

CONFERENCE
ON
RHEUMATIC
DISEASES

愛媛リウマチ研究会抄録集

平成 27 年 9 月 26 日(土)

愛媛県医師会館

CONFERENCE ON THE RHEUMATIC DISEASES

愛媛リウマチ研究会抄録集 NO.3

～ 目次 ～

◆ 頸骨壊死・リンパ増殖性疾患・肺クリプトコッカス症を合併した関節リウマチの一例

愛媛大学大学院医学系研究科 血液・免疫・感染症内科学 末盛 浩一郎 先生

◆ 当科での DMARDs3 剤併用療法の実際

松山赤十字病院 リウマチ膠原病センター

押領司 健介 先生

◆ 異なる症状で発症した HLA-B27 陽性の若年性特発性関節炎(JIA)の双胎例

愛媛大学大学院医学系研究科 小児科学

中野 直子 先生

◆ 両側 TKA 術後 15 年目に両側同時人工膝深部感染をきたした RA 患者の治療経験

新居浜協立病院 整形外科・リウマチ科

曾根 康夫 先生

『 小児リウマチ性疾患の臨床的診かたと最近の進歩 』

横浜市立大学 名譽教授

横田 俊平 先生

CONFERENCE ON THE RHEUMATIC DISEASES

愛媛リウマチ研究会抄録集 NO.3

～ 目次 ～

◆ 頸骨壊死・リンパ増殖性疾患・肺クリプトコッカス症を合併した関節リウマチの一例

愛媛大学大学院医学系研究科 血液・免疫・感染症内科学 末盛 浩一郎 先生

◆ 当科での DMARDs3 剤併用療法の実際

松山赤十字病院 リウマチ膠原病センター 押領司 健介 先生

◆ 慢性再発性多発性骨髓炎の臨床像を呈し診断に難渋した悪性リンパ腫の一例

愛媛大学大学院医学系研究科 小児科学 中野 直子 先生

◆ 両側 TKA 術後 15 年目に両側同時人工膝深部感染をきたした RA 患者の治療経験

新居浜協立病院 整形外科・リウマチ科 曾根 康夫 先生

『 小児リウマチ性疾患の臨床的診かたと最近の進歩 』

横浜市立大学 名譽教授 横田 俊平 先生

頸骨壊死・リンパ増殖性疾患・肺クリプトコッカス症を合併した関節リウマチの一例

愛媛大学大学院医学系研究科 血液・免疫・感染症内科学

末盛浩一郎, 石崎淳, 松本卓也, 大西佐知子, 長谷川均

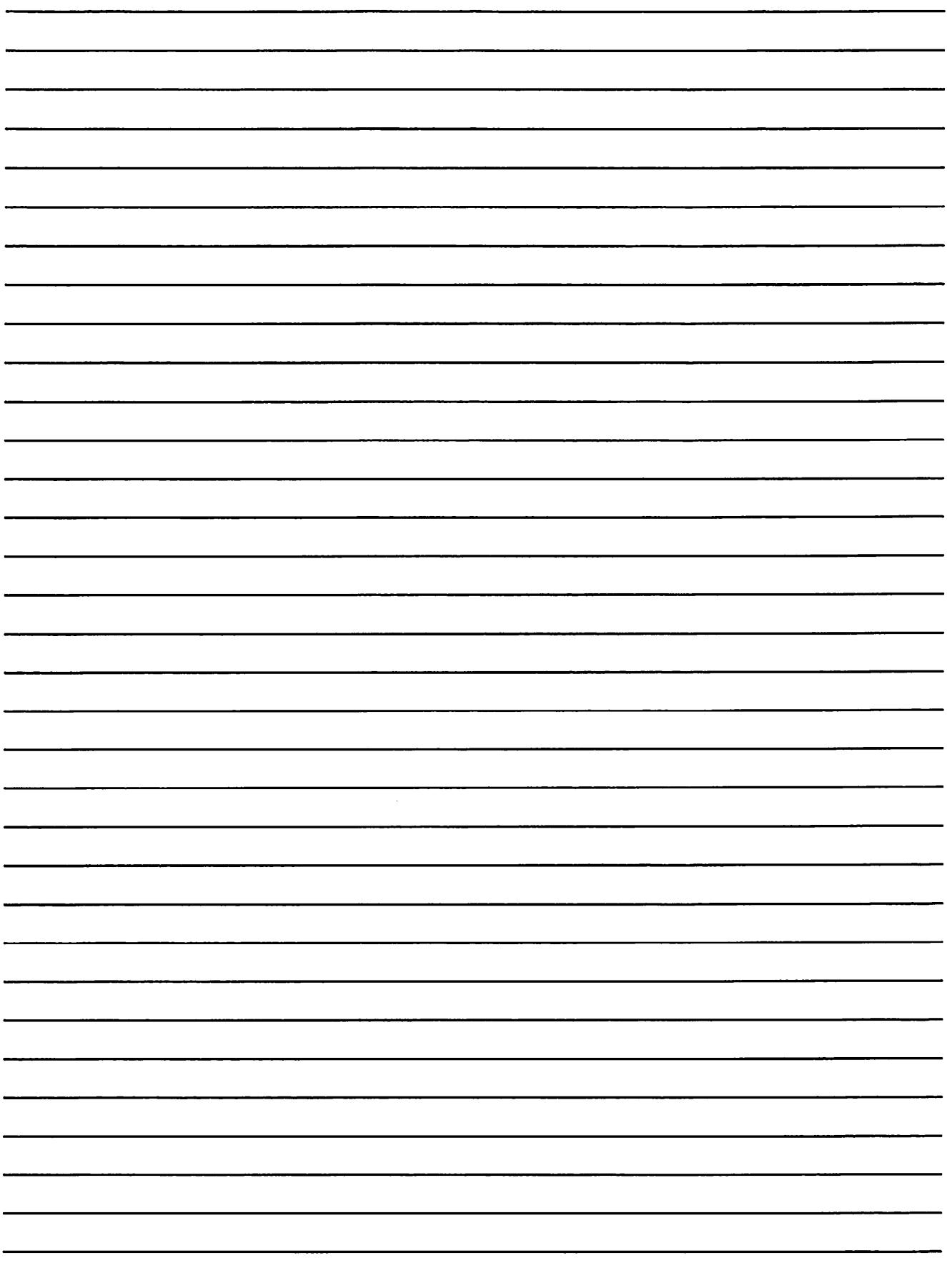
愛媛県立医療技術大学

佐田榮司

症例は66歳、男性。57歳頃に関節リウマチ(RA)と診断され、61歳時にMTX 8mg/週が開始され、RAのコントロールは良好であった。2012年6月(66歳時)に近医歯科で左側下顎智歯抜去術施行され、以後同部位の腫脹および疼痛が改善しないため、9月に他院を受診したところ骨髓炎と診断された。同時期に嚥下痛も認められ、当院耳鼻科および歯科紹介受診となった。歯科では頸骨壊死と診断され、10月にRAコントロール目的で当科紹介受診された。

理学所見では、バイタルは正常。口腔内は左側歯肉部が幅広く脱落しており、骨の露出を認め、開口障害のため、咽頭部の観察は困難であった。胸腹部や表在性リンパ節に異常所見なし。右肘に軽度の可動制限を認める以外に関節所見は認めず、関節リウマチの活動性は寛解状態と判断し(stage II, class 1)、MTX 8mg/週を継続した。歯科受診ではビスフォスフォネートが中止され、3か月後に手術の方針となった。耳鼻科受診では上咽頭部腫瘍を指摘され、同部位の生検が2度施行され、悪性リンパ腫が疑われたため、耳鼻科より当科に再度紹介された。MTX関連リンパ増殖性疾患の病態が疑われたためMTXを中止し、PET-CT検査を施行した。上咽頭部腫瘍はリンパ腫に矛盾しないFDG集積であったが、加えて左肺下葉に結節影・浸潤影・異常集積を認めた。MTX中止2週間後、肺病変は増大したため、気管支鏡検査を施行した。細胞診、培養検査などから異常所見は得られなかったものの、血清クリプトコッカス抗原力値が128倍と高値であったことから、肺クリプトコッカス症と診断し、フルコナゾール400mg/日による加療を開始した。以後、肺病変は改善し、上咽頭部腫瘍も完全に消失。RAはMTX中止後も再燃せず、歯科病変も予定通り手術が施行され、完治した。

