

目 次

日本リウマチ学会中部支部長就任のご挨拶	小 嶋 俊 久	1
師匠の「背中」	安 岡 秀 剛	2
ゴリムマブで効果不十分な関節リウマチ患者に対する 次世代型TNF抗体オゾラリズマブへの切り替え症例の検討	太 田 悟	3
両肩インピンジメント症候群を伴ったびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の1例	渡 邊 萌・他	9
家族性地中海熱患者の診断と治療の状況 — 単施設横断研究 —	佐 藤 弘 恵・他	15
関節リウマチにおけるサリルマブの投与間隔延長や休薬に関する検討	伊 藤 孝 典・他	21
フィルゴチニブによりリンパ節腫大が改善した 関節リウマチ合併サルコイドーシスの1例	望 月 諒・他	28
一般社団法人日本リウマチ学会の支部に関する本部規定		35
「中部リウマチ」投稿・発行規定		36
一般社団法人日本リウマチ学会中部支部評議員名簿		39

日本リウマチ学会中部支部長就任のご挨拶

日本リウマチ学会理事 中部支部支部長

国立病院機構名古屋医療センター

小嶋 俊久

このたび、前期に引き続き、日本リウマチ学会中部支部長を拝命いたしました。長い歴史と伝統を受け継ぐ中部支部を再び担うことになり、身の引き締まる思いとともに、これまでご尽力、ご協力いただいた先生方に心より感謝申し上げます。



関節リウマチを中心とするリウマチ性疾患の診療は、この数十年で劇的に進歩しました。分子標的薬やバイオ製剤の登場により、寛解を現実の治療目標とできる時代となり、多くの患者さんが生活の質を取り戻せるようになっていきます。これはまさに「成熟」の段階にあるといえましょう。しかし同時に、我々は依然として数多くの新しい課題に直面しています。感染症リスクはもちろんのこと加齢に伴う併存症、さらには超高齢社会での慢性疾患管理、医療サービスの利用など、リウマチ医療の守備範囲は拡大し続けています。

こうした課題に対応するためには、一つの専門領域や職種だけでは十分ではありません。内科、整形外科、リハビリテーション科、さらには看護師、薬剤師、理学療法士、作業療法士など多職種がそれぞれの専門性を発揮し、互いに尊重しながら「有機的な連帯」を築くことが不可欠です。この連帯こそが、リウマチ診療の「発展性」と「持続性」を支える基盤になると、私は強く確信しています。

私は、20年余りにわたり中部リウマチ学会、および中部支部の事務局を担当し、この2年間は代表理事として運営に携わってきました。また、JCR学術集会プログラム委員会、教育施設認定委員会、情報化委員会などにおいて活動し、全国レベルでの学会運営や情報発信にも関わる機会を得ました。こうした経験を通じて痛感したのは、「支部」という存在が持つ大きな意義です。支部は全国規模の活動と地域医療をつなぎ、臨床に直結する議論や人材育成の拠点として機能してきました。中部支部には優れた研究者、実臨床に根ざした知見、そして多様な視点を持つ医師が多数おられます。地域という中でこそ、深まるディスカッションがあり、この中で、若手研究者や臨床医が挑戦できる環境を整え、新しい芽を育てることが、支部の大切な役割だと考えています。今後も中部支部を、互いに学び合い、切磋琢磨し、連帯を深める場としてさらに発展させていきたいと考えています。

リウマチ医療は成熟の時代にありますが、それは決して停滞を意味しません。中部支部は、「中部リウマチ学会」として発足し、多くの先生方のお力により、継続してまいりました。ここで、「日本リウマチ学会中部支部」として、しっかりと組織基盤を確立し、この中部支部の発展性を追い求め、持続性を意識し、そして連帯を大切にする姿勢をもって、中部支部の運営に全力を尽くしてまいります。そして、中部支部の発展が、我が国のリウマチ診療の未来に貢献できたらと祈念しております。引き続きどうぞよろしくお願い申し上げます。



ご寄稿リレー

師匠の「背中」

藤田医科大学医学部リウマチ・膠原病内科学講座
安岡 秀剛

私は慶應義塾大学を卒業し、血液・感染・リウマチ内科に入局した(現在はリウマチ・膠原病内科)。そこで本当に素晴らしい師匠達に巡り合い、教を賜ることができたことは、大変貴重な財産であり、現在でも私を支えていただいていると実感している。今でも「背中」を追いかけている存在であるが、寄稿する機会をいただいたので少し振り返ってみたいと思う。

学生の頃、自主学習という制度があり学内の研究室で一定期間研究に参加させていただくカリキュラムがあり、三森経世先生にはその頃から、研究に対する基本や自己抗体研究、リウマチ学の手解きを賜った。研修医となり「君はリウマチ内科だ」と背中を押していただいたのが最終的に入局を決断した最大の要因となった。ちょうどその頃、循環器内科を研修し、心不全として入院した高齢女性がいた。心不全を治療しても胸水、心嚢液が一向に改善せず、循環器の指導医もサジを投げ、お前に任せ、と言われ、苦慮した。アナムネ、理学所見やさまざまな検査を徹底的に行い、その結果、全身性エリテマトーデス(SLE)の可能性が考えられるがいわゆる診断・分類基準を満たさない症例であった。カルテを握り締め、藁をもすがる思いで三森先生のお部屋にお伺いした。その際に仰った一言、「先生がSLEと思うならばSLEだね。治療は先生が決めたらいい。」との言葉。当時は面食らってしまい言葉が出なかったのを記憶しているが、その言葉をお話になる先生の「背中」から、膠原病医が診断の責任を負うという重要な側面と膠原病内科医としての心構えを教えていただいたのだと今では理解している。

大学院に入り、当時の血液・感染・リウマチ内科の教授であった池田康夫先生から桑名正隆先生のところへ勉強してきなさいとお話があって、恐る恐る研究室にご挨拶に伺った。桑名先生には大学院生活を通じ、研究人たるものの心構えに始まり、免疫研究の基本、膠原病の臨床に至るまで一挙手一投足ご指導をいただき、また現在でもご指導をいただいている。ご挨拶に伺った際に仰ったのが「サイエンスのために仕事をしよう」との言葉。これまた当時は面食らったのだが、研究をする者の大切な心構えを教えていただいたのだと理解することができたのは後に研究生活が始まってからであった。サイエンスの仕事をする者としてこの世界に生きる方々との協調性を含めたマインドセッティングをお教えた。その言葉を話された「背中」を現在も大切にしている。

留学後大学へ戻ってから程なくして、竹内勤先生が教授として赴任された。竹内先生は対外的にも大変お忙しく、大所高所から見てくださり、「いいね」と仰って背中を押していただくことが多く、細かいところを厳しく指導されることはあまりなかった。私が藤田医科大学へ赴任することとなり、その際の祝賀会で本当にありがたいお言葉を賜った。一つ一つの言葉は、本当によく自分を見てくださっていたのだと感じるものであった。それ以上に強く感じたのは、「私は長い間この「背中」に守られていたのだ」ということ。お話になられるその「背中」を今でも鮮明に覚えていて、自分もかくあるべきとの思いを強くしたのを記憶している。

私は藤田に赴任してから若い先生たちに「背中」で語れているだろうか、私の「背中」は何かを伝えられているだろうか。そのようなことを考えて日々研鑽している。

ゴリムマブで効果不十分な関節リウマチ患者に対する 次世代型TNF抗体オゾラリズマブへの切り替え症例の検討

太田 悟

Key word : Golimumab, Ozoralizumab, Switching, Rheumatoid Arthritis

Abstract

Objective : Ozoralizumab (OZR) is a novel TNF inhibitor that lacks an Fc region and has the same 4-week dosing interval as golimumab (GLM). This study aimed to evaluate the clinical effectiveness and safety of switching from GLM to OZR in patients with rheumatoid arthritis (RA) who showed inadequate response to GLM.

Methods : Twelve RA patients (5 males, 7 females; mean age 70.7 years) who switched from GLM to OZR were retrospectively reviewed. Clinical parameters including CRP, DAS28-ESR/CRP, CDAI, SDAI, TJC, SJC, pain VAS, and mHAQ were evaluated at baseline and 24 weeks. RF levels were tracked up to 36 weeks. Statistical analysis was performed using ANOVA and Dunnett's test.

Results : After switching to OZR, CRP decreased from 1.48 to 0.10 mg/dL, DAS28-CRP from 2.98 to 1.80, CDAI from 13.3 to 6.5, VAS from 2.8 to 1.0, and mHAQ from 1.8 to 1.0 (all * $P < 0.05$). RF levels declined in some high-titer cases. No serious adverse events occurred. The 24-week continuation rate was 75%.

Conclusion : OZR showed favorable efficacy and tolerability in RA patients who were unresponsive to GLM, supporting its utility as a second-line TNF inhibitor.

緒 言

関節リウマチ (Rheumatoid Arthritis: RA) は、慢性的な炎症によって滑膜組織が破壊され、進行すると不可逆的な関節破壊や変形を引き起こす自己免疫疾患である。RAの治療目標は、炎症を抑制し、疾患活動性を低下させることで患者の生活の質 (Quality of Life: QOL) を向上させることである。そのため、疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) や生物学的製剤、JAK 阻害剤など、近年開発された多様な治療薬が臨床において用いられている。特に TNF 阻害薬は、RA 治療の第一選択肢として長年にわたり用いられてきた。

しかし、臨床実践では TNF 阻害薬に対する反応が不十分な患者も少なくない。このような患者では、非 TNF 阻害薬への切り替えが治療ガイドライン^{1,2)}で推奨されているものの、同じ TNF 阻害薬間での切り替えが行われることも少なくない。その理由として、治療薬の投与間隔や患者の生活様式への適合性が重要な要因となる場合がある。ゴリムマブ (GLM) は、4週間隔の皮下注射で投与可能な TNF 阻害薬として広く使用されているが、効果不十分な症例ではさらなる治療選択肢が必要とされる。次世代型 TNF 抗体であるオゾラリズマブ (OZR) は、従来の TNF 阻害薬とは異なり、Fc 領域を持たない構造的特徴を有している^{3,4)}。この特徴は、リウ

マトイド因子 (RF) が高値の患者における治療効果の向上を期待させる⁵⁾。また、GLM と同じ4週間隔の投与スケジュールであるため、患者の治療継続性や生活への負担軽減が図られる可能性がある。

本研究では、GLM で治療効果が不十分であった RA 患者を対象に、OZR への切り替えがどの程度有効であるかを臨床データに基づいて評価することを目的とした。さらに、この治療選択肢を持つ可能性を明らかにすることで、RA 治療における次世代型 TNF 抗体の有用性について検討した。

目 的

本研究の目的は、GLM で効果不十分な RA 患者における OZR への切り替え効果について臨床データに基づいて後方視的に評価することである。

方 法

本研究は当院の倫理審査委員会の承認を得ている。欧州リウマチ学会新分類基準/日本リウマチ学会。関節リウマチ診療ガイドライン2024を満たした当院における RA 患者の中、2023年6月から OZR 投与を開始し、少なくとも24週間以上の経過観察が可能であった患者を対象とした。対象は、GLM から OZR への切り替えを行っ

た12例とした。患者背景は、男性5例、女性7例、平均年齢70.7 (50~86) 歳であった。OZR切り替え時の生物学的製剤あるいはJAK阻害剤の治療歴は平均4.1 (2-9) 剤であった。GLMの用量は50mgが4例、100mgが8例であった。Steinbrockerのstage分類はstage1が8例、2が4例、class分類はclass1が8例、2が4例であった (表1)。

治療効果の評価指標として、切り替え時および投与開始後の4週、8週、12週、24週時点で臨床データとして、C-reactive protein (CRP)、28-joint disease activity

score using erythrocyte sedimentation rate (DAS28-ESR)、28-joint disease activity score using C-reactive protein rate (DAS28-CRP)、clinical disease activity index (CDAI)、simplified disease activity index (SDAI)、tender joint count (TJC)、swollen joint count (SJC)、疼痛評価には、RA問診票に基づく10段階評価の疼痛VAS (Numerical Rating Scale類似)を用いた。疾患活動性スコア (DAS28、CDAI、SDAI) には、患者全般評価VAS (PtGA: 100mmスケール) を使用し、またmodified health assessment questionnaire (mHAQ) を比較した。また、rheumatoid factor (RF) の変化についても観察し、最大36週までの推移を記録した。

治療の有効性は、各指標のベースライン値と経過時点の値を比較することで評価した。統計解析には分散分析とダネット検定 (両側比較) を使用した。

さらに、治療の安全性についても評価を行い、有害事象の発生状況および中止例について調査した。

結 果

OZRへの切り替えにより、GLMで効果不十分であった患者において、複数の臨床指標で有意な改善が観察された。24週時点の評価として、炎症マーカーであるCRPは、切り替え前の平均1.48 mg/dLから切り替え後0.10 mg/dLに低下した。また、疾患活動性を示すDAS28-ESRは3.60から2.40に、DAS28-CRPは2.98から1.80にそれぞれ切り替え後、有意差をもって低下した。さらに、CDAIは13.3から6.5、SDAIは14.5から6.5に有意差をもって改善した。

表1. GLM⇒OZR切替時の患者背景

※平均 (range)	
	N=12
性別 (男/女)	5月7日
年齢 (歳)	70.7 (50-86)
治療歴 (使用番手)	4.1 (2-9)
stage	
1	8
2	4
class	
1	8
2	4
ACPA (U/ml)	98.4 (0.5-724.5)
RF (IU/ml)	184.0 (3-888)
CRP (mg/dl)	1.48 (0.05-7.84)

表2. GLMからOZR切替後0、4、8、12、24週での比較

	0週	4週	8週	12週	24週	p値
CRP(mg/dl)	1.48	1.95	1.31	0.79	0.1	0.149
DAS28-ESR	3.6	3.06	2.91	2.84	2.4	0.001**
DAS28-CRP	2.98	2.38	2.25	2.22	1.8	0.02*
CDAI	13.3	10.3	8.4	8.7	6.5	0.013*
SDAI	14.5	12.3	9.2	8.5	6.5	0.008**
TJC	3.6	2.5	2.6	3	2.3	0.165
SJC	3	0.8	1.4	1.6	2.3	0.918
VAS	2.8	2.7	1.7	1.8	1	0.071
mHAQ	1.8	1.5	1.1	0.6	1	0.2
RF 平均値 (IU/ml)	115.2	122.3	118.4	102.5	78.4	0.392

* : P<0.05 ** : P<0.01

Dunnnettの多重比較 (0wとの比較) を表示。

CRP: C-reactive protein、DAS28-ESR: 28-joint disease activity score using erythrocyte sedimentation rate、DAS28-CRP: 28-joint disease activity score using C-reactive protein rate、CDAI: clinical disease activity index、SDAI: simplified disease activity index、VAS: visual analog scale、mHAQ: modified health assessment questionnaire、RF: Rheumatoid factor

TJCは3.6から2.3、SJCは3.0から2.3にそれぞれ減少した。疼痛評価においては、疼痛VASスコアは2.8から1.0に低下し、機能評価では、mHAQスコアが1.8から1.0に改善し、患者の生活の質が向上したことが示唆された(表2)。

治療継続率は75%であり、12例中9例が24週時点までOZR治療を継続した。切り替え後に、注射部位紅斑など特記すべき有害事象は報告されなかった。3例が治療を中止または変更となり、1例は治療効果不十分を理

由に12週でGLMに戻した。胃がんと診断された1例およびJAK阻害薬に変更した1例はいずれも8週時点でOZR治療を中止した。胃がん診断例では、OZRを含めた関節リウマチ治療全体を一時中断した。残る1例は患者の希望により内服薬への切り替えを行った(図1)。なお、中止例(3例)については、統計解析において中止時点の最新データを用いており、各時点の評価指標についてはn=12のまま集計を行った。更にGLMからOZR切り替え後のRFの変化を示す(図2)。RFが高値であっ

