

目 次

結節性痒疹を合併し治療に難渋した関節リウマチ1症例	藤 林 孝 義・他	1
JIAの経過中に腎移植が行われ生物学的製剤導入後に赤芽球瘍を来した一例	黒 田 毅・他	5
Infliximab投与中にCOVID-19感染した関節リウマチ2症例.....	中 島 良・他	10
高齢関節リウマチ患者におけるサルコペニア・フレイル対策の報告(第1報)	佐 藤 弘 恵・他	14
新型コロナウイルス流行前は自己注射を頑なに拒んでいた関節リウマチの2例	岩 田 典 子・他	22
結節性硬化症に合併した成人発症スチル病の1例	犬 飼 峰 彦・他	25
紅皮症で発症した抗SAE抗体陽性皮膚筋炎の1例	木 戸 敏 喜・他	29
東海膠原病研究会・抄録(第74回).....		34
東海関節鏡研究会・抄録(第27回).....		36

結節性痒疹を合併し治療に難渋した関節リウマチ1症例

藤林孝義¹⁾, 柘植 峻¹⁾, 中島 良¹⁾, 大倉俊昭¹⁾, 川崎雅史¹⁾, 嘉森雅俊²⁾, 小嶋俊久³⁾

Key word : Peficitinib, rheumatoid arthritis, prurigo nodularis

Abstract

We herein report a refractory case of a 79-year-old woman with rheumatoid arthritis (RA) and prurigo nodularis, an allergic skin disease, whose condition improved with the addition of peficitinib to the RA treatment regimen. The current case illustrates not only that peficitinib alone is effective in patients with high RA disease activity but also that it might also be effective in patients with RA and allergic skin diseases.

はじめに

関節リウマチ (RA) は、関節滑膜の増殖による関節破壊を特徴とする慢性、全身性の炎症性自己免疫疾患であり、不可逆的な骨破壊を引き起こし、機能障害により日常生活の障害をもたらす¹⁾。メトトレキサート (MTX) のRAへの適応および生物学的製剤の登場により、RAの治療は飛躍的に向上し、関節破壊の抑制も認められるようになった。一方、生物学的製剤は注射製剤であり患者への侵襲があること、治療期間中に抗薬物抗体の生成などにより効果が減弱する患者が認められることから²⁾、生物学的製剤に劣らない有効性を持ち、経口投与可能な抗リウマチ薬として、RAに関与する炎症性サイトカインのシグナル伝達を標的とするヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害剤が登場した³⁾。2016年の欧州リウマチ学会 (EULAR) では、MTXが十分に奏効してないかつ予後不良因子がある場合、JAK阻害剤はRA治療の選択肢の一つとして推奨されている⁴⁾。今回、この治療推奨に基づき、間質性肺炎によりMTX投与できず治療に難渋したRA患者に対し、JAK阻害剤の一つであるペフィシニブ (PEF) を単独投与して、RAばかりではなく慢性に経過してきた皮膚疾患 (結節性痒疹) も改善した症例を経験したので報告する。

症 例

79歳女性、Stage IV、Class III。X-12年にRA発症。X-8年よりMTX8mg/週とプレドニゾロン (PSL) 8mg/日を併用して治療を施行した。X-7年2月より関節症状が増悪してきたためゴリムマブ (GLM) 50mg/4週皮下注投与を追加した。PSLは疾患活動性の低下に伴い漸減し、低～中等度の疾患活動性を維持できたので中止とした (X-4年10月)。その後X-3年2月に間質性肺炎を合併し増悪したためにMTXの内服を中止とし、GLM100mg/4

週に増量して治療を継続した。しかし、RAは次第に高疾患活動性となってきたためにイグラチモド (IGU) 25mg/日を追加併用した。一方、MTXを投与するようになってから、全身に強い搔痒感を伴う結節性痒疹を合併し徐々に増悪してきた。そこで当院皮膚科に受診されアレルギーの有無を検索したところ、降圧剤など内服薬およびIGUにアレルギーを認めたため、RAに対してX-2年5月からGLM (100mg/4週皮下注) 単独による治療とした。しかしながら結節性痒疹は軽快せず、X-1年5月の時点でDAS28-ESR/SDAI : 6.24/31.19となり高疾患活動性となったためGLM投与を中止とし、単独でも投与可能とされるPEF150mg/日内服投与に変更した。PEF投与開始から単独投与のため鈍調であったが、疾患活動性は52週後の時点でDAS28-ESR/SDAI : 2.51/1.19と寛解レベルまで到達し、同時に結節性痒疹も色素沈着は残存したものの次第に改善した (図1) (図2) (図3)。

考 察

RAの滑膜病変には、多くのT細胞が浸潤しており、これらから産生されるIL-2、IFN- γ 、TNF- α 、GM-CSF等の種々の炎症性サイトカインが、炎症応答の持続や骨破壊の進展において中心的な役割を果たしている^{5,6)}。JAKファミリーは、種々のサイトカイン受容体の細胞内領域に会合しており、サイトカインのシグナル伝達において重要な役割を果たしている。また、サイトカインによりシグナルは、それらの受容体によって異なるJAKを介して活性化することも明らかになっている^{7,8)}。サイトカインのシグナル伝達を標的とするJAK阻害剤としてPEFは、JAK1、JAK2、JAK3およびTYK2のいずれにも阻害活性を有し、RAの病態形成に関わるIL-2をはじめとする各種サイトカインのシグナル伝達を阻害し、T細胞の増殖やIFN- γ 、TNF- α 等の炎症性サイトカイン

1) 江南厚生病院 整形外科, 2) 豊橋整形外科 向山クリニック, 3) 名古屋大学医学部 整形外科, RHEUMATOID ARTHRITIS IN A PATIENT WITH PRURIGO NODULARIS WHO WAS RESISTANT TO TREATMENT: A CASE REPORT, TAKAYOSHI FUJIBAYASHI et al : ¹⁾Department of Orthopaedic Surgery, Konan Kosei Hospital, ²⁾Department of Orthopaedic Surgery, Mukaiyama Clinic, ³⁾Department of Orthopaedic Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine

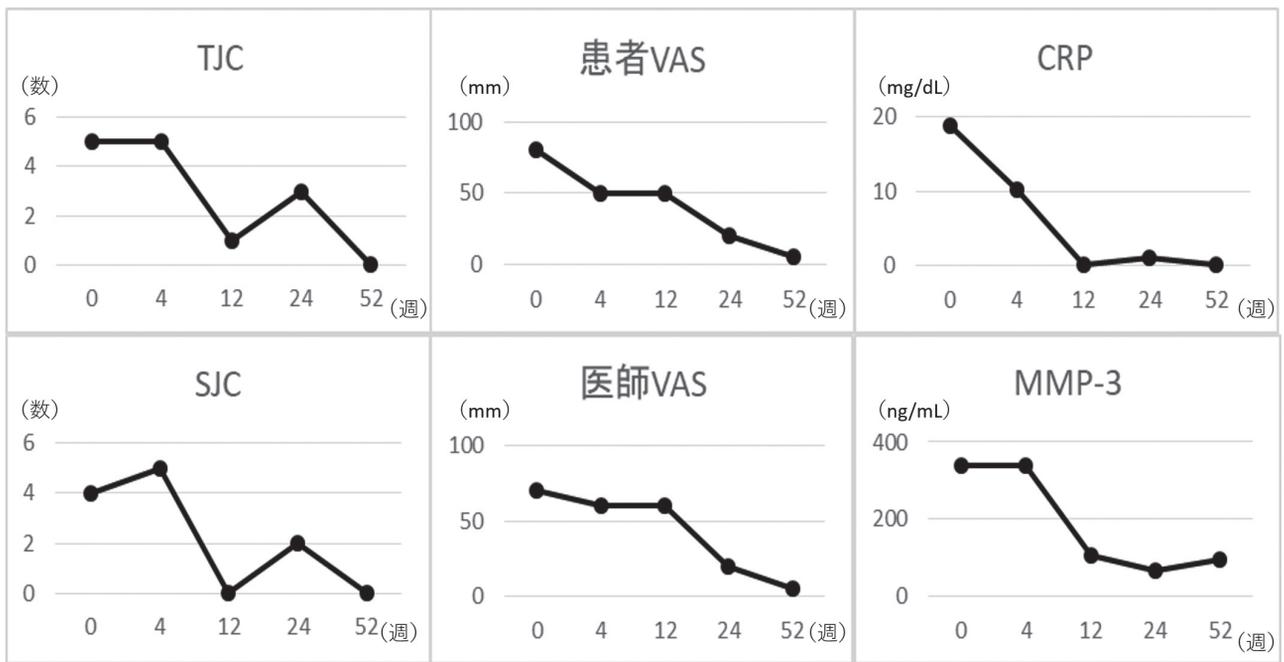


図1. PEf投与後の経過 (TJC、SJC、VAS、CRPおよびMMP-3)

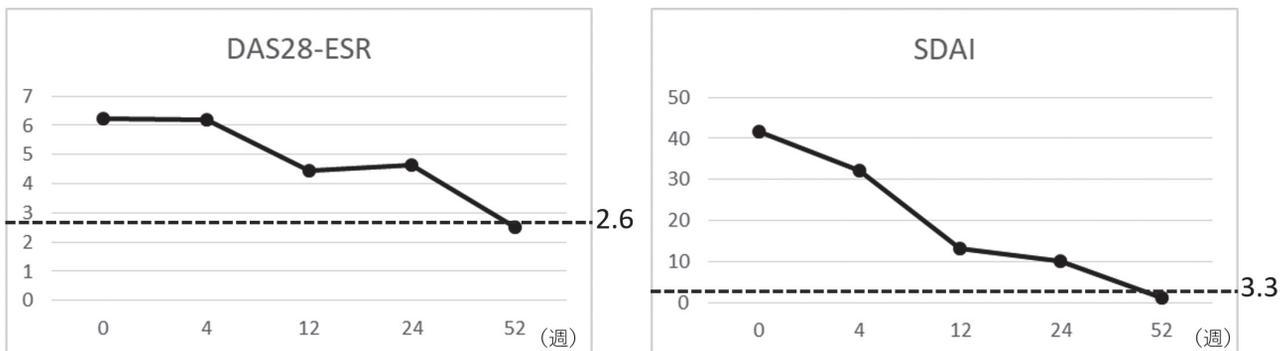


図2. PEf投与後の経過 (DAS28-ESRとSDAI)

の産生を抑制するもので、いわゆる pan-JAK inhibitor (pan-JAKi) としての作用を有する^{9, 10, 11, 12)}。とりわけ JAK3 に対する阻害活性が比較的高いため、JAK3 を含む受容体のシグナル伝達をより低濃度で抑制している IL-2 のシグナル伝達には JAK1 および JAK3 が介在するが、JAK1/JAK3 阻害剤として IL-2 刺激による細胞増殖やサイトカイン産生をより低濃度に抑制している¹³⁾。本症例の場合は、間質性肺炎により MTX やアレルギーとして IGU など併用困難であったため、単独で投与可能な PEf に変更した。JAK1/JAK3 阻害剤としての作用により、その後の RA 疾患活動性は単独投与のためか鈍調であったものの次第に改善し、52 週時点で寛解レベルに到達したと考えられた。一方、MTX を投与された頃から徐々に発症した全身の慢性痒疹は、皮膚科受診され結節性痒疹と診断された。その際、アレルギーを検索し降圧剤や抗リウマチ薬など内服薬に認められたため、中止もしくは変更とした。GLM 皮下注のみ治療を

継続したが、結節性痒疹は改善することはなかった。しかし、PEf に変更したところ痒疹の症状は、次第に軽快し投与開始から 52 週時点で色素沈着が残存したものの治癒した (図 3)。結節性痒疹の病態には、T 細胞とその産生するサイトカインに特徴があり、炎症と同時に表皮角化細胞の増殖性変化がみられる疾患とされる。すなわち、結節性痒疹の病態は Th2 細胞と Th17 細胞が浸潤し、IFN- γ 、IL-2、IL-10 に加えて、IL-4 と IL-5 の発現を認め炎症を促し、IL-4 と IL-31 が痒疹を発現し、IL-17 と IL-22 が角化増殖を促進させ、痒疹病変を形成している^{14, 15, 16)}。シグナル伝達においてサイトカイン受容体は、JAK を介して活性化される⁷⁾。pan-JAKi としての効果として PEf は、こうした結節性皮膚炎の病態形成 (炎症の促進・痒みの発現・皮膚バリア機能の低下) にかかわる様々なサイトカインのシグナル伝達を阻害し、慢性に経過した皮膚疾患を治癒に向かわせた可能性があると考えられた。今回、RA 一症例ではあるが、PEf は

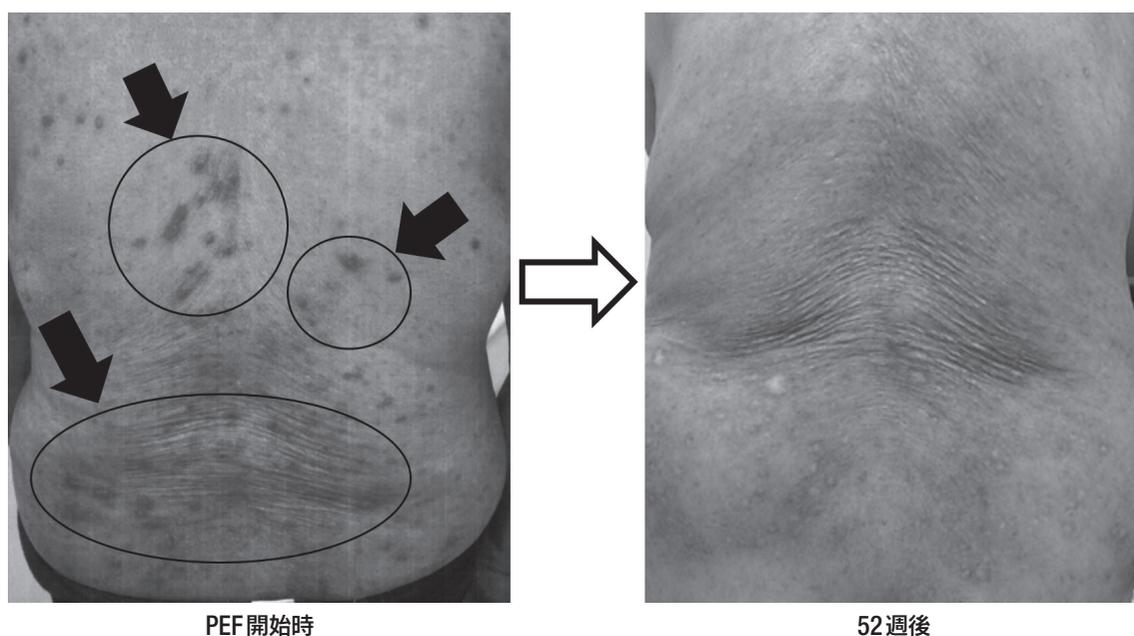


図3. PEF投与後の皮膚症状について
PEF投与開始時と比べて、52週後には顕著に改善した。

単独投与でRA疾患活動性を改善するばかりではなく、炎症性サイトカインに関連した慢性痒疹を併発している場合も効果があると推測された。

結 論

全身性の結節性痒疹を合併し治療に難渋したRA症例を報告した。PEFは単独投与でもRA治療に有効であり、皮膚疾患など併発している場合でも有効である可能性がある。

利益相反

なし

参考文献

- 1) O'Dell JR: Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 350 (25): 2591-2602, 2004
- 2) Alzabin S, Abraham SM, Taher TE, et al: Incomplete response of inflammatory arthritis to TNF α blockade is associated with the Th17 pathway. *Ann Rheum Dis.* 71 (10): 1741-1748, 2012
- 3) 山岡邦宏, 前島圭佑, 田中良哉, 他: JAK阻害薬の抗リウマチ作用. *日本臨床免疫学会誌.* 35 (2): 112-117, 2012
- 4) Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 76 (6): 960-977, 2017
- 5) Cheung TT, McInnes IB: Future therapeutic targets in rheumatoid arthritis?: *Semin Immunopathol.* 39: 487-500, 2017
- 6) Bottini N, Firestein GS: Duality of fibroblast-like synoviocytes in RA: passive responders and imprinted aggressors. *Nat Reviews Rheumatol.* 9: 24-33, 2013
- 7) Banerjee S, Biehl A, Gadina M, et al: JAK-STAT signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases: current and future prospects. *Drugs.* 77: 521-46, 2017
- 8) Isomaki P, Junttila I, Korpela M, et al: The activity of JAK-STAT pathways in rheumatoid arthritis: constitutive activation of STAT3 correlates with interleukin 6 levels. *Rheumatology (Oxford).* 54: 1103-13, 2015
- 9) Castaneda-Delgado JE, Bastian-Hernandez Y, Macias-Segura N, et al: Type1 interferon gene response is increased in early and established rheumatoid arthritis and correlates with autoantibody protection. *Front Immunol.* 8: 285, 2017
- 10) Yao X, Huang H, Shen N, et al: Targeting interleukin-6 in inflammatory autoimmune diseases and cancers. *Pharmacol Ther.* 141: 125-39, 2014
- 11) Nash P, Kerschbaumer A, Dörner T, et al: Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a consensus statement. *Ann Rheum Dis.* 80: 71-87, 2021

- 12) Yuko Kaneko: Efficacy and safety of peficitinib in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 30 (5): 773–778, 2020
- 13) Discovery and structural characterization of peficitinib (ASP015K) as a novel and potent JAK inhibitor. *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* 26: 4971–4983, 2018
- 14) Tokura Y, Yagi H, Hanaoka K, et al: Subacute and chronic prurigo effectively treated with recombinant interferon- γ : implications for participation of Th2 cells in the pathogenesis of prurigo. *Acta Derm Venereol.* 77: 231–234, 1997
- 15) Park K, Mori M, Nakamura M, et al: Increased expression of mRNAs for IL-4, IL-17, IL-22 and IL-31 in skin lesions of subacute and chronic forms of prurigo. *Eur J Dermatol.* 21: 135–136, 2011
- 16) Tokura Y, Mori T, Hino R: Psoriasis and other Th17-mediated skin disease. *J UOEH.* 32: 317–328, 2010

JIA の経過中に腎移植が行われ生物学的製剤導入後に赤芽球癆を来した一例

黒田 毅^{1,2)}, 黒澤陽一²⁾, 長谷川絵理子²⁾, 若松彩子²⁾, 佐藤弘恵^{1,2)},
小林大介²⁾, 中枝武司²⁾, 成田一衛²⁾

Key word : Rheumatoid arthritis, bDMARDs, Kidney transplantation, pure red cell aplasia

Abstract

A 45-year-old woman with juvenile idiopathic arthritis (JIA) who was treated with abatacept (ABA) showed severe anemia. At the age of 6, she developed JIA and was treated. She underwent bilateral hip arthroplasty at the age of 28 and bilateral knee arthroplasty at the age of 29. Since then, disease activity has persisted, but renal function has declined, thus methotrexate has not been introduced. Etanercept was introduced at the age of 31 and then changed to adalimumab and tocilizumab. After that renal function deteriorated. After administration of rituximab, ABO-incompatible kidney transplantation (KTx) was performed with her husband as a donor. Basiliximab was also administered at the time of KTx. After KTx, she was treated with tacrolimus, cyclophosphamide, and steroids. After that cyclophosphamide was switched to everolimus and no rejection was observed. Maintenance therapy with immunosuppressive drugs was continued, and JIA remained in remission without any DMARDs. An increase in MMP-3 was observed 3 years after KTx. With the introduction of ABA and JIA controlled, she developed pure red cell aplasia (PRCA) one and a half year later. The medicines used at the onset of PRCA were tacrolimus, everolimus, steroid, and ABA. Human parvovirus B19-IgM antibody from serum was detected. After that, blood transfusion was performed, and it improved without becoming chronic.

