目　　次

日本リウマチ学会理事、中部支部長退任のご挨拶 …… 石　川　　肇 …… 1

日本リウマチ学会中部支長就任にあたって …… 小　嶋　俊　久 …… 2

PMSの意義を再考する　— JAK inhibitors, better or worse ? — …… 石　黒　直　樹 …… 3

巨細胞性動脈炎に対するトシリズマブの有効性の検証 …… 伊　藤　孝　典・他 …… 5

新型コロナウイルスワクチン接種後に発症した多関節炎の2例 …… 陶　山　沙　貴・他 … 10

Findings of lung high-resolution computed tomography before prescription of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis …… Chikako Takahashi Tohyama … 15

認知症を合併した高齢発症関節リウマチにステロイドとバリシチニブ半量投与で寛解導入した一例 …… 和　田　庸　子・他 … 20

MMP-3の血清反応陰性関節リウマチ診断における有用性 …… 黒　澤　陽　一・他 … 24

東海膠原病研究会・抄録（第76回）…… 32

日本リウマチ学会の支部に関する本部規定 …… 34

中部リウマチ学会会則 …… 35

中部リウマチ学会投稿・発行規定 …… 36

中部リウマチ学会評議員名簿 …… 39

日本リウマチ学会理事、中部支部長退任のご挨拶

新潟県立リウマチセンター　院長
石川　　肇

このたび2017年4月から2023年3月まで、6年間にわたり日本リウマチ学会（JCR）理事、中部支部長として務めさせていただきました。会員の皆さまには大変お世話になりました。支部運営にあたり、至らなかった点が、多々あったとは思いますが、こうして無事に任期を完了できたことは、会員および事務局の方々からのご協力があればこそであったと実感し、感謝しております。

さて、本支部学会は、1989年にJCRの6支部学会に先駆けて開催され、その後、回数を重ね、2020年に新型コロナ感染症のために1年間中止・延期となりましたが、2021年にはハイブリッドでの学会が復活し、そして今回、2023年には完全対面式で第34回を開催することができました。今では体制が整い、内容も充実した学会に成長しています。現在、中部ブロックのJCRの会員数は、1617名（2023年3月）で、6支部のなかで関東、近畿支部についで3番目に大きい規模になっています。しかし、中部支部学会の会員数は、426名（2023年8月）で、特に若手医師の入会が少ない状態です。そこで、支部学会に活力を入れて会員数の増加を図ることを目的に、2021年の学会（第32回）から若手医師や研究者に対して奨励賞を創設し、中部リウマチ学会への投稿論文に論文賞を設けるとともに、掲載料を無料とし、査読を入れて年2回の刊行を迅速に行ってきました。また、他の支部学会に先駆けてホームページ（https://chuburyumachi.com/）を立ち上げて、会員のコミュニケーションとディスカッションの場を設けました。更なるコンテンツの充実とアクセス数のアップが期待されます。

本学会は、国内の大きな学会や国際学会に比べて規模は小さいですが、比較的気軽に発表や論文投稿ができ、お互いに交流を深めて本音を語り、学ぶことができる学会です。若手リウマチ医が誕生し、成長していくうえでの登竜門にもなります。また、今後は、医師以外の医療スタッフの方々の入会を勧めて、集学的リウマチ医療を考える機会を設けてみるのも良いと思います。

以上、これまで私自身、JCR本部と中部支部の繋ぎ役として、長い間務めさせていただいたことに、厚く御礼申し上げます。今後も、次期支部長のもとで、本支部学会が、会員にとって更なる魅力ある学会として発展していかれることを祈念しております。

（2023年9月）

日本リウマチ学会中部支長就任にあたって

国立病院機構名古屋医療センター　統括診療部手術部長
小嶋　俊久

我が国も、COVID-19 pandemicによる3年間にわたる閉塞の期間から、ようやく抜け出しました。多くの学会において、対面でのdiscussionができる従来の姿を取り戻しており、学会の活力を感じる今日この頃です。過日、第11期JCR理事選挙において、皆様方のご承認をいただき、新潟県立リウマチセンターの石川肇先生の後任として、日本リウマチ学会中部支部長に就任いたしました。重大な責任を感じ、身の引き締まる思いでおります。この紙面を借り、ご挨拶申し上げます。

関節リウマチ（RA）治療は、大きく発展し、成熟ともいえる段階にきているとも言えます。しかしながら、実臨床下においても様々な課題が残っています。この解決のために、内科、整形外科、多職種がそれぞれの立場強みを生かし、お互いをリスペクトして、治療にあたることが求められています。

我が国は、世界に先駆け、超高齢社会へと急速に進んでいます。RAの日常診療において、生活の質を高めた、「健康寿命」を確保することは、治療目標ともいえると思いますし、高齢患者への様々な対応は常に大きな課題です。高齢患者の身体機能を維持するためには、治療のみならず、予防という概念の啓発も含めた広い社会活動が要求されていると考えます。これらを実行していくためにも、まさに、内科、整形外科、多職種が有機的に連携しあう診療を構築することが必要です。

整形外科医の立場として、身体機能障害について、薬物治療のみならず、手術療法も駆使しできる整形外科の果たす役割は大きく、整形外科の立場をもった、リウマチ医も不可欠とも思っております。いずれにしてもリウマチ学の分野においても、治療のすそ野を広げ、多くの患者さんにより良い治療を届けるために、まさに若手の育成すること、若手医師にリウマチ学の魅力を伝えることは最重要課題です。

私は、約20年の長きにわたる中部リウマチ学会事務局の担当をしてまいりました。ご迷惑をおかけしたことばかりが思い出されますが、この中部リウマチ学会、そしてJCRとのかかわりの中で、そして、多くの先生と多施設共同臨床研究の実施する中で、内科、整形外科、その他の職種と分野を問わず、全国の方々との幅広いディスカッションを重ねることで、多面的なものの考え方を学びました。これらのことは、中部支部代表として、JCRの中で、全国の先生方と科学的、実地医療の双方の見地から議論する際に、大いに役立つものと考えております。

これから、JCR理事として学会運営に関わりを持つことにより、これらの課題の解決に取り組み、我が国におけるリウマチ診療の発展に少しでも貢献したいと思います。また、中部支部、中部リウマチ学会においても、幅広い議論の場を提供し、地域医療の発展に尽力したいと思います。先生方のご支援を賜りますようどうぞよろしくお願いいたします。

PMSの意義を再考する
― JAK inhibitors, better or worse ? ―

愛知県医療療育総合センター　総長
石黒　直樹

はじめに

新しい治療法には色々な疑問がつきものである。確かに日本人を対象とした薬剤の開発治験が行われればその疑問はかなりの部分が解決されるかもしれない。しかし、それでは有益な新規薬剤の日本での市販化に時間的な遅れや、費用対効果などの問題から、今では世界的に行われる開発治験に参加する形が一般的である。迅速な薬剤の提供は必要であるが、十分な安全性の保証なしには拙速の誹りを免れがたい。この二つの相反する課題を少しでも解決に導こうとするものが市販後全例調査である。

新規治療薬提供に関する臨床医学のジレンマ

新規薬剤による治療は目覚ましい効果をもたらし、治療体系全体を変えてしまうような例も実際に起こる。製薬企業が行う開発治験は対照治療に対して当該治療が有意に優れるという仮説を証明するための目的研究である。そこでは仮説の証明が明確にできるように対象群の絞り込みなどが行われるのが一般的である。一方、偽治療が対照群とされることが多く、被験者の不利益を最小限化するために盲検期間は短く設定され、開発コストと期間を抑えるために、治験の対象患者、実施場所、方法なども工夫（限定）されるのが一般的である。以上のような工夫を重ねて、薬剤が早く市場に出回る体制を作っている。上市という目標に向けた臨床研究であり、純粋に事象を明確にするものではない。そのために最低限の日本人dataを加えることが多いが、とても十分な症例数とは言い難い面がある。過去には果たして日本人患者に対して十分な検討がなされたのかと疑うような薬剤もあった。勿論こういう薬剤はその後大きな災いをもたらす場合もあった。ジレンマの解決手段としての、市販後全例調査は患者、医師、製薬会社にとってそれぞれに有益な面がある。患者にとっては新薬の提供時期が早くなり、かつ実臨床下での副作用を含めた情報が素早く提供される。医師にとっても同様で製薬企業は頻回な情報提供が制度的に強制され、Up to dateな情報が提供される。製薬企業は開発コスト、期間を抑えることと、十分な長期安全性dataの構築が可能となる。さらにはdataの再解析、論文化のプロセスを経て、各種危険因子などが開示されれば、自ずとその薬剤の本当の適応症例、あるいは投与中に考慮すべき留意点が明確となってくる。全て臨床医にとって重要な情報である。

リウマチ領域での全例調査の意味

抗リウマチ薬に対する市販後の全例調査はOpen labelで、かつ対照群を持たないという点でエビデンスレベルでは無作為割り付け二重盲検試験（いわゆる開発治験）には劣ることも事実である。更に全例調査は対照群を持たない点からは効果の優劣の判定には不向き

ではあるが、対象症例を研究都合に合わせて限定しないという特性から、長期の安全性を確認することと、再解析が可能となっている点は非常に優れている。安全性評価で長期間にわたる全例調査が大いに役立った事例は過去に数多く存在する。例えば、今では標準的治療の代表格であるTNF（tumor necrosis factor）阻害薬も当初はTNFを阻害することにより癌が増えるかもしれないという懸念があった。結果として、それは杞憂であったが、一方、結核の対策が並行して浸透していったことは全て全例調査の効能である。

そして、何よりも日本国内で使用される症例全てを登録しdataを収集すると言う膨大な作業を忠実に実行し、論文という形で公表することは、学問的にも賞賛に値する。日本のリウマチ専門医は全例調査に参加することにより、素晴らしい学術活動の一翼を担い、更にはそのdataを参考に自身の臨床活動を向上させることができる。一人の経験症例は少ないが、それを持ち寄り、共有することにより、巨大な日本人での経験となるのである。

JAK阻害薬の安全性に大きな疑問がついた？

多くのリウマチ専門医にとって、Oral surveillance論文[1]が提供したJAK阻害薬に関する長期安全性に対する疑念は深刻な問題である。JAK阻害薬という従来治療に勝るとも劣らぬ効果を持ち、かつ経口薬で減量が可能という利便性を兼ね備えた薬剤に疑問符がついた訳である。問題となったOral surveillance研究の中身には、1）比較対象はTNF阻害薬であり、自然経過ではない、2）割り付けこそ無作為であるが、長期のOpen labelで、脱落症例も多い、3）日本人dataが含まれていない、などの議論したい課題が存在する。1）と2）は即ち、TNF阻害薬との比較の問題であり、この治療の危険性を示すものではないということ、脱落が多いことは、そもそも頻度の低い合併症を対象とした研究ではdataの信頼性を著しく損なうことなどが挙げられる。しかしながら、この研究結果を理由にEULAR recommendationが改められ[2]、Phase 2での選択においてTNF阻害薬などが推奨、JAK阻害薬には条件が付されたのである。これは合理的な判断で、あくまでも比較の問題として理解すべきでその治療そのものが否定された訳ではない。その後、欧州医薬品庁（European Medical Agency, EMA）はJAK阻害薬全般についての審議内容文書[3]を公表している。1）JAK阻害薬の多様性を認めた上で、対象疾患、用量ごとに各薬剤の安全性確認を行うこと、2）方法として臨床治験に加えて市販後観察研究を含めたdata baseの利用を求める内容となっている。今回の疑念を晴らす役割を製薬企業に求めた訳である。JAK阻害薬には副作用や、薬剤動態での人種間差が認められていることを勘案すると、国内で行われている全例調査（いわゆるPMS）が重要であることが理解できる。日本人に対する安全性の証明は販売する製薬企業と処方する医師の手にかかっている。有用性の高い治療薬であるが故にしっかりとした位置付けを確認したい。

最後にこの素晴らしい制度に参加して、data構築の一翼を担うことと、その内容を日々の臨床の参考とすることを諸兄にお願いしたい。

1）Ytterberg SR, et al. N Engl J Med 2022; 386: 316−326.
2）Smolen JS, et al. Ann Rheum Dis 2023; 82: 3–18.
3）10 February 2022 EMA（EUROPIAN MEDICINES AGENCY）PRAC List of questions

巨細胞性動脈炎に対するトシリズマブの有効性の検証

伊藤孝典，水野幸奈，甘利優衣，加藤瑞樹，渡辺　充，土師陽一郎

Key word：Giant cell arteritis, Tocilizumab, Glucocorticoid, Withdrawal, Interval spacing

Abstract

Objectve：In giant cell arteritis (GCA), TCZ facilitated early tapering of glucocorticoids (GC) and prevented disease relapse, improving long-term prognosis. However, evidence of its withdrawal or interval spacing has been limited. The objective of this study was to reveal whether interval spacing of TCZ is a feasible plan or not in GCA.

Methods：In this retrospective, single-center study, patients diagnosed with GCA who fulfilled ACR criteria and were treated with subcutaneous TCZ 162 mg every week, also proved large vessel vasculitis by either temporal artery biopsy or PET-CT or contrast CT were included. Interval spacing of TCZ was planned based on the clinical judgment of the treating physician after achieving GC-free. We analyzed their baseline characteristics and treatment response, remission, or relapse after interval spacing of TCZ.

Results：Nineteen patients were analyzed in this study. Six (31.6%) patients had a history of relapse before TCZ treatment. All cases had maintained remission under TCZ every week and fourteen (73.7%) patients discontinued GC. No relapse until TCZ intervals were spaced every 4 weeks.

Conclusions：After achieving GC-free, spacing TCZ intervals to every 4 weeks appeared to be a viable treatment approach for GCA.

