

目 次

中部リウマチ学会理事就任のご挨拶	黒 田 毅
Difficult to treat RA について思うこと	中 島 亜矢子
家族性地中海熱の経過中に大発作をきたし、併発した子宮内膜症治療をした ところ現病が劇的に改善し、因果関係が強く示唆された一例	菊 地 珠 美・他
ニボルマブ投与後に発症した重症筋無力症・筋炎・心筋炎の1例	永 田 真理奈・他
ウパダシチニブが奏功した乾癬性関節炎2例	成 瀬 啓 太・他
当院のmethotrexate (MTX) 皮下注射に関するアンケート調査	中 島 良・他

中部リウマチ学会理事就任のご挨拶

新潟大学 保健管理センター 教授

黒田 毅

この度、中部リウマチ学会の理事に就任しました新潟大学保健管理センターの黒田毅と申します。中部リウマチ学会の地域で新潟は北の端となりますが、本会には名古屋で行われた第一回から参加しておりリウマチ診療の移り変わりを見て参りました。



私にとりまして地域に根ざした学会であり、発表や質問のしやすさは大変ありがたく、知識を吸収して、発表の経験を積み、更に診療に活かせる場であったと思っております。

近年の膠原病、リウマチ領域の治療法の革新は素晴らしく、新規治療を導入するため多くの診療ガイドラインが策定され、一定水準以上の診療が可能となった事を実感しております。

以前に経験した、治療法がないあるいは限られていた時と比べて隔世の感が有ります。

一方、患者さんの寿命の延伸や高齢発症患者さんの増加に伴い、症例に沿った個別の対応を行う場合も増えていると感じております。高齢者では加齢による内臓機能や運動機能の低下や合併症の増加、認知機能の低下などで思っていた治療が進まない場合も増えてまいりました。65歳以上の高齢化率をみますと大都市圏以外は30%を超え新潟では3人に一人以上が65歳以上となっています。同じ薬物療法を継続して有効であっても、次は安全ではない場合も増えてきています。年令による減薬も考慮していくと新たな課題も見えてまいります。個別の対応が必要となった場合の大きな情報源は症例報告であり、先人の努力と工夫は治療を進めていく上での大きな力となります。学会誌「中部リウマチ」の掲載論文は以前より減っていますが、症例を始めとする知識の倉庫の位置づけで投稿をしていただければ良いなと考えております。

また、リウマチ専門医の偏在があり策定された診療ガイドラインを使って誰が治療するかは大きな問題です。医師の地理的偏在の解消は、将来にわたり良質な医療がだれにも持続的に受けられる環境をつくるための土台であり解消に努めることも大切ですが、私達のリウマチ学はこんなにも魅力的であり患者さんが治る、治療手段も多くあり工夫すればするだけ結果が得られるという事を若い先生方に情報発信していきたいと考えております。

微力非才の身ですが、学会発展のために全力を尽くし、また皆様のご期待にそえるよう努力する所存です。今後とも一層のご指導、ご鞭撻を承りますようお願い申し上げます。



Difficult to treat RA について思うこと

三重大学リウマチ膠原病内科学

三重大学医学部附属病院リウマチ・膠原病センター

中島亜矢子

私は講演をさせていただく時、いつも冒頭に関節リウマチ診療の治療薬の進歩を記したスライドを掲示する。それは、本当に治療薬がなかったリウマチ診療の暗黒時代であった1980年代を目の当たりにしていたために、現在の治療は非常に進歩したが、過去を決して忘れてはいけないと思うからである。他のリウマチ性疾患においても、リウマチ性疾患以外の癌や糖尿病診療においても、その病態の解明と治療薬の進歩は目覚ましい。ただ、それに胡坐をかいていると、時にリウマチの自然歴ともいうべき本来の炎症の恐ろしさや、免疫再構築症候群や免疫関連副作用(irAE)などあらたな免疫異常の思わぬ攻撃に出くわす。



最近、治療困難な関節リウマチ(difficult to treat rheumatoid arthritis、D2T RA)が話題である。治療困難なRAは、欧州リウマチ学会(EULAR)の基準で、I. EULARのリコメンデーションに従って治療しても2種類以上の作用機序の異なる生物学的/分子標的抗リウマチ薬(b/tsDMARDs)に効果不十分で、II. 疾患活動性もしくは進行を示唆する徴候があり、III. 徴候・管理に患者やリウマチ医が問題あると認識される状況がある場合と定義される¹⁾。合併症、社会経済的地位が低いこと、疼痛処理の多様性などが根底にあり、不均一な疾患状態を表す包括的な用語である²⁾。滑膜炎などの疾患活動性が残存していれば治療薬を強化するが、そうでなければ治療困難におちいつている原因を再考し、個々の患者に応じた治療を行う必要がある³⁾。D2T RAの医療費は非D2T RAの約2倍であり、かつ、労働生産性の低下の問題が大きい⁴⁾。D2T RAの要因分析とそれを克服する策が求められている。

これほど治療薬や治療ストラテジーが進歩しても、合併症や我が国においてはb/tsDMARDsの高額医療費を賄いきれないためにb/tsDMARDsでの治療歴がなく、そのためにD2T RAにもなれない患者が少なからず存在する。そのような患者をどのように評価するのか、また医療経済的に救える手立てはないのかと考えてしまう。

D2T RAに至らせないためには、Phase I治療が重要である。早期RA患者が12か月以内に寛解や低疾患活動性に至らないリスクは、リウマチを発症してから専門医を受診するまでの期間が12週より長いこと、発症から3か月以内にDMARDsを開始していないこと、と報告されている⁵⁾。メトトレキサートをスピード感をもって十分量使用出来てPhase IIに低い疾患活動性で入れればD2T RAになるリスクも減るであろう。D2T RAへの対応も重要であるが、D2T RAに至らせないために、発症初期の対処も重要である。

わが国においてはリウマチ専門医の数は十分ではなく、かつ偏在しており、地方ではまずリウマチ専門医にたどり着くのが大変である。リウマチ専門医を増やすためにはリウマチ学を専攻する医師を育てることが急務である。しかし、リウマチ科への入局者のリクルートは、そんなに簡単ではない。講義で興味を引き、病棟実習で医学生の心(笑い?)をつかみ、初期研修医とLINE交換して食事会を開き、胃をつかむー。まさに difficult to recruit trainee to rheumatology (D2R TR) である。克服すべき課題はD2T RAだけでなくD2R TRでもあると強く実感する。

2024年10月10日、日本リウマチ友の会の元会長長谷川三枝子さんが鬼籍に入られた。私は東京女子医科大学にいたころに声をかけていただいて、理事として日本リウマチ友の会の仕事を一緒にさせていただいた。私のリウマチ医歴と同じくらい長期罹患の長谷川さんは、そのころはすでに生物学的製剤による治療を受けていらして、歩かなければリウマチとは分からないくらいであったが、「先生、シオゾールの前にはロモゾールっていう薬があったのよ」と誰からも教えられなかった古い薬や当時のリウマチ患者さんの実情を教えてくださいました。病気があっても客観的に向き合う長谷川さんの姿勢に感銘を受けた。日本リウマチ友の会会長として関節リウマチ診療ガイドラインの作成に患者の側から携わられるなど長年貴重な歩みを進められた長谷川三枝子元会長のご冥福を、心よりお祈りいたします。

- 1) Ann Rheum Dis 2021; 80: 31-35
- 2) Rheumatology, 2025, 64, 65-73
- 3) Ann Rheum Dis 2022; 81: 20-33
- 4) Rheumatology 2021; 60: 4681-4690
- 5) Ann Rheum Dis 2013; 72: 858-862

家族性地中海熱の経過中に大発作をきたし、併発した子宮内膜症治療をしたところ現病が劇的に改善し、因果関係が強く示唆された一例

菊地珠美¹⁾, 山岸葉子²⁾, 伊藤 聡³⁾

Key word : Familial Mediterranean fever, emergency, endometriosis

Abstract

The case involved a woman in her forties diagnosed with familial Mediterranean fever (FMF). She was treated with colchicine and was relatively stable condition. However, she visited the emergency room with severe abdominal pain after eight months from the treatment. Since the endometriotic cysts were found, gonadotropin-releasing hormone antagonist was initiated and her symptoms were ameliorated. When a stable female FMF patient has a severe attack, a gynecologic check-up is warranted.

Introduction

Familial Mediterranean fever (FMF) is an auto-inflammatory disease characterized by recurrent attacks of fevers with serositis, and colchicine is effective in preventing these attacks¹⁾. On the other hand, there are not a few cases of colchicine ineffectiveness^{1, 2)}. We describe a case in which a patient with FMF who had been stable on colchicine, but suddenly developed a severe attack and was found to have endometriotic cyst, which was successfully treated with gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist. We would like to inform that gynecologic checks are warranted when attacks get worse in stable female FMF patients.

Case presentation

Woman in her forties.

Family history: None noted

Medical history: Unremarkable

History of present illness: Starting in June X-1, the patient experienced self-limited acute abdominal pain attacks associated with fever in the range of 38 °C. She was completely asymptomatic between attacks. These episodes lasted from 24 to 48h and occurred at every menstruation once a month. In August X-1, she visited our hospital. She was first seen by a gynecologist, who found a cystic lesion on right ovary, but diagnosed a

negative causal relationship with her symptoms, and then she was referred to an internist. She was diagnosed with FMF because she met the diagnostic criteria described below. Diagnostic criteria include the following: fever of 38 °C or higher for 12 to 72 hours, repeated at least 3 times, markedly elevated inflammatory findings such as CRP, that disappear during the intermittent periods. In addition, the presence of serositis as accompanying symptom, or resolution or alleviation of attacks with colchicine¹⁾. In September X-1, she was started on colchicine 0.5mg/day, which reduced her symptoms during attacks, and in January X, colchicine dosage was increased to 1mg/day. Consequently, the frequency of attacks also have decreased from once a month to once every few months. However in May X, she visited to the emergency room with severe abdominal pain, radiating pain to her shoulder, and vomiting. Upon physical examination, she exhibited clear consciousness and anguished look. Her body temperature was 35.7 °C, which gradually increased to 38 °C a few hours later. Her blood pressure was 108/ 82 mmHg, pulse 68/minute regular, and oxygen saturation 97%. Her abdomen was flat and not hard. She had persistent pain throughout the abdomen, tenderness in the lower abdomen, and no muscular defense was evident.