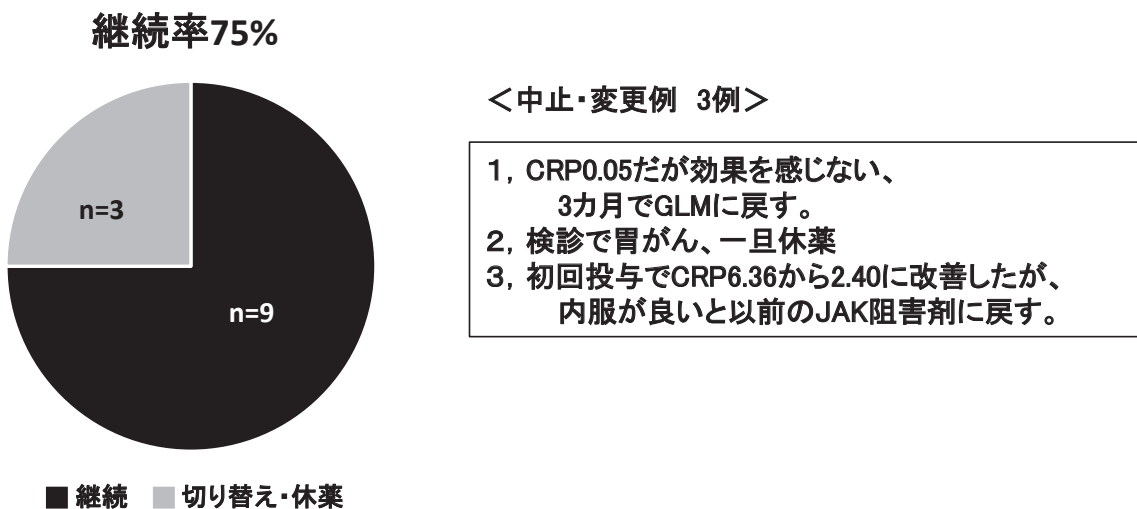


図1. 24週でのOZRの継続率と中止変更例

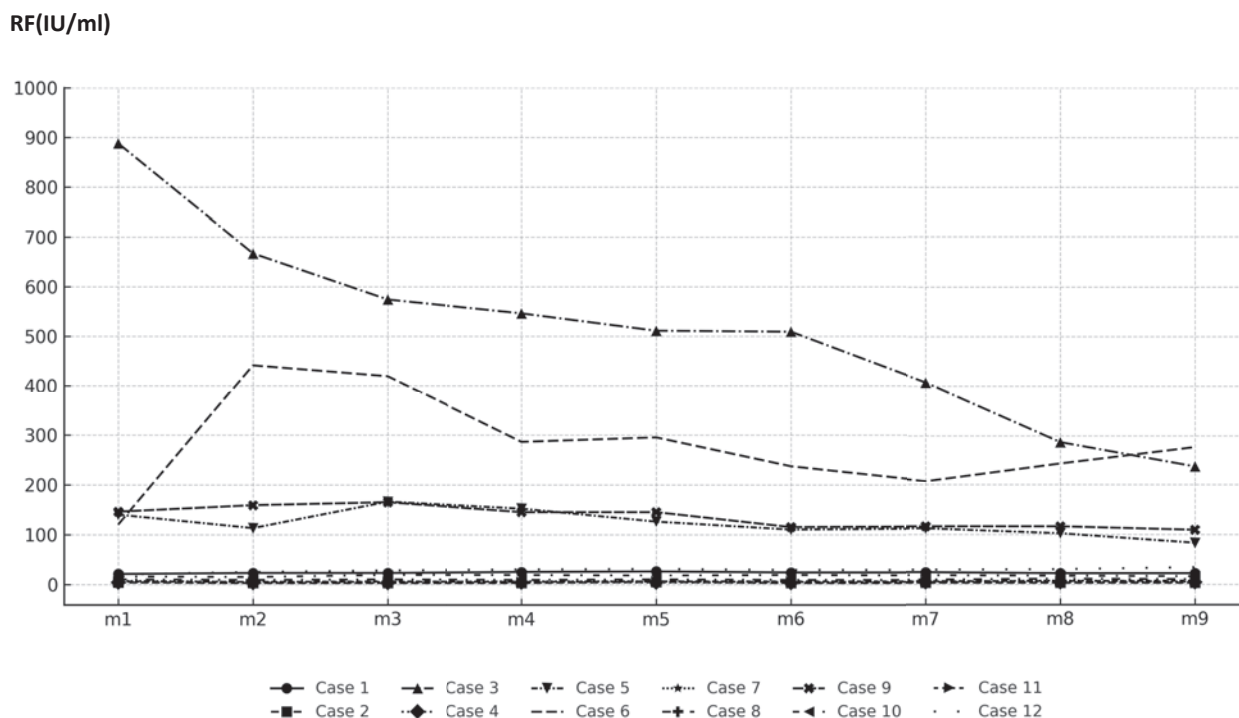


図2. GLMからOZR切り替え後のRFの変化

たCase 3(888→238 IU/ml)、Case 6(m2で441→m9で277 IU/ml)では、OZR切り替え後に明確な低下が認められた。また、0週と各時点の比較において全体平均の低下傾向を認めたものの、統計学的には有意な差は認められなかった(P=0.392)(表2)。

代表症例を提示する。50歳女性で、主訴は両手のこわばりと右膝の痛みであった。RA罹病歴15年、stage2class2であり、間質性肺炎の既往がある。2008年からインフリキシマブ(IFX)とメトトレキサート(MTX)6mgが開始され、その後効果減弱により、生物学的製剤はエタネルセプト(ETN)、トシリズマブ(TCZ)、GLMに切り替わり、2015年には非結核性抗酸菌症によりMAC(Mycobacterium avium complex)治療が行われた。その後アバタセプト(ABA)、サリルマブ(SAR)、最終はGLM50mgとイグラチモド(IGU)50mgとMTX皮下注10mgなど切り替えが行われ、multi Bio failureであるD2T(Difficult to treat)の患者であった。GLM50mgを9ヵ月投与後、CRPの上昇が見られ、

急性増悪をきたしRAのコントロールが困難となったため、より早期の効果を期待してOZRへの切り替えを行った。なお、本症例は50歳の女性であり、薬剤費への配慮もGLM100mgとしなかった一因の可能性がある。切り替え時の血液データはCRP7.84(mg/dl)、ESR46(mm/hr)、MMP-3 973.7(ng/dl)、RF888(IU/ml)、抗CCP抗体22.5(U/ml)、DAS28-ESR 5.95であり、RFが高値であった。更に右膝の滑膜生検により免疫染色でCD(Cluster of Differentiation)68が良く染まる、M型(myeloid phenotype)であった。それらの結果から、TNF阻害剤のなかでもFc領域のないOZRを投与した。投与後4週でCRPは一旦12.4(mg/dl)に上昇したが、12週で5.6(mg/dl)に、24週で0.12(mg/dl)に改善し、投与後18ヵ月時点でCRPは0.05(mg/dl)以下で寛解を維持している。本症例のCRP、DAS28-CRP、VASの経時的推移を図3に示す。OZR切り替え後に各指標は改善傾向を示し、18ヵ月時点でも寛解状態を維持していることが確認された(図3)。

OZRの選択理由

- ・滑膜免疫染色でM typeであった。
- ・多剤無効例に対する有効性の期待。
- ・TNF阻害剤のなかでもFc領域のない製剤を選択。

IGU50mg/d	
MTXsc 10mg/w	12.5mg/w
GLM50mg	OZR30mg

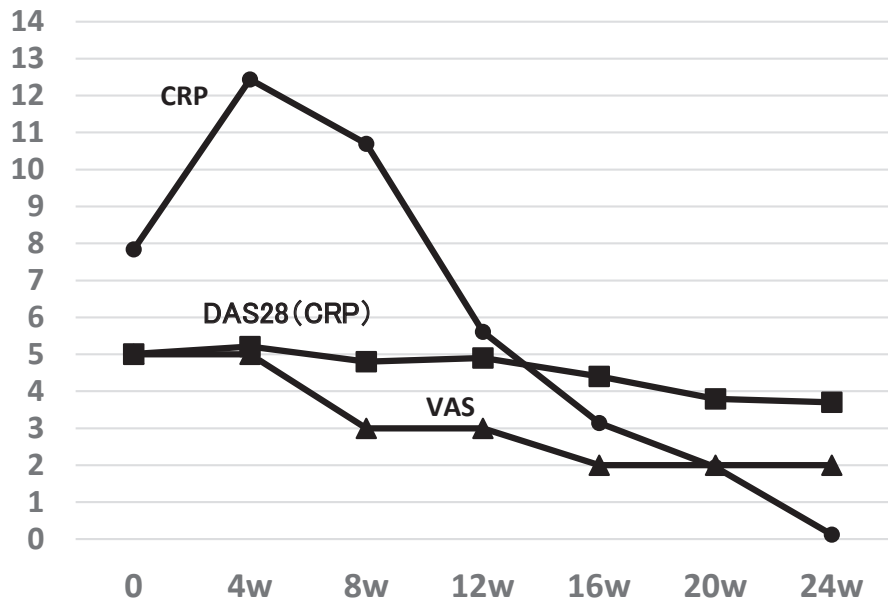


図3. 代表症例の臨床経過

考 察

本研究では、GLMからOZRに切り替えたRA患者において、疾患活動性の改善と治療の安全性が確認された。この結果は、OZRの特有の構造と作用メカニズムによることが考えられる。

《OZRの構造的特徴とその利点》

OZRは、従来のIgG型TNF阻害薬とは異なり、Fc領域を持たないトリバレントのNANOBODY®である。この構造により、RFによる免疫複合体の形成が抑制され、これが臨床効果の安定性に寄与している^{5,6)}。また、軽量で柔軟な構造を持つため、炎症部位への迅速な移行が可能であり、炎症制御における優位性が示唆されている^{4,7)}。

《臨床的意義》

本研究では、CRPなどの炎症指標やDAS28-CRP、DAS28-ESR、VAS、CDAI、SDAIといった疾患活動性の評価指標において、OZRへの切り替え後24週時点で有意な改善が確認された。このような疾患活動性の低下は、TNF阻害による炎症応答の抑制および滑膜組織での破壊的プロセスの軽減を反映していると考えられる^{6,7)}。特に、これまで治療が奏効しなかったGLM使用患者において、OZRが有効性を示した点は重要である。加えて、個別症例に注目すると、特にRFが著明に高値であった症例において、OZRの反応性が明瞭であった点も特筆すべきである。

《分子メカニズム》

OZRの構造に由来する免疫学的特性が、その治療効果の基盤となっている。まず、Fc領域を持たないことにより、Fcγ受容体を介した免疫応答が抑制され、これが不必要な炎症を軽減している^{6,8,9,10)}。また、トリバレント構造によってTNF三量体に対する結合効率が向上し、より効果的なTNF阻害が可能となっている⁴⁾。さらに、HSA(ヒト血清アルブミン)結合ドメインを持つことで、血中半減期が延長され、持続的な効果を発揮している⁸⁾。

《他のTNF阻害薬との比較》

現在、国内で用いられている生物学的製剤9剤の中で、IgG抗体の構造をもった、生物学的製剤が現在5剤あり、従来のIgG型TNF阻害薬(例: アダリムマブ: ADA、GLMなど)は、Fc領域を持つため、特にRF高値患者において効果が減弱する可能性が示唆されている⁵⁾。Fc領域フリーに期待される作用として細胞障害(CDC, ADCC)が惹起されない^{11,12)}、ということがあげられる。IgG抗体の5剤は同じ構造をしており、中和抗体ができた場合、次の切り替え製剤としてTNF阻害薬を選択した場合、Fcに対する薬物抗体ができていた

めに同様に無効になる場合が考えられる。一方でFcのない、CZP(セルトリズマブペゴル)やOZRはTNF阻害薬からTNF阻害薬にスイッチする場合は、候補になる。またTNF阻害薬1剤目が無効で2剤目で非TNF阻害薬ということになると、TCZ、SAR、ABAということになるが、これらはいずれもFc領域を持っているため、Fc領域を持っていないTNF阻害薬が候補になる⁵⁾。今回、GLM無効症例に対して、OZRは、RF高値患者においても安定した効果を示しており、治療の選択肢として優位性を持つことが示唆された。また、本研究で観察された注射部位反応が報告されない点は、従来型薬剤に対する安全性の面での利点を裏付けている^{4,7)}。本研究では、GLMの効果が不十分であった症例に対し、従来はIL-6阻害剤やJAK阻害剤に切り替えることが一般的であったが、今回OZRに切り替えた症例では臨床指標の明確な改善と高い継続率が認められた。直接比較は行っていないものの、OZRはTNF阻害剤に対する反応減弱例における有効な選択肢となり得る可能性が示された。

《今後の課題》

本研究の症例数が12例と少ない点は、研究結果の一般化における制約となる。また、観察期間が24週であるため、長期的な有効性や安全性についてはさらなる検討が必要である。加えて、RF高値以外の患者群における有効性や、他の生物学的製剤との直接比較を含むさらなる研究が求められる。

結 語

1. GLM効果不十分例の切り替えとして、構造の異なる次世代型抗体であるOZRは切り替え後24週で有効であることが示唆された。
2. OZRはTNFαに対する親和性が高くFc領域がないことから、2剤目のTNF阻害剤としても期待できる薬剤であると思われた。

利益相反

なし

参考文献

- 1) 日本リウマチ学会. 関節リウマチ診療ガイドライン 2024. 東京: 日本リウマチ学会; 2024.
- 2) Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023 Jan; 82(1): 3-18.
- 3) Tsumoto K, Takeuchi T. Next-Generation Anti-TNF α Agents: The Example of Ozoralizumab. *BioDrugs.* 2024 May; 38(3): 341-351. doi: 10.1007/s40259-

024-00648-3. Epub 2024 Apr 8. PMID: 38584236; PMCID: PMC11055793.

- 4) Takeuchi K, Structural, nonclinical, and clinical features of ozoralizumab: A novel tumour necrosis factor inhibitor, *Modern Rheumatology*, Volume 33, Issue 6, November 2023, Pages 1059-1067.
- 5) Nakayama Y, Watanabe R, Murakami K ,et al. Differential efficacy of TNF inhibitors with or without the immunoglobulin fragment crystallizable (Fc) portion in rheumatoid arthritis: the ANSWER cohort study. *Rheumatol Int.* 2022 Jul; 42 (7) : 1227-1234.
- 6) Kyuuma M, Kaku A, Mishima C, et al. Unique structure of ozoralizumab, a trivalent anti-TNF α NANOBODY® compound, offers the potential advantage of mitigating the risk of immune complex-induced inflammation. *Front. Immunol.*, 14 April 2023 Sec. Autoimmune and Autoinflammatory Disorders : Autoimmune Disorders Volume 14 - 2023.
- 7) Tanaka, Y., Miyazaki, Y., Kawanishi, M., et al. "Long-Term Safety and Efficacy of Anti-TNF Multivalent VHH Antibodies Ozoralizumab in Patients with Rheumatoid Arthritis." **RMD Open**, vol. 10, 2024, Article e004480.
- 8) Nimmerjahn, F., Ravetch, J. Fc γ receptors as regulators of immune responses. *Nat Rev Immunol* 8, 34-47 (2008).
- 9) Ingegnoli F, Castelli R, Gualtierotti R. Rheumatoid factors: clinical applications. *Disease Markers.* 2013; 35 (6) : 727-734.
- 10) Junker F, Gordon J, Omar Q, et al. Fc Gamma Receptors and Their Role in Antigen Uptake, Presentation, and T Cell Activation. *Front Immunol.* 2020; 11: 1393.
- 11) Lazar GA, Dang W, Karki S, et al. Engineered antibody Fc variants with enhanced effector function. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006; 103 (11) : 4005-4010.
- 12) Elter A, Hartmann F, Löffler A. Fc-Tamed Therapeutic Antibodies. *Front Immunol.* 2021; 12: 715719.

両肩インピンジメント症候群を伴ったびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の1例

渡邊 萌, 花井俊一郎, 池田公司郎, 窪田総一郎, 小林義照, 中込大樹

Key word : acromion, Hawkins test, Neer test, painful arch sign, rotator cuff

Abstract

Here, we present a man in their fifties with diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) presenting with impingement syndrome. The patient developed polyarthralgia and bilateral shoulder impingement syndrome. Musculoskeletal ultrasonography showed no findings of subacromial bursitis or tendinitis of rotator cuff. X ray and computed tomography revealed multiple osteolytic lesions. He was diagnosed with DLBCL via bone biopsy. Bone involvements of malignant lymphoma can present shoulder impingement syndrome and mimic rotator cuff injury.

緒 言

肩痛は筋骨格系愁訴の中で頻度が多い症候であり、その原因ではインピンジメント症候群が最多を占める^{1,2)}。肩インピンジメント症候群(shoulder impingement syndrome: SIS)は肩関節領域において軟部組織が絞扼されて疼痛を生じる症候群であり、肩関節の可動域制限を伴う^{3,4)}。SISの疾患概念は1972年にNeerによって提唱され、腱板が肩峰前下縁へ衝突することで疼痛が引き起こされる病態であるとされる⁵⁾。腱板の肥厚や腱障害、石灰沈着性腱板炎、肩峰下滑液包炎などがSISに関与し、加齢、機械的負荷、微小外傷、低酸素などが関わりと想定されているが^{3,6)}、悪性腫瘍が原因となることは一般的ではない。また、悪性腫瘍に伴う関節障害としては、悪性腫瘍関連多関節炎、骨病変による骨痛、肥厚性肺性骨関節症、リウマチ性多発筋痛症、RS3PE (remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting)症候群、アミロイドーシスなどが報告されているが^{7,8)}、リウマチ性多発筋痛症以外の病態でインピンジメント症候群をきたすことはあまり知られていない。今回、インピンジメント症候群を主訴に受診し、リウマチ性疾患が疑われた、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(diffuse large B-cell lymphoma)を経験したため報告する。

症例提示

症例：50歳代の男性

主訴：両肩屈曲・外転障害、多関節痛

現病歴：入院2ヶ月前にゴルフをした後から右手関節痛が出現した。次第に両肘、肩、膝関節に範囲が拡大し、安静時にも疼痛を自覚するようになった。消炎鎮痛剤を内服するも改善なく、両肩の可動域制限を伴うように

なり、両腕を上げるのが困難になった。入院1ヶ月前にA整形外科クリニックを受診し、関節リウマチや膠原病を疑われて検査した結果、抗核抗体1280倍(speckled)であったため、B総合病院内科に紹介された。同院での検査で抗RNP抗体陽性、軽度のヘモグロビン濃度低下、血小板減少、高LDH(lactate dehydrogenase)血症があり、多関節痛もあることから混合性結合組織病を疑われて当院へ紹介された。

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

内服薬：ロキソプロフェンナトリウム180 mg/日、レバミピド300 mg/日

随伴症状：入院2週前から盗汗あり、体重減少なし、Raynaud現象なし。

身体所見：体温36.5℃、脈拍83/分、血圧111/68 mmHg、経皮的酸素飽和度99%(室内気)、両眼充血なし、顔面紅斑なし、口腔内潰瘍なし、両側浅頸部・鎖骨上窩に大きさ1-1.5cm、弾性軟、無痛性で可動性良好なリンパ節腫脹あり、心雑音なし、呼吸音清、腹部は平坦軟、前胸部に皮下結節が複数あり、手指紅斑なし、爪上皮延長なし、爪郭部出血点なし、爪囲紅斑なし、両手指全体に軽度の腫脹あり、両肩、肘、手、膝関節に圧痛あり、腫脹なし、左肩関節屈曲90°程度で疼痛あり、painful arc signあり、Neer test陽性、Hawkins test陽性だった。

血液検査(表1)：高LDH血症あり。C反応性タンパク4.46 mg/dL、抗核抗体1280倍(speckled)、抗RNP(ribonucleoprotein)抗体が256倍(オクタロー法)、抗二本鎖-DNA IgG抗体や抗Smith抗体は陰性だった。血中可溶性インターロイキン2受容体は5,650 U/mL(基準121-613)と高値であった。尿定性、尿沈渣の異常はみられなかった。

表1. 初診時の血液検査所見

項目	結果	基準範囲
白血球数(× 10 ³ /μL)	5.8	3.3-8.6
ヘモグロビン濃度(g/dL)	11.3	11.6-14.8
血小板数(× 10 ⁴ /μL)	14.1	15.8-34.8
総タンパク(g/dL)	7.4	6.5-8.0
アルブミン(g/dL)	3.0	4.0-5.2
尿素窒素(mg/dL)	15.4	8.0-20.0
クレアチニン(mg/dL)	0.89	0.46-0.79
総ビリルビン(mg/dL)	0.3	0.3-1.2
ALP(IFCC法)(U/L)	106	38-113
LDH(U/L)	892	124-222
AST(U/L)	29	13-30
ALT(U/L)	17	7-30
C反応性タンパク(mg/dL)	4.46	< 0.1
可溶性インターロイキン2受容体(U/mL)	5,650	121-613
IgG(mg/dL)	2,370	861-1747
補体C3(mg/dL)	150	73-138
補体C4(mg/dL)	27	11-31
補体CH50(U/mL)	60	30-45
抗核抗体	1:1280 (Speckled)	< 1:40
リウマトイド因子(IU/mL)	< 10	< 10
抗CCP抗体(U/mL)	< 0.6	< 0.6
抗二本鎖DNA抗体(IU/mL)	1.2	< 12
抗RNP抗体(オクタロニー法)(倍)	256	陰性
抗Sm抗体(オクタロニー法)(倍)	陰性	陰性
ループスアンチコアグラント(希釈ラッセル蛇毒試験)	1.0	< 1.2

ALT: alanine aminotransferase, ALP: alkaline phosphatase, AST: aspartate aminotransferase, C: complement, CCP: anti-cyclic citrullinated peptide, CH50: 50% hemolytic complement activity, IFCC: the international federation of clinical chemistry and laboratory medicine, IgG: immunoglobulin G, LDH: lactate dehydrogenase, RNP: ribonucleoprotein, Sm: Smith.

