2-286)	294(194-395)
MTX投与 (n, (%))	13 (39.4%)	52 (52%)	24 (66.7%)	79 (98.8%)	44 (100%)	30 (66.7%)	1 (50%)
PSL投与 (n, (%))	30 (90.9%)	81 (81%)	26 (72.2%)	45 (56.3%)	32 (72.3%)	27 (60%)	1 (50%)
CDAI at 52-week	5.90(3.55-14.3)	8.00(3.00-14.6)	11.5(5.40-15.7)	4.80(2.00-9.55)	6.85(1.85-14.1)	3.60(2.00-8.30)	9.30(6.95-11.7)
DAS28(ESR) at 52-week	3.11(2.27-3.67)	3.08(2.23-4.22)	3.45(2.48-4.18)	2.36(1.86-3.00)	2.77(2.05-4.14)	1.59(0.91-2.19)	3.41(3.06-3.75)

ABT; abatacept, ETN; etanercept, GLM; golimumab, ADA; adalimumab, IFX; infliximab, TCZ; tocilizumab, CZP; certolizumab pegol, HAQ-DI; Health Assessment Questionnaire-Disability Index, DAS; disease activity score, CRP; C-reactive protein, CCP; cyclic citrullinated peptide, RF; rheumatoid factor, MMP-3; matrix metalloproteinase-3, MTX; methotrexate, PSL; prednisolone, CDAI; clinical disease activity.

数値は、中央値(1/4四分位-3/4四分位)で記した。

* Stage, ClassはSteinbrockerのStageとClassを記載した。

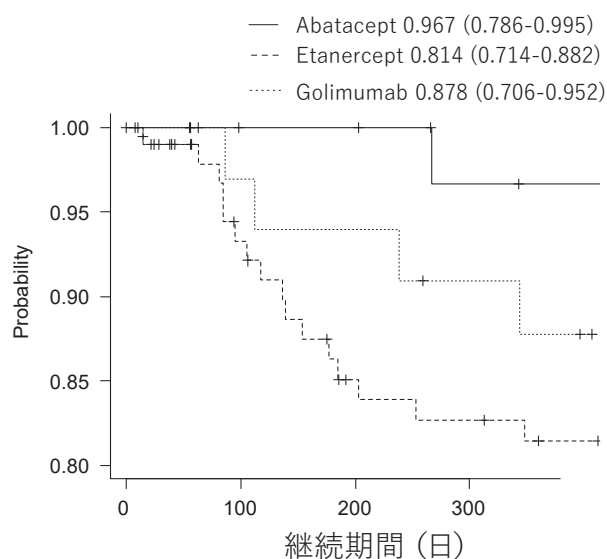


図1. Abatacept, Etanercept, Golimumabの継続率(効果不十分での中止)

各製剤の365日時点での継続率を記した($p = 0.0623$, log-rank test)。

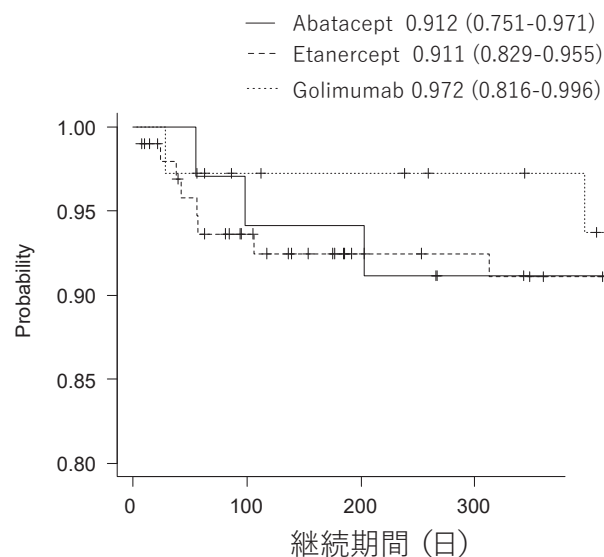


図2. Abatacept, Etanercept, Golimumabの継続率(有害事象での中止)

各製剤の365日時点での継続率を記した($p = 0.218$, log-rank test)。

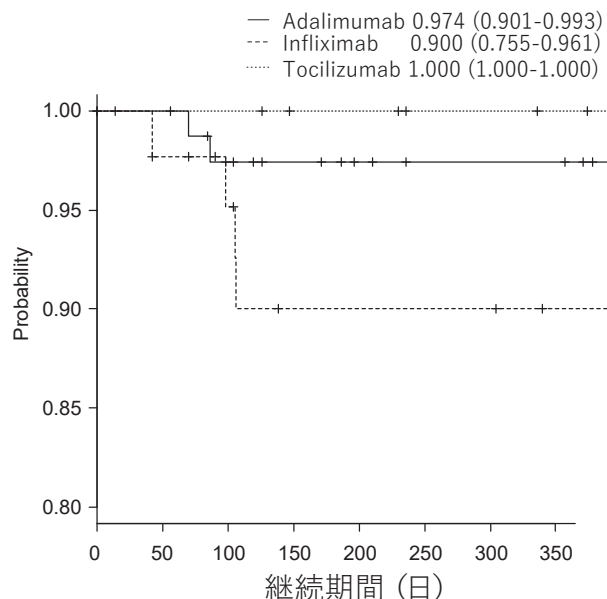


図3. Adalimumab, Infliximab, Tocilizumabの継続率(効果不十分での中止)

各製剤の365日時点での継続率を記した($p = 0.161$, log-rank test)。

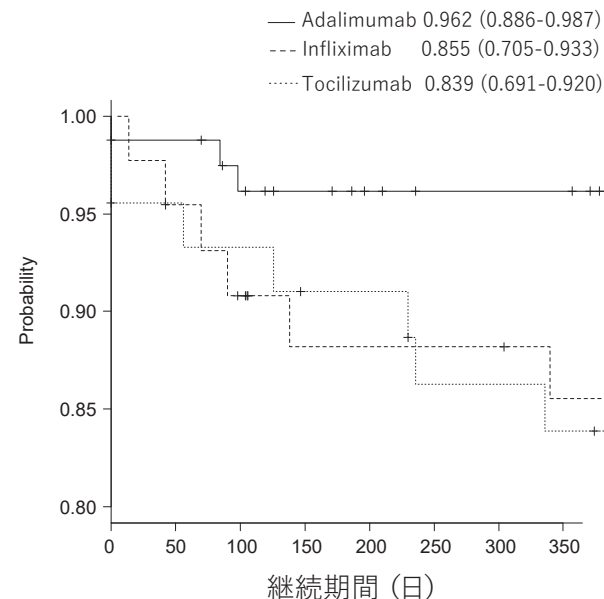


図4. Adalimumab, Infliximab, Tocilizumabの継続率(有害事象での中止)

各製剤の365日時点での継続率を記した($p = 0.060$, log-rank test)。

表2. Controlling Nutritional Status (CONUT) スコア

CONUTスコア	0pt	2pts	4pts	6pts
①アルブミン値 g/dL	≥ 3.5	3.0-3.49	2.5-2.99	< 2.5
②コレステロール mg/dL	≥ 180	140-179	100-139	< 100
③リンパ球数 count/mm ³	≥ 1600	1200-1599	800-1199	< 800

①+②+③が 0-1 pt; 正常、2-4 pts; 軽度栄養不良、5-8 pts; 中等度栄養不良、9-12 pts; 高度栄養不良と判定する。

が中/高度栄養不良であった(表4)。

有害事象をエンドポイントとしたbDMARDsの継続率をCONUTスコア5以上(中等度・高度栄養障害群)と5未満(正常・軽度栄養障害群)で比較したところ、正常/軽度栄養障害群で継続率が高かった(0.94 (0.89 - 0.97) vs 0.78 (0.55 - 0.91), $p=0.023$) (図5)。

表3. 有害事象とControlling Nutritional Status (CONUT) スコア

ABT (n=3)	GLM (n=1)	ETN (n=8)
大動脈瘤破裂1人 (5pts)	下痢1人 (8pts)	肺炎1人 (1pt)
十二指腸潰瘍穿孔1人 (7pts)		感冒1人 (0pt)
胃癌1人 (n/a)		気分不快2人 (6pts/4pts)
		間質性肺炎1人 (n/a)
		皮疹1人 (0pt)
		非結核性抗酸菌症1人 (5pts)
		肺癌1人 (8pts)

() 内に有害事象を引き起こした患者のCONUTスコアを記載した。表2の①+②+③が0-1 pt; 正常、2-4 pts; 軽度栄養不良、5-8 pts; 中等度栄養不良、9-12 pts; 高度栄養不良と判定される。ABT, abatacept; GLM, golimumab; ETN, etanercept; n/a, not available

表4. 各製剤を選択された患者のControlling Nutritional Status (CONUT) スコア

	ABT	ETN	GLM
CONUT0-4 (n)	22	67	25
CONUT5以上 (n)	5	12	1

ABT、ETNでは、CONUT5以上(中等度栄養障害以上)の患者が多く、GLMでは少ない傾向であった($p=0.242$, Fisher's exact test)。ABT, abatacept; ETN, etanercept; GLM, golimumab

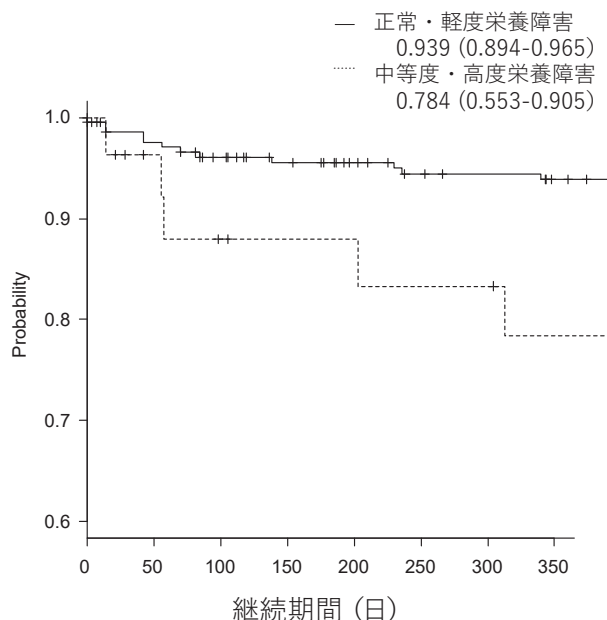


図5. 患者栄養状態と生物学的製剤継続率(有害事象での中止)
栄養状態ごとの365日時点での継続率を記した($p=0.023$, log-rank test)。

考 察

今回の検討で、①新潟県立リウマチセンターではABT、ETN、GLMが高齢者で、ADAは発症早期症例で、IFXは高疾患活動性症例で選択されていることが観

察された。また、②開始1年以内の有害事象による中止は、GLMは1例、ABTは3例、ETNは8例であること、③有害事象によるbDMARDs中止は、CONUTスコア5以上(中等度ならびに高度栄養障害)で多い事、が判明した。

当院ではこれまでに、ADA早期導入の有効性^{11, 12)}、高疾患活動性RAに対するIFXの有効性¹³⁾、高齢者主体の患者集団でのETN¹⁴⁾と、GLM¹⁵⁾の有用性を報告しており、今回の結果もそれら薬剤のメリットを考慮して薬剤が選択されていることを示していると考えられる。

また、今回の検討ではGLMで有害事象による中止が少なく、ABTとETNで有害事象による中止が多い傾向であった。これは製剤間の安全性の違いを反映している可能性もあるが、高齢や、合併症が多く感染症が特に懸念される症例でABTやETNが選択されていた可能性がある。既報でも、感染症のリスクのある症例では、イギリスリウマチ学会がABTとETNを勧めており¹⁶⁾、米国でのDMARDs使用中の入院はABTが一番少なかったと報告されている¹⁷⁾。

当院の長谷川らは、CONUTスコア高値が感染症入院のリスク因子であることを示したが³⁾、今回の検討でも、CONUTスコア高値が治療中の有害事象によるbDMARDs中止と関連していることが確認された(図5)。また、今回の患者背景では、CONUT5以上の症例がABTで5例、ETNで12例、に対して、GLMは1例のみであったことから、今回観察された有害事象の偏りは、製剤の特性というよりも使用された患者集団の影響が大きい可能性がある。興味深いことに、今回の有害事象は感染のみならず、大動脈解離や悪性腫瘍も含まれており、有害事象発症の潜在リスクをCONUTスコアが反映している可能性がある。

今回の検討を一般集団に外挿するには注意点が多数ある。第1に単施設の後向き少数例の解析であること、第2に欠損値が多いこと、第3に効果不十分の定義や休薬の基準が主治医判断であるため一律ではないこと、第4に肺合併症、糖尿病、その他の有害事象に関連すると思われる項目の調査が不十分であること、などである。これらの限界はあるが、有害事象での休薬はCONUTスコア5以上の患者が多かったことは、Safety managementの参考になると思われる。

利益相反

利益相反：あり。伊藤 聡 講演料；中外製薬株式会社、田辺三菱製薬株式会社、アッヴィ合同会社、ヤンセンファーマ株式会社、ファイザー株式会社

引用文献

- 1) Zhang Y, Lu N, Peloquin C, et al: Improved survival in rheumatoid arthritis: a general population-based

- cohort study. *Ann Rheum Dis*. 76: 408-413, 2017
- 2) Listing J, Kekow J, Manger B, et al: Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF α inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis*. 74: 415-421, 2015
 - 3) Hasegawa E, Kobayashi D, Kurosawa Y, et al: Nutritional status as the risk factor of serious infection in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 30:982-989, 2020
 - 4) Isoda K, Ohshima S, Tsuji S, et al: Malnutrition as a Risk Factor for Severe Infectious Complications in Rheumatoid Arthritis. *Clin Rheumatol Rel Res*, 33: 121-131, 2021
 - 5) 小林大介, 高井千夏, 伊藤聡, 他: 関節リウマチの疾患活動性コントロールが患者栄養状態に与える影響. 中部リウマチ学会誌 46 (2) : 12-14, 2016
 - 6) 瀧澤夏樹, 小林大介, 阿部麻美, 他: 関節リウマチ患者における疾患活動性と栄養指標の関連. 新潟県立病院医学会誌 64: 1-5, 2016
 - 7) STEINBROCKER O, TRAEGER CH, BATTERMAN RC: Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *J Am Med Assoc*. 140: 659-62, 1949
 - 8) 小野寺時夫, 五関謹秀, 神前五郎: Stage IV・V (Vは大腸癌) 消化器癌の非治癒切除・姑息手術に対するTPNの適応と限界. 日外会誌 85: 1001-1005, 1984
 - 9) Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M: Educational and Clinical Practice Committee, European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN). ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr*. 22: 415-21, 2003
 - 10) Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 48: 452-8, 2013
 - 11) 伊藤聡: 寛解後のTNF阻害薬減量・中止は可能か? 臨床リウマチ 30 (3) : 199-209, 2018
 - 12) Ito S, Sakai S, Kurosawa Y, et al: The long-term observation of patients with rheumatoid arthritis who achieved a biological disease-modifying antirheumatic drug-free condition with adalimumab. *Mod Rheumatol* 31: 919-923, 2021
 - 13) Kobayashi D, Ito S, Takai C, et al: Efficacy and safety of infliximab: A comparison with other biological disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Mod Rheumatol*. 28: 599-605, 2018
 - 14) Kodama S, Ito S, Kobayashi D, et al: Efficacy and safety of etanercept in rheumatoid arthritis patients over 75 years of age. *Clin Rheumatol Rel Res*. 29: 230-250, 2017
 - 15) Nemoto T, Ito S, Kobayashi D, et al: Long-term Use of Golimumab in Daily Practice for Patients with Rheumatoid Arthritis. *Intern Med*. 60: 1359-1367, 2021
 - 16) Holroyd CR, Seth R, Bukhari M, et al: The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 58: e3-e42, 2019
 - 17) Yun H, Xie F, Delzell E, et al: Comparative Risk of Hospitalized Infection Associated With Biologic Agents in Rheumatoid Arthritis Patients Enrolled in Medicare. *Arthritis Rheumatol*. 68: 56-66, 2016

頭痛や頭皮痛から巨細胞性動脈炎が疑われた感染性心内膜炎の1例

花井俊一朗, 小林義照, 犬飼峰彦, 中川由季絵, 中込大樹

Key word : low back pain, rheumatic manifestation, *Staphylococcus aureus*, transesophageal echocardiography, vasculitis

Abstract

Here, we present a 69-year-old Japanese man with infective endocarditis (IE) mimicking giant cell arteritis (GCA). He developed fever, headache, scalp tenderness, low back pain and purpura on the lower extremities. He was referred to our hospital because GCA and IgA vasculitis were considered. Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* were isolated from blood, and transesophageal echocardiography revealed destruction of mitral valve. He was diagnosed with IE, and antimicrobial therapy improved his symptoms.

緒言

感染性心内膜炎 (Infective endocarditis: IE) は、心臓の弁を中心とした心内膜に起きる感染症であるが、高齢化社会や心臓デバイス治療などに伴い高齢者での罹患率は増え、1年死亡率も30-40%と依然として高い¹⁻³⁾。IEは不明熱の代表的な原因の1つであり、多彩な全身症状を呈するため、診断に難渋することもある。関節痛や頭痛などの筋骨格症状をきたすこともあり、関節リウマチや膠原病の重要な鑑別になる。少数ながら頭痛を契機にIEと診断された報告を認めるものの、頭皮痛を伴った報告はきわめて少ない。今回、頭痛や頭皮痛から巨細胞性動脈炎を疑われ、リウマチ膠原病外来に紹介されたIEの1例を報告する。

症例呈示

症例: 69歳、男性

主訴: 頭痛・頭皮痛、腰痛、両下肢の紫斑

現病歴: 初診から7週前に頭痛、頭皮痛、間欠的な胸部違和感、慢性腰痛の悪化を認めたため、A内科クリニックを受診した。原因精査のため、B総合病院へ紹介され、心電図や心臓超音波検査、頭部ならびに胸部単純CT検査を施行されたが、原因は特定されなかった。また、慢性腰痛の程度が増悪したため、C泌尿器科クリニックを受診したが、腎臓超音波検査では尿路結石は否定であった。5週前に38℃台の発熱を認め、D総合病院を受診し、胸腹骨盤部単純CT検査を施行されたが、異常は指摘されなかった。同時期に腰痛の精査でE整形外科クリニックを受診して診察を受け、腰部脊柱管狭窄症の可能性を指摘された。しかし、その後も間欠的な発熱と増悪した腰痛は持続した。4週前には悪寒戦慄を伴う39℃の発熱を認めるようになり、頭痛も持続したためF総合病院に入院した。急性腎盂腎炎と診断され、約14日間セフトリアキソン2g/日の点滴治療を受けたところ、

発熱は改善したため退院した。しかし、頭痛や頭皮痛、腰痛は軽減したものの消失せず、2週前には両下腿に小紫斑が数個出現し、顕微鏡的血尿を認めた。頭痛や頭皮痛からは巨細胞性動脈炎 (giant cell arteritis: GCA) が、紫斑や血尿からはIgA血管炎 (IgA vasculitis: IgAV) が疑われ当科を紹介受診した。

既往歴・併存症: 高血圧症

家族歴: 母が関節リウマチ、尋常性乾癬や炎症性腰背部痛の家族歴なし

内服薬: バルサルタン80mg/日、シルニジピン10mg/日
入院時身体所見: 意識清明、体温35.7℃、血圧146/88mmHg、脈拍80回/分、SpO₂98% (室内気)。口腔内潰瘍なし、眼瞼結膜に点状出血なし、舌乳頭萎縮なし、頸部リンパ節腫脹なし、両浅側頭動脈の圧痛や索状硬結なし、項部硬直なし、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。心尖部を最強点とするLevine III-IV度の汎収縮期雑音あり (7週前の心臓超音波検査では異常なし)、呼吸音は清、両大腿と下腿に圧痛のない小さな紫斑が数個あり、関節腫脹なし・圧痛なし、手掌や足底に小梗塞なし、爪床下出血なし。顎跛行は認めなかった。

血液検査 (表1): 血算と生化学に特記すべき異常なし。C反応性タンパク (C-reactive protein: CRP) 0.69mg/dL、リウマトイド因子 (rheumatoid factor: RF)、抗核抗体 (anti-nuclear antibody: ANA)、myeloperoxidase (MPO)-anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)、proteinase 3 (PR3)-ANCAは陰性、血清補体価低下はみられなかった。尿定性: 蛋白 (1+)、潜血 (2+)、尿沈渣: 赤血球10-19個/high power field、上皮円柱あり。

X線写真 (画像呈示なし): 心胸郭比は53%、両側肋骨横隔膜角は鋭、肺野に異常陰影なし

表1. 初診時の検査所見

項目	結果	基準範囲
Leukocytes ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	6.89	3.3-8.6
Hemoglobin (g/dL)	12.6	11.6-14.8
Platelets ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	30.4	15.8-34.8
CRP (mg/dL)	0.69	< 0.1
BUN (mg/dL)	16.9	8.0-20.0
Creatinine (mg/dL)	1.01	0.46-0.79
AST (U/L)	25	13-30
ALT (U/L)	36	7-30
LD (U/L)	282	124-222
C3 (mg/dL)	114	73-138
C4 (mg/dL)	36	11-31
CH50 (U/mL)	60	30-45
IgG (mg/dL)	2,198	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
MPO-ANCA (U/mL)	< 0.5	< 3.5
PR3-ANCA (U/mL)	< 0.5	< 3.5
尿蛋白定性	1+	
尿潜血定性	2+	
尿沈査赤血球 (high power field)	10-19	
上皮円柱	+	

ALT: alanine aminotransferase, ANCA: anti-neutrophil cytoplasmic antibody, AST: aspartate aminotransferase, BUN: blood urea nitrogen, CCP: cyclic citrullinated peptide, CRP: C-reactive protein, ESR: erythrocyte sedimentation rate, LD: lactate dehydrogenase, MPO: myeloperoxidase, PR3: proteinase 3.