はじめに

若年性特発性関節炎 (juvenile idiopathic arthritis, JIA) は小児リウマチ性疾患の中でもっとも頻度が高く、関節炎が病態の中心になる関節型と、全身の炎症病態の一臓器症状として関節炎を認める全身型の大きく2つに分類される。JIA の治療については、小児リウマチ学会より「初期診療の手引き」が上梓されており、この手引きに沿った治療が行われている。関節型JIA で非ステロイド性抗炎症薬の反応が乏しい場合は、ステロイドやメトトレキサート (methotrexate, MTX) が使用される。これらの治療に抵抗性である場合に生物学的製剤が検討される。一方、これらの生物学的製剤が使用される以前に発症したJIA 症例は既に成人となっている場合も多いが、生物学的製剤の使用できなかった症例では既に骨病変や関節障害が進行しているため activities of daily living (ADL) が低下し労働生産性の低下をきたしている場合も少なくない。重度の腎機能障害が併存する場合にはMTX は使用されないが、関節破壊の進展が懸念される。腎機能障害がある場合にも活動性が高い場合には生物学的製剤は使用されるが感染症等の出現に十分注意する必要がある。今回JIA の経過中に腎機能障害が進展し生体腎移植を受けた後、免疫抑制状態が続き寛解状態が続いていたがその後、関節炎が再燃し生物学的製剤の経過中

に赤芽球癆をきたした症例を経験したため報告する。

症 例

症例：45歳、女性。

主訴：貧血。

職業：無職。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：6歳時JIA と診断され治療。

現病歴：6歳時JIA と診断され治療を開始された。その後腎機能障害が徐々に進行したため腎生検を施行された。腎生検でアミロイドーシスは否定された(腎生検結果の詳細は不明)が腎機能障害は徐々に進行した。関節破壊も徐々に進行したため28歳時に両側人工股関節置換術、29歳時に両側人工膝関節置換術が行われた。その後も疾患活動性が高い状態が持続したが、腎機能低下のためMTX は導入されなかった。31歳より etanercept が導入され、その後adalimumab、tocilizumab に変更された。生物学的製剤の使用によりJIA は中疾患活動性から低疾患活動性であった。腎機能は更に悪化したが血液透析に導入せず腎移植を行う方針となった。ABO 血液型不適合生体腎移植においては、rituximab を含む脱感作療法を行うことにより移植後の抗体関連型急性拒絶反応を抑制できるため、リツキシマブを投与後、夫をド

1) 新潟大学保健管理センター, 2) 新潟大学大学院医歯学総合研究科腎・膠原病内科学分野, A CASE OF PURE RED CELL APLASIA AFTER RENAL TRANSPLANTATION DURING THE COURSE OF JIA AND INTRODUCTION OF BIOLOGICAL DMARDs, TAKESHI KURODA et al : ¹⁾Niigata University Health Administration Center, ²⁾Division of Clinical Nephrology and Rheumatology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

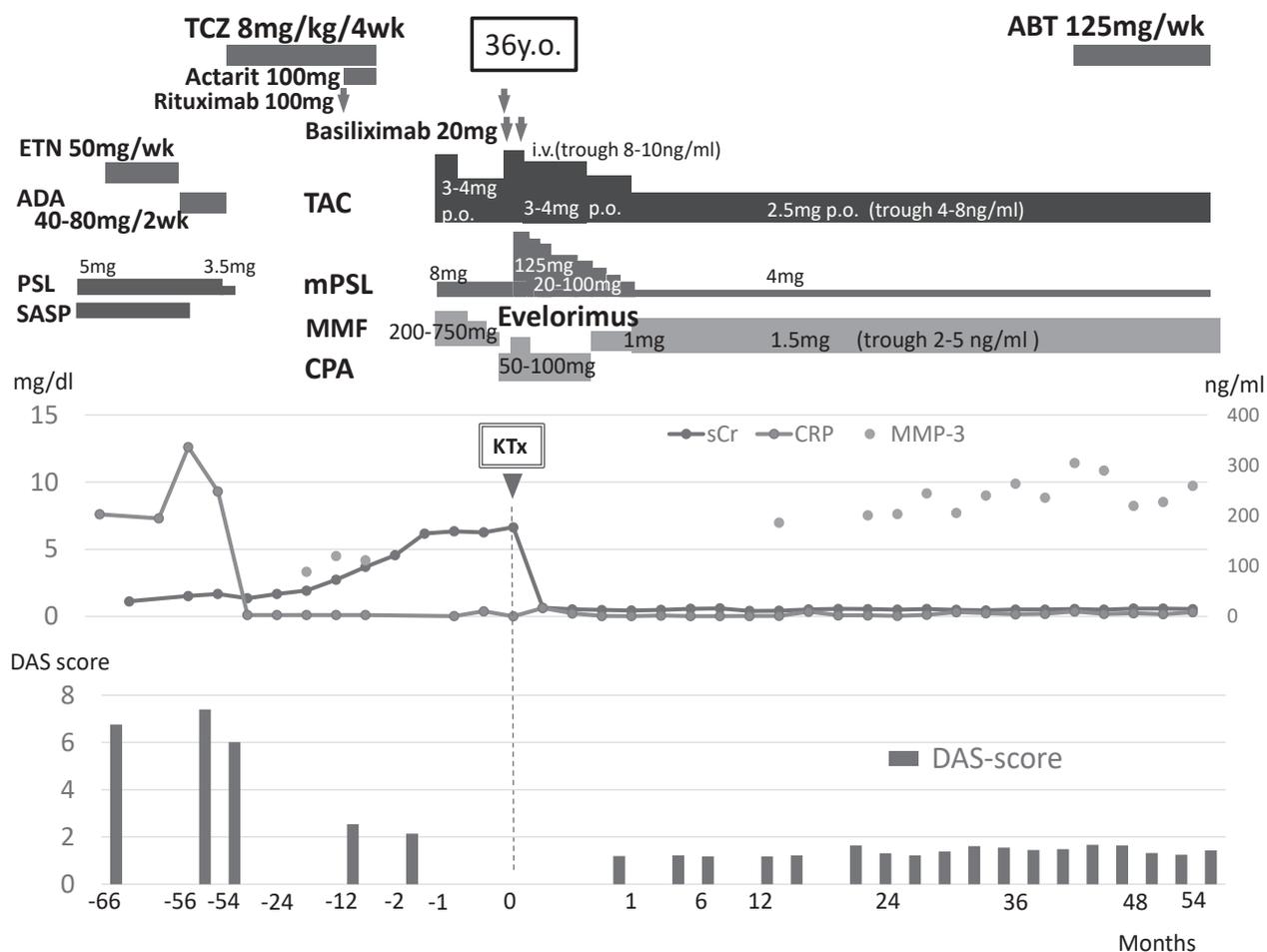


図1. 臨床経過1

ABO不適合腎移植後はリツキシマブを含む脱感作療法と拒絶反応を抑えるための免疫抑制薬の治療によりDMARDsを使用せず長期間寛解が維持されていた。

TCZ: tocilizumab, ABT: abatacept, ETN: etanercept, ADA: adalimumab, PSL: prednisolone, SASP: salazosulfapyridine, TAC: tacrolimus, MMF: mycophenolate mofetil, CPA: cyclophosphamide.

ナーとしたABO不適合腎移植が36歳時に行われ、移植時にバシリキシマブの投与も行われた。移植後は、シクロホスファミド、タクロリムス、ステロイド等が使用され、その後、シクロホスファミドはエベロリムスに変更されたが拒絶反応はなかった。その後も免疫抑制薬の維持療法が行われdisease modified anti rheumatic drugs (DMARDs)等使用せずJIAは寛解状態を維持していた(図1)。腎移植から3年後にmatrix metalloproteinase-3 (MMP-3)の上昇が認められたためabataceptを導入した。JIAはコントロールされていたが導入1年半後に突然貧血が出現した。入院を勧めたが同意を得られず外来で精査を行った。

発症時現症：身長：136.6cm、体重：36.6kg、体温：35.9℃。血圧：124/62 mmHg、脈拍：68/分、整。眼：眼瞼結膜貧血あり、眼球結膜黄疸なし。口腔：びらん、潰瘍などの病変を認めない。表在リンパ節：触知せず。心肺：異常なし。腹部：特記すべき所見なし。皮

膚：特記すべき所見なし。四肢：両手関節、手指に変形を認めるが疼痛、腫脹なし。両股関節、両膝関節の手術痕あり。Disease activity score (DAS) 28-CRP (4) 1.29 DAS28-ESR (4) 2.08。Clinical disease activity index (CDAI) 2.0, simplified disease activity index (SDAI) 2.07。神経学的所見なし。

貧血が判明した時点では、白血球には著変は認められなかったが赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットは著減が認められた。網赤血球は正常範囲内であったが血小板は増加していた。血液生化学検査は異常が認められなかったがIgG、IgAは減少していた。血清学的検査ではCRPの上昇は認められなかったがMMP-3が上昇していた。Anti-citrullinated protein/peptide antibody (ACPA) と rheumatoid factor (RF) は共に陰性であり赤沈の亢進も認められなかった。腎機能障害や検尿異常は認められなかった。また凝固系は正常範囲であった。血清鉄は上昇しunsaturated iron binding capacity (UIBC)は著減して

表1. 検査所見

【末梢血液検査】		【血清学的検査】		【感染症検査】	
WBC	5620 /ml	CRP	0.07 mg/dl	HBs 抗原	(-)
RBC	270 X10 ⁴ /ml	MMP-3	190.4 ng/ml	HBs 抗体	(-)
Hb	6.0 g/dl	RF	<5 IU/ml	HBc 抗体	(-)
Ht	18.7 %	ACPA	<5 U/ml	HCV 抗体	(-)
Plt	57.3 X10 ⁴ /ml	ANA	8.6 index	HIV 抗体	(-)
Reticulo	2 %	IgG	532 mg/dl	HTLV-1 抗体	(-)
【赤沈】		IgA	132 mg/dl	β-D グルカン	7.3 U/ml
ESR	16 mm/h	IgM	119 mg/dl	ツベルクリン反応	陰性
【生化学検査】		Fe	253 mg/dl	ASO	<20.0 IU/ml
TP	6.7 g/dl	UIBC	8 mg/dl	CMV 抗原	(-)
Alb	4.6 g/dl	Ferritin	113 ng/ml	陽性細胞	0
BUN	9.0 mg/dl	VitB12	377 pg/ml	PVB19-IgM	(+)
Cr	0.5 mg/dl	葉酸	9.2 pg/ml	PVB19-IgM	8.26
UA	3.2 mg/dl	エリスロポエチン	1100 mIU/ml	【凝固系検査】	
Na	139 mEq/l	【尿検査】		APTT	28.1 sec
K	3.8 mEq/l	eGFR	105.4 ml/min/1.73m ²	(Cont)	26.8 sec
Cl	107 mEq/l	U-P	(-)	PT%	106 %
Ca	9.5 mg/dl	U-S	(-)	PT-INR	0.97
CK	39 IU/L	U-OB	(-)	【その他】	
AST	22 IU/L	沈渣		骨髓穿刺	染色体異常なし
ALT	24 IU/L	RBC	1-4 /HPF	不規則抗体	(-)
LDH	179 IU/L	WBC	1-4 /HPF	便 Hb	<100 ng/ml
ALP	156 IU/L	扁平上皮	5-9 /HPF	【画像検査】	
γ-GTP	18 IU/L	【薬剤血中濃度】		胸腹部 CT	両側胸水あり。
T-Bil	0.9 mg/dl	タクロリムス	5.1 ng/ml		悪性所見なし。
TC	201 mg/dl	エベロリムス	4.5 ng/ml		
TG	99 mg/dl	(トラフ)			
HDL-C	72 mg/dl				
Amy	97 IU/ml				

いたがフェリチンは正常範囲でありエリスロポエチンは著増していた。また骨髓穿刺では染色体異常は認められなかった。感染症検査ではサイトメガロウイルスは認められなかったがヒトパルボウイルス B19-IgM 抗体が陽性であり抗体価も高いことより、パルボウイルス B19 による赤芽球癆と診断した。全身検索として胸部 CT が行われ両側に胸水が認められたが悪性所見は認められなかった(表1)。移植腎のためにタクロリムス、エベロリムスは継続して同量が使用されたが貧血の診断後 abatacept は中止された。洗浄赤血球を輸血し徐々に貧

血は改善し赤芽球癆は慢性化せず軽快した(図2)。

考 察

JIA は男女差なく発症し、多関節型は治療に抵抗する症例も多く成人後も関節破壊を残し、十分な治療を行っても健常人と比べて身体活動性は低下している¹⁾。アンカードラッグである MTX は JIA でも高い有効性を示すが腎機能の低下している症例では禁忌である。本症例においては若年時よりの腎機能低下により MTX を使用することができず、両側人工股関節置換術、両側人工膝関

結 語

JIAの経過中に腎機能障害のため腎移植が行われ、リツキシマブの使用により長期間寛解が保たれ、その後JIAの活動性の上昇のため生物学的製剤を導入しヒトパルボウイルスB19による赤芽球癆を来した症例を報告した。腎移植後の生物学的製剤の使用は、種々の感染症に注意することが重要である。また本症のような症例は稀であるため、今後も症例の蓄積が必要であると考えられた。

利益相反

無し。

参考文献

- 1) Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 369: 767e78, 2017
- 2) Ishikawa S, Tasaki M, Kuroda T, et al. Management of juvenile idiopathic arthritis in ABO-incompatible kidney transplantation: A case report. *Transplant Proc* 50: 869-872, 2018
- 3) Edwards JCW, Szczepański L, Szechiński J, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 350: 2572-2581, 2004
- 4) Bergner R, Wadsack D, Löffler C. Severe MTX toxicity in rheumatic diseases – Analysis of 22 cases. *J Rheum Dis Treat* 5: 070, 2019
- 5) Hirokawa M, Sawada K, Fujishima H, et al. Long-term response and outcome following immunosuppressive therapy in thymoma-associated pure red cell aplasia: a nationwide cohort study in Japan by the PRCA Collaborative Study Group. *Haematologica* 93: 27-33, 2008
- 6) Nowacka-Cieciura E, Karakulska-Prystupik E, Żuk-Wasek A, et al. Pure red cell aplasia related to parvovirus B19 infection in simultaneous pancreas and kidney recipient: a case report. *Transplant Proc* 52: 2539-2543, 2020
- 7) Choi SH, Chang SP, Won JC, et al. A case of persistent anemia in a renal transplant recipient: association with parvovirus B19 Infection. *Scand J Infect Dis* 34: 71-75, 2002
- 8) Kaneko H, Shimura K, Nishida K, et al. Pure red cell aplasia caused by parvovirus B19 in two patients without chronic hemolysis. *J Infect Chemother* 17: 268-271, 2011

Infliximab 投与中に COVID-19 感染した関節リウマチ 2 症例

中島 良¹⁾, 藤林孝義¹⁾, 柘植 峻¹⁾, 大倉俊昭¹⁾, 川崎雅史¹⁾, 嘉森雅俊²⁾, 小嶋俊久³⁾

Key word : Infliximab, rheumatoid arthritis, COVID-19

Abstract

RA infected with COVID-19 were treated with IFX. Case 1: 70-year-old, woman, RA (Class 2, Stage 4). She started using IFX 13 years ago. Case 2; 61-year-old, woman, RA (Class 2, Stage 4). She started using IFX 11 years ago. The symptoms of COVID-19 improved in both patients with follow-up only. In case 1, RA disease activity remained in remission, but increased in case 2, and remitted after resumption of IFX. Conclusion; IFX may prevent the severity of COVID-19.

背 景

生物学的製剤は関節リウマチ (Rheumatoid Arthritis; RA) 等の炎症性疾患を治療するために使用されている。Tumor necrosis factor alpha (TNF α) 阻害薬の使用は、様々な細菌による重篤な感染症のリスクが高まることが知られている¹⁾。そのため、COVID-19 パンデミックの初期段階では、可溶性 TNF α 阻害薬を使用している RA 患者は免疫抑制剤という観点から COVID-19 に感染し重症化するリスクが高いものと予測されていた²⁾。最近、可溶性 TNF α 阻害薬の使用が COVID-19 感染の予後不良と関連しないとする文献が散見されている^{3, 4, 5, 6)}。本稿では、可溶性 TNF α 阻害薬である Infliximab (IFX) を使用中に COVID-19 に感染した RA 患者の RA 疾患活動性と感染症状の経過を報告すると共に、その転帰について考察する。

症 例

《症例1》

70歳女性。Class2, Stage4のRA患者。13年前にIFXを使用し始め、IFX200mg/8週+Methotrexate (MTX) 4mg/週でRA疾患活動性は寛解を維持していた。IFX投与後1ヶ月時点で、咳嗽と倦怠感を自覚し、当院を受診した。身体所見に特筆すべき異常所見はなかったが、PCR検査でCOVID-19陽性 (Genotype不明) であった。COVID-19感染に対する治療は2週間の自宅療養での経過観察を行い、IFX投与は予定日より2ヶ月後に再開した。COVID-19感染前のDAS28CRP/SDAIは1.37/1.61、IFX再開時のDAS28CRP/SDAIは1.61/1.53であり、RA疾患活動性は増悪することなく、寛解を維持した (図1)。COVID-19感染直後の胸部CTでは両側末梢に擦りガラス状の肺炎所見を認めたが、COVID-19感染の症状軽快後の肺炎所見は消失した (図2)。

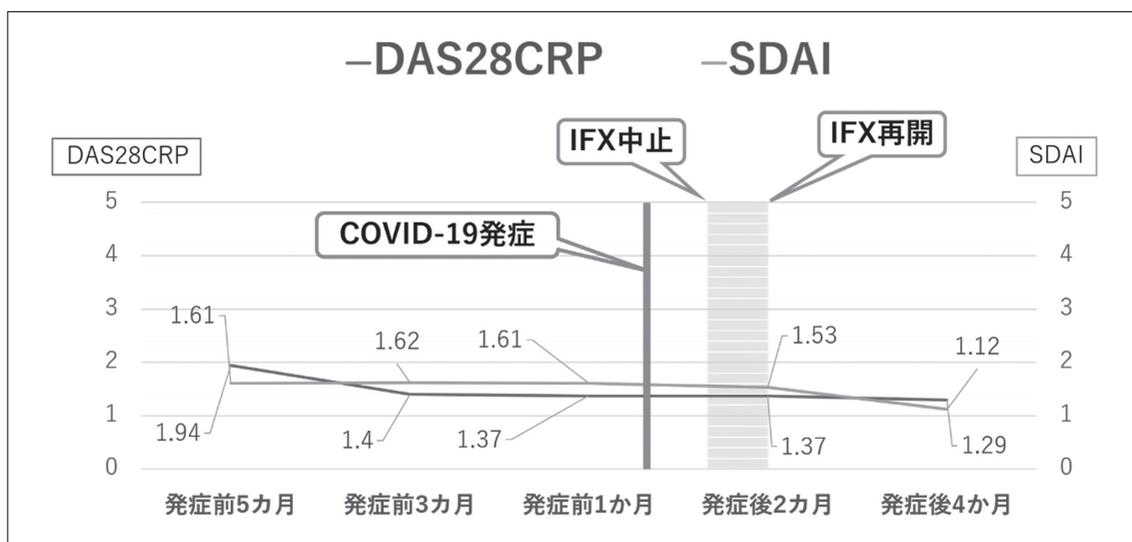


図1

1) JA 愛知厚生連江南厚生病院, 2) 豊橋整形外科 向山クリニック 整形外科, 3) 名古屋大学医学部 整形外科, TWO CASES OF COVID-19 INFECTION WITH RHEUMATOID ARTHRITIS TREATED WITH INFLIXIMAB, RYO NAKAJIMA et al : ¹⁾Konan Kosei Hospital, ²⁾Department of Orthopaedic Surgery, Mukaiyama Clinic, ³⁾Department of Orthopaedic Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine

