

## リウマチ性疾患一般(診断・症状・経過)

## 慢性関節リウマチにおける血中免疫複合体の臨床的検討

(道後温泉病院リウマチセンター)

小山 宏子・奥田 恭章・小山 徹・小沼 正和・今井 淳子・高杉 潔

表 1

目的
マウスIgG型モノクローナルリウマトイド因子を利用した 血中免疫複合体測定を慢性関節リウマチ患者113名に対して行い、 その臨床的有用性を検討した。

免疫複合体は、自己免疫疾患や感染症、肝疾患などにおいて、腎糸球体、血管、結合組織の病変形成に重要な役割を果たしていると考えられています。とくに全身性エリテマトーデスや慢性関節リウマチ（以下RA）では、免疫複合体がその病態との関連性が高いという報告が多くなされており、これら疾患の診断や治療効果をみるうえで、臨床的に有用な指標のひとつとして注目されています。

今回我々は、RAにおける免疫複合体の臨床的指標としての有用性を確認するために、合併症の有無、またその種類によってRA症例を5群に分類し、従来の方法よりも感度の高いといわれているマウスモノクローナルリウマトイド因子法(mRF法)による免疫複合体値と罹病期間、関節病変、炎症所見について検討を行いました(表1)。

対象は当院入院中のclassical RA 113例としました。それらを、表2のように、RAのみの群(以下RA群、84例)、以前MRAと診断された群(以下MRA群、6例)、RAとシェーグレン症候群合併症群(RA+Sjs群、16例)、RAと二次性アミロイドーシスの合併群(RA+Amyloid群、6例)、RAとシェーグレンおよび二次性アミロイドーシス合併群(RA+Sjs+Amyloid群、1例)とに分類しました。ただしMRA群は全例、過去にMRAと診断されたことのあるもので、現在は加療により病状が安定しているものです。なお、平均年齢は62.6±10.9歳、RA発症からの平均罹病期間は16.7±10.0年でした。

これらの骨関節線写真をスタインブロッカーのStage

表 2 検討対象の内訳

	Case	Sex		Age	Duration (yrs)
		M	F		
RA	84	11	73	63.2±10.7	16.7±9.7
MRA	6	1	5	55.0±4.6	9.0±3.1
RA with Sjs	16	0	16	62.2±10.0	16.8±13.0
RA with Amyloid	6	0	6	69.0±9.3	24.0±9.0
RA with Sjs and Amyloid	1	0	1	66	26
Total	113	12	101	62.6±10.9	16.7±10.0

mean±SD

表 3 対象のStage分類

	Stage			
	I	II	III	IV
RA	3	9	33	39
MRA	0	0	6	0
RA with Sjs	2	1	9	3
RA with Amyloid	0	0	4	3
RA with Sjs and Amyloid	0	0	1	0
Total	5	10	53	45

分類により分類すると、表3のように大部分がStageIIIおよびStageIVを示しました。

mRF法による免疫複合体の測定はSRL社に依頼しました。これは、IgGmRFを固相化したプレート上にEDTA処理した被検血清および標準血清を加え、室温で1時間反応後洗浄し、標識抗体液を加え、さらに室温で30分間反応させた後に吸光度測定したものです(表4)。検体中

表4 免疫複合体の測定法

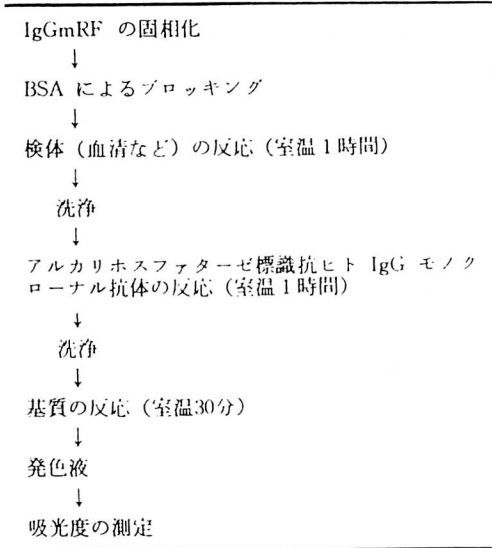
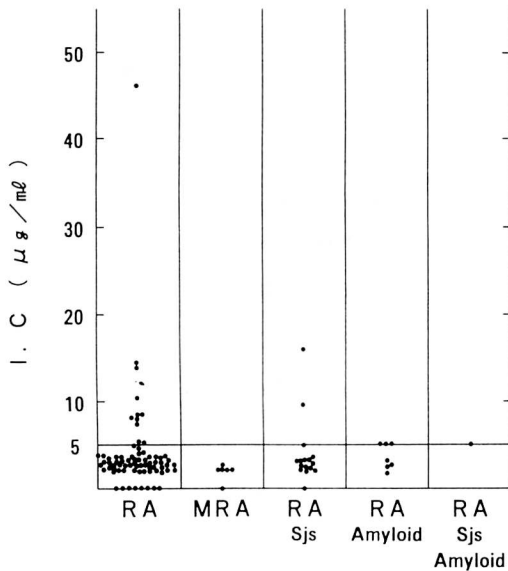


図1 病型とICとの関係



の免疫複合体量は加熱変性 IgG 量に換算されています。  
 mRF 法による免疫複合体の cut off 値を  $4\mu\text{g/ml}$  とし、それ以上を陽性、以下を陰性とします。陽性例は全体113例中20例、陽性率11.7%で、RA 群84例中12例、RA+Sjs 群16例中 4 例、RA+Amyloid 6 例中 3 例、RA+Sjs+ Amyloid 1 例中 1 例でした。各病型における免疫複合体値を比較したところ、有意差は認めませんでした。また、免疫複合体値と Stage との関係では陽性群と陰性群との間に有意差はなく相関も認めませんでした。同様に罹病期間との関係においても陽性群と陰性群に有意差はなく相関も認めませんでした (図1)。

図2 IC値とESR

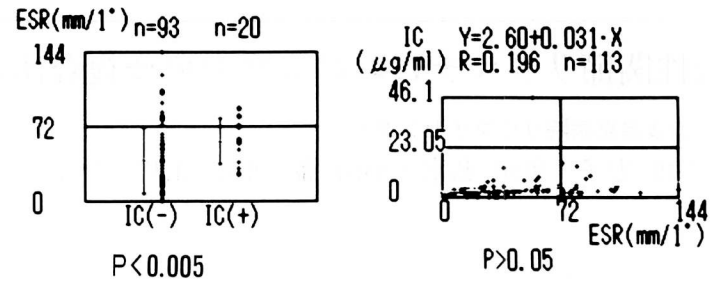
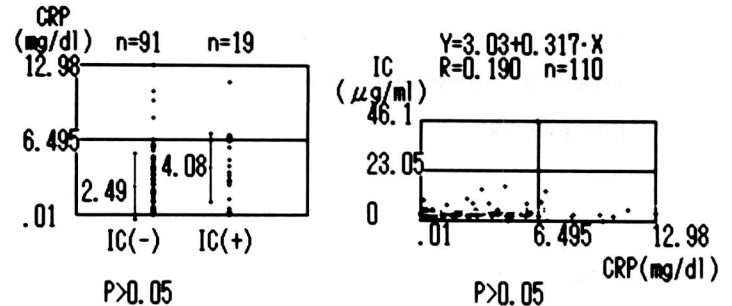


図3 IC値とCRP



次に、臨床パラメータとして、血沈(ESR)、CRP、IgG、IgM、ランスバリー指数について免疫複合体 (IC) 値を比較しました。図2の左図はIC(+)ESR とIC(-)ESR との比較です。両者の間に有意差を認めます。また右図はESR とIC 値の相関をみたものですが、 $R=0.196$ と弱い正の相関を認めます。

図3はCRP との関係性をみたものです。IC(+)CRP とIC(-)CRP とに有意差を認め、また  $R=0.190$ と弱い正の相関を認めました。

図4はIgG との関係性をみたもので、同様にIC(+)IgG とIC(-)IgG 間に有意差を認め、 $R=0.259$ と弱い正の相関を認めます。

図5のIgM との関係性では、同様にIC(+)IgM とIC(-)IgM 間に有意差を認めましたが、IC 値との相関は認めませんでした。

図6のランスバリー指数との関連では、これまでと同様、陽性群と陰性群に有意差を認め、IC 値との相関も  $R=0.233$ と弱い正の相関が認められました。

### 考察

浜田らの報告では、mRF 法による免疫複合体の陽性率はRAで71.7%と高値を示していますが、今回我々の結果では17.7%と非常に低いものでした。その原因として

図4 IC値とIgG

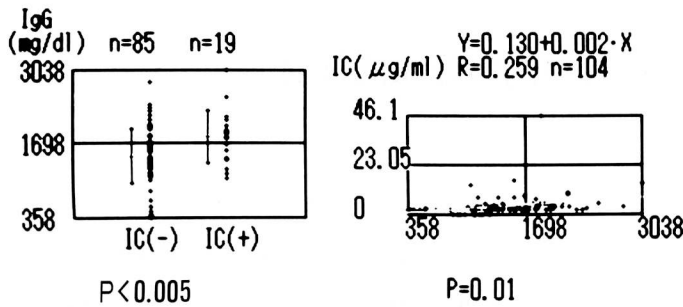


図5 IC値とIgM

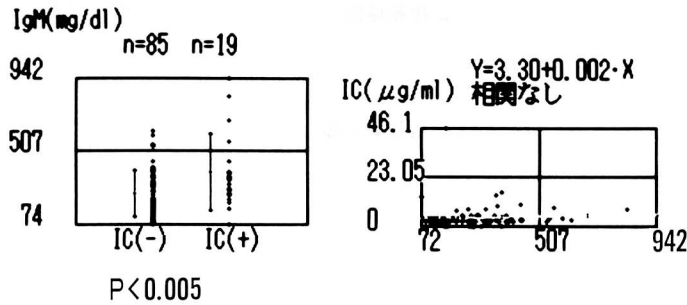
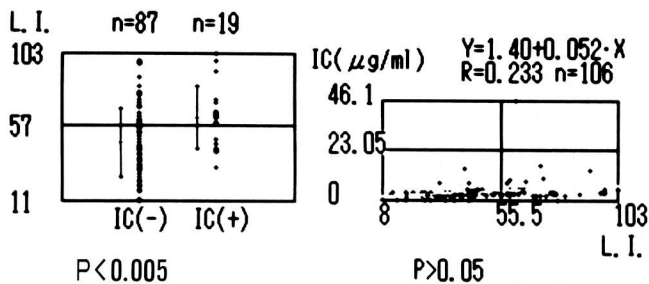


図6 IC値とランスバリー指数



は、対象 RA 症例に長期入院患者が多く、RA のコントロールが良好な症例が多かったためと思われます。MRA 群で免疫複合体陽性者を認めなかったのも、同様に、測定時に症状が落ち着いていたためと考えられます。

しかし、合併症による病型や罹患年数と免疫複合体値との間に一定の傾向は認められませんが、ESR、CRP、IgG、ランスバリー指数と正の相関を認めた点より、mRF 法による免疫複合体値は RA の活動性を反映していると

表5 結語

慢性関節リウマチ患者血中にmRF法による免疫複合体を測定し、

以下の結果を得た。

1. 陽性率は 20/113 (17.7%)であった。
2. 病型、Stage分類、罹病期間とIC値との間に相関を認めなかった。
3. ESR、CRP、IgG、ランスバリー指数とIC値との間に相関を認めた。

考えられます。

結語として、

慢性関節リウマチ患者を対象に mRF 法を用いて免疫複合体を測定したところ、以下の結果を得ました。

- ①陽性者は113例中20例、陽性率17.7%でした。
- ②病型、Stage 分類、罹病期間と免疫複合体値との間に相関を認めませんでした。

③IC(+)IgM と IC(-)IgM 間に有意差を認めましたが相関は認めず、ESR、CRP、IgG、ランスバリー指数においては、各IC(+)群と IC(-)群との間にそれぞれ有意差を認め、IC 値との相関も認めました。

## DISCUSSION

吉野内 mRF法は従来の IgG モノクロナールに比してどういう利点があるのですか。

小山 RA に対する特異性が高いという報告があります。

吉野内 RA 因子との関連はみていないですか。

小山 本来すべきと思いますが、今回はしていません。

吉野内 たしかに、17%程度というのは低いように思いますが……。

高杉 演者も述べましたように、対象が長期入院患者であった点も影響していると思いますが、ひとつの試みとして捉えていただきたいと思います。

吉野内 同一検体で、マウス mRF 法とともに、従来の IgG、C<sub>iq</sub> 法とでみてみたら、それぞれの検査法との比較ができ、よいのではないかと思います。

## 症例発表(2)

### 慢性関節リウマチに合併した続発性 amyloidosis 124例の臨床的検討

〔道後温泉病院リウマチセンター〕

奥田 恭章・高杉 潔・小山 徹・小沼 正和・小山 宏子

表1 amyloidosis 症例数および診断部位の推移

年	'85	'86	'87	'88	'89	'90	'91	'92	'93. 前半	合計
症例数	3	0	6	20	19	19	21	27	9	124
診断部位										
●Lip	3	0	3	20	3	2	1	3	0	35
●GI	0	0	2	0	15	14	20	24	9	84
●Colon	0	0	1	0	1	3	0	0	0	5

診断法 - Congo red 染色及びAA蛋白に対する免疫組織染色

表3 amyloidosis 生検部位別陽性率

○胃前庭部	113/162 (69.8%)
○十二指腸球部	128/162 (79.0%)
○十二指腸第2部	142/162 (87.7%)

表2 amyloidosis biopsy

施行年	1989	1990	1991	1992	計
GI biopsy 症例数(例)	94	190	256	249	789
Amyloidosis 症例数(例)	19	29	44	40	132
Amyloidosis 出現率(%)	20.2	15.3	17.2	15.6	16.7
新規Amyloidosis 症例数(例)	16	16	21	24	77
新規Amyloidosis 出現率(%)	17.6	9.0	9.0	9.7	10.5

(1989年8月→1992年12月)

RA に続発する amyloidosis はその予後に大きな影響を及ぼし、RA 临床上重要な問題です。今回、当院で経験した RA に合併した amyloidosis 患者124例の診断法・臨床像および予後について検討を行ったので報告します。

表1は amyloidosis の症例数および診断部位の推移です。8年半の間に124例の amyloidosis の診断が行われました。積極的な検索により1988年以降は年間20例前後、92年にいたっては年間27例の新規 amyloidosis が診断されました。生検部位は88年までは小唾液腺による診断が中心でしたが、89年以降は主なターゲットオーガンであり陽性率が高いとされる胃・十二指腸生検をスクリーニング的に行うようになり、診断部位は胃・十二指腸が大部分となりました。

表2は89年8月から92年12月の間における胃・十二指腸 amyloidosis biopsy のスクリーニング結果です。789例に内視鏡が行われましたが、新規 amyloidosis 症例数は約3年半の間に77例に達し、未診断症例中における

amyloidosis 出現率は10.5%でした。

上部消化管生検は胃前庭部、十二指腸球部、十二指腸第2部の3カ所から行い、部位別陽性頻度は十二指腸第2部が87.7%と最も陽性率が高く、ついで十二指腸球部が79.0%、胃前庭部が69.8%でした(表3)。松山日赤の病理におられた岩下先生や胃腸センターの淵上先生らは全身性 amyloidosis 生検42症例と剖検22症例の消化管の部位別沈着頻度を検討しておられますが、十二指腸が最も高頻度かつ高度に沈着がみられたと報告しています。我々の検討においても十二指腸の陽性率は高く、amyloidosis における上部消化管内視鏡生検においては十二指腸生検を必ず施行すべきであると思われます。

内視鏡所見において進行例を中心に約20%の症例には粘膜の粗造が認められました。図1は amyloidosis 症例にみられる粗造な胃粘膜です。また図2は同じ症例の粗造な十二指腸粘膜です。さらに同症例の Congo-red 染色で、高度のアミロイド蛋白の沈着が認められました(図3)。

つぎに124例の RA 臨床像を表4に示します。RA 発症から amyloidosis 診断までの平均罹病期間は15.4年であり、診断時までに平均約3剤の抗リウマチ剤を使用していました。また、stage は2例を除きIIIおよびIVの進行例であり、class は2および3が中心でした。

診断時の臨床症状を表5に示します。amyloidosis の関与の可能性が考えられる臨床症状は108例87.1%に認められ、症状は軽微なものもすべて含んでいますが、それぞれ消化器症状58.1%、腎症状58.9%、循環器症状39.5%、