1) 新潟県厚生農業協同組合連合会上越総合病院 膠原病内科, 2) 同 産婦人科, 3) 新潟県立リウマチセンター リウマチ科, A CASE IN WHICH THE PATIENT HAD A SEVERE ATTACK DURING THE COURSE OF FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER, AND AFTER TREATMENT FOR CONCOMITANT ENDOMETRIOSIS, THE PRESENT ILLNESS IMPROVED DRAMATICALLY, STRONGLY SUGGESTING A CAUSAL RELATIONSHIP, TAMAMI KIKUCHI et al : ¹⁾Department of collagen disease internal medicine, Joetsu General Hospital, Niigata Prefecture Federation of Health and Welfare Agricultural Cooperatives, ²⁾Department of obstetrics and gynecology, Joetsu General Hospital, Niigata Prefecture Federation of Health and Welfare Agricultural Cooperatives, ³⁾Department of rheumatology, Niigata Prefectural rheumatology center

Table 1

blood count and coagulation system			biochemistry and blood serum			urine	
WBC	12280	/U	total protein	7.8	mg/dl	PH	6.5
neutrophil	80.2	%	albumin	4.37	mg/dl	protein	+-
lymphocyte	15.2	%	AST	17	IU/l	sugar	-
monocyte	3.0	%	ALT	14	IU/l	occult blood	3+
eosinophil	1.0	%	LDH	153	IU/l	RBC	10-30 /HPF
basophil	0.6	%	CK	52	IU/l	WBC	1-3 /HPF
RBC	517 × 10 ⁴	/U	ALP	60	IU/l		
hemoglobin	13.4	mg/dl	T-Bil	0.70	IU/l	(note)	
hematocrit	42.5	%	amylase	57	IU/l	WBC: white blood cell count	
platelet	36.4 × 10 ⁴	/U	BUN	12.7	mg/dl	RBC: red blood cell count	
PT	9.1	sec	creatinine	0.59	mg/dl	PT: prothrombin time	
APTT	22.6	sec	UA	4.6	mg/dl	APTT: activated partial thromboplastin time	
fibrinogen	382	mg/dl	sodium	140	mEq/l	AST: aspartate aminotransferase	
D-dimer	1.40	μg/ ml	potassium	3.8	mEq/l	ALT: alanine aminotransferase	
			chlorine	104	mEq/l	LDH: lactate dehydrogenase	
			calcium	9.4	mg/dl	CK: creatine kinase	
			eGFR	87	ml/min/1.73m ²	ALP: alkaline phosphatase	
			CRP	0.24	mg/dl	T-Bil: total bilirubin	
			blood sugar	114	mg/dl	BUN: blood urea nitrogen	
						UA: uric acid	
						eGFR: estimated glomerular filtration rate	
						CRP: C-reactive protein	

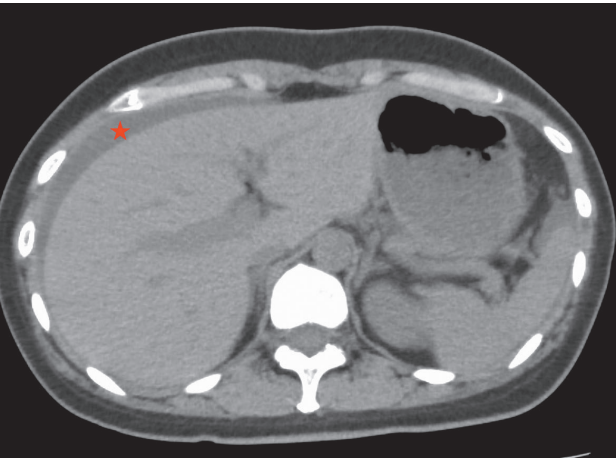


Figure 1. Ascites can be observed

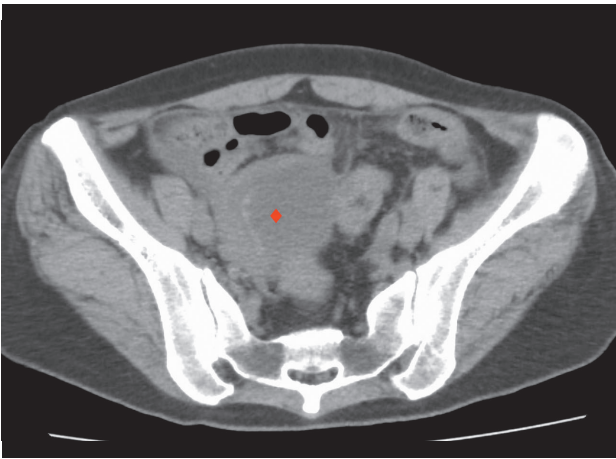


Figure 2. Mass lesion on the right ovary is observed

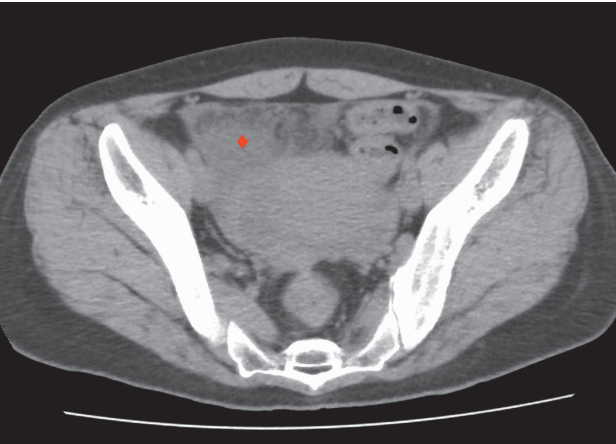


Figure 3. Thick peritoneum with increased fatty tissue density

Examination findings:
Blood and urine test findings are shown (table1).
In the imaging findings: plain computed tomography (CT); no dilatation or niveau of the intestine was observed. Enlarged appendix was not observed. However, ascites and mass lesion on the right ovary were observed (Figures 1, 2). The imaging indicated signs of thickened peritoneum, increased fatty tissue density, and peritonitis was suspected (Figure 3).
Clinical course: Since there was no abdominal disease requiring emergency surgery, she was consulted with the department of internal medicine for elevated WBC, CRP and ascites. We initially attributed the ascites to serositis

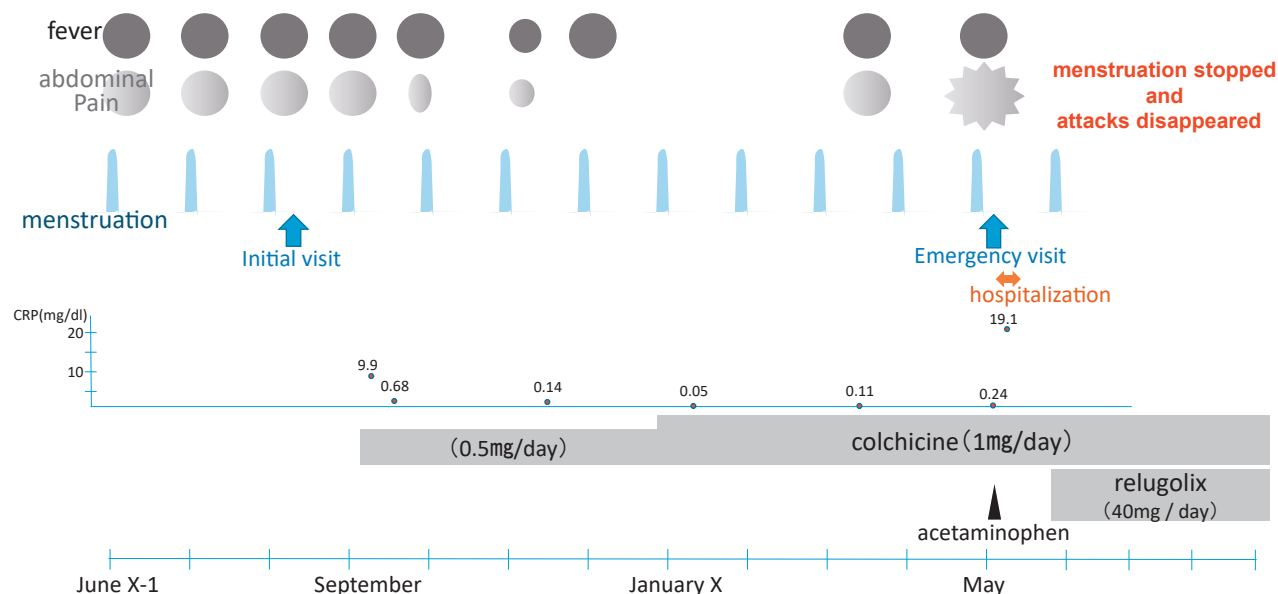


Figure 4. Clinical course

due to the FMF attack alone, but we could not be sure. Gynecological consult was done considering the possibility the right ovary mass itself was the cause of abdominal pain. The mass was determined to be non-urgent, and peritonitis due to bleeding or ruptured abscess was ruled out by gynecologist. This patient was admitted to the department of internal medicine for the FMF attack, with the continuation of acetaminophen infusion that had been initiated in the emergency department. The following day, her pain improved considerably and her fever resolved to the low 37 °C range. Her CRP rose to 19 mg/dl, reflecting the previous day's attack. An ascites puncture was attempted to rule out other diseases but the volume of ascites was too small. She was discharged 4 days later. Following discharge from the hospital, the gynecologist performed a magnetic resonance imaging to investigate the right ovarian mass. Subsequently the diagnosis of an endometrioid cyst was confirmed. Since the gynecological internal examination showed an enlargement of the cystic lesion, the patient was started on GnRH antagonist (40 mg/day of relugolix). After undergoing the therapy, menstruation have stopped and the attacks have disappeared. The entire clinical course of the patient before and after the emergency visit was documented (Figure 4). Frequency and intensity of attacks, relationship to menstruation and CRP are noted. CRP was elevated during attacks.

We asked to the department of 3rd internal medicine of Shinshu University regarding Mediterranean fever

(MEFV) gene mutations of this patient, none of the established mutations for exon 1, 2, 3, 5, or 10 were identified. Additional analysis for exon 6, 7, 8, 9 revealed a heterozygous 1591M mutation in exon 9.

Discussion

FMF is a chronic, lifelong inflammatory disease. It is increasingly recognized around the world due to the awareness of auto-inflammatory²⁾. But many rheumatologist are not well acquired its management²⁾. In Japan the number of patients has been increasing in recent years³⁾, a larger than expected number of patients with FMF exist⁴⁾. Misdiagnosis frequency is still high and diagnostic delay is long even in favorable regions like Turkey⁵⁾. In Japan, easy-to-understand diagnostic criteria have been developed, taking into account the characteristics of Japanese patients¹⁾, and we have used them. They have been discussed in the case presentation and omitted here. This patient met all of the diagnostic criteria and was therefore diagnosed as a typical FMF. The criteria is effective for screening, but requires exclusion of infectious disease and malignancy¹⁾, actually, exclusion may not be easy. In regards to genetic search, no mutations of MEFV gene was found in exon 1, 2, 3, 5, 7, 10. Reports vary on the percentage of FMF patients with MEFV gene mutations. One report noted that more than half the patients (65.8% 86/131) carried MEFV gene mutations⁴⁾, another

report noted that most patients (94.3% 181/192) carried at least one MEFV mutation³⁾. Neither report lists the 1591M mutation. The typical case has a mutation in exon 10, which is also important in the diagnosis¹⁾, and we do not consider 1581M mutation to be a basis for FMF diagnosis because it is outside of exon 10. This result does not deny the diagnosis, because the diagnosis of FMF should be based on clinical findings instead of genetic tests^{1, 6)}.