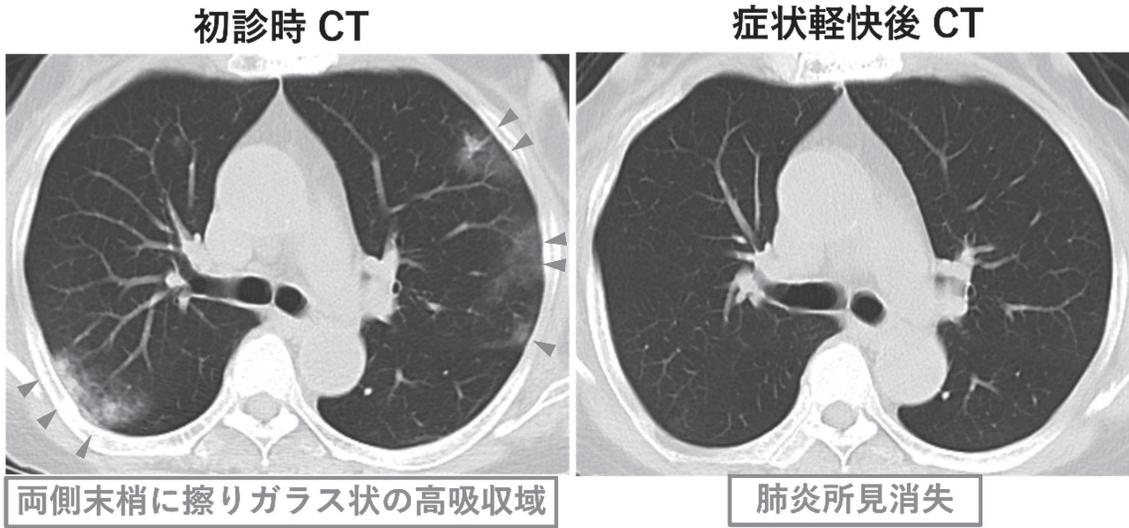


図2

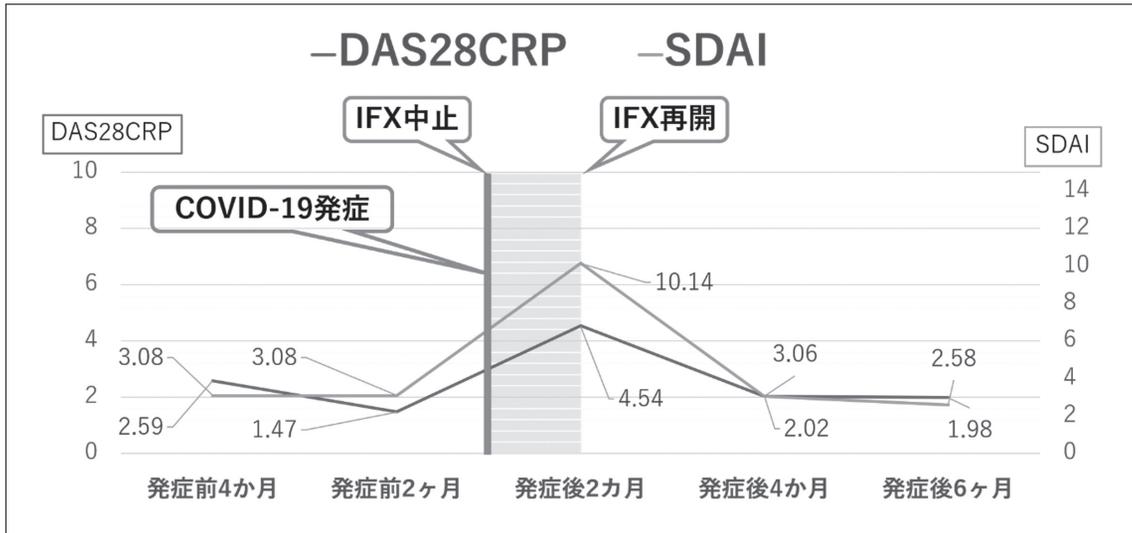


図3

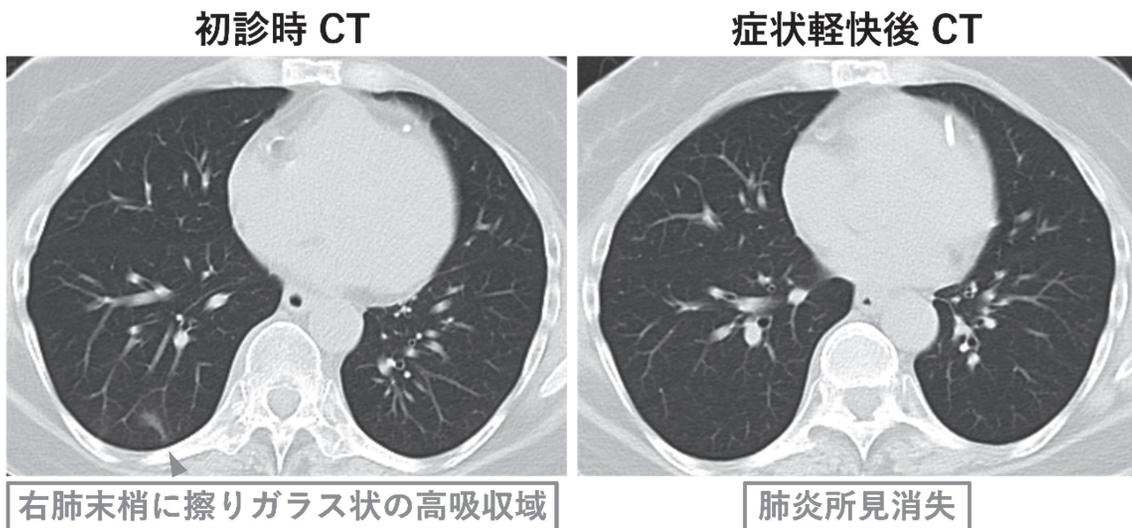


図4

《症例2》

61歳女性。Class2, Stage2のRA患者。11年前にIFXを使用し始め、IFX300mg/8週+MTX4mg/週でRA疾患活動性は寛解を維持していた。IFX投与日直前に発熱、味覚障害、咳嗽を主訴に当院を受診したところ、PCR検査でCOVID-19陽性(Genotype不明)であった。COVID-19感染に対する治療は2週間の自宅療養での経過観察を行い、IFX投与は予定日より2ヶ月後に再開した。COVID-19感染前のDAS28CRP/SDAIは1.47/3.08、IFX再開時のDAS28CRP/SDAIは4.54/10.14であり、RA疾患活動性は一時的に増悪したが、IFX再開後は速やかに寛解した(図3)。COVID-19感染直後の胸部CTでは右側末梢に擦りガラス状の肺炎所見を認めたが、COVID-19感染の症状軽快後の肺炎所見は消失した(図4)。

考 察

COVID-19が生命を脅かす症状は、“Cytokine storm syndrome”として知られる、炎症性サイトカインのup regulationが原因とされている⁷⁾。アンジオテンシン変換酵素2(ACE2)はSARS-CoVの特異的な受容体であり、ウイルスはACE2を発現している宿主細胞内に侵入する⁸⁾。それにより、腫瘍壊死因子- α 変換酵素(TACE)とも呼ばれる、シェダーゼタンパク質であるADAM17の活性化が引き起こされ、IL-6受容体と可溶性TNF α を放出することで炎症が惹起される⁹⁾。これは可溶性TNF α とIL-6Rの産生に大きく依存しているため、可溶性TNF α 阻害薬の使用でCOVID-19感染の発生や症状を抑えることができる可能性がある⁶⁾。

AndreasらはCOVID-19感染した炎症性腸疾患患者7人に対してIFXを使用し、IL-6やCRP、LDH等の炎症性サイトカインの減少や、COVID-19感染により減少したリンパ球数の回復を確認した³⁾。Michaelらは、COVID-19感染したCrohn病患者に対してIFXを使用し、IFX使用後からのTNF α の正常化、IL-6およびIL-8の減少を確認した。また、IFX使用後からCOVID-19感染に関連した症状や、紅斑性斑状丘疹顔面皮疹、腹部圧痛、およびドレナージを必要とする肛門周囲病変等、感染を契機に増悪したCrohn病による症状も軽快した⁴⁾。Abdulrahmanらは、COVID-19感染した生物学的製剤使用中のブドウ膜炎患者9人を経験しており、IFXを使用していた患者は6人であったが、対象となった患者9人ともにCOVID-19感染に関連する症状を発症しなかった。COVID-19感染後、全ての患者が生物学的製剤を延期したが、その間にブドウ膜炎が再燃したのは9人中2人であり、その内1人がIFXを使用していた。しかし、IFXを使用していた患者では、IFX再開することで、寛解を維持している⁵⁾。Mansourらは、COVID-19感染に対する可溶性TNF α 阻害薬の予防効果に関して、症例

対照研究を提示している。TNF α 阻害剤を使用していた患者は、約5%(115人の患者のうち6人)がCOVID-19感染症を発症し、一方で、TNF α 阻害剤を使用していなかった患者では、約27%(139人の患者のうち38人)がCOVID-19感染症を発症した。また、COVID-19感染症の発症リスクは、可溶性TNF α 阻害薬の中でもアダリムマブ、IFX、エタネルセプトでそれぞれ31.25倍、20倍、5.076倍まで有意に低下した⁶⁾。これらの文献は、可溶性TNF α 阻害薬がCOVID-19感染に伴うCytokine storm syndromeを制御し、COVID-19感染の発生率や重症化のリスクを減らし、その保護効果を示しているものと考えられた。

本稿では、IFXを使用中にCOVID-19に感染したRA患者2症例のRA疾患活動性と感染の経過を観察した。症例1では、IFX使用1ヶ月後にCOVID-19感染症を発症し、IFXの使用を中止し、IFX投与予定日を2ヶ月後に延期した。RA疾患活動性はCOVID-19発症前から寛解であり、発症後も寛解は維持していた。COVID-19に関連した症状は、経過観察で増悪することなく速やかに軽快し、感染直後に確認された胸部CTでの肺炎所見も消失した。症例2では、IFX使用2ヶ月後にCOVID-19感染症を発症し、IFXの使用を中止し、IFX投与予定日を2ヶ月後に延期した。COVID-19に関連した症状や胸部CTでの肺炎所見は症例1と同様、速やかに軽快し、肺炎所見も消失したが、RA疾患活動性はCOVID-19感染後に再燃した。しかし、IFX再開後速やかにRA疾患活動性は寛解し、その後も再燃することはなかった。2症例とも、COVID-19感染症が発症してからCOVID-19関連症状の重症化はなく、速やかに症状は軽快し、過去の文献と同様にIFXの保護効果を示すことができた。

現在、IL-6阻害薬であるトシリズマブは炎症性サイトカインを標的とするCOVID-19感染治療として、その臨床的有益性を示している^{10, 11, 12, 13, 14)}。日本感染症学会では、酸素投与を必要とするCOVID-19肺炎患者に対して、COVID-19感染の治療薬としてトシリズマブ使用の適応としている¹⁵⁾。本症例の結果からも、可溶性TNF α 阻害薬がCOVID-19感染による症状に対して保護効果をもたらす可能性を示唆していると考えられるが、COVID-19感染後のRA治療に関する可溶性TNF α 阻害薬の役割については、さらなる研究が必要とされるであろう。

米国リウマチ学会ガイダンスでは、COVID-19感染後のRA治療薬の再開に関して、無症候性であればPCR検査が陽性と報告されてから10~17日後に、自覚症状があっても肺炎などの合併症がなければ症状が解消してから7~14日後に、より重症の場合はCOVID-19関連の症状が回復している場合に状態に合わせてRA治療薬を再開することができるとしている¹⁶⁾。本症例では、いずれの症例も肺炎を合併していたため、COVID-19感

染が判明した直後のIFXを中止し、IFXの投与予定日を2ヶ月後に延期した。COVID-19感染後のIFX延期は症例2のように、RA疾患活動性が再燃する可能性があるため、COVID-19に関するさらなる研究によって、IFX延期の影響に関して再検討する必要がある。

結 語

IFX使用中にCOVID-19に感染したRA患者2症例を経験した。IFXはCOVID-19感染によって引き起こされるCytokine storm syndromeのリスクを軽減することが示唆された。つまり、COVID-19に関連した症状を抑制し、重症度を低下させる可能性がある。COVID-19に感染したRA患者に比較的安全に使用できると推測されるが、COVID-19感染者に対するIFX使用の安全性を確認するためには、さらなる研究が必要である。

利益相反

なし

参考文献

- 1) Downey C. Serious infection during etanercept, infliximab and adalimumab therapy for rheumatoid arthritis: a literature review. *Int J Rheum Dis* 2016; 19 (6): 536–50.
- 2) Nicholas A Kennedy. British Society of Gastroenterology guidance for management of inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic. *Gut* 2020; 69: 984–990.
- 3) Andreas Stallmach. Infliximab against severe COVID-19-induced cytokine storm syndrome with organ failure—a cautionary case series. *Critical Care* 2020; 24: 444.
- 4) Michael T. Dolinger. Pediatric Crohn's Disease and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) and COVID-19 Treated with Infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020; 71: 153–155.
- 5) Abdulrahman F AlBloushi. Implications of COVID-19 infection on patients with uveitis under biologic treatment. *Br J Ophthalmol* 2021; 0: 1–4
- 6) Mansour Salesi. TNF- α Blockers Showed Prophylactic Effects in Preventing COVID-19 in Patients with Rheumatoid Arthritis and Seronegative Spondyloarthropathies: A Case-Control Study. *Rheumatology and Therapy* 2021; 8: 1355–1370
- 7) Francesca Coperchini. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020 Jun; 53: 25–32
- 8) Kuhn J. Angiotensin-converting enzyme 2: a functional receptor for SARS coronavirus. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61 (21): 2738–43.
- 9) Zipeto D. ACE2/ADAM17/TMPRSS2 interplay may be the main risk factor for COVID-19. *Front Immunol* 2020;11: 576745.
- 10) Pan Luo. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. *J Med Virol* 2020; 92: 814–8
- 11) Paola Toniati. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: a single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun Rev* 2020; 19: 102568
- 12) Xiaoling Xu. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; 117: 10970–5
- 13) Chi Zhang. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 55: 105954.
- 14) Shao-Huan Lan. Tocilizumab for severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 56: 106103
- 15) 日本感染症学会 COVID-19 に対する薬物治療の考え方 第10版
- 16) Ted R. Mikuls. American College of Rheumatology Guidance for the Management of Rheumatic Disease in Adult Patients During the COVID-19 Pandemic: Version 3. *Arthritis & Rheumatology* February 2021,73 (2) e1–e12

高齢関節リウマチ患者におけるサルコペニア・フレイル対策の報告(第1報)

佐藤弘恵^{1,2)}, 黒澤陽一¹⁾, 長谷川絵理子¹⁾, 若松彩子¹⁾, 小林大介¹⁾, 中枝武司¹⁾, 黒田 毅^{1,2)}, 成田一衛¹⁾

Key word : Dietary intake, frailty, physical activity, rheumatoid arthritis, sarcopenia

Abstract

Objective: The prevalence of sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis (RA) is higher than that in the general population. At our hospital, measures to detect sarcopenia in RA patients have been implemented, including multilateral evaluations (sarcopenia check). This study analyzed the results of those measures and their significance for daily life guidance. **Methods:** Twenty patients with RA (female, n=15), age ≥ 65 years, who underwent a sarcopenia check were included. Sarcopenia, frailty, fracture risk, physical activity, dementia, and dietary protein intake were assessed. **Results:** All patients with sarcopenia were female (n=7, 35%) and four of them were frailty (20%). Physical activity, dietary protein intake, cognitive function, and activities of daily living did not significantly differ between the two groups, but low body mass index (<21.5 kg/m²), low physical activity, low dietary protein intake (<1.0 g/kg body weight), and low servings of grain dishes were frequent in both groups. The prevalence of a high risk of osteoporotic fracture, determined using the fracture risk assessment tool, was higher in the sarcopenia than in the non-sarcopenia group. **Conclusion:** Elderly patients with RA are at risk for developing sarcopenia. In this group, a multi-evaluation-based sarcopenia check is important.

緒 言

関節リウマチ (Rheumatoid arthritis, RA) は全身の炎症を特徴とする自己免疫疾患で、関節の破壊による日常生活機能の低下をきたしうる。サルコペニアは加齢に伴う筋肉量低下・筋力低下・身体機能低下を特徴とし、日常生活動作の障害や要介護の要因であり、生命予後の悪化にも関連する。RAは、関節炎による痛みや腫れで運動や身体活動が制限され、筋肉の萎縮をきたしやすい。また炎症がサルコペニアの要因となることも示されていることから¹⁾、RA患者におけるサルコペニア対策は重要である。実際にRAのサルコペニア合併率は約30%で一般人より高く、関節破壊が進行していること、CRP値の上昇、リウマトイド因子陽性などとの関連がある一方で、body mass index (BMI)、脂肪量、骨びらん、ステロイド使用は有意ではなかったことが報告されている²⁾。しかしながら、サルコペニアには身体活動量、食事量、認知機能、フレイル、骨粗鬆症などの多因子が交絡しているため、さらに多面的な評価と対策が必要である。

2019年6月から当科外来通院中のRA患者で診療の一環として体組成計InBodyを用いた筋肉量測定、握力測定、歩行速度測定を含むサルコペニアチェック検査を行っている。問診票を用いたフレイル、骨粗鬆症性骨折リスク評価、身体活動量、食事バランス、認知・生活機

能評価と、蓄尿検査によるたんぱく質摂取量評価も同時に行い、サルコペニアの治療および予防のための生活指導を行っている。

本研究の目的は、サルコペニアチェック検査を実施されたRA患者について、その結果とRAの疾患活動性や治療について分析し、RA患者におけるサルコペニアの要因を明らかにするとともに今後の患者指導に役立てることを目的とする。

対象と方法

対象は、2019年6月から2021年5月までの間に、診療において主治医が必要と判断し当科外来でサルコペニアチェック検査を受けた65歳以上のRA患者全20例。サルコペニアチェック検査に含まれる項目は以下の通り：InBodyS10[®] (InBody Japan Inc. Tokyo, JAPAN) を用いた体組成、握力、歩行速度 (Asia Working Group for Sarcopenia 2019の基準)³⁾ (表1)、フレイル診断 (日本版 Cardiovascular Health Study基準)⁴⁾ (表1)、骨粗鬆症性骨折リスク評価 (fracture risk assessment tool, FRAX)⁵⁾、身体活動量 (international physical activity questionnaire, IPAQ)^{6,7)}、食事バランス (厚生労働省食事バランスガイド)⁸⁾、認知・生活機能質問票 (the dementia assessment sheet for community-based integrated care system-8 items, DASC-8)⁹⁾、蓄尿検査によるたんぱく質摂取量の

1) 新潟大学医歯学総合病院 腎・膠原病内科, 2) 新潟大学 保健管理センター, THE RESULTS FROM COUNTERMEASURES FOR SARCOPENIA AND FRAILITY IN ELDERLY PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS (THE FIRST REPORT), HIROE SATO et al : ¹⁾Division of Clinical Nephrology and Rheumatology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, ²⁾Health Administration Center, Niigata University

表1. 本研究におけるサルコペニアとフレイル診断

	サルコペニア	フレイル
握力	男性<28kg 女性<18kg	
歩行速度	<1m/s	
骨格筋量(BIA法)	男性<7.0 kg/m ² 女性<5.7 kg/m ²	
体重減少	6か月で2kg以上の(意図しない)体重減少	
疲労感	(ここ2週間)わけもなく疲れたような感じがする	
身体活動	①軽い運動・体操をしていますか? ②定期的な運動・スポーツをしていますか? 上記の2つのいずれも「週に1回もしていない」と回答	
判定	サルコペニア: 低骨格筋量+握力低下 または歩行速度低下 重度サルコペニア: 低骨格筋量+握力低下+ 歩行速度低下	フレイル: 3項目以上該当 プレフレイル: 1-2項目に該当 非フレイル: 該当なし

サルコペニアは Asia Working Group for Sarcopenia 2019 の基準 (3), フレイルは改訂 J-CHS 基準 (4) に基づく。
BIA, bio impedance analysis

推定値 (Maroni の式), 塩分摂取量の推定値.

Maroni の式: 1 日のたんぱく質摂取量 (g/日) = [1 日尿中尿素窒素排泄量 (g) + 0.031 (g/kg) × 体重 (kg)] × 6.25

IPAQ は平均的な 1 週間の強い身体活動・中等度の身体活動・歩くことと, 1 日の中で座ったり寝転んだりして過ごす時間を回答し, 歩行=3.3メッツ, 中等度の身体活動=4.0メッツ, 強い身体活動=8.0メッツとして総身体活動量を算出し, 3000メッツ・分/週以上を高身体活動, 600メッツ・分/週以上を中身体活動, 他は低身体活動と分類した.

食事バランスは前日にとった食事の料理を思い出し, 主食, 副菜, 主菜ごとのサービング数に変換することで, おおよその食事量とバランスを評価した.

認知・生活機能質問票の DASC-8 は高齢糖尿病の血糖コントロール目標にも用いられる指標で, 10 点以下は認知機能正常かつ ADL 自立 (カテゴリー I), 11-16 点は軽度認知障害~軽度認知症または手段的 ADL 低下, 基本的 ADL 自立 (カテゴリー II), 17 点以上は中等度以上の認知症または基本的 ADL 低下または多くの併存疾患や機能障害 (カテゴリー III) と分類される.

年齢, 性別, 合併症, 疾患活動性評価, 骨密度および治療内容などの既存データは電子診療録から収集した.

数値は中央値 (第 1-第 3 四分位数) または n (%) で表記し, 統計については, 連続変数は Mann-Whitney U 検定, カテゴリー変数 2 つの場合は Fischer 検定, 3 つ以上の場合には χ^2 検定を用いた. P<0.05 を有意水準とした.

本研究は新潟大学倫理委員会で承認を得て実施した (承認番号 2021-0051).

結 果

65 歳以上の RA 患者 20 例において, 女性 15 例 (75%), 年齢は 75.5 (70.5-80.8) 歳で, プレドニゾロン (PSL) 使用は 15 例 (75%), PSL 量は 3.8 (0.1-5.0) mg/日, メトトレキサート (MTX) 使用は 11 例 (55%), MTX 使用量は 4 (0-6) mg/週, 生物学的製剤は 1 例のみで使用されていた. 疾患活動性マーカーは CRP 0.11 (0.43-0.26) mg/dL, MMP-3 72.6 (41.8-131.1) ng/mL で, ほとんどの症例について疾患活動性のコントロールは良好であった.

対象者 20 例中, サルコペニアは 7 例 (35%) で全例女性, フレイルの 4 例 (20%) は全例サルコペニアに該当し, 4 例中 2 例は重症サルコペニアで, サルコペニアとフレイルは関連していた (p=0.013) (図 1). サルコペニア群 7 例全例で四肢筋量低下があり, 歩行速度低下は 6 例 (86%) で非サルコペニア群より多かったが, 握力低下は 3 例 (43%) で非サルコペニア群と有意差はなかった (図 2). 女性のみの検討でも同様であった (図 1, 2).

