

目 次

日本リウマチ学会中部支部理事就任のご挨拶	石 井 亘	1
日本リウマチ学会中部支部理事就任のご挨拶	尾 島 朋 宏	2
日本リウマチ学会中部支部理事就任にあたって — 地域医療と専門医療の架け橋を目指して —	加 藤 賢 一	3
日本リウマチ学会中部支部理事就任のご挨拶	加 藤 将	5
日本リウマチ学会中部支部理事就任にあたって — つながりが生み出すリウマチ診療 —	下 山 久美子	6
多関節障害をきたして両側人工膝関節全置換術を施行した樹枝状脂肪腫の一例	後 藤 陽 太・他	7
供給不足下におけるサリルマブ継続例および他剤切替例の追跡調査	伊 藤 聡・他	12
民間療法希望により治療開始が遅延し心停止に至った 全身性エリテマトーデスの1例	矢 崎 真 由・他	19
2度の腸捻転から在宅中心静脈栄養を必要とした 限局皮膚硬化型全身性硬化症の1例	矢 崎 真 由・他	26
血管炎か感染症か？ PR3-ANCA陽性2症例の教訓	矢 崎 真 由・他	32
SDAI寛解を達成した高齢関節リウマチ患者において サルコペニアが身体機能に与える影響	渡 部 宏 毅・他	40
急性虫垂炎を契機にトシリズマブが無効となりカナキヌマブが奏功した 成人期全身型若年性特発性関節炎の1例	高 村 紗由里・他	45
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		49
「中部リウマチ」投稿・発行規定		50
一般社団法人日本リウマチ学会中部支部評議員名簿		53

日本リウマチ学会中部支部理事就任のご挨拶

長野赤十字病院 膠原病リウマチ内科
石井 亘

この度、中部リウマチ学会理事を拝命いたしました長野赤十字病院膠原病リウマチ内科の石井 亘と申します。

はじめに自己紹介を兼ねて、信州大学リウマチ膠原病グループの歩みについて紹介させていただきます。私が信州大学第三内科に入局した1997年にはリウマチ・膠原病を専門とする診療科は信州大学に存在しませんでした。2001年に第三内科がリウマチ・膠原病内科を標榜しましたが、リウマチ専門医は在籍していなかったため、私は2005年から2年間、筑波大学膠原病リウマチアレルギー内科の住田 孝之教授のもとへ国内留学し、リウマチ専門医を取得しました。2012年に松田 正之先生より信州大学リウマチ・膠原病内科診療科長を引き継ぎ3年半従事。その後、現在勤務している長野赤十字病院に膠原病リウマチ内科を開設するため異動し、今ではリウマチ専門医4名の充実した体制となっています。信州大学では下島 恭弘先生、岸田 大先生へと診療科長が引き継がれ、若手医師の育成も進み、リウマチ膠原病グループには関連病院を含め20名近くの医師が在籍するまで成長しました。



長野県には79名のリウマチ専門医がいますが、全員がリウマチ・膠原病の専門診療を行っている訳ではなく、長野県はとても広いため、まだまだ診療体制が十分構築されているとは言えません。長野県では信州大学リウマチ膠原病グループの先生だけでなく、整形外科の先生、他大学・病院で専門医を取得した先生など、様々な背景を持った先生が活躍されています。より充実した診療体制を構築するには、リウマチ・膠原病を専門とする若手医師を増やすと同時に、長野県内で活躍されている先生を「つなぐ」ことが重要と考えております。前理事である山崎 秀先生が中心となって構築した「信州リウマチネットワーク」をベースに、長野県内の大学・病院・診療所の先生と協力し、リウマチ・膠原病診療の連携がより密となるよう長野県代表の理事として取り組んでいきたいと思っております。

最近は関節リウマチだけでなく、膠原病の治療も新規免疫抑制剤、生物学的製剤の登場により飛躍的に進歩してきています。若手医師が正しい情報を取得し、それを活用する能力を向上していくためには、学会に参加するだけでなく、積極的に演題発表し、沢山の先生と討論する経験が重要だと考えております。若手医師の学会発表の場として、中部リウマチ学会はとても貴重な学会です。微力ではありますが、中部リウマチ学会の発展に向けて尽力していく所存です。今後とも、ご指導ご鞭撻のほど、よろしくお願い申し上げます。

日本リウマチ学会中部支部理事就任のご挨拶

福井総合病院 整形外科・リウマチ科 部長
尾島 朋宏

このたび、福井大学整形外科元教授・松峯昭彦先生のご推薦により、日本リウマチ学会中部支部の理事を拝命いたしました、福井総合病院の尾島朋宏と申します。長い歴史と伝統を受け継ぐ本支部の運営に携わる機会をいただき、身の引き締まる思いでおります。あわせて、2028年開催予定の第39回日本リウマチ学会中部支部学術集会の会長にご推挙いただきましたことを、大変光栄に存じます。



私は整形外科医としてキャリアを出発し、諸先生方のご指導を仰ぎながら、関節リウマチの診療に携わってまいりました。日々の診療では、薬物治療と手術治療の両方に関わらせていただく機会に恵まれております。分子標的治療薬の登場により、RAの薬物治療は寛解を現実の目標としうる「成熟」の段階に達したといえますが、その一方で、すでに関節破壊が進行した患者さんへの対応や、超高齢社会のなかで運動器障害・フレイルを抱える患者さんへの対応には、日々の診療のなかで力不足を感じるものが少なくありません。

これらに向き合うには、内科系リウマチ医と整形外科医が互いの専門性を尊重し、さらに看護師、薬剤師、理学療法士、作業療法士など多職種を交えた集学的な診療が欠かせません。中部地区は他地区に比べ整形外科系のリウマチ医の割合が高いことも本支部の特色であり、整形外科医でありリウマチ医でもある立場から、その橋渡しの一助となれればと考えております。

もう一点、近年強く感じておりますのは、先達が築いてこられた診療の技術と知恵を、いかに次の世代へ受け渡すかという課題です。日々の診療で培われた判断や手技には、明文化されないまま失われていくものが少なくありません。地域のレジェンドと呼ぶべき先生方から直接学ぶ機会を絶やさず、その蓄積を形にして残していくことは、地域に根ざした本支部だからこそ果たしうる役割ではないかと考えております。

本支部は、気軽に発表や議論ができる場として若手が育つ土壌となつてまいりました。私自身もこの学会に育てられた一人として、次の世代が安心して挑戦できる場を守り育てることを、理事としての務めと考えております。

微力ではございますが、中部地区のリウマチ診療の発展に全力を尽くす所存です。今後とも、ご指導ご鞭撻を賜りますよう、どうぞよろしくお願い申し上げます。

日本リウマチ学会中部支部理事就任にあたって — 地域医療と専門医療の架け橋を目指して —

加藤内科 院長
加藤 賢一

このたび、日本リウマチ学会中部支部理事を拝命いたしました。長年にわたり諸先輩方が築き上げてこられた中部支部の活動を受け継ぐ立場となり、その責任の重さをあらためて感じております。中部支部はこれまで、中部地区におけるリウマチ・膠原病診療の発展ならびに人材育成に大きく貢献してまいりました。中部地区のリウマチ・膠原病診療を牽引してこられた諸先輩方の歩みを次の世代へつなぐ一助となるよう、微力ながら努めてまいりたいと考えております。



私は岐阜市で内科・リウマチ膠原病診療を中心とする診療所で地域医療に携わる一方、岐阜県立多治見病院においてリウマチ膠原病専門外来を担当しております。今日まで診療を続けることができたのは、恩師をはじめ多くの先生方からご指導をいただいたおかげであり、深く感謝しております。地域医療の現場に身を置きながら、現在も専門診療に携わる機会に恵まれ、患者さん一人ひとりの生活や価値観に寄り添った医療の大切さを日々感じております。

近年、関節リウマチをはじめとするリウマチ性疾患の治療は飛躍的な進歩を遂げました。生物学的製剤やJAK阻害薬の普及により、多くの患者さんが良好な疾患コントロールを維持できる時代となっています。一方で患者さんの高齢化に伴い、感染症対策、心血管疾患や悪性腫瘍などの併存疾患管理、骨粗鬆症対策、さらにはフレイルや認知症への対応など、求められる診療内容はますます多様化しています。

そのような中で、専門医療機関のみで患者さんを支えることは困難であり、地域の医療機関との連携が不可欠となっています。岐阜県は広い医療圏を有しており、患者さんが住み慣れた地域で安心して専門医療を受け続けられる体制づくりが重要です。

私自身、県立多治見病院の専門外来では紹介患者さんの診療に携わる一方、診療所においても関節リウマチをはじめとするリウマチ性疾患・膠原病の専門診療を行っています。生物学的製剤やJAK阻害薬による治療を受ける患者さんも増加しており、地域においても高度な専門医療が求められる時代となっています。このような診療経験を通じて、高次医療機関と地域医療機関がそれぞれの役割を担いながら連携することが、質の高い医療の提供に不可欠であると感じています。

今後、高齢化の進展とともに、専門医不足や医療資源の地域偏在への対応も重要な課題となります。そのためには、大学病院、基幹病院、診療所が垣根を越えて協力し、患者さん中心の医療体制を構築していくことが必要です。

また、次世代を担う若手医師やメディカルスタッフの育成も重要な使命です。私自身、多くの先生方との出会いとご指導に支えられて今日に至りました。その経験を踏まえ、中部支部においても若手医療者が学びやすく、相談しやすい環境づくりに力を尽くしてまいります。診療所と基幹病院の双方で診療に携わる立場として、多様なキャリアのあり方を示していければ幸いです。

理事としては、大学病院や基幹病院の視点だけでなく、地域医療を担う開業医の視点も学会活動に反映し、中部地区のリウマチ・膠原病診療のさらなる発展に力を尽くしてまいります。今後とも諸先生方のご指導、ご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。

日本リウマチ学会中部支部理事就任のご挨拶

富山大学医学部第一内科
加藤 将

このたび、中部リウマチ学会の理事を拝命いたしました富山大学医学部第一内科の加藤でございます。中部地区におけるリウマチ・膠原病診療は、大学病院や基幹病院のみならず、多くの地域医療機関の先生方のご尽力によって支えられております。本学会は、診療・研究・教育を通じて会員相互が研鑽を積み、地域のリウマチ医療の発展に寄与してきた大変意義深い学会であると認識しております。



近年、リウマチ・膠原病領域では診断技術や治療法が大きく進歩する一方で、専門性の深化とともに、多職種連携や施設間連携、さらには次世代を担う若手医師・医療従事者の育成がますます重要となっています。そのような中、本学会が会員相互の交流と学びの場として、より一層活発な役割を果たしていくことが期待されます。微力ではございますが、理事として本学会の発展に尽力するとともに、中部地区におけるリウマチ医療のさらなる向上と人材育成に貢献できるよう努めてまいります。会員の皆様のご指導、ご支援を賜りますようお願い申し上げます。

日本リウマチ学会中部支部理事就任にあたって — つながりが生み出すリウマチ診療 —

浜松医科大学 免疫リウマチ内科
下山久美子

このたび、日本リウマチ学会 中部支部(以下 中部リウマチ学会)の理事を拝命いたしました。歴史と伝統ある本学会の運営に携わる機会をいただきましたことを、大変光栄に存じますとともに、その責任の重さに身の引き締まる思いです。これまで本学会を築き、発展させてこられた諸先生方のご尽力に深く敬意を表するとともに、微力ながら学会のさらなる発展に貢献できるよう努めてまいります。



中部リウマチ学会の大きな魅力は、大学病院、地域の基幹病院、診療所など多様な立場の医療者が一堂に会し、世代や専門領域を超えて活発な議論ができることにあります。人と人との距離が近く、日頃の診療で生じた疑問や経験を率直に共有し、それが新たな研究や連携につながる環境は、本学会ならではの財産です。私は医学部卒業と同時に『中部リウマチ学会』に入会し、本学会に難治性病態に対峙するマインドや新しいことに挑戦する熱意を育てていただいたという気持ちが強くあります。若手医師やメディカルスタッフが積極的に発表し、先輩方から温かくも本質を突いた助言を受けながら成長していく姿は、本学会の大きな強みであり、今後も大切に育んでいきたい文化であると感じています。

近年、リウマチ・膠原病診療は目覚ましい進歩を遂げています。生物学的製剤やJAK阻害薬をはじめとする新たな治療選択肢の拡充に加え、診療ガイドラインやリアルワールドデータの充実により、より適切な個別化医療が求められる時代となりました。一方で、高齢化への対応、妊娠・出産支援、Adolescent & Young Adult (AYA) 世代や希少疾患への診療体制の整備、多職種連携、医療Digital Transformation (DX) や Artificial Intelligence (AI) の活用など、新たな課題も次々と生まれています。これらは一施設だけで解決できるものではなく、地域全体で知恵と経験を共有することがこれまで以上に重要になっています。

理事としては、学会を「学び、つながり、挑戦できる場」としてさらに発展させたいと考えています。若手医師や研究者が気軽に相談でき、共同研究へと発展する機会を増やすこと、中部地区から質の高いエビデンスを発信すること、そして患者さんへより良い医療を届けるために職種や施設の垣根を越えた連携を一層深めることに力を注ぎたいと思います。また、多様な背景を持つ医療者が活躍できる環境づくりや、次世代を担う人材育成にも積極的に取り組んでいきたいと考えています。

学会は、最新の知識を学ぶ場であると同時に、人と人をつなぎ、新たな挑戦を生み出す場でもあります。中部リウマチ学会が、会員一人ひとりにとって「参加してよかった」「また挑戦したい」と思える学会であり続けられるよう、微力ではございますが、会員の皆様とともに学会のさらなる発展に努めてまいります。今後ともご指導、ご支援を賜りますよう、何卒よろしくお願い申し上げます。

多関節障害をきたして両側人工膝関節全置換術を施行した樹枝状脂肪腫の一例

後藤陽太¹⁾, 藤林孝義¹⁾, 三宅駿平¹⁾, 大倉俊昭¹⁾, 川崎雅史¹⁾, 嘉森雅俊²⁾

Key word : lipoma arborescens, total knee arthroplasty, synovectomy

Abstract

We report a case of lipoma arborescens, a rare benign condition characterized by the replacement of synovial tissue within joints or bursae by mature adipose tissue. Lipoma arborescens usually presents with systemic joint destruction, and in this case we performed bilateral total knee arthroplasty (TKA) and resulted in good functional outcome postoperatively.

はじめに

樹枝状脂肪腫 (lipoma arborescens) は関節内や滑液包内に発生する滑膜組織が成熟脂肪組織に置換される稀な良性疾患である¹⁾。今回我々は多関節破壊をきたす樹枝状脂肪腫に対して両側人工膝関節全置換術 (Total knee arthroplasty; TKA) を施行した一例を経験したので報告する。

症 例

症例：66歳、女性 (中国国籍)

主訴：両膝関節痛

既往歴・並存疾患：腎硬化症による慢性腎不全 (X-7年血液透析)、右大腿骨頭壊死 (X-1年人工股関節置換術)、高尿酸血症、高血圧、脂質異常症、十二指腸潰瘍、両眼緑内障、両変形性肩関節症

現病歴：X-8年に他院で診断された両変形性膝関節症

(Osteoarthritis; OA)、両膝関節水症にて当科紹介となり (図1A-D)、X-2年に右膝関節の機能改善、除痛目的で右TKAを実施した。その際の手術所見として著明な滑膜炎と樹枝状脂肪腫による滑膜様組織の増生を認めていた。その時点では疼痛は右が左より強かったため、患者希望で右TKA後は左膝関節は経過観察となっていたが、次第に左膝の疼痛も増悪してきたためX年に左膝関節の除痛目的で左TKAを実施することとなった。

身体所見：身長152 cm、体重50 kg、Body Mass Index 21.6。左膝関節に腫脹、膝蓋跳動、内側・外側関節裂隙の圧痛を認めた。左膝関節屈曲時の嚙音が高度であり関節動揺性も著明であった。疼痛のため自立歩行は困難であり、階段昇降は手すりを使用していた。屈曲125°伸展-5°、褐色漿液性の約100mlの関節水症を繰り返しており、日本整形外科学会OA膝治療判定基準 (JOAスコア) は患側35点、右膝関節はすでにTKA術後であり95

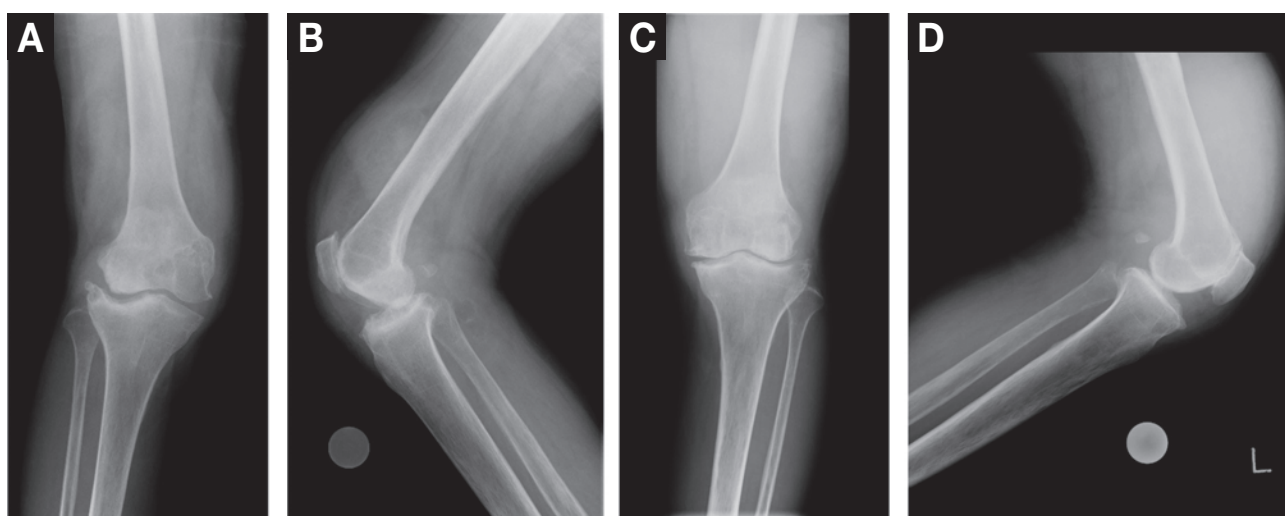


図1. A) 初診右膝正面X線像 B) 初診右膝側面X線像 C) 初診左膝正面X線像 D) 初診左膝側面X線像
両変形性膝関節症 (OA) を認める。

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, A CASE OF BILATERAL TOTAL KNEE ARTHROPLASTY FOR LIPOMA ARBORESCENS, WHICH IS CHRONIC, SLOWLY PROGRESSIVE INTRA-ARTICULAR LESION, YOTA GOTO et al : ¹⁾Department of Orthopedic Surgery, Konan Kosei Hospital,

²⁾Department of Orthopedic Surgery, Mukaiyama Clinic

点であった。

血液検査所見：血液生化学検査では白血球(White blood cells; WBC) 5300 /ul、急性期炎症タンパク(C-reactive protein; CRP) 0.05 mg/dl、赤血球沈降速度(血沈)は陰性と明らかな炎症反応の上昇を認めなかった。リウマトイド因子(Rheumatoid factor; RF)、抗環状シトルリン化ペプチド(Cyclic Citrullinated Peptide; CCP)抗体はともに陰性(RF: 6 IU/ml、抗CCP抗体: 0.6 U/ml)でそのほか膠原病関連採血項目も上昇を認めなかった。

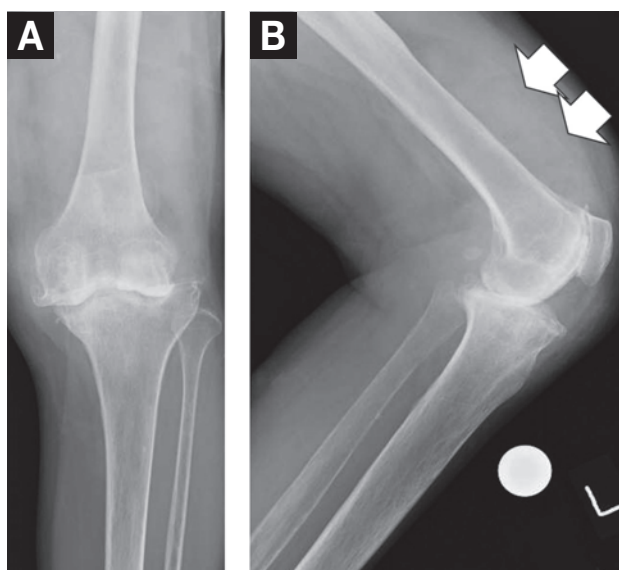


図2. A) 術前左膝正面X線像 2) 術前左膝正面X線像

初診時と比較して左膝関節裂隙狭小化の進行、軟骨下骨の骨硬化像と関節面周囲の骨棘形成を認め、膝蓋上嚢部の陰影の腫大が著明であった。

画像所見：術前左膝X線像では初診時と比較して左膝関節裂隙狭小化の進行、軟骨下骨の骨硬化像と関節面周囲の骨棘形成を認め、膝蓋上嚢部の陰影の腫大が著明であった(図2A, B)。膝関節MRIではT1強調像およびT2強調像で膝蓋上嚢に皮下脂肪と同程度の信号変化を示し、T2 STIR像で脂肪抑制される絨毛状の滑膜様組織を認めた(図3A-C)。これら画像所見から樹枝状脂肪腫を強く疑い、関節再建手術と同時に滑膜様組織も摘出す方針とした。

手術所見：TKAはナビゲーションシステム(Stryker社, Kalamazoo, USA)を使用し、内側傍膝蓋アプローチで行った。術中、膝関節内や膝蓋上嚢に黄色米粒状の滑膜様組織が著明に増生していたため可及的に切除し、病理検査に提出した(図4)。関節動揺性が強く挿入インプラントはPosterior Stabilized (PS)-typeを選択し膝関節の安定性を獲得した(図5A, B)。

病理所見：滑膜は乳頭状に増殖し、滑膜表層下に成熟した脂肪細胞の増殖とリンパ球、形質細胞の浸潤を認めた。構成細胞の核異型や核分裂は乏しく、悪性疾患を示唆する所見を認めず(図6)、樹枝状脂肪腫として矛盾なかった。

術後経過：術後3か月で膝関節の疼痛は改善し、1km以上自立歩行可能で階段昇降は手すり併用で可能となった。関節水症も消失し、術後1年でのJOAスコアは95点と改善を認めた。術後半年ごろより両肩関節痛増悪の訴えがあり、身体所見として両肩関節の腫脹および可動域制限の進行がみられた。単純X線写真では高度な関節裂隙狭小化、関節破壊を認めた(図7A, B)。右肩関節