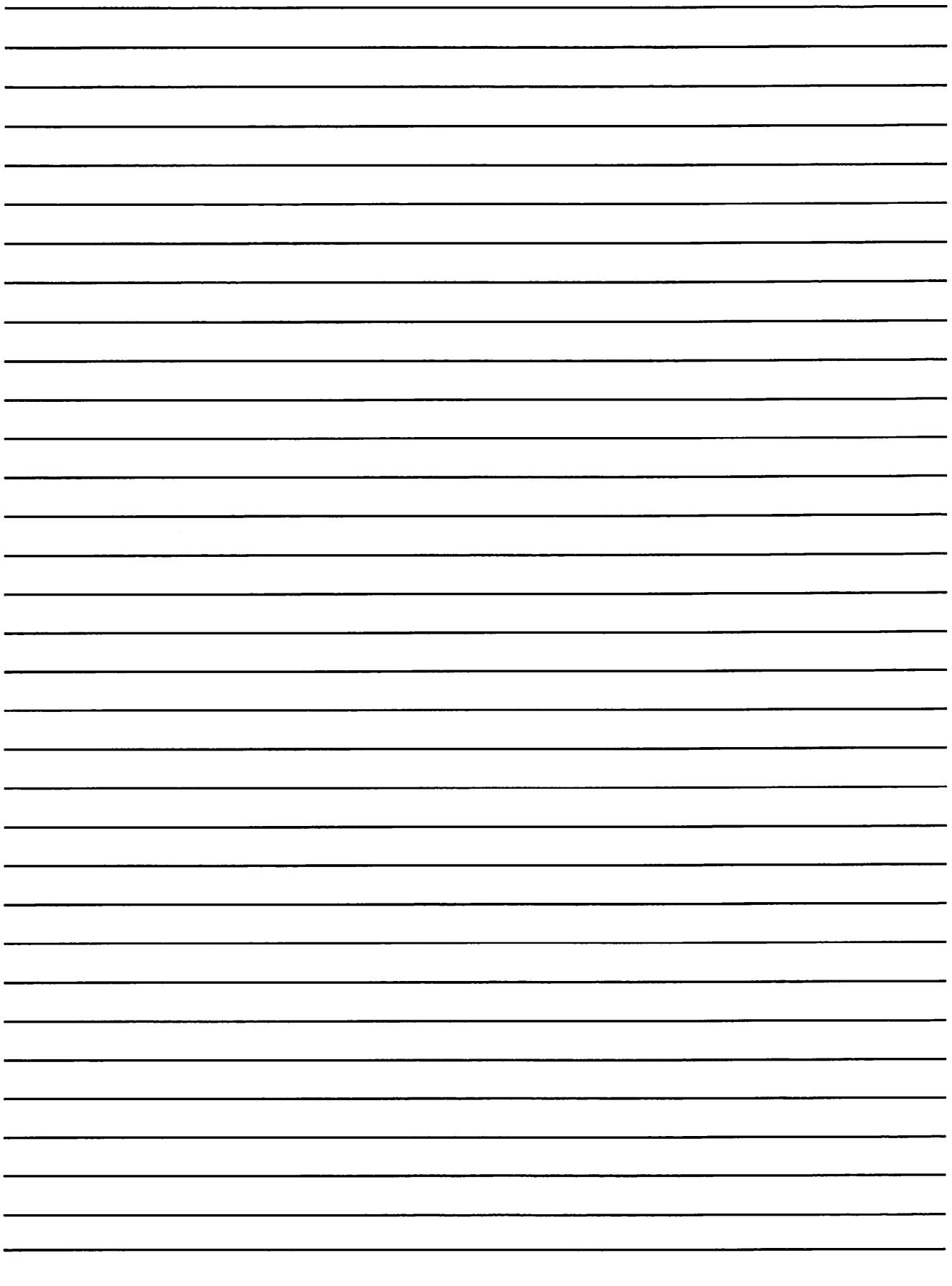
関節リウマチ診療において、本症例のような多彩な病変を合併することもあることから、常に全身を見据えた内科的管理・精査を念頭に置き、診療することが重要である。(842文字;規定は800~1000文字以内)



当科での DMARDs3 剤併用療法の実際

松山赤十字病院 リウマチ膠原病センター
押領司 健介

MTX を含めた DMARDs3 剤併用療法は、生物学的製剤使用と同程度の効果があるという報告が多数あり、当科でもその導入数は漸増し現在 40 例超となっている。当科で 2015 年 3 月までに 3 剤併用療法を導入され 12 週以上観察できた 35 例につきその効果につき検討した。患者背景は平均年齢 62.6 歳、平均罹病期間 7.5 年、MTX 平均投与量は 9.4mg/週、PSL 併用率は 33% で PSL 平均投与量は 3.8mg、導入時 DAS28-CRP は 2.94 であった。中止例を除いた 26 例の最終観察時点での DAS28-CRP は 1.90 と有意に改善がみられ、3 剤併用療法も関節リウマチの重要な治療選択肢といえる。しかし当科での導入例はまだ 3 剤すべて導入されるのに 3 ヶ月以上を要す Step-up 法であり、発症早期の immediate combination treatment は施行されていないため、今後は初診患者への 3 剤併用療法導入も検討していかねばならない。



慢性再発性多発性骨髄炎の臨床像を呈し診断に難済した悪性リンパ腫の一例

愛媛大学大学院医学系研究科 小児科学
中野直子

【はじめに】

慢性再発性多発性骨髄炎(CRMO)は無菌性化膿性骨髄炎を主体とする疾患であり、悪性腫瘍との鑑別を要す。今回開放骨生検後にCRMOと診断し加療しながらも精査を継続した結果、悪性リンパ腫の診断に至った症例を経験したので報告する。

【症例】

5歳男児。5歳5ヶ月時に左足底に木片が刺さり、近医皮膚科で外傷の治療を受けた。5歳6ヶ月時に発熱、左膝関節痛、左股関節痛が出現し近医整形外科で抗生素を処方され改善した。5歳8ヶ月時に左膝関節痛が再燃したため当科を受診した。膝関節MRI検査では関節炎、骨髄炎を疑う所見であったが、右脛骨、左大腿骨、左脛骨にも異常信号を認めたため、骨シンチと左膝関節の開放骨生検を施行した。骨シンチでは左膝関節以外には集積は認めず、生検結果では無菌性化膿性骨髄炎の所見であり悪性所見を認めなかった。生検5日後より左肘関節、両足関節、右膝関節の腫脹、疼痛、右肩関節の疼痛が出現した。血液および骨髄検査では悪性所見を認めず、CRMOと診断してNSAIDsの投与を開始した。

治療反応性は解熱効果のみで疼痛に対しては寛解には至らず、5歳10ヶ月時よりビスフォスフォネート製剤の投与を開始した。しかしその後も関節痛を繰り返したため、血液検査と骨髄検査を頻回に施行したが悪性所見は認めなかった。6歳時に生物学的製剤導入の際に施行した左脛骨から採取した骨髄より芽球が検出され、リンパ芽球性悪性リンパ腫と診断した。

【結語】

慢性再発性多発性骨髄炎はJIAと同様に原因不明で診断は臨床所見によるが、とくに悪性腫瘍との鑑別において画像の評価が重要である。正しい診断のためにはそれぞれの疾患の画像的特徴を研鑽することが大切であると思われた。

