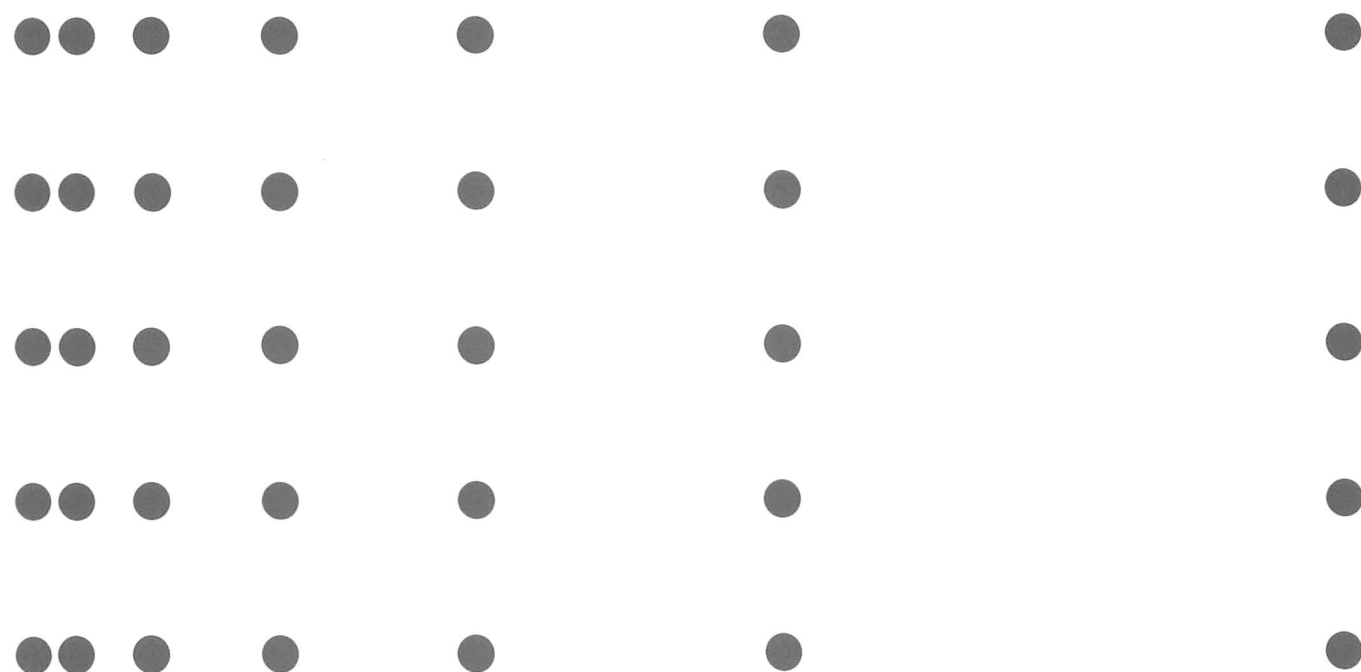


# CONFERENCE ON RHEUMATIC DISEASES

---



愛媛リウマチ研究会記録集

2006年4月

---

NO.15

全例調査(承認条件)



完全ヒト型可溶性TNF $\alpha$ /LT $\alpha$ レセプター製剤 薬価基準収載

# エンブレル<sup>®</sup>皮下注用25mg

ENBREL<sup>®</sup> 25mg for S.C. Injection エタネルセプト(遺伝子組換え)製剤

生物由来製品 劇薬 指定医薬品 処方せん医薬品<sup>注</sup> 注)注意—医師等の処方せんにより使用すること

**注意** 効能・効果、用法・用量、警告・禁忌を含む使用上の注意等については、添付文書をご参照ください。

## 新発売

資料請求先:  
ワイズ株式会社 ワイズくすりの情報室  
〒104-0031 東京都中央区京橋一丁目10番3号

製造販売元  
**Wyeth** ワイズ株式会社  
〒104-0031 東京都中央区京橋一丁目10番3号  
<http://www.wyeth.jp/>

販売  
**武田薬品工業株式会社**  
〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号  
<http://www.takeda.co.jp/>

2005年5月作成

# Wyeth<sup>®</sup>



## 道がなければ、つくるしかない。

Find a way, or make one — RA\*(関節リウマチ)治療の明日へ



RA(関節リウマチ)は、いまのところ有効な治療法のかぎられた病気です。  
痛み、腫れて変形した関節は歩く、つかむ、起き上がる、といった「あたりまえ」の自由を奪います。

ワイズは、これまでも、これからも、RA治療薬のリーディングカンパニーとして完治をめざす歩みを止めることはありません。

最新のテクノロジーによる、革新的な薬剤を提供すること。  
そして、患者であるあなたの生きる喜びのために、医療にたずさわるあなたの充実した活動をサポートするために、より心豊かに分かり合える社会づくりのために、捧げてゆきます。

RA = Rheumatoid Arthritis

RA(関節リウマチ)とまっすぐ向き合う。医療関係者、患者さんとその家族、すべての方々のための幅広い情報がぎゅっと詰まった専門サイトで

||||| **Click Here!** → リウマチe-ネット <http://www.riumachi.jp>

ワイズ株式会社 〒104-0031 東京都中央区京橋1丁目10番3号



# CONFERENCE ON THE RHEUMATIC DISEASES

愛媛リウマチ研究会記録集

No.15

---

CONFERENCE ON RHEUMATIC DISEASES

愛媛リウマチ研究会記録集

NO.15

---

## 序

### リウマチ新薬開発の光と影

この10年、関節リウマチ治療のパラダイムは大きく変わった。その一つの要因には、リウマチ薬物療法の組み立てに、メソトレキセート (MTX) を標準薬とする抗リウマチ薬に、数多くの新薬が加わったことが大きく関係していよう。

我が国で新しく登場した抗リウマチ薬には、レフルノマイド (商品名アラバ)、タクロリムス (商品名プログラフ)、インフリキシマブ (商品名レミケード)、エタネルセプト (商品名エンブレル) などがある。

これらの薬剤のうちでも、生物学的製剤といわれる抗リウマチ薬の有用性は、欧米の数多くの報告からも、すでに確立している。さらに、生物学的製剤と MTX の併用療法では、関節リウマチの関節破壊を遅らせるのみではなく、骨破壊を修復するという報告もみられる。これらの報告は、さらに臨床例を重ねて再検討するに値すると考えてよかろう。生物学的製剤は、今後、リウマチ治療戦略上の位置づけ、例えば、関節リウマチ発症のどの時期から使用するか、どのようなタイプに効果がよいかなどのほか、社会経済学的見地からも、その位置づけが検討されることになろう。

こういった関節リウマチ新薬開発の光の部分と同時に影の部分にも気付く。その影とは、我が国におけるアラバ開発と臨床使用の失敗であろう。アラバは MTX と同等、もしくはそれに代わる地位を占める抗リウマチ薬と期待されて海外で登場してきた。しかし、我が国におけるアラバ臨床使用の惨状をみると、販売会社のアベンティスファーマ社の開発戦略に疑問を抱かずにはおれない。

その失敗の要因は、我が国のアラバ開発チームに、関節リウマチの臨床経験を十分に積んだ臨床医が加わっていたかどうか、もし加わっていたとしても、彼らの意見が開発、発売に反映されたかどうか、という疑問である。さらに、我が国での市販後調査データが本邦での発表前に、無断で米国の学会で発表されたという事実、これらをみると、アベンティスファーマ社に対する不信感は強くなるばかりである。

アラバは開発データからみても、今後のリウマチ治療に大いに期待できる薬剤の一つである。このように大切な薬剤を、このまま我が国のリウマチ診療の現場から消し去ることは誠に残念であるといわざるをえない。我が国のリウマチ診療にアラバを生き返らすために、アベンティスファーマ社に求められることは、リウマチの臨床医を中心とした検討チームを作り、治験や市販後調査のデータの分析を行い、安心して使用できる説得力のあるアラバ使用指針を打ち出すことである。

これらの指針は決して、リウマチの臨床経験の少ない人たちによる机上の論であってはならない。アラバ使用指針は関節リウマチ診療を多く経験している臨床医が中心になって作成し、合併症の早期発見と、その対応法など、リウマチ診療の現場から信頼されるものでなければならない。このように現実的で、信頼できるアラバ使用指針を出し、継続的に検討するシステムを作ることが、今、会社に求められているといえよう。

「医薬を分娩するのは化学者であるが、それに歩き方を教えるのは医者である。」《フルノー》

2006年3月

一番町リウマチクリニック  
山本純己

序文：リウマチ新薬開発の光と影 山本 純己（一番町リウマチクリニック） 3

●第1部（平成16年2月21日の研究会にて発表）

---

1. 特発性大腿骨頭壊死症による大腿骨頭骨折を生じた全身性エリテマトーデスの一例 7  
〔道後温泉病院整形外科〕 田村 知雄・近藤 康紘・上田 俊一・安達 永二郎・富田 益弘  
〔 同 内 科〕 的場 謙一郎
2. 骨性強直膝に対して人工膝関節置換術を施行した一例 12  
〔松山赤十字病院リウマチセンター〕 市川 宜弘・井関 康武・廖 俊傑・山田 一人・田窪 伸夫  
仲田 三平・山本 純己
3. TKRの術前・術後のADL変化について ～RA・OAとの比較～ 15  
〔松山赤十字病院リハビリテーション科〕 伊東 孝洋・定松 修一・山下 淳一・坪内 健一  
曾我部 保文・田口 浩之  
〔 同 リ ウ マ チ 科〕 仲田 三平
4. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE)  
症例群の5例の臨床検討 20  
〔愛媛大学医学部第一内科〕 寺岡 裕貴・高田 清式・佐々木 美穂・佐田 栄司・長谷川 均
5. CRPの積分は関節リウマチの骨破壊の指標となりうるか？  
—早期リウマチにおけるMTX治療の効果— 23  
〔松山赤十字病院リウマチセンター〕 山田 一人・井関 康武・市川 宜弘・廖 俊傑・田窪 伸夫  
仲田 三平・山本 純己
6. 早期RA滑膜生検のマイクロダイセクション、マイクロアレイによる分子病理学的解析 27  
〔愛媛大学医学部病理学第二講座<sup>1)</sup>・整形外科<sup>2)</sup>〕 椿 崇仁<sup>1)</sup>・有田 典正<sup>1)</sup>・能勢 真人<sup>1)</sup>・山本 晴康<sup>2)</sup>  
〔松山赤十字病院リウマチセンター〕 山田 一人・田窪 伸夫・仲田 三平・山本 純己  
〔大塚製薬株式会社TRC研究部PGA室〕 川上 琢磨・白土 敬之

7. 注射金剤とビスフォスフォネートにて治療を行った Multicentric reticulohistiocytosis の二症例 32  
〔道後温泉病院リウマチセンター〕 安達 永二郎・高杉 潔・近藤 泰紘・上田 俊一・奥田 恭章・大西 誠  
城山 一男・大村 浩一郎・田村 知雄・山内 勇人・的場 謙一郎  
〔たんぼぼクリニック〕 武田 政寛  
〔愛媛大学医学部第二病理学教室〕 能勢 真人・椿 崇仁
8. 長母指伸筋腱皮下断裂と手根管症候群を生じた腱黄色腫の一例 39  
〔愛媛大学医学部整形外科〕 今井 浩・渡部 昌平・椿 崇仁・鴨川 淳二・木谷 彰岐・山本 晴康  
〔同 病理学第2講座〕 能勢 真人
9. 「リウマチ教育入院」に向けて外来アンケート調査結果 44  
〔松山赤十字病院リウマチセンター〕 水木 伸一・山田 一人・仲田 三平
10. 薬剤抵抗性関節リウマチに対する白血球除去療法 (LCAP) の一例 48  
〔愛媛大学医学部整形外科〕 竹田 治彦・鴨川 淳二・鎌田 一億・山本 晴康  
〔石川病院整形外科〕 中山 温広・田中 伸二  
〔愛媛大学医学部機能組織学〕 仲田 公彦
11. 早期関節リウマチ滑膜組織における形質細胞浸潤のメカニズム 52  
〔愛媛大学医学部病因・病態学講座ゲノム病理学分野〕 椿 崇仁・有田 典正・能勢 真人  
〔愛媛大学医学部整形外科〕 鴨川 淳二・山本 晴康  
〔松山赤十字病院リウマチセンター〕 田窪 伸夫・仲田 三平・山田 一人・山本 純己  
〔近畿大学医学部細菌学〕 竹川 澄男・花本 仁・義江 修

## 症例発表 (1)

# 特発性大腿骨頭壊死症による大腿骨頭骨折を生じた全身性エリテマトーデスの一例

〔道後温泉病院整形外科〕 田村 知雄・近藤 康紘・上田 俊一・安達 永二郎・富田 益弘  
〔 同 内 科 〕 的場 謙一郎

図表1 現病歴

**症例 50歳 女性**

主訴：左股関節痛

既往歴、家族歴： 特記事項なし

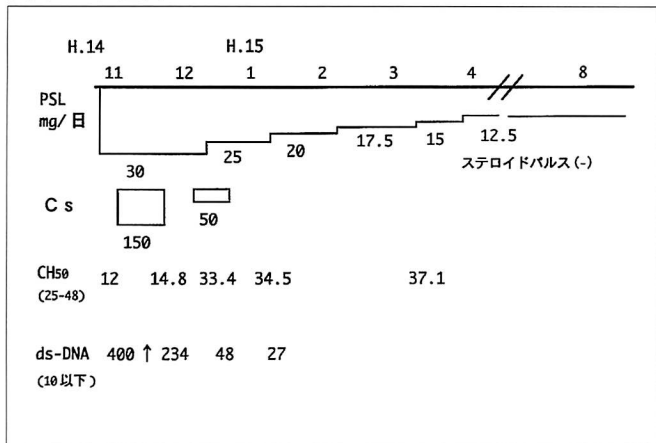
現病歴：

平成14年10月より抗DNA抗体上昇によりSLEと診断されプレドニン（P S L）30mg/dayから開始、平成15年3月よりP S L 12.5mg/dayでcontrolされていた。  
平成15年7月より明らかな誘因なく左股関節痛出現し、徐々に増強、荷重痛、夜間痛が出現し、8月には歩行不能となり受診された。

図表3 両股関節正面レ線（8月1日）



図表2 経過表



月より明らかな誘因なく左股関節痛が出現、徐々に増強、荷重時痛、夜間時痛も出現、8月には歩行不能となり受診された（図表1）。

図表2は、平成14年10月のSLE診断から、平成15年8月受診までの内服治療歴と、その際のCH50、抗DNA抗体値を示している。またこの症例はステロイドパルスの既往はなかった。

平成15年8月1日の初診時レ線（図表3）では、骨頭中央部での骨折を認め、Garden分類を用いるとstage3であった。また右股関節も含め、両股関節は関節裂隙は保たれており、また骨頭のcollapseや帯状硬化像などのIONを疑う所見はなかった。

MRI前額断像（図表4）では、左股関節に関節液の貯留、骨折線、髓腔内の広い範囲に浮腫が認められるが、臼蓋や関節軟骨に変性像等の所見はなかった。一方、右股関節には、壊死像を認め、その部位は清水のMRIの分類ではlocationは荷重部外側2/3から外側縁までのtype C-1、extensionは骨頭近位1/4までのType Aであった。また横断像（図表5）では、左股関節では前額断像と同様な所見であるが、右股関節の壊死部は大腿骨頭腹側に限局している。これらの所見より右股関節はIONと診断できるが、左股関節のほうは、IONが両側に50~70%生じることより、ION可能性が高いが、骨折に

大量のステロイド治療の既往がある症例、特に全身性エリテマトーデス（以下SLE）に特発性大腿骨頭壊死症（以下ION）を合併することはよく知られているが、今回我々は、SLE加療中、骨折により発症し診断にいたったIONの一例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

症例は50歳女性。平成14（2002）年10月により熱発と抗DNA抗体上昇よりSLEと診断され、プレドニン30mg/day内服より開始、その後漸減し、平成15年3月よりプレドニン12.5mg/dayでコントロールされていた。7



