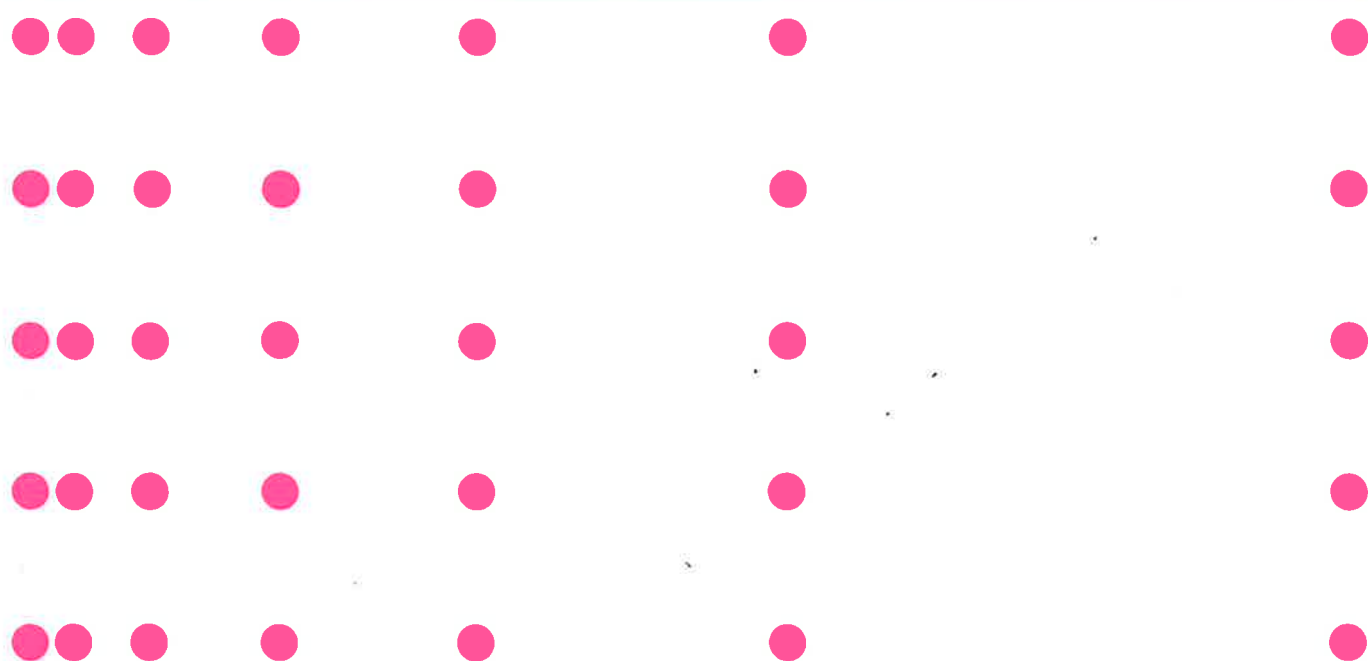


CONFERENCE ON RHEUMATIC DISEASES



愛媛ノウマチ研究会記録集

2012年3月

NO.18



**CONFERENCE ON THE
RHEUMATIC DISEASES**

愛媛リウマチ研究会記録集

No. 18

CONFERENCE ON RHEUMATIC DISEASES

愛媛リウマチ研究会記録集

NO.18

序

愛媛リウマチ研究会のさらなる発展に向けて

第1回愛媛リウマチ研究会は1984年（昭和54年）に開催された。1980年に全国ではじめて開設された松山日赤リウマチセンターの活動も軌道に乗ってきた折、道後温泉病院に高杉潔先生が赴任され、リウマチ性疾患の症例検討を中心に研究会を開こうということになり、第1回開催の運びとなった。

世話人としては高杉、山本の他に愛媛大学より細菌学 内海爽教授、整形外科 野島元雄教授も参加して下さり、充実した体制になった。

この研究会の発足に際しては台糖ファイザー株式会社故甲田一郎部長の多大なるサポートがあったことを銘記しておきたい。

当研究会はリウマチ診療に必須である多職種間の連携によるチーム医療の重要性とリウマチ科の標榜がない時代に医師においては、内科とか整形外科という診療科にとらわれないリウマチ医として診療レベルの向上を図るものであった。当研究会は2年毎に集成の記録集を発行し、全国のリウマチ診療に携わる医師に送呈し、ご批判をいただいた。愛媛のリウマチ診療レベルの高さを賞賛する有難い御返事を多くいただいたことをここに謝して記す。このような経過で昨年までに39回の研究会回数を重ねることができたことを関係者に厚くお礼申し上げる。

前回の世話人会でこの研究会を新しい観点からさらに発展させようということで、世話人には愛媛大学の長谷川均、渡部昌平両先生を中心として新しく脱皮した世話人会の下で開催されることとなった。今後、さらに愛媛リウマチ研究会が活発になり、愛媛のみならず全国のリウマチ診療の進歩発展のために、愛媛の地から質の高い情報が発信されることを願ってやまない。

2012年1月

一番町リウマチクリニック
山本純己

序文：愛媛リウマチ研究会のさらなる発展に向けて 山本 純己（一番町リウマチクリニック） 3

●第1部（平成22年5月15日の研究会にて発表）

1. エタネルセプトの局所投与で改善した両膝滑膜炎の1症例 7
〔釧路三慈会病院整形外科〕 仲田 公彦・西池 淳
2. MTX 治療中の RA 患者にエタネルセプト（ETN）を追加して間質性肺炎（IP）を発症した1例 II
〔新居浜協立病院整形外科・リウマチ科〕 曾根 康夫
3. 大腿骨斜め短縮骨切り術を併用した人工股関節置換術の成績 16
〔愛媛大学医学系研究科 運動器学〕 今井 浩・間島 直彦・竹葉 淳・鎌田 知美・忽那 辰彦・渡部 昌平
三浦 裕正
4. 多中心性細網組織球症の1例 21
〔松山赤十字病院リウマチ膠原病センター〕 小西 央彦・鎌田 一億・水木 伸一・山田 一人・植木 尚子
押領司 健介・横田 英介
5. 骨盤骨切り術へのコンピュータ支援手術導入の試み 26
〔愛媛大学医学系研究科 運動器学〕 今井 浩・間島 直彦・鎌田 知美・竹葉 淳・忽那 辰彦・渡部 昌平・三浦 裕正

●第2部 (平成23年4月9日の研究会にて発表)

6. 抗TNF- α 療法による関節リウマチ患者の脂質変化 31
〔愛媛大学医学系研究科・生体統御内科学〕 大西 佐知子
7. 骨盤骨切り術後の進行例に対するナビゲーションを併用したTHAの小経験 35
〔愛媛大学医学系研究科 運動器学〕 今井 浩・渡部 昇平・間島 直彦・竹葉 淳・忽那 辰彦・三浦 裕正
8. low dose MTX 加療中ニューモシスチス肺炎を発症し早期に診断した例 40
〔松山赤十字病院リウマチ膠原病センター〕 押領司 健介・植木 尚子・小西 央彦・鎌田 一億・水木 伸一
横田 英介
9. リウマチ因子、抗CCP抗体陽性自己免疫性硬膜炎、脳炎の一例 44
〔愛媛大学医学部附属病院老年・神経内科〕 永井 勅久・濱上 智子・岡田 陽子・篠原 奈子・越智 雅之
多喜田 理絵・河野 祐治・伊賀瀬 道也・小原 克彦・三木 哲郎

エタネルセプトの局所投与で改善した両膝滑膜炎の1症例

〔釧路三慈会病院整形外科〕 仲田 公彦・西池 淳

図表 1

経過 膝が重さを覚えている、長い月日の膝水腫

42歳、女性。既往歴、アレルギー性鼻炎。牧草刈取りに従事。平成16年に両膝関節の疼痛と水腫にて、両膝関節滑膜切除術を受けた。

平成18年には疼痛と水腫が再発し、プレドニゾロン、サラゾスルファピリジン、メトトレキサートなどの投与を受けるも軽快せず、月一回の関節穿刺を受けて居た。

経過中、リウマトイド因子のうち抗ガラクトース欠損IgG抗体 (CA・RF) のみが10.8 AU/mlと上昇して居た。C反応性蛋白 (CRP)、マトリックスメタロプロテアーゼ-3 (MMP-3)、抗環状シトルリン化ペプチド (CCP) 抗体、抗核抗体などは異常値を示さなかった。

平成20年5月7日に再度、両膝関節滑膜切除術を受けた。滑膜増生が著明であり、組織像では炎症細胞浸潤や毛細血管増生があるが、リンパ濾胞やバンス形成は見られない (写真)。

図表 2

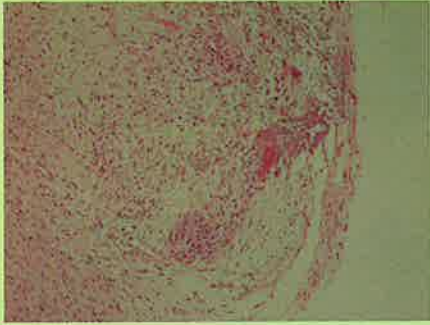
関節鏡視像



両膝関節とも著明な滑膜増殖を認めたので、これを可及的に切除した。

図表 3

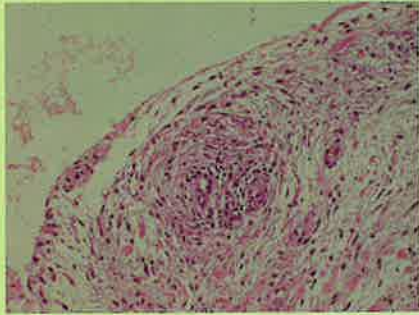
病理組織像 (弱拡大)



血管新生とその周辺の中好中球を中心とする滲出性炎症が見られる。

図表 4

病理組織像 (強拡大)



RA に特徴的な増殖性病変やフィブリノイド壊死等は見られない。

はじめに

エタネルセプトが関節リウマチ (RA) の滑膜炎を抑制し、腫脹を軽快させることは、広く知られている。しかしながら、皮下注射時の痛みが強いことも多く経験するところである。

エタネルセプトを皮下かつ関節内に局所注射し、滑膜炎を軽快せしめた症例を経験したので報告する。

症例

症例は42歳女性である。既往歴としてはアレルギー性鼻炎がある。夏期間のみ、牧草刈取りに従事している。

平成16年に両膝関節の疼痛と水腫によって、両膝関節滑膜切除術を受けた。平成18年には疼痛と水腫が再発し、プレドニゾロン、サラゾスルファピリジン、メトトレキサートなどの投与を受けるも軽快せず、月1回の関節穿刺を受けていた。経過中、リウマトイド因子のうち、抗ガラクトース欠損IgG抗体 (CA・RF) のみが10.8 AU/mlと軽度、上昇していた。C反応性蛋白 (CRP)、マトリックスメタロプロテアーゼ-3 (MMP-3)、抗環状シトルリン化ペプチド (CCP) 抗体、抗核抗体などは異常検査値を示さなかった (図表 1)。HTLV-1、パルボウイルス等の検査も陰性であった。

図表 5

経過 くもり空なら、いつも「あ！」いたい

平成21年8月27日に演者が初めて診察したところ、両膝の腫脹が著しく、黄色で debris の浮遊する多量の穿刺液を得た。関節液中に結晶は見られず、細菌培養も陰性であった。

右中指の近位指節間関節に腫脹あるが、手指や膝関節のエックス線撮影で骨糜爛は認めない。他に腫脹や結節は見られず、血液検査上も炎症所見を認めなかった。

両膝関節の痛み及び水腫に対して、ステロイドの関節注射や内服、ヒアルロン酸注射、防己黄耆湯内服などを試みるも効果を示さなかった。

従来の治療法では治癒せしめることが難しいことを説明した。


図表 6

経過 (続) 左、右膝、左、右膝、めぐりめぐって

10月29日、40mlの関節液を排出した右膝関節にエタネルセプト25mgを投与した。左膝関節からは70mlの穿刺液を得、ヒアルロン酸を注射した。

2日後の10月31日、右膝関節には膝蓋跳動を認めなかった。左膝関節には膝蓋跳動を認め、25mlの関節液を排出した上で、エタネルセプト25mgを投与した。

以後、一週間おきに両膝関節へエタネルセプトを各三回、局所投与することにより腫脹と関節液貯留は軽快した。



写真は症例と無関係です

平成20年5月7日に再度、両膝関節滑膜切除術を受けた。関節鏡視像下にて、両膝関節とも著明な滑膜増殖を認めたので、これを可及的に切除した(図表2)。

病理組織像では、血管新生およびその周辺の好中球を中心とする滲出性炎症が見られた(図表3)。さらに、強拡大にした病理組織像では、RAに特徴的な増殖性病変やフィブリノイド壊死等は認められなかった(図表4)。

経過

平成21年8月27日に著者が初めて診察したところ、両膝の腫脹が著しく、黄色で debris の浮遊する多量の穿刺液を得た。関節液中に結晶は見られず、細菌培養も陰性であった。右中指の近位指節間関節に腫脹がみられたが、手指や膝関節のエックス線撮影において骨糜爛は認めなかった。他に腫脹や結節はみられず、血液検査上も炎症所見を見なかった。

両膝関節の疼痛及び水腫に対して、ステロイドの関節

図表 7

米欧合同予備診断基準 (ACR/EULAR 2009)

他の疾患が否定されれば、1つ以上の腫脹関節+骨糜爛で RA と診断できる。

本症例では、点数を合計することとなり
 関節炎の程度とパタン (大/小関節) : 中間節2箇所と小関節1箇所 2点
 血清学的検査異常の有無 (リウマトイド因子/抗CCP抗体) : 低力価 1点
 関節炎の持続期間 (6週) : あり 1点
 急性炎症蛋白増加の有無 (CRP/血沈) : なし 0点

この基準を使用して診断すると合計、4点で RA は確定的とは言えない。

図表 8

風土病や職業病か


釧路では、酪農関係者の関節炎が多い印象がある。

インフリキシマブの効果も、今一つの感がある。

重金属を多く含む絵具を使用する画家の関節炎、HTLV-1関連の関節症と同じ様に、RA症候群の中の別の clinical entity に属する病気なのだろうか。

多包条虫と関連あるだろうか。

病気にも地域差があり、異なった対応が必要なのかも知れない。



キタキツネは多包条虫の終宿主

注射や内服、ヒアルロン酸注射、防己黄耆湯内服などを試みるも効果を示さなかった。そのため、従来の治療法では治癒せしめることが難しいことを説明し、承諾を得た上で、10月29日に40mlの関節液を排出した右膝関節にエタネルセプト25mgを投与した。左膝関節からは70mlの穿刺液を得て、ヒアルロン酸を注射した(図表5)。

2日後の10月31日の診察において、右膝関節には膝蓋跳動を認めなかった。左膝関節には膝蓋跳動を認めたため、25mlの関節液を排出した上で、エタネルセプト25mgを投与した。以後は1週間おきに両膝関節へエタネルセプトを各3回、局所投与し、腫脹と関節液貯留は軽快した(図表6)。

RAの診断と治療のために、米欧合同予備診断基準 (ACR/EULAR 2009) が提唱されている。この基準によると、他の疾患が否定される場合は、1つ以上の腫脹関節+骨糜爛を認めれば RA と診断してよいことになっている。本症例で点数を計算してみよう。関節炎の程度と

図表 9

エタネルセプトの痛くない注射法

エタネルセプトの皮下注射を痛みなく行なう為に

1. 疼痛や腫脹のある関節内に投与
 2. トリガポイント注射の近傍に投与
 3. 室温でなく、体温にまで温める
 4. シリンジからバイアル製剤に変更
 5. 肘の皮膚部分をつまんで注射
- 等を試みて来たが、可能なら1や2の方法が痛み少ない様だ。

自己注射をする場合は「コールドパックで注射部位を冷やす」「深呼吸して注射」「爪楊枝で皮膚をつついて、痛くない場所を見つけ、そこに印をつけ注射」などの方法がある様だ。

局所麻酔剤と混合する等、痛くない注射のコツを御伝授賜りたい。

図表 11

まとめ くしろよろしく

今までの方法では関節炎が治まらなかった症例に対し、エタネルセプトを皮下かつ関節内に局所注射した経験を報告した。

注射時に痛みが少なく、速やかに関節炎が治まり、効果の持続時間も長い印象がある。

エタネルセプトを関節内へ注射するという局所療法も成立し得るのではないかと。

関節リウマチと診断して良いか、治療は如何にすべきか等に就いて、御議論と御教示を乞いたい。

本郷新「冬の像」と釧路三慈会病院



図表 10

考察

エタネルセプトの皮下注射は痛い。膝関節のみに炎症が限定して居る場合、局所への投与は、痛くない注射法として良くはないだろうか。

ステロイドを関節内に注射すると reservoir として、全身へ徐放する印象があるが、エタネルセプトの場合はどうであろうか。

傍脊柱筋内へ麻酔薬を投与して「硬膜外」ブロックと称することは可能だろうか。「合法」と「違法」の間に「脱法」という領域があるとすれば、エタネルセプトの関節内注射はそれに近いのかも知れない。

イント注射の近傍に投与する、3. 室温でなく体温にまで温める、4. シリンジからバイアル製剤に変更する、5. 肘の皮膚部分をつまんで注射する、といった様々な工夫を試みてきたが、1や2の方法は痛みが少ない印象で、よく使っている。自己注射を行う場合は「コールドパックで注射部位を冷やす」「深呼吸して注射する」「爪楊枝で皮膚をつついて、痛くない場所を見つけ、そこに印をつけて注射する」などの方法があるようだ(図表9)。

考察

エタネルセプトの皮下注射は痛い。膝関節のみに炎症が限定している場合、局所への投与は、痛みの少ない注射法として良くはないだろうか。

ステロイドを関節内に注射すると reservoir として、全身へ徐放する印象があるが、エタネルセプトの場合はどうであろうか。

傍脊柱筋内へ麻酔薬を投与して「硬膜外」ブロックと称することは可能だろうか。「合法」と「違法」の間に「脱法」という領域があるとすれば、エタネルセプトの関節内注射はそれに近いのかも知れない(図表10)。

まとめ

従来の方法では関節炎が治まらなかった症例に対し、エタネルセプトを皮下かつ関節内に局所注射した経験を報告した。

この方法は注射時の痛みが少ない上に、速やかに関節炎が治まり、効果の持続時間も長い印象を受けた。エタネルセプトを関節内へ注射するという局所療法も成立し得るのではないだろうか(図表11)。

パタン(大/小関節)については、中関節2箇所と小関節1箇所であり2点、血清学的検査異常の有無(リウマトイド因子/抗CCP抗体)では低力価であり1点、関節炎の持続期間(6週)は1点、急性炎症蛋白増加の有無(CRP/血沈)は認められなかったため0点となる。合計4点のため、RAは確定的といえない(図表7)。

釧路では酪農関係者の関節炎が多い印象がある。RA治療薬インフリキシマブの効果も、今ひとつの感がある。重金属を多く含む絵具を使用する画家たちにみられる関節炎やHTLV-1関連の関節症と同じように、RA症候群の中の別のclinical entityに属する疾患として考えるべきなのだろうか。あるいは釧路は多包条虫の終宿主となるキタキツネの生息地であり、多包条虫と関連ある疾患として考えるべきだろうか。疾患にも地域差があり、異なった対応が必要なのかも知れない(図表8)。

また、エタネルセプトの皮下注射を痛みなく行うために、1. 疼痛や腫脹のある関節内に投与する、2. トリガポ

DISCUSSION

今井 非常に示唆に富んだ症例ですので、活発なご意見をお願いいたします。

水木 (松山赤十字病院) エタネルセプトを関節内に注射したら、そこで効くのか、あるいは血中に移行して全身を回っていくのか、血中濃度の推移とか、そういった点はわかっているのでしょうか。

仲田 血中濃度の測定は行っておりません。ただ、症例報告としては、エタネルセプトを関節内に注入したら効果があったという報告があります。実際に、代謝がどうなっていくのか、私の調べた範囲ではデータはないようです。