臨床経過

頭痛・頭皮痛、慢性腰痛の増悪、汎収縮期心雑音、両下肢の紫斑、検尿異常と多彩なプロブレムを認めたが、約2ヶ月前には認めなかったと思われる新規の心雑音に注目した。頭痛や頭皮痛からGCAが疑われたものの、浅側頭動脈の腫脹や圧痛はなく、そのほかのプロブレムの説明は困難だった。また、IgAVについても紫斑と検尿異常以外の説明は困難であり、入院時には紫斑が消失し、生検は行わなかったが、否定的と考えた。汎収縮期心雑音と腰痛、発熱を一元的に説明できる疾患としてIEを鑑別に考え、F総合病院に問い合わせたところ、抗菌薬治療前に採取された血液培養2セットならびに尿培養からメチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (*methicillin-susceptible Staphylococcus aureus*: MSSA) が検出されていたことがわかった。この際の造影CTを確認すると、右脊柱起立筋内に多房性の低吸収域を認め(図1)、両腎に楔状の造影欠損像を認めた(図1)。脊柱起立筋膿瘍と

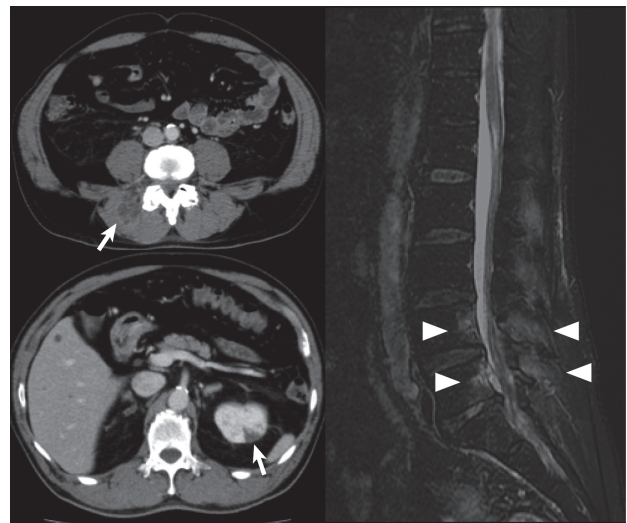


図1. 前医での造影CT、当院での腰椎MRI検査。

右脊柱起立筋内に多房性の低吸収域を認め(図左上、矢印)、両腎に楔状の造影欠損像を認めた(図左下、矢印)。MRIでは、腰椎L4、L5と傍脊柱軟部組織にT2強調像で高信号を認めた(図右、矢頭)。

腎梗塞と考えられ、IEを念頭に腰部単純MRIを行ったところ、腰椎L4、L5と傍脊柱軟部組織にT2強調像で高信号を認めた(図1)。化膿性脊椎炎と診断し、セフトリアキソン2g 24時間ごとの点滴静注を開始した。当科入院時の血液培養は陰性だった。IEを疑い入院時に経胸壁心臓超音波検査 (transthoracic echocardiography: TTE) を行ったが、わずかな僧帽弁逆流を認めるのみであった(図2)。MSSA菌血症による播種病変の検索として頭部MRIを行ったが、脳膿瘍や感染性脳動脈瘤は認めなかったため、髄液移行性の考慮は必要なく、第9病日より抗菌薬をセファゾリン2g 8時間ごとの点滴静注に変更した。聴診による汎収縮期心雑音の大きさとTTE結果に乖離があり、IEの疑いが強かったため、第12病日に経食道心臓超音波検査 (transesophageal echocardiography: TEE) を行った。前尖と後尖の中央部では、わずかな弁逆流であったが、断面を前交連付近へ移動させると後尖P1の逸脱と左室を横断するように流れる僧帽弁逆流を認め、P1の破壊によるためと考えられた(図2)。抗菌薬治療により頭痛や頭皮痛、腰痛は徐々に軽減し、循環器内科へ転科して治療継続をしながら僧帽弁形成術が予定された。

考 察

本例は当院受診以前に6ヶ所の医療機関を受診したが、IEの診断はつかず、巨細胞性動脈炎などの血管炎を疑われて紹介された。IE診断が難しい所以は、その臨床症状の多彩さ、非特異さにあり、偉大な内科医の一人であるSir William Oslerも彼の講義の中でIE診断の難しさを説いている⁴⁾。IEは不明熱の原因となることや筋

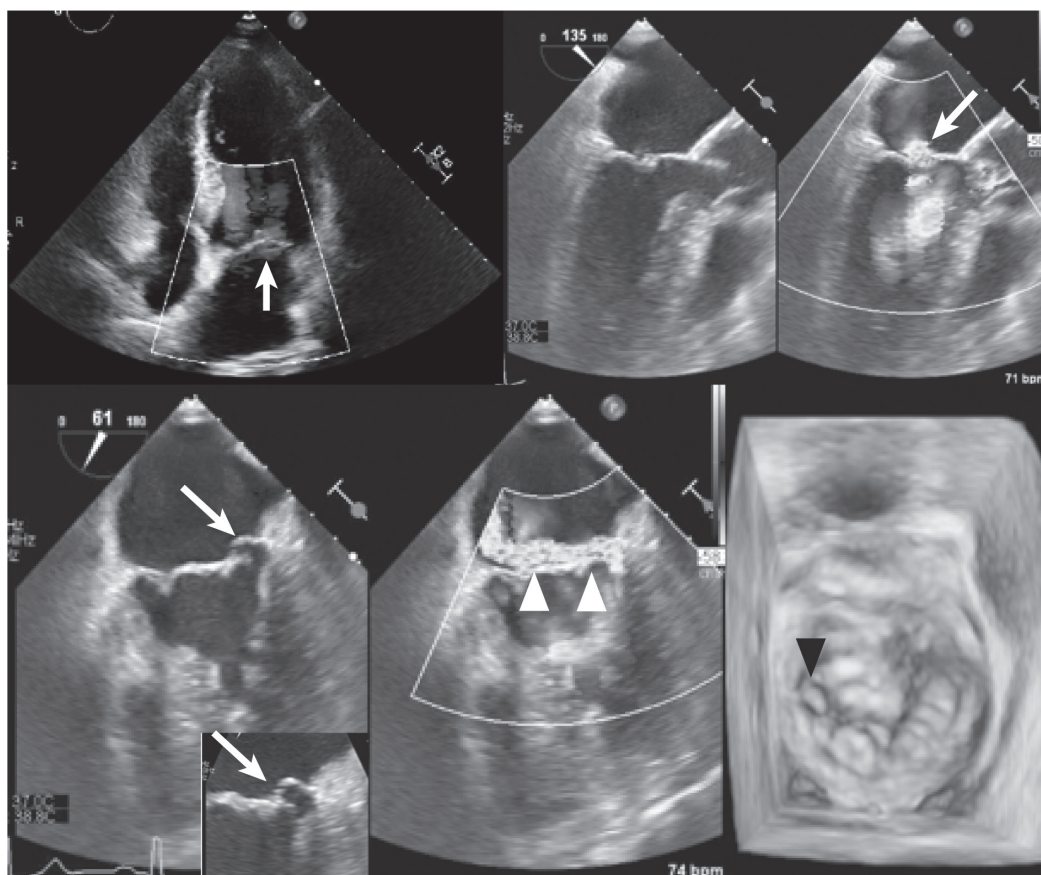


図2. 経胸壁心臓超音波検査 (transthoracic echocardiography: TTE) ならびに経食道心臓超音波検査 (transesophageal echocardiography: TEE)。

TTEでは、わずかな僧帽弁逆流のみ (図左上, 矢印)、TEEでも前尖と後尖の中央部では、わずかな弁逆流であったが (図右上, 矢印)、断面を前交連付近へ移動させると後尖P1の逸脱 (図下, 矢印と黒矢頭) と左室を横断するように流れる僧帽弁逆流を認めた (図下, 白矢頭)。

骨格症状などリウマチ症状を呈することがあるため、リウマチ・膠原病外来を受診することも少なくない。110名のIE患者を検討した報告では、46名 (41.8%) にリウマチ症状がみられたと報告されている⁵⁾。リウマチ症状としても筋痛や関節痛、関節炎、腰背部痛と多彩であり、化膿性滑液包炎や仙腸関節炎、リウマチ性多発筋痛症 (polymyalgia rheumatica: PMR) 様症状、皮膚白血球破砕性血管炎なども報告がある⁵⁾。また、この報告では、リウマチ症状を有するIEのうち、71.3%に腎・尿異常、58.7%に血尿を認めたとされている⁵⁾。低補体血症やリウマトイド因子陽性になることもあり⁶⁾、関節リウマチや膠原病との鑑別が必要になることもある。本例は、紫斑や検尿異常、発熱から血管炎が疑われた。しかし、腰痛や汎収縮期心雑音など血管炎では説明困難な症状があったこと、紫斑はIEの塞栓症あるいは二次性血管炎、検尿異常はIEによる糸球体腎炎でも説明ができることから、全身性血管炎よりも一元的にプロブレムを説明可能なIEを鑑別上位にあげ、迅速に診断することができた。

本例では、頭痛や頭皮痛が非典型的であり特徴的な症状であった。頭痛を主訴にしたIEについては、医学中央

雑誌データベースを用いた検索において、多くはないものの報告されており、髄膜炎や感染性脳動脈瘤、脳膿瘍が要因と考えられる⁷⁻¹¹⁾。頭皮痛に関しては、IEの臨床症状としてまれであり、少数の症例報告にとどまる^{12, 13)}。頭皮痛のほか、顎痛や一過性黒内障、肩甲帯や骨盤部の疼痛などからGCA、PMRを疑われた例¹²⁾、頭皮痛などの症状からGCAを疑われ側頭動脈生検を施行された例¹³⁾が報告されている。表2に既報と自験例のまとめを示す。全例、中高年男性であり、頭痛や頭皮痛以外に視力・視野障害、顎痛からGCAを疑われた。原因菌に一定の傾向はない。GCAと診断され、グルココルチコイド治療が行われた例もあるが、全例で心雑音が聴取されており、鑑別の重要なポイントと考えられる。頭皮痛を生じる機序は未知であるが、既報での側頭動脈生検病理組織において内弾性板の断裂が確認されており¹³⁾、IEでは皮膚血管炎をきたしうることをふまえると、GCA同様に外頭動脈の分枝に二次的な血管炎が起きることで頭皮痛などを引き起こす可能性が考えられた。本例においては、髄膜炎や感染性脳動脈瘤、脳膿瘍が明らかでなく、抗菌薬治療のみで頭痛・頭皮痛が改善したため、IE

表2. 巨細胞性動脈炎を疑われた感染性心内膜炎の既報と自験例

症例	性別	年齢	GCA 様症状	その他の症状	心雑音	原因菌	側頭動脈生検	ステロイド治療	文献
1	男	57	顎痛	筋痛, 多関節痛, 腰痛, 体重減少, 皮膚白血球破碎性血管炎	Levine II/VI	<i>Enterococcus faecalis</i>	異常なし	なし	12)
2	男	65	頭痛, 頭皮痛, 視力障害	多関節痛	Levine I/VI	<i>Streptococcus bovis</i>	未検	GCA の診断 PSL 70 mg/ 日	12)
3	男	74	頭痛, 頭皮痛, 視野障害	全身倦怠感	Levine V/VI	<i>Streptococcus anginosus</i>	内弾性板断裂	GCA の診断 PSL 60 mg/ 日	13)
本例	男	69	頭痛, 頭皮痛	腰痛, 紫斑, 顕微鏡的血尿	Levine III-IV/VI	<i>Staphylococcus aureus</i>	未検	なし	—

GCA: giant cell arteritis, PSL: prednisolone.

の重要な臨床症状であったと判断した。

近年、高齢化社会や心臓デバイス治療の発展に伴い、1980年代は40歳代であったIE患者の平均年齢が、2000年代には70歳以上に増加し、高齢者での罹患率が増えている^{1,2)}。さらに、原因菌として黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) が最多を占めるようになり、心臓に基礎疾患がない例も半数弱にのぼる²⁾。さらに、*Staphylococcus* 属によるIEは進行が急速であり、入院後に急速に病態が悪化することがあるため注意が必要とされる¹⁾。こういった背景から、不明熱やリウマチ症状を呈する患者から迅速にIEを診断し、循環器内科医や心臓血管外科医に橋渡しすることがリウマチ医に求められる役割と考えられる。IEは多彩な症状を呈し、筋骨格症状を含むリウマチ症状、あるいは頭痛や頭皮痛など非典型症状をきたすことを念頭に置き、GCAやPMR、IgA血管炎の鑑別にIEを考えることが重要である。また、パターン認識で安易に膠原病と診断せず、詳細に病歴聴取と身体診察を行うことが診断のカギである。

謝 辞

本症例の診療において多大なるご尽力をいただきました山梨大学医学部附属病院循環器内科の先生方に深謝申し上げます。

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) 大門雅夫: 【心臓弁膜症: 治療の最前線、未来への展望】心臓弁膜症治療の最前線 外科医 vs. 内科医それぞれの立場から 感染症性心内膜炎編 内科的治療. 日本内科学会雑誌 105: 245-252, 2016
- 2) Cahill TJ, Prendergast BD: Infective endocarditis. Lancet 387: 882-893, 2016

- 3) Chu VH: Endocarditis. Jama 320: 102, 2018
- 4) Osler W: The Gulstonian Lectures, on Malignant Endocarditis. Br Med J 1: 577-579, 1885
- 5) González-Juanatey C, González-Gay MA, Llorca J et al: Rheumatic manifestations of infective endocarditis in non-addicts. A 12-year study. Medicine 80:9-19, 2001
- 6) Karchmer AW: Infective Endocarditis. In Harrison's Principles of Internal Medicine, Infectious Diseases (Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL et al eds), 20th ed, pp 921-932, McGraw-Hill, New York
- 7) Ko H, Kim G, Lee HD et al: Ruptured intracranial aneurysm in an adolescent with infective endocarditis. Pediatrics International 60: 376-377, 2018
- 8) Okumura E, Tsurukiri J, Yamanaka H et al: Intracranial Hemorrhaging Following *Cardiobacterium hominis* Endocarditis. Intern Med 58: 1361-1365, 2019
- 9) Wang SC, Torosoff MT, Smith RP et al: *Streptococcus pyogenes* meningitis and endocarditis in a patient with prosthetic mitral valve. Journal of Cardiology Cases 16: 82-84, 2017
- 10) 外山正志, 中山雅人, 松村泰基, 他: 髄膜炎, 感染性心内膜炎を発症したアトピー性皮膚炎患者に対する僧帽弁置換術の1例. 胸部外科 73: 679-682, 2020
- 11) 香川大樹, 大路剛: 感染性心内膜炎合併が疑われた *Streptococcus agalactiae* による播種性感染症の2例. 感染症学雑誌 91: 778-784, 2017
- 12) Auzary C, Le Thi Huong D et al: Subacute bacterial endocarditis presenting as polymyalgia rheumatica or giant cell arteritis. Clin Exp Rheumatol 24: S38-40, 2006
- 13) Hume ME, Fernandes PM, MacLean K et al: Visual disturbance with systemic symptoms: old lessons revisited. BMJ Case Rep 2016; 2016

生物学的製剤で治療した成人スチル病の臨床経過の検討

高村紗由里^{1,3)}, 田村真麻²⁾, 伊藤朋之²⁾, 山崎 肇^{1,2)}, 成田一衛³⁾, 佐伯敬子¹⁾

Key word : adult-onset still's disease, biological agents, tocilizumab

Abstract

【Objectives】To investigate the clinical courses of patients with adult-onset Still's disease (AOSD) after treatment with biological agents.

【Methods】We retrospectively examined the clinical courses of AOSD patients who had been diagnosed between 2006 and 2016 and treated with biological agents at Nagaoka Red Cross Hospital.

【Results】During this period, 12 patients had received biological agents (2 males and 10 females; mean age 61 years). In 9 of those patients, Tocilizumab (TCZ) had been effective and the doses of glucocorticoid and immunosuppressive agents had been reduced. One patient did not respond to TCZ, but improved when switched to Infliximab. Another patient developed macrophage activating syndrome during treatment with TCZ.

【Conclusions】In AOSD patients, biological agents are effective for remission-introduction therapy. However, further studies are needed for clarifying the most appropriate application of these agents.

はじめに

成人スチル病 (adult-onset Still's disease: AOSD) は、発熱、皮疹、関節炎、リンパ節腫脹、肝障害、高度の炎症所見を主要徴候とする全身性炎症性疾患である。ステロイド反応性がよく生命予後は比較的良好であるとされてきたが、血球貪食症候群やそれに伴う播種性血管内凝固症候群の合併例は時に致死経過を辿り、また再燃を繰り返す例は治療に難渋することも多い。

近年、AOSD に対する生物学的製剤の有効性が多数報告されており、2019 年より Tocilizumab (TCZ) が保険適応となった。しかしながら実臨床における生物学的製剤の適切な導入方法については不明確な点も多い。今回、治療に生物学的製剤が使用された AOSD の臨床経過を調査した。

方 法

2006 年から 2016 年に長岡赤十字病院で AOSD と診断された 39 例のうち、生物学的製剤を使用された 12 例を対象とし、その臨床経過を後方視的に調査した。

AOSD の診断には山口分類¹⁾を用い、急性期に出現した発熱、皮疹、関節痛などの症状と血液検査異常の消失を寛解と定義し、主治医により免疫抑制薬による治療強化が必要と判断された場合を再燃と定義した。

結 果

生物学的製剤を使用した 12 例は、男性 2 名女性 10 名で、導入時年齢の中央値は 61 歳であった。3 例は初回

寛解導入時に、9 例は再燃時に導入されていた。11 例が TCZ、1 例が Etanercept (ETN) を導入された。1 剤目として TCZ を導入された 11 例中 8 例は寛解に至り、1 例は効果不十分で Infliximab (IFX) に変更後寛解に至り (症例 5)、2 例は導入後の有害事象で中止され他の免疫抑制療法を強化された (症例 9、10)。なお、TCZ で寛解に至った症例 12 は維持療法中に伝染性単核球症を発症したため、TCZ 投与を中止されたが、中止後も寛解を維持していた。ETN を導入された 1 例は、効果不十分で TCZ に変更後寛解に至った (症例 6)。TCZ により寛解した 9 例の導入前後の Prednisolone (PSL) 投与量は平均 21.7 ± 10.4 mg、 2.2 ± 3.0 mg と、PSL 減量が可能となり、導入前に使用されていたシクロスポリンやメトトレキサートなどの免疫抑制剤は中止されていた。TCZ 導入後に生じた有害事象は、肝機能障害、虫垂炎/腹膜炎、慢性肺塞栓血栓症、マクロファージ活性化症候群 (macrophage activating syndrome: MAS)、伝染性単核球症であった (表 1)。

TCZ の投与方法は、関節リウマチに準じた投与量である 8 mg/kg、4 週毎点滴投与での導入が 9 例、皮下注製剤 (2 週毎) での導入が 2 例であった。また TCZ による維持療法は 8 例中 6 例が皮下注製剤であった (図 1)。

考 察

AOSD の疾患活動期には、IL-18、IL-1 β 、IL-2、IL-6、TNF α 、IFN γ 、M-CSF などの多数のサイトカインが上昇することが報告されている²⁾。TNF 阻害薬で

¹⁾長岡赤十字病院 腎・膠原病内科, ²⁾長岡赤十字病院 総合診療科, ³⁾新潟大学 腎・膠原病内科, THE CLINICAL COURSES OF PATIENTS WITH ADULT-ONSET STILL'S DISEASE TREATED WITH BIOLOGICAL AGENTS: A RETROSPECTIVE STUDY, SAYURI TAKAMURA et al : ¹⁾Nagaoka red cross hospital, Department of Nephrology and Rheumatology, ²⁾Department of General Practice, ³⁾Division of Clinical Nephrology and Rheumatology, Niigata University

患者	年齢	性別	導入までの 罹病期間 (月)	再燃 回数	生物学的製剤導入直前の 治療	生物学的製剤	生物学的製剤導入後の 維持療法	生物学的製剤 導入後の 有害事象
1	61	女性	25	3	PSL17.5mg/日, CyA150mg/日	TCZ i.v. (8mg/kg/4週)	TCZ i.v.(8mg/kg/4週), PSL2mg隔日	
2	17	男性	3	0	PSL20mg/日, MTX8mg/週	TCZ i.v. (8mg/kg/4週)	TCZ s.c.(162mg/2週)	肝機能障害
3	55	男性	4	1	PSL25mg/日, MTX16mg/週	TCZ i.v. (8mg/kg/4週)	TCZ s.c.(162mg/2週)	虫垂炎、 腹膜炎
4	62	女性	5	1	PSL45mg/日, CyA150mg/日	TCZ i.v. (8mg/kg/4週)	TCZ i.v.(8mg/kg/4週), PSL1mg隔日	慢性肺塞栓 血栓症
5	61	女性	132	1	mPSLpulse, PSL45mg/日, CyA150mg/日, MTX6mg/週	TCZ i.v. (8mg/kg/2週) →IFX (3mg/kg/4週)	IFX(6mg/kg/6週)	
6	80	女性	168	3	PSL10mg/日	ETN(50mg/週) →TCZ s.c. (162mg/2週)	TCZ s.c.(162mg/2週), PSL7mg/日	
7	31	女性	46	1	PSL25mg/日, MTX8mg/週	TCZ i.v. (8mg/kg/4週)	TCZ s.c.(162mg/2週), PSL4mg	
8	34	女性	156	1	PSL20mg/日, MTX8mg/週	TCZ s.c.	TCZ s.c.(162mg/2週), PSL7mg/日	
9	79	女性	47	4	PSL20mg/日, CyA50mg/日	TCZ i.v. (8mg/kg/4週) →中止	CyA100mg/日, PSL12.5mg/日	MAS
10	61	女性	9	0	PSL12.5mg/日, MTX16mg/週	TCZ i.v. (8mg/kg/4週) IFX→TCZ i.v.→中止	CyA120mg/日, MTX6mg/週, PSL14mg/日	肝機能障害
11	34	女性	5	0	PSL25mg/日、 MTX8mg/週	TCZ i.v. (8mg/kg/4週)	TCZ s.c.(162mg/2週)	
12	20	女性	33	1	PSL10mg/日, MTX10mg/週	TCZ i.v. (8mg/kg/4週)	TCZ i.v. (8mg/kg/4週) PSL5mg/日、 MTX10mg/週→すべて中止	伝染性 単核球症