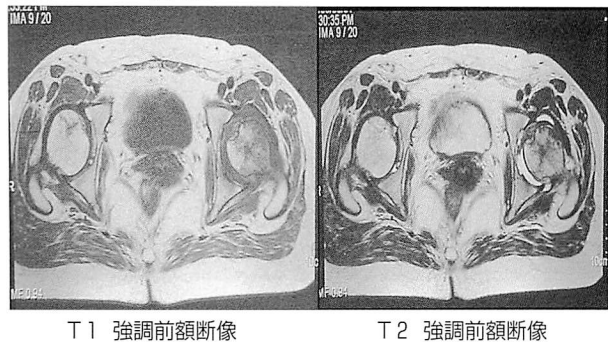
図表 4 MRI 前額断像



図表 8 両股関節正面レ線 (9月24日)



図表 5 MRI 横断像



図表 9 両股関節正面レ線 (12月9日)



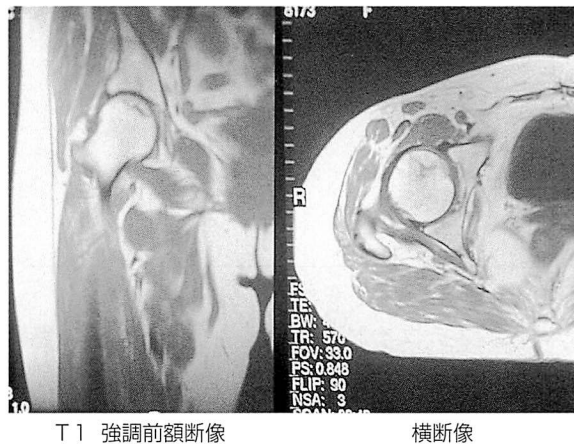
図表 6 入院時検査所見 (1)

Laboratory findings	
<b>&lt;尿検&gt;</b>	<b>&lt;生化学&gt;</b>
Glu neg.	T.P 6.5g/dl
BiI neg.	ALB 3.6g/dl
Ket neg.	T-Bil 0.51mg/dl
Pro neg.	GOT 20IU/l
OB neg.	GPT 16IU/l
WBC neg.	ALP 264IU/l
	LDH 370IU/l
<b>&lt;CBC&gt;</b>	$\gamma$ -GTP 15IU/l
WBC $50 \times 10^2 / \mu l$	BUN 20.4mg/dl
Lymph 19%	Cr 0.73
RBC $403 \times 10^4 / \mu l$	Na 144mEq/l
Hb 12.4g/dl	K 3.9mEq/l
Plt $21.7 \times 10^4 / \mu l$	CL 104mEq/l

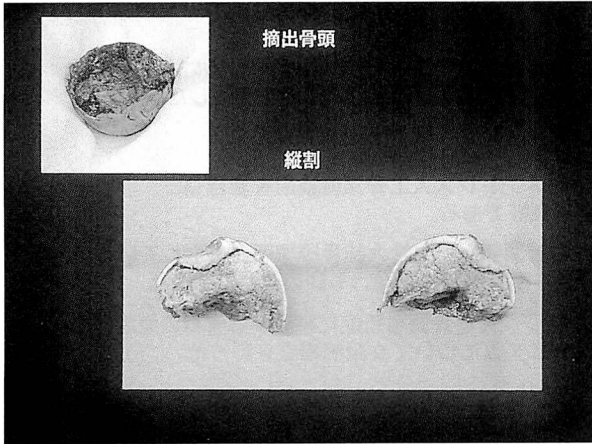
図表 7 入院時検査所見 (2)

Immunological profiles	
Ig-G 1411mg/dl	ds-DNA 97IU/l
Ig-A 322mg/dl	$\alpha$ RNP 6.2(-)
Ig-M 62mg/dl	$\alpha$ Sm 40.1(+)
CH50 43U/l	$\alpha$ SSA 93.4(+)
C3 106mg/dl	$\alpha$ SSB 10.8(-)
C4 5mg/dl	LAC 1.1 (-)
	抗 CL- $\beta$ 2gp 複合体抗体 neg.

図表 10 右股関節 MRI (12月9日)



図表 11 摘出骨頭標本



図表 13 考察

SLEに合併したION by Duois 1960

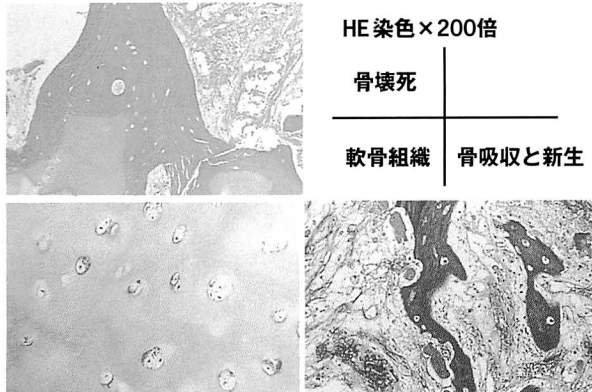
5-40%のSLE患者に発生  
10-20%のSLE患者に症状が出現  
(MRIにより診断数が増加?)

Gladmann DD 1987, Weiner ES 1989  
Mont MA 1997, Gladmann DD 2001 et al

発生のrisk factor  
ステロイド投与量  
総投与量、期間などは関連無し  
精神神経症状、腎機能障害あり  
ステロイド投与量が増えるからか?

平成15年度厚生労働省難治疾患克服研究事業

図表 12 病理組織像



よる二次性変化の可能性も否定はできないと考えられた。

入院時検査を図表6、7に示す。尿検査、血液一般、生化学検査では異常を認めなかった。免疫学的検査では、CH50、C3、C4は正常範囲内、抗DNA抗体は高値を、抗SM抗体、抗SS-A抗体は陽性を示した。またION発生との関連性が示唆されている、抗カルジオリピンβ2グリコプロテイン(抗CL-β2gp)複合体抗体は認められなかった。

入院後、胃潰瘍が見つかり、またその治療中に抗DNA抗体の再上昇が認められたため、それらの治療を優先し、手術は約2ヵ月間延期となった。図表8は手術直前のレ線像(9月24日)を示すが、骨折部は完全に離開、脱転しGarden分類を用いるとstage4となっている。

10月3日、セメントレス人工骨頭置換術を施行した。術後3週より部分荷重を始め、6週にて完全荷重とした。図表9は退院時(12月9日)のレ線像を示す。JOA

scoreは87点と経過良好であった。また入院からの経過中、右股関節に痛み等の臨床症状は認めず、レ線でも異常像は認められなかった。

図表10に退院時右股関節MRIを示す。IONの診断後、壊死部が縮小する症例が多数報告されているが、この症例でも、壊死部はまだ認めるがその範囲は縮小しているように見え、少なくとも拡大はしていない。

図表11に摘出骨頭標本を示す。軟骨層にはIONのcollapseの際みられる軟骨のたぐれこみや、軟骨の変性などは認められないが、軟骨下骨組織には広範囲に壊死を認めた。

図表12に病理組織を示す。軟骨細胞、細胞外基質は保たれているが、軟骨下の広範囲な骨梁に、empty lacunaeと呼ばれる、骨細胞の消失があり、またこの骨梁には骨吸収、骨新生がない、無反応性の骨壊死の所見である。この所見より、この症例はIONによる骨折と診断した。また骨折部近位では線維芽細胞と、壊死を生じていない骨梁に旺盛な骨吸収と、骨新生が認められた。つまり、この部位は骨折の際みられる病理変化を示しており、この症例は骨壊死部ではなく健常部での骨折であると考えられた。

考 察

1960年に初めてSLEに合併したIONが報告されてから、SLEとIONの関連について多数報告されている。特にわが国は、IONについて1977年より全国的調査が開始され、包括的かつ記述疫学、分析疫学の両面で世界的にみても、最も優れているといわれている。これらの報告では、IONの発生、発症率は図表13で示す通り5~40%とばらつきがあるが、risk factorについては、ステロイド

図表 14 ION に続発する大腿骨頸部骨折

<b>ION に続発する大腿骨頸部骨折の報告は稀</b>	
田川ら 1978	4例 昭和53年度厚生省特定疾患報告書
長谷川ら 1986	2例 臨床整形外科
臼井ら 1996	4例 / 220 関節 Acta medica Okayama
骨折により ION を診断されたのは 臼井らの ITP により 1例	

図表 16 まとめ

1. 全身性エリテマトーデス加療中骨折により発症した特発性大腿骨頭壊死症の1例を経験した。
2. プレドニン内服10ヵ月で発症した。
3. セメントレス人工骨頭置換術を施行し経過良好である。
4. 右股関節も特発性大腿骨頭壊死症を生じているが、経過中症状もMRI上進行も認められなかった。
5. 特発性大腿骨頭壊死症に続発する骨折の発症メカニズムについて文献的考察を行った。

図表 15 長谷川、臼井らによる骨折発生メカニズム



投与量が1日16.6mg内服を超える場合、ステロイドパルスの既往がある場合が、発生頻度が高いとされ、また総投与量、投与期間には有意差はないとされている。このことはステロイド投与後3～5ヵ月でIONの発生すると報告されることと矛盾しないものと考えられる。また精神症状、腎症状がある場合、発生頻度が高くなるがあるが、これはその場合ステロイド投与量が増えるためと考えられる。

IONに続発する大腿骨頸部骨折の報告は、検索できた範囲では欧米にはなく、日本で計10例報告されている。これらの詳細は不明だが、ION診断にてフォロー中に骨折を生じた症例である。骨折を契機としてIONの診断がなされたのは臼井らによるITPによる1例だけだった(図表14)。長谷川、臼井らによるIONに続発する頸部骨折のメカニズムは2つの形式が述べられている(図表15)。壊死部は無反応性骨壊死のため、骨梁が残存し、骨強度はある程度保たれているため、この部で骨折を生じることがまずない。ただ、修復骨新生部では、旺盛な骨吸収とまた骨新生が行われている。まず1つめとして、

この境に強度のギャップが生じ骨折するという説(図表15①)と、2つめとして、修復骨新生部は骨強度が弱く、この部で骨折するという説(図表15②)がある。これらの判定には病理組織的検討より可能である。我々の症例では骨折後少なくとも2ヵ月以上経っていて断言できないが、組織標本で骨折部近位部に修復骨新生部を認めたことより、2つめのメカニズムがあてはまると考えられる。

まとめ(図表16)

1. 全身性エリテマトーデス加療中、骨折により発症した特発性大腿骨頭壊死症の1例を経験した。
2. プレドニン内服約10ヵ月で発症した。
3. セメントレス人工骨頭置換術を施行し、経過良好である。
4. 右股関節にも特発性大腿骨頭壊死症を生じているが、経過中症状も、MRI上進行も認められなかった。
5. 特発性大腿骨頭壊死症に続発する骨折の発症メカニズムについて文献的考察を行った。

## DISCUSSION

座長：仲田 ありがとうございます。まず、最初のご発表の討論に入ります。ご質問をお願いします。

田窪 左股関節は、2ヵ月間手術を延期した間に骨折部位に壊死が生じた可能性はないですか。

田村 骨折後に壊死が生じた場合、骨折部から壊死をおこしますが、本症例の場合は、壊死(ION)が先で骨折が後だと思います。

図表12の組織像で説明すると、左上の骨壊死は軟骨下から骨折部位にかけてこの部位(骨壊死)が広範囲にみられるということです。右下の骨吸収と骨新生は骨折部のものです。

左上像では骨梁のなかの骨細胞は消失しており、これが特徴的だといわれています。対して右下像（骨折部）は骨梁の骨細胞は生きており、骨折が先にあるならば、このような像はみられないのではないかと思います。

田 窪 文献上の報告はありますか。

田 村 ION の場合、骨折部近位では骨細胞の消失と骨梁には骨吸収、骨新生はない。つまり骨壊死の像を認め、骨折遠位側では線維芽細胞の浸潤と、壊死を生じていない骨梁に旺盛な骨吸収と骨新生が認められたとの病理像の報告があります。本症例の場合、手術まで2ヵ月間ありましたが、やはりIONからの骨折の可能性が強いと考えられます。IONが先か、骨折が先かは折れ方の違いによる差だと思います（図表15参照）。

仲 田 折れ方から判断したということですか。

田 村 そうです。骨壊死から骨折、そこに線維芽細胞が浸潤し骨吸収、骨新生があるというメカニズムです。

仲 田 SLE の症状は？

田 村 特異的で、症状はでていません。検診で抗DNA抗体が高かったのが注目されていましたが、400以上に跳ね上がったので、臨床症状がないが予防的措置はしたほうがいい、という見解でした（それでステロイド治療を行っている）。

仲 田 診断基準でみると……？

田 村 診断基準にはあてはまりません。

仲 田 ありがとうございます。

## 症例発表(2)

### 骨性強直膝に対して人工膝関節置換術を施行した一例

〔松山赤十字病院リウマチセンター〕市川 宜弘・井関 康武・廖 俊傑・山田 一人・田窪 伸夫  
仲田 三平・山本 純己

図表1 症例・現病歴

<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 52歳 女性25歳時RA発症</li> <li>■ stageIV classIV (ADL：車椅子)</li> <li>■ 32歳時右人工膝関節置換術（以降TKR）平成15年12月右人工股関節置換術を施行されていた。十数年来の左骨性強直膝に対して、可動域再獲得を目的として手術を希望されたため、今回NEW YAMAMOTO式人工膝関節を用いてTKRを施行した。（平成16年1月5日）</li> </ul>
--

図表3 手術方法

<h3>手術方法</h3> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 膝関節へのアプローチはanteromedial parapatellar で、脛骨結節部の骨切を併用して行っている。大腿骨と骨性癒合した膝蓋骨は、骨ノミにて膝蓋骨と大腿骨を分離した後、膝蓋靭帯の付着した脛骨結節にて骨切を行って展開した。TKR施行後に脛骨結節は、ワイヤーとステープルにて固定した。</li> </ul>
--

図表2 全身諸関節 Larsen Grade

	Right	Left
Wrist	V	V
Elbow	IV	V
Shoulder	IV	IV
Hip	IV→人工股関節置換術(H15.12.1)	I
Knee	postTKR 22ys	ROM 10° ~90° 骨性強直(60°)
Ankle	IV	IV
Toe	IV	IV

関節リウマチが原因の強直膝に対する人工膝関節置換術は、我々の施設では、通常疼痛等の症状がない場合には施行していない。しかし本人の強い希望があり、可動域再獲得を目的とした人工膝関節置換術を施行したので、若干の考察を含めて報告する。

症例は52歳女性。25歳時発症の関節リウマチ。現在 Stage IV class IVである。32歳時右人工膝関節置換術（以後TKR）、平成15年に右人工股関節置換術を施行されていた。十数年以来の左骨性強直膝に対して、可動域再獲得を目的として手術を希望されたため平成16（2004）年1月5日TKRを施行した（図表1）。

全身諸関節の状況、レントゲン上の関節破壊の状態は図表2に示している通りである。右股関節は平成15年12月、右膝関節は22年前に人工関節置換術が施行されており、その他多くの関節に高度な破壊を認めている。また患者は現在ステロイド5mg/dayとbredinine 150mg/dayでコントロールされている。

膝関節の展開は、anteromedial parapatellar approachと脛骨結節での骨切りを併用して行った。大腿骨と骨性癒合した膝蓋骨は、骨ノミで膝蓋骨大腿骨関節部を分離した後、膝蓋靭帯の付着した脛骨結節部にて骨切りを行い、TKR後、脛骨結節はワイヤーとステープルにて固定した（図表3）。

図表4に術前の左膝レントゲンを示す。膝関節が、一塊の骨となっているのがわかる。図表5に術後レントゲンを示す。脛骨結節部をワイヤーとステープルで固定している。

〔次に動画を提示する予定でしたがプレーヤーバージョンが合わず、お見せできません。申し訳ありません。〕

膝関節可動域は完全に失われており術後6週経過した後の可動域は active ROM が30度から70度、passive ROM が20度から80度であった（図表6）。