異なる症状で発症した HLA-B27 陽性の若年性特発性関節炎（JIA）の双胎例

愛媛大学大学院医学系研究科 小児科学 中野 直子

【はじめに】

HLA-B27 は強直性脊椎炎や脊椎関節炎と関連の深い因子であるがその保有率が極めて低い日本人においては稀である。更に小児期発症脊椎関節炎は末梢関節炎から発症することが多く診断が困難で予後も不良とされている。

今回全く同じ環境で成長したが発症時期や経過が全く異なる関節炎を発症した HLA-B27 双胎例を経験したので報告する。

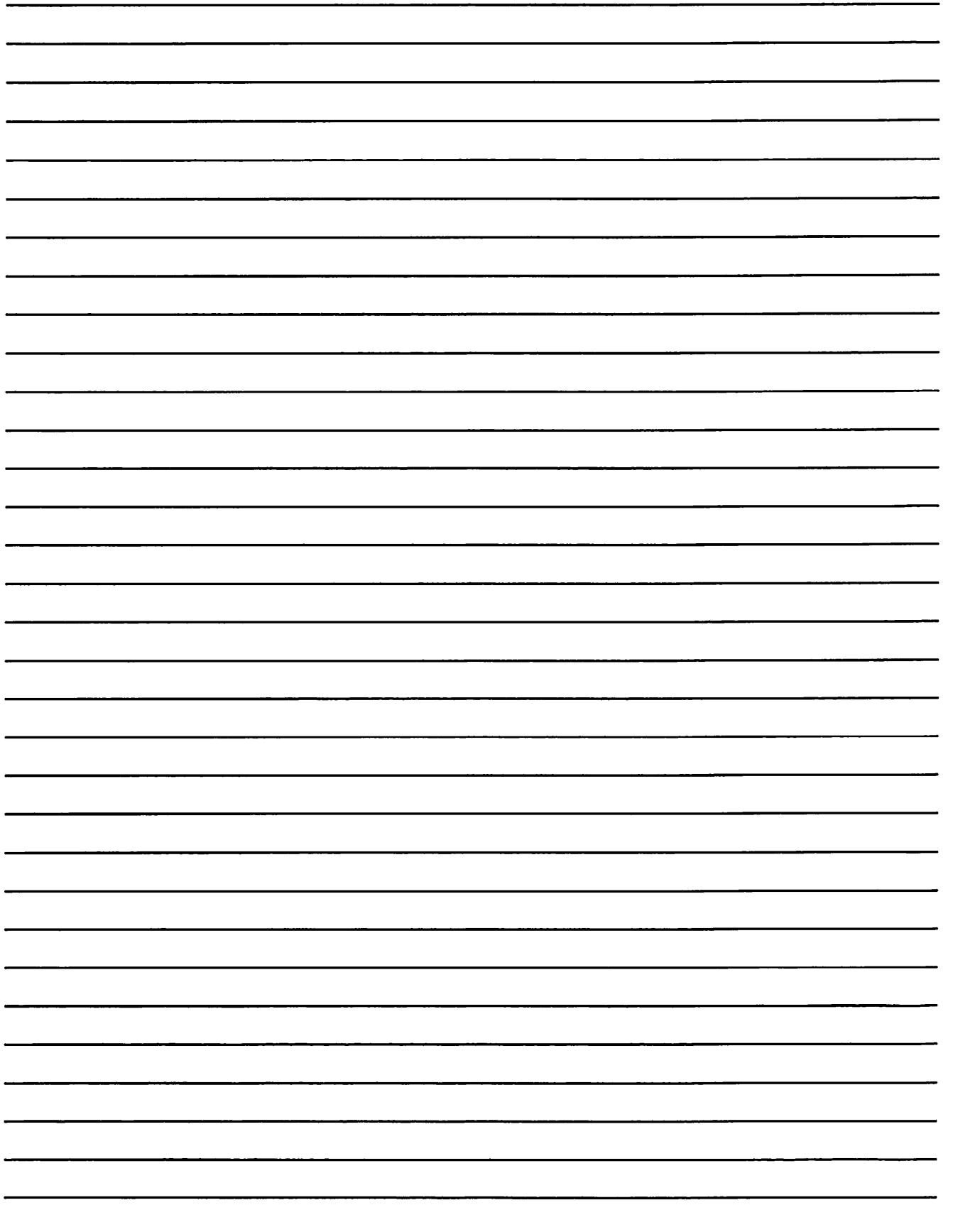
【症例】

症例 1 は 6 歳時に膝関節炎を発症し、少関節型 JIA と診断されステロイドとメトトレキサート治療を開始。その後関節炎は寛解し、以後治療を一時中断していたが 2 年後に膝関節炎を再燃した。メトトレキサート治療を継続しているが治療抵抗性であり、経過中にアキレス腱の痛みや腹痛や腰痛を訴えることが多くなった。HLA タイピング検査で B27 陽性が判明した。現在は生物学的製剤の導入により関節炎は寛解した。

症例 2 は 9 歳時に扁桃炎に罹患後発熱、多関節炎を発症した。溶連菌感染後の遷延性関節炎と診断し、抗生素併用でステロイド治療を開始した。ステロイドの減量に伴い活動性関節炎を繰り返し、滑膜増殖所見も強く認められたため、RF 陰性多関節型 JIA としてメトトレキサート治療を開始した。しかしステロイドの減量中止が困難であり、経過中に HLA-B27 陽性が判明したことより付着部炎関連関節炎と診断。発症 10 ヶ月の時点より生物学的製剤を開始し寛解した。

【結語】

HLA の血清型は同一の双胎例だが関節炎の発症年齢・関節炎のタイプ・経過も異なっていた。B27 の分子病理学的機序についてはまだ解明されておらず、B27 陰性の小児期発症脊椎関節炎も多く存在する。したがって疾患を見逃さないためにも非典型的な経過や既存の治療に抵抗する慢性関節炎に対し、脊椎関節炎の鑑別を試みることが大切であると思われた。



両側 TKA 術後 15 年目、19 年目に両側同時人工膝深部感染をきたした RA 患者の治療経験

新居浜協立病院 整形外科・リウマチ科

曾根 康夫

[症例]71 歳の女性

[病歴]32 歳で RA を発症。47 歳で両膝関節痛を主訴に当科初診し、49 歳で両側の TKA(IB2)を施行した。右膝は骨欠損が著しく脛骨にシステムとオーギュメンテーションロックを使用した。48 歳(1993 年)より MTX や SASP を投与して炎症は沈静した。

[両側同時の感染と再発] 術後 14 年、64 歳で胸椎化膿性脊椎炎を発症した。手術にて治癒したが対麻痺を残した。術後 4 カ月で抗菌剤ミサイクリン mino. を中止したが 2 週間後に両膝に膿が貯留し、両側同時の人工膝感染を発症した。直ちに両膝同時の病巣搔爬(ポリエチレンインサートはずして関節の後方まで郭清)を行った。起炎菌は MSSA で mino. の投与を継続した。

術後 13 カ月で抗菌剤中止した所、2 週後に右膝に膿(MSSA)が再発した。本来ならばインプラント抜去して 2 期的再置換術を行うべき病態であった。しかし骨質が悪く骨欠損も大きい、対麻痺による筋力低下が強いので長期の臥床を避けたい、抗菌剤に感受性ある等の理由で 2 回目の病巣搔爬を行った。術後は mino. を継続した。

[再再発] その後 3 年にわたって膝関節の機能は保たれ、自宅での独り暮らししかできた。初回手術後 19 年、患者は強く mino. の中止を求めた。中止 1 ヶ月後、両側膝同時の再再発となった。起炎菌は右膝が MRSA、左膝は MSSA であった。

手術は両側同時にインプラントを抜去し、バンコマイシン混入セメントスペーサーを留置した。3 ヶ月後に 2 週の間隔を置いて両膝の再置換術を行った。骨欠損が著しく内側靱帯 MCL が消失している右膝は拘束型の Nexgen LCCK を、左膝は通常 PS タイプを使用し、術後 4 カ月で自宅退院した。抗菌剤の全身投与はリネゾリドを中心とし、ST 合剤と RFP を併用した。術後 9 カ月の現在まで併用薬を継続している。