サルコペニア該当者は全例女性だったため, サルコペニア群と非サルコペニア群の全例との比較と, サルコペニア群と非サルコペニア群の女性のみの比較を行った (表 2). 年齢に有意差は無かったが, サルコペニア群 7 例の中央値は 81 歳で, 75 歳以上が 6 例, 80 歳以上が 4 例であった (表 2). BMI には有意差は無かったが, サル

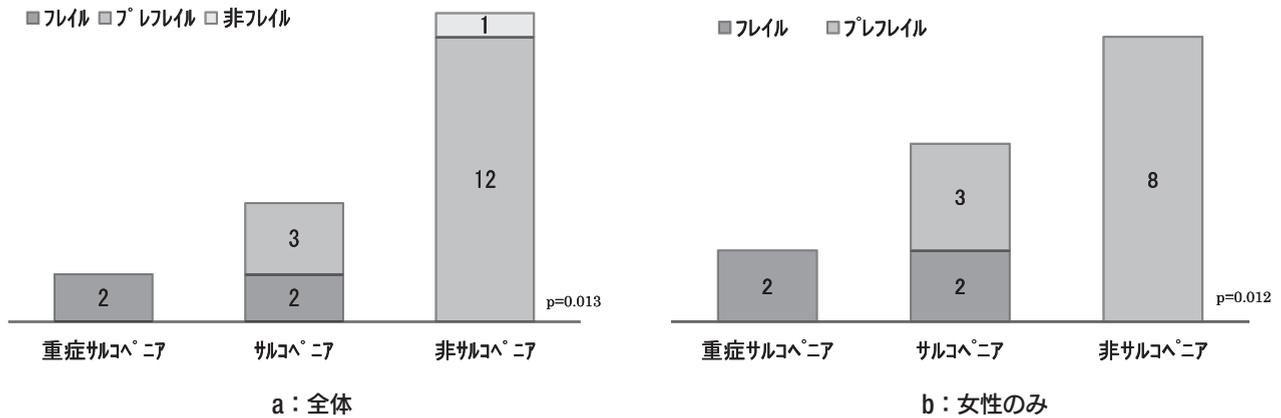


図1. サルコペニアとフレイルの関連

コペニア群の中央値は19 kg/m²と低値であった(表2)。またBMIが65歳以上の目標とされる下限21.5 kg/m²より低い患者が非サルコペニア群でも5例認められ、サルコペニア群の5例と合わせて10例(50%)が目標体重に達していなかった(図3)。

サルコペニア・フレイルに関する因子として、身体活動量に有意差は無く、両群合わせて低身体活動が14例(70%)と多かった(図3)。たんぱく質摂取量も両群で有意差はなく、13例(65%)が毎日朝食にたんぱく質を摂っていたが、1日のたんぱく質摂取量はサルコペニアの予防に推奨されている1.0g/kg適正体重より12例(60%)で低値であった(図3)。またサルコペニア群では5例(71%)で食事バランスガイドによる主食の量が3サービング以下で少なく、食事摂取量の低下が示唆された(図3)。認知機能・ADLは両群とも2例ずつ低下を認めたが、16例(80%)は正常であった(図3)。

骨粗鬆症についてはFRAXで10年以内の骨粗鬆症性骨折、大腿骨近位部骨折リスクが15%以上の頻度は、サルコペニア群で非サルコペニア群より有意に多く認められ、女性のみで比較しても骨粗鬆症性骨折リスクが15%以上の頻度はサルコペニア群で高かった(図4, 表2)。

考 察

本研究の対象は、疾患活動性がコントロールされている外来通院中の症例で、MTXも約半数に使用されており、高齢者ではあるが通常のRA治療が可能で、ある程度の自立した生活ができていない患者群であった。症例数が少ないが、サルコペニアに該当した患者は全例女性で、女性の約半数がサルコペニアに該当し、本邦からの既報¹⁰⁾と頻度は同程度であった。サルコペニア群でも握力低下は7人中3人だったが歩行速度低下は6人で、一般的に手関節や手指の関節障害により握力低下をきたしやすいRA患者ではあるが、歩行速度がサルコペニアの要因になっている患者が多かった。

RA患者におけるサルコペニア・フレイルのリスク因

子については、疾患活動性が高いこと^{2, 11-13)}、関節破壊の進行^{2, 10)}、低栄養(BMI低値を含む)^{10, 12, 13)}、生物学的製剤非使用¹⁰⁾、身体活動量が低いこと(運動制限を含む)^{10, 11)}、うつ状態¹¹⁾、大腿骨近位部骨密度低値¹²⁾などが報告されている。このうち本研究と同様に65歳以上の高齢RA患者のみを対象とした本邦の報告では、サルコペニアは年齢、BMI、CRP、大腿骨骨密度と関連していた¹²⁾。本研究でもサルコペニア群のBMI中央値は19 kg/m²で、有意差はなかったが非サルコペニア群の22 kg/m²より低値で、また、サルコペニアに関わらず65歳以上の目標BMI 21.5 kg/m²に達していない患者が多かった。身体活動量と認知機能・ADL・食事についてはサルコペニアの有無で有意差を認めなかったが、サルコペニアに関わらず低身体活動量や、サルコペニア予防の目標とされるたんぱく質摂取量1.0g/kg標準体重に達しない患者が多かった。食事バランスガイドの主食サービング数はエネルギー摂取量と関連することが報告されている¹⁴⁾。サルコペニア群で主食サービング数は中央値3であり、非サルコペニア群の4に比べ少ない可能性が示唆され、全体の食事摂取量の低下が考えられた。本研究では症例数が少ないためサルコペニアに関連する有意な因子は見いだせなかった。しかし、サルコペニア群は高齢で、BMIが低く主食の量が少ないなどの低栄養状態が多いと考えられ、一方で身体活動量やたんぱく質摂取量では差は無かった。サルコペニア対策として75歳以上になっても食事全体の量を減らさず体重を維持することが重要であると推測されるが、今後症例数を増やして検討する必要がある。

骨粗鬆症については骨密度に有意差は無かったが、サルコペニア群の3例43%で骨粗鬆症性骨折の既往があり、FRAXによる10年以内の骨粗鬆症性骨折リスクが非サルコペニア群よりサルコペニア群で高く、女性においては大腿骨近位部骨折リスクも高かった。低体重、ステロイド使用、骨折歴が影響していることが考えられた。サルコペニア・フレイルとともに骨粗鬆症骨折予防

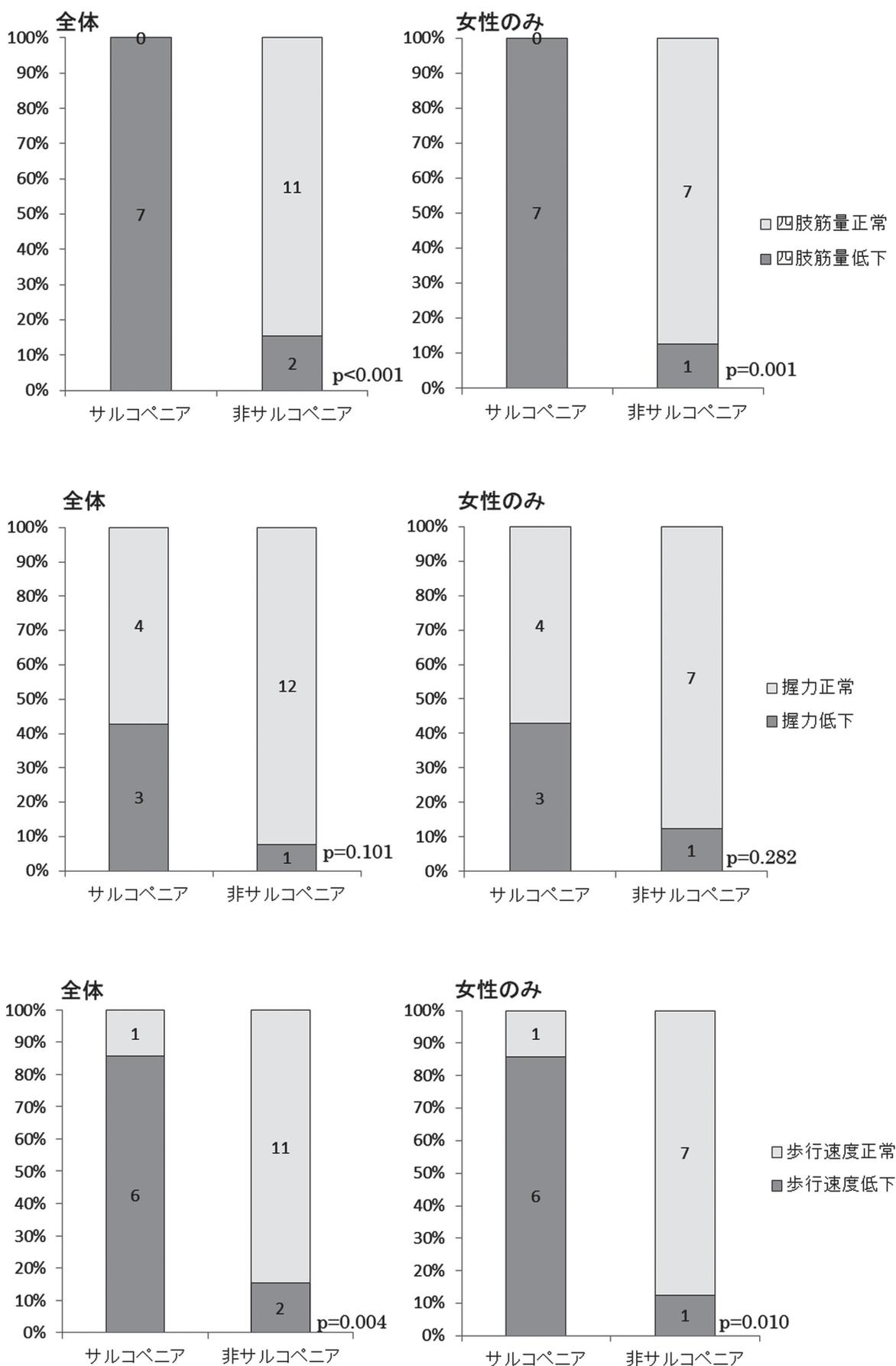


図2. サルコペニアと筋量・歩行速度・握力低下の関連

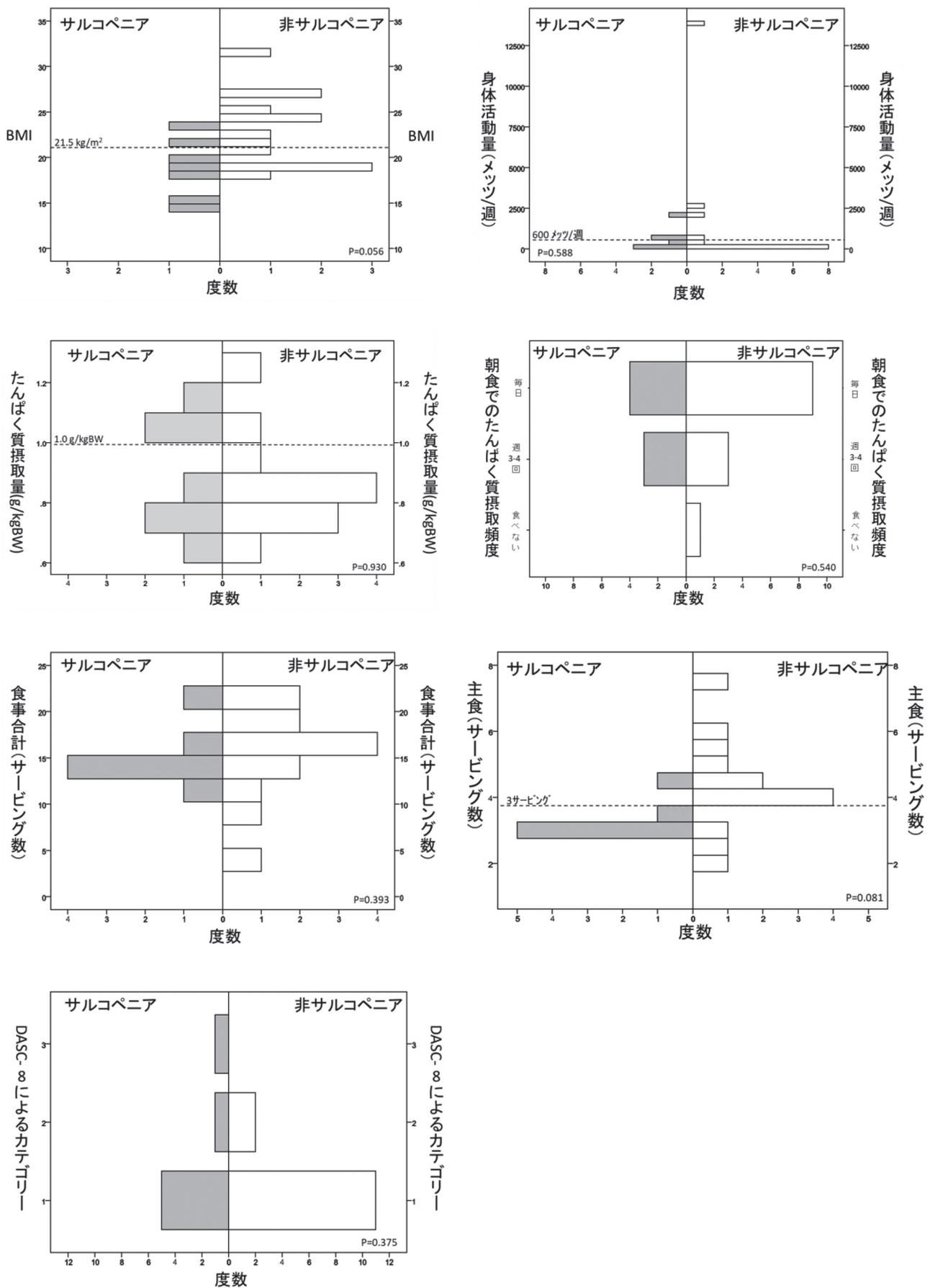


図3. サルコペニア群と非サルコペニア群における栄養・身体活動量・認知機能・ADL指標の比較

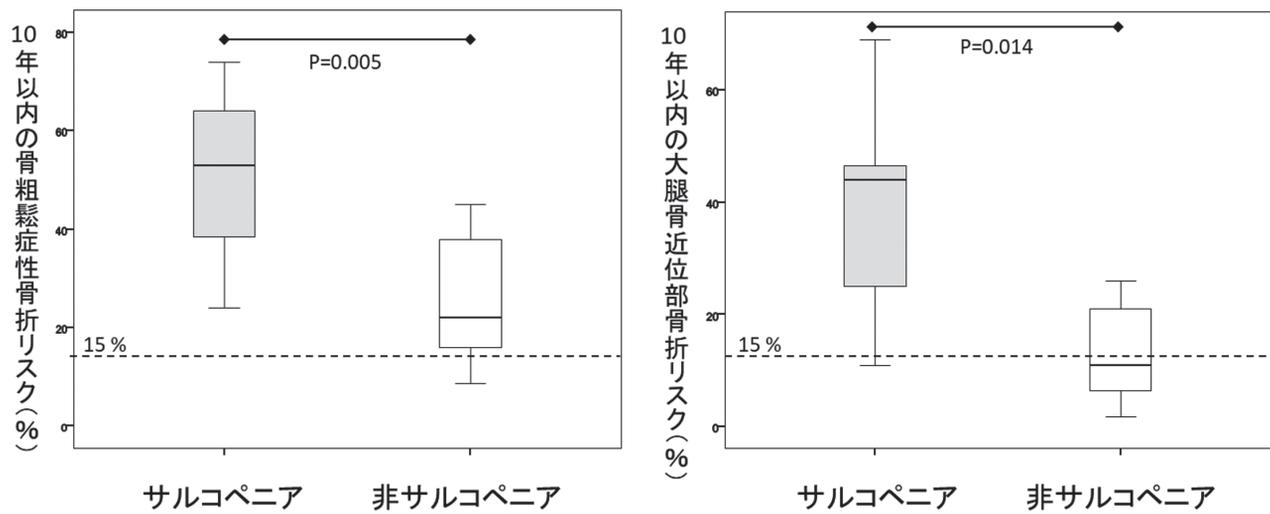


図4. サルコペニア群と非サルコペニア群における骨折リスクの比較

表2. サルコペニア群と非サルコペニア群 (全体または女性のみ) の比較

	サルコペニア n= 7	vs. 非サルコペニア全体 n= 13	p	vs. 非サルコペニア女性のみ n= 8	p
年齢(歳)	81 (75-83)	75 (70-79)	0.081	74 (69-79)	0.094
罹病期間(年)	10.5 (3.1-18.3)	7.8 (4.2-19.1)	0.817	8.3 (2.8-27.4)	0.867
女性	7 (100)	8 (62)	0.114	8 (100)	n.d.
身長(cm)	149.5 (145.0-154.5)	152.9 (148.8-160.3)	0.115	150.9 (148.6-155.9)	0.336
体重(kg)	43.0 (35.3-45.9)	55.2 (44.1-61.8)	0.014	53.9 (41.6-59.5)	0.121
BMI(kg/m ²)	19.1 (15.0-21.9)	22.9 (19.0-25.9)	0.056	22.4 (19.0-24.6)	0.152
Steinbrocker stage分類	I, 1 (14); II, 4 (57); III, 0 (0); IV, 2 (29)	I, 3 (23); II, 5 (39); III, 3 (23); IV, 2 (15)	0.468	I, 2 (25); II, 2 (25); III, 2(25); IV, 2 (25)	0.400
Steinbrocker class分類	I, 1 (14); II, 5 (71); III, 1 (14); IV, 0 (0)	I, 9 (69); II, 3 (23); III, 1 (8); IV, 0 (0)	0.061	I, 5 (63); II, 2 (25); III, 1 (1); IV, 0 (0)	0.142
PSL (mg/日)	4 (0-5)	2 (0.3-5)	0.757	3 (0.1-5)	1.000
MTX (mg/週)	0 (0-4)	6 (0-10)	0.157	3 (0-9)	0.463
CRP (mg/dL)	0.07 (0.05-1.22)	0.14 (0.04-0.26)	1.000	0.22 (0.07-0.31)	0.694
MMP-3 (ng/mL)	74 (65-145)	62 (21-128)	0.311	60 (10-109)	0.152
CK (U/L)	64 (44-92)	102 (72-124)	0.072	876 (60-114)	0.345
四肢筋量(kg/m ²)	5.4 (5.0-5.6)	6.3 (5.9-7.6)	<0.001	6.0 (5.8-6.6)	0.004
握力(kg)	18 (14-22)	22 (21-30)	0.008	22 (19-22)	0.094
歩行速度(m/秒)	0.90 (0.72-0.93)	1.08 (1.01-1.16)	0.002	1.08 (1.01-1.16)	0.014
身体活動量(メッツ/日)	462 (33-693)	132 (0-1386)	0.588	132 (0-575)	0.463
座位時間(時間/日)	6 (5-10)	6 (5-13)	0.938	10 (6-13)	0.281

朝たんぱく質を毎日食べる	4 (57)	9 (69)	0.651	6 (75)	0.608
たんぱく質摂取量 (g/日/kgBW)	0.87 (0.74-1.05)	0.82 (0.76-0.96) ^a	0.93	0.82 (0.72-1.02)	1.000
塩分摂取量 (g/日)	8.9 (4.4-9.4)	7.8 (5.4-8.4) ^a	0.93	7.9 (7.7-9.7)	0.867
食事バランスガイド合計 (サービング数)	14.5 (13.0-15.5)	17 (13.5-19.0)	0.393	17.3 (13.0-19.0)	0.463
主食 (サービング数)	3 (3.0-3.5)	4 (3.5-5.3)	0.081	4 (3.3-4.5)	0.152
副食 (サービング数)	5 (3.5-5.0)	5 (3.5-5.5)	0.938	4.5 (3.3-5.4)	1.000
主菜 (サービング数)	5 (3.0-6.0)	4.5 (3.0-6.0)	0.757	4.3 (3.3-5.8)	0.779
牛乳・乳製品 (サービング数)	1 (1.0-2.0)	2 (1.0-3.0)	0.757	1.5 (0.3-3.0)	0.955
認知機能・ADL					
DASC-8: カテゴリー I	5 (71)	11 (85)		7 (88)	
DASC-8: カテゴリー II	1 (14)	2 (15)	0.375	1 (13)	0.529
DASC-8: カテゴリー III	1 (14)	0 (0)		0 (0)	
骨粗鬆症性骨折歴あり	3 (43)	1 (8)	0.101	0 (0)	0.077
大腿骨頸部 Tスコア	-1.9 (-2.4~-1.5)	-1.5 (-2.2~-0.8) ^b	0.167	-1.5 (-2.0~-0.9) ^b	0.209
FRAX 骨粗鬆症性骨折リスク (%)	53 (26-64)	22 (15-39)^b	0.005	32 (18-41)^b	0.029
FRAX 大腿骨近位部骨折リスク (%)	44 (11-47)	11 (5.6-21)^b	0.014	16 (6.3-23) ^b	0.054

BMI, body mass index; PSL, prednisolone; MTX, methotrexate; CRP, C-reactive protein; MMP3, matrix metalloproteinase 3; CK, creatine kinase; ADL, activity of daily living

^an=11 での結果; ^b骨密度未検査の 1 名は除外し, FRAX は骨密度データを使用せず算出

が重要であることが示された。

サルコペニアチェック検査で使用されている測定項目は、実施が比較的簡単で、骨密度と蓄尿検査以外も検査技師が測定をしている。24時間蓄尿検査は自宅で蓄尿をしてもらう必要があり、患者には負担であるが、たんぱく質摂取量と同時に塩分摂取量や24時間クレアチニンクリアランスの測定も可能であり、食習慣や腎機能の正確な評価ができることから、実施する意義は高いと考える。症例によっては完全な蓄尿ができず、摂取量が過小評価される可能性あることは注意する必要がある。尿量や塩分摂取量は蓄尿ができているかの目安になる。高齢者は生活習慣が確立しており、個々の患者ごとの考え方・価値観は多様性が高い。サルコペニアチェック検査により、多面的な視点から症例ごとに評価し、数値で示すことで、患者個々にあったテイラーメイドな改善点を提示することが可能であると考えている。

本研究の限界は、症例数が少ないことである。新型コロナウイルス感染症の影響で検査自体が実施しにくい状況になった影響もあるが、感染状況をみながら引き続き実施していく予定である。

結 論

RA患者のサルコペニア・フレイルの予防と対策において、疾患活動性のコントロール、骨粗鬆症のマネジメントのための薬物療法は基本である。その上で身体活動量・食事量を適切に確保できるよう、患者の生活習慣、社会的背景に応じて個別的な指導を行っていく必要がある。多面的な検査を組み込んだサルコペニアチェック検査は個々の患者毎の問題点を客観的に評価し総合的な指導に役立つものと考えている。特に75歳以上で体重が少ない女性RA患者は、サルコペニアと骨粗鬆症対策を十分に行う必要があると考えられた。

利益相反

なし

参考文献

- 1) Dalle S, Rossmeislova L, Koppo K. The Role of Inflammation in Age-Related Sarcopenia. *Front Physiol.* 2017; 8: 1045.
- 2) Li TH, Chang YS, Liu CW, Su CF, Tsai HC, Tsao YP, et al. The prevalence and risk factors of sarcopenia in rheumatoid arthritis patients: A systematic review and meta-regression analysis. *Semin Arthritis Rheum.*

- 2021; 51 (1): 236-45.
- 3) Chen LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Chou MY, Iijima K, et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *J Am Med Dir Assoc*. 2020; 21 (3): 300-7 e2.
 - 4) Satake S, Arai H. The revised Japanese version of the Cardiovascular Health Study criteria (revised J-CHS criteria). *Geriatr Gerontol Int*. 2020; 20 (10): 992-3.
 - 5) Fujiwara S, Nakamura T, Orimo H, Hosoi T, Gorai I, Oden A, et al. Development and application of a Japanese model of the WHO fracture risk assessment tool (FRAX). *Osteoporos Int*. 2008; 19 (4): 429-35.
 - 6) Craig CL, Marshall AL, Sjoström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003; 35 (8): 1381-95.
 - 7) 村瀬訓生, 勝村俊仁, 上田千穂子, 井上茂, 下光輝一. 身体活動量の国際標準化 - IPAQ日本語版の信頼性, 妥当性の評価 - . 厚生指標. 2002; 49 (11): 1-9.
 - 8) Kurotani K, Akter S, Kashino I, Goto A, Mizoue T, Noda M, et al. Quality of diet and mortality among Japanese men and women: Japan Public Health Center based prospective study. *BMJ*. 2016; 352: i1209.
 - 9) Toyoshima K, Araki A, Tamura Y, Iritani O, Ogawa S, Kozaki K, et al. Development of the Dementia Assessment Sheet for Community-based Integrated Care System 8-items, a short version of the Dementia Assessment Sheet for Community-based Integrated Care System 21-items, for the assessment of cognitive and daily functions. *Geriatr Gerontol Int*. 2018; 18 (10): 1458-62.
 - 10) Torii M, Hashimoto M, Hanai A, Fujii T, Furu M, Ito H, et al. Prevalence and factors associated with sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2019; 29 (4): 589-95.
 - 11) Kojima M, Kojima T, Waguri-Nagaya Y, Takahashi N, Asai S, Sobue Y, et al. Depression, physical function, and disease activity associated with frailty in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2021; 31 (5): 979-86.
 - 12) Mochizuki T, Yano K, Ikari K, Okazaki K. Sarcopenia-associated factors in Japanese patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study. *Geriatr Gerontol Int*. 2019; 19 (9): 907-12.
 - 13) Tada M, Yamada Y, Mandai K, Hidaka N. Matrix metalloproteinase 3 is associated with sarcopenia in rheumatoid arthritis - results from the CHIKARA study. *Int J Rheum Dis*. 2018; 21 (11): 1962-9.
 - 14) 鎌田智英実, 吉村幸雄, 奥村亮太, 高橋啓子. 大学生における「食事バランスガイド」に基づいたSV算定の妥当性の検討. *日本栄養士会雑誌*. 2011; 54 (1): 17-24.