図表4 術前レ線像

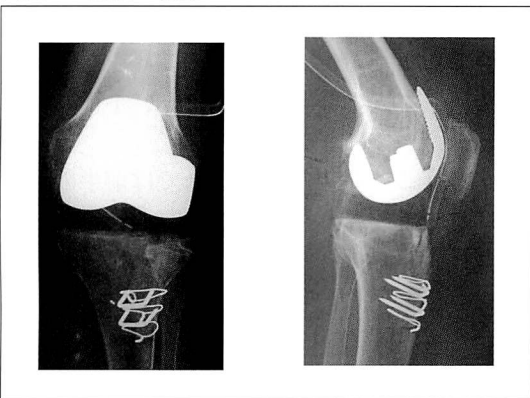


図表7

### 強直膝に対するTKRにおいて併用される代表的な手技

- Coonse, Adams 等の発表した (1943年) 大腿四頭筋形成術
  - Dolin等の発表した (1983年) 脛骨結節骨切り術
- の二つがあり、これらの手技に手を加えたものや、二つ同時に施行した症例報告も散見される。

図表5 術後レ線像



図表8

### まとめ

- RAによる骨性強直膝に対してTKRを施行した。
- 脛骨結節での骨切を併用し、固定材料としてワイヤーとステープルを使用した。
- 術後療法において患者教育 (装具装着の徹底等) を徹底させることで合併症予防が可能と思われた。

図表6



### 考 察

諸家の報告によると、強直膝のTKRにおいては、膝伸展機構の拘縮が合併するため、Coonse、Adams、の発表した大腿四頭筋形成術、Dolinらの発表した脛骨結節の骨切り術などが併用されている。循環不全によるスキネクローシスなどの術後合併症を減らすため、多くの術者がこれらの手技に一部手を加え、良好な術後成績をお

さめ、彼らの工夫した方法は数多く報告されている。今回我々が併用したのは、脛骨結節骨切りであり、その合併症としては、骨片の骨折、転位、偽関節の形成、脛骨骨幹部骨折等があげられる (図表7)。

今回の症例において、術後4日目に膝装具を装着せずに車椅子からトイレに乗り移ろうとして、giving wayを起こし、その後2週間、骨片の近位への転位の進行を認めた。最終的に約5mmの転位を認めているが、3週間以降現在に至るまで転位の進行は認めていない。

まとめ (図表8)

骨性強直膝に対するTKRを経験したので報告する。脛骨結節の固定材料にはワイヤーとステープルを使用した。通常は螺子などのスクリューによる固定の報告が多い。また、伸展機構の補助材料として人工靭帯の使用も考慮すべきかもしれない。現在術前のADLには至っていないが、可動域を得られたことで、患者の満足度は高い。今後ROM獲得とRA杖による歩行が可能とな

り、ADLの向上が見込まれている。

## DISCUSSION

仲田 動画の部分が見られず残念です。ほかに同様の経験をされた先生がいらしたらご意見を伺いたいのですが。清家先生、どうですか。

清家 経験ありません。術後の状態、膝の stability など、はどうですか。

仲田 良好で、歩行も可能です。

安達 (道後温泉病院) 完全な骨性強直膝の経験はありませんが、線維性 (わずかに5度~10度) については経験しました。やはり、チャレンジ的手術だと思います。私の場合も可動域が増えたので患者さんは喜びました。一般に強直膝に対してはもう手を出さないという方向だと思いますが、この症例は52歳と若いですしチャレンジ的手術もやってみる価値はあると思います (実際成功しています)。年齢が高くなればADLも落ちるので難しいと思いますが、様々な条件を勘案し条件が許せば、こうした手術の実績を積むことは意義あると

思います。

渡部 (愛媛大) 我々の施設でも経験ありません。骨の萎縮の程度はどうか。またセメントは使わなかったですが術後の後療法などはどうですか。

市川 高度な骨粗鬆があり、術中も脛骨結節での骨切りの際など、ちょっと操作を間違えれば骨折を起こしうる状態でした。文献ではセメントを使う報告が多いのですが、今回それは考えていませんでした。

渡部 たとえば強直膝にならない前に対応するなど、手術のタイミングについてどうお考えですか。

市川 確かに、こうなってしまっただけは術後の管理も含めて、大変なので、その前に対処できればそれがよいと思います。この症例の場合、10年位前から強直状態であったが疼痛がないまま経過していました。今回、本人の強い希望があり、手術に踏み切りました。

仲田 ありがとうございます。それでは前半のセッションはここで終わります。

TKR の術前・術後の ADL 変化について ～ RA・OA との比較～

[松山赤十字病院リハビリテーション科] 伊東 孝洋・定松 修一・山下 淳一・坪内 健一

曾我部 保文・田口 浩之

[ 同 リ ウ マ チ 科] 仲田 三平

図表 1

**対象**

平成14年8月1日～平成16年1月31日までに  
当院リウマチ科にてTKRを施行した患者79例  
(合併症により長期入院を余儀なくされた6例は除く)

	症例数	男性	女性	平均年齢	両側同時TKR	片側TKR
RA	54	5	49	64.5±10.0	11	43
OA	25	3	22	73.9±5.4	9	16

TKRは疼痛の軽減、運動機能の改善、QOLの向上を目的としてRA・OA患者に実施される有効な治療法である。しかし全身性の炎症性疾患であるRAと退行性の関節疾患であるOAとでは病態は異なり、術後ADLに差が生じるのではないかと考えられる。そこで当院リウマチ科にてTKR施行後、回復期リハビリテーション病棟へ入院した患者の術前・術後の歩行能力、ADL、関節可動域や在院日数をRA・OAとで比較・検討したので報告する。

〔対象〕

平成14(2002)年8月1日から平成16(04)年1月31日までに当院リウマチ科にてTKRを施行し、合併症などにより長期入院を余儀なくされた6例を除いた79例を対象とした。内訳としてはRA54例男性5例・女性49例平均年齢64.5±10.0歳。OA25例男性3例・女性22例平均年齢73.9±5.4歳である。RAの両側同時TKRは11例、片側TKRは43例、OAの両側同時TKRは9例、片側TKRは16例であった(図表1)。

〔方法〕

術後平均在院日数、術前・術後のROM変化、歩行能力、機能的自立度評価法(以下FIMとする)を調査した。統計学的分析として両群の平均値の差の検定には対応のないt検定を用い有意水準を5%未満とした(図表2)。

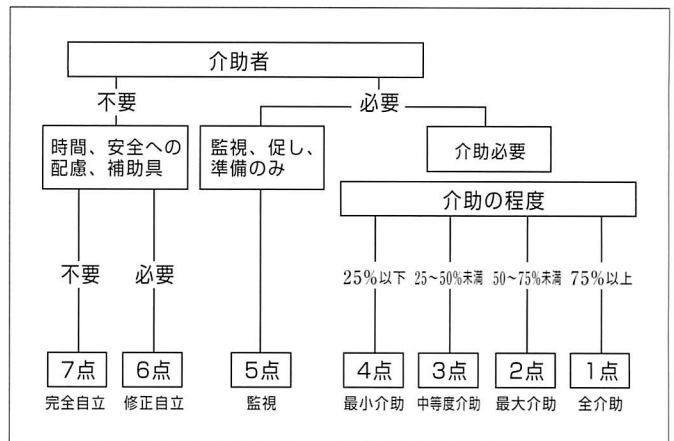
図表 2

**方法**

調査項目

1. 術後在院日数
2. 術前・術後ROM変化
3. 術前・術後の歩行能力
4. FIM(機能的自立度評価法)  
セルフケア・歩行・階段昇降  
\*以上の項目をRA・OAで比較

図表 3 FIMの採点方法



ここでFIMについて解説する。FIMは介護量の測定を目的として、全18項目を介護の度合いにおいて7段階で評価するADL評価法である。食事・整容・更衣・排尿排便管理、歩行・階段昇降などの運動ADL13項目と、コミュニケーション、社会的認知などの認知ADL5項目からなり、しているADLを評価している。採点方法は図表3に示す通り、ADLを行うにあたり、介助が必要か必要でないかがまず判断され、介助が不要で完全自立であれば7点、自助具を使用して自立であれば6点と採点される。介助が必要なら、その介助量の度合いによって



図表 4 結果

◆術後退院日数

	手術～リハ病棟	リハ病棟在棟日数	術後退院日数
RA	20.4日	30.1日	50.5日
OA	21.3日	30.2日	51.5日

◆自宅復帰率  
RA：100%    OA：96%  
(1名転院)

監視や準備のみであれば5点、介助量が25%以下であれば4点、介助量が25%から50%未満であれば3点、介助量が50%から75%未満であれば2点、介助量が75%以上であれば1点と採点される。したがってすべての項目で完全自立であれば126点、全介助であれば18点となる。

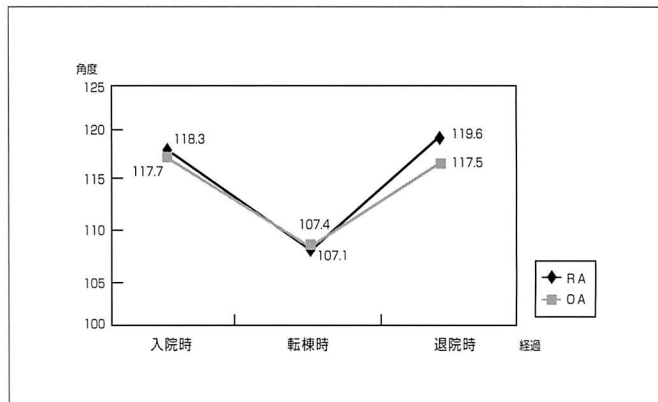
〔結果〕

術後在院日数は、手術から回復期リハ病棟転棟までの平均日数がRAが20.4日 OAが21.3日、回復期リハ病棟平均在棟日数はRAが30.1日 OAが30.2日であった。各項目とも有意差は認められなかった。転院先に関してはRAは全例自宅退院され、OAは1例が紹介元の病院へ転院された(図表4)。

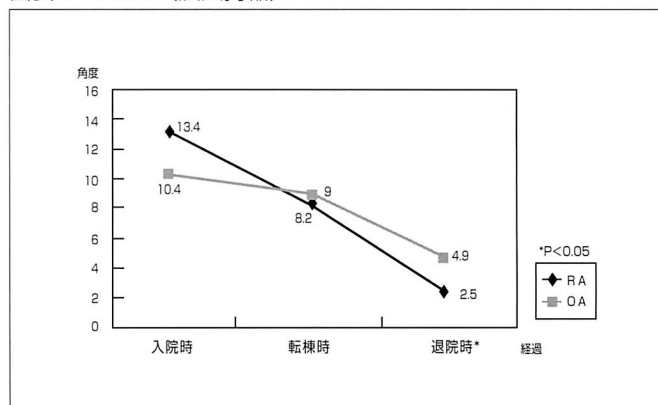
図表5は入院時・回復期リハ病棟転棟時・退院時の膝屈曲角度を折れ線グラフで示したものである。屈曲角度に関しては、入院時RA117.7°、OA118.3°、退院時RA119.6°、OA117.5°であり各時期ともRA・OA間で有意差は認められなかった。次に図表6は屈曲拘縮を経過ごとに示したものである。屈曲拘縮に関しては入院時はRA13.4°、OA10.4°でありRAの方が大きい。退院時ではRA2.5°、OA4.9°でありRAよりもOAの方が危険率5%以下で有意に残存していた。図表7は同様に伸展不全を示したグラフである。伸展不全に関しては入院時はRA7.2°、OA1.5°であり、RAのほうが有意に存在していたが、退院時ではRA3.3°、OA2.3°であり、RA・OA間で有意差は認められず伸展不全は歩行に影響のない角度に改善していた。

次に歩行能力について述べる。術前歩行能力はOAよりRAの方が低かったが、退院時歩行能力としてはRA・OAとも全症例、独歩もしくはT字杖、リウマチ杖での歩行が可能であった。また10m歩行スピードは入院時はRAの方が遅かったが、退院時ではRA15.5秒・OA15.6秒

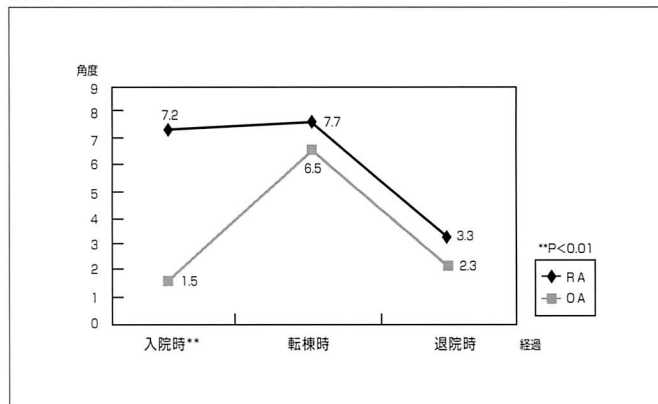
図表 5 ROM (屈曲)



図表 6 ROM (屈曲拘縮)



図表 7 ROM (伸展不全)



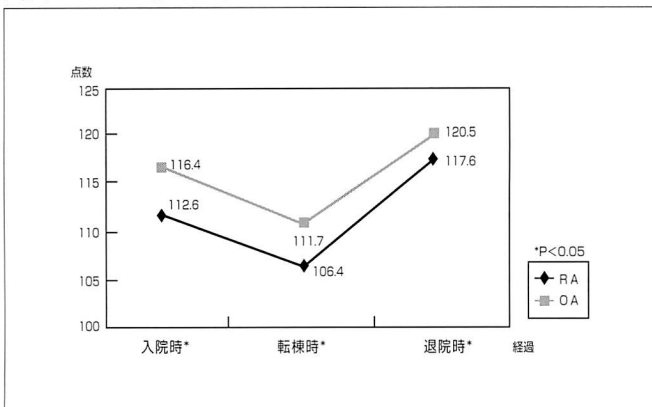
で相違は認められなかった(図表8)。

次に図表9は入院時・回復期リハ病棟転棟時・退院時のRA・OAのFIM平均総得点を折れ線グラフとして表したものである。FIMは各時期ともRAよりOAの方が有意に高かった。また入院時よりも退院時の方がRA・OAともに点数は改善していた。しかしRA・OA間の入院時から退院時までの変化率でみると有意差は認められなかった。次に図表10は、FIMの評価項目のなかで食

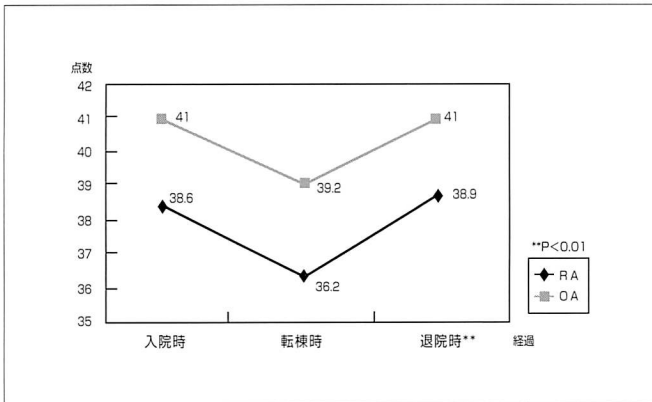
図表 8

	歩行			
	RA(54例)		OA(25例)	
	入院時	退院時	入院時	退院時
独歩	24	27	10	15
T字杖	7	19	9	10
リウマチ杖	3	2	0	0
歩行器	18	0	5	0
歩行困難	3	0	1	0(例)
10m歩行時間	22秒3	15秒5	17秒6	15秒6

図表 9 FIM (総得点)