関節超音波検査(図1): 両手関節、膝関節、肘関節に滑膜炎を示唆するグレースケールとパワードップラーシグナルなし。両肩腕二頭筋長頭腱周囲に軽度の滑液貯留を認めたがパワードップラーシグナルなし。左鎖骨近位部に骨表面の不整を認めた。

X線写真(図2A-C): 両鎖骨、上腕骨、右橈骨に骨透亮像あり。

単純computed tomography (CT) (図2D, E): 両鎖骨、肩甲骨に骨溶解あり。

臨床経過: 軽度の手指腫脹がみられたが、皮膚粘膜症状や脱毛、漿膜炎、腎炎、筋炎、間質性肺炎、低補体血症など混合性結合組織病や全身性エリテマトーデスを示唆

するその他の所見に乏しく、SISを伴うことから、膠原病以外の可能性も検討した。関節超音波検査では、両側上腕二頭筋腱や腱板、滑液包に明らかな異常所見はなかったが、鎖骨近位部の不整がみられた(図1)。入院時の胸部X線写真を見返すと、鎖骨や上腕骨に小さな骨透亮像が散発し(図2)、橈骨や大腿骨、脛骨にも同様の骨透亮像がみられた(画像提示なし)。CTではこれらの部位に骨溶解像が認められ(図2)、悪性腫瘍の骨病変である可能性を考えた。また、盗汗の病歴から悪性リンパ腫が疑われた。入院第3病日に前胸部皮下結節生検、第5病日に左肩甲骨生検を行ったところ、両者よりDLBCL、Ann Arbor分類ステージIVと診断された。X

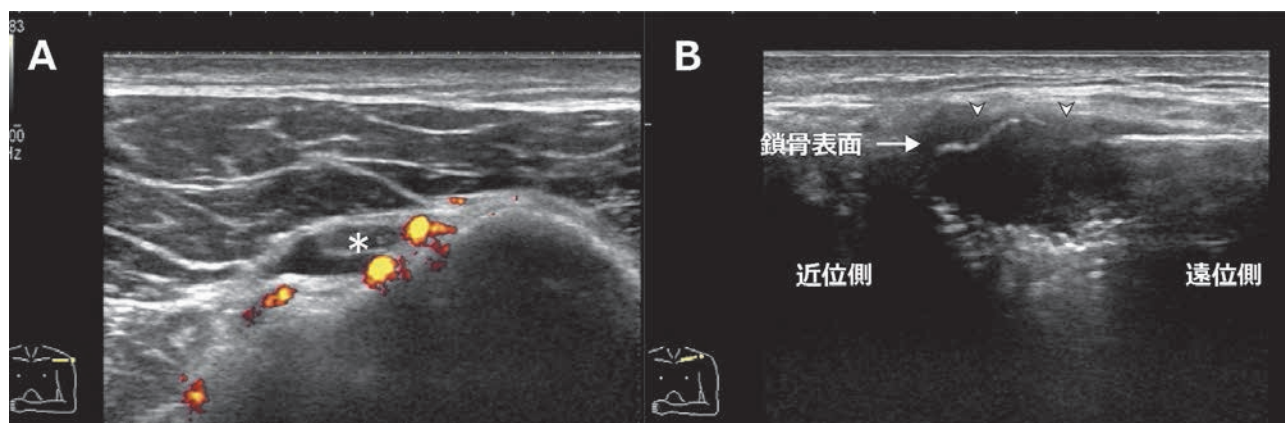


図1. 関節超音波検査

(A) 左上腕二頭筋長頭腱短軸像 (*), (B) 左鎖骨長軸像と鎖骨頭の骨破壊 (矢頭)

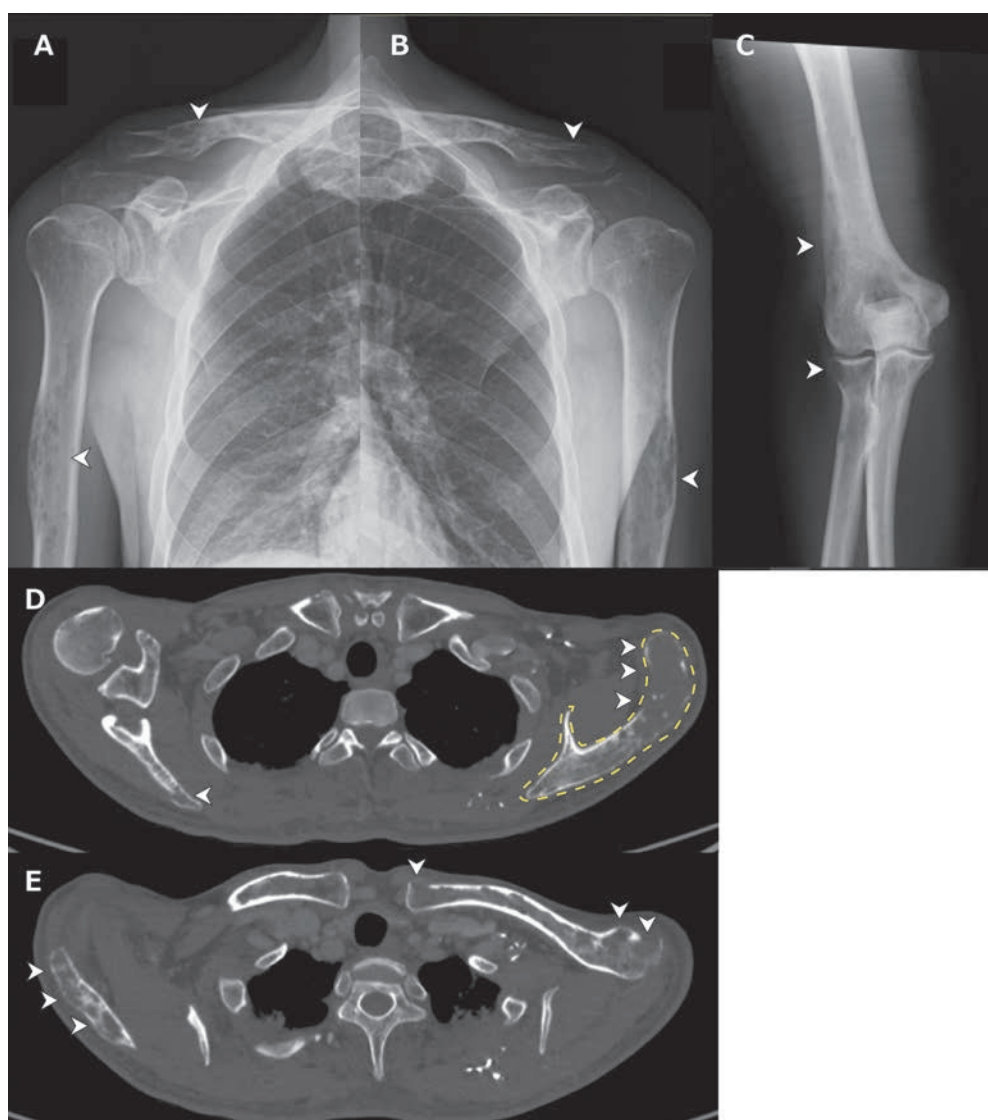


図2. 骨関節X線写真と単純 computed tomography

右鎖骨と上腕骨 (A)、左鎖骨と上腕骨 (B)、右上腕骨と橈骨 (C) の骨透亮像 (矢頭)、左肩甲骨 (D 破線)、両鎖骨と右肩甲骨 (E) の骨溶解像 (矢頭)

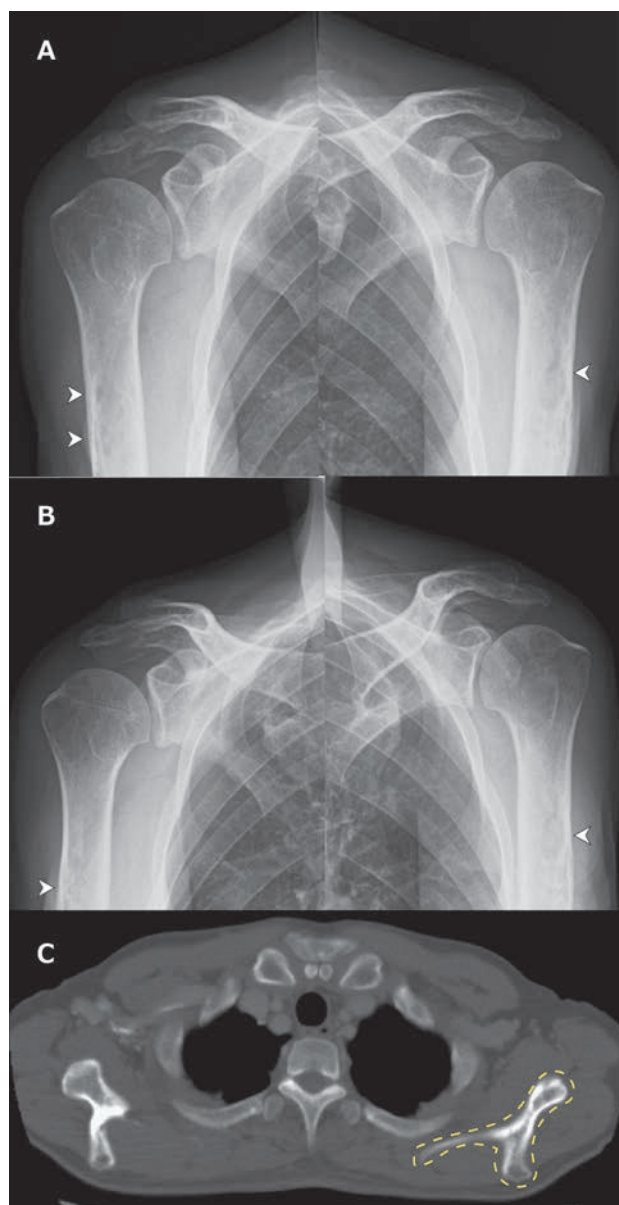


図3. 化学療法開始後の骨関節X線写真と単純 computed tomography

1ヶ月後(A)と3ヶ月後(B)の上腕骨部の骨透亮像(矢頭)、鎖骨の骨透亮像は改善、3ヶ月後の左肩甲骨(C 破線)

線写真で骨透亮像が増大していたため、第10病日に血液・腫瘍内科へ転科し、ボラツズマブベドチン・リツキシマブ・シクロホスファミド・ドキシソルビシン・プレドニゾロンを組み合わせた抗癌化学療法(Pola-R-CHP)を開始した。開始後1ヶ月で多関節痛やpainful arc signは消失し、Neer testとHawkins testも陰性になった。鎖骨のX線透亮像は化学療法開始後1ヶ月で改善を示し(図3A)、3ヶ月後には上腕部の透亮像も改善した(図3B)。3ヶ月後のCTでは肩甲骨辺縁の骨破壊は改善であり、肩甲骨の厚みや大きさも縮小した(図3C)。Pola-R-CHP療法6コースとリツキシマブによる維持療法2コースを終了し、悪性リンパ腫は寛解を維持している。手指

腫脹と抗RNP抗体陽性より混合性結合組織病や全身性エリテマトーデスを発症する可能性が残っており、経過観察を行っている。

考 察

本例はインピンジメント症候群と多関節痛から膠原病が疑われたものの、最終的にはDLBCLと診断された。本例が示す重要な点は、悪性疾患の骨病変はSISのまれな原因となりうるということである。SISの鑑別疾患には癒着性関節包炎、頸椎神経根症、肩鎖関節の変性や鎖骨遠位部の骨変形、肩関節変性性関節症などがあるものの⁶⁾、悪性リンパ腫など悪性疾患は一般的に想定されていない。

SISは一般的に関節外と関節内インピンジメントに大別され、前者は肩峰下、烏口下、後者は後上方内側、前上方内側に分類される^{3,4,9)}。このうち肩峰下インピンジメントの頻度が最も高く、肩の70-120°外転で疼痛を生じるpainful arc signやNeer test、Hawkins testにより検出される^{3,10)}。肩峰下インピンジメントには、上腕骨頭・肩峰前方・烏口肩峰靭帯・肩鎖関節が関与し、肩峰下空間が狭くなる構造変化や肩峰の変形、加齢や機械的負荷、外傷、低酸素による腱板変性、滑液包炎や石灰沈着性腱板炎による軟部組織肥厚が一次的な要因である^{3,4)}。また、二次的要因として肩周囲筋のアンバランス、上腕骨頭の上方偏位などがある³⁾。頻度の低い烏口骨下インピンジメントは、肩甲下筋が小結節と烏口骨の間に圧迫される病態である^{3,4)}。一方、関節内インピンジメントは上腕骨大結節が後上方関節窩に反復的に衝突することや上腕骨頭に腱板や関節包、上腕二頭筋長頭腱が巻き込まれることで生じるまれな病態であり、若年者や野球などのスポーツ選手にみられる⁹⁾。なぜ本例でインピンジメント症候群がみられたかという点について考察する。本例において滑液包炎や腱板炎、上腕二頭筋長頭腱炎などは関節超音波検査で検出されておらず、鎖骨や上腕骨、肩峰の明らかな偏位はみられていなかった。先述のインピンジメント症候群の病態に照らすと、溶骨による肩峰周囲の構造変化や肩峰の変形、腫瘍の直接・間接作用による腱板変性に肩周囲筋の筋力不均衡などが加わった可能性が考えられる。病態としては関節内よりも関節外インピンジメント、特に肩峰下インピンジメントによるものと推測しうるが、既報では胸鎖関節もインピンジメント症候群の原因となりうるとされており⁹⁾、溶骨による鎖骨の破壊も影響している可能性がある。そのほか、手関節や肘、膝関節痛は腫瘍による溶骨性の疼痛であったと推測される。肩magnetic resonance imaging(MRI)を行うことで腱板を含む軟部組織の評価ができ、より詳細な病態の推測ができたかもしれないが、本例ではMRI実施ができておらずSISの明らかな原因は特定できなかった。しかし、化学療法開始3ヶ月後のCT(図3C)では高

位が若干異なるものの肩甲骨の縮小と治療前からの形態変化がみられており、DLBCLの骨病変による炎症や骨外浸潤、骨および周囲組織の構造変化がSISの発生に影響した可能性が推測された。これまでに肩痛を呈した悪性リンパ腫の報告はいくつか検索されるが、SISを伴う悪性リンパ腫の報告は極めて少ない¹¹⁾。画像診断技術の発達した近年ではX線以外にCTやMRIへのアクセスが良好なことも多いため、詳細な身体診察を行わずとも悪性リンパ腫の診断に到達できていることが要因の1つかもしれない。しかし、SISはリウマチ性疾患や整形外科の診療のみならずプライマリケアでも遭遇する頻度の高い病態であることから、肩痛に対しては丁寧な病歴聴取や身体診察を行い、関節超音波検査などを組み合わせることでSISの病態を推測し、必要に応じて悪性リンパ腫を鑑別することが重要であると考えられる。また、股関節のインピンジメント症候群をきたした悪性リンパ腫の報告もあることから¹²⁾、悪性リンパ腫は肩以外にもインピンジメント症候群を呈しうることを覚えておきたい。

本例は抗RNP抗体が陽性であり、混合性結合組織病や全身性エリテマトーデスが疑われたものの両者と診断されうる所見はみられなかった。悪性リンパ腫と抗RNP抗体との関連に関しては明確なデータはない。強皮症と悪性リンパ腫との合併例¹³⁾やシェーグレン症候群に伴う涙腺悪性リンパ腫患者に抗RNP抗体が検出された報告¹⁴⁾はあるが、関連性ははっきりしない。乳癌や大腸癌など164名の固形癌患者(女性102名)を対象にした研究によると、血清中抗RNP抗体陽性(イムノブロット法)は1名のみだった¹⁵⁾。一方、84名の悪性リンパ腫患者(女性33名)の血清では、19.5%が抗RNP抗体陽性(イムノブロット法)であり、健常コントロール(女性50%)の4.3%よりも高率だった¹⁶⁾。なお、ホジキンリンパ腫群と非ホジキンリンパ腫群との間で抗RNP抗体陽性率に差はなかった。また、原発不明癌の10代女児に関する症例報告では、混合性結合組織病所見はないにもかかわらず、高力価の抗核抗体と抗RNP抗体がみられ、シスプラチンやイホスファミドによる抗癌化学療法により、これらの抗体は陰性化した¹⁷⁾。著者らは腫瘍の縮小に伴い抗体が陰性化した可能性を論じているが、細胞障害性抗癌剤が使用されており、これによる免疫抑制の結果である可能性も否定はできない。しかし、これらの結果を鑑みると、抗RNP抗体が悪性リンパ腫と関連している可能性はあるため、今後の検証が必要である。