図1 内視鏡 (胃)



図2 内視鏡 (十二指腸)

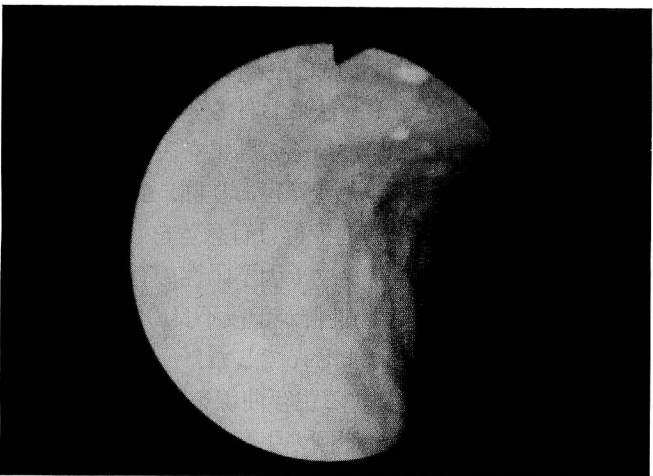


図3 Congo-red 染色

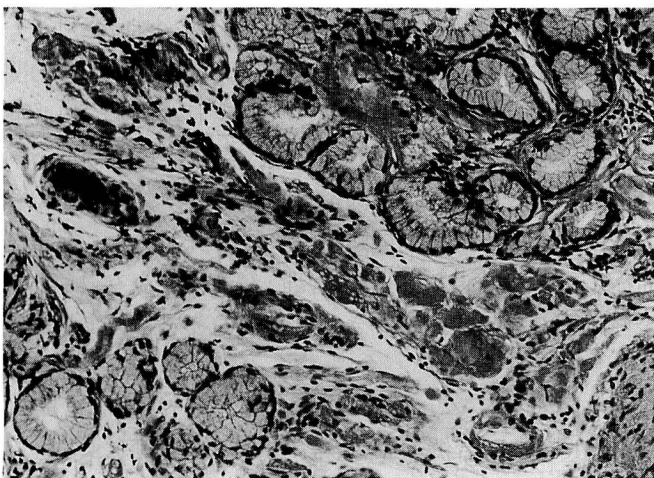


表4 amyloidosis 合併 RA の臨床症状

RA 発症年齢	46.8 ± 12.2 (19~73) 歳		
RA 発症からAmyloidosis診断までの期間	15.4 ± 8.0 (0.4~43) 年		
抗リウマチ剤使用数	2.8 ± 1.5 (0~8) 剤		
stage	I - 0	class	1 - 10
	II - 2	class	2 - 42
	III - 31	class	3 - 67
	IV - 91	class	4 - 5

表5 診断時の臨床症状

Amyloidosisに関する症状なし	16例 (12.9%)
Amyloidosisの関与の可能性が考えられる症状あり	108例 (87.1%)
症 状	
● 消化器症状 (下痢、嘔気、腹部膨満感等)	72例 (58.1%)
● 腎障害 (腎不全、検尿異常)	73例 (58.9%)
● 循環器障害 (不整脈、高血圧、心不全等)	49例 (39.5%)
● その他 (体重減少、甲状腺機能低下等)	16例 (12.9%)

表6 amyloidosis 診断時臨床検査データ

(n = 124, SSAのみ n = 93)			
● ESR (mm/hr)	55 ± 32 (6~166)	● Ccr (ml/min)	58 ± 32 (6.4~177)
● CRP (mg/dl)	5.5 ± 4.6 (0.01~23.7)	● TP (g/dl)	6.7 ± 0.94 (4.2~9.0)
● RAHA (×)	681 ± 1203 (0~10240)	● Alb (g/dl)	3.4 ± 0.62 (1.4~4.9)
● BUN (mg/dl)	22.0 ± 10.9 (6.7~78.2)	● SAA (%)	115 ± 77 (35~553)
● CRN (mg/dl)	0.85 ± 0.70 (0.2~6.0)		
◎ Urinalysis :	正常 - 81 cases (65.3%)		Ccr (ml/min) ... 65.0 ± 31.8
	異常 - 43 cases (34.7%)		
	尿潜血のみ陽性 - 15cases (12.1%)		... 56.4 ± 26.1
	尿蛋白のみ陽性 - 11cases (8.9%)		... 53.7 ± 29.7
	尿潜血及び尿蛋白陽性 - 17cases (13.7%)		... 29.9 ± 20.4

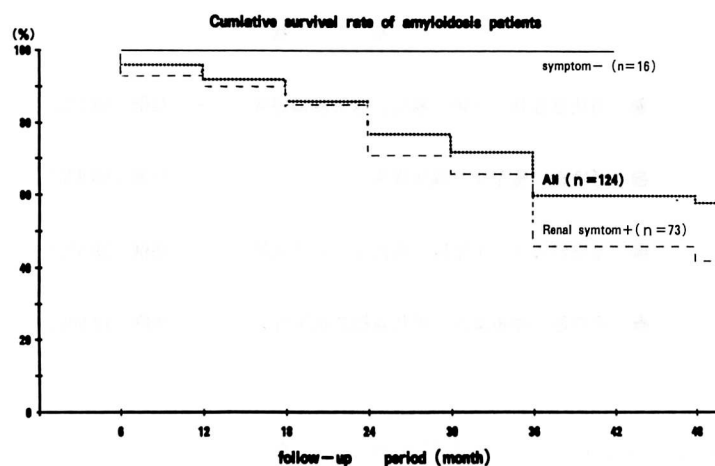
表7 予後規定因子の検討

Group	Cases	4 years survival rate	P Value
●All	124	57.8	—
●Male	10	50.8	NS
●Female	114	59.3	
●GI symptom +	72	51.4	0.01
●-	52	73.2	
●Renal symptom +	73	42.5	0.001
●-	51	82.3	
●ESR >60	88	65.7	0.05
●≤60	36	46.9	
●RAHA +	113	55.6	NS
●-	11	77.1	
●TP >6.0	23	42.8	0.05
●≤6.0	101	63.1	

表8 amyloidosis 合併 RA の死因

死因	症例数	Amyloidosisの関与	
		あり	なし
腎不全	14	14	0
感染症	13	11	2
敗血症	9	9	0
肺炎	4	2	2
脳出血	2	0	2
心筋梗塞	1	0	1
肺梗塞	1	0	1
自殺	1	0	1
不明	4		

図4 カプランメイヤー法による生存曲線



115%であり、診断時では軽度の上昇のみ認められました。

つぎにカプランメイヤー法における4年生存率より予後規定因子を検討しました。その結果を表7に示しましたが、消化器症状あり群、腎障害あり群、血沈亢進群、またTP6.0以下の低蛋白血症群は有意差をもって予後不良でした。また性別、リウマチ因子陽性の有無ではそれぞれ男性およびRAHA陽性群が予後不良の傾向を示しましたが有意差は認められませんでした。

カプランメイヤー法による生存曲線を図4に示します。黄色(図中の……)は全症例の生存曲線であり、4年生存率は57.8%で、臨床症状別でみると診断時において消化器症状あり群では4年生存率51.4%、診断時腎症状あり群では42.5%と予後不良でしたが、診断時臨床症状を認めなかった16例は3年生存率100%と予後良好でした。

死亡例36例の死因を表8に示します。amyloidosisの関与が認められた死因は腎不全と感染症で、腎不全は14例、感染症は13例が死因となりました。感染症は難治性下痢に併発した敗血症および肺炎が主なもので、敗血症の多い理由は、ADL低下例に難治性下痢を併発すると低蛋白血症、全身衰弱によりIVH管理、寝たきりとなり、易感染性状態となり敗血症をきたしたものと思われました。

### 結語

amyloidosis 合併 RA は、診断時、stageIIIおよびIVの進行例がほとんどで、RA発症からamyloidosis診断までの平均期間は15.4年であった。

amyloidosis診断において胃・十二指腸生検は有用であり、積極的に行うべきであると思われた。

甲状腺機能低下等その他の症状が12.9%に認められました。また16例にはamyloidosisによると思われる症状はまったく認められませんでした。

診断時臨床検査データを表6に示します。血沈、CRPの炎症所見は中等度の亢進を認めました。RAHA 113例91%はseropositiveであり、titerは高力価から低力価まで幅広く分布していました。腎機能の平均はBUN22.0mg/dl、CRN 0.85mg/dl、Ccr 58ml/minと軽度ですが低下傾向を認めました。検尿異常は43例34.7%にみられたが、尿潜血、尿蛋白ともに陽性の症例はとくにCcrの低下が著明でした。血清蛋白は6.7g/dl、Albは3.4g/dlと軽度の低下を認めました。尿蛋白は陽性例も軽微な例が多かったので消化管よりの蛋白吸収不良を示唆させる結果でした。SAAは免疫比濁法にて健常者を100%として

表9 結語

1. Amyloidosis合併RAは診断時、Stage III及びIVの進行例がほとんどでRA発症からAmyloidosis診断までの平均期間は15.4年であった。
2. Amyloidosis診断において胃十二指腸生検は有用であり、積極的に行うべきであると思われた。
3. 診断時の主な臨床症状は腎症状と胃腸症状でありこれらは予後不良因子であった。
4. 全体の4年生存率は57.8%であり、診断時症状の認められなかった16例の3年生存率は100%であった。
5. 主な死因は腎不全と感染症であり、感染症は難治性下痢に併発した敗血症及び肺炎が大部分であった。

診断時の主な臨床症状は腎症状と胃腸症状であり、これらは予後不良因子であった。

全体の4年生存率は57.8%であり、診断時症状の認められなかった16例の3年生存率は100%であった。

主な死因は腎不全と感染症であり、感染症は難治性下痢に併発した敗血症および肺炎が大部分であった。

## DISCUSSION

山本 入院患者のほとんど全例にこの検査をしているのですか。

奥田 患者の了承を得て、ほとんど全例に行います。これにより amyloidosis が新規に10%程度ひっかかります。内視鏡で7割に胃炎以上の異常所見がみつかります。

山本 患者の症状をみて、疑わしい場合、それにあった(有効な)方法(検査)を行うことが前提にあると思います。biopsyしたことにより症状を悪化させたりすることもあるわけですから、全員を行うということに疑問を感じています。

また、病年が長いか短いかで割合が変わると思いますし、リウマチだからこうなるということにも問題あるように思います。

奥田 amyloidosis が臨床症状に大きな影響を与えている(予後が悪い)ことをこの発表でも申し上げました。生存率において amyloidosis が認められなかった症例は3年生存100%となっています。特に腎不全がでてからは色々な合併症がおきて非常に苦労します。リウマチの早期診断としての amyloidosis の検索は有効だと思っています。

病年においては、ヘイノラで15年間フォローした全症例に amyloidosis の biopsy をしたところ、約10%にでたという論文が出ていました。

田窪 早期診断がなされた後、確立された有効な治療手段をおもちなんでしょうか。

奥田 DMSO を皮膚に張って使用しています。リウマチのコントロールが悪い症例には、より強力な免疫抑制剤(エンドキサンなど)を積極的に使用しています。

田窪 それらの早期治療における有効性の報告はあるのでしょうか。

奥田 ケースリポートで DMSO は amyloidosis に有効だという報告があります。そこで我々も副作用もないし、amyloid を溶かすというので、DMSO を使用しています。

横田(愛媛大) まったく無症状でも amyloidosis がでたのが20%程度ありますが、どのくらいの期間で amyloidosis の影響がでてきましたか。また無症状でも amyloidosis がでればその治療(DMSO や免疫抑制剤)を開始すると思いますが、それにより発症を抑えるなどの効果がありますか。

奥田 経過をみているところですが、現段階では重篤な症状にまで至っている症例はないので、ある程度効果はあると思います。

今井 amyloidosis 合併症例の薬剤の効果や治療法の効果の判定は非常に難しいと思います。特に十二指腸第2部の粘膜をたとえ生検しても前回とほぼ同じ沈着部位を生検しているかどうかは断言できないし、これについて我々もディスカッションしました。そういう面で効果の判定は難しい分野であることをご理解ください。判定方法が確立されれば、治療法の判定ももっと進展すると思われます。私は一例ですが DMSO が効果したと思われる症例を経験しました。それは、非常に強い胃壁の amyloid 沈着をきたした症例で、最初は無症状だったのですが、エコーで胃壁が4cmほどに肥厚しており biopsy すると全周にわたり amyloid の沈着がみられました。その後6カ月毎にエコーでフォローし、その間 DMSO 5 mg/day を服用したところ、エコー上胃壁が薄くなりました。しかしその場合でも biopsy すると amyloid の deposit の程度が減った所見は得られず、同様に全周に deposit が残っていました。

メソトレキサートなどの trial にしても評価基準が問題だと思いますが、その点はどうお考えですか。

奥田 生検はたしかに採る場所により結果が変わることがあります。生検のほか amyloidosis の検索においては TP、Alb、Ccr、CRN が有用とされています。



## 発症早期慢性関節リウマチ300例の臨床像の分析

〔松山赤十字病院リウマチセンター〕 今井 浩・山本 純己・仲田 三平・田窪 伸夫・中村 健

表1 対象

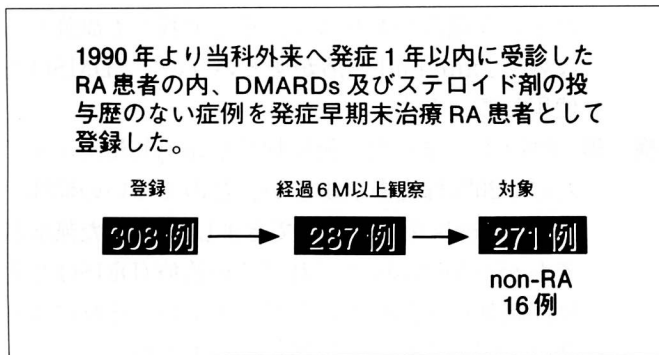


表2 経過中他疾患と診断した症例

Myeloma	1例
Psoriasis	1例
MCTD	1例
ベーチェット病	1例
皮膚筋炎	1例
Generalized Osteoarthritis	11例
	<b>16例</b>

図1 分析対象症例の性別

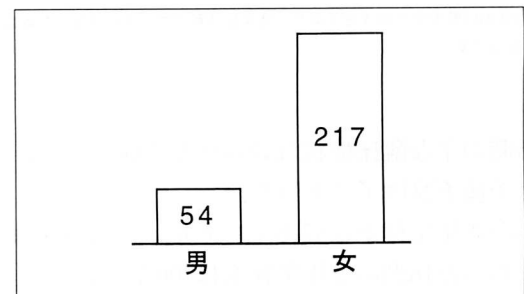


図2 発症時年齢分布

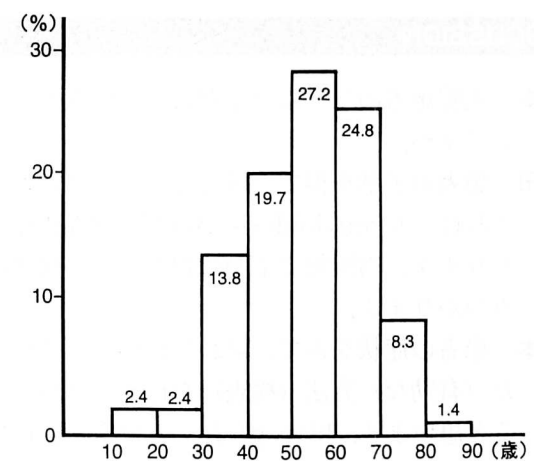
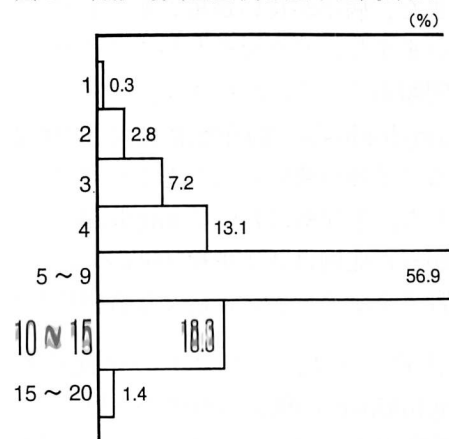


図3 初診時炎症症状を呈した関節数



慢性関節リウマチ(以下RA)の治療予後の改善のためには、できるかぎり発症早期からの治療開始が重要な因子のひとつであることは専門家の間でも一致した見解です。しかし、発症早期にはいまだRAとしての臨床症状が十分に確立しておらず、その診断に苦慮することも少なくありません。そこで今回我々は当院で登録した発症早期未治療RA患者の初診時臨床像の分析を行ったので報告します。