新型コロナウイルス流行前は自己注射を頑なに拒んでいた 関節リウマチの2例

岩田典子¹⁾, 佐藤正夫²⁾

Key word : COVID-19, rheumatoid arthritis, scary emotions, self-injection

Abstract

A 47-year-old woman, who developed rheumatoid arthritis (RA) at the age of 32, and an 18-year-old woman, who developed RA at the age of 13, had been refusing the self-injection technique of adalimumab (ADA) because of the fear of self-injection. After the COVID-19 pandemic, it has been reported that patients with pre-existing condition were more likely to be severely affected by COVID-19. They were afraid of frequent visits to the hospital and were offered training in self-injection techniques. They practiced with a pen-type syringe of ADA and learned the procedure without any problems. The fear of COVID-19 was far greater than that of self-injection.

緒 言

関節リウマチ (以下RA) に対する生物学的製剤 (BIO) で使用する薬剤の多くは皮下注射製剤で、自己注射が認められている。自己注射手技を習得すれば治療に対する責任感が増すことが多く、さらに通院回数を減らすことも可能になる¹⁾。しかし、自己注射を勧めても“恐怖心”から習得する意志を示さず、隔週で来院している患者が存在する。今回、自己注射を頑なに拒んでいた2名のRA患者が新型コロナウイルス (COVID-19) の流行^{2,3)}を契機に、自己注射手技の習得を自ら希望したので、その経過を中心に報告する。

症 例

《症例1》

47歳女性、主婦、罹病期間15年。

メトトレキサート (MTX) 6mg/週を併用し、12年前にインフリキシマブ (IFX) を導入、約1年で効果減弱のためアダリムマブ (ADA) にスイッチして投与を継続中であった。両手関節は骨性強直の状態であったが手指関節の可動域は支障が無く、自己注射手技の習得には問題は無いと考えられた (図1)。自己注射を勧めても、『自分で注射するのは痛いだらうし、針を見るのも怖い、絶対にいや!』ということで11年間、この間に主治医の転勤が3回あったが、『自宅からどんなに遠くなくても自分で運転して通院できるから』と、隔週でADA投与を継続していた。ADAにクエン酸が含有されていた時から投与していたが、クエン酸フリー後も、投与时痛があるため自己注射を拒んでいた症例である⁴⁾。針を見るの



図1. 症例1: 47歳女性

両手関節は骨性強直であるが、手指関節の可動域制限なし。

も嫌ということで以前から補助具を使用して上腕部に投与していた (図2)。RAの臨床評価は、両手関節に軽度の圧痛があり、DAS28-ESR 2.14、DAS28-CRP 1.94、HAQ-DI 0.25で、臨床的寛解の状態であった。

《症例2》

18歳女性、専門学校生。

13歳で関節炎を発症、若年性特発性関節炎 (JIA) の診断で4年前にトシリズマブ (TCZ) の点滴投与を導入した。1年3ヵ月後に効果減弱のためADAにスイッチした。両手関節、両手指関節の可動域制限は無く、自己注

1) 海津市医師会病院 看護部, 2) 海津市医師会病院 整形外科・リウマチ科, TWO CASES OF RHEUMATOID ARTHRITIS WHO LEARNED THE SELF-INJECTION TECHNIQUE TRIGGERED BY THE COVID-19 PANDEMIC, NORIKO IWATA et al : ¹⁾Nursing, Kaizu Medical Association Hospital, ²⁾Orthopaedics and Rheumatology, Kaizu Medical Association Hospital



図2. 補助具 (ヒュープラスN)
シリンジでの投与時に針が見えない。

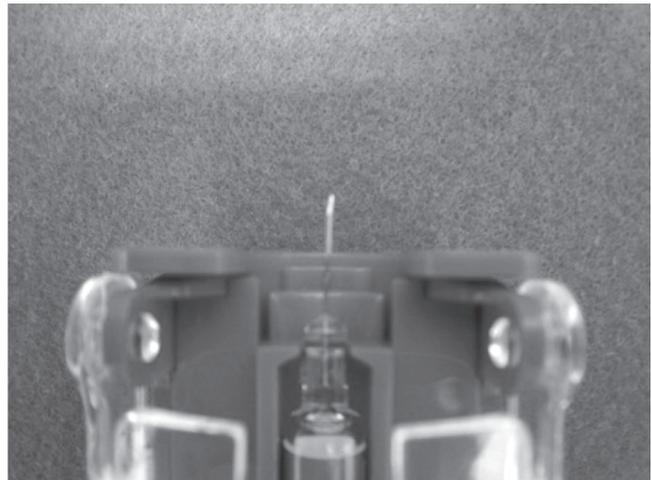


図3. 症例2：18歳女性
両手関節、手指関節の可動域制限なし。

射手技習得に対する支障は無かった(図3)。しかし、『え～、自分で打つの？難しそうだし、そんなこと怖くて出来ない！』ということで、約2年間、高校通学時には土曜日または遅刻、早退を利用して学業に支障が無いように母親の運転で隔週通院していた。臨床評価は右膝関節痛があり、DAS28-ESR 2.39、DAS28-CRP 1.84、HAQ-DI 0.125で、臨床的寛解の状態であった。

動 機

2症例共に、自分で自分に注射することに対する“恐怖心”が自己注射を強く拒んできた理由であった。しかし、2020年1月以降、COVID-19に罹患すると持病がある方は重症化しやすいと報道されていたため、病院への頻繁な通院が怖くなり、通院頻度を減らす目的で自己注射手技を習得したいと、症例1では2020年2月19日に、

症例2では2020年2月15日に申し出があった。

指導の実際

《症例1》

針の見えないペン型ADAを使用して腹部に投与することを指導した。デモ器で説明し、その後練習した。1回の指導時間は約20分で、計3回行った。3回目には見守りで正確に手順通り自己注射手技を習得できた。本人からは『針も見えないし、思ったより痛くなくてよかった、もっと早く自己注射にすればよかった』との言葉が聞けた。現在、3か月間隔で通院している。

《症例2》

これまでは、上腕部に看護師が投与していたが、今回はペン型ADAを利用して腹部投与で指導した。デモ器で練習したが実薬のボタンを押すことに恐怖心があり1回目の指導時は看護師がボタンを押した。『ペン型はシリンジ型より痛くない』との感想で、2回目の指導時には見守りで自己注射手技は確実に遂行できた。しかし、その後の来院時には、『まだボタンを押すのが怖い、たまにお父さんに押ししてもらっている』とのことであった。現在の通院間隔は10週間である。

考 察

RAに対するBIO治療薬の多くは皮下注射製剤で、自己注射が可能であり、患者は自宅で自分の都合に合わせて投与することができる。RAの疾患活動性が良好にコントロールされていれば投与間隔を延長したり、効果減弱時には投与間隔を短縮したりすることが通院なしで可能であり、RA治療に積極的な患者や有職者で頻繁な通院が困難な患者には利点が多い⁵⁾。一方、投薬のアドヒアランスが低下するという欠点につながりやすく、感染症や副作用への対処法や予防など自己管理ができるよ

う、個々の症例に合わせた患者指導、教育が重要である。

今回の2症例はCOVID-19の流行で病院に通院することが『怖く』なり、自ら自己注射手技の習得を希望した。幸い、2症例とも、2～3回の実技指導で手技を習得可能で、遂行後に『思っていたほど痛くなかった、もっと早く自己注射にしていたら良かった』との感想であった。2症例共に疾患活動性は良好にコントロールされていた症例であった。自分で注射を打つという“恐怖心”と、COVID-19に罹患するかもしれないという“恐怖心”を比較した時に、COVID-19に罹患したほうが『怖い』と2症例とも感じた結果、長い間拒んできた自己注射手技の習得が実現できたと考えられた。今回のような症例も参考にしながらRA患者の適切な自己注射指導を行っていききたい。

結 言

自己注射に対する“恐怖心”から自己注射手技の習得を拒んでいた症例がCOVID-19の罹患に対する“恐怖”のため自らすすんで自己注射手技を取得した。その結果、自己注射に対する“恐怖心”も、頻繁な通院で生じたCOVID-19に対する“恐怖心”も軽減した。

利益相反

開示すべき利益相反無し。

参考文献

- 1) Bart JF van den Bemt, Lynda G, Barbara D et al: A portfolio self-injection devices in rheumatology: how patient involvement in device design can improve treatment experience. Drug delivery 26: 384-392, 2019
- 2) 川名明彦：COVID-19のこれまでとこれから。日内会誌 109: 2257-2259, 2020
- 3) 大塚雄一郎：COVID-19と疫学。日大医誌 80: 101-105, 2021
- 4) 佐藤正夫, 竹村正男, 四戸隆基：皮下注生物学的製剤の注射時痛に関する検討。臨床リウマチ 26: 121-125, 2014
- 5) Kishimoto M, Yamairi F, Sato N et al: Patient preference for treatment mode of biologics in rheumatoid arthritis: A 2020 Web-based survey in Japan. Rheumatol Ther 8: 1095-1111, 2021

結節性硬化症に合併した成人発症スチル病の1例

犬飼峰彦, 花井俊一朗, 小林義照, 窪田総一郎, 原間紀美絵, 中込大樹

Key word : adaptive immunity, autoinflammatory disease, immunometabolism, innate immunity, mechanistic target of rapamycin

Abstract

Here, we present an 18-year-old Japanese woman with adult-onset Still's disease (AOSD) associated with tuberous sclerosis complex (TSC). She developed fever, polyarthralgia and skin rash typically colored salmon pink on the upper and lower extremities, and was diagnosed with AOSD with a 13-year history of TSC. High dose glucocorticoid therapy and tocilizumab partially improve her manifestations, but cyclosporine A ameliorated the clinical symptoms.

緒言

結節性硬化症 (tuberous sclerosis complex: TSC) は、てんかんや精神発達遅滞、自閉症などの行動異常や脳腫瘍、腎血管筋脂肪腫、リンパ脈管筋腫症、顔面の血管線維腫などの過誤腫を全身に生じる常染色体顕性遺伝の疾患である¹⁾。TSCでは、原因遺伝子である *TSC1* あるいは *TSC2* の遺伝子変異により、mechanistic target of rapamycin (mTOR) complex 1 (mTORC1) の制御不全を生じる。mTORC1は、細胞増殖やオートファジー、タンパクや脂質合成に関与する分子であることから、mTORC1が活性化するTSCでは多様な症状を呈する¹⁾。さらに、近年、mTORシグナルと家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever: FMF) などの自己炎症性疾患との関連が報告されている^{2,3)}。また、mTOR阻害薬は、リンパ球抑制作用を目的として臓器移植領域で臨床応用されている。現在までに、成人発症スチル病 (Adult-onset Still's disease: AOSD) におけるmTORシグナルの関与は明らかにされていないが、mTOR経路の免疫系への影響が複数報告されている。今回、mTORシグナル活性化を示すTSCにAOSDを合併し、シクロスポリン (cyclosporine A: CyA) が奏功した興味深い症例を経験したため報告する。

症例呈示

症例：18歳，女性。

主訴：発熱，咽頭痛，紅斑，多関節痛。

現病歴：5歳時に痙攣を契機にTSCと診断された。遺伝子検査は実施されていない。直近では、てんかんに対してカルバマゼピンとレベチラセタムを内服し、皮膚病変に対してはシロリムス外用薬を使用し、安定していた。当院入院2週前に咽頭痛と発熱が出現し、A病院内科を

受診した。経口レボフロキサシン500mg/日が処方され、4日間内服したが、発熱は改善しなかった。A病院を再診したところ、抗菌薬不応の39°Cを超える発熱に加え、多関節痛と肝逸脱酵素の上昇を認めたため、膠原病の可能性を疑われ当科に紹介され、精査のため入院した。

既往歴・併存症：TSCによるてんかん(最終発作：5歳)や顔面血管線維腫、上衣下結節などを指摘されているが、自閉症などの行動異常は認めていない。

家族歴：TSCの家族歴なし。

内服薬：カルバマゼピン 250 mg/日，レベチラセタム 1000 mg/日。

入院時身体所見：意識清明，体温36.3°C，血圧108/60 mmHg，脈拍94回/分，SpO₂ 98% (室内気)。口腔内潰瘍なし，眼球充血なし，咽頭発赤なし，扁桃腫脹なし，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，呼吸音は清，右肋弓下に肝臓を1横指触知した。四肢には，発熱に伴い出現する淡い紅斑を認め，両肩関節と膝関節に圧痛を認めた。

血液検査(表1)：白血球数11,350 / μ L，好中球数9,690 / μ L，ヘモグロビン11.8 g/dL，血小板数253,000 / μ L，aspartate aminotransaminase (AST) 180 U/L，alanine aminotransferase (ALT) 160 U/L，lactate dehydrogenase (LD) 565 U/L，フェリチン4768 ng/mL，C反応性タンパク (C-reactive protein: CRP) 16.26 mg/dL，リウマトイド因子 (rheumatoid factor: RF)，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。

胸腹部骨盤造影CT (画像呈示なし)：上衣下結節，多発肺結節，骨島を認め，結節性硬化症の所見であった。胸

表1. 初診時の検査所見

項目	結果	基準範囲
Leukocytes ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	11.35	3.3-8.6
Neutrophils ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	9.69	1.7-6.7
Hemoglobin (g/dL)	11.8	11.6-14.8
Platelets ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	25.3	15.8-34.8
CRP (mg/dL)	16.26	< 0.1
BUN (mg/dL)	7.2	8.0-20.0
Creatinine (mg/dL)	0.84	0.46-0.79
AST (U/L)	180	13-30
ALT (U/L)	160	7-30
LD (U/L)	565	124-222
C3 (mg/dL)	135	73-138
C4 (mg/dL)	26	11-31
Ferritin (ng/mL)	4,768	4.2-136.7
IgG (mg/dL)	1,505	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
sIL-2R (U/mL)	665	121-613

ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase, BUN: blood urea nitrogen, CCP: cyclic citrullinated peptide, CRP: C-reactive protein, LD: lactate dehydrogenase, sIL-2R: soluble interleukin-2 receptor

水や心嚢液貯留はみられなかった。明らかなリンパ節腫脹はみられなかったが、肝脾腫を認めた。

臨床経過 (図1)

咽頭痛後に発症した発熱で、多関節痛や典型的なサーモンピンク疹を伴う点からは、AOSDを考えた。血液培養を含む微生物学的検査や造影CTなどから感染症と悪性腫瘍を除外したのちに、Yamaguchiらの分類基準(1992)年⁴⁾に基づき、大項目4つ、小項目4つを満たしたことから、AOSDと診断した。初期治療としてプレドニゾロン(prednisolone: PSL) 50 mg/日内服を開始したが、発熱と紅斑の改善に乏しかった。重篤な臓器障害がなかったことから、メチルプレドニゾロン(methylprednisolone: mPSL) 250mg/日を3日間点滴静注し、パルス療法を追加した。一時的に解熱するものの、すぐに発熱がみられ、紅斑の消長を繰り返し、血清フェリチン値が増加した。疾患活動性を十分抑制できていないと考え、ステロイドパルスの用量を増やすことも検討したが、グルココルチコイド(glucocorticoid: GC)の積算量が多量になることを考慮して、第14病日にトシリズマブ(tocilizumab: TCZ) 480 mg/body/週の点滴静注を行った。これにより、紅斑は抑制できたものの、2回投与後も発熱は持続し、血清LDの増加と血小板数の減少がみられた。マクロファージ活性化症候群(macrophage activation syndrome: MAS)の発症を危惧し、TCZを延期してCyA内服を追加したところ、発熱は改善し、血清LDやフェリチン低下がみられ、血小板数は回復した。CyA 200 mg/日内服で安定化したのちにTCZを再開、以後は順調にPSLを減量し、本論文作成時点ではPSL 5 mg/日とCyA, TCZ併用で寛解を維持している。

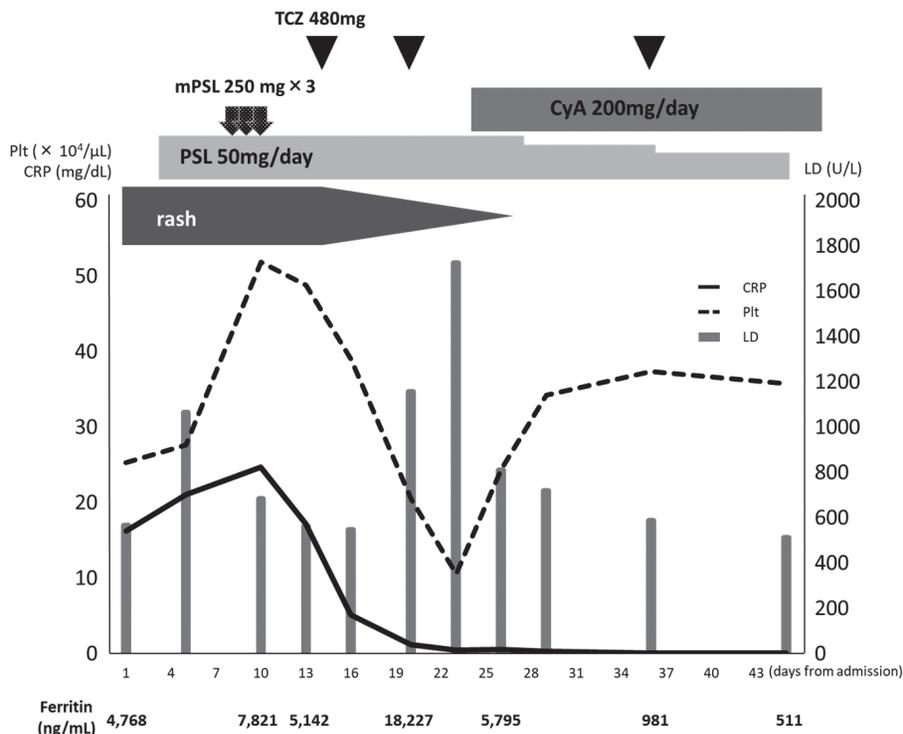


図1

考 察

本例は、mTORシグナル制御異常をきたすTSCにAOSDを合併し、CyAが奏功した症例であった。TSCとAOSDが合併した報告は、我々が検索する限り過去になく、両者の病態を考えるうえでも興味深い1例である。さらに、mTORシグナルの機能を考えると、TCZよりもカルシニューリン阻害薬であるCyAが効果を示した点は注目に値する。