結 論

インピンジメント症候群では病歴聴取や身体診察に加えて関節超音波検査やMRIなどいくつかのモダリティを活用して、その病態を推測することが重要であり、まれではあるが悪性リンパ腫も原因として考える必要がある。

利益相反 (conflict of interest) 開示

著者全員は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

参考文献

- 1) Urwin M, Symmons D, Allison T, et al. Estimating the burden of musculoskeletal disorders in the community: the comparative prevalence of symptoms at different anatomical sites, and the relation to social deprivation. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 649–55.
- 2) Ostör AJ, Richards CA, Prevost AT, et al. Diagnosis and relation to general health of shoulder disorders presenting to primary care. *Rheumatology* 2005;44:800–5.
- 3) Garving C, Jakob S, Bauer I, et al. Impingement Syndrome of the Shoulder. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114: 765–76.
- 4) Horowitz EH, Aibinder WR. Shoulder Impingement Syndrome. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2023; 34: 311–34.
- 5) Neer CS, 2nd. Anterior acromioplasty for the chronic impingement syndrome in the shoulder: a preliminary report. *J Bone Joint Surg Am* 1972; 54: 41–50.
- 6) Koester MC, George MS, Kuhn JE. Shoulder impingement syndrome. *Am J Med* 2005; 118: 452–5.
- 7) Khan F, Kleppel H, Meara A. Paraneoplastic Musculoskeletal Syndromes. *Rheum Dis Clin North Am* 2020; 46: 577–86.
- 8) Hashefi M. Rheumatologic Manifestations of Malignancy. *Clin Geriatr Med* 2017; 33: 73–86.
- 9) Tagg CE, Campbell AS, McNally EG. Shoulder impingement. *Semin Musculoskelet Radiol* 2013; 17: 3–11.
- 10) Hermans J, Luime JJ, Meuffels DE, et al. Does this patient with shoulder pain have rotator cuff disease?: The Rational Clinical Examination systematic review. *JAMA* 2013; 310: 837–47.
- 11) Caporale MF, Gambino GF, Larosa FS, et al. Non-Hodgkin's lymphoma: unexpected cause of shoulder pain. A systematic review of the literature. *Muscles Ligaments Tendons J* 2013; 3: 236–9.
- 12) Frank JM, Frank RM, Chalmers PN, et al. Lymphoma as a Mimicker of Femoroacetabular Impingement: A Case Report. *JBJS Case Connect* 2013; 3: e86.
- 13) Vlasea A, Falagan S, Gutiérrez-Gutiérrez G, et al. Antinuclear antibodies and cancer: A literature review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014; 127: 42–9.
- 14) Ohshima K, Matsuo N, Yokoe S, et al. A case of lacrimal gland malignant lymphoma, associated with

Sjögren's syndrome (in Japanese). *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1991; 95: 386-92.

- 15) Swissa M, Amital-Teplizki H, Haim N, et al. Autoantibodies in neoplasia. An unresolved enigma. *Cancer* 1990; 65: 2554-8.
- 16) Swissa M, Cohen Y, Shoenfeld Y. Autoantibodies in the sera of patients with lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1992; 7: 117-22.
- 17) Foster HE, Malleson PN, Petty RE, et al. Anti-RNP antibody in a child with undifferentiated carcinoma and no evidence of mixed connective tissue disease. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 289-91.

家族性地中海熱患者の診断と治療の状況 — 単施設横断研究 —

佐藤弘恵^{1,2)}, 坂井俊介¹⁾, 長谷川絵理子¹⁾, 若松彩子¹⁾, 野澤由貴子¹⁾, 小林大介¹⁾, 黒田 毅^{1,2)}, 山本 卓¹⁾

Key word : Canakinumab, colchicine, familial Mediterranean fever, tocilizumab

Abstract

Objective : To clarify the diagnosis and treatment status of Familial Mediterranean Fever (FMF) patients at our department.
Methods : We investigated the diagnosis and treatment progress of patients who visited our department for FMF from 2021 to 2023 using electronic medical records. The diagnostic criteria of the Ministry of Health, Labour and Welfare research group were used. In addition, the Tel-Hashomer criteria were applied to assess diagnostic consistency and applicability.
Results : There were 31 cases, with 14 males (45%) . Genetic testing was conducted in 20 cases (65%) , with MEFV exon 10 mutations found in 6 cases and mutations outside exon 10 found in 8 cases. There were 25 typical cases (81%) and 3 atypical cases (10%) . Family history was recognized in 5 cases across 2 families, suggesting the involvement of MEFV exon 10 mutations. All cases had a history of colchicine use, with a usage amount of 1 (0.5–1.5) mg/day at the time of investigation. Canakinumab had been used in one case, and tocilizumab was being continued in one case.
Conclusion : Most FMF patients at our department were typical cases, with a genetic testing implementation rate of 65%. Most cases responded to colchicine and were managed with colchicine alone.

はじめに

家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever: FMF) は、周期性発熱と漿膜炎を主徴とする遺伝性自己炎症性疾患である¹⁾。原因遺伝子はMEFV遺伝子であるが、わが国ではMEFV遺伝子のexon2のバリエーションが多いのに対し、地中海地方ではexon10が多く、遺伝的背景に地域差がある²⁾。また、exon2のE148Qのバリエーションは本邦の健常人の保有率が高く、E148Qバリエーション単独でのFMFの病的意義については議論がある^{3,4)}。

診断は世界的にはTel-Hashomer criteriaが用いられるが、発熱・漿膜炎発作を典型・不完全に分類するなど難解な点も多い⁵⁾。このため日本独自の診断基準⁶⁾が開発され、指定難病の診断など臨床において用いられてきたが、その有用性の検証は不十分である。また、非典型例やexon10のバリエーションがない場合にはFMFの診断基準を満たしても最終的に他疾患と診断されることも少なくないため⁷⁾、診断の難しさがある。

以上から、実臨床における遺伝子検査の位置づけや、厚生労働省研究班の診断基準の検証のために、日本の症例の蓄積が必要である。本研究は、当科におけるFMF患者の診断と治療の状況を検討し、FMF診療の現状について明らかにすることを目的とし実施した。

方 法

本研究の研究デザインは単一施設の横断研究で、対象は2021年4月から2023年3月までの期間にFMFで当科に通院した患者とした。診断やコルヒチンおよびブレドニゾロン(PSL)などの治療、合併症、家族歴、発作の状況や経過について電子診療録を用いて調査した。FMFの診断は厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究」班の診断基準⁶⁾を用い、Tel-Hashomer criteria⁸⁾との整合性も調査した。発熱発作は感染症やその他の原因による発熱を除外した上でCRP上昇を伴う38.0°C以上の発熱とした。コルヒチンは、発作の消失または症状の軽減が認められる場合に効果ありとした。厚生労働省の基準の通り、発熱発作頻回例は年4回以上の発熱発作を認める例とし、コルヒチン不耐はコルヒチンの副作用によるアレルギー反応又は消化器症状のためコルヒチンが増量できず、発熱発作が年4回以上認められる場合とした。厚生労働省のコルヒチン無効の定義はコルヒチンを最大容量(0.04mg/kg/day、上限2mg)まで増量しても発熱発作が年4回以上認める場合であるが、コルヒチンの添付文書における上限1.5mgを加味して1.5-2.0mgまで増量しても年4回以上の発熱発作を認める場合とした。発作の消失と判定するまでの期間は6か月とした。

1) 新潟大学 腎・膠原病内科, 2) 新潟大学 保健管理センター, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER PATIENTS – A SINGLE-CENTER CROSS-SECTIONAL STUDY, HIROE SATO et al :

¹⁾ Division of Clinical Nephrology and Rheumatology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences,

²⁾ Health Administration Center, Niigata University

本研究は新潟大学倫理委員会の承認を得て実施した(承認番号 2023-0020)。

結果の数値は中央値(四分位範囲)またはn(%)を用いた。統計はFisher検定, Mann-Whitney U検定を用い, p<0.05を有意水準とした。

結 果

FMF症例は31例で、男性14例(45%)、調査時の年齢は42(33-54)歳であった。発症年齢は31(16-41)歳、診断時年齢は36(26-47)歳で、発症から診断まで3.3(0.7-11)年であった。典型例は25例(81%)、非典型例は6例(19%)であった。家族歴は5例(16%)に認めた。併存症として全身性エリテマトーデス、副腎不全、うつ病、境界型パーソナリティ障害、潰瘍性大腸炎、気管支拡張症、消化管アミロイドーシスをそれぞれ1例(3%)ずつ認めた。

典型例と非典型例について、診断基準の各項目で比較すると、必須項目の発熱発作の定義「12時間から72時間続く38度以上の発熱を3回以上繰り返す。発熱時にはCRPや血清アミロイドA(SAA)など炎症検査所見の

著明な上昇を認める。発作間欠期にはこれらが消失する」は典型例では全例満たし、非典型例は全例満たさなかった(表1)。非典型例では5例(83%)が「38度以上の発熱を3回以上繰り返す」は満たすものの「12時間から72時間続く」を満たさず、そのうち1例は「発作間欠期にはこれらが消失する」を満たさなかった(表1)。非典型例で発熱やCRP上昇を認めなかった1例(17%)は消化管アミロイドーシスと診断された症例であった。なお、発作時(ただし発作のピークとは限らない)の最大のCRP値は、典型例25例中で数値を確認できた23例では6.7(3.0-13.5)mg/dL(最小0.4, 最大20.9)、非典型例6例中の5例では4.5(3.2-15.4)mg/dL(最小1.9, 最大29.7)であった。

一方で、補助項目の随伴症状で典型例と非典型例で頻度に違いのある項目はなかった(表1)。随伴症状の診断方法は、非限局性の腹膜炎による腹痛(18例)はCTが6例、症状や診察所見が11例、不明が1例であった。胸膜炎による胸背部痛(8例)は、3例でCTで胸膜炎の所見を認められた。心膜炎(2例)はCTや心エコーで診断されていた。関節炎(13例)は全例が症状や診察所見で

表1. 典型例と非典型例の比較

	典型例 (N=25)	非典型例 (N=6)	p
必須項目 12時間から72時間続く38度以上の発熱を3回以上繰り返す。発熱時にはCRPやSAAなどの炎症検査所見の著明な上昇を認める。発作間欠期にはこれらが消失する。	25 (100)	0 (0)	<0.001
・12時間から72時間続く	25 (100)	0 (0)	
・38度以上の発熱	25 (100)	6 (100)	
・3回以上繰り返す	25 (100)	6 (100)	
・発熱時にCRPやSAAなどの炎症検査所見の著明な上昇を認める	25 (100)	5 (83)	
・発作間欠期にはこれらが消失する	25 (100)	5 (83)	
補助項目 1) 発熱時の随伴症状として以下のいずれかを認める			
a 非限局性の腹膜炎による腹痛	16 (64)	2 (33)	0.208
b 胸膜炎による胸背部痛	8 (32)	0 (0)	0.298
c 関節炎	12 (28)	1 (17)	0.359
d 心膜炎	2 (8)	0 (0)	1
e 精巣漿膜炎	0 (0)	0 (0)	ND
f 髄膜炎による頭痛	3 (12)	0 (0)	1
2) コルヒチンの予防内服によって発作が消失あるいは軽減する	25 (100)	6 (100)	ND

*1例は自然軽快の可能性あり

N (%) で表記
ND, not determined

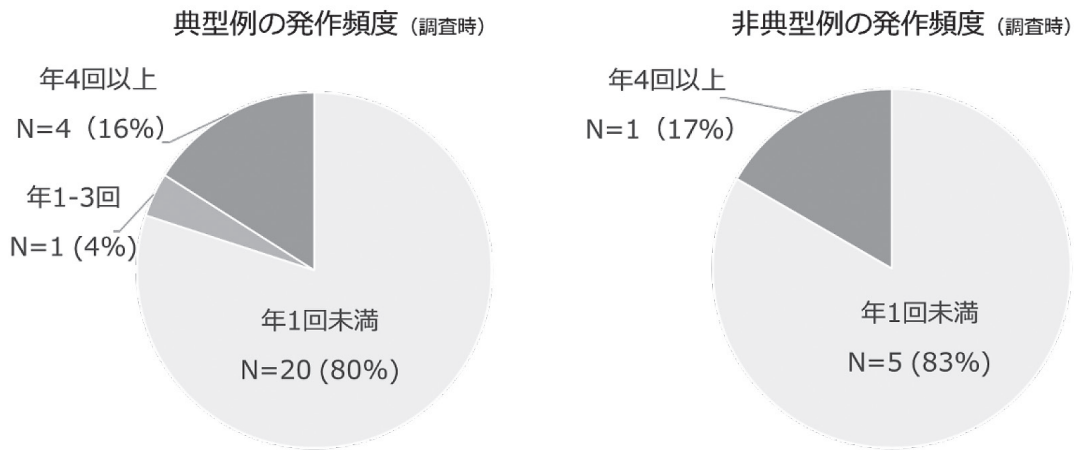


図1. 発作頻度

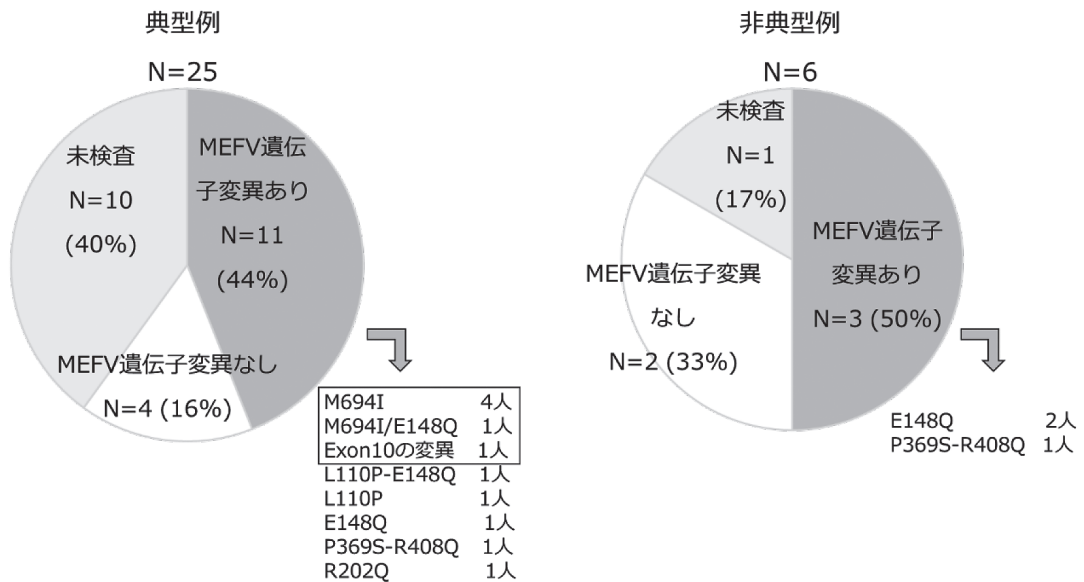


図2. 遺伝子検査の内訳

四角枠内はMEFV 遺伝子の病的意義を有するバリエントを exon10 に認められた患者

診断されていた。髄膜炎による頭痛(3例)は、1人は髄液検査で、2例は症状や診察所見で診断されていた。

補助項目のコルヒチンの効果(症状の消失または軽減)は全例で認められていたが(表1)、調査時に発作が消失していたのは25例(81%)、発作が年1-3回生じる例は1例(3%)、発作が年4回以上生じる発熱発作頻回例は5例(16%)であった(図1)。

遺伝子検査の実施率は65%で、典型例の15例(60%)、非典型例の5例(83%)で実施されていた(図2)。MEFV 遺伝子の病的意義を有するバリエントは典型例で11例(44%)、非典型例で3例(50%)に認められ、1例のみexon10の病的バリエントの詳細が不明であったが、その他はいずれもヘテロ接合性変異であった(図2)。

exon10の病的バリエントは典型例の6例のみで認められた(そのうち1例はM694I-E148Qの複合ヘテロ接合変異)。一方で、病的意義が報告されている既知のMEFV 遺伝子バリエントが無かった例は典型例の4例(16%)、非典型例の2例(33%)であった(図2)。非典型例でMEFV 遺伝子の病的バリエントが無かった2例は、発熱の期間が4-7日で、1例はコルヒチン効果は限定的だがTel-Hashomer criteriaは満たし、もう1例はコルヒチン著効例であったがTel-Hashomer criteriaは満たさなかった。遺伝子検査が実施されていなかった非典型例の1例は、発熱はなく腹膜炎のみだが消化管アミロイドーシス合併例で、コルヒチンは著効していた。家族例は5例2家系ありいずれも典型例で、2例1家系でMEFV 遺