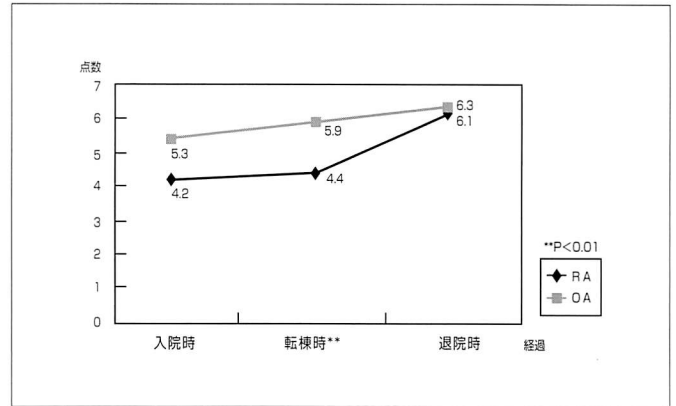


図表 10 FIM (セルフケア)

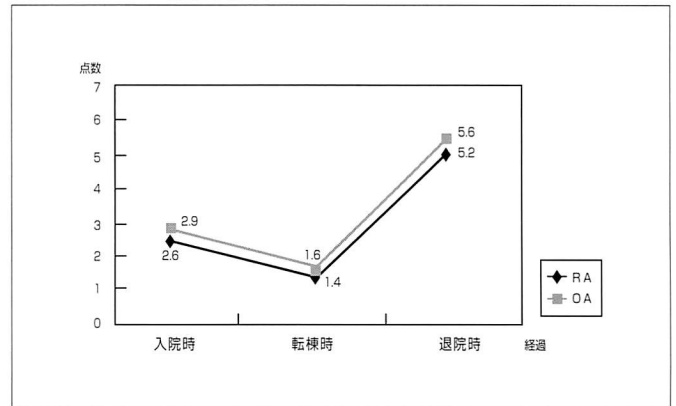


事・整容・清拭・更衣上半身・更衣下半身・トイレ動作を評価するセルフケアの点数を折れ線グラフとして示したものである。各時期とも RA より OA の方が高かったが、これも変化率でみると、RA・OA 間で有意差は認められなかった。次に図表11は、FIM の評価項目の一つである歩行について表したグラフである。この項目では RA・OA とともに退院時には点数は改善していたが、RA・

図表 11 FIM (歩行)



図表 12 FIM (階段昇降)



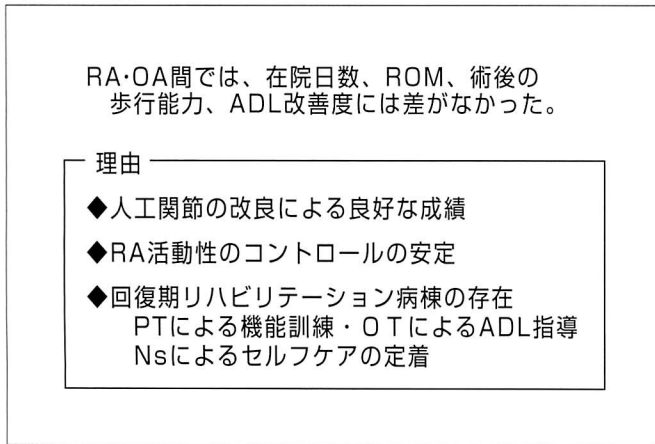
OA 間や変化率では有意差は認められなかった。図表12は、同様に FIM の評価項目の一つである階段昇降について表したグラフである。この項目では RA・OA とともに退院時には自立度の向上が著明に認められるが、RA・OA 間や変化率では有意差は認められなかった。

考 察

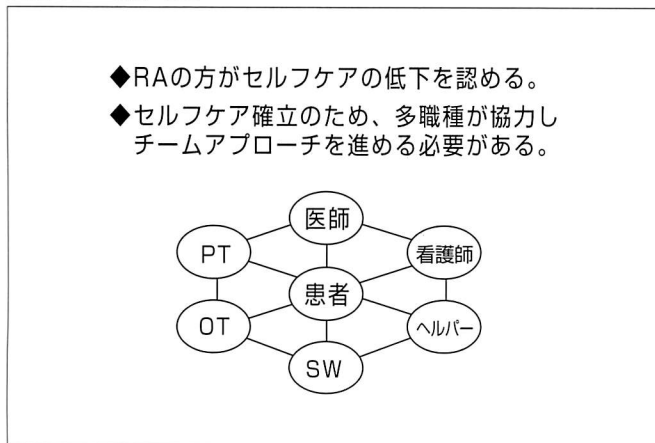
今回の調査では膝屈曲角度、歩行・階段昇降、術前・術後の ADL の改善度には RA・OA 間で差はなかった。また伸展不全に関しても術前 RA の方が多く認められたが、退院時には差がなかった。これは ROM に関しては近年、人工関節が改良され安定した成績を残していること、運動機能や ADL に関しては薬物療法の進歩により、リウマチ活動性のコントロールが安定し、術後リハビリテーションがスムーズに実施可能となったためと考える。

もう一つの理由として回復期リハビリテーション病棟において患者が早期に自宅復帰が図れるよう、RA の病態を考慮に入れた 1 日複数回の少量で頻回な PT・OT 治

図表 13 考察



図表 14 考察 (2)



療を行い、主としてPTによる機能訓練の実施、OTによるADL指導、並びに家屋訪問調査指導を通じての住宅改修、ナースによるセルフケアの定着など、患者が円滑に自宅退院を図れるよう、集中的なチームアプローチを実施したためと考える(図表13)。

今回の調査からはRA・OA間において術後の歩行能力や術前・術後のADL改善度では差はなかったが、OAよりRAの方が術後ADL能力は低かった。要因としてはRAは全身性の疾患であり、上肢機能や他の関節機能が障害されやすいためと考える。そのためRA患者には、安全性への配慮や自助具を含めた的確なADL動作指導を行う必要がある。したがって、RAに対してはOAよりもきめ細やかなセルフケアの確立を図る必要がある、より一層ドクター・ナース・PT・OT・ソーシャルワーカー(SW)などのすべてのスタッフが協力して、チームアプローチを進める必要がある(図表14)。

まとめ

1. TKR術前・術後のROM、歩行、階段昇降、FIMを調査した。
2. 術前の歩行能力はRAの方が低かったが、術後歩行能力は差はなかった。
3. 術前・術後のFIM改善率ではRA・OA間で差はなかったが、術後のFIMはRAの方が有意に低く、RAはOAよりもきめ細やかなADL動作指導を行う必要があり、より一層チームアプローチが重要である。

**DISCUSSION**

仲田 では、討論に入ります。

大西 「チームアプローチが大切」は共感します。ただ、RAは全身性のものですからTKRしても膝以外の関節、足首や股関節など、が悪いと歩行や階段の昇降にOAと差が出るのではないかと思います。ほとんど変わらない結果となっています。対象が割合軽い人たちということはないですか。

伊東 特にそういう人を対象にしたということはありません。当然、症状の軽い人、重い人では差があると思いますが、ただ今回、障害の度合いに関係なくRAとしてひと括りにしてこの結果になりました。

仲田 道後温泉病院での平均の在院日数はどれ位ですか。

田村 単独TKRなら術後4～6週程度でしょうか。ただしそれ以外もありますから実際にはもっと長くなります。

仲田 松山赤十字病院は？

伊東 術後50日位ですが、その間、リハ病棟(旧回復期病棟、現在 亜急性期病棟)でハビリを行ったり自宅改修に取り組んだり、介護保険申請をしたりしてもらっています。以前よりは短縮されていると思います。

仲田 FIMはよく使われるのですか。

伊東 FIMは最近よく使用されるADL評価項目で、多職種(看護師、ヘルパー、PT・OT)が共通に使える評価チャートとして、現在、わが国では25%の施設で使われており、世界でもこれがよく使われています。いわば、世界的なADL評価方法といえます。

また、実際の患者の動作を見て評価しますので、簡単に評価できます。

坪 内 回復期病棟ができたことで、在宅ケアも含め退院までの準備が充実したと思います。

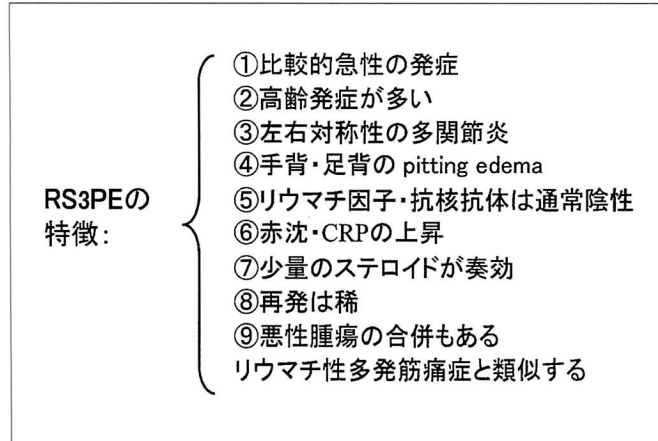
福 田 RA と OA の平均年齢が10歳ぐらい開きがありますが、これが結果に影響することはないですか。

伊 東 今後、それも考慮した調査をしたいと思います。

## Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE) 症候群の5例の臨床検討

〔愛媛大学医学部第一内科〕寺岡 裕貴・高田 清式・佐々木 美穂・佐田 栄司・長谷川 均

図表1 RS3PEの特徴



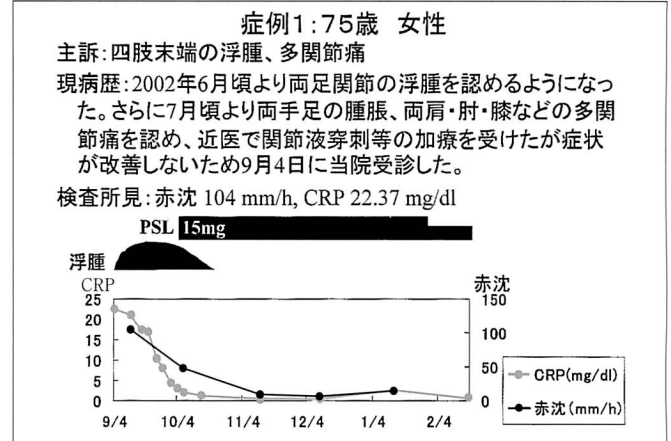
当症候群は1985年に MaCarty らが提唱した比較的新しい疾患概念であり①急性発症②高齢発症③左右対称性の関節炎④四肢末端の pitting edema ⑤リウマチ因子陰性⑥少量ステロイドに奏効するなどの特徴があり、リウマチ性多発筋痛症と類似している(図表1)。最近1年間で当院で5例を経験したので報告する。

症例1は75歳女性。主訴は四肢末端の浮腫、多発関節痛。現病歴は、2002年6月頃より両足関節の浮腫を認めるようになり、さらに7月頃より両手足の腫脹、両肩、肘、膝などの多発関節痛を認めた。近医で関節液穿刺等の処置を受けたが、症状が改善しないため当科を受診した。検査所見は著明な炎症所見を認めた。入院後にプレドニゾロン15mg/日の経口投与で症状が改善した(図表2)。

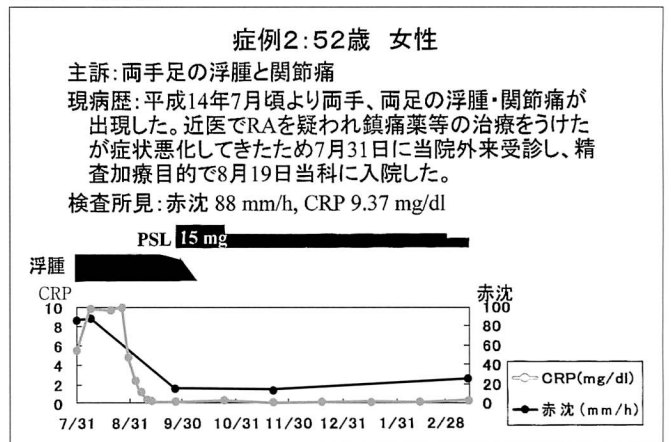
症例2は52歳女性。主訴は両手足の浮腫の関節痛。現病歴は、平成14(2002)年7月頃より両手、両足の浮腫・関節痛が出現し、近医でRAを疑われ鎮痛薬の投与を受けたが症状悪化してきたため精査加療目的で当科に入院した。検査所見では炎症所見を認めた。入院後にプレドニゾロン15mg/日の経口投与で症状が改善した(図表3)。

症例3は89歳女性。主訴は両下肢の浮腫、多関節痛、両上肢筋肉痛。現病歴は、平成14(2002)年春頃から頸部および肩関節痛、足関節痛で近医で鎮痛薬の投与を受けていた。同年夏頃から両下腿から足背に浮腫が出現

図表2 症例1



図表3 症例2

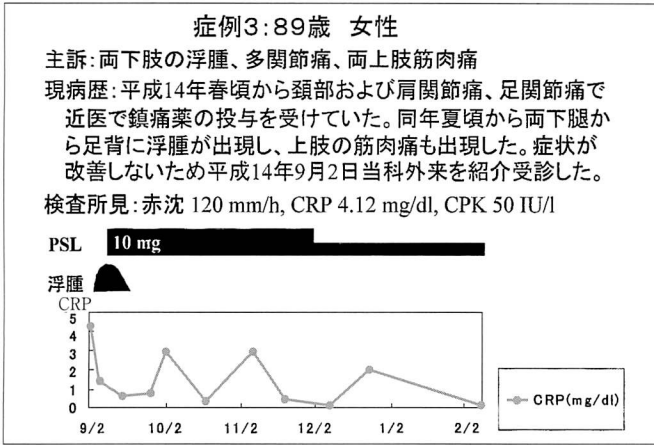


し、上肢の筋肉痛も出現し症状が改善しないため当科を受診した。検査所見では炎症所見を認め、CPKは陰性であった。外来でプレドニゾロン10mg/日の経口投与で症状が改善した(図表4)。

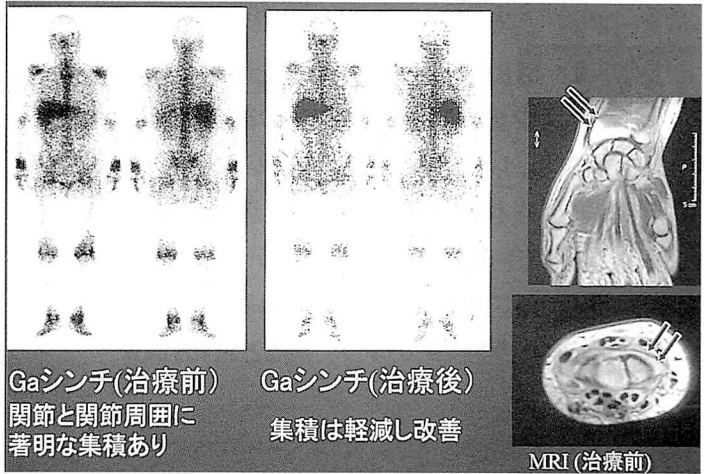
症例4は78歳男性。主訴は両手足のむくみ。現病歴は、平成14(2002)年8月頃より誘因なく両手、両側背のむくみおよび四肢関節痛が出現した。近医で精査するも異常は認めず、関節痛が悪化してきたため当科外来受診した。検査所見では炎症所見を認めた。外来でプレドニゾロン5mg/日の経口投与で症状が改善した(図表5)。