水木 おそらく、血中を通して全身に回っているのだと思います。中指のPIPは注射後にどういった変化がありましたか。

仲田 変化はみられていません。

水木 疾患としてはRAではないと思います。ただ、こういった症例は長い間治療しきれずにいるうちに、十数年後にTKAの対象となってしまうケースであり、難しいですね。

曾根 (新居浜協立病院) 単純レントゲン所見と関節鏡下でみられたときの関節軟骨の状態をもう少し詳しく教えて下さい。

仲田 単純レントゲン上では、糜爛や骨粗鬆化のような所見もなく、問題ありませんでした。関節鏡では軟骨はきれいで、やや毛羽立ちがある程度であり、どちらかといえばOAのような大人しい滑膜炎でした。

曾根 ヒアルロン酸の注射はどれくらいの回数を受けておられますか。

仲田 おそらく数十回は受けておられると思います。本症例については、効果がほとんどみられないという印象でした。

能勢 2日ほど前に仲田先生とディスカッションしましたが、本症例にはRAに特徴的な滑膜増殖がみられず、特徴的なのは、浮腫とその原因と考えられる血管からの滲出性炎症の病理組織所見です。臨床経過でも、関節液が非常に貯留している特徴

があって、組織でもそれを裏付ける結果が出ています。RAとはいえない所見ですね。アレルギーでもないようだし、何らかの感染性の反応であるとしかれないような所見ですね。OAでもないし、診断をつけようのない症例です。

山本純己 (一番町クリニック) 滑膜切除をずっと以前に行われているわけですね。その後の再生滑膜だとしたら、スライドのものはこれで問題ないと思います。最初の滑膜切除が全切除かあるいは関節鏡下で部分的に行われたかによって、大分異なります。スライドにあったような滑膜の組織所見は、滑膜全切除を行った場合にはみられないと思います。病理標本というのは、どの場所を採るかによって全く異なった結果が出てくることがあります。滑膜切除後は瘢痕状の滑膜所見になると思います。そうすると、診断については、この女性がどういう仕事をしているのか、非常に膝を使うかどうか、膝そのもののalignmentや動き、instabilityがあるかどうかで異なります。非常にinstabilityが強いとこういった反応性の関節炎というのは起こりやすくなります。すると、関節炎自体はひどくはないが、水腫が生じるという、今回のケースが説明できると思います。本症例をRAと考えるのは難しいのではないかと。病理標本からも、そういうことが言えると思います。

柴田 この症例はRAではないし、感染でもないと思います。病歴が6年にも渡っており、一度切除して、また再発している。これが何かというと悩みますね。関節液の粘り気はどうか、とか、いろいろ手がかりはあるのですが、難しいですね。少量のエタネルセプトを関節内に3回注射したら、腫脹と関節液貯留は消失したという点をどう考えるかということですね。もう少し手がかりが欲しいところですが、私自身も経験があり、こういった症例があることは確かです。

仲田 牧草刈取りといっても、車に乗っての作業ですので、そう重労働という感じではありませんし、診察上、著明なinstabilityはみられませんでした。

症例発表(2)

MTX 治療中の RA 患者にエタネルセプト(ETN)を追加して間質性肺炎(IP)を発症した1例

(新居浜協立病院整形外科・リウマチ科) 曾根 康夫

図表 1

症例 33才 女性

- 27歳でRA発症。29歳で当科初診。両手関節と手指MP、PIP関節の腫脹、疼痛を認める。
- 既往歴: なし
- MTX8mgへ増量もコントロール不良
- MTX-MZR(ミゾリビン)併用パルス療法を行い、比較的安定
- 妊娠を希望されて薬剤を中止し、順調に妊娠・出産を終えた。(途中よりプレドニゾンを使用)
- 産後1ヵ月より関節痛と腫脹が出現。
- MTX8mg/週とプレドニゾン4mg/日で治療。

図表 3

胸部レントゲン写真



ETNの開始前 咳、息切れの1月前

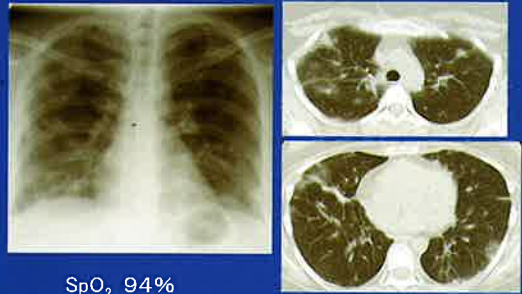
図表 2

経過

- MTX再投与後3ヵ月にて
CRP 2.4 mg/dl MMP-3 201ng/ml
- 疼痛のために育児が困難
- エタネルセプト(ETN)25mg/週 を追加し速やかに疼痛、腫脹と炎症反応は消失。
- ETN投与後3ヵ月から、咳が出現。
- 2~3週後に階段昇降や労作時の息切れが出現して来院。

図表 4

来院時の胸部X-PとCT



SpO₂ 94%

はじめに

メソトレキセート(MTX)やレフルノミドなどで注意が喚起されている薬剤性間質性肺炎は、エタネルセプト(ETN)単独使用では稀とされている。今回、MTX治療中にETNを追加して間質性肺炎(IP)を発症し、後のETN単独再投与で再発が疑われた1例を経験したので報告する。

症例

症例は33歳の女性。27歳でRAを発症し、29歳で当科へ転院した。両手関節と手指MP、PIP関節の腫脹、疼

痛を認める。既往歴はない。MTX8mg/週へ増量するが、コントロール不十分のため、ミゾリビン(MZR)300mg/週のパルス療法を追加して比較的安定した。妊娠のために全ての薬剤を中止し(途中よりプレドニゾンを使用)、8ヵ月後に妊娠して無事に出産した。産後1ヵ月で四肢の関節痛が出現し、MTX8mg/週とプレドニゾン4mg/日を開始した(図表1)。

経過

投与3ヵ月後もCRP2.4、MMP-3 201ng/mlと炎症反応が高値を示し、疼痛のために育児が困難となったため、


図表 5

入院時検査データ

- WBC 4900(桿状6%、分節77%、リンパ17%)
- CRP 0.4mg/dl 血沈1h 38mm
- MMP-3 28.2 ng/ml
- 血液生化学 正常
- KL-6 332 U/ml
- SP-D 73.7 ng/ml とIPマーカーは正常値
- β -Dグルカン 10.9 pg/ml

図表 6

ステロイドパルス療法後の経過



	当日	6日後	5週後
KL-6	332 U/ml	283	321
SP-D	74 ng/ml	47	

ETN25mg/週を追加した。その後、速やかに疼痛、腫脹および炎症反応は消失したが、ETN投与後3ヵ月頃から咳と労作時の息切れが出現した。その2~3週後に階段昇降や労作時の息切れが出現して来院となった(図表2)。

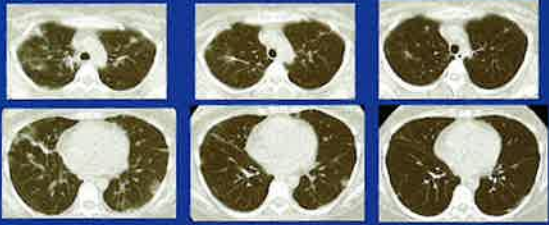
ETNの開始前、胸部症状が出現する1ヵ月前の胸部レントゲン写真では、共に異常は認められなかった(図表3)。

しかし、来院時の胸部レントゲン写真およびCTにて、両肺野に2ヵ月前にはみられなかったスリガラス状陰影を認めた。発熱はみられなかったが、SpO₂は94%に低下していた(図表4)。血液検査では、CRP0.4mg/dlと炎症反応はみられず、白血球増加や好酸球増加もみられなかった。KL-6 332 U/ml、SP-D 73.7 ng/mlとIPマーカーも正常値であった。 β -Dグルカンも10.9 pg/mlと問題なかった(図表5)。

IPと診断し、薬剤の中止とステロイドパルス療法を行った。咳や労作時の息切れは3、4日で速やかに消失し

図表 7

経過 CT像



当日 治療3日 治療4週間

図表 8

その後の経過と再発の疑い

- 治療1月で画像上は治癒。プレドニンの減量。
- プレドニゾン5mg/日より関節痛が増悪。アザルフィジン1g/日追加するが効果なく、育児が困難となる。
- MMP-3 183 ng/ml、KL-6 321 U/ml
- 5ヵ月後より ETN 25mg/10日を再開。
- 速やかに疼痛改善したが3回投与後より、深呼吸時の咳と階段昇降時の息切れを自覚。発熱なし
- SpO₂は95%と若干の低下。

た。胸部レントゲン写真も数日で改善し、5週後にはほぼ治癒した。その間、KL-6値は正常値で推移した(図表6)。

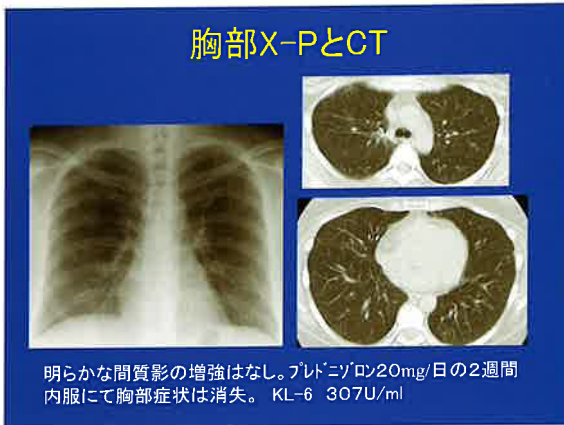
CT上でも、治療3日目にはスリガラス状陰影の改善が認められた。4週間後には癒痕による線状影が若干みられるものの、改善がみられた(図表7)。

その後、プレドニンの減量を行ったが、プレドニゾン5mg/日より関節痛が増悪した。アザルフィジン1000mg/日を追加するが効果なく、育児が困難となった。

IPの原因はMTXであった可能性が大きいと考え、5ヵ月後にETN25mg/10日の投与を再開した。速やかに症状は改善されたが、3回の投与後より咳と階段昇降での軽い息切れが再出現した。発熱はみられず、SpO₂は95%と若干低下した(図表8)。

胸部レントゲン写真とCTでは、明らかな間質影の増強はみられなかった。ETNによる薬剤性IPの再発を疑い、ETNの中止およびプレドニゾン20mg/日の2週間

図表 9



図表 11

エンブレル全例調査の報告

- ・ 13,894例中 間質性肺炎 81例(0.58%)
- ・ 平均年齢 66±8才(51~81)
- ・ 発現までの投与日数 91±53日(6~194)
- ・ 間質性肺炎の既往・合併 51例(63%)
- ・ MTX併用 21例(26%)
- ・ KL-6 500以上 29例、500以下 15例(29%)
平均:932 U/ml (200~3142 U/ml)
- ・ 転帰 回復 66例、死亡 10例、後遺症 5例

図表 10

経過

- ・ 再びMTX 8mg/週の投与を再開
- ・ 4ヵ月が経過したが、間質影の増強・呼吸器症状の出現は見られない。
KL-6 296 U/ml
- ・ 関節痛は増強傾向にあり、患者様よりインフリキシマブ使用の希望が出されている。

図表 12

抗リウマチ薬市販後特別調査小委員会(以下PMS委員会)の詳細な検討①

- ・ 4,635例中27例(0.59%)に間質性肺炎 IPの報告
- ・ 17例で画像を入手検討
- ・ 11例が非感染性病変。4例は感染。2例は病変なしと判定。
- ・ 6例が薬剤性肺病変。5例はRA肺病変の増悪の可能性が高い。
- ・ 被疑薬;ETN4例、ETNかNSAID1例、ETNかMTX1例。
- ・ 薬剤性IPでは死亡例なし。

内服にて胸部症状は消失した。KL-6は307U/mlと正常であった(図表9)。

その後、MTX 8mg/週の投与を再開し、4ヵ月が経過したが、間質影の増強あるいは呼吸器症状の出現は見られていない。KL-6 296 U/mlと正常に経過している。関節痛は増強傾向にあり、患者よりインフリキシマブ使用の希望が出されている(図表10)。

最近の国内の動向

2005年3月から2007年4月までエンブレルを使用した全症例に対する全例調査の報告¹⁾では、13,894例中81例(0.58%)にIPがみられた。平均年齢は66歳、発現までの投与日数は91日であり、IPの既往・合併は51例(63%)を占めていた。MTX併用は21例(26%)、発症時のKL-6は500U/ml以上の割合が高いものの、500U/ml以下も15例(29%)みられた(図表11)。

日本リウマチ学会の抗リウマチ薬市販後特別調査小委

員会では、投与後IPを発症した27例のうち、17例について、画像を入手し、詳細な検討を行っている²⁾。その結果、11例が非感染性病変であり、4例は感染、2例は病変なしと判定された。非感染性病変の11例のうち、6例が薬剤性肺病変であり、その内の5例はRA肺病変の増悪の可能性が高い。被疑薬としては、ETN4例、ETNあるいはNSAIDが1例、ETNあるいはMTXが1例であった。なお、薬剤性IPでは死亡例はなかった(図表12)。

IPを発症した27例の多くは間質性肺炎あるいはその増悪であった。6例のみがETNによる薬剤性肺障害の可能性が高いと判定された。その際、薬剤性IPの特徴として、高齢、男性、肺疾患の既往合併が挙げられた(図表13)。

生物学的製剤(BIOLs)投与後の間質性肺炎の報告として、木村らは、中高年の男性で、ETN投与後に急性進行性IPを発症して、死亡した2例を報告している³⁾。い

図表 13

PMS委員会の検討②

- ・ IP報告27例の多くは間質性肺炎あるいはその増悪であり、薬剤性ではない。
- ・ 6例が、ETNによる薬剤性肺障害の可能性が高いと判定。
- ・ 薬剤性IPの特徴は、**高齢・男性・肺疾患の既往合併**(6例中5例:肺気腫、タバコ肺、陳旧肺結核)、生存の転帰

いずれも投与前からIPを認めMTXは併用していなかった。上田らは、MTX使用中の高齢患者にインフリキシマブを1例、アダリムマブを2例に追加投与して肺間質陰影の増強を認めたが、2例は薬剤の中止で軽快したと報告している⁴⁾。中下らは間質性肺炎がすでに指摘されている47例にBIOLsを投与し、11例(23%)でIPの増悪を認めたと報告している⁵⁾。

まとめ

比較的稀な、合併症を有しない若い女性の、ETNによる薬剤性間質性肺炎の1例を経験したので報告した。ETNによる薬剤性IPの予後は比較的良好とされているが死亡例の報告もあり、TNF- α 阻害剤を使用する際には全例に十分な注意を払って日常診療を進めることが重要である(図表14)。

参考文献

- 1) 関節リウマチについての全例調査. <http://www.enbrel.jp>, 2007.
- 2) 日本リウマチ学会エタネルセプトPMS調査小委員会. ニューモシスチス肺炎および間質性肺炎についての検討結果:2008.
- 3) 木村納子. ETN投与中に治療抵抗性のIPを併発したRAの2例. 第53回リウマチ学会抄録集 2009; 412.
- 4) 上田 洋. MTX治療中の関節リウマチに抗TNF- α 抗体療法を追加後、間質性肺炎を生じた3例. 第54回リウマチ学会抄録集 2010; 579.
- 5) 中下珠緒. 間質性肺炎既存症例における生物学的製剤使用の予後. 第54回リウマチ学会抄録集 2010; 574.

DISCUSSION

仲田(釧路三慈会病院整形外科) 肺病変を早期発見できるように、日常診療ではKL-6、SP-D、CTスキャン

図表 14

まとめ

- ・ 比較的まれな、合併症のない若い女性の、ETNによる薬剤性間質性肺炎の1例を経験したので報告した。
- ・ RAコントロールとともに、第2子出産の希望にどう答えるかが課題となっている。
- ・ ETNによる薬剤性IPの予後は比較的良好とされているが死亡例の報告もあり、日常診療では十分な注意を払う必要があると思われた。

など、適宜行うようにしていますが、指標として何がよいのでしょうか。

この症例の場合、KL-6は上昇していません。KL-6は間質性肺炎が悪化した時に高値になるといいますが、完成している間質性肺炎の時は逆に低値を示すとも耳にしました。診断する際にはどれを使っていくのがよいのでしょうか。

曾根 肺については、内科の医師と相談しています。外来ではKL-6の高値な患者が何人かおり、画像診断で増悪がないかどうかを内科の呼吸器医に判断してもらいながら、診療を続けています。KL-6が1,000を超えると、呼吸器医にお任せするというのが実際のところですよ。

北出(愛媛県立中央病院) この症例ではSP-Dは計測しておられなかったのでしょうか。

曾根 SP-Dも正常の値でした。

北出 CTの画像をみると散在性であり、かつ、比較的すっきりと消えていることを考えると、肺胞上皮の障害を起こした間質性肺炎ではなくて、いわゆる器質化肺炎のグループのような気がしたものですから。その場合は、SP-Dは比較的上昇し、KL-6は動かないということがみられます。後は、聴診所見に何かありましたでしょうか。

曾根 聴診所見は明瞭ではありませんでした。

北出 すると、狭義での間質性肺炎ではなかったという印象を受けました。その場合は、大半は早期に薬剤投与を中止すると症状が消失するのであり、予後はいいと思います。

曾根 今後、第二子の妊娠、出産にあたって、何かご意見をいただけませんか。

座長・今井 BIOLs 全体で、リスクファクターのトップに挙がるのが、間質性肺炎を主とした肺疾患であり、こういうケースに対応できて初めて専門家といえるのではないかと常々思いつつ、実際は血漿交換を行うといった対応しかとれず、試行錯誤の日々です。他には、ステロイドの増量で乗り切る、ということでしょうか。

高 杉(道後温泉病院) 皆が悩んでいることです。例えば、アクテムラについては、使用を検討されましたか。

曾 根 検討はしましたが、アクテムラでの妊娠ということについての安全面でのデータが揃っていないことから、今回は採用しませんでした。アダリムマブがいいのではないかというご意見を、日本リ

ウマチ学会の際に何人かの医師にいただきましたが。

高 杉 BIOLs は高価であり、患者負担が大きいこともあって、私自身はなかなか BIOLs に踏み込めませんね。私でしたら、プログラフをもう少し検討します。今回のような症例がリウマチの経過中に時にみられることは事実ですし、第二子となるとプレドニゾンで逃げるしかないのではないのでしょうか。

長谷川 BIOLs を使用しての妊娠は、まだ TNF- α の製剤だけだと思います。IL-6 阻害剤を使用した際に、何か起こると問題になるので、プレドニンの増量で対処するしかないのではないのでしょうか。


大腿骨斜め短縮骨切り術を併用した人工股関節置換術の成績

〔愛媛大学医学系研究科 運動器学〕 今井 浩・間島 直彦・竹葉 淳・鎌田 知美・忽那 辰彦・渡部 昌平・三浦 裕正

図表 1

はじめに

- ・高位脱臼性股関節症あるいはペルテス様変形股に対する人工股関節置換術 (THA) は、しばしば術中整復操作に難渋し術中骨折や下肢の過剰な延長に伴う坐骨神経麻痺を合併することがある。



図表 2

目的

- ・当院では、これまで大腿骨転子下での斜め短縮骨切り術で対応してきたためその臨床成績と問題点を検討する。

はじめに

高位脱臼性股関節症あるいは大腿骨近位部変形を合併する変形性股関節症に対して人工股関節置換術 (以下 THA) を施行するとき、臼蓋コンポーネントを解剖学的原臼位に設置した場合、しばしば術中整復操作に難渋し、術中骨折や脚延長に伴う坐骨神経麻痺の問題、あるいは外転筋機能障害を生じる可能性がある。近年このような問題を回避するため大腿骨転子下で様々な segmental osteotomy を併用した THA が開発されており、短期ではあるが良好な臨床成績も報告されている (図表 1)。

図表 3

対象 1

- ・1997年4月から2010年4月まで

大腿骨短縮骨切り術併用THA	7例	7股
高位脱臼性股関節症 (Crowe III IV)	3例	3股
大転子高位を伴うペルテス様変形	3例	3股
大腿骨内反減捻骨切り術後	1例	1股
性別	男性2股	女性5股
手術時平均年齢	53±3歳 (37~63歳)	
術後平均経過観察期間	4.7±2年 (0.2~13年)	