[考察] 人工膝の急性血行性感染に対する治療は、直ちに病巣搔爬する。インプラントに緩みない場合は温存する。長期に抗菌剤を投与する。以上で感染沈静化しない場合はインプラント抜去して 2 期的再置換術を行うは確立された方法である。本症例は RA による骨の脆弱性と大きな骨欠損、更に対麻痺という合併症があり、感染再発時に直ぐには 2 期的再置換術の決断ができなかった。それが両側同時の感染再発、MRSA 感染という更に困難な病状を招いた。

[まとめ] 現在は骨破壊著しい膝でも再建可能な TKA システム、骨や軟部組織への移行性が良好な抗 MRSA 薬、抗菌剤の併用が可能である。感染人工膝が初回病巣搔爬後に再発した場合、ためらわずにインプラント抜去しての 2 期的再置換術を行うべきである。

小児リウマチ性疾患の臨床的診かたと最近の進歩

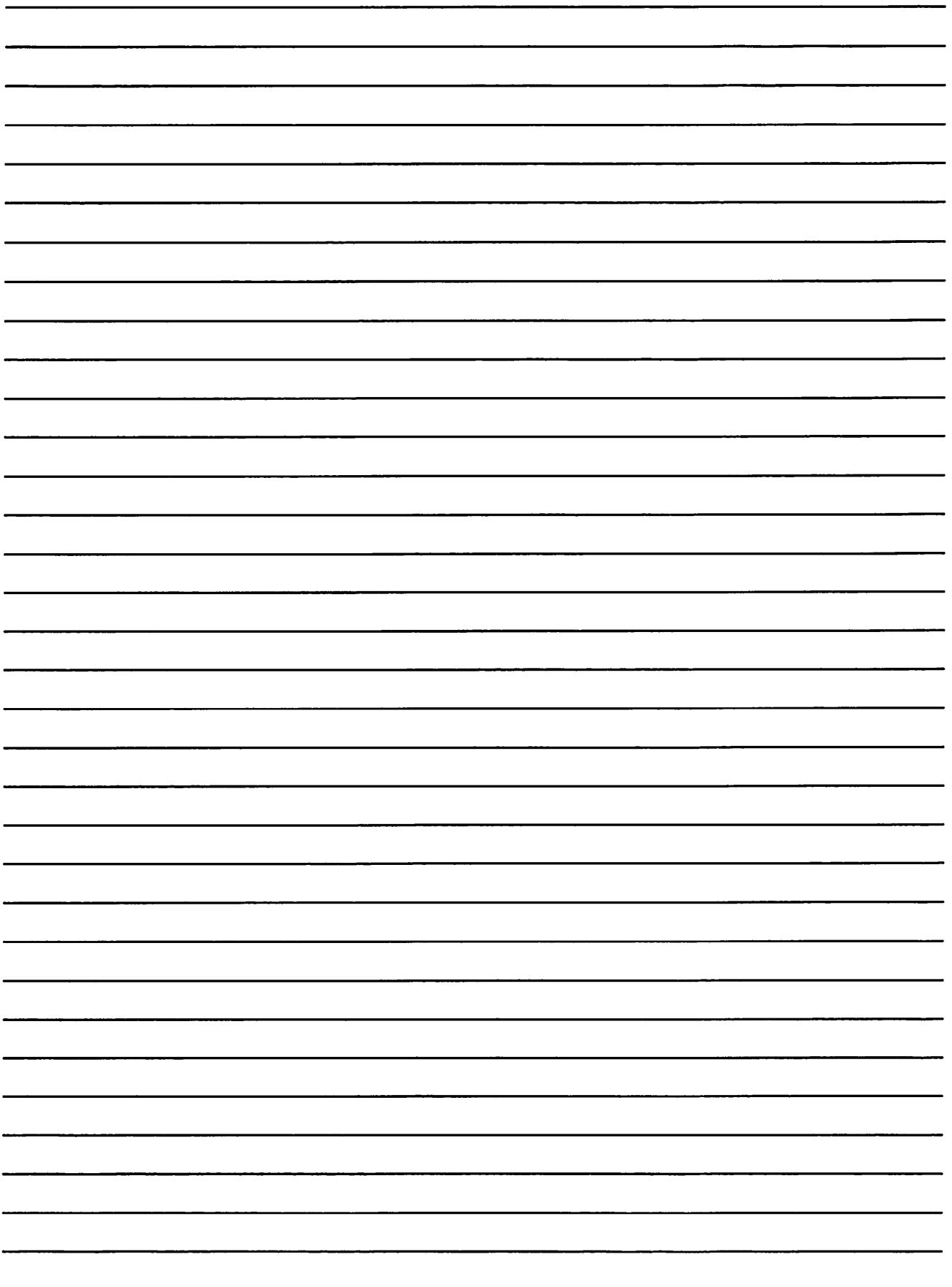
横浜市立大学 名誉教授

横田 俊平

小児期のリウマチ性疾患、とりわけ若年性特発性関節炎(JIA)においては、問診による疾患経過の理解、理学的診察による病巣の検出が診断と治療の基盤になることは言うまでもない。胸部・腹部診察と同様に、四肢を構成する臓器である筋・筋膜、骨・関節および腱付着部、皮膚・粘膜組織の診察方法の習得は正確な診療に欠かせない。同時に、リウマチ性疾患の特徴は「慢性炎症性疾患」である。そこで炎症の機構とその慢性化の機序についての理解も、疾患理解の基盤となる。

炎症は起炎因子により樹状細胞、マクロファージが活性化され、自然免疫系が発動して種々の炎症性サイトカイン、インターフェロンが産生・放出されて生じる。典型的には感染症がそれで、また、自然免疫に関わる細胞内伝達機構の先天的分子欠損症において炎症が惹起できないことにより乳児期の早期に感染症により死亡する例からも、自然免疫系の炎症惹起機能についての重要性は明らかである。さらに、遺伝子工学的手法により個々の炎症性サイトカインに対するモノクローナル抗体や可溶性受容体が製剤化され、臨床に供される時代となり、JIAについて全身型であれ関節型であれ、あるいは自己炎症性疾患や川崎病に対して、活動性炎症をたった一種類のモノクローナル抗体で消炎でき、疾患形成における炎症性サイトカインの役割も明らかになった。

しかし、現行のモノクローナル抗体や可溶性受容体による治療は、放出された炎症性サイトカインを阻害するものである。JIAにおける起炎因子や炎症のメカニズムがさらに詳細に明らかになれば、やがて個々のサイトカインを調節する方法が樹立され、より副作用の少ない治療様式が確立されるに違いない。



愛媛リウマチ研究会（2015.9.26. 於愛媛県医師会館）

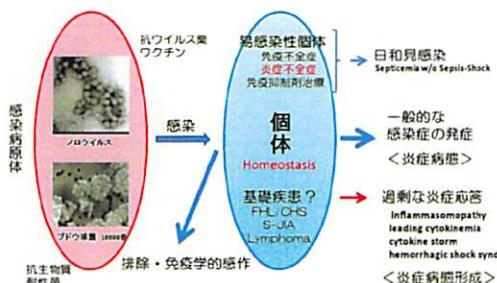
小児リウマチ性疾患の臨床的診かたと 最近の進歩



横浜市立大学 HANS研究室

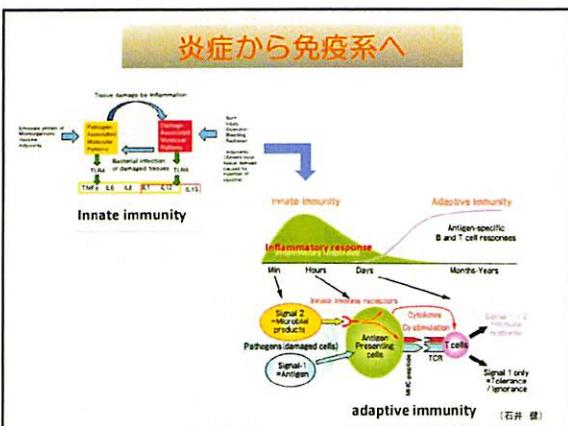
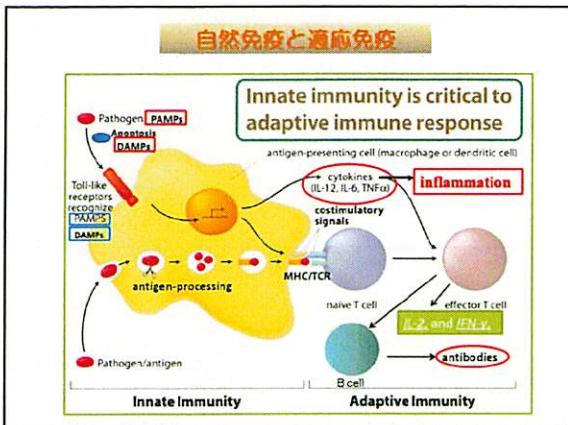
横田俊平