症例5は76歳男性。主訴は両手足の浮腫、多関節痛、

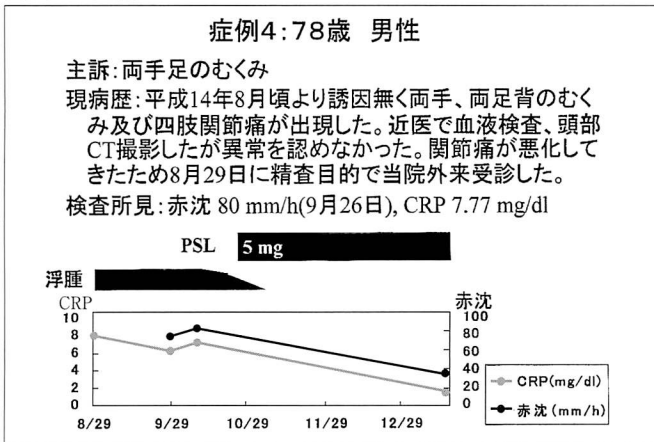
図表4 症例3



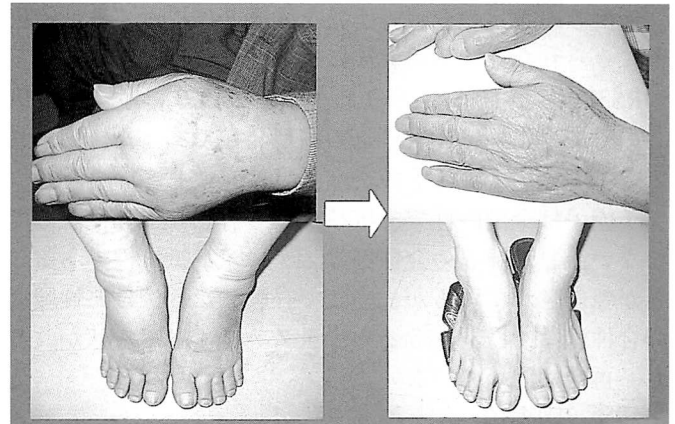
図表7 画像所見 (症例2)



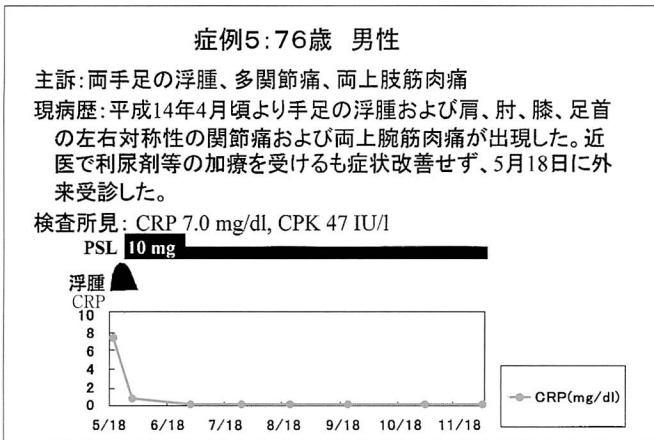
図表5 症例4



図表8 手足の浮腫の所見 (症例5)



図表6 症例5



図表9 RS3PE 5症例のまとめ

年齢性別	赤沈 (mm/h)	CRP (mg/dl)	リウマチ因子	抗核抗体	悪性腫瘍	治療開始量 (PSL mg/日)	浮腫消失までの期間
75歳 女	104	22.37	(-)	(-)	なし	15 mg	10日
52歳 女	88	9.37	(-) ×160	(-)	なし	15 mg	3日
89歳 女	120	4.12	(-)	(-)	なし	10 mg	7日
78歳 男	80	7.77	(-)	(-) ×40	なし	5 mg	14日
76歳 男	-	7.0	(-)	(-)	なし	10 mg	2日

両上肢筋肉痛。現病歴は、平成14(2002)年4月頃より手足の浮腫および肩、肘、膝、足首の左右対称性の関節痛および両上腕筋肉痛が出現した。近医で利尿剤投与されるも症状は改善せず、外来受診した。検査所見では炎症所見を認め、CPKは陰性であった。入院後にプレドニ

ゾロン10mg/日の経口投与で症状が改善した(図表6)。症例2の画像所見を図表7に提示する。治療前のGaシンチでは両肩、両手首、両膝、両足首関節と関節周囲に著明な集積を認めているが、治療後には集積は軽減し

図表 10 結語

- ① 我々はRS3PE症候群の5例を経験した。
- ② 全例少量のプレドニゾロンの経口投与が著効し、以後再発は見られていない。
- ③ 本症候群は比較的新しい疾患概念のため利尿薬等の不適切な治療をうけている例もあり、原因不明の関節炎や浮腫例に於いて鑑別すべき疾患の1つであると思われる。

ている。また治療前のMRIでは滑膜の肥厚を認めている。

症例5の手足の浮腫の所見を図表8に提示する。治療前にみられた浮腫は治療後には著明に改善している。

RS3PE症候群5症例のまとめを図表9に示す。症例2の52歳を除いて70歳以上の高齢発症であった。いずれの5例も赤沈、CRP等の炎症所見は亢進していた。リウマチ因子は全例陰性で、抗核抗体も有意な上昇は認めていない。悪性腫瘍の合併例はステロイド抵抗性であることが報告されているが、当院で経験した5例は悪性腫瘍の合併はなく、5~15mgの少量ステロイドで症状が改善し、再発は認めていない。

結語（図表10）

- ①我々はRS3PEの5例を経験した。
- ②全例少量のプレドニゾロンの経口投与で著効を示し以後再発はみられていない。
- ③本症候群は比較的新しい疾患概念のため利尿薬等の不適切な治療をうけている例もあり、原因不明の関節炎や浮腫例において鑑別すべき疾患の一つであると思われる。

## DISCUSSION

座長：長谷川 後半も活発なご討議、お願い致します。谷（新浜共立病院）滑膜の炎症所見のRAとの違いについて伺いたいのですが。

長谷川 関節にかなり浮腫があるので、触指ではRAとの違いは実際言ってわかりません。特徴的なものがないので判別は難しいかと思えます。

田 窪（松山赤十字病院）我々のところでも臨床的な特徴からRS3PE症候群が疑われ、関節鏡視とその際採取した滑膜病理組織を能勢先生のところで詳細に検討していただいた症例が2つあります。

私どもの2例においても、浮腫の強い部分は触知は難しいと思います。ただ、手背・足背・膝・肘などをみると関節炎・滑膜炎の触知は可能であると思われま。

大 西（道後温泉病院）最近話題の抗CCP抗体は測っていますか。

寺 岡 測っていません。

高 杉 5症例の経過をみて気になるのは、明らかにレベッキングと書いてある。これはステロイドを止めても治るということでしょうか？この5例のうちかなりの人がRAになるのではと危惧しています。現在の状態でRS3PEと診断するには少し早いと思われま。もう少し経過をみて病名診断されてはどうでしょうか。RAの経過中に手背・足背に浮腫をきたす例は結構あります。

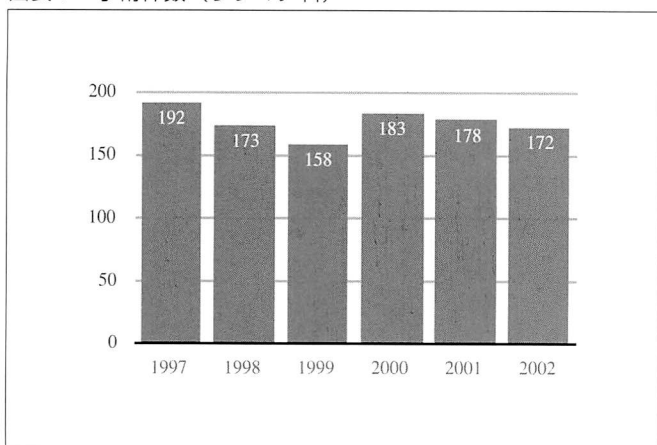
長谷川 ご指摘点については、今後フォローして経過をみていきたいと思えます。では、次の発表にいきます。

## CRP の積分は関節リウマチの骨破壊の指標となりうるか？

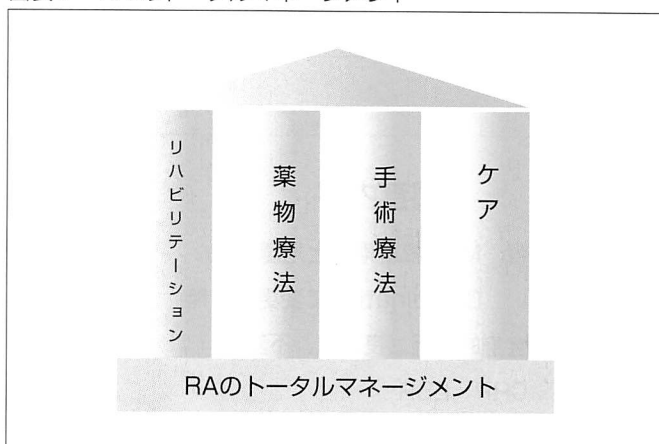
### —早期リウマチにおける MTX 治療の効果—

〔松山赤十字病院リウマチセンター〕 山田 一人・井関 康武・市川 宜弘・廖 俊傑・田窪 伸夫  
仲田 三平・山本 純己

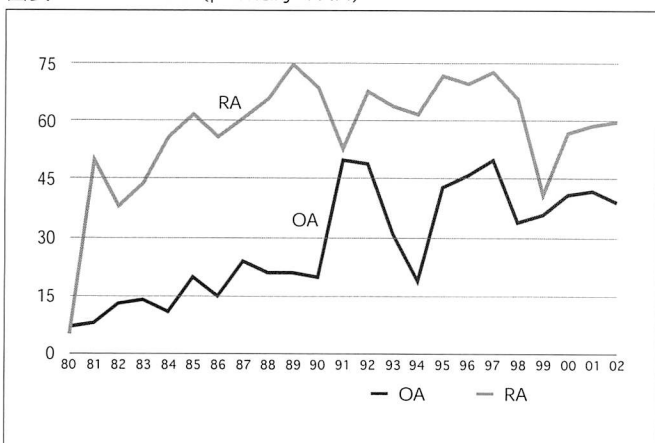
図表 1 手術件数 (リウマチ科)



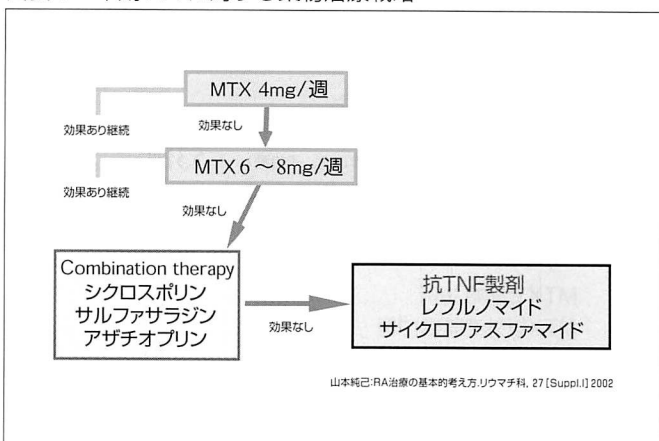
図表 3 RA のトータルマネージメント



図表 2 OA vs RA (primary TKR)



図表 4 早期 RA に対する薬物治療戦略



当センターにて施行した人工関節の手術数の推移をみると、年間 TKR・THR を合わせて150から200件の手術が行われており、手術件数の総数は変わらないものの、近年 RA に対して OA の割合が徐々に増加傾向にある。MTX を中心とする薬物療法の進歩により、疾患活動性のみならず、骨破壊も抑制し、今後、手術適応となる症例が減少傾向にあることが予測される (図表 1、2)。

ACR の2002年の改定のガイドラインでは、発症3ヵ月以内に MTX を中心とした薬物療法を開始すべきとされている。現在、当センターの早期リウマチの治療指針

としては、MTX を 4 mg/ 週から始めて 6 mg から 8 mg まで増量し、効果がない症例には combination、あるいは生物学的製剤を使用している (図表 3、4)。

では、早期に MTX を使用するとどのくらい骨破壊を抑制できるのか、「早期リウマチにおける MTX 治療効果」と題して、53例の prospective study を施行したので報告する。

#### 〔対象および方法〕

当センター初期リウマチ登録された発症1年以内、未治療症例に、MTX 5 mg/ 週+プレドニゾロン 5 mg/ 日+イ



図表 5

早期リウマチにおけるMTXの治療効果

当センター初期登録（発症1年以内、未治療）

MTX5mg/week+Prednisolone5mg+NSAIDsにて治療開始

2年間のprospective study

図表 6

調査内容

治療内容：MTX継続期間と用量

Combinationに変更の有無

経過：全身的评价（良、悪、不変）

炎症：CRP ESR

X線：Sharp scoreを用いて1年後、2年後

図表 7

対象

初期登録（RA発症 1年以内、未治療） 53例

男性 14例 女性 39例

平均年齢52.2才

MTXで開始36例

MTX以外で開始17例

リドーラ 8例

リマチル 3例

アザルフィジン 3例

KE298 3例

図表 8

MTXで開始36例

2Tのままで継続 15例（CRP 1.0以上0例）

増量を必要 3T 13例 4T 1例

中止 7例 中止の理由 肝機能障害 2例

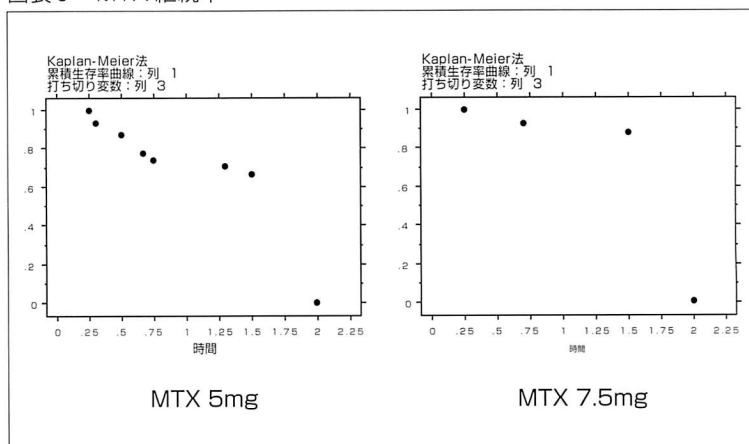
骨髄抑制 2例

口内炎

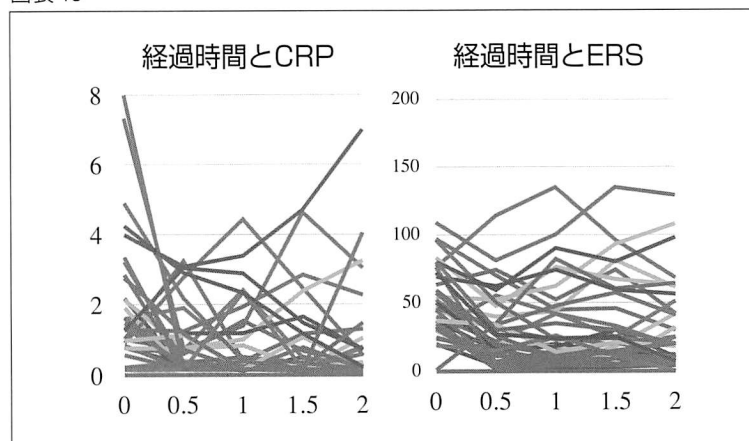
発熱

コンプライアンス不良

図表 9 MTX 継続率



図表 10



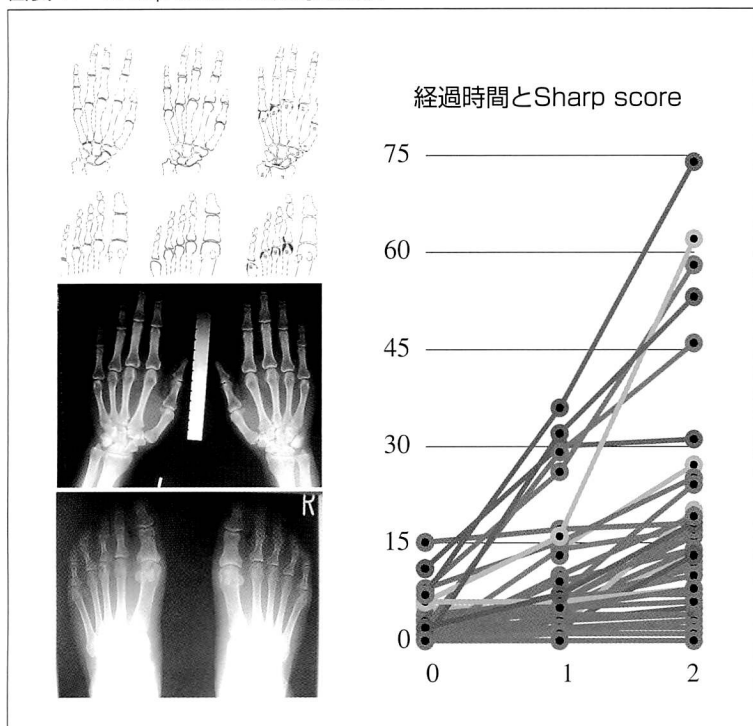
ンフリー 2 カプセル / 日にて治療開始し、2 年間の追跡調査をした（図表 5）。