カップは原臼位設置

使用ステム	Depuy S-ROM 6股	JMM S-LOCK stem 1股
カップ	JMM AMS 4股	Zimmer Trilogy 3股

図表 4

検討項目

- ・JOA scoreの推移
- ・大転子引き下げ距離と脚延長量
- ・大腿骨骨切り部の骨癒合までの期間
- ・ステム固着性 (Engl : fixation/stability score)
- ・Trendelenburg徴候の改善
- ・術後合併症

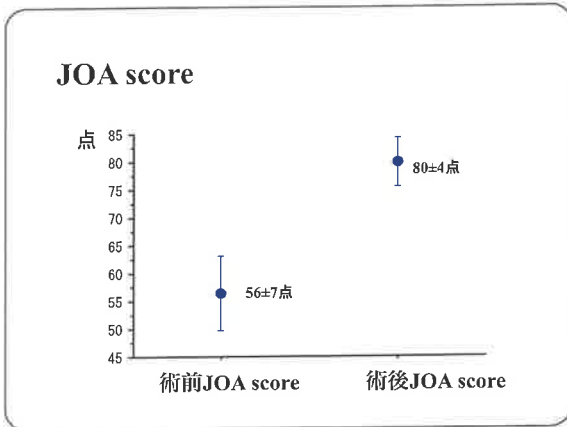
目的

当院では、これまで大腿骨転子下での斜め短縮骨切り術で対応してきたため、その臨床成績と問題点を検討する (図表 2)。

対象と方法

対象は1997年4月から2010年4月までに施行した7例7股である。内訳は、高位脱臼性股関節症 (Crowe III IV) 3例3股、大転子高位を伴うペルテス後変形3例3股、大腿骨内反減捻骨切り術後1例1股である。性別は男性2股、女性5股であり、手術時平均年齢は53歳、術

図表 5

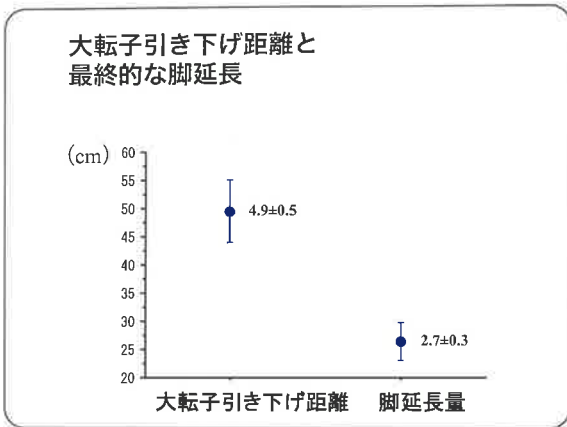


図表 7

ステムの固着性
(Engelのfixation & stability score)

• Stable fixation	5/7関節
Bone ingrowth	5/7関節
Fibrous ingrowth	2/7関節 (経過の短い2股)
• Unstable	0/7関節
Spot welds	5/7関節
Radiopaque line	5/7関節
Pedestal	0/7関節

図表 6



図表 8

術中・術後合併症

• 神経麻痺	なし
• 大腿骨近位部不全骨折	1股 → wiring
• 骨切り部偽関節	1股 → 再手術
• 膝前面の荷重時痛み (術後8ヶ月以内に消失)	2股

後平均経過観察期間は4.7年である。白蓋コンポーネントは解剖学的原臼位に設置している(図表3)。

検討項目は、JOA scoreの推移、大転子引き下げ距離と脚延長量、大腿骨骨切り部の骨癒合までの期間、ステム固着性(fixation/stability score)、Trendelenburg徴候の改善、術後合併症である(図表4)。

結果

JOA scoreについては、術前の56 ± 7点が術後には80 ± 4点と、大きく改善した(図表5)。大転子引き下げ距離は4.9 ± 0.5cmであったが、最終的な脚延長量は2.7 ± 0.3cmに留まった(図表6)。骨癒合期間は平均7ヵ月(5ヵ月~10ヵ月)であり、1股は偽関節に至り、再手術を施行した。ステムの固着性については、偽関節に至った1股および経過の短い2股を除いて、固定性は良好であった(図表7)。Trendelenburg跛行については、術前は全7股でみられていたが、術後は経過の短い2股と偽

関節で再手術を施行した1股の計3股を除いた4股に改善がみられた。

術中・術後合併症については、神経麻痺はみられなかった。大腿骨近位部不全骨折を起こした1股については、wiringでの固定を行った。骨切り部偽関節を起こした1股については再手術を行った。2股は膝前面の荷重時に痛みを訴えていたが、術後8ヵ月以内に消失した(図表8)。

3つの症例を示す。症例1は56歳女性、以前より先天性股関節脱臼の診断を受けたが、特に治療歴はなく、学生時代長距離歩行で両股関節痛を自覚していた。平成16年3月より、安静時両股関節痛が増強し、当院に紹介初診となった(図表9)。初診時の単純X線像では右股関節に高位脱臼を認め、JOA scoreは右が35点、左が63点であった。外側高位での斜め骨切り術を施行した。大転子引き下げ距離は54mmであり、最終的な脚延長量は36mmである(図表10)。術後6ヵ月目のX線像でほぼ骨癒合の完成を確認できた(図表11)。

図表 9

症例 1

- 56歳 女性
- 主訴 両股関節痛
- 現病歴
先天性股関節脱臼の診断を受けたが特に治療歴なし。
学生時代長距離歩行で股関節痛自覚。
平成16年3月より安静時痛強くなり当院紹介初診。

図表 12

症例 2

- 56歳 女性
- 主訴 両側股関節痛
- 現病歴
先天性股関節脱臼にて加療歴あり。
小学生の頃ギプス固定を受けた。
30年前より上記主訴出現。
平成19年2月疼痛増強したため紹介初診。

図表 10

単純X線像

初診時 JOA score 右 35点 左 63点

術直後 外側高位での斜め骨切り

図表 13

単純 X 線像

初診時 JOA score 右47点 左47点

術直後 外側低位での斜め短縮骨切り

図表 11

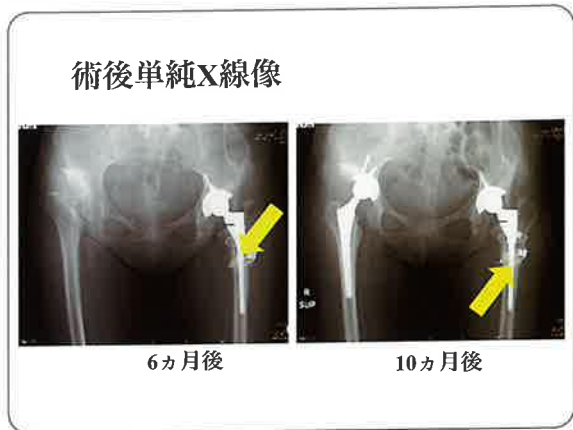
術後6ヵ月目のX線像

診時の JOA score は右が 47 点、左が 47 点であり、左股関節は大転子高位を伴うペルテス後変形をきたしていた。外側低位での斜め短縮骨切り術を施行した。大転子引き下げ距離は42mmであり、最終的な脚延長量は20mmである（図表 13）。術後6ヵ月の時点ではまだ骨癒合が完成しておらず、10ヵ月後に骨癒合を認めた（図表14）。

症例 3、47 歳男性、幼少期に近医で左股関節の手術を受けたが、小学生の頃から股関節痛を有していた。平成 21 年 5 月頃に事務職から製造業に転職した後から、左股関節痛が増強し、平成21年11月に当院を紹介初診となった（図表 15）。初診時の JOA score は右が 93 点、左が 52 点であった。外側高位での斜め短縮骨切りを施行した。大転子引き下げ距離は 41mm であり、最終的な脚延長量は 20mm である（図表 16）。術後 2ヵ月での単純 X 線像ではまだ骨癒合はみられていない（図表 17）。

症例 2、56 歳女性である。先天性股関節脱臼にて加療歴があり、小学生の頃にギプス固定を受けていた。20 歳代後半に両側股関節痛が出現し、平成 19 年 2 月に疼痛が増強したため、当院に紹介初診となった（図表 12）。初

図表 14



図表 17



図表 15

症例 3

- 47歳 男性
- 主訴 左股関節痛
- 現病歴
幼少期（5歳頃）近医で左股関節の手術を受けた。
小学生の頃から股関節痛あり。
平成21年5月ごろ事務から製造業に変更。
このころより上記主訴増強。
平成21年11月当院紹介初診。

図表 18

高位脱臼股に対するTHA
ソケットを原臼位へ設置することの利点

- ソケットの十分な骨被覆が可能
- 長期的にゆるみの発生が低下
- 外転筋力の回復が得やすいこと
- 脚長補正が比較的容易

↓

- 過延長に伴う神経麻痺
- 緊張が強く整復困難

↓

- ステム近位を沈下させ設置
- 大腿骨短縮骨切り術の必要性

(Bruce WJM, et al. J Arthroplasty 2000)

図表 16



考 察

高位脱臼股に対する THA では、ソケットを原臼位へ設置することを原則として施行している。その利点としては、ソケットの十分な骨被覆が可能であること、長期

的にゆるみの発生が低下すること、外転筋力の回復が得やすいこと、脚長補正が比較的容易であることが挙げられる。一方、問題としては過延長に伴う坐骨あるいは大腿神経麻痺の発生や緊張が強いために整復困難であることが挙げられる。そのため、ステム近位を沈下させて設置を行ったり、大腿骨短縮骨切り術を行うなどの工夫を行っている¹⁾ (図表 18)。

当院では、distal rotational instability を回避し、接触面積をなるべく広く獲得するために S-ROM stem を用いた転子下斜め短縮骨切り術を行っている。この際に重要なのは、骨切りの方向であり、荷重軸を考慮した場合、外側近位で斜め骨切りを行うと、早い骨癒合がみられると考える (図表 19)。

斜め短縮骨切り以外の転子下短縮骨切り術の報告としては、step-cut 方式²⁾、V 字骨切り方式³⁾ が挙げられる。

図表 19

S-ROM stemを用いた転子下斜め短縮骨切り術

- ・ distal rotational instability回避のため
- ・ 接触面積をなるべく多く獲得するため

問題点

斜め骨切りの方向

骨切り方向は外側近位で早い骨癒合




図表 20

まとめ

- ・ 高位脱臼性股関節症あるいはペルテス様変形股関節に対して大腿骨斜め短縮骨切りを併用したTHAを施行した。
- ・ 全例術後神経麻痺は認めていない。
- ・ 骨癒合に関して外側高位での斜め骨切りが適していた。

まとめ

高位脱臼性股関節症あるいはペルテス様変形股関節に対して大腿骨斜め短縮骨切りを併用したTHAを施行した。全例において、術後神経麻痺は認めていない。骨癒合に関しては、外側高位での斜め骨切りが適していた(図表 20)。

参考文献

- 1) Bruce WJM, et al. J Arthroplasty 2000
- 2) Paavilainen T, et al. J bone Joint Sngg, 1990
- 3) 園畑ら 人工関節学会誌 2005

DISCUSSION

水 木 (松山赤十字病院) 斜め短縮骨切り術式というのは、前捻の調整が骨ではできないから S-ROM のような機種を使って、調整していくといった考えの術式なのでしょうか。

今 井 そうです。

渡 部 骨癒合がみられずに再手術した症例は、どういった原因があったとお考えですか。

今 井 明確ではありませんが、感染があったであろうと考えています。

渡 部 そのケースも外側低位で行ったのですか。

今 井 初めて V 字骨切り方式で行いました。接触面の適合性がよくなかったのかもしれない。

多中心性細網組織球症の1例

〔松山赤十字病院リウマチ膠原病センター〕 小西 央彦・鎌田 一億・水木 伸一・山田 一人・植木 尚子・押領司 健介
横田 英介

図表 1

症例

- 44歳男性
- 現病歴
2009年3月、多関節痛を訴え近医を受診、臨床検査にてリウマチ因子陰性、抗核抗体陰性であった。
NSAIDを処方されたが症状軽快せず、当院を紹介される。
- 既往歴
特記事項なし

図表 3



図表 2

初診時身体所見

- 両肩、股、膝関節圧痛
- 右肘、両手、PIP関節、膝関節腫脹
- 前額部、耳介、母指、示指足関節内果に、多発性結節

図表 4

初診時検査

血液一般検査		生化学検査		免疫学的検査	
RBC	478×10 ⁴ /μl	TP	7.5 g/dl	RF	5.0U/ml
Hb	13.9 g/dl	T-bil	0.8 mg/dl	抗CCP抗体	1.9 U/ml
Hct	40.7 %	AST	32 U/l	抗核抗体	40倍
WBC	4850 /μl	ALT	52 U/l	MMP-3	113.9 ng/ml
PLT	21.7×10 ⁴ /μl	LDH	222 U/l	Ig-G	1328.1 mg/dl
		γ-GTP	23 U/l	Ig-A	281.3 mg/dl
		T-chol	138 mg/dl	Ig-M	111.0 mg/dl
尿検査		UN	13.3 mg/dl	C3c	119.9 mg/dl
Glu	(-)	Cre	0.70 mg/dl	C4	25.3 mg/dl
PRO	(-)	Na	138 mEq/l	CH50	35.3U/ml
KET	(-)	K	4.0 mEq/l		
OB	(-)	Cl	105 mEq/l	KL-6	212 U/ml
WBC	(-)	CAP	0.10mg/dl>	血清NTX	17.4 nmol BCE/l
		ESR	7mm/hr		

はじめに

多中心性細網組織球症 Multicentric Reticulohistiocytosis (MRH) は皮膚および粘膜の結節性病変と対称性多関節炎を主症状とし、進行すると高度の骨破壊をきたす。MRHの症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

44歳男性。平成21年3月より両膝関節を中心とした多関節痛を自覚し、近医を受診した。臨床検査において

リウマチ因子、抗核抗体は共に陰性であり、NSAIDを処方されたが、症状の軽快を認めず、精査目的にて当院を紹介受診した。既往歴に特記すべき事項はなかった(図表1)。

初診時の身体所見では両肩、両股、両膝関節に圧痛を認め、右肘、両手、PIP関節、両膝関節に腫脹を認めた。また、前額部、耳介、両側母指、示指、足関節内果に多発性の皮膚結節を認めた(図表2)。直径5mm前後の赤みを伴う結節であった(図表3)。

初診時の臨床検査では血液検査でALTの軽度上昇、コ

図表 5



図表 8



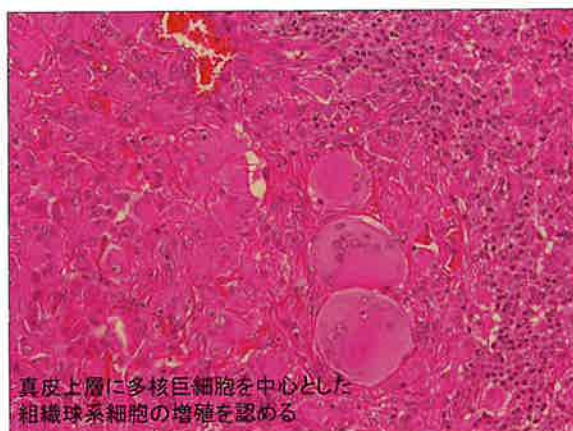
図表 6



図表 9



図表 7



コレステロール値の軽度低下を認めたが、それ以外は明らかな異常は認められなかった。CRP、ESR は上昇を認めず、リウマトイド因子、抗 CCP 抗体、抗核抗体はいずれも陰性であった (図表 4)。

初診時のレントゲン像では右示指 DIP 関節および左示指 DIP 関節に糜爛を認めた (図表 5)。肩関節、肘関節、股関節、膝関節には明らかな異常は認められなかった (図表 6)。

皮膚結節に対し、当院皮膚科にて生検を行った。その結果、真皮上層に組織球系細胞の浸潤を認めた。また、好酸性ですりガラス様の細胞質を有する多核巨細胞を多数認めた (図表 7)。

この病理所見から、本症例を MRH と診断した。本症は悪性腫瘍との合併が知られているが、CT などの検索で、本症例において腫瘍性病変は認められなかった。

経過

プレドニゾロン (PSL)、メトトレキサート (MTX) およびアレンドロネートで治療を開始した。治療経過中に圧痛および腫脹関節数は減少したが、皮膚結節の増加、増大を認めたので、PSL と MTX の増量を行った (図表 8)。

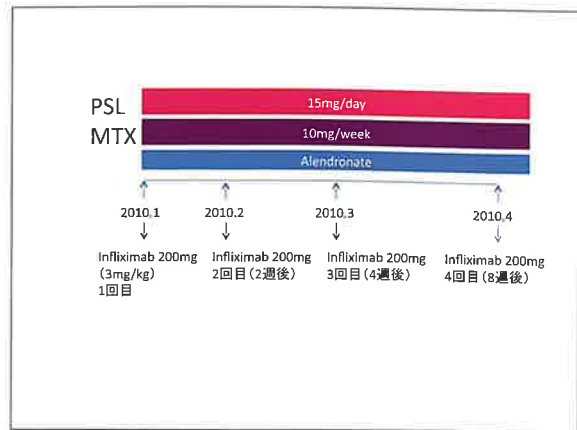
図表 10



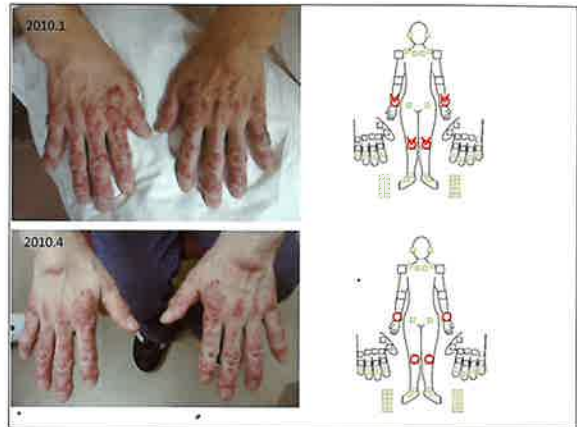
図表 11



図表 12



図表 13



2009年の初診時と治療後を比較すると、顔面の結節病変は増加、増大していた（図表 9）。レントゲン像では各指関節、末節骨先端などに骨糜爛の進行、骨融解を認めた（図表 10）。足趾の関節においても、明らかな骨糜爛を認めた（図表 11）。

このように、骨破壊の進行、皮膚結節の増加、増大を示したため、これまでの治療には反応していないと考え、平成22年1月よりインフリキシマブの使用を開始した。関節リウマチに対するプロトコルと同様に、2週、4週、8週間隔で投与し、治療を行った（図表 12）。

インフリキシマブの使用前後では、結節の明らかな減少は認めなかったが、新たな結節の出現もなく、症状の進行は認めなかった。関節痛は軽減した（図表 13）。

レントゲン像では、インフリキシマブ使用前と比べ、右示指 DIP 関節や左母指 IP 関節において骨融解や関節破壊が進行していた（図表 14）。

MRH の文献的考察

MRH は1954年 Golt らによって命名された、皮膚結節及び破壊性関節炎を特徴とする原因不明の稀な疾患である。病理組織学的に皮膚及び滑膜に組織球系細胞の浸潤、好酸性のスリガラス様細胞質を有する多核巨細胞を認めることで確定診断がなされる。好発年齢は40歳代であり、男性に比べ女性の罹患率は2~3倍といわれている。

皮膚病変は多発する結節、丘疹を特徴とし、上肢の露光部伸側に多い。DIP、PIP 関節を中心に対称性の破壊性関節炎を起こす。初発症状は、皮膚病変が先行する例が30%、関節症状が先行する例が40%であり、30%は皮膚病変、関節症状が同時に出現するといわれている。症状の進行は5~10年で起こり、その後は自然寛解するが、45%が経過中にムチランス変形を起こし、機能障害を残すため、早期の診断、強力な治療介入が重要である。また、15~28%に悪性腫瘍、6~17%に自己免疫性疾患を合

図表 14



図表 15

Multicentric reticulohistiocytosis (MRH) (多中心性細網組織球症)