緒　言

巨細胞性動脈炎 Giant cell arteritis（GCA）は50歳以上の中高年の成人に発症する大血管炎で、側頭動脈等の頭蓋動脈を主病変とする頭蓋型（cranial）GCAと、大動脈等の大血管を主病変とする大血管型（large-vessel）GCAに分類される[1)]。その治療はステロイドが第一選択薬だが、再発例や難治例が多く経験され、近年は長期ステロイド使用による有害事象も懸念されている。

2017年にIL-6阻害薬であるトシリズマブ Tocilizumab（TCZ）がGiACTA trialにてGCAに対してプラセボ併用群と比較して、有意な治療効果とステロイドの早期減量効果を示したことで、同年本邦で初めて本疾患に対する適応症を取得した[2)]。以降、GCAの疾患活動性制御は劇的に改善し、ステロイドの早期減量・中止（ステロイドフリー）も可能となり、現在はTCZの間隔延長（スペーシング）・休薬（ドラッグフリー）に関しても議論がなされている。

目　的

本研究では、当科の大血管炎データベースを用いて、ステロイドの減量中止やTCZの投与間隔延長・休薬に着目して、GCAに対するTCZの実臨床での有効性を検証した。

方　法

本研究は当施設倫理審査委員会の承認を得た、単施設、後方視的研究（ECD2022-037）で、1990年の米国リウマチ学会のGCAの分類基準を満たし、TCZ 162 mgを毎週皮下投与され、側頭動脈生検、PET-CT、または、造影CTによって大血管炎が証明されたGCA患者を対象とした。データの集積は2016年9月1日から2022年5月15日の期間で行った。

寛解は活動性血管炎の徴候や症状がなく、CRPとESRが正常化した場合と定義し、再発はGCAの徴候や症状の再発、および/または、放射線画像の悪化と定義した。PET-CTでの陽性所見は血管の標準化PET集積値の最大値（SUVmax）が肝臓と同値以上、かつ、院外放射線科医の読影にて血管炎の画像診断を受けたものと定義した。GCAに合併したリウマチ性多発筋痛症に関しては、2012年の米国/欧州リウマチ学会の分類基準を満たすものと定義した。

ステロイドの減量・中止は主治医の判断で計画された。TCZの投与間隔延長に関しては、ステロイドフリーを達成したのちに主治医の判断で計画された。画像検査による血管構造変化の追跡は少なくとも年に1回は超音波検査やCT、MRIを用いて行うことが推奨された。

GCAの診断時の患者特徴やTCZ使用前の再発の有無、TCZ併用による寛解維持率や再発率、ステロイドの暴露期間や減量中止の可否、およびTCZの間隔延長や休

大同病院　膠原病リウマチ内科，EFFICACY OF TOCILIZUMAB IN GIANT CELL ARTERITIS: A SINGLE CENTER RETROSPECTIVE STUDY ON INTERVAL SPACING，TAKANORI ITO et al : Daido Hospital, Department of Rheumatology

薬による寛解維持率や再発率を解析した。すべての解析において、p値＜0.05を統計的に有意とみなした。解析は、R（version 3.4.3）および、R Commander（version 2.4.2）を用いて実施した[3)]。

結　果

対象患者は19例であった。GCAの診断時の患者特徴を表1に示す。年齢は中央値74.0歳で、女性が63.2%であった。GCAの発症から診断までの期間は中央値39.0日、血管炎の存在は側頭動脈生検で9例（47.4%）、造影CTで8例（42.1%）、PET-CTで11例（57.9%）が証明され、10例（52.6%）がcranial GCA、9例（47.4%）がlarge-vessel GCAと分類された。症状は頭痛が78.9%と最多で、リウマチ性多発筋痛症は52.6%で認めた。19例のうち、4例はGCAの診断前にリウマチ性多発筋痛症として治療歴があり、全例にステロイドが投与され、2例はメトトレキサート Methotrexate（MTX）を併用していた。

続いて、TCZの使用前に、GCAとして再発歴がなかった例を新規発症群（n=13）、GCAとして再発歴を有した例を再発群（n=6）と群別分類し比較した（表2）。GCAに対する治療として、初回のステロイド投与開始から初回のTCZ投与開始までの期間は新規発症群で有意に短かった（新規発症群：中央値15.0日、再発群：中央値171.0日，p値：0.012）。TCZ開始時のステロイド量は新規発症群で中央値50.0 mg/日、再発群で中央値22.5 mg/日であった。再発群6例のうち、再発時の症状はCRPの上昇が4例と最多で、1例で虚血性眼症を認めた。再発時の治療としては、虚血性眼症を呈した1例に対してステロイドパルス療法が施行された。他の4例はステロイドの増量が行われ、全6例でTCZの使用が開始された。

TCZの使用開始後（TCZ 162 mg毎週皮下投与）は、両群の全例でGCAの寛解を認め、再発は認めなかった。解析時点で、全19例のうち、14例（73.7%）がステロイドフリーを達成した（新規発症群：8例、再発群：6例）。初回のステロイド投与開始からステロイド中止までの期間は新規発症群で有意に短かった（新規発症群：中央値247.5日、再発群：中央値516.5日，p値：0.046）。また、初回のTCZ投与開始からステロイド中止までの期間は2群間で有意差を認めなかった（新規発症群：中央値213.5日、再発群：中央値364.0日，p値：0.325）。

実際の全患者のステロイド暴露期間とステロイド減量速度を図1に示す。新規発症群では全例が治療初期よりTCZを併用し、再発群では再発後にTCZを使用開始したあとから、再発なくステロイドを減量・中止できていた。GiACTAのステロイド減量プロトコル（初期よりTCZ併用下で26週にてステロイドを中止）に準じて、ステロイドフリーを達成した例は新規発症群で4例存在

表1．GCAの診断時の患者特徴（n=19）

	患者（n=19）
年齢（years［IQR］）	74.0［72.0, 80.0］
女性（%）	12（63.2）
GCA の診断について	
GCA の発症から診断までの期間（days［IQR］）	39.0［24.0, 117.0］
側頭動脈生検で血管炎が証明された例（%）	9（47.4）
造影 CT で血管炎が証明された例（%）	8（42.1）
PET-CT で血管炎が証明された例（%）	11（57.9）
GCA の分類について	
頭蓋型 GCA, cranial GCA（%）	10（52.6）
大血管型 GCA, large vessel GCA（%）	9（47.4）
症状	
発熱（%）	10（52.6）
頭痛（%）	15（78.9）
爬行（%）	8（42.1）
虚血性事象（%）	2（10.5）
リウマチ性多発筋痛症（%）	10（52.6）
検査所見	
CRP（mg/dL［IQR］）	9.2［4.7, 18.0］
ESR（mm/h［IQR］）	67.0［23.0, 86.0］
他疾患としての診断歴（%）	4（21.1）
リウマチ性多発筋痛症（%）	4（100.0）
他疾患としての治療歴（%）	4（21.1）
GC（%）	4（100.0）
MTX（%）	2（50.0）
社会環境歴	
飲酒歴（%）	5（26.3）
喫煙歴（%）	4（21.1）
既往併存症	
糖尿病（%）	3（15.8）
高血圧症（%）	8（42.1）
脂質異常症（%）	6（31.6）
心筋梗塞（%）	0（0.0）
心房細動（%）	1（5.3）
脳梗塞（%）	1（5.3）
慢性腎臓病（%）	5（26.3）
他の内服薬	
抗血小板薬（%）	2（10.5）
抗凝固薬（%）	1（5.3）

GCA: giant cell arteritis, GC: glucocorticoid, MTX: methotrexate
連続変数は中央値［IQR］で表示

表2. 新規発症群と再発群の群別比較

	新規発症群（n=13）	再発群（n=6）	p 値
TCZ 開始時			
初回の GC 投与から TCZ 開始までの期間（days［IQR］）	15.0［12.0, 29.0］	171.0［74.5, 561.5］	0.012
TCZ 開始時の GC 量（mg/day［IQR］）	50.0［40.0, 50.0］	22.5［11.3, 45.0］	−
TCZ 開始前			
TCZ 開始前の再発歴（%）	0（0.0%）	6（100.0）	−
再発時の症状			−
発熱（%）	−	0（0.0）	−
頭痛（%）	−	2（33.3）	−
爬行（%）	−	2（33.3）	−
虚血性事象（%）	−	1（16.7）	−
リウマチ性多発筋痛症（%）	−	2（33.3）	−
CRP の上昇（%）	−	4（66.7）	−
再発時の治療			
ステロイドパルス療法（%）	−	1（16.7）	−
GC の増量（%）	−	4（66.7）	−
TCZ の開始（%）	−	6（100.0）	−
TCZ 開始後			
TCZ 開始後の寛解率（%）	13（100.0）	6（100.0）	−
TCZ 開始後の再発率（%）	0（0.0）	0（0.0）	−
GC の中止，ステロイドフリーの達成（%）	8（61.5）	6（100.0）	−
初回の GC 投与から GC 中止までの期間（days［IQR］）	247.5［215.8, 319.5］	516.5［343.3, 632.8］	0.046
初回の TCZ 投与から GC 中止までの期間（days［IQR］）	213.5［203.8, 306.3］	364.0［273.0, 369.0］	0.325

TCZ: Tocilizumab, GC: glucocorticoid
連続変数は中央値［IQR］で表示

表3. TCZの投与間隔延長・休薬とそれに伴う治療結果

TCZ の投与間隔	1 週毎（n=19）	2 週毎（n=10）	3 週毎（n=6）	4 週毎（n=4）	5 週毎（n=1）	TCZ の休薬（n=1）
群別の割合						
新規発症群（%）	13（68.4）	5（50.0）	2（33.3）	1（25.0）	0（0.0）	0（0.0）
再発群（%）	6（31.6）	5（50.0）	4（66.7）	3（75.0）	1（100.0）	1（100.0）
治療反応性						
寛解維持率（%）	19（100.0）	10（100.0）	6（100.0）	4（100.0）	0（0.0）	0（0.0）
TCZ を間隔延長するまでの期間（days）		362.0［316.8, 400.5］	216.5［137.8, 302.0］	139.5［109.8, 177.8］	91	96
再発率（%）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（100.0）	1（100.0）
TCZ の間隔延長、または休薬後の再発までの期間（days）	−	−	−	−	61	113
再発時の症状						
リウマチ性多発筋痛症（%）	−	−	−	−	1（100.0）	1（100.0）

TCZ: Tocilizumab, GC: glucocorticoid
連続変数は中央値［IQR］で表示

した。

最後に、TCZの投与間隔延長・休薬とそれに伴う治療結果を示す（表3）。TCZ 162 mg毎週皮下投与下では、全例が寛解を維持した。ステロイドフリーを達成した14例のうち、TCZの投与間隔を2週毎に延長した例は10例（新規発症群：5例、再発群：5例）でいずれも寛解を維持した。TCZを毎週から2週毎まで間隔延長するまでの期間は中央値362日であった。のちに、TCZを3週毎に間隔延長したのは6例、4週毎に間隔延長したのは4例存在し、いずれも間隔延長に伴う再発はなく寛解にて経過した。一方で、5週毎まで間隔延長した1例とTCZを休薬した1例が存在したが、いずれもリウマチ性多発筋痛症でGCAの再発を認め、治療変更を要した。

考　察

今回、ステロイドの減量中止やTCZの投与間隔延長・休薬に着目して、GCAに対するTCZの有効性を検証した。本研究では、患者背景として発症早期の症例が多く、再発例が少ない点が既報[2]とは異なるものの、全例がTCZの併用療法により寛解を維持し、ステロイドの減量・中止が可能であった。特に、新規発症群ではTCZを初期より併用することで、再発群と比較して有意にステロイドの暴露期間を短縮できた。以上の点から、GCAに対するTCZの併用療法は、実臨床で十分な有効性を示したと考える。

また、新規発症群では特に中央値50 mg/日と高用量のステロイドを使用中にTCZの併用を開始したにも関わらず、両群でステロイド中止までの観察期間中に入院を要する感染症を併発した症例は認めなかった。これは既報[2]でも示されている通り、TCZ併用開始時のステロイド量は比較的多いものの、以降は早期にステロイドを減量・中止できるTCZの有効性による影響が大きいと考えられた。以上の点から、GCAに対するTCZの併用療法は、有効性のみならず、実臨床での十分な安全性も有することが示されたと考える。

当科では2020年以降から新規発症のGCAに対して、治療初期よりTCZを併用し、早期にステロイドを減量・中止する例が増加した（図1）。この一因として、米国リウマチ学会が2021年に文書化した、GCAのマネージメントガイドライン[4]の影響があったと推測された。このガイドラインより、GCAに対する治療の初期からステロイド単剤療法よりもTCZの併用療法が推奨されるようになった。

また、GCAに対するTCZの間隔延長（スペーシング）や休薬（ドラッグフリー）に関しては、国際学会で議論されているものの、文献報告は乏しい。類似したものではTCZの点滴薬にて減量を試みた試験の報告は存在する[5]。本研究ではステロイドフリーを達成した14例のうち、10例（71.4%）がTCZ 162 mg毎週皮下投与から2週毎投与に間隔延長を行い、全例で再発なく寛解維持することを示した。また、以降は3週毎、4週毎に間隔延長を行った場合も、再発を認めなかった。一方で、少数ではあるものの、TCZを5週毎に間隔延長した例や休薬に至った例では、GCAの再発を認めた。以上から、実臨床においてGCAに対するTCZの4週毎までの間隔延長は実現可能な治療法であると考えられた。

しかしながら、本研究には限界が3つ存在する。1つ目は、症例数が少ないため、TCZの間隔延長や休薬に関しては信頼性が乏しい可能性がある。今後、単施設のみならず、多施設と共同するなどデータの蓄積が重要視される。2つ目は、本研究では前述の通り、2020年以降にTCZが投与される例が、特に新規発症群で多く、長

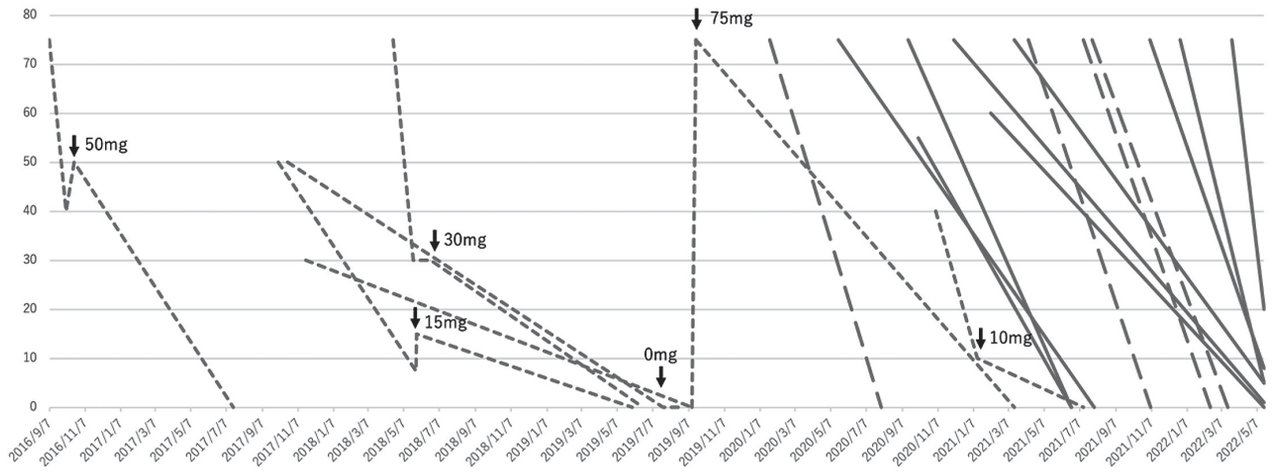

図1．全患者のステロイド暴露期間とステロイド減量速度

縦軸：ステロイドの1日使用量，横軸：時間，実線：新規発症群，点線：再発群，長破線：新規発症群のうち、GiACTA trialのステロイド減量プロトコルに沿って26週でステロイドを中止した例，矢印：再発群のうち、TCZ（Tocilizumab）を開始した時点をTCZ開始時のステロイド量も合わせて示す。

期の有効性を十分に評価できていない。また、長期の血管構造変化の追跡を目的とした定期的な画像評価に関しても、共通の推奨は定義したが、最終的には主治医の判断で計画されており、正確に実態を把握できていない可能性がある。3つ目は、新規発症群と再発群でのステロイドの暴露期間の違いによるステロイドの毒性 Glucocorticoid Toxicity Index（GTI）[6]の評価がされていないことである。後方視的研究で、データの集積・解析が困難な項目があったことが原因で、今後は前向きにGTIの項目に留意してデータを集積していくことが重要と考えられた。

結　論

GCAに対する治療の初期からTCZを併用することは、GCAの再発後からTCZの使用を開始するよりも、有意にステロイドの暴露期間を短縮し、経過中に再発なく寛解を維持することに繋がる。ステロイドフリーを達成したのち、TCZの投与間隔延長は有効な治療選択肢で、4週毎まで順次間隔を延長することは実現可能な治療法である可能性が示された。

利益相反

なし

参考文献

1） Cornelia M Weyand, Jörg J Goronzy. Clinical practice. Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica. N Engl J Med 2014; 371（1）: 50-7. doi: 10.1056/NEJMcp1214825.