PSL: prednisolone, CyA: cyclosporine, MTX: Methotrexate, TCZ: tocilizumab, i.v.: intravenous, s.c.: subcutaneous, ETN: etanercept, IFX: infliximab, MAS: macrophage activating syndrome

表1. 生物学的製剤導入時の背景とその後の経過

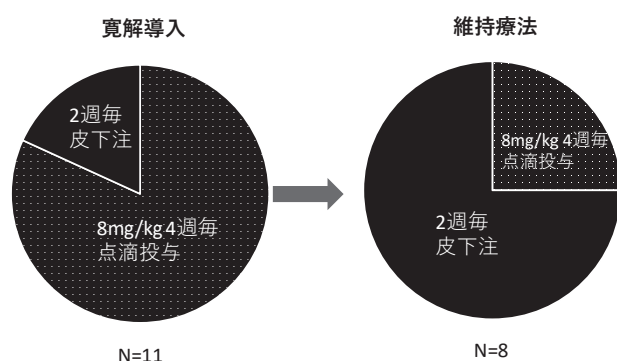


図1. TCZの投与方法

あるETNやIFX、IL-6阻害薬であるTCZの他、IL-1 β 阻害薬であるanakinraの有効性も報告されている³⁾。SuematsuらによりTCZがIFX、ETNより有効性に優れ、薬剤継続率も有意に高かったとの報告がなされ⁴⁾、その後の二重盲目試験によりTCZによる全身症状の改善とステロイド減量効果が証明された⁵⁾。本研究においては、TCZの導入により12例中9例が寛解に至り、PSLの減量と免疫抑制剤の中止が可能となった。一方で、TCZ

で寛解に至らず、IFXが有効であった症例も存在し、TNF阻害薬が有効な症例の抽出についてもさらなる検討が必要であると考えられた。

また、AOSDに対するTCZの使用方法は添付文書上8mg/kgを2週毎に点滴投与、効果不十分であれば1週毎に短縮が可能とされているが、本研究はTCZが保険適応となる以前の導入症例を対象としており、関節リウマチに準じた4週毎点滴投与や、皮下注での導入、寛解導入後の皮下注製剤への切り替え例が多かった。長期寛解を維持できている場合や慢性関節炎型では、点滴投与間隔の延長や皮下注製剤の使用も可能であることが示唆された。

一方、12例中1例でTCZ導入後にMASを発症しTCZが中止されていた。TCZ使用中のMASの誘導のメカニズムとしては、IL-6受容体阻害により一時的に血清中のIL-6が急上昇すること、IL-6のみを抑制することが他のサイトカインのバランスを崩し、サイトカインストームを引き起こすこと、などが推測されている。Bannaiらは、重症例において十分に炎症を抑えずにTCZを使用することがMASの発症リスクであると述べている⁶⁾。寛解導入時には副腎皮質ステロイドにより十

分に炎症を抑制すること、保険適応に準じた2週に1回もしくは週1回の十分なTCZの点滴投与がMASの発症抑制に重要と考えられる。

AOSDの治療において、MASへの移行が懸念される急性期や、寛解後の維持期、関節炎が主体となり慢性化した時期など、生物学的製剤の導入を考慮する状況はそれぞれの症例により異なる。適切な導入方法を明らかにするためにはさらなる症例の蓄積と検討が必要である。

結 論

AOSD治療において生物学的製剤、特にTCZは寛解導入に有効でステロイド減量と免疫抑制薬の中止が可能であった。

利益相反

本論文内容に関連する著者の利益相反はない。

参考文献

- 1) Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T et al: Preliminary Criteria for Classification of Adult Still's disease. J Rheumatol 19: 424-30, 1992
- 2) 金子祐子：成人発症スティル病に対するトシリズマブ。リウマチ科 61 (4): 376-381, 2019
- 3) M Gerfaud-Valentin, Yvan Jamilloux, Jean Iwaz et al. Autoimmunity Reviews 13: 708-722, 2014
- 4) Suematsu R, Ohta A, Matsuura E et al: Therapeutic response of patients with adult Still's disease to biologic agents: multicenter results in Japan. Mod Rheumatol 22: 712-719, 2012
- 5) Kaneko Y, Kameda H, Ikeda K et al: Tocilizumab in patients with adult-onset Still's disease refractory to glucocorticoid treatment: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trial. Ann Rheum Dis 77: 1720-1729, 2018
- 6) Bannai E, Yamashita H, Ueda Y et al: Successful tocilizumab therapy in seven patients with refractory adult-onset Still's disease. Mod Rheumatol 26 (2): 297-301, 2016

リウマチ患者の前足部再建術と歩行能力の検討

内田嘉雄, 石川 肇, 阿部麻美, 船村 啓, 中園 清, 村澤 章

Key word : Forefoot, Rheumatoid arthritis, Surgery, Walking ability, Walk ratio

Abstract

Objective: To clarify the changes in walking ability after forefoot reconstruction in patients with rheumatoid arthritis (RA).
Methods: Forefoot reconstruction was performed in 164 feet in RA patients at our center. Step size (m), walking speed (m/s), step rate (steps/min), walk ratio (m/steps/min), Pain VAS, Global VAS, and Face Scale were investigated before surgery and one year after surgery. Based on the preoperative disease activity, the remission group was compared with the non-remission group, and the elderly group (65 years or older) was compared with the non-elderly group.
Results: Overall step rate did not change after the operation, however step size, walking speed, and walk ratio improved significantly. Walk ratio improved significantly in the remission group, but not in the non-remission group. It was smaller in the elderly group than in the non-elderly group. Although there was little change in Pain VAS as a whole, Global VAS and Face Scale improved significantly.
Conclusion: Forefoot reconstruction improved walking ability and provided happiness of the patients. It is important to control disease activity as much as possible in order to maximize a favorable effect of surgery.

はじめに

二足歩行の人間にとって歩くためには、良好に下肢機能が維持されていることが重要である。関節リウマチ(RA)患者では中足趾節(MTP)関節炎が起りやすく、女性に多い疾患であるため、元々前足部変形が起きやすい。JaakkolaらはRA患者の16~19%は足部で発症すると報告し¹⁾、Devauchelle Pensecらは進行例では90%以上で足部病変伴っていると報告した²⁾。さらにコントロールが良好でもMTP関節に無症候性の滑膜炎が残存している場合には年余をかけて破壊、変形が進むといわれている。MatsumotoらはRA患者の542足をレントゲンにて解析し、罹病30年以上ではいずれかの足部関節破壊が91.8%に生じており、罹病期間に応じて前足部破壊の割合が増加すると報告した³⁾。

前足部変形は進行すると胼胝、疼痛、皮膚潰瘍、感染などにより歩行能力が低下し、日常生活動作(ADL)の障害が起き、靴の制限なども加わり生活の質(QOL)が低下する。

軽症では、装具、足趾の運動療法、日常生活指導などの保存療法で進行を抑えることができるが、中等症以上では、手術療法による改善が必要となることが多い。

薬物療法の進歩により、年々大関節の手術件数は減っているが、小関節の手術は不変ないし増加傾向である。国立病院機構免疫異常ネットワークリウマチ部門(iR-net)のデータベースであるNational database of rheumatic diseases in Japan (NinJa) 2019の報告によると、2019年度RA関連手術の内訳で、足趾は人工膝関節全置換術

(TKA)に次いで2番目に多い16.4%であった。

Hodgeらは、RA患者では健常者と比較して、第1~5MTP関節と母趾と第5趾の末節部の足底側では疼痛閾値が低く痛みを感じやすいと報告しており⁴⁾、前足部は歩行能力に重要な役割を果たしていると述べている。

当センターの先行研究において、前足部手術後に解剖学的に足趾の変形が矯正され足底圧の分布が変化することが報告された⁵⁾。そこで、歩行能力が術後にどの程度改善したかを知る目的で、歩行速度に加えて、時間的パラメータと空間的パラメータを組み合わせた指標となる歩行比を調べることにした。また、術前後の疾患活動性や年齢などが歩行パターンに影響するかどうかについても検討した。

対象と方法

2012年4月から2019年6月の間に、当院で前足部変形に対する再建術を受けたRA患者の164足を対象とした。母趾MTP関節にはSwanson implantを用いた人工趾MTP関節置換術、第2~5趾には中足骨頸部短縮斜め骨切り術(SOO)⁶⁾が施行された(図1、2)。術者は限定していない。評価は、術前と術後1年時のDisease activity score 28- erythrocyte sedimentation rate (DAS28-ESR)、歩行能力検査、X線像で行われた。また、比較可能なデータが存在する50足を対象に、患者の主観的評価として疼痛の視覚的評価スケール(Pain VAS)、全般的健康度(Global VAS)と表情評価スケール(FS)が用いられた。FSは20段階で表した顔の表情から患者の気持ちを



図1. 術前左足部正面X線像(荷重位)



図2. 術後左足部正面X線像(非荷重位)

表現したLorish-Maisiakのフェイススケールを用いて、患者の幸福感をチェックした⁷⁾。

歩行能力について、年齢、歩幅(m)、歩行速度(m/s)、歩行比(m/steps/min)を調べた。歩行比とは、歩幅を歩行率(単位時間あたりの歩数、ケイデンス: steps/min)で除した値である。歩行能力の計測方法として10m歩行

テストを実施した。当院での計測方法は以下の通りである。歩行路は開始地点と終了地点までに3mずつの助走路を設けた16mとし、中央10mの歩行時間・歩数を測定した。測定方法は先行した足が開始線を踏むか越えた時点からとし、終了線を先行した足が超えるまでとした。歩数は、先行した足が開始線を踏むか越えて接地した点から、先行した足が終了線を踏むか越えて接地する点までとした。所要時間はストップウォッチを用いて2回測定し、その平均値とした。歩数は検者の目測にてカウントした。

術前DAS28-ESRが2.6未満の寛解群と、2.6以上の非寛解群の2群と、非高齢者(64歳以下)と高齢者(65歳以上)の2群に分けて検討した。両群間のデータの比較にはWilcoxon符号付順位検定を用いた。P値が0.05未満を有意差ありとした。統計処理はRコマンダーを改変したEZR(自治医科大学付属さいたま医療センター血液科神田氏作成)を用いて行った。

結 果

全164足のうち、男性9足、女性155足で、両足手術例は6例ですべて女性であった。平均年齢は64.2(33~88)歳で平均罹病期間は20.1(1~47)年、平均術前DAS28-ESRは 2.92 ± 0.95 で2.6未満の寛解群は69足(41.8%)、2.6以上の非寛解群は96足(58.2%)であった。

寛解群、非寛解群の罹患年数は約20年で有意差はなかったが、寛解群ではプレドニゾロン平均使用量は $2.63 \pm 1.23\text{mg/日}$ で非寛解群に比して少なかったが、メトトレキサート平均使用量は $7.87 \pm 2.83\text{mg/週}$ で非寛解群に比して多かった(表1)。

術前Pain VASは 24.0 ± 20.8 から術後は 20.1 ± 21.4 だった($P<0.18$)。術前Global VASは 29.9 ± 20.1 から術後 24.4 ± 23.5 に($P<0.05$)、術前F Sは 7.86 ± 3.87 から術後 6.14 ± 3.47 ($P<0.001$)に、いずれも改善した(表2)。

全体の術前歩行速度の平均±標準偏差は $1.43 \pm 0.44\text{m/s}$ から術後 $1.51 \pm 0.44\text{m/s}$ に改善し($P<0.01$)、術前歩行比は $0.00403 \pm 0.00085\text{m/steps/min}$ から術後は $0.00418 \pm 0.00077\text{m/steps/min}$ に上昇した($P<0.01$)。DAS28-ESR寛解群における術前歩行速度は $1.55 \pm 0.38\text{m/s}$ で術後も $1.59 \pm 0.35\text{m/sec}$ で不変だったが($P=0.058$)、術前歩行比は $0.0041 \pm 0.0009\text{m/steps/min}$ から術後 $0.0043 \pm 0.0008\text{m/steps/min}$ に上昇した($P<0.01$)。非寛解群における術前歩行速度は $1.35 \pm 0.46\text{m/s}$ から術後 $1.45 \pm 0.49\text{m/s}$ に改善したが($P<0.01$)、術前歩行比は $0.0040 \pm 0.0008\text{m/steps/min}$ 、術後は 0.0041 ± 0.0007 で不変であった($P=0.054$)(表3)。

非高齢者(64歳以下)と高齢者(65歳以上)の術前の歩行比は、両群ともに同程度であったが、術後は非高齢者で 0.00435 ± 0.00068 、高齢者で 0.00402 ± 0.00081 で非高齢者の方が、有意に高い値となっていた($P<0.01$)(表4)。

表1. 寛解群、非寛解群のDAS28-ESR、罹病年数、PSL内服量、MTX内服量の比較

	寛解群 (n=69)	非寛解群 (n=95)	P値
DAS28-ESR	2.09±0.39	3.53±0.74	<0.001
罹病年数 (年)	20.2±10.5	20.1±9.9	0.639
PSL (mg/d)	2.63±1.23	3.53±1.64	<0.01
MTX (mg/w)	7.87±2.83	6.78±3.17	<0.01

mean±SD Wilcoxon符号付順位和検定
DAS28-ESR : Disease Activity Score 28 - Erythrocyte sedimentation rate; PSL : Prednisolone; MTX : Methotrexate.

表2. 術前後のPain VAS、Global VAS、FSの比較

n=50	術前	術後	P値
Pain VAS(mm)	24.0±20.8	20.1±21.4	0.18
Global VAS(mm)	29.9±20.1	24.4±23.5	<0.05
FS	7.86±3.87	6.14±3.47	<0.001

mean±SD Wilcoxon符号付順位和検定
VAS : Visual Analog Scale; FS : Face Scale.

表3. 全体の術前後の歩行速度と歩行比の比較

		術前	術後	P値
全体 (n=164)	歩幅(m)	0.58±0.12	0.61±0.12	<0.01
	速度(m/s)	1.43±0.44	1.51±0.44	<0.01
	歩行率(steps/min)	146.11±24.87	146.85±22.91	0.587
	歩行比(m/steps/min)	0.00403±0.00085	0.00418±0.00077	<0.01
		術前	術後	P値
寛解群 (n=69)	歩幅(m)	0.61±0.12	0.63±0.11	<0.01
	速度(m/s)	1.55±0.38	1.59±0.35	0.058
	歩行率(steps/min)	150.9±21.7	149.8±18.1	0.797
	歩行比(m/steps/min)	0.0041±0.0009	0.0043±0.0008	<0.01
		術前	術後	P値
非寛解群 (n=95)	歩幅(m)	0.56±0.12	0.59±0.12	<0.01
	速度(m/s)	1.35±0.46	1.45±0.49	<0.01
	歩行率(steps/min)	142.7±26.5	144.7±25.7	0.36
	歩行比(m/steps/min)	0.0040±0.0008	0.0041±0.0007	0.054

mean±SD Wilcoxon符号付順位和検定

表4. 64歳以下と65歳以上の術前後歩行比の比較

	64歳以下群	65歳以上群	P値
術前歩行比 (m/steps/min)	0.00417±0.00078	0.00389±0.0009	0.082
術後歩行比 (m/steps/min)	0.00435±0.00068	0.00402±0.00081	<0.01

mean±SD Mann-Whitney U検定

考 察

歩行能力の改善の指標としての歩行比について、日本人の若年健常成人における適正比は先行研究により、0.006と言われている⁸⁾。歩行比は年齢とともに数値が減少するとされ、日本人高齢者では0.0044～0.0055であるとSekiらは報告した⁹⁾。また神経疾患などの疾病によっても低下すると報告されている¹⁰⁾。今回164足の平均年齢は64.2±10.9歳であり高齢者が多い集団である。また、中等度以上の外反母趾を有した患者群であり、下肢機能障害がみられた集団を対象としている。そのため、本研究の対象例は、術前歩行比は0.00403と若年健常成人の約70%弱で更に日本人高齢者よりも低下していた。KhazzamらはRA患者は正常成人と比較して歩幅、歩行速度が短く、立脚時間が長いと報告し¹¹⁾、Carroll

らはシステマティック・レビューにてRA患者の歩行パターンは歩行速度、歩幅、歩行率(ケイデンス)が低下するのを特徴とした¹²⁾。本研究における術前歩行能力の低下は年齢と疾病の両方を合わせた結果と考えられ、前足部は歩行能力に重要であることを示している。

164足全体をみた場合、術後に歩行速度は改善し、歩行比は理想的な0.006に有意差を持って近づいており歩行能力は改善したと考えられる。DAS28-ESRが2.6未満の寛解群では歩幅は大きく歩行率(ケイデンス)は不変であったため歩行速度はやや上がる傾向にあり、歩行比が改善した。一方、非寛解群では、歩幅は大きく、歩行率は不変で歩行速度は有意に上がったが、歩行比は不変であった。寛解群での術後の歩行速度に明らかな上昇がみられなかったことについては、炎症度が低く筋力が比較的保たれている例が多かったため、術前から歩行速度がもともと高かった可能性がある。歩行比が改善したのは、歩行速度は変わらないが、疼痛が緩和され歩幅が大きくなり、歩数がやや減少し効率が良くなったからと推察される。

山田らはRAのような炎症性疾患の場合は、筋量に比して筋力が低下すると報告しており¹³⁾、布留らは歩行

率、歩幅、歩行速度の障害に関わる因子として高齢、疾患活動性上昇、PSL服用、身体機能障害、膝伸展筋力低下をあげている¹⁴⁾。多田らはDAS28とパワーの間に負の相関があると報告した¹⁵⁾。本研究において非寛解群は寛解群より前述した要素を多く含んでおり、歩行比に有意差が出なかったと考えられる。

DAS28には足趾関節の評価が入らないため、足趾関節以外の下肢関節に障害があると歩行能力の改善に影響すると思われるが、今回の検討では影響する要素が検出できなかった。

Pain VAS、Global VASとFSが術後有意に改善したことは、直接的な評価ではないが、手術に満足し気分も上向いたと考えられ、患者の幸福度が改善していることが示された。

年齢別では、術前の64歳以下と65歳以上に歩行比に有意差はなかった。一般人口では高齢により歩行比は低下するとされているが、RA患者での前足部障害が大きく歩行能力低下に影響したため、術前での差がみられなくなったと考えられる。術後は変形による障害が取り除かれ、64歳以下の方が歩行率、歩幅、歩行速度が有利という本来の傾向がでたため差がついたと考えられる。

本研究の限界として、1)術者が一人ではないため、術式の詳細が一致していない、手術の習熟度に差がある可能性がある。2)歩行能力に関しても測定者は一人ではないため、10m歩行テストの開始、終了基準が測定する者によって差がある可能性がある。3)歩行能力とは直接関係のない上肢の関節炎によるDAS28-ESRの悪化の影響は排除できない。4)VASやFSは全体的な程度の評価であり、前足部のみの評価ではないため、前足部の手術の効果以外の要素を反映しているかどうかは判定できないこと、などが考えられる。

結 論

RA患者の前足部変形に対する再建術によって歩行能力が改善し、幸福感が増すことが示された。効率の良い歩行の獲得をめざして、手術の効果を最大限にするために、日頃からRAコントロールを可能な限りよくすることが重要である。

利益相反

無し

参考文献

- 1) Jaakkola JI, Mann RA: A review of rheumatoid arthritis affecting the foot and ankle. *Foot Ankle Int* 25: 866-874, 2004
- 2) Devauchelle Pensec V, Saraux A, Berthelot JM et al: Ability of foot radiographs to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis. *J Rheumatol*

- 31: 66-70, 2004
- 3) Matsumoto Takumi, Nakamura Ichiro, Miura Ayumi et al: Radiologic Patterning of Joint Damage to the Foot in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res* 66: 499-507, 2014
- 4) Hodge MC, Nathan D, Bach TM: Plantar Pressure Pain Thresholds and Touch Sensitivity in Rheumatoid Arthritis. *Foot & Ankle International* 30 (1): 1-9, 2009
- 5) Lee Hynho, Ishikawa Hajime, Shibuya Tatsuaki et al: Changes in radiographic findings and plantar pressure distribution following forefoot reconstructive surgery for patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 30: 967-974, 2020
- 6) Hanyu T, Yamazaki H, Murasawa A, et al: Arthroplasty for rheumatoid forefoot deformities by a shortening oblique osteotomy. *Clin Orthop Relat Res* 338: 131-8, 1997
- 7) Lorish CD, Maisiak R: The face scale: a brief, nonverbal method for assessing patient mood. *Arthritis Rheum* 29: 906-909, 1986
- 8) Sekiya N, Nagasaki H, Ito H et al: Optimal Walking in Terms of Variability in Step Length. *J. Orthopaedic Sports Physical Therapy* 26: 266-272, 1997
- 9) Sekiya N, Nagasaki H: Reproducibility of the walking patterns of normal young adults: test-retest reliability of the walk ratio (step-length/step-rate). *Gait and Posture* 7: 225-227, 1998
- 10) Viviana Rota, Laura Perucca, Anna Simone et al: Walk ratio (step length/cadence) as a summary index of neuromotor control of gait: application to multiple sclerosis. *Int J Rehabil Res* 34: 265-269, 2011
- 11) Michael Khazzam, Jason T Long, Richard M Marks et al: Kinematic changes of the foot and ankle in patients with systemic rheumatoid arthritis and forefoot deformity. *J Orthop Res* 25: 319-329, 2007
- 12) M Carroll, Priya Parmar, Nicola Dalbeth et al: Gait characteristics associated with the foot and ankle in inflammatory arthritis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord* 16: 134, 2015
- 13) 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
- 14) 布留守敏, 鳥井美江, 橋本求, 他: 関節リウマチ患者の筋肉量と加速度センサーを用いた歩行解析による歩行障害因子の検索, *日整会誌* 90: S134, 2016
- 15) 多田昌弘, 山田祐太郎, 万代幸司, 他: 関節リウマチ患者の運動機能と筋肉量, 疾患活動性の関連性調査 - CHIKARA 研究より -, *日整会誌* 92: S1036, 2018

関節リウマチ患者に対する“フレイル入院”の検討(第1報)

船村 啓¹⁾, 石川 肇¹⁾, 伊藤 聡¹⁾, 阿部麻美¹⁾, 岡林 諒¹⁾²⁾, 内田嘉雄¹⁾

Key word : Frailty hospitalization, Gait speed, Grip strength, Rheumatoid arthritis

Abstract

Objectives: To investigate the effect of “Frailty hospitalization” of the patients with rheumatoid arthritis (RA) aiming at extending healthy life expectancy.