1954年Goltzらによって命名され、皮膚結節及び破壊性関節炎を特徴とする原因不明の稀な疾患
病理組織学的に皮膚及び滑膜に組織球系細胞の浸潤、好酸性のスリガラス様細胞質を有する多核巨細胞が出現(確定診断)

好発年齢: 40歳(7-72歳と幅広い) 男女比 1:2-3
皮膚病変: 多発する丘疹、結節、上肢の露光部伸側に多い
関節病変: 対称性破壊性多発関節炎、PIP, DIP関節が主
初発症状: 皮膚病変先行発症30%、関節症状先行発症40%、同時発症30%
経過: 5-10年で自然寛解するが、45%がムチラン変形を来し機能障害を残す。
合併症: 悪性腫瘍の合併(15-28%)、自己免疫性疾患の合併(6-17%)

図表 16

MRHに対する薬物治療

症例	PSL	免疫抑制剤	抗TNF-α	bisphosphonate	皮膚症状 関節症状	骨破壊	観察 期間	著者
44歳女性		MTX 7.5-15mg/w			○		1.5Y	Gorman
74歳男性	40-17.5mg/d	MTX 20mg/w+ Lef10-17.5mg/d			○		4.5M	Eccles 2009
42歳男性	25mg/d		Etanercept 50mg/w		*		?	Kali
37歳女性		MTX 10mg/w -A2P 100mg/d	Infliximab 8mg/kg		*		?	Jeremie
53歳女性		A2P 100mg/d	Infliximab 5mg/kg		*		?	Jeremie
22歳女性	20-15mg/d	MTX 7.5-25mg/w	Etanercept 50mg/w		○	進行を認めず	11M	Matejicka
37歳女性		A2P 100mg/d	Infliximab 3-5-8mg/kg		皮膚○ 関節*		14M	Sekim 2005
53歳女性	0.5mg/kg/d	A2P 100mg/d	Infliximab 3-5mg/kg -Etanercept 50mg/w		皮膚○ 関節*		6M	Sellam 2005
53歳男性	30mg/d	MTX 7.5mg/w	Infliximab 5mg/kg		○		3M	Lee 2004
55歳女性	5mg/d	MTX 8mg/w	Etanercept 50mg/w	Alendronate 5mg	○	観察に進行	2Y	飯根
25歳女性	30mg/d	MTX 6mg/w		Alendronate 5mg	○		10M	Saleh 2007
40歳女性				Zoledronate 4mg Iv	○**	進行を認めず	8M	Codriansky

図表 17-1

MRHに対する治療の方向性

- 単球/マクロファージ系細胞/破骨細胞を標的とする治療
Bisphosphonate: 単球/マクロファージ系細胞の皮膚への浸潤を抑制
皮膚に浸潤した単球/マクロファージ系細胞のアポトーシスを誘導
骨に沈着し、破骨細胞のアポトーシスを誘導
抗RANKL抗体: 間質細胞が発現しているRANKLを阻害し、多核巨細胞への分化を抑制
- サイトカインを標的とする治療
ステロイド剤、免疫抑制剤
生物学的製剤(抗TNF-α、抗IL-6、抗IL-1)

図表 17-2

結語

- 急速に関節破壊が進行したMulticentric Reticulohistiocytosis (MRH)の1例を経験した。
- PSL、MTX、Alendronate、Infliximabで治療を行い、関節症状は軽減し、皮膚症状は進行を認めていない。

併するとの報告がある(図表 15)。

Codrianskyらは多核巨細胞はTRAP染色、CD68、カタプシンK陽性であったことから、この巨細胞は単球/マクロファージ由来のものであり、破骨細胞の性質を有すると報告している¹⁾。

また、Gotoらは多核巨細胞周囲の単核細胞がRANKL陽性で、これらの細胞が組織球を破骨細胞様多核巨細胞へ分化させると推察している²⁾。

Nakamuraらは、多核巨細胞がIL-6、1β、TNF-α陽性を示し、これらのサイトカインが本症における骨吸収に関与していると考察している³⁾。

MRHに対する薬物治療については、免疫抑制剤に比較的高容量のプレドニゾロンを併用し、さらに病態を抑える薬物、すなわち抗TNF製剤やビスフォスフォネートを用いた試みが報告されている。治療効果に関しては有効であるもの、一時的な効果だけのもの、無効であったものなど、様々な結果となっている(図表 16)。

MRH に対する治療の方向性としては、これまでの報告では、単球/マクロファージ系細胞/破骨細胞を標的とする治療及びサイトカインを標的とする治療が試みられている。ビスフォスフォネートは骨破壊の抑制のみではなく、皮膚病変も改善させている。その理由としてはビスフォスフォネートが直接的に単球/マクロファージ系細胞の浸潤を抑制し、アポトーシスを誘導する作用によると考察されていた。また今後、抗 RANKL 抗体を用いた治療も効果が期待されている (図表 17)。

まとめ

急速に関節破壊が進行した MRH の 1 例を経験した。PSL、MTX、アレンドロネート、インフリキシマブにて治療を行い、関節症状は軽減し、皮膚症状は進行を認めなかった。

参考文献

- 1) Codriansky ら
- 2) Goto ら
- 3) Nakamura ら

DISCUSSION

渡部 IL-6 や TNF- α などのサイトカインが関与するということですが、この症例では CRP や ESR は上昇を認めませんでした。一般的にはどうなのでしょう。

小西 文献からは一定の所見は得られませんでした。
能勢 (愛媛大学) インフリキシマブ投与後に皮膚結節には改善がみられなかったが、関節病変は改善したというのは非常に興味深いところです。治療後の皮膚結節の生検は再度行われたのでしょうか。

小西 本症例については、まだ行っておりません。ただ、文献にインフリキシマブ投与後に速やかに皮膚結節に改善がみられたという報告がありました。

能勢 先行文献に否を唱えるわけではないのですが、必ずしも多核巨細胞が TRAP 染色陽性で、しかも破骨細胞に分化するとは考えにくいので、その辺りがキーポイントになるのではないかと思います。1つの診断マーカーとしては有用だとは思いますが、その辺りが、皮膚結節と関節病変でのイ

ンフリキシマブ投与後の症状の改善の乖離に関係すると思います。

横田 (松山赤十字病院) アレンドロネートを使用した理由は何か。ビスフォスフォネート系でもっと強力なもの、例えばゾレドロネートを使用することはお考えになりましたか。

小西 ゾレドロネート投与後、一時的に皮膚結節及び関節病変の改善が報告された文献があったのですが、その後、関節及び皮膚症状が再燃したという報告だったので、今回は採用しませんでした。

横田 ゾレドロネートのような強力な骨転移治療薬を年 1 回静注するといった方法の方がより効果的だという可能性はあるのでしょうか。

小西 検討してみます。

高杉 (道後温泉病院) MRH を今までに 2 例経験しています。治療開始してから 2 例とも 10 年が経過していますが、どちらもとてもいい経過を辿っています。神戸大学の石川先生が当時、マクロファージ系細胞由来であろうとゴールドを推奨しており、第 1 例はゴールドを使用して寛解しました。2 例目は大阪市立大学の後藤先生が症例の TRAP 染色を行って、破骨細胞的な性質があるということをおさえた上で、ビスフォスフォネート系を強力に後押ししていたので、アレンドロネートを使用したところ、完全に寛解しました。どちらも現在、症状はほとんどありません。ただ、時間はかかりました。

長谷川 (愛媛大学) MRH はモノサイトマクロファージ系とオステロクライト系の 2 系統があり、CD68 と TRAP 染色がその指標となるのではないかと記憶していますが、オステロクライト系であれば TRAP 染色が陽性である、ないといった確認はされたのでしょうか。

小西 今回の症例では行っておりません。

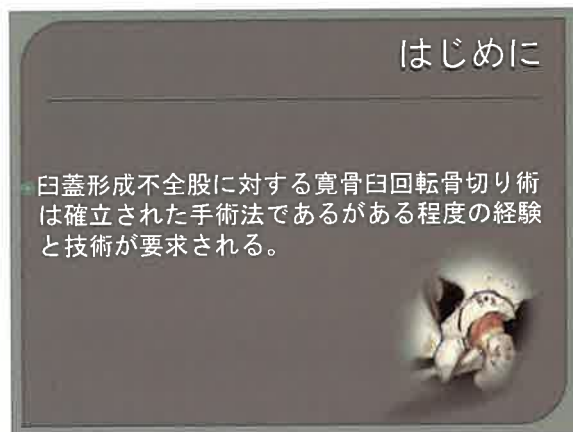
長谷川 オステロクライト系であれば強力にビスフォスフォネートで治療するという手があるし、モノサイ系であれば TNF- α 系のインフリキシマブなどを検討なさるといいので、次の手としては、サイトカインを一度チェックすることをお勧めします。

小西 検討します。ありがとうございました。

骨盤骨切り術へのコンピュータ支援手術導入の試み

[愛媛大学医学系研究科 運動器学] 今井 浩・間島 直彦・鎌田 知美・竹葉 淳・忽那 辰彦・渡部 昌平・三浦 裕正

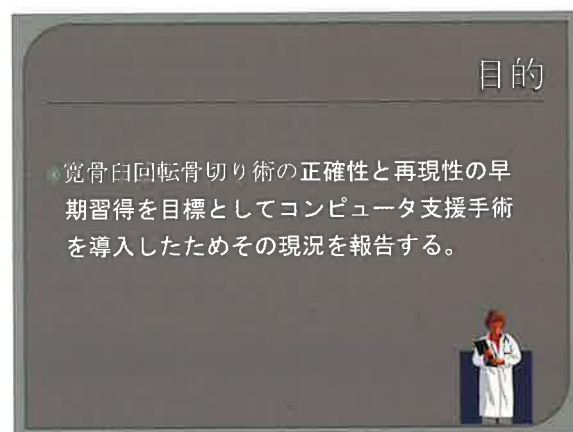
図表 1



図表 3



図表 2



図表 4



はじめに

臼蓋形成不全股に対する寛骨臼回転骨切り術は確立された手術法であるが、ある程度の経験と技術が要求される。近年、医工連携が盛んに行われており、人工股関節置換術 (THA) におけるコンピュータ支援手術の有用性は周知のところである (図表 1)。

目的

愛媛大学整形外科では骨臼回転骨切り術の正確性と再現性の早期習得を目標としてコンピュータ支援手術を導入したため、その現況を報告する (図表 2)。検討項目は、寛骨臼回転骨切り術におけるコンピュータ支援手術

の手順、コンピュータ支援手術の導入の利点、そして現在の問題点である。

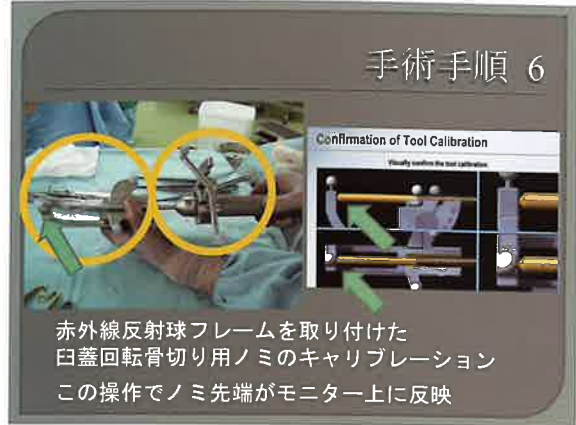
方法

術前に2.5mm スライスで撮影した股関節 CT 画像を3D画像に再構築し、Work Station で臼蓋と大腿骨に分離分割する (図表 3)。Brain LAB 社製 Vector Vision Hip CT 3.5.1 を手術室に設置して、先の画像を入力する。そして、C-arm と患者の腸骨稜に赤外線反射球付きフレームを設置する (図表 4)。仰臥位にて、恥骨結合を含む閉鎖孔を斜位2方向から撮影し、イメージ画像と3D-CT画像のマッチングを行う (図表 5)。次に、ピンの清潔操作に

図表 5



図表 8



図表 6



図表 9



図表 7



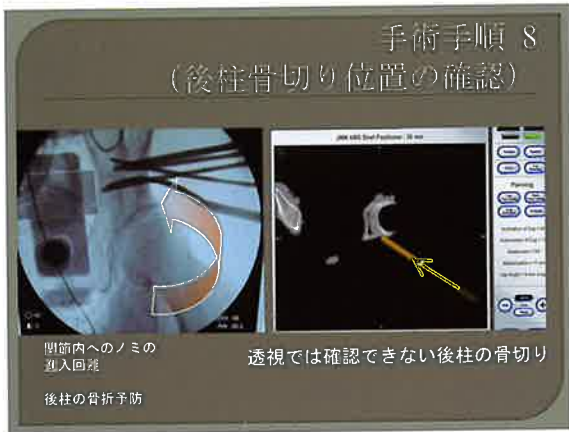
図表 10



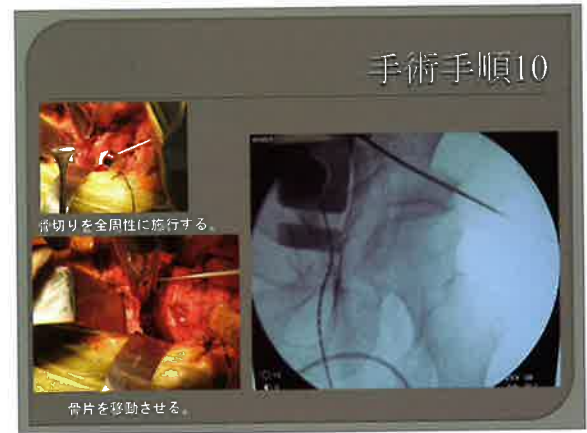
配慮しつつ、患者を側臥位とし、赤外線反射球付きのポインターで腸骨稜を3カ所 registration して、術前の3D-CT画像との位置合わせを行う(図表6)。皮膚切開を大転子上に逆U字となる様加え、大転子を切り離して近位へ反転し、骨切り部分を全周性に展開する(図表7)。

赤外線反射球フレームを取り付けた臼蓋回転骨切り用ノミのキャリブレーションを行う。この操作によって、ノミ先端がモニター上に反映することになる(図表8)。これにより術者はモニター上で、エントリーポイント、ノミの方向、そして打ち込んでゆくノミの深さを、3D画

図表 11



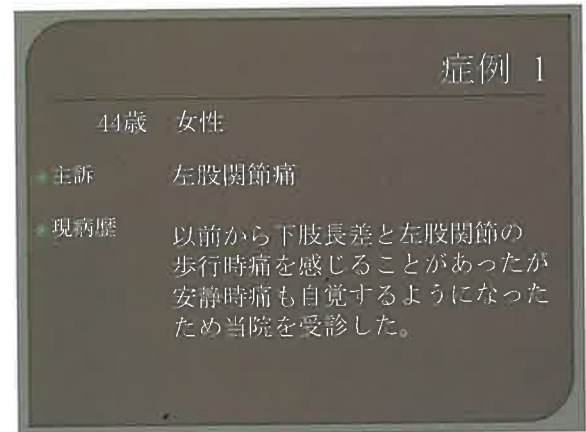
図表 13



図表 12



図表 14



像上で確認できる (図表 9、10)。特にこのシステムでは透視で確認できない後柱の骨切り位置を確認することが可能となる。このため、関節内へのノミの進入を回避でき、後柱骨折も予防することができる (図表 11)。

恥骨の骨切りにおいては、術後の筋力低下を避けるために大腿直筋の反転頭を関節包からなるべく剥離しないため、腸恥隆起の確認が難しい。本システムではモニター上の 3D 画像にて容易に確認することができる (図表 12)。こうして、骨切りを全周性に施行し、骨片を移動させる (図表 13)。

症 例

2 例の症例を報告する。1 例目は 44 歳女性。以前から下肢長差と左股関節の歩行時痛を感じることがあったが、安静時痛も自覚するようになったため、当院を受診した (図表 14)。術前の JOA score は 48 点であった。ナビゲーション下に手術治療を行った。このため骨盤を丸く切骨することができ、結果として手術時間が短縮し、

出血量も抑えることができた (図表 15)。術後 8 ヶ月には、JOA score は 94 点に改善した (図表 16)。

2 例目は 45 歳女性。平成 18 年 10 月ごろから右股関節痛が出現した。仕事がバレエダンス教室の教師であり、今後も仕事を続けたいということで当院を受診した (図表 17)。術前のレントゲン画像で軽度の形成不全がみられた。術前の JOA score は 80 点であった (図表 18)。同様に手術を行った。手術時間は短縮し、術中出血量は 300ml に抑えることができた。術後 8 ヶ月での JOA score は 94 点に改善した (図表 19)。

考 察

Langlotz F らは 1998 年に寛骨臼の骨切り時にコンピュータ支援手術を導入し、迅速かつ正確な骨切りを施行したという報告を行っている¹⁾。その報告では、今回のように無線ではなく、有線にて行っていた。

当院では 2006 年から THA において CT-based Landmark Matching Navigation System²⁾ を採用していたが、このシ

図表 15



図表 16

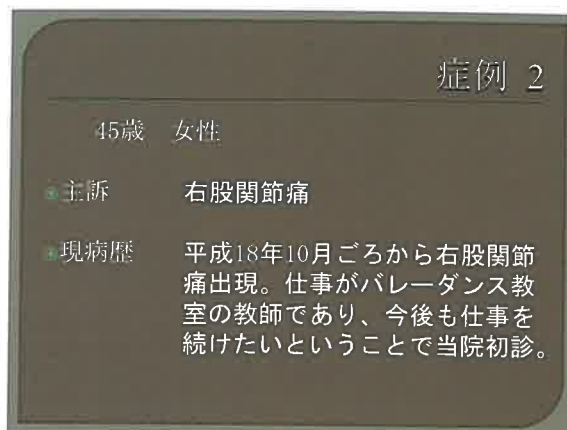


ステムでは白蓋底、白蓋縁を含む17点をマーキングする必要があり、関節内操作を伴わない骨切り術には不適であった(図表 20)。

2009年に CT-based Fluoroscopic Matching Navigation Systemを導入した。このシステムは registration する部位が少なく、腸骨稜に3点のみマーキングを行えばよいため、関節内操作のない寛骨臼骨切り術に有用であった。精度は Landmark Matching とほぼ同等あるいはそれ以上であった(図表 21)。

コンピュータ支援手術導入の利点としては、ノミ先端の位置を確認できること、骨盤内に入ったノミの深さを確認できること、後柱骨切り時におけるノミの関節内進入を回避できること、恥骨骨切り位置の確認ができることが挙げられる。また、手術時間のばらつきを軽減することができたことも大きな成果である(図表 22)。コンピュータ支援手術の導入は、安全・正確・再現性のある手術が可能となり、骨盤骨切り術の標準化につながると考える。

図表 17



図表 18



今後の課題としては、現時点ではノミ先端の位置の確認のみが可能であるため、ノミの丸い形状、移動した骨片及び神経血管系をモニター上に描出することができないことが挙げられる。また、ハンマーの衝撃でノミに取り付けた赤外線反射球フレームにゆるみが出現してしまうことも、問題として挙げられる(図表 23)。

まとめ

白蓋回転骨切り術にコンピュータ支援手術を導入した。ノミの位置と方向が術中に3次元で確認できた。安全、正確、再現性のある手術が可能となり、これは骨盤骨切り術における手技の標準化へのワンステップとなる(図表 24)。

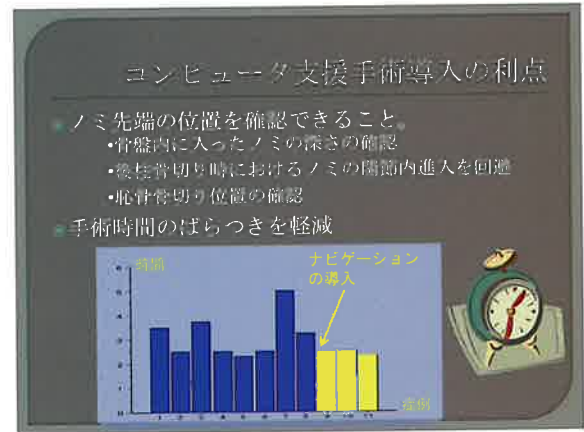
参考文献

- 1) Langlotz F, et al. Clin Orthop Relat Res. 1998
- 2) Lavallec S, et al. J Image Guid Surg. 1995