調査内容は、MTX の継続期間、投与量、combination に変更の有無、全身的评价、炎症のマーカーとしては CRP と ESR を選択し、Sharp score を用いて、1 年後、2 年後の X 線評価をした。そして、どのような経過をたどるか、どのくらい MTX でフォローできるか、MTX の用

量はどのくらいにするか、X 線上の進行度は経過の違いで進行度が異なるか、CRP の値とはたして相関しているかどうか調査した（図表 6）。

対象は、2000 年より当センターで初期登録された 53 例で、男性 14 例女性 39 例平均 52 歳で、RA 発症 1 年以内未治療の患者である。実際には、MTX で開始したのが 36 例、MTX 以外で開始したのが 17 例でその内訳はリドー

図表 11 Sharp score の経時的変化



(MTX の継続率)

継続率は中止を end point とすると、MTX 2錠では約6割程度であるが3錠になるともう8割を超えて9割近くまで Kaplan-Meire 曲線は示している (図表 9)。

(ESR と CRP の推移)

実際に個々の36例の症例については、図表10を見ると、ESR の経時的変化は症例によりばらつきが多いことがわかるが、CRP になると、1以下に、よく抑えられている症例が多いことがわかる。CRP 3以上の refractory の症例も数例認められた。

(Sharp score)

次にレントゲンスコアであるが、これは Sharp の手指と足趾も含めた変法を用いて計測した。36例の Sharp score の経時的変化を図表11に示す。Sharp score は、ほとんど10点以下で抑えられているが、50から80点に上昇している refractory の症例も示されている。

(ΣCRP の計算)

疾患活動性の指標として、CRP は臨床上大変有用な情報を与えてくれるが、骨破壊の程度は推定することはできない。しかしながら、疾患活動性が高い、即ち CRP 高値の状態は、骨軟骨にも当然ダメージを与えており、発症してからの CRP の総和と、レントゲンスコアとの相関を、統計的に調査してみた。今回、半年ごとの CRP の総和を CRP の積分値として Sharp score との相関を調べている (図表12)。

(CRP の積分は骨破壊に相関する)

CRP と Sharp score の散布図を図表13に示す。1年経過時の Sharp score と ΣCRP は症例数が少ないためスピアマンの順位相関では相関係数0.371で、有意に正の相関を示していた。また、2年経過時の相関係数も0.471と有為に正の相関を示していた。

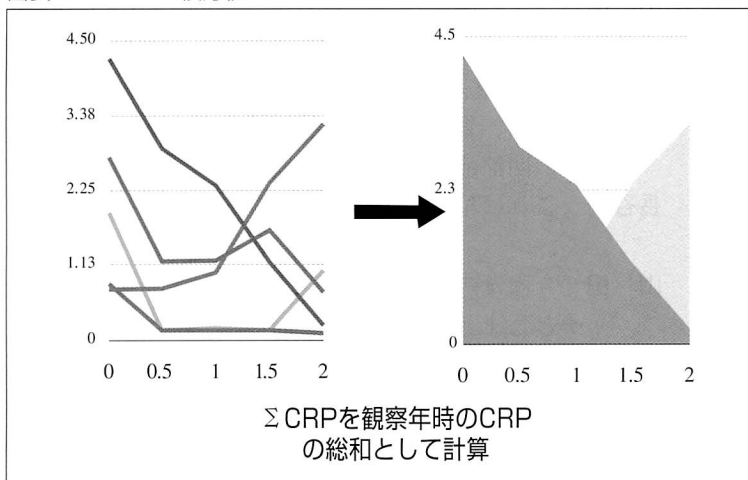
1年時と2年時の散布図を図表14に示すが、ともに図のような正の回帰直線を示していた。

すなわち、今回骨破壊の指標としての Sharp score は、CRP の積分値に正の相関関係があることがわかった。

まとめ

当センターに初期登録され MTX での治療効果について、レントゲン評価を中心に調査した。

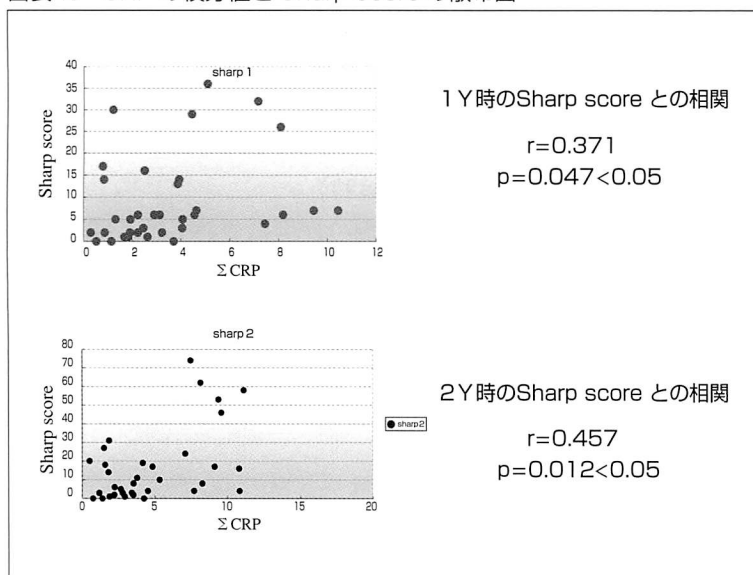
図表 12 CRP の積分値



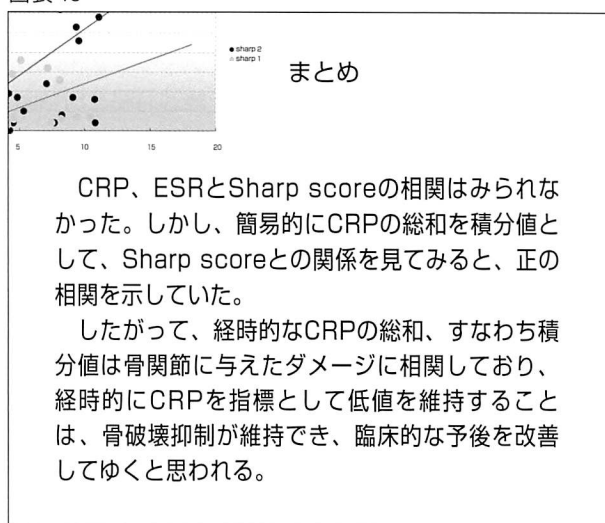
ラ 8 例、リマチル 3 例、アザルフィジン 3 例、治験中の KE-298 が 3 例であった (図表 7)。

MTX で開始した36例のうち、2錠のまま継続したのは15例、CRP 1以上の症例は15例中1例もなかった。増量を必要としたのが、3錠まで増量が13例、4錠まで増量が1例であり、中止例が7例であった。中止の理由は、肝機能障害 2 例、骨髄抑制 2 例、口内炎、発熱、コンプライアンスの不良などであった (図表 8)。

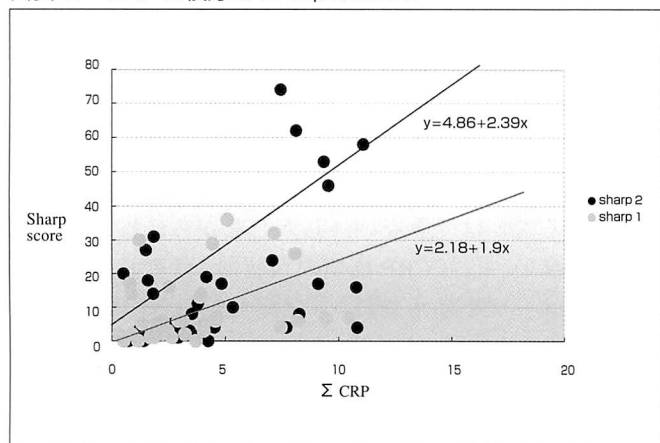
図表 13 CRP の積分値と Sharp score の散布図



図表 15



図表 14 CRP の積分と Sharp s8core



CRP・ESR と Sharp score の相関はみられなかった。しかし、簡易的にCRPの積分を総和としてSharp scoreを見てみると、正の相関を示していた。したがって、経時的なCRPの総和、すなわち積分値は骨関節に与えたダメージに相関しており、経時的にCRPを指標として低値を維持することは、骨破壊抑制が期待でき、臨床的な予後を改善していくと思われる（図表15）。

## DISCUSSION

- 長谷川 質疑応答に入ります。CRPの積算観察を半年ごとにした理由は？
- 山田 フォローアップの基準が半年でしたので。
- 長谷川 関節腫脹との関係はどうか。限局的に腫れてもCRPが上がらないことがよくありますが。
- 山田 今回、骨破壊はX線評価を指標としており、全身の関節症状は対象としていませんでした。
- 長谷川 これは早期リウマチに限定ですか。全体ではなく。
- 山田 今回はスタートポイントがゼロで、早期リウマチとしました。
- 谷 着眼点が面白いと思いました。しかし、先程もあったように、スパンが半年というよりもっと短いほうが、変化するRAに対してはよいのではないのでしょうか。今回の結果から得られた具体的な指標になるものは？
- 山田 はたして相関するかどうか、が今回の目的として、結果、相関したわけですが、指標としては、CRPは0.5以下程度に抑えるといいのではないかと思います。これが日常診療でのヒントになればと思い、発表しました。

## 症例発表(6)

### 早期 RA 滑膜生検のマイクロダイセクション、マイクロアレイによる分子病理学的解析

〔愛媛大学医学部病理学第二講座<sup>1)</sup>・整形外科<sup>2)</sup>〕 椿 崇仁<sup>1)</sup>・有田 典正<sup>1)</sup>・能勢 真人<sup>1)</sup>・山本 晴康<sup>2)</sup>

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

〔大塚製薬株式会社 TRC 研究部 PGA 室〕 川上 琢磨・白土 敬之

図表 1

目的	
1.	早期RA滑膜の組織病理学的特性を明らかにする。
2.	病変局所に発現する遺伝子群を網羅的に解析し、RA滑膜の病理学的形質と遺伝子発現パターンとの関連を明らかにする。

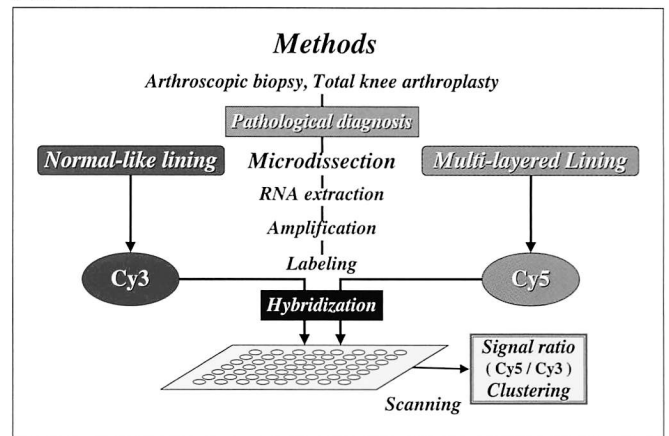
図表 3 Patients

Case	Age (years)	Sex	Disease duration (months)	Rheumatoid factor
E-2	50	female	2	+
E-3	34	female	4	-
E-4	34	female	3	+
E-5	77	female	2	-
E-6	50	male	4	-
E-7	37	female	7	+
E-8	61	female	2	-
E-9	75	female	4	+
E-10	25	female	12	-
			(years)	
A-1	54	male	9	+
A-2	77	male	5	+

図表 2

対象		
	早期	進行期
症例	9例 (男1例・女8例)	2例 (男2例)
年齢	25～77歳 (平均49.2歳)	54～77歳 (平均65.5歳)
罹病期間	2～12ヶ月 (平均4.4ヶ月)	5～9年 (平均7.0年)

図表 4



今回の研究の目的は早期 RA 滑膜の組織病理学的特性を明らかにするとともに、病変局所に発現する遺伝子群を網羅的に解析し、RA 滑膜の病理学的形質と遺伝子発現パターンとの関連を明らかにすることである (図表 1)。

2002年10月から2003年12月までに松山赤十字病院リウマチセンターを受診し、同意を得られた早期 RA 9例と進行期 RA 2例を対象とした。年齢・罹病期間は図表 2 のとおりである。

図表 3 は各症例の内訳である。早期症例 E-2 ~ E-10

までの 9 例中 5 例がリウマトイド因子陰性例で、進行期症例 2 例 (A-1・A-2) はともに陽性であった。

早期症例は膝関節鏡視下に、また進行期症例は人工膝関節置換術時に得られた滑膜組織を実験に供した。まず病理学的に検討し、滑膜表層の多層化のない正常様の部分と多層化した部分をそれぞれマイクロダイセクションし、RNA を抽出・増幅し、それぞれを Cy3 と Cy5 で標識後、ハイブリダイズさせ、マイクロアレイ解析を行った (図表 4)。

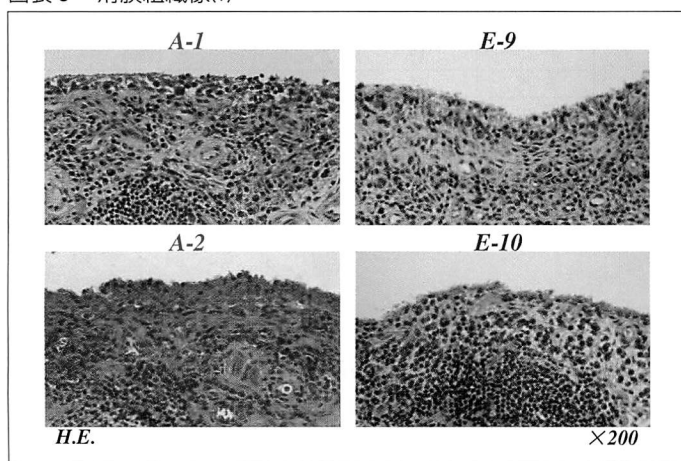
組織病理学的解析には小泉らの提唱した Histological

図表 5 Histological scoring system

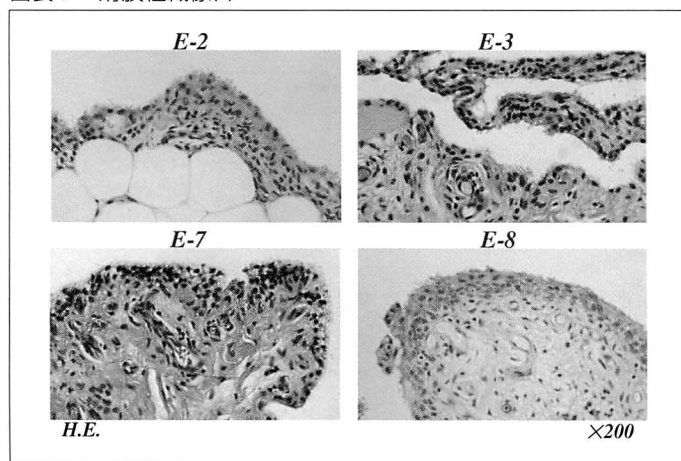
Histological feature	Score			
	0	1	2	3
Proliferation of synovial cells	None (<2 layers)	Slight (3-4 layers)	Moderate (5-7 layers)	Marked (>7 layers)
Palisading	None	Atypical	Typical	
Synovial giant cells	None	Foreignbody type	Non-foreign body type	
Proliferation of synovial stroma inflammatory cell infiltration	None	Lymphocytic accumulation	Lymphoid follicle	Formation of germinal center
Plasma cells	None	Slight	Moderate	Marked
Synovial granulation tissue	None	Slight	Moderate	Marked
Synovial fibrin	Negative		Positive	
Synovial hemosiderosis	Negative		Positive	

*Pathol Int. 1999 ; 48 : 154-159*

図表 6 滑膜組織像(1)