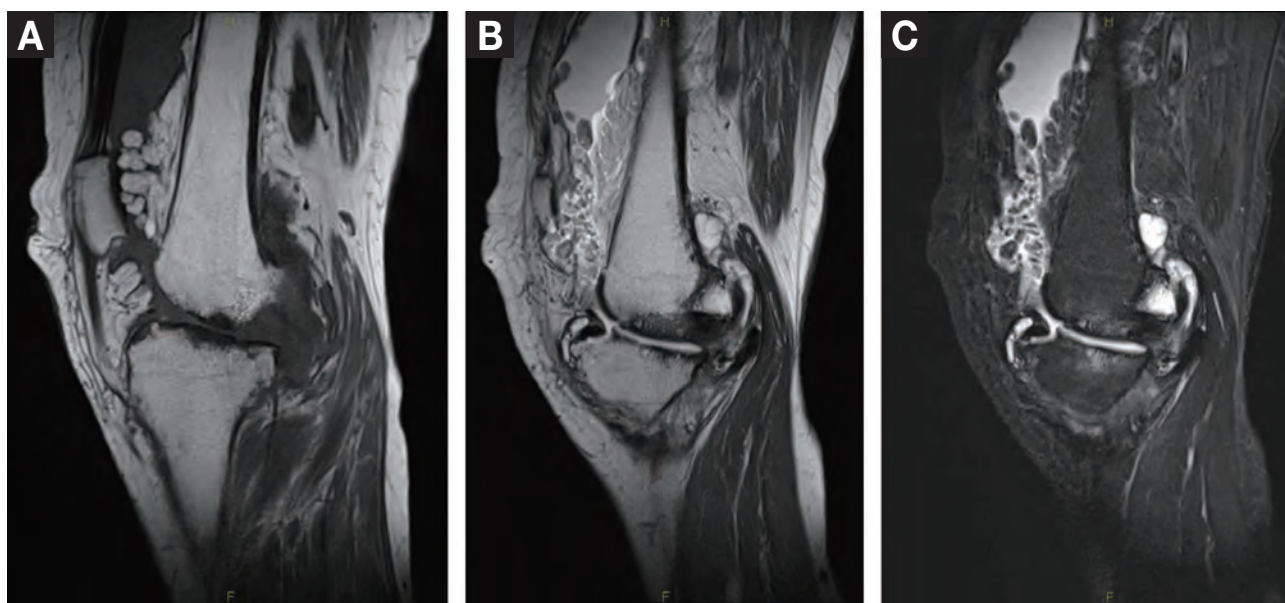


図3. MRI単純矢状断像 A) T1強調像 B) T2強調像 C) T2 STIR

膝関節MRIではT1強調像およびT2強調像で膝蓋上嚢に皮下脂肪と同程度の信号変化を示し、T2 STIR像で脂肪抑制される絨毛状の滑膜様組織を認める。

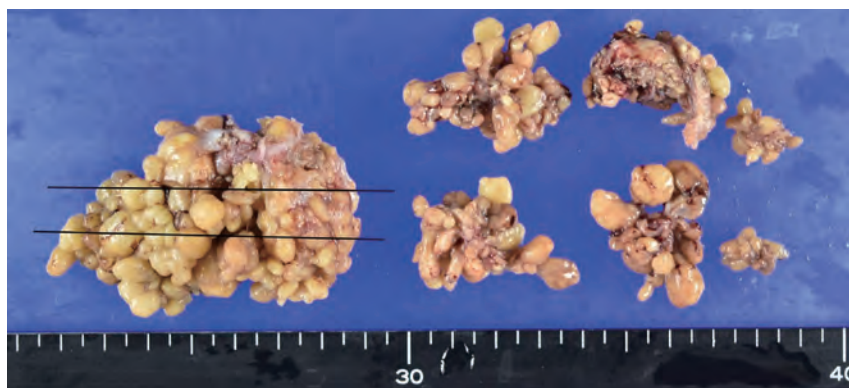


図4. 滑膜様組織 肉眼像

黄色米粒状の滑膜様組織が著明に増生している。

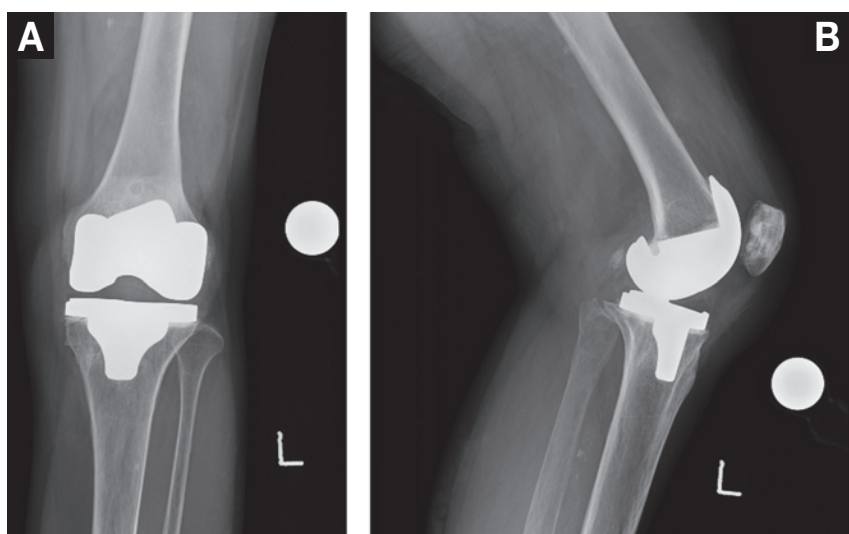


図5. A) 術後左膝正面X線像 B) 術後左膝側面X線像

後方安定 (PS) 型の人工膝関節が設置されている。

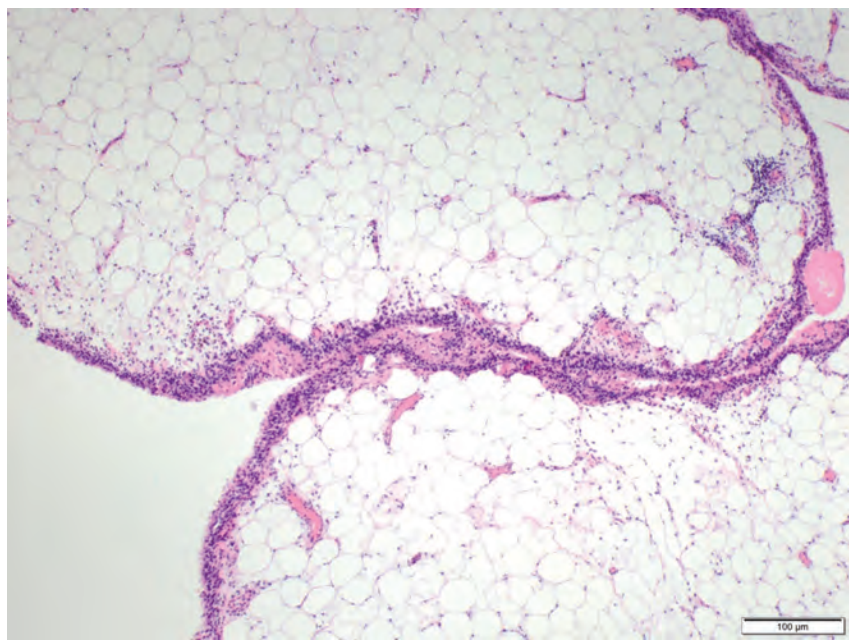


図6. 病理像

滑膜は乳頭状に増殖し、滑膜表層下に成熟した脂肪細胞の増殖とリンパ球、形質細胞の浸潤を認める。構成細胞の核異型や核分裂は乏しく、悪性疾患を示唆する所見を認めない。



図7. A) 右肩関節正面X線像 B) 左肩関節正面X線像
関節裂隙狭小化、関節破壊を認める。

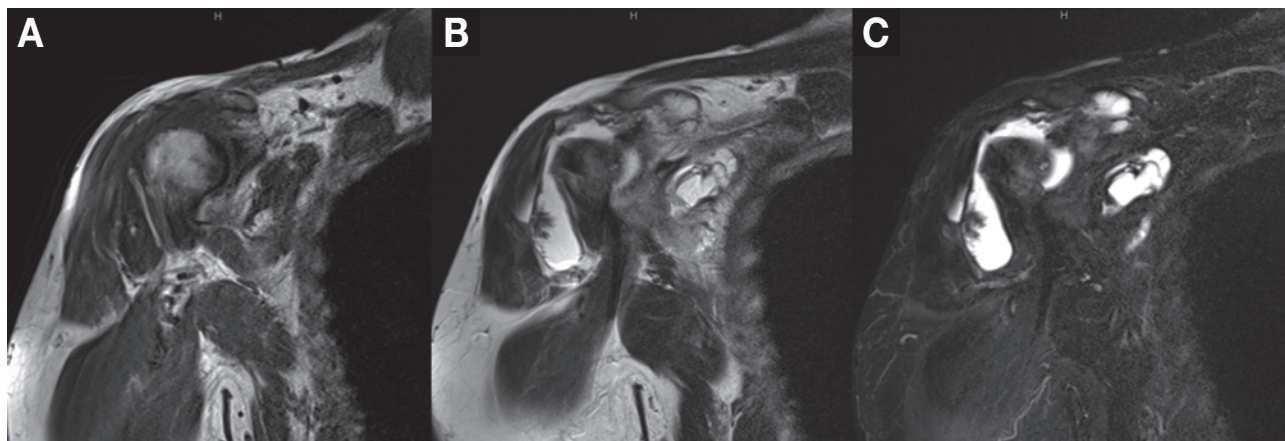


図8. MRI単純前額断像 A) T1強調像 B) T2強調像 C) T2 STIR

T2強調像で三角筋下滑液包に高信号を呈する液体貯留所見を認めるが、T1・T2強調画像で皮下脂肪と同程度の高信号を呈する不整な滑膜組織の増生は認めない。

MRIではT2強調像で三角筋下滑液包に高信号を呈する液体貯留所見を認めた。T1・T2強調画像で皮下脂肪と同程度の高信号を呈する不整な滑膜組織の増生は認めなかった(図8A-C)。現在のところOAによる関節水症と考え、注意深く経過観察している。

考 察

樹枝状脂肪腫 (lipoma arborescens) は、1904年に Hoffa によって、最初に報告された非定型滑膜病変である¹⁾。

高度の関節水症を繰り返し、関節水症の割には疼痛が軽度であることが特徴とされている²⁾。疫学として、9歳から68歳まで発症が確認されており、男女比は同等とされている。90%は膝関節、特に膝蓋上嚢に好発し、20%が両側性である^{2,3)}。

本症例は中国国籍の女性であったが、文献を渉猟する限り、人種間での有病率を比較する論文は見つからな

かった。特発性と続発性に分けられ、特発性は20-30歳程度の若年者に多いとされる^{2,5,6)}。一方より一般的な続発性は、変性疾患、外傷、半月板損傷、滑膜炎など慢性刺激による滑膜脂肪腫症が当てはまり、通常は高齢者にみられる。本症例の場合透析歴が長く高尿酸血症の既往もあり、関節内沈着物の慢性刺激により続発性に膝関節の変性・変形を来した可能性が考えられる²⁾。また、発症部位に関して本症例は両膝関節であったが、肩、肘、手、股関節、足関節など多関節での報告がある⁴⁾。

臨床症状は繰り返す関節腫脹・水腫で、その後関節破壊が進行すると疼痛、可動域制限がおこる。血液検査では特異度の高い有効な検査はないとされている。また原則として、関節液検査で結晶や細胞、細菌は検出されない²⁾。

樹枝状脂肪腫の肉眼標本は黄色乳頭状であり絨毛状に滑膜増生がみられる²⁾。顕微鏡検査では成熟脂肪細胞に

よる滑膜下組織の置換を伴う滑膜絨毛の乳頭状増殖を示す^{2,7)}。鑑別疾患として挙げられる色素性絨毛性結節性滑膜炎 (Pigmented villonodular synovitis; PVS) は、ヘモジデリンの沈着により T1 強調画像、T2 強調画像ともに低信号となるため、本例では除外された。

治療は滑膜切除が一般的であり、Wang らの報告では 65 例中 2 例で再発を認めたのみで、滑膜切除後の予後は良好で再発は少ないとしている⁸⁾。また、増生した滑膜から産生される関節液の貯留により二次性の変形性関節症を起こすため、予防的に早期の切除術が勧められるという報告もある⁹⁾。本症例は、術前の特徴的な MRI 所見から樹枝状脂肪腫を疑ったが、当院初診時点で関節破壊が高度に進行していたため、鏡視下手術の適応はなく両側 TKA を施行することとなった。繰り返す関節水症で、関節液穿刺や採血検査、MRI 検査などの精査を速やかに行い樹枝状脂肪腫を疑った場合、診断がつき次第手術加療を行うことが望ましいと思われる。

本症例では肩関節にも関節液貯留を認め、右肩関節に関しては MRI 検査を行ったが、MRI 所見は T2 強調画像で三角筋下滑液包に高信号を呈する液体貯留所見を認めたが、T1・T2 強調画像で皮下脂肪と同程度の高信号を呈する不整な滑膜組織の増生は認めないことから変形性肩関節症として今後患者の希望に応じて手術を検討していく方針である。

結 語

両膝関節破壊をきたした樹枝状脂肪腫を経験し、TKA と滑膜切除により症状は改善した。

診断には MRI が有用であり、滑膜切除で再発は稀であることから、繰り返す関節水症の場合には関節液穿刺や採血検査、MRI 検査などの精査を速やかに行い、早期の診断・早期治療介入が望ましい。

多関節での罹患報告もあり、病態の変化や他の関節の新規罹患を念頭に置いての経過観察が重要である。

利益相反

なし

参考文献

- 1) Hoffa A. The influence of the adipose tissue with regard to the pathology of the knee joint. JAMA 1904; 43: 795-6.
- 2) Sarat Kumar Sanamandra, Keh Oon Ong. Lipoma arborescens. Singapore Med J 2014; 55 (1) : 5-11.
- 3) 奥茂敬恭, 浅井聡司, 高木 博, 他. 膝関節に発生した樹枝状脂肪腫の 2 例. 整形外科 2016; 67 (11) : 1158-1160.
- 4) Kalifis G, Nicola Maffulli, Filippo Migliorini, et al. Surgical management of upper limb lipoma arborescens : a systematic review. J orthop surg Res 2022; 17 (1) : 138.doi.
- 5) Vilanova JC, Barceló J, Villalón M, et al. MR Imaging of Lipoma arborescens and the associated lesions. Skeletal Radiol 2003; 32 (9) : 504-9.
- 6) Plotkin BE, Varma R. Lipoma arborescens of the knee in a 17-year-old man. Radiology Case Reports 2008; 3: 164.
- 7) 小畑 彰, 平川雅士, 松田昌悟, 他. 高度関節水腫を呈した両膝樹枝状脂肪腫の 1 例. 整形外科と災害外科 2021; 70 (4) : 653-656.
- 8) Casey K.Wang, Alfayez Saud, Marwan Yousef, et al. Knee arthroscopy for the treatment of lipoma arborescens: a systematic review of the literature. JBJS Reviews 2019; 7 (4) : e8.doi.
- 9) 大井剛太, 浅野多聞, 鈴木朱美, 他. 変形性膝関節症を合併した両膝樹枝状脂肪腫の 1 例. 臨整外 2004; 39: 987.

供給不足下におけるサリルマブ継続例および他剤切替例の追跡調査

伊藤 聡¹⁾, 伊藤遼介^{1,2)}, 須藤真則^{1,3)}, 高村紗友里^{1,3)}, 小林大介³⁾, 阿部麻美¹⁾, 石川 肇¹⁾

Key word : sarilumab, shortage of supply, discontinuation, disease activity

Abstract

Objective : To clarify the condition of patients with rheumatoid arthritis (RA) during the sarilumab (SAR) supply shortage. **Patients and methods** : Patients' age, sex, duration of the disease, number of patients who continued SAR, number of patients who discontinued SAR, and drugs used after SAR were investigated. Furthermore, after supply stabilization, the number of patients who returned to the SAR and changes in disease activity were investigated.

Results : Thirty-six patients (male, n=2; female, n=34) used SAR. The average age was 65 ± 15.5 years and average disease duration was 13.8 ± 11.4 years. Twenty-three patients continued SAR, while 13 patients discontinued SAR. Ten patients discontinued SAR because of supply shortages. Nine patients received subcutaneous tocilizumab (TCZ; two patients, once a week), and one patient started upadacitinib. Three patients discontinued SAR because of inefficacy. The tender joint count significantly worsened due to the switching of drugs (0.2 to 1.3 , $p=0.0477$). The first author continued SAR in two patients who were not controlled by other agents and in one patient with serious side effects on TCZ. All three patients could maintain good health. Among the patients who discontinued SAR due to supply shortages, 7 patients with TCZ (one patient, once a week) returned to SAR.

Conclusion : Although the efficacy of SAR has been demonstrated, a stable supply is highly desirable. In situations where key drugs are in short supply, it would be a good strategy to limit the prescription of the drug to patients who truly need it throughout their clinical course.

はじめに

サリルマブ (SAR) はトシリズマブ (TCZ) について発売された抗IL-6受容体モノクローナル抗体であり、これまでも治験での有用性が報告されていたが¹⁻³⁾、その後国内外から、多数の実臨床での有用性が報告されている⁴⁻⁹⁾。

当院からも、複数例での有用性⁵⁾や、TCZによる副作用症例、TCZ二次無効例での有用性⁶⁾を報告している。しかし、2024年5月15日に供給問題が起こり、問題が解消したのは2024年9月17日であった。残念ながら、ある程度の症例で他製剤に変更せざるを得ない状況となった。今回、当院で何例がSARを継続使用できたのか、何例が変更されどの製剤に変更になったのか、変更された症例の疾患活動性に変化はあったのか。また、供給が安定した後、何例がSARに戻ったのかを調査したので報告する。

対象と方法

1. 対象

2024年に新潟県立リウマチセンター(以下、当院)で

SARを使用していた患者を対象とした。尚2025年4月に新潟県立新発田病院との統合により、当院は新潟県立新発田病院リウマチセンター(新潟県リウマチセンター)に改称した。

本研究は当院の倫理審査委員会承認され(承認番号2024-0013号(承認日 2025年2月14日)、オプトアウト法を使用した。

2. 方法

患者背景として、性別、罹病期間、生物学的製剤(biological disease-modifying antirheumatic drugs: bDMARDs)やヤヌスキナーゼ(JAK)阻害薬(targeted synthetic DMARDs: tsDMARDs)の使用歴、併用抗リウマチ薬(conventional synthetic DMARDs: csDMARDs)、炎症所見、圧痛関節数(tender joint count: TJC)、腫脹関節数(swollen joint count: SJC)、医師visual analogue scale (VAS)、患者VAS、clinical disease activity index (CDAI)を調査した。さらに、SARの継続や他剤への変更、変更したことによる疾患活動性の変化、変更後SARに戻ったか、またその理由を調査した。統計計算

1) 新潟県立リウマチセンター リウマチ科, 2) 山梨大学 リウマチ膠原病内科, 3) 新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎・膠原病内科, THE FOLLOW UP STUDY OF THE PATIENTS WHO CONTINUED OR DISCONTINUED SARILUMAB DURING ITS SHORTAGE OF SUPPLY, SATOSHI ITO et al : ¹⁾Department of rheumatology, Niigata Rheumatic Center, ²⁾Department of Rheumatology, University of Yamanashi, ³⁾Division of Clinical Nephrology and Rheumatology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences.

は、Wilcoxon signed rank testを用いた。

3. 結果

患者は36例(男性2例、女性34例)、平均年齢 65 ± 15.5 歳、平均罹病期間は 13.8 ± 11.4 年、先行bDMARDsは1剤が12例、2剤が13例、3剤が4例であった。TCZの使用歴は14例であった。SARは、200mg/隔週33例、150mg/隔週が3例であった。

先行tsDMARDsは1剤が2例、2剤が1例であった。bDMARDsとtsDMARDsを合わせた使用歴は、1剤が12例、2剤が11例、3剤が3例、4剤が2例、5剤が1例であった。

併用csDMARDsは、1剤が16例(タクロリムス：TAC 5例、サラゾスルファピリジン：SASP 4例、イグラチモド：IGU 3例、ブシラミン：BUC 3例、アクタリット：ACT 1例)であり、2剤(TACとIGU、TACとSASP)と3剤(TACとIGUとBUC、TACとSASPとBUC)が各2例であった。

処方医は筆頭著者A 9例、B 13例、C 10例、D E1例ずつであった。

販売メーカーの旭化成ファーマ株式会社(現：旭化成セラピューティクス株式会社)からは、他剤への切り替えが推奨されていたが、23例(63.9%)がSARを継続しており、13例が他剤に変更されていた。そのうち3例

は、SAR二次無効で他剤に変更されており(ウパダシニブ：UPA、バリシチニブ：BAR、フィルゴチニブ：FILへ各1例ずつ変更)、効果不十分のためSARを中止されており、供給不足が原因での他剤への切り替えは10例であった(表1)。SAR前にtsDMARDsを使用していた症例はなかった。

この10例は、男性0例、女性10例、平均年齢 65.0 ± 15.5 歳、平均罹病期間 13.8 ± 11.4 年、SAR 150mg隔週が1例、200mg隔週が9例であった。9例は主治医が供給不足の情報を得て他剤に変更したが、1例(症例10)は、以前SAR 200mg隔週で軽微な感染症をきたし、150mg隔週での処方を開始したが、二回目の処方で薬局からSAR 150mgの在庫がないと通知があり、UPA 7.5mg/日に変更されていた。フルドーズを使用しなかったのは、患者が副作用を恐れたためである。その後動悸を訴え、やはり減量処方のペフィシチニブ(PEF) 100mg/日に切り替えたが、動悸は不変で、痛みはUPAのときの方がよかったとのことで、UPA 7.5mg/日に戻した。

切り替え症例は、TCZ皮下注(SC)が9例(うち2例は毎週投与に変更)、UPAが1例であった(表1)。この10例中2例がTCZ使用経験有であった。1例(症例7：主治医C)はTCZ二次無効と判断し、SARに変更したが、供給不足によりやむなくTCZに変更していた(その後SARに戻った)。1例(症例10)(主治医A)はTCZ二次無効

表1. 供給不足のため薬剤を切り替えた10例の変更薬剤とその後

Age (歳)	Sex	罹病期間 (年)	SAR dose (mg/隔週)	SAR 前 bDMARDs	変更薬剤	供給安定後 の再処方	要因
65	F	12	200	ADA	TCZ sc	YES	TCZ で痛みが悪化
74	F	42	200	—	TCZsc	YES	本人が SAR を希望 (詳細不明)
80	F	19	200	ETN, GLM	TCZsc	YES	本人が SAR を希望 (詳細不明)
71	F	5	200	IFX	TCZsc	YES	SAR デバイスがボタンレスの為
59	F	3	200	ADA, IFX	TCZsc	YES	SAR の方が痒いが、効いていた
55	F	12	200	IFX, GLM	TCZ sc → weekly	YES	TCZ weekly で疾患活動性改善したが、コストのため SAR 隔週投与を希望。
75	F	4	200	TCZ	TCZ sc	YES	本人が SAR を希望 (詳細不明)
68	F	14	200	—	TCZ sc	NO	TCZ でも調子がいい
27	F	9	200	ADA	TCZ sc → weekly	NO	SAR の時は打つとだるかった。かゆみも出た。翌日熱っぽかった。TCZ がいい。
76	F	18	150	ETN, TCZ	UPA	NO	供給不足で UPA, PEF, UPA に変更

SAR：サリルマブ、bDMARDs：biological disease-modifying antirheumatic drugs、TCZ：トシリズマブ、SC：皮下注、ADA：アダリムマブ、ETN：エタネルセプト、GLM：ゴリムマブ、IFX：インフリキシマブ、UPA：ウパダシニブ、PEF：ペフィシチニブ

表2. 供給不足による切替 10 症例の解析

	切替前	切替後	p 値
CRP (mg/dL)	0.022	0.023	1
ESR (mm/hr)	3.4	4.6	0.235
RF (IU/mL)	99.3	71.6	0.866
MMP-3 (ng/mL)	88.0	72.2	0.834
TJC	0.2	1.3	0.0477
SJC	0.7	0.9	1
医師 VAS (mm)	14.6	18.3	0.271
患者 VAS (mm)	13.8	16.7	0.474
CDAI	3.64	5.5	0.262

変更時の疾患活動性と、評価時（他剤変更例は最終観察時、SAR に戻した症例は戻した時点：平均 18.1 ± 6.2 週）での疾患活動性、CRP：C-reactive protein, ESR：erythrocyte sedimentation rate, RF：rheumatoid factor, MMP-3：matrix metalloproteinase-3, TJC：tender joint count, SJC：swollen joint count, VAS：visual analogue scale, CDAI：clinical disease activity index

でSARにしたが、200mg/隔週で軽微の感染症があり150mg/隔週にしたが、供給不足でUPAにした前述の症例であり、これらの症例の各種パラメーターを図1に示す。

処方医は筆頭著者 A 5例、B 1例、C 4例であった。

変更時の疾患活動性と、評価時（他剤変更例は最終観察時、SAR に戻した症例は戻した段階：平均 18.1 ± 6.2 週）での疾患活動性の変化では、他剤に切り替えたことによりTJCは有意に悪化していた（表2、Wilcoxon signed rank test）。

供給安定後SARの再投与を希望したのは10例中7例であり、その理由はTCZに変更したことにより痛みが悪化した、が2例（図2）、TCZはオートインジェクターのボタンを押す必要があるが、SARは皮膚に押し付けるだけでよいので、より簡単である、が1例、TCZ皮下注毎週で痛みがなくなったがコストを考慮しSARに戻したが1例、本人希望が3例であった。この本人希望3例（症例2, 3, 7）は、カルテ上は切り替えによる痛みの悪化の訴えはなかったが、図3に示すように、2例はSARから他剤への切り替えにより各パラメーターがおおむね悪化していた。このうち症例7は図1で提示した症例であるが図3で再度提示する。