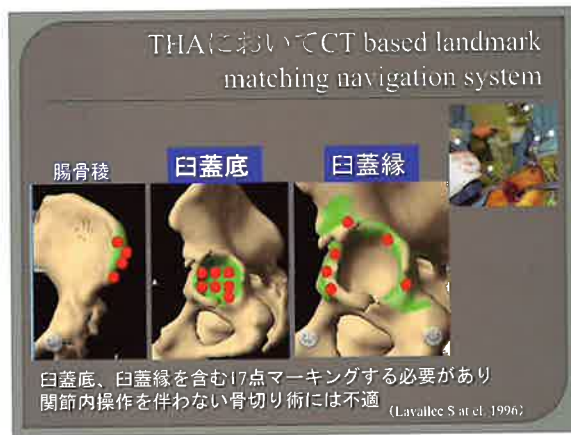
図表 19



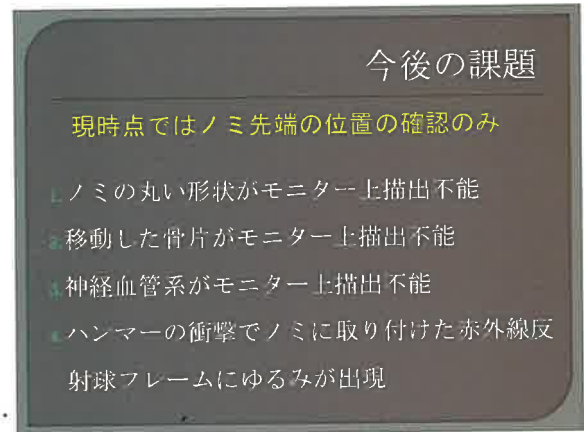
図表 22



図表 20



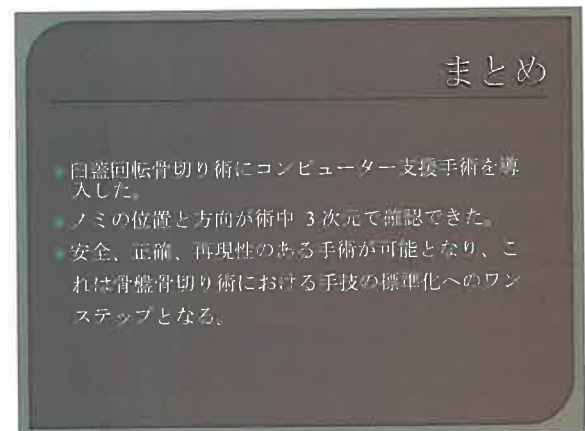
図表 23



図表 21



図表 24



DISCUSSION

渡部 手術時間が2時間半程度に短縮したということですが、そのことで、透視による被爆量も少なくなったと考えられます。導入前と比較して具体的

なデータがありますか。

今井 出しておりません。ですが、5分ごとにアラームが鳴るので、それを計測すれば可能かと思えます。

渡部 そういった点を検討されたいと思います。

抗TNF- α 療法による関節リウマチ患者の脂質変化


〔愛媛大学医学系研究科・生体統御内科学〕 大西 佐知子

図表 1

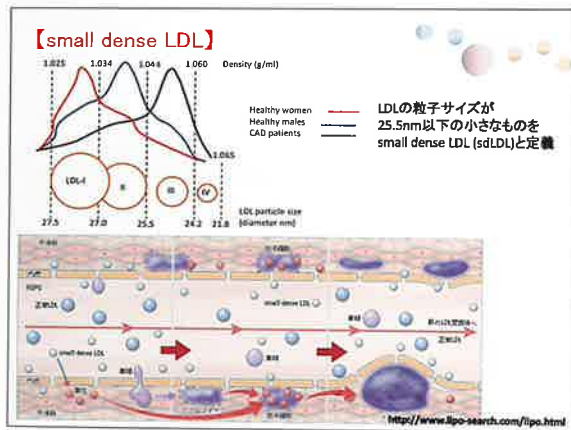
目的

関節リウマチ患者の生命予後は健常人と比較し3~18年短いといわれている¹⁾。その原因の一つは、心血管病変の増加である²⁾。近年、small dense LDL (sdLDL)が心血管病変のリスクであるといわれている³⁾。関節リウマチ患者ではsdLDLが増加していると報告されている⁴⁾。一方、抗TNF- α 療法により生命予後が改善し、心血管イベントが減少したとの報告がある^{5,6)}。今回我々は、抗TNF- α 製剤投与により、関節リウマチ患者の脂質代謝がどのように変化するか、sdLDLの変化を中心に調べた。

1) Arthritis Rheum 2002;46:662-73
 2) Arthritis Rheum 2005;52:722-32
 3) JAMA 1998;260:1917-21
 4) Arthritis Rheum 2001;44:2761-7
 5) Arthritis Rheum 2005;52Suppl:S145
 6) Rheumatol 2005;42:1213-8



図表 2




はじめに

関節リウマチ Rheumatoid Arthritis (RA) 患者の生命予後は健常人と比較し3~18年短いといわれている¹⁾。その原因の一つは、心血管病変の増加である²⁾。近年、small dense Low Density Lipoprotein (sdLDL)が心血管病変のリスクであるといわれており³⁾、RA患者においてsdLDLが増加しているとの報告がなされている⁴⁾。その一方で、抗TNF- α 療法により生命予後が改善し、心血管イベントが減少したとの報告もある^{5,6)}。

図表 3

方法


対象患者
 抗TNF- α 療法を受けた関節リウマチ患者50名
 ・インフリキシマブ24名
 ・エタネルセプト26名
 脂質代謝に影響を及ぼす薬剤(スタチン、 β ブロッカー、経口避妊薬、甲状腺ホルモンなど)を飲んでいる患者は対象から除外した。



図表 4

脂質解析
 高速液体クロマトグラフィーでリポタンパク質をサイズ毎に分けて定量

統計
 有意差検定にはWilcoxonの符号付順位和検定を用いた。疾患活動性変化と脂質変化の相関検定にはSpearmanの順位相関係数を用いた。有意水準は $p < 0.05$ とした。



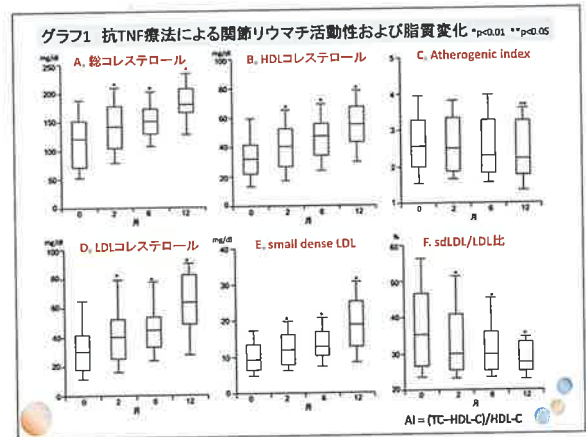
目的

抗TNF- α 製剤投与により、関節リウマチ患者の脂質代謝がどのように変化するか、sdLDLの変化を中心に調べた(図表1)。LDLは大きさからLDL-I、II、III、IVに分類され、直径25.5nm以下の小さなものがsdLDLと定義されている。sdLDLは他のLDLと比較すると、血管壁内に浸潤しやすい。また、LDL受容体との結合親和性が悪いため、血中滞在時間が長いこと、さらには酸化LDLになりやすいという性質があることから、動脈硬化を惹起すると報告されている(図表2)。

図表 5

結果	
患者背景	
年齢 (歳)	55 (30-74)
女性/男性	43/7
Body mass index (kg/m ²)	21.4 (15.6-33.1)
体重 (kg)	51.6 (35.3-86.5)
罹病期間 (年)	3.4 (0.5-18)
治療	
メトトレキサート (%)	43 (86)
投与量 (mg/週)	8 (0-10)
プレドニゾン (%)	31 (62)
投与量 (mg/日)	4 (0-12.5)

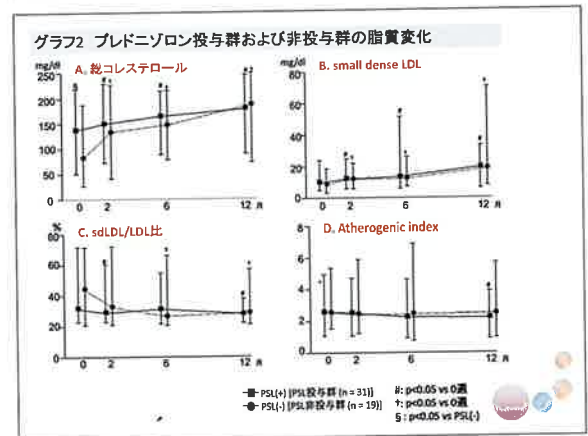
図表 7



図表 6

抗TNF療法による関節リウマチ活動性および脂質変化							
	0 (投与前)	2ヶ月	p	6ヶ月	p	1年	
DAS28-CRP	4.97 (3.32-7.63)	3.36 (1.94-6.66)	<0.0001	2.70 (1.11-5.69)	<0.0001	2.72 (1.05-6.23)	<0.0001
CRP (mg/dl)	2.14 (0.21-10.17)	0.39 (0.00-3.51)	<0.0001	0.30 (0.01-8.59)	<0.0001	0.29 (0.00-4.86)	<0.0001
BW (kg)	51.6 (35.3-71.9)			51.0 (36.2-80.0)		51.0 (36.2-80.0)	0.252
BMI (kg/m ²)	21.4 (15.6-33.1)			20.4 (15.4-25.6)		20.4 (15.4-25.6)	0.1566
MTX (mg/週)	8.0 (0-10)			8.0 (0-8)		8.0 (0-8)	0.427
PSL (mg/日)	4 (0-12.5)			4 (0-10)		4 (0-10)	0.0464
Lipid							
TC (mg/dl)	120.2 (25.8-216.9)	141.7 (32.2-227.9)	<0.0001	151.1 (76.7-213.2)	<0.0001	179.5 (71.2-245.8)	<0.0001
HDL-C (mg/dl)	31.9 (8.5-77.1)	40.4 (12.6-84.0)	<0.0001	47.3 (18.5-90.8)	<0.0001	55.2 (21.4-96.2)	<0.0001
AI	2.56 (1.02-5.29)	2.50 (1.09-5.83)	0.5335	2.29 (1.72-6.03)	0.3272	2.22 (0.85-5.61)	0.0399
LDL-C (mg/dl)	27.4 (6.7-83.9)	39.6 (9.1-100.9)	<0.0001	44.0 (14.1-104.9)	<0.0001	71.4 (14.1-147.9)	<0.0001
sdLDL (mg/dl)	9.2 (3.1-25.4)	12.0 (5.5-24.5)	<0.0001	12.7 (5.4-30.9)	<0.0001	18.8 (5.6-69.8)	<0.0001
sdLDL/LDL (%)	35.3 (20.5-71.2)	29.9 (20.6-71.6)	0.0028	29.8 (20.3-65.8)	0.0003	27.6 (20.6-56.7)	0.0006

図表 8



方法

対象は抗 TNF- α 療法をうけた RA 患者 50 名 (インフリキシマブ Infliximab 24 名、エタネルセプト Etanercept 26 名) である。スタチン、 β ブロッカー、経口避妊薬、甲状腺ホルモンなど、脂質代謝に影響を及ぼす薬剤を内服している患者は対象から除外した (図表 3)。

関節リウマチ活動性については、Disease Activity Score 28 (DAS28)、C 反応性タンパク C-reactive Protein (CRP)、体重 (BW)、Body Mass Index (BMI)、ステロイドの内服量をみた。

脂質解析については、高速液体クロマトグラフィーによって、リポタンパク質をサイズ毎に分けて定量を行った。総コレステロール Total Cholesterol (TC)、HDL コレステロール (HDL-C)、動脈硬化指数 Atherogenic Index (AI)、LDL コレステロール (LDL-C)、sdLDL、sdLDL/LDL 比について、検討を行った。なお、AI = (TC-HDL-C) / HDL-C で算出した。

また、疾患活動性変化と脂質変化の関係を調べるために、2ヵ月、6ヵ月、1年間での CRP、DAS28 と TC、HDL-C、LDL-C、sdLDL において、変化率による解析を行った。

有意差検定には Wilcoxon の符号付順位和検定を用いた。疾患活動性変化と脂質変化の相関検定には Spearman の順位相関係数を用いた。有意水準は $p < 0.05$ とした (図表 4)。

結果

患者の年齢の中央値は 55 歳であり、女性 43 名、男性 7 名であった。平均 BMI は 21.4 kg/m²、平均体重は 51.6 kg、平均罹病期間は 3.4 年である。この内、メトトレキサート Methotrexate (MTX) は 43 名 (86%)、プレドニゾン Prednisolone (PSL) は 31 名 (62%) に投与されていた (図表 5)。

抗 TNF- α 療法による関節リウマチ活動性について

図表 9

	2ヶ月		6ヶ月		1年	
	Δ CRP	Δ DAS28	Δ CRP	Δ DAS28	Δ CRP	Δ DAS28
Δ TC	0.05	-0.05	0.08	0.01	-0.21	-0.22
Δ HDL-C	-0.05	-0.10	-0.04	-0.05	-0.14	0.18
Δ LDL-C	-0.09	-0.10	0.12	0.14	-0.03	0.11
Δ sdLDL	-0.20	-0.20	0.00	-0.03	-0.14	0.07

数値は相関係数。 Δ CRP = CRP - CRP(0), Δ DAS28 = DAS28 - DAS28(0), Δ TC = TC - TC(0), Δ HDL-C = HDL-C - HDL-C(0), Δ LDL-C = LDL-C - LDL-C(0), Δ sdLDL = sdLDL - sdLDL(0).

図表 11

結論
抗TNF- α 製剤により総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール、sdLDLはすべて有意に上昇したが、一方、sdLDL/LDL比やatherogenic indexは減少した。これらが、脂質代謝に良い影響を及ぼし、この脂質変化が心血管イベントを減少させる一因となり、予後改善につながる可能性が示唆された。

図表 10

考察
抗TNF- α 製剤で脂質変化が起こる理由としては以下が考えられる。 ①抗炎症作用による効果(生物学的製剤以外のDMARDでも、関節リウマチの活動性が低下すると脂質変化が生じるとの報告がある ⁷⁾ 。 ②関節リウマチの疼痛がコントロールされることで、運動量が増えるため(運動量が増えるとHDL-Cが上昇するとの報告がある ⁸⁾ 。 ③TNF- α を阻害する効果(抗TNF- α 製剤投与でアディポネクチンが上昇するという報告がある ⁹⁾ 。

7) Semin Arthritis Rheum 2008;38:13-9.
8) Postgrad Med. 1985; 78:64-7, 70, 72-5.
9) J Rheumatol 2008;35:936-8.

値において有意差はみられなかった(図表9)。

考察

抗TNF- α 製剤で脂質変化が起こる理由としては、以下の3点が考えられる。1つは抗炎症作用による効果であり、生物学的製剤以外の抗リウマチ薬においてもRAの活動性が低下すると脂質変化が生じるとの報告がある⁷⁾。

2つ目は関節リウマチの疼痛がコントロールされることで、運動量が増えるためであり、運動量が増えるとHDL-Cが上昇するとの報告がある⁸⁾。

3つ目はTNF- α を阻害する効果であり、抗TNF- α 製剤投与でアディポネクチンが上昇するという報告がある⁹⁾(図表10)。

結論

抗TNF- α 製剤の投与によって、TC、LDL-C、HDL-C、sdLDLは全て有意に上昇した。一方、sdLDL/LDL比やAIは減少した。そのため、抗TNF- α 製剤の投与は、脂質代謝に良い影響を及ぼし、心血管イベントを減少させる一因となり、予後改善につながる可能性が示唆された(図表11)。

参考文献

- 1) Arthritis Rheum 2002; 46: 862-73
- 2) Arthritis Rheum 2005; 52: 722-32.
- 3) JAMA 1988; 260: 1917-21.
- 4) Arthritis Rheum 2001; 44: 2761-7.
- 5) Arthritis Rheum 2005; 52Suppl: S145
- 6) J Rheumatol 2005; 32: 1213-8
- 7) Semin Arthritis Rheum 2008; 38: 13-9.
- 8) Postgrad Med 1985; 78: 64-7, 70, 72-5.
- 9) J Rheumatol 2008; 35: 936-8.

は、2ヵ月後には Δ DAS28-CRP、CRPが著明に改善し、その後も改善を続けた。BMIについては、1年の観察期間中に有意差は認められなかった。1年後の薬剤の投与量については、MTXは投与量に有意差はみられなかったが、PSLは有意に減量されていた(図表6)。

脂質変化については、抗TNF- α 療法開始後、2ヵ月には、TC、HDL-C、LDL-Cが有意に上昇し、その後も上昇を続けた。AIは1年後には有意に低下していた。sdLDLは2ヵ月後には有意に上昇していたが、sdLDL/LDL比は低下していた(図表7)。

抗TNF- α 療法によって観察期間中のPSLの投与量が有意に減量していたことから、PSL投与群および非投与群にわけて、脂質変化の検討を行った。PSL非投与群においても、TC、sdLDLは2ヵ月目から有意に上昇していた。sdLDL/LDL比は6ヵ月目から有意に低下していた。AIについては、有意差がみられなかった(図表8)。

疾患活動性変化と脂質変化の関係については、全ての

DISCUSSION

座長・今井淳子（一番町リウマチクリニック） 抗 TNF- α 製剤が脂質代謝により効果をもたらし、動脈硬化のリスクを減少させるといった報告は時々目にしますが、今回、sdLDL に特に注目されて、解析を行った理由をお聞かせ下さい。

大 西 昨今、LDL の中でも sdLDL が特に悪玉であり、動脈硬化や心血管疾患では高値であると注目されています。また、RA 患者に sdLDL が高値であるという報告もあったので、今回、sdLDL に注目して検討を行いました。

座長・今井 ステロイド投与群の中で、内服量の違いに注目して、今回のデータとの関連を調べるということは検討されましたでしょうか。

大 西 行っておりません。

柴 田 メタボリックシンドロームについての講義をよく行うのですが、その中で HDL は善玉、LDL は

悪玉であり、HDL は増加し、LDL は減少する方がよいということをお話ししています。しかし、今回の結果をみると、LDL は上昇しているのに、AI は減少しています。このことをどう考えたらよいのでしょうか。

大 西 確かに LDL は上昇していますが、HDL が上昇している割合の方が高いので、結果として AI が減少したと考えられます。

柴 田 ということは、抗 TNF- α 製剤を投与して LDL が上昇したとしても、治療上問題ないということなのでしょうか。

大 西 難しいところです。ただ、今回、対象者の抗 TNF- α 製剤投与前の LDL は、正常範囲内またはそれ以下という低値であり、投与後に数名は LDL が急上昇していますが、それでも正常範囲内にとどまっているような状態でした。したがって、LDL が正常範囲を超えた場合には今回の結果は当てはまらないと考えます。

骨盤骨切り術術後の進行例に対するナビゲーションを併用したTHAの小経験

[愛媛大学医学系研究科 運動器学] 今井 浩・渡部 昌平・間島 直彦・竹葉 淳・忽那 辰彦・三浦 裕正

図表1



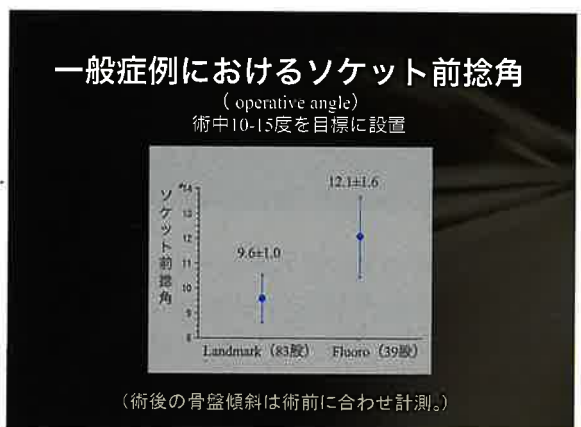
図表2



図表3



図表4



はじめに

我が国の変形性股関節症は臼蓋形成不全に起因するものが多く、今日まで様々な骨盤骨切り術や大腿骨近位部骨切り術などの関節温存手術が報告されてきた。

一方で関節温存術術後進行例も散見され、人工股関節置換術 Total Hip Arthroplasty (THA) で対応する際、既存の手術に伴う変形のため、治療に難渋する。