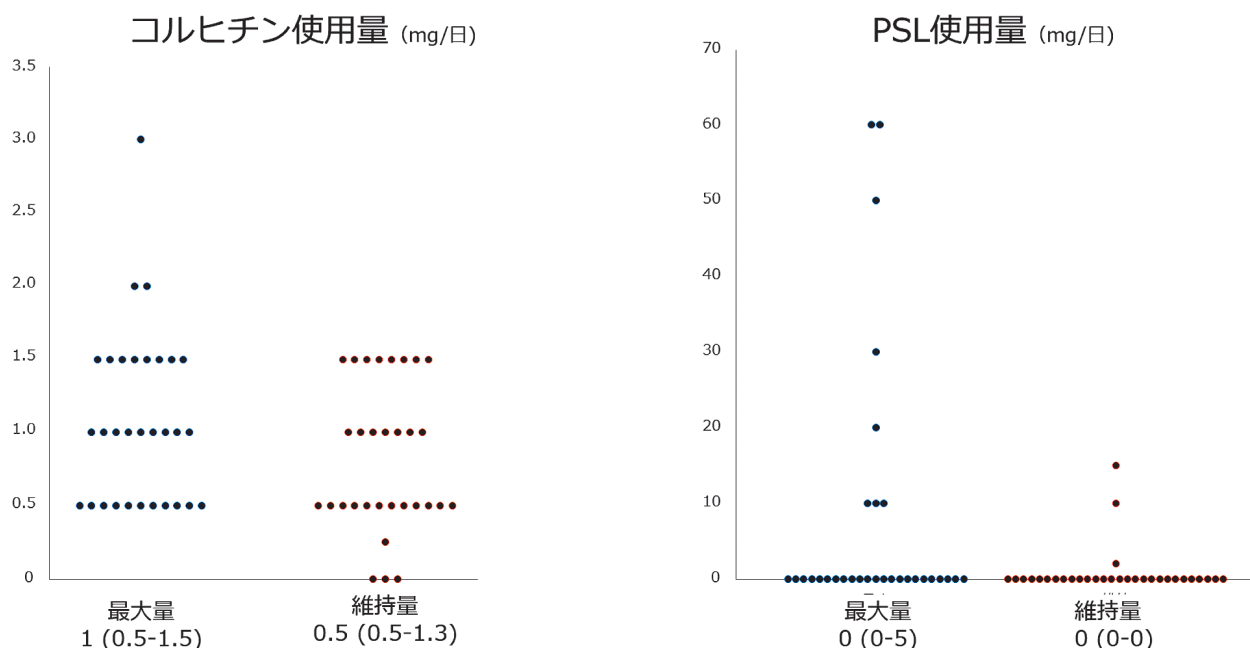


図3. 治療内容

PSL, prednisolone

伝子 exon10 M694I ヘテロ接合性変異を認め、別な家系の1例で exon10 の病的バリエントを指摘された既往があったが詳細は不明であった。残りの2例(それぞれ1例1家系ずつ)は遺伝子検査は実施されていなかった。

治療については、コルヒチンの最大量は1 (0.5-1.5) mg/day、維持量は0.5 (0.5-1.3) mg/dayで、コルヒチンの最大容量とされる0.04mg/kg/day、上限2mg/dayまで増量されていた例は少なく、添付文書の上限の1.5mgにとどまっている症例が多かった(図3)。調査時に年4回以上の発熱発作頻回例は典型例の4例(16%)、非典型例の1例(17%)例で(図1)、このうちコルヒチン不耐例は2例、コルヒチン無効は1例、残りの2例のコルヒチン最大使用量は0.5mg(1例は典型例で内服コンプライアンス不良、1例は非典型例で合併症多く増量されず)であった。発熱発作頻回であった典型例4例の遺伝子検査は、MEFV 遺伝子 exon10 M694I ヘテロ接合性変異あり1例、exon2 L110P ヘテロ複合性変異あり1例、exon2 E148Q ヘテロ接合性変異あり1例、MEFV 遺伝子の病的バリエントなし1例、未検査1例で、2例は調査後に発作頻度は改善していた。非典型例の1例はMEFV 遺伝子の病的バリエントは認められなかった。コルヒチンを終了できていた3例は全例典型例で、2例はMEFV 遺伝子 exon10 の病的バリエントがなく、1例は未検査の症例であった(図2)。3例ともコルヒチンの副作用ではなく発作の改善によりコルヒチンは終了されていた。PSLは8例で使用歴があったが、維持量として継続されていたのは3例のみで(図3)、2例は副腎不全や全身性エリテマ

トーデスなどの併存症があり、1例は幼少期から40年以上の病歴があり精神疾患を背景に本人のPSL依存が強く減量が困難な症例であった。生物学的製剤は典型例の2例で使用歴があった。1例は42歳で発熱と腹痛で発症し、CTで明らかな腹膜炎所見はないが小腸に浅層性潰瘍病変があり、コルヒチンで腹痛が軽減したことから、必須項目と補助項目の随伴症状とコルヒチン効果を満たした。MEFV 遺伝子検査では exon2 E148Q ヘテロ接合性変異を認められた。コルヒチン1.5 mg/dayで腹痛は軽減したが発熱発作が年10回程度の頻度で続いたため、カナキマブ150mg/4週を1年4か月間使用され、最終回のみ300mg/4週に増量されたが年8回程度の頻度で発作が続くため本人の希望によりカナキマブは中止された。コルヒチンは1.5mgで継続され、調査時は3か月に1回の発作となっていた。もう1例は2歳で発熱、腹痛、膝関節炎で発症し、MEFV 遺伝子 exon2 L110P-E148Q 複合ヘテロ接合性変異を伴う例で、コルヒチン1.5 mg/dayに加えてトシリズマブを使用されていたが、発熱発作が年12回程度の頻度で続いておりカナキマブに変更を検討されていた。

考 察

本邦におけるFMF患者の臨床像と遺伝子検査についてのこれまでの報告では、診断基準としてTel-Hashomer基準⁸⁾が用いられ、また遺伝子検査が実施された患者での検討であったのに対し、本研究は厚生労働省研究班の診断基準を用い、遺伝子検査の実施率は

表2. 典型例と非典型例の比較

	Migita ら	Kishida ら	Yoshida ら	本研究
	2014年 ¹⁾	2023年 ²⁾	2023年 ³⁾	
症例	311例	406例	27例	31例
	2009年	2011-2021年	2012-2023年	2021-2023年
診断基準	Tel-Hashomer 基準	Tel-Hashomer 基準	Tel-Hashomer 基準	厚生労働省研究班基準
男性	41%	41%	41%	45%
発症年齢	24 ± 18	27 ± 15	30 (20-41)	31 (16-41)
診断年齢	33 ± 19	38 ± 15	※診断までの期間 4 (2-9)	36 (26-47)
典型例	57%		63%	81%
家族歴あり	22%	13%		16%
Exon10 病的バリエーションあり	41%	20%	15%	※検査あり 20例では 30%
コルヒチンの効果あり	コルヒチン使用 87% のうち効果ありは 92%	コルヒチン使用 95% のうち反応良好は 93%		100% 発熱発作頻回例は 16%
生物学的製剤			7例 (26%) カナキヌマブ有効	トシリズマブ 1例使用 中・カナキヌマブ 1例 使用歴あり

平均値±標準偏差または中央値（四分位範囲）

65%の患者群での検討であった(表2)。Tel-Hashomer 基準と厚生労働省研究班の基準は、発熱の定義は12時間から72時間続く38度以上の発熱を3回以上繰り返すことで共通しているが、厚生労働省研究班の診断基準では、発熱時にCRPや血清アミロイドA(SAA)などの上昇を認めること、発作間欠期にはこれらが消失することを明記している。また漿膜炎、関節炎(通常は単関節炎)を伴うこと、コルヒチンに対する良好な反応を含めていることは共通している。用いられた診断基準は異なるものの、いずれの検討でも男性の割合41-45%、発症年齢の平均値または中央値24-31歳、診断年齢の平均値または中央値33-36歳、家族歴の割合13-22%は同様と考えられた。一方で、本研究では典型例が81%と多く、コルヒチンの効果を認められた症例の割合も高かった。この理由として、厚生労働省研究班の診断基準は必須項目の基準を満たす発熱がありコルヒチンが有効であれば典型例と分類されること、典型例の基準を満たさない場合もMEFV遺伝子解析で変異の有無にかかわらずコルヒチンの有効性が認められ他疾患の除外ができればFMFに分類されることから、コルヒチンの有効性の比重がTel-Hashomer基準より大きいことが考えられた。

本研究では遺伝子検査は典型例の60%、非典型例の83%で実施されており、診断が難しくなる非典型例で多く実施されていた。典型例については、コルヒチンで発熱が抑えられ本人は困っておらず検査費用の点からも

検査を希望されない場合や、家族歴がありその家族の病的バリエーションが既に明らかになっている場合などがあり、遺伝子検査の実施率が高くなかったと考えられた。

治療についてはコルヒチンで症状が軽減または消失した症例がほとんどであったが、発熱発作の頻度が年4回以上の発熱発作頻回例を、典型例、非典型例それぞれ16%、17%で認めた。病歴が長く本人のPSL依存が強い1例を除き、FMFに対してPSLを維持療法として使用している症例はなかった。生物学的製剤については1例でカナキヌマブ使用歴があり、1例はトシリズマブで効果不十分でカナキヌマブへの変更が検討されていた。カナキヌマブはMEFV遺伝子exon10の病的バリエーションがないコルヒチン抵抗性FMFにも有効で⁹⁾、非典型例にも効果があることが報告されている¹⁰⁾。一方で、カナキヌマブで発作頻度は有意に減少するものの、発作が完全に消失しない例も少なくない^{9,10)}。本研究のカナキヌマブ使用症例も発作が残存し本人の希望で中止に至った。トシリズマブは無作為化二重盲検プラセボ対象試験で発作の再発率を抑制したことが報告されている¹¹⁾。本研究のトシリズマブ使用例はカナキヌマブがFMFに保険収載される前からトシリズマブ治療を開始された症例で、発作の頻度の軽減に効果があった。しかし年4回以上の発熱発作を繰り返していることから今後カナキヌマブへの変更が検討されていた。一方で、治療の変更に関わらず、自然に発作頻度が低下した症例もあった。ス

トレスがFMFの発作の誘因になることは知られておりカテコラミンやグルココルチコイドが複数の経路でインフラマゾームを活性化することも示されている¹²⁾。本研究でも家族との不和などストレスの際に発作頻度が増加する症例もあり、薬剤の効果判定において外的ストレス要因の影響も加味する必要があると考えられた。

本研究の限界は、単一施設の研究で症例数が少ないことである。電子診療録を用いて調査したため、遺伝子検査の結果や発熱発作の詳細、発作時のCRP値、発作の間隔などが不明な症例があった。また全例でMEFV遺伝子検査を実施されていない。以上から、本研究におけるFMF診断の確実性および治療反応の評価には限界がある点に留意が必要である。

本研究は単一施設の限られた症例数での後方視的検討であるが、厚生労働省研究班の診断基準を用いた当科のFMF患者は典型例が多く、遺伝子検査の実施率は65%であった。多くの症例でコルヒチンの効果が認められており、コルヒチンのみで経過をみられている症例が多かった。日本における診断基準や遺伝子検査の位置づけについてのさらなる検証が必要と考えられた。

利益相反

なし

参考文献

- 1) Migita K, Fujita Y, Asano T, Sato S. The Expanding Spectrum of Autoinflammatory Diseases. *Intern Med.* 2023; 62(1): 43-50.
- 2) Kishida D, Nakamura A, Yazaki M, Tsuchiya-Suzuki A, Matsuda M, Ikeda S. Genotype-phenotype correlation in Japanese patients with familial Mediterranean fever: differences in genotype and clinical features between Japanese and Mediterranean populations. *Arthritis Res Ther.* 2014; 16(5): 439.
- 3) Tanatar A, Karadag SG, Sonmez HE, Cakan M, Ayaz NA. Comparison of Pediatric Familial Mediterranean Fever Patients Carrying Only E148Q Variant With the Ones Carrying Homozygous Pathogenic Mutations. *J Clin Rheumatol.* 2021; 27(5): 182-6.
- 4) Tirosh I, Yacobi Y, Vivante A, Barel O, Ben-Moshe Y, Erez Granat O, et al. Clinical significance of E148Q heterozygous variant in paediatric familial Mediterranean fever. *Rheumatology (Oxford).* 2021; 60(11): 5447-51.
- 5) 日本小児リウマチ学会編. 自己炎症性疾患診療ガイドライン. 2017.
- 6) 「自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究」厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業研究班. 2015.
- 7) Kishida D, Nakamura A, Yazaki M, Tsuchiya-Suzuki A, Ichikawa T, Shimojima Y, et al. Variables for differential diagnosis of familial Mediterranean fever: Multiple correspondence analysis of a large Japanese cohort. *Mod Rheumatol.* 2024; 34(4): 784-90.
- 8) Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1997; 40(10): 1879-85.
- 9) Yoshida S, Sumichika Y, Saito K, Matsumoto H, Temmoku J, Fujita Y, et al. Effectiveness of Colchicine or Canakinumab in Japanese Patients with Familial Mediterranean Fever: A Single-Center Study. *J Clin Med.* 2023; 12(19).
- 10) Tomokawa T, Koga T, Endo Y, Michitsuji T, Kawakami A. Efficacy and safety of canakinumab for colchicine-resistant or colchicine-intolerant familial Mediterranean fever: A single-centre observational study. *Mod Rheumatol.* 2022; 32(4): 797-802.
- 11) Koga T, Sato S, Hagimori N, Yamamoto H, Ishimura M, Yasumi T, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trial on the efficacy and safety of tocilizumab in patients with familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol.* 2022; 40(8): 1535-42.
- 12) Korkmaz C, Cansu DU and Cansu GB. Familial Mediterranean fever: the molecular pathways from stress exposure to attacks. *Rheumatology.* 2020; 59: 3611-3621.

関節リウマチにおけるサリルマブの投与間隔延長や休薬に関する検討

伊藤孝典^{1,2)}, 土師陽一郎²⁾

Key word : Rheumatoid arthritis, Sarilumab, Tapering, Interval spacing, Withdrawal

Abstract

Objectives : To evaluate the feasibility of tapering of Sarilumab (SAR) as a treatment option for rheumatoid arthritis (RA).

Methods : This single-center, retrospective study included patients who met the 2020 ACR/EULAR classification criteria for RA and had been treated with SAR 200 mg. Patient characteristics and treatment efficacy, including retention rates, were evaluated. Then, patients who were followed for more than 6 months after SAR initiation were divided into two groups based on whether they underwent SAR tapering (interval spacing or withdrawal). The characteristics of both groups were compared, and details regarding disease relapse were analyzed.

Results : Fifty-one patients were included, of whom 32 (63%) had a history of b/tsDMARDs use. During a median follow-up period of 12 months, the retention rate of SAR was 71%. Among the 28 patients followed for more than 6 months after SAR initiation, 11 underwent SAR tapering. These patients were characterized by older age, shorter disease duration, and less frequent use of b/tsDMARDs compared to those who did not taper. Of these 11 patients, 2 experienced disease relapse, which was successfully managed by restart or shortening intervals.

Conclusions : Spacing SAR intervals may be a feasible treatment option after achieving treatment goals.

緒 言

生物学的製剤やJAK阻害薬の出現で関節リウマチ診療は劇的に改善した。一方で、高齢化や薬剤関連の有害事象、医療経済的な側面などの懸念から、昨今はその出口戦略が求められている。2022年のEULAR recommendationや2024年に発刊された日本リウマチ学会診療ガイドラインにおいても、関節リウマチの治療目標の達成・維持を認めた場合に薬物の減量を考慮すべきことが示された^{1,2)}。

サリルマブ(SAR)は2018年に本邦で関節リウマチに対して適応を取得した、IL-6受容体に対する抗体製剤で、200 mg製剤から150 mg製剤への減量に関して、open-label試験であるEXTEND試験でその有用性が報告されている³⁾。しかしながら、SARの投与間隔の延長や休薬に関しては評価されていない。

目 的

本研究は、SAR投与症例の患者特徴とその継続率を含めた有効性に加えて、SARの投与間隔の延長や休薬に関して検討することである。

方 法

本研究は大同病院倫理審査委員会の承認を得た、単

施設、後方視的観察研究(ECD2024-037)で、大同病院で2018年8月1日から2024年5月1日の期間に2010年ACR/EULARの分類基準を満たす関節リウマチと診断された、かつ、SAR 200mg製剤を用いた治療歴がある患者を対象とした。

はじめに、全対象患者においてSARを開始した時点の患者特徴や、その継続率を解析した。SARの中断例に関してはその中断理由について検証した。続いて、対象患者群において、6ヶ月以上の治療経過を観察し得た症例を抽出し、それを最終観察時点までにSARの投与間隔延長や休薬の経験がある群(Tapering群)と、経験がない群(Non-Tapering群)とに群別し、患者特徴や治療内容を比較、検証した。最後に、Tapering群にて投与間隔延長や休薬と関連した疾患活動性の悪化(再燃)を呈し、SARの投与間隔の調整、もしくは、SARの投与再開を要した症例について詳細を明記した。

SARの中断例における中断理由に関しては、診療録上の主治医による記載をもとに集積した。SARの投与間隔延長や休薬を含む、治療内容の変更・調整に関しては主治医の判断で計画された。記述統計では、カテゴリ変数は数値(パーセンテージ(%))で示し、量的変数は四分位範囲(interquartile range (IQR))を付した中央値で示した。群間比較では連続変数に関してMann-

1) 豊橋市民病院 膠原病内科, 2) 大同病院 膠原病リウマチ内科, INTERVAL SPACING AND WITHDRAWAL OF SARILUMAB IN RHEUMATOID ARTHRITIS: A SINGLE CENTER RETROSPECTIVE COHORT STUDY, TAKANORI ITO et al : ¹⁾Department of Immuno-Rheumatology, Toyohashi Municipal Hospital, ²⁾Department of Rheumatology, Daido Hospital