Important disease in the differential diagnosis of FMF is appendicitis. Because FMF is associated with high fever and abdominal pain, patients often present to the emergency department. Emergency department is the most common medical care unit for the first time admissions of FMF patients, many patients are discharged from the emergency department without a definitive diagnosis⁷⁾. FMF and appendicitis are often mistaken for each other due to their symptoms of fever, abdominal pain and positive inflammatory response^{7, 8)}. This confusion is compounded by their high incidence among individuals aged < 20 years⁸⁾. Differentiating between FMF and appendicitis becomes notably challenging in cases involving children or when CT is not available. This patient had been originally diagnosed with FMF beforehand, she was not referred for surgical consultation. In 2021, Bodakci E et al. noted that 240 (24.7%) of 971 patients with FMF had a history of appendectomy, which is clearly high compared to the 7 – 9% lifetime incidence of appendicitis⁷⁾. Whether or not there was actually an enlarged appendix was not mentioned, but it probably included unnecessary surgery. The key to identify patients with FMF is to inquire about any history of similar attacks they might have experienced previously⁷⁾.

In the treatment of FMF, colchicine has shown efficacy rate of approximately 90%¹⁾, and is recommended for immediate administration upon an FMF diagnosis²⁾. In this case, the diagnosis was relatively easy because of the typical symptoms, and colchicine was started promptly. After initiation, the intensity of attacks decreased, and after the dose was increased, even the frequency of attacks decreased. Nonetheless, the patient visited the emergency department with abdominal pain. Given that colchicine had been effective so far, we thought the possibility that a new trigger intensified the attack, rather than denying the diagnosis of FMF. Kishida et al. reported that about half of patients with FMF had specific factors that induced attacks⁹⁾. As per their findings, overwork and psychological stress were the major factors in both men and women; however, menstruation was the most common in women⁹⁾. Additionally, the frequency of peritonitis and percentage of

patients diagnosed with endometriosis were significantly higher in the menstruation-induced patient group⁹⁾. The clinical picture in this case is similar in that peritonitis is present, symptoms were triggered by menstruation and the presence of endometriotic cysts. However, there have been few reports mentioning an association between FMF and endometriosis⁹⁾. Oka et al. used the endometriosis drug “dienogest” in a female FMF patient with endometriotic cysts, and reported that it was as effective as colchicine¹⁰⁾. In 2021, colchicine and dienogest were reported to be significantly effective in another FMF case¹¹⁾. In this patient too, colchicine was also effective, but only reduced the attacks, while GnRH antagonist could have completely suppressed the attacks. The presence of an endometriotic cyst was considered to be an even stronger trigger for menstruation, making colchicine partially ineffective. Reports that endometriosis medications have been effective in some FMF patients and our experience in this case suggest strong association between FMF and endometriosis. Kishida et al. suggested that dienogest and other female hormonal therapy may be a treatment option for patients whose attacks are triggered by menstruation⁹⁾. In contrast, in case the symptoms do not improve with colchicine 1 mg/day, an increase in the dose to 2 mg/day should be considered¹⁾. Reflecting on this case, increasing the colchicine dosage up to 2 mg/day might not have the same impact as the hormonal therapy. The efficacy of IL-1 receptor antagonists has recently been reported in patients who are unable or intolerant to colchicine¹²⁾ and their use is recommended for patients who found colchicine ineffective or have intolerance to it^{1, 2)}. This should be considered for this case, if continued hormonal therapy becomes difficult in the future.

Conclusion: We encountered a case of FMF in which a patient visited to the emergency department with acute abdominal pain. The concomitant occurrence of an endometriotic cyst was thought to have had huge impact. When patients with FMF become worse with menstruation, imaging or gynecological consultation should be performed. We should need to consider various concomitant diagnosis including endometriosis during the course of FMF.

Conflict of interest

None

Patient consent

Informed consent was obtained and signed from the patient regarding the use of patient health information for

the purposes of writing a case report publication.

Acknowledgement

I would like to thank Dr. Dai Kishida of Shinshu University for the genetic testing.

References

- 1) Migita K, Tenmoku J, Fujita Y, et al. Familial Mediterranean fever –basic research and clinical management. *Clinical Rheumatology and Related Research* 2019; 31: 68~74.
- 2) Ozen S, Demirkaya E, Erer B, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum dis* 2016; 75:644–51.
- 3) Migita K, Izumi Y, Jiuchi Y, et al. Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Japan. *Arthritis Research & Therapy* 2016; 18: 175–84.
- 4) Tsuchiya-Suzuki A, Yazaki M, Nakamura A, et al. Clinical and genetic features of Familial Mediterranean fever in Japan. *The journal of Rheumatology* 2009; 36: 1671–6.
- 5) Erdogan M, Ugurlu S, Ozdogan H, et al. Familial Mediterranean fever: misdiagnosis and diagnostic delay in Turkey. *Clin Exp Rheumatol* 2019; 37: s119–s124.
- 6) Kishida D, Yazaki M, Nakamura A. Diagnosis and Treatment of Familial Mediterranean fever. *The Shinshu Medical Journal* 2019; 67(4): 229–40.
- 7) Bodakci E, Yasar Bilge NS, Atas N, et al. Appendectomy history is associated with severe disease and colchicine resistance in adult familial Mediterranean fever patients. *Turkish Journal of Medical Sciences* 2021;51: 1706–11.
- 8) Wekell P, Wester T. Familial Mediterranean fever may mimic acute appendicitis in children. *Pediatric Surgery International* 2022; 38:1099–104.
- 9) Kishida D, Yazaki M, Nakamura A. Familial Mediterranean fever and Menstruation. *Japanese Society for Immunodeficiency and Autoinflammatory Diseases Journal* 2022; 1(1): 42–8.
- 10) Oka K, Higuchi S, Kishida D, et al. Eight cases of Familial Mediterranean fever diagnosed by menstrual fever. *The Journal of Japan Society for Menopause and Women's Health* 2017; 25(1): 34–8.
- 11) Hamada H, Kanazawa N. Treatment of a case with familial Mediterranean fever variant using a combination of colchicine and dienogest. *Adv Obbydry Gynecol* 2021; 73(1): 35–40.

- 12) De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, et al. Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. *N Engl J Med* 2018; 378: 1908–19.

ニボルマブ投与後に発症した重症筋無力症・筋炎・心筋炎の1例

永田真理奈, 下山久美子, 深見宗生, 大久保悠介, 古川省悟, 小川法良

Key word : immune-related adverse events, glucocorticoid, myasthenia gravis, myositis, nivolumab

Abstract

We report a case of myositis, myasthenia gravis, and myocarditis after nivolumab administration, which improved after treatment with high-dose glucocorticoid therapy and high-dose intravenous immunoglobulin therapy. Our case suggests that it is important to suspect the possibility of serious complications by immune checkpoint inhibitors based on the medical interview, physical and laboratory findings, in order to provide treatment of appropriate intensity at the right time.

緒 言

近年、免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor ; ICI) の適応が拡大し、癌治療の選択肢が増加するとともに免疫関連有害事象 (immune-related adverse events ; irAE) を診療する機会が増加している。ICIは抗腫瘍免疫応答に加えて自己免疫寛容や過度の免疫活性化におけるブレーキも抑制するため、自己反応性のT細胞が活性化し、臓器を攻撃することでirAEを発症するとされ、全身の臓器にいつでも発症する可能性がある¹⁾。今回我々は、胃癌に対してニボルマブ (ヒト型抗ヒト programmed cell death-1 (PD-1) モノクローナル抗体) 投与後に重症筋無力症、筋炎、心筋炎を発症し、高用量グルココルチコイド療法および免疫グロブリン大量静注療法で症状改善に至った1例を報告する。

症 例

症例 ; 74歳、女性。

主訴 ; 両側下肢筋力低下、頸部痛、両側眼瞼下垂。

既往歴 ; 63歳 白内障術後、73歳 ピロリ菌除菌療法。

生活歴 ; 喫煙 : なし、飲酒 : なし、入院前日常生活動作 (ADL) : 基本的動作自立、長女夫婦と孫2人と同居。

家族歴 ; 特記事項無し。

現病歴 ; X年4月、上部消化管外科で腹膜播種を伴うStage IVの進行胃癌と診断され、5月からS-1、オキサリプラチン、ニボルマブの3剤併用による化学療法が開始された (第1病日)。施行した当日から四肢に鋭い疼痛や胃のむかつきを自覚、第19病日から両側下肢筋力低下、頸部痛、両側眼瞼下垂を自覚するようになった。2コース目施行目的で来院した際 (第23病日)、CKの著明高値を認め上部消化管外科に緊急入院となった。ニボルマブによるirAEの可能性が疑われ、第24病日に当科紹介となった。

現症 ; 身長146.3 cm、体重41.5 kg、体温36.7℃、血圧142/82 mmHg、脈拍87回/分・整、呼吸数14回/分、SpO₂ 95 % (室内気)、頭部 : 結膜貧血/黄染/充血なし、両側眼瞼下垂あり。頸部 : 頸部リンパ節腫脹なし、頸静脈怒張なし。胸部聴診 : 呼吸音清、両側呼吸音左右差なし、肺野にcrackles聴取せず。心雑音聴取せず。腹部 : 平坦軟、圧痛なし、腸蠕動音正常。四肢 : 末梢冷感なし、チアノーゼなし、下腿浮腫なし。皮膚 : 特記事項なし。神経学的所見 : 意識清明、見当識障害なし、髄膜刺激症状なし、嚥下障害・構音障害を含め脳神経脱落所見なし。筋力 : 握力7.6kg/6.9kg、徒手筋力テスト (MMT) は頸後屈4- 肘屈曲4+/4+ 股屈曲4-/4- 膝伸展4-/4-。入院時検査所見 (表1)。

入院後経過 ; 入院時は独歩可能で、嚥下障害・構音障害を認めなかったが、入院から数時間で四肢や頸部筋力低下、構音障害および嚥下困難の急速な進行を認め、当科初診時は全介助かつ姿勢保持困難な状態であった。筋原性酵素 (CK 13924 U/L)、血清CRP (2.41 mg/dL) 上昇、蛋白尿、血尿、尿管障害およびミオグロビン尿を認め、これらの所見は筋炎によるものと考えられた。同時に心筋逸脱酵素上昇 (トロポニンT (TnT) 0.351 ng/mL)、12誘導心電図検査でQT延長 (図1)、胸部X線で軽度の心拡大と胸水貯留を認め (図1)、心筋炎の可能性が疑われた。心臓超音波検査は左室駆出率 (Modified Simpson法) 63.7 %、LV- Global longitudinal strain (GLS) 21.5 %、左室収縮良好で、明らかな壁運動低下や拡張障害を認めなかったが、循環器内科と併診の上、慎重に経過観察とした。両側眼瞼下垂はアイスバックテスト陽性より、重症筋無力症を合併していると判断した。後日判明した筋炎特異的抗体や抗アセチルコリンレセプター (AchR) 抗体を含めた自己抗体は全て陰性であった。以上の所見がいずれもニボルマブ投与後に出現しておりirAEと考え