対象は、1990年より当科外来へ発症1年以内に受診したRA患者のうち、DMARDsおよびステロイド剤の投与歴のない症例を発症早期未治療RA患者として登録、登録患者308例中6ヵ月以上の観察が可能であった287例のうち経過中にRA以外の疾患であることが判明した16例を除く271例が初診時臨床像の分析の対象となりました(表1)。

経過中RAでないことが判明した16例の内訳は、乾癬

性関節炎、多発性骨髄腫、ベーチェット病、MCTD、皮膚筋炎がそれぞれ1例、その他GOA11例でした(表2)。

対象となった271例の性別の発症頻度の分析(図1)では、男性54例、女性217例と男女比は1:4でした。発症

図4 初診時各関節の罹患頻度

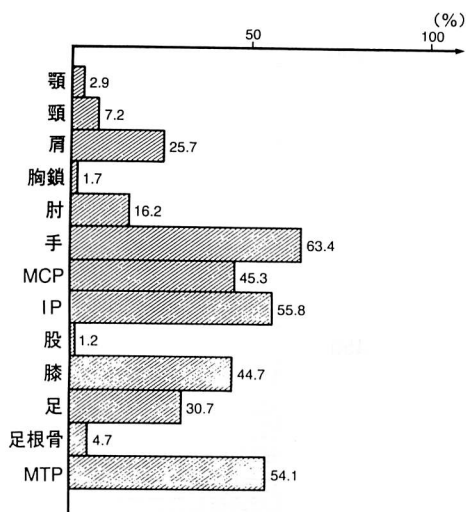


図5

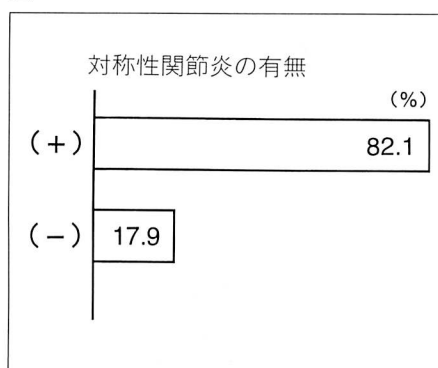


図6 対称性関節炎を認めた部位

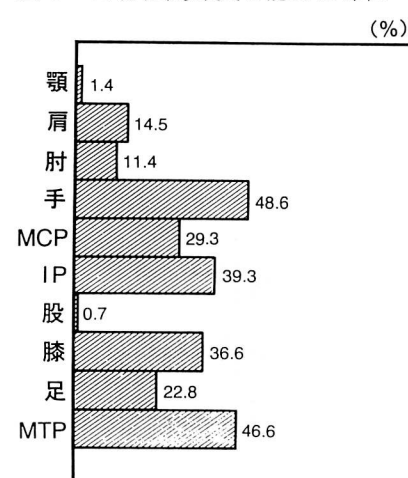


図7 RA test

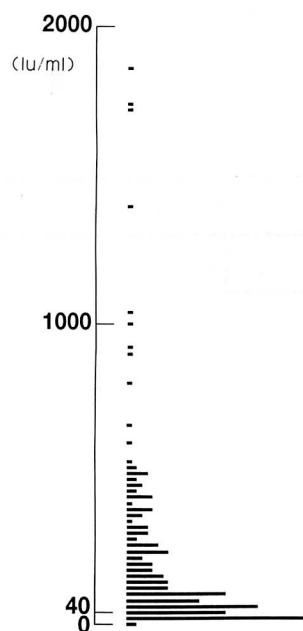


図8 RAHA

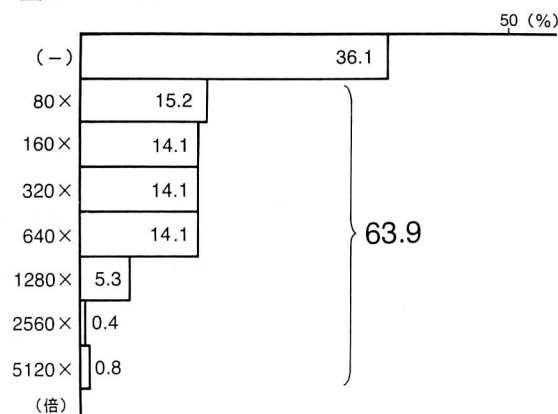
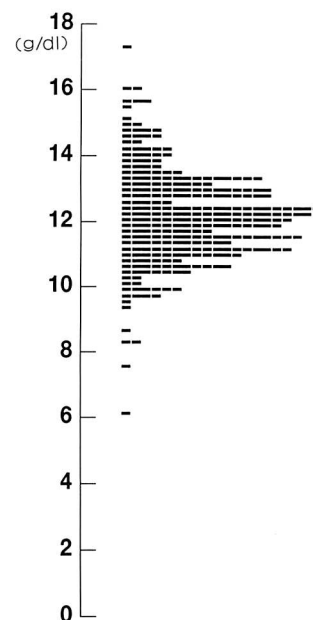


図9 Hb



年齢の検討 (図2) では、50歳代の発症が27.2%と最も多く、次いで60歳代の24.8%、40歳代の19.7%、30歳代が13.8%でした。

初診時炎症症状を呈した総関節数の検討 (図3) では75%以上の症例が5関節以上の関節罹患を認め、2関節以下は3%で、単関節炎での発症例は0.3%でした。関節炎を認めた部位 (図4) では、手関節が63.4%と最も多く、次いでPIP関節55.8%、MTP関節54.1%、MCP関節45.3%、膝関節44.7%などとなっています。

これらのうち対称性の関節炎を認めたものは82.1%で17.9%の症例は非対称性でした (図5)。対称性関節炎を認めた関節部位を検討 (図6) すると、手関節が48.6%

と最も多く、MTP関節46.6%、PIP関節39.3%、膝関節36.6%、MCP関節29.3%と続いています。

臨床検査成績の検討では、赤沈 (ESR) は1時間値20mm以上を呈したのは90.3%でさらに同40mm以上は63.4%でした。CRPでは陽性を認めたのは85.9%で、14.1%の症例ではCRP陰性でした。RAテストでは陽性を認めたのは58.8%で、約40%近くがRAテスト陰性でした (図7)。RAHAでは陽性の症例は63.9%とRAテストよりも陽性率が若干高く、80倍から640倍までは同程度の割合に認められましたが、なかには5120倍の高抗体価を呈する症例もありました (図8)。ヘモグロビンでは12.0未満の症例は44.1%でした (図9)。

図10 IgG

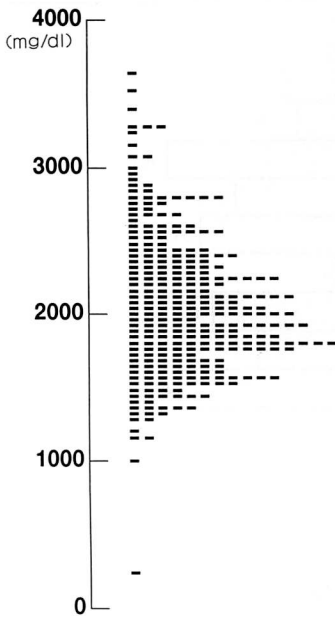


図11 IgA

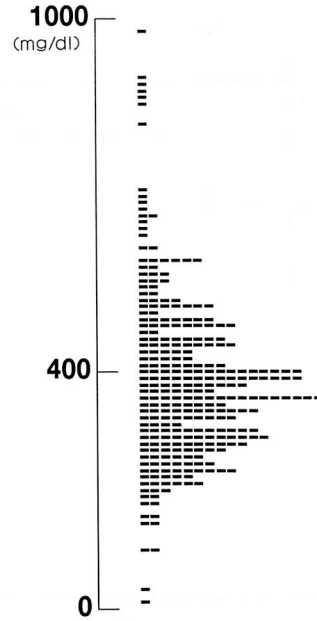


図12 IgM

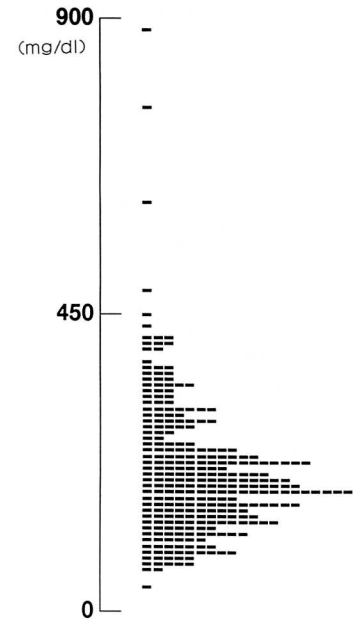


図13

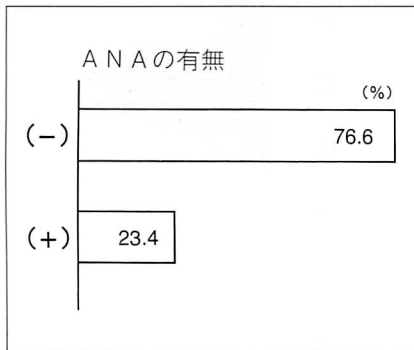


図14 ANA titer

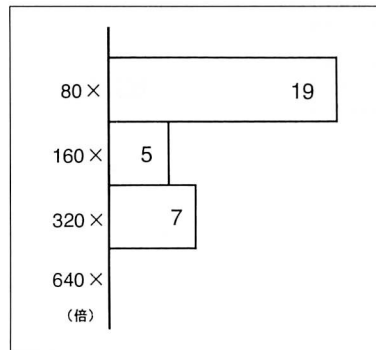
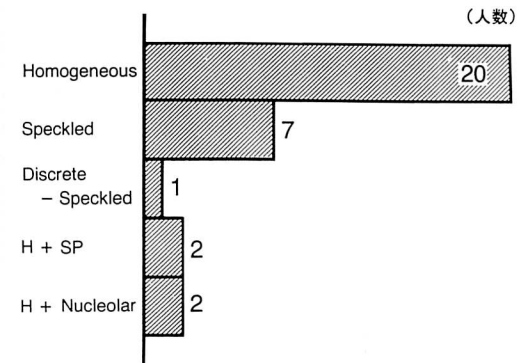


図15 ANA の染色パターン



免疫グロブリンイソタイプ値の検討では、約50%の症例で高IgG血症を認め(図10)、400以上の高IgA血症も50%の症例で認めました(図11)。また、300以上の高IgM血症を呈した症例は約20%と少ない割合を示しました(図12)。

抗核抗体の検討では、その陽性例を23.4%に認め(図13)、その力価は80倍が19人、160倍が5人、320倍が7人、640倍以上は認めませんでした。抗核抗体の染色パターンはhomogeneousが20、speckledが7、discrete-speckledが1、homogeneous+speckledが2、homogeneous+nucleolarが2症例でした(図15)。

これらの症例が初診時に1987年改訂アメリカリウマチ協会リウマチ診断基準で検討すると7項目中4項目以上を満たした症例は72.3%でした(図16)。これを各項目別

に陽性率を検討すると(表3)、6週間以上続く1時間以上の朝のこわばりは59%、6週間以上続く3関節以上の関節腫脹は86%、6週間以上の手関節、MCP、PIP関節の腫脹は83.3%、対称性の関節腫脹は82.1%、手の定型的X線変化は18.5%、皮下結節は7%、リウマチ因子陽性は63.5%であり、発症早期のRAの診断においてはX線変化、皮下結節の陽性率が低く、早期RAの診断においては意義が低いと考えられました。

次に、同様に日本リウマチ学会により新たに作成された早期慢性関節リウマチの診断基準を用いその感受性につき検討を行いました(表4)。診断基準各項目別にその陽性率を示すと(表5)、3関節以上の圧痛または他動運動痛を認めたものは96.3%、2関節以上の腫脹を認めたものは95.2%、朝のこわばりがあるものは79%、リウマ

図16

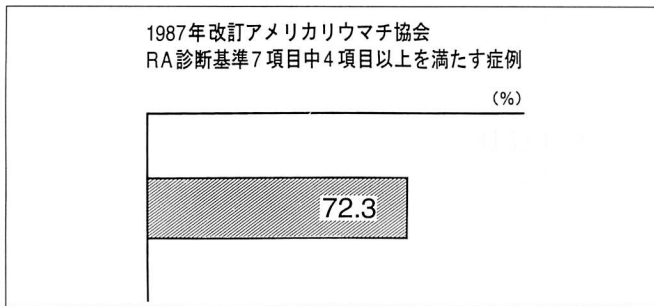


表3 ARA診断基準の項目別陽性率

① 朝のこわばりが1時間以上 (≥ 6weeks).....	59.0 %
② 3つ以上の関節の腫れ (≥ 6weeks).....	86.0 %
③ Wrist MCP PIP の腫れ (≥ 6weeks).....	83.3 %
④ 対称性の腫れ.....	82.1 %
⑤ 手のX線変化.....	18.5 %
⑥ 皮下結節.....	7.0 %
⑦ リウマトイド因子.....	63.5 %

トイド結節を認めたものは7%、赤沈20mm以上の高値またはCRP陽性のものは93%、リウマトイド因子陽性のものが63.5%で、これら6項目中3項目以上を満たしたものは97.8%と1987年改訂アメリカリウマチ協会リウマチ診断基準に比べ、高い感受性を示しました(図17)。

まとめ(表6)

①発症早期未治療RA患者登録308例中6ヵ月以上の経過観察が可能でRAと確診しえた271例の初診時臨床像につき分析した。

②男女比は1:4で女性が多く、発症年齢は50~59歳をピークに50~69歳での発症が半数以上を占めていた。

③75%以上の症例で5関節以上の関節罹患を認め対称性関節炎は82%の症例で認められた。

④7%にリウマチ結節の存在を認めた。

⑤リウマチ因子陽性は63.5%であった。抗核抗体を23.4%の症例に認め、その半数以上がhomogeneousパターンであった。

⑥1987年改訂アメリカリウマチ協会RA診断基準7項目中4項目を満たしたものは73%の症例であったのに対し、日本リウマチ学会早期リウマチ診断基準6項目中3項目を97.8%の症例が満たしており、より感受性の高い診断基準であると考えられた。

表4 JRA早期慢性関節リウマチの診断基準

1. 3関節以上の圧痛, または他動運動痛
2. 2関節以上の腫脹
3. 朝のこわばり
4. リウマトイド結節
5. 赤沈20mm以上の高値またはCRP陽性
6. リウマトイド因子陽性

表5 表4の基準の項目別陽性率

① 3関節以上の圧痛または他動運動痛.....	96.3 %
② 2関節以上の腫脹.....	95.2 %
③ 朝のこわばり.....	79.0 %
④ リウマトイド結節.....	7.0 %
⑤ 赤沈20mm以上の高値またはCRP陽性.....	93.0 %
⑥ リウマトイド因子陽性.....	63.5 %

図17 表4の基準中3項目以上を満たす症例

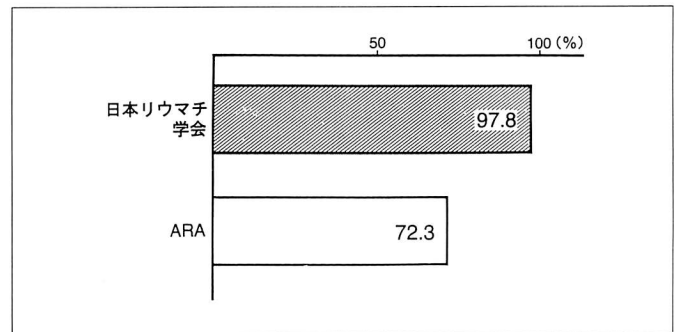


表6 まとめ

- (1) 発症早期未治療RA患者登録308例中、6ヵ月以上の経過観察が可能でRAと確診し得た271例の初診時臨床像につき分析した。
- (2) 男女比は1:4で、発症年齢は50~59歳をピークに50~69歳での発症が半数以上を占めていた。
- (3) 75%以上の症例で5関節以上の関節罹患を認め、対称性関節炎は82%の症例で認められた。
- (4) 7%の症例にリウマチ結節の存在を認めた。
- (5) リウマチ因子陽性は63.5%であった。抗核抗体を23.4%の症例に認め、その半数以上がhomogeneousパターンであった。
- (6) 1987年改訂アメリカリウマチ協会RA診断基準7項目中4項目を満たしたものは、73%の症例であったのに対し、日本リウマチ学会早期リウマチ診断基準6項目中3項目を97.8%の症例が満たしていた。