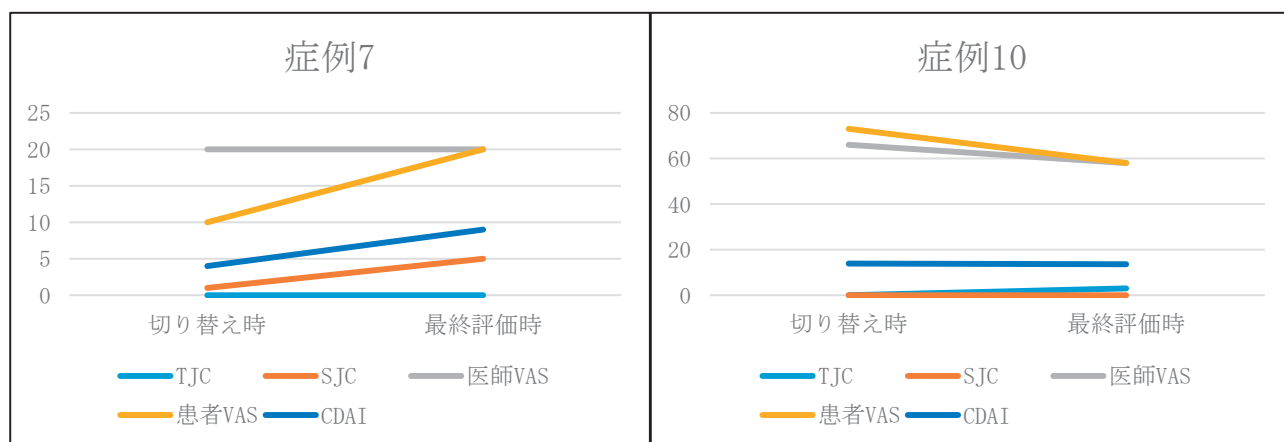


図1. トシリズマブ使用経験のあった2例の切り替え前後の臨床パラメーター

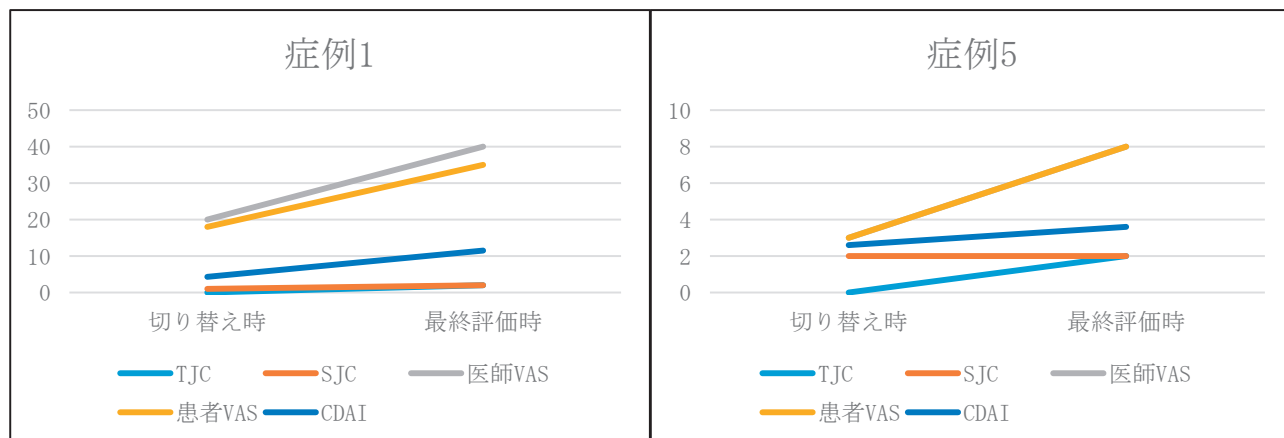


図2. 痛みが悪化したと訴えのあった2例の切り替え前後の臨床パラメーター

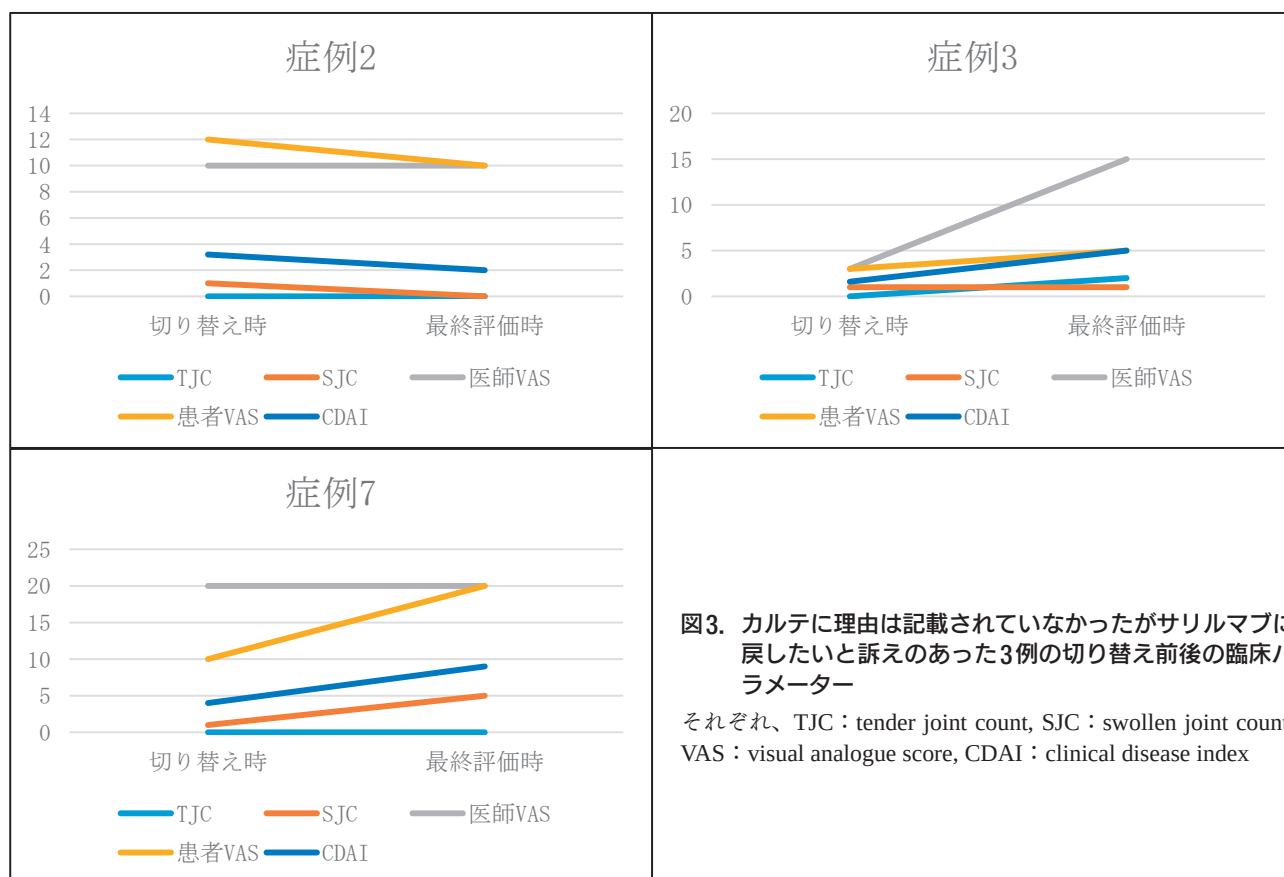


図3. カルテに理由は記載されていなかったがサリルマブに戻したいと訴えのあった3例の切り替え前後の臨床パラメーター

それぞれ、TJC：tender joint count, SJC：swollen joint count, VAS：visual analogue score, CDAI：clinical disease index

4. 筆頭著者がSAR変更をしなかった症例

上記のように当院では意外にSARを継続できた患者が多く、薬局から供給不可と言われ他剤に変更したのは前述の150mg使用の1例のみであった。これは主治医間の違いが多く、SAR供給不足との知らせを受けても薬局から欠品ですと指摘されるまではとSARを継続処方した主治医が多かったためである。筆頭著者は、SARの供給不足のため、問題のない5例はTCZ-SCに変更したが(すべてTCZ使用経験なし)、本当にSARでなければならぬ3症例には、SARを確保し継続した。その3症例を紹介する。

《症例A》

78才女性。RF陽性(200-300 IU/mL程度)、抗CCP抗体(ACPA)37.0U/mL。2009年RAを発症した。MTXなどを使用後、インフリキシマブ(IFX)を使用し地元のクリニックに紹介したが、IFXの二次無効により紹介先でTCZ静注(IV)に変更されたところ膿胸を発症し、呼吸器専門病院に入院した。その後紹介先でTCZに切り替える際に、IL-6阻害薬が感染症状をマスクする説明がなかったということを家族が問題視し、遠方だがまた当院に戻った。2012年エタネルセプト(ETN)を導入し以後経過良好であったが、2020年7月に再燃しその後ゴリムマブ(GLM)100mg/4週、10月にトファシチニブ

(TOF)10mg/日に、11月にUPA 15mg/日に変更したが3剤とも一次無効であった。以前TCZで膿胸をきたしたこと、IL-6阻害薬は家族も本人も怖がっていたが、他に有効な治療法がないため2022年1月SAR 200mg隔週に変更した。プレドニゾロン(PSL)はUPA導入時5mg/日であったが活動性がコントロールできず、一時10mg/日に増量、7.5mg/日まで減量したがその後減量が進まなかった。SAR導入後はPSL5mg/日への減量が可能であった。供給問題が起きたときには、CRP 0.02mg/dL、ESR 8mm/hr、MMP-3 269.9ng/mL、TJC 4、SJC 0、CDAI 18.6であった。この患者はTNF阻害薬3剤が二次無効、TCZで膿胸を発症、tsDMARDs2剤が一次無効という状態であり、感染症状のマスクを十分説明した上でSARを継続使用した。

《症例B》

82才女性、2020年リウマチ性多発筋痛症(PMR)発症(RF陰性、ACPA陰性)。他院でPSL10mg/日を開始した。PSL7.5mg/日で再燃し、治療抵抗性PMRとして2021年6月当院に紹介された。入院精査は拒否したためPSL15mg/日にしたがCRPは陰性化せず、PSL10mg/日でCRP5.34mg/dL、ESR87mm/hrであった。多関節痛も改善せず2022年1月に当院に入院した。Seronegative RAと診断し、TCZ-SCを導入したが、2月にTCZ2回

目SC後血圧50mmHg台のショックを発症した(トイレから出てこず、ナースが発見した)。補液で改善し退院し、3月にルートを取りながら慎重に一泊入院でSAR150mgを投与したが問題はなく、2週後も一泊入院で2回目を投与した。3回目(4月)は外来でルートをとってSAR150mgを投与した。4回目(5月)はルートをとらずSARを使用。その後CRP、ESRは正常化し痛みもなく、PSLは中止した。

《症例C》

56才女性。RF陽性、ACPA 59.2 U/mL。2003年にRAを発症した。MTX8mg/週、PSL5mg/日を使用して、コントロール不良で2005年にETN50mg/週を導入した。2008年MTX 4mg/週、PSL4.5mg/日を使用中に間質性肺炎を発症し地元の病院に入院した。MTXを中止しPSL20mg/日に増量、その後PSLを減量しTACを導入してPSLを減量した。2023年2月PSL2mg/日、TAC 3mg/日、ETN 50mg/週使用中に器質化肺炎を発症し、TACとETNを中止、PSLは40mg/日に増量した。器質化肺炎の経過は良好で、2023年5月PSL20mg/日の段階でアバタセプト(ABT)SCを導入した。しかし痛みが悪化し1週後にPSL30mg/日に再増量し弱オピオイドも使用した。6月PSL25mg/日の時点でABTをTOF10mg/日に変更したが無効で、8月PSL17.5mg/日の段階でTOFをBAR4mg/日に変更し、TAC3mg/日を再開した。しかし2024年1月、PSL11mg/日の段階で痛みがひどく、CRP 3.85mg/dL、ESR 49mm/hr、RF 167 IU/mL、MMP-3 539.3ng/mL、DAS 28 4.52、simplified disease activity score(SDAI) 14.8、CDAI 10.8でBARをSAR200mg/隔週に変更した。6月受診時、SARの供給不足が明らかとなったが、地元の薬局にSARが3本あることを確認しSARを継続した。この時点でPSL9.5mg/日でCRP 0.08mg/dL、ESR 5mm/hr、RF 184 IU/mL、MMP-3 319.9ng/mL、DAS28 3.29、SDAI 13.3、CDAI 13.2であった。その後も地元の薬局ではSARの在庫があることを確認しSARを継続した。SARの供給が安定し、最終受診時の2025年11月では、PSL4.5mg/日でCRP 0.02mg/dL、ESR 2mm/hr、RF 23 IU/mL、MMP-3 45.4ng/mL(正常化)、DAS28 1.55、SDAI 4.22、CDAI 4.20と経過良好である。この症例は、ETNは副作用で中止、ABT、tsDMARDs2剤が無効でSARが有効であった。何としてもSARを継続したがすがそれが可能であり有効であった。

筆頭著者が供給不足下でSARを継続したのは上記の3例のみであり、有効性を維持できていた。

考 察

これまでに、バイオシミラー(BS)の供給問題が数回おきており、批判的となっていた¹⁰⁾。当院でもBSの

供給不足により先行品に戻さなければならない症例を経験している¹¹⁾。bDMARDsの先行品でもETN先行品で2021年の4月からペンの25mg、50mgで出荷調整が起こった。これはBSの供給不足による先行品への切り替えが関与していたと考えられる。25mg製剤は2021年5月には出荷調整解除となったが、50mg製剤は予定より伸びて最終の出荷調整解除は2021年の12月20日であった。しかしETN先行品にはシリンジ製剤もあったため、今回のSARの供給不足ほどの影響はなかったように思われる。

2024年1月頃から、サノフィ株式会社の海外製造過程(充填施設・組立施設)において、他製品の製造遅延が発生し、SAR 200mg オートインジェクターの製造能力が計画を下回り、輸入時期の遅れおよび輸入数量の減少が生じ、国内需要に十分対応できない状況となったのがSAR供給制限の原因である。この状況は日本だけでなくSARが認可されている全ての国で発生した。今回の供給不足は、品質問題による製造不足ではなかった。

SARは2024年5月15日に供給制限開始となったが、販売メーカーの旭化成ファーマ株式会社(現:旭化成セラピューティクス株式会社)の担当者は当日に供給制限のアナウンスを一斉に実施した。医局に多数の医師が所属している場合には、医局長などに伝え、速やかに周知を行った。また供給再開の見通しについては未定であり、供給の目途が立ち次第速やかに報告すると医師に周知された。

SARは他剤無効例でも有効であるため、前bDMARDsや前tsDMARDsからの切り替え症例が多い⁴⁻⁷⁾。そのため、供給不足は患者にとっては大きなダメージであったと考えられる。

筆頭著者は公的リウマチセンターである当院のセンター長であったため、その使命を考え他のリウマチ医には他剤への切り替えを行うよう推奨していたが、多くの医師が従わなかったということがこの論文をまとめることで明らかになった。症例数は少ないが、供給不足下での各医師がどう行動をとったかというのは今後の参考になると思われる。このような状況は今後他剤でも起きた場合に、筆頭著者が行ったように、その製剤でなくても問題がなさそうな症例は他剤に切り替え、病歴から何としてもその製剤を継続したい症例には使用中の薬剤を確保するという戦略は参考になるかもしれない。症例A、CはSAR以外の製剤では複数のtsDMARDsを含み、コントロール不可能であった。症例BはTCZ-SCでショックをきたしたがSARでは問題はなかった。完全ヒト型であるSARの有用性が伺えた。SARをTCZに変更したことにより、症例数は10例と少ないが、TJCは悪化しており(TCZ毎週投与1例を含む)、SARの治療効果の高さが示唆された。Onishiらは、SARはTCZのSC隔週、IVよりも効果が高いことを報告している⁹⁾。Limitationに記載があるように、SARの方が罹病期間が短く、活

動性が高く、bDMARDs/tsDMARDs一剤目の使用が多かったこと、TCZ-SCの毎週投与との比較はしていなかったこと(SCの6.4%は毎週に移行していたが)、IVに関しては体重を検討していないことは考慮しなくてはならないが、この、Onishiらの論文は、今回他剤(TCZ-SC9例、1例は毎週投与、UPA1例)に切り替えた10例中TCZ-SCの7例がSARに戻ることを希望したことの根拠となる論文であると考えている。ただしTCZ-SC毎週の症例は、コスト面からのSAR再投与希望であり(表1)、また元々使用していた製剤に戻りたいという患者の心理も影響していたと考えられる。私達も、TCZ-SC毎週投与は有効で、しかも寛解を得たあとに隔週に戻せる症例があること¹²⁾、体重の大きい症例ではTCZ SCよりもIVが有効であることを報告しており^{13, 14)}、SAR中止例は肥満の患者が多かったという報告⁸⁾と合わせ、今後TCZとSARをどのように選択するかの根拠となると考えている。また、症例10はTCZが以前無効で、SAR 200mg隔週で軽微な感染症があり、150mg隔週での処方を開始したが、供給不足でUPAに変更していた。患者が副作用を恐れ、UPAは7.5mg/日を使用し、その後動悸でPEF 100mg/日とし、痛みが悪化しUPA7.5mg/日に戻っていた(図1)。各種臨床パラメーターでは医師VAS、患者VASがわずかに改善していた。患者が副作用を恐れ、tsDMARDsは減量した量での使用であり、しかも1例のみのためtsDMARDsがSAR無効時に有効かどうかの判断はできないが、SAR供給不足時、特にTCZ-SCの毎週投与やTC-IVがすでに無効であった場合はtsDMARDsは選択の一つとなるかもしれない。

本論文のlimitationとしては、単一施設の後ろ向き研究であること、症例数が少ないこと、SARを継続するか他剤に変更するかが、病院としての方針が定まっておらず、主治医判断で行われたことがあげられる。

結 論

SARの供給不足でどのようなことが起きたかをまとめた。SARを他剤に切り替えることによりTJCが悪化していた。また、他剤に切り替えた10例のうち7例は、供給安定後SARの再使用を希望し、SARに戻っていた。供給不足を経験することにより、SARの有用性が再認識されたと考えられる。症例数は少なかったが、供給不足下で各医師がどのように対応したかが明らかとなった。bDMARDsの供給不足が起きた場合、その製剤でなければコントロールできなかった、あるいは他剤で安全性に問題のあった症例は、優先的にその製剤の継続使用をし、それ以外の症例は他剤に変更するのが望ましいのではないかと思われた。何よりも、今後bDMARDsの供給不足が生じないような体制を構築することを強く要望したい。

利益相反

なし

参考文献

- 1) Tanaka Y, Wada K, Takahashi Y, et al. Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: results of a randomized, placebo-controlled phase III trial in Japan. *Arthritis Res Ther* 2019; 21: 79-93
- 2) Genovese MC, Fleschmann R, Kivitz AJ, et al. Sarilumab Plus Methotrexate in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III Study. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 1424-1437
- 3) Burmester GR, Lin Y, Patel R, et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 840-847
- 4) Hans-Peter Tony, Feist E, Aries PM, et al. Sarilumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to janus kinase inhibitors or tocilizumab in regular care in Germany. *Rheumatol Adv Pract.* 2022 Feb 1; 6(1): rkac002.doi:10.1093/rap/rkac002. eCollection 2022
- 5) 渡井友也, 小林大介, 伊藤 聡, 他. 関節リウマチ患者におけるサリルマブの効果と安全性についての検討. *臨床リウマチ* 34: 240-248, 2022
- 6) 伊藤 聡, 石川 肇. トシリズマブからサリルマブへの切り替えが有効であった関節リウマチの2症例. *臨床リウマチ* 2021; 33: 329-337
- 7) 内田智久, 岩本直樹, 岡本百々子, 他. 日常診療下における24週のサリルマブの有用性と安全性. *臨床リウマチ* 2021; 33: 198-206
- 8) 荒牧俊幸, 友川拓也, 井手裕之, 他. 関節リウマチ患者の肥満はサリルマブの効果不十分中止に関与する. *臨床リウマチ* 2024; 36: 213-221
- 9) Onishi A, Tanaka M, Fujii T, et al. Comparative effectiveness of subcutaneous sarilumab 200mg biweekly, subcutaneous tocilizumab 162mg biweekly, and intravenous tocilizumab 8mg/kg every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Res Therapy* (2025) 27-52, <https://doi.org/10.1186/s13075-025-03514-x>
- 10) 信頼失うバイオシミラーの供給不安. 再発防止へ明確な対処方針を. *日刊薬業*, 2021.6.7.
- 11) 須藤真則, 伊藤 聡, 高村紗由里, 他. 関節リウマチ症例におけるエタネルセプトオリジネーターから

バイオシミラーへの切り替えの使用経験. 中部リウマチ 2024; 54: 8-12

- 12) 伊藤 聡. 関節リウマチにおける生物学的製剤の選択基準. 臨床リウマチ 2022; 34: 16-33
- 13) 小林大介, 伊藤 聡, 高井千夏, 他. トシリズマブ点滴静注製剤から皮下注製剤に切り替えた際の有効性に関する研究. リウマチ科 2016; 56: 537-540
- 14) Ito S, Takai C, Kobayashi D, et al. The effect of iguratimod and switching from the subcutaneous injection to the intravenous injection of tocilizumab in a patient with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol Rel Res 2017; 29: 190-196

民間療法希望により治療開始が遅延し心停止に至った 全身性エリテマトーデスの1例

矢崎真由^{1,2)}, 神崎健仁²⁾, 間渕央子¹⁾, 池田公司郎¹⁾, 窪田総一郎¹⁾, 小林義照¹⁾, 花井俊一朗¹⁾, 中込大樹¹⁾

Key word : systemic lupus erythematosus, neuropsychiatric systemic lupus erythematosus, refusal of treatment, cardiac arrest

Abstract

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease characterized by relapses and remissions that affect multiple organs. Appropriate treatment is essential, and mortality is high in the absence of it. We report a patient with SLE who refused early treatment, resulting in severe serositis, nephritis, neuropsychiatric manifestations, and cardiac arrest six months later. Timely intervention is crucial because delays increase the risk of severe complications and long-term disability.

緒 言

全身性エリテマトーデス(SLE: systemic lupus erythematosus)は、再発と寛解を繰り返し、複数の臓器に影響を及ぼす自己免疫疾患である。SLEの臨床症状は多彩で、単一臓器に限局する場合から全身に及ぶ場合もあり、軽度の症状から生命を脅かす重篤な臓器障害に至るまで重症度は幅広い。SLEの治療は抗マラリア薬を基本とし、免疫抑制薬や生物学的製剤を併用することもある。薬物治療は不可欠であり、自然寛解は期待できず、民間療法の有効性は確立していない。グルココルチコイドや免疫抑制薬が導入される以前では、SLE患者の2年死亡率は90%程度であったという報告があり、適切な治療が行われない場合のSLEの予後は不良である¹⁾。

今回、早期の治療導入が必要であったにもかかわらず治療を拒否され、半年後に重篤な漿膜炎、腎炎、神経精神障害を来して心停止に至ったSLEの1例を報告する。

症例提示

症例: 21歳、女性

現病歴: 当院受診の半年前より微熱、蝶形紅斑、手指腫脹、膝関節痛が出現し、前医を受診した。血液検査では、肝機能障害、抗二重鎖DNA(dsDNA)抗体高値、低補体血症を認め、SLEが強く疑われた。前医にて精査加療を勧められたが、水素療法や健康食品といった民間療法を両親が強く希望し、精査が行われないまま通院が途絶えていた。その後、前医には受診せず、腹部膨満感を主訴に当院初診となった。

既往歴: なし。

成育歴: 成長・発達に特記すべき異常なし。幼少時からダンススクールに通っていた。

予防接種歴: これまでに接種歴なし。

家族歴: リウマチ膠原病性疾患の家族歴なし。

内服薬: なし。民間療法薬の使用なし。

学歴・職歴: 地元の高校を卒業後、都内でダンスの仕事をしていた。

生活歴: 地元では両親と弟の家族4人暮らしであったが、上京し一人暮らしをしていた。

入院前ADL: 自立。

身体所見: 体温 38.0°C、心拍数 194bpm、血圧 98/77 mmHg、経皮的酸素飽和度 97% (室内気)、JCS 0。眼球結膜黄染なし、頸部リンパ節腫脹なし、顔面に淡い環状紅斑あり。心音整、呼吸音清、両側下肺野背側で呼吸音減弱、労作時息切れあり。腹部は膨満軟、自発痛なし、圧痛なし。両下腿圧痕性浮腫あり、腫脹関節なし、圧痛関節なし。四肢体幹に皮疹なし。四肢に粗大な麻痺なし。眼球運動障害なし。嚥下機能障害なし。失調症状なし。血液検査所見(表1): 低アルブミン血症あり、肝酵素上昇あり、CRP 2.05mg/dL、高ガンマグロブリン血症あり、低補体血症あり、抗核抗体1280倍(Homogeneous, Speckled)、抗dsDNA IgG抗体が11241IU/ml、抗RNP抗体と抗Sm抗体も共に強陽性であった。尿定性では潜血が±、蛋白が2+、尿沈渣では顆粒円柱を認めた。

心電図所見(図1A): 洞調律、心拍数 194bpm。循環器内科医師により発作性上室頻拍も疑われ、息こらえやアデノシン三リン酸(ATP: adenosine triphosphate)の急速静注を行ったが波形に著変はなかった。

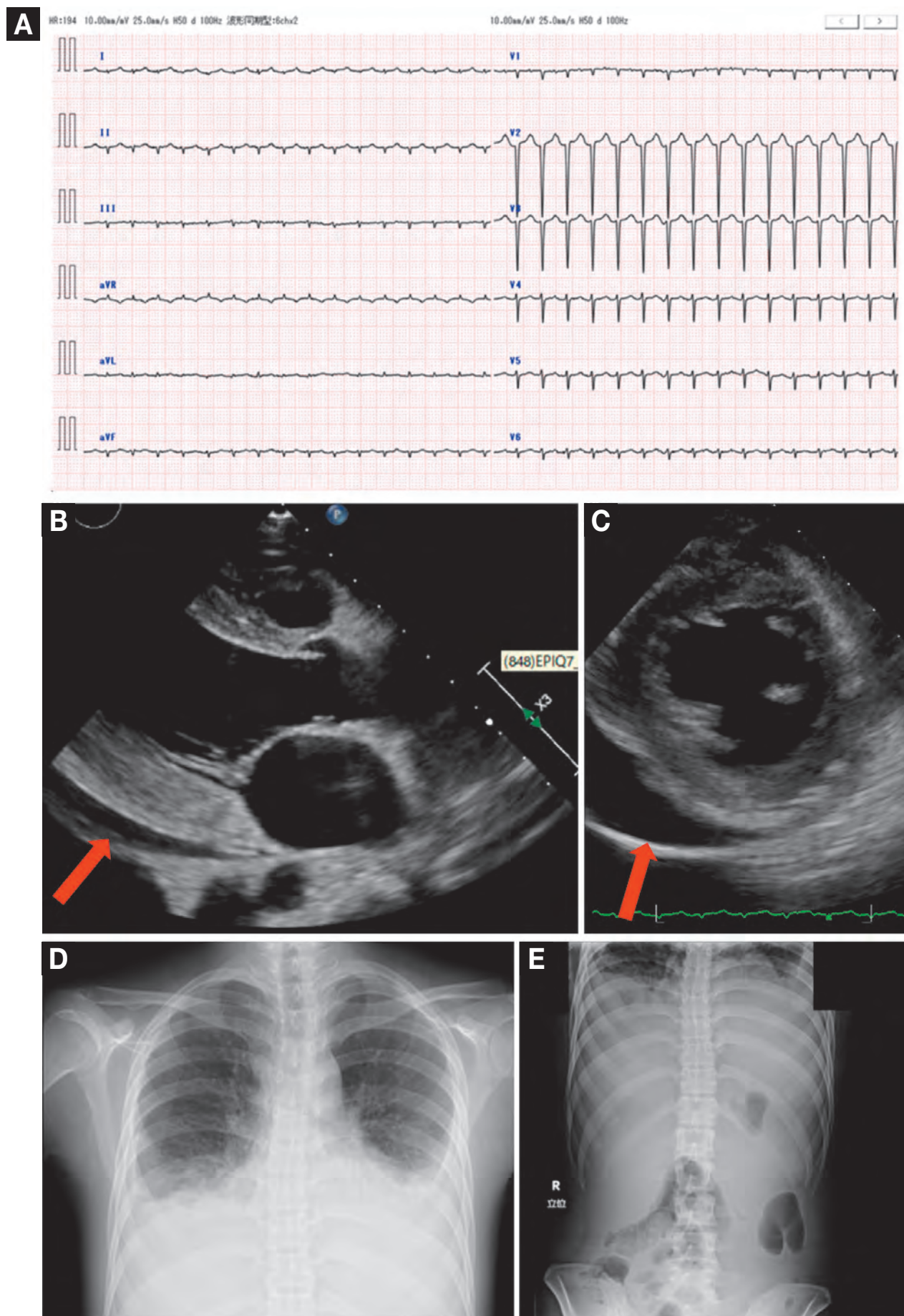
心臓超音波所見(図1B,C): びまん性壁運動低下あり、左室駆出率40.3%、著明な心嚢液貯留(矢印)を認めた。胸部レントゲン所見(図1D): 両側肋骨横隔膜角鈍、心胸郭比60%、肺野に特記所見なし。