表1. 入院時検査所見

【血算】			【生化学】			【免疫】		
WBC	5290	/ μ L	TP	5.4	g/dL	CRP	2.41	mg/dL
RBC	438	$\times 10^4$ / μ L	Alb	2.9	g/dL	IgG	691	mg/dL
Hb	12.9	g/dL	T-Bil	0.64	mg/dL	IgA	419	mg/dL
Plt	18.8	$\times 10^4$ / μ L	AST	635	U/L	IgM	50	mg/dL
【尿検査】			ALT	306	U/L	抗核抗体	<40	倍
			LD	2567	U/L	抗 SS-A/Ro 抗体	陰性	
尿 pH	7.0		ALP	79	U/L	抗 ARS 抗体	陰性	
尿比重	1.011		CK	13924	U/L	抗 Jo-1 抗体	陰性	
尿蛋白	(1+)		CK-MB	292	U/L	抗 TIF1- γ 抗体	陰性	
尿潜血	(3+)		BUN	15.9	mg/dL	抗アセチルコリンレセプター抗体	<0.2	nmol/L
尿糖	(-)		Cr	0.38	mg/dL	【凝固】		
尿ビリルビン	(-)		UA	2.6	mg/dL			
尿赤血球	30-49	HPF	Na	145	mEq/L	PT	14.5	SEC
尿蛋白定量	24	mg/dL	K	3.3	mEq/L	PT-INR	1.12	
尿クレアチニン	21.5	mg/dL	Cl	109	mEq/L	APTT	30.8	SEC
NAG	5.1	U/L	Ca	8.6	mg/dL	Fib	325	mg/dL
α 1-MG	16.7	mg/L	ミオグロビン	9234	ng/mL	D-dimer	8.4	μ g/mL
β 2-MG	42493	μ g/L	アルドラーゼ	113.3	U/L			
ミオグロビン	46200	ng/mL	トロポニン T	0.351	ng/mL			
			NT-proBNP	192	pg/mL			
			随時血糖	123	mg/dL			

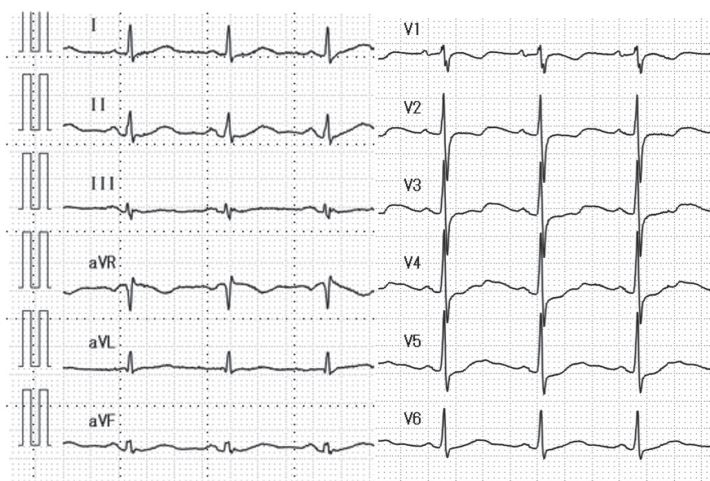
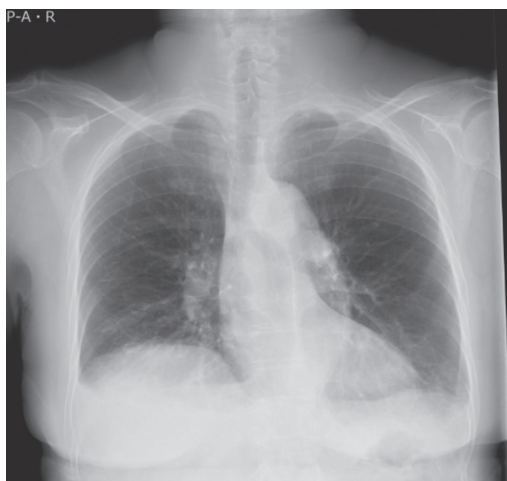


図1. a) 入院時胸部X線、b) 心電図 (第23病日)

a) 胸部X線は心胸郭比50.5%、両側肋骨横隔膜角が鈍であった。b) 心電図は脈拍84回/分で洞調律、QT延長を認めた。

られた。

筋炎は有害事象の重症度指標であるCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE：有害事象共通用語基準)による分類³⁾でGrade3(重症群)と判断し、ニボルマブの永続的な中止に加え高用量グルココルチコイド投与開始が直ちに必要の状態と考えられた。ガイドラインではGrade3の筋炎に対しプレドニゾロン(PSL)1～2mg/kgによる治療開始が推奨されている^{2,3)}

が、本症例では数時間単位の急速進行性かつ重篤な経過であり、心筋炎合併も疑われた点から、第24病日よりグルココルチコイドパルス療法(メチルプレドニゾロン1000mg/日×3日間)、後療法としてPSL 50mg/日内服を開始した。速やかなCK低下と両側眼瞼下垂の改善が得られたが、TnTの上昇は持続した。第28病日には脈拍180回/分程度の発作性心房細動を認め、アミオダロン100mg、ジルチアゼム100mg、エドキサパン30mgの

内服を開始した。また、筋力の改善が不十分で頭部挙上困難や構音障害・嚥下困難感が持続し、第29病日に撮影した頸部MRI(図2)において、頸部、肩関節周囲、胸部および背部の筋肉に脂肪抑制T2強調像で炎症の残存を示唆するびまん性の不均一な信号上昇を認めた。追加治療が必要と判断し、第38病日から免疫グロブリン大量静注療法(400mg/kg/日×5日間)を施行した。下肢および頸部筋力、構音障害・嚥下困難感は緩徐に改善が得られたことから、PSLは1週間毎に漸減し、CKは正常化した。心電図所見は改善し、心房細動の再発や心臓超音波検査で心機能の増悪なく経過したため、エドキサパンやアミオダロンは入院中に中止した。PSL 20mg/日とジルチアゼム 100mg/日を継続し、第54病日に自宅退院

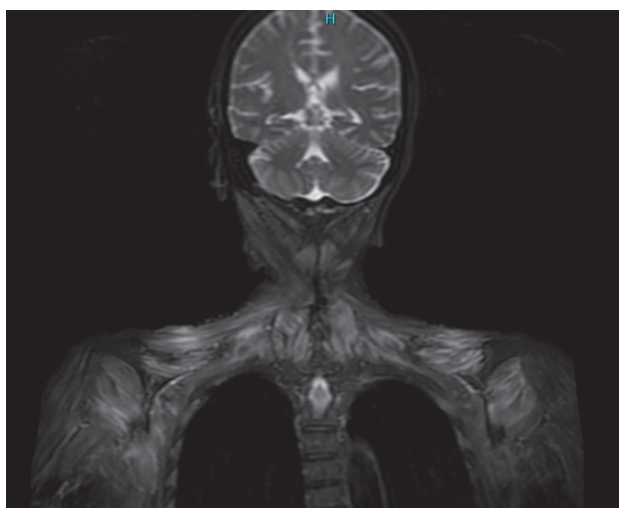


図2. 頸部MRI (第29病日)

した。退院後は胃癌に対して、S-1、オキサリプラチンで化学療法再開された。PSLの漸減によるirAEの再燃は認めず、10月中旬(第163病日)にPSL中止とした(図3)。PSL中止から半年経過した時点で、CKは正常範囲内で推移しており、筋症状の増悪は認めなかった。

考 察

本症例は筋炎に重症筋無力症、心筋炎を合併した症例であった。irAE筋炎は本邦での発症頻度が1.67%⁴⁾と稀であるが予後不良なirAEの一つであり、特に重症筋無力症・心筋炎の3病態が合併した場合には致死率60%⁵⁾と生命を脅かす病態である。神経系irAEでは筋炎と重症筋無力症の合併が多く、筋炎と心筋炎の合併も38%に認めたとの報告がある⁶⁾。病態機序は、末梢血に潜在的に存在する筋肉自己抗原に対する自己反応性T細胞が抗PD-1抗体により活性化され、細胞障害性のCD8陽性T細胞は筋炎や心筋炎を起こし、さらに自己反応性のCD4陽性T細胞の活性化は抗AchR抗体や抗横紋筋抗体の産生を促し神経筋接合部障害をきたすとされる⁷⁾。

irAEの場合従来の炎症性筋疾患や重症筋無力症、心筋炎と異なる臨床的特徴を呈するため注意が必要である。2019年の本邦からの報告ではirAE筋炎は初発症状の53%が眼瞼下垂であり、平均29日と比較的に発症、従来の炎症性筋疾患と異なる点として筋炎特異的抗体は通常陰性で、高頻度に眼症状や筋肉痛、心筋障害、呼吸筋障害を認めるという特徴が挙げられた⁸⁾。irAE重症筋無力症に関してもニボルマブ投与群において本邦から報告がなされており、治療開始から平均29日で発症し、特発性重症筋無力症と比べて明らかに重症(MGFA