図表 7 滑膜組織像(2)

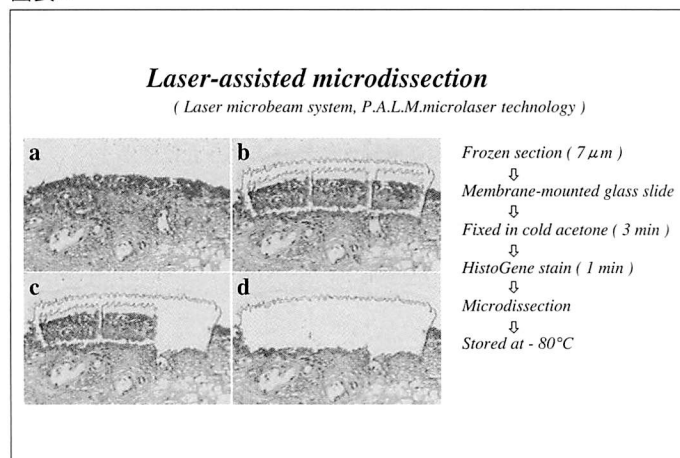


scoring system を用いた。滑膜表層細胞の多層化、palisading、非異物型巨細胞の有無、炎症細胞浸潤、形質細胞浸潤、肉芽形成の程度、フィブリンおよびヘモジリン沈着の有無の 8 項目をそれぞれ 0 ~ 2 ないし 3 点、

図表 8 Histological score

Case	A-1	A-2	E-2	E-3	E-4	E-5	E-6	E-7	E-8	E-9	E-10
Proliferation of synovial cells	3	1	1	1	1	2	1	1	2	2	1
Palisading	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2
Synovial giant cells	2	2	0	0	2	0	2	0	0	2	0
Proliferation of synovial stroma inflammatory cell infiltration	3	3	0	1	1	1	1	0	0	2	2
Plasma cells	3	3	0	0	2	0	0	0	0	2	3
Synovial granulation tissue	1	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0
Synovial fibrin	0	2	0	0	2	0	0	0	0	2	0
Synovial hemosiderosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Total</b>	<b>14</b>	<b>14</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>10</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>14</b>	<b>8</b>

図表 9



合計20点でスコア化した (図表 5)。

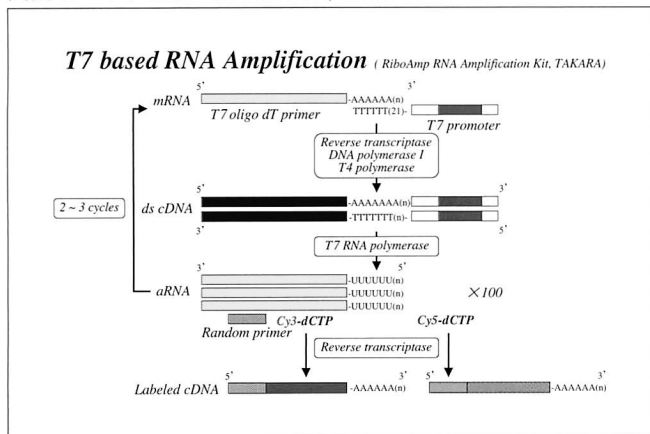
ここで代表症例を供覧する。図表 6 の進行期 2 症例 (A-1・A-2) は滑膜表層細胞の多層化、palisading、リンパ濾胞の形成、形質細胞浸潤が認められ、RA 特異的の形質が揃っていた。しかし右の早期 RA でも E-9 や E-10 のように進行期症例と類似した組織像を呈する症例がみられた。

また図表 7 E-2・E-8 のように病変が滑膜表層に局限し炎症細胞浸潤の少ない症例から、E-3・E-7 のように sublining に fibrosis を伴うものなど、早期 RA でも組織病理学的には非常に多様性が認められた。

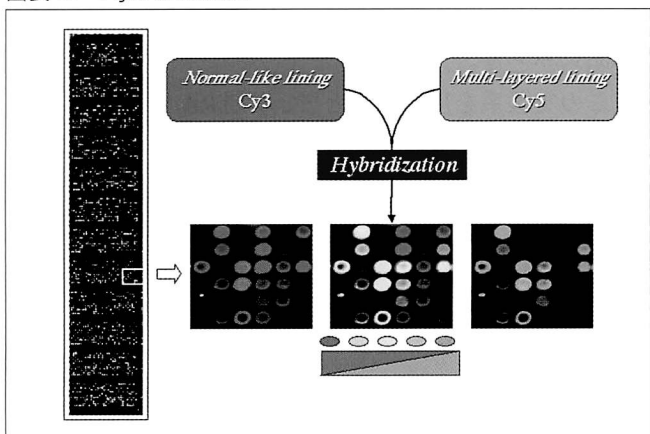
以上の Histological score をまとめると (図表 8)、進行期症例は A-1、A-2 とともに14点、早期症例では 2 ~ 14点といったバリエーションを示した。

次にマイクロダイセクションの方法を図表 9 に示す。滑膜の凍結切片を専用のメンブレンに張り付け、固定染色後、顕微鏡下に病変を確認しながらレーザーでカットし、組織片を回収していく。滑膜表層の正常様部分および多層化部分それぞれ約 5,000 ~ 10,000 細胞を採取し RNA を抽出する。

図表 10 T 7 based RNA Amplification



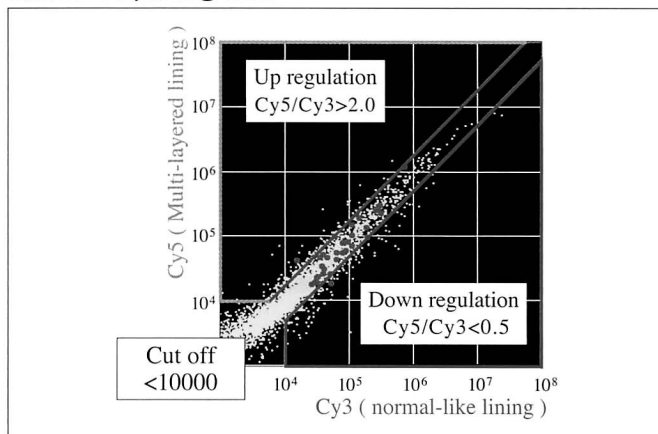
図表 11 Hybridization



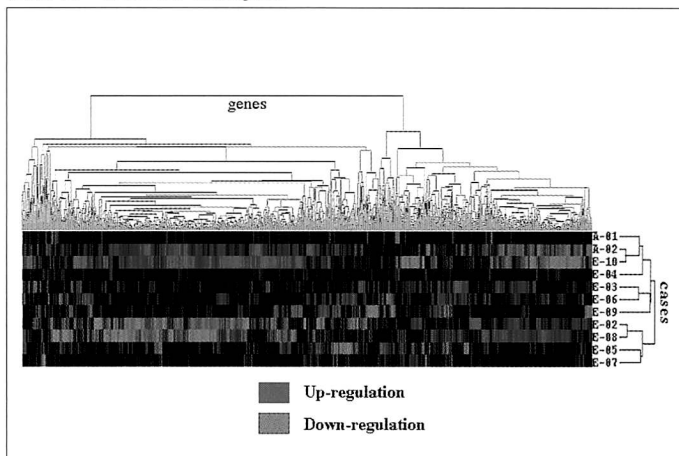
抽出した RNA は微量なため、T7 based RNA Amplification 法を用いて増幅する (図表10)。すなわち RNA から cDNA を合成する際に用いる oligo dT primer に、T7 RNA polymerase の認識配列 T7 promoter を組み入れておき、これを用いて RNA から 2 本鎖 cDNA を合成すると、T7 promoter 配列をもつ cDNA ができる。これを鋳型に T7 RNA polymerase を反応させることにより、1 分子の cDNA から約 100 分子の RNA が合成される。このサイクルを 2 ~ 3 回繰り返して 1 万 ~ 100 万倍の増幅を行う。正常様部分からの RNA を Cy3 で、多層化部分からの RNA を Cy5 で標識し、マイクロアレイスライドにハイブリダイズさせ、シグナル強度を読み取る (図表 11)。すなわち Cy3 のみ結合するものは赤色、Cy5 のみ結合するものは緑色、ともに結合するものは黄色となる。

次に約 20,000 遺伝子中、シグナル強度のカットオフ値を 10,000 として、全症例中少なくとも 1 症例は 2 倍以上の発現増加または 1/2 以下の発現減少が含まれる 1,600 遺伝子を抽出し、統計学的に処理し、クラスター解

図表 12 Adjusting data



図表 13 Cluster analysis



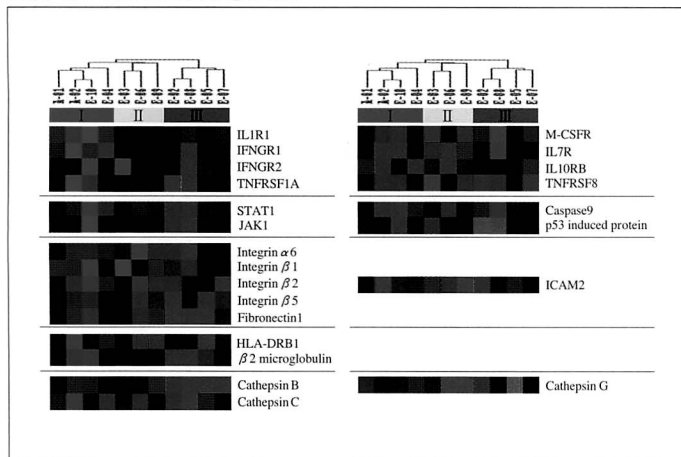
図表 14 Histological score

Case	Cluster										
	A-1	A-2	E-10	E-4	E-3	E-6	E-9	E-2	E-8	E-5	E-7
Proliferation of synovial cells	3	1	1	1	1	1	2	1	2	2	1
Palisading	2	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2
Synovial giant cells	2	2	0	2	0	2	2	0	0	0	0
Proliferation of synovial stroma inflammatory cell infiltration	3	3	2	1	1	1	2	0	0	1	0
Plasma cells	3	3	3	2	0	0	2	0	0	0	0
Synovial granulation tissue	1	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0
Synovial fibrin	0	2	0	2	0	0	2	0	0	0	0
Synovial hemosiderosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Total</b>	<b>14</b>	<b>14</b>	<b>8</b>	<b>10</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>14</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>3</b>

析を行った (図表12)。

図表13では、横軸に遺伝子、縦軸に症例が並んでいる。赤色が発現増加を、緑色が発現減少を表している。遺伝子発現パターンが類似しているものほど近くに集められ

図表 15 Candidate genes



図表 16

### 結 語

1. 組織病理学的には病変が滑膜表層に限局し、RA特異的形質の少ない症例から特異的形質の揃った症例まで多様性が認められた。
2. 組織病理学的特徴と相関する特定の遺伝子発現パターンが存在することが明らかとなった。
3. この実験系を用いることで、早期RAのstageあるいは予後を判定することが可能であると示唆される。

ており、進行期 A-1・A-2 はほぼ同じパターンを呈していることがわかる。早期 RA (E-2 ~ E-10) の症例は組織学的にバリエーションを呈したが、遺伝子発現で一定のパターンを呈するクラスターを示すことがわかる。

クラスターはほぼ第 I 群：A-1・A-2・E-10・E-4、第 II 群：E-3・E-6・E-9、第 III 群：E-2・E-8・E-5・E-7 の 3 つのグループに大別される。これを histology と照らし合わせてみると (図表14) 炎症細胞浸潤や形質細胞浸潤のみられる比較的 RA 特異的形質の揃ったグループ第 I・第 II 群とそうでないグループ第 III 群とに大別することができる。すなわち、遺伝子発現のクラスターは、ほぼ特定の組織学的パラメーターと一致することがわかる。

今までに RA との関連で報告のある遺伝子についてみると (図表15)、進行期 RA やそれに近い早期 RA、第 I 群・第 II 群ではサイトカイン関連分子として IL 1、IFN $\gamma$ 、TNF などのレセプター、また細胞内シグナル伝達分子である STAT 1 が高発現し、細胞接着分子ではインテグリン (Integrin)、ファイブロネクチン (Fibronectin)、プロテアーゼではカテプシン (Cathepsin) B・C の発現増加が認められた。一方第 III 群ではサイトカイン関連分子として IL 7、IL10レセプター、細胞内シグナル伝達分子ではカスパーゼ (Caspase) 9、p53誘導蛋白、そして接着分子では ICAM 2、プロテアーゼではカテプシン (Cathepsin) G の発現増加が認められた。

結語

1. 早期 RA では組織病理学的には病変が滑膜表層に限局し、RA 特異的形質の少ない症例から特異的形質の揃った症例まで多様性が認められた。
2. しかしマイクロアレイの結果から組織病理学的特徴

と相関する特定の遺伝子発現パターンが存在することが明らかとなった。

3. この実験系を用いることで、早期 RA の stage あるいは予後を判定することが可能であると示唆された。

DISCUSSION

長谷川 本日最後の発表でした。ありがとうございました。新しい方法を用いて、早期 RA へのアプローチをされている発表です。ご質問をどうぞ。

川 口 (東京大学医学部整形外科) LCM の後に RAER システムというのは我々も興味をもっており、実は、OA の軟骨で行っています。

ご発表中、レーザーで取ってくる領域、細胞の数が多いですね。LCM のウリはキャラクターの似た少ない細胞を取ってきてそれを増殖してアプストラクションできるという点であったように思います。今回取ってきた細胞にはかなりヘテロな細胞群が含まれていて、それを患者間で比較する方法で試みられていますが、同一患者の、たとえば、クライトエリアでいうと、RA の進行、炎症細胞部門、炎症のない部門、増殖の激しい部門、などのように同じ、ジェネティックバックグラウンドをもった患者から、20、30の細胞を取ってきて比較することも可能だと思います。今回、こうした方法をとらなかったのに訳はありますか。

樫 少ない領域のモノクローナルな組織をくり抜いてくるのは可能です。今回は、実際に抽出してアレイの解析にまでもっていきけるかという時点から始めましたので、とりあえずは、5,000~10,000細胞を採取してアレイをかけてみようということに

なりました。実際、今回の例で、2サイクルも3サイクルもパターンに変化がありませんでしたので、もう少し少ない細胞数でも数回増幅させて解析することは可能だと思います。

川 口 前述したように、我々も OA の軟骨で行っているのですが、軟骨の組織が堅く、上手くレーザーで切って組織から取ってこれず難渋しています。また、取ってきても、すごく少ない細胞で行っているので、かなり変性しており、それに増幅を何度もかけるので、なかなか成功しません。軟骨での LCM の経験はありますか。

椿 ないです。

川 口 そうですか。ありがとうございます。

長谷川 I 群と III 群で細胞の種類に違いがあるのですか。

椿 病勢や病態によってたとえばマクロファージ上に標出しているものが違うとか細胞内で発現してくるものが変わってくるのではないかと思います。免疫染色で調べても、マクロファージ系の細胞が多かったり、T 細胞系リンパ球が多かったりします。細胞の種類自体には大差はないと思います。

ただ RA が進行すれば、リンパ球の浸潤の仕方が変わったり、形質細胞がかなり出たりと、変わってはくると思います。

長谷川 将来的には、RA の早期診断に活用されてくるのでしょうか。

椿 現時点ではまだできませんが、将来的にその方向にもっていきたいと思っています。



## 注射金剤とビスフォスフォネートにて治療を行った Multicentric reticulohistiocytosis の二症例

〔道後温泉病院リウマチセンター〕 安達 永二郎・高杉 潔・近藤 泰紘・上田 俊一・奥田 恭章・大西 誠・城山 一男  
大村 浩一郎・田村 知雄・山内 勇人・的場 謙一郎