2） John H Stone, Katie Tuckwel, Sophie Dimonaco, et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. N Engl J Med 2017; 377（4）: 317-328. doi:10.1056/NEJMoa1613849.

3） Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. Bone Marrow Transplant 2012; 48: 452–458. doi: 10.1038/bmt.2012.244.

4） Mehrdad Maz, Sharon A Chung, Andy Abril, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis. Arthritis Rheumatol 2021; 73（8）: 1349-1365. doi: 10.1002/art.41774. Epub 2021 Jul 8.

5） Christophe Schmitt, Laura Brockwell, Mylène Giraudon, et al. Intravenous tocilizumab for the treatment of giant cell arteritis: a phase Ib dose-ranging pharmacokinetic bridging study. Arthritis Res Ther 2022; 24（1）: 133. doi: 10.1186/s13075-022-02815-9.

6） John H Stone, P Jane McDowell, David R W Jayne, et al. The glucocorticoid toxicity index: Measuring change in glucocorticoid toxicity over time. Semin Arthritis Rheum 2022; 55: 152010. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.152010. Epub 2022 Apr 15.

新型コロナウイルスワクチン接種後に発症した多関節炎の2例

陶山沙貴，山﨑　秀，高梨哲生

Key word：COVID-19，Vaccination，Arthritis

Abstract

Case 1: An 80-year-old man developed polyarthralgia after COVID-19 vaccination. Treatment was started with prednisolone at 15 mg/day, and the symptoms were reduced. This was considered to be a case of polyarthritis, an autoimmune/autoinflammatory syndrome caused by adjuvants. Case 2: A 53-year-old woman developed polyarthralgia after receiving the first COVID-19 vaccine. The arthritis subsided after administration of methotrexate and tocilizumab. It is possible that latent asymptomatic rheumatoid arthritis（RA）was manifested following vaccination.

緒　言

新型コロナウイルス（SARS-CoV2）による感染症はCoronavirus disease 2019（COVID-19）と名付けられ全世界に流行し社会問題を引き起こしている。COVID-19予防のためのワクチンが異例の早さで開発され普及した。これに伴いさまざまな副反応の発生が報告されており、関節炎も多数報告されているが、その詳細は明らかにされていない[1)]。COVID-19ワクチン接種後発症した病態の異なる多関節炎の2例を報告する。

症例提示

《症例1》

症例：80歳、男性。
主訴：多関節痛。
家族歴：特記事項なし。
既往歴：高血圧、糖尿病、脂質異常症、前立腺肥大症。
現病歴：X年2月1日3回目のCOVID-19ワクチン（BNT162b2）を接種した。2月2日両肩関節、両手関節、両膝関節、両足関節の疼痛が出現。3月8日近医受診。関節リウマチ（RA）が疑われ、4月11日当科紹介され受診した。
初診時身体所見：
頭頸部：眼瞼結膜貧血なし。眼球結膜黄染なし。口腔内にびらん、潰瘍認めず。頸部リンパ節触知せず。
胸部：呼吸音清、左右差なし。ラ音聴取せず。心音整、明らかな心雑音聴取せず。
腹部：平坦、軟、圧痛なし、腸蠕動音正常。
四肢：両肩関節に疼痛・挙上制限あり（屈曲：右110°、左120°、外転：右100°、左110°）。両手関節に圧痛、腫脹あり。右母指MP関節、右示指MP関節、左母指IP関節、左中指MP関節に腫脹あり。左示指MP関節、両股関節、両膝関節に疼痛あり。下腿浮腫なし。
初診時血液検査：炎症反応亢進、RF陽性を認めたが、抗CCP抗体陰性、MMP-3は基準範囲内であった。（表1）。
初診時画像所見：X線検査：両手関節、両膝関節、両足関節にRAを疑わせる骨びらん、関節裂隙狭小化などの関節破壊なし。
関節超音波検査：右手関節、右母指MP関節ほか9カ所に滑膜肥厚、パワードプラシグナル陽性の滑膜炎を認めた（図1）。
胸腹部単純CT検査：左下葉に軽微な無気肺あるが、間質性肺炎や結核病変なし。炎症性病変、悪性病変なし。
臨床経過：X年4月11日当科初診、20日精査加療のため入院。2010年ACR/EULAR RA分類基準7点でRAが疑われたが、COVID-19ワクチンに関連した関節炎の可能性が高いと判断。27日プレドニゾロン（PSL）15mg/日開始。速やかに関節炎症状、CRP改善、5月11日退院。7月関節超音波検査にて滑膜炎消失を確認（図2）。PSL漸減し、10月26日PSL中止、以後関節炎の再燃は認められていない。

《症例2》

症例：53歳、女性。
主訴：多関節痛。
家族歴：特記事項なし。
既往歴：なし。
現病歴：X年2月15日38.8℃の発熱、倦怠感あり、16日COVID-19 PCR検査陽性、倦怠感、咽頭の違和感が1ヶ月間持続した。3月26日1回目のCOVID-19ワクチン（mRNA-1273）を接種した。4月1日右中指PIP関節腫脹、左肩関節、左手関節、両股関節、左足関節、左母趾MTP関節の疼痛が出現。4月27日近医受診、RAを疑われ、5月12日に当科紹介受診した。
初診時身体所見：
頭頸部：眼瞼結膜貧血なし。眼球結膜黄染なし。口腔内にびらん、潰瘍認めず。頸部リンパ節触知せず。

社会医療法人抱生会丸の内病院　リウマチ膠原病センター，ARTHRITIS FOLLOWING COVID-19 VACCINATION, SAKI TOUYAMA et al : Center for Rheumatic Disease, Marunouchi Hospital

表1．症例1初診時検査所見

【末梢血液検査】		【血清学的検査】		【出血凝固関連検査】	
WBC	10210 /μL	CRP	4.27 mg/dL	PT秒	13.2 秒
RBC	485 X10⁴/ μL	MMP-3	118 ng/mL	PT%	101 %
Hb	14 g/dL	RF	48 IU/mL	PT(INR)	0.99
Ht	42.9 %	抗CCP抗体	0.6以下 IU/mL	APTT	37.6 秒
Plt	29.2 X10⁴/ μL	抗核抗体	40未満 倍	D-dimer	1.4 μg/ml
		抗SS-A抗体	1.0以下 U/ml		
【生化学検査】		抗SS-B抗体	1.1 U/ml	【尿検査】	
TP	7.3 g/dL	IgG	1606 mg/dL	eGFR	57.7 mL/min
Alb	3.6 g/dL	IgA	290 mg/dL	U-P	(-)
BUN	28.4 mg/dL	IgM	131 mg/dL	U-S	(-)
Cr	0.96 mg/dL	血清補体価	51.4 CH50/ml	U-OB	(-)
UA	5.2 mg/dL	MPO-ANCA	1.0以下 U/ml		
Na	140 mEq/L	PR3-ANCA	1.1 U/ml		
K	4.2 mEq/L	フェリチン	174 ng/ml		
Cl	104 mEq/L				
CK	118 IU/L				
AST	24 IU/L	【血糖検査】			
ALT	30 IU/L	随時血糖	134 mg/dL		
LDH	153 IU/L	HbA1c	6.7 %		
ALP	106 IU/L				
γ-GTP	35 IU/L	【感染症検査】			
TB	0.37 mg/dL	HBs抗原	(-)		
ChE	264 U/L	HBs抗体	(-)		
LDL-C	87 mg/dL	HBc抗体	28.4 C.O.I		
HDL-C	44 mg/dL	HCV抗体	(-)		
TG	137 mg/dL	HIV抗体	(-)		
Amy	84 IU/mL	HBV-DNA	検出せず		
Fe	43 μg/dL				

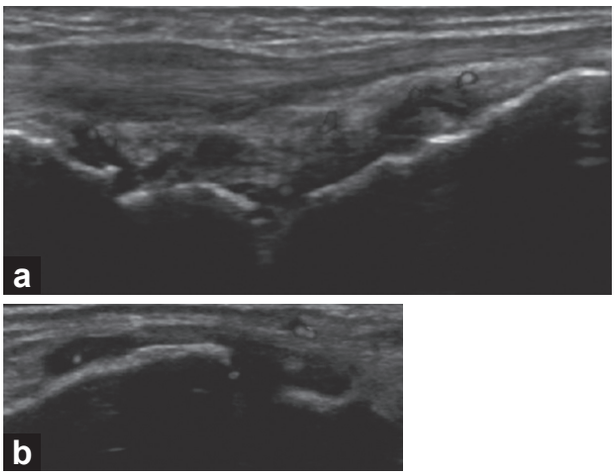

図1．初診時関節超音波所見

(a) 右手関節、(b) 右母指MP関節：パワードプラシグナル陽性の滑膜肥厚を認める

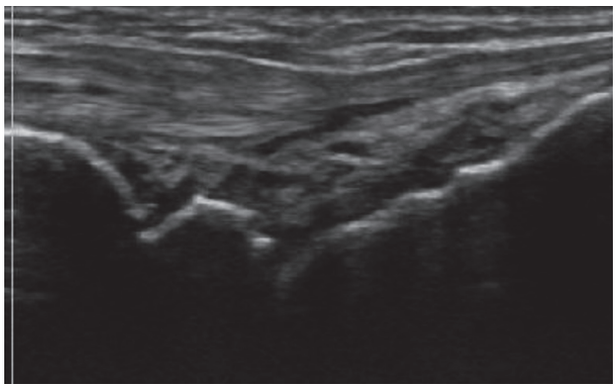

図2．治療後関節超音波検査所見

パワードプラシグナル消失、滑膜肥厚は消退している

表2. 症例2初診時検査所見

【末梢血液検査】		【血清学的検査】		【尿検査】	
WBC	6290 /μL	CRP	1.87 mg/dL	eGFR	76.1 mL/min
RBC	422 X10⁴/ μL	血沈1時間値	63 mm	U-P	（±）
Hb	11.8 g/dL	MMP-3	511.2 ng/mL	U-S	（-）
Ht	37 %	RF	180 IU/mL	U-OB	（-）
Plt	20.4 X10⁴/ μL	抗CCP抗体	500以上 IU/mL		
		抗核抗体	40 倍		
【生化学検査】		抗SS-A抗体	1.0以下 U/ml		
TP	7.3 g/dL	抗SS-B抗体	1.0以下 U/ml		
Alb	3.6 g/dL	IgG	1556 mg/dL		
BUN	20.0 mg/dL	IgA	154 mg/dL		
Cr	0.63 mg/dL	IgM	123 mg/dL		
UA	4.4 mg/dL	血清補体価	51.3 CH50/ml		
Na	143 mEq/L	MPO-ANCA	1.0以下 U/ml		
K	4.4 mEq/L	PR3-ANCA	1.0以下 U/ml		
Cl	106 mEq/L	フェリチン	197 ng/ml		
AST	12 IU/L	KL-6	199 U/ml		
ALT	9 IU/L				
LDH	136 IU/L	【血糖検査】			
ALP	77 IU/L	随時血糖	102 mg/dL		
γ-GTP	22 IU/L	HbA1c	5.7 %		
TB	0.21 mg/dL				
LDL-C	148 mg/dL	【感染症検査】			
HDL-C	55 mg/dL	HBs抗原	（-）		
TG	121 mg/dL	HBs抗体	（-）		
Fe	25 μg/dL	HBc抗体	（-）		
		HCV抗体	（-）		
		HIV抗体	（-）		
		Tスポット	（-）		
		β-D-グルカン	5.0以下 pg/ml		

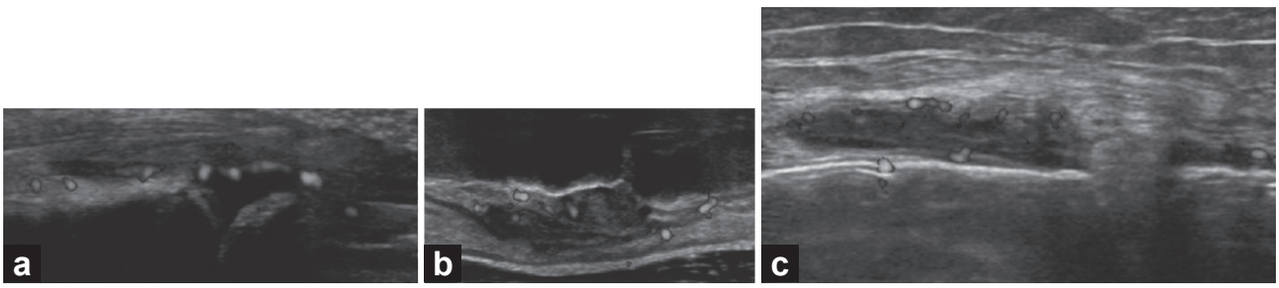

図3. 初診時関節超音波検査所見

（a）右母指MP関節、（b）右中指PIP関節、（c）左膝関節：パワードプラシグナル陽性の滑膜肥厚を認める

胸部：呼吸音清、左右差なし。ラ音聴取せず。心音整、明らかな心雑音聴取せず。
腹部：平坦、軟、圧痛なし、腸蠕動音正常。
四肢：左肩関節、左手関節、両股関節、左足関節、左母趾MTP関節に疼痛あり。右中指PIP関節腫脹あり。左膝関節腫脹疼痛あり。下腿浮腫なし。
初診時検査結果：血沈亢進、CRP亢進、RF陽性、抗CCP抗体陽性、MMP-3高値を認めた（表2）。
X線所見：両手関節、両膝関節、両足関節に骨びらん、関節裂隙狭小化などの関節破壊は認められなかった。
関節超音波検査：両手指関節にパワードプラシグナル陽性の滑膜肥厚を認めた（図3）。
胸腹部単純CT検査：間質性肺炎や結核病変なし。炎症性病変、悪性病変なし。
臨床経過：2010年ACR/EULAR RA分類基準：8点。RAと診断し、5月23日メトトレキサート（MTX）8mg/週開始。6月30日MTX12mg/週まで増量、効果不十分のため、8月5日トシリズマブ（TCZ）162mg/2週を開始。9月6日TCZ162mg/週に増量後、関節症状改善。肝酵素上昇し、10月4日MTX8mg/週に減量。11月1日関節超音波検査にて滑膜炎消失を確認した（図4）。

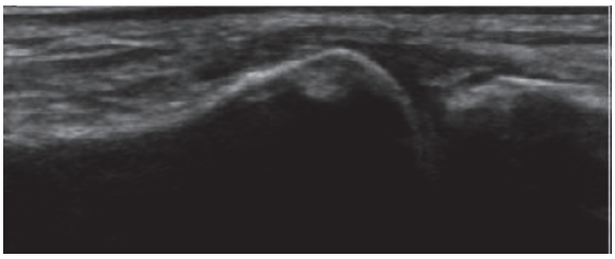

図4. 治療開始後関節超音波検査（右母指MP関節）
パワードプラシグナル消失、滑膜肥厚は消退している

考　察

ウイルス感染やワクチン接種が炎症性疾患発症の誘因となることは以前から注目されていた[2, 3]。また、ワクチンに含まれるアジュバントへの曝露と免疫障害との関連性も報告されている[4]。これらの疾患は“ワクチンアジュバント関連症候群[5]”や“アジュバントによる自己免疫・自己炎症症候群[6]”と呼ばれるが、十分な知見はまだ得られていない[7, 8]。COVID-19ワクチンに限らずインフルエンザワクチンや3種混合ワクチンなどの接種後にこの“アジュバントによる自己免疫・自己炎症症候群”と考えられる多関節炎が発症したとの報告が複数ある[1]。症例1ではRA分類基準を満たすが、抗CCP抗体陰性で、RAよりもCOVID-19ワクチン接種後に“アジュバントによる自己免疫・自己炎症症候群”として多関節炎が起きた可能性が高い。