Methods: Elderly patients with pre-frail or frail were hospitalized for 3 nights and 4 days, and they were subjected to whole body checks, exercise and nutritional guidance. Changes in clinical data were investigated one year after discharge.

Results: Of the 43 enrolled patients, 33 (4 males and 29 females) were followed for one year, with a mean age of 81 years and a mean disease duration of 19 years. One year later, grip strength maintained or enhanced in 16 of 33 (48%) patients, and gait speed improved or unchanged in 14 of 33 (42%) patients. DAS28 improved in 64% of the patients, mHAQ improved in 57%, and BDI-II improved in 56%. In other patients, grip strength decreased due to hand pain caused by thumb CM arthropathy and so on, and walking speed decreased due to lumbar spinal canal stenosis, knee pain and ankle pain. Grip strength at the time of admission affected mHAQ and SMI, and gait speed affected mHAQ.

Conclusions: Frail hospitalization in elderly RA patients appeared to be useful in checking for aggravating factors and taking preventive measures.

はじめに

関節リウマチ(RA)の薬物治療の進歩により、RA患者の予後が改善し、2000年以降の死亡率は患者と一般人口で差がないと報告されている¹⁾。しかし、75歳以上の高齢RA患者の男性6割、女性では7割近くが日常生活への影響を感じており、同男性の3割、女性4割がうつや不安などの精神的問題を有する可能性が高い状態にある²⁾。加齢に加えて炎症性消耗疾患であるRAが加わるによりフレイルの進行が早まると考えられている(図1)³⁾。フレイルは、要介護となる前の「加齢により心身が老い衰えた状態」のことで、早い時期に介入して対策を行えば元の健常な状態に戻る可能性があるとして

いる。しかし、これまでRA患者において進行予防策・治療を講じることで、実際にフレイルが可逆的であったとする報告はない。そこで、高齢RA患者でプレフレイルあるいはフレイルに相当する場合に、3泊4日の入院で全身のチェックと運動・栄養指導³⁾を行い、その1年後の効果について検討した。

対象および方法

当センター外来通院中の65歳以上のRA患者で、改訂日本版Cardiovascular Health Study(CHS)基準^{4,5)}に基づきプレフレイル・フレイルに該当(図2)し、その進行予防のために入院を希望した患者を対象とした³⁾。入院時と退院後1年の時点で、身体機能評価として握力、歩行速度、modified Health Assessment Questionnaire(mHAQ)、Disability of the Arm, Shoulder and Hand(DASH)⁶⁾、the Japanese Society for Surgery of the Foot(JSSF) RA foot and ankle scale⁷⁾、骨格筋量の指標としてSkeletal muscle index(SMI)、生活の質(QOL)評価としてEuroQol 5 Dimension(EQ-5D)、うつの評価としてBeck Depression Inventory-Second Edition(BDI-II)を調べた。入院中の運動療法として、理学療法士からフレイル予防運動であるスクワット運動、ステップ運動、高速足踏み運動、腰部押しつけ運動、ブリッジ運動の5つの運動が指導された。また、手に障害がある患者に対しては、作業療法士から手指の運動療法(SARAHプロ

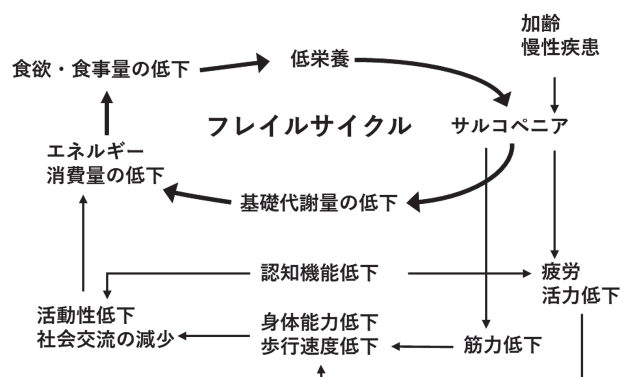


図1. フレイルサイクル¹¹⁾

1) 新潟県立リウマチセンター リウマチ科, 2) 浜松医科大学 整形外科, "FRAILITY HOSPITALIZATION" FOR PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS (THE FIRST REPORT), KEI FUNAMURA et al : ¹⁾Department of Rheumatology, Niigata Rheumatic Center, ²⁾Department of Orthopaedic Surgery, Hamamatsu University School of Medicine

2020年度改定 日本版CHS基準

項目	評価基準
体重減少	6か月間に2kg以上の体重減少
筋力低下	握力：男性<28kg、女性<18kg
疲労感	（最近2週間以内に）理由がはっきりしないが疲れた感じがある
歩行速度	歩行速度<1.0m/s
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？ 上記の2ついずれも「週1回もしていない」と回答

判定基準

- ・上記3項目以上に該当⇒フレイル
- ・上記1～2項目に該当⇒プレフレイル
- ・該当なし⇒健常

図2. フレイル評価表⁵⁾

グラム⁸⁾の改変版)が指導された。管理栄養士からは、個々の患者の状態や併存疾患に応じて、バランスの取れた栄養摂取とともに筋力増強、抗炎症作用、骨粗鬆症対策の食事内容が指導された。また、薬剤師からは、アドヒアランスのチェックとともに、多剤服用患者に対して医師と相談し、減薬可能か検討された。医師は、各部署のスタッフが指導、評価した内容を参考にして、患者に結果を総括して説明し、今後の生活指導を行った。さらに退院後、1, 3, 6ヵ月、1年で外来受診時に繰り返し運動と栄養指導が行われた。

結 果

登録された入院患者43名のうち、1年間経過を追えた患者は33名で、脱落者10名のうち3名が癌で死亡、7

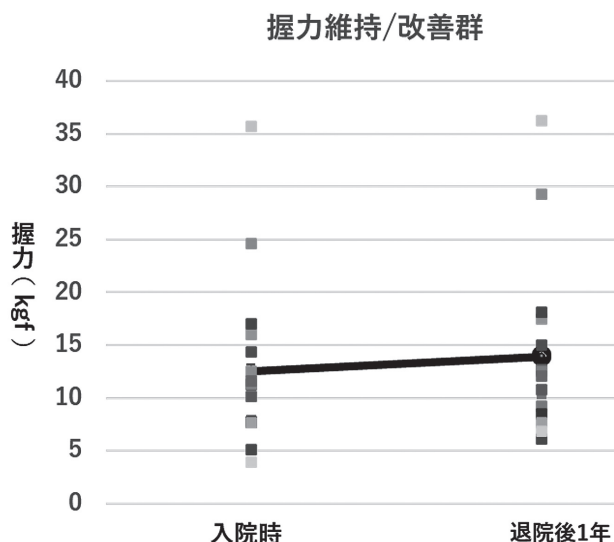


図3. 1年経過後の握力維持/改善群

名が通院困難であった。入院患者中35人(81.4%)が75歳以上の後期高齢者であり、罹病期間も長期にわたり、生物学的製剤が登場した2003年以前よりRA治療を受けている患者は18人(41.9%)にのぼった。登録時、65～74歳の前期高齢者は家事や家族の世話などで忙しくしており、入院してまでフレイル評価・指導を希望せず、入院に対して比較的消極的であった。一般人口において約8割の人たちが70代半ばから徐々に身体機能低下が顕著になってくると報告されている。本研究の対象となった前期高齢者と後期高齢者のmHAQ(全体は 1.45 ± 0.95)には有意差はなく($p=0.754$)、前期高齢者でも身体機能低下は後期高齢者と同程度にみられていた。

対象患者33名の年齢は 81.2 ± 6.7 歳(平均±標準偏差)、男性4名、女性29名、RA罹病期間は 19.0 ± 14.2 年であった。85歳以上の超高齢者が多く、罹病期間も長期にわたっているため関節破壊進行例が多かった。入院時のDisease activity score-28 erythrocyte sedimentation rate (DAS28-ESR)は 3.28 ± 0.83 であり、71.4%が中疾患活動性以上であった。1年後のDAS28-ESRは 3.23 ± 0.87 とほぼ変化は見られず、中疾患活動性以上の割合も75.7%と著変は認めなかった。上肢の手術歴のある患者は42.9%で、下肢の手術歴のある患者は47.6%で比較的RA重症例が多かった。

入院時の握力は、全体で 12.12 ± 7.09 kgfであり1年後は 11.97 ± 7.06 kgfと著変は見られなかった。そのうち1年後に握力が維持あるいは改善していた患者は33名中16名(48%)であり、 12.5 ± 7.53 kgfから 13.9 ± 7.99 kgfに変化していた(図3)。一方で、1年後の握力が低下していた群は 11.7 ± 6.36 kgfから 10.2 ± 5.46 kgfとなっていた(図4)。握力改善群において、男女共に1名ずつが改訂日本版CHS基準のカットオフ値(男性:28kg、女性:18kg)未満からカットオフ値以上の改善がみられた。入院時の握力がカットオフ値以上の患者では、未満の患者に比べて、DASHとmHAQは有意に低く、SMIは有意に高かった($p<0.05$) (表1)。一方で、入院時に握力が

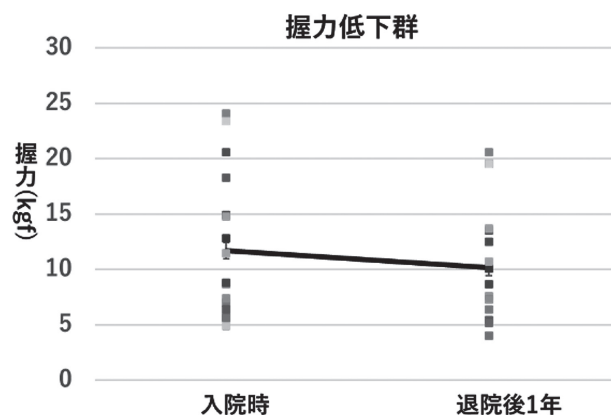


図4. 1年経過後の握力低下群

表1. 入院時の握力と各項目との関係

	< 28kgf (male) or <18kgf (female) (n=28)	≥ 28kgf (male) or ≥ 18kgf (female) (n=5)	p-value
DAS28: mean (SD)	3.53 (0.78)	2.91 (0.55)	0.108
DASH: mean (SD)	59.6 (20.8)	26.5 (10.2)	0.004
BDI- II : mean (SD)	15.4 (7.64)	10.8 (5.71)	0.209
mHAQ: mean (SD)	1.67 (0.88)	0.40 (0.48)	0.007
SMI: mean (SD)	4.85 (0.79)	6.00 (0.93)	0.016
EQ-5D: mean (SD)	0.61 (0.12)	0.69 (0.07)	0.118

(Wilcoxon の順位和検定)

DAS28-ESR: Disease activity score-28 erythrocyte sedimentation rate, DASH: Disability of the Arm, Shoulder and Hand, BDI-II: Beck Depression Inventory-Second Edition, mHAQ: modified Health Assessment Questionnaire, SMI: Skeletal muscle index, EQ-5D: EuroQol 5 Dimension

表2. 握力維持/改善群と低下群における各項目の1年間の変化量との関係

	維持/改善群 (n = 16)	低下群 (n=17)	p-value
DAS28: mean (SD)	1.71 (0.95)	-0.19 (1.26)	0.202
BDI- II : mean (SD)	-3.13 (8.29)	0.41 (5.90)	0.156
mHAQ: mean (SD)	-0.11 (0.39)	0.25 (0.69)	0.333
SMI: mean (SD)	0.06 (0.30)	-0.05 (0.43)	0.354

(Wilcoxon の順位和検定)

DAS28-ESR: Disease activity score-28 erythrocyte sedimentation rate, BDI-II: Beck Depression Inventory-Second Edition, mHAQ: modified Health Assessment Questionnaire, SMI: Skeletal muscle index

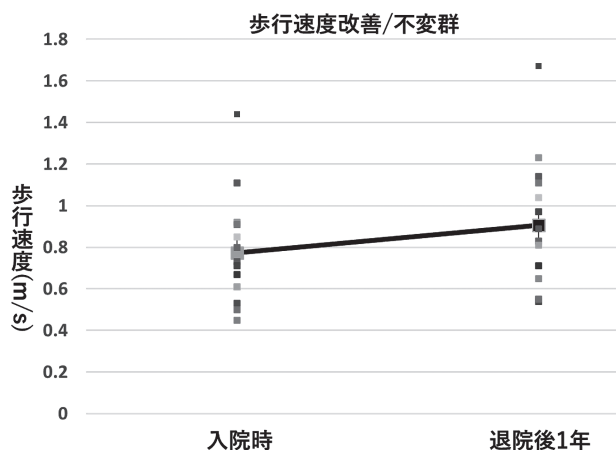


図5. 1年経過後の歩行速度維持/改善群

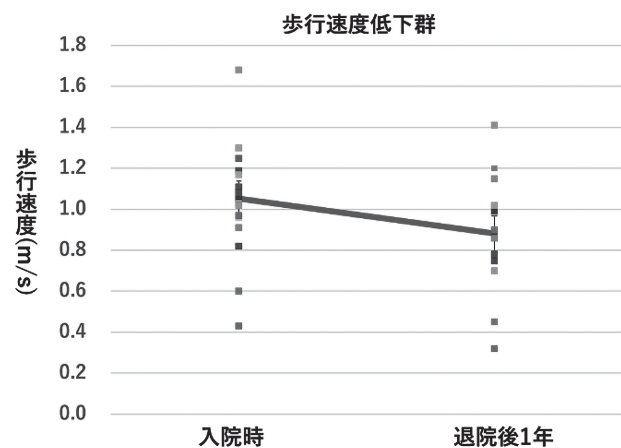


図6. 1年経過観察後の歩行速度低下群

カットオフ値以上であった5名のうち4名で1年後に低下していたが、カットオフ値以上を維持していた。握力低下の原因として母指CM関節症などの手の痛みの増悪のことが考えられた。

握力維持/改善群と低下群における1年経過後の各項目の変化量には大きな差はみられなかった(表2)。しかし、握力低下群(17名、52%)では入院時のmHAQは 1.57 ± 1.03 から1年後は 1.82 ± 0.90 に悪化傾向がみられ

たが、握力維持/改善群では入院時 1.49 ± 0.86 から 1.38 ± 0.92 にやや改善傾向がみられた。

入院時の歩行速度は全体で 0.93 ± 0.30 m/sであったが、1年後は 0.89 ± 0.27 m/sと著変は見られなかった。そのうち歩行速度の改善あるいは不変の患者は33名中14名(42%)で、歩行速度は入院時 0.77 ± 0.25 m/sから 0.91 ± 0.30 m/sとなっていた(図5)。そのうち3名にカットオフ値(1m/s)未満からカットオフ値以上に改善がみ

表3. 入院時の歩行速度と各項目との関係

	1m/s 未満 (n=19)	1m/s 以上 (n=14)	p-value
DAS28:mean (SD)	3.56 (0.76)	3.12 (0.81)	0.094
JSSF: mean (SD)	68.0 (14.8)	75.1 (16.9)	0.222
BDI- II : mean (SD)	15.9 (6.5)	13.0 (8.5)	0.160
mHAQ: mean (SD)	1.82 (0.88)	0.86 (0.81)	0.003
SMI: mean (SD)	4.92 (0.90)	5.24 (0.89)	0.371
EQ-5D: mean (SD)	0.62 (0.12)	0.62 (0.11)	0.176

(Wilcoxon の順位和検定)

DAS28-ESR: Disease activity score-28 erythrocyte sedimentation rate, JSSF: the Japanese Society for Surgery of the Foot (JSSF) RA foot and ankle scale, BDI-II: Beck Depression Inventory-Second Edition, mHAQ: modified Health Assessment Questionnaire, SMI: Skeletal muscle index, EQ-5D: EuroQol 5 Dimension

表4. 歩行速度改善／不変群と低下群の各項目の1年間の変化量との関係

	維持/改善群 (n=14)	低下群 (n=19)	p-value
DAS28:mean (SD)	-0.38 (1.22)	-0.06 (1.26)	0.438
BDI- II : mean (SD)	1.33 (7.48)	-4.83 (6.14)	0.082
mHAQ: mean (SD)	-0.10 (0.48)	0.14 (0.55)	0.358
SMI: mean (SD)	0.01 (0.35)	0.02 (0.33)	0.848

(Wilcoxon の順位和検定)

DAS28-ESR: Disease activity score-28 erythrocyte sedimentation rate, BDI-II: Beck Depression Inventory-Second Edition, mHAQ: modified Health Assessment Questionnaire, SMI: Skeletal muscle index

られた。一方で、入院後1年の時点で歩行速度が低下した患者は19人存在し、歩行速度は 1.05 ± 0.28 m/s から 0.88 ± 0.24 m/s に低下していた(図6)。入院時の歩行速度がカットオフ値以上の患者では、未満の患者に比べてmHAQが有意に低かった(表3)。

歩行速度の維持/改善群と低下群における1年経過後の各項目の変化量にも大きな差はみられなかった(表4)。一方でカットオフ値以上であった14名中12名では歩行速度が低下し、うち7名はカットオフ値以下となった。歩行速度が低下した患者の原因として、腰部脊柱管狭窄症などの脊椎疾患(4名)、膝関節痛(1名)、足関節痛(1名)の増悪が考えられた。

1年経過が追えた33名全体に関しては他の指標の変化について、SMIはほぼ全例不変であったが、DAS28-ESRは21名(64%)に、mHAQは19名(57%)に、BDI-IIは18名(56%)に改善がみられた。

考 察

RA患者のフレイル進行予防のために、全身のチェックと運動・栄養指導が必要とされている。本研究では、退院して1年で全体としての臨床データに大きな変化はみられなかった。しかし、加齢に伴う1年毎の生理機能の低下に抗して、約50~60%の患者においてその低下が

防がれており、フレイル入院には一定の意義はあると考えている。悪化進行例では、脊椎や関節病変が進行した例、退院後も継続して家庭で運動が行われなかった例、栄養摂取が不十分ままであった例などが含まれていた。

Kojimaら⁹⁾はフレイル状態のRA患者においてうつ、身体機能、DASの3者がお互いに関係していると報告している。すなわち、RAの場合は炎症による消耗性疾患であることから、フレイルは身体面・心理面・社会的側面だけでなく疾患活動性コントロールを含むさらに幅広い多面的、包括的な概念となっている。また、運動機能を保つことでロコモティブシンドローム(ロコモ)にならない、あるいはロコモの程度を進行させず、むしろ改善しようと努力することがフレイル予防やフレイルの改善に大切であるとされている。Sugiharaら¹⁰⁾は、高齢RA患者に対する適切な治療戦略は、多職種連携による集学的アプローチを利用して開発されるべきであると述べている。

今後は、どのような患者が継続して身体・生理及び精神面での機能を落とさなかったかを、症例を増やしてさらに検討していくことが必要である。また一方で、どのような患者が継続困難となっているか、如何にフレイル進行を防止できるかをあらためて考えていくことになる。

結 論

高齢RA患者のフレイル入院は、悪化因子をチェックし、健康寿命延伸のための介護予防策のひとつとして有用であるように思われた。

利益相反

無し

参考文献

- 1) Lacaille D, Avina-Zubieta JA, Sayre EC, et al: Improvement in 5- year mortality in incident rheumatoid arthritis compared with the general population - closing the mortality gap. *Ann Rheum Dis* 76: 1057-1063, 2017
- 2) 小嶋雅代：高齢関節リウマチ患者の疫学. *臨床リウマチ* 33: 78-84, 2021
- 3) 岡林諒, 石川肇, 阿部麻美, 他：関節リウマチ患者に対する“フレイル入院”の導入. *中部リウマチ* 49: 18-22, 2019
- 4) Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al.: Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci* 56: M146-M156, 2001
- 5) Satake S, Arai H: The revised Japanese version of the cardiovascular health study criteria (revised J-CHS criteria). *Geroatr Gerontol Int* 20: 992-993, 2020
- 6) Hudak PL, Amadio PC, Bombardier C: Development of an upper extremity outcome measure: the DASH (disabilities of the arm, shoulder and hand). The Upper Extremity Collaborative Group (UECG). *Am J Ind Med* 29: 602-608.1996
- 7) Niki H, Aoki H, Inokuchi S, Ozeki S, et al: Development and reliability of a a standard rating system for outcome measurement of foot and ankle disorders: development of standard rating system. *J Orthop Sci* 10: 457-465. 2005
- 8) Lamb SE, Williamson EM, Heine P, et al: Exercises to improve function of the rheumatoid hand (SARAH) : a randomized controlled trial. *Lancet* 385: 421-429. 2015
- 9) Kojima M, Kojima T, Waguri-Nagaya Y et al: Depression,physical function,and disease activity associated with frailty in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* Nov 2;1-8. 2020 doi: 10.1080/14397595.2020.1838402. Online ahead of print.
- 10) Sugihara T, Harigai M: Targeting low disease activity in elderly-onset rheumatoid arthritis: Current and future roles of biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Drugs Aging* 33: 97-107. 2016

- 11) Xue QL, Bandeen-Roche K, Varadhan R, et al Initial manifestations of frailty criteria and the development of frailty phenotype in the Women's Health and Aging Study II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 63: 984-990. 2008 を元に改変作図

結節性多発動脈炎様血管炎を発症した、悪性リンパ腫と腎細胞癌の重複癌の一例

下山久美子¹⁾, 雪嶋俊孝¹⁾, 宿谷唯奈¹⁾, 大久保悠介²⁾, 畠山真和¹⁾, 米澤春花³⁾,
古川省悟¹⁾, 山崎賢士¹⁾, 小川法良¹⁾

Key word : cancer-associated vasculitis, Chapel Hill Consensus Conference 2012, vasculitis-associated with probable etiology

Abstract

A 71-year-old female was admitted to our hospital because of lumbago, fever, polyarthritis and myalgia. Polyarteritis nodosa was suspected by clinical course, laboratory and radiographic findings. She had multiple lymphadenopathy, which was diagnosed as malignant lymphoma and renal cell carcinoma. The patient was successfully treated with chemotherapy and operation.