## DISCUSSION

奥 田 この検討で対称性の関節炎が82.1%に認められたのですが、(これほど高率にでるのならば)日本リウマチ学会の診断基準に「対称性の関節炎」の項がないというのは問題があると思いました。また、ARAの診断基準を満たさないものが約3割ありますが、それらの症例はすぐにセカンドラインの治療に移行したかどうか、DMARDsの治療の基準について伺います。

また、最初に Non-RA とされ検討対象外とされ

た16例は日本リウマチ学会の診断基準を当初どの程度満たしていたか、特異性について伺いたいのですが。

今 井 関節腫脹などでこちらが RA と判断したときは DMARDs など早期から治療を行います。

除外された16例については詳しくは調べていません。

仲 田 今回早期リウマチとして登録した基準は、当院リウマチセンターの先生たちの長年の判断により抽出された症例で、そのとき、日本リウマチ学会の診断基準と照らし合わせをしていません。

## 慢性関節リウマチ患者における悪性腫瘍の発生

(道後温泉病院リウマチセンター) 宮本 健史・奥田 恭章・小山 徹・小山 宏子・高杉 潔

図表1 目的

**【目的】**  
慢性関節リウマチ(以下RA)患者における悪性腫瘍罹患率の一般に対する相対危険度を求める。

**【対象】**  
1982年から1995年までの13年間に当院にて経過観察したRA症例1832名(男性337名、女性1495名、男性:女性=1:4.4)を対象とした。

**【方法】**  
この対象例の中で、調査年の経過中に悪性腫瘍の発生をみたものを悪性腫瘍合併群とした。  
統計処理は $\chi^2$ 検定(有意水準5%)を用いた。

図表2 RAにおける悪性腫瘍発生実数

発癌部位	男性	女性	男女計
悪性腫瘍全体	6	29	35
胃	1	9	10
大腸	0	2	2
肝	1	0	1
肺	1	2	3
乳房	0	5	5
子宮	0	2	2
卵巣	0	1	1
皮膚	1	0	1
甲状腺	0	2	2
血液	0	2	2
リンパ組織	0	2	2
その他	2	2	4

**【目的】**

慢性関節リウマチ(以下RA)患者における悪性腫瘍罹患率の一般に対する相対危険度を求める(図表1)。

**【対象】**

1982年から1995年までの13年間に当院にて経過観察したRA症例1,832名(男性337名、女性1,495名、男性:女性=1:4.4)を対象とした。

**【方法】**

この対象例の中で、調査年の経過中に悪性腫瘍の発生

図表3 RAにおける悪性腫瘍発生の相対危険度

発癌部位	罹患数	相対危険度
悪性腫瘍全体	35	0.85
胃	10	0.93
大腸	2	0.36
肝	1	0.37
肺	3	0.69
乳房	5	1.93
子宮	2	0.81
卵巣	1	1.92
皮膚	1	1.85
甲状腺	2	3.70
血液	2	3.27
リンパ組織	2	1.92

図表4 RAと白血病・悪性リンパ腫の合併症例

No.	性	発癌までのRA罹病期間	抗リウマチ剤治療歴	組織型
			GST BU SASP TIO	
1	女	3	- + - -	AML(M4)
2	女	9	+ + + -	AML(M2)
3	女	17	+ - - +	NHL,large cell type
4	女	13	+ + - -	NHL,diffuse mixed B cell type

をみたものを悪性腫瘍合併群とした。統計処理は $\chi^2$ 検定(有意水準5%)を用いた。

RAにおける悪性腫瘍発生実数の表が図表2です。対象者(1,832名)中35名が悪性腫瘍を合併しました。部位別実数で見ると胃癌が10名、乳癌が5名と多かった。

RAにおける悪性腫瘍発生の相対危険度の表が図表3です。悪性腫瘍全体では、相対危険度0.85であり、一般人(の相対危険度)と比べ有意差はありませんでした。発癌部位別に胃、大腸、肝、肺、乳房、子宮、卵巣、皮膚、甲状腺、血液、リンパ組織の癌についても同様に相

図表 5 免疫抑制剤投与後発生した RA11例

症例	性別	合併した悪性腫瘍の種類	MTX		AZ		CYC	
			総投与量	投与から発癌までの期間	総投与量	投与から発癌までの期間	総投与量	投与から発癌までの期間
1	男	皮膚	0.08g	2年	24g	1.4年	4.5g	0.5年
2	男	舌	0.1	4.1	4.5	3.2	54	3
3	男	胃	0.06	1.5	27	1		
4	男	肺	1.44	4	4.5	2		
5	男	肝	0.1	0.4				
6	男	胃	0.6	5				
7	女	胃	0.2	2.5	36	1.7		
8	女	子宮	0.3	3.8	144	5		
9	女	乳	1.44	6			18	4
10	女	胃	1.44	4				
11	女	乳	1.2	5				

図表 6 RA における悪性腫瘍の報告

報告者	Isomaki, et al	Gridley, et al	Miyamoto, et al
報告年	1978	1993	1996
国名	フィンランド	スウェーデン	日本
最高観察年数	7	20	13
例数	46101	11683	1832
悪性腫瘍例数	1202	840	35

対危険度を算出しましたが、すべて有意差はありませんでした。

RA と白血病を合併した 2 例と、RA と悪性リンパ腫を合併した 2 例の計 4 例において、ともに免疫抑制剤投与歴はありませんでした (図表 4)。

発癌前に免疫抑制剤投与歴を有したのは 11 例であり、全例 RA 治療目的でした。男性の発癌症例は全例免疫抑制剤投与歴がありました。この 11 例の悪性腫瘍部位としては、胃癌 4 例、乳癌 2 例で、皮膚癌、舌癌、肺癌、肝臓癌、子宮癌がそれぞれ 1 例でした。投与薬剤は、MTX が 11 名全員、AZ 6 名、CYC 3 名でした (図表 5)。

RA における悪性腫瘍の報告を図表 6 に示します。フィンランドとスウェーデンの報告例数がとくに多く、それぞれ 46,101 例、11,683 例でした。

上記報告による RA における悪性腫瘍罹患率の一般に対する相対危険度を図表 7 に示します。フィンランドとスウェーデンの報告では悪性腫瘍の発生は一般と比べ有意差はありません。部位別では、リンパ腫の増加が両方の研究で認められています。RA におけるリンパ腫増加の報告はそのほかにも多数あり、確立した知見と考えてよいと思います。

フィンランドとスウェーデンの報告では、リンパ腫の相対危険度はおのおの 2.7 および 2.0 でした (図表 8)。私たちの研究ではリンパ腫増加の有意差がでませんでした。

図表 7 RA における悪性腫瘍罹患率の一般に対する相対危険度

	フィンランド	スウェーデン	日本
悪性腫瘍全体	有意差なし	有意差なし	有意差なし
胃癌	有意差なし	減少	有意差なし
大腸	有意差なし	減少	有意差なし
リンパ腫	増加	増加	有意差なし
白血病	増加	有意差なし	有意差なし
その他の癌	有意差なし	有意差なし	有意差なし

図表 8 RA における悪性腫瘍の頻度

報告者 (報告年)	例数	悪性腫瘍例数	相対危険度				
			悪性腫瘍	造血系悪性腫瘍	悪性リンパ腫	多発性白血病	
Isomaki, et al (1978)	46101	1202	1.06	2.2	2.7	2.2	1.7
Gridley, et al (1993)	11683	840	0.95	1.5	2.0	1.2	1.2

図表 9

RAにおけるリンパ腫発症原因の仮説

1. RAによる免疫的刺激とリンパ球活性化。
2. RAとリンパ腫の両方に対して内因性の感受性を有するか、あるいは、両方に共通する外因性の危険因子がある。

図表10

RAにおける免疫抑制剤による二次癌の発生

MTX：発癌性はないという報告が多い。  
 AZ：高用量でリンパ腫発症が2倍になるという報告がある。  
 CYC：非リンパ性白血病、膀胱癌、皮膚癌が報告されている。

相対危険度は1.92とけっして低い数値ではないと思われるので(前出図表3)、研究規模を大きくすれば日本でもリンパ腫増加の有意差がでる可能性があると考えられます。

リンパ腫発症原因としては、図表9中の、1. RAによる慢性の免疫的刺激とリンパ球活性化がリンパ腫発症の原因となるという仮説が有力です。

本研究の悪性リンパ腫を合併した2例(前出図表4)は発癌までのRA罹病期間は17年、13年と比較的長期であり、上記図表9の1.の仮説と合致する所見と考えられます。

RAにおける免疫抑制剤による二次癌の発生について図表10に示します。MTXの発癌性はないという報告が多く、また、高用量AZ投与にてRA患者のリンパ腫発症リスクが2倍になったという報告があります。CYCの二次癌として非リンパ性白血病、膀胱癌、皮膚癌が報告されています。

前出図表5に示した自験例では、症例1はCYCを4.5g投与され、投与開始から半年で皮膚癌を発症しました。CYCによる二次癌が疑われますが、他の報告と比べると総投与量が少なく、投与開始から発癌までが短期間です。また、症例2はCYCを54g投与され、投与開始から3年で舌癌を発症しました。本例も症例1と同様CYCによる二次癌が疑われますが、これまでにCYCによる舌癌増加の報告はありません。そのほかの9例は、これまでの報告を参考にすると二次癌とは考えにくいと思います。

図表11 まとめ

1. 1982年から1995年までの13年間に当科を受診したRA症例1832例中35例(1.9%)に悪性腫瘍の合併をみた。これは患者観察期間中の性、年齢の同じ一般人の悪性腫瘍の発生と有意差はなかった。
2. 発癌部位別では、胃、大腸、肝、肺、乳房、子宮、卵巣、皮膚、甲状腺、血液、リンパ組織の癌の合併頻度は一般人と比べ有意差はなかった。

一般人と同様にRA患者でも胃癌、婦人科癌の早期発見に努める必要がある。

まとめ(図表11)

1. 1982年から1995年までの13年間に当科を受診したRA症例1,832例中35例(1.9%)に悪性腫瘍の合併をみた。これは患者観察期間中の性、年齢の同じ一般人の悪性腫瘍の発生(比率)と有意差はなかった。
  2. 発癌部位別では、胃、大腸、肝、肺、乳房、子宮、卵巣、皮膚、甲状腺、血液、リンパ組織の癌の合併頻度は一般人のそれと比べ有意差はなかった。
- 一般人と同様にRA患者でも胃癌、婦人科癌の早期発見に努める必要がある。

## DISCUSSION

上 田(県立中央病院) 当研究会において過去、RAと間質性肺病変との合併例の報告も多く、私の印象では肺癌のリスクは高いと思っていましたのでもっと症例数があるのではないかと思います。

宮 本 報告数の多いフィンランドやスウェーデンにおいても有意差はみられないので、本報告とも合致しています。大きな単位でみると有意差はないのではないのでしょうか。

今 井(ベテル病院) 悪性リンパ腫の2例はシェーグレンをともなっていましたか。

宮 本 シェーグレンの合併はありませんでした。

山 内(松山赤十字病院) 重複癌はありましたか。

宮 本 大腸、胃、子宮の重複癌が1例ありました。



## 全身型ムチランス型RAの検討

〔道後温泉病院リウマチセンター〕 片山 耕・高杉 潔・近藤 泰紘・上田 俊一・奥田 恭章・小山 徹  
安達 永二郎・小山 宏子・宮本 健史・岸 秀光

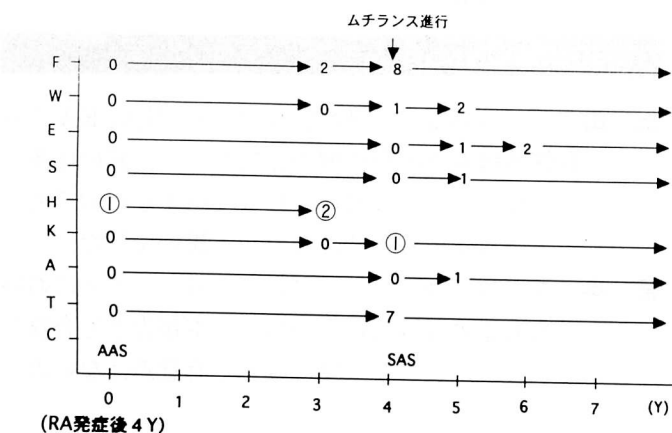
図表1 目的

全身型ムチランス型RAの病因・病態を明らかにするため初診時にX線上ほとんどムチランス変化を認めなかった症例について臨床的検討をくわえる。

図表2 患者背景

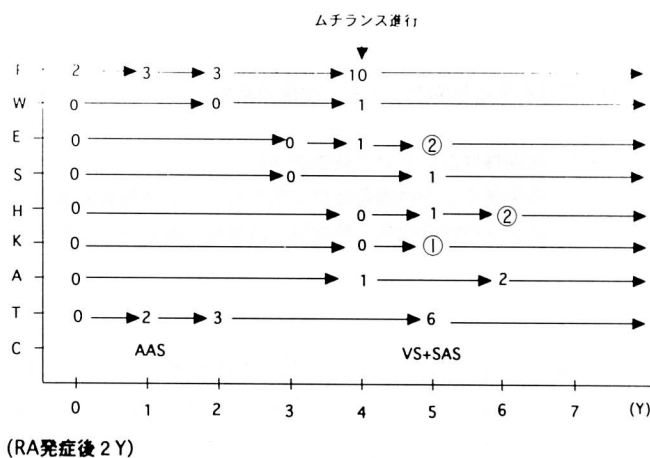
NO	初診時年齢 性	RA発症- 初診	観察期間	初診時検査初見			治療歴
				ESR	CRP	RAHA	
1	60.M	4Y	7Y	125	5+	X320	GST,D-P
2	51.F	2Y	7Y	64	3+	X320	GST
3	55.F	6Y	13Y	72	6+	X80	GST,PSL (2T)
4	57.F	4Y	12Y	109	4+	X320	パラメゾン (2T)
5	20.F	1Y	12Y	45	2+	X320	-
平均	48.6Y	3.4Y	10.2Y				

図表3 ムチランス変形初発後の関節破壊過程(症例1)  
(症例1: 60 M)

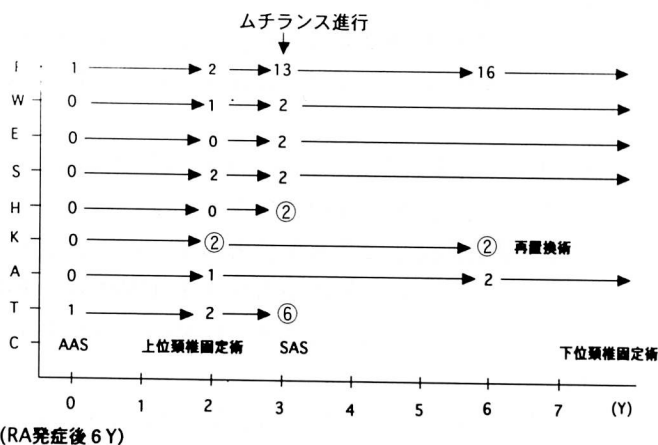


ムチランス型RAは、手指のMP関節およびPIP関節を中心に進行性の骨吸収性病変を伴うRAの一亜型ですが、なかでも全身の諸関節に骨吸収性病変を伴う全身型ムチランス型はとくに機能的予後が悪いとされます。今回の調査で、昭和58年(1983年)より平成7年(1995年)

図表4 ムチランス変形初発後の関節破壊過程(症例2)  
(症例2: 51 F)

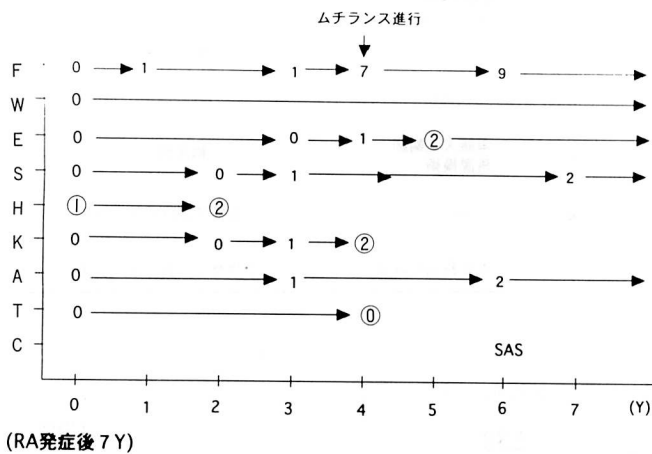


図表5 ムチランス変形初発後の関節破壊過程(症例3)  
(症例3: 55 F)