COVID-19ワクチン接種後のRA発症機序として再燃と新規発症が考えられる[9]。外国では再燃例が多かったとの報告があり、ワクチン接種により微妙な免疫バランスが炎症性に傾くという仮説が提唱されている[10]。症例2はRA分類基準を満たし、抗CCP抗体陽性であることからRAと診断できる。上記仮説より、関節炎発症以前の検査データはないが、潜在的にあった無症候性RAがCOVID-19ワクチン接種により顕在化した再燃例である可能性が考えられる。しかし、症例2はCOVID-19感染もしており、COVID-19感染自体によりRAが顕在化した可能性も否定できない。

結　語

COVID-19ワクチン接種後に発症した異なる病態を呈する多関節炎の2例を経験した。COVID-19感染やワクチン接種後に発症した自己免疫・自己炎症性疾患の報告は複数あるが、その関係性は未だ明らかではない。今後もCOVID-19感染の進行状況は不明であり、COVID-19ワクチンの追加接種も検討されており、さらなる類似症例の蓄積と研究が必要である。

利益相反

なし

参考文献

1） Enginar A. Arthritis following COVID-19 vaccination: report of two cases. International Immunopharmacology 2021; 101: 108256
2） Segal Y, Shoenfeld Y. Vaccine-induced autoimmunity: The role of molecular mimicry and immune cross-reaction. Cell Mol Immunol 2018; 15: 586-594.
3） Hussein HM , Rahal EA. The role of viral infections in the development of autoimmune diseases. Crit Rev Microbiol 2019; 45: 394-412.
4） Vera-Lastra O, Medina G, Cruz-Dominguez MDP, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants（Shoenfeld's syndrome）: Clinical and immunological spectrum. Expert rev Clin Immunol 2013; 9: 361-373.
5） Gherardi RK. Lessons from macrophagic myofasciitis: Towards definition of a vaccine adjuvant-related syndrome. Rev Neurol（Paris）2003; 159: 162-164.
6） Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA'-autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. J Autoimmun 2011; 36: 4-8.
7） Ameratunga R, Gillis D, Gold M, et al. Evidence Refuting the Existence of Autoimmune/Autoinflammatory Syndrome Induced by Adjuvants（ASIA）. J Allergy Clin Immunol Pract 2017; 5: 1551-1555.

8） Blasco LM. Refutation is a strong word for partial evidence in ASIA. J Allegry Clin Immunol Pract 2018; 6: 707−708.
9） Baimukhamedov C, Makhmudov S, Botabekova A. Seropostive rheumatoid arthritis after vaccination against SARS−CoV−2 infection. Int J Rheum Dis 2021; 24（11）: 1440−1441.
10） Watad A, De Marco G, Mahajna H, et al. Immune−Medicated Disease Flares or New−Onset Disease in 27 Subjects Following mRNA/DNA SARS−CoV−2 Vacciation. Vaccines（Basal）2021; 9（5）: 435

Findings of lung high-resolution computed tomography before prescription of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis

Chikako Takahashi Tohyama

Key word：anti-CCP antibody, high-resolution computed tomography, interstitial pneumonia, methotrexate, rheumatoid arthritis

Abstract

Objective：Cases of abnormal lung findings at our hospital were examined to obtain information that allows orthopedic surgeons, who are often first-time doctors in Japan, to prescribe the anchor drug methotrexate (MTX) as safely as possible.

Methods：High-resolution computed tomography (HRCT) of the lung was routinely performed before prescribing MTX to 128 patients (99 women, 29 men) from July 2009 to March 2020. The patients' ages ranged from 21 to 85 years (average, 61.8 years). On the basis of the HRCT findings with radiologist evaluation, the backgrounds of patients with abnormal findings were examined.

Results：Abnormal lung findings were detected in 43 (33.6%) patients, including interstitial pneumonia in 9 patients. Complex findings were observed in some cases. Cardiomegaly and pleural effusion were also detected. Among 62 patients with a 1-year disease duration (average age, 62.2 years), abnormal findings were detected in 22 (35.5%). Interstitial pneumonia was found in 6 patients and nodules in 8. Twenty-one patients were positive for anti-cyclic citrullinated peptide antibody.

Conclusions：Regardless of age or disease duration, orthopedic surgeons must know the patient's lung condition to prescribe MTX accurately and appropriately. The important information gathered from lung HRCT can assist in determining the best treatment course for individual patients.

Introduction

According to the recommendations of the American College of Rheumatology, European Alliance of Associations for Rheumatology, and Japan College of Rheumatology, methotrexate (MTX) has been the anchor drug for rheumatoid arthritis (RA) for the past decade[1]. This drug enables doctors and patients to control the disease activity of RA. On the basis of our long treatment experience, we have found that use of MTX can help prevent severe adverse events. Before being prescribed MTX, patients must undergo assessment of their lung condition to identify conditions such as interstitial pneumonia (IP) and tuberculosis. When an RA outpatient clinic was opened at our orthopedic hospital in July 2001 with no onsite respiratory specialist, high-resolution computed tomography (HRCT) scans of the lung with radiologist evaluations were routinely ordered. Therefore, no severe adverse effects of MTX administration have occurred at our hospital, and we have also been able to identify other unexpected symptoms. According to the HRCT findings, MTX treatment can be prescribed or other specialists can be consulted if necessary.

Methods

The present study was performed during the 12-year period from July 2009 to March 2020. In total, 128 lung HRCT scans were performed on 99 women and 29 men after they had provided informed consent for radiological exposure. The patients' ages ranged from 21 to 85 years (average, 61.8 years). The age and sex distribution is shown in Figure 1. A total of 90.8% of patients were positive for rheumatoid factor and 93.2% were positive for anti-cyclic

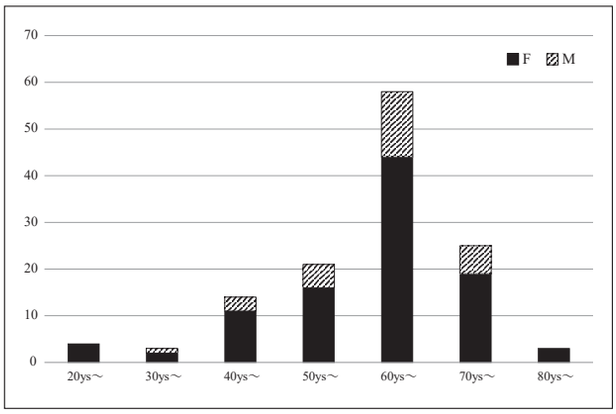

Figure 1. The distribution of age and sex

富永草野病院　整形外科・リウマチ科，FINDINGS OF LUNG HIGH-RESOLUTION COMPUTED TOMOGRAPHY BEFORE PRESCRIPTION OF METHOTREXATE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS，CHIKAKO TAKAHASHI TOHYAMA : Division of Rheumatology Department of Orthopedic Surgery Tominaga-Kusano Hospital

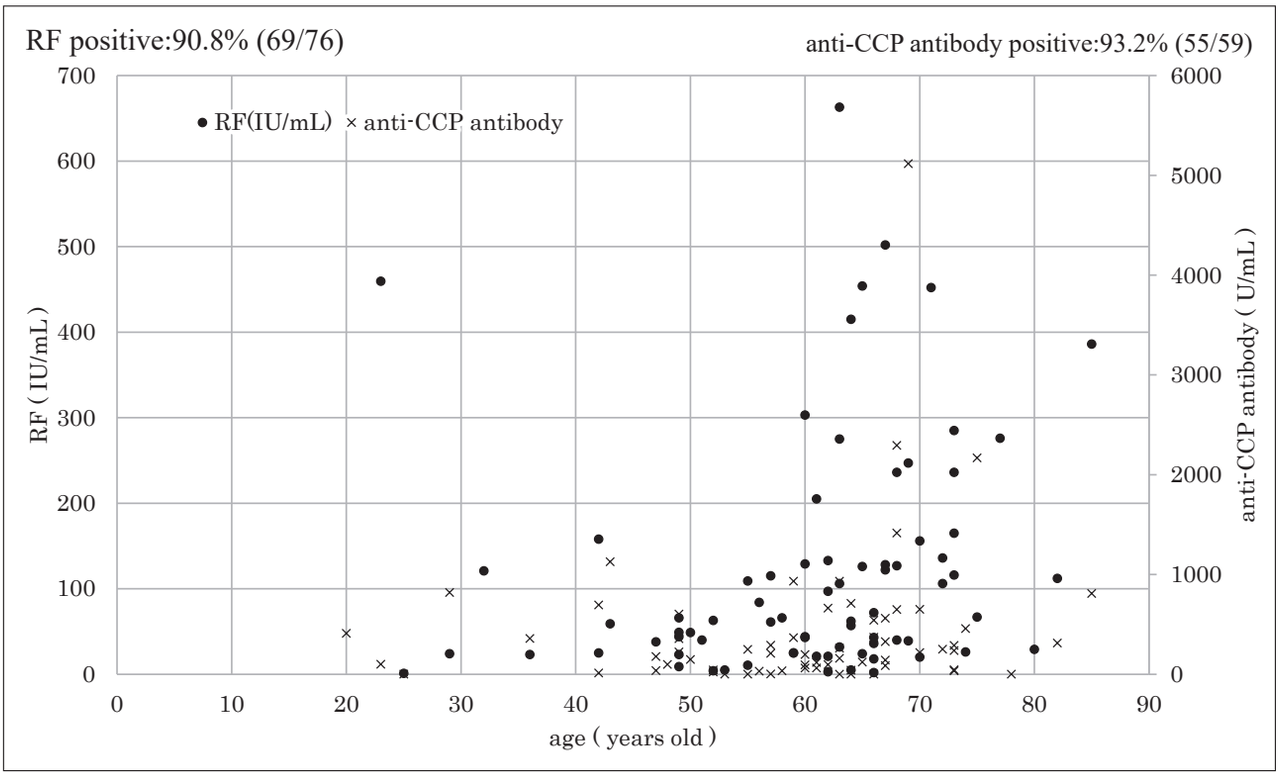

Figure 2. The relationship between age and rheumatoid factor (RF), anti-CCP antibody

citrullinated peptide (anti-CCP) antibody (Fig. 2).

The disease duration in most patients diagnosed after 2013 was within 1 year because MTX could be selected as the first-choice treatment[1].

Results

Abnormal findings were detected in 49 patients (43 in the lungs and 7 in other organs, or in both). The main abnormal findings in the lungs were suspected lung cancer (3 patients), small nodules (13 patients), IP (9 patients), old inflammation (7 patients), non-tuberculous mycobacteria (2 patients), emphysema (1 patient), bronchiolitis (1 patient), bronchiectasis (1 patient), and pleural thickening (1 patient); complex findings were also found in some patients. Abnormal findings in other organs included cardiomegaly, pleural effusion, esophageal hernia, pancreatitis, and liver cysts.

Patients in whom nodules were detected were rechecked after 3 months or referred to another respiratory clinic at the patients' request. In most cases, the nodules disappeared or did not change in size. No lung cancer was diagnosed after the recheck.

Patients with IP were referred to rheumatologists whenever possible. If referral was not possible, an alternative to MTX (e.g., tacrolimus) was prescribed.

Among the 62 patients with a 1-year disease duration, abnormal findings were detected in 22 (17 women and 5 men) (Table 1). IP was found in 6 patients, nodules in 8, subpleural consolidation in 2, emphysematous change in 2, inflammation in 1, and ground glass attenuation in 1. All patients were anti-CCP antibody-positive with the exception of 1 patient without reported data.

Four notable cases are described in detail as follows (patient numbers are shown in Table 1).

Patient 1 initially presented with swollen wrists. Lung HRCT showed consolidation in both lower lobes and bronchiectasis (Fig. 3). Inflammation was suspected, and the patient was referred to a cooperating rheumatologist. *Haemophilus influenzae* was detected by sputum culture. No abnormalities were found in plain chest X-ray examination; however, a follow-up interview revealed that the patient had been coughing at night for 2 years.

Patient 3 presented with left wrist pain. Lung HRCT showed reticulated shadows, frosted glass shadows, and traction bronchiectasis (Fig. 4). IP was diagnosed, and the patient was referred to a rheumatologist and treated with etanercept.

Patient 15 was diagnosed with IP based on the presence of bilateral peripheral field reticular shadows. Traction bronchiectasis and emphysematous change were also detected. After consultation with a rheumatologist, the patient was treated with tacrolimus.

Table 1. Early RA cases with abnormal findings on HRCT

name	abnormal findings	age (years old)	disease duration (year)	rheumatoid factor (IU/mL)	anti-CCP antibody (U/mL)
1. NT (F)	inflammation	21	0.08	123	27.4
2. TN (F)	elevation of concentration in dorsal side	42	0.16	25	694.5
3. KN (F)	IP	49	0.08	23	41
4 .RK (F)	nodule with calcification, granuloma	49	0.16	49	223.8
5. YI (F)	bronchial lesion based on RA	49	0.8	44	604
6. RI (F)	emphysema, IP (−)	52	0.08	4	42.7
7. YI (F)	nodule, elevation of concentration	52	0.16	63	22.3
8. MK (M)	elevation of concentration in peripheral region	60	1	44	62.5
9. TM (F)	nodule	61	1	(+)	(+)
10. FT (F)	inflammation, pleural thickening	61	0.08	21	63.6
11. AK (F)	infiltrative shadow, cord shadow	62	0.08	133	710.9
12. YF (F)	IP	63	0.08	663	261.4
13. KO (F)	IP suspected	64	0.08	143	863
14. HN (M)	small nodule	65	0.33	454	No data
15. TK (M)	IP	65	1	126	122.9
16. KH (F)	small nodule, localized bronchiectasis	67	0.24	502	141.4
17. MI (M)	IP, pleural effusion, cardiomegaly	69	0.16	39	5116
18. KS (F)	nodule with cavity	72	0.08	136	251.8
19. KO (F)	old inflammation, nodule, ground glass shadow	73	0.08	285	45.8
20. YK (F)	small nodule	73	0.08	116	34.3
21. YK (M)	emphysematous change	74	0.42	26	458.3
22. NK (F)	IP	85	0.08	386	809.7

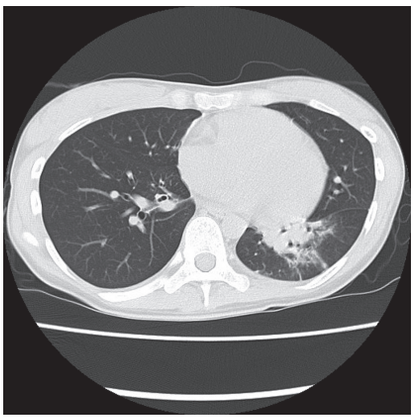

Figure 3. Case 1, 21-year-old woman.
In left lower lobe consolidation and ground glass appearance were detected. Inflammation was suspected.