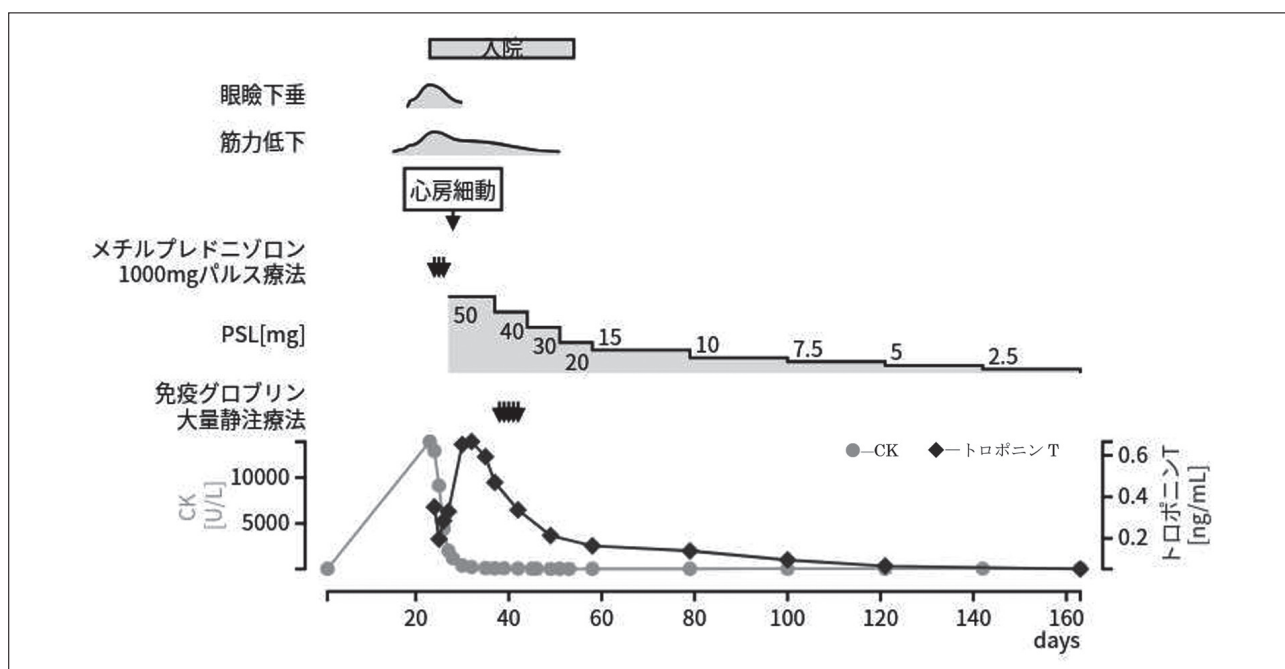


図3. 臨床経過

分類Class 5が50%)で、倦怠感などの非特異的症状から数日で筋力低下が進行したとされた(重症例では2～7日でクリーゼに至った)⁹⁾。irAE心筋炎は初発症状が多様で非特異的であり、約半数で左室収縮能障害を認めないため、心電図異常やTnT上昇といった感度の高い検査で検出する必要がある¹⁰⁾。高用量グルココルチコイドで24時間以内に治療を開始した場合には良好な予後が得られるが、治療開始のタイミングの遅れやグルココルチコイド投与量の不足は生存率の有意な低下をきたす¹¹⁾ことから見逃してはならない病態である。irAE筋炎発症時に眼瞼下垂を有することは心筋炎発症と有意に相関した¹²⁾、2サイクル以内の発症では2サイクル以上での発症と比較し有意に致死率が増加した¹³⁾との報告があるため早期発症かつ眼症状を伴う筋炎では特に慎重な評価が必要である。さらに、本症例と同じく筋炎に対してグルココルチコイド治療開始後も89%でトロポニンレベルが上昇傾向となった¹⁴⁾ことが報告されているため、初期に所見が乏しい場合にも留意して診療にあたる必要がある。重症筋無力症と筋炎の合併症例ではクリーゼの危険性も加味した上でまずはグルココルチコイド治療、治療効果不十分であった場合に免疫グロブリン大量静注療法や血液浄化療法、カルシニューリン阻害薬等による治療が推奨される^{2,3)}。本症例は早急に重症筋無力症、筋炎、心筋炎のスクリーニングを行い、高用量のグルココルチコイド治療を開始できたことが良好な転帰に繋がったと推定された。

結 語

irAEでは筋炎に重症筋無力症や心筋炎を合併することがある。病態合併の有無を評価し、がん治療の主科、循環器内科や神経内科等と協力し診療にあたる必要がある。高用量グルココルチコイド治療を適切なタイミングで開始することが予後改善に有効と考えられる。

謝辞：最後に、上部消化管外科羽田綾馬先生、脳神経内科若月里江先生、循環器内科大谷速人先生には、多大なご助言、ご協力を頂きました。ここに感謝の意を表します。

利益相反

なし

参考文献

- 1) Khashayar E, Nicholas M, Wilson H, et al. Adverse events associated with immune checkpoint inhibitor treatment for cancer. *CMAJ* 2019; 191: E40-46.
- 2) Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. Management of immunotherapy-related toxicities, version 1.2019. *J Natl Compr Canc Netw* 2019; 17: 255-289.
- 3) 日本臨床腫瘍学会編. がん免疫療法ガイドライン第3版; 金原出版株式会社, 2023.
- 4) Sato K, Mano T, Iwata A, et al. Neurological and related adverse events in immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study from the Japanese Adverse Drug Event Report database. *J Neurooncol*. 2019; 145:1-9.
- 5) Pathak R, Katel A, Massarelli E, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis with myositis/myasthenia gravis overlap syndrome: a systematic review of cases. *Oncologist* 2021; 26: 1052-1061.
- 6) Johansen A, Christensen SJ, Scheie D, et al. Neuromuscular adverse events associated with anti-PD-1 monoclonal antibodies. *Neurology* 2019; 92: 663-674.
- 7) 鈴木重明. 免疫チェックポイント阻害薬の神経・筋副作用とその対策. *神経治療* 2020; 37: 526-530.
- 8) Seki M, Uruha A, Ohnuki Y, et al. Inflammatory myopathy associated with PD-1 inhibitors. *J Autoimmun*. 2019; 100: 105-113.
- 9) Suzuki S, Ishikawa N, Konoeda F, et al. Nivolumab-related myasthenia gravis with myositis and myocarditis in Japan. *Neurology* 2017; 89: 1127-1134.
- 10) Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71: 1755-1764.
- 11) Zhang L, Zlotoff DA, Awadalla M, et al. Major adverse cardiovascular events and the timing and dose of corticosteroids in immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Circulation* 2020; 141: 2031-2034.
- 12) Hamada N, Maeda A, Takase-Minegishi K, et al. Incidence and distinct features of immune checkpoint inhibitor-related myositis from idiopathic inflammatory myositis: a single-center experience with systematic literature review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2021; 12: 803410.
- 13) Boutros A, Bottini A, Rossi G, et al. Neuromuscular and cardiac adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: pooled analysis of individual cases from multiple institutions and literature. *ESMO Open* 2023; 8: 100791.
- 14) Nakagomi Y, Tajiri K, Shimada S, et al. Immune checkpoint inhibitor-related myositis overlapping with myocarditis: an institutional case series and a systematic review of literature. *Front Pharmacol*. 2022; 13: 884776.

ウパダシチニブが奏功した乾癬性関節炎2例

成瀬啓太¹⁾, 藤林孝義¹⁾, 斎藤雄馬¹⁾, 柘植 峻¹⁾, 大倉俊昭¹⁾, 川崎雅史¹⁾, 嘉森雅俊²⁾

Key word : UPAdacitinib, Psoriatic arthritis, Psoriatic dermatitis

Abstract

We report here two cases of psoriatic arthritis patients with skin symptoms whose condition improved with upadacitinib. The current cases illustrate that upadacitinib is not only effective in patients with high disease activity in psoriatic arthritis, but also in skin symptoms.

はじめに

乾癬性関節炎 (psoriatic arthritis: PsA) は炎症性角化症である尋常性乾癬に付着部炎・関節炎・脊椎炎を合併した慢性炎症性疾患である。乾癬皮疹が関節炎・脊椎炎に先行して発症することが多い(約70～80%)が、約10%では関節炎が先行するとされている²⁾。関節炎・脊椎炎に対してはNon-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) が第一選択で、活動性が高い場合には末梢関節炎に対してConventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs) を追加する。効果不十分の場合にはTNF阻害薬・IL-12/23阻害薬・IL-17A阻害薬などが選択される³⁾。さらに我が国では2021年5月

に乾癬性関節炎に対して初めてJanus kinase (JAK) 阻害薬であるウパダシチニブ (UPA) が適応拡大となった。今回、乾癬性関節炎に対してUPAを使用して皮膚症状と関節症状ともに奏効した2症例 (switch症例とnaïve症例) を経験したので報告する。

本症例報告の作成および発表にあたり、患者本人(もしくは患者家族) から書面での同意を得た。

症例提示 (症例1)

72歳、女性。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：Basedow病、子宮筋腫、腎盂腎炎

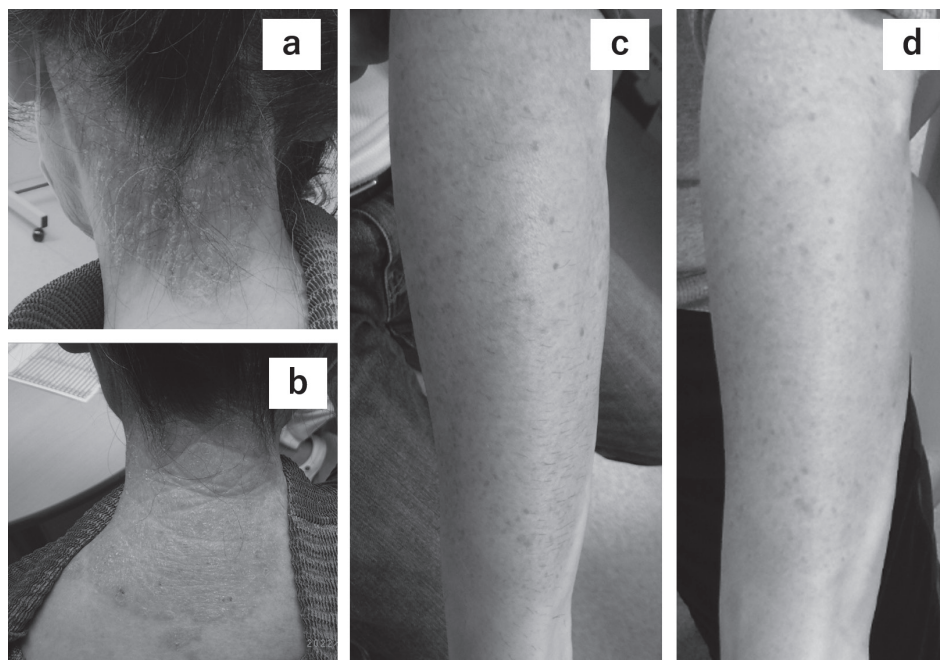


図1. 皮膚所見 (ウパダシチニブ治療前後)

- a) 症例1 左後頸部皮膚病変 (UPA投与前) b) 症例1 左後頸部皮膚病変 (UPA投与後)
c) 症例2 右前腕部皮膚病変 (UPA投与前) d) 症例2 右前腕部皮膚病変 (UPA投与後)

1) JA愛知厚生連江南厚生病院 整形外科, 2) 豊橋整形外科向山クリニック 整形外科, OUR EXPERIENCE WITH UPADACITINIB IN TWO PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS, KEITA NARUSE et al : 1) Department of Orthopaedic Surgery, Konan Kosei Hospital, 2) Department of Orthopaedic Surgery, Mukaiyama Clinic