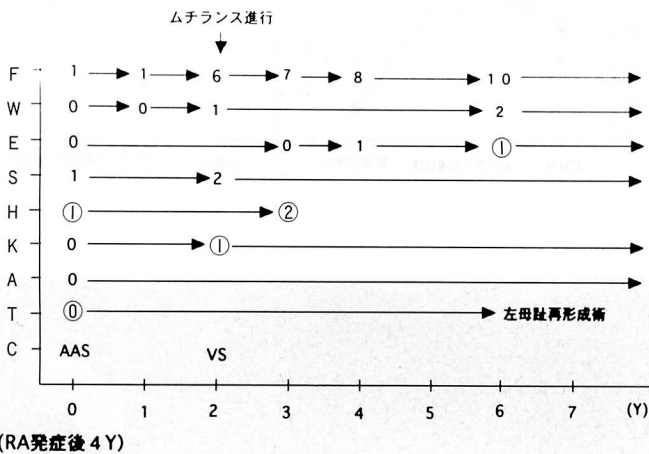


までに登録された約3,400名のRA患者のうち50例の全身型ムチランス型RAを認めたが、とくに、初診時にほとんどムチランス変形を認めなかった症例(5例)について、臨床的検討、X線学的変化に関して検討しましたので報告します(図表1)。

図表6 ムチランス変形初発後の関節破壊過程 (症例4)  
(症例4: 57 F)



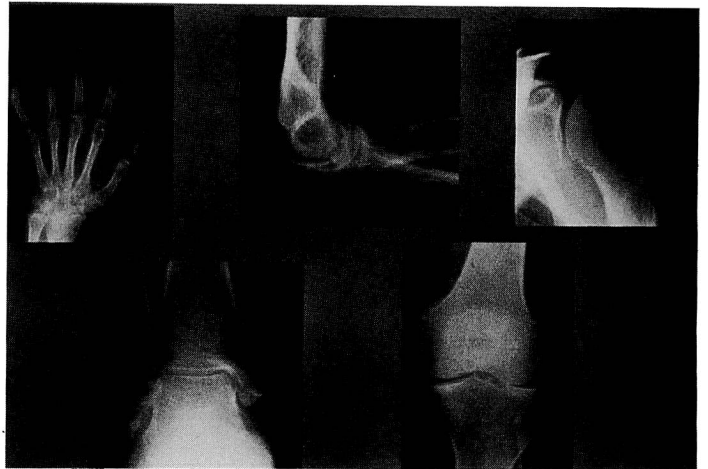
図表7 ムチランス変形初発後の関節破壊過程 (症例5)  
(症例5: 20 F)



対象5症例のRA発症年齢は19~56歳(平均45.9歳)、RA発症から初診までの期間は1~6年(平均3.4年)でした。初診時の赤沈は45~125mm/hr(平均83mm/hr)、CRPは2+~6+(平均4+)と比較的高値を示していました。治療歴としては、当科初診以前に注射金剤、ペニシラミン、ステロイド剤等が使用されていました。平均観察期間は10.2年です(図表2)。

5症例のムチランス変形初発後の関節破壊過程をX線学的に検討した表を順次提示します(図表3~7)。各表の縦軸はF(手指)、W(手)、E(肘)、S(肩)、H(股)、K(膝)、A(足)、T(足趾)、C(頸椎)の各関節を示し、横軸は当科初診後の期間(年)を示しています。表に示された数字は、各関節におけるムチランス関節(LARSEN: grade V)の数です(ただし、下肢荷重関節でLARSENのgrade IVにて人工関節となったものも含む)。

図表8 ムチランス発症前(症例2、昭和60年)



図表9 ムチランス発症後(症例2、平成1年)



丸印の数字は人工関節施行数を示します。いずれの症例もムチランス変形の初発後数年後に手指のみならず全身の諸関節にムチランス変形数の急増(ムチランス進行)が認められています。また、頸椎の垂直性亜脱臼(VS)や軸椎下垂脱臼(SAS)等、頸椎病変の進行も認められます。

図表8は症例2の初診時における各関節のX線像ですが、手指の一部(第5指PIP)にムチランス変化を認めるのみです。図表9の4年後では各関節にムチランスの進行を認めています。

以上をまとめると、RA発症後5年前後に主として手指にムチランス変形を初発し、3~4年後に手指および頸椎を含めた全身に諸関節のムチランス進行が認められています(図表10)。

治療では、ムチランス進行前では、いわゆるDMARD

図表10 ムチランス変形初発関節および形成期間

NO	ムチランス初発関節	ムチランス形成期間		
		RA発症—ムチランス初発	ムチランス初発—ムチランス進行	RA発症—ムチランス進行
1	右股関節	4Y	4Y	8Y
2	右3、左5指PIP	<2Y	>4Y	6Y
3	右1指IP	<6Y	>3Y	>9Y
4	左4指PIP	7Y	4Y	11Y
5	左4指MP	5Y	3Y	8Y

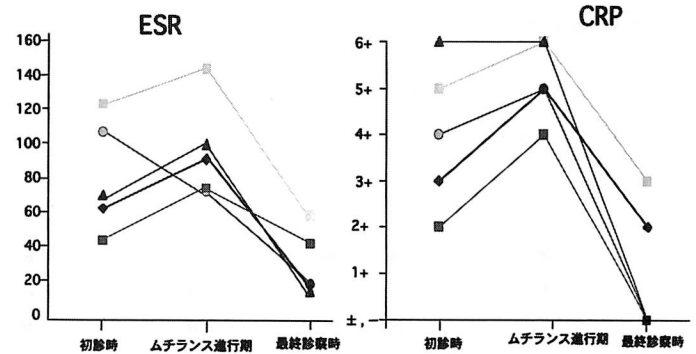
図表12 全身型ムチランス型 RA の合併症

NO	整形外科的	内科的
1	—	MRA、舌癌
2	—	—
3	両膝人工関節再置換術	糖尿病
4	—	二次性アミロイドーシス
5	左足趾再形成術	二次性アミロイドーシス

図表11 全身型ムチランス型 RA の治療

NO	薬物療法		整形外科的治療	
	ムチランス進行前	ムチランス進行後	人工関節	その他の手術
1	BU,PSL(1T)	AZ,CY	両股、左膝、左肘	伸筋腱形成術
2	GST	BU,PSL(1T)	右股、左膝、右肘	—
3	CY,PSL(1T)	CY,PSL(0.5T)	両股、両膝	頸椎固定術(上位、下位) 右足趾形成術
4	BU,PSL(1T)	MTX,PSL(1T)	両股、両膝、右肘	両足趾形成術
5	D-P	CY,PSL(1T)	両股、右膝、右肘	両足趾形成術

図表13 全身型ムチランス型 RA の ESR、CRP の推移



が多く使用されていましたが、ムチランス進行中および以後では、免疫抑制剤が使用されていました。手術的治療では、全症例が多関節置換術を施行されていました(図表11)。

合併症としては、整形外科的には、1例にlooseningによる両膝の人工関節再置換術を、1例に左足趾再形成術を認めました。内科的にも種々の合併症を認めています(図表12)。

赤沈およびCRPは、ムチランス進行時では、それぞれ平均98mm/hr、5.2+と上昇しましたが、最終観察時では、それぞれ平均32mm/hr、1.4+と下降していました(図表13)。

最後に、手指のPIPおよびMP関節におけるムチランス変形の進行過程をX線学的に検討しました(図表14)。関節辺縁部のびらん、関節裂隙の狭小化に引き続き、関節全面にびらんが出現していました。さらに、関節面のびらんが長軸に進行後、ムチランス変形に移行しました。関節面びらんの進行後1年から数年でムチランス変形が出現しました。

図表14 ムチランス型 RA における関節破壊の推移



## DISCUSSION

- 田 窪 免疫抑制剤の効果はどうか。
- 片 山 クリアに効くという訳ではありません。ムチランスも少なからず進行していますし…。しかし最終的に ESR、CRP などが安定してきている症例もあるので、効果がでていているという印象があります。
- 田 窪 ムチランスが進行するかどうかを早期の段階で X 線変化から推察することが可能ですか。また、どんな変化から判断するのですか。
- 片 山 X 線上で早期に進行を予測することについては、現在検討中です。

## 慢性関節リウマチ患者のデパート、スーパー利用の現状 ～松山市内のデパート、スーパーの利用状況を調査して～

〔松山赤十字病院リハビリテーション課〕 曾我部 保文・石丸 謙治・内田 由起子・得丸 敬三・浅山 浩二  
定松 修一・高岡 達也・佐々木 洋人・山下 淳一・坪内 健一・堀 智博

図表1 対象

性別	女性112名	男性3名
平均年齢	54.8歳(31~75)	
平均罹患年数	11.1年(0.1~36)	
ADL	Class I : 57	II : 48
	III : 10	IV : 0 (名)

図表2 方法

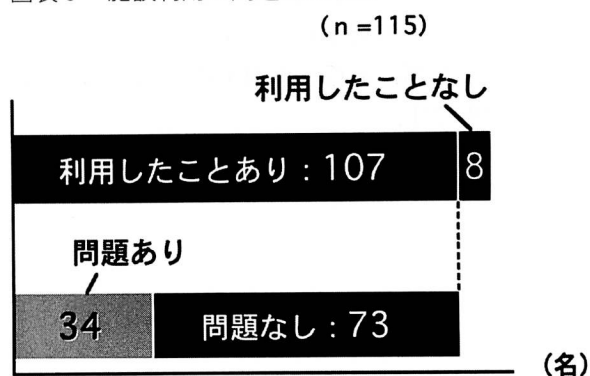
<b>アンケート調査を実施</b>	
松山市内の百貨店・大手スーパー4店舗 (S店、M店、D店、J店)	
内容:	利用施設名 利用上の問題点 サービスの内容 各施設に対する要望

慢性関節リウマチ(RA)は全身性進行性疾患であるため、その病状の進行にともない、屋外での活動がしだいに制限され、社会生活への不参加を余儀なくされることがあります。またRA患者の多くが女性であることより、その屋外活動のなかにおいて、買い物の占める割合は非常に高いと考えられます。そこで今回我々は、松山市内における大手ショッピング施設4店の利用状況とその問題点等について、当院リウマチセンターの外来患者に対しアンケート調査を実施しました。さらにそれら施設を訪問し、施設側より障害者に対する取り組みについての考えを聞く機会を得たので、アンケート結果と合わせて報告します。

### 【対象】

平成9年2月18日～3月7日までの間に、当院リウマチセンターを外来受診した松山市およびその周辺在住のRA患者115名(女性112名、男性3名)を対象としました。

図表3 施設利用と問題点の有無



図表4 歩行状態と Class 別の患者数

(n=34)

歩行状態	Class			
	I	II	III	IV
独歩	6	22	1	0
杖	0	1	3	0
手押し車	0	0	1	0
車椅子	0	0	0	0 (名)

平均年齢は54.8歳、平均罹患年数は11.1年、手術既往のある患者は30名で、手術の内訳は、上肢関節24例、下肢関節14例でした。ADLはsteinbrockerのClass分類によるとClass I : 57名、II : 48名、III : 10名であり、Class IVの患者はいませんでした。歩行状態は、独歩 : 106名、杖歩行 : 6名、手押し車 : 2名、車イス : 1名でした(図表1)。

### 【方法】

上記対象者に、松山市内の百貨店および大手スーパー4店(S店、M店、D店、J店)に対して、利用施設名、利用上での問題点、援助の内容、各施設に対しての要望などについて、アンケート調査を実施しました(図表2)。

### 【結果】

上記4店のいずれかの施設を利用したことのある患者

図表5 施設利用上での問題点

問題点	(n=34) 重複答 合計
休息椅子の設置場所が少ない	48
駐車場から売場までが遠い	30
洋式トイレの設置が少ない	21
エスカレーターの利用が難しい	21
ドアの開閉が困難	18
休息椅子の高さが低い	12
洋式トイレの高さが低い	12
案内表示がわかりにくい	12
トイレが狭い	7
出入口の段差	4
通路が狭い	3
手すりが使いにくい	3
エレベーターの利用が難しい	1
その他	5

図表6 施設別利用者数

	(n=107)			
	S店	M店	D店	J店
利用者	100	80	65	64
問題ありと 答えた者	32	24	21	19
			重複答 (名)	

は、アンケートに回答した115名のうち107名で、そのうち34名が、利用に際して問題があったと答えています(図表3)。

問題ありと回答した34名の歩行状態およびClass別の患者数は、

独歩・Class I：6名、独歩・Class II：22名、独歩・Class III：1名

杖使用・Class I：1名、杖使用・Class III：3名

手押し車使用・Class III：1名

でした(図表4)。

これら34名があげた施設利用に際しての問題点は、

休息椅子の設置場所が少ない：48名

駐車場から売場までが遠い：30名

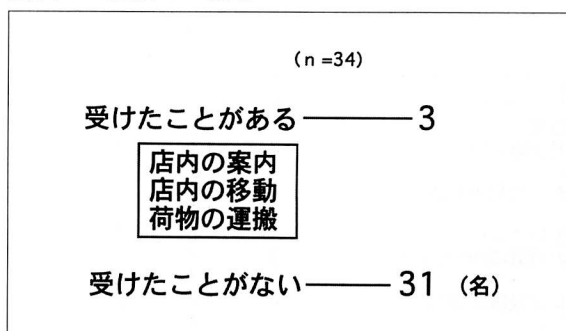
洋式トイレの設置が少ない：21名

などでした(図表5)。

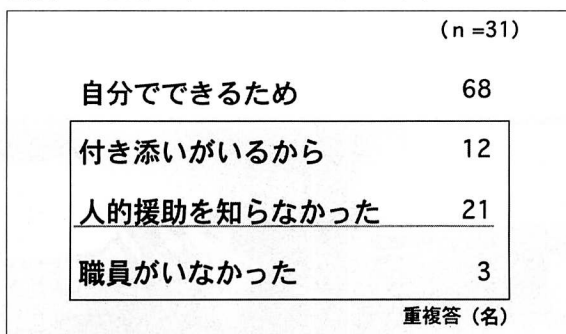
施設別の利用者数は、107名中、S店：100名、M店：80名、D店：65名、J店：64名であり、その中で問題ありと回答した患者は、S店：32名、M店：24名、D店：21名、J店：19名でした(図表6)。

図表5の問題点を訴えた34名のうち、施設で何らかの援助を受けたことがある患者は3名で、援助を受けたこ

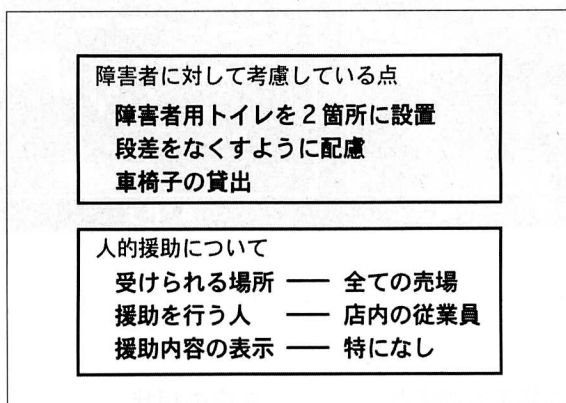
図表7 施設での援助



図表8 援助をうけたことがない理由



図表9 S店の現状



とがない患者は31名でした。うけた援助の内容は店内の案内、店内の移動、荷物の運搬でした(図表7)。

援助をうけたことがない理由は、自分でできるため68名、付き添いがいるから12名、援助をうけられることを知らなかった21名、困ったときに職員がいなかった3名でした(図表8)。

このアンケート結果をもとに、我々は一番利用頻度の高かったS店に訪問し、障害者に対しての取組みについてうかがいました。現在S店が障害者に対して考慮している点としては、障害者用トイレを2カ所に設置、フロア全体の段差をなくすように配慮、車イスの貸出しの3点でした。また、人的援助については、店内にいる従業

図表10 Class 別にみた問題点

困難な点	Class	(n=34)		
		I	II	III
出入口の段差			1	3
ドアの開閉が難しい		2	13	3
通路が狭い			3	
エレベーターの利用が難しい			0	1
エスカレーターの利用が難しい			16	5
手すりが使いにくい			1	2
休息椅子の設置場所が少ない		6	37	5
休息椅子の高さが低い			7	5
洋式トイレの設置が少ない		4	15	2
トイレの高さが低い			4	8
トイレが狭い			5	2
駐車場から売場までが遠い		2	27	1
案内表示がわかりにくい			11	1
その他			5	