Further studies are necessary to elucidate the association between malignancy and vasculitis.

緒 言

Cancer-associated vasculitis (CAV) は悪性腫瘍発症前後1年以内に悪性腫瘍の病勢と同調性を持って発症し、薬剤・感染関連血管炎など、他疾患が除外された血管炎とされている^{1),2)}。結節性多発動脈炎(PAN)が疑われ、精査中に悪性リンパ腫と腎細胞癌の重複癌の診断に至った症例を経験したため、報告する。

症 例

患者: 71歳、女性。主訴: 多関節痛。既往歴: 52歳 高血圧症。家族歴: 特記なし。生活歴: 非喫煙者、飲酒なし。現病歴: X-1年10月頃から腰痛、多発関節痛、筋肉痛、倦怠感、発熱、盗汗などを認めた。X年1月に近医で両側頸部リンパ節腫脹、CRP上昇、造影CTで上腸間膜動脈の壁肥厚を指摘され、血管炎疑いで当科入院となった。

理学所見: 身長 156.5 cm、体重 68.4 kg (4 kg/1ヶ月の体重減少あり)。体温 38.0℃、血圧 144/86 mmHg 左右差なし、脈拍 84 bpm、呼吸数 18/分、SpO₂ 97% (室内気)。Glasgow Coma Scale (GCS) E4V5M6。浅側頭動脈の異常、鞍鼻・口腔内潰瘍なし。結膜充血・黄染・蒼白なし。両側頸部に0.5cm大・弾性硬・無痛性リンパ節腫脹あり。腋窩・鼠径リンパ節腫脹なし。胸腹部異常なし。肋骨脊柱角叩打痛なし。関節の圧痛・腫脹・変形なし。紅斑・紫斑・潰瘍なし。筋力低下、感覚障害、深部腱反射異常なし、Straight-Leg-Raising (SLR) test・Femoral Nerve Stretch (FNS) test陰性。

入院時検査: 検尿異常なし。WBC 6560 /μL (Neu 68%、Eos 0.0%、Lym 26.0%)、Hb 12.4 g/dL、Plt 35.1x10⁴ /μL。腎機能障害なし (BUN 12.4 mg/dL、Cr 0.65 mg/dL、

eGFR 68 mL/min/1.73m²)、肝胆道系酵素やLDH (227 U/mL) 上昇なし。CRP (4.33 mg/dL) 上昇、ESR (1hr) 亢進 (79 mm)、sIL-2R (2142 U/L) 上昇を認めた。IgG4 上昇なし (IgG 1582 mg/dL、IgG4 <6 mg/dL)。RF・抗CCP抗体・抗核抗体・PR3-ANCA・MPO-ANCA、抗HBs抗原・抗HBs抗体・抗HBc抗体・抗HCV抗体は陰性であった。造影CTで右顎下・両側頸部・腋窩・縦隔・傍大動脈リンパ節腫大、左内胸動脈・上腸間膜動脈壁肥厚および狭窄 (図1) を認めた。右腎に単純CTで高吸収な2cm大の構造、早期相で強い造影効果、遅延相で洗い出しを認めた。腹部MRIで右腎にT1WIで腎実質と等信号の約24mmの腫瘍、T2WIで腎実質と等信号・一部高信号の腫瘍 (図2)、拡散強調画像で腫瘍に一致した拡散制限を認めた。

経過 (図5): 発熱、盗汗、体重減少、多発関節痛、筋肉痛、筋力低下、炎症反応と共に、左内胸動脈・上腸間膜動脈などの血管壁肥厚や狭窄が確認され、PANが疑われた。

Fluorodeoxyglucose (FDG)-Positron Emission Tomography (PET)-CT検査で、上腸間膜動脈周囲 (Standardized uptake value (SUV) 2.6)、右顎下・右上深頸領域～鎖骨上リンパ節 (SUV 13)、左総腸骨～内腸骨領域リンパ節 (SUV 13.7)、右腎腫瘍 (SUV 15.9) に集積を認めた。悪性リンパ腫の合併を疑い、第31病日に右頸部リンパ節生検を施行した。病理組織所見で、既存のリンパ節構造破壊、大型リンパ球様異型細胞のびまん性増生を認めた (図3)。壊死性血管炎は認めなかった。異型細胞は免疫組織化学的に、CD20、CD79a、CD30陽性、CD3、CD5、CD10、CD15、BCL6、MUM1、EBER-ISH陰性、Ki-67陽性率 60%であった。flow

1) 浜松医科大学 内科学第三講座 免疫リウマチ内科, 2) 聖隷浜松病院 膠原病リウマチ内科, 3) 浜松医療センター 膠原病・リウマチ内科, POLYARTERITIS NODOSA LIKE VASCULITIS CONCURRENTLY DIAGNOSED WITH DOUBLE CANCER OF MALIGNANT LYMPHOMA AND RENAL CELL CARCINOMA, KUMIKO SHIMOYAMA et al : ¹⁾Hamamatsu University School of Medicine, Internal Medicine 3, Immunology & Rheumatology, ²⁾Seirei Hamamatsu General Hospital, Rheumatology, ³⁾Hamamatsu Medical Center, Rheumatology

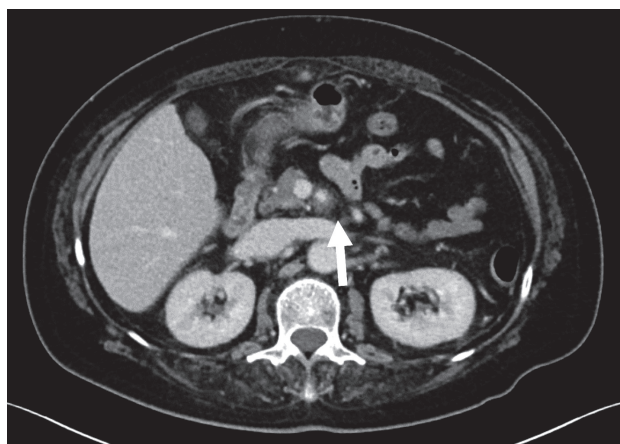


図1. 造影CT

上腸間膜動脈(→)の壁肥厚および狭窄が確認された。

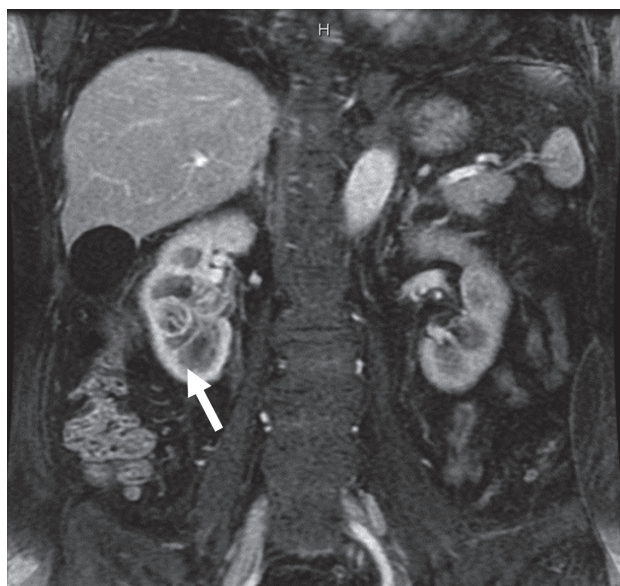


図2. 腹部MRI

右腎にT2WIで腎実質と等信号、一部高信号の約24mmの腫瘤(→)を認めた。

cytometryによる細胞表面マーカーはCD19・CD20陽性、CD3、CD5、CD10陰性、G-Band分染法による染色体分析は複雑核型、FISH(break-apart probes)はc-myc、bcl2、bcl6陰性であった。以上より非ホジキンリンパ腫 びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫(DLBCL) 活性B細胞型/非胚中心B細胞型と診断した³⁾。骨髓穿刺吸引法で有核細胞数53000/ μ Lのうち、0.4%にN/C比>80%、核形不整、明瞭な核小体を1~2個有する異常リンパ球様細胞の骨髓浸潤を認め、Ann Arbor病期分類 Stage IVB、Performance status 2、修正国際予後指標(R-IPI) good(年齢、病期)⁴⁾であった。第58病日よりR-CHOP(cyclophosphamide 1200 mg/body, doxorubicin 80 mg/body, vincristine 2 mg/body, prednisolone 100 mg/body, rituximab 600 mg/body)6コース行い、X年8月に

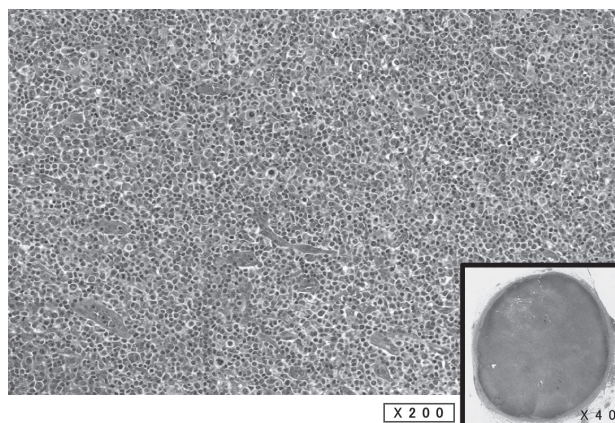


図3. 右頸部リンパ節(17×14×13mm) HE染色

組織学的に大型リンパ球様異型細胞のびまん性増生が認められ、既存のリンパ節構造は萎縮・不明瞭化している。

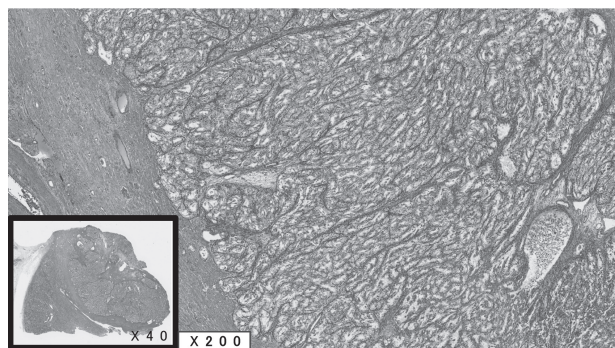


図4. 腎組織(8.0×2.0×1.5 cm) HE染色

経腹右ロボット支援下腎部分切除術により得られた腎組織。病理組織学的に管状・乳頭管状・乳頭状を呈して増生する淡明異型細胞が確認された。明らかな肉腫様変化、ラブドイド変化、壊死、脈管侵襲はみられなかった。

悪性リンパ腫の寛解が確認された。右腎病変の縮小は認めず、腎細胞癌の合併が疑われたことから、X+1年2月に経腹右ロボット支援下腎部分切除術を施行した。腎組織に肉眼的に境界明瞭な白色結節を認めた。病理組織所見で、管状・乳頭管状・乳頭状を呈して増生する淡明異型細胞が確認された(図4)。壊死性血管炎は認めなかった。明らかな肉腫様変化、ラブドイド変化、壊死、脈管侵襲はみられず、癌は腎内に限局し、切除断端陰性、腎周囲および腎洞脂肪組織浸潤は観察されなかった(pT1a、lymphatic invasion(l)0、venous invasion(v)0)。免疫組織化学的にCarbonic anhydrase 9・cytokeratin 7(±)、CD10陽性、CD117・Alpha-Methylacyl-CoA Racemase陰性であった。以上より淡明細胞型腎細胞癌^{5),6)}(World Health Organization(WHO)/International Society of Urological Pathology(ISUP)分類 Grade 2)⁷⁾と診断した。

多発関節痛、筋肉痛、倦怠感、発熱などの症状、炎症所見の再燃は認めず、術後第116病日の造影CTで内胸動脈や上腸間膜動脈の炎症所見の改善が確認された。

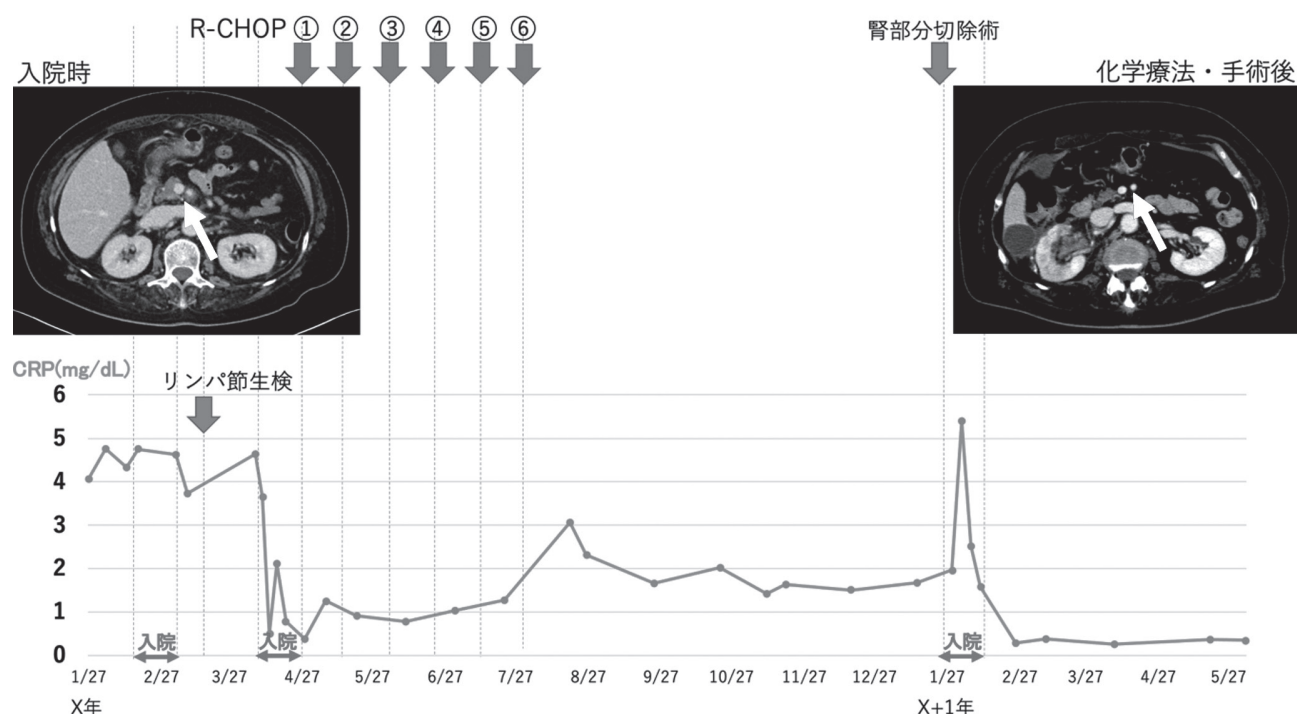


図5. 経過

R-CHOP: rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone

考 察

本症例はPANが疑われ、精査中に悪性リンパ腫と腎細胞癌の診断に至り、多剤併用化学療法、手術などにより悪性腫瘍の寛解とともに、臨床症状・所見、血管病変の画像的改善を認めた。

悪性腫瘍と関連して発症したと考えられる血管炎はparaneoplastic vasculitis (腫瘍随伴性血管炎) の名称で報告されてきた。2012年に改訂された、新Chapel Hill分類(CHCC2012)¹⁾では、旧分類に含まれていなかったいわゆる二次性の血管炎に対して、vasculitis-associated with systemic diseaseとvasculitis-associated with probable etiologyの分類が与えられた。前者にはリウマトイド血管炎、ループス血管炎などが、後者には薬剤関連性ANCA関連性血管炎、B型肝炎ウイルス関連結節性多発動脈炎、C型肝炎ウイルス関連クリオグロブリン性血管炎などのほか、CAVが示された。CAVは腫瘍発症前後1年内、血管炎と腫瘍の病勢に同調性があり、薬剤・感染関連血管炎などの他疾患が除外された血管炎とされている²⁾。国際的に明確に定義されたものはない。本症例は、血管病変とともに悪性リンパ腫と腎細胞癌が確認され、血管炎と腫瘍の病勢に同調性があり、薬剤・感染関連血管炎などの他疾患が除外されたことから、PANタイプの血管病変を有するCAVと考えた。

CAVの発症機序は明らかではないが以下の機序が想定されている²⁾。①腫瘍細胞の血管壁に対する免疫反応、②腫瘍細胞の感作源としての作用、③ウイルスや細菌感

染併発による免疫複合体の産生、④腫瘍抗原による免疫複合体の血管壁への沈着、⑤腫瘍細胞による血管壁を傷害・破壊させるサイトカインの放出、⑥腫瘍細胞が産生した蛋白の血管壁への沈着による過敏性反応、⑦腫瘍や腫瘍塞栓の血管内皮への浸潤など⁸⁾。一方、血管炎が悪性腫瘍を引き起こす機序として慢性炎症の関与が知られている。近年炎症性サイトカインであるTNF α 、IL-6、IL-11などが癌微小環境中のマクロファージなどにより産生され、NF- κ B、Stat 3などを介して腫瘍発生に関与することが示唆されている^{9), 10)}。

血管炎と悪性腫瘍の関連に関しては、CHCC2012でCAVが分類される以前から、報告されてきた。Fainらは、2007年、血管炎の2.3～8%に悪性腫瘍の合併が見られ、血管炎の診断時期は、悪性腫瘍の診断前が23%、同時が40%、診断後が37%であったと報告している⁸⁾。しかし、2012年以前の報告は、CAV、原発性血管炎と悪性腫瘍の合併、化学療法薬やG-CSFなどの薬剤関連血管炎が混在していると考えられ、解釈には注意が必要である。真のCAVの疫学、病態、臨床経過に関しては不明であり、今後症例の蓄積による解明が期待される。

HutsonとHoffman¹¹⁾らは2000年、血管炎患者の2.5%、悪性腫瘍患者の0.1%に悪性腫瘍と全身性血管炎の合併が確認され、合併する悪性腫瘍は多種多様だが、固形癌より造血器腫瘍が多いと報告している。本報告では血管炎と悪性腫瘍の両診断が1年以内であったのはわずか17%とあり、厳密には「腫瘍発症前後1年内、血管炎

と腫瘍に同調性があり、他疾患が除外された血管炎」という特徴には当てはまらない症例も含まれているが、既報では、造血器腫瘍は骨髓異形成症候群(32.3%)、リンパ系腫瘍(29.2%)が多いと報告されている^{8), 11)}。リンパ系腫瘍の組織型は、非Hodgkinリンパ腫 9.2%(DLBCL 4.6%、Mantle zone lymphoma 1.5%、T細胞リンパ腫 3.1%)、Hodgkin病 6.2%などと報告されている⁸⁾。固形癌は肺癌、泌尿器・膀胱癌、卵巣癌・子宮癌、大腸癌・胃癌、乳癌などの報告がある⁸⁾。本症は造血器腫瘍と固形癌の重複癌であった。

悪性腫瘍と関連する血管炎のタイプとしては小～中型血管炎のタイプが多く報告されている。皮膚白血球破砕性血管炎 45%、PAN 36.7%、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、多発血管炎性肉芽腫症 6.7%、顕微鏡的多発血管炎 5%、IgA血管炎 5%などのタイプの報告があり、血管炎の病理組織像と悪性腫瘍の種類に関連や統計学的有意差は見られなかった^{8), 12)}。本症例は組織学的診断を得られなかったが、臨床症状・検査値や画像検査からPANタイプと考えた。

血管炎の所見は発熱 41.7%、皮膚病変 78.3%、関節症状 46.7%、末梢神経障害 31.7%、腎障害 23.3%などが報告されている。antineutrophil cytoplasmic antibodiesの陽性率は20.4%であった^{8), 12)}。本症例はCAVで頻度が多いとされる皮膚病変は観察されなかったが、発熱、関節症状、炎症反応などが見られ、血管病変と悪性腫瘍が同時に確認された。

Fainらの報告によれば、悪性腫瘍の治療は化学療法 61.7%、外科治療 26.7%、放射線療法 15%など、血管炎の治療は副腎皮質ステロイド 78.3%、免疫抑制剤 41.7%、未治療が6.7%であった⁸⁾。結果、血管炎は65%が寛解を得られたが33.3%に再発を認め、ステロイド依存例(PSL 20mg/日以上)が33.3%に見られた。54.3%が悪性腫瘍や感染症などにより死亡したと報告している⁸⁾。本症例は、悪性リンパ腫に対する化学療法により、発熱や腰痛などの臨床症状は改善したが、炎症反応の遷延や、血管病変の残存が見られた。腎細胞癌の手術療法後、CRPの陰性化や、血管病変の改善が確認されたことは、より腎細胞癌の関与を示唆する所見と考えたが、CAVにおいて、重複癌の報告はこれまでになく、病態や経過については不明であり、今後症例の蓄積が望まれる。

結 語

CAVは2012年に改訂されたChapel Hill分類で示された、二次性血管炎である。CAVは腫瘍発症前後1年内、血管炎と腫瘍の病勢に同調性があり、薬剤・感染関連血管炎などの他疾患が除外された血管炎とされている²⁾。国際的に明確に定義されたものはなく、疫学、病態、臨床経過など、不明な点も多く、今後症例の蓄積が必要である。血管炎症候群あるいは疑われる患者においては、

悪性腫瘍の合併を考慮した積極的な精査が望まれる。

利益相反

なし

参考文献

- 1) Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al: 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis & Rheumatology* 65: 1-11, 2013.
- 2) 白藤宜紀, 岩月啓氏. 癌関連性血管炎. *医学のあゆみ* 246: 137-141, 2013.
- 3) Marx A, Woodward PJ: Lymphoma and plasmacytoma of the testis and paratesticular tissue, World Health Organization Classification of Tumours. *Pathology and Genetics of the Urinary System and Male Genital Organs*. 263-264, Eble JN et al. (eds.), IARC Press, Lyon, 2004.
- 4) Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, et al: The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 109: 1857-1861, 2007.
- 5) Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, et al: The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *American Journal of Surgical Pathology*. 37: 1490-1504, 2013.
- 6) 腎癌診療ガイドライン 2017年版 日本泌尿器科学会.
- 7) 腎癌取扱い規約第4版(2011年).
- 8) Fain O, Hamidou M, Cacoub P, et al: Vasculitides Associated with Malignancies: Analysis of Sixty Patients. *Arthritis & Rheumatology*. 57: 1473-1480, 2007.
- 9) Grivennikov S, Karin E, Terzic J, et al: IL-6 and Stat3 are required for survival of intestinal epithelial cells and development of colitis-associated cancer. *Cancer Cell* 15: 103-113, 2009.
- 10) Putoczki TL, Thiem S, Loving A, et al: Interleukin-11 is the dominant IL-6 family cytokine during gastrointestinal tumorigenesis and can be targeted therapeutically. *Cancer Cell*, 24: 257-271, 2013.
- 11) Hutson TE, Hoffman GS: Temporal concurrence of vasculitis and cancer: a report of 12 cases. *Arthritis Care & Research*. 13: 417-423, 2000.
- 12) Fain O, Guillemin L, Kaplan G, et al: Vasculitis and neoplasms. 14 cases. *Annales de Medecine Interne (Paris)*. 142: 486-504, 1991.