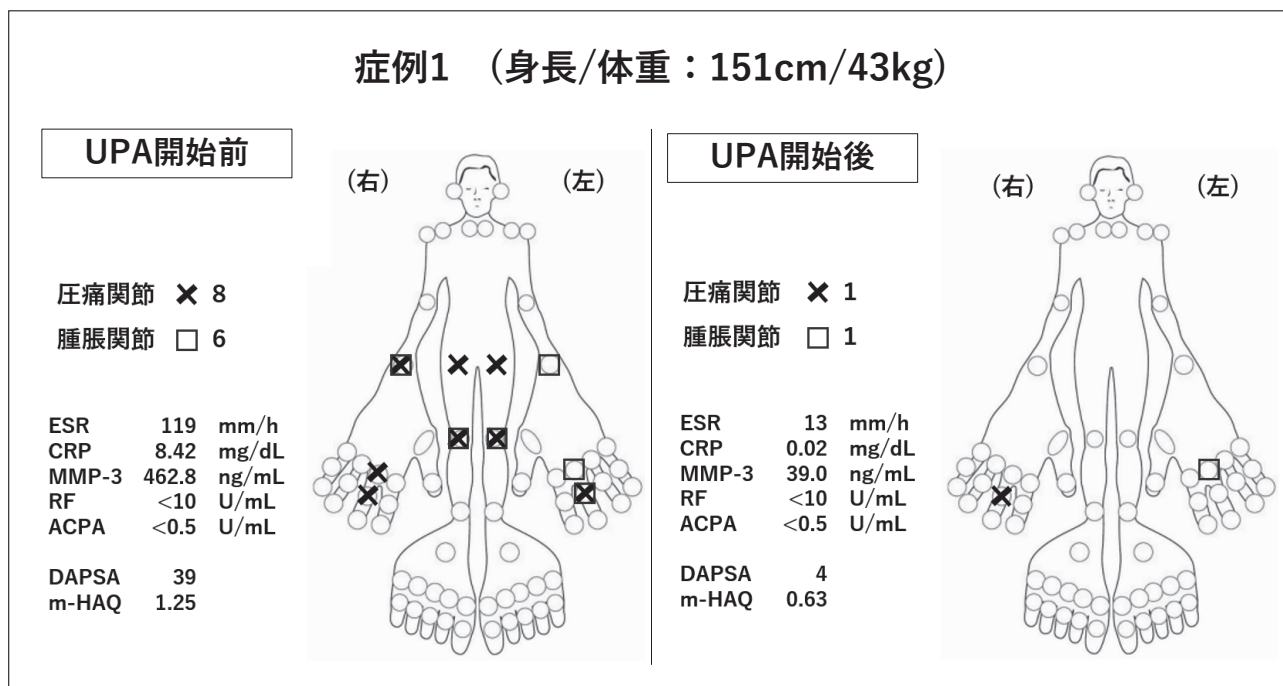


図2. 症例1 身体所見・検査所見

現病歴：X-4年に尋常性乾癬を発症。近医にて尋常性乾癬と診断され抗アレルギー薬と外用薬にて治療開始となった。X年に指節間関節痛が出現して、X+2年にセルトリズマブペゴル(CZP)を1年間治験として使用して、急激に改善した。X+3年に再び関節炎の症状が増悪したためmethotrexate(MT)8mg/週とレフルノミド(LEF)が投与されて皮膚症状・関節症状は寛解～低疾患レベルを維持されてきた。しかし、X+6年3月、両膝・股関節痛が出現し当科に初診となった。初診時、後頭部から頸部にかけて紅斑・浸潤・鱗屑・落屑が認められ(図1a)、Psoriasis Area and Severity Index(PASI)は7.2であった。左中指、小指の爪乾癬も認めた。関節所見は8カ所に圧痛、6カ所に腫脹を認めた。Disease Activity index for Psoriatic Arthritis(DAPSA)は39と疾患活動性は高度であった(図2)。単純レントゲン検査では指節間関節に骨びらんや関節裂隙の狭小化やPsAに特徴的な骨新生像を認めた。骨盤部レントゲン検査では、両側寛骨臼の骨硬化は認められるが、関節裂隙は両側とも存在していた。仙腸関節炎や椎体炎などの軸性変化は画像上認められなかった。

臨床経過：乾癬性関節炎(PsA)と診断した(CASPAR: 5/6)。X+6年4月より以前治験で効果を認めたCZPを再開するも改善が見られなかった(DAPSA: 39)ため、8月よりUPA 15mg/日を開始した。UPA投与開始後4カ月で疾患活動性は低下、8カ月で寛解(DAPSA: 4)にまで改善した(図4)。皮膚所見では病変の範囲に変化はなかったが紅斑・浸潤・鱗屑・落屑は改善し(図1b)、PASIは2.4であった。左中指、小指の爪乾癬にも改善が

見られた。

症例提示(症例2)

42歳、男性。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：特記事項無し。

現病歴：X-16年に近医で尋常性乾癬の診断。X年に右母指・中指指節間関節に疼痛と腫脹が出現し、NSAIDsで治療開始経となった。手指の症状に加えて左股・右膝関節痛が出現しX+6年に当科を紹介受診した。初診時、体幹部および左前腕に紅斑・浸潤が認められ(図1c)、PASIは5.4であった。爪乾癬は認めなかった。関節所見は4カ所に圧痛、4カ所に腫脹を認めた。DAPSAは22と疾患活動性は中度であった(図3)。単純レントゲン検査では手指・足趾に骨びらんや関節裂隙の狭小化、仙腸関節炎や椎体炎などの軸性変化は画像上認められなかった。

臨床経過：PsAと診断し(CASPAR: 4/6)、X+6年8月よりMTX 6mg/週を開始し一度は寛解が得られたが、X+7年10月頃より再度関節症状が出現しMTX 12mg/週まで増量したが関節症状に改善が見られなかった(DAPSA: 24)。患者本人が内服による加療を希望したため、UPA 7.5mg/日での治療を開始した。UPA投与開始後2カ月で疾患活動性は低下、6カ月で寛解(DAPSA: 4)にまで改善した(図4)。皮膚所見では紅斑・浸潤に改善を認め(図1d)、PASIは1.6であった。

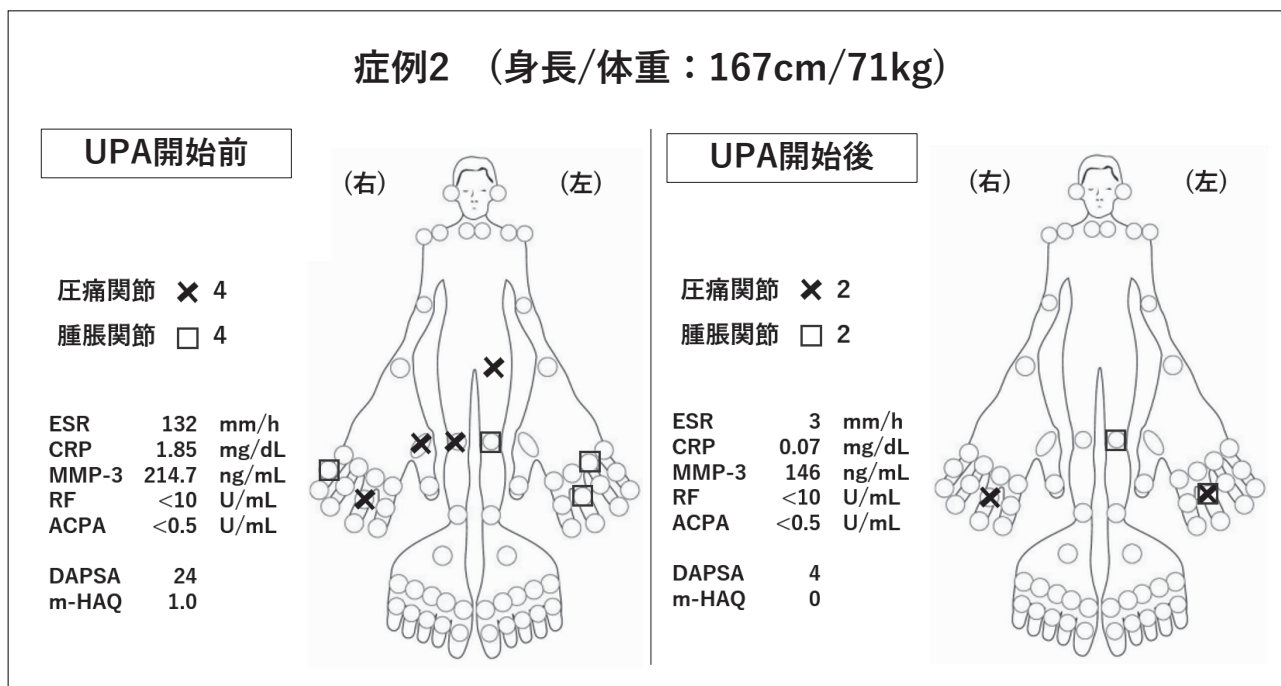


図3. 症例2 身体所見・検査所見

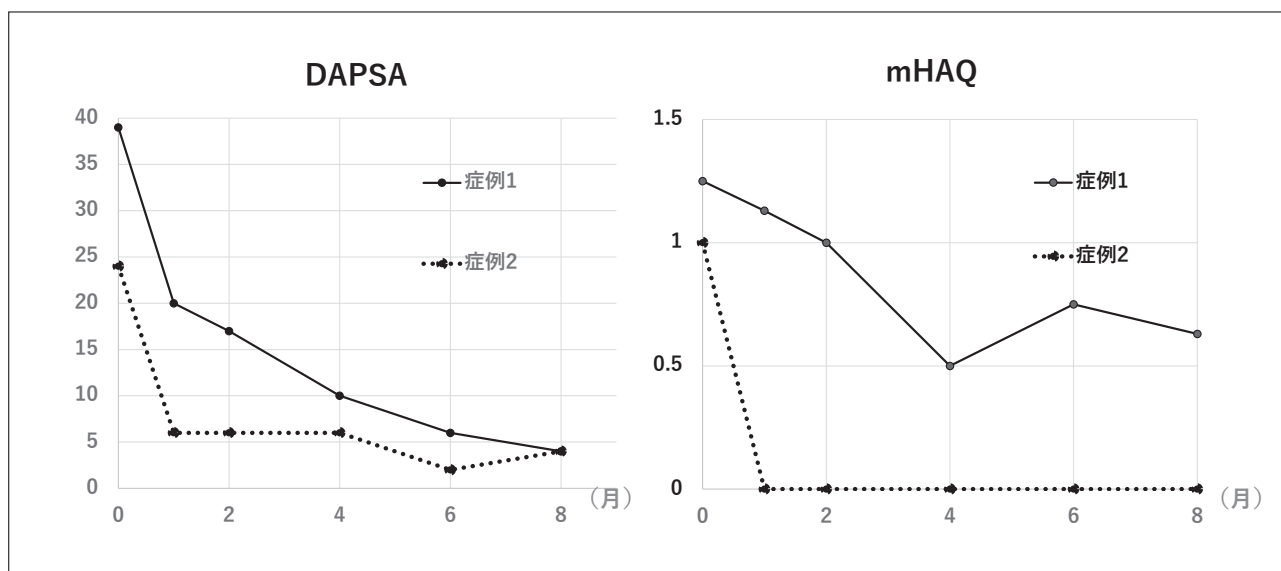


図4. UPA投与後の経過 (DAPSA、mHAQ)

考 察

PsAは乾癬に付着部炎・関節炎・脊椎炎を合併した慢性炎症性疾患である。欧米では乾癬患者の最大で約40%に関節炎を合併すると言われている。日本では関節炎の合併は1%前後とされ、まれな疾患と考えられてきたが、近年の発表では乾癬患者におけるPsA有病率は最大20.4%と過去の報告より多く欧米の報告とほぼ同程度であることが示された¹⁾。床症状としてはPsA発症時に皮膚病変が先行している事が70~80%と多く、同時発症や関節炎先行型がそれぞれ10~15%と考えられる²⁾。

本症例は共に先行する皮膚病変の後に関節炎の症状を発症した。

乾癬性関節炎の治療に関してNSAIDsが第一選択であるが、活動性の高い場合にMTXなどの従来型抗リウマチ薬(csDMARDs)を追加する。効果不十分な場合は腫瘍壊死因子(TNF)阻害薬・インターロイキン-17(IL)阻害薬・IL-12/23阻害薬、経口ホスホジエステラーゼ阻害薬が治療選択される。さらに、EULARによる関節症性乾癬の薬物療法のためのリコメンデーションではbDMARDに不十分な反応あるいは不耐性の患者では同