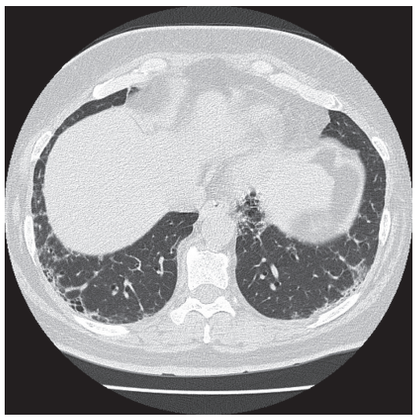

Figure 4. Case 3, 49-year-old woman.
Reticular and ground glass shadows with retracted bronchiectasis were detected. Interstitial pneumonia was diagnosed.

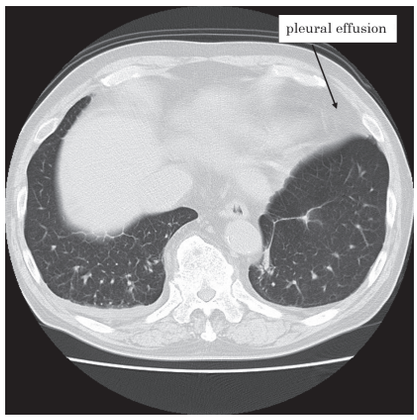

Figure 5. Case 17, 69-year-old man.
Interstitial pneumonia and cardiomegaly with pleural effusion was detected.

Patient 17 presented with bilateral wrist swelling and pain. Lung HRCT showed IP and cardiomegaly with pleural effusion (Fig. 5). Moreover, diabetes mellitus was suspected based on blood test results. The patient was referred to a cardiologist in our hospital. Cardiac insufficiency and DM were diagnosed, and with these findings, he was then sent to a rheumatologist.

Discussion

Lung complications, particularly IP, are well-known extra-articular manifestations of RA, and they are also related to MTX therapy[2]. Several studies have shown that age, disease duration, male sex, smoking, and anti-CCP antibody also increase the risk of lung complications.[3-5] Most of our patients treated from 2007 to 2012 had a long disease duration before treatment with MTX, and their disease and treatment histories were unclear. Therefore, our results focused on patients who were diagnosed after 2013 and had a disease duration of within 1 year. Among these patients, 22 had abnormal findings on lung imaging.

RA-associated IP (RA lung) is a well-known condition[6]. The etiology of IP remains unclear[3] despite investigations using genetic approaches[7] and animal models[8], but it is thought to be related to an autoimmune disorder[7]. Therefore, a longer disease duration of RA is associated with a higher risk of IP. In the present study, however, IP was detected in some patients who had a disease duration of within 1 year. Based on these results, IP is not necessarily related to the disease duration[9].

In all patients with a disease duration of within 1 year, anti-CCP antibody was positive (excluding 1 patient without examination results), which is in line with previously reported results[2, 3].

RA lung is considered to be caused by persistent lymphocyte exudation into the lung interstitium in patients with a long disease duration of established RA and whose immune response has been suppressed by long-term drug treatment for RA. Likewise, in patients with early RA, the same kind of immune response may occur in extra-articular areas such as the lungs[10]. The appearance of small nodules in the lungs might represent such an occurrence[11]. Although histological examinations were not performed in the present study, the nodules did not persist. Moreover, opportunistic infection[12] may appear secondary to an immune disorder, as in Patient 1.

Conclusion

In Japan, orthopedic surgeons most often treat and prescribe medications for patients with RA. This differs from the situation in the United States and Europe, where most patients first see a rheumatologist. After MTX became recommended as the first-choice treatment for RA, it became necessary to thoroughly examine patients' total physical condition, especially their lung condition, to safely prescribe this medication. The present study has shown that abnormal findings can be detected even in young patients and those with a short disease duration. Depending on the findings, the doctor can then cooperate closely with other specialists or rheumatologists to determine the best course of treatment.

Acknowledgments

The author is thankful for the support of the president of Tominaga-Kusano Hospital, Tsunesuke Kusano, as well as that of the Radiology Department staff. The author also greatly appreciates the kind assistance of the RA specialists in the Department of Internal Medicine in Nagaoka Red Cross Hospital, Niigata Prefectural RA Center, and Niigata University Hospital as well as respiratory doctors in the surrounding areas. Finally, the author thanks Angela Morben, DVM, ELS, from Edanz (https://jp.edanz.com/ac), for editing a draft of this manuscript.

Conflict of interest

None declared.

Funding

None declared.

References

1） Kameda H, Fujii T, Nakajima A, et al. Japan college of rheumatology guideline for the use of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol 2019; 29: 31-40.
2） Duarte AC, Porter JC, Leandro MJ. The lung in a cohort of rheumatoid arthritis patients-an overview of different types of involvement and treatment. Rheumatology (Oxford) 2019; 58: 2031-38.
3） Dai Y, Wang W, Yu Y, et.al. Rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease: an overview of epidemiology, pathogenesis and management. Clin Rheumatol 2021; 40: 1211-20.
4） Xie S, Li S, Chen B, et al. Serum anti-citrullinated protein antibodies and rheumatoid factor increase the risk of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: a meta-analysis. Clin Rheumatol 2021; 40: 4533-43.
5） Juge PA, Crestani B, Dieude P. Recent advances

in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. Curr Opin Pulm Med 2020; 26: 477-86.
6） Spagnolo P, Lee JS, Sverzellati N, et al. The lung in rheumatoid arthritis: focus on I interstitial lung disease. Arthritis Rheumatol 2018; 70: 1544-54.
7） Wang D, Zhang J, Lau J, et al. Mechanisms of lung disease development in rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol 2019; 15: 581-96.
8） Wu EK, Ambrosini RA, Kottmann RD, et al. Reinterpreting evidence of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease to understand etiology. Curr Rheumatol Rev 2019; 15: 277-89.
9） Paulin F, Secco A, Benavidez F, et al. Lung involvement prevalence in patients with early rheumatoid arthritis without known pulmonary disease: a multicentric cross sectional study. Adv Rheumatol 2021; 61(1): 52. doi.
10） Demoruelle MK, Deane KD, Horlers VM. When and where does inflammation begin in rheumatoid arthritis? Curr Opin Rheumatol 2014; 26: 64-71.
11） Khan T, Jose RJ, Renzoni EA, et al. A closer look at the role of anti-CCP antibodies in the pathogenesis of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease and bronchiectasis. Rheumatol Ther 2021; 8: 1463-75.
12） Jinno S, Lu N, Jafarzadeh SR, et al. Trends in hospitalizations for serious infections in patients with rheumatoid arthritis in the US between 1993 and 2013. Arthritis Care Res (Hoboken) 2018; 70: 652-58.

認知症を合併した高齢発症関節リウマチにステロイドとバリシチニブ半量投与で寛解導入した一例

和田庸子[1)]，霜鳥　孝[1)]，東條　猛[2)]，湊　泉[2)]

Key word：elderly-onset rheumatoid arthritis, dementia, glucocorticoid, half-dose baricitinib

Abstract

We report a case of elderly-onset rheumatoid arthritis with dementia induced remission with glucocorticoid and half-dose baricitinib. For elderly-onset rheumatoid arthritis, it is often difficult to select an appropriate drugs due to problems with cognitive function, but the remission-induction therapy with glucocorticoid and half-dose administration of baricitinib could be an effective treatment in terms of rapid response, compliance, and prevention of frailty.

はじめに

高齢発症関節リウマチ（EORA）は本邦でも近年増加傾向にあり[1, 2)]、その臨床的特徴は①血清反応陰性例が多い②血清CRP値や血沈値が高い③大関節の関節炎が強く重症例が多い、などが知られている。発症後1～2ヶ月程度でADLが著明に低下し、全介助（寝たきり）となってしまうことも稀でない[3, 4)]。一方で高齢者特有の問題点として、免疫抑制治療に伴う感染症、糖尿病や慢性腎臓病などの合併症や生理機能の低下、さらには認知機能の低下により適切に薬剤を継続できないなどが挙げられる。今回我々は、発症早期にADLほぼ全介助、かつ重度の認知症を合併したEORAに、ステロイドとJAK阻害薬であるbaricitinibの半量投与で寛解導入を行なった症例を経験したので報告する。

症　例

症例；81歳、女性。

主訴；発熱、多関節痛

既往歴；12歳虫垂炎手術、80歳左人工股関節挿入術

生活歴；喫煙なし、飲酒なし。

家族歴；特記事項なし

現病歴；X年5～7月まで左変形性股関節症手術のため某院に入院した。この間CRP弱陽性、貧血傾向があった。また入院中に認知症状の進行があり、1人暮らしであったことから退院後は施設に入所していた。同年11月半ば頃から38℃前後の発熱があり、近医で感冒薬を処方されたが軽快せず、徐々に両下腿浮腫、両肩関節、両肘関節、両手関節、両膝関節等の腫れや痛みが強くなり、体動困難となった。11月28日当院を紹介され、入院した。

現症；身長147.2cm、体重39.6kg、体温37.3℃、血圧100/49、脈拍92/分・整、胸部聴診：心雑音なし、呼吸音正常。腹部：平坦、軟、圧痛なし。皮膚：特記事項なし。四肢：両手関節、両肘関節、両手指第2～4MCP関節、両膝関節、両足関節の腫脹と圧痛、両肩関節の圧痛を認めた。患者VASは認知機能低下のため評価できず。DAS28（3）-CRP 4.83。m-HAQ3。神経学的所見：MMSE 18/30と、高度の認知機能障害を認めた。ADLは全介助。

入院時検査所見（表1）；貧血、赤沈の亢進、著明な血清CRP上昇、低アルブミン血症を認め、腎機能は慢性腎臓病ステージ3相当の低下を認めた。RF、ACPAを含めた自己抗体は陰性であった。悪性腫瘍検索のために行なった全身CT、上部消化管内視鏡、便潜血検査ではいずれも問題なかった。以上の所見より、できるだけ早期にADLの回復が望め、かつコンプライアンスが良好に保てる治療が望まれた。治療方針について相談したところ、家族は遠方に住んでいるため薬剤管理などの協力は得られず、入院前に入所していた施設職員から、注射が必要な生物学的製剤よりも内服治療の方が望ましいとの要望があった。

そこで寛解導入にまずhydrocortisone 100mg点滴を3日間連続で行い、その後prednisolone（PSL）10mg/日に加えてbaricitinib（BAR）2mg/日の内服を開始した。治療開始後は、関節症状、炎症所見は速やかに軽快し、日常生活動作もBAR開始2週後までに著明に改善した。BAR開始後4週でPSL 2mg/日まで減量し、関節リウマチの疾患活動性は寛解となり、退院した（図1）。以後外来でPSLを中止されたが、関節症状の再燃は認めず、感染症や骨粗鬆症などの副作用も認めず、経過良好である。

1）新潟臨港病院　リウマチ・膠原病内科，2）新潟臨港病院　整形外科，A CASE OF ELDERLY-ONSET RHEUMATOID ARTHRITIS WITH DEMENTIA INDUCED REMISSION WITH GLUCOCORTICOID AND HALF-DOSE BARICITINIB, YOKO WADA et al : [1)]Division of Clinical Rheumatology, Niigata Rinko Hospital, Niigata, Japan, [2)]Department of Orthopedic Surgery, Niigata Rinko Hospital, Niigata, Japan

表1．入院時検査所見

【検血】			【生化学】			【免疫学】		
WBC	7500	/ μ L	TP	7.0	g/dL	CRP	13.7	mg/dL
Neu	80.0	%	Alb	2.2	g/dL	RF	<5	mg/dL
Lym	13.0	%	AST	31	U/L	抗 CCP 抗体	<4.5	U/mL
Eos	1.0	%	ALT	32	U/L	抗核抗体	<40	倍
Bas	0.5	%	LD	193	U/L	MPO-ANCA	<0.5	U/mL
Mon	5.5	%	ALP	364	U/L	PR3-ANCA	<0.5	U/mL
RBC	$267x10^4$	/ μ L	γ GTP	32	U/L			
Hb	7.2	g/dL	CK	20	U/L	【感染症】		
Ht	23.1	%	ChE	154	U/L	HBs-Ab	陰性	
Plt	$29.2x10^4$	/ μ L	Amy	120	U/L	HBc-Ab	陰性	
MCV	86.5	fL	TB	0.4	mg/dL	HBs-Ag	陰性	
MCH	27.0	Pg	DB	0.1	mg/dL	STS	陰性	
			TG	57	mg/dL	TPLA	陰性	
【尿所見】			HDL-C	41	mg/dL	HCV-Ab	陰性	
pH	6.5		LDL-C	97	mg/dL	T-SPOT	陰性	
比重	1.016		BUN	25.1	mg/dL	β -D-G	陰性	
糖	(-)		Cr	1.0	mg/dL			
蛋白	(-)		UA	4.4	mg/dL	【赤沈】		
潜血	(-)		eGFR	42.5	ml/min	ESR	81.1	mm/hr
ビリルビン	(-)		Na	138	mEq/L			
尿 RBC	1 ～ 4	/HPF	K	4.1	mEq/L			
尿 WBC	5 ～ 10	/HPF	Cl	104	mEq/L			
扁平上皮	1 ～ 4	/HPF	Ca	10.2	mEq/L			
			HbA1c	5.6	%			

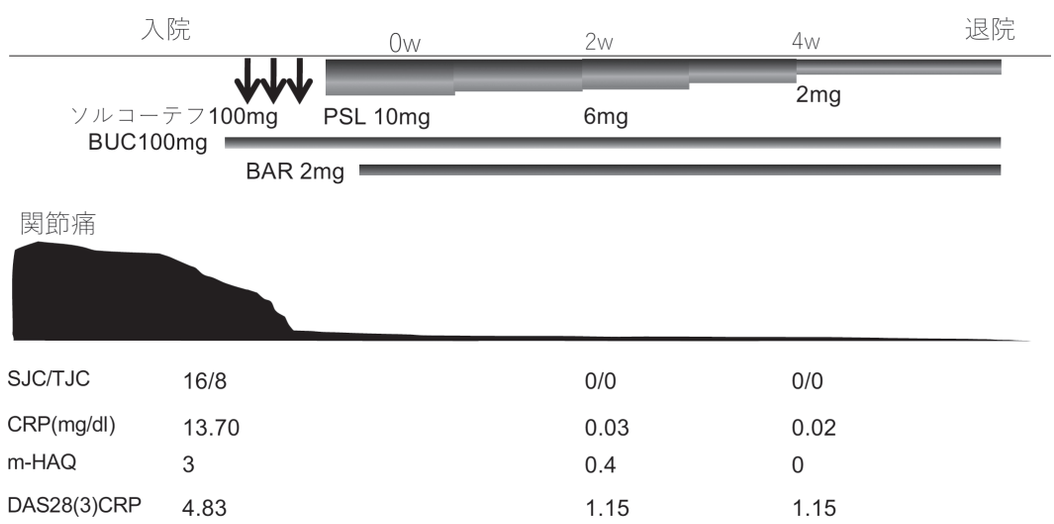

図1．臨床経過

考　察

EORAの臨床的特徴として、血清反応陰性例が多い、リウマチ性多発筋痛症やRS3PE症候群類似症例が多い、炎症反応が高いことが知られており、発症早期にADLが高度に障害されることで寝たきりになってしまうような重症例も少なくないことなどが挙げられる[3, 4]。これらの症例には寛解導入療法として比較的高用量のステロイドが効果的であるが、一方でcsDMARD（特にmethotrexate（MTX））や生物学的製剤の併用は、併存する内科合併症、薬剤コンプライアンスや易感染性などの問題点から選択が難しく、結果的にステロイド主体の治療とならざるを得ないことがしばしばであった。