目的

寛骨臼に高度変形を伴う症例のTHAにおいて、ソケット設置にCTベース・ナビゲーションシステム Landmark Matching Navigation System (Landmark 法) およ

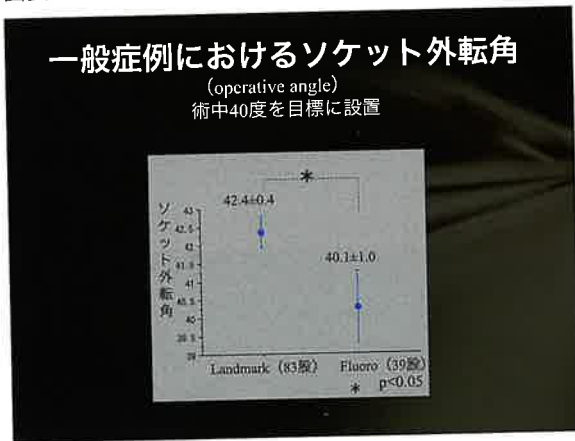
び Fluoroscopic Matching Navigation System (Fluoro 法) を導入することで、脱臼しない精度の高いソケット設置が可能であったかどうかを検討する。

方法

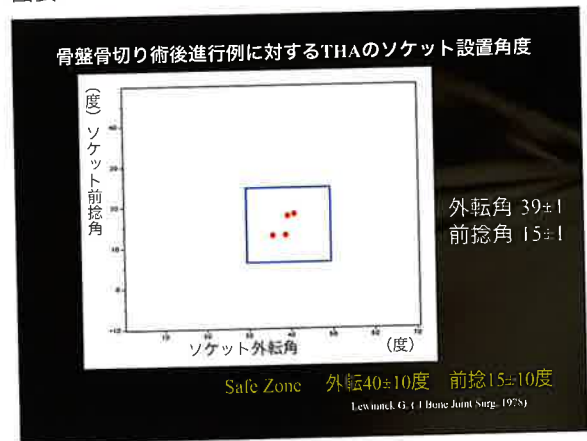
ナビゲーションシステム使用時のソケット設置角度を算出し、一般症例 121 股 (Landmark 法が 83 股、Fluoro 法が 39 股) と変形の強い骨盤骨切り術後進行例 4 股 (臼蓋回転骨切り術後が 3 股、棚形成と大腿骨外反骨切り術後が 1 股) について比較を行った。

ソケット設置角度の計測方法は、術後に撮影した CT 画像を JMM 3D テンプレートに読み込ませ、設置したソ

図表 5



図表 7



図表 6

骨盤骨切り術後進行例の内訳

白蓋回旋骨切り術後	3股
嚢形成と大腿骨外反骨切り術後	1股
全例 女性	
初回手術時平均年齢	32歳 (20~50歳)
THA施行時平均年齢	55歳 (39~69歳)
使用機種	JMM社AMSソケット 4股
	JMM社Perfix stem 3股
	JMM社I型Long stem 1股
使用したナビゲーションシステム	Landmark 1股
	Fluoroscopy 3股

図表 8

症例 1

主訴	左股関節痛
現病歴	先天性股関節脱臼にて加療歴あり。 20歳までに数回左股関節の手術を受けた。 昭和57年42歳で当院初診。 平成22年9月から右膝と左股関節痛増強。 平成23年12月3日左股関節にフルオロナビゲーション使用しTHAを施行した。

ケットの bed 面を基準とした値を使用する。なお、術後の骨盤傾斜の変化は術前の傾斜に合わせる。この際、ソケット設置は骨盤傾斜を考慮し、外転 40 度、前捻 10~15 度を目標とした (図表 1)。

CT ベース Landmark 法は、まず初めに術前 2.5mm スライスで撮影した両下肢の CT 画像から 3D 画像を作成し、端末で白蓋と大腿骨の画像の分離分割を行う。そのデータを手術室に設置してある Brain LAB 社製 Vector Vision Hip CT 3.5.1 に入力する。患者の腸骨稜に赤外線反射球付きフレームを設置し、骨盤の実際の位置と 3D 画像とを一致させる。腸骨稜、白蓋底、白蓋縁を含む 15 点と上前腸骨棘および術中設定する上記以外の任意の 1 点を登録し、術前 3D 画像とマッチングさせる。この操作を行うことにより、モニター上に 3D 画像と術野との間の誤差が表示され、3mm 以上誤差があれば先に進めないように設定されている (図表 2)。

CT ベース Fluoro 法は患者の腸骨稜と C-arm に赤外線反射球付きフレームを設置し、術前の 3D 画像とのマッ

チングを行う。さらに患者が側臥位になった後に、赤外線反射球付きポインターで上前腸骨棘と腸骨稜 2カ所を登録し、術前の 3D-CT 画像と位置合わせを行う (図表 3)。

結果

一般症例におけるソケット前捻角は術中 10~15 度を目標に設置しているが、一般症例 Landmark 群では 9.6 ± 1.0 度、一般症例 Fluoro 群では 12.1 ± 1.6 度と、非常に精度が高く設置されていた (図表 4)。

一般症例におけるソケット外転角は術中 40 度を目標に設置しているが、一般症例 Landmark 群では 42.4 ± 0.4 度、一般症例 Fluoro 群では 40.1 ± 1.0 度であり、こちらも非常に精度が高く設置されていた (図表 5)。

骨盤骨切り術後進行例 4 股は全例女性であり、初回手術時平均年齢は 32 歳 (20~50 歳)、THA 施行時平均年齢は 55 歳 (39~69 歳) であった。使用したナビゲーションシステムは Landmark 法が 1 股、Fluoro 法が 3 股である (図表 6)。

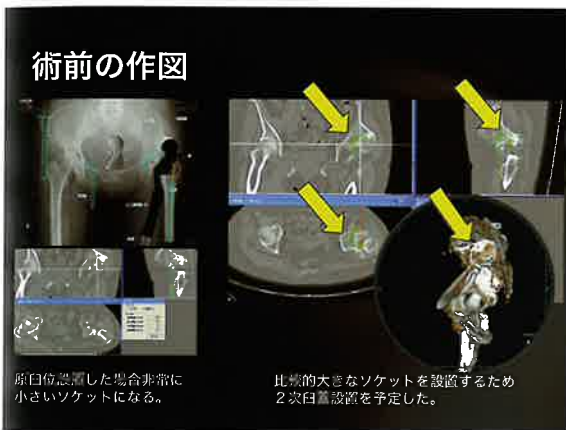
図表 9



図表 11



図表 10



図表 12



骨盤骨切り術後進行例においても、ソケット前捻角が 15 ± 1 度、ソケット外転角が 39 ± 1 度と、非常に精度が高く設置されていた (図表 7)。

骨盤骨切り術後進行例を 1 例挙げる。71 歳、女性。主訴は左股関節痛である。先天性股関節脱臼にて治療歴があり、20 歳までに左股関節の手術を数回受けていた。昭和 57 年 42 歳で当院を初診した。平成 22 年 9 月から右膝および左股関節痛が増強したため、平成 23 年 12 月に左股関節にコンピュータ支援下に THA を施行した (図表 8)。

術前単純 X 線像および CT 画像により、強い変形を認めた (図表 9)。特に臼蓋側の変形は強く一般症例のようにソケットを原臼位に設置した場合非常に小さいソケットを使用することになってしまうため、2 次臼蓋にソケットを設置することとした (図表 10)。

CT ベース Fluoro Matching Navigation を用いた THA では、実際の術野と同様の画像をモニター上に得ることができる (図表 11)。特に術中臼蓋を掘削する際、前後壁あるいは内板に大きな骨欠損を生じさせることなく、予

定していた設置位置に正確に設置できる (図表 12)。

術後単純 X 線像、CT 画像において、ソケット前捻角、ソケット外転角がセーフゾーン¹⁾に設置できたことが確認できた (図表 13、14)。術後 3 週間目に大転子部が離開したため再接合を行い、現在は杖歩行にまで回復した (図表 15)。

考 察

人工股関節置換術の長期成績の向上には脱臼をさせないことと耐久性を高めることが挙げられる。脱臼を予防する安全域となるソケット設置角は、外転角が 40 ± 10 度、前捻角が 15 ± 10 度と報告されている。しかし、ステム前捻と可動域を加味したソケット設置角の安全域はさらに狭くなる²⁾ (図表 16)。そのため、ソケット設置角度というのは非常に重要である。

当院では安全域へのソケット設置を目指して、6 年前からナビゲーションシステムを導入した。ナビゲーションシステムには術前 CT 情報が必要な CT ベース・ナビ

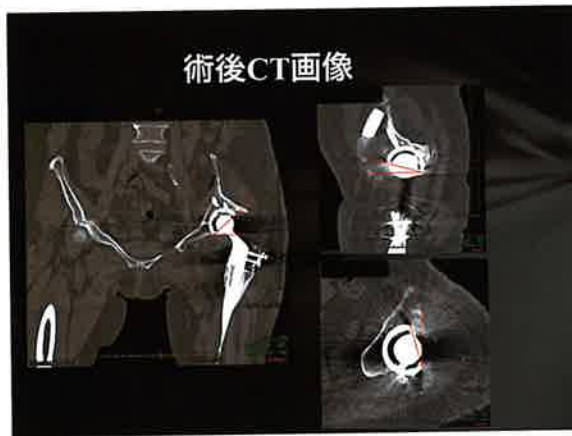
図表 13



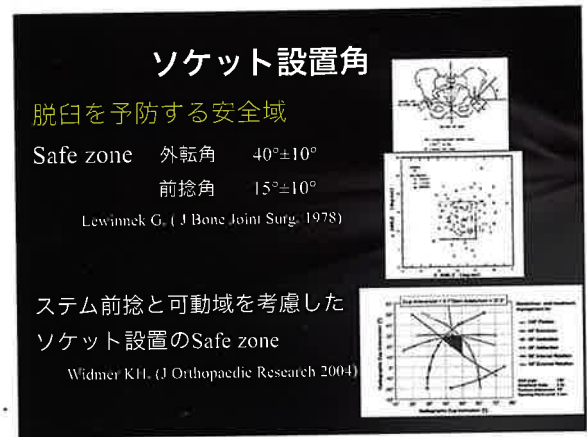
図表 15



図表 14



図表 16



レーションと術前 CT 情報が不要な CT フリー・ナビゲーションがあるが、前者の方が精度が高いことから、当院では CT ベースを採用した (図表 17)。

ソケット設置におけるナビゲーションの有用性は、1998年に DiGioia らが、THA におけるコンピュータ支援手術導入により術前プラン通りのコンポーネント設置を実現した³⁾と報告したのを皮きりに、世界中でその有用性を認める様々な報告がなされている。

日本でも、骨盤の傾きがあっても精度高くソケット設置が可能であること⁴⁾、CT ベース・ナビゲーションによって設置角度のばらつきが小さくなること⁵⁾、設置ソケットサイズがほぼ術前計画通りであったこと⁶⁾、術後動作制限なく脱臼を回避するために CT ベース・ナビゲーションが有用であること⁷⁾が報告されており、THA 施行時のナビゲーション導入が勧められている。一方で、CT フリー・ナビゲーションは高度な変形、肥満症例にはやや不向きであるという報告もある⁸⁾ (図表 18)。

変形の強い難治症例では特に正確なソケット設置にお

けるランドマークの認識が困難なため、こうしたナビゲーションシステムが有用である。伊藤らは⁹⁾ 骨盤骨切り術後の THA において骨性被覆の観点から術前のコンピュータシミュレーションが有用であると報告している。

今回の難治症例においてはソケットを高位設置せざるを得なかった。ソケットの高位設置はソケットの loosening の割合が高いとの報告もみられ¹⁰⁾、今後注意深く経過観察していく必要がある (図表 19)。

まとめ

骨盤骨切り術後の進行症例に対する THA を 4 例に経験した。臼蓋ソケットの設置角度は 4 例全て safe zone 内に設置できていた。変形の強い難治症例に対するナビゲーションの導入は正確なソケット設置に有用であった (図表 20)。

図表 17

安全域へのソケット設置を目指して

ナビゲーションシステムの導入

- ◆ 術前CT情報が必要：CT ベース ナビゲーション
 - Landmark matching
 - ： Stryker社 CT-based Hip Navigation system
 - ： BrainLAB社 Vector Vision Hip 2.5
 - Fluoroscopic matching
 - ： BrainLAB社 Vector Vision Hip 3.5.1
- ◆ 術前CT情報が不要：CT フリー ナビゲーション imageless
 - ： Aesculap社 Orthopilot その他

図表 19


難治症例へのナビゲーション導入

変形の強い難治症例では正確なソケット設置角度の認識が困難。

これまでの報告：

骨盤骨切り術後のTHAにおいて骨性被覆の観点から術前のコンピュータシミュレーションが有用である。
(伊藤ら 人工関節学会誌 2004)

ソケットの高位設置はソケット、ステムともに loosening の割合が増加する。(Pagnano MW. J Bone Joint Surg. 1996)



図表 18

ソケット設置におけるナビゲーションの有用性

- ・ コンピューター支援整形外科手術導入により術前プラン通りの component 設置を実現。
(DiGioia AM CORR 1998)

ソケット設置

- ・ 骨盤の傾きがあっても精度高くソケット設置が可能。
(松浦ら 人工関節学会誌 2005)
- ・ CTベースナビで設置位置のばらつきが小さくなる。
(藤原ら 人工関節学会誌 2006)
- ・ 設置ソケットサイズがほぼ術前計画通りであった。
(松浦ら Hip joint 2009)
- ・ 術後動作制限なく脱臼を回避するためにCTベースナビが有用。
(三木ら Hip joint 2010)
- ・ CTフリーナビは高度な変形、肥満症例にはやや不向き。
(塚田ら Hip joint 2010)

図表 20

まとめ

- ◆ 骨盤骨切り術後の進行症例に対するTHAを4例に経験した。
- ◆ 白蓋ソケットの設置角度は4例全て safe zone 内に設置できていた。
- ◆ 変形の強い難治症例に対するナビゲーションの導入は正確なソケット設置に有用であった。

参考文献

- 1) Lewinnek G. (J Bone Joint Surg. 1978)
- 2) Widmer KH. (JOrthopaedic Research 2004)
- 3) DiGioia AM CORR 1998
- 4) 松浦ら 人工関節学会誌 2005
- 5) 浅海ら 人工関節学会誌 2006
- 6) 藤原ら Hip joint 2009
- 7) 三木ら Hip joint 2010
- 8) 塚田ら Hip joint 2010
- 9) 伊藤ら 人工関節学会誌 2004
- 10) Pagnano MW. J Bone Joint Surg. 1996

DISCUSSION

座長・今井 (一番町リウマチクリニック) コンピュータシステムの導入によって、手術後の脱臼をできる限り防ぐことができる手術が可能ということは、心強い限りです。今回の難治症例4例は先天性股関節脱臼症でしたが、RA や SLE でステロイドを長期服用している患者にとっても、骨破壊が進行

し、THA や TKA をせざるを得ない場合が多々あります。そういった場合でも、このシステムは有用ということですね。

今井 その通りです。他にも otto 骨盤のような症例にも有用だと考えています。深さや方向を適切に指示してくれるため、医師の手技の有無にかかわらず、安全に精度の高い手術ができる可能性のあるツールだと考えています。

柴田 Schanz 骨切り術後のあれほどの難治症例の白蓋が非常にきれいに設置できていることに感心しました。難治症例4例のうち、RAO 後の再手術が3例ですが、少ないですね。しかも、RAO 後の再手術はそれほど手技が難しくないと認識していますが、ナビゲーションシステムを使用する必要がありますのでしょうか。

今井 今回の3例は骨盤にノミが入っていたため、骨盤に骨がない状態でしたので、難治症例としました。

柴田 それで3例なのですね。わかりました。

low dose MTX 加療中ニューモシスチス肺炎を発症し早期に診断した例

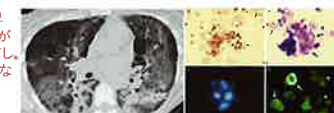
〔松山赤十字病院リウマチ膠原病センター〕 押領司 健介・植木 尚子・小西 央彦・鎌田 一億・水木 伸一・横田 英介

図表 1

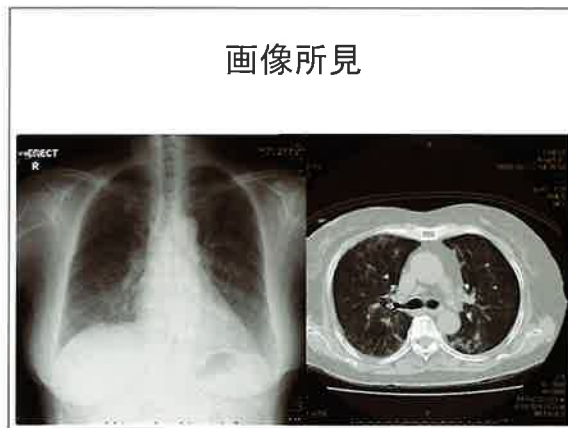
ニューモシスチス肺炎

- RAにおける致死率は約30パーセント。
- 年齢・肺疾患の有無・他の免疫抑制剤やステロイドの使用でリスク上昇。→予防内服を！
- 診断: β -D-glucan→感度92%、特異度86%。
動脈血ガス分析→PaCO₂が30前後まで低下
胸部レントゲンで淡い陰影
CTで多彩な像

呼吸困難や倦怠感あり、CRPが上昇し、胸写で違和感あり、 β Dグルカンが陽性で、血ガスでCO₂が著明に低下し、カンジダ・アスペルギルス抗原陰性ならばほぼニューモシスチス肺炎。



図表 3



図表 2

症例1

79歳女性
罹病期間: 3年、間質性肺炎あり
MTX 6mg/週、PSL 5mgで加療中
1か月前より食思不振・食事摂取困難あり近医より胃腸炎疑いで紹介

<来院時検査>

WBC	8890 / μ L	KL-6	1143 U/ml
Hb	12.2 g/dl	β Dグルカン	25.4 pg/ml
Plt	33.5万 / μ L	PaO ₂	62 torr
CRP	8.51 mg/dl	PaCO ₂	27 torr

図表 4

経過

以下の加療を行い、速やかに治癒。

- ・PSL 80mg x 5days → 40mg x 5days → 20mg x 5days → 2週ごとに2.5mgずつ減量
- ・バクタ 9g x 12days → 4g x 9days → 1g
- ・O₂投与 2L x 5days、以後O₂ free

はじめに

関節リウマチ Rheumatoid Arthritis (RA) 患者におけるニューモシスチス肺炎 Pneumocystis Pneumonia (PCP) 致死率は約 30 パーセントであり、年齢および肺疾患の有無、他の免疫抑制剤やステロイドの使用によってリスクが上昇することから、予防内服を行っていることが多いのが現状である。

患者に呼吸困難や倦怠感があり、CRP が上昇し、胸部 X 線像で違和感があり、 β -D グルカンの値が陽性かつ血ガスで CO₂ が著明に低下し、カンジダおよびアスペルギルス抗原が陰性であれば、ほぼニューモシスチス肺炎と

診断できる (図表 1)。

2011 年 2 月にメトトレキサート Methotrexate (MTX) の成人用量増量が承認された。MTX は必要に応じて週 16mg まで使用することができ、また、抗リウマチ薬の中の第一選択薬剤として用いることができることになった。そこで今回、low dose MTX 加療中にニューモシスチス肺炎を発症し、早期に診断、治療を行った 2 つの症例をみていくことで、今後、増えていくと思われるニューモシスチス肺炎の早期発見の大切さを考えたい。

図表 5

症例2

67歳女性
罹病期間: 6年、間質性肺炎なし
MTX 8mg/週、PSL 2mgで加療中
2週間前より全身倦怠感・咳・痰、3日前より食思不振あり来院

<来院時検査>

WBC	1590 / μ L	KL-6	2300 U/ml
Hb	6.5 g/dl	β -Dグルカン	11.6 pg/ml
Plt	4.2万 / μ L	PaO ₂	100 torr
CRP	3.63 mg/dl	PaCO ₂	31 torr

図表 7

経過

- まず骨髄抑制に対し活性型葉酸ロイコポリンを6時間毎に筋注。酸素飽和度の低下がないため、骨髄抑制に悪影響を与えかねないバクタの投与は骨髄が回復しかけた頃合いに開始することとした。
- PSL 80mgx5daysの投与を開始し、気管支鏡下にBALを施行。3病日に骨髄の回復傾向がみられたためこの時点でバクタ2g/日の投与を開始した。後にBALでニューモシスチスPCR陽性であることが判明した。
- バクタ開始後一時画像所見は増悪したが、以降速やかに治癒傾向となり、退院。画像上陰影は消失した。なお、経過中**酸素投与は必要としなかった**。

図表 6

画像所見

図表 8

日本でlow dose MTX投与中に ニューモシスチス肺炎を生じた症例

- 平均年齢67.7歳
- 2人を除き60歳以上
- PSLは10mg以下
- 投与開始直後が多い

↓

不顕性感染が多い?