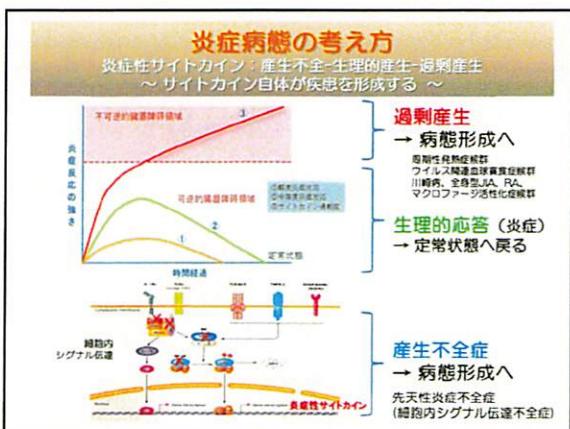
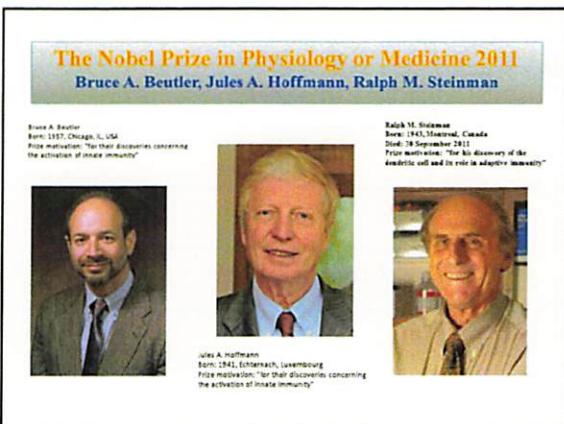
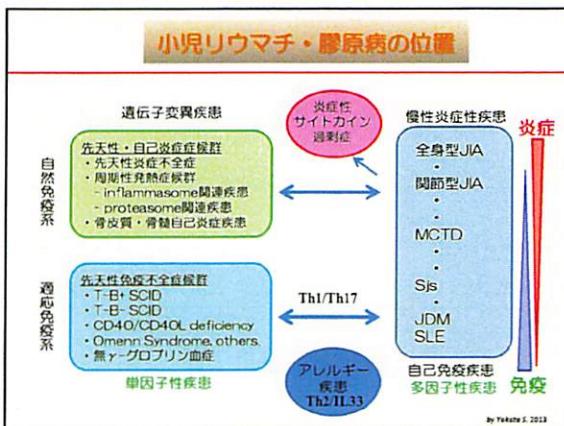
感染症と炎症



本日の進行

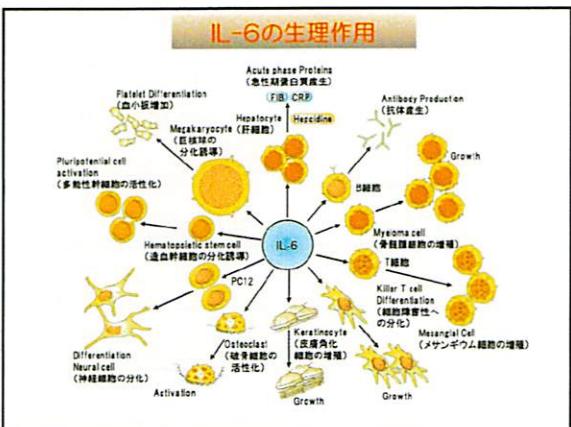
1. 炎症と免疫： 炎症性疾患と免疫性疾患
2. 炎症性サイトカイン欠損症から過剰症まで
3. 炎症性サイトカインの主たる機能
4. 若年性特発性関節炎：診察から診断まで
5. 治療：生物学的製剤の安全性と効果
 - a. tocilizumab (トリシリズマブ)
 - b. etanercept (エンブレル)
 - c. adalimumab (ヒュミラ)

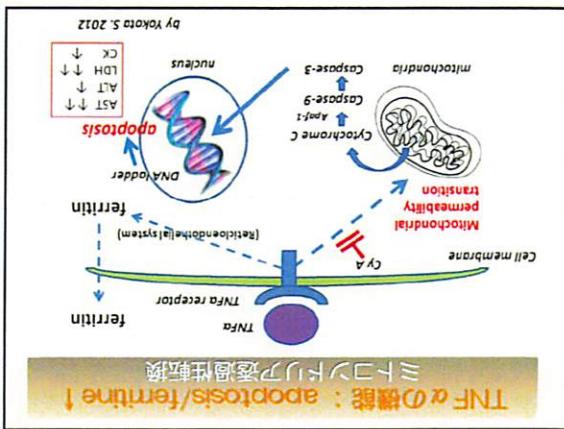
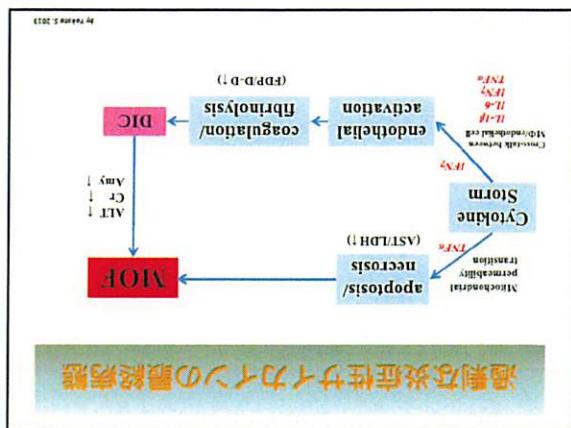
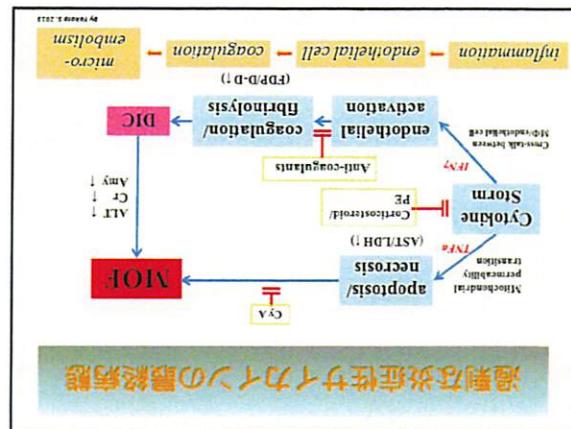