日本リウマチ学会による関節リウマチ診療ガイドライン2020では、JAK阻害薬はその安全性や経済的見地から、生物学的製剤の次に考慮する薬剤と位置付けられている[5]。また、JAK阻害薬の適正使用ガイドにおいても、MTX8mg/週以上を3ヶ月以上継続投与してもコントロール不良の関節リウマチ患者に使用し、安全性の観点からMTXを投与できない患者（感染症リスクの高い患者、腎機能障害、間質性肺炎合併例など）には原則として使用しないことが望ましい、とされている[6]。一方で、EORAでは血清IL-6値が高いことが報告されており[7]、薬剤の作用機序からIL-6受容体拮抗薬やJAK阻害薬がEORA治療に適していることが示唆される。さらに実臨床において、JAK阻害薬もIL-6受容体拮抗薬と同様に、MTX非併用でも効果が期待できることがわかってきた[8]。

EORA診療におけるJAK阻害薬の利点として、①即効性があり、開始後速やかに検査所見、臨床症状ともに改善が見られる、②MTX非併用でも効果が期待できる、③高齢者では潜在的に肝機能や腎機能の低下があるため、通常使用量より少ない半量投与でも効果が期待できる、④1日1回もしくは2回の内服薬で、MTXや生物学的製剤と比較して管理がしやすい、⑤生物学的製剤と比較して半減期が短い、などが挙げられる。一方、悪性腫瘍や主要心血管系イベント（MACE）の発症リスク、帯状疱疹などの感染症発症のリスクが知られており[6, 9]、とりわけEORAでは、治療開始前の合併症検索は必須であり、帯状疱疹ワクチン接種も積極的に考慮することが望ましい。本例は、過去に喫煙歴がないことやMACEの既往がないこと、胸部レントゲンや心電図異常のないことを確認し、また悪性腫瘍のスクリーニングを行った上で、治療を開始した。また、本例では腎排泄型のBARの半量投与を選択したが、現在国内で使用可能な5種類のJAK阻害薬のうちBARを含めた2剤が腎排泄型であり、BARはeGFR30ml/分未満、フィルゴチニブではeGFR15ml/分未満の症例では使用禁忌とされている[6]。本例は診断時のeGFRは40ml/分台であり、今後さらに腎機能低下が進行するようであればBARの休薬、もしくは腎機能障害を有していても比較的安全に使用できる他剤への変更等も考慮すべきである。

本例は、寛解導入に比較的高容量のステロイドとJAK阻害薬の半量投与を併用することで早期に患者のADLを改善させ、短期間でステロイドの漸減中止が可能となり、副作用を最小限に抑えることが可能であった。また、入所中の施設でも職員による薬剤管理が容易であり、内服のコンプライアンスも良好であった。一方で安全性など留意すべき点が未だ多い薬剤でもあり、今後、EORA治療の選択肢としてのJAK阻害薬の有用性と共に安全性の検証が重要である。

結　語

高齢発症関節リウマチではしばしば認知機能の問題から薬剤選択が難しいが、ステロイドとbaricitinib半量投与による寛解導入療法は即効性、コンプライアンス、フレイル予防などに優れており、有効な治療法の1つと考えられた。

利益相反

なし

参考文献

1） Kato E, Sawada T, Tahara K, et al. The age at onset of rheumatoid arthritis is increasing in Japan: a nationwide database study. Int J Rheum Dis 20: 839-845, 2017

2） Kojima M, Nakayama T, Tsutani K, et al. Epidemiological characteristics of rheumatoid arthritis in Japan: Prevalence estimates using a nationwide population-based questionnaire survey. Modern Rheum 30（6）: 941-947, 2020

3） Kobak S, Bes C. An autumn tale: geriatric rheumatoid arthritis. Ther Adv Musculoskel Dis 10（1）: 3-11, 2018

4） Sugihara T. Treatment strategies for elderly-onset rheumatoid arthritis in the new era. Modern Rheum 32:493-499, 2022

5） 日本リウマチ学会編．関節リウマチ診療ガイドライン2020．診断と治療社．2021

6） 日本リウマチ学会．全例市販後調査のためのバリシチニブ適正使用ガイド．2022

7） Cutolo M, Montecucco CM, Cavagna L, et al. Serum cytokines and steroidal hormones in polymyalgia rheumatica and elderly-onset rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 65: 1438-1443, 2006

8） Smolen JS, Pangan AL, Emery P, et al. Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate

（SELECT-MONOTHERAPY）: a randomized, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. Lancet 393: 2303-2311, 2019
9） Smolen JS, Landewe RBM, Bergsta SA, et al. EULAR recommendation for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. Ann Rheum Dis 82: 3-18, 2023

MMP-3の血清反応陰性関節リウマチ診断における有用性

黒澤陽一[1,2]，伊藤　聡[1]、坂井俊介[1,2]、長谷川絵理子[2]、小林大介[2]、阿部麻美[1]、大谷　博[1]、
中園　清[1]、村澤　章[1]、成田一衛[2]、石川　肇[1]

Key word：matrix metalloproteinase-3, seronegative rheumatoid arthritis, polymyalgia rheumatica, spondyloarthritis, undifferentiated arthritis

Abstract

Objective：We investigated whether the serum matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) level is useful for the diagnosis of seronegative RA.

Methods：We evaluated the sensitivity, specificity, positive predictive values (PPV), and likelihood ratio (LR) of MMP-3 in the diagnosis of RA. The diagnostic cutoff values of MMP-3 were calculated using receiver operating characteristic curve analyses.

Patients：We enrolled 213 patients who were initially referred to Niigata Rheumatic Center for arthralgia management in 2018. Patients were divided into four groups: 1, anti-cyclic citrullinated peptide antibody/ rheumatoid factor positive patients with RA; 2, seronegative patients with RA; 3, patients with polymyalgia rheumatica and spondyloarthritis; and 4, non-RA, non-polymyalgia rheumatica, and non-spondyloarthritis patients.

Results：For differential diagnosis of groups 2 and 3, the cutoff values (299.0 ng/mL in male patients and 114.7 ng/mL in female patients) were useful for diagnosis in terms of PPV (0.833 and 0.882) and positive LR (LR(+)) (8.750 and 3.438). For differential diagnosis of groups 2 and 4, the PPV (0.900 in men and 0.833 in women) and LR(+) (10.500 and 9.792) were good when the cutoff values were set to 166.7 ng/mL in male patients and 114.7 ng/mL in female patients.

Conclusion：MMP-3 may be useful as a diagnostic marker for seronegative RA.

Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is a disease that involves joint destruction. Because of treatments such as methotrexate, biological disease-modifying antirheumatic drugs, and Janus kinase inhibitors, joint prognosis has dramatically improved in the past few decades [1, 2]. Additionally, the diagnosis of RA has progressed because of anti-cyclic citrullinated peptide antibody (ACPA) [3-5], magnetic resonance imaging [6-8], and joint ultrasound [9, 10] assessments, as well as the establishment of 2010 American College of Rheumatology (ACR)/European League against Rheumatic Diseases (EULAR) criteria [11].

Despite such progress, the diagnosis of RA is challenging in some patients. In the 2010 ACR/EULAR criteria, ACPA and rheumatoid factor (RF) findings are considered; these are appropriate for the identification of ACPA/RF-positive patients. In a previous report, sensitivity and specificity were 82% and 61%, respectively [12]. In Japan, the sensitivity of the 2010 ACR/EULAR criteria was 73.5%, while its specificity was 71.4% [13]. According to these criteria, a patient with a high level of ACPA or RF was given a score of three out of the six points required for a diagnosis of RA. ACPA findings were particularly useful because of their high specificity (>90%) [3].

However, patients with negative ACPA and RF findings often do not reach the score required for a diagnosis of RA; these patients are sometimes difficult to diagnose with RA. Kaneko, et al. reported a sensitivity of 15.8% when both ACPA and RF findings were negative [13]. ACPA findings had high specificity but moderate sensitivity (approximately 70%) [5, 14]. The use of ultrasound is acceptable in the diagnosis of RA; however, ultrasound is not widely used by non-expert rheumatologists. It is difficult for non-specialist clinicians, who are often the first medical staff to evaluate a patient with joint pain, to suspect a diagnosis of RA on the basis of joint ultrasound findings.

Matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) is produced by synovial fibroblasts, and chondrocytes; it is involved in cartilage destruction [15]. MMP-3 has been identified as a marker for the progression of joint destruction [16-19]. Ma, et al. reported that serum MMP-3 might be a biomarker for histological synovitis, and MMP-3 could be used as

1)新潟県立リウマチセンター，2)新潟大学大学院医歯学総合研究科　腎・膠原病内科，USEFULNESS OF MATRIX METALLOPROTEINASE-3 AS A DIAGNOSTIC SERUM MARKER FOR SERONEGATIVE RHEUMATOID ARTHRITIS，YOICHI KUROSAWA et al：[1]Department of Rheumatology, Niigata Rheumatic Center，[2]Division of Clinical Nephrology and Rheumatology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

a marker for the diagnosis of RA [20]. The normalization of MMP-3 levels reportedly reflects RA remission [21]. Although MMP-3 levels can be measured in standard clinical practice and are usually used to assess RA disease activity and joint destruction, such information is not often used for the initial diagnosis of RA. Nonetheless, some studies have reported that MMP-3 can be used in the diagnosis of RA [14, 22]. The previous reports had some limitations; first, ACPA/RF-positive and -negative types of RA were analyzed together; the studies did not examine ACPA/RF-negative RA alone. In ACPA/RF-negative RA, the sensitivity of the ACR score is low, and other diagnostic tools are needed. Second, male and female patients were analyzed together [14], despite sex-based differences in the reference values for MMP-3.

The purpose of this study was to evaluate the usefulness of MMP-3 for diagnosis of RA and distinction from other diseases that cause joint pain. Subgroup analyses were used to investigate this diagnostic usefulness in male and female patients, as well as patients with ACPA/RF-positive and -negative types of RA.

Materials and Methods

This study enrolled 213 patients who presented to Niigata Rheumatic Center with joint pain in 2018. Patient data were retrospectively collected from medical records. All patients were diagnosed by rheumatologists. The 2010 ACR/EULAR criteria [11] were used as a reference for diagnosis; however, even cases with less than 6 points were diagnosed as RA, depending on the rheumatologist's judgment.

We collected data regarding tender joint count, swollen joint count, body weight, and laboratory findings (e.g., creatinine (Cr), blood urea nitrogen (BUN), C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, MMP-3, RF, and ACPA). All data were collected during the first visit to Niigata Rheumatic Center. The diagnosis was confirmed at the last visit for patients who had completed their hospital visits or 1 year after the first visit for patients who continued their hospital visits.

Patients were divided into four groups: 1 (ACPA/RF-positive patients with RA), 2 (ACPA and RF-negative patients with RA), 3 (patients with polymyalgia rheumatica [PMR] or spondyloarthritis that led to chronic synovitis and enthesitis other than RA), and 4 (non-RA, non-PMR, and non-spondyloarthritis patients). Because the reference level of MMP-3 differs between male (36.9–121 ng/mL) and female (17.3–59.7 ng/mL) [23] patients, all subsequent analyses were performed separately for male and female patients.

The Kruskal–Wallis test with Dunn's nonparametric comparison was used for comparisons among the four groups. Cutoff values were calculated using via receiver operating characteristic (ROC) curve analyses. Area under the curve (AUC) values were compared using the Delong test [24]. Two-sided p-values <0.05 were considered statistically significant. All statistical analyses were performed with EZR [25], which is a free medical statistics software. All values represent the median (interquartile range). Tender small joint count, swollen small joint count, tender large joint count, swollen large joint count, and ACR/EULAR 2010 score were presented as mean and standard deviation.

This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Consent was obtained by the opt-out method at Niigata Rheumatic Center. The Niigata Rheumatic Center ethics committee approved this study protocol (approval no. 2021-030).

Results

The characteristics of male patients in each patient group are shown in Table 1. The group 1 and group 2 patients diagnosed with RA were treated as RA and continued to be treated as consistent with RA from the initial diagnosis to one year later. The 2010 ACR/EULAR criteria scores were 7.0 [6.5–8.0] in group 1, 5.0 [3.8–5.5] in group 2, 4.0 [2.0–5.0] in group 3, and 3.0 [2.0–4.8] in group 4. Despite the score < 6, these patients were diagnosed with RA depending on the rheumatologist's judgment. The characteristics of female patients in each patient group are shown in Table 2. The 2010 ACR/EULAR criteria scores of female patients in each patient group were similar to the scores of male patients in the corresponding group. In group 2, most patients had fewer than six points of 2010 ACR/EULAR criteria, similar to the findings among male patients in that group. Although renal function has been reported to affect the level of MMP-3 [26], the Cr, estimated glomerular filtration rate (eGFR), and BUN findings did not significantly differ in male patients (Cr, p=0.169; eGFR, p=0.119; BUN, p=0.786) or women (Cr, p=0.437; eGFR, p=0.834; BUN, p=0.347).

Among both male and female patients, the level of MMP-3 was higher in group 2 than in group 4; the level did not significantly differ between groups 2 and 3 (Figure 1). Among men in this study, one patient diagnosed with pseudogout had a high level of MMP-3 (885.9 ng/mL). Among female patients in this study, two patients diagnosed with pseudogout had high levels of MMP-3

Table 1. Characteristics of male patients in each patient group.