Case	Age	RA duration (years)	MTX (mg/week)	MTX duration (months)	PSL (mg/day)	Ref.
1	410	27	2.5	7	5	(13)
2	730	9	6	4	1.5	(14)
3	640	3	6	8	None	(15)
4	720	19	6	5	None	(16)
5	660	7	10	2 years	2.5	(20)
6	740	8	6	1	7-10	(21)
7	500	11	7	40	7	(22)
8	660	17	6	147	6	(23)
9	730	14	7.5	13	16	(23)
10	610	26	10	7	5	(25)
11	760	10	6	4	None	(25)
12	620	5	5	1	5-10	(26)
13	700	13	7.5	1.5	1.5-15	(24)
14	700	50	6	3	5	Our study
15	750	6 months	2	3	None	Our study

Mod Rheumatol (2008) 18:240-246

症 例

79歳女性. 罹病期間は3年であり、間質性肺炎を有していた。MTX 6mg/週、PSL 5mg/週で加療中である。1ヵ月前より食思不振、食事摂取困難があり、近医より胃腸炎疑いにて当院に紹介受診となった。来院時の検査では、CRP 8.51 mg/dl、KL-6 1143 U/ml、 β -Dグルカン 25.4pg/mlと上昇しており、一方、PaCO₂は27torrとかなり低下していた(図表2)。

胸部X線像およびCTにおいて陰影を認めたため、ニューモシスチス肺炎と診断して加療を行った(図表3)。

PSL 80mg/日、40mg/日、20mg/日と5日間ずつ内服し、その後、2週間ごとに2.5mgずつ減量していった。同時にバクタ錠9gを12日間で内服し、4gに減量して4日間で内服した後、1gに減量した。酸素は5日間2L投与した後、中止した。結果、患者は速やかに治癒した(図表4)。

67歳女性. 罹病期間は6年であり、間質性肺炎の既往はみられなかった。MTX 8mg/週、PSL 2mgで加療中で

ある。2週間前より全身倦怠感、咳、痰が生じ、3日前より食思不振がみられたため、来院となった。来院時の検査では、WBC 1590 / μ L、Hb 6.5 g/dl、Plt 4.2 / μ Lと骨髄抑制が強く、CRP 3.63 mg/dl、KL-6 2300 U/ml、 β -Dグルカン 11.6 pg/mlと上昇していた。PaCO₂が31 torrと低下していたが、PaO₂は100 torrと低下はみられなかった(図表5)。胸部X線像では異常所見を認めるまでにはいかなかった。CTでは一部を残して、肺野が白くなっていることがわかった(図表6)。

まず骨髄抑制に対し、活性型葉酸ロイコポリンの6時間ごとの筋注を行った。酸素飽和度の低下がないため、骨髄抑制に悪影響を与えかねないバクタの投与は骨髄が回復しかけた頃合いに開始することとした。

PSL 80mgの5日間投与を開始すると共に、気管支鏡下に気管支肺胞洗浄 Bronchoalveolar Lavage (BAL)を施行した。3病日に骨髄の回復傾向がみられたため、この時点でバクタ2g/日の投与を開始した。後にBALで

図表 9

RA患者で無症候性にニューモシスチスを有している症例

RA patients positive for PCP	RA patients positive for PPD	PPV	Case	Age (yr)	4-4 disease status	MTXCR	Treatment	Pulmonary disease
10/100 (10%)	10/100 (10%)	100%	1	66	1	3.0	MTX (0 mg/week)	No
10/100 (10%)	10/100 (10%)	100%	2	70	1	5.1	PSL (0 mg/day)	No
10/100 (10%)	10/100 (10%)	100%	3	70	1	4.1	MTX (0 mg/week)	No
10/100 (10%)	10/100 (10%)	100%	4	70	1	3.1	PSL (0 mg/day)	No
10/100 (10%)	10/100 (10%)	100%	5	70	1	3.1	MTX (0 mg/week)	No
10/100 (10%)	10/100 (10%)	100%	6	70	1	3.1	MTX (0 mg/week)	No
10/100 (10%)	10/100 (10%)	100%	7	70	1	3.1	MTX (0 mg/week)	No
10/100 (10%)	10/100 (10%)	100%	8	70	1	3.1	MTX (0 mg/week)	No
10/100 (10%)	10/100 (10%)	100%	9	70	1	3.1	MTX (0 mg/week)	No
10/100 (10%)	10/100 (10%)	100%	10	70	1	3.1	MTX (0 mg/week)	No
10/100 (10%)	10/100 (10%)	100%	11	70	1	3.1	MTX (0 mg/week)	No
10/100 (10%)	10/100 (10%)	100%	12	70	1	3.1	MTX (0 mg/week)	No
10/100 (10%)	10/100 (10%)	100%	13	70	1	3.1	MTX (0 mg/week)	No
10/100 (10%)	10/100 (10%)	100%	14	70	1	3.1	MTX (0 mg/week)	No
10/100 (10%)	10/100 (10%)	100%	15	70	1	3.1	MTX (0 mg/week)	No
10/100 (10%)	10/100 (10%)	100%	16	70	1	3.1	MTX (0 mg/week)	No
10/100 (10%)	10/100 (10%)	100%	17	70	1	3.1	MTX (0 mg/week)	No
10/100 (10%)	10/100 (10%)	100%	18	70	1	3.1	MTX (0 mg/week)	No
10/100 (10%)	10/100 (10%)	100%	19	70	1	3.1	MTX (0 mg/week)	No
10/100 (10%)	10/100 (10%)	100%	20	70	1	3.1	MTX (0 mg/week)	No
10/100 (10%)	10/100 (10%)	100%	21	70	1	3.1	MTX (0 mg/week)	No
10/100 (10%)	10/100 (10%)	100%	22	70	1	3.1	MTX (0 mg/week)	No
10/100 (10%)	10/100 (10%)	100%	23	70	1	3.1	MTX (0 mg/week)	No
10/100 (10%)	10/100 (10%)	100%	24	70	1	3.1	MTX (0 mg/week)	No
10/100 (10%)	10/100 (10%)	100%	25	70	1	3.1	MTX (0 mg/week)	No
10/100 (10%)	10/100 (10%)	100%	26	70	1	3.1	MTX (0 mg/week)	No
10/100 (10%)	10/100 (10%)	100%	27	70	1	3.1	MTX (0 mg/week)	No
10/100 (10%)	10/100 (10%)	100%	28	70	1	3.1	MTX (0 mg/week)	No
10/100 (10%)	10/100 (10%)	100%	29	70	1	3.1	MTX (0 mg/week)	No
10/100 (10%)	10/100 (10%)	100%	30	70	1	3.1	MTX (0 mg/week)	No
10/100 (10%)	10/100 (10%)	100%	31	70	1	3.1	MTX (0 mg/week)	No
10/100 (10%)	10/100 (10%)	100%	32	70	1	3.1	MTX (0 mg/week)	No
10/100 (10%)	10/100 (10%)	100%	33	70	1	3.1	MTX (0 mg/week)	No
10/100 (10%)	10/100 (10%)	100%	34	70	1	3.1	MTX (0 mg/week)	No
10/100 (10%)	10/100 (10%)	100%	35	70	1	3.1	MTX (0 mg/week)	No
10/100 (10%)	10/100 (10%)	100%	36	70	1	3.1	MTX (0 mg/week)	No
10/100 (10%)	10/100 (10%)	100%	37	70	1	3.1	MTX (0 mg/week)	No
10/100 (10%)	10/100 (10%)	100%	38	70	1	3.1	MTX (0 mg/week)	No
10/100 (10%)	10/100 (10%)	100%	39	70	1	3.1	MTX (0 mg/week)	No
10/100 (10%)	10/100 (10%)	100%	40	70	1	3.1	MTX (0 mg/week)	No
10/100 (10%)	10/100 (10%)	100%	41	70	1	3.1	MTX (0 mg/week)	No
10/100 (10%)	10/100 (10%)	100%	42	70	1	3.1	MTX (0 mg/week)	No
10/100 (10%)	10/100 (10%)	100%	43	70	1	3.1	MTX (0 mg/week)	No
10/100 (10%)	10/100 (10%)	100%	44	70	1	3.1	MTX (0 mg/week)	No
10/100 (10%)	10/100 (10%)	100%	45	70	1	3.1	MTX (0 mg/week)	No
10/100 (10%)	10/100 (10%)	100%	46	70	1	3.1	MTX (0 mg/week)	No
10/100 (10%)	10/100 (10%)	100%	47	70	1	3.1	MTX (0 mg/week)	No
10/100 (10%)	10/100 (10%)	100%	48	70	1	3.1	MTX (0 mg/week)	No
10/100 (10%)	10/100 (10%)	100%	49	70	1	3.1	MTX (0 mg/week)	No
10/100 (10%)	10/100 (10%)	100%	50	70	1	3.1	MTX (0 mg/week)	No
10/100 (10%)	10/100 (10%)	100%	51	70	1	3.1	MTX (0 mg/week)	No
10/100 (10%)	10/100 (10%)	100%	52	70	1	3.1	MTX (0 mg/week)	No
10/100 (10%)	10/100 (10%)	100%	53	70	1	3.1	MTX (0 mg/week)	No
10/100 (10%)	10/100 (10%)	100%	54	70	1	3.1	MTX (0 mg/week)	No
10/100 (10%)	10/100 (10%)	100%	55	70	1	3.1	MTX (0 mg/week)	No

Mod Rheumatol (2008) 18:240-246

- PCR陽性群は陰性群よりかなり高齢。
- 65歳以上の患者の18.8%がPCR陽性であった。
- Case1は検査の1ヵ月後にニューモシスチス肺炎を発症。

図表 11

結語

- Low dose MTX加療中のRA患者でニューモシスチス肺炎を発症した例を経験した。早期に治療できたことで、いずれも瘢痕を残さず治癒した。
- 高齢者では無症候性のキャリアが一定数存在する可能性があり、加齢・RAの加療で発症すると考えられる。
- 高齢者は症状が非特異的なことがありニューモシスチスの可能性を常に念頭に置くべきである。
- 本邦でMTXの用量が増量となったことから、今後より一層ニューモシスチス肺炎の発症に留意すべきである。

図表 10

早期発見の鍵

- しんどい
- 食欲がない
- 関節が腫れていないのにCRPが陰性化していない
- 頻呼吸 (呼吸回数>16回/分)
- 胸でなんとなくおかしい
- バクタの予防投与をしていない
- SpO₂低下

以上の所見は、ニューモシスチス肺炎の可能性を示唆する。

間質性肺炎等の肺病変を有するRA患者にMTXを投与する際、バクタの予防投与(0.5錠/日 or 4錠/週)をしたほうがよいと思われる。

肺疾患がなくても、65歳以上のRA患者はバクタを投与したほうがよいかも。

ニューモシスチス PCR 陽性であることが判明した。バクタ開始後、一時画像所見は増悪したが、以降速やかに治癒傾向となり、画像上の陰影が消失したため、退院となった。なお、経過中に酸素投与は必要としなかった(図表7)。

考察

日本で low dose MTX 投与中にニューモシスチス肺炎を生じた症例は、今までも数多く報告されている。15症例をまとめた報告では、患者の平均年齢は67.7歳であり、PSLの内服量は10mg以下で、かつニューモシスチス肺炎の罹患はMTX投与開始直後が多かった。不顕性感染が多いと予測し、無症候のRA患者55人のPCRを行ったところ、6人がニューモシスチス陽性であった。また、PCR陽性群は陰性群よりかなり高齢であり、65歳以上の患者においては18.8%がPCR陽性であった。そして、6例の内の1例は検査の1ヵ月後にニューモシスチス

肺炎を発症していた¹⁾。この報告から、無症候のキャリアが少なからずいるということがわかる(図表8、9)。

高齢者は明確な症状が出にくいいため、早期発見のためには、しんどい、食欲がないといった患者からの訴えや、関節の腫脹はみられないにもかかわらずCRPが陰性化していないこと、頻呼吸であること(呼吸回数>16回/分)、胸部X線画像に違和感があること、バクタの予防投与を行っていないこと、SpO₂が低下していることなどといった所見がみられた場合は、ニューモシスチス肺炎の可能性を疑ってみるべきである。

また、間質性肺炎等の肺病変を有するRA患者にMTXを投与する際は、バクタの予防投与(0.5錠/日あるいは4錠/週)をしたほうがよいと思われる。肺疾患がなくても、65歳以上のRA患者にMTXを投与する際はバクタを予防投与することをお勧めする(図表10)。

まとめ

Low dose MTX 加療中のRA患者でニューモシスチス肺炎を発症した例を経験した。早期に治療できたことで、いずれも瘢痕を残さず治癒した。高齢者では無症候性のキャリアが一定数存在する可能性があり、加齢およびRAの加療で発症すると考えられる。高齢者は症状が非特異的なことがあり、ニューモシスチスの可能性を常に念頭に置くべきである。

本邦でMTXの用量が増量となったことから、今後より一層ニューモシスチス肺炎の発症に留意すべきである(図表11)。

参考文献

1) Mod Rheumatol (2008) 18:240-246

DISCUSSION

長谷川 (愛媛大学) 1例目は予防投与されていなかったの
で、ニューモシスチス肺炎の発症はやむを得ない
のだらうと思いますが、2例目についてはフォリ
アミンは投与されていたのですか。

押領司 ポリアミン非投与例です。昨年、骨髄抑制を5、
6例経験したのですが、全例、投与されていま
せんでした。

長谷川 2例目は胸部X線あるいはCT画像から、ニュー
モシスチス肺炎を発症しはじめていますが、まだ重
症化していないことがわかります。バクタを2g/
日投与とありますが、治療にしてはやや少なく、
予防投与にはやや多いという量です。バクタの投
与量はどのようにしてお決めになりましたか。

押領司 骨髄抑制があったので、バクタを高用量投与で
きないこと、また患者の腎機能を考慮して、2g/
日に決めました。この症例の場合はバクタの投与量
をもう少し減らしても問題なかったのではないかと
思います。

曾根 (新居浜協立病院) 2例目は薬剤性肺炎の可能性も
ありました。その場合、早期に治療を開始した方
がいいと思いますが、3病日目まで肺炎に関しては
治療を行っていない、その理由を教えてください。

押領司 当初、薬剤性肺炎かニューモシスチス肺炎かは
判断できないので、両方の可能性を念頭において
治療にあたりました。治療を急がなかったのは、
骨髄抑制があったからです。バクタを投与して骨
髄抑制が遷延すると感染症を抑えることができな
くなります。この症例ではSpO₂があまり低下し
ていなかったの、治療が待てるかと判断しました。

奥田 (道後温泉病院) 2例目の骨髄抑制の原因ですが、
患者に腎障害がベースにあったか、あるいはMTX
の副作用だったのか、どちらとお考えなのでしょう
か。

押領司 腎機能に明らかな異常はありませんでした。ア
ルブミン等のフィードバックは行っていないので
はっきりとは言えませんが、MTXの副作用ではな
いかと思います。

奥田 具体的にクレアチニンの数値はいかがでした
か。

押領司 正常上限に近い数値だったと記憶しています。

奥田 ということは、腎機能はやや低下していたとい
うことですね。また、無症候性のキャリアが20%
弱という報告があるということでしたが、割合が
あまりにも高いので驚いています。私自身、1994
年にRAのニューモシスチス肺炎の第1例をリウ
マチ学会誌に報告したのですが、その後、呼吸器
症状を有するRA患者数十例に集中的にPCRを
行った結果、全例陰性だったので、安心していた
のですが、その辺りをどうお考えですか。

押領司 それについてはわかりかねますが、ただ、去年、
福岡から松山へ移ってきてから、ニューモシスチ
ス肺炎の発症が多いという印象を受けました。で
すから、近年増えてきたのか、あるいは人から人
へ感染するので、外来で感染している可能性も否
定はできないと考えます。

曾根 リウマチ学会で話を聞いていると、ニューモシ
スチス肺炎はエイズの場合は慢性的に発症する
が、RAの場合は急性発症なので注意する必要が
あると言われます。今回の報告では2例とも慢
性的でゆっくりとした経過を辿っていますが、最近
のRAのニューモシスチス肺炎の発症および経過
を教えてください。

押領司 昨今の学会誌では、高齢のRA患者ではT細胞
レパートリーやダイナミクスが変化してきている
という趣旨の論文を多く目にします。そのせい
で、高齢のRA患者は気道に保菌している場合が
多々あり、MTXの治療量の変更や患者自身の体力
低下といった、何らかのきっかけがトリガーと
なって、ニューモシスチス肺炎を発症するとい
った考え方が一般的です。

曾根 2例とも、肺が真っ白になるような急性症状を
呈しなかったのは、早期診断が行われたからだ
と考えてよろしいのでしょうか。

押領司 そうですね。あと数日経過観察をしていたら、
急性発症したという可能性はあります。

座長・今井 一昨年のリウマチ学会のシンポジウムで
は、MTXを服薬した翌日の発熱あるいはその間の発
熱が最も重要な指標になるという話がありまし
た。咳などの症状は後で生じます。その時に、高
分解能CT High-Resolution CT (HRCT) であれば、
小葉間の浸潤がよくわかるので、HRCTが推奨さ
れていましたね。

リウマチ因子、抗 CCP 抗体陽性自己免疫性硬膜炎、脳炎の一例

〔愛媛大学医学部附属病院老年・神経内科〕 永井 勲久・濱上 智子・岡田 陽子・篠原 奈子・越智 雅之・多喜田 理絵・河野 祐治・伊賀瀬 道也・小原 克彦・三木 哲郎

図表 1

症例 58歳 男性

主訴：発熱、痙攣

現病歴：痙攣出現1カ月前より微熱が見られていた。第0病日21時30分頃自宅で反応が鈍くなり、22時頃急に大声を上げて倒れ、強直性痙攣が出現し救急病院へ緊急入院。抗痙攣薬・抗生剤加療を受けた。痙攣の再発は見られず退院したが微熱が持続した。第31病日再び痙攣発作をきたし、近医へ再度入院した。第35病日に右膝関節の腫脹を認めたが穿刺液は漿液性で細菌は検出されなかった。その後関節症状は消失したが37～38℃の発熱が続き、炎症反応も高値が持続した。そのため第48病日精査加療目的に当科を紹介され転院した。

既往歴：耐糖能異常
家族歴：姉 肺癌、兄 直腸癌、母 関節変形（詳細不明）
生活歴：喫煙 なし 飲酒 ビール350ml/日

図表 3

検査所見 ① (第48病日)