TSCの原因遺伝子として、9番染色体上の*TSC1*遺伝子と16番染色体上の*TSC2*遺伝子が同定されており、これらの遺伝子産物であるHamartinとTuberinの複合体は、mTOR経路を抑制することで細胞増殖やオートファジー、タンパクや脂質合成などを制御している¹⁾。TSCでは、*TSC1*あるいは*TSC2*遺伝子変異により、mTORシグナル制御異常を生じることで多様な症状を呈する。mTORは、イースター島の土壌より分離されたマクロライドであるラパマイシンの標的分子として同定され、mTORC1とmTORC2という2つのタンパク複合体を形成しているキナーゼであるが、TSCではmTORC1の異常を生じる^{1,5)}。mTORC1は、成長因子、サイトカイン、病原体関連分子パターン、アデノシン三リン酸、グルコース、アミノ酸などの栄養要因や環境要因を感知し、タンパクや脂質合成、あるいはオートファジー抑制により細胞増殖を促進させる⁵⁾。mTORは、細胞の代謝活性制御を介して免疫系にも関わっており、樹状細胞、マクロファージ、単球、好中球やnatural killer(NK)細胞など自然免疫系細胞の増殖に関与する^{5,6)}。さらに、*in vitro*および*in vivo*実験において、*TSC1*欠損は向炎症性フェノタイプであるM1マクロファージ分化を促進すると報告されている⁶⁾。また、獲得免疫系においては、T細胞増殖やCD4陽性T細胞からTh1やTh17などエフェクターT細胞への分化にも関与するとされ^{5,6)}。マウスにおいてmTORC1の機能喪失は、制御性T細胞への分化を促進すると報告されている^{7,8)}。リウマチ性疾患との関連については、全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus: SLE)や関節リウマチ(rheumatoid arthritis: RA)、強皮症、Sjögren症候群患者やこれらの動物モデルにおいてmTOR阻害が病態を改善させる可能性が示唆されており、特にSLEやRAにおいては、ヒトを対象とした試験でmTOR阻害薬のラパマイシンやエベロリムスの有効性が報告されている⁹⁾。

AOSDは、全身炎症をきたす自己炎症性疾患と考えられており、自然免疫の異常活性化とそれに続くinterleukin-1(IL-1)、IL-6、IL-18などの炎症性サイトカインの過剰産生が主な病態である⁹⁾。AOSDでは、自然免疫系の活性化だけでなく、獲得免疫系の異常も想定されており、Th1やTh17細胞の増加、制御性T細胞の減少がみられると報告されている¹⁰⁾。現在までにmTORシグナルとAOSDとの関連性は明らかにさ

れていないものの、酸化還元酵素をコードするlaccase domain containing 1(LACC1)のミスセンス変異を認められた若年性特発性関節炎(juvenile idiopathic arthritis: JIA)の報告が複数あり^{11,12)}、LACC1変異とmTOR、さらにはJIAとの関連が示唆されている¹²⁾。この報告によると、LACC1はmTORシグナルの上流に位置し、同シグナルを介してマクロファージのオートファジー機能を制御しており、その機能低下がJIA発症に関与しているのではないかと推測されている¹²⁾。また、AOSDの病態において主要な役割を担うIL-18は、自閉症スペクトラム障害との関連が注目されている。本例では、TSCに伴う自閉症は認めなかったものの、近年の研究で自閉症スペクトラム障害において脳内と血中IL-18の不均衡が指摘されており¹³⁾、IL-18はアミノ酸トランスポーター発現とmTORC1活性化を介したNK細胞増殖に深くかかわると報告されている¹⁴⁾。つまり、TSCではIL-18の異常が想定され、その結果、免疫代謝の制御異常を生じることで免疫異常を呈する可能性が推測される。さらに、FMF患者の好中球において、mTOR阻害はパイリン発現を減少させたという報告もあり、mTORの自己炎症性疾患への関与が示唆されている³⁾。自然免疫と獲得免疫の両者が、病態形成に深くかかわるAOSDでは、mTOR経路の関与に興味を持たれるところであり、近年注目されている免疫代謝の観点からも、さらなる研究が期待される。

現在のところ、TSCにおいて自己炎症性疾患や自己免疫疾患の発症率が高いという知見はなく、本例のようなAOSDとの合併例の報告もない。このことから、mTORC1活性化だけでなく、LACC1をはじめとした遺伝子異常やHLAハプロタイプなどの遺伝因子を含む多因子がAOSD発症を規定していることの裏付けと考えられる。本例のみでは、TSCによるmTOR活性化とAOSDの病態との関連性を直接証明することは困難であるが、本例の臨床経過は両者の関連を示唆している。初期治療におけるGCの用量が少なかったため、疾患活動性を抑えきれなかった可能性はあるものの、臨床症状や血清マーカーの動きを見る限りは、GC抵抗性であったと考えられた。このような状況でのTCZ投与は部分的に改善を示したものの、MASを誘発した可能性があった。しかし、CyA追加後に速やかに改善が得られており、カルシニューリン阻害薬が奏功したと考えられる。CyAが直接的にmTOR経路を阻害する機序を有しているわけではないものの、T細胞の増殖・活性化阻害に関する点では、mTOR阻害薬とカルシニューリン阻害薬は、類似的作用点があり、実際に臓器移植後の免疫抑制薬として両者が使用されている。本例でみられた治療抵抗性の点やリンパ球抑制作用を有するカルシニューリン阻害薬が奏功した点から推測すると、マクロファージやリンパ球をはじめとした免疫代謝異常を引き起こ

すmTORC1活性化が病態形成の一端を担っている可能性が示唆された。また、TCZがMAS発症に寄与した可能性が考えられた。AOSDに対するTCZ治療後にMASを発症した報告は複数あり、本邦における調査では、AOSDに伴うMAS 6例のうち、4例がTCZ投与直後に発症したと報告されている¹⁵⁾。同報告では、TCZ投与前の血清IL-18レベルが著増しており、投与後MAS発症時に倍化したことが明らかにされた¹⁵⁾。TCZがMAS発症に関わる機序は明らかにされていないが、IL-6という単一のサイトカイン抑制は、ネガティブフィードバック機構を介してIL-18をはじめとしたサイトカインストームを増悪させる可能性が考えられている¹⁶⁾。病態解明には、IL-1阻害療法など他の抗サイトカイン療法とMASとの関連性の解析も必要であろう。

本例を端緒にmTORシグナルとAOSDとの関連についてのさらなる研究によりAOSDの新たな治療標的が解明されることが期待される。

利益相反

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) Henske EP, Jóźwiak S, Kingswood JC et al. Tuberculous sclerosis complex. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16035
- 2) Skendros P, Papagoras C, Mitroulis I et al. Autoinflammation: Lessons from the study of familial Mediterranean fever. *J Autoimmun* 2019; 104: 102305
- 3) Mitroulis I, Kourtzelis I, Kambas K et al. Evidence for the involvement of mTOR inhibition and basal autophagy in familial Mediterranean fever phenotype. *Hum Immunol* 2011; 72: 135-138
- 4) Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992; 19: 424-430
- 5) Suto T, Karonitsch T. The immunobiology of mTOR in autoimmunity. *J Autoimmun* 2020; 110: 102373
- 6) Weichhart T, Hengstschläger M, Linke M. Regulation of innate immune cell function by mTOR. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 599-614
- 7) Delgoffe GM, Kole TP, Zheng Y et al. The mTOR kinase differentially regulates effector and regulatory T cell lineage commitment. *Immunity* 2009; 30: 832-844
- 8) Salmond RJ. mTOR regulation of glycolytic metabolism in T cells. *Front Cell Dev Biol* 2018; 6: 122
- 9) Feist E, Mitrovic S, Fautrel B. Mechanisms, biomarkers and targets for adult-onset Still's disease. *Nat Rev Rheumatol* 2018; 14: 603-618
- 10) Giacomelli R, Ruscitti P, Shoenfeld Y. A

- comprehensive review on adult onset Still's disease. *J Autoimmun* 2018; 93: 24-36
- 11) Wakil SM, Monies DM, Abouelhoda M et al. Association of a mutation in LACC1 with a monogenic form of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 288-295
 - 12) Omarjee O, Mathieu AL, Quiniou G et al. LACC1 deficiency links juvenile arthritis with autophagy and metabolism in macrophages. *J Exp Med* 2021; 218
 - 13) Businaro R, Corsi M, Azzara G et al. Interleukin-18 modulation in autism spectrum disorders. *J Neuroinflammation* 2016; 13: 2
 - 14) Almutairi SM, Ali AK, He W et al. Interleukin-18 up-regulates amino acid transporters and facilitates amino acid-induced mTORC1 activation in natural killer cells. *J Biol Chem* 2019; 294: 4644-4655
 - 15) Yamabe T, Ohmura SI, Uehara K et al. Macrophage activation syndrome in patients with adult-onset Still's disease under tocilizumab treatment: A single-center observational study. *Mod Rheumatol* 2021; 6: 1-8
 - 16) Tsuchida Y, Sumitomo S, Shoda H et al. Macrophage activation syndrome associated with tocilizumab treatment in adult-onset Still's disease. *Mod Rheumatol* 2017; 27: 556-557

紅皮症で発症した抗SAE抗体陽性皮膚筋炎の1例

木戸敏喜, 四十万谷朱里, 川高正聖, 杉下尚徳, 浅野諒子, 津田玲奈, 朴木博幸, 篠田晃一郎, 戸邊一之

Key word : Anti-SAE antibody, Dermatomyositis, Erythroderma

Abstract

A 58-year-old woman presented to our department with erythroderma, muscle weakness, and dysphagia. Muscle biopsy revealed perifascicular atrophy with inflammation, she was diagnosed as dermatomyositis (DM) with anti-SAE antibody. After the initial immunosuppressive treatment, skin and muscle lesion deteriorated and interstitial pneumonitis had appeared, which were successfully treated with cyclophosphamide. Anti-SAE antibodies are rare myositis-specific autoantibodies (MSAs) that can present with erythroderma. Aggressive search about this autoantibody is necessary in DM that is negative for other MSAs.

緒言

皮膚筋炎は骨格筋の炎症に伴う筋力低下を呈する疾患群であり、多発性筋炎、封入体筋炎とともに特発性炎症性筋疾患という疾患概念を形成する。本疾患群には筋炎特異的的自己抗体が検出され、各自己抗体が特定の臨床症状と密接に関連するのみならず、診断の補助、治療法の選択、予後推定などに有用であることが明らかになっている。2022年現在、保険診療で抗ARS抗体、抗Mi-2抗体、抗TIF-1 γ 抗体、抗MDA5抗体が測定可能である¹⁾。今回、紅皮症で発症し、皮疹のコントロールに難渋し、間質性肺炎を併発した抗SAE抗体陽性皮膚筋炎症例を報告する。

症例

58歳、女性。アレルギー歴なし、生来健康、著患なし。X-1年春頃、下肢近位筋の筋力低下を自覚、X-1年9月、手背に掻痒を伴う紅斑が出現し全身に拡大したため、当院皮膚科を受診した。紅皮症の状態であり、対症的にビラスチンが処方された。その後、筋力低下、嚥下困難が出現し、皮膚筋炎の関連を疑われX年1月に当科を紹介受診した。

身長 156.5 cm、体重 67.4 kg、血圧 96/60 mmHg、心拍数 80/分 整、体温 37.4 °C。胸腹部に特記事項なし、手指と下腿に浮腫が軽度あり、四肢の軽度関節痛を訴えていたが、有意な関節炎の所見は認めなかった。徒手筋力テスト(MMT)は手指骨格筋、手関節伸展、腸腰筋、ハムストリングで(4/4)だった。筋把握痛はなく、感覚障害、小脳症状はともに認めなかった。皮膚では、顔面紅潮を伴うが、ヘリオトローブ疹なし(図1-a)。シヨールサインあり、鱗屑を付し、腰背部は掻爬性皮膚炎様の紅斑を認めた。全身紅斑が癒合傾向で、紅皮症の状態であったが、肩甲骨付近には紅斑は認めな

かった(図1-b)。手指にびまん性紅斑を認め、典型的なゴットロン徴候、逆ゴットロン徴候はともに認めなかった(図1-c)。肘に大ゴットロン徴候を認めた(図1-d)。血液検査では筋原性酵素の上昇は軽微で軽度のCRP高値(0.26 mg/dL)、抗核抗体(斑紋型)、抗SS-A抗体陽性を認めたが、抗ds-DNA抗体は陰性で、低補体血症を認めなかった。光線過敏症、口内炎、乾燥症状等は認めず、全身性エリテマトーデスやシェーグレン症候群の可能性は低いと考えられた。入院時の検索では筋炎特異的抗体はいずれも陰性であった(表1)。胸部X線、CT検査では異常所見を認めず、MRI(STIR像)では皮下組織に柵状の高信号域があり、殿筋、大腿筋群に高信号域を認めた。右大腿二頭筋の筋生検を実施したところ perifascicular atrophy (PFA)を認め、筋周膜にマクロファージの浸潤を認めた(図2-a)。Myxovirus resistance protein A (MxA)の発現をPFA主体に認め(図2-b)、皮膚筋炎に特徴的な所見であった。肘にて実施した皮膚病理所見はやや過角化を伴い、真皮浅層血管周囲性に中等度の炎症細胞浸潤がみられ、皮膚筋炎に矛盾しない所見であった(図2-c, d)。後に、免疫沈降法にて抗SAE抗体が陽性と判明した(筑波大学医学医療系皮膚科にて施行)。なお、悪性腫瘍の併発は認めなかった。皮膚筋炎と診断し²⁾、皮疹と筋力低下、関節症状に対してX年2月よりprednisolone (PSL) 60 mg 投与を開始した。症状は改善を示したが、皮疹は残存しステロイド外用薬や抗ヒスタミン薬を併用した。PSL 10 mgまで減量したところ皮疹の増悪、発熱、炎症反応亢進がみられた。そのためX年6月、PSL 15 mgまで増量し、methotrexate (MTX)を併用したが、効果不十分のためX年11月にMTXは中止された。その後、PSL 10 mg投与下で、倦怠感、皮疹が増悪し、筋MRIで下腿筋群の炎症所見、爪郭顕微鏡で巨大毛細血管拡張を認め、皮膚筋炎の再燃と判断し

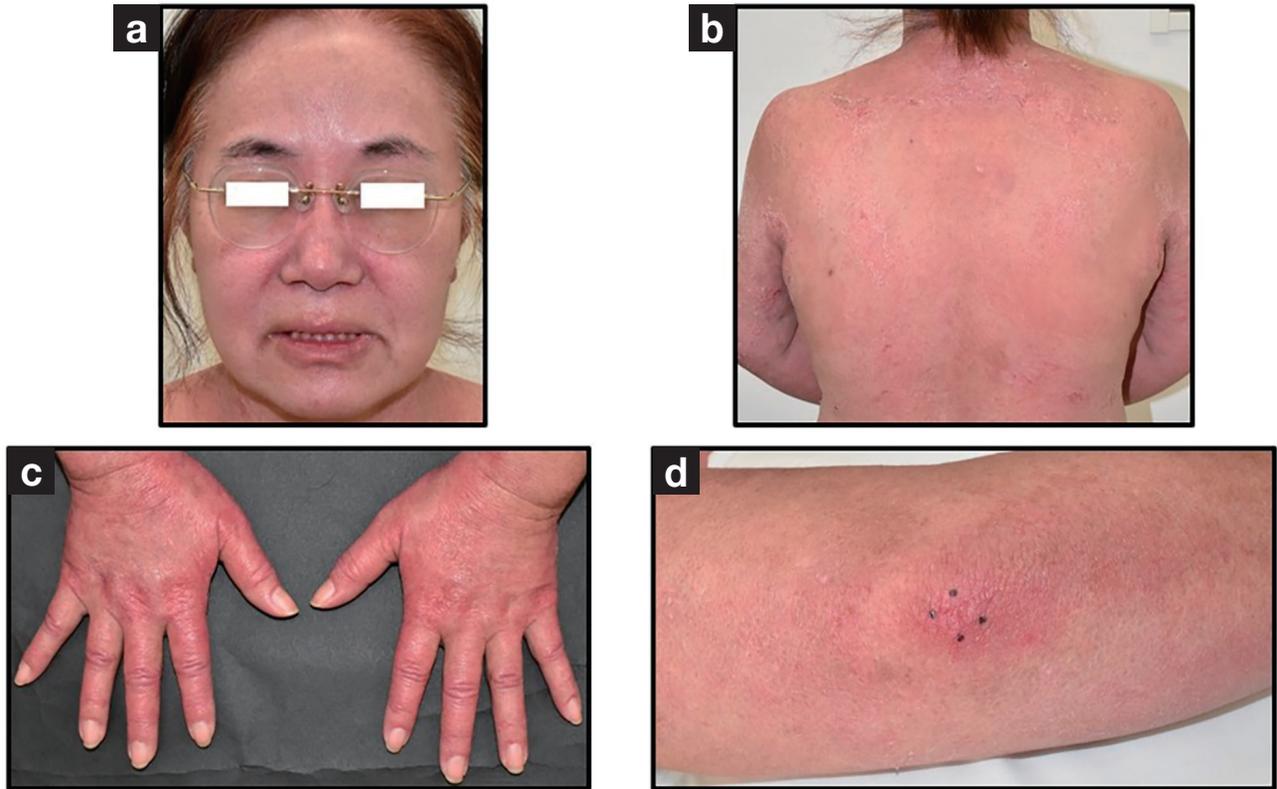


図1. 初診時の皮膚所見

a) 顔面紅斑を伴うがヘリオトロープ疹は認めない。b) ショールサイン、腰背部の掻爬性皮膚炎様の紅斑。紅皮症であるが、肩甲骨付近には紅斑は認めない。c) 手指の紅斑を認めるがゴットロン徴候は認めない。d) 右肘の大ゴットロン徴候。

表1. 初診時の採血所見

TP	7.8	g/dL	TSH	0.81	μU/L	抗SS-A抗体	≥240	U/mL
Alb	3.4	g/dL	ft3	2.7	pg/ml	抗SS-B抗体	(-)	
AST	43	U/L	ft4	1.2	pg/mL	抗RNApoly3抗体	(-)	
ALT	25	U/L	HbA1c	6.4	%	CH50	46	CH50/mL
LDH	425	U/L	HCV-Ab	(-)		C3	114.3	mg/dL
CPK	152	U/L	HBs-Ag	(-)		C4	22.3	mg/dL
Ald	5.9	U/L	HBs-Ab	≥1000	mIU/mL	抗ARS抗体	(-)	
T-bil	0.7	mg/dL	HBc-Ab	8.0	S/CO	抗MDA5抗体	(-)	
BUN	10	mg/dL	HBV-DNA	検出なし		抗Mi2抗体	(-)	
Cre	0.48	mg/dL	T-SPOT	陰性		抗TIF1γ抗体	(-)	
UA	5.3	mg/dL	IgG	2921	mg/dL	抗HMGCR抗体	<1.0	IU/mL
TG	165	mg/dL	IgA	248	mg/dL	抗ミトコンドリアM2抗体	(-)	
HDL-Cho	25	mg/dL	IgM	137	mg/dL	ESR	34	mm/hr
LDL-Cho	106	mg/dL	CRP	0.26	mg/dL	WBC	4400	/μL
Na	138	mEq/L	ANA(斑紋型)	320	倍	RBC	442万	/μL
K	3.9	mEq/L	抗dsDNA抗体	0.9	IU/mL	Hb	13.3	g/dL
Cl	104	mEq/L	抗Sm抗体	(-)		PLT	20.5万	/μL
KL-6	327.7	U/mL	抗RNP抗体	(-)				

た。X + 1年1月に tacrolimus (TAC) 3 mg追加、high-dose intravenous immunoglobulin (IVIg) 療法を実施した。倦怠感などは改善し一時PSLを漸減したが、掻痒を伴う皮疹が残存し、さらに胸部CT検査では両側肺背側にスリガラス陰影の新規出現(図3)を認め、皮膚筋炎に伴

う間質性肺炎と判断し、intravenous cyclophosphamide (IVCY) 1000 mg (≒ 750 mg/m²) を実施した。その後、画像検査での間質性肺炎の進行はなく、皮疹も改善をみとめ、PSL漸減が可能となった。(図4)