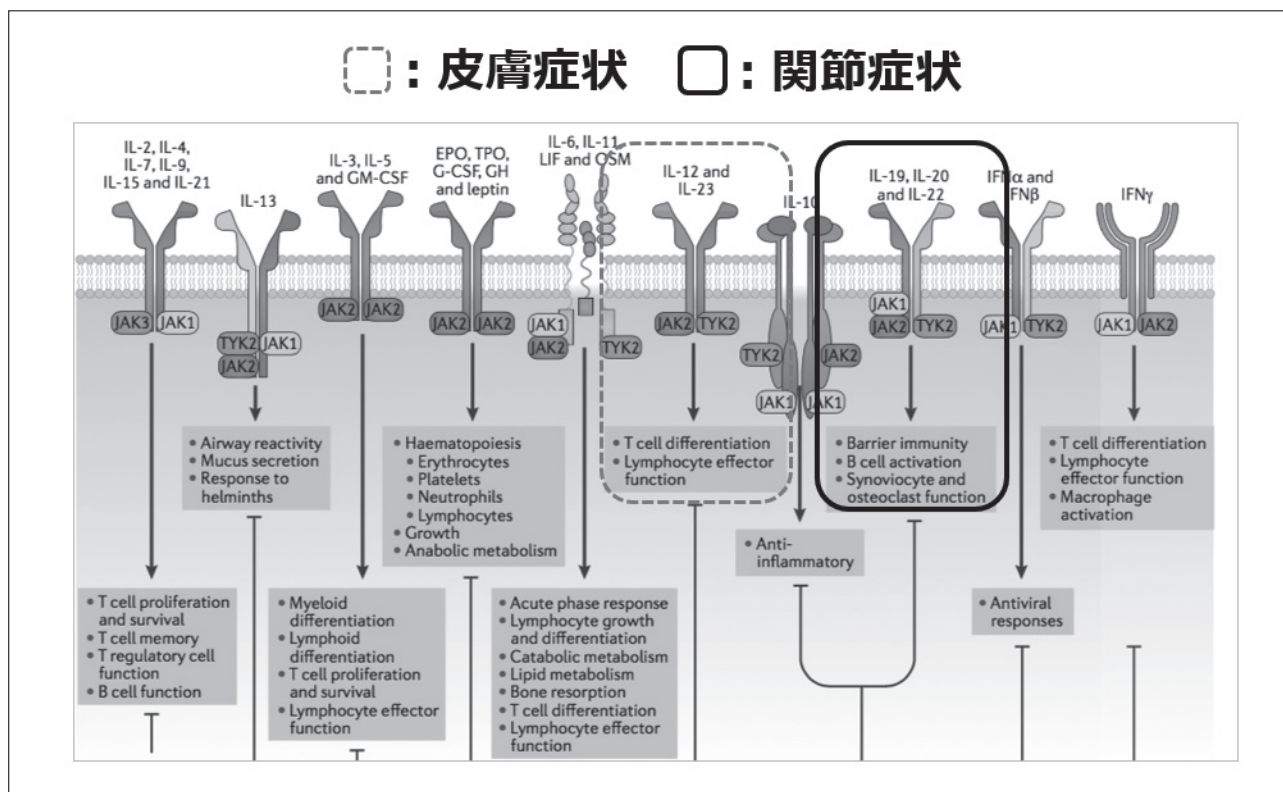


図5. UPAの作用 (文献6から引用したものに著者加筆)

ビクラスも含めて他のbDMARDやJAKへのスイッチを考慮すべきであるとされている³⁾。本邦では2021年にUPAがJAK阻害剤として乾癬性関節炎に対して適応追加された。

本症例では、1例目はbDMARDに反応不十分、2例目はcsDMARDsに反応不十分かつ患者本人が内服による加療を希望されたためUPAの投与を開始した。

皮膚症状はIL-12、23が樹状細胞、T細胞を介して表皮肥厚や不全角化の症状を呈するとされ、関節症状はIL-23が放出され、IL-22、IL-19、TNFらがリンパ球、破骨細胞を活性化させることで関節破壊や骨びらんを引き起こすと考えられている⁴⁾。いずれも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⁵⁾(図5)。

UPAはJAKファミリーの内のJAK1、2、3、チロシンキナーゼ(TYK)2の阻害作用を有し、JAK1をより選択的に阻害する。その効果としてUPAは、こうした皮膚炎の病態形成(T細胞の分化促進・リンパ球の刺激)および関節炎の病態形成(滑膜細胞の活性化・破骨細胞の活性化・B細胞の活性化)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PsAの活動性を低下せしめた可能性があると考えられた⁶⁾。本症例2例ともこれらの作用機序によって早期に関節症状、皮膚症状に改善が得られたものと考えられる。

UPAは感染症や水痘・帯状疱疹ウイルス(VZV)感染

症⁷⁾、心血管障害、悪性腫瘍などの報告もあるが⁸⁾、今回の2症例では短期間ではあるが有害事象は認めなかった。

結 論

乾癬性関節炎へのUPA投与はCZPによる効果不十分なswitch症例に対しても、Bio naive症例に対しても短期間ではあるが著効した。

利益相反

なし

参考文献

- 1) Ohara Y, et al: Prevalance of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: Systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol 73: 242-248, 2015
- 2) 日本脊椎関節炎学会, 他 編: 脊椎関節炎診療手引き 2020. 診断と治療社, 62-63, 2020
- 3) Gossec L, et al: EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: update; 2023: 10, 2023
- 4) Ritchlin, Christopher T, Robert A. Colbert, and Dafna D. Gladman: "Psoriatic arthritis." New England Journal of Medicine 376. 10: 957-970, 2017

- 5) 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
- 6) Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, Ward MGadina M, O'Shea JJ: JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 16 (12): 843-862, 2017
- 7) McInnes I.B, Anderson J.K, Magrey M, et al: Trial of UPAdacitinib and adalimumab for psoriatic arthritis. *N Engl J Med*; 384: pp. 1227-1239, 2021
- 8) Mease P.J, Lertratanakul A, Anderson J.K, et. al.: UPAdacitinib for psoriatic arthritis refractory to biologics: SELECT-PsA 2. *Ann Rheum Dis*; 80: 312-320, 2020

当院の methotrexate (MTX) 皮下注射に関するアンケート調査

中島 良, 舟橋康治, 小谷涼太, 夏目唯弘, 深谷直樹

Key word : methotrexate subcutaneous injection, rheumatoid arthritis, Questionnaire survey

Abstract

Oral methotrexate (MTX OR), an anchor drug for the treatment of RA, can be difficult to use due to gastrointestinal problems; we conducted a questionnaire survey related to the intensity of MTX OR side effects and methotrexate subcutaneous injection (MTX SC). The subjects were 100 RA patients using MTX OR. The intensity of side effects and the desire to switch to MTX SC were evaluated by VAS. The more aware of the side effects, the more familiar they were with MTX SC; there was a positive correlation between the desire to switch to MTX SC and the intensity of MTX OR-induced nausea, and patients with more nausea had a stronger desire to switch to MTX SC, suggesting that patients with MTX OR-induced nausea symptoms may make them desire to switch to MTX SC to improve symptoms. The possibility that patients with nausea symptoms caused by MTX OR may want to switch to MTX SC to improve their symptoms was suggested.

背 景

関節リウマチ (RA) 治療に関する本邦のガイドラインでは、使用可能な患者には methotrexate (MTX) を使用することが推奨されている¹⁾。MTX は、RA 疾患活動性のコントロールや関節破壊の抑制に有用である²⁾が、経口 MTX (MTX OR) による消化器症状で薬物継続困難となる場合がある³⁾。MTX 皮下注射 (MTX SC) は、MTX OR と比較し、Bioavailability が高く⁴⁾、また消化器症状が少ないとの報告がある^{5,6)}。消化器症状による MTX OR の継続困難な症例において、MTX SC は他の Disease modifying anti rheumatic drug (DMARDs) に切り替える前の代替手段となる可能性があるが、MTX OR を使用している RA 患者への周知が十分とは言えない。

本検討の目的は、当院に通院している RA 患者に MTX に関するアンケートをとり、RA 患者の MTX SC に対する意識を調査することである。

方 法

2023年12月19日から2024年1月31日の間に、当院で MTX OR で加療している RA 患者 100 人に対してアンケート調査を行った。アンケート内容は、MTX OR の副作用の強さや MTX SC への変更希望の強さなど 10 項目を Visual Analog Scale (VAS) で評価した (図1)。当院では、MTX はブランド製品のリウマトレックス®やメトジェクト®を使用しており、患者が理解しやすいよう、商品名のままでアンケートを行った。また、MTX SC を知っているかどうか調査した。患者背景は、年齢、性別、罹病期間、疾患活動性、MTX 使用期間、調査時の

MTX 使用用量、併用 DMARDs とした。

統計解析には、EZR ソフトウェアプログラム (バージョン 1.40、自治医科大学、栃木、日本) を用いて行った。カテゴリ変数の比較には Fisher の正確検定、嘔気の強さと MTX SC への変更希望の強さの相関関係を評価するために Spearman の順位相関を用いた。P 値 < 0.05 を統計的に有意とみなした。

結 果

患者の平均年齢は 64.9 歳、平均罹病期間は 119.1 カ月、調査時の平均 Disease Activity Score 28 joints-CRP (DAS28-CRP) は 1.95、MTX OR の平均使用期間は 66.5 カ月、MTX の平均使用用量は 8.9mg であった。その他の conventional synthetic DMARD (csDMARDs) の併用使用は 51 人、biological/targeted synthetic DMARDs (bio/tsDMARDs) の併用使用は 31 人であった (表1)。アンケート項目における MTX OR 服用後の嘔気の強さに関する平均 VAS は 15.3、MTX SC への変更希望の強さの平均 VAS は 16.7 であった (表2)。アンケート調査時に MTX SC を知っていたのは 8 人、知らなかったのは 91 人、未回答が 1 人であった。MTX SC を知っていたかどうかで 2 群に分けて VAS 値を評価すると、嘔気に関するアンケート項目で有意な差を認め (54.3 vs 12.0, p 値 < 0.05)、MTX SC を知っている群で嘔気が強かった (表3)。嘔気症状の強さと MTX SC への変更希望の強さの関係には正の相関関係があり (Spearman の順位相関係数 0.519; p 値 < 0.05)、嘔気を強く感じるほど MTX SC に変更する希望が強かった (図2)。

リウマトレックスを服用されている方にお尋ねします。

現在リウマトレックスを服用されている方と、これからリウマチの治療としてリウマトレックスを開始していく方への有益な情報を収集するためのアンケートです。回答しないことにより治療に不利益は生じないのでお応えしなくても構いません。ご了承ください。



お名前 _____ ID _____

それぞれの質問に対しての同意度を線を引いて教えてください。

とてもそう思う |-----| そう思わない

Q1:リウマトレックスを服用してリウマチの調子は良くなっている。

とてもそう思う |-----| そう思わない

Q2:リウマトレックスの服用に不具合(副作用)を感じている。

とてもそう思う |-----| そう思わない

Q3:リウマトレックスを服用すると吐き気がする。

とてもそう思う |-----| そう思わない

Q4:リウマトレックスの吐き気で食事が摂れない。

とてもそう思う |-----| そう思わない

Q5:リウマトレックスを服用すると体がだるい(倦怠感がある)。

とてもそう思う |-----| そう思わない

Q6:リウマトレックスの服用による脱毛が気になる。

とてもそう思う |-----| そう思わない

(裏面に続く)