(CBC)		(血液生化学検査)	
WBC	7100 /μl	T.P	7.1 g/dl
Neu	64.2 %	Alb	2.8 g/dl
Lym	27.3 %	T.Bil	0.3 mg/dl
Eosin	0.6 %	ChE	320 U/L
Mon	7.3 %	AST	86 U/L
Bas	0.6 %	ALT	91 U/L
RBC	399x10 ⁴ /μl	LDH	185 U/L
Hb	11.6 g/dl	ALP	393 U/L
Ht	35.0 %	γ-GTP	244 U/L
MCV	87.7 fl	UA	5.0 mg/dl
MCH	29.1 pg	BUN	16 mg/dl
MCHC	33.1 g/dl	Cr	0.82 mg/dl
Plt	33.9x10 ⁴ /μl	Na	136 mEq/l
		K	4.6 mEq/l
		Cl	100 mEq/l
		Ca	8.8 mg/dl
		CRP	8.47 mg/dl
		NH3	42 μg/dl
		フェリチン	437 pg/ml
		BNP	6.5 pg/ml
		CEA	1.5 ng/ml
		CA19-9	17 U/ml
		sIL-2R	506 U/ml
		IgG	1650 IU/l
		IgA	369 IU/l
		IgM	35 IU/l
		CRP50	81 U/ml
		C3	132 mg/dl
		C4	44 mg/dl
		β-DG 肋軟骨	<6.0 pg/ml
		アミロイドン	0.036 ng/ml
		(血清検査)	
		HBsAg	(-)
		HCV-Ab	(-)
		TPHA	(-)
		PRP	(-)
PT	76.3 %		
PT (INR)	1.11		
APTT	30.6 秒		

図表 2

入院時現症 (第48病日)

身長：169.5cm 体重：58.9 kg (3か月で約10kgの減少)
体温：37.5℃ 血圧：129/81mmHg 脈拍：105回/分、整
眼球結膜：充血なし 耳介：発赤・腫脹なし 口腔粘膜：異常なし
胸腹部：異常所見なし 四肢関節：腫脹・圧痛、変形なし
皮膚：皮疹なし

<Neurological findings>
Consciousness + JCS 1-2
HDS-R 24/30点 MMSE 23/30点
Neck stiffness (-) Kernig sign (-) Headache (-)
Cranial nerve: intact
Motor system: intact
Sensory system: intact
coordination: intact

図表 4

検査所見 ②

(髄液検査)	
TSH	1.59 μIU/ml
FT4	1.09 ng/ml
FT3	2.47 pg/ml
抗核抗体	<40 倍
抗ssDNA抗体	<5 AU/ml
抗dsDNA抗体	<5 IU/ml
抗Sm抗体	<1 Index
抗RNP抗体	1.5 Index
抗SS-A抗体	<1 Index
抗SS-B抗体	3.0 Index
抗Scl-70抗体	5.4 Index
抗セントロロメア抗体	(-)
WPO-ANCA	<10 EU
PR3-ANCA	<10 EU
RF	43 IU/ml
(正常 <15IU/ml)	
抗CCP抗体	>100 U/ml
(正常 <4.5U/ml)	
ILM-3	202.5 ng/ml
(正常42~121ng/ml)	
初圧	160mmHg
終圧	120mmHg
蛋白定量	19 mg/dl
糖定量	60 mg/dl
Cl	121 mEq/l
IgG index	0.80
オリゴクローニン	陰性
HSV IgG	0.24 (±)
HSV IgM	0.32 (-)
VZV IgG	<0.20 (-)
VZV IgM	0.26 (-)
CMV IgG	<0.20 (-)
CMV IgM	0.51 (-)
アブチン抗原	(-)
クリコック抗原	(-)
一般細菌培養	陰性
真菌培養	陰性
結核菌 PCR	陰性
髄液細胞診	異型細胞認めず

はじめに

リウマチ因子、抗 CCP 抗体陽性で自己免疫性硬膜炎と考えられる一例を経験したので、症例報告を行い、自己免疫性硬膜炎、脳炎に対する注意を喚起したい。

症例報告

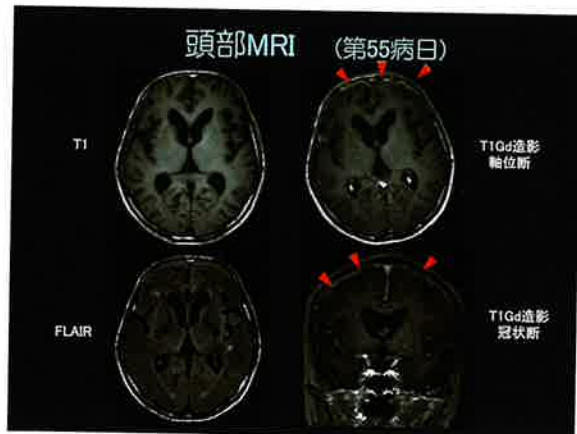
症例は58歳、男性。主訴は発熱、痙攣である。痙攣出現1カ月前から微熱がみられていた。第0病日21時30分頃、自宅で反応が鈍くなり、22時頃に急に大声をあげて倒れた。強直性痙攣が出現したため、救急病院へ緊急

搬送された。抗痙攣薬および抗生剤の加療を受け、痙攣の再発はみられなかったため退院したが、その後も微熱が持続した。

第31病日に自宅で再び痙攣発作をきたし、近医へ再度入院となった。第35病日に右膝関節の腫脹を認めたが、穿刺液は漿液性で細菌は検出されなかった。その後、関節症状は消失したが発熱は続き、炎症反応も高値のまま経過したため、第48病日に精査加療目的にて当院を紹介され、転院となった。

患者の既往歴には耐糖能異常が挙げられる。また、家

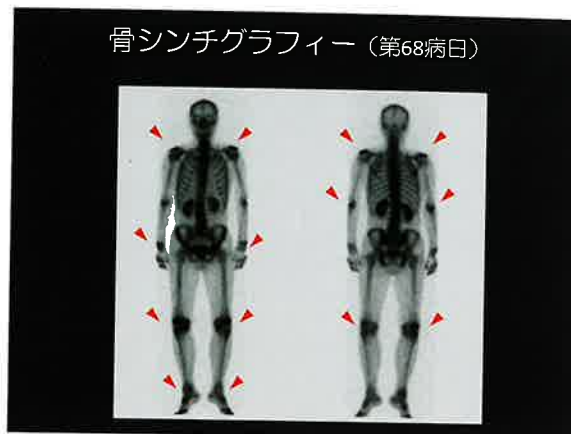
図表 5



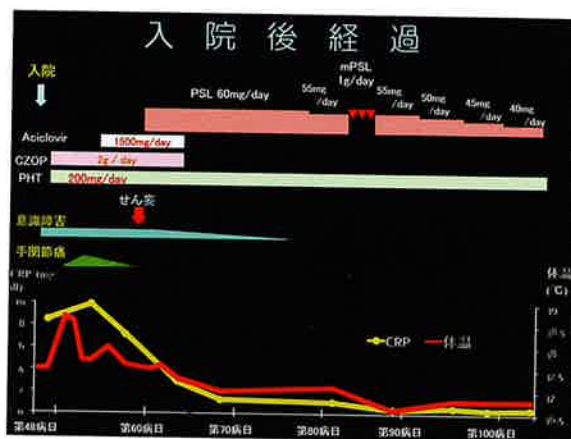
図表 6



図表 7



図表 8



族歴としては、姉に肺癌、兄に直腸癌、母に詳細不明の関節変形がみられた (図表 1)。

当院への入院時、患者は身長 169.5cm、体重 58.9kg であり、3ヵ月で約 10kg の体重減少があった。発熱と頻脈傾向が認められたが、その他の一般身体所見に異常は認められなかった。

神経学的所見では JCS I -2 と軽度の意識障害を認め、長谷川式 24 点、MMSE23 点と認知力低下が疑われた。髄膜刺激徴候は陰性であり、下顎反射はみられたが、その他には明らかな異常は認められなかった (図表 2)。

入院時検査所見では軽度の貧血および低アルブミン血症がみられた。また、肝機能異常が認められ、CRP が 8.47 と高値であった。甲状腺機能は正常であり、各種抗核抗体および抗好中球細胞質抗体 Anti-Neutrophilic Cytoplasmic Antibody (ANCA) は陰性であった (図表 3)。

リウマチ因子が上昇し、抗 CCP 抗体は 100 以上と著明な高値を示した。MMP-3 も上昇していた。髄液検査では

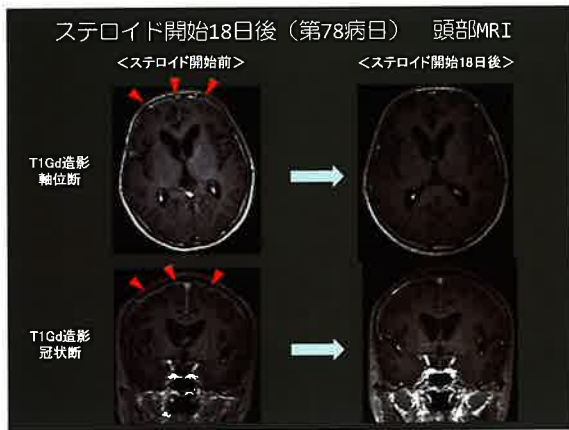
細胞数が $9/mm^3$ と増加していた。蛋白の上昇はみられなかったが、IgG インデックスは 0.80 と軽度上昇しており、中枢神経炎を支持する所見であった。各ウイルス抗体価、一般細菌、真菌、結核はいずれも陰性であった。また、細胞診で異型細胞は認められなかった (図表 4)。

入院後の頭部 MRI では、ガドリニウム造影において、両側前頭部の髄膜に造影効果を認めた。冠状断では脳溝に沿った造影効果が確認できた (図表 5)。拡散強調画像および FLAIR 画像で左前頭部に脳溝に沿った高信号域がみられており、同部の脳溝は不鮮明であった (図表 6)。

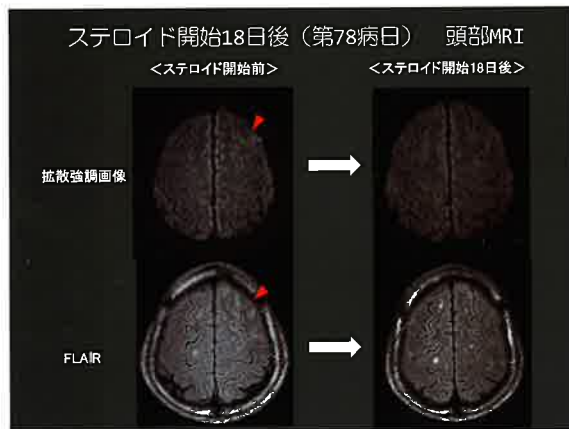
リウマチ因子が上昇し、かつ抗 CCP 抗体が 100U/ml 以上だったため、関節での炎症を疑って、骨シンチグラフィを行ったところ、四肢の中・大関節において左右対称性に集積を認めた (図表 7)。

髄液および MRI 所見より髄膜炎を考え、入院時より抗生剤および抗炎症薬の投与を開始した。また、意識障害

図表 9



図表 10



がみられたことから、ヘルペス脳炎の可能性も考え、抗ヘルペス薬も併用した。一過性に右手関節の疼痛が出現し、軽快したが、発熱やCRP高値は持続し、症状が改善した様子はみられなかった。第59病日にせん妄がみられたため、病状の増悪傾向と判断し、リウマチ因子陽性、抗CCP抗体の明らかな高値により、リウマチに関連する自己免疫性髄膜炎と考え、PSL60mgの投与を開始した。

その後、せん妄は消失し、発熱や意識障害、炎症反応は改善傾向であったが、微熱が続いているほか、CRPが完全には陰性化しなかったため、炎症の遷延と判断し、ステロイドパルス療法を追加した。後療法としてPSLの内服を再開し、漸減している段階である。症状増悪や関節症状の再燃はみられていない(図表8)。

ステロイド開始18日後(第78病日)のMRIにおいて、前頭部髄膜炎の造影効果が改善したことを認めた(図表9)。また、拡散強調画像やFLAIR画像の高信号域も消失し、脳溝は明瞭化しており、画像所見の改善を認め

図表 11

Rheumatoid Meningitis

- 関節リウマチに発症する中枢神経系合併症は比較的稀である。中では肥厚性硬膜炎の報告が多く、画像診断の進歩に伴い、リウマチ性髄膜炎の報告も増加している。
- 病理学的には髄膜炎の血管炎や非特異的な慢性炎症性変化を示し、リンパ球や形質細胞の浸潤、巨細胞の出現、壊死性肉芽腫などが見られる。
- 治療はステロイドに反応するが、ステロイドの単独投与では不十分で他の免疫抑制剤の併用が有効であった報告も散見される。

図表 12

Rheumatoid Meningitis 報告例

著者	年齢(才)/性別	RA罹患期間(年)	関節炎活動性	リウマチ因子	抗CCP抗体	治療
日野ら(1999)	57/F	8	増悪 1	2+	(NR)	PSL
Kato et al(2003)	72/F	20	非活動性	RAHA >320	(NR)	PSL
Chou et al(2006)	58/F	0	増悪 1	433 IU/ml	12U/ml	PSL+CPA
Chowdhry et al(2009)	78/F	10	非活動性	100 IU/ml	(NR)	PSL
松浦ら(2008)	63/M	15	非活動性	62.2 IU/ml	(NR)	PSL+CPA
Zolcinski et al(2008)	58/F	8	非活動性	+	>200 RU/ml	mPSL+CPA
Shimada et al(2009)	52/F	3	非活動性	1000 IU/ml	(NR)	PSL
Koide et al(2010)	74/F	4	(NR)	+ (low level)	447.2 U/ml	PSL
本例	58/M	-	-	43 IU/ml	>200 U/ml	PSL

NR: not reported

た(図表10)。

考察

関節リウマチの中枢神経系合併症は稀であるが、その中では肥厚性硬膜炎の報告が最も多く、画像診断の進歩に伴って、リウマチ性髄膜炎の報告も増加している現状がある。病理学的には髄膜炎の血管炎や非特異的な慢性炎症性変化を示し、リンパ球や形質細胞の浸潤、巨細胞や壊死性肉芽腫などがみられる。

治療はステロイドに反応するが、ステロイドの単独投与では不十分であり、他の免疫抑制剤の併用が有効であった報告も散見されている(図表11)。

リウマチ性髄膜炎の主な報告例をみると、関節リウマチの長期経過中に発症することが比較的多く、髄膜炎発症時における関節リウマチの病勢は様々であり、必ずしも関節炎の活動性とは相関していなかった。また、髄膜炎発症時のリウマチ因子は高値例が多く、抗CCP抗体測

図表 13

考 察

- ▶ 本症例では髄膜炎をきたす他の原因が除外され、リウマチ因子、抗CCP抗体が陽性であり、自己免疫性髄膜炎と診断した。本症例のように髄膜炎発症前に関節リウマチの既往のない症例は稀である。
- ▶ 関節リウマチの既往がなく、リウマチ因子、抗CCP抗体陽性で慢性髄膜炎の経過を経た中枢神経限局性血管炎 (isolated angitis of the central nervous system: IACNS) の一例が報告されている。(山口ら, 内科 105:353, 2010)
- ▶ 抗CCP抗体は関節リウマチに特異的な抗体であり、関節症状、関節外症状の推移については慎重な経過追跡を要する。

図表 14

結 語

- ▶ リウマチ因子、抗CCP抗体が陽性の関節リウマチ関連と考えられる自己免疫性髄膜炎の一例を経験した。
- ▶ 関節症状出現以前に自己免疫性髄膜炎を発症する可能性があることが示唆された。

定例は少ないが、高値を示す例がみられていた (図表 12)。

本症例では髄膜炎をきたす他の原因が除外され、リウマチ因子、抗CCP抗体が陽性であったため、自己免疫性髄膜炎と診断した。本症例のように髄膜炎発症前に関節リウマチの既往のない症例は稀である。

山口らは2010年に、リウマチ因子、抗CCP抗体陽性で慢性髄膜炎の経過を経た中枢神経限局性血管炎 Isolated Angiitis of the Central Nervous System (IACNS) の一例を報告している¹⁾。IACNSもステロイド反応性の疾患であり、こうした症例の中にリウマチ性髄膜炎と関連する症例が存在すると考えられ、今後、数多くの症例報告が行われることで、明らかになると考えられる。

なお、抗CCP抗体は関節リウマチに特異的な抗体であり、関節症状出現前から血中に認められるといわれており、本症例における関節症状および関節外症状の推移については慎重な経過追跡が必要である (図表 13)。

まとめ

リウマチ因子、抗CCP抗体が陽性の関節リウマチ関連と考えられる自己免疫性髄膜炎の一例を経験した。関節症状出現以前に自己免疫性髄膜炎を発症する可能性があることが示唆された (図表 14)。

参考文献

- 1) 山口ら 内科 105:353, 2010

DISCUSSION

座長・今井 関節症状は現在もみられないのでしょうか。

永井 経過中に手関節の疼痛が一過性にはありましたが、リウマチの診断基準にあたるものではありませんでした。現在は退院し、ステロイドを漸減しつつ、経過観察をしているところですが、一過性に小関節炎がみられていることから、関節症状が出始めているのかなという印象があります。

曾根 (新居浜協立病院) 当初はMMP-3が高値でしたが、治療の経過中に値がどのように推移していったのかを教えてください。

永井 低下はしていますが、MMP-3はステロイドに強く影響を受けるので病勢を判断する材料にはならないのではないかと考えて、今回の発表には出しておりません。

曾根 MMP-3が200であったというのは、ステロイドを投与する前ということですね。

永井 そうです。

曾根 ステロイドは現在、まだ、30~40mg ぐらい使用しておられるのでしょうか。

永井 現在は15mg 使用しています。

曾根 ステロイドがそれだけ投与されていれば、確かに、MMP-3は参考にはならないと思うのですが、ただMMP-3値が200もあれば関節炎があつてしかるべきだという印象です。今後も観察を続けていくことをお勧めします。というの、以前、胸水で受診された患者で、症状が完全に収まって数ヶ月経ってから、RAの症状が劇的に出たというケースを経験しています。

押領司 (松山赤十字病院) 今症例は血管炎と考えてよろしいのでしょうか。例えば、免疫複合体C1qの上昇はありましたか。

永 井 今症例は造影されている硬膜以外にも、脳炎症状がみられています。今までの症例報告をみても、こういった例では血管炎以外の診断をみたことがないので、今回も病的には血管炎だと考えています。

押領司 今後の治療経過によっては、エンドキサンなどの投与もお考えでしょうか。

永 井 ステロイドの漸減中に症状が悪化して、ステロイドが漸減できないようであれば、考慮していこうと考えています。

末 盛 (愛媛大学) 髄液中のリンパ球ですが、T細胞とB細胞はどちらが優位だったでしょうか。また、サイトカインや抗CCP抗体の関与はいかがでしょうか。というのも、自己免疫性髄膜炎の免疫機序はまだ解明されていませんが、例えば、何らかの交差反応があるのか、その中で抗体が何らかの関与をしているかどうかというのは、気になるところです。

永 井 T細胞とB細胞のどちらが優位であったかどうか、

また、サイトカインについては今回測定しておりません。髄液中の抗CCP抗体については、はっきりとは覚えていませんが、測定できないという答えが検査部から返ってきたと記憶しています。

水 木 (松山赤十字病院) 今回の症例はRAと自己免疫性髄膜炎の合併症なのか、あるいは関節炎と髄膜炎が一連の血管炎の延長として生じているのか、どちらにお考えですか。

永 井 神経学的所見からみると、RAに関連する自己免疫性髄膜炎と考えています。

座長・今井 一般的にこういった症例を診ると、まず血管炎を疑い、ステロイドの投与をしますが、今回、ステロイドの投与をあえて遅らせたのは、やはり感染症の問題でしょうか。

永 井 その通りです。感染症の除外ができていない段階で当院に転院してきたので、中枢性の感染症を除外する証拠を集めるのに、多少時間がかかりました。

愛媛リウマチ研究会発行 2012年3月

顧問：内海 爽
柴田 大法
世話人：高杉 潔（道後温泉病院）
能勢 真人（愛媛大学）
山本 純己（一番町リウマチクリニック）
山本 晴康（愛媛大学）
横田 英介（松山赤十字病院） [五十音順]

事務局 松山赤十字病院リウマチセンター
愛媛県松山市文京町1（〒790-8524）
電話 089(924)1111

●制作／(株)はる書房

事務局

松山赤十字病院リウマチセンター
愛媛県松山市文京町1(〒790-8524)
電話：089(924)1111