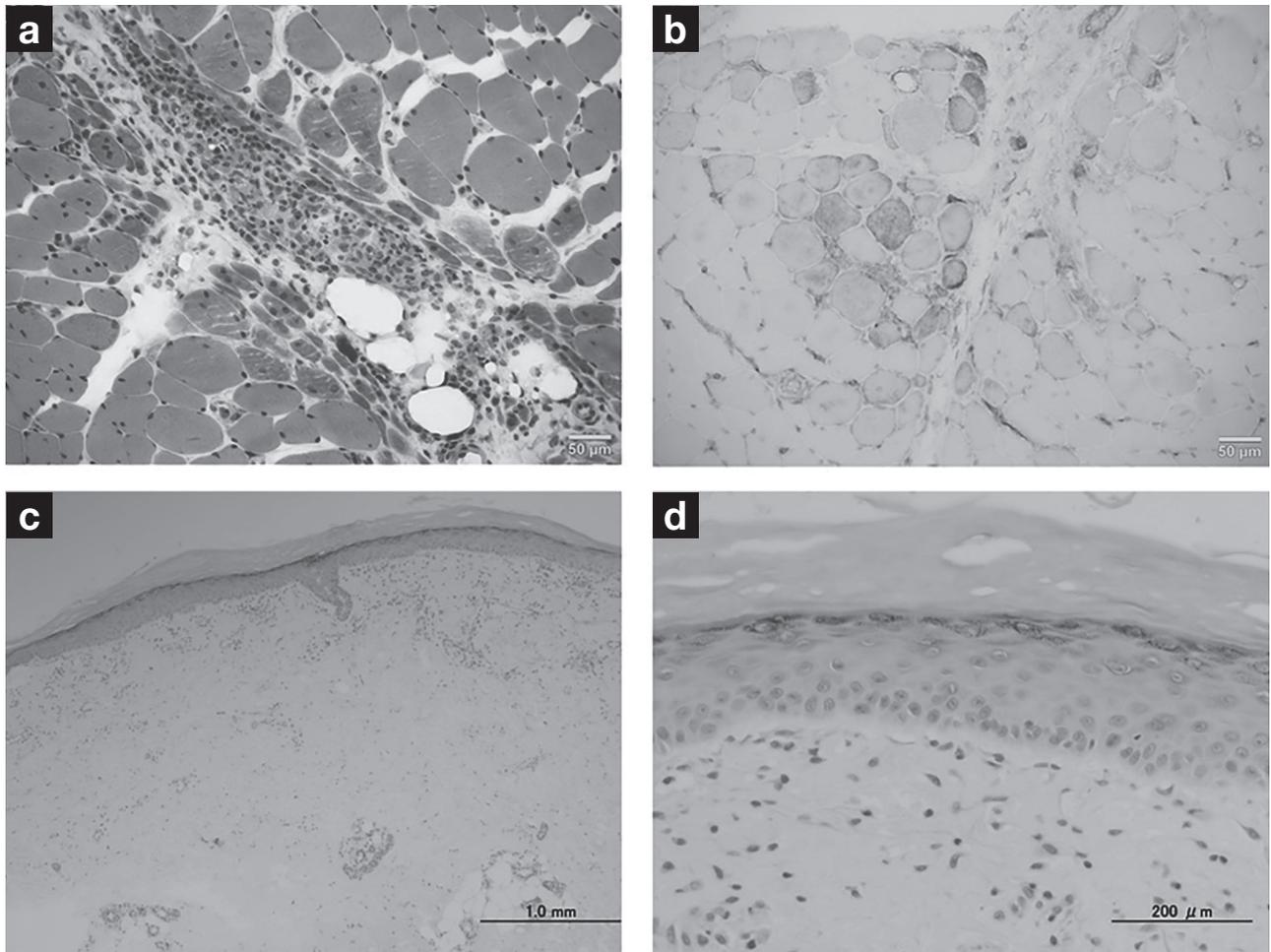


図2. 病理組織像

a) 筋生検HE染色 b) 筋生検MxA染色 c) 皮膚生検HE染色 弱拡大 d) 強拡大



図3. 胸部CT像

両側肺背側にスリガラス陰影、浸潤影を認める。

考 察

本例について、厚生労働省の皮膚筋炎/多発性筋炎の指定難病診断基準を参照すると皮膚症状(肘のゴットロン徴候)、近位筋筋力低下、血清CKの上昇、関節痛、CRPやESR上昇、筋生検での病理所見が合致し、皮膚

筋炎と診断可能である。しかし本例では紅皮症が顕著であり、皮膚筋炎に典型的なヘリオトロープ疹やゴットロン徴候とは判断し難かった。一方筋病理所見では皮膚筋炎に特徴的なPFAを呈し、免疫染色ではMxAが筋線維に染色された。PFAの皮膚筋炎の診断における感度は47%、特異度は98%、MxA免疫染色においては感度78%、特異度98%だったと報告され、本症例のように特徴的な皮疹を呈さなくても、筋病理所見による鑑別も有用である事が報告されている^{3,4)}。

抗SAE抗体は2007年に報告された筋炎特異的自己抗体であり⁵⁾、small ubiquitin-like modifier 1 (SUMO-1) activating enzyme A, Bを抗原とする。日本人の皮膚筋炎患者コホートにおいては1.5%に抗SAE抗体が検出される⁶⁾。SAEは蛋白合成酵素や転写因子などの特定蛋白の翻訳後修飾において重要な役割を果たしており、核内に存在する。そのため抗核抗体は陽性となり染色型は斑紋型が主体である⁷⁾。本例では斑紋型の抗核抗体が高力価陽性であり、これは抗SAE抗体の存在を示唆するものと思われる。抗SAE抗体陽性皮膚筋炎の臨床所見については、皮膚症状が先行する例が多く、その臨床的

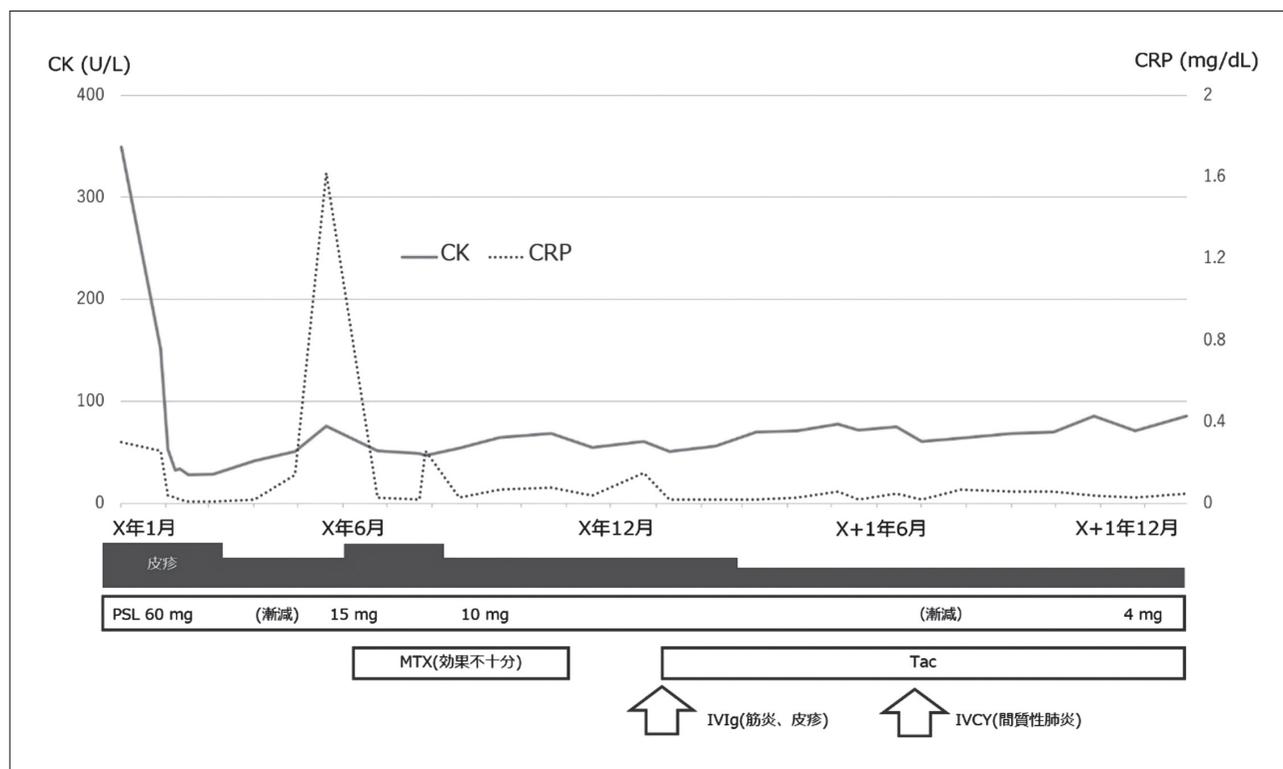


図4. 臨床経過

徴として全身の紅斑(紅皮症含む)、嚥下障害、間質性肺炎、悪性腫瘍の併発が報告されている。またCKは上昇することが多いが、基準範囲内のこともある^{5,6,7,8,9)}。本例は紅皮症で発症したが、紅皮症とは体表の80%以上に紅斑と落屑を伴う状態であり、紅皮症の0.6%に皮膚筋炎を認めるとの報告もある¹²⁾。アジア系集団において、抗SAE抗体陽性皮膚筋炎の50%にびまん性紅斑が認められ、欧州のコホート(7.3%)より高頻度である⁸⁾。本症例のように紅皮症を呈する症例においてはゴットロン徴候やヘリオトロープ疹など皮膚筋炎特異的皮疹と判断されにくく、診断には注意が必要である。なお本例にも認められたが、肩甲骨付近が紅斑に侵されない「天使の羽」兆候が抗SAE抗体陽性皮膚筋炎の特徴との報告もある¹³⁾。

本邦のコホートにおいては、抗SAE抗体陽性皮膚筋炎患者の71%に間質性肺炎が認められ、英国のコホート(18%)よりも多く見られた。間質性肺炎の程度は比較的軽症で治療反応性は良好といわれている⁶⁾。しかし一方、間質性肺炎に加え房室ブロックを呈する心筋障害を伴い、急速に呼吸不全で死亡に至った例¹⁰⁾や、ステロイドパルスおよびIVCYを要した例¹¹⁾の報告もあり注意が必要である。本例ではPSL、TAC併用下での間質性肺炎を発症したため、IVCYによる治療導入を試み、その後は増悪なく経過している。

本例において、PSL漸減に伴い各症状が再燃した際、CKは基準範囲内であったものの、筋MRIでは活動性

筋炎に矛盾しない所見を認めた。国際的な筋炎の臨床研究グループであるInternational Myositis Assessment & Clinical Studies group (IMACS) による推奨¹⁴⁾では、筋炎の病勢評価については筋原性酵素の推移のみならず、医師、患者VAS、HAQ-DI、MMT、筋外病変(皮膚、消化管、呼吸器、心臓)などの評価を組み合わせ、筋炎の病勢や再燃を総合的に判定する必要がある。またMRIでのSTIR像の変化¹⁵⁾や爪郭顕微鏡の血管新生所見が筋炎の活動性と関連している¹⁶⁾との報告がある。本例においても、皮膚搔痒が残存しており、MRIや爪郭顕微鏡の所見をもとに病勢の評価を行った。

結 語

紅皮症で発症し、経過中に間質性肺炎を併発した抗SAE抗体陽性皮膚筋炎について報告した。抗SAE抗体陽性皮膚筋炎では皮膚症状が強く時に紅皮症を呈する事があり、また嚥下障害、間質性肺炎、悪性腫瘍との関連が示唆されている。同抗体は商業的検査では検出されないため積極的な検索が必要である。

謝 辞

筋病理診断において国立精神・神経医療研究センター疾病研究第一部 西野一三先生、抗体検査において東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学 沖山奈緒子先生にご尽力いただきましたことを深謝申し上げます。

利益相反

なし

参考文献

- 1) 佐藤慎二：炎症性筋疾患に見出される自己抗体. 臨床リウマチ 2018; 30 : 145-153.
- 2) Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, et al: 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1955-1964.
- 3) 井上道雄, 西野一三：皮膚筋炎と合成酵素症候群. 神経治療 2020; 37: 123-128.
- 4) Uruha A, Nishikawa A, Tsururaya RS, et al: Sarcoplasmic MxA expression: A valuable marker of dermatomyositis. *Neurology* 2017; 88: 493-500.
- 5) Betteridge Z, Gunawardena H, North J, et al: Identification of a novel autoantibody directed against small ubiquitin-like modifier activating enzyme in dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3132-3137.
- 6) Fujimoto M, Matsushita T, Hamaguchi Y, et al: Autoantibodies to small ubiquitin-like modifier activating enzymes in Japanese patients with dermatomyositis: comparison with a UK Caucasian cohort. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 151-153.
- 7) Peterson LK, Jaskowski TD, La'ulu SL, et al: Antibodies to small ubiquitin-like modifier activating enzyme are associated with a diagnosis of dermatomyositis: results from an unselected cohort. *Immunol Res* 2018; 66: 431-436.
- 8) Jia E, Wei J, Geng H, et al: Diffuse pruritic erythema as a clinical manifestation in anti-SAE antibody-associated dermatomyositis: a case report and literature review 2019; 38: 2189-2193.
- 9) Muro Y, Sugiura K, Nara M, et al: High incidence of cancer in anti-small ubiquitin-like modifier activating enzyme antibody-positive dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54: 1745-1747.
- 10) Zamora E, Colomina ES, Holgado S, et al: Heart-Lung-Muscle Anti-SAE Syndrome: An Atypical Severe Combination. *J Clin Med* 2018; 23: 20-25.
- 11) Gono T, Tanino Y, Nishikawa A, et al: Two cases with autoantibodies to small ubiquitin-like modifier activating enzyme: A potential unique subset of dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Int J Rheum Dis* 2019; 22: 1582-1586.
- 12) Miyashiro D, Sanches JA: Erythroderma: a prospective study of 309 patients followed for 12 years in a tertiary center. *Sci Rep* 2020; 10: 9774-9786.
- 13) Inoue S, Okiyama N, Shobo M, et al: Diffuse erythema with 'angel wings' sign in Japanese patients with anti-small ubiquitin-like modifier activating enzyme antibody-associated dermatomyositis. *Br J Dermatol* 2018; 179: 1414-1415.
- 14) Miller FW, Rider LG, Chung YL, et al: Proposed preliminary core set measures for disease outcome assessment in adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 1262-1273.
- 15) Lovitt S, Moore SL, Marden FA: The use of MRI in the evaluation of myopathy. *Clin Neurophysiol* 2006; 117: 486-495.
- 16) Barth Z, Witczak BN, Flatø B, et al: Assessment of microvascular abnormalities by nailfold capillaroscopy in juvenile dermatomyositis after medium- to long-term followup. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018; 70: 768-776.

第74回 東海膠原病研究会

日 時：2021年7月10日(土)

世話人：高橋 伸典

1. ステロイド反応性が良好であった劇症型抗リン脂質抗体症候群 (CAPS) の1例

藤田医科大学医学部 リウマチ・膠原病内科

○鈴木雅司, 西野 譲, 渡邊奈津子, 長縄達明,
梅田 愛, 平野大介, 橋本貴子, 深谷修作,
安岡秀剛

症例69歳、女性。濾胞性リンパ腫疑いで当院血液内科に入院中。18q21/BCL2転座陰性で濾胞過形成と診断。溶血性貧血、血小板低下、抗リン脂質抗体 (aPL) 陽性、脳、腎、脾梗塞を認め、当科転科。発症期間不明、aPL陽性 (1回) であり、Ashersonらの criteriaは満たさなかったがCAPSと診断。抗血栓療法+ステロイド大量療法で治療を開始後、D-dimerの低下、血小板上昇を速やかに認めた。脳梗塞巣の増加なく、腎、脾梗塞巣は縮小傾向であった。CAPSは致死率が30-50%と高く、しばしば治療に難渋するが、本症例ではaPLが低titerであったことが、治療反応性良好の要因の1つと考える。

2. ベリムマブ (BELI) が著効した治療抵抗性SLE筋炎の一例

岐阜大学医学部附属病院 免疫・内分泌内科/糖尿病代謝内科

岐阜大学大学院医学系研究科 糖尿病・内分泌代謝内科学/膠原病・免疫内科学

○安藤博徳, 鷹尾 賢, 伊藤公大, 加藤文博,
水野正巳, 廣田卓男, 飯塚勝美, 諏訪哲也,
堀川幸男, 矢部大介

【症例】30歳女性。X-7年に多発関節痛が出現し、ACPA・RF陰性もRAと診断され、MTX、TAC、ADA、ETN使用も効果は不十分であった。X-6年に間質性肺炎を認め薬剤性と考えられた。X-5年よりCPKの上昇を認め、X年に近位筋の筋力低下により当科へ紹介入院となった。CPK 2659 IU/l、CH50 11.6 mg/dl、抗ds-DNA抗体 97 IU/ml、筋生検ではT細胞浸潤と血管壁へのC1q沈着を認めた。当初はPMの合併と考えmPSLパルスと後療法、IVIgを施行するも効果は限定的であり、SLE病態の関与を考えX+1年にHCQ導入、X+2年にBELIを導入したところ、CPK正常化が得られた。【考察】SLEによる筋炎は比較的稀である。本症例ではRA治療の修飾は考慮されるものの、筋炎が前景にたちSLEの診断に苦慮した。SLE筋炎にBELIが有効である可能性が示唆され、当科におけるBELIの使用経験と併せて報告する。

3. 腎生検が有用であった抗核抗体陰性ループス腎炎の1例

岐阜大学医学部附属病院 免疫・内分泌内科

○伊藤公大, 水野正巳, 鷹尾 賢, 廣田卓男,
諏訪哲也, 堀川幸男, 矢部大介

岐阜大学医学部附属病院 糖尿病代謝内科

伊藤公大, 水野正巳, 鷹尾 賢, 廣田卓男,
諏訪哲也, 堀川幸男, 矢部大介

岐阜大学医学部附属病院 病理診断科

宮崎龍彦

【症例】19歳女性【主訴】蛋白尿【現病歴】X-1年4月の健康診断で尿蛋白を指摘され、同年9月にA病院を受診した。抗SS-A抗体陽性、低補体血症を指摘され、同年10月に当科紹介となった。両側足関節痛、尿蛋白定性 (2+) を認め、抗核抗体40倍であった。腎生検実施となるも、退院後より発熱・腹痛を認めた。ネフローゼ症候群をきたし、ステロイドパルス療法およびPSL 30 mg/日で加療された。尿蛋白陰性化、PSL 15 mg/日まで減量し退院となった。腎生検でループス腎炎class Vを強く疑う所見からSLEと診断され、加療開始となった。PSL 30 mg/日に増量、HCQを併用されたが、尿蛋白量の増加と頬部紅斑が出現した。X年3月に当科入院、ステロイドパルス療法、PSL 50 mg/日、MMFを開始した。尿蛋白陰性化、PSL 25 mg/日+MMF 2 g/日で退院とした。【考察】抗核抗体陰性SLEの頻度は低いが、その診断は治療に大きく影響する。尿蛋白陽性例では積極的な腎生検の実施が診断に有用である。

4. 大動脈の病理検査で川崎病を疑う所見が認められた高安動脈炎の一例

岐阜大学医学部附属病院 総合内科

○原瀬理佐子, 浅野元尋, 立山翔大, 加藤あや香,
不破雅之, 田口皓一郎, 森 一郎, 池田貴英,
森田浩之

【症例】26歳、女性【主訴】健診での心雑音【病歴】健診で心雑音を指摘された。前医で大動脈弁閉鎖不全症と診断され、自己弁温存大動脈基部置換術を施行された。術前より高CRP血症があり、術中も癒着を認め、血管炎が疑われたため、当科紹介となった。上行大動脈の組織診で血管中膜に炎症が進展しており川崎病を疑う所見であったが、川崎病の既往なく、HLA-B52陽性、画像所見から高安動脈炎と診断した。【考察】高安動脈炎の病変の主座は中膜の外膜寄りにあり、中膜平滑筋細胞の壊

死や弾性線維の破壊、外膜の炎症性肥厚を特長とする。病理所見は川崎病との鑑別を要するものであった。

5. 末梢神経症状から始まり中枢神経病変を呈した結節性多発動脈炎の一例

愛知医科大学 腎臓・リウマチ膠原病内科

○杉田道久, 浅井昭雅, 杉山浩一, 岩垣津志穂,
山口 真, 野畑宏信, 鬼無 洋, 勝野敬之,
坂野章吾, 伊藤恭彦

【症例】22歳女性【主訴】発熱、全身関節痛、右下腿痛【現病歴】X-1年10月より全身痛が出現。同月末に近医Aで出産した直後より右膝関節以降の疼痛・痺れ・筋力低下や両手の握力低下。NSAIDs定期内服下で発熱・右下肢痛・筋力低下が持続する為、X-1年11月に近医Bを紹介受診。右下腿～右足の腫脹、肝脾腫が認められた。血管炎疑いでX-1年12月に当科紹介初診。同月に入院精査で結節性多発動脈炎(PN)と診断、プレドニゾロン(PSL)40mg/day内服開始し発熱・疼痛が改善。外来通院でPSL漸減し経過観察するも症状残存。X年2月にIVIg施行。その後、自宅で意識消失し近医Aに救急搬送され、てんかん発作が疑われた。X年3月にIVCY施行目的で入院。入院6日目に側頭部痛、入院7日目に両上肢の痺れ・ふらつき・複視が出現。頭部MRIで両側大脳半球に血管性浮腫が新規に出現。更に、脳幹部や小脳半球にも拡大し、虚血性病変が疑われた。IVCY継続で末梢神経や中枢神経病変は軽快している。【考察】末梢神経症状を契機に診断されたPNが中枢神経病変まで進展した症例を経験した。

6. SLE患者に対するステロイド性骨粗鬆症治療中に認めた両非定型大腿骨骨折の1例

名古屋大学医学部附属病院 整形外科

○鈴木望人, 高橋伸典, 浅井秀司, 寺部健健哉,
大橋禎史, 岸本賢治, 服部恭典, 小嶋俊久,
今釜史郎

【症例】50歳女性。X-16年、全身性エリテマトーデス(SLE)と診断。ステロイドおよびビスホスホネート(BP)にて治療開始。その後SLEに対してベリムマブ, タクロリムス, プレドニン使用し、ステロイド性骨粗鬆症に対してBP使用継続。X-1年、右大腿部に軽度疼痛あり。X年、両大腿部痛が出現し、X線上にて両非定型大腿骨不全骨折あり。両大腿骨小転子以遠に外側皮質肥厚およびわずかな骨折線を認めるものの、両大腿痛あるため荷重制限できず、BP休薬の上3か月経過観察とした。疼痛が消失しないことから、骨接合術施行(手術時間173分 出血量143ml)。術後早期から全荷重歩行開始し、術後6か月で骨癒合した。