過剰な炎症性サイトカインによる疾患	
I型	a) inflammasomeを構成する蛋白の遺伝子異常による炎症性疾患群
	周期性発熱症候群 家族性地中海熱 TRAPS メバロン酸キナーゼ欠損症 CAPS
b) Proteasomeの異常による疾患	中経-西村症候群
II型	leading cytokineを中心とする炎症性疾患群、または、炎症性サイトカインの循環的相互作用。
	若年性特発性関節炎 関節リウマチ 川崎病 クローン病
III型	多種多様な炎症性サイトカインの過剰症(cytokine storm)
	血球貧乏症候群 マクロファージ活性化症候群
IV型	ウイルス感染のため炎症性サイトカインの調節不全が誘導され組織破壊・血管内皮細胞破綻
	Viral Hemorrhagic Fevers. Bunyavirus, Eboravirus, Hantavirus, Denguevirus

by Fratella J. 2013





若年性特発性関節炎(JIA)：全身型と関節型

小児期の慢性関節炎

• **Still E.**: On a form of chronic joint disease in children. *Med Chirurg Trans.* 80:47, 1897

- 1897年小児期の慢性関節疾患として12例の臨床症状・経過について報告
- すでに3病型を分類：
 - 少関節型・多関節型・全身型
 - 全身型（のちにStill病の名称）
- 特徴1：リンパ節腫脹、脾腫、発熱、桿状炎
- 特徴2：リウマトイド疹の記載なし、発症早期から関節拘縮と筋萎縮をきたす。

小児リウマチ性疾患研究発祥の地
Great Ormond Street Children's Hospital in London, UK

診断

● **病歴の聴取**：

- 発熱、熱型（弛張熱）、全身症状、食欲・体重減少の有無、
- 皮疹、皮疹と発熱、起床時の様子
- 跛行、三輪車・階段・抱っこ、関節痛の部位・腫脹・

● **関節診察**：炎症関節の部位と数を確定

- 上肢、頸関節、頸椎、股関節～下肢関節

● **関節エコー**：滑膜炎、滑液貯留、血流の増加

● **造影MRI**：関節炎の評価は関節エコー、骨破壊の評価に有用

● **炎症の活動性**：赤沈値、CRP、SAA、MMP-3、FDP/D-dimer

● **疾患分類・予後**：リウマトイド因子、抗CCP抗体、抗核抗体

● **不明熱の評価**（全身型）：FDG-PET

局所炎症の重要な共通徴候



- Redness : Hyperaemia.
- Warm : Hyperaemia.
- Pain : Nerve, Chemical mediators.
- Swelling : Exudation
- Loss of Function: Pain

10歳、女児。多関節型若年性特発性関節炎



手関節の診察



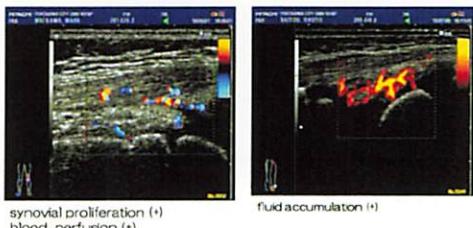
手関節の診察



手指関節の診察



関節エコー

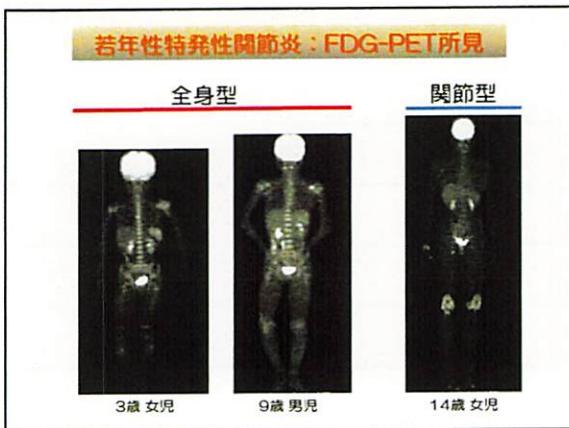


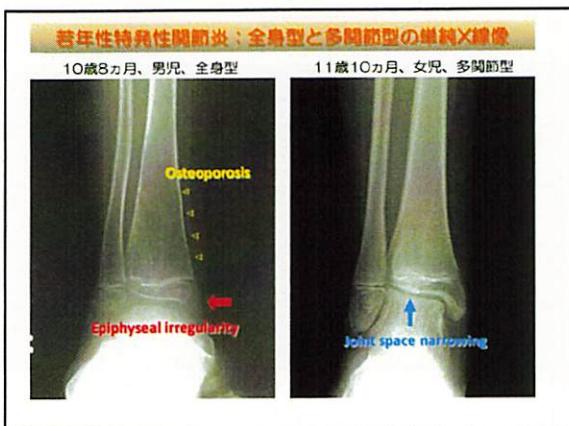
- 関節エコーの利点：リアル・タイムに以下の点が判る。
 - ・関節液貯留
 - ・滑膜増生
 - ・血管増生と血流の増加
 - ・筋/腱の検索

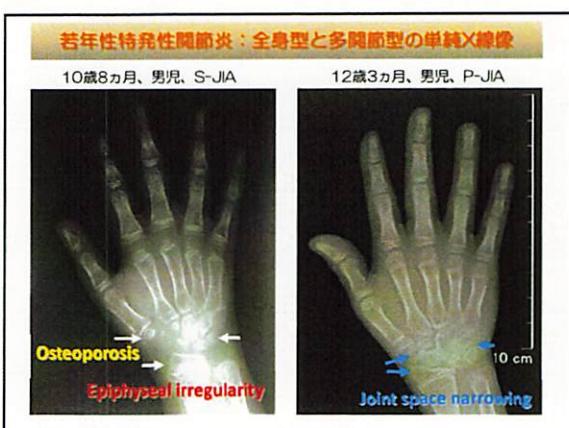
若年性特発性関節炎における血清学的マーカー

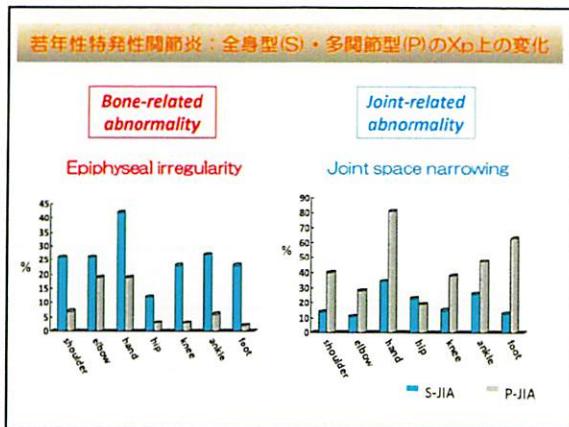
	多関節型		全身型	
	診断的価値	活動性マーカーとしての価値	診断的価値	活動性マーカーとしての価値
RF	○↑		(-)	
Anti-CCP	○↑		(-)	
MMP-3	△	○	△	○
COMP	(-)	→	(-)	○ ↘
HO-1	(-)	(-)	○ ↑	○
IL-18	(-)	(-)	○	○

(中島章子)



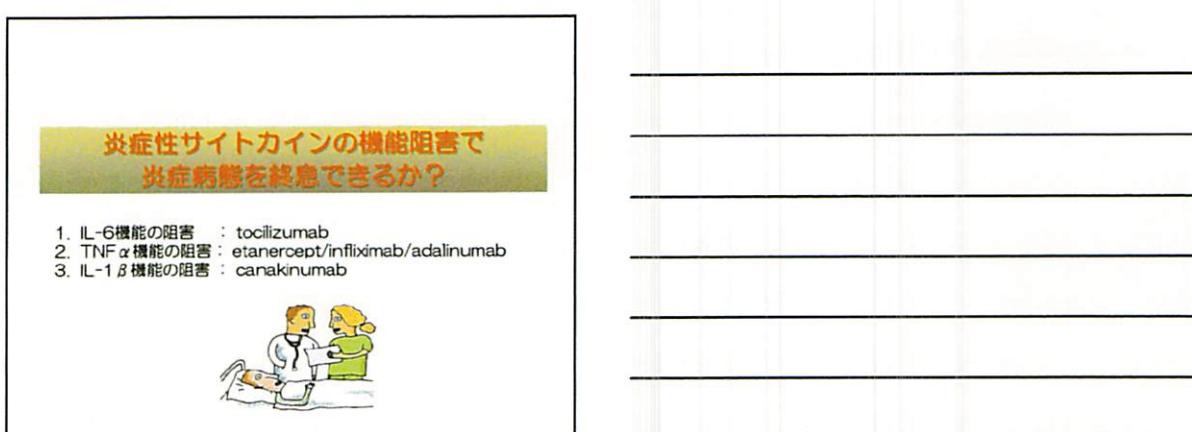






- 関節破壊の過程からみた病因の違い
- 全身型**: IL-6を中心とする全身炎症の一つに関節炎がある。
 - tocilizumab (抗IL-6R) = 有効
 - enbrel/infliximab/adalimumab (抗TNF α) = 無効
 - anakinra/canakinumab (抗IL-1 β) = 有効
 → 自己炎症症候群のひとつ？
 - 多関節型**: 成人のRAに近い病態? しばしばRF(+)、抗CCP(+)
 - tocilizumab (抗IL-6R) = 有効
 - enbrel/infliximab/adalimumab (抗TNF α) = 有効
 - anakinra/canakinumab (抗IL-1 β) = 有効
 → 自己免疫疾患のひとつ？