図表11 S店に対し患者が訴えた問題点



図表12 患者の訴えた問題点とS店の現状

患者の訴えた問題点	S店の現状
休息椅子の設置が少ない	障害者用トイレを2箇所に設置
駐車場から売場までが遠い	フロアの段差をなくすよう配慮
洋式トイレの設置が少ない	車椅子の貸出
ドアの開閉が困難	

図表13 援助をうけたことがない理由

	(n=31)
自分でできるため	68
付き添いがいるから	12
人的援助を知らなかった	21
職員がいなかった	3
重複答 (名)	

員によってすべての売り場で援助が受けられるが、そうした内容を記した表示はとくにしていないとのことでした(図表9)。

### 考察

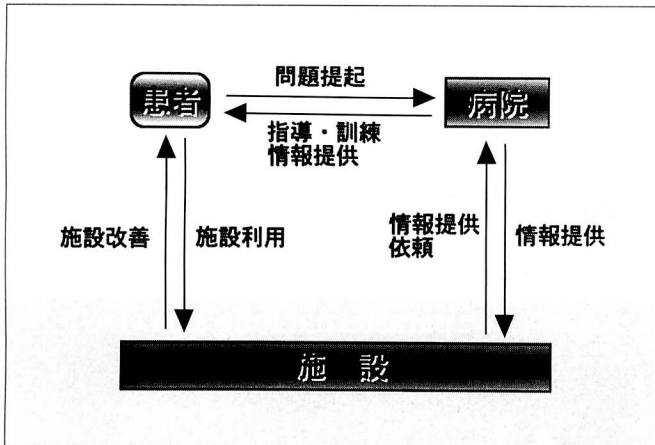
患者のClass別にみた問題点の項目は、Class Iの場合運動機能面での問題点というよりもむしろ、施設を利用するうえでの不満を多く認めることができる。しかし障害が進行しClass IIIのレベルになると休息椅子の高さが低い、洋式トイレの便座の高さが低いなど、下肢関節機能障害者に特徴的な問題点を多く認めるようになってきていることが推察されます(図表10)。

今回訪問したS店における患者の利用上の問題点は、休息椅子の設置が少ない、駐車場から売場までが遠い、洋式トイレの設置が少ない、ドアの開閉が困難などでした(図表11)。

しかしこれに対し施設側の障害者への対策は、身障者用トイレを2カ所に設置している、フロア内の段差をなくすように配慮している、貸出し用車イスを用意している、といったことにすぎませんでした。これらは、利用者側が当面している問題点とは大きく異なっており、施設側の取組みも不十分であると考えられます(図表12)。患者へのアンケート内容をもとにS店と協議した結果、休息椅子を増設する、洋式トイレを増設し便座を高くする、入口を自動ドアに変える、ということを確認することができました。

また援助をうけたことがないと回答した患者のなかには、援助を受けられることを知らなかった患者が多数いました(図表13)。つまりこのことは、施設側に援助体制があれば患者は店を利用していたと十分に考えられます。しかしS店の場合、援助を行う体制はあるものの、利用

図表14 ハンディキャップ患者に対する病院の役割



者に対して十分に知らせていませんでした。この点についても店内に案内板を設置することや、パンフレットに障害者援助の内容を記載するという改善策が施設側より提案されました。

今回の患者へのアンケート調査ならびに利用施設への訪問で、患者側の抱えている問題点と、施設側の障害者への対策に大きな相違点があることを明確にすることができました。これは施設側が直接、患者や医療現場に情報を求めたり、患者団体などが施設側に対して要望を出す機会がきわめて少なかったためであると考えられます。

我々は、患者のもつ機能障害や能力障害に対してはアプローチしやすいが、それらから生じる社会的不利、いわゆる Handicap に対するアプローチはほとんど行えていないのが現状です。しかし今回、我々が行ったことは、患者と施設側の橋渡しの立場に立って、お互いの考えを十分に話し合うことで、障害者のもっている問題と施設の障害者対策とのすれ違いを修正することができたと考えます（図表14）。

今後、患者に対しては一般の社会生活に必要な具体的な施設利用の指導や訓練を行い、また一般の施設側に対しては患者の施設利用時の問題点を情報提供し、改善を促す必要があると思われます。RA 患者の社会生活の参加をより行いやすくするためには、これら Handicap レベルでのアプローチを今後、おおいに展開していく必要があると考えられます。

## DISCUSSION

- 仲 田 こういった調査は他にないと思いますので参考になりました。何かご感想、ご質問がありますか。
- 内 海 発表内容のような障害のある人に対する一般的なサービスの状況とともに、他の専門領域とのコンタクトによる、新たなサービスの掘り起こしも含めてこれからも研究してください。



慢性関節リウマチ患者における心侵襲の評価：  
断層心エコー図法を用いて

〔道後温泉病院リウマチセンター〕 大西 誠・高杉 潔・奥田 恭章・武田 政寛・難波 滋・井上 靖浩

図表 1

<p><b>目的</b></p> <hr/> <p>断層心エコー図法にて、慢性関節リウマチ (RA)患者における心侵襲を評価する。</p>
-----------------------------------------------------------------------

図表 2

<p><b>対象</b></p>
<p>当院にて、1997/3/1～1998/2/28に断層心エコー図法を施行したRA患者（入院及び外来）228例のうち画像描出が良好で、高血圧、糖尿病、虚血性心疾患等の合併症を持たない86例（男性9例、女性77例、平均年齢62±13歳、平均罹病期間16±11年）。</p>

図表 3 方法

<p>使用装置：Aloka社製SSD-870、SSD-2200、TOSHIBA社製SSA-260A 使用探触子：2.5MHz、3.75MHz</p> <p>①心膜液の有無、僧帽弁の肥厚、硬化、ずれ Mitral annular calcification (MAC) 大動脈弁の硬化、石灰化像の観察。 ②左室拡張末期径 (LVDd)、左室収縮末期径 (LVDs)、左室中隔壁厚 (IVSth)、左室後壁壁厚 (PWth)を計測。 ③左室駆出率 (EF)、%fractional shortening (%FS)、左室流入血流速波形 (E,A,A/E)を測定。 ④color Doppler法にて弁逆流を評価。</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

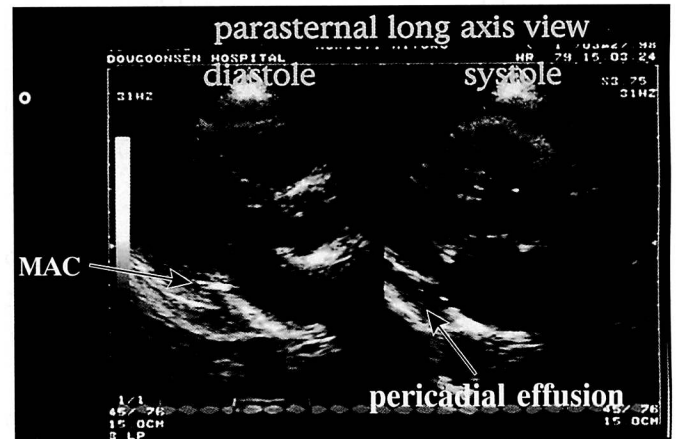
[目的]

断層心エコー図法にて、慢性関節リウマチ (RA) 患者における心侵襲を評価すること (図表 1)。

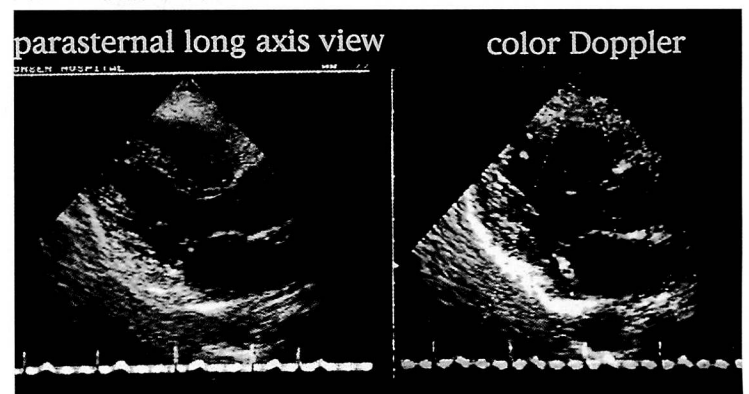
[対象]

当院にて、1997年3月1日～98年2月28日に断層心エコー図法を施行したRA患者（入院および外来）228例のうち、画像描出が良好で、高血圧、糖尿病、虚血性心疾患等の合併症をもたない86例です。86例の内訳は男性9

図表 4 心膜液貯留例



図表 5 僧帽弁異常例



例、女性77例、平均年齢62±13歳、平均罹病期間16±11年です (図表 2)。

[方法 (図表 3)]

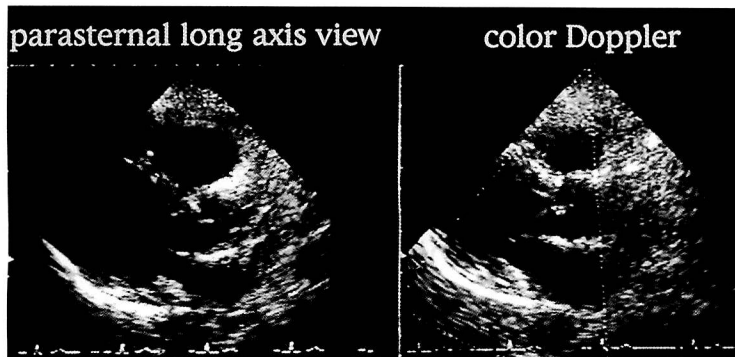
使用装置：Aloka 社製 SSD-870、SSD-2200

TOSHIBA 社製 SSA-260A

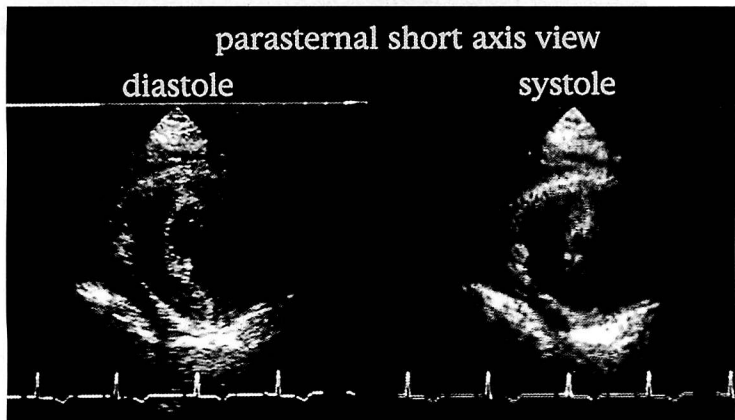
使用探触子：2.5MHz、3.75MHz

- ① 心膜液の有無、僧帽弁の肥厚、硬化、ずれ、Mitral annular calcification (MAC)、大動脈弁の硬化、石灰化像の観察
- ② 左室拡張末期径 (LVDd)、左室収縮末期径 (LVDs)、左室中隔壁厚 (IVSth)、左室後壁壁厚 (PWth) を計測
- ③ 心機能評価として、左室駆出率 (EF)、% fractional

図表6 大動脈弁異常例



図表7 心筋肥厚例



shortening (%FS)、左室流入血流速波形 (E, A, A/E) を測定

④ color Doppler 法にて弁逆流を評価

[代表例提示]

●心膜液貯留例 (図表4)

左は傍胸骨左室長軸拡張末期像、右は収縮末期像です。図表のようにMACを認め、後面に心膜液を少量認めています。

●僧帽弁異常例 (図表5)

左に傍胸骨左室長軸像で僧帽弁の肥厚とずれを認め、右のcolor Doppler像では僧帽弁閉鎖不全症Ⅱ度を認めました。

●大動脈弁異常例 (図表6)

左に同じように傍胸骨左室長軸像では、大動脈弁の石灰化像を認め、color Dopplerでは大動脈弁閉鎖不全症Ⅱ度を認めました。

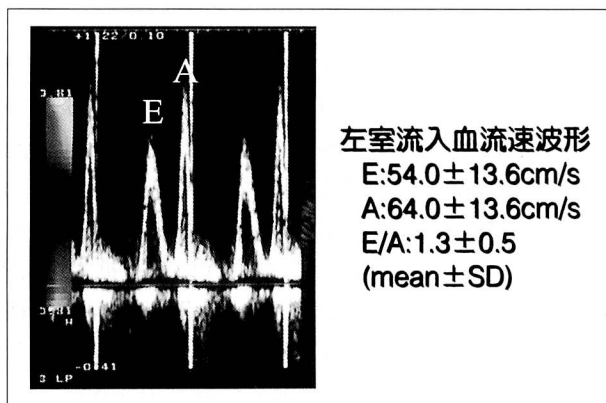
●心筋肥厚例 (図表7)

傍胸骨左室短軸拡張末期像、収縮末期像です。拡張期に13mmと全周性の肥厚を認めています。この症例は胃粘膜にアミロイド沈着を認めましたが、図のように心エコー上はgranular sparkling signは認めていません。

図表8 結果(1)

LVDd:45.1±5.2mm LVDs:27.2±4.5mm IVSth:9.0±1.6mm PWth:9.5±1.5mm EF:70.1±10.0 %FS:40.4±7.5% (mean±SD)	左室拡大:1/86(1.2%) 左室肥大:6/86(7.0%) 左室収縮力低下:3/86(3.5%) 心膜液貯留:15/86(17.4%) 僧帽弁異常:15/86(17.4%) 大動脈弁異常:10/86(11.6%) 僧帽弁閉鎖不全症:5/86(5.8%) 大動脈弁閉鎖不全症:9/86(10.5%)
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

図表9 結果(2)



[結果]

図表8に示した通り、各指標の平均値は、LVDd:45.1±5.2mm、LVDs:27.2±4.5mm、IVSth:9.0±1.6mm、PWth:9.5±1.5mm、EF:70.1±10.0、%FS:40.4±7.5%です。

症例別にみると、左室拡大1例(1.2%)、左室肥大6例(7.0%)、左室収縮力低下3例(3.5%)に認めました。また、心膜液貯留15例(17.4%)、僧帽弁異常15例(17.4%)、大動脈弁異常10例(11.6%)に認め、Ⅱ度以上の病的逆流をそれぞれ5例(僧帽弁閉鎖不全症)と9例(大動脈弁閉鎖不全症)認めました。

左室流入血流速形の検討(図表9)では、図表左図の代表例では急速流入期E波減高し、僧帽弁収縮期波形Aは増高していました。平均値はE波54.0±13.6cm/s、A波64.0±13.6cm/s、E/Aが1.3±0.5と拡張障害パターンを示し、正常パターンを示したものは21例(24.4%)でした。

考 察

RA患者における心侵襲についての報告は比較的少なく、心膜液貯留については剖検で29~50%、断層心エコー

図表10 考察

<p>心膜液貯留について：剖検では29~50%                  断層心エコー図法では13.6~44%                  →自験例では17.4%</p> <p>弁膜病変について：剖検でリウマトイド結節が1~5%                  非特異的炎症病変が10~50%                  →自験例では僧帽弁の異常が17.4%                  大動脈弁の異常が11.6%</p> <p>左室流入血流速波形について：A/E&gt;1と拡張障害パターン</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

図法で13.6~44.0%、弁膜病変については剖検でリウマトイド結節の頻度が1~5%、非特異的炎症病変が10~50%と、いずれも報告によりまちまちです。今回我々は、断層心エコー図法を用いてRA患者における心侵襲について検討しましたが、心不全症状をもたない患者においても前出図表8に示したように左室拡大を1.2%、左室肥大を7%、左室収縮力低下を3.5%、心膜液貯留を17.4%、僧帽弁異常を17.4%、大動脈弁異常を11.6%に認め、Ⅱ度以上の病的逆流をそれぞれ5.8%と10.5%に認めました(図表10)。また、左室流入血流速波形から左室拡張能の低下を認め、これらはRAによる心膜、心筋への炎症と線維化などによるものと推測されました。今後、簡便な断層心エコー図法を用いて心病変とRAとの関連性を明確にするべく、症例を増やし、より詳細な検討を加えたいと考えます(図表11)。

図表11 結論

<p>断層心エコー図法にて、RA患者では、高頻度に心膜液の貯留、僧帽弁及び大動脈弁の異常や左室拡張能の低下を認める事が判明し、これらの原因にはRAによる心膜、心筋への炎症と線維化等があると推測された。今後、簡便な断層心エコー図法を用いて心病変とRAとの関連性を明確にするべく、症例を増やし、より詳細な検討を加えたいと考える。</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## DISCUSSION