	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
Patients, n	27	12	21	14
Age, years	76.0 [68.0, 78.5]	70.5 [68.0, 74.3]	50.0 [43.0, 70.0]	54.5 [33.0, 69.0]
BUN, mg/dL	16.00 [13.50, 20.05]	14.70 [13.80, 19.75]	15.00 [14.00, 20.80]	15.30 [12.25, 18.25]
Cr, mg/dL	0.85 [0.78, 0.94]	0.68 [0.62, 0.80]	0.73 [0.65, 0.96]	0.84 [0.80, 0.89]
eGFR, mL/min/1.73 m^2	67.80 [61.35, 77.85]	90.00 [70.93, 95.65]	89.00 [63.50, 95.70]	81.20 [66.30, 94.40]
BMI, kg/m^2	23.67 [20.26, 26.07]	22.98 [21.28, 23.82]	24.04 [22.51, 26.20]	21.67 [20.98, 23.24]
CRP, mg/dL	1.51 [0.48, 2.56]	1.99 [1.09, 4.98]	1.49 [0.74, 6.36]	0.10 [0.02, 0.42]
ESR, mm/hr	38.00 [17.50, 68.50]	41.00 [26.00, 64.25]	22.00 [14.00, 74.00]	5.00 [3.00, 14.75]
MMP−3, ng/mL	170.7 [111.6, 253.1]	179.6 [152.9, 346.7]	168.1 [101.9, 210.4]	71.6 [64.2, 99.6]
RF, IU/mL	65.0 [30.5, 204.0]	6.0 [5.0, 8.0]	6.0 [5.0, 10.00]	9.0 [5.3, 26.8]
ACPA, U/mL	85.0 [9.1, 342.1]	0.5 [0.5, 0.6]	0.5 [0.5, 0.5]	0.6 [0.5, 0.7]
Tender small joint count	5.7 ± 5.8	6.0 ± 6.5	4.2 ± 6.1	1.6 ± 5.7
Swollen small joint count	6.0 ± 7.3	6.8 ± 9.0	4.2 ± 6.2	1.5 ± 2.4
Tender large joint count	2.0 ± 2.0	2.3 ± 2.3	1.0 ± 2.0	0.9 ± 2.1
Swollen large joint count	1.0 ± 1.4	0.8 ± 1.3	0.3 ± 0.6	0.1 ± 0.3
ACR/EULAR 2010 score	7.4 ± 1.3	4.8 ± 1.7	3.7 ± 2.3	3.2 ± 1.9
csDMARDs, (n)	BUC (1)	0	BUC (1), SASP (1)	BUC (1)
PSL, n	4	1	4	0
Average dosage of PSL, mg/day	6.3	5	10	0

Values are presented the median (interquartile range). Tender small joint count, swollen small joint count, tender large joint count, swollen large joint count, and ACR/EULAR 2010 score are presented as mean and standard deviation.
Abbreviations: BUN, blood urea nitrogen; Cr, creatinine; eGFR, estimated glomerular filtration rate; BMI, body mass index; CRP, C−reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; MMP−3, matrix metalloproteinase−3; RF, rheumatoid factor; ACPA, anti−cyclic citrullinated peptide antibody; ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European League against Rheumatic Diseases; csDMARDs, conventional synthetic disease−modifying anti−rheumatic drug; PSL, prednisolone; BUC, bucillamine; SASP, salazosulfapyridine

(163.7 ng/mL and 1022.9 ng/mL); one patient diagnosed with malignant lymphoma had a high level of MMP−3 (306.5 ng/mL).

Table 3 shows the final diagnoses of patients in groups 3 and 4. In group 3, psoriatic arthritis and PMR were the most common diagnoses in both male and female patients. In group 4, undifferentiated arthritis was the most common diagnosis; these patients exhibited arthralgia resolution within 1 year and were not diagnosed with any particular disease at that time.

Tables 4 shows sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value, and likelihood ratio (LR) findings. We investigated these indexes using reference values, as well as cutoff values determined by ROC curves. It was difficult to use the reference value (121 ng/mL) to differentiate between groups 2 and 3 in analyses of male patients; a higher cutoff value (299.0 ng/mL) was needed for diagnosis with a PPV of 0.833 and a positive LR (LR(+)) of 8.750, and its sensitivity was low. In female patients, a higher cutoff value (114.7 ng/mL) yielded high PPV (0.882) to differentiate between groups 2 and 3; however, LR(+) (3.438) value was not very high. Comparison between groups 2 and 4, high PPV (men, 0.900; women, 0.833) and LR(+) (male patients, 10.500;

Table 2. Characteristics of female patients in each patient group.

	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
Patients, n	57	24	11	47
Age, years	59.0 [47.0, 69.0]	68.0 [49.0, 77.3]	66.0 [40.5, 74.0]	60.0 [47.5, 68.5]
BUN, mg/dL	14.00 [12.00, 17.00]	15.00 [13.73, 17.48]	13.00 [10.25, 16.50]	14.00 [11.00, 17.00]
Cr, mg/dL	0.59 [0.51, 0.63]	0.57 [0.50, 0.65]	0.56 [0.52, 0.65]	0.61 [0.54, 0.66]
eGFR, mL/min/1.73 m^2	81.75 [72.70, 93.05]	88.00 [65.98, 95.93]	81.60 [69.45, 101.6]	82.80 [67.35, 90.60]
BMI, kg/m^2	22.48 [19.29, 25.15]	21.51 [20.79, 23.33]	21.31 [20.45, 22.41]	22.77 [20.83, 24.99]
CRP, mg/dL	0.43 [0.10, 1.70]	1.49 [0.10, 4.79]	0.50 [0.05, 2.65]	0.10 [0.04, 0.22]
ESR, mm/hr	29.0 [14.0, 60.0]	34.0 [12.8, 83.8]	56.0 [10.0, 71.0]	14.0 [6.8, 27.8]
MMP-3, ng/mL	87.8 [58.4, 180.7]	153.3 [66.9, 284.1]	59.0 [49.9, 103.7]	46.9 [43.3, 63.3]
RF, IU/mL	67.0 [27.0, 158.0]	8.0 [6.8, 9.0]	6.0 [6.0, 8.0]	9.0 [6.0, 16.8]
ACPA, U/mL	199.1 [64.4, 516.2]	0.5 [0.5, 0.7]	0.5 [0.5, 0.6]	0.5 [0.5, 0.9]
Tender small joint count	3.6 ± 4.2	7.6 ± 7.0	0.5 ± 0.7	0.6 ± 1.8
Swollen small joint count	5.3 ± 4.6	8.3 ± 5.7	0.9 ± 2.5	1.4 ± 3.0
Tender large joint count	1.4 ± 1.5	2.3 ± 2.2	0.6 ± 1.1	0.4 ± 1.1
Swollen large joint count	1.1 ± 1.2	1.1 ± 1.4	0.2 ± 0.6	0.2 ± 0.5
ACR/EULAR 2010 score	7.4 ± 1.5	5.1 ± 1.7	2.9 ± 2.5	2.4 ± 2.3
csDMARDs, (n)	BUC (5), SASP (3), BUC + SASP (1)	BUC (1), ACT (1), SASP + IGU (1)	0	SASP (2), SASP + BUC (1)
PSL, n	5	2	0	5
Average dosage of PSL, mg/day	5.6	12.5	0	3.9

Values are presented the median (interquartile range). Tender small joint count, swollen small joint count, tender large joint count, swollen large joint count, and ACR/EULAR 2010 score are presented as mean and standard deviation.
Abbreviations: BUN, blood urea nitrogen; Cr, creatinine; eGFR, estimated glomerular filtration rate; BMI, body mass index; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; MMP-3, matrix metalloproteinase-3; RF, rheumatoid factor; ACPA, anti-cyclic citrullinated peptide antibody; ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European League against Rheumatic Diseases; csDMARDs, conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug; PSL, prednisolone; BUC, bucillamine; SASP, salazosulfapyridine; ACT, actarit; IGU, iguratimod

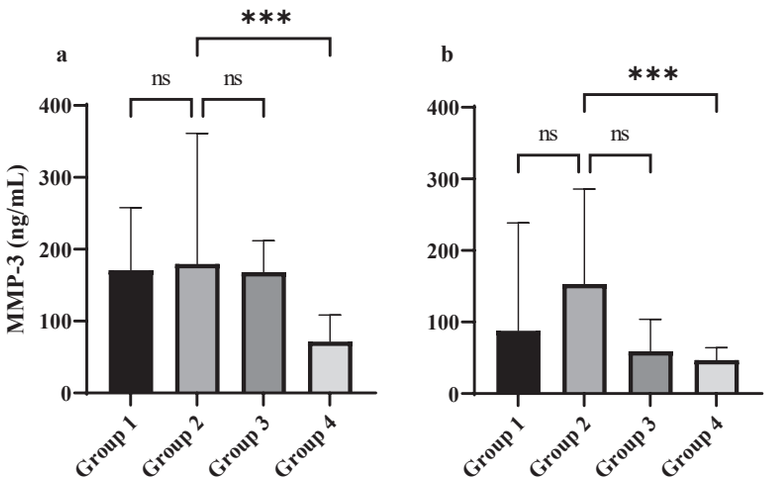

Figure 1.

a) Levels of matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) in male patients for each of the four groups.
b) Levels of MMP-3 in female patients for each of the four groups. The four groups are defined as follows: group 1 (ACPA/RF-positive patients with RA), group 2 (ACPA and RF-negative patients with RA), group 3 (patients with polymyalgia rheumatica [PMR] or spondyloarthritis that led to chronic synovitis and enthesitis other than RA), and group 4 (non-RA, non-PMR, and non-spondyloarthritis patients). The Kruskal–Wallis test with Dunn's nonparametric comparison was used for comparisons among the four groups. ns, no significant differences; * * * p<0.001.

Table 3. Diagnoses of patients in groups 3 and 4.

	Number of male patients	Number of female patients
Group 3		
Psoriatic arthritis	11	4
Polymyalgia rheumatica	10	4
Arthritis associated with IBD	0	2
Ankylosing spondylitis	0	1
Group 4		
Undifferentiated arthritis	9	27
Osteoarthritis	1	7
Pseudogout	1	2
Systemic sclerosis	0	2
Acetabular dysplasia	0	1
Microscopic polyangiitis	1	1
Malignant lymphoma	0	1
Palmoplantar pustulosis	0	1
Plantar fasciitis	0	1
Sjogren's syndrome	0	1
Trigger finger	0	1
Anti−synthetase syndrome	0	1
de Quervain tendinopathy	0	1
Posterior tibial tendon dysfunction	1	0
Infectious endocarditis	1	0

Abbreviations: IBD, inflammatory bowel disease

Table 4. Assessment of MMP−3 for rheumatoid arthritis diagnosis, using the reference value for MMP−3 and using a cutoff value determined by ROC curve analysis

Male patients	Se	Sp	PPV	NPV	LR(+)	LR(−)	Cutoff value
Cutoff value set to 121 ng/mL based on the reference value							
G2 vs G3	0.750	0.381	0.409	0.727	1.212	0.656	121.0
G2 vs G4	0.750	0.858	0.818	0.800	5.250	0.292	121.0
Each cutoff value decided according to ROC curve analysis							
G2 vs G3	0.417	0.952	0.833	0.741	8.750	0.612	299.0
G2 vs G4	0.750	0.929	0.900	0.812	10.500	0.269	166.7
Female patients							
Cutoff value set to 59.7 ng/mL based on the reference value							
G2 vs G3	0.792	0.545	0.792	0.545	1.742	0.382	59.7
G2 vs G4	0.792	0.723	0.594	0.872	2.862	0.288	59.7
Each cutoff value decided according to ROC curve analysis							
G2 vs G3	0.625	0.818	0.882	0.500	3.438	0.458	114.7
G2 vs G4	0.625	0.936	0.833	0.830	9.792	0.401	114.7

Abbreviations: MMP−3, matrix metalloproteinase−3; G, group; ROC, receiver operating characteristic; Se, sensitivity; Sp, specificity; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; LR(+), positive likelihood ratio; LR(−), negative likelihood ratio

female patients, 9.792) were observed when the cutoff values (male patients, 166.7 ng/mL; female patients, 114.7 ng/mL) were set higher than the reference values for both sexes.

Discussion

This study investigated whether MMP-3 levels could be used in the differential diagnosis of RA and other arthralgia-inducing diseases. We evaluated patients who came to our hospital with arthralgia to confirm the usefulness of MMP-3 for diagnosis of RA. Although the ACR/EULAR score is an excellent tool for the diagnosis of ACPA/RF-positive RA [3-5], RA patients with ACPA and RF-negative findings do not often reach the six points required for a diagnosis of RA. Kaneko, et al. suggested that the cutoff ACR/EULAR score should be lowered to five for diagnoses of patients with ACPA and RF-negative RA [13]. These patients were mainly diagnosed by rheumatologists, indicating that they presented diagnostic difficulty for clinicians without rheumatic disease expertise. Thus, we have sought markers other than ACPA and RF to aid in the diagnosis of RA.

The level of MMP-3 is reportedly affected by renal function [26]. In this study, Cr, eGFR, and BUN results did not significantly differ among groups, indicating that the levels of MMP-3 were not substantially affected by kidney function in our patients. The serum level of MMP-3 is elevated in diseases other than RA, such as pseudogout, PMR, and psoriatic arthritis [27]. In our study, patients with pseudogout had very high levels of MMP-3. Some of the patients in group 3 also had high levels of MMP-3, which impeded the diagnosis of RA according to MMP-3 findings. The use of corticosteroids may also affect the MMP-3 level [27]; however, each patient receiving corticosteroid treatment had used it for a short period, and we presumed that the effect of steroids on our results was negligible.

For differential diagnosis between groups 2 and 3, the cutoff value derived from ROC curve analysis was more effective than the general reference value; the ROC-derived cutoff value yielded higher and more useful PPV and LR(+), excluding LR(+) in women. However, the comparison between group 2 and group 3 will be difficult to use in clinical practice because of no significant difference in MMP-3 and, therefore, the need for a higher cutoff value or the low LR (+). In addition, MMP-3 has also been reported to be elevated in some diseases like remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema syndrome [28], but these diseases, as well as group 3 diseases, would be difficult to use in practice to distinguish from RA. The cutoff value was more appropriate for distinguishing between groups 2 and 4. The reference values in both sexes were not useful for determining whether a diagnosis of RA was appropriate. In contrast to PPV and LR (+), LR (−) was not useful in all comparisons. This suggested that the levels of MMP-3 were not useful for excluding RA. In practice, it would be more realistic for non-specialists to use the comparison between group 2 and group 4 as a guideline for referral to a specialist when the level of MMP-3 is higher than the cutoff value. In summary, cutoff values of 166.7 ng/mL in men and 114.7 ng/mL in women may be useful in differentiating ACPA/RF-negative RA from other diseases in group 4.

This study had some limitations. First, it was performed in a single institution that specializes in the diagnosis and management of RA. Prevalence affects PPV and negative predictive value [29]; the disease prevalence of RA may be higher in our hospital than in non-specialist hospitals. However, the prevalence does not affect the LR, indicating that our findings can serve as reference data for other clinicians. Second, the diagnosis of RA was dependent on the judgment of rheumatologists in our hospital, particularly with regard to ACPA/RF-negative RA. For a broader diagnostic perspective, a multicenter study is needed.

Conclusion

Our findings indicate that the serum level of MMP-3 can effectively differentiate seronegative RA from group 4 (non-RA, non-PMR, and non-spondyloarthritis); it may be useful as a diagnostic marker for non-specialists who seek a threshold for RA specialist referral. However, it should be noted that MMP-3 levels should not be the only evidence for the diagnosis of RA. Although the ACR/EULAR score is less effective for ACPA/RF-negative patients, the diagnosis of seronegative RA should be based on a combination of multiple indicators.

Acknowledgements

We thank Ryan Chastain-Gross, Ph.D., from Edanz (https://jp.edanz.com/ac) for editing a draft of this manuscript.