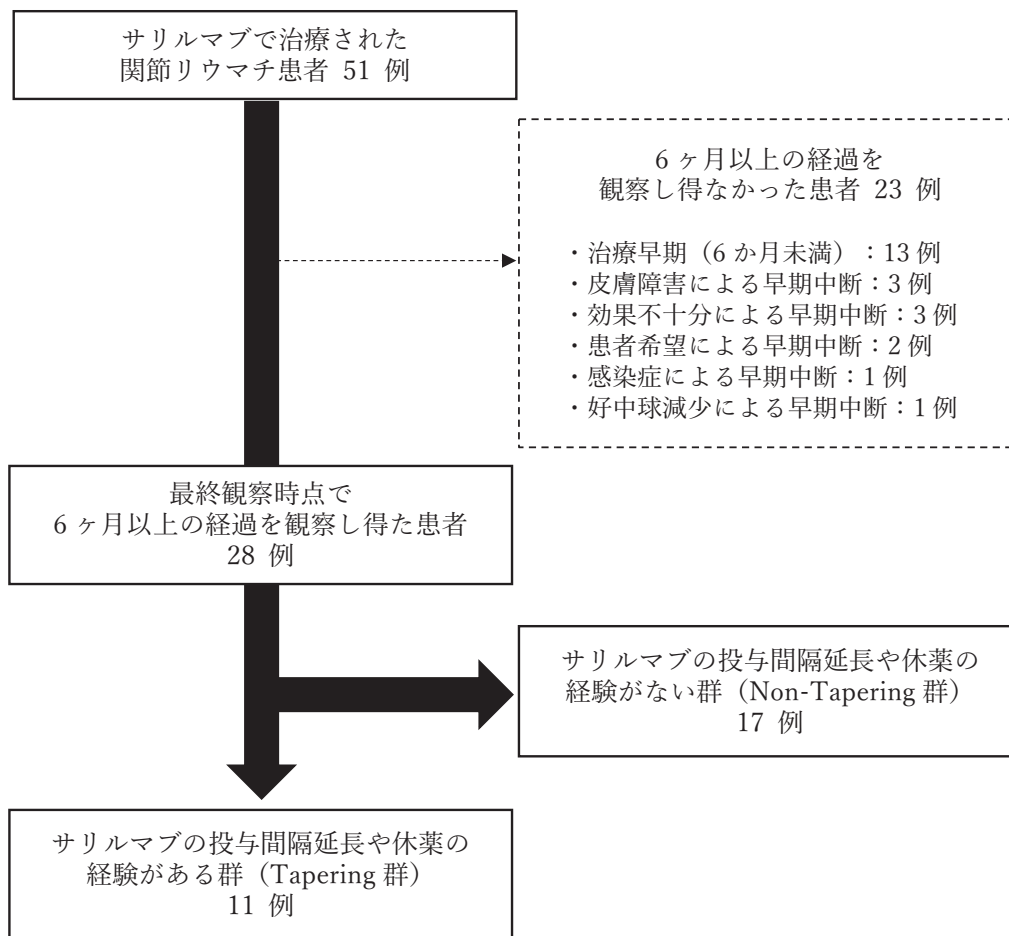


図1. 患者フロー

Whitney U 検定を、名義変数に関して Fisher の正確検定を用いて解析し、薬剤継続率に関してはすべての中断をイベントとして生存時間分析した。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⁴⁾。

結 果

本研究期間中に SAR で治療歴のある対象患者は 51 例であった (図 1)。

SAR 開始時の患者特徴を表 1 に示す。年齢は 74 歳 (54-80) で、女性が 33 例 (65%)、関節リウマチの罹病期間は 31 ヶ月 (4-75) であった。抗環状シトルリン化ペプチド抗体 (ACPA) 陽性例は 28 例 (55%)、リウマチ因子 (RF) 陽性例は 30 例 (59%) で、血清反応陰性は 14 例 (28%) に認めた。疾患活動性については Disease activity score (DAS) 評価、Clinical disease activity score (CDAI) 評価ともに中疾患活動性を示した。32 例 (63%) で生物学的・分子標的合成疾患修飾性抗リウマチ薬 (b/tsDMARDs) の使用歴を認め、12 例 (24%) で 2 剤以上の使用歴を認めた。使用歴のある b/tsDMARDs の種類と

しては IL-6 受容体阻害薬が 24 例 (47%)、次いで、TNF α 阻害薬が 14 例 (28%) であった。45 例 (88%) でグルココルチコイド (GC) や従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬 (csDMARDs) の使用歴を認め、うち、SAR の開始時に 14 例 (28%) が GC を、19 例 (37%) がメトトレキサート (MTX) を併用した。

全対象患者 51 例における、SAR の投与期間は中央値 12 ヶ月 (3-24) で、期間中の SAR 中断を 15 例 (29%) に認め、うち、主な中断理由は効果不十分が 7 例 (47%)、次いで、皮膚障害が 3 例 (20%) であった。SAR の継続率に関しては、すべての中断をイベントとして算出した 1 年継続率は 79% であった。

続いて、6 ヶ月以上の治療経過を観察し得た 28 例において、SAR の投与間隔延長や休薬を経験した患者の割合とその推移を評価した (図 2)。SAR の開始から 6 ヶ月時点では全例が 2 週毎の投与であったが、その後から徐々に投与間隔を延長する症例が増加し、12 ヶ月を経た 18 ヶ月時点を観察し得た 22 例のうち、3 週毎への間隔延長を 4 例 (18%)、4 週毎への間隔延長を 4 例 (18%)、疾患活動性の安定による休薬を 1 例 (5%) で認めた。

この 28 例のうち、最終観察時点までに SAR の投与

表1. 全対象患者のサリルマブ開始時の患者特徴

	n=51
年齢 (歳, median [IQR])	74.0 [53.8, 79.8]
女性, n (%)	33 (64.7)
BMI (kg/m ² , median [IQR])	23.1 [20.9, 23.9]
罹病期間 (ヶ月, median [IQR])	31.0 [3.5, 75.0]
血清学的所見	
ACPA 陽性, n (%)	28 (54.9)
RF 陽性, n (%)	30 (58.8)
血清反応陰性, n (%)	14 (27.5)
疾患活動性	
DAS28-CRP, median [IQR]	4.0 [3.1, 5.0]
DAS28-ESR, median [IQR]	5.1 [4.5, 6.1]
CDAI, median [IQR]	16.0 [12.0, 25.0]
b/tsDMARDs の使用歴あり, n (%)	
使用歴のある b/tsDMARDs の数	
1 剤, n (%)	20 (39.2)
2 剤以上 (%)	12 (23.5)
使用歴のある b/tsDMARDs の種類	
TNF α阻害薬, n (%)	14 (27.5)
IL-6 受容体阻害薬, n (%)	24 (47.1)
T 細胞選択的共刺激調節剤, n (%)	6 (11.8)
JAK 阻害薬, n (%)	3 (5.9)
GC/csDMARDs の使用歴あり, n (%)	
GC, n (%)	14 (27.5)
MTX, n (%)	19 (37.3)

BMI, Body mass index; ACPA, Anti-cyclic citrullinated peptide antibody; RF, Rheumatoid factor; DAS, Disease activity score; CRP, C-reactive protein; ESR, Erythrocyte sedimentation rate; CDAI, Clinical disease activity index; b/tsDMARDs, biological/targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs; TNF α, Tumor necrosis factor α; IL-6, Interleukin-6; JAK, Janus kinase; GC, Glucocorticoid; csDMARDs, Conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs; MTX, Methotrexate.
連続変数は中央値 [IQR] で表示

間隔延長や休薬の経験がある11例(39%:3週毎, 6例、4週毎, 4例、休薬, 1例)をTapering群、他の17例(61%)をNon-Tapering群と群別し、両群のSAR開始時の患者特徴を比較した(図1、表2)。Tapering群ではNon-Tapering群と比較して、高齢(79歳 vs 51歳、 $p=0.0078$)・罹病期間が短い(4ヶ月 vs 66ヶ月、 $p=0.011$)・b/tsDMARDsの使用歴がない(6例 vs 1例、

$p=0.0069$)ことが示された。他のIL-6受容体阻害薬であるトシリズマブ(TCZ)の使用歴や、TCZからSARへの切り替えに関しては両群で明らかな差を認めなかった。

また、Tapering群ではSAR開始時に4例(36%)がGCを、5例(45%)がMTXを併用していたが、最終観察時点ではいずれの薬剤も全例で中止し得た(観察期間 中央値24ヶ月)。Non-Tapering群においても、GCを併用し

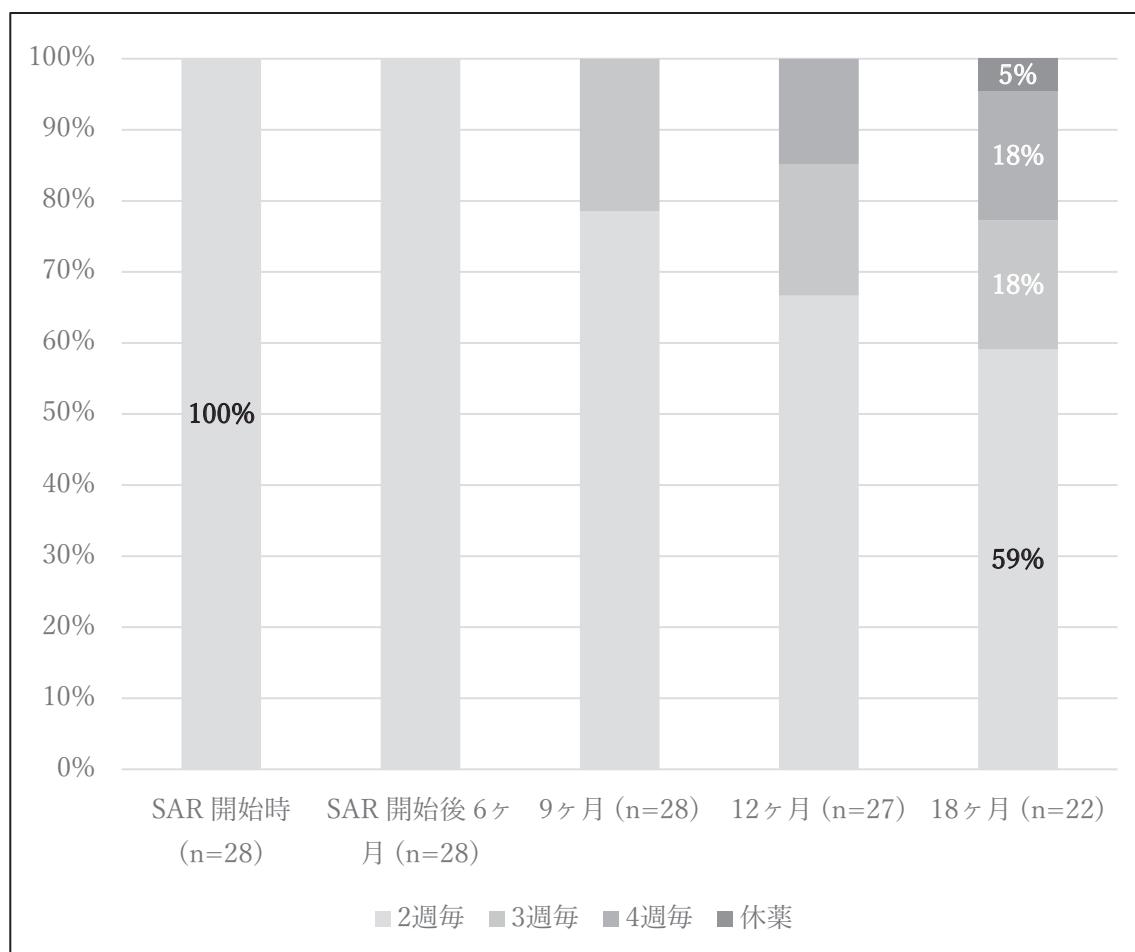


図2. サリルマブの投与間隔延長や休薬を経験した患者の割合とその推移
SAR, Sarilumab

ていた3例(17%)は最終観察時点で全例がGCを中止し、MTXの併用は5例(29%)から3例(18%)に減少を認めた(観察期間 中央値22ヶ月)。

一方、Tapering群では2例(18%)が経過中にSARの投与間隔延長や休薬に関連した疾患活動性の悪化(再燃)を呈した(表3)。1例は休薬後4ヶ月、残る1例は3週毎に間隔延長後5ヶ月で悪化し、いずれもSARを2週毎の投与間隔で再開、もしくは期間短縮することで速やかに改善を認めた。

考 察

当院におけるSARで治療歴のある関節リウマチ患者の患者特徴とその治療成績を示し、さらにSARの投与間隔の延長や休薬の可能性について検討した。6ヶ月以上の治療経過を観察し得た症例の約40%がSARの投与間隔の延長や休薬の経験があり、高齢・罹病期間が短い・b/tsDMARDsの使用歴がないことが特徴として挙げられた。一方で、間隔延長や休薬に関連した再燃は一部の症例で観察されたが、いずれもSARの投与間隔の調整や投与再開などで速やかな改善を認めた。

これまで生物学的製剤の減量や休薬に関してはTNF阻害薬を中心に多く議論されてきた。エタネルセプト(ETN)ではPRESERVE試験にてETNの休薬は維持・減量群と比較して52週後の再燃が多く(62.4% vs 21.3%)、関節破壊の進行も懸念された⁵⁾。同様にSERM-RA試験でETNの休薬はMTXの休薬群や併用維持群と比較して48週後の寛解維持率が有意に低下し(28.7% vs 49.5% vs 52.9%)、疾患活動性悪化までの期間が短いことも示された⁶⁾。セルトリズマブペゴル(CZP)に関しては、C-EARLY試験でCZPの休薬がCZPの4週毎への投与間隔延長群や2週毎投与維持群と比較して52週での低疾患活動性維持率が低い傾向があることが示された(39.2% vs 53.2% vs 48.8%)⁷⁾。アダリムマブ(ADA)では、PREDICTRA試験にて6ヶ月間の寛解維持ののちに、ADAの3週毎への間隔延長もしくは休薬における36週での再燃率が36%、45%と報告された⁸⁾。

一方で、non-TNF阻害薬ではアバタセプト(ABT)がAVERT試験にて12ヶ月間で低疾患活動性の達成後にMTXを含む全ての抗リウマチ薬の中止、ドラッグフリーが検証され⁹⁾、トシリズマブ(TCZ)はSONATA

表2. サリルマブの投与間隔延長や休薬の経験がある群 (Tapering 群) と、経験がない群 (Non-tapering 群) のサリルマブ開始時の患者特徴の比較

	Tapering 群 (n=11)	Non-tapering 群 (n=17)	p 値
年齢 (歳, median [IQR])	79.0 [72.3, 81.0]	51.0 [44.0, 73.0]	0.0078
女性, n (%)	11 (100.0)	17 (100.0)	1
BMI (kg/m ² , median [IQR])	21.9 [18.8, 22.6]	23.2 [20.3, 23.9]	0.21
罹病期間 (ヶ月, median [IQR])	4.0 [2.5, 41.0]	66.0 [39.0, 104.0]	0.011
血清学的所見			
ACPA 陽性, n (%)	4 (36.4)	13 (76.5)	0.10
RF 陽性, n (%)	6 (54.5)	12 (70.6)	0.68
疾患活動性			
DAS28-CRP, median [IQR]	4.5 [3.5, 5.1]	2.1 [1.0, 3.7]	0.004
DAS28-ESR, median [IQR]	5.5 [5.4, 6.2]	4.2 [1.7, 4.5]	0.034
CDAI, median [IQR]	17.0 [12.0, 23.0]	5.5 [0.0, 15.5]	0.013
b/tsDMARDs の使用歴, n (%)	5 (45.5)	16 (94.1)	0.0069
使用歴のある b/tsDMARDs の数			
1 剤, n (%)	3 (27.3)	10 (58.8)	1
2 剤以上 (%)	2 (18.2)	6 (35.3)	1
使用歴のある b/tsDMARDs の種類			
TNF α阻害薬, n (%)	2 (18.2)	9 (52.9)	0.12
IL-6 受容体阻害薬, n (%)	4 (36.4)	12 (70.6)	0.12
TCZ からの切り替え, n (%)	3 (27.3)	8 (47.1)	0.43

BMI, Body mass index; ACPA, Anti-cyclic citrullinated peptide antibody; RF, Rheumatoid factor; DAS, Disease activity score; CRP, C-reactive protein; ESR, Erythrocyte sedimentation rate; CDAI, Clinical disease activity index; b/tsDMARDs, biological/targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs; TNF α, Tumor necrosis factor α; IL-6, Interleukin-6; TCZ, Tocilizumab.
連続変数は中央値 [IQR] で表示

表3. サリルマブの投与間隔延長や休薬に関連した疾患活動性の悪化 (再燃) を呈した2症例

症例	78 歳, 男性	79 歳, 女性
SAR 開始時の罹病期間	3 ヶ月	2 ヶ月
血清学的特徴	ACPA 陽性, RF 陽性	ACPA 陰性, RF 陰性
b/tsDMARDs の使用歴	なし	なし
SAR 開始から再燃までの期間	21 カ月	12 か月
再燃時の SAR の投与間隔	活動性安定で SAR 休薬	3 週毎に延長
SAR 開始から再燃時の投与間隔までの期間	17 ヶ月	7 ヶ月
再燃時の GC・MTX の使用	なし	なし
再燃後の治療の変更・調整	SAR 2 週毎で再開	SAR 2 週毎に間隔短縮
治療の変更・調整後の経過	改善	改善

SAR, Sarilumab; ACPA, Anti-cyclic citrullinated peptide antibody; RF, Rheumatoid factor; b/tsDMARDs, biological/targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs; GC, Glucocorticoid; MTX, Methotrexate.