1) 山梨大学医学部附属病院 リウマチ膠原病内科, 2) 山梨県立中央病院 リウマチ・膠原病科, A CASE OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS COMPLICATED BY CARDIAC ARREST FOLLOWING DELAYED INITIATION OF THERAPY DUE TO A PREFERENCE FOR ALTERNATIVE MEDICINE, MAYU YAZAKI et al : ¹⁾ Department of Rheumatology, University of Yamanashi Hospital, ²⁾ Department of Rheumatology, Yamanashi Prefectural Central Hospital

表1. 血液検査・尿検査所見

項目	結果	基準範囲
白血球数 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	7.5	3.3～8.6
ヘモグロビン濃度 (g/dL)	11.9	11.6～14.8
血小板数 ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	19.1	15.8～34.8
総タンパク (g/dL)	6.8	6.5～8.0
アルブミン (g/dL)	2.3	4.0～5.2
尿素窒素 (mg/dL)	15.0	8.0～20.0
クレアチニン (mg/dL)	0.65	0.46～0.79
総ビリルビン (mg/dL)	2.02	0.3～1.2
ALP (JSCC 法) (U/L)	431	106～322
LDH (U/L)	445	124～222
AST (U/L)	248	13～30
ALT (U/L)	55	7～30
NT-proBNP (pg/mL)	9481	<125
C 反応性タンパク (mg/dL)	2.05	< 0.1
IgG (mg/dL)	2994	861～1747
IgA (mg/dL)	313	110～410
IgM (mg/dL)	210	46～260
C ₃ (mg/dL)	32	73～138
C ₄ (mg/dL)	3.2	11～31
血清補体価 (U/mL)	10.5	25～48
抗核抗体	< 1:1280	< 1:40
抗二本鎖DNA 抗体 (IU/mL)	11241	< 12
抗RNP 抗体 (U/mL)	>550	< 10
抗Sm 抗体 (U/mL)	>600	< 10 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法) (ratio)	0.9	< 1.2
抗カルジオリピン抗体 IgM (U/mL)	< 1.2	< 20.8
抗カルジオリピン抗体 IgG (U/mL)	13.1	< 12.3
TSH ($\mu\text{IU/mL}$)	2.020	0.4～5.0
FT3 (pg/mL)	1.22	2.3～4.0
FT4 (ng/dL)	1.19	0.9～1.7
尿潜血	±	陰性
尿蛋白	2+	陰性
尿沈渣	顆粒円柱 1+	陰性

ALP: alkaline phosphatase, JSCC: Japan Society of Clinical Chemistry, LDH: lactate dehydrogenase, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide, IgG: immunoglobulin G, IgA: immunoglobulin A, IgM: immunoglobulin M, C: complement, RNP: ribonucleoprotein, Sm: Smith, TSH: thyroid stimulating hormone, FT3: free triiodothyronine, FT4: free thyroxine.



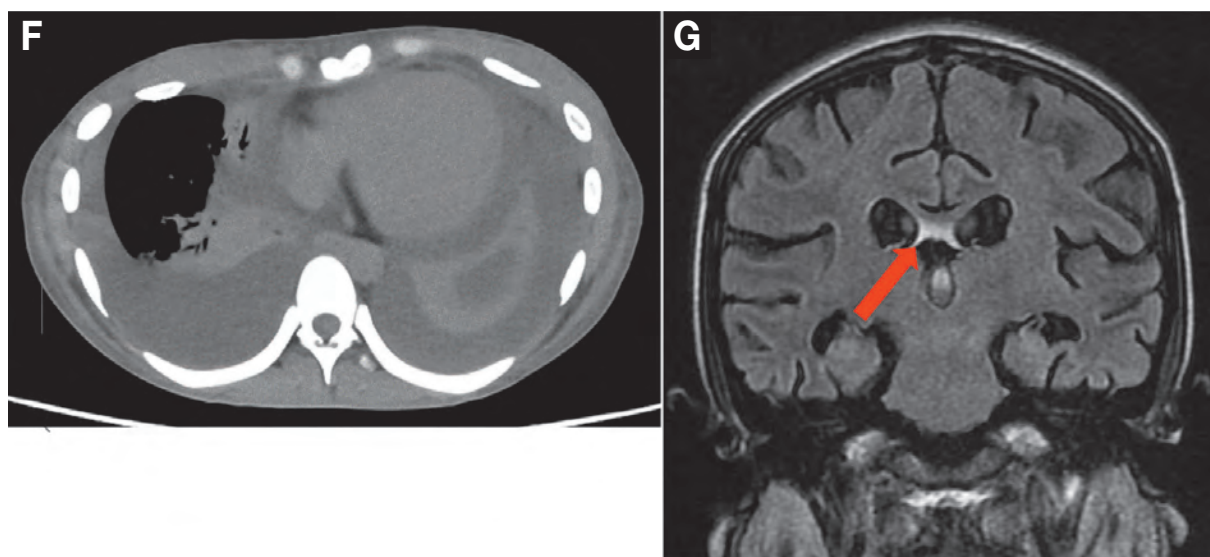


図1. 初診時の心電図、心臓超音波、胸腹部X線、単純CT、単純MRI所見

(A) HR 194/分の高度頻脈。(B, C) 著名な心嚢液貯留(矢印)。(D) 心拡大、胸水貯留。
(E) 異常ガスなし。(F) 胸腹水貯留。(G) びまん性脳萎縮、脳梁のFLAIR 高信号域(矢印)。

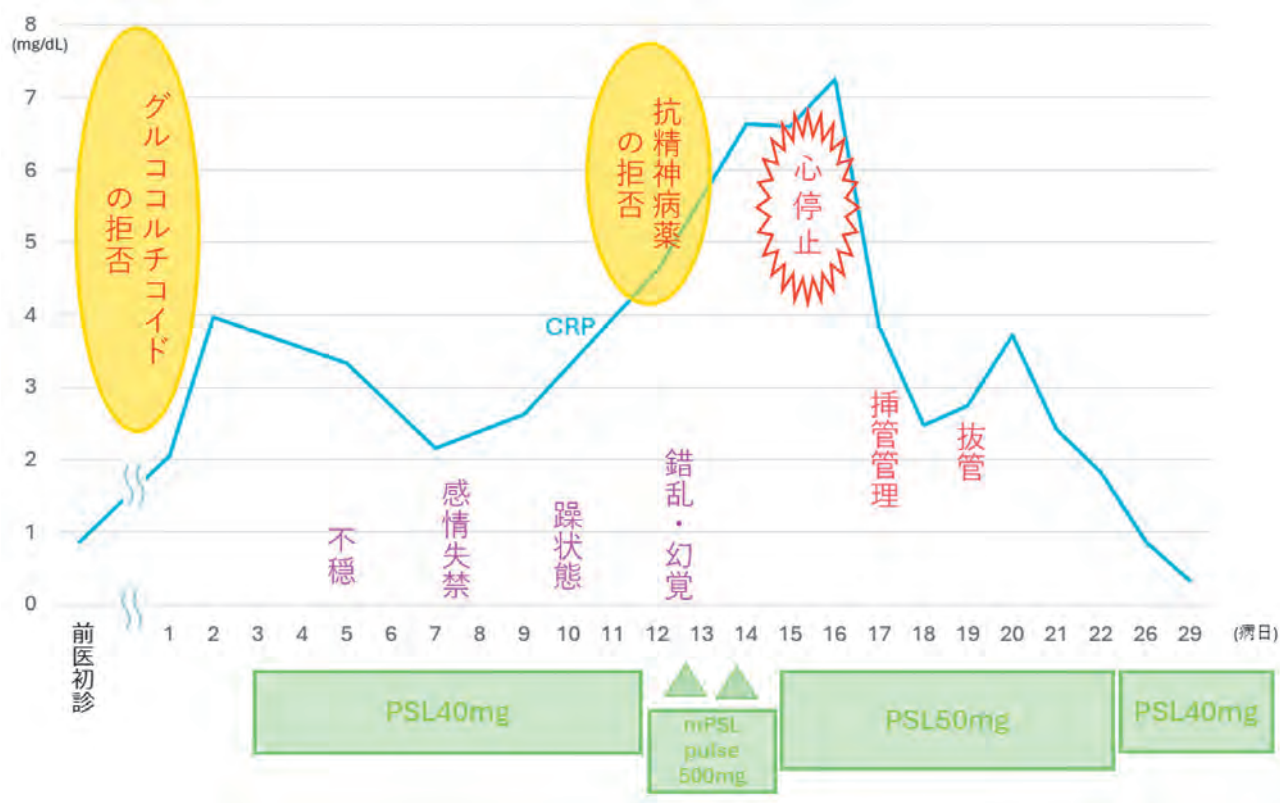


図2. 臨床経過

漿膜炎を来していたため病勢評価の指標としてCRPを用いた。第3病日からPSL40mg/日で治療開始し第13病日から第15病日にかけてmPSL500mg/日を投与した。第16病日からPSL50mg/日の治療に切り替え第26病日からPSL40mg/日に減量した。

腹部レントゲン所見(図1E): niveau なし。腹部全体で透過性低下あり。

単純CT所見(図1F): 心嚢液貯留あり、胸腹水貯留あり。

単純MRI所見(図1G): 年齢に比してびまん性に脳萎縮あり。側脳室周囲白質と脳梁にT2WI/FLAIR 高信号域あり、非特異的な変性所見だが年齢の割には目立っていた。

臨床経過(図2): 蝶形紅斑に加え、心嚢液貯留や胸腹水貯留といった漿膜炎所見、蛋白尿、抗核抗体陽性、抗dsDNA抗体陽性、抗Sm抗体陽性、低補体血症よりSLEと診断した。漿膜炎病態を反映する血液検査所見としてCRPを挙げ、推移を確認した。主に漿膜炎と腎炎をターゲットにした治療が必要と考え、家族と本人に治療開始を提案した。しかし、薬剤を使用することに対する両親の同意が得られなかった。患者本人は成人年齢であるが、終始無言であり、意思決定権は無いように見受けられた。もともと親元を離れ一人暮らしが可能な生活能力や意思決定能力を備えていたはずであるが、終始無言であったことや治療導入に対する理解が得られなかったことは神経精神ループス(NPSLE: Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus)の症状の一つとも考えられた。再三にわたり、SLEの病態および治療の重要性を両親と患者本人に説明し、第3病日からプレドニゾロン(PSL: prednisolone)40mg/日の治療を開始した。治療開始後も発熱は続き、漿膜炎の病勢を反映するCRP値も改善に乏しかった。それに加え、第6病日から独語や幻聴といった精神症状が出現し不穏状態となり、NPSLEやグルココルチコイド誘発性精神病も考え、抗精神病薬の使用を両親に提案した。しかし、抗精神病薬に対しても拒否があり使用することができなかった。PSL40mg/日のみでは病勢コントロールがついていないと判断し、両親に説明の上、第13病日からグルココルチコイドパルス療法としてメチルプレドニゾロン500mg/日を3日間投与した。グルココルチコイドパルス療法開始後、解熱するも興奮状態が続き、さらに

第14病日の夜間に喘鳴が著明となり、SpO₂ 70% (室内気)まで低下した。15L/分の酸素を投与しても酸素化は不良であった。その後、心電図波形で心室細動を認め、脈を触知せず心停止と判断し、すぐに心肺蘇生法を開始した。除細動とアドレナリン1mgの静注で自己心拍は再開した。急変時の血液検査では、白血球数22500/ μ Lと増多を認め、プロカルシトニン₁₋₂₈は37.1ng/mLと高値であり、重症感染症の可能性が示唆された。また、NT-proBNP 46368pg/mL、乳酸値 42.0mg/dLと著明な高値を認め、さらにpH 7.188のアシデミアを伴っており、心不全や循環不全が示唆された。胸部CTでは急性呼吸窮迫症候群や心原性肺水腫を疑う浸潤影と小葉間隔壁の肥厚を認め、脾臓に多発低吸収域を認めた(図3A,B)。しかし、血液培養は陰性であり、経胸壁心臓超音波でも疣贅は認めず、重症感染症が心停止の原因となった可能性は低いと考えられた。以上より、脾臓の多発低吸収域や白血球数増多、プロカルシトニン高値は循環不全に伴う変化を反映した所見と考えられた。大量の胸腹水および心嚢液貯留を伴う漿膜炎所見を認め、SLEの病勢が十分にコントロールされていない状態に加え、高度頻脈による心負荷が重なり、心不全に至ったと考えられた。さらに、心不全状態に高用量グルココルチコイド投与による負荷が加わったことで血行動態の破綻を来し、うっ血による呼吸不全により心負荷が増大し、致死性不整脈に至った可能性が示唆された。その他心停止の原因としては、喘鳴出現後に食物残渣の嘔吐を認めた経過から、嘔吐物誤嚥による窒息の可能性も考えられた。急変後、集中治療室にて人工呼吸管理を行い、心停止から5日後の第19病日に抜管した。一般病棟に転棟後、心臓超音波で心膜炎と心機能が回復したことを確認したためPSLを漸減し、睡眠導入剤や抗精神病薬も併用してNPSLEに対する対症療法を行った。さらに追加の寛解導入療法として、妊孕性を考慮しシクロフォスファミドではなく第48病日にリツキシマブ500mg/bodyを投与し、第52

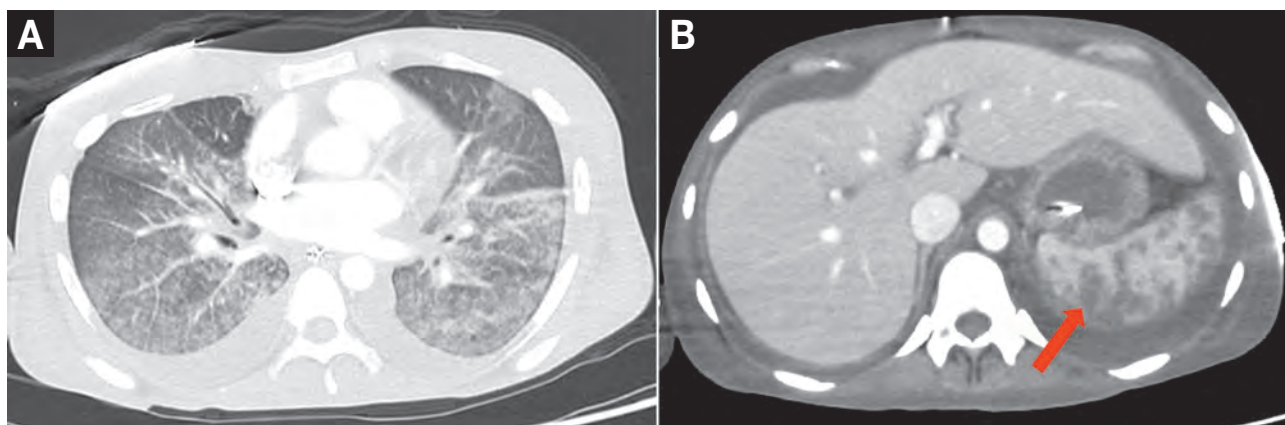


図3. 急変時の造影CT所見

(A) 急性呼吸窮迫症候群や心原性肺水腫を疑う浸潤影と小葉間隔壁の肥厚。(B) 脾臓の多発低吸収域。

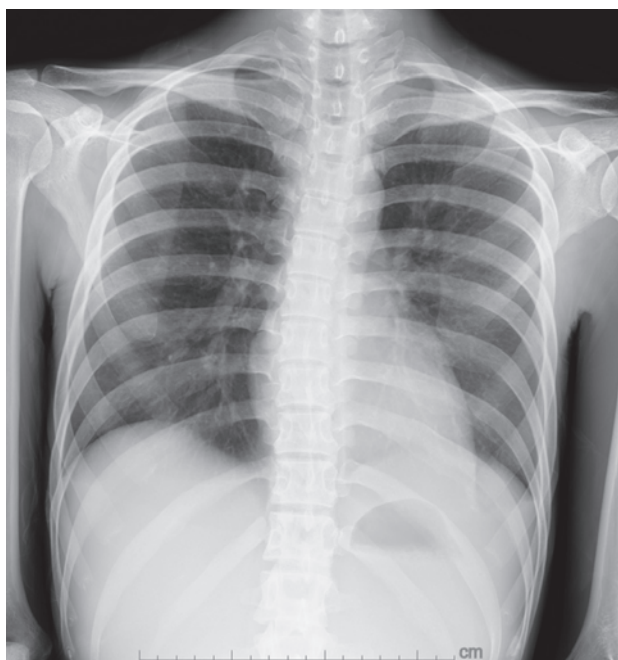


図4. 退院時胸部X線所見

治療開始前と比較し胸水減少、心拡大改善。

病日に独歩で自宅退院となった。退院時は胸水貯留、頻脈、心嚢液貯留のいずれも改善を認めた(図4)。退院後は怠業することなく通院を継続しており、現在までPSLを漸減しているが再燃なく経過している。

考 察

提示の症例は、典型的なSLEの症状を呈し、発症早期の段階で治療介入が必要であったにも関わらず、両親の意向により適切な治療介入がされなかった。無治療のまま半年が経過し、複数の臓器病変をきたし強力な免疫抑制療法を要する状態となり、最終的に心停止に至った。本例が示唆する重要な点は、SLEに対しては適切な時期に適切な治療を行うことが必須であり²⁾、これが遅れると重篤な転帰を来し得ることである。

2023EULAR recommendationsの包括的原則によると、SLE患者において早期の診断・定期的な臓器病変のスクリーニング、迅速な治療開始、治療への忠実なアドヒアランスが再燃や臓器障害の予防、予後の改善、生活の質の増強に欠かせないとされ、早期の診断と治療開始が臓器障害の予防や予後の改善に必要である³⁾。SLEのキードラッグはヒドロキシクロロキンであり、それに加え適切な免疫抑制薬や生物学的製剤を併用することが標準的である。グルココルチコイドは臓器障害の種類や重症度に基づいた用量を必要に応じて用いるが、これらの薬剤に対する副作用への懸念から治療拒否する患者がしばしば見受けられる⁴⁾。未成年のSLE患者で標準治療を拒否した結果肺胞出血をきたし、人工呼吸器管理が必要となった症例の既報があり、本症例と同様に重篤な転帰を

迎っている⁵⁾。本患者は半年前の発症時に医療機関を受診し、SLEを強く疑われ治療導入が勧められていた。当時は臓器障害が軽度であったことから、より侵襲の少ない治療でも寛解導入が可能であったと推察される。しかし、治療機会を逸した結果、複数の重篤な臓器障害を来した状態で当院を受診し、強力な免疫抑制療法を要するに至った。本患者と両親に特定の宗教的信条はなかったが、両親の「自然のもので子供を育てたい」という意向により、本患者はこれまでワクチン接種歴がなく、一般的に頻用されるような解熱薬などの薬剤も使用したことがなかった。これまで患者に対する虐待やネグレクトは認められず、発育異常の指摘もなく、幼少時よりダンスに打ち込んでいた。地元の高校を卒業後は都内で一人暮らしをしながらダンスの仕事に従事し、基本的な生活能力や意思決定能力を有していた。しかし、両親の影響もあり、患者自身にも薬剤に対する抵抗感があり、入院時に40度の発熱を来した際にも解熱薬の使用を拒否していた。また、第6病日より独語や幻聴といった精神症状が出現し、経時的に増悪した。患者の安全な治療継続のために、抗精神病薬の使用が必要であったが、両親の同意が得られず適切なタイミングで導入できなかった。その結果、不穏に伴う点滴の自己抜去や拒薬が認められ、治療に支障を来した。さらに、母親はこれらの精神症状が全て薬剤によるものと捉え、治療の中止を求めるなど、薬剤に対する否定的な姿勢は持続していた。このような両親の医学的介入に対する否定的な姿勢により、初発時のグルココルチコイドを含む寛解導入療法や精神症状に対する抗精神病薬治療が拒否され、臓器障害を来したと考えられる。親による必要な医療の拒否は医療ネグレクトに相当し得る。海外では宗教的理由によるワクチンや治療の拒否が報告されている⁶⁾。本症例は稀な状況であり対応に苦慮したが、早期治療介入の重要性をより明確に説明すべきであったと考えられる。

結 論

民間療法の希望により治療開始が遅延し、重篤な臓器障害を来して心停止に至ったSLEの1例を経験した。SLEにおいては早期診断と適切な治療導入が予後改善に不可欠であり、患者本人のみならず家族を含め、十分な説明と理解のもとで診療に当たる必要がある。

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) Edward C, Edward C Jr, George H. A variable symptom complex of undetermined etiology with fatal termination. Arch Intern Med 1939; 63: 553-574. doi:

10.1001/archinte.1939.

- 2) Ameer M, Chaudhry H, Mushtaq J, et al. An Overview of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Pathogenesis, Classification, and Management. *Cureus* 2022; 14: e30330. doi: 10.7759/cureus.30330.
- 3) Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis* 2024; 83: 15–29. doi: 10.1136/ard-2023-224762.
- 4) Costedoat-Chalumeau N, Houssiau F, Izmirly P et al. A Prospective International Study on Adherence to Treatment in 305 Patients With Flaring SLE: Assessment by Drug Levels and Self-Administered Questionnaires. *Clin Pharmacol Ther* 2019;106:374–382. doi: 10.1002/cpt.1194.
- 5) Sato T, Nakatsuji E, Shimizu J, et al. Combination therapy for severe diffuse alveolar hemorrhage accompanied with untreated systemic lupus erythematosus in a child: a case report. *Mod Rheumatol Case Reports* 2017; 2: 89–93.
- 6) Swan R. Faith-Based Medical Neglect: for Providers and Policymakers. *J Child Adolesc Trauma* 2020 ; 13: 343–353. doi: 10.1007/s40653-020-00323-z.

2度の腸捻転から在宅中心静脈栄養を必要とした 限局皮膚硬化型全身性硬化症の1例

矢崎真由, 間渕央子, 池田公司郎, 窪田総一郎, 小林義照, 花井俊一朗, 中込大樹

Key word : limited cutaneous systemic sclerosis, chronic intestinal pseudo-obstruction, small intestine bacterial overgrowth, volvulus, home parenteral nutrition

Abstract

Systemic sclerosis (SSc) can cause severe gastrointestinal complications. We report a 54-year-old woman with anticentromere antibody-positive limited cutaneous SSc who developed recurrent small bowel volvulus due to chronic intestinal pseudo-obstruction. Despite surgical detorsion, volvulus recurred, and malnutrition progressed. Parenteral nutrition was initiated, followed by home parenteral nutrition, resulting in clinical stabilization. This case highlights that even limited cutaneous SSc can cause life-threatening gastrointestinal involvement, and timely introduction of home parenteral nutrition may be essential.