生物学的製剤 Biologics			
	Molecular target	Drug	Application for childhood
Neutralization of cytokines	TNF(α)	Infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab	etanercept, adalimumab
	IL-1 β	Canakinumab	CAPS
Cytokine blockade	IL-6	Tocilizumab	JIA
	IL-1 β	Anakinra Canakinumab	(-)
Inhibition of B cell	CD20	Rituximab, ocrelizumab	(-)
Inhibition of T cell	CD80/86	abatacept	(-)

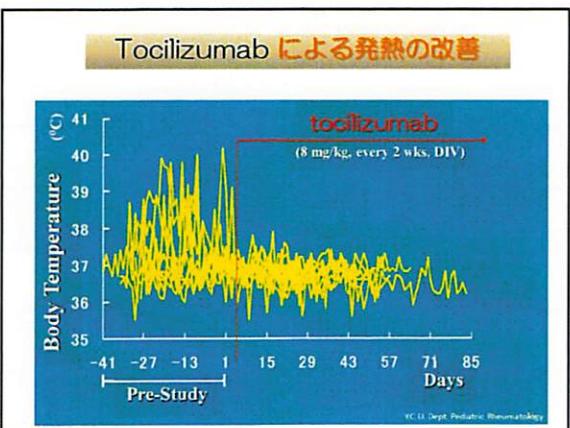
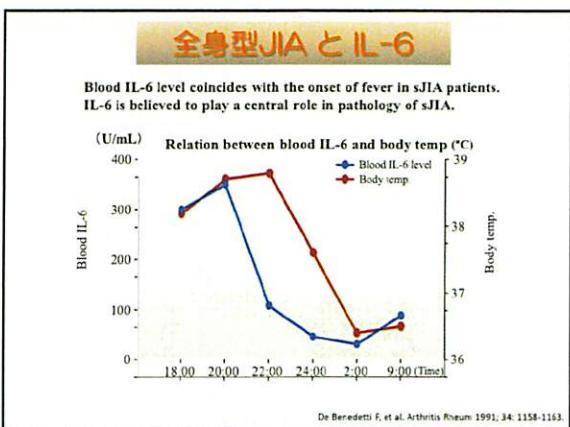


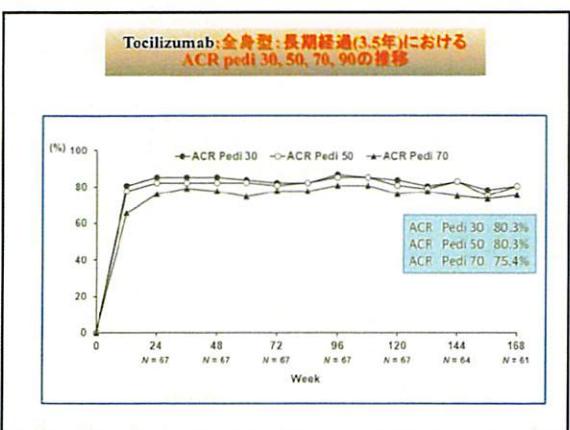
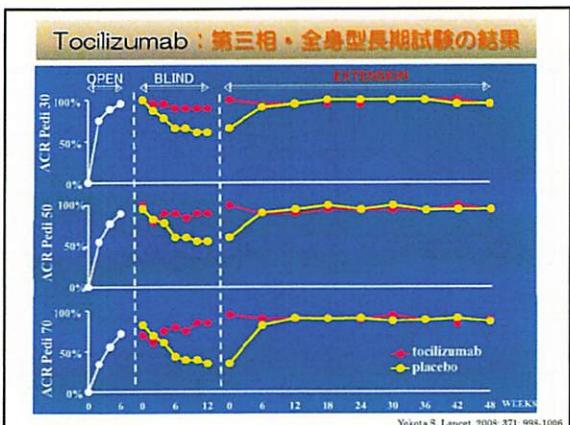
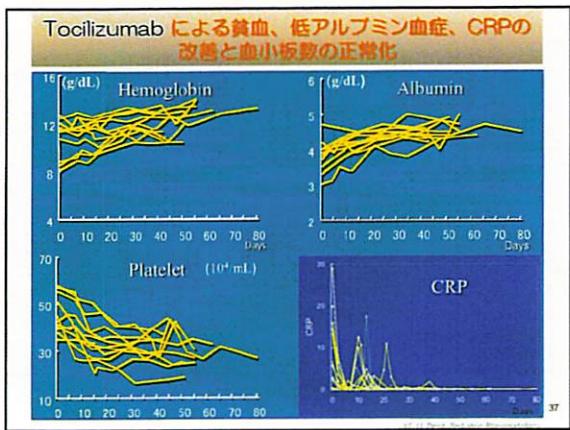
全身型若年性特発性関節炎に於ける「炎症」

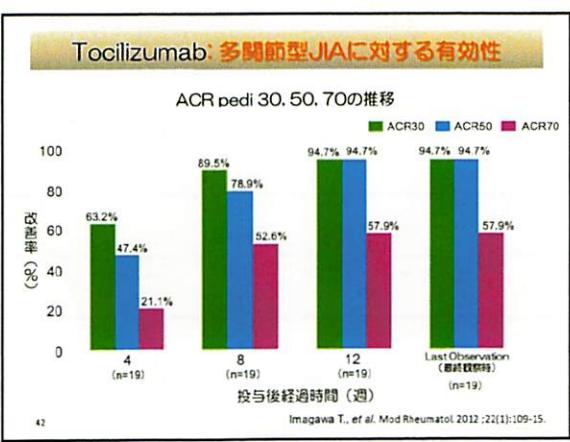
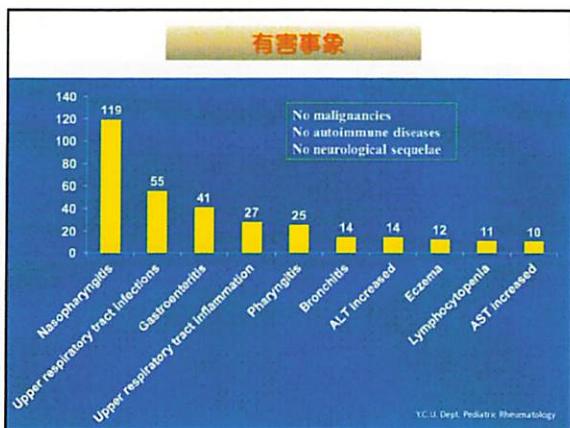
- 池張熱・リウマトイド疹・関節炎、心嚢炎、肝脾腫。
- CRP/SAA/ESR ↑ WBC/Plt ↑
- Hgb ↓ / Alb ↓
- 発症と同時に成長停止=成長軟骨板機能↓
- 胸椎・腰椎の圧迫骨折=osteoporosis?
- IL-6/IL-6Rの増加が病態形成。
- 「マクロファージ活性化症候群」へ移行、7%が急性死。
- 病態移行は、cytokine stormに一致。