結節性多発動脈炎の外来治療中に偶発的に肺クリプトコッカス症と診断された一例

雪嶋俊孝, 下山久美子, 宿谷唯奈, 畠山真和, 古川省悟, 山崎賢士, 小川法良

Key word : autoimmune diseases, polyarteritis nodosa, pulmonary cryptococcosis

Abstract

It is well known that patients undergoing glucocorticoid therapy for autoimmune diseases are susceptible to infections and have an increased risk of complications from various infections. However, pulmonary cryptococcosis in its early stages has few subjective symptoms and is very difficult to be diagnosed. We report a case of pulmonary cryptococcosis developed in a case of polyarteritis nodosa in which the diagnosis was incidentally made by abnormal lung shadows.

緒 言

リウマチ性疾患の多くはステロイドや免疫抑制剤を使用し、治療も長期化するため日和見感染症の合併に注意を要する。今回我々は、偶発的に肺異常陰影を検知し、肺クリプトコッカス症の診断に至った一例を経験した。肺クリプトコッカス症は *Cryptococcus neoformans* (*C. neoformans*) の経気道感染によって発症する肺真菌症で、初期症状が乏しく、早期診断に難渋することが少なくない。リウマチ性疾患の診療においては、診断時から治療中の経過において肺クリプトコッカス症に注意が必要と考えられる。文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：76歳、男性。農業。既往歴：心房細動、高尿酸血症、睡眠時無呼吸症候群。

アレルギー：なし。ペット：猫。喫煙・飲酒：なし。

2020年5月より倦怠感、食思不振、抗生剤不応性の39～40℃の発熱、肝動脈破裂、脾動脈瘤より結節性多発動脈炎と診断された。プレドニゾロン(PSL)60mg/日で加療開始。経過中、PSL45mg/日の時点でサイトメガロウイルス(CMV)再活性化があり、ガンシクロビルによる治療を要した。PSLを漸減し、25mg/日で外来治療に移行となった。2021年2月に当院耳鼻科外来にて睡眠時無呼吸症候群の精査目的に撮影された胸部CTで偶発的

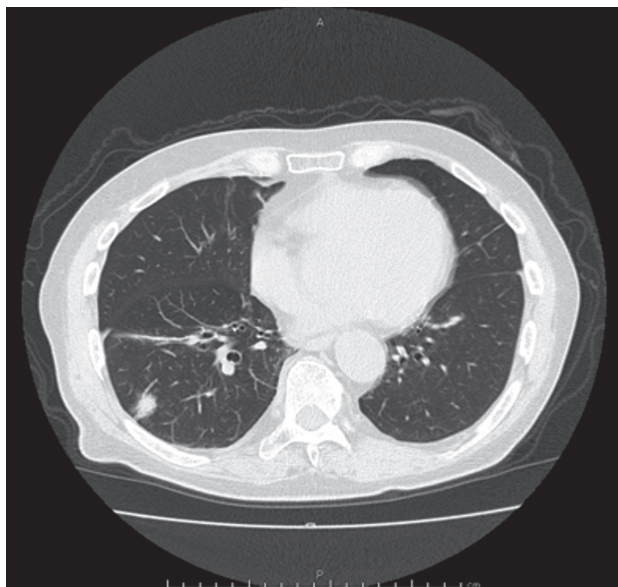


図1-a. 当院耳鼻科胸部CT (2021年2月)

睡眠時無呼吸症候群の精査目的に撮影された胸部CTで、偶発的に右肺下葉周囲に斑状のすりガラス影、浸潤影の出現を認めた。

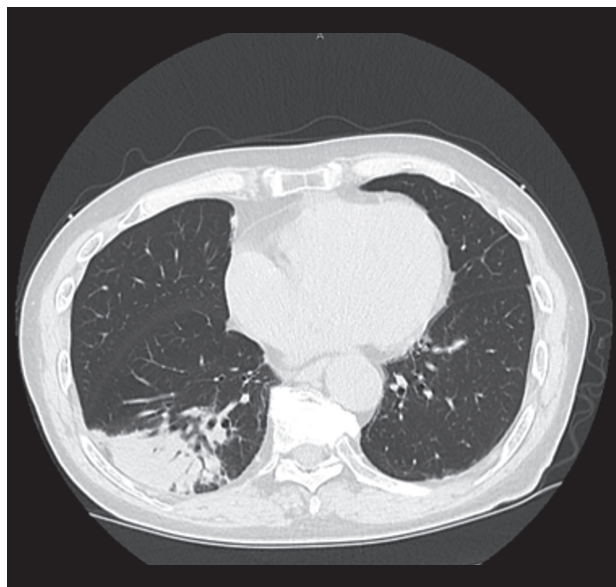


図1-b. 当院循環器内科心臓CT (2021年4月)

心房細動に対する左心耳閉鎖術の術前精査目的に当院循環器科にて行われたCT。右肺下葉に濃厚な陰影を認めた。



図2-a. 入院時胸部X線像(2021年6月)

当院当科入院時に撮影した胸部X線像。右下肺野に透過性低下域を認めた。

に右肺下葉周囲に斑状のすりガラス影、浸潤影の出現を認めた(図1-a)。PSL 9mg/日で外来治療中であり、発熱、咳嗽、痺れや皮疹などを認めず、明らかな血管炎再燃の徴候を認めなかったが、放射線科の読影では血管炎再燃の可能性を指摘されたため、その時点では再燃に伴う陰影か、新規の感染症などの肺病変か判断に難しく、経過観察の方針とした。同年4月、心房細動に対する左心耳閉鎖術の術前精査目的に当院循環器科にて行われた心臓CTで右肺下葉に濃厚な陰影を認め(図1-b)、短期間で肺炎像の増悪を認めた。発熱、咳嗽などの自覚症状なく、血液検査で、白血球数 $6290/\mu\text{L}$ 、リンパ球数 $1599/\mu\text{L}$ と異常なく、CRP陰性であった。レボフロキサシン(LVFX) 500mg/日で改善を認めず、血中クリプトコッカス抗原64倍で陽性と判明し、肺クリプトコッカス症が疑われたため、5月当科入院となった。理学所見：体温 35.9°C 、呼吸数12回/分、意識清明、胸部聴診で右下肺野にcoarse cracklesを聴取。リンパ節腫脹、皮疹などを認めなかった。血液検査ではCRP 0.02mg/dl と炎症を示唆する所見を認めず、結節性多発動脈炎再燃は積極的に疑われなかった。また $\beta\text{-D}$ グルカンの上昇はなかった。入院時の胸部X線像で左下肺野の透過性低下域を認めた(図2-a)。動脈血液ガス検査では特記事項なく、血液培養、痰培養では起因菌の検出を認めなかった。髄液検査は初圧($8\text{cmH}_2\text{O}$)の上昇や、細胞増多や蛋白細胞乖離なく墨汁染色で莢膜体の検出なく、培養も陰性であった。身体所見と髄液所見から、クリプトコッカス脳髄膜炎の病態合併はなしと判断し、入院翌日より非重症型肺クリプトコッカス症としてフルコナゾール(FLCZ) 400mg/日で治療開始し

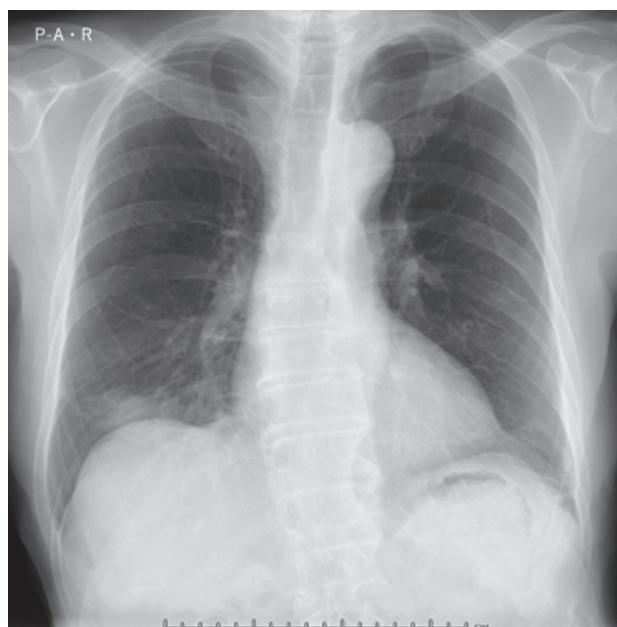


図2-b. 外来胸部X線像(2021年7月)

退院2週間後の外来時の胸部X線像。右下肺野の透過性低下域の改善を認めた。

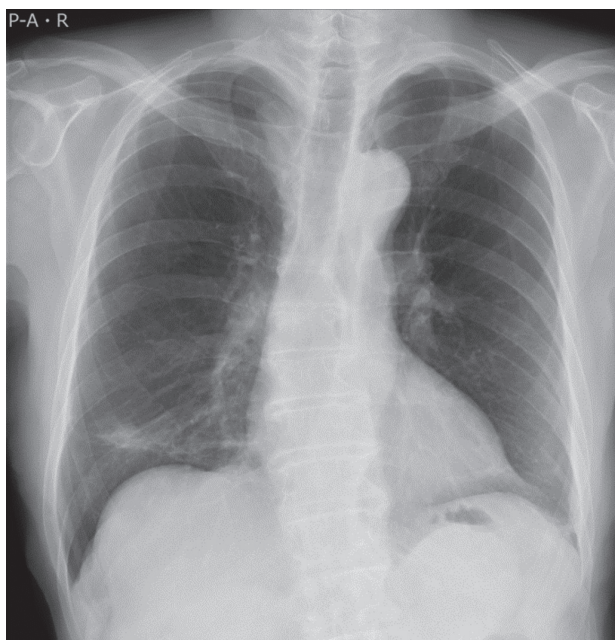


図2-c. 最終観察時胸部X線像(2021年8月)

退院2ヶ月後の外来時の胸部X線像。右下肺野の透過性低下域の改善を認めた。

た。第5病日に気管支鏡検査施行、気管支擦過物培養よりC. neoformansが検出され、肺クリプトコッカス症と診断した。FLCZ投与中明らかな有害事象の出現なく、入院から2週間弱で外来治療に移行した。退院2週間後の外来ではCRPの上昇などの増悪を認めず、胸部X線で陰影の改善が確認された(図2-b)。また退院2ヶ月後の外来においても炎症反応の上昇などなく、血管炎の再燃徴候を認めなかった。また肺クリプトコッカス症

の経過としては胸部X線写真も陰影の改善が確認され (図2-c)、経過良好であった。

考 察

人口の大部分がC. neoformansに曝露されている¹⁾といわれるが、クリプトコッカス症は一般的に細胞性免疫不全患者に発症する深在性真菌症である。しかし、クリプトコッカス症の約20%は基礎疾患を持たない健康人に発症するとの報告²⁾もあり、内科診療におけるピットフォールとなり得る。Non-HIV患者におけるクリプトコッカス症の病巣としては肺 (36%)、中枢神経系 (51%)、その他 (13%) との報告²⁾があり、実臨床で最も重要視されるのは肺、中枢神経系である。

発病率、死亡率が高いと推定される高病原性クリプトコッカス症 (Cryptococcus. gattii) が我が国で発症した例の報告³⁾もあるが、以前から日本におけるクリプトコッカス症はC. neoformansによるものが大多数を占めていると言われ⁴⁾、本例でも検出された。以下の考察においてはこのC. neoformansにおける知見を記載する。

我が国のnon-HIV患者におけるクリプトコッカス症の37%がステロイド使用者であり、リスク因子としては糖尿病が最多で、血液疾患、膠原病、腎疾患、悪性腫瘍、慢性肺疾患と続くとの報告⁵⁾があり、ステロイドを使用するリウマチ性疾患診療においてクリプトコッカス症は見逃せない重要感染症の一つである。しかし、HIV患者のクリプトコッカス症の症状は、他の宿主よりも急性かつ重症であるとされる一方、non-HIV患者におけるクリプトコッカス症の診断時、基礎疾患の有無に関わらず半数近くが無症状であったとの報告⁶⁾や、患者67症例のうち、43例 (64.2%) は無症状で、胸部異常陰影を契機に診断されるとの報告⁵⁾もあり初期診断が非常に困難である。

本症例は明らかなリンパ球減少を認めないにもかかわらず、難治性CMV感染症の既往があり、日和見感染症の合併に注意を要した。肺病変が浸潤影と評価できるほど進行しているのにも拘らず、自覚症状がない点は前述の報告の通りであり、クリプトコッカス症の診断の困難さを物語っている。各診療科との連携により画像の比較に至り、診断に繋がった一例である。

肺クリプトコッカス症の確定診断は、真菌学的もしくは病理学的に菌を証明することで行われるが、血清クリプトコッカス抗原陽性は臨床的な補助診断として有用である。

HIV患者においてはクリプトコッカス性脳髄膜炎に対する特定の抗真菌治療がなければ、医療施設への臨床提示後2週間以内の死亡率が100%であるとの報告⁶⁾もあるように、HIV患者のクリプトコッカス症においては急速に全身播種する可能性が高いため、全例腰椎穿刺を行うことが推奨されているが、non-HIV患者においては

一定のコンセンサスがない。しかし前述の通り、non-HIV患者の半数が中枢神経系となっている報告を鑑みると、自覚症状に乏しい例が少なくないこと、血液検査や、画像検査のみでは診断の付きにくいことなどから、腰椎穿刺による評価を行うことが望ましいと考えられる。

クリプトコッカス脳髄膜炎の治療は、アムホテリシンBを使用したレジメンが適応される。呼吸不全を伴う重症肺クリプトコッカス症例に対しては髄膜脳炎時と同様の治療方法が選択されるが、それ以外の非重症例はFLCZが選択される。FLCZ 400mg/日の内服もしくは点滴静注を行う⁴⁾。本症例のように自覚症状なく病態が安定し内服が可能な場合には、外来治療が可能であると言える。

本症例は腰椎穿刺によりクリプトコッカス髄膜炎の病態合併がないことが確認されたことから、入院翌日より非重症型肺クリプトコッカス症としてFLCZ 400mg/日による治療⁴⁾を開始することができた。全身状態、呼吸状態も良好で第10病日に外来治療へ移行することができた。

結 語

今回、結節性多発動脈炎の外来治療中に偶発的に肺クリプトコッカス症を診断した一例を経験した。自己免疫疾患診療は無症状でも定期的な受診を要し、早期診断の機会があると考えられる。本症例では幸い髄膜炎などの播種性病態に移行する前に診断、治療が可能であったが、4月のCTで陰影を確認した時点で肺クリプトコッカス症を鑑別疾患に挙げ、検査を行うことが望ましかった。免疫抑制療法中の患者では、自覚症状の有無に拘らず、ステロイドや免疫抑制薬の使用、糖尿病、腎疾患などのクリプトコッカス症のリスクを持つ場合は詳細な問診に加え、定期的な胸部X線検査と画像の経時比較や採血結果などの情報を併せて評価することが重要であると考えられる。

利益相反

なし

文 献

- 1) D L Goldman, H Khine, et al: Serologic evidence for Cryptococcus neoformans infection in early childhood. Pediatrics. 2001 May;107 (5): E66.
- 2) Peter G. Papas, John R. Perfect, Gretchen A. Cloud, et al: Cryptococcosis in Human Immunodeficiency Virus-Negative Patients in the Era of Effective Azole Therapy. Clinical Infectious Diseases, 33: 690-699, 2001.
- 3) Cryptococcus gattii Genotype VGIIa Infection in Man, Japan, 2007. Emerg Infect Dis 16: 1155-7, 2010.

- 4) クリプトコックス症の診断・治療ガイドライン
2019 日本医真菌学会
- 5) 病原微生物検出情報. IASR 36: 189-191, 2015.
- 6) Neil French, Katherine Gray, Christine Watra, et al:
Cryptococcal infection in a cohort of HIV-1-infected
Ugandan adults. AIDS 16: 1031-1038, 2002.

アダリムマブで脊椎症状が改善されたSAPHO症候群の1例

佐藤正夫

Key word : adalimumab, ankylosing spondylitis, bamboo spine, SAPHO syndrome, spinal lesion

Abstract

I present the clinical course and images of SAPHO syndrome considered to be suppressed the progression of bone proliferative change of the spine using adalimumab (ADA). A 60-year-old female, an inflammatory low back pain appeared from 30's and a sacroiliac joint pain was also present. She had taken vitamin H in diagnosis of palmoplantar pustulosis. For low back pain NSAID was taken orally. At the age of 57, methotrexate (MTX) 8 mg / week was started by diagnosis of ankylosing spondylitis (AS) and rheumatoid arthritis (RA) in a nearby doctor. In XP, bamboo spine-like bone proliferation was seen from the sacrum to the third lumbar vertebrae, and an irregular bone-hardening image was present on the upper margin of the third lumbar vertebra. After introduction of ADA, low back pain was improved markedly. The irregular osteosclerotic image of the upper margin of the third lumbar vertebrae was clarified in margin and the growth stopped. It was thought that progression of spinal bone proliferation of SAPHO syndrome was suppressed by administration of ADA.

緒言

脊椎関節炎 (SpA: spondyloarthritis) の中で強直性脊椎炎 (AS: ankylosing spondylitis)、乾癬性関節炎 (PsA: psoriatic arthritis) 等にはわが国でも生物学的製剤 (BIO: biologics) の使用が認可されている。AS の骨増殖性変化が脊椎に生じると bamboo spine を呈し、進行すると日常生活に大きな支障を及ぼすことは少なくない。この bamboo spine は緩徐に上行性に進行するとされており、非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAID: nonsteroidal anti-inflammatory drug) や BIO は AS の骨増殖の進行を抑制するとの報告もある¹⁾。

一方、SpA にはいろいろな疾患が含まれており、日常診療では関節リウマチ (RA: rheumatoid arthritis) との鑑別診断としても重要な疾患群と考えられている²⁾。また、重なり合う症状も多く、確定診断が困難な場合がある。今回、当初 bamboo spine と考えていた骨増殖の進行が BIO 使用で抑制された症例について臨床経過、画像所見を中心に報告し、診断の問題点等について考察する。

症例提示

症例：60歳女性

30歳代より炎症性腰痛、両仙腸関節痛が出現した。40歳頃から掌蹠膿疱症の診断でピオチン (ビタミンH) を内服していた既往がある。腰痛、仙腸関節痛に対しては NSAID の内服をしていた。57歳時に近医で AS と RA の診断でメトトレキサート (MTX: methotrexate) を 8mg/週で開始された。手指関節のこわばりや関節症状は MTX

内服導入で改善傾向が見られたが、腰背部痛による日常生活動作の制限があり、今後の治療を目的に紹介初診となった。

初診時の血液検査所見は、CRP 0.59 mg/dl、RF 86 IU/ml、抗CCP抗体 1.3 U/ml、MMP3 58.8 ng/ml、抗核抗体陰性であった。身長 150 cm、体重 43 kg、Schober テスト 4 cm、胸郭拡張 2 cm であった。

腰椎X線像では仙骨から第3腰椎まで bamboo spine と考えられた骨増殖性変化が見られ、第3腰椎椎体上縁に不整な骨硬化像が存在した (図1)。骨盤部X線像では恥骨結合部に骨硬化像と左大腿骨転子部に石灰化像を認めた (図2)。関節エコーでは両手関節、仙腸関節に血流シグナルが存在した³⁾。BIO 導入の希望があり、アダリムマブ (ADA: adalimumab) を 40mg 隔週投与で導入した。MTX 8mg/週と NSAID (セレコキシブ) はそのまま併用した。

ADA 導入直後より、腰背部痛は著明に改善した。CRP 値は陰性化し、立位での前屈で指先が床面に着くことが可能となった。手指のこわばり、関節炎症状も改善し、ADA 導入後2年目で MTX の内服を中止し、NSAID と ADA で経過を観察中である。現在、ADA を導入して4年6ヶ月が経過した。

単純X線所見における経時的変化では、第3腰椎上縁に存在した不整な骨硬化像は辺縁が明瞭となり、ADA を導入してからは骨硬化の進行はしていないと考えられた (図3、4)。