- 横田 アミロイドーシスの合併例と非合併例でこうした心病変の割合に差はありますか。
- 大西 検討86症例中、アミロイドーシス合併例は10例ありました。そのうち1例のみに左室肥厚を認めましたが、今回は特にアミロイドーシスの有無による分け方の検討はしていません。今後はそうした検討も含めていきたいと思っています。
- 横田 検討症例は膠原病等、他の疾患との合併もしくはそれと疑われるものは省いたということですね。
- 大西 RAのみと診断される症例のみで検討しました。
- 大能 勢 こうした心疾患の合併する割合はRA患者と一般患者とは差がありますか。
- 大西 その検討はしておりませんし、また関連した資料もっておりません。
- 横田 ほかにご質問ありませんか。では次に移りたいと思います。

いわゆる“Probable RA”における抗ガラクトース欠損 IgG 抗体測定の有用性

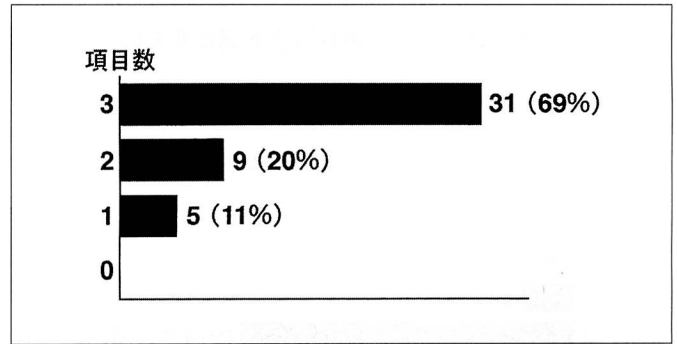
〔松山赤十字病院リウマチセンター〕 澤井 宏和・田窪 伸夫・小西 義克・山田 一人・仲田 三平・山本 純己

図表1 対象

当科にてRAと診断した発症1年未満で、経口ステロイド剤並びに抗リウマチ剤での治療歴のない患者のうち、当科初診時アメリカリウマチ学会のRA診断基準(1987年改訂)にてRAと診断不能の症例45例を対象とした

**男性 10例 平均58.8歳(40歳~86歳)**  
**女性 35例 平均47.5歳(19歳~78歳)**

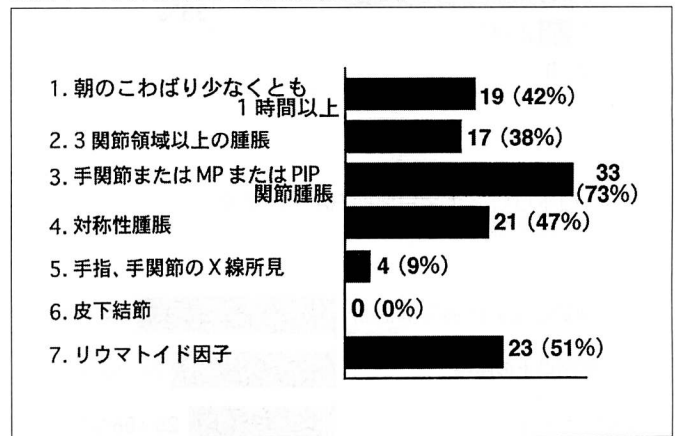
図表3 初診時アメリカリウマチ協会 RA 診断基準の該当項目数



図表2 アメリカリウマチ協会 (ARA) 診断基準 (1987年改訂)

- \*1. 朝のこわばり、少なくとも1時間以上
  - \*2. 3関節領域以上の腫脹
  - \*3. 手関節またはMPまたはPIP関節領域の腫脹
  - 4. 対称性腫脹
  - 5. 手指、手関節のX線所見
  - 6. 皮下結節
  - 7. リウマトイド因子
- 〔判定〕上記7項目中、4項目以上: RAと診断してよい  
 [注] \*印の関節症状は、6週間以上持続

図表4 ARA 診断基準項目別陽性頻度



慢性関節リウマチ(以下RA)の関節機能予後改善のためには、できるだけ早期に診断し抗リウマチ剤を中心とした強力な薬物療法を開始することであることは論を待たない。今回、臨床所見の出揃わないごく早期RAの患者を対象に、最近、保険収載された抗ガラクトース欠損IgG抗体(以下CA-RF)測定を行い、RAの早期診断における有用性につき検討し報告する。

対象は、当科にてRAと診断した、発症1年未満で当科受診まで経口ステロイド剤ならびに抗リウマチ剤での治療歴のない患者のうち、初診時アメリカリウマチ協会(ARA)のRA診断基準を満たさない45例で、内訳は、男性10例、40歳~86歳平均58.8歳、女性35例、19歳~78歳平均47.5歳である(図表1)。

1987年アメリカリウマチ協会が改訂したRA診断基準

は図表2に示す7項目で、そのうち4項目を満たすものをRAと診断する。

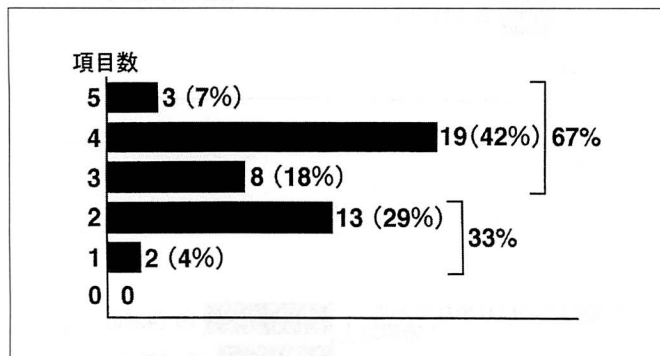
対象の45例では、7項目中3項目を満たすものが31例(69%)で、2項目9例(20%)、1項目5例(11%)であり(図表3)、4項目を満たす症例はなかった。またこれを各項目別にみると、手関節またはMPまたはPIP関節腫脹が73%と最も高頻度で、ほかの5項目はすべて50%以下であった。また、唯一臨床検査項目として採用されているリウマトイド因子が陽性であったのは23例で約半数例にすぎなかった(図表4)。

これら45症例を、日本リウマチ学会が提唱する早期RA診断基準(図表5)にあてはめると、6項目中5項目を満たすものが3例7%、4項目19例42%、3項目8例18%と合わせて30例(67%)で2/3の症例が早期RA

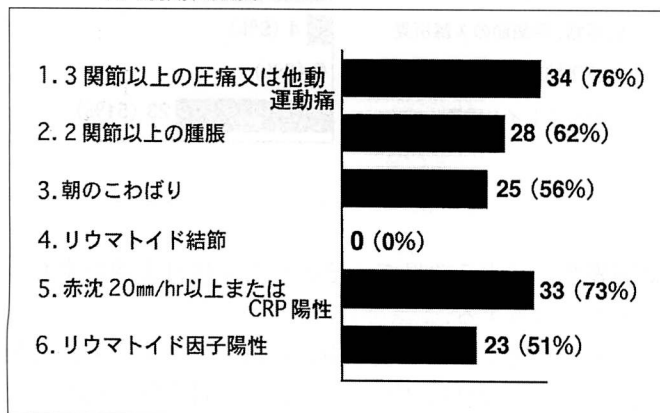
図表5 日本リウマチ学会早期 RA 診断基準

1. 3 関節以上の圧痛または他動運動痛
  2. 2 関節以上の腫脹
  3. 朝のこわばり
  4. リウマトイド結節
  5. 赤沈 20mm 以上の高値または CRP 陽性
  6. リウマトイド因子陽性
- 以上 6 項目中、3 項目以上を満たすもの

図表6 初診時日本リウマチ学会早期 RA 診断基準の該当項目数



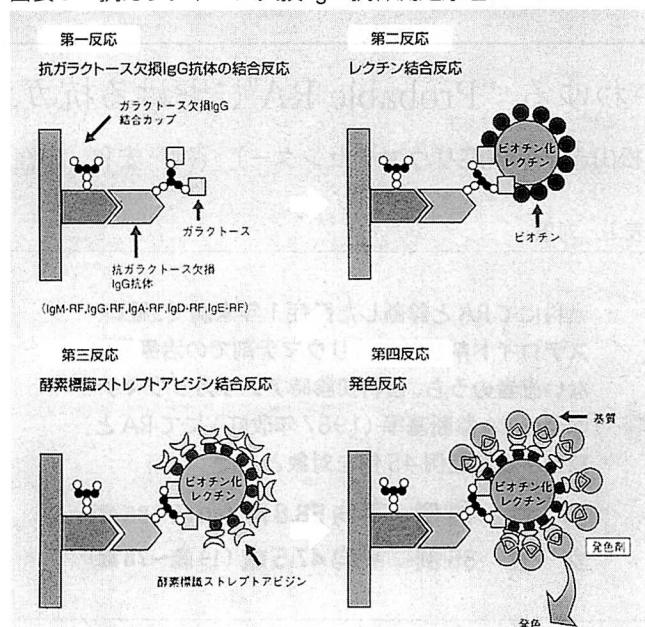
図表7 日本リウマチ学会早期 RA 診断基準項目別陽性頻度



と診断可能であった。しかし、残る15例 (33%) 1/3 の症例は日本リウマチ学会早期 RA 診断基準でも診断不能であった (図表6)。

診療時における RA の診断は、臨床的に、慢性増殖性滑膜炎を触診または画像診断することによりなされるが、ごく早期ではこれらの所見を欠くことが多く、RA の関節を見なれている専門医でもときに触診が困難であ

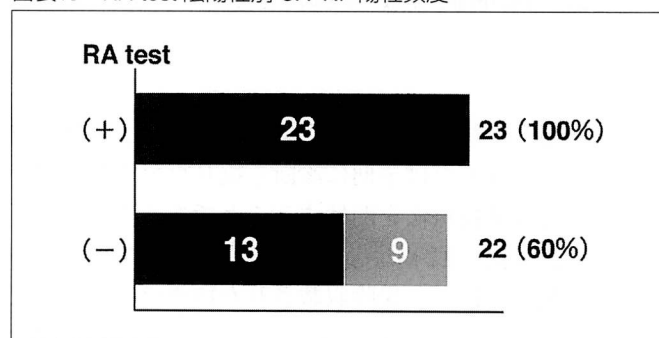
図表8 抗ガラクトース欠損 IgG 抗体測定原理



図表9 IgG-RF (RA test) VS CA-RF

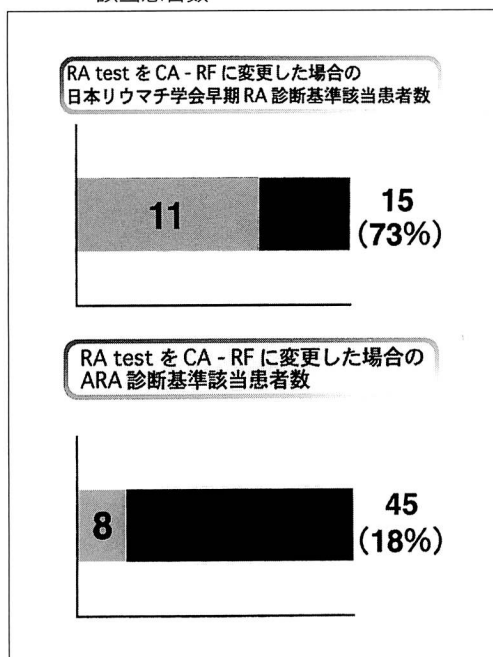
RA test \ CA-RF		RA test		計
		+	-	
CA-RF	+	23	13	36
	-	0	9	9
計		23	22	45

図表10 RA test 陰陽性別 CA-RF 陽性頻度



り、ましてや RA を診ることの少ない一般臨床医においては、RA の診断はこれら滑膜炎の触診よりも、リウマトイド因子の存在により診断しているのが現状であろう。しかし、発症早期 RA においては、従来のリウマトイド因子測定法において陽性を示すのは半数例 (図表7: 対象45症例の項目別にみた陽性数により) のみであることから早期診断が困難となっていると思われる。

図表11 CA-RF の場合の RA 診断基準  
該当患者数



今回これら45症例において、最近保険収載された抗ガラクトース欠損 IgG 抗体を、エーザイ社において開発された測定キット ED001にて測定を行った。測定原理は(図表8)、ガラクトース欠損 IgG に血清中に存在する抗ガラクトース欠損 IgG 抗体を結合させたあと、抗ガラクトース欠損 IgG 抗体に対する糖鎖にビオチン化レクチンを結合させる。これにより抗原・抗体・糖鎖・ビオチン化レクチンからなるサンドイッチ結合物が形成される。次にビオチン化レクチンに酵素標識アビジンを結合させ、結合した酵素活性を測定することにより抗ガラクトース欠損 IgG 抗体量を測定する。カットオフ値は検量線用標準抗体で作成した標準曲線に基づき6.0以上を陽性とした。

その結果、45症例において、従来の RF 測定法で陽性を示したのが23例、51%であったのに比し、CA-RF では36例、80%の症例で陽性を示した(図表9)。つまり、RAtest 陽性を示した症例においてCA-RF 陰性症例はなく、RAtest 陰性であった22例のうち13例、約60%でCA-RF 陽性を示した(図表10)。

ここで、日本リウマチ学会早期 RA 診断基準のリウマトイド因子を、CA-RF で判定した場合、図表6において診断基準を満たさなかった(該当項目が2以下であった)15例のうち11例、73%の症例で RA 診断が可能となり、さらにはアメリカリウマチ協会の RA 診断基準を(4項目以上)満たさなかった対象全症例45例中では8例

図表12 まとめ

- (1) 発症早期で臨床所見に乏しい、いわゆる“Probable RA”患者における末梢血中抗ガラクトース欠損 IgG 抗体(CA-RF)の測定を行ない、その臨床的有用性につき検討した。
- (2) 対象患者 45 例中従来の RA test では陽性率 50%であったのに比し CA-RF の陽性率は約 80%で、RA test 陰性患者においても、約 60%で陽性を示した。
- (3) アメリカリウマチ協会 RA 診断基準及び日本リウマチ学会早期 RA 診断基準におけるリウマトイド因子を CA-RF で測定した場合、診断基準を満たさない症例のうちそれぞれ 20%、70%の症例で RA 診断可能であった。

18%の症例で RA の診断が可能となった(図表11)。

リウマトイド因子は RA に特異的ではないが、唯一 RA に出現する自己抗体で、RA の診断上重要な臨床検査項目であり、関節を診ることに慣れていない一般臨床医にとって RA を疑う唯一の診断根拠になっていると考えられる。CA-RF は、従来の RF 測定法で陽性を示さない早期 RA においてもその60%で陽性を示し、また RAtest 陽性例では100%の確率で陽性を示すことから、RA のスクリーニング検査として有用であると考えられた(図表12)。

## DISCUSSION

座長・田窪 ありがとうございます。後半の座長は私が担当します。ご意見、ご質問をお願いします。

○ ○ いわゆるガラクトース欠損 IgG に対する抗体が血中で上昇するということですね。すると基礎データとして、血中のガラクトース欠損 IgG がかなり高いということがあるのですか。

澤井 はい

○ ○ ガラクトース欠損 IgG は RA だけでなく、慢性の炎症性疾患でも上昇するという報告もあります。

澤井 おっしゃる通りですが、それらは RA に比べ低く、RF でも同様のことがいえます。RF と CA-RF の特異性に対する報告では RA に対する特異性はほぼ同じであるとしています。感受性においては RF より今回の CA-RF のほうが高いとされています。

田窪 末梢血中にあるガラクトース欠損 IgG に対して特異的に抗体が産生されたというよりもむしろ、ポリクロナールに産生されたりリウマトイドファクターがガラクトースが欠損することにより

IgGに抗体がくっつきやすくなっているとも考えられると思われます。

内 海 能勢先生、これが有用だと実証されたら喜ばしいことではないでしょうか。

能 勢 そうですね。病的には、ガラクトース欠損 IgG がリウマトイドファクターを誘導するのではないかと古くからいわれていました。それで、それがイニシエーションになってリウマトイドファクターがでてくるだろうという実験もありました。