試験で12ヶ月の観察期間中に48例の患者のうち20例(42%)で減量、5例(10%)で休薬を達成したと報告された¹⁰⁾。SARはEXTEND試験にて200mg製剤を使用した患者153例のうち、期間中に85例が150mg製剤への減量を実行し、減量後も有効性の維持が認められた³⁾。これらの結果から、生物学的製剤の減量・休薬に関しては、既存の維持療法と比較して製剤によっては成績が劣る可能性はあるものの、実現不可能な治療選択肢ではなく、減量・休薬の実行性を予測できる患者像の把握が望まれると考える。

本研究ではSARが間隔延長もしくは休薬された患者群の特徴として、高齢・罹病期間が短い・b/tsDMARDsの使用歴がないことが挙げられた。これは高齢発症関節リウマチが高IL-6・低TNF α といった炎症性サイトカインプロファイルを有し¹¹⁾、SARの好適な病態であることが一因と考えられた。また、b/tsDMARDsの使用歴がないナイーブな患者群は使用歴がある患者群と比較して生物学的製剤への反応が良好で、継続率が良いことが報告されており¹²⁾、これがSARの減量・休薬においても好影響な要因であったと推察された。また、これらの要因は投与間隔延長や休薬に関連した活動性悪化の際に、SARの再投与や間隔調整で速やかに病勢を管理し得たことにも関連すると考えられた。

単施設の検討で、サンプルサイズが小さいことが本研究の限界として挙げられる。特にSARの休薬に関して観察し得たのは1例のみであり、より多くの症例を他施設含めて集積し長期の評価を行うことが必要である。また、本研究の対象患者群、特にTapering群においては、既存の多施設コホート研究と比較してRF・ACPAの陽性率が低く¹³⁾、リウマチ性多発筋痛症などの血清反応陰性かつ高齢発症の多関節炎を引き起こす重要な鑑別疾患の関与も考慮され、本研究結果の解釈に影響を与える可能性がある。加えて、SARの投与間隔延長や休薬は患者と主治医間での共同意思決定(Shared Decision Making)にて行われ、均一な手法をもとに行われたものではないことが、本研究の信頼性や再現性を低減しうることも留意する必要がある。このように関節リウマチにおける生物学的製剤の減量・休薬、また、その最適患者像の把握には課題が多く、実臨床に則したりアルワールドエビデンスが求められており、今後のデータの蓄積を期待する。

結 論

SARの投与間隔の延長や休薬は、高齢・罹病期間が短い・b/tsDMARDsの使用歴がない関節リウマチ患者において、実行性のある治療選択肢である可能性が示された。一方で、投与間隔延長や休薬に関連した疾患活動性の悪化も少数で確認されたが、いずれも投与間隔の短縮や投与再開で適切に管理し得た。

利益相反

なし

参考文献

- 1) Smolen J, Landewé R, Bergstra S, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023; 82: 3-18. doi: 10.1136/ard-2022-223356.
- 2) Kawahito Y, Morinobu A, Kaneko Y, et al. Drug treatment algorithm and recommendations from the 2020 update of the Japan College of Rheumatology clinical practice guidelines for the management of rheumatoid arthritis—secondary publication. *Mod Rheumatol.* 2023; 33: 21-35. doi: 10.1093/mr/roac017.
- 3) Fleischmann R, Genovese M, Maslova K, et al. Long-term safety and efficacy of sarilumab over 5 years in patients with rheumatoid arthritis refractory to TNF inhibitors. *Rheumatology (Oxford).* 2021; 60: 4991-5001. doi: 10.1093/rheumatology/keab355.
- 4) Kanda Y (2012). Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 48: 452-458. doi: 10.1038/bmt.2012.244.
- 5) Smolen J, Pedersen R, Jones H, et al. Impact of flare on radiographic progression after etanercept continuation, tapering or withdrawal in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2020; 59: 153-164. doi: 10.1093/rheumatology/kez224.
- 6) Curtis J, Emery P, Karis E, et al. Etanercept or methotrexate withdrawal in rheumatoid arthritis patients in sustained remission. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73: 759-768. doi: 10.1002/art.41589.
- 7) Weinblatt M, Bingham C, Burmester G, et al. A phase III study evaluating continuation, tapering, and withdrawal of certolizumab pegol after one year of therapy in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69: 1937-1948. doi: 10.1002/art.40196.
- 8) Emery P, Burmester G, Naredo E, et al. Adalimumab dose tapering in patients with rheumatoid arthritis who are in long-standing clinical remission: results of the phase IV PREDICTRA study. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79: 1023-1030. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217246.
- 9) Emery P, Burmester G, Bykerk V, et al. Evaluating drug-free remission with abatacept in early

- rheumatoid arthritis: results from the phase 3b, multicentre, randomised, active-controlled AVERT study of 24 months, with a 12-month, double-blind treatment period. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74: 19-26. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206106.
- 10) Bouman C, Tweehuysen L, Haverkort D, et al. Abatacept and tocilizumab tapering in rheumatoid arthritis patients: results of SONATA—a retrospective, exploratory cohort study. *Rheumatol Adv Pract.* 2018; 2: rky008. doi: 10.1093/rap/rky008.
- 11) Serhal L, Lwin M, Holroyd C, et al. Rheumatoid arthritis in the elderly: characteristics and treatment considerations. *Autoimmun Rev.* 2020; 19: 102528. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102528.
- 12) Ebina K, Hirano T, Maeda Y, et al. Drug retention of 7 biologics and tofacitinib in biologics-naïve and biologics-switched patients with rheumatoid arthritis: the ANSWER cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2020; 22: 142. doi: 10.1186/s13075-020-02232-w.
- 13) Etani Y, Okita Y, Maeda Y, et al. Distinct impact of RF and ACPA titre on the effectiveness and persistency of biologics and JAK inhibitors: The ANSWER cohort study. *Mod Rheumatol.* 2025; 35: 820-829. doi: 10.1093/mr/roaf029.

フィルゴチニブによりリンパ節腫大が改善した 関節リウマチ合併サルコイドーシスの1例

望月 諒, 花井俊一朗, 渡邊 萌, 池田公司郎, 窪田総一郎, 小林義照, 中込大樹

Key word : granuloma, interferon gamma, Janus kinase, lymphadenopathy, tumor necrosis factor

Abstract

We present a female patient who was diagnosed with rheumatoid arthritis (RA) concomitant with sarcoidosis. The patient was treated with oral methotrexate combined with subcutaneous injection of tocilizumab. Computed tomography revealed bilateral hilar lymphadenopathy, and methotrexate was discontinued due to suspected methotrexate-related lymphoproliferative disorders. Lymph node biopsy showed non-caseating granuloma, suggesting sarcoidosis. Filgotinib improved polyarthritis and bilateral hilar lymphadenopathy. Filgotinib could be a treatment option for patients with RA concomitant with sarcoidosis.

緒 言

サルコイドーシスは非乾酪性肉芽腫の形成を特徴とする多臓器の炎症性疾患である¹⁾。多彩な症状を呈するが、肺やリンパ節、皮膚、眼病変の頻度が高い。疾患の予後も多様であり、自然軽快する例があるものの、慢性炎症を基盤とした組織線維化や不可逆的な臓器不全を呈し、生命予後や生活の質を脅かすこともある¹⁾。グルココルチコイド (glucocorticoids: GC) を基本にした治療が主流であるが、副作用の観点からは長期的なGC使用を避ける必要性が高く、GC減量のための治療戦略が求められている^{1,2)}。GC減量目的や治療抵抗例に対してメトトレキサートやヒドロキシクロロキン、アザチオプリン、腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor: TNF) 阻害薬などが治療の選択肢になるが、治療効果は確立していない^{1,2)}。また、TNF阻害薬はサルコイドーシスの発症や増悪に関係することも指摘されている³⁾。そのため、新規治療薬の探索が行われており、Janus kinase (JAK) 阻害薬の有効性を示した報告がある⁴⁾。JAK阻害薬のうちトファシチニブの報告が多く⁵⁻⁹⁾、ルキソリチニブに関する症例報告^{10,11)}もあるが、フィルゴチニブに関する報告はない。今回、関節リウマチに合併したサルコイドーシスの縦隔・肺門リンパ節腫脹に対してフィルゴチニブが奏功した1例を報告する。

症例呈示

症例：70歳代の女性
主訴：多関節炎、縦隔・肺門リンパ節腫脹
現病歴：30歳代に関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA) と診断され、メトトレキサート (methotrexate:

MTX) を含む抗リウマチ薬による治療を受けていたが疾患活動性は高く、関節変形が進行した。60歳代にアダリムマブ 40 mg/2週皮下注射が開始されて疾患活動性は低下したが、二次無効になり、当院紹介の2年前にトシリズマブ 162 mg/2週皮下注射へ変更された。その後、疾患活動性は低下したが、トシリズマブ開始から約1年後に肺病変スクリーニング目的で行った胸部単純CTで縦隔や肺門リンパ節腫脹を指摘された。血中可溶性インターロイキン2受容体が1,421 U/mLと高値であったことから、MTX関連リンパ増殖性疾患を疑われ、MTXは中止された。数ヶ月後の胸部単純CTでは増大がみられなかったことからトシリズマブ単独での治療を継続されたが、間もなく転居することとなったため当院を紹介受診した。

既往歴・併存症：ラクナ梗塞、両ブドウ膜炎・続発性緑内障 (60歳代後半)

手術歴：両側人工膝関節置換術、右肘滑液包切除術
内服・注射薬：トシリズマブ皮下注 162 mg (2週に1回皮下注射)、ニフェジピン徐放錠 20 mg/日、シロスタゾール 200 mg/日、アスパラカリウム 1800 mg/日、ロキソプロフェン 120 mg/日、リセドロン酸ナトリウム 17.5 mg/週、フルオロメトロン点眼液0.1%、ヒアルロン酸ナトリウム点眼液0.1%

喫煙歴：なし

初診時身体所見：身長 147.1cm、体重 42.1kg、意識清明、体温 36.6°C、血圧 131/67 mmHg、脈拍 108回/分・整、SpO₂ 98% (室内気)。両眼充血なし、頸部リンパ節腫脹なし、甲状腺腫大なし、胸骨右縁第2肋間を最強点とする Levine II/VI の収縮期心雑音あり、両下肺でごく

表1. 初診時の尿・血液検査所見

項目	結果	基準範囲
尿蛋白定性	陰性	陰性
尿潜血定性	2+	陰性
尿中カリウム (mEq/L)	41	40-60
尿中クレアチニン (mg/dL)	62.3	-
尿中β2 ミクログロブリン (ng/mL)	1,085	< 350
尿中Nアセチルグルコサミン (U/L)	12.7	0.5-11.3
尿中カルシウム / 尿中クレアチニン	0.13	0.1-0.2
白血球数 (× 10 ³ /μL)	7.28	3.3-8.6
好中球数 (× 10 ³ /μL)	4.51	1.7-6.7
リンパ球数 (× 10 ³ /μL)	2.10	1.2-3.2
赤血球数 (× 10 ⁶ /μL)	4.28	3.86-4.92
ヘモグロビン濃度 (g/dL)	13.5	11.6-14.8
血小板数 (× 10 ⁴ /μL)	26.5	15.8-34.8
総蛋白 (g/dL)	8.0	6.6-8.1
アルブミン (g/dL)	4.0	4.0-5.2
尿素窒素 (mg/dL)	11.2	8.0-20.0
クレアチニン (mg/dL)	0.64	0.46-0.79
AST (U/L)	25	13-30
ALT (U/L)	14	7-30
LDH (IFCC) (U/L)	244	124-222
カルシウム (mg/dl)	9.7	8.8-10.1
ナトリウム (mEq/L)	138	138-145
カリウム (mEq/L)	3.4	3.6-4.8
クロール (mEq/L)	103	101-108
CK (U/L)	40	41-153
CRP (mg/dL)	0.1	< 0.1
MMP-3 (ng/mL)	561.6	7.3-59.7
KL-6 (U/mL)	286	< 500
IgG (mg/dL)	2287	861-1747
IgG4 (mg/dL)	109	11-121
可溶性 IL-2R (U/mL)	1450	121-613
抗核抗体	1:160 (Speckled+Homogeneous)	< 1:40
リウマトイド因子 (IU/mL)	469	< 15
抗 CCP 抗体 (U/mL)	271	< 4.5
赤沈 (mm/h)	30	3-15
アンギオテンシン変換酵素 (IU/L)	32.1	7.7-29.4
リゾチーム (μg/mL)	18.0	4.2-11.5
結核菌インターフェロンγ測定	陰性	陰性

ALT: alanine aminotransferase, ANA: antinuclear antibody, AST: aspartate aminotransferase, CCP: cyclic citrullinated peptide, CK: creatine kinase, CRP: C-reactive protein, IgG: immunoglobulin G, IL-2R: Interleukin-2-Receptor, KL-6: Krebs von den Lungen-6, LDH: lactate dehydrogenase, MMP-3: matrix metalloproteinase-3

軽度の捻髪音あり、両手指関節にボタン穴変形あり、両肘関節、膝関節に変形あり、両手関節・肘関節・膝関節に腫脹圧痛あり、皮疹なし。徒手筋力テストは正常、四肢に触覚鈍麻や異常知覚なし。

尿・血液検査(表1)：尿所見では尿蛋白陰性、尿潜血2+、尿中・2ミクログロブリン1,085 ng/mL(基準 350以

下)、尿中Nアセチルグルコサミン 12.7 U/L(基準 0.5-11.3)、尿中カリウム排泄率 12.6%(基準 10-20)、血算に特記すべき異常なし。軽度の低カリウム血症あり。C反応性タンパク(C-reactive protein: CRP)0.1 mg/dL、赤沈30 mm/h、マトリックスメタロプロテイナーゼ-3 561 ng/mL、リウマトイド因子 469 IU/mL、抗cyclic

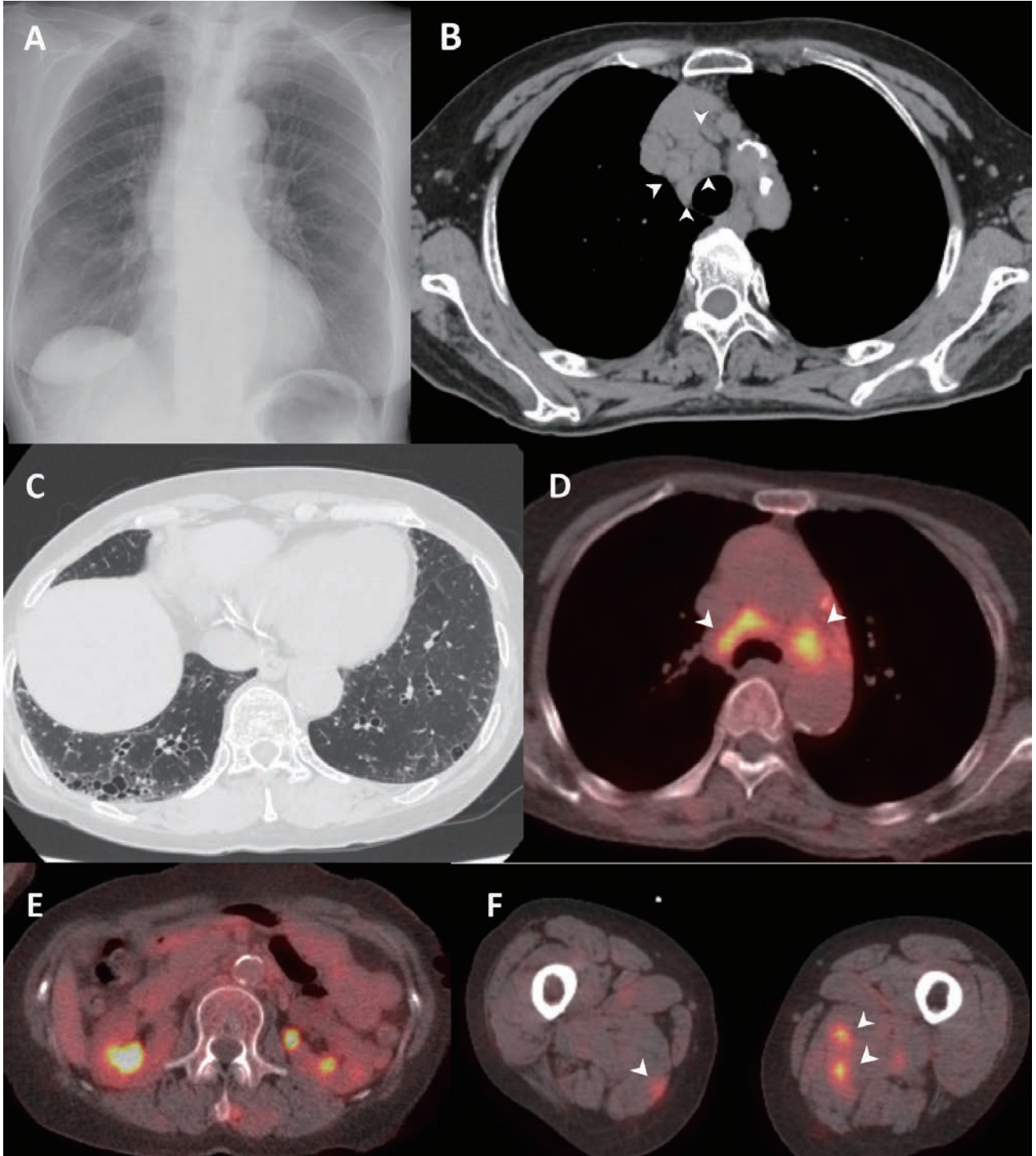


図1. サルコイドーシス診断時の胸部X線胸部単純computed tomography (CT)、positron emission tomography (PET) /CT所見 (A)胸部X線写真、(B)胸部単純CT縦隔条件、縦隔・肺門リンパ節腫脹あり(矢頭)、(C)胸部単純CT肺野条件、両下葉に軽度の気管支拡張や網状影、すりガラス影あり、(D)PET/CTで縦隔・肺門リンパ節に¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG)集積あり(矢頭)、(E)両腎に異常FDG集積なし、(F)両下肢の筋肉内に点状に散在する集積あり(矢頭)。

citrullinated peptide (CCP) 抗体 271 U/mL、可溶性インターロイキン2受容体 1450 U/mL(基準121-613)、アンジオテンシン変換酵素(angiotensin converting enzyme: ACE) 32.1 IU/L(基準 7.7-29.4)、リゾチーム 18 μ g/mL(基準 5.0-10.2)であった。