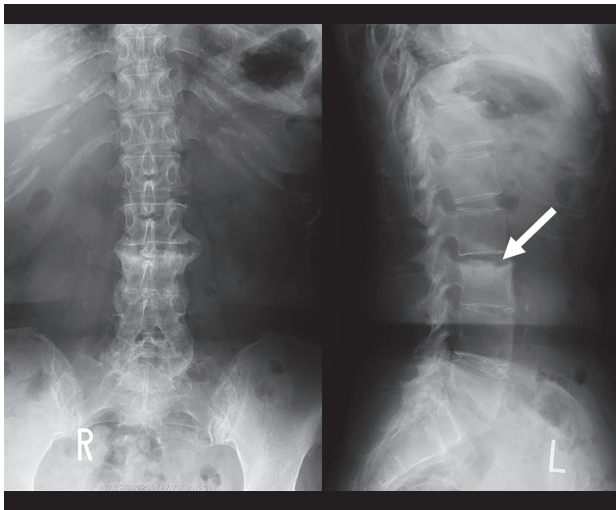


図1. 初診時単純X線画像(腰椎、左：正面像、右：側面像)
下部腰椎にbamboo spine様の骨形成像が見られる。第3腰椎椎体上縁に不整な骨形成像が見られる(矢印)。

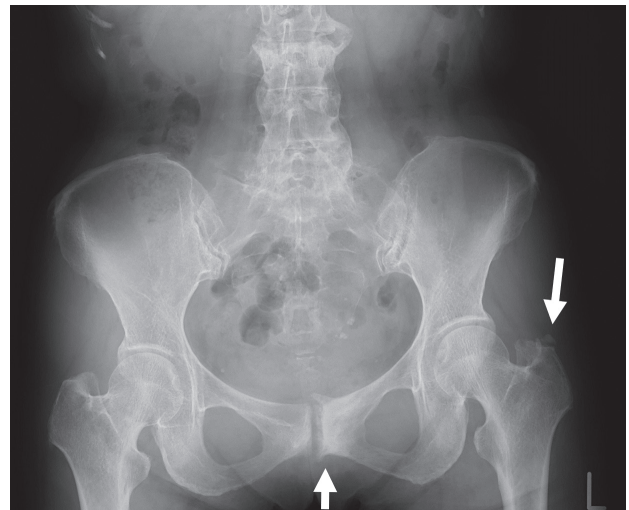


図2. 初診時単純X線画像(骨盤)
恥骨結合部に骨硬化像が見られる。左大腿骨転子部上方に石灰化像が見られる(矢印)。

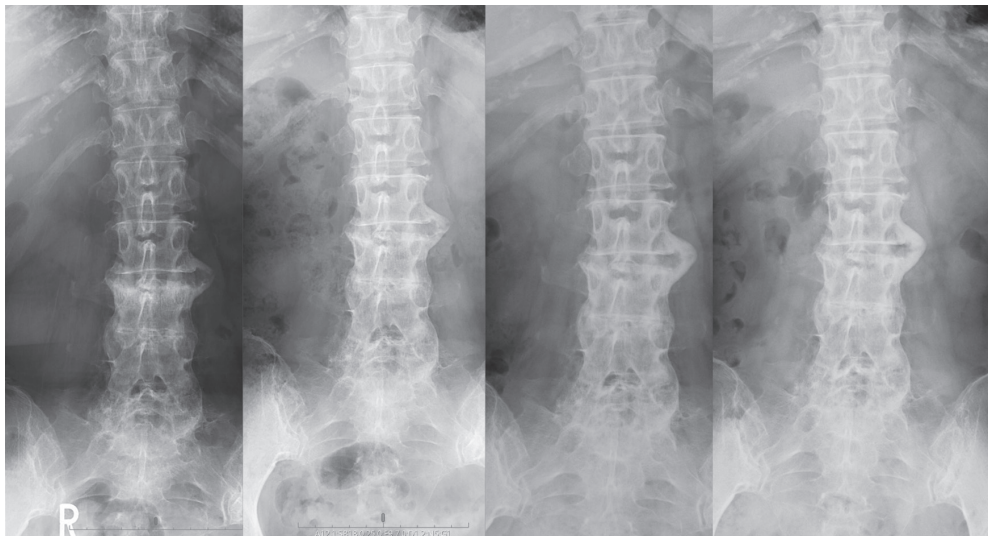


図3. 腰椎正面X線画像の推移(初診時、1年後、2年後、4年後)

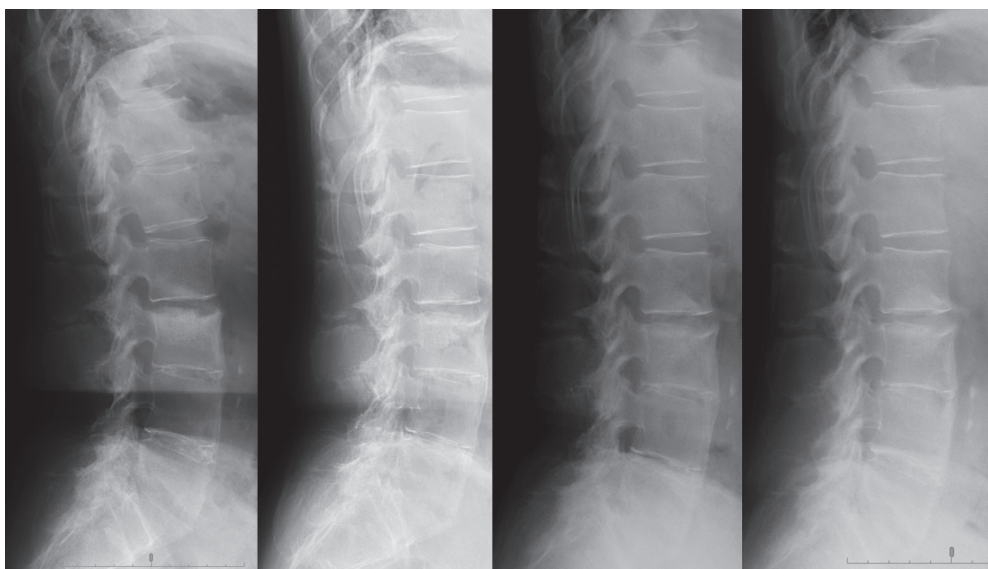


図4. 腰椎側面X線画像の推移(初診時、1年後、2年後、4年後)

考 察

SpAと分類される疾患群は脊椎や仙腸関節などの体軸関節に炎症を生じ、靱帯や腱の付着部炎、指趾炎、ぶどう膜炎、炎症性腸疾患、乾癬等の症候を合併する。Assessment of SpondyloArthritis Society (ASAS)は分類基準を提唱し、SpAの早期診断、治療を促している⁴⁾⁵⁾⁶⁾。SpAとされる疾患にはAS、PsA、反応性関節炎(reactive arthritis)、ぶどう膜炎関連関節炎(uveitis associated spondyloarthritis)、炎症性腸疾患関連関節炎(inflammatory bowel disease associated spondyloarthritis)とこれらに分類できない分類不能脊椎関節炎(undifferentiated spondyloarthritis)等が含まれる。さらに掌蹠膿疱症などの慢性皮膚疾患や骨炎を合併するSAPHO (Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis)症候群もSpAに含める場合もある⁷⁾。

当初、本症例をRAとASを合併した症例と考え、NSAID、MTX、ADAを使用した。しかし、本症例は掌蹠膿疱症の既往があり、脊椎、骨盤に骨肥厚を認め、分類基準よりSAPHO症候群と分類して矛盾はないと考えた⁸⁾(表1)。さらに、よく見ると本症例の骨盤単純X線所見ではASに見られるような仙腸関節炎の所見は認められない。また、SAPHO症候群の脊椎所見では椎体前縁に骨びらんや、びまん性特発性骨増殖症(diffuse idiopathic hyperostosis : DISH)に見られるような骨硬化像を伴うことが多いとされる。

表1. BenhamouらによるSAPHO分類基準

診断項目	1. 重度のざ瘡を伴う関節病変 2. 掌蹠膿疱症を伴う関節病変 3. 四肢、脊椎、胸鎖・胸肋関節の骨肥厚症 4. 体軸もしくは末梢の慢性再発性多発性骨髄炎
判定	上記4項目中1項目を満たし、下記除外項目がない場合に診断される
除外項目	化膿性骨髄炎、感染による胸壁の関節炎、感染性掌蹠膿疱症、手掌角化症、びまん性特発性骨増殖症(DISH)、レイチノイド療法に伴う骨関節病変

(Clin Exp Rheumatol.6 (2) :109-12,1988)

以上から、本症例はSAPHO症候群で脊椎や恥骨に骨硬化性変化を生じ、臨床症状として炎症性腰痛、仙腸関節炎を呈し、さらにRA関節炎症状を呈した症例であったと考えた。治療に関してはNSAID、MTX、ADAが奏功し、臨床症状は改善し日常生活動作にも支障はなく、患者の満足度は大きい。

結 語

Bamboo spine様画像所見を伴いASの診断でMTX、ADAを導入して治療した症例の臨床経過、単純X線所見を中心に報告した。画像所見、臨床経過等を再検討した結果、本症例をSAPHO症候群とした。本症例のようにSpAに関連する鑑別診断には難渋する場合があります、今後も多くの類似疾患を集積して検討していく必要があると考えられた。

利益相反

無し

参考文献

1) Jun Won Park, Min Jung Kim, Jeong Seok Lee, You-Jung Ha, Jin Kyun Park, Eun Ha Kang, Yun Jong Lee, Yeong Wook Song, and Eun Young Lee : Impact of Tumor Necrosis Factor Inhibitor Versus Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Treatment on Radiographic Progression in Early Ankylosing Spondylitis :Its Relationship to Inflammation Control During Treatment. Arthritis & Rheumatology 71: 82-90, 2019

2) 岸本暢将, 岡田正人 : 脊椎関節炎 日内会誌103 : 2431-2439, 2014

3) 佐藤正夫, 渡邊恒夫 : 超音波検査の仙腸関節炎に対する有用性について 日整超会誌28 : 92-95, 2016

4) Rudwaleit M1, Landewé R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, Davis J, Dijkmans B, Dougados M, Emery P, van der Horst-Bruinsma IE, Inman R, Khan MA, Leirisalo-Repo M, van der Linden S, Maksymowych WP, Mielants H, Olivieri I, Sturrock R, de Vlam K, Sieper J. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I) : classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. Ann Rheum Dis 68: 770-776, 2009

5) Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, Braun J, Chou CT, Collantes-Estevez E, Dougados M, Huang F, Gu J, Khan MA, Kirazli Y, Maksymowych WP, Mielants H, Sørensen IJ, Ozgocmen S, Roussou E, Valle-Oñate R, Weber U, Wei J, Sieper J. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II) : validation and final selection. Ann Rheum 68: 777-783, 2009

6) Rudwaleit M1, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, Dougados M, Huang F, Gu J, Kirazli Y, Van den Bosch F, Olivieri I, Roussou E,

Scarpato S, Sørensen IJ, Valle-Oñate R, Weber U, Wei J, Sieper J. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 70: 25-31, 2011

- 7) Paparo F, Revelli M, Semprini A, Camellino D, Garlaschi A, Cimmino MA, Rollandi GA, Leone A. Seronegative spondyloarthropathies: what radiologists should know. *Radiol Med* 119: 156-163, 2014
- 8) Benhamou CL, Chamot AM, Kahn MF. Synovitis-acne-pustulosis hyperostosis-osteomyelitis syndrome (SAPHO). A new syndrome among the spondyloarthropathies? *Clin Exp Rheumatol* 6: 109-12, 1988

虚血性心疾患合併関節リウマチの臨床的特徴に関する後方視的検討

古川省悟¹⁾, 下山久美子¹⁾, 山崎賢士¹⁾, 大久保悠介²⁾, 米澤春花³⁾, 畠山真和¹⁾, 小川法良¹⁾

Key word : ischemic heart disease, retrospective study, rheumatoid arthritis, risk factor

Abstract

Objectives: Rheumatoid arthritis (RA) patients have a higher risk of ischemic heart diseases (IHD) than non-RA patients. Moreover, RA patients may follow a poor prognosis after IHD, including re-infarction and death. Nevertheless, there are few studies on risk factors for IHD in Japanese patients with RA. Therefore, we surveyed retrospective study to search for clinical features for IHD with RA.

Methods: 112 patients with RA attending Hamamatsu University School of Medicine Hospital were included. In this study, IHD defined angina pectoris or myocardial infarction. All patients divided into two groups according to the presence or absence of IHD. Statistical analysis was performed between the two groups for age, sex, duration of RA, disease activity, therapeutic drugs, and complications.

Results: Of the 112 patients, 8 were in the IHD+ group and 104 were in the IHD- group. There were no significant differences in RA disease activity, HAQ-DI, or medications. On the other hand, the IHD+ group had a higher prevalence of hypertension ($p=0.027$), dyslipidemia ($p=0.031$) and a higher degree of the Steinbrocker's functional class ($p=0.002$).

Conclusion: In Japanese RA patients, IHD may be related to functional disability and the duration of RA.

はじめに

関節リウマチ (Rheumatoid arthritis: RA) 患者は非RA患者と比較して心血管疾患リスクおよび死亡率が高く、その主な原因は虚血性心疾患 (Ischemic heart diseases: IHD) であると報告されている¹⁻⁵⁾。喫煙、糖尿病、高血圧など既存の危険因子と独立して、RA罹患そのものがIHDのリスクと考えられており³⁾、その理由としてRAの炎症が動脈硬化の形成に関与していると推察されている⁶⁻⁸⁾。

近年RA治療は格段の進歩を遂げているにもかかわらず、RA患者におけるIHD発症の相対危険度は一般集団と比較して低下していない⁹⁾。さらに、RA患者で引き起こされるIHDは再発率や死亡率が高いと報告されている¹⁰⁻¹¹⁾。しかしながら日本人RA患者のIHDの危険因子に関する検討は少ない。当科に通院中のRA患者を対象に、IHDの病歴を有する患者の臨床的特徴をIHDのない患者と比較検討した。

対象と方法

対象は2020年4月時点で浜松医科大学医学部附属病院に通院中のRA患者112人とした。IHDを狭心症および心筋梗塞と定義し、これらの既往のある患者 (IHD+群) とない患者 (IHD-群) の2群に分けて、年齢・性別、RA罹病期間、疾患活動性や治療薬、合併症等との関連

について統計解析を行った。

疾患活動性としてRAの病期 (SteinbrockerのStage分類¹²⁾)、機能障害度 (SteinbrockerのClass分類¹²⁾)、Disease Activity Score 28 (DAS28)、Clinical Disease Activity Index (CDAI)、Simplified Disease Activity Index (SDAI)、血清リウマトイド因子、血清Matrix metalloproteinase-3 (MMP-3)、Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) を診療録から収集した。冠危険因子として高血圧、脂質異常症、喫煙、糖尿病、慢性腎臓病の有無を、治療薬はプレドニゾロン、メトトレキサート、生物学的製剤biologic Disease Modified Anti Rheumatic Drug (bDMARD) の使用について抽出を行った。上記パラメーターはIHD+群、IHD-群のいずれも最終評価時のデータを採用し、虚血性心疾患および既往症の有無はRA発症前後を問わず収集した。

統計解析ソフトはEZR ver. 1.38を使用した¹³⁾。有意水準は5%と設定し、Mann-Whitney U検定、Fisherの正確検定を行った。

結 果

対象患者112例のうち、IHD+群は8例、IHD-群は104例であった。

IHD+群8例の概要を表1に示す。IHD+群は狭心症

1) 浜松医科大学 内科学第三講座 免疫リウマチ内科, 2) 聖隷浜松病院 膠原病リウマチ内科, 3) 浜松医療センター 膠原病・リウマチ内科, A RETROSPECTIVE STUDY OF CLINICAL FEATURES FOR ISCHEMIC HEART DISEASE IN JAPANESE PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS, SHOGO FURUKAWA et al : ¹⁾Hamamatsu University School of Medicine, Internal Medicine 3, Immunology & Rheumatology, ²⁾Seirei Hamamatsu General Hospital, Rheumatology, ³⁾Hamamatsu Medical Center, Rheumatology

表1. 虚血性心疾患を有する関節リウマチの患者背景

年齢	性別	IHD	病期・進行度 (Stage)	機能障害度 (Class)	罹病期間 (年)	高血圧	脂質異常症	糖尿病	慢性腎臓病	喫煙歴
63	女性	狭心症	2	2	12	+	+	+		
66	女性	狭心症	1	2	4					
77	女性	心筋梗塞	4	3	50	+	+	+	+	
70	女性	狭心症	2	2	15	+	+	+		
75	女性	心筋梗塞	4	3	40	+			+	
61	女性	心筋梗塞	4	2	36					ex-smoker
75	男性	狭心症	4	3	25	+	+			ex-smoker
67	男性	心筋梗塞	3	2	9		+			ex-smoker

Abbreviation

IHD: ischemic heart disease

表2. 虚血性心疾患合併関節リウマチの臨床的特徴

	IHD+ 群 (n=8)	IHD- 群 (n=104)	p 値
年齢, 歳	68.5 (68.25-75)	62.5 (52.00-70)	p=0.11
女性	6 (75.0%)	82 (78.8%)	p=0.68
病期 (Steinbrocker の Stage 分類)	3.5 (2-4)	2.0 (1-4)	p=0.16
機能障害度 (Steinbrocker の Class 分類)	2 (2-3)	2 (2-2)	p=0.002*
関節リウマチ発症年齢, 歳	52.5 (38.75-57.25)	57.5 (49.00-64.25)	p=0.2
罹病期間, 年	20 (11.25-37)	10 (5.00-20)	p=0.054
DAS28-ESR	2.255 (1.65-3.0125)	2.960 (2.16-3.8250)	p=0.13
DAS28-CRP	1.925 (1.1850-2.35)	2.280 (1.3975-3.15)	p=0.10
CDAI	3.75 (0.30-6.825)	5.35 (1.85-11.025)	p=0.26
SDAI	4.035 (0.3550-7.095)	6.085 (2.1075-11.165)	p=0.19
血清リウマトイド因子, IU/mL	62.50 (33.875-118.025)	51.35 (18.825-122.175)	p=0.62
血清MMP-3, ng/mL	69.5 (46.6-90.75)	63.5 (44.0-101.80)	p=0.93
HAQ-DI	0.250 (0-1.250)	0.125 (0-0.625)	p=0.54
高血圧	5 (62.5%)	24 (23.1%)	p=0.027*
脂質異常症	5 (62.5%)	25 (24.0%)	p=0.031*
糖尿病	3 (37.5%)	16 (15.4%)	p=0.13
慢性腎臓病	2 (25.0%)	12 (11.5%)	p=0.26
プレドニゾン用量, mg/日	0 (0-0)	0 (0-2)	p=0.40
プレドニゾン使用者	1 (12.5%)	29 (27.9%)	p=0.35
メトトレキサート用量, mg/日	5 (0-9.5)	4 (0-8.0)	p=0.58
メトトレキサート使用者	5 (62.5%)	61 (58.7%)	p=0.84
生物学的製剤使用者	4 (50%)	42 (40.4%)	p=0.093

データは中央値 (四分位範囲) または n (%) で記載。

*: 有意水準 $p < 0.05$

CDAI: clinical disease activity index DAS: disease activity score HAQ-DI: health assessment questionnaire-disability index

IHD: ischemic heart disease SDAI: simplified disease activity index

が4例、心筋梗塞が4例であり、10年以上のRA罹病期間を有する患者が6例、IHD+群の全患者で機能障害度はII以上であった。高血圧・脂質異常症・糖尿病・慢性腎臓病の4疾患すべてを合併する患者が1例、3疾患を合併する患者が2例であったが、いずれの疾患も合併していない患者も2例含まれていた。喫煙歴は元喫煙者が3例であった。

病期、機能障害度、RA罹病期間、疾患活動性、治療薬の状況(プレドニゾロン用量/使用割合、メトトレキサート用量/使用割合、bDMARD使用割合)、合併症の有無を比較した結果を表2に示す。疾患活動性やHAQ-DI、治療薬などに関しては有意な差は見られなかったが、IHD+群では高血圧($p=0.027$)と脂質異常症($p=0.031$)の有病率が高く、機能障害度が有意に高度であった($p=0.002$)。

考 察

今回の結果からRA患者において高血圧、脂質異常、機能障害度がIHDの病歴と関連があることが示唆された。一方、IHD合併と調査時点でのRA疾患活動性や病期との間に関連を認めなかった。

RAにおいて足関節や足趾は発症時だけでなく、治療が開始されてからも関節炎を起こすことがあり、歩行能力に最も重要な関節であるとされている¹⁴⁾。またRA患者の身体活動量は機能障害度やBMIと相関することが知られている¹⁵⁾。今回の研究ではIHDとSteinbrockerのStage分類との間に関連がみられなかった。今回の疾患活動性は調査時点の横断研究であるため、今後はDAS28累積値等を用いて、長期的なRAの疾患活動性とIHDとの関連を検討していくことが課題と考えられる。

日本人のRA患者を対象に心血管イベント(心臓死、急性冠症候群、脳卒中、うっ血性心不全)の既往の有無で比較したMasudaらの研究¹⁶⁾では、高血圧や糖尿病などに加え、長期のRA罹病期間が心血管イベントの独立した危険因子であることが報告されており、長期にわたる持続的な炎症が心血管イベントの発症に関与している可能性が指摘されている^{16, 17)}。RAの炎症が動脈硬化性病変を助長するのみならず、RA患者が虚血性心疾患を発症しやすい素因・形質を持っている可能性を考え、RA発症前後を問わずデータ収集を行った。今回は短期間かつ症例数の限られた後方視的検討であったためRA発症前後のIHDに分類し、検討することが困難であった。今後はより大規模な解析に向け、症例数を増やした前方視的検討を行いたい。

また、心血管イベント既往患者では機能障害度が重度の患者割合が高かった。一般集団を対象とした研究では適度な運動が抗炎症効果を示すと報告されている^{18, 19)}が、RA患者で身体活動量と心血管系イベントについて検討された報告は少なく、今後さらなる検討が必要と考

えられる^{16, 20)}。

プレドニゾロンは高血圧や脂質異常を引き起こし、心血管疾患のリスクになりうると考えられたが、今回の検討では使用量と使用率のいずれも有意差は見られなかった。より大規模での解析を行うことで、交絡因子の影響を最小化することが期待される。