(裏面)

Q7:リウマトレックスは吐き気があり、服用前は憂鬱である。

とてもそう思う |-----| そう思わない

Q8:リウマトレックスは吐き気があるのでできればやめたい。

とてもそう思う |-----| そう思わない

リウマトレックスと同じ成分の注射剤(メトジェクト)が2022年11月が日本でも使用できるようになりましたがご存知でしたか。

はい ・ いいえ



リウマトレックスからメトジェクトへの切り替えで吐き気が改善するという報告があり、実際に改善したという実績もあります。

Q9注射剤(メトジェクト)への変更に興味がありますか。

とてもそう思う |-----| そう思わない

Q10注射剤(メトジェクト)へ変更してみたいと思いますか。

とてもそう思う |-----| そう思わない

ご協力ありがとうございました。



図1. アンケート内容

当院では、MTX はブランド製品のリウマトレックス®やメトジェクト®を使用しており、患者が理解しやすいよう、商品名のままでアンケートを行った。

表1. 患者背景

✓ 平均年齢 (歳)	64.9
✓ 平均罹病期間 (月)	119.1
✓ 平均 DAS28-CRP	1.95
✓ MTX 使用期間 (月)	66.5
✓ MTX 平均使用用量 (mg)	8.9
csDM.A-RDs (人)	あり 51 なし 19
bio/tsDMARDs (人)	あり 31 なし 69
Disease Activity Score 28 joints-CRP: DAS28-CRP, methotrexate: MTX, conventional synthetic DMARDs: csDMARDs, biological/targeted synthetic DMARDs: bio/ts DMARDs	

表2. アンケート項目と平均VAS

アンケート項目の平均値	
Q 1. MTX OR を服用して調子が良い	74.4
Q 2. MTX OR を服用して不具合を感じている	26.9
Q 3. MTX OR を服用すると吐き気がする	15.3
Q 4. MTX OR の吐き気で食事が摂れない	9.3
Q 5. MTX OR を服用すると倦怠感がする	15.8
Q 6. MTX OR の服用による脱毛が気になる	26.0
Q 7. MTX OR は吐き気があり、服用前は憂鬱である	25.1
Q 8. MTX OR は吐き気があるので、できればやめたい	22.7
Q 9. MTX SC への変更に興味がある	23.4
Q 10. MTX SC へ変更してみたいと思う	16.7
Oral methotrexate: MTX OR, methotrexate subcutaneous injection: MTX SC	

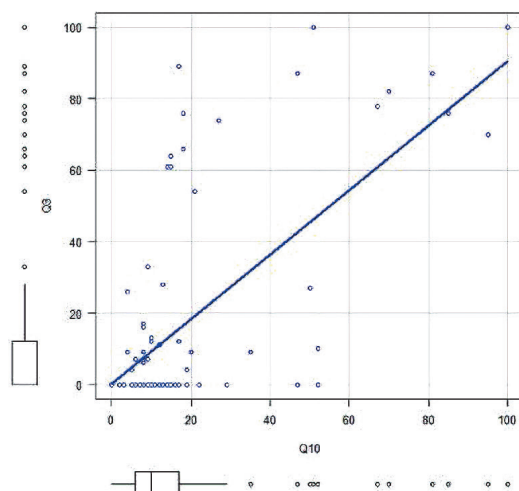
表3. MTX SCを知っていたかどうかでの患者背景とアンケート項目の比較

	MTX SCについて		p値
	知っていた (8人)	知らなかった (91人)	
年齢(歳)	53.8 ± 12.7	65.8 ± 11.4	< 0.05
罹病期間(月)	78.6 ± 42.1	122.1 ± 96.5	0.21
CRP (mg/dl)	0.24 ± 0.78	0.33 ± 0.56	0.68
DAS28CRP	1.73 ± 0.54	1.97 ± 0.74	0.38
MTX OR使用期間(月)	31.7 ± 28.8	69.3 ± 53.2	0.12
✓ Q 3. MTX ORを服用すると吐き気がする	54.3 ± 37.3	12.0 ± 24.9	< 0.05
✓ Q 4. MTX ORの吐き気で食事が摂れない	33.5 ± 29.3	7.3 ± 18.9	< 0.05

Disease Activity Score 28 joints-CRP: DAS28-CRP, Oral methotrexate: MTX OR

Q3; MTXを服用すると吐き気がする

Spearmanの順位相関係数 0.519 (P値<0.05)



Q4; MTXの吐き気で食事が摂れない

Spearmanの順位相関係数 0.514 (P値<0.05)

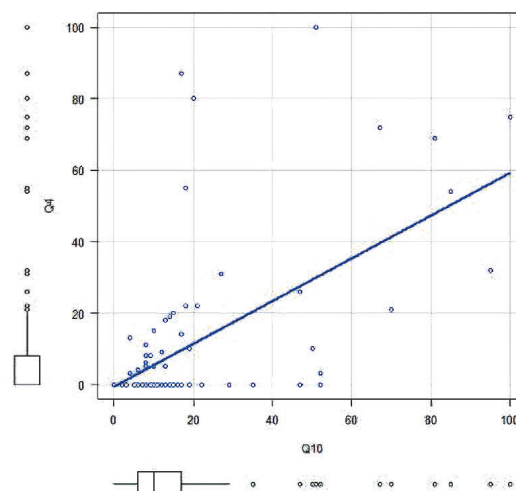


図2. MTX SCへの変更希望の強さと嘔気の強さとの相関関係

methotrexate: MTX, methotrexate subcutaneous injection: MTX SC

考 察

本研究では、当院でMTX ORによって加療されているRA患者100人に対してMTXに関するアンケート調査を行った。MTX OR服用後の嘔気の強さに関する平均VASは15.3、MTX SCへの変更希望の強さの平均VASは16.7であった。MTX SCの存在を知っていたのは100人中8人のみであった。MTX SCを知っている人ほど嘔気が強く、嘔気が強いほどMTX SCへの変更希望が強いことが明らかとなった。

MTXの長期使用や高用量投与はMTXの治療効果を高めることが知られている⁷⁾が、副作用に肝障害、骨髄抑制、消化器症状などがあるとされている¹⁾。529人の日本人RA患者に対する研究では、MTX ORは高用量投与(>8mg/週)で消化器症状のリスクを高めると報告されている⁸⁾。また、MTX ORの治療中止理由として、MTX OR平均使用用量14.3mg/週において消化器症状に関連した有害事象の割合が24%であるという報告もある³⁾。MTX ORとMTX SCを比較した研究では、

MTX SCはMTX ORよりも消化器症状が少ないという報告が散見される^{3, 5, 6, 9)}。MTX ORとMTX SCを比較した研究では、消化器症状の発生がMTX SCで有意に少ないことを示した⁹⁾(嘔気: 63% vs 37%、嘔吐: 30% vs 11%、消化不良: 52% vs 41%)。日本人RA患者に対するMTX ORとMTX SCを比較した研究では、MTX OR 8mg/週とMTX SC 7.5mg/週を12週間継続した場合、MTX SCに消化器症状の発生が少ないことを示し(34% vs 15.4%)、その後MTX ORからMTX SCに切り替えたことで、嘔気症状を訴える4人の患者のうち2人に嘔気症状の回復を観察した⁵⁾。また、同研究内でMTX SCのすべての用量で消化器症状の発生頻度が同程度であることを示した。MTX SCの薬物動態に関する以前の研究では、MTX SCはMTX ORと比較しbioavailabilityが高く、同じ用量レベルでの臨床的有効性が高いことが示されており^{4, 10)}、MTX ORでは用量が15mg/週を超えた場合に薬理作用がそれ以上増強せず、MTX SCでは用量が15mg/週を超えても用量依存的に薬理作用が増強していくことが示されている⁴⁾。

MTX SCによって消化器症状が少なくなるという報告は多くされている^{3, 5, 6)}が、実際に治療を受ける患者にMTX SCの存在が知られているかどうかは不明確であったため、本検討は実情の調査を目的とした。MTX SCを知っていたかどうかで2群に分けて調査をすると、MTX SCを知っていた群で嘔気の強さのVASが有意に高いことが確認できた。これは外来診察中に患者の嘔気症状の訴えに対して、担当医がMTX SCに関して伝えている可能性が考えられる。また、嘔気の強さとMTX SCへの変更希望の強さには正の相関関係があり、MTX ORで嘔気症状のある患者はMTX SCへの変更をすることで嘔気症状の改善を期待している可能性が示唆される。消化器症状を理由にMTX ORの用量を増やすことができず、疾患活動性のコントロールが難しい場合にMTX SCに変更することでbDMARDsやtsDMARDsなどの高価な治療薬へのスイッチを延期または回避ができる可能性があり、経済的負担の軽減につながる可能性がある。MTX SCにすることで消化器症状が減るということを患者に周知するために、MTX SCによる消化器症状の軽減の可能性について興味のある方が担当医に伝えやすくなるような、院内でのポスターの掲示などの案内を考える必要があるのかもしれない。この調査は、症例数が少ないこと、選択バイアスがあること、横断研究であること等の制限があり、それらを考慮して解釈する必要があるため更なる研究が必要と考えられる。

結 語

MTX ORによる嘔気症状を持つ患者は、嘔気症状改善のためにMTX SCを希望する傾向があった。担当医がMTX SCに関する情報を提示することで、嘔気症状

のためMTX ORを継続できない患者に対し、適正な治療選択が得られる可能性がある。

参考文献

- 1) 関節リウマチ治療診療ガイドライン2024
- 2) Cronstein BN. Molecular therapeutics. Methotrexate and its mechanism of action. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1951–60.
- 3) Jaime C. Branco, Anabela Barcelos, Filipe Pombo de Araújo, et al. Utilization of Subcutaneous Methotrexate in Rheumatoid Arthritis Patients After Failure or Intolerance to Oral Methotrexate: A Multicenter Cohort Study. *Advances in Therapy*, 2016; 33: 46–57
- 4) Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73 (8): 1549–51.
- 5) Tanaka Y, Okuda K, Takeuchi Y, et al. Efficacy and tolerability of subcutaneously administered methotrexate including dose escalation in long-term treatment of rheumatoid arthritis in a Japanese population. *Modern Rheumatology*, 2023; 33: 680–9.
- 6) L Rutkowska-Sak, M Rell-Bakalarska, B Lisowska. Oral vs. subcutaneous low-dose methotrexate treatment in reducing gastrointestinal side effects. *Reumatologia* 2009; 47 (4): 207–11.
- 7) Pavy S, Constantin A, Pham T, et al. Methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine* 2006; 73: 388–95.
- 8) Asai S, Nagai K, Takahashi N, et al. Influence of methotrexate on gastrointestinal symptoms in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis* 2019; 22: 207–13.
- 9) Islam MS, Haq SA, Islam MN, et al. Comparative efficacy of subcutaneous versus oral methotrexate in active rheumatoid arthritis. *Mymensingh Med J* 2013; 22: 483–8.
- 10) Lambert CM, Sandhu S, Lochhead A, et al. Dose escalation of parenteral methotrexate in active rheumatoid arthritis that has been unresponsive to conventional doses of methotrexate: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 364–71.