緒 言

全身性硬化症 (systemic sclerosis: SSc) は、病初期からの微小血管障害、免疫系の活性化、および皮膚と内臓の線維化を特徴とする慢性疾患である¹⁾。SScにおける臓器障害とその重症度は多彩であり、中でも消化管病変は高頻度に認められ、消化管病変の種類や重症度も多種多様である。SScにおける消化管病変は口腔から肛門までの全ての消化管に発生し、自己免疫、血管・神経障害、腸内細菌叢の異常といった複数の機序が考えられているが、正確なメカニズムはまだ解明されていない²⁾。限局皮膚硬化型全身性硬化症 (limited cutaneous systemic sclerosis: lcSSc) は抗セントロメア抗体 (anticentromere antibody: ACA) が陽性になることが多く、皮膚硬化は限局的であるが、特定の重篤な臓器病変には注意を要する。今回、ACA陽性の皮膚硬化が軽度のlcSSc患者において、SScによる重篤な下部消化管障害を背景とした腸捻転を繰り返し、在宅中心静脈栄養 (home parenteral nutrition: HPN) を必要とした症例を経験したので報告する。

症 例

症例：54歳、女性

現病歴：X-4年Y-2月にRaynaud現象が出現した。Raynaud現象、MCP関節からPIP関節の皮膚硬化、ACA陽性より2013年ACR/EULAR分類基準は10点であり、前医にてACA陽性lcSScと診断された。診断後も皮膚硬化は増悪なく経過し、手指潰瘍もなく、間質性肺炎や肺高血圧症の合併も無く経過していた。X-1年Y月から腹痛と腹部膨満を繰り返すようになった。X年Y

月に2週間続く腹痛を主訴に当院へ紹介となり、上下部消化管内視鏡検査で消化管狭窄病変はなく、腹部CT検査とX線検査で腸管拡張を認め、偽性イレウスと診断し入院となった。絶食補液による腸管安静およびエリスロマイシン内服等による保存的治療で一時的に改善した。しかしながら、X年Y+7月に腹痛および腹部膨満で救急搬送され、反跳痛や筋性防御は認めなかったが、CT検査で腸捻転が疑われ緊急手術が必要と考えられたため再入院となった。

既往歴：29歳時 子宮頸癌円錐切除術。放射線治療歴なし。他、外科手術歴なし。

家族歴：リウマチ膠原病疾患の家族歴なし。

内服薬：ボノプラザン 20mg/日、大建中湯エキス顆粒 15g/日、酸化マグネシウム 990mg/日、耐性乳酸菌錠 3錠/日、ルビプロストン 48μg/日、エリスロマイシン 1200mg/日、経腸栄養剤 (エンシュアHI®) 1缶/日

身体所見：身長168cm、体重46.5kg、BMI 16.5、体温35.2℃、脈拍53/分、血圧123/76 mmHg、経皮的酸素飽和度100% (室内気)、表情は苦悶様。頭部：舌小帯短縮なし。胸部：呼吸音清、心音整。腹部：膨満・軟、全体で自発痛あり、圧痛なし、反跳痛なし。皮膚：血管拡張なし、手関節以遠に軽度皮膚硬化あり、指尖部皮膚潰瘍なし、爪上皮出血点なし、modified Rodnan's total skin thickness score (mRSS) 4点。関節：腫脹関節なし、圧痛関節なし。

血液検査所見 (表1)：高LDH血症あり。肝酵素上昇あり。抗核抗体1280倍 (Discrete speckled)、抗Scl-70抗体や抗RNAポリメラーゼIII抗体、抗SS-A抗体は陰性

表1. 血液検査・尿検査所見

項目	結果	基準範囲
白血球数($\times 10^3/\mu\text{L}$)	6.84	3.3–8.6
ヘモグロビン濃度(g/dL)	12.9	11.6–14.8
血小板数($\times 10^4/\mu\text{L}$)	32.9	15.8–34.8
総タンパク(g/dL)	5.3	6.5–8.0
アルブミン(g/dL)	3.3	4.0–5.2
尿素窒素(mg/dL)	15.3	8.0–20.0
クレアチニン(mg/dL)	0.46	0.46–0.79
総ビリルビン(mg/dL)	0.4	0.3–1.2
ALP(IFCC法)(U/L)	77	38–113
LDH(U/L)	231	124–222
CK(U/L)	170	41–153
AST(U/L)	45	13–30
ALT(U/L)	34	7–30
C反応性タンパク(mg/dL)	0.1	< 0.1
IgG(mg/dL)	679	861–1747
補体C3(mg/dL)	85	73–138
補体C4(mg/dL)	33	11–31
抗核抗体	< 1:1280 (D.SP)	< 1:40
リウマトイド因子(IU/mL)	<10	< 10
抗CCP抗体(U/mL)	<0.5	< 4.5
抗RNP抗体(U/mL)	<2.0	<10
抗Scl-70抗体(U/mL)	<1.0	<10
抗RNAポリメラーゼIII抗体(Index)	<5	<28
抗SS-A抗体(U/mL)	<1.0	<10
赤沈1時間値(mm)	5	
尿潜血	陰性	陰性
尿蛋白	陰性	陰性
尿ケトン体	陰性	陰性
尿糖	陰性	陰性

ALP: alkaline phosphatase, IFCC: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, LDH: lactate dehydrogenase, CK: creatine kinase, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, CCP: cyclic citrullinated peptide, IgG: immunoglobulin G, C: complement, D.SP: Discrete speckled, RNP: ribonucleoprotein, Scl-70: Scleroderma-70, RNA: ribonucleic acid, SS-A: Sjögren's syndrome A

だった。尿定性、尿沈渣の異常は認められなかった。
腹部X線所見(図1A)：臥位のためniveau像は確認できないが、異常ガスの貯留を認め、腸管の著明な拡張を認めた。

造影CT所見(図1B,C)：回結腸動脈を軸にwhirl signを認め、小腸間膜捻転による腸閉塞の所見あり。腹水貯留あり。小腸間膜捻転部位における回結腸動脈の狭窄によ

り回腸の造影効果が不良であり軽度血流障害が疑われた。腸管壁に気腫あり。

臨床経過：身体所見と画像検査より、腸管囊腫様気腫症を伴う慢性偽性イレウスを背景とした腸捻転と診断した。筋性防御や反跳痛など腹膜炎を疑う所見を認めなかったが、CT所見で軽度の血流障害が疑われ緊急手術の方針となった。開腹したところ、上腸間膜静脈

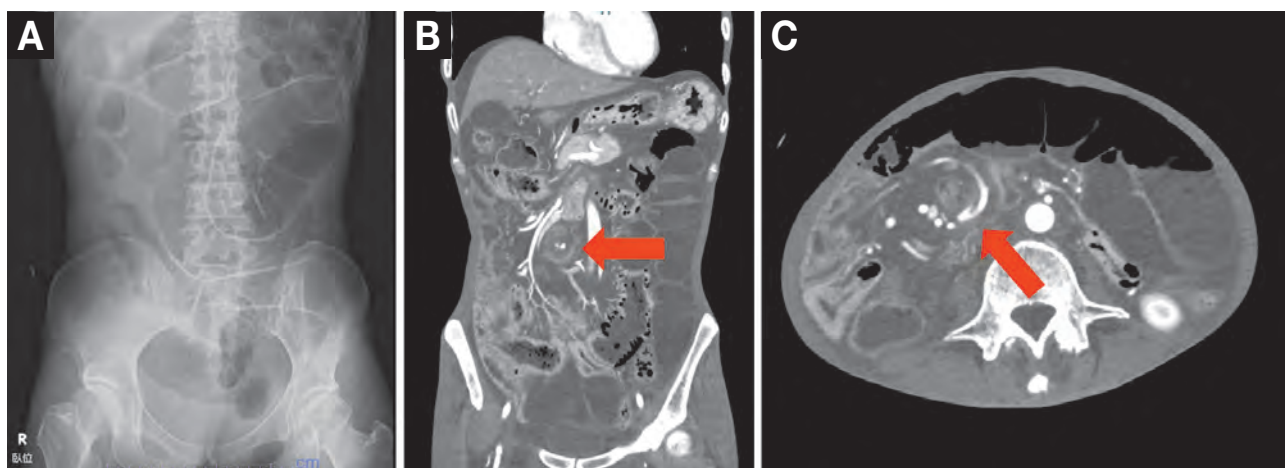


図1. 1回目の手術前の画像所見

(A) 腹部単純X線：異常ガス貯留あり。腸管の著明な拡張あり。(B, C) 腹部～骨盤造影CT：小腸間膜捻転による腸閉塞、回結腸動脈を軸とする whirl sign (矢印)。

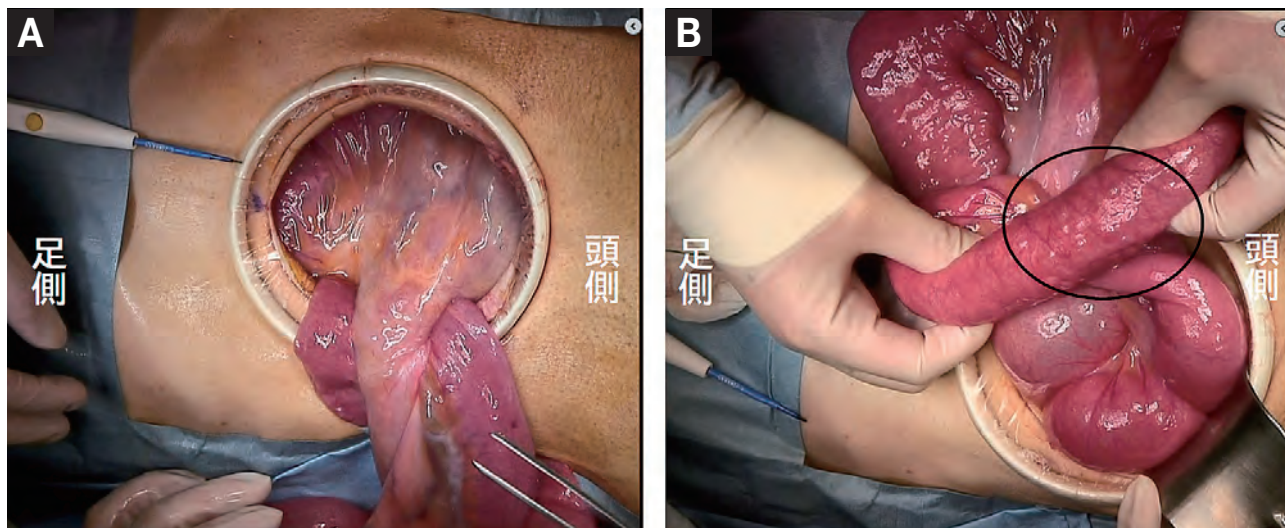


図2. 1回目の術中所見

(A) 向かって右が頭側、左が足側。SMV 本幹を軸として180度捻転。(B) 向かって右が頭側、左が足側。腸管の気腫性変化(楕円)。

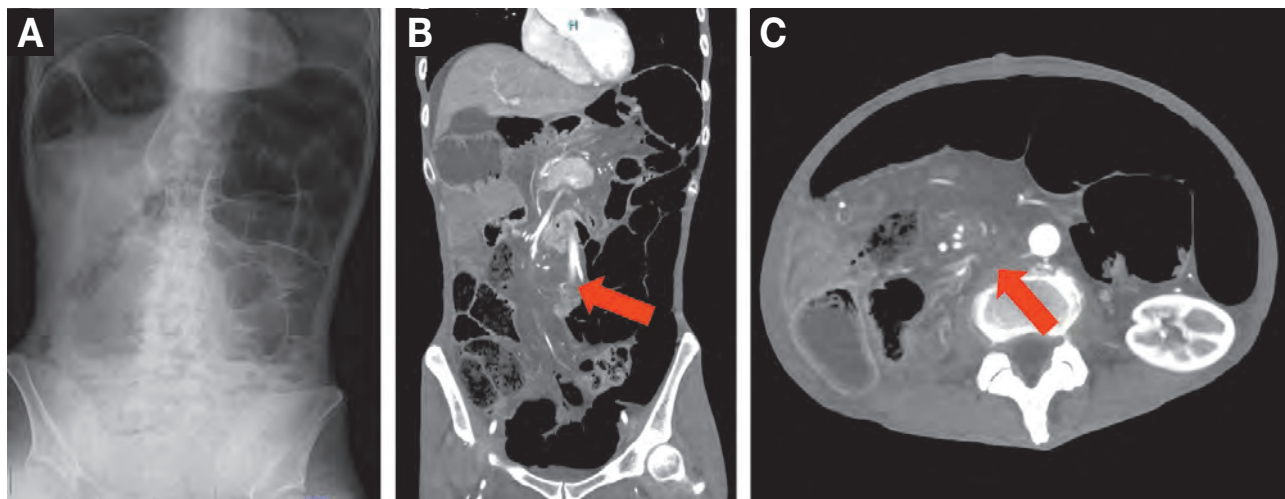


図3. 2回目の手術前の画像所見

(A) 腹部単純X線：異常ガス貯留あり。腸管の著明な拡張あり。(B, C) 腹部～骨盤造影CT：回結腸動脈を軸とする whirl sign (矢印)。

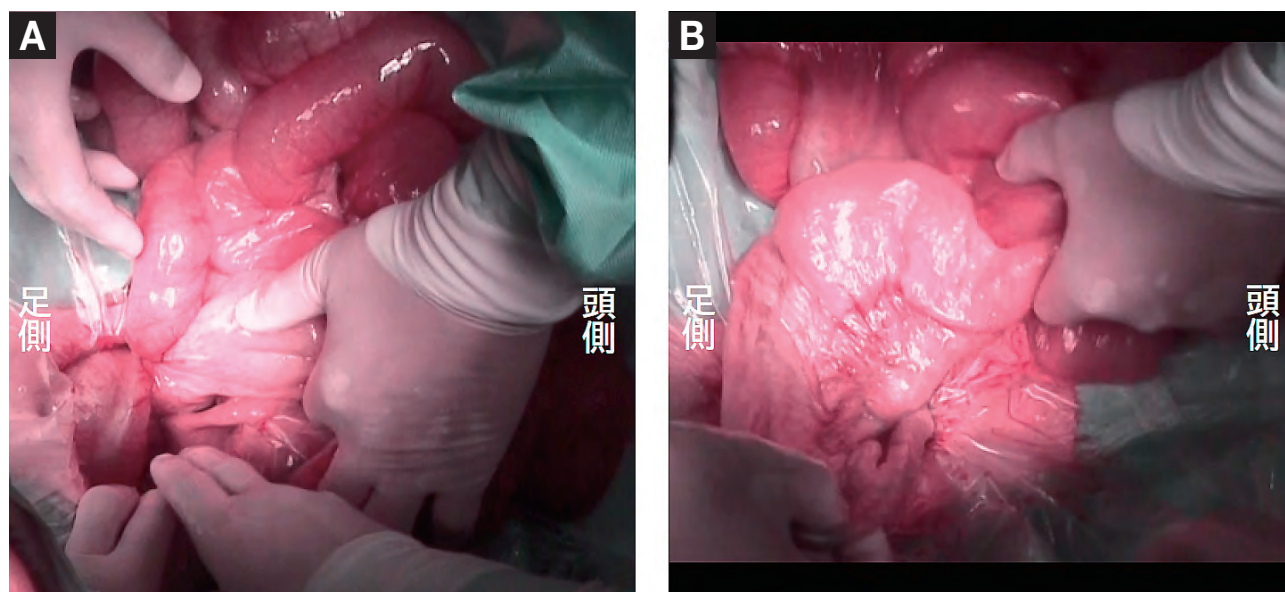


図4. 2回目の術中所見

(A, B) 向かって右が頭側、左が足側。SMV本幹を軸として360度捻転。

(superior mesenteric vein: SMV) 本幹を軸として小腸が180度捻転しており(図2A)、腸管壁には腸管囊腫様気腫症と考えられる気腫性変化を認めた(図2B)。全小腸にわたる拡張と小腸壁の菲薄化を認めるものの明らかな穿孔所見はなく、虚血所見も認めなかったため腸切除はせず腸捻転解除のみ施行し手術終了となった。術後第7病日から食事を再開し、全粥まで食上げを行った。術後第16病日に自宅退院となった。しかし、退院1週間後に再度腹痛が出現し当院を緊急受診した。腹部単純X線では異常ガス貯留と腸管の著明な拡張あり(図3A)。CTを撮影したところfree airと腹水に加え、前回と同部位において腸捻転の所見(図3B, C)を認め、イレウス管を留置した。イレウス管留置後も腹痛が改善せず、腸捻転の診断で再度腸捻転解除術の方針となった。緊急で開腹したところ、前回と同様のSMV本幹部において今回は360度捻転している所見を認めた(図4A, B)。今回も穿孔所見や虚血所見は認めず、前回手術の影響と考えられる腸管の癒着も認めなかったため、腸切除や癒着剥離はせず腸捻転解除のみ施行し手術は終了となった。予防的な腸管固定術も検討されたが、小腸捻転の再発予防のための腸管固定術の有用性は疑問であるとされており³⁾、術式によっては腸管の縫合が必要だが、腸管の菲薄化が高度で腸穿孔のリスクが高いため施行しなかった。これまでの経過より、短期間で腸捻転を繰り返していることに加え、腸管拡張や気腫性変化といった術中の腸管の状態からは今後の再発リスクが高いと考えられた。また、慢性偽性イレウスに対して使用していた抗菌薬や消化管運動賦活薬の効果は乏しいため、経口摂取は成分栄養剤のみとして、中心静脈(central venous: CV)ポートを造設し中心静脈栄養(parenteral nutrition: PN)を使用す

る方針となった。術後2日目の第3病日にPNを開始し、第11病日にイレウス管を抜去した。退院前にCVポートを造設し、在宅中心静脈栄養(home parenteral nutrition: HPN)の手技を獲得後、訪問看護を導入し第25病日に自宅退院となった。HPN導入から8か月後に腸捻転の再発を認めたものの、それまでは体重が維持されており、HPNによる栄養状態維持の効果があったと考えられた。

考 察

提示の症例は、慢性偽性イレウス(chronic intestinal pseudo obstruction: CIPO)や腸管囊腫様気腫症(pneumatosis cystoides intestinalis: PCI)といったSSc特有の腸管異常を背景とした腸捻転を短期間に反復し、腸管壊死に至る前に捻転解除を行い、今後の再発リスクや腸管の予備能低下、患者の栄養状態を考慮して速やかにHPNを導入した。本症例が示す重要な点は、SScの消化管病変は時に致死的な状態を引き起こす場合があり、適切なタイミングでのHPN導入が救命に繋がるということである。

SSc患者において、約90%が何らかの消化器症状をきたしていると考えられる⁴⁾。小腸病変はSSc患者の40%程度に認められ、20%の患者は無症状とされるが、下痢や吸収不良に加え、CIPO、小腸内細菌異常増殖症(small intestinal bacterial overgrowth: SIBO)、PCIといった様々な病変を認める⁵⁾。本症例では主病態としてCIPOを呈していたが、その有病率はdsSSc患者で4.6%、lcSSc患者では3.4%とされ、非常に稀である⁶⁾。ACA陽性や抗RNAポリメラーゼIII抗体陽性は腸管機能障害のリスク増加と関連するという報告があり⁷⁾、ACA陽性の場合lcSScと診断されるケースが多く、dcSScと比較し皮膚硬化は軽度でも消化管蠕動運動障害のリスクとなり得

る。また、重度の臓器病変を有するSSc患者において、吸収不良や偽性イレウスといった重度の腸管病変をきたす頻度は発症から9年時点で8%と低いが、死亡率は高いとされている⁸⁾。

一般的に腸捻転はS状結腸や盲腸で発生することが多い。小腸捻転は小児に多く見られ、ほとんどが腸回転異常を背景に有している。成人の小腸捻転は非常に稀で、腸閉塞の原因のわずか1%を占めるにすぎない⁹⁾。小腸捻転は明らかな素因となる解剖学的異常のない状態で小腸間膜が捻転する一次性と基礎となる解剖学的異常のある二次性に分類され、二次性は妊娠、間質性腫瘍、空腸憩室、癒着などの報告がある¹⁰⁾。本症例では下部消化管内視鏡検査で悪性腫瘍や憩室は認めなかったものの、SScによると考えられる腸管壁の気腫性変化と菲薄化、全小腸の拡張を認め、二次性と考えられる。SScを背景とした腸管異常を持つ患者で腸捻転を繰り返したという既報は少ないが^{11, 12)}、本症例では開腹歴がなく、手術所見で腸回転異常や異常索状物といった先天的な解剖学的異常も見つからず、腸捻転の原因となり得る悪性腫瘍もなかったため、SScによる異常ガス貯留や腸管の解剖学的変化、腸管運動低下が腸捻転の原因となったと考えられる⁴⁾。

さらに、CIPOは重度の栄養失調の危険因子でもあり、偽性イレウスのないSSc患者やSSc以外の原因による偽性イレウス患者と比較し、CIPOを有するSSc患者の入院死亡率が高いことが報告されている⁶⁾。また、吸収不良も予後不良因子であり、発症から8.5年時点での死亡率は50%と非常に高い^{13, 14)}。しかしながら、栄養の確保が重要であるにも関わらず、重度の腸管運動障害のある患者では術後合併症の発生率と死亡率が高いことや手術の効果が一時的になることが知られており、腸管切除術やバイパス術などの手術は推奨されていない¹⁵⁾。加えて、経腸栄養に関しても胃食道逆流症や誤嚥のリスクが高く推奨されない¹⁶⁾。薬物療法が無効の重度の消化管病変が存在し、栄養失調状態が改善しない患者ではPNが救命につながる可能性がある¹⁷⁻¹⁹⁾。患者および家族に手技指導を行い、長期HPNを行った患者の2年生存率は75%、5年生存率は37%であった¹⁹⁾。合併症としてはカテーテル使用に伴う感染症や血栓症があるが、既報では安全かつ長期で使用できたという報告もあり、栄養投与の最終手段として積極的に検討すべきである²⁰⁾。本症例はSIBOやCIPOに対する薬物療法を行うも治療効果は乏しく、重度の栄養障害をきたし、初診時のBMIは16.5であったものの手術や絶食を繰り返しているうちにBMI14.1までるい瘦の増悪をきたした。十分な栄養を確保するために食事摂取再開が必要と考えられるが、食事摂取再開によりCIPOが再燃する可能性が高く、再度CIPOを背景とした腸捻転をきたすリスクが高いと考えられた。HPNは腸管にダメージを与えずに

確実に必要カロリーを摂取することが可能であり、腸管の問題で低栄養となった症例に対しては合併症リスクを鑑みてもHPNを導入した方がよいと考える。実際、成人の小腸捻転の死亡率は8%と報告されており⁹⁾、本症例のように予備能がない中での腸捻転の再発は致死的となり得る。経口での成分栄養剤摂取のみでは十分な栄養や水分を継続的に確保していくことが困難と判断し、HPNを行う方針とした。

結 論

lcSSc患者は時に重篤な消化管運動障害を呈し、CIPOを背景とした腸捻転は致死的となるため、適切なタイミングでのHPN導入を導入は、予後改善に寄与する可能性がある。

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) Altorok N, Kahaleh B. Epigenetics and systemic sclerosis. *Semin Immunopathol* 2015; 37: 453-62. doi: 10.1007/s00281-015-0504-6.
- 2) Ezquerro-Durán A, Alcalá-Gonzalez LG, Guillen-Del-Castillo A et al. The role of prokinetics in managing gastrointestinal involvement in SSc: a systematic literature review. *Rheumatol* 2025; 64: 3266-3279. doi: 10.1093/rheumatology/keaf064.
- 3) Agrawal RL, Misra MK. Volvulus of the small intestine in Northern India. *Am J Surg* 1970; 120: 366-70.
- 4) Pope JE, Denton CP, Johnson SR et al. State-of-the-art evidence in the treatment of systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol* 2023; 19: 212-26. doi: 10.1038/s41584-023-00909-5
- 5) Kumar S, Singh J, Rattan S et al. Review article: pathogenesis and clinical manifestations of gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Pharmacol Ther* 2017; 45: 883-898. doi: 10.1111/apt.13963.
- 6) Valenzuela A, Li S, Becker L et al. Intestinal pseudo-obstruction in patients with systemic sclerosis: an analysis of the Nationwide Inpatient Sample. *Rheumatol* 2016; 55: 654-8. doi: 10.1093/rheumatology/kev393.
- 7) Ahmed F, Maclean RH, Nihtyanova SI et al. Autoantibody predictors of gastrointestinal symptoms in systemic sclerosis. *Rheumatol* 2022; 61: 781-786. doi: 10.1093/rheumatology/keab395.

- 8) Steen VD, Medsger TA Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2437–2444. doi: 10.1002/1529-0131(200011)43:11<2437::AID-ANR10>3.0.CO;2-U.
- 9) Brown J, Dick L, Watson A. Volvulus of the gastrointestinal tract. *Br J Hosp Med* 2024; 85: 1–9. doi: 10.12968/hmed.2023.0295.
- 10) Huang JC, Shin JC, Huang YT et al. Small bowel volvulus among adults. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 1906–12. doi: 10.1111/j.1440-1746.
- 11) Hendy MS, Torrance HB, Warnes TW. Small-bowel volvulus in association with progressive systemic sclerosis. *Br Med J* 1979; 21: 1051–2.
- 12) Meuwissen SG, Hausman R, Dingemans KP, et al. A patient with scleroderma of the small intestine complicated by chronic intestinal obstruction, volvulus and intestinal pneumatosis. *Neth J Med* 1982; 25: 354–9.
- 13) Sjogren RW. Gastrointestinal motility disorders in scleroderma. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1265–82. doi: 10.1002/art.1780370902.
- 14) Jaovisidha K, Csuka ME, Almagro UA, et al. Severe gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: report of five cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34: 689–702. doi: 10.1016/j.semarthrit.
- 15) Camilleri M. Chronic intestinal pseudo-obstruction: Management. UpToDate, Waltham, MA. 参照日 2025年12月1日
- 16) Heuschkel R. Enteral feeding: Gastric versus post-pyloric. UpToDate, Waltham, MA. 参照日 2025年12月1日
- 17) Bharadwaj S, Tandon P, Gohel T et al. Gastrointestinal manifestations, malnutrition, and role of enteral and parenteral nutrition in patients with scleroderma. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 559–564. doi: 10.1097/MCG.0000000000000334.
- 18) Brown M, Teubner A, Shaffer J et al. Home parenteral nutrition—an effective and safe long-term therapy for systemic sclerosis-related intestinal failure. *Rheumatol* 2008; 47: 176–179. doi: 10.1093/rheumatology/kem329.
- 19) Harrison E, Herrick AL, Dibb M et al. Long-term outcome of patients with systemic sclerosis requiring home parenteral nutrition. *Clin Nutr* 2015; 34: 991–996. doi: 10.1016/j.clnu.2014.11.002.
- 20) Gyger G, Baron M. Gastrointestinal manifestations of scleroderma: recent progress in evaluation, pathogenesis, and management. *Curr Rheumatol Rep* 2012; 14: 22–29. doi: 10.1007/s11926-011-0217-3.