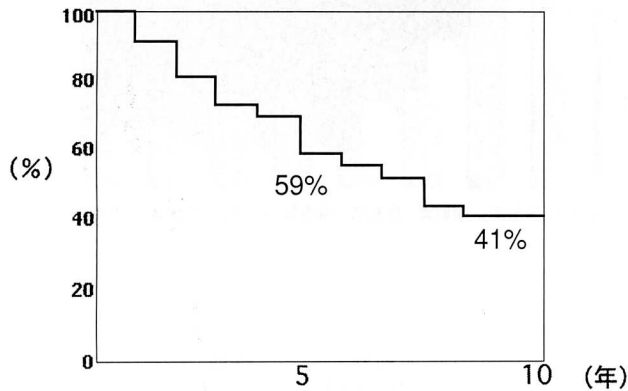
内 海 使用したリウマトイドファクターはすべて IgM ですか。

澤 井 すべてのリウマトイドファクターです。

## 慢性関節リウマチにおける死因の変遷と AA アミロイドーシスの影響

〔道後温泉病院リウマチセンター〕 奥田 恭章・武田 政寛・難波 滋・大西 誠・高杉 潔

図表1 アミロイドーシス合併 RA の生存曲線 (n=271)



図表2 目的

**目 的**

RAの死因及び予後の変遷とAAアミロイドーシスの死因としての意義を検討する。

アミロイドーシスは、進行期 RA の重要な合併症で、特に臓器障害出現例の予後は厳しいものとなる。図表1は当院のアミロイドーシス合併 RA の生存曲線であるが、アミロイド診断後の5年生存率は59%、10年生存率は41%と予後は厳しく、RA の死因に大きく関与していることが示唆される。

今回、RA の死因および予後の変遷と AA アミロイドーシスの死因としての意義を検討した (図表2)。

方法は、当院登録 RA のうち死亡症例338例を94年死亡までの182例 (以後、前期と表す) と95年以降死亡の156例 (以後、後期と表す) の2群に分け、それぞれの「臨床背景」と「死因」を調査した。死因については、主治医の臨床診断や剖検により明らかな208例を対象に調査。また、死亡例を「アミロイドーシス合併 RA 死亡症例」と「非診断 RA 症例」とに層別化し、臨床背景と死因を比較検討した (図表3)。

図表3 方法

1. RA死亡症例を前期群 (94年まで) の182例と後期群 (95年以降) の156例の2群に分け、それぞれの臨床背景と死因を調査。
2. 死亡例をアミロイドーシス合併RA死亡症例と非診断RA症例とに層別化し臨床背景と死因を比較検討。

図表4 RA 死亡症例の臨床背景の比較

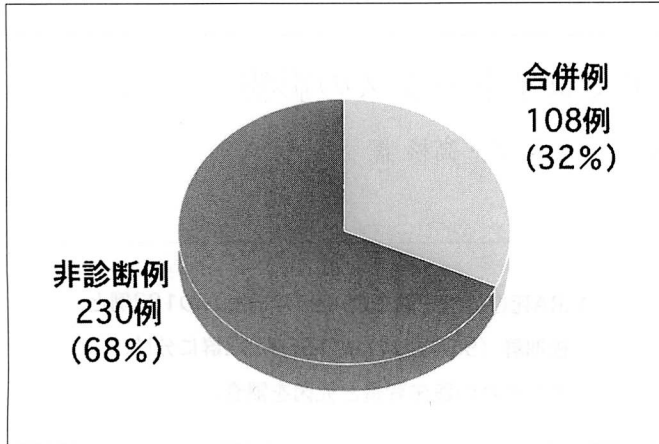
	前期 (n=182)	後期 (n=156)	p
<b>RA発症年齢</b>	51.6±14.0	53.6±14.0	0.241
<b>RA罹病期間</b>	16.5±9.8	19.2±10.9	0.017
<b>死亡年齢</b>	68.3±9.2	72.7±9.3	<0.0001

図表4は、RA 死亡症例の臨床背景からの予後の推移を示す。RA 発症年齢には有意差はないが、RA 罹病期間は前期は16.5年に対して後期は19.2年と約3年間有意に延長が認められた。また、死亡年齢も前期が68.3歳なのに対して後期は72.7歳と約4年間有意に延長が認められた。これら臨床背景の比較から当院加療 RA の予後の改善が認められた。なお、RA 死亡年齢に関する他施設の報告は60歳半ばとするものが多く、70歳以上はこれまで報告されていない。

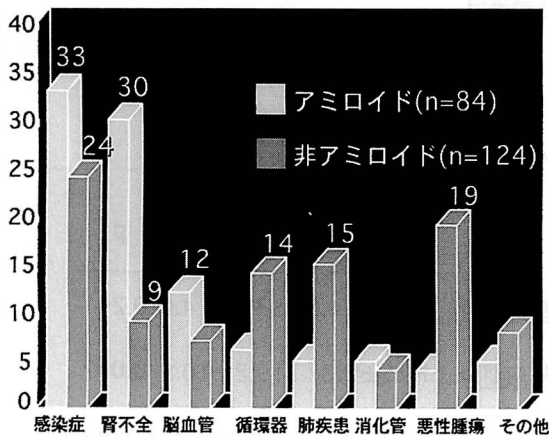
図表5は RA 死亡症例におけるアミロイドーシス合併頻度を示している。当院では近年アミロイドーシスの生検スクリーニングを積極的に行っているが、32%にアミロイドの診断がなされており、少なくとも RA 死亡症例の3割以上にアミロイドの合併が認められると考えられる。



図表5 RA死亡症例におけるアミロイドの合併



図表6 RAの死因 (%)

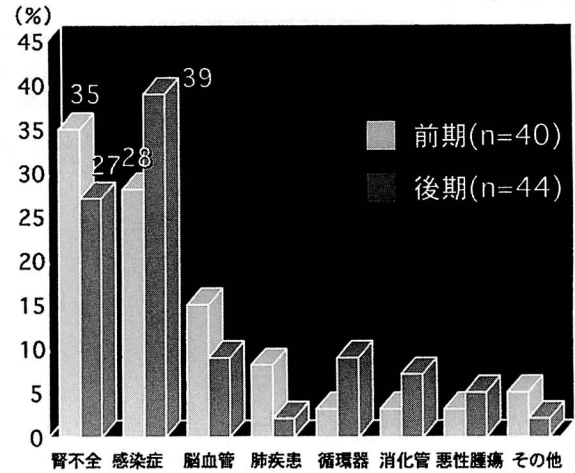


図表7 アミロイド合併RA死亡症例の臨床背景の比較

	前期 (n=48)	後期 (n=60)	p
<u>RA発症年齢</u>	51.1±13.0	47.9±11.2	0.1618
<u>RA罹病期間</u>	15.8±8.8	22.0±9.5	0.0007
<u>死亡年齢</u>	66.9±8.2	69.9±7.4	0.0496

RA死亡例をアミロイド合併群と非合併群に分け死因と比較したのが図表6である。赤(色の薄いほう)で示すアミロイド群は感染症が死因の1位で腎不全が死因の2位とこれらの2つが死因の約2/3を占め主要な死因となっている。非アミロイド群(色の濃いほう)も1位は感染症であるが、2位は悪性腫瘍、3位は間質性肺炎

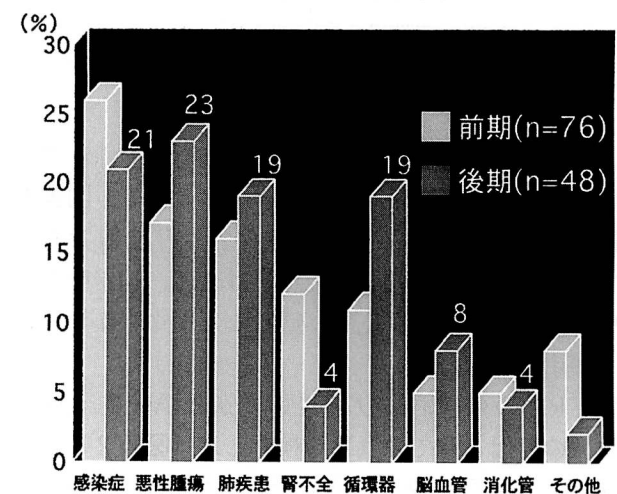
図表8 アミロイド合併RAの死因の変遷



図表9 アミロイド非診断RA死亡症例の臨床背景の比較

	前期 (n=134)	後期 (n=96)	p
<u>RA発症年齢</u>	51.9±14.4	57.3±14.4	0.0079
<u>RA罹病期間</u>	16.8±10.1	17.4±11.4	0.6477
<u>死亡年齢</u>	68.8±9.5	74.5±9.9	<0.0001

図表10 アミロイド非診断RAの死因の変遷



等の肺疾患、4位は循環器疾患であり、アミロイド群と死因が大きく異なっているのがわかる。

次に、アミロイド合併RA死亡例の臨床背景からの予後の推移を図表7に示す。RA発症年齢は後期群で若くなっていたが有意差はなかった。RA罹病期間は15.8年から22年と約6年も有意に延長を認めた。また、死亡年

図表11 RAの死因としてのアミロイドーシスの意義

**RAにおける腎不全死の原因はほとんどがアミロイドーシスによると考えられる。**

感染症死に関しては、

- 多臓器不全
- ネフローゼ、吸収不良、蛋白漏出による低蛋白血症
- アミロイド進行を阻止するための免疫抑制療法が感染症のriskを上昇させると考えられる。

図表13 結語

- 1.当院RAの予後は、後期群は前期群と比較してRA罹病期間で約3年、死亡時年齢で約4年間の延長を示し、有意に予後の改善を示した。
- 2.アミロイドーシス合併は、RA死亡例の3割以上に認められ、腎不全及び感染症が主な死因であった。
- 3.感染症はアミロイド合併、非合併を問わずRAの主な死因であり、RA活動性の抑制のための強力な治療とともに易感染性への十分な配慮が重要である。

図表12 RAにおける呼吸器感染症増加の要因

**関節外症状/合併症**

- 1.慢性気道感染症 — RAで高頻度。
- 2.肺線維症 — 進行例では肺予備能が低い。

**薬物療法**

- 1.MTXやDMARDS併用療法。
- 2.ステロイド療法。

**関節障害**

- 1.上肢ADLの低下。
- 2.頸椎障害による可動域制限。
- 3.顎関節障害 — 開口障害。下顎後退。
- 4.喉頭輪状破裂関節炎 — 声帯開大不全。

年齢も前期群が66.9歳であるのに対して後期群は69.9歳と約3年間有意に延長が認められ、当院におけるアミロイド合併RAの予後も改善しているのがわかった。

図表8はアミロイド合併RAの死因の変遷を示している。前期群、後期群とも死因の60~70%は腎不全または感染症であり、この点はアミロイド合併RAの重要な特徴であると考えられる。死因の変遷の点からは前期1位であった腎不全は35%から27%へと減少し、一方、感染症は28%から39%と大きく上昇し後期の死因の1位となり、感染症の増加が特徴的と考えられる。

次に、アミロイド非診断RAにおける臨床背景からの予後の推移を図表9に示す。RA発症年齢が51.9歳から57.3歳と有意に高齢化しており、RA罹病期間は延長を認めたが有意差はなかった。死亡年齢は68.8歳から74.5歳へと約5年、有意に高齢化を示した。

図表10はアミロイド非診断RAの死因とその変遷を示している。感染症は前期群および後期群ともに1位また

は2位を占め、アミロイド非診断RAにおいてもアミロイド合併RAと同様に重要な死因であると考えられる。後期群はアミロイドスクリーニングがより確立した時期における死因なので、非アミロイド群の死因をより正確に反映していると思われる。後期群では1位は23%で悪性腫瘍、2位は21%で感染症、3位は19%で間質性肺炎などの肺疾患および循環器疾患となっている。一方、腎不全は後期群では4%にすぎず、アミロイドを合併していないRAにおいては腎不全死はかなりまれであると考えられる。

以上より、RAの死因としてのアミロイドーシスの意義を考えてみた(図表11)。まず、RAにおける腎不全死の大部分はアミロイドーシスによると考えられる。そして、感染症死に関しては多臓器不全、ネフローゼ、吸収不良、蛋白漏出による低蛋白血症、アミロイドの進行を阻止するための免疫抑制療法が感染症のリスクを上昇させていると考えられ、感染症死に関与しているものと考えられる。

RAの特徴的死因は感染症死であるが、特に肺炎が最も多く、図表12に示したrisk factorが存在する。関節外症状/合併症としてRAは気管支拡張症や慢性気管支炎などの慢性気道感染症の頻度の高いことや肺線維症の合併、また、薬物療法において免疫抑制療法の強化も呼吸器感染症のrisk factorとなっていると考えられる。さらに、関節障害として上肢ADLの低下、頸椎障害による可動域制限、顎関節障害による開口障害および下顎後退、喉頭輪状破裂関節炎による声帯開大不全なども易感染症のrisk factorになっていると考えられる。

### 結語

当院RAの予後は、後期群は前期群と比較してRA罹

病期間で約3年、死亡年齢で約4年の延長を認め有意に予後の改善を示した。アミロイドーシスの合併はRAの死亡例の3割以上に認められ、腎不全および感染症が主要な死因であった。感染症はアミロイド合併、非合併を問わずRAの重要な死因であり、RA活動性の抑制のための強力な治療とともに易感染症への十分な配慮が重要である(図表13)。

## DISCUSSION

横 田 悪性腫瘍の割合が多い理由はどこにあると思われますか。延命により割合が増した? また、免疫抑制剤等でのsecond malignancyの関与等あるかなしかについてうかがいます。

奥 田 悪性腫瘍の頻度は一般の人の頻度とほとんど差がないと思われます。second malignancyについては特にエンドキサンなどが問題になると思いますが、1例、長期例で舌ガンの症例があります。それはまれな例です。RAにおけるガンの死亡例では肺ガンが多く、リウマチは肺線維症があり、肺線維症に肺ガンが合併しやすいところからきていると思われます。

山 本 1995年で前期・後期を分けた理由がありますか。

奥 田 開院以来のリウマチ患者の死亡者数が約半数ずつになること、治療法において90年代初めからメソトレキサートが増えその影響が出てくるのが95年ころからだと思われるという理由からです。

山 本 その点を明確にしておいたほうがよいと思います。

また、症状がでてない人に、心象的見地からbiopsyするのは私どもの病院の方針としては考えられないことです。私どもでは、第三者を交えた倫理委員会にかけ、患者には説明のうえ同意書を得る方法をとっています。

奥 田 上部消化管内視鏡はリウマチ患者にとって有用性の高い検査だと思っています。もちろん患者には十分説明をして(書面にしてはいないですが)同意を得ています。同意のない方にはしていません。

内 海 アミロイドーシスと免疫抑制と感染症の死因としての増大とが関連性として見えないのです。アミロイドーシスに関係なく感染症が多い、とすると、生存年数を増やしたのと感染症が増えたという関連のなかに治療法の進歩なども考えられるわ

けです。それが免疫抑制剤であったとすると、その功罪をどう考えるか。また、免疫抑制剤としてイムランを使用するとき、治療効果あるいは治療上での必要性を問うときのパラメーターをどこに置いているかをうかがいます。言ってみれば、どういう狙いでイムランを使うかということです。単にリウマチに効くからということですか。

奥 田 リウマチでの薬剤使用は弱いものから順次、症状・効果に応じて強力なものへと変えています。イムランも最も強力なものとして使用していますので最初から使うということはありません。

内 海 アミロイドーシスに対して特異的にイムランが有効であるとして使用するののかと思いましたがったわけです。

高 杉 症状に応じて抗リウマチ剤を選択・治療しており、最後の手段としてイムランしかなかった、というのが今回出した症例です。アミロイドーシスにはイムラン、という方式で使用しているわけではありません。

内 海 感染症のリスクはどうとらえていますか。特に肺炎です。感染症とは別に肺疾患では間質性肺炎も入っていますね。

奥 田 一般的な肺炎は感染症に入れました。

今 井 腎不全のなかでの透析の有無は。

奥 田 透析の有無に関係なく直接の原因が腎不全の場合は腎不全に、また腎不全状態でも他の原因で亡くなった場合はその直接的原因のほうに入れています。

今 井 腎不全は前期より後期が格段に下がっていますが、その原因は何でしょうか。何か特別な方法をとるようになったとか…。

奥 田 最近特に導入した方法などはありません。

能 勢 アミロイド合併RAでシェーグレン合併の率はどの程度ですか。というのは、病理からみるとシェーグレンの場合間質性腎炎が多いですね。それで腎不全のなかにどの程度あるかうかがいます。

奥 田 当院の例ですと、アミロイド合併の場合、検尿異常は蛋白尿、血尿、血尿+蛋白尿がそれぞれ1/3ずつで、検尿異常がなく、腎不全が進行する間質性腎炎はほとんどないと思います。

能 勢 生検においてアミロイドの沈着パターンにより予後予測することが可能でしょうか。

奥 田 これからの検討課題といたします。