References

1） Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the pathomechanism, diagnosis, and treatment options for rheumatoid arthritis. Cells 9:880, 2020.
2） Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and management of

rheumatoid arthritis: a review. JAMA 320:1360−1372, 2018.
3） Taylor P, Gartemann J, Hsieh J, et al. A systematic review of serum biomarkers anti−cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor as tests for rheumatoid arthritis. Autoimmune Dis 2011:815038, 2011.
4） van Boekel MA, Vossenaar ER, van den Hoogen FH, et al. Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. Arthritis Res 4:87−93, 2002.
5） Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. Arthritis Rheum 43:155−163, 2000.
6） Solau−Gervais E, Legrand JL, Cortet B, et al. Magnetic resonance imaging of the hand for the diagnosis of rheumatoid arthritis in the absence of anti−cyclic citrullinated peptide antibodies: a prospective study. J Rheumatol 33:1760−1765, 2006.
7） Suter LG, Fraenkel L, Braithwaite RS. Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) 63:675−688, 2011.
8） Tamai M, Kawakami A, Uetani M, et al. A prediction rule for disease outcome in patients with undifferentiated arthritis using magnetic resonance imaging of the wrists and finger joints and serologic autoantibodies. Arthritis Rheum 616:772−778, 2009.
9） Mathew AJ, Danda D, Conaghan PG. MRI and ultrasound in rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol 28:323−329, 2016.
10） Boylan M. Should ultrasound be used routinely in the diagnosis of rheumatoid arthritis? Ir J Med Sci 189:735−748, 2020.
11） Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum 62:2569−2581, 2010.
12） Radner H, Neogi T, Smolen JS, et al. Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review. Ann Rheum Dis 73:114−123, 2014.
13） Kaneko Y, Kuwana M, Kameda H, et al. Sensitivity and specificity of 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. Rheumatology (Oxford) 50:1268−1274, 2011.
14） Hiura K, Iwaki−Egawa S, Kawashima T, et al. The diagnostic utility of matrix metalloproteinase−3 and high−sensitivity C−reactive protein for predicting rheumatoid arthritis in anti−cyclic citrullinated peptide antibody−negative patients with recent−onset undifferentiated arthritis. Rheumatol Int 33:2309−2314, 2013.
15） Yoshihara Y, Nakamura H, Obata K, et al. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis. Ann Rheum Dis 59:455−461, 2000.
16） Lerner A, Neidhöfer S, Reuter S, et al. MMP3 is a reliable marker for disease activity, radiological monitoring, disease outcome predictability, and therapeutic response in rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 32:550−562, 2018.
17） Tuncer T, Kaya A, Gulkesen A, et al. Matrix metalloproteinase−3 levels in relation to disease activity and radiological progression in rheumatoid arthritis. Adv Clin Exp Med 28:665−670, 2019.
18） Houseman M, Potter C, Marshall N, et al. Baseline serum MMP−3 levels in patients with rheumatoid arthritis are still independently predictive of radiographic progression in a longitudinal observational cohort at 8 years follow up. Arthritis Res Ther 14:R30, 2012.
19） Galil SM, El−Shafey AM, Hagrass HA, et al. Baseline serum level of matrix metalloproteinase−3 as a biomarker of progressive joint damage in rheumatoid arthritis patients. Int J Rheum Dis 19:377−384, 2016.
20） Ma JD, Zhou JJ, Zheng DH, et al. Serum matrix metalloproteinase−3 as a noninvasive biomarker of histological synovitis for diagnosis of rheumatoid arthritis. Mediators Inflamm 2014:179284, 2014.
21） Hattori Y, Kida D, Kaneko A. Normal serum matrix metalloproteinase−3 levels can be used to predict clinical remission and normal physical function in patients with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 38:181−187, 2019.
22） Shovman O, Gilburd B, Zandman−Goddard G, et al. The diagnostic utility of anti−cyclic citrullinated peptide antibodies, matrix metalloproteinase−3, rheumatoid factor, erythrocyte sedimentation rate, and C−reactive protein in patients with erosive and non−erosive rheumatoid arthritis. Clin Dev Immunol 12:197−202, 2005.
23） Yokouchi K, Mitsushima T, Hara H, et al. Evaluation of PANACLEAR MMP−3 PLATE Kit on an automatic microplate processor and establishment of reference intervals. Shinyaku to Rinsho (Journal of New

Remedies & Clinics) 50:215−221, 2001. (in Japanese))
24）DeLong ER, DeLong DM, Clarke−Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. Biometrics 44:837−845, 1988.
25） Kanda Y. Investigation of the freely available easy−to−use software ‘EZR’ for medical statistics. Bone Marrow Transplant 48:452−458, 2013.
26. Hattori Y, Kida D, Kaneko A. Steroid therapy and renal dysfunction are independently associated with serum levels of matrix metalloproteinase−3 in patients with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol 28:242−248, 2018.
27）Ribbens C, Martin y Porras M, Franchimont N, et al. Increased matrix metalloproteinase−3 serum levels in rheumatic diseases: relationship with synovitis and steroid treatment. Ann Rheum Dis 61:161−166, 2002.
28）Origuchi T, Arima K, Kawashiri SY, et al. High serum matrix metalloproteinase 3 is characteristic of patients with paraneoplastic remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema syndrome. Mod Rheumatol 22:584−588, 2012
29）Akobeng AK. Understanding diagnostic tests 1: sensitivity, specificity and predictive values. Acta Paediatr 96:338−341, 2007.

第76回　東海膠原病研究会

日　時：2023年7月22日（土）
世話人：中島亜矢子

1. ヒドロキシクロロキン併用が標準治療下に再発を繰り返す脳梗塞の再発予防に有用であった抗リン脂質抗体症候群の1例

名古屋市立大学病院　リウマチ・膠原病内科
○磯谷俊太郎，難波大夫
名古屋市立大学病院　脳神経内科
水野将行

70歳女性。5年前に脳梗塞、抗リン脂質抗体陽性から抗リン脂質抗体症候群（APS）の診断をうけワルファリンを継続したが、2年前に脳梗塞を再発。以後少量アスピリンを併用するも計6回に渡り複数の動脈灌流領域の急性期脳梗塞を繰り返した。精査にて抗DNA抗体陽性、低補体血症を認め当科紹介。他の臓器症候を欠き、全身性エリテマトーデス（SLE）の診断には至らず。APSによる再発性脳梗塞と診断。再発抑制を期待しヒドロキシクロロキン（HCQ）*追加。以降現在まで約1年間脳梗塞の再発なし。HCQはSLEにおける血栓症リスク低減効果に加えAPS患者での血栓症の再発抑制効果を示す報告があり、本症例ではHCQによる脳梗塞再発予防効果*が示唆された。
*）適応外

2. 肥厚性硬膜炎・外眼筋炎を合併した大動脈炎の一例

国立病院機構名古屋医療センター　膠原病内科・リウマチ科
○小嶋俊太朗，大島加帆里，水谷有輝，杉山　繭，長谷川貴一，梅村久美子，鈴木道太，高野杏子，片山雅夫

来院数ヶ月前より両側滲出性中耳炎と左側頭部痛がみられ、その後左眼運動障害・嗄声・嚥下障害を認めた。発熱も出現し前医での胸腹部造影CTで大動脈壁肥厚を認め、精査目的に当院に紹介となった。左眼上転障害と右声帯麻痺に加え、頭部造影MRIで右小脳テントや左前頭部の硬膜肥厚と両側内直筋・左下直筋の炎症所見を認めた。巨細胞動脈炎やANCA関連血管炎に伴った肥厚性硬膜炎と外眼筋炎、滲出性中耳炎等の病態と考えステロイドパルスを施行し後療法で高用量プレドニゾロンの内服を開始した。症状の改善が得られ今後メトトレキサートを併用しプレドニゾロンの漸減を図る方針としている。

3. 血漿交換療法とリツキシマブによる寛解導入療法によって救命できた劇症型心筋炎合併多発性筋炎の1例

岐阜大学医学部附属病院　総合内科，循環器内科
○水野佑一，清水　裕，玉井裕也，吉田智瑛，坂東直樹，不破雅之，浅野元尋，森　一郎，山本沙央里，森田浩之

【症例】31歳、女性。
【主訴】四肢筋肉痛。
【現病歴】X年7月、9月に四肢筋肉痛、呼吸苦が出現し、前医で特発性心筋炎と診断され一旦改善したが、11月再燃し当科に入院した。近位筋の把握痛、血清CK 14,680U/L、入院2日目に心原性ショック（EF 29％）となり、循環補助療法とステロイドパルス療法を行ったが効果は乏しかった。多発性筋炎に伴う劇症型心筋炎と診断し、血漿交換療法とRTX* 1000mg、PSL 1mg/kgを導入したところ、CKや筋力は改善し循環補助療法を離脱できた。再度RTX*を投与後、PSLを漸減した。EFも60%まで改善し階段昇降可能となり、63日目に退院できた。検索した筋炎関連自己抗体は全て陰性だったが、血漿交換による抗体除去によって救命できたと考えられる。
*）適応外

4. 全身性強皮症の消化管障害に対するUCLA SCTC GIT 2.0を用いた横断的検討

JCHO中京病院　皮膚科
○久田智子，竹内早紀，戸澤貴久，山田益丈，伊藤有美，小寺雅也

SSc患者100人に対してUCLA SCTC GIT 2.0質問票を用い、消化管障害を解析した。消化管障害をGIT scoreで症状なし又は軽度、中等度、重度に分類した。dcSSc27人とlcSSc73人を比較すると、重度の患者の割合はdcSScで7.4%、lcSScで4.1%であった。抗体別の比較ではACA陽性患者における中等度・重度患者の割合は18.0%で、Topo-1陽性患者では9.1%の割合であった。また、Topo-1患者ではdcSSc、lcSScでGIT scoreの違いは見られなかったが、ACA患者ではdcSScにおいてlcSScよりもGIT scoreが高値であった。SScの罹患年数の検討では、重度の患者における罹病期間は平均15.0年、中等度では10.3年、症状なし・軽度は8.8年だった。中等度・重度の患者におけるGIT scoreと罹患年数は正の相関関係を認めた。このことより消化管障害がある患者では症状が経時的に悪化する傾向が見られた。特に、

ACA陽性のdcSScで罹病期間が長期になると消化管障害が高度となる可能性が示唆された。

5. 急性肝不全、マクロファージ活性化症候群をきたした潰瘍性大腸炎合併の成人Still病の1例

岐阜市民病院　総合診療・リウマチ膠原病センター
○丹菊眞理子，種田裕斗，前田晃子，谷　英輝，藤岡　圭，石塚達夫
岐阜大学医学部附属病院　総合内科
加藤あや香

潰瘍性大腸炎に対しPSL10mg/日で加療中であった34歳男性。X年11月抗菌薬による薬剤性肝障害として入院となる。しかし高熱持続、肝障害は増悪し、フェリチン＞100000 ng/mlと判明し、12月当院転院となる。急性肝不全に対しステロイドパルス療法を開始するも、入院3日目に肝性脳症、急激な高度血小板減少をきたし、血漿交換・HDFを施行した。その後も血小板減少は遷延、IL-18著明高値であり、成人Still病によるマクロファージ活性化症候群と診断し、リポ化ステロイド、シクロスポリンを併用し退院となる。

6. 結節性多発動脈炎と鑑別を要したVEXAS症候群の一例

三重大学医学部附属病院　リウマチ・膠原病センター
○舘　佳樹，伊藤有平，平野麗和，玉田達也，三井安沙子，山本芳樹，中島亜矢子

82歳男性。X－2年10月、発熱、睾丸腫脹出現し、精巣上体炎で前医入院。改善傾向であったが、11月に再び発熱。下肢の網状皮斑を伴い結節性多発動脈炎(PAN)を疑われた。プレドニゾロン(PSL)30 mg/日が開始され、解熱、炎症反応改善。タクロリムス併用でPSLを漸減。X年3月 PSL 12.5 mg/日投与時、再度発熱し当院入院。網状皮斑に加えて、大球性貧血、汎血球減少(WBC 1590/μL、Hb 6.2 g/dL、Plt 11.5万/μL、MCV 111)、CRP 32.6 mg/dL、PET-CTで甲状軟骨、精巣に集積、骨髄細胞で空胞形成あり。UBA1遺伝子変異陽性判明し、VEXAS症候群と確定診断。VEXAS症候群には、様々な血管炎病態が合併することが報告されている。PAN様病変を呈した既報が7例あるのみでこのうち、精巣病変を呈した報告は本例が初めてである。文献的考察を加え報告する。

7. 気管気管支軟化症にCPAP療法が有効であった再発性多発軟骨炎の1例

愛知医科大学　腎臓・リウマチ膠原病内科
○小堀ことの，田上玄理，山口　真，浅井昭雅，北村文也，杉山浩一，野畑宏信，鬼無　洋，坂野章吾，伊藤恭彦，石本卓嗣

【症例】31歳、女性。X-10年にめまい・難聴を発症、X-9年には耳介の発赤・腫脹を認め、再発性多発軟骨炎と診断した。PSLに加えAZA、m-PSLパルス、MTX、投与したが両耳介は変形し、徐々に難聴は悪化。さらに生物製剤を適応外倫理申請のもとIL-6阻害薬(TCZ)、TNF阻害薬(IFX、ADA)を投与、変更したが両側高度難聴になり人工内耳も検討されていた。さらに喘鳴をきたしX-1。5年、CTで気管支壁の肥厚を認め気管、気管支軟骨炎も出現した。PSL増量を繰り返しIVCYも効果なかった。JAK阻害薬も無効で病勢は悪化した。SARに変更してPSL漸減を試みた。喘鳴・痰詰まりに対して気管ステント留置を検討するも、喀痰増悪や感染が危惧され、見送った。外来受診時に声門下軟骨の肥厚部位に痰が詰まり、窒息からCPAとなり、9分後ROSC、低体温療法を施行。声門下狭窄に対し気管切開術施行した。左下葉は気管支虚脱より無気肺になった。気管支狭窄に対して再度、気管・気管支ステントも検討したが、夜間CPAP導入となった。気管支虚脱は改善して無気肺も軽減した。

【考察】多剤生物製剤、PSLに治療抵抗性で再発性多発軟骨炎による気管・気管支狭窄に対してCPAP導入にて呼吸管理しているが治療に難渋している。

【特別講演】

筋炎関連間質性肺疾患の診療のあり方　～ステロイド性骨粗鬆症の管理を含めて～

日本医科大学大学院医学研究科　アレルギー膠原病内科学分野／日本医科大学付属病院　強皮症・筋炎先進医療センター
○五野貴久

特発性炎症性筋疾患(筋炎)は、骨格筋に障害をきたす自己免疫疾患である。皮膚炎、関節炎、間質性肺疾患(ILD)、心筋障害、消化管障害などの筋外病変を伴うことがあり、中でも、ILDは約半数の症例にみられ、悪性腫瘍とともに、筋炎患者の主要な死因であるため、ILDの適切なマネジメントが臨床の現場で求められる。筋炎関連ILDは、個々の症例で臨床経過、治療反応性、予後において多様性があり、各症例でのILDにおける疾患挙動に応じた、治療目標が設定されている。筋炎特異的自己抗体の測定により、筋炎関連ILD患者の層別化が可能となりつつあるが、近年のクラスター解析研究の結果より、同じ自己抗体の集団内でも、イムノフェノタイプや予後が異なり、より多様性があることが明らかとなってきた。

本講演では、皮膚・筋・骨・内臓病変に対するグルココルチコイド関連ダメージの蓄積低下を目指した診療を行う上で理解しておくべき筋炎関連ILDに対する治療、患者層別、疾患モニタリングに関する最近の知見について紹介する。

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　cm^2　cm^3　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〕―（ダーシ）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　整形外科学教室 内

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

新入会申し込み　中部リウマチ学会HP（http://chuburyumachi.com）の入会申込書に記入し、事務局までFAX又はメールでお申し込みください。

年会費振込先　郵便振替　口座番号：00870-0-102957　加入者名：中部リウマチ学会

編　集　委　員　小川法良　佐藤正夫　篠田晃一郎　松下　功

中部リウマチ Vol. 53 No. 1　2023（令和5年）年9月発行

発行者　中部リウマチ学会

事務局　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 整形外科学教室
〒466-8550　名古屋市昭和区鶴舞町65
Tel 052-741-2111　Fax 052-744-2260　E-mail: mh-sai@med.nagoya-u.ac.jp

印刷者　名古屋大学 消費生活協同組合 印刷部