血管炎か感染症か？PR3-ANCA陽性2症例の教訓

矢崎真由, 間渕央子, 池田公司郎, 窪田総一郎, 小林義照, 花井俊一郎, 中込大樹

Key word : PR3-ANCA, infective endocarditis, granulomatosis with polyangiitis, ANCA-associated vasculitis

Abstract

Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (AAV) is a small- to medium-vessel vasculitis affecting multiple organs. Granulomatosis with polyangiitis (GPA) is commonly associated with proteinase 3 (PR3)-ANCA positivity. However, infective endocarditis (IE) may also present with PR3-ANCA positivity and clinical features resembling AAV. Because the treatment strategies for AAV and IE differ substantially, accurate differential diagnosis is essential. Herein, we report two instructive cases: one of infection mimicking AAV and another of AAV mimicking infection.

緒 言

抗好中球細胞質抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody: ANCA)関連血管炎(ANCA associated vasculitis: AAV)は、小中血管の炎症と傷害、および血中のANCAの存在を特徴とする疾患群であり¹⁾、多臓器に様々な臓器に病変をきたす²⁾。特に多発血管炎性肉芽腫症(granulomatosis with polyangiitis: GPA)は、主にプロテアーゼ3(PR3)に対するANCAの産生を伴うことが多く³⁾、診断においてもPR3-ANCAの値が重要である。また、既報によると感染性心内膜炎(infective endocarditis: IE)ではANCAが陽性となる症例や、脳卒中、糸球体腎炎、紫斑などGPAに類似した臨床症状を呈する症例^{4,5)}があるとされており、GPAとIEでは治療が異なるため、同様の臨床症状に対し鑑別が重要となる。今回GPAの様相を呈したIE患者とIEの様相を呈したGPA患者を経験したので報告する。

症例提示

《症例1》

症例：58歳の男性

主訴：発熱、盗汗、体重減少

現病歴：入院7か月前に発熱、盗汗、半年間で5kgの体重減少があり近医を受診したが、熱中症の診断となり、解熱薬のみで対症療法を行っていた。倦怠感が徐々に増悪し、入院1週間前に右大腿痛が新規に出現したため前医を受診した。前医検査で尿蛋白2+、潜血2+、PR3-ANCA陽性となりAAVが疑われ当科紹介となった。

既往歴：鼠径ヘルニア。

家族歴：リウマチ膠原病疾患の家族歴なし。

内服薬：なし。

身体所見：体温 38.2℃、脈拍 93/分、血圧 106/62

mmHg、呼吸数16回/分、経皮的酸素飽和度 98% (室内気)。齲歯や欠損歯複数あり、口腔内アフタなし、眼瞼結膜蒼白、眼瞼結膜に出血点あり、眼球結膜充血なし、副鼻腔叩打痛なし、鼻汁なし、鼻閉なし、鞍鼻なし、指こすり法で両側聴力低下なし。呼吸音清。心音は明らかな雑音を聴取せず。腹部は平坦軟。右大腿自発痛あり、把握痛なし、四肢体幹に紫斑なし、網状皮斑なし、腫脹関節なし、圧痛関節なし、両下腿浮腫なし、爪下線状出血なし、Osler結節なし、Janeway発疹なし。

血液検査所見(表1)：Alb 2.4g/dLの低アルブミン血症あり、Hb 9.7g/dLの貧血あり、CRP 7.63mg/dL、抗核抗体 40倍、抗dsDNA IgG抗体 25.8IU/mL、リウマトイド因子 47IU/mL、MPO-ANCAは陰性であったがPR3-ANCAが2.0IU/mLと弱陽性だった。尿定性では潜血が3+、蛋白が1+、尿沈渣では顆粒円柱や赤血球円柱といった病的円柱や変形赤血球を認めた。

造影CT所見(図1A-D)：両側肺野に小結節(矢印)散在、右下顎の歯槽骨に骨融解(円)あり、左腎の楔状造影不良域(円)あり、脾臓に梗塞を疑う楔状の造影不良域(円)あり。

単純MRI所見(図1E, F)：両側大脳皮質～皮質下に急性期脳梗塞と陳旧性梗塞が散在。

臨床経過：発熱、体重減少といった全身症状に加え血液検査でPR3-ANCAが陽性であり、尿検査では腎炎を疑う所見がみられ、AAVに矛盾しない所見であった。大腿筋痛は血管炎による筋炎を示唆する所見と考えられ、CTにおける多発肺結節や歯槽骨の骨融解、腎梗塞や脾梗塞、MRIにおける脳梗塞所見と合わせGPAが疑われた。7か月間という慢性経過で多発梗塞を来し、消耗性の病態をきたす疾患としてIEが鑑別の上位に挙げられたが、慢性経過の割には心不全症状を来しておらずIE

表1. 血液検査・尿検査所見

項目	症例1	症例2	基準範囲
白血球数($\times 10^3/\mu\text{L}$)	10.75	13.09	3.3–8.6
ヘモグロビン濃度(g/dL)	9.7	12.5	11.6–14.8
血小板数($\times 10^4/\mu\text{L}$)	18.5	65.3	15.8–34.8
総タンパク(g/dL)	6.8	6.7	6.5–8.0
アルブミン(g/dL)	2.4	2.9	4.0–5.2
尿素窒素(mg/dL)	16.6	14.2	8.0–20.0
クレアチニン(mg/dL)	0.62	0.54	0.46–0.79
総ビリルビン(mg/dL)	0.3	0.2	0.3–1.2
ALP(IFCC法)(U/L)	98	78	38–113
LDH(U/L)	236	166	124–222
AST(U/L)	24	20	13–30
ALT(U/L)	32	33	7–30
C反応性タンパク(mg/dL)	7.63	9.29	<0.1
IgG(mg/dL)	2452	983	861–1747
補体C3(mg/dL)	68	197	73–138
補体C4(mg/dL)	19	29	11–31
CH50(U/mL)	33.3	60 <	25–48
抗核抗体	<1:40	< 1:160 (Homo)	<1:40
リウマトイド因子(IU/mL)	47	< 10	<10
抗CCP抗体(U/mL)	35.5	< 0.6	<4.5
抗二本鎖DNA抗体(IU/mL)	25.8	< 10	<12
PR3-ANCA(IU/mL)	2.0	6.8	< 2.0
MPO-ANCA(IU/mL)	0.2	0.5	<3.5
赤沈1時間値(mm)	87	96	
尿潜血	3+	2 +	陰性
尿蛋白	1+	1 +	陰性
尿沈渣	顆粒円柱 1+	陰性	
	赤血球円柱 1+	陰性	
	変形赤血球 1+	陰性	
尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン(ng/mL)	6076	4472	< 350
尿中NAG(U/L)	47.5	101.2	0.5–11.3

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, PR3-ANCA: proteinase3 anti-neutrophil cytoplasmic antibody, MPO-ANCA: myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody, NAG: N-acetyl- β -D-glucosaminidase.

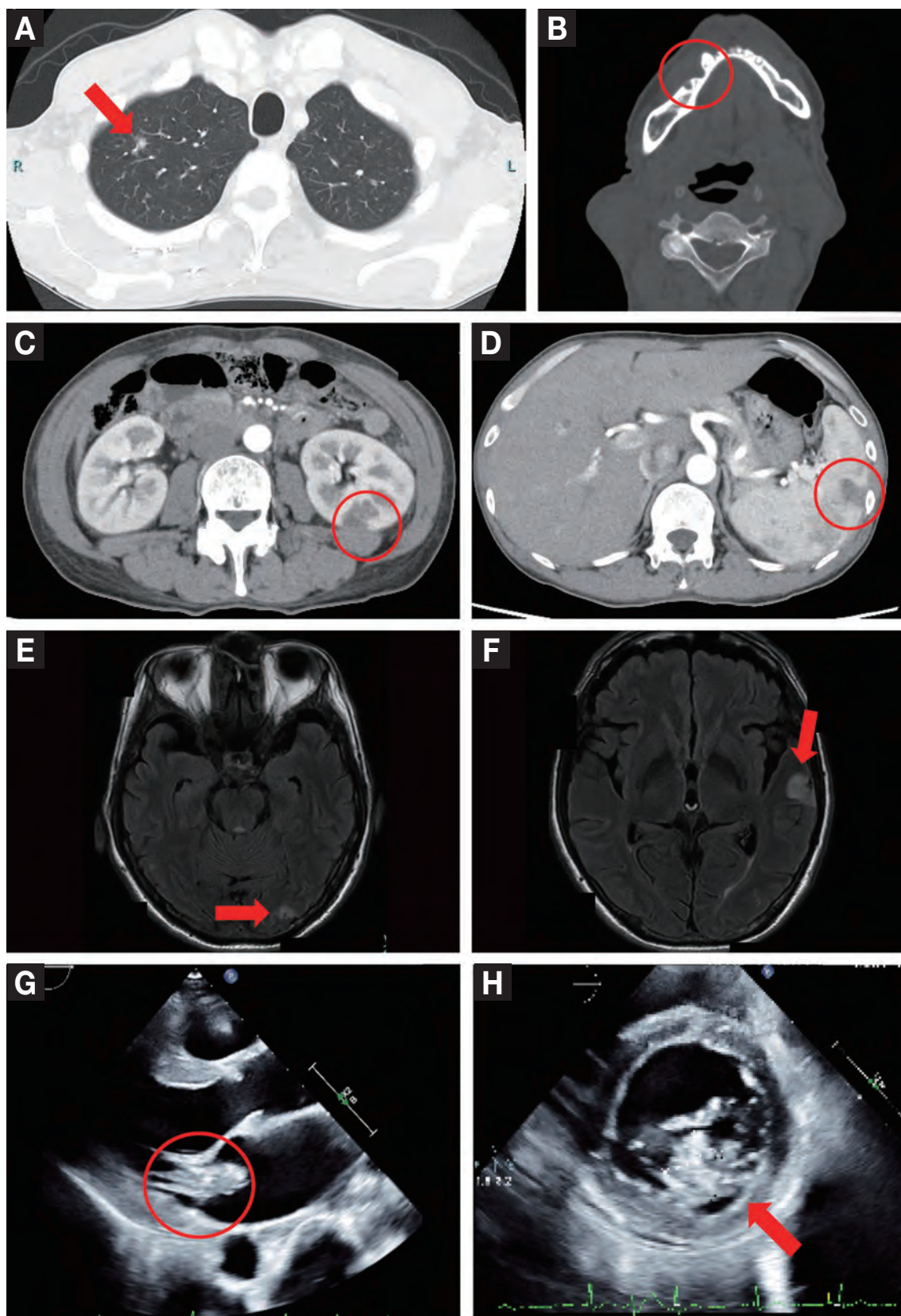


図1. 症例1の全身造影CT，頭部単純MRI，心臓超音波所見

(A) 体幹部造影CT検査肺野条件、両側肺野に散在する小結節あり。図は右S1の小結節(矢印)。(B) 頭部造影CT検査骨条件、右下顎の歯槽骨に骨融解像(円)あり。(C) 体幹部造影CT検査、両側腎に梗塞を疑う楔状の造影不良域あり。画像は左腎の楔状造影不良域(円)。(D) 体幹部造影CT、脾臓に梗塞を疑う楔状の造影不良域(円)あり。(E,F) 頭部単純MRI検査FLAIR、両側大脳皮質～皮質下を主体にFLAIR高信号域が多発(矢印)。(G) 心臓超音波検査左室長軸断面像、僧帽弁後尖に疣贅付着。(H) 心臓超音波検査左室短軸断面像、僧帽弁後尖に23mm×21mmの疣贅付着。

よりもGPAを第一に考えた。明らかな悪性腫瘍を示唆する所見もなかった。感染症否定目的に血液培養を採取し、診断目的の腎生検を予定していた。しかし、血液培養採取翌日にグラム陽性球菌が2セットで陽性となった。この結果よりGPAよりIEの可能性が高いと考えられ、もう一度診察を丁寧にやり直したところ、初診時には見逃していたが、聴診で胸骨左縁第2肋間から心尖部にかけてLevine IV/VIの収縮期雑音を聴取した。また、後方視的にはPR3-ANCAの値が低いことや、抗dsDNA IgG抗体やリウマトイド因子といった自己抗体が偽陽性になっていることもIEを示唆する所見と考えられた。その後、血液培養で陽性になった菌種が α -streptococcusであることが判明し、心臓超音波では僧帽弁と三尖弁に疣贅の付着を認め(図1G, H)、IEの診断となり循環器内科へ転科となった。症例1はGPAを疑っていたがIEであった1例であった。

《症例2》

症例：54歳の男性

主訴：食思不振、倦怠感

現病歴：入院4か月前に右大腿に潰瘍を伴う皮疹が出現した。入院3か月前より右鼻からの膿性鼻汁が出現した。入院1か月前より発熱、食思不振、下痢が出現し血液検査で炎症反応高値を認め、当院消化器内科へ紹介となり、造影CTでS状結腸に壁肥厚と膿瘍を疑う低吸収域を認め、腸炎の疑いで入院となった。2週間抗菌薬治療を継続するも、全身状態は改善せず炎症反応も増悪し、診断がつかないため当科へ紹介となった。

既往歴：大腸ポリープ

家族歴：リウマチ膠原病疾患の家族歴なし。

内服薬：なし。

身体所見：体温 36.6℃、脈拍 105/分、血圧 128/72 mmHg、呼吸数 16回/分、経皮的酸素飽和度 98% (室内気)。齲歯なし、眼球結膜充血あり、右上顎洞に圧痛あり、膿性鼻汁あり、鼻閉あり、鞍鼻なし、指こすり法で両側聴力低下なし。呼吸音清、心音は明らかな雑音を聴取せず。腹部は膨満軟、自発痛なし、圧痛なし。右上肢と左大腿に筋把握痛あり、右大腿後面に3cm大、恥骨部に1cm大の壊死を伴う打ち抜き様潰瘍(図2G)あり、紫斑なし、網状皮斑なし、腫脹関節なし、圧痛関節なし、

両下腿浮腫なし、爪下線状出血なし、Osler結節なし、Janeway発疹なし。

血液検査(表1)：CRP 9.29mg/dL、抗核抗体 160倍(Homo)、MPO-ANCAおよび抗dsDNA IgG抗体は陰性であった。PR3-ANCAが6.8 IU/mL(基準<2.0)と陽性であった。尿定性では潜血が2+、蛋白が1+であったが、尿沈渣では病的円柱や変形赤血球は認められなかった。造影CT(図2A, B)：S状結腸に膿瘍を疑う辺縁の造影効果を伴う低濃度域あり、前立腺右葉に膿瘍を疑う低濃度域あり。

臨床経過：消化器内科でS状結腸の膿瘍を疑う病変に対し抗菌薬加療を行っていた。当科転科後のCT再検ではS状結腸の病変は著変なく、もともと前立腺右葉に膿瘍を疑う低濃度域が認められていたがこれは拡大していた。また、偶発的に脾梗塞(図2C、円)も新規に指摘された。また、当科転科2日後に左半身の感覚麻痺の訴えがあり頭部MRIを撮影したところ、延髄右側の急性期脳梗塞(図2D)と左レンズ核に亜急性期脳梗塞(図2E)が指摘された。これらの所見も踏まえIEを疑った。まず、起因菌に対する抗菌薬選択の妥当性や局所への抗菌薬移行不良を考慮した。一方で、播種性病変を呈し、抗菌薬への反応が乏しく炎症反応高値が持続する病態であったことから、その他の鑑別診断として、S状結腸を原発巣とする転移性腫瘍、腫瘍随伴性のTrousseau症候群、および全身性血管炎を鑑別に挙げた。しかし、血液培養では菌は検出されなかった。膿性鼻汁増悪の訴えがあったため、頭部CTを施行したところ、右下鼻甲介に充実性病変(図2F)があり、同部位より生検を施行した。入院時から認められていた大腿の潰瘍病変(図2G)も改善せず、同部位の皮膚生検を施行した。副鼻腔の生検では、血管周囲へのフィブリン沈着や間質内のLanghans型巨細胞(図3A, B)が散見され、血管炎や類上皮細胞肉芽腫を疑う所見であった。皮膚生検では、皮下脂肪組織に達する潰瘍を認め、肉芽組織、好中球浸潤、多核巨細胞(図3C)、皮下脂肪組織内の血管に好中球浸潤(図3D)が見られ、血管炎に合致する所見であった。PR3-ANCA陽性と生検結果よりGPAと診断し、プレドニゾロン50 mg/日とリツキシマブ375 mg/m²による治療を開始した。症例2はIEを疑っていたがGPAであった1例であった。

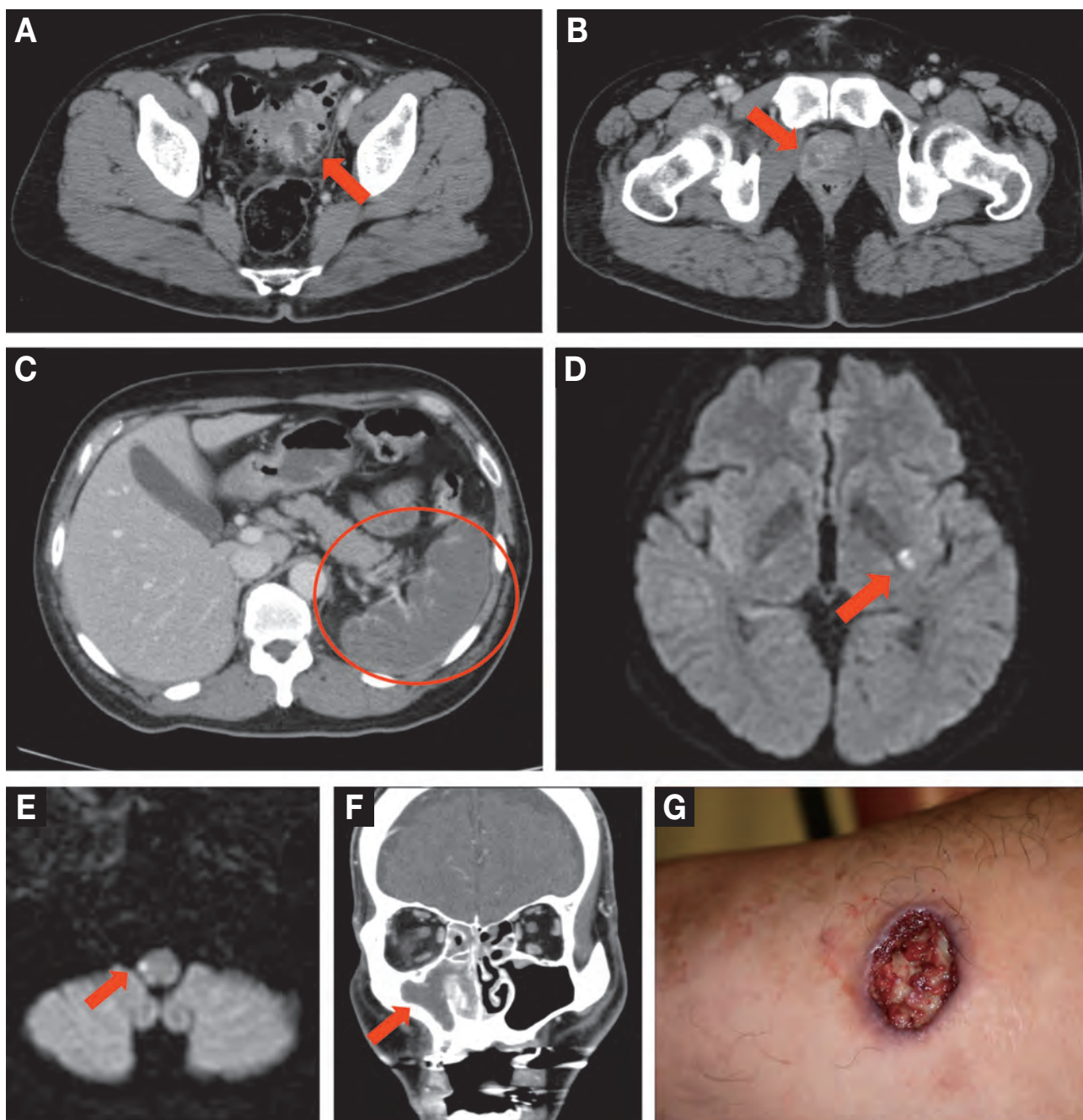


図2. 症例2の全身造影CT、大腿皮膚所見

(A) 体幹部造影CT、S状結腸に膿瘍を疑う辺縁の造影効果を伴う低濃度域膿瘍あり。(B) 体幹部造影CT、前立腺右葉に膿瘍を疑う低濃度域あり。(C) 体幹部造影CT、脾臓全体の造影効果不良あり、脾梗塞を疑う。(D) 頭部MRI、延髄右側の急性期脳梗塞(図2D)と(E) 頭部MRI、左レンズ核に亜急性期脳梗塞。(F) 頭部造影CT、右下鼻甲介に腫瘍性病変あり。(G) 右大腿に3cm大の壊死を伴う打ち抜き様潰瘍あり。

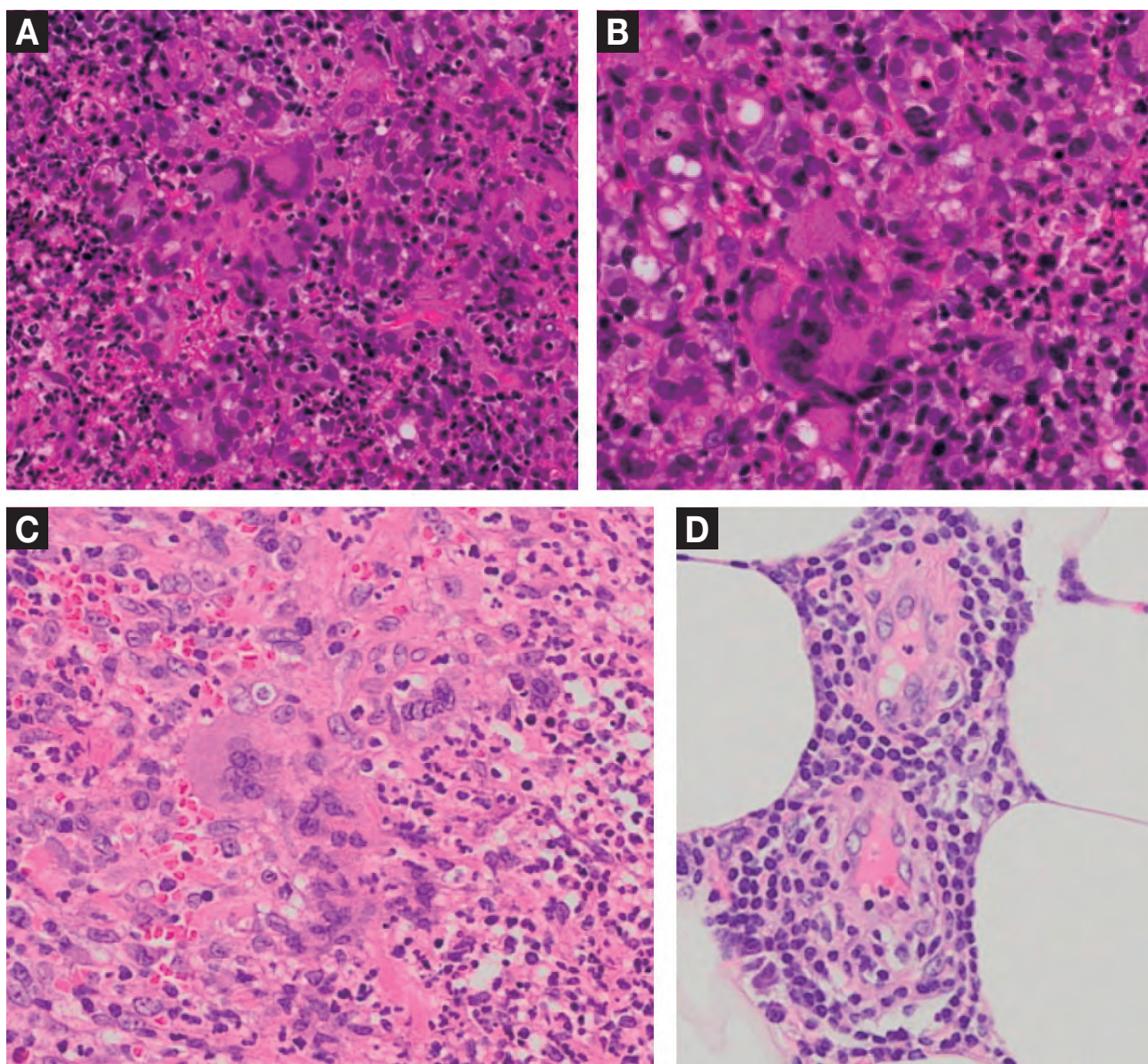


図3. 症例2の副鼻腔生検結果と右大腿皮膚生検結果

(A) 副鼻腔生検結果弱拡、間質内にLanghans型巨細胞を伴う肉芽腫あり。(B) 副鼻腔生検結果強拡、Langhans型巨細胞を伴う肉芽腫あり、血管炎や類上皮細胞肉芽腫の存在を疑う所見。(C) 右大腿皮膚生検結果、皮下脂肪組織に達する深い潰瘍形成を認め、肉芽組織、好中球浸潤、多核巨細胞を認める。(D) 右大腿皮膚生検、皮下脂肪組織内の血管壁内に好中球浸潤をみとめ血管炎の所見。