疾患の鑑別（不明熱）が重要な疾患である！

Y.C. Li, Dept. Pediatric Rheumatology







多關節型若年性特発性関節炎とEtanercept

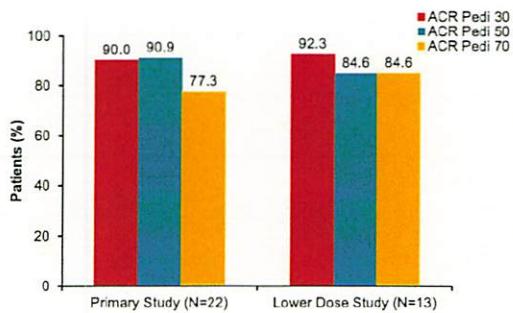


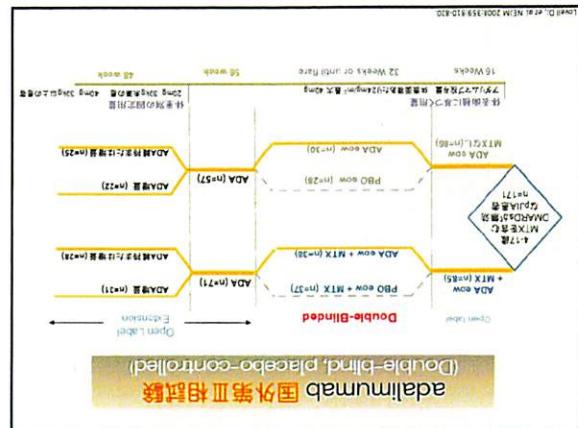
etanercept：本邦臨床試験【患者背景】

Characteristic*	Primary Study N=22	Dose-down Extension Study* N=12	Lower Dose Study N=11
Study dose, BIW	0.4 mg/kg	0.2 mg/kg (n=6)	0.4 mg/kg (n=6)
Age, years	11.4	11.0	12.5
Gender, female, n (%)	18 (81.8)	4 (66.7)	6 (100)
BSA, m ²	1.14	1.16	1.31
JIA onset type, n (%)			
Polyarticular	19 (86.4)	4 (66.7)	5 (83.3)
Pauciarticular	2 (9.1)	1 (16.7)	1 (16.7)
Systemic	1 (4.5)	1 (16.7)	0
Duration of JIA, years	6.7	6.9	6.7
Active joints (73 joint count)	17.7	9.7	1.5
joints with limited range of motion (71 joint count)	14.2	9.7	0.0
DAS28	5.62	5.50	5.88
CHAQ (score 0-3)	1.27	0.69	0.35

0.4 mg/kg
Primary Study (0.4 mg/kg) → Dose-down Extension Study ← 0.2 mg/kg

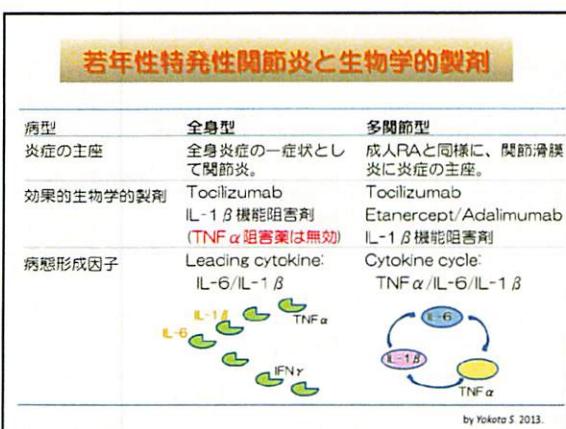
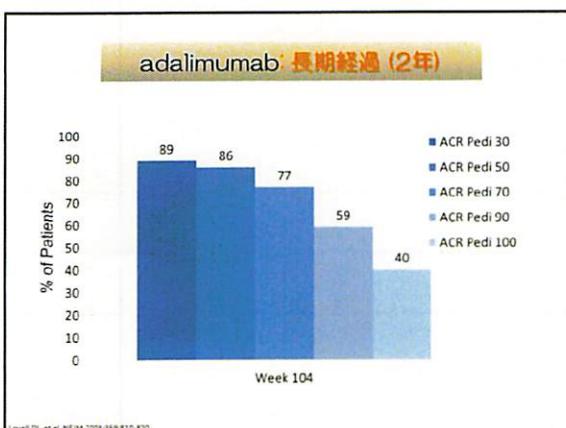
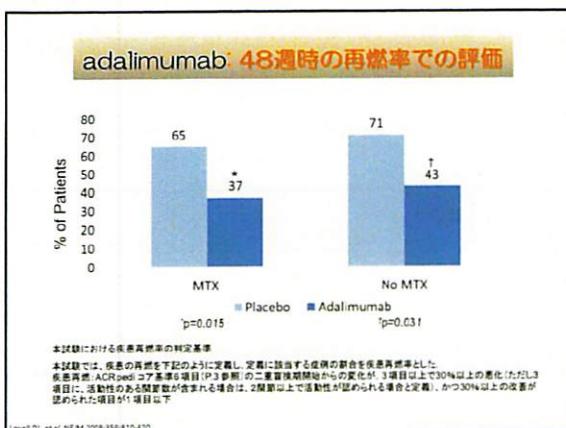
多關節型JIA：etanercept反応性（12週）

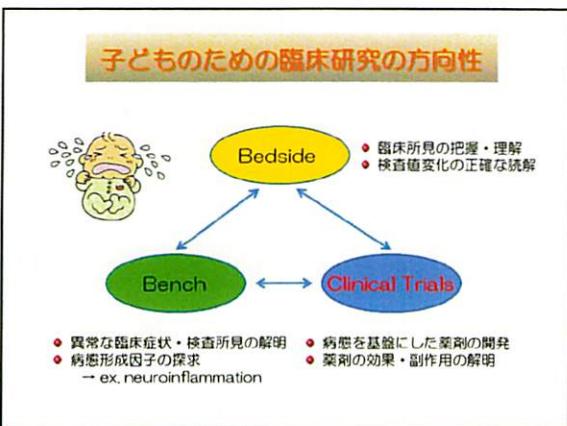


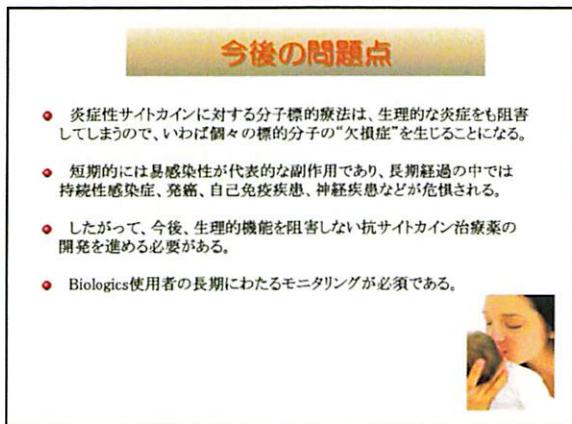














愛媛リウマチ研究会

司会者：

安達 永二朗（道後温泉病院）

今井 淳子（一番町リウマチクリニック）

奥田 恭章（道後温泉病院）

佐田 栄司（愛媛県立医療技術大学）

曾根 康夫（新居浜協立病院）

田窪 伸夫（田窪リウマチ・整形外科）

仲田 三平（鬼北町立北宇和病院）

中野 直子（愛媛大学大学院医学系研究科）

水木 伸一（松山赤十字病院）

長谷川 均（愛媛大学大学院医学系研究科）

渡部 昌平（JCHO 宇和島病院）【五十音順】

事務局：

JCHO 宇和島病院

〒798-0053 愛媛県宇和島市賀古町2丁目1-37

TEL：0895-22-5616（代）

共催：愛媛リウマチ研究会
 ファイザー株式会社