今回の検討でRA罹病期間とIHDとの間に統計学的な有意差は認められなかったものの($p=0.054$)、IHD+群のRA罹病期間(23.9年)はIHD-群(13.0年)よりも約11年長かった。IHD+群が少数であったため、検出力が不足していた可能性が考えられる。

本研究ではIHDを狭心症および心筋梗塞と定義し、虚血性心不全や虚血による致死的不整脈は含まなかった。これは代償性を含む心不全症例すべてに虚血の有無を評価することは実臨床では困難であり、選択バイアスがかかることが懸念されたため、狭心症と心筋梗塞に限定して解析を行った。また横断研究であるため、経過中に致死的不整脈によって通院が中断された患者については解析出来ていない点が課題と思われた。

結 論

日本人RA患者において高血圧、脂質異常、機能障害度がIHDの合併と関連があることが示唆された。一方で、調査時点でのRA疾患活動性や病期との間に関連を認めなかった。

利益相反

なし

参考文献

- 1) Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, et al: Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 107: 1303-1307, 2003
- 2) Solomon DH, Curhan GC, Rimm EB, et al: Cardiovascular risk factors in women with and without rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 50: 3444-3449, 2004
- 3) Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, et al: Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 52: 402-411, 2005
- 4) Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, et al: Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum* 59: 1690-1697, 2008
- 5) Meune C, Touze E, Trinquart L, et al: Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid

- arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)* 48: 1309-1313, 2009
- 6) Sattar N, McCarey DW, Capell H, et al: Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 108: 2957-2963, 2003
- 7) Ross R: Atherosclerosis — An inflammatory disease. *N Engl J Med* 340: 115-126, 1999
- 8) Aubry MC, Maradit-Kremers M, Reinalda MS, et al: Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 34: 937-942, 2007
- 9) Holmqvist M, Ljung L, Askling J: Acute coronary syndrome in new-onset rheumatoid arthritis: a population-based nationwide cohort study of time trends in risks and excess risks. *Ann Rheum Dis* 76: 1642-1647, 2017
- 10) Mantel Å, Holmqvist M, Jernberg T, et al: Rheumatoid arthritis is associated with a more severe presentation of acute coronary syndrome and worse short-term outcome. *Eur Heart J* 36: 3413-3422, 2015
- 11) Mantel Å, Holmqvist M, Jernberg T, et al: Long-term outcomes and secondary prevention after acute coronary events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 76: 2017-2024, 2017
- 12) Steinbrocker O, Traeger CH, Battermans RC: Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *J Am Med Assoc* 140: 659-662, 1949
- 13) Kanda Y: Investigation of the freely-available easy-to-use software "EZR" (Easy R) for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 48: 452-458, 2013
- 14) Grondal L, Tengstrand B, Nordmark B, et al: The foot: still the most important reason for walking incapacity in rheumatoid arthritis. *Acta Orthopaedica* 79: 257-261, 2008
- 15) Sandra H, Michael S, Ali K, et al: Factors associated with objectively measured physical activity in patients with seropositive rheumatoid arthritis. *Int J Environ Res Public Health* 17: 9008, 2020
- 16) Masuda H, Miyazaki T, Shimada K, et al: Disease duration and severity impacts on long-term cardiovascular events in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Cardiology* 64 : 366-370, 2014
- 17) Kao AH, Krishnaswami SK, Cunningham A, et al: Subclinical coronary artery calcification and relationship to disease duration in women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 35: 61-69, 2008
- 18) Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM: Effect of physical activity on serum C-reactive protein. *Am J Cardiol* 93: 221-225, 2004
- 19) Kasapis C, Thompson PD: The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers. *J Am Coll Cardiol* 45: 1563-1569, 2005
- 20) Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Sandoo A, et al: Vascular function and inflammation in rheumatoid arthritis: the role of physical activity. *Open Cardiovasc Med J* 4: 89-96, 2010

一般社団法人日本リウマチ学会の支部に関する本部規定

(2003年度制定 2009年4月一部改正)

2016年4月一部改正 2017年4月一部改正)

1. 本規定は、一般社団法人日本リウマチ学会(以下「本会」という。)の目的達成のため設置する支部に関する規定を定める。
2. 支部は「一般社団法人日本リウマチ学会〇〇支部」とし、次の6支部をおく。
 - (1) 北海道・東北支部 = 北海道・青森・岩手・秋田・宮城・山形・福島
 - (2) 関東支部 = 東京・栃木・群馬・茨城・千葉・埼玉・神奈川
 - (3) 中部支部 = 山梨・新潟・長野・静岡・愛知・岐阜・三重・富山
石川・福井
 - (4) 近畿支部 = 京都・大阪・奈良・和歌山・滋賀・兵庫
 - (5) 中国・四国支部 = 岡山・広島・島根・鳥取・山日・愛媛・香川・徳島
高知
 - (6) 九州・沖縄支部 = 福岡・佐賀・長崎・熊本・大分・宮崎・鹿児島・沖縄
3. 支部は必要に応じ、本会理事会および評議員会の議決により、合併、分割、区分変更することができる。
4. 支部は次の事業を行う。
 - (1) 支部学術集会(地方会)の開催
 - (2) 本会よりの諮問事項(調査研究など)への答申および委託事項(教育研修など)の処理
 - (3) その他目的達成に必要な事業
5. 各支部は運営のため支部代表および支部運営委員会を置く。
6. 支部代表は、「本会役員選任内規」により選出された当該支部選出理事が当たる。
7. 支部運営委員会は主として当該支部の本会評議員で構成する。
8. 支部の運営および支部の事業を行うために必要な規則は支部運営委員会で定める。ただし、これらの規則は本会理事会に報告する。
9. 各支部は支部の所在地・支部代表の氏名を本会へ届け出る。
10. 支部の運営に必要な費用には次のものを充てる
 - (1) 支部の会費
 - (2) 本会からの補助金
 - (3) その他
11. 支部代表は日本リウマチ学会支部運営に関する以下に挙げる遵守事項に従い、年1回次年度の予算および当該年度の収支計算書を支部運営委員会の議を経て本会へ報告し、承認されなければならない。
 - (1) 支部事務局の運営に関しては、支部長が責任者として適正に行う。
 - (2) 支部学術集会の運営に関しては、支部学術集会長が実施責任者となって、支部長の責任の下で適正に行う。
 - (3) 各支部学術集会長は当該支部長の指導・監督下で、社会的観点も加えた適正な支部学術集会運営を行う。
12. 本規定の変更は本会理事会および評議員会の議決による。

附則1. この内規は、有限責任中間法人日本リウマチ学会設立の日から適用する。

2. 一般社団法人に名称変更(2009年4月23日)

附則(2016年4月21日)

この規定の一部改正は、2016年度社員総会で承認を得て、同日から施行する。

附則(2017年4月20日)

この規定の一部改正は、2017年度社員総会で承認を得て、同日から施行する。

中部リウマチ学会会則

- 第1条 本会は、中部リウマチ学会と称する。
- 第2条 本会は、リウマチ性疾患に関する基礎的あるいは臨床的研究に従事するものまたはこの分野に関心を持つもので組織する。
- 第3条 本会は、リウマチ性疾患およびその関連分野に関する研究の進歩発展を図ることを目的とする。
- 第4条 本会は、その目的を達成するため次の事業を行う。
1) 研究成果についての発表、ならびに討議のための学術集会の開催。
2) 会誌の編集、発行。
3) その他、本会の目的達成のため必要と認められた事業。
4) 日本リウマチ学会中部支部活動を兼務する。
- 第5条 本会の事務局は下記に置く。
名古屋大学大学院医学系研究科機能構築医学専攻運動・形態外科学講座整形外科教室
〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町65
- 第6条 本会の会員は、その主旨に賛同し所定の入会手続きを経た個人会員および法人会員よりなる。
- 第7条 本会は次の役員を置く。
会長 1名、理事 若干名、評議員 若干名、監事 2名、編集委員 4名
- 第8条 会長および監事は、評議員の互選により評議員会にて選出し、総会の承認を得る。
- 第9条 会長は、本会を代表し会議を総括し、総会・評議員会・理事会において議長となる他、学術集会を企画・運営する。理事は、本会の庶務、会計、会誌発行などを分担する。監事は、会の運営および会計を監査する。編集委員は、学会誌「中部リウマチ」の企画、編集、発行を担う。
- 第10条 会長は、本会を代表し会議を総括し、総会・評議員会・理事会において議長となる他、学術集会を企画・運営する。理事は、本会の庶務、会計、会誌発行などを分担する。監事は、会の運営および会計を監査する。編集委員は、学会誌「中部リウマチ」の企画、編集、発行を担う。
- 第11条 評議員は会長が委嘱する。
- 第12条 総会は学術集会の際に開催する。
- 第13条 会長の任期は、前回総会終了後よりその主宰する総会終了までとする。
- 第14条 本会は、会長の推薦により名誉会員、および功労会員を置くことができる。
- 第15条 本会の運営は、個人会費、法人会費をもって当て、会計年度は4月1日に始まり、翌年3月31日に終わるものとする。
- 第16条 本会則の変更は、評議員会の議を経て総会で決定する。
- 付 則
1) 本会則は、平成2年9月1日より実施する。
2) 理事は日本リウマチ学会中部支部運営委員とする。
- 申し合わせ事項
1) 評議員の推薦
・ 日本リウマチ学会の評議員は本人の意向を確認した上で本会の評議員とする。
・ 臨床系評議員は日本リウマチ学会専門医が望ましい。
・ 本会評議員を推薦する場合は、略歴をあらかじめ年度総会2ヶ月前までに会長まで提出する。
- 2) 退 会
・ 退会を希望する会員は退会届を事務局に提出し、もし会費に未納があればこれを全納しなければならない。また2年以上会費を滞納した場合は退会とみなすこともある。
- 3) 理 事
・ 理事は各県の評議員の中から代表として1名以上推薦され、理事会、評議員会、総会で承認される。任期は4年とするが再任は妨げない。ただし、原則として連続して3期を超えることはできない。
・ 学会会長に推挙された場合、その翌日から学会を主催した翌年の学会当日までの3年間、理事に就任する。
- 4) 役員の定年
・ 役員(理事・編集委員)の定年は、満65才とする。(任期は、定年に達した日以後における最初の3月31日まで)
・ 役員(評議員・監事)の定年は、満70才とする。(任期は、定年に達した日以後における最初の3月31日まで)
- 5) 名誉会員
・ 役員が65才の定年後、原則として下記の中から会長が推薦し、理事会、評議員会、総会で承認される。
① 支部長、学会長、理事の経験のある者。
・ 名誉会員の任期は終身とする。
・ 名誉会員は学会参加費・年間学会費を免除される。
・ 名誉会員は理事会・評議員会に出席し、意見を述べる事ができる。
- 6) 功労会員
・ 役員が65才の定年後、原則として下記の中から会長が推薦し、理事会、評議員会、総会で承認される。
① 本学会に対して多大な功績のあった者。

中部リウマチ投稿・発行規定

(2021年9月改訂)

投稿資格 投稿者は本会会員であることを要する。

発行 年間2号刊行する。原稿は常時受け付けるが、掲載は原則として原稿の採択順とする。

内容 リウマチ学およびこれと深く関連した領域の論文または記事とする。論文の種類は総説、原著、症例報告とし、記事の種類は委員会報告、集会記録、その他とする。総説などは編集委員会が著者を選定し依頼するが、会員からの投稿も検討の上適当と認めれば採用する。投稿論文は未発表のものであり、他誌に掲載予定で無いものに限る。

倫理規定 臨床研究は、世界医師会によるヘルシンキ宣言、および厚生労働省が提示する「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守しなければならない。論文内容が動物実験である場合は、医学生物学的研究に関する国際指針の勧告に準拠する必要がある。以上の遵守を投稿時に確認し、著者が所属する施設等の倫理審査委員会またはそれに準じた機関の承認を受けた旨を、本文中に「本研究は当該施設倫理審査委員会の承認を得た」等と明記すること。同時に、日本外科学会のプライバシー保護ガイドライン「症例報告を含む医学論文及び学会研究会発表における患者プライバシー保護に関する指針」を遵守し、患者または被験者の人権を損なうことのないよう個人情報保護に留意した記述でなければならない。

審査 投稿論文の採否は、査読者の意見を参考とし編集委員会が決定する。その際論文内容の加除訂正を求めることがある。

著作権 中部リウマチ学会誌掲載後の原著論文の著作権は本学会に帰属し、中部リウマチ学会誌掲載後は本学会の許可無くして他誌に転載することを禁ずる。著作権に関して、主著者および共著者全員が署名し押印した、別に定める同意書を提出すること。この同意書の様式は、論文採用決定後に本学会事務局から送付する。

利益相反の開示 投稿論文の内容に関して利益相反の有無を明示すること。下記9項目のいずれかに該当する場合には、関係した営利企業・団体名を明記する。

例) 利益相反なし。利益相反あり 本研究に関する費用は(企業名・団体名)が(一部)負担した。

- ① 1つの企業や営利を目的とした団体の役員、顧問職などの報酬が年間100万円以上である。
- ② 1つの企業の1年間の株式配当が100万円以上、あるいは当該株式の5%以上保有している。
- ③ 1つの企業や営利を目的とした団体から特許使用料として支払われた報酬が年間100万円以上ある。
- ④ 1つの企業や営利を目的とした団体より、会議の出席(発表)に対し、研究を拘束した時間・労力に対して支払われた日当、講演料などが年間合計50万円以上である。
- ⑤ 1つの企業や営利を目的とした団体からパンフレットなどの執筆に対して支払われた原稿料が企業・団体から年間50万円以上ある。
- ⑥ 1つの企業や営利を目的とした団体が提供する研究費(委託受託研究、共同研究)などが年間200万円以上ある。
- ⑦ 企業や営利を目的とした団体が提供する奨学寄付金(奨励寄付金)などがある。
- ⑧ 企業や営利を目的とした団体が提供する寄付講座がある。
- ⑨ 研究とは無関係な旅行、贈答品などが年間5万円以上ある。

●原稿の形式(総説・原著・症例報告)

1. 原稿:

原稿は、ワードを用いて標準余白でA4判用紙に横書き、12ポイント、行間隔2行とする。原則として新仮名遣い・常用漢字を用い、アルファベットおよび数字は半角に詰めて打つ。和文・英文共に可とする。

2. 原稿の長さ:

原則として次のとおりとする。総枚数には本文・利益相反・謝辞・文献・図表を含める。図表、写真は1点当たり400字と換算する。総説・原著:総文字数12,000字以内、うち図・表6点以内。症例報告:総文字数8000字以内、うち図・表5点以内。

3. 表紙:

論文の種類(総説、原著、症例報告)、表題(日本語と英語)、著者名(代表著者を筆頭とし、日本語と英語)、所属

機関名(日本語と英語)、Key words(英語で5語以内、アルファベット順)、本文・図(写真)・表の各枚数を書き、連絡先、電話番号、編集者への希望事項を記載する。

4. 抄 録:

総説の場合のみ、目的、特徴、結果などにつき300～400字の和文抄録を作成する。全ての論文において英語抄録を作成して提出する。総説・原著については、Objectives, Methods, Results, Conclusions 等項目別に総計200 words 以内に簡明にまとめる。症例報告については、75 words 以内に概要をまとめる。

5. 本 文:

ワードを用いて、適当な箇所で改行し、段落は長くならないようにする。学術用語は国際的に認められたもの、日本医学会または構成関連学会で定められたものがある場合はそれによることとし、数字は算用数字を用いる。

略語 最初に出現したときに完全な綴りを記し、カッコ内に省略名を記した後使用すること。英語の省略を示すピリオドは付けない。また略語はできるだけ国際的に定められているか、広く使用されているものを用い、濫用を慎むこと。

外来語、人名、動植物名、薬品名 和文中の外来語は原語またはカタカナを(同一語はいずれかに統一のこと)、人名は原語を、動植物名はカタカナを、薬品名は化学名または一般名を原則として用いる。欧字原語は本文の文頭、英・仏語の固有名詞、独語の名詞を除き原則としてすべて小文字を用いる。

単位符号・記号 CGS 単位により、省略記号(.)を付けない。

[例] 長さ・面積・容積: Å nm mm cm² cm³ μL L mL dL

質量・時間: μg g μsec msec min hr 分 時 秒

その他 モル濃度: M mM μM 放射線量: rad Gy 放射能: cpm 危険率: p

補体: CH50 C3 Clq 水素イオン濃度: pH 毎分回転数: rpm

表記上の注意点

① 数字、記号、略語、単位符号などは2行に分離しないように書く。また、英単語が2行に分かれる場合はハイフンをつける。

② まぎらわしい文字や記号は明瞭に記すこと。(特に混同しやすい字には小さくフリガナなどをつける)。

[例] ー(ダッシュ)と- (ハイフン)、肩付き・下付きの小さな字(例: 125I, C5α)、アルファベットの同型の大文字と小文字、英字とギリシャ文字および数字など(例: aとα, Bとβ, uとμ, xとχ)、1(数字)とL(エル)、0(数字)とo(オー)、xと×(タイム=倍)

③ 数値等の間隔は「～」で表す。ハイフンで代用しないこと。[例] 3～5 l, A～C

6. 文 献:

検索可能な印刷物に限る(施設内資料等は不可。)引用順に番号を付し、本文中の引用箇所に番号を片カッコをつけ右肩上に記入し、末尾に本文とは改頁して文献表を付す。文献の記載は下記による。

① 記載順: [雑 誌] 著者名(姓を先に), 論文名, 雑誌名 発行年; 巻数: ページ

[単行本] 著者名(姓を先に), チャプター名, 編者, 書名, 版, 発行地: 発行者(社); 発行年, 引用ページ,

② 共著者および編者が多数の場合は3名まで連記し(姓を先に)、あとは“他.”、“et al.”を付す。

③ 英仏語の論文名は文頭のみ大文字にする。

④ 欧語の単行本の場合は、チャプター名を③と同様に書き、編者の前にInを付け、書名の各頭文字を大文字にする。

⑤ 単行本の発行所が複数ある場合は最初の発行地または本社のある所を採る。

⑥ 外国雑誌の略称はIndex Medicus による。

⑦ 未発表の文献を引用する場合には、当の雑誌に採択されていること(accepted)を要する。この場合最後に「(印刷中)」を付し、できる限り完全な記載(共著者名, 論文名, 雑誌名, 巻, 号, ページなど入れて)が望ましい。

⑧ 氏名、誌名の省略のピリオドは付けない。

⑨ 電子ジャーナルの場合は、最後に doi. を入れる。

著者名(姓を先に), 論文名, 雑誌名 発行年; 巻数: ページ, doi.

巻数やページが付与されていない場合は、

著者名(姓を先に), 論文名, 雑誌名 発行年, doi.

〈雑誌〉

- 2) 花山花男, 菊池 薫, 原 緑, 他. 慢性関節リウマチの心機能: 心エコーによる検討. リウマチ 1971; 3: 363-72.
- 9) Soter NA, Wasserman SI, Austen KF. Cold urticaria: release into the circulation of histamine and eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis during cold challenge. N Engl J Med 1976; 294: 687-90.

〈単行本〉

- 10) Sox AC, Hood I, Bush A, et al. Assessment of chronic pain: degenerative joint disease. In: Doyle BD, Powel H, Cone AC et al. eds. Rheumatology, Vol. 2. Rehabilitation of Rheumatic Diseases, 3rd ed. Tokyo: JRA Press. 1991. 100-10.
- 11) Funamura K, Ishikawa H, Kakutani R, et al. Functional reconstruction of a hand that was severely deformed due to Jaccoud's arthropathy. Mod Rheumatol Case Rep. 2021 Jul; 5 (2): 448-452. doi: 10.1080/24725625.2021.1920718. Epub 2021 Jul 13

7. 図表, 写真

- ① 図・表中の語および題は、和英いずれかに統一する。ただし、邦語で統一する場合でも和訳が定着していない用語は原語のままでよい。また、文字は読みやすい大きさにすること。
- ② 図・表には題および説明をいれ、1図1枚、1表1枚でまとめる。表の番号および題を表の上に（〔例〕表1・・・）、注釈は下に書く。図の番号および題は、図の下に記載し、説明文をその下に入れる。（〔例〕図1・・・）英語の場合、文頭と固有名詞以外は小文字にする。

図 表：1) 写真は図の中に含める。ただし、写真の点数は表紙に必ず記載する。

2) 手札判以上のサイズで、鮮明に出力できるものでなければならない（解像度300dpi以上）。

3) 顕微鏡写真は必要な諸条件（染色法、拡大率など）を明示する。拡大率は撮影倍数を記載するよりも画面に縮尺を入れる方が望ましい。

4) モノクロで印刷する場合はモノクロ写真を提出する。カラー写真は好ましくないがやむをえず使用する場合は、表紙にモノクロ印刷を希望する旨記載すること。

5) カラー印刷を希望する場合は、表紙下部にその旨記載する。カラー印刷費用は著者の負担とする。金額については学会事務局に事前に問い合わせること。

8. 投稿方法：

原則として専用サイト（本学会ホームページ会員専用サイト内論文投稿ページ）から電子投稿する。あるいは、全て（表紙、抄録、本文、図表等）のデジタルデータを事務局編集委員会にメールで送付する。

9. 審査：

投稿論文の採否は、査読者の意見を参考とし編集委員会が決定する。その際論文内容の加除訂正を求めることがある。掲載順は、原則として原稿の採択順とする。

10. 校正：

通常は初校のみを著者校とする。この際原則として誤植の訂正（図も含む）以外の加除修正を行ってはならない。著者再校を希望する場合には初校返却時にその旨申し出ること。

11. 掲載料・別刷：

掲載料・別刷：掲載料は無料とする。別刷は20部まで無料、20部以上は実費を請求する。初校校正時に必要別刷数を明記する。指定のない場合は20部として取り扱う。（本規定は、2021年11月1日以降の投稿分より適用する。）

中部リウマチ学会事務局 編集委員会

〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町65

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻 運動・形態外科学講座 整形外科教室 内

E-mail : mh-sai@med.nagoya-u-ac.jp