考 察

提示の2症例はいずれも発熱や倦怠感といった同様の全身症状をきたし、尿検査では尿潜血と尿蛋白を認め、血液検査では炎症反応が高値、PR3-ANCAが陽性であった。本例が示す重要な点は、同様の臨床症状や検査所見を呈していても最終診断が異なる場合があるということである。

IEは弁膜や心内膜、大血管内膜に細菌集簇を含む疣腫を形成し、菌血症、血管塞栓、心障害などの多彩な臨床症状を呈する全身性敗血症性疾患である⁶⁾。特に亜急性から慢性経過のIEは発熱、倦怠感、体重減少

といった非特異的な症状になるため診断に難渋する。AAVは、ANCAが関与する小型血管炎であり、発熱や体重減少といった全身症状に加え、多彩な臓器障害を来す。IEとGPAの臨床所見は類似しているが、IEは感染症であるため抗菌薬治療が基本であり、弁破壊を来している場合は外科的治療も必要となる。一方、GPAは自己免疫疾患であり免疫抑制治療が主体である。GPAに対して抗菌薬加療を行うことは禁忌ではないが、IEに対し免疫抑制による治療を行うことは感染症を増悪させ得る。

IEとGPAの他の類似点として、多発梗塞・塞栓、播

種性病変、弁膜症、腎炎を来することが挙げられる。本2症例はいずれも脾梗塞と脳梗塞を来しており、症例2ではS状結腸と前立腺に膿瘍を疑う病変を来していたが、このような播種性病変はIEでも起こり得る。症例2の膿瘍を疑う病変は抗菌薬が無効で、GPAに対する加療を開始したところいずれも縮小傾向となったため、S状結腸、前立腺の病変はいずれも無菌性膿瘍を伴う肉芽種病変を見ていたものと考えられた。IEでは心臓弁に疣贅を来すが、GPAでも弁膜症を来することが知られている。成人GPA患者の6～44%に心臓の病変を発症すると報告されており、心病変の1つに無菌性心臓弁疣贅がある⁷⁾。本2症例で認めた尿潜血と尿蛋白は、いずれも腎炎を疑う所見である。尿検査所見は同じでも腎炎の病態は異なることが知られており、IEにおける組織診断で、腎および皮膚の小血管への免疫複合体・補体の沈着や白血球破壊性血管炎の所見が見られることがあるが、AAVではpauci-immune型血管炎や半月体形成性糸球体腎炎を来することが多い⁸⁾。

本2症例をIEの診断基準とGPAの分類基準に基づいて検討した。前者は2023 Duke-ISCVID診断基準であるが⁶⁾、症例1は臨床的基準の大基準2つを満たし「確診」となるが、症例2は小基準2項目を満たすのみで「否定的」となった。後者は2022年ACR/EULAR分類基準であるが⁹⁾、症例1は7点でGPAと分類され、症例2は11点でGPAと分類される。このように診断基準や分類基準だけでは鑑別は不可能である。

本2症例ではIEとGPAとの鑑別を要したが、最終的にいずれも適切な診断に至った。鑑別において特に問題となったのは、PR3-ANCA陽性であったことである。一般的にGPAで陽性になるが、IEの18%～43%でANCAが陽性になることが知られており、既報によるとANCA陽性IEのうち79%がcANCA (cytoplasmic ANCA) またはPR3-ANCAが陽性であったとされている¹⁰⁾。さらに、結核や膠原病、炎症性腸疾患でもPR3-ANCAが偽陽性になることが知られており¹¹⁾、鑑別を進める上で偽陽性を考慮する必要がある。また、症例1ではIEに特徴的な菌が検出されたが、例外として血液培養が陰性のIEが存在することには注意すべきである。血液培養検査にて起因菌が証明されない血液培養陰性心内膜炎がIE全体の5～14%に存在し、これらは主に発育が遅く培養が困難とされるHACEK群 (Haemophilus species, Aggregatibacter species, Cardiobacterium species, Eikenella species, Kingella species) や Bartonella 属の菌が原因菌となることが多い^{8, 12)}。

本症例ではPR3-ANCA陽性の同様の臨床症状を呈した2症例をもとに、IEとGPAの鑑別について述べたが、鑑別を進めるうえで最も重要なのが丁寧な問診と診察である。特に症例1では基本的な診察が不十分であったためIEの発見が遅れてしまったが、免疫抑制治療開

始前のスクリーニングの血液培養検査が診断の契機となった。IEが鑑別に上がる状況では歯科治療歴や注射歴、先天性心疾患や弁膜症などの心疾患の既往といったIEを示唆する病歴や、眼瞼結膜出血点、心雑音などの身体所見をしっかりと確認しておくことが重要である。さらに、安易な免疫抑制治療は感染症にも悪性腫瘍にも悪影響を及ぼすため、本症例のように、免疫抑制治療を検討する際には、感染症の除外が重要である。また、診断に難渋した際は組織生検が最も重要な検査と考えられる。IEやGPAの鑑別では悪性腫瘍も念頭に置く必要がある。特にGPAは全身に腫瘍性病変を形成することがあり、悪性腫瘍との鑑別を要することも少なくない。CTやMRIは生検部位の選択に有用である一方、画像所見のみで炎症性病変と悪性病変を鑑別することは困難である¹³⁾。本症例においても画像所見のみでは鑑別は不可能であった。一方、IE、GPA、悪性腫瘍では組織所見が異なるため、適切な治療につなげるためにも、診断に難渋する症例では積極的に組織生検を行うべきである。

結 論

PR3-ANCA陽性で類似した現病歴や症状を呈する場合でも、血管炎と感染症という異なる疾患に至ることがある。したがって、丁寧な問診と身体診察が診断の基本となるが、診断に難渋する場合は生検による病理学的評価が極めて重要である。

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) Geetha D, Jefferson JA. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. Am J Kidney Dis 2020; 75: 124-137. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.04.031.
- 2) Kronbichler A, Bajema IM, Bruchfeld A, et al. Diagnosis and management of ANCA-associated vasculitis. Lancet 2024; 403: 683-698. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01736-1.
- 3) Potentas-Policewicz M, Fijolek J. Granulomatosis with polyangiitis: clinical characteristics and updates in diagnosis. Front Med 2024; 11: 1369233. doi: 10.3389/fmed.2024.1369233.
- 4) Mahr A, Batteux F, Tubiana S, et al. Brief report: prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibodies in infective endocarditis. Arthritis Rheumatol 2014; 66: 1672-1677. doi: 10.1002/art.38389.
- 5) Chirinos JA, Corrales-Medina VF, Garcia S, et al. Endocarditis associated with antineutrophil

- cytoplasmic antibodies: a case report and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 590–595. doi: 10.1007/s10067-005-0176-z.
- 6) 日本循環器学会 2026年改訂版感染性心内膜炎診療ガイドライン. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2026/03/JCS2026_Izumi.pdf
- 7) Varnier GC, Sebire N, Christov G, et al. Granulomatosis with polyangiitis mimicking infective endocarditis in an adolescent male. *Clinical Rheumatol* 2016; 35: 2369–2372. doi: 10.1007/s10067-016-3337-3.
- 8) 杉山裕章, 佐原 真, 今井 靖, 他. ANCA関連血管炎類似の臨床像を呈した *Bartonella quintana* による血液培養陰性亜急性感染性心内膜炎の1例. *心臓* 2009; 41: 1102–1108.
- 9) Robson JC, Grayson PC, Ponte C et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis* 2022; 81: 315–320. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221795.
- 10) Van Gool IC, Kers J, Bakker JA, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in infective endocarditis: a case report and systematic review of the literature. *Clin Rheumatol* 2022; 41: 2949–2960. doi: 10.1007/s10067-022-06240-w.
- 11) Weiner M, Segelmark M. The clinical presentation and therapy of diseases related to anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). *Autoimmun Rev* 2016; 15: 978–82. doi: 10.1016/j.autrev.2016.07.016.
- 12) 蛭薙智紀, 河西 宏, 満間典雅, 他. 脳出血を契機に診断され, ANCA関連血管炎と鑑別を要した *Aggregatibacter segnis* による感染性心内膜炎の1例. *臨床神経学* 2015;55:589–592.
- 13) Han M, Pan C. et al. A case of granulomatosis with polyangiitis mimicking lung malignancy. *Respirol Case Rep* 2021; 9:e0824. doi: 10.1002/rcr2.824.

SDAI寛解を達成した高齢関節リウマチ患者において サルコペニアが身体機能に与える影響

渡部宏毅¹⁾, 小山賢介²⁾

Key word : HAQ-DI, mHAQ, rheumatoid arthritis, sarcopenia

Abstract

Objective : To evaluate the association between sarcopenia and functional disability in elderly patient with rheumatoid arthritis (RA) who achieved Simplified Disease Activity Index (SDAI) remission.

Methods : This cross-sectional study included 110 RA patients aged ≥ 65 years in SDAI remission. Sarcopenia was defined using AWGS2019 criteria based on skeletal muscle mass index and grip strength. Clinical characteristics, medication use, and functional status assessed by HAQ-DI were compared.

Results : Thirteen patients (11.8%) had sarcopenia. Glucocorticoid and biologic/JAK inhibitor use and glucocorticoid dose were significantly higher in the sarcopenia group. Disease activity did not differ. HAQ-DI scores were significantly higher in patients with sarcopenia, particularly in standing, reaching, and gripping tasks, whereas MDHAQ scores showed no difference.

Conclusions : In elderly patients with rheumatoid arthritis who achieved SDAI remission, sarcopenia coexisted in 11.8% and may be associated with functional disability. These findings suggest that, in assessing sarcopenia, HAQ-DI evaluation focusing particularly on activities requiring lower-extremity muscle strength and grip strength may be important.

目 的

サルコペニアは、筋肉量と筋力の急速な低下を伴う進行性で全身性の骨格筋障害であり、転倒、機能低下、虚弱、死亡率などの増加につながると報告される¹⁾。関節リウマチ(RA; Rheumatoid Arthritis)患者ではサルコペニアの有病率が25~31%^{2,3)}、特に65歳以上の高齢者では29.6%と高く⁴⁾、RA関連サルコペニアは関節の炎症と損傷や転倒、骨折、身体障害のリスク増加と関連していることが知られている²⁾。血中のC-反応性蛋白(CRP; C-Reactive Protein)、腫瘍壊死因子(TNF- α ; Tumor necrosis factor- α)、インターロイキン-6(IL-6; Interleukin-6)などの炎症マーカーの上昇は骨格筋の筋力及び筋肉量の低下と関連しサルコペニアの原因となる可能性が報告されているが⁵⁾、これらのサイトカインが媒介する慢性炎症を特徴とするRA⁶⁾でサルコペニアが起りやすいことは容易に推察される。

RA患者においてサルコペニアを疑う関連因子として、年齢、BMI、難治性関節リウマチ(D2TRA; Difficult-to-Treat Rheumatoid Arthritis)、糖尿病合併、健康評価質問票機能障害指数(HAQ-DI; Health Assessment Questionnaire Disability Index)が不良であることが近年報告された⁷⁾。さらにRA患者では高齢、疾患活動性コ

ントロール不良がHAQ-DI寛解を達成できない関連因子であることが報告されている^{8,9)}。サルコペニアを来さないためにはまず疾患活動性のコントロールを厳密に行い、機能障害を改善・維持することが重要である。しかし、臨床的寛解を達成しても機能的寛解を達成できない症例が存在する¹⁰⁾。このような症例では、サルコペニアが機能的寛解を達成できない関連因子とも考えられるが、正確に検証した報告はない。そこで、今回Simplified Disease Activity Index (SDAI)寛解を達成した高齢RA患者においてHAQ-DI寛解を達成できない要因としてサルコペニアが関連しているという仮説を立て検証することを目的とした。

対象と方法

本研究は単施設における横断研究である。2024年9月から11月に当院を受診した65歳以上のRA患者のうち、SDAI寛解を達成していた110例を対象とした。全例において握力とTANITA社製体組成計により骨格筋量指数(SMI; skeletal muscle mass index)を測定した。サルコペニアの診断はAsian Working Group for Sarcopenia 2019(AWGS2019)に基づき行った⁴⁾。今回SMI低値(男性 $< 7.0\text{kg/m}^2$ 。女性 $< 5.7\text{kg/m}^2$)による骨格筋量低下、握

1) 蕪崎市立病院 整形外科, 2) 同 リウマチ科, IMPACT OF SARCOPENIA ON PHYSICAL FUNCTION IN ELDERLY PATIENT WITH RHEUMATOID ARTHRITIS WHO ACHIEVED SIMPLIFIED DISEASE ACTIVITY INDEX REMISSION, KOKI WATABE et al : ¹⁾Department of Orthopedic Surgery, Nirasaki city Hospital, Japan, ²⁾Department of Rheumatology, Nirasaki city Hospital, Japan

力低値(男性<28kg,女性<18kg)による筋力低下の双方を満たす場合をサルコペニア(S群)と定義し、それ以外を非サルコペニア群(N群)とした。まず、S群とN群でHAQ-DI寛解達成した患者の割合を比較した。次に、両群間で患者背景(年齢、性別、罹病期間、BMI、薬剤使用状況、Steinbrocker分類Stage/Class)を比較した。MTX/GC使用量については薬剤を使用した患者のみでの平均値を使用した。更に、機能評価としてHAQ-DI、修正版健康評価質問票(mHAQ; modified Health Assessment Questionnaire)と各項目別スコアを両群間で比較検討した。群間比較にはMann-Whitney U検定、カテゴリ変数にはFisher検定、カイ二乗検定を用いた。有意水準は $p<0.05$ とした。

本研究は当院倫理委員会の承認(承認番号8-2)を得て実施した。研究はヘルシンキ宣言に則って行い、オプトアウト方式によりインフォームド・コンセントを取得した。

結 果

サルコペニア群(S群)は13例、非サルコペニア群(N群)は97例であり、サルコペニアの有病率は11.8%であった。

患者背景の比較結果を表1に示す。年齢(76.7歳 vs 74.4歳)、女性割合(46 % vs 64 %)、罹病期間(12.2年 vs 12.7年)、Steinbrocker 分類に群間差は認めなかったが、握力(14.6 kg vs 20.9 kg, $p=0.03$)および血清Alb値(4.0 g/dL vs 4.2 g/dL, $p=0.02$)はS群で有意に低かった。薬剤使用状況は、グルココルチコイド(GC) (77 % vs 13 %, $p<0.01$)および生物学的製剤/JAK阻害薬(BIO/JAK) (77 % vs 34 %, $p<0.01$)の使用率はS群で有意に高かった。一方、メトトレキサート(MTX) (54 % vs 35 %)使用率に有意差を認めなかった。また、MTX使用量にも有意差を認めなかった(4 mg vs 5.1 mg)が、GC使用量はS群で有意に高値であった(2.5 mg vs 0.3 mg, $p<0.01$)。疾患活動性に関しては、SDAI(1.4 vs 1.6)に群間差を認めなかった。

HAQ-DIはS群で有意に高値であり、疾患活動性が寛解であっても機能障害が残存することが示された(0.23 vs 0.11, $p=0.03$)、mHAQでは有意差を認めなかった(0.08 vs 0.04)。HAQ-DIの各項目を比較した結果を表2に示す。「起立動作(0.17 vs 0.03, $p=0.02$)」「牛乳パックを開ける動作(0.42 vs 0.10, $p=0.01$)」「瓶の蓋を開ける動作(0.50 vs 0.25, $p=0.03$)」「物を下ろす動作(0.42 vs 0.12, $p<0.01$)」に有意差を認めた。

表1. 2群間の患者背景比較

	S群 (n = 13)	N群 (n = 97)	p 値
年齢(歳±SD)	76.7 ± 5.8	74.4 ± 5.7	0.10
性別, 女性(%)	46	64	0.19
罹病期間(年±SD)	12.2 ± 12.7	12.7 ± 13.2	0.50
Steinbrocker Stage I / II / III / IV	3/6/4/0	32/39/25/1	0.83
Steinbrocker Class I / II / III / IV	3/8/2/0	42/49/5/1	0.14
BMI (kg/m ² ± SD)	28.0 ± 8.0	29.0 ± 8.4	0.36
血清Alb (g/dL ± SD)	4.0 ± 0.3	4.2 ± 0.3	0.02
握力 (kg ± SD)	14.6 ± 5.0	20.9 ± 1.9	0.03
MTX 使用率(%)	54	35	0.19
使用量 (mg ± SD)	4.0 ± 4.5	5.1 ± 4.4	0.21
GC 使用率(%)	77	13	<0.01
使用量 (mg ± SD)	2.5 ± 2.0	0.3 ± 1.0	<0.01
BIO/JAK 使用率(%)	77	34	<0.01
SDAI (± SD)	1.4 ± 0.9	1.6 ± 1.3	0.33

表2. HAQ-DIの各項目と各群の比較

	S群 (n = 13)	N群 (n = 97)	p 値
1. <衣類の着脱と身支度>			
○ 靴紐・ボタンなど一人で身支度ができる	0.17 ± 0.37	0.05 ± 0.22	0.08
自分で洗髪できる	0 ± 0	0.02 ± 0.14	0.31
2. <起立>			
肘掛けのないイスから立ち上がれる	0.17 ± 0.37	0.03 ± 0.17	0.02
○ 就寝・起床の動作ができる	0 ± 0	0 ± 0.2	0.23
3. <食事>			
お箸を使ってご飯を口に運べる	0 ± 0	0.02 ± 0.14	0.31
○ コップいっぱいの水を口に運べる	0.08 ± 0.28	0.02 ± 0.14	0.13
新しい牛乳パックの口を開けられる	0.42 ± 0.64	0.10 ± 0.39	0.01
4. <歩行>			
○ 屋外の平坦な道を歩ける	0.08 ± 0.28	0.05 ± 0.26	0.37
階段を5段上がれる	0 ± 0	0.06 ± 0.35	0.49
5. <衛生>			
○ 体全体を洗い、拭くことができる	0.08 ± 0.28	0.05 ± 0.33	0.38
浴槽につかることができる	0.08 ± 0.28	0.03 ± 0.17	0.37
トイレに座ったり、立ったりできる	0 ± 0	0.02 ± 0.14	0.63
6. <伸展>			
頭の上2kgのものを下におろせる	0.42 ± 0.49	0.12 ± 0.48	<0.01
○ 腰を曲げて床にある服を拾える	0.17 ± 0.37	0.06 ± 0.24	0.2
7. <握力>			
自動車のドアを開けられる	0 ± 0	0.04 ± 0.32	0.63
広口のビンのふたを開けられる	0.50 ± 0.50	0.25 ± 0.56	0.03
○ 蛇口の開閉はできる	0 ± 0	0.03 ± 0.17	0.55
8. <活動>			
用事や買い物に出かけられる	0 ± 0	0.05 ± 0.33	0.55
○ 車の乗り降りはある	0.08 ± 0.28	0.02 ± 0.14	0.21
掃除機をかけられる	0.08 ± 0.28	0.09 ± 0.46	0.67
HAQ-DI (± SD)	0.23 ± 0.28	0.11 ± 0.32	0.03
mHAQ (± SD)	0.08 ± 0.15	0.04 ± 0.16	0.19

項目内の○は mHAQ 項目を示す。

考 察

本研究では、SDAI寛解を達成した高齢RA患者においても一定割合にサルコペニアが併存し、身体機能障害と関連していることが示唆された。特に下肢筋力、握力を要する動作において有意差を認め、HAQ-DIはこれらの機能障害を反映していた。

今回、SDAI寛解を達成した患者の11.8%がサルコペニアを有しており、従来報告されているRA全体の有病率^{2,3)}と比較すると低値であった。疾患活動性が高い症例ではサルコペニアの頻度が高く¹¹⁾、疾患活動性の抑制によりサルコペニアの有病率が低下する¹²⁾とされている。本研究対象は炎症の制御されたSDAI寛解例であり、サルコペニア併存率が低かった要因の一つと考えられる。

S群ではGCの使用率および使用量が高かった。併存疾患により治療強化が困難であったことでGC使用に依存し今回の結果につながった可能性がある。またRAでは慢性炎症、低栄養状態、GC使用による筋量減少がサルコペニア発症に関与するとされている¹³⁾。血清Alb値は栄養状態の指標として知られている¹⁴⁾。本研究でも血清Alb値に有意差を認めた。またGCは、サルコペニアの独立した危険因子であり、3.25 mg/日以上で発症リスクが増加すると報告されている¹⁵⁾。本研究でもS群にてGC使用率および使用量が高く既報と整合する所見であり、GC使用はサルコペニア併存に関与している可能性がある。栄養状態の改善やGCの減量がサルコペニア予防につながる可能性が示唆される。

生物学的製剤は炎症制御を介してサルコペニア改善に寄与するとされている^{16,17)}。しかし本研究では生物学的製剤/JAK阻害薬の使用率がS群で有意に高く先行研究と異なる結果となった。今回の研究集団はSDAI寛解達成した集団であることから2剤以上使用し疾患活動性のコントロール不良例は含まれていなかった。元々疾患活動性が高く、生物学的製剤/JAK阻害薬を使用してもGCの減量ができなかった可能性やSDAI寛解達成までの期間が長期化し、寛解達成までにサルコペニアを生じた可能性も考えられるが、本研究デザインでは証明が困難であり将来的に検証が必要と考える。今後は栄養状態や累積GC投与量を含めた検討が必要である。

HAQ-DIはS群で有意に高値を示した。さらにHAQ-DIの項目別では「起立動作」「ものを下ろす動作」「牛乳パックを開ける」「瓶の蓋を開ける」において有意差を認めた。DietzelらはHAQ-DI高値がサルコペニアリスクと関連することを報告しており¹⁸⁾、Ohashiらは下肢筋力低下により「起立動作」や「持ち上げ動作」が障害されることを示している⁷⁾。下肢筋力を要する「起立動作」や「ものを下ろす動作」に有意差を認めた結果は、これらの報告と一致する。また握力は「手指動作」と関連するとされており¹⁹⁾、本研究における「牛乳パックを開ける

動作」や「瓶の蓋を開ける動作」に有意差を認めた結果も先行研究に整合的である。以上より、サルコペニアは下肢筋力および握力を要する動作に影響を及ぼす可能性が示唆された。一方、mHAQでは群間差を認めなかった。UhligらはmHAQがHAQ-DIと比較して機能障害を過小評価する傾向があることを報告している²⁰⁾。本研究で有意差を認めたHAQ-DI項目はいずれもmHAQには含まれていなかったことから、mHAQではサルコペニアに関連する機能障害を十分に反映できなかった可能性がある。Nagasawaらは、HAQ-DIはmHAQより正確に機能状態を評価することができRA患者においてはmHAQではなくHAQ-DIを用いて機能的寛解を目指すべきと報告している²¹⁾。HAQ-DIは質問項目が多く、時間も有するためmHAQが代用されることがある。mHAQとHAQ-DIは相関していることが明らかになっているが^{20,22)}、詳細な機能障害を評価するにはHAQ-DIを使用することが理想的であり、サルコペニアなど機能障害と密な関連を示す病態の評価を行う研究ではHAQ-DIを使用することが望ましいと考える。

本研究の限界として、第1に本研究は横断研究であり、サルコペニアが機能障害の原因であるのか、あるいは機能障害による活動量低下がサルコペニアを招いたのかを明らかにできない点が挙げられる。第2に本研究では単変量解析に基づいており、サルコペニアとの関連性について提示しているが関連因子の同定には至っていない点も限界点である。

結 論

SDAI寛解を達成した高齢RA患者において11.8%にサルコペニアが併存し、機能障害と関連している可能性がある。サルコペニアを評価するにあたり、特に下肢筋力、握力を要する動作に着目したHAQ-DI評価が重要である可能性が示唆された。今後は縦断的検討により因果関係の解明が望まれる。

利益相反

なし

参考文献

- 1) Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA: Sarcopenia. Lancet 393: 2636–2646, 2019
- 2) Bennett JL, Pratt AG, Dodds RM, et al: Rheumatoid sarcopenia: loss of skeletal muscle strength and mass in rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol 19: 239–251, 2023
- 3) Li TH, Chang YS, Liu CW et al: The prevalence and risk factors of sarcopenia in rheumatoid arthritis patients: A systematic review and meta-regression analysis. Semin Arthritis Rheum 51:236–245,2021

- 4) Mochizuki T, Yano K, Ikari K et al: Sarcopenia-associated factors in Japanese patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study. *Geriatrics & Gerontology International* 19: 907-913, 2019
- 5) Tuttle CSL, Thang LAN, Maier AB: Markers of inflammation and their association with muscle strength and mass: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* 64: 101185, 2020
- 6) Smolen JS, Aletaha D, McInnes LB: Rheumatoid arthritis. *Lancet* 388: 2023-2038, 2016
- 7) Ohashi Y, Suzuki M, Sobue Y et al: The association between difficult-to-treat rheumatoid arthritis and probable sarcopenia. *Mod Rheumatol* 35: 410-416, 2025
- 8) Aoki T, Ito H, Ogura T et al: Association of age with the non-achievement of clinical and functional remission in rheumatoid arthritis. *Si Rep* 10(1): 15277, 2020
- 9) Koizumi R, Koyama K, Wako M et al: Clinical conditions needed to acquire sustained functional remission in rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol* 40(5): 1751-1757, 2021
- 10) Sakai R, Tanaka E, Inoue E et al: Association between patient-reported outcomes and impairments in work and activity in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission: A retrospective analysis using the IORRA database. *Mod Rheumatol* 33(5): 899-905, 2023
- 11) Tekgoz E, Colak S, Ates FSO et al: Sarcopenia in rheumatoid arthritis: Is it a common manifestation? *Int J Rheum Dis* 23: 1685-1691, 2020
- 12) Erci R, Erden A, Güven SC et al: Prevalence of sarcopenia and clinical implications in patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Nutrition* 90: 111353, 2021
- 13) McLean RR, Mangano KM, Hannan MT et al: Dietary Protein Intake Is Protective Against Loss of Grip Strength Among Older Adults in the Framingham Offspring Cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 71: 356-361, 2015
- 14) Cobreizo S, Cuadras D, Gomez BF et al: Serum albumin and health in older people: Review and meta analysis. *Maturitas* 81: 17-27, 2015
- 15) Yamada Y, Tada M, Mandai K et al: Glucocorticoid use is an independent risk factor for developing sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis: from the CHIKARA study. *Clin Rheumatol* 39: 1757-1764, 2020
- 16) Torii M, Hashimoto M, Hanai A et al: Prevalence and factors associated with sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 29(4): 589-595, 2019
- 17) Hasegawa E, Ito S, Kurosawa Y et al: The Efficacy of Biological Disease-modifying Antirheumatic Drugs on Sarcopenia in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Intern Med* 62(3): 373-379, 2023
- 18) Dietzel R, Wiegmann S, Borucki D et al: Prevalence of sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis using the revised EWGSOP2 and the FNIH definition. *RMD Open* 8: e002600, 2022
- 19) Häkkinen A, Kautiainen H, Hannonen P et al: Muscle strength, pain, and disease activity explain individual subdimensions of the Health Assessment Questionnaire disability index, especially in women with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 65: 30-34, 2005
- 20) Uhlig T, Haavardsholm EA, Kvien TK: Comparison of the Health Assessment Questionnaire (HAQ) and the modified HAQ (MHAQ) in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 45: 454-458, 2006
- 21) Nagasawa H, Kameda H, Sekiguchi N et al: Differences between the Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) and the modified HAQ (mHAQ) score before and after infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 20: 337-342, 2010
- 22) Tugwell P, Wells G, Strand V et al. Clinical improvement as reflected in measures of function and health-related quality of life following treatment with leflunomide compared with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: sensitivity and relative efficiency to detect a treatment effect in a twelve-month, placebo-controlled trial. *Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Arthritis Rheum* 43(3): 506-14, 2000

急性虫垂炎を契機にトシリズマブが無効となりカナキヌマブが奏功した 成人期全身型若年性特発性関節炎の1例

高村紗由里, 須藤真則, 阿部麻美, 中園 清, 村澤 章, 石川 肇, 伊藤 聡

Key word : canakinumab, systemic juvenile idiopathic arthritis

Abstract

We here report the case of an adult male patient with systemic juvenile idiopathic arthritis who responded to canakinumab. His condition had been managed with tocilizumab for about 20 years, but it flared up following the onset of acute appendicitis. Tocilizumab and other biologics were insufficiently effective. Introduction of canakinumab improved his condition.