7. 多関節痛を主訴に受診した成人型低フォスファターゼ症の1例

名古屋大学医学部附属病院 整形外科

○岸本賢治, 高橋伸典, 浅井秀司, 寺部健哉,
鈴木望人, 大橋禎史, 服部恭典, 小嶋俊久

【症例】27歳、女性。25歳時に両手指、手関節の痛みが出現し、近医を受診。Seronegative RAの診断でMTXが開始された。転居のため当院へ紹介受診。血液検査でCRP、MMP3の上昇は認めず、ALPの低値を認め、低フォスファターゼ症を疑い、DMARDsは中止。尿中ホスホエタノールアミンは正常で、レントゲンで骨形態の異常は認めなかったが、ALPLの遺伝子異常(c.979T>C)を認め、成人型低フォスファターゼ症と診断した。

【考察】多関節痛や骨痛を訴える症例で、血液検査でALP低値を認める場合は、低フォスファターゼ症を疑う必要がある。

第27回 東海関節鏡研究会

日 時：2022年1月15日(土) 13:00～18:45

場 所：名古屋コンベンションホール3F メインホールA+B

当番幹事：北尾 淳

1. 骨端線閉鎖前の距骨骨軟骨損傷に対する逆行性ドリリングの効果

三重大学医学部 スポーツ整形外科

○西村明展, 湊藤啓広

三重大学医学部 整形外科

西村明展, 千賀佳幸, 湊藤啓広

鈴鹿回生病院 整形外科

中空繁登, 福田亜紀, 加藤 公

骨端線が残存する距骨骨軟骨損傷(OCL)の症例では軟骨の状態が比較的保たれていること、骨端線が残存するが故に内果骨切りなどができないことなどから逆行性ドリリング(RD)が適応となることが多い。今回、その成績を報告する。症例は2010～2020年に骨端線閉鎖前のOCLに対し、RDを行った12例14足(平均年齢12.7歳、男性5例女性7例)で全例内側病変であった。最終的に骨癒合が得られたのは14足中7足(50%)であったが、骨癒合の有無に関わらず、術前に比べ、術後のJSSF ankle/hindfoot scaleは改善していた。また、術後CTで病変に改善が認められた群(改善群)と認められなかった群(非改善群)で、年齢、性別、待機期間、骨硬化、骨吸収、病変表面積、病変体積、病変深さを比較したが、いずれも有意な差は認められなかった。以上から骨端線閉鎖前のOCLでは必ずしも骨癒合する訳ではなく、病変改善の予測因子を同定できなかったが、症状改善には有効であった。

2. Dancer's tendonitisに対する鏡視下長母趾屈筋腱修復術の治療成績

吉田整形外科あいちスポーツクリニック

○高松 晃

ダンス中の繰り返し足関節底背屈運動による長母趾屈筋腱(Flexor Hallucis Longus; FHL)のオーバーユース障害と定義されるDancer's tendonitisに対し鏡視下長母趾屈筋腱修復術を適応した。バレエダンサーの足関節後方インピンジメント症候群(PAIS)の80%にFHL障害を合併する、という報告もあり、ダンサーの後足部障害ではPAISだけでなくFHL障害の併発を常に想定すべきである。手術では、三角骨や軟部組織のインピンジメントだけでなく、FHLの滑走性や損傷形態につき詳細な評価が必要である。本症例では損傷が重度の変性縦断裂に対し、神経血管損傷リスクに留意しながら縫合処置を行い良好な成績を得た。

3. 若年者の膝蓋骨下極裂離骨折に対し、Suture bridge法を用いて骨接合術を行った1例

トヨタ記念病院 整形外科

○武内優子

18歳女性。走り幅跳びの練習で左足を踏みきった際に、左膝に痛みが出現した。左膝蓋骨下極骨折を認め、当院紹介受診となった。受診時、左膝伸展障害を認め、MRIで膝蓋骨下極裂離骨折と診断した。転位も大きく、スポーツ復帰へ向けた確実な膝伸展機構を再建するため、骨接合術の方針とした。

骨片は小さく、標準的なTBW法やscrew固定法での固定は困難と考え、Suture bridge法での固定を選択した。術中に骨折部は安定しており、術翌日から可動域訓練を開始した。術後3週から部分荷重を許可し、術後5週で全荷重とした。2ヶ月で可動域は健側と同等となり、3ヶ月で骨癒合を確認し、4ヶ月時点で合併症なく経過している。

骨接合術では、膝蓋腱の強力な牽引力に抗する強固な固定が必要となるが、遠位骨片が小さく、固定方法の選択に難渋する場合も多い。本症例では、膝蓋腱への侵襲を小さくし、早期の可動域訓練を可能とする強固な固定を行い、良好な経過を得た。

4. 60歳以下の腱板大広範囲断裂に対する腱板修復術の治療成績

愛知医科大学 整形外科

○梶田幸宏

一宮西病院 整形外科

梶田幸宏, 高橋亮介

伊藤整形外科

伊藤隆安

広島大学 整形外科

原田洋平

あさひ病院

岩堀裕介

【はじめに】腱板大広範囲断裂に対する治療成績を年齢別で比較検討すること。

【対象と方法】対象は腱板大広範囲断裂に対し一次修復が可能で、2年以上経過観察が可能であった症例とした。60歳以下をY群、70歳以上をO群として、検討項目は患者背景・断裂幅・Goutallier's分類・手術方法・再断裂率・JOAスコアとし比較検討した。

【結果】Y群は26例、平均年齢51.9歳、男性23例・女性3例、断裂幅44.3mm、O群は26例、平均年齢75.9歳、男性12例・女性10例、断裂幅44.5mm、Y群は有意に年齢が低く、男性が多かった。Goutallier's分類ではY群の棘上筋腱において有意にGrade0が多かった。手術方法について両群間に差はなかった。再断裂率はY群で15.4%、O群で40.9%であり、Y群で有意に低かった。JOAスコアは、両群とも術後半年で有意な改善を認めたが両群間に有意な差はなかった。

【考察】60歳以下では70歳以上の腱板大広範囲断裂と比較して断裂腱板の変性が少なく、腱板修復術後の再断裂率が低かった。

5. 一次修復不能な腱板断裂に対する上腕二頭筋長頭腱固定術の治療成績

山内ホスピタル 整形外科

○川島健志

岐阜大学 整形外科

寺林伸夫, 浅野博美, 秋山治彦

【はじめに】近年、上腕二頭筋長頭腱(LHB)を上方関節包の補強として利用した術式の報告が散見され、当科でもLHB移行固定術(LHB transposition, 以下LHBT)を施行している。

【目的】一次修復困難な腱板断裂に対するLHBTの短期臨床成績を検討することである。

【対象】2018年5月から2020年12月までLHBTを施行し、1年以上経過観察可能であった22例(男性14例、女性8例)を対象とした。

【結果】前方拳上角度、結滞、ASESスコア、UCLAスコアは術後有意に改善した。肩峰骨頭間距離も術後有意に改善した。修復腱板の再断裂は6例(27.3%)であった。LHB graft failureは7例認め、そのうち6例に修復腱板の再断裂を認めた。

【考察】LHBTの短期臨床成績は概ね良好であった。LHB損傷の程度が術後成績に関与しており、25%以上の損傷例はgraft failureのリスクが高く、適応は慎重に考慮すべきである。本術式はLHBの損傷が高度でなければ一次修復不能な腱板断裂に対する治療オプションの一つとして考慮してよいと考えられた。

6. 変形性肘関節症に対する鏡視下肘関節形成術の治療成績

吉田整形外科あいちスポーツクリニック

○高松 晃

変形性肘関節症(以下、肘OA)に対する鏡視下関節形成術は、投球スポーツ歴や、重量物取扱いなどに起因する骨増殖型の1次性OAや、主に離断性骨軟骨炎由来の2次性OAが、至適適応である。肘OAに対する鏡視下関節形成術14例の治療成績を調査した。可動域は、屈

曲が術前108.2°から術後132.4°に、伸展が術前-25.2°から術後13.4°に有意に改善した。日本整形外科学会・日本肘関節学会スポーツスコアは術前57.4 ± 8.3から91.9 ± 5.4に有意に改善した。肘OA特有の注意点として、拘縮による関節腔狭小化、周囲の神経血管損傷があり視野確保の工夫、解剖の熟知が必要である。また、本研究では遅発性尺骨神経障害の1例経験した。術前屈曲拘縮が強い例では、術後経過中に尺骨神経障害を併発するリスクがあり注意を要する。

7. 鏡視下バンカート修復術後に前骨間神経麻痺を生じた3例

あさひ病院

○山本隆一郎

これまで当院及び関連施設で鏡視下バンカート修復術(ABR)後に前骨間神経(AIN)麻痺を生じた経験は皆無であった。2020年12月以降のABR後にAIN麻痺を生じた3例を経験したので報告する。ABRは、側臥位で患側上肢を牽引して施行した。術後は軽度外転位で4週装具固定した。術翌日から肘関節・手指の自動運動を行った。3例とも40歳代の男性で手術側にAIN麻痺を発生した。3例とも手術翌日にはAIN麻痺の症状はなかった。発症までの期間は術後2週間、3日、4週とまちまちであり、麻痺を生じた筋肉も全例異なっていた。1例はABR後4か月でAINの神経束間剥離術を施行し回復、1例は術後6か月から自然に回復、1例は発症後3か月で経過観察中である。これまでABR後のAIN麻痺の報告は確認できなかった。ABR後のAIN麻痺は、原因は不明で、稀な術後神経障害であるが、その発生に注意が必要である。

8. 関節鏡下Bankart-Bristow法後の拘縮に対し関節鏡下授動術を行った一例

名鉄病院 関節鏡・スポーツ整形外科センター

○土屋篤志

名鉄病院 整形外科

長谷川一行, 大久保徳雄, 焼田有希恵, 山口 淳
症例は34歳女性。20代後半から亜脱臼感あり。着替えた際に脱臼し、総合病院で整復。近医を経て10日後に当院に紹介。当初は手術希望されず。3か月後再脱臼し再度紹介、手術希望された。関節窩骨欠損は前後径の18%、Hill-Sachs lesion幅は18.5mmでOn track lesionだったがSubcritical bone lossだった。6か月後に関節鏡下Bankart-Bristow(ASBB)法施行。術後3か月で烏口突起は骨癒合したが、屈曲120度、外旋-20度、結帯内旋L1であった。術後4か月でも可動域は変わらず、関節鏡下関節授動術を施行。肩甲上腕関節内は全体に発赤があり、狭小化し、肩甲下筋腱は癒着組織に覆われていた。腱板疎部の癒着を切除、肩甲下筋腱と三角筋・関節窩との癒着を剥離、全周性関節包切開し可動域は改善。ASBB

法後1年で屈曲170度、外旋20度、結帯内旋T8レベル、日本肩関節学会肩関節不安定症評価法は91点となった。ASBB法ではSling effectによる安定化が50~77%と報告されており、全周性関節包切開を行っても安定性が保たれたと考えた。

9. 電撃傷による肩関節脱臼骨折の一例

碧南市民病院 整形外科

○矢野心平, 清水昭吾, 根本致平, 松原浩之
名古屋大学 整形外科

大羽宏樹, 平岩秀樹, 石塚真哉

症例は47歳男性。床・壁が全て鉄製の小部屋内で両手を壁についており、同僚の溶接機より部屋全体に通電し感電受傷。救急外来を受診し左肩の前方脱臼と大結節骨折を認め整復した。追加精査では左肩前後方関節唇損傷、腱板断裂、対側右肩の腱板断裂も認め手術方針となった。左肩関節鏡視では上方関節唇損傷も認め、鏡視下に全周性関節唇縫合、開創し大結節骨接合、および腱板縫合を実施した。後療法は一般的な関節唇縫合、腱板縫合術後と同様のプログラムで実施し、術後の短期成績は良好であった。文献検索上、症例の少なからず、電撃症に限った肩関節損傷に関する集学的研究は見出されない。症例報告数の上では後方・両側性の脱臼が多く、前方脱臼の本症例は比較的稀と言える。電撃傷性肩関節損傷には熱傷による骨軟部組織脆弱性を伴い、受傷後早期の組織整復が必要とされる。本症例でも早期の観血的整復を実施し、良好な短期予後を得た。

10. Glenoid avulsion of the glenohumeral ligament (GAGL) lesion に対して関節鏡下修復術を行った1例

トヨタ記念病院 整形外科

○上見亮太

【背景】肩関節脱臼後、前下方関節上腕靭帯が関節唇を損傷せずに断裂した病態をGlenoid avulsion of the glenohumeral ligament (GAGL) 損傷という。今回、GAGL 損傷の1例を経験したため報告する。

【症例】18歳の男性。就寝中に5回目の肩関節脱臼をおこし当院に搬送、整復処置を受けた。

CTでは関節窩や上腕骨に明らかな骨折を認めなかった。後日、肩関節前方不安定症に対して関節鏡下手術を行った。関節唇は剥離、損傷しておらず、関節唇のすぐ内側で関節上腕靭帯が断裂していた。関節窩にアンカーを打ち、マットレス縫合で関節包と関節唇を縫合し、腱板疎部縫合を実施した。術後2年時、再脱臼は無く、可動域制限、前方不安定性も無かった。

【考察】GAGL 損傷の発生頻度は3%未満とする報告はあるが、発生機序の詳細は不明である。手術の際、関節唇を関節窩に縫着することができないため、より確実な修復をするためにはマットレス縫合や腱板疎部縫合などの

手技が有用であると考えられた。

11. 膝窩筋腱再建を併用したPCL再建の術後成績

大垣徳洲会病院 整形外科

○宗宮一貴, 小川寛恭, 中村 寛, 仙石昌也,
下川哲哉, 大西量一郎

PCL 損傷 grade III に対する膝窩筋腱再建を併用したPCL再建の術式と術後成績を報告する。対象は2020年4月~2021年7月にPCL 損傷 grade III に対し、膝窩筋腱再建を併用しPCL再建を施行した6例6膝、平均年齢は24.8歳であった。術後可動域、KOOS、術後PTT (Posterior tibial translation)、術後合併症を評価した。術後の平均ROMは138度と全例でfull rangeを獲得した。術後KOOSは全項目で概ね良好な成績であった。術後単純レントゲン、後方ストレス撮影での平均PTTは2.1mm、5mm以上の症例は認めず、後方不安定性の改善を認めた。術後合併症は創部治癒遅延が1例認められたが、その他合併症は認めなかった。生体力学的研究では膝窩筋腱の後方不安定性への関与が示されている。PCL 単独損傷では強い後方不安定性は起こらず、PCL 損傷 grade III では膝窩筋腱機能不全が合併していると考えている。PCL 損傷 grade III に対する膝窩筋腱再建は術後短期における後方不安定性の改善を示した。今後も長期的な経過観察が必要である。

12. 骨端線閉鎖前の膝蓋骨脱臼に対してSwiveLock®と人工靭帯を用いて内側膝蓋大腿靭帯再建術を行なった3例

朝日大学病院 整形外科

○吉田和樹, 塚原隆司, 河合亮輔, 日下義章,
今泉佳宣, 星野雄志, 前田昌俊, 池田亮介,
岡田貴史, 大友克之

【はじめに】骨端線閉鎖前の膝蓋骨脱臼は様々な脱臼素因が関与し、また骨端線損傷のリスクや再発の多さなど治療法の選択が難しいと言われている。SwiveLock®と人工靭帯を用いて内側膝蓋大腿靭帯 (MPFL) 再建術を3例に行い、良好な短期成績であったので報告する。

【症例】11歳女性。9歳で左、10歳で右膝蓋骨脱臼を自覚した後、両側とも頻回に膝崩れを起こしていた。可動域制限は認めず、apprehensionは両側とも強陽性だった。単純レントゲンで両側とも滑車の形成不全を認め、膝蓋骨はいずれの屈曲角度でも脱臼を認めた。両側にSwiveLock®と人工靭帯を用いたMPFL再建を行い、術後2年8ヶ月時点でレントゲン上亜脱臼傾向を認めるものの、再脱臼は認めない。

【考察】MPFL再建は膝蓋骨脱臼に対する主流の術式であるが、自家腱を犠牲にするなどの問題がある。本術式は簡便かつ自家組織を温存できる低侵襲な術式で、将来追加手術を妨げない術式であり、治療の選択肢となり得る

と考える。

13. 滑膜軟骨腫症に対して膝関節鏡視下手術を施行した1例

豊橋医療センター 整形外科

○竹内聡志, 藤田和彦, 奥村太朗, 堀江卓生,
稲本捷悟, 柴田康宏

滑膜軟骨腫症に対して膝関節鏡視下手術を施行した1例を経験したので報告する。症例は32歳女性、右膝関節痛、可動域制限を主訴に来院した。X線、単純CT、単純MRI T2*強調像において、関節液貯留以外の特記すべき所見を認めなかったが、MRI T1強調像においてのみ関節内に多数の遊離体を認めた。関節内遊離体による症状と考え、関節鏡視下手術を施行した。関節内には白色調で米粒大の軟骨様病変が集簇した遊離体を多数認め、可能な限り摘出した。また、滑膜組織にも同様の病変を認めたため可及的に切除した。術後病理結果は滑膜軟骨腫であった。術後3か月時点で可動域制限を認めず、MRIにて遊離体も認めなかった。本症例のように発症早期の幼弱な滑膜軟骨腫はT2強調像のみでは診断が困難な可能性があり、滑膜軟骨腫が疑わしい症例ではT1強調像を含めた詳細な画像評価が必要であると考えられた。

14. 自家培養軟骨移植術後早期に有茎性の関節内腫瘤を形成した1例

藤枝市立総合病院 整形外科

○土井秀斗, 南波光洋, 鈴木重哉, 鈴木希央,
清水朋彦, 中村光志, 竹内祐貴, 栗原亨高,
阿部雅志

【はじめに】自家培養軟骨移植術(以下ジャック®)は広範な関節軟骨欠損症に対する有用な治療法である。今回ジャック®施行後早期に有茎性の関節内腫瘤を形成した1例を経験したので報告する。

【症例】49歳女性。近医から関節水腫を繰り返す左膝関節痛の精査加療目的に当科に紹介された。左大腿骨内顆に15mm×30mmの軟骨損傷を認めジャック®を施行した。術後3か月のMRIで膝蓋上囊外側に2cm大の腫瘤を認め切除目的に関節鏡を施行した。移植部軟骨の異常を認めないが、膝蓋上囊外側壁と連続した軟性の有茎性軟部腫瘤を認め、表面にナイロン糸が付着していた。摘出し病理でfibrinous loose bodyの診断となった。その後は再発なく疼痛改善し経過良好であった。

【考察】ジャック®における有害事象として関節内腫瘤形成の報告はない。本症例では術後炎症による形成、採取時に脱落した軟骨下骨の腫瘍化、遊離したコラーゲン膜もしくは移植軟骨の腫瘍化の可能性が考えられた。

15. 内側半月板実質部欠損を伴ったramp lesionに対する修復術の検討

重工記念病院 整形外科・関節鏡センター

○宮本健太郎, 黒河内和俊, 川村佑介, 井戸田大,
高橋成夫

【目的】内側半月板(MM)実質部欠損を伴ったramp lesionに対する修復術について検討する。【方法】2019年11月から2年間にACL再建術を施行した350例中、suture anchorを用いてramp lesionを修復した8例を対象とした。アルスロメーター患健差、膝崩れ回数、MM断裂形態、アンカーの種類、再鏡視での癒合状態について検討した。【結果】アルスロメーター患健差は平均8.5mm、膝崩れ回数は6例で2回以上、MM断裂形態は後節の欠損が6例であった。ファイバータックまたはジャガーノットを2-4本用い、再鏡視可能例の癒合状態は良好であった。【考察】MM実質部欠損を伴う場合にはramp lesionの解剖学的修復は不可能であり、放置した場合はACL再建後の不安定性を残す可能性がある。術前、高度前方不安定性を認め、複数回の膝崩れを経験した例が多かった。menisco-capsular junctionを脛骨後縁へsuture anchorを用いて縫合し、抜釘例の癒合状態は良好であった。

16. 特発性脛骨内顆骨壊死に対して逆行性自家骨軟骨柱移植術および高位脛骨骨切り術を行った2例

地方独立行政法人 三重県立総合医療センター
整形外科

○柿本拓也, 北尾 淳, 奥山典孝, 服部徹也,
服部佳生, 伊達大雄
三重大学大学院医学系研究科 運動器外科学
伊達大雄, 須藤啓広

【背景】特発性脛骨内顆骨壊死(SONTP)は膝骨壊死全体の2%と比較的稀な疾患である。今回我々は、SONTPに対して逆行性自家骨軟骨柱移植術(OAT)および内側開大式高位脛骨骨切り術(HTO)を行った2例を経験したため報告する。

【臨床経過】症例1:64歳男性、左膝痛。MRIでLotke分類Type DのSONTPを認め、%MA 16%の内反膝を伴い、骨壊死部に対する逆行性OATにHTOを併用した。術後20か月で抜釘を行い再鏡視でICRS-CRA 11点、術後6年でJOA score 75から100、Lysholm Knee Score 61から95点へと改善した。症例2:60歳女性、SONTP。内反は%MA 40%と軽度であったが、肥満、内側コンパートメントの広範な骨髄浮腫、MM機能不全を伴っていた。逆行性OATにHTOを併用し、経過良好であった。

【考察】HTOの近位スクリューが逆行性OATのプラグと干渉しないような低い位置に挿入できるプレートを選択することで、両術式が併施可能で関節が温存できる良い手法と考えられた。