胸部X線(図1A)：肺門リンパ節腫脹なし、右下肺に軽度の網状影あり。

胸部computed tomography (CT) (図1B, C)：縦隔・肺門リンパ節腫脹あり、両下葉に軽度の気管支拡張、網状影、すりガラス影あり。

臨床経過：当院初診時、Steinbrockerのクラス分類3、病期分類4であり、多数の腫脹関節がみられ、clinical disease activity index (CDAI) は23だった。トシリズマブ単剤では疾患活動性を抑制できておらず、治療変更が必要であった。しかし、MTX関連リンパ増殖性疾患の可能性を指摘されており、即座の治療変更ができなかった。病歴上、両眼のブドウ膜炎治療歴があったことからサルコイドーシスの可能性も考えられ、血清ACEやリゾチームを測定したところ高値だった。前医

のCTでは縦隔や肺門リンパ節腫脹はみられたものの(図1B)、頸部、腋窩、鼠径部のリンパ節腫脹は軽度だった。Positron emission tomography (PET)/CTでは縦隔・肺門リンパ節に¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) 集積がみられた(図1D)。両腎にFDGの異常集積はなく、両下肢の筋肉内にも点状に散在する集積を認めた(図1E, F)。ブドウ膜炎は点眼治療により再燃がみられていなかったが、両者の鑑別には組織診断が必要であったため、気管支鏡による経気管支リンパ節生検を実施したところ非乾酪性類上皮肉芽腫が認められた(図2A)。結核や真菌などの感染症、悪性腫瘍はCTおよびPET/CTの結果からは否定的であり、多発血管炎性肉芽腫症を疑わせる上気道病変や強膜炎、肺空洞影・浸潤影を認めなかった。ブドウ膜炎の病歴と併せてMTX関連リンパ増殖性疾患ではなくサルコイドーシスと診断した。尿検査からは尿細管間質障害が示唆されたものの抗血小板薬内服のため腎生検は実施されなかった。RAに対してMTX再開は可能であったが、年齢や低体重などを考慮するとMTXの副作用リスクが高いと判断し、MTXを再開せず治療を

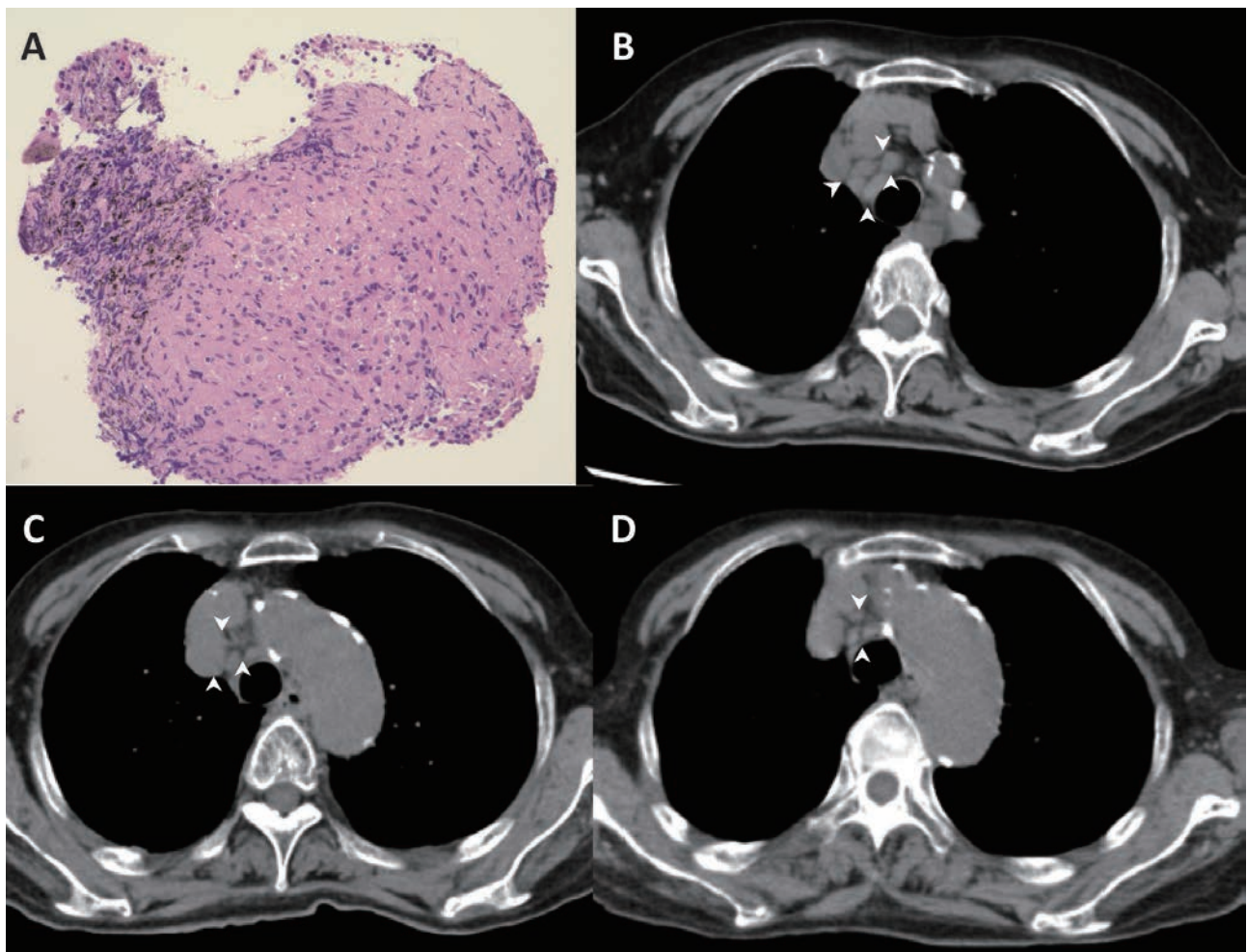


図2. 経気管支リンパ節生検の病理組織とフィルゴチニブ開始後の胸部単純 computed tomography (CT)

(A) リンパ節病理組織、類上皮細胞の集簇した結節病変であり、非乾酪性肉芽腫の所見、(B-D) フィルゴチニブ開始後のCT所見、3ヶ月後(B)、7ヶ月後(C)、17ヶ月後(D)。

行うこととした。そこでフィルゴチニブ 100 mg/日を開始したところ翌月にはCDAI 10まで改善した。腎機能に注意しつつフィルゴチニブ 200 mg/日へ増量したところ、フィルゴチニブ開始3ヶ月後には臨床的寛解に至った。さらに縦隔・肺門リンパ節腫脹はフィルゴチニブ開始3ヶ月後で縮小がみられ(図2B)、7ヶ月後でさらに縮小し(図2C)、17ヶ月後の時点でも縮小を維持していた(図2D)。

考 察

2018年にDamskyらがGCやヒドロキシクロロキン、MTX、アダリムマブ等に抵抗性の皮膚サルコイドーシスに対するトファシチニブの有効性⁵⁾を発表して以来、サルコイドーシスに対するJAK阻害薬治療に関する報告が増加している。皮膚以外にも肺、リンパ節、眼、腎臓、神経、心臓など重要臓器病変を有するサルコイドーシスにもJAK阻害薬による治療が試みられている^{8,9)}。使用されたJAK阻害薬の多くはトファシチニブであり、少数ながらルキシソリチニブの報告^{10,11)}はあるもののフィルゴチニブの有効性を示した報告はない。

インフリキシマブやリツキシマブを含む生物学的製剤、種々の免疫抑制薬に抵抗性の重要臓器病変を有するサルコイドーシスに対してトファシチニブの有効性を検証したケースシリーズでは、5/7例で完全寛解、2/7が部分寛解であり、大部分の症例に有効であった⁸⁾。これらの症例の多くはGC減量ないし休薬が可能であり、2例はGCの併用がなく、トファシチニブ単独での有効性がみられた。また、アダリムマブ、インフリキシマブ、アバセプト、リツキシマブなどの生物学的製剤やMTXを含む免疫抑制薬の前治療歴のあるサルコイドーシス12例に対してトファシチニブの有効性を検討した研究では、6/12例に有効性がみられた⁹⁾。この研究では全例に生物学的製剤が使用され、11例はTNF阻害薬の使用歴があった。トファシチニブ開始前のプレドニゾロン内服量は中央値で17.5 mg/日であったが、3ヶ月後に3 mg/日、6か月後には0 mg/日と減少した。有効性を示した症例は眼、心臓、末梢神経、筋骨格病変を有する率が高かったが、骨病変を有する症例には有効でなかった。これらの報告では治療抵抗性や重要臓器病変を有するサルコイドーシスに対してもトファシチニブやルキシソリチニブが有効性を示しており、JAK阻害薬はサルコイドーシスに対して有用な治療選択肢である可能性がある。本例の経過を考慮するとフィルゴチニブにも同様の期待がもたれるが、今後の症例集積が必要である。

サルコイドーシスの病態形成にはJAK-signal transducer and activator of transcription (STAT) 経路が深く関わる可能性が報告されている⁴⁾。サルコイドーシスの病態の主軸を形成する非乾酪性肉芽腫の形成には、T細胞とマクロファージの相互作用が重要と考えられている^{4,7)}。

これまでインターロイキン(interleukin: IL)-2、-12、-18、インターフェロン(interferon: IFN) γ など1型、IL-4、-13など2型、IL-17、-23など3型サイトカインのいずれもが病態形成にかかわると報告されてきたが、近年の研究ではIFN γ 、IL-6、-12、-15、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子といった1型サイトカインとTNF α が最も重要であると報告されている⁷⁾。これらの1型サイトカインのシグナル伝達はJAK-STAT経路を介する¹²⁾。樹状細胞からのIL-12刺激を受けたCD4陽性T細胞がIFN γ や顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、TNF α 、単球遊走性ケモカインなどを分泌することでマクロファージが遊走・活性化し、活性化マクロファージからのTNF α 、IL-6などがさらにT細胞を活性化させ、マクロファージとの相互作用を増幅させる。その結果、非乾酪性肉芽腫形成が引き起こされる^{4,7)}。この病態仮説に基づくと、JAK阻害薬はサルコイドーシスの基本病態をなす肉芽腫形成を阻害することで治療効果を発揮する可能性がある。実際に活動性皮膚サルコイドーシスの皮膚組織ではJAK-STAT経路の亢進を示すリン酸化STAT1および3の発現が亢進していたが、健常者や黄色腫では発現がみられなかった⁵⁾。この皮膚組織におけるリン酸化STAT発現亢進はトファシチニブ治療により減少した^{5,6)}。また、サルコイドーシスの皮膚病変では健常者皮膚組織と比してIFN γ やIL-6のmRNA発現亢進がみられ、トファシチニブ治療により減少した⁵⁾。トファシチニブはJAK1-3を標的とするため¹²⁾、IFN γ 、IL-6、-12、-15、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子をはじめ幅広いサイトカインを阻害することができるとして上記のような有効性が示された可能性がある。また、ルキシソリチニブはJAK1および2を標的にするため¹²⁾トファシチニブに準じた効果が期待できるかもしれない。フィルゴチニブはJAK1選択的に作用する薬剤であるものの、サルコイドーシスにおいて重要とされるIL-6、-15やIFN γ の受容体はJAK1を含んでいることから¹²⁾フィルゴチニブも有効性を発揮する可能性がある。

さらに、サルコイドーシス皮膚組織ではJAK-STAT経路を介さないTNF α 、mechanistic target of rapamycin 複合体1のmRNA発現亢進がみられている⁵⁾。興味深いことに皮膚におけるこれらのmRNA発現はトファシチニブ治療により減少した⁵⁾。また、活動性サルコイドーシスの血漿においてもTNF α やC-X-C motif chemokine ligand 10濃度の上昇とトファシチニブ治療による同濃度の低下が示されており、JAK阻害薬はJAK-STAT経路を介さないサイトカインやケモカインへの間接的な作用もあり、サルコイドーシスへの有効性を示しているかもしれない⁶⁾。フィルゴチニブにも同様の効果が期待されるため、さらなる研究が必要である。

本例は関節リウマチに対する用量でフィルゴチニブ

が使用されたが、既報におけるトファシチニブの用量は20 mg/日の報告が多く、本邦における関節リウマチ治療用量よりも多い。また、日本人における有効性は報告されておらず、既報のように高用量を要するかどうかは未知である。本例はフィルゴチニブ200 mg/日と本邦における関節リウマチ治療用量でサルコイドーシスによるリンパ節病変への効果がみられており、日本人においてはより低用量のJAK阻害薬でも有効性がみられる可能性はある。ただし、本例におけるサルコイドーシスの病変はブドウ膜炎とリンパ節であり、フィルゴチニブの効果はリンパ節病変に対してみられている。フィルゴチニブの重要臓器病変への効果に関しては慎重な検討が必要である。本例のPET/CTでは筋肉内に点状の集積を認め、サルコイドーシスによる筋病変の可能性が示唆された。また、尿検査結果からは、尿細管間質障害が示唆され、腎サルコイドーシスの可能性も考えられた。尿中カリウム排泄率は高値でなかったが、低カリウム血症にもかかわらず低下がなかったことから尿細管障害によるカリウム再吸収不全により低カリウム血症をきたしていた可能性があった。また、長期低カリウム血症が尿細管間質障害を増悪させていることが考えられた。低カリウム血症をきたすその他の要因は低かったものの蓄尿検査による尿中カリウム量測定や動脈血pH測定などを行えば、より正確な評価と鑑別ができたと思われる。筋生検や腎生検による臓器病変の組織診断はできなかったが、筋病変や腎病変があった場合にはフィルゴチニブの治療対象となる可能性があった。

関節リウマチとサルコイドーシスの合併に関する症例報告を散見するが¹³⁾、どれほどの頻度で合併するかは明確にされていない。TNF α やIL-6が両者の病態に関わることは興味深い点であるが、現時点で両者の共通の病態は明らかにされていない。関節リウマチに対して使用されるTNF阻害薬やIL-6受容体抗体がサルコイドーシスに対して有効である可能性はあるが、肉芽腫形成病態のより上流にIL-12やIFN γ などのサイトカインが存在するため、JAK阻害薬がTNF阻害薬やIL-6受容体抗体よりも有効である可能性が考えられる。また、関節リウマチ治療でも用いられるTNF阻害薬はサルコイドーシスを引き起こす可能性があるため注意が必要である¹⁴⁾。本例は当初、MTX関連リンパ増殖性疾患を疑われていた。TNF阻害薬もリンパ増殖性疾患を引き起こす可能性のある薬剤であるが、サルコイドーシス発症の要因にもなりえるため、両者の鑑別やその後の治療方針決定のためにはリンパ節生検を含めた組織診断が必要であった。関節リウマチ患者に多発リンパ節腫脹がみられた場合は、TNF阻害薬使用歴を確認するとともにサルコイドーシスを鑑別に入れ、組織生検を行う必要がある。

結 論

フィルゴチニブはサルコイドーシスに対する治療選択肢の1つになる可能性がある。関節リウマチにおけるリンパ節腫脹では、サルコイドーシスの可能性も鑑別に入れJAK阻害薬の必要性を考える必要がある。

利益相反 (conflict of interest) 開示

著者全員は、本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

参考文献

- 1) Drent M, Crouser ED, Grunewald J. Challenges of sarcoidosis and its management. *N Eng J Med* 2021; 385: 1018-32.
- 2) Rahaghi FF, Baughman RP, Saketkoo LA, et al. Delphi consensus recommendations for a treatment algorithm in pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir Rev* 2020; 29: 190146.
- 3) Murphy MJ, Cohen JM, Vesely MD, et al. Paradoxical eruptions to targeted therapies in dermatology: A systematic review and analysis. *J Am Acad Dermatol* 2022; 86: 1080-91.
- 4) Xu Q, Huang ZS, Liu QP, et al. Tofacitinib for sarcoidosis, a new potential treatment. *Int J Rheum Dis* 2022; 25: 1217-9.
- 5) Damsky W, Thakral D, Emeagwali N, et al. Tofacitinib treatment and molecular analysis of cutaneous sarcoidosis. *N Eng J Med* 2018; 379: 2540-6.
- 6) Damsky W, Young BD, Sloan B, et al. Treatment of Multiorgan Sarcoidosis With Tofacitinib. *ACR Open Rheumatol* 2020; 2: 106-9.
- 7) Damsky W, Wang A, Kim DJ, et al. Inhibition of type 1 immunity with tofacitinib is associated with marked improvement in longstanding sarcoidosis. *Nat Commun* 2022; 13: 3140.
- 8) Collaborative group: MI (6) study group. Glucocorticoid sparing in sarcoidosis using the Janus kinase (JAK) inhibitor tofacitinib. *Eur J Intern Med* 2022; 98: 119-21.
- 9) Leffers HCB, Baslund B, Lindhardsen J, et al. Abatacept and tofacitinib in refractory sarcoidosis: drug survival, safety, and treatment response. *Clin Exp Rheumatol* 2024; 42: 2167-74.
- 10) Levraut M, Martis N, Viau P, et al. Refractory sarcoidosis-like systemic granulomatosis responding to ruxolitinib. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 1606-7.
- 11) Rotenberg C, Besnard V, Brillet PY, et al. Dramatic response of refractory sarcoidosis under ruxolitinib in a patient with associated JAK2-mutated polycythemia.

Eur Respir J 2018; 52: 1801482.

- 12) Hu Q, Bian Q, Rong D, et al. JAK/STAT pathway: Extracellular signals, diseases, immunity, and therapeutic regimens. *Front Bioeng Biotechnol* 2023; 11: 1110765.
- 13) Leo G, Iuliano A, Spina D, et al. Simultaneous pulmonary involvement, histologically proven, of sarcoidosis and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27: 164.
- 14) Koda K, Toyoshima M, Nozue T, et al. Systemic Sarcoidosis associated with certolizumab pegol treatment for rheumatoid arthritis: a case report and review of the literature. *Intern Med* 2020; 59: 2015-21.

新入会申し込み 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：00150-5-636346 加入者名：一般社団法人 日本リウマチ学会 中部支部

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. 55 No. 1 2026 (令和8年) 年3月発行

発行者 一般社団法人 日本リウマチ学会 中部支部

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 株式会社 山誠社