はじめに

若年性特発性関節炎 (juvenile idiopathic arthritis: JIA) は、16歳未満に発症し、少なくとも6週間以上持続する原因不明の慢性関節炎である¹⁾。JIAの一型である全身型若年性特発性関節炎 (systemic juvenile idiopathic arthritis: sJIA) は、「2週間以上の持続する発熱と、一過性の紅斑、全身のリンパ節腫脹、肝腫大あるいは脾腫、漿膜炎のうちいずれか1つ以上を伴う関節炎」と定義されている¹⁾。治療の軸は大量グルココルチコイドであり、成長障害や骨粗鬆症が問題であったが、2008年に保険適用となったIL-6受容体阻害薬のトシリズマブ (tocilizumab: TCZ) により、グルココルチコイドの減量や中止も可能となってきている²⁾。さらに、2018年IL-1 β 阻害薬であるカナキヌマブ (canakinumab: CAN) が国内で承認された。今回、長年有効であったTCZが成人期に発症した急性虫垂炎を機に無効となりCANが奏功した1例を経験したため報告する。

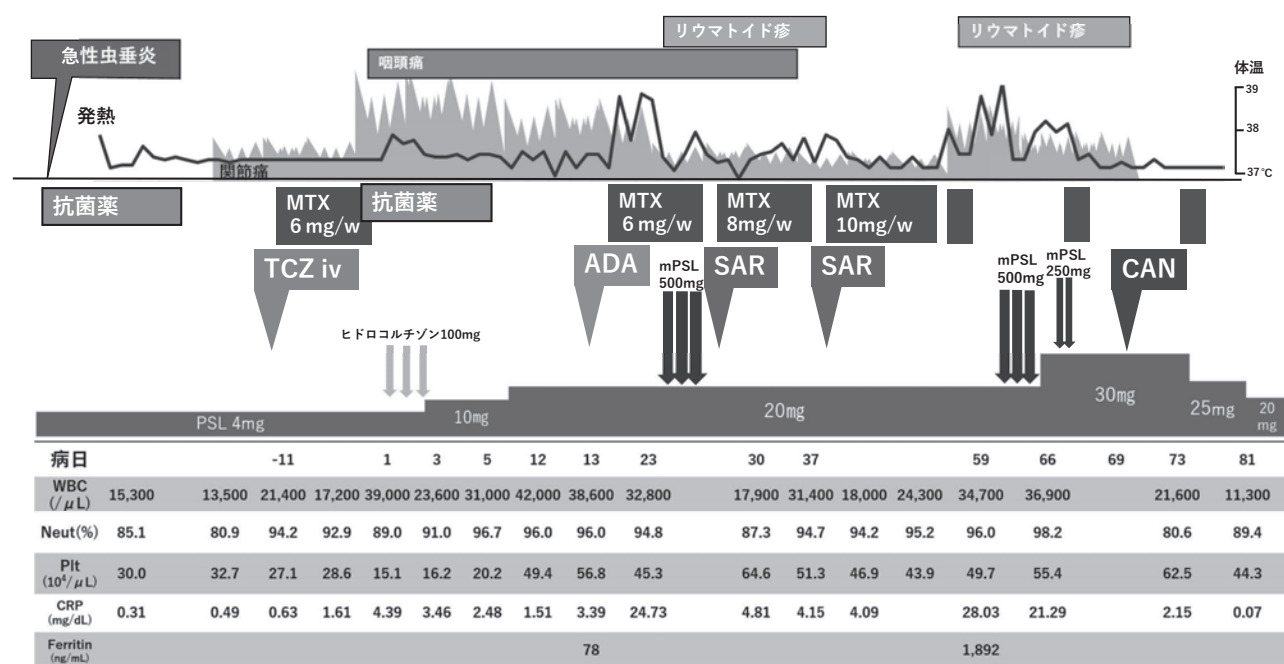
症例提示

症例：28歳男性。現病歴：X-22年(8歳)にsJIAを発症した。プレドニゾロン (prednisolon: PSL)、メトトレキサート (methotrexate: MTX) で治療されたが効果不十分で、X-21年(9歳)TCZ点滴静注を導入され寛解に至った。成人後はPSLの減量やTCZ投与期間の延長で関節痛や発熱、皮疹が出現し、TCZ 8mg/kgを2～3週毎、PSL 4.5～6mg/日を継続された。X-4年頃からは再燃頻度は少なくなり、X-2年9月までにPSLは1.5mg/日に減量されTCZ点滴静注は3週毎投与に延長された。X-2年12月上旬急性虫垂炎のため消化器外科に入院し保存的療法を受けた。退院2週後より38℃台の発熱が持続し、当科を受診した。発熱時に関節痛があり、血

液検査ではCRP 17mg/dLと高度の炎症反応を認めたためsJIA再燃としてPSL 20mg/日に増量したところ解熱した。X-1年1月急性虫垂炎を再発し消化器外科に入院し保存的加療を受けた。2月より2、3日おきに38℃の発熱を認めるようになった。抗菌薬に不応でCRP 6.93～12mg/dLと高値が持続し軽度の咽頭痛、関節腫脹圧痛を認めたが3月TCZ点滴静注を再開したところ症状は改善した。TCZの2週毎点滴を継続しPSLはX年1月までに4mg/日に漸減した。X年3月、間欠的な上腹部痛、嘔吐を主訴に救急外来を受診した。CTで虫垂腫大と周囲の脂肪織濃度上昇を認め、急性虫垂炎の再発と診断され、消化器外科に入院した。保存的加療を受け退院し、7月に待機的切除術を予定されていた。4月初旬より夜間の両肩関節、胸鎖関節痛が出現した。MTX 6mg/週を追加し、TCZ点滴を再開したがその11日後、多関節痛で体動困難となり緊急入院した。入院時身体所見：身長158.4cm 体重42.1kg、BMI 16.78kg/m²。意識清明。体温37.2℃、血圧82/41mmHg、脈拍81/分、SpO₂ 96% (室内気)。四肢体幹に発疹なし。頸部リンパ節触知せず。腹部平坦軟、圧痛なし、肝脾触知せず。両肩関節、右胸鎖関節、両手関節に腫脹圧痛あり。検査所見 (表1)：WBC 39,000/ μ L (好中球88.0%)、Plt 151,000/ μ Lと好中球優位の白血球数上昇と血小板数上昇を認めた。肝酵素はAST 794U/L、ALT 527U/L、LDH 712U/L、 γ GTP 202U/Lと上昇し、CRP 4.39mg/dL、プロカルシトニン19.8ng/mLと高値であった。胸部～骨盤CT (提示なし)：虫垂炎を含め感染症を疑う所見なし。リンパ節腫脹、肝脾腫なし。胸腹水なし。臨床経過 (図1)：プロカルシトニン陽性のため敗血症の可能性を考え抗菌薬を開始したが、各種培養検査は陰性であり感染症の可能性は低いと判断した。sJIAの再燃として第3病日

表1. 入院時検査所見

<血算>		<生化学>		<尿検査>	
WBC	39,000 / μ L	TP	5.5 g/dL	尿蛋白定性	1+
Neut	89.0 %	Alb	3.4 g/dL	尿潜血	3+
RBC	459 $\times 10^4$ / μ L	BUN	17 mg/dL		
Hb	13.4 g/dL	Cr	1.06 mg/dL		
Ht	39.0 %	Na	139 mEq/L		
Plt	15.1 $\times 10^4$ / μ L	K	5.1 mEq/L		
		Cl	104 mEq/L		
		AST	794 U/L		
		ALT	527 U/L		
		LDH	712 U/L		
		γ GTP	202 U/L		
		ALP	95 U/L		
		T-Bil	1.0 mg/dL		
		CRP	4.39 mg/dL		
		PCT	19.8 ng/dL		



tocilizumab: TCZ, methotrexate: MTX, adalimumab: ADA, sarilumab: SAR, canakinumab: CAN

図1. 臨床経過

にPSL 10mg/日、第6病日にPSL 20mg/日に増量したが効果は乏しく夜間の関節痛が持続した。TCZ投与後の悪化であったためTCZ二次無効と考え、また高熱はみられず関節炎症状が主体であったため第13病日TNF阻害薬のアダリムマブ(adalimumab: ADA) (保険適用外) 40mg/2週毎を導入し、第17病日MTX 6mg/週を再

開した。しかし、第23病日より連日39°Cの発熱を認めるようになりCRPは24.73mg/dLとさらに上昇した。第25病日よりメチルプレドニゾロン(methylprednisolon: mPSL) 500mg/日のセミパルスを行った。mPSLセミパルス中にも関わらず腹部から背部にリウマトイド疹が出現した。第28病日IL-6受容体阻害薬のサリルマブ

(sarilumab: SAR) (保険適用外) 200mg/2週毎を導入したところ解熱が得られた。第38病日の血液検査でCRPは4.15mg/dLと陰性化はしていなかったが、関節痛も軽減したため第42病日に退院した。3回目のSAR投与前の第56病日、悪寒と38°Cの発熱、両肩関節痛、両手関節痛、右母指中手指節関節腫脹、股関節、膝関節痛、四肢にリウマトイド疹が出現した。同日フェリチン1,892ng/dL、CRP 28.03mg/dLと上昇を認め、頸部～骨盤CTでは中下咽頭後壁の肥厚、肝脾腫、両側胸水を認めた。第61病日再入院し3日間mPSLセミパルスを行いPSLは30mg/日に増量したが、直後に38°Cの発熱、関節痛が出現したため第67病日からmPSL 250mg/日の点滴投与を2日間行い、第69病日CAN 150mg/4週毎皮下注を導入した。なお用量は、体重当たり4mg/kgで換算すると168mgであったが、薬剤のコスト面から2バイアル目を開封せず1バイアル150mgを初回投与量とした。またこの投与量について詳細な説明は患者にはしていない。導入後速やかに症状は改善し、第73病日にCRP 2.15mg/dL、WBC 21,600/ulと低下し第74病日退院した。第81病日にはCRP 0.07mg/dL、WBC 11,300/ulとCRPは陰性化し白血球数も減少した。PSLは約5mg/週で漸減し第98病日にはPSL 10mg/日へ減量した。CAN 150mgは4週毎の投与を継続し、導入後58週後時点でPSLは7mg/日で、再燃は認めていない。なお、ADA、SARについては、患者及び家族へ適用外使用であることを十分に説明し承諾を得た上で使用した。

考 察

sJIAは自然免疫系の異常を背景とした全身性の炎症を繰り返す自己炎症性疾患で、細胞障害性T細胞やマクロファージの異常活性によるIL-6, IL-18, IL-1 β などの炎症性サイトカインの過剰産生が病態に関与することが分かっている³⁾。本邦では2008年にTCZが保険適用となり従来型の疾患修飾性抗リウマチ薬に抵抗性のsJIAに対する長期有効性と安全性、グルコルチコイド減量効果が示されている²⁾。しかしTCZ無効例や効果不十分でグルコルチコイドが減量困難な治療抵抗性例も存在する^{4,5)}。CANは2018年に本邦において新たにsJIAの治療薬として承認されたヒトIL-1 β に対するIgG1モノクローナル抗体である。保険上の留意事項として「原則として他の生物学製剤で効果不十分な場合に、本剤の使用を検討すること」とされているため、TCZ不応例にCANが使用されることになる。欧米では、CANや同じくIL-1阻害薬であるアナキンラがTCZに先行して承認されているが、2024年EULAR/PreS recommendation³⁾やACR 2021年ガイドライン⁶⁾では、初期治療もしくは増悪時の治療としてIL-1阻害薬とIL-6受容体阻害薬は同列で提示されており、各薬剤開始前の反応予測や患者背景による分類はまだ確立されていない。国内での

CANの市販後調査⁷⁾では、全例でTCZの使用歴があり、約2年間の有効性と半数以上の患者におけるグルコルチコイド減量成功が示されており、TCZからの変更例においてもCANが有効であることが示唆されている。

本症例は発症から約20年間TCZでコントロールできていたが、急性虫垂炎を機に再燃した。TCZが二次無効と判断した時点では、関節症状が主体であったためTNF阻害薬のADAに切り替えたが無効で、その後再度発熱、皮疹などの全身症状が主体となったためIL-6受容体阻害薬であるSARを導入した。しかし効果は限局的で、高用量グルコルチコイドでもコントロールに難渋するようになり、CANを導入したところ、速やかに症状が消失した。なお投与量は、本来4mg/kgで計算すると168mgであったが、コスト面を考慮し1バイアル150mgを初回投与量とした。添付文書上の投与量に従わなかったことは用量不足で真の効果を引き出せなかった可能性があり、反省すべき点である。

本症例は急性虫垂炎を機に病態に関わるサイトカインが変化したと推測され、生物学的製剤の選択のためにこれらサイトカインプロファイルの把握が重要と考えられる。HinzeらはsJIAにおいてCAN反応群はベースライン時点でIL-18およびIFN- γ が高く、CXCL9が低かったと報告している⁸⁾。また、近年sJIAと同一疾患として扱うことが提唱されている³⁾成人発症スチル病(adult onset Still's disease: AOSD)において、SuzukiらはTCZ非奏功群では奏功群と比較し、ベースライン時と52週時のIL-1 β およびIFN- γ が有意に高値であったと報告している⁹⁾。また対照的にGhannamらはIL-1阻害薬非反応のAOSD患者では、ベースライン時のIL-18レベルが有意に低く、治療後のIL-6レベル低下も不十分であったことを報告している¹⁰⁾。生物学的製剤の初回導入時のみならず、二次無効時により適切に薬剤変更を行うために、さらなる症例の蓄積とともにこれらのサイトカイン測定の臨床応用化が期待される。

また、本症例では、繰り返す急性虫垂炎が特徴的であったが、sJIA患者での同様の報告は見つからなかった。JIAに伴う腹部症状としては、炎症性腸疾患(Inflammatory bowel disease: IBD)の発症率が一般の小児集団におけるIBD発症率より高いことが報告されている^{11,12)}が、これらの報告ではsJIAは少数しか含まれていなかった。sJIAに焦点をあてたMallerらの報告では、16例のIBD合併sJIAが記載されており、その81%はクローン病であった¹³⁾。また、他のsJIAに伴う腹部症状として腹膜炎の報告が少数ある^{14,15)}。本症例では急性虫垂炎の頻回再発の直後にsJIAの再燃を来しており、sJIAに伴う回盲部漿膜炎の可能性も考慮すべきであったかもしれない。消化器外科では待機的虫垂切除術が予定されていたが、sJIA再燃のために延期され、さらにその後転医したため切除術は未施行である。病理学

的検討ができておらず推測の域を出ないが、腹部症状とsJIAの関連についても検討を加えるべき興味深い症例であった。

結 論

長年有効であったTCZが急性虫垂炎を契機に二次無効となりIL-1 β 阻害薬であるCANが著効した興味深い症例を経験したため報告した。

利益相反

なし

参考文献

- 1) Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al: International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol 2004; 31: 390-2
- 2) Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. Longterm Safety and Effectiveness of the Anti-interleukin 6 Receptor Monoclonal Antibody Tocilizumab in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis in Japan. J Rheumatol 2014; 41: 759-67.
- 3) Fautrel B, Mitrovic S, De Matteis A, et al: EULAR/ PReS recommendations for the diagnosis and management of Still's disease, comprising systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease. Ann Rheum Dis 2024; 83: 1614-1627
- 4) Paim-Marques LB, Landim L, Firmino S, et al. Complicated systemic JIA with macrophage activation syndrome and pulmonary hypertension responsive to a anti IL-1: case report. Pediatric Rheumatology 2014, 12 (Suppl 1): 22
- 5) 森 雅亮, 武井修治, 若年性特発性関節炎 カナキヌマブ治療の理論と実際. メディカルレビュー社, 大阪, 2021
- 6) Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. Arthritis Rheumatol 2022 ; 74: 553-569.
- 7) Akita F, Seko N, Yoneda T. Safety and Effectiveness of Canakinumab in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis in Japan: A Post-Marketing Surveillance Study. Rheumatol Ther 2026. doi
- 8) Hinze T, Kessel C, Hinze CH, et al. A dysregulated interleukin-18-interferon- γ -CXCL9 axis impacts treatment response to canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology (Oxford) . 2021; 60:5165-5174.
- 9) Suzuki K, Kameda H, Ikeda K, et al. Serum cytokine levels towards precision medicine in Still's disease: a subanalysis of a randomized controlled trial of tocilizumab. Rheumatology, 2025; 64: 5948-5957
- 10) Ghannam K, Zernicke J, Kedor C, et al. Distinct Effects of Interleukin-1 β Inhibition upon Cytokine Profile in Patients with Adult-Onset Still's Disease and Active Articular Manifestation Responding to Canakinumab. J Clin Med 2021; 60: 5165-74
- 11) Barthel D, Ganser G, Kuester RM, et al. Inflammatory Bowel Disease in Juvenile Idiopathic Arthritis Patients Treated with Biologics. J Rheumatol. 2015; 42: 2160-5.
- 12) van Straalen JW, Krol RM, Giancane G, et al. Increased incidence of inflammatory bowel disease on etanercept in juvenile idiopathic arthritis regardless of concomitant methotrexate use. Rheumatology (Oxford) . 2022; 61: 2104-2112
- 13) Maller J, Fox E, Park KT, et.al. Inflammatory Bowel Disease in Children with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. J Rheumatol 2021; 48: 567-574
- 14) A Vaz, C Veiga, P Estanqueiro, et al. Peritonitis and cervical arthritis as presenting manifestations of systemic juvenile idiopathic arthritis. Clin Exp Rheumatol 2008; 26: 974
- 15) Bhattay E, Thomson AG. Peritonitis in Juvenile Chronic Arthritis. A report of 2 cases. S Afr Med J 1985; 68: 605-6.

一般社団法人日本リウマチ学会の支部に関する本部規定

(2003年度制定 2009年4月一部改正)

2016年4月一部改正 2017年4月一部改正

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

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

2. 一般社団法人に名称変更(2009年4月23日)

附則(2016年4月21日)

この規定の一部改正は、2016年度社員総会で承認を得て、同日から施行する。

附則(2017年4月20日)

この規定の一部改正は、2017年度社員総会で承認を得て、同日から施行する。

「中部リウマチ」投稿・発行規定

(2026年4月改訂)

投稿資格 投稿者は本学会員であることを要する。

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

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

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

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

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

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

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

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

●原稿の形式(総説・原著・症例報告)

1. 原 稿：

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

2. 原稿の長さ：

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

3. 表 紙：

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

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

4. 抄 録:

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

5. 本 文:

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

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

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

単位符号・記号 CGS単位により、省略記号(.)を付けない。

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

質量・時間: μg g μsec msec min hr 分 時 秒

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

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

表記上の注意点

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

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

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

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

6. 文 献:

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

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

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

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

③ 英仏語の論文名は文頭のみ大文字にする。

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

⑤ 単行本の発行所が複数ある場合は最初の発行地または本社のある所を採る。

⑥ 外国雑誌の略称はIndex Medicusによる。

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

⑧ 氏名、誌名の省略のピリオドは付けない。

⑨ 電子ジャーナルの場合は、最後にdoiを入れる。

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

巻数やページが付与されていない場合は、

著者名(姓を先に), 論文名, 雑誌名 発行年, doi.

〈雑誌〉

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

〈単行本〉

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

7. 図表, 写真

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

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

- 2) 手札判以上のサイズで、鮮明に出力できるものでなければならない(解像度300dpi以上)。
- 3) 顕微鏡写真は必要な諸条件(染色法、拡大率など)を明示する。拡大率は撮影倍数を記載するよりも画面に縮尺を入れる方が望ましい。
- 4) モノクロで印刷する場合はモノクロ写真を提出する。カラー写真は好ましくないがやむをえず使用する場合は、表紙にモノクロ印刷を希望する旨記載すること。
- 5) カラー印刷を希望する場合は、表紙下部にその旨記載する。カラー印刷費用は著者の負担とする。金額については学会事務局に事前に問い合わせること。

8. 投稿方法:

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

9. 審査:

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

10. 校正:

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

11. 掲載料・別刷:

掲載料・別刷: 掲載料は3,000円とする。ただし、「中部リウマチ」購読会員は無料とする。別刷は20部まで無料、20部以上は実費を請求する。初校校正時に必要別刷数を明記する。指定のない場合は20部として取り扱う。(本規定は、2026年4月1日以降の投稿分より適用する。)

「中部リウマチ」編集委員会

〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町65

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

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

一般社団法人日本リウマチ学会中部支部評議員名簿

青木 正紀	浅井 秀司	浅井 信之	浅川 順一	阿部 麻美
荒井 勝光	有沼 良幸	池田 貴英	*石井 亘	石川 尚人
伊藤 清亮	伊藤 聡	伊藤 隆安	伊藤 有平	岩田 直美
岩堀 裕介	大野 修嗣	大橋 禎史	大森 弘則	岡林 諒
小川 英佑	小口 武	*尾島 朋宏	影山 康德	片桐 彰
*加藤 賢一	加藤 大三	加藤 武史	*加藤 将	金山 康秀
金子 敦史	嘉森 雅俊	川口 洋平	*川野 充弘	菅野 祐幸
菊池 正俊	岸田 大	*黒田 毅	*小嶋 俊久	小早川 知範
小林 大介	小山 賢介	近藤 健治	*近藤 直樹	佐伯 敬子
坂口 康道	*佐久間 陸友	佐藤 弘恵	篠田 晃一郎	*下山 久美子
杉浦 文昭	杉谷 直大	鈴木 貞博	鈴木 大介	鈴木 望人
鈴木 基裕	鈴木 康倫	曾我 隆義	祖父江 康司	高木 英希
*高橋 伸典	竹内 健	竹本 東希	塚本 正美	土屋 廣起
堤野 みち	寺部 健哉	鳥養 栄治	永井 立夫	中込 大樹
中島 昭勝	*中島 亜矢子	中枝 武司	中村 幸男	*永谷 祐子
難波 大夫	西田 佳弘	根津 貴広	服部 陽介	花林 雅裕
早川 和恵	林 真利	坂野 章吾	平原 慎也	平野 裕司
廣瀬 慎太郎	深谷 修作	藤井 博	藤澤 雄平	藤田 義正
藤永 洋	藤林 孝義	舟橋 康治	堀内 博志	*松下 功
松田 正之	松原 浩之	松本 拓也	水島 伊知郎	三井 裕人
村上 修一	室 慶直	桃原 茂樹	森田 浩之	森田 充浩
*安岡 秀剛	安田 勝彦	矢部 裕一朗	山口 真	山田 和徳
山田 邦雄	吉岡 裕	若林 弘樹	和田 庸子	渡部 達生

* 理事

2026年3月現在

(五十音順)

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 松下 功 下山久美子 高橋伸典 安岡秀剛

中部リウマチ Vol. 56 No. 1 2026 (令和8年) 年8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