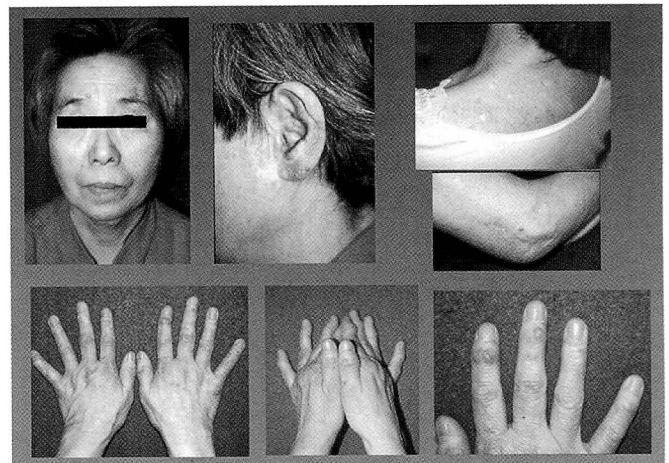
〔たんぼぼクリニック〕 武田 政寛

〔愛媛大学医学部 第二病理学教室〕 能勢 真人・椿 崇仁

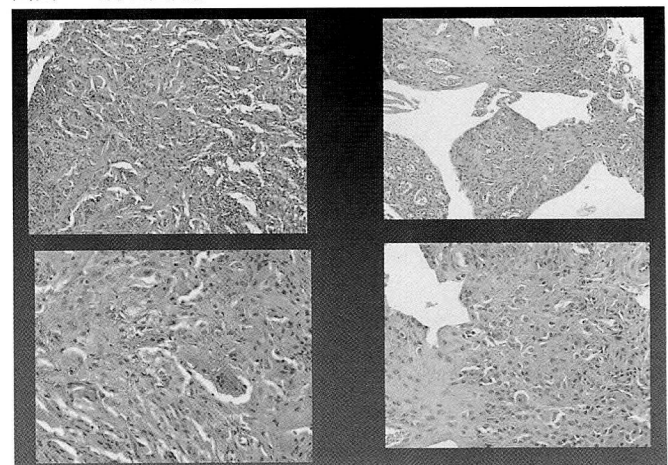
図表 1 症例 1 の現病歴

症例 1 63歳女性 現病歴 平成6年11月、顔面、頸部、胸部に掻痒感を伴う紅斑が出現した。12月になり、両手にHeberden結節様の関節腫脹、Raynaud様の症状が出現した。膠原病の疑いのもと、2度にわたり皮膚生検をうけたが、2度ともnon specific dermatitisの診断であった。手指の関節痛が増悪し、以前より痛みのあった左膝の関節痛も増悪したため近医整形外科受診、RAHA320倍、ANA320倍陽性を認めため診断、治療目的で当院紹介、受診す。 既往歴 平成5年左膝蓋骨折 職歴 約9年間調理師 初診時現症 身長144.5cm 体重44.5kg			
ESR	7		
WBC	4550	GOT	20
RBC	447	GPT	19
Hb.	13.6	γ-GTP	12
Ht.	42.9	BUN	9.9
PLT	22.9	CRN	0.4
好中球	48.6	UA	3.4
Eo	3.1	T.P	7.9
Ba	0.9	T-Cho	164
Mo	5.9	HDL-Cho	61
LY	41.5		
		CRP	2.21
		RA	2+
		抗核抗体	320
			SPECKLED

図表 2 初診時現症 (95年3月)



図表 3 病理組織像



〈肘外側皮膚組織〉

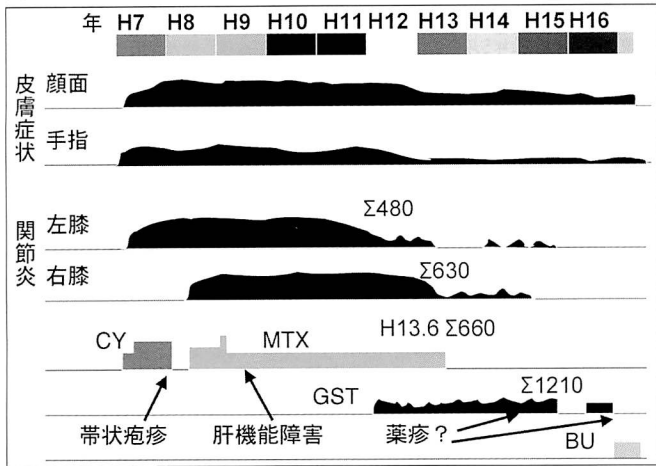
〈膝関節滑膜〉

Multicentric reticulohistiocytosis は、手指の結節、顔面や耳介周囲の集簇した小丘疹などの特徴的な皮疹、RA 様の多関節炎を主体とするまれな疾患である。今回我々は本疾患の2症例を治療する機会を得たので、治療経過を報告するとともに、我々の意見を文献的考察を加えて報告する。

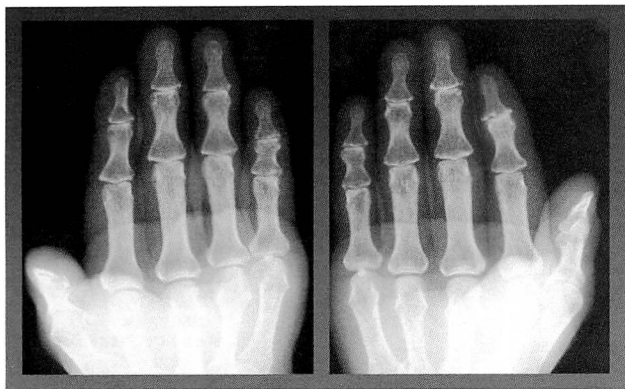
症例 1 は 63 歳女性。平成 6 (1994) 年 11 月、顔面、頸部、胸部に掻痒感を伴う紅斑が出現した。12 月になり両手に Heberden 結節様の関節腫脹、Raynaud 様の症状が出現した。膠原病の疑いのもと、2 度にわたり皮膚生検をうけたが 2 度とも non specific dermatitis の診断であった。手指の関節痛が増悪し、以前より痛みのあった左膝の関節痛も増悪したため近医整形外科受診、RAHA320 倍、ANA320 倍陽性を認めたため、診断・治療目的で当院紹介、受診となる。既往歴に左膝蓋骨折がある。初診時、両手指は DIP 関節、IP 関節に腫脹を認め、左膝には血性関節液 20ml を認めた。血液検査所見では、CRP2.21 と上昇しており、RA 反応 2 +、抗核抗体陽性であった (図表 1)。

同様に初診時所見 (95 年 3 月) では前額部に紅斑がありところどころに小丘疹がある。肩甲部、肘外側には 2 ~ 3 mm 大の丘疹が集簇している。耳介にも同様の皮疹が認められた。母指 IP、示指から小指にかけての DIP 部には、5 mm 大の結節がみられた。耳介と手指の所見が本症の診断の決め手となる特徴ある所見と考える (図表

図表4 症例1経過表



図表5 初診時手指レ線像 (95年3月)

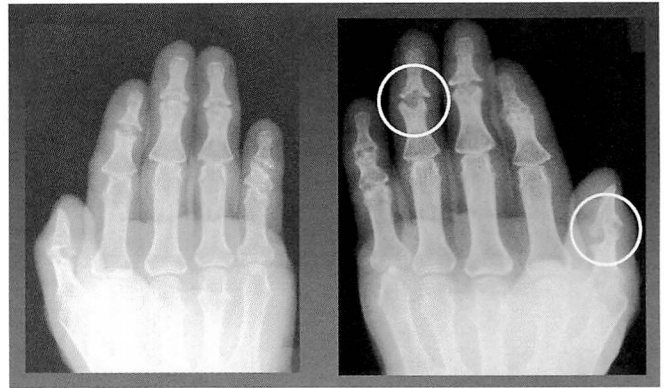


2).

図表3は肘外側の小丘疹と膝の関節滑膜の病理組織像である。明るいスリガラス様の胞体を有する組織球様細胞が密に浸潤している。またところどころに多核の巨細胞がみられた。

治療はまず、平成7(95)年、サイクロフォスファミド(CY)より開始した。約1年間使用したが効果がみられず、帯状疱疹を起こしたため中止した。関節炎はやがて右膝にも及んだ。MTXを開始(平成8年)し、漸増したが、肝機能異常で減量を余儀なくされた。その後も皮疹、関節炎とも持続した。平成10年末、石川らが金療法が本疾患に有効だったとの報告をしたため、本例に対して平成12(2000)年当初より注射金剤(シオゾール)の投与を開始した。薬疹も否定できない掻痒感をたびたび訴えたため、非常に少量ずつの投与にとどまったが、トータルの投与量が480mgに達したところから右膝の腫脹が軽快しはじめ、63mgに達すると、左膝の腫脹も軽快した。これとほぼ時期を同じくして右手の結節、顔面の

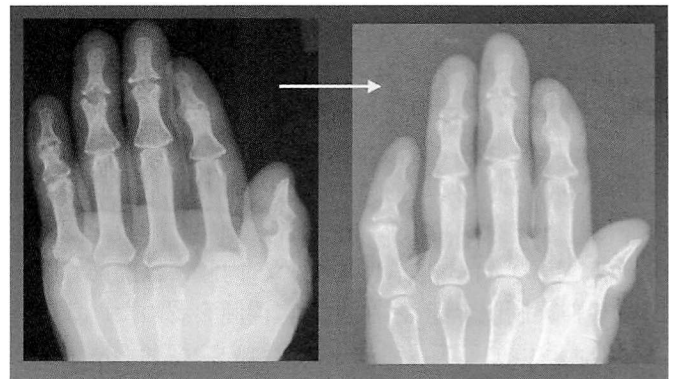
図表6 GST開始前(98年5月)



図表7 最終観察時(05年1月)



図表8 比較像



〈98年5月・右手〉

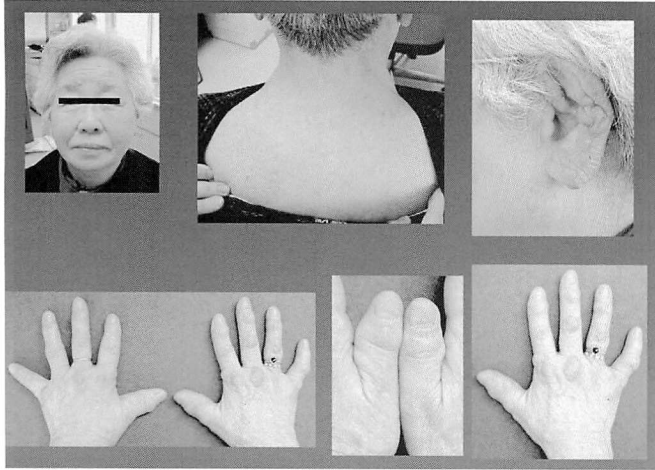
〈05年1月・右手〉

紅斑も消退した。現在は、症状が小康状態にあるのと、シオゾールの投与により口内炎や掻痒感が起きるとの訴えがあるため、シオゾールの投与は行っていない(図表4)。

図表5は症例1の初診時の手指のレ線像である。DIP関節に軽度の変性変化がみられるのみである。

図表6は初診後約3年、金療法(GST)開始前のレ線像である。母指IPと右環指DIPには著明な虫食い像がみられる。他のDIP関節にも骨びらんがみられる。特に右

図表 9 最終観察時現症 (05年1月)



手の母指 IP と右環指 DIP にご注目いただきたい。

図表 7 は最終観察時のレ線像である。先ほどみられた虫食い像は修復されている。

図表 8 は金療法の開始前と後で比較のため並べてみた。同様に最終観察時の現症を初診時と比較すると (図表 9)、耳介部と右手の結節は残存しているが、顔面、肩甲部の皮疹、母指の結節は目立たなくなっている。

症例 2 は 59 歳女性。平成 12 (2000) 年 5 月中旬、胸部、顔面に掻痒感を伴う発赤が出現した。8 月になって手指の PIP・DIP 関節、両膝の腫脹、疼痛が出現し、近医受診、すぐに当院へ紹介された。平成 12 年 9 月 27 日当院初診す。既往歴は 34 歳時子宮全摘術、以後メンドン服用、平成 11 年 11 月上腕骨骨折に対し骨接合術をうけている。職業はダンス教室講師である。

初診時 (平成 12 年 9 月) 所見は、両側上肢、両大腿部、顔面に紅斑があり、両母指 IP 関節と両膝に腫脹を認めた。手指は軽度の sclerodactyly を認め、両膝には関節水腫、15 度の伸展制限を認め、両足背に浮腫を認めた。この時点では確診に至らず、対症療法を行いつつ経過観察とした。

同年 12 月になり、手指背側に淡紅色の小結節が出現、翌 13 年 1 月下旬耳介周囲の発赤、肘部に鮮紅色の丘疹が出現、2 月 7 日受診時 Multicentric reticulohistiocytosis を強く疑った。即座に注射金剤 (シオゾール) を開始し、また、確診のため 2 月 28 日皮膚生検を行った。悪性腫瘍などの合併症のチェックのため、6 月 4 日入院。悪性腫瘍等の合併症はみられなかった (図表 10)。

検査所見 (図表 11) では、骨吸収マーカーである尿中 DPD が亢進している以外は明らかな異常値は認めなかった。

図表 10 症例 2 の現病歴・現在

症例 2 59 歳女性  
 現病歴 平成 12 年 5 月中旬、胸部、顔面に掻痒感を伴う発赤が出現した。8 月になって手指の PIP, DIP 関節、両膝の腫脹、疼痛が出現し、近医受診、すぐに当院へ紹介された。平成 12 年 9 月 27 日当院初診す。  
 既往歴 34 歳時子宮全摘術、以後メンドン®服用、平成 11 年 11 月、上腕骨骨折に対し骨接合術  
 職業 ダンス教室講師 (現役)  
 初診時現症 身長 152.6cm 体重 51.8kg  
 両側上肢、両大腿部、顔面に紅斑  
 両母指 IP 関節と両膝に腫脹を認めた。手指は軽度の SCLERODACTYLY を認め、両膝には関節水腫、15 度の伸展制限を認め、両足背に浮腫を認めた。この時点では確診に至らず、対症療法を行いつつ経過観察とした。  
 12 月になり手指背側に淡紅色の小結節が出現、平成 13 年 1 月下旬耳介周囲の発赤、肘部に鮮紅色の丘疹が出現、2 月 7 日受診時 Multicentric Reticulohistiocytosis を強く疑った。即座に注射金剤 (シオゾール®) を開始す。また、確診のため 2 月 28 日皮膚生検を行った。  
 悪性腫瘍などの合併症のチェックのため、6 月 4 日入院。悪性腫瘍等の合併症なし。

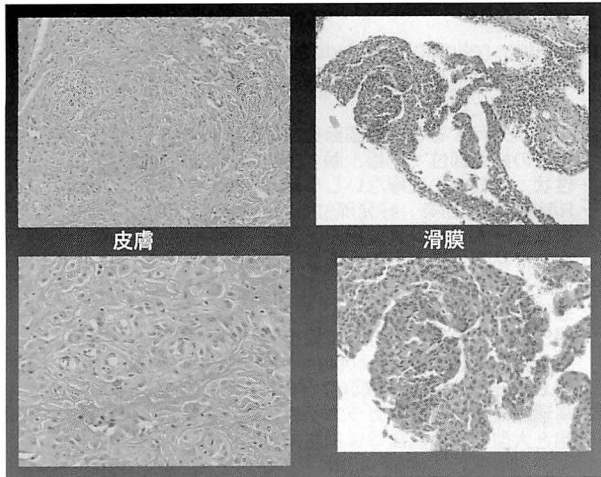
図表 11 検査所見

ESR	2	T-Bil	0.56	CRP	0.21
WBC	5800	GOT	25	RA	-
RBC	485	GPT	25	RAPA	-
Hb.	13.5	LDH	512	抗核抗体	40倍
Ht.	41.9	ALP	103	RNP	-
PLT	24.5	γ-GTP	22	Sm	-
St	1	Ch-E	230	抗 Scl-70 抗体	-
Seg	56	BUN	14.7	抗セントロメア抗体	-
Eo	3	CRN	0.7	Ccr	89.3
Ba		UA	5.6	Dpd	18.7
Mo	6	Na	142	IgE	349
LY	34	K	4.1		
		Cl	105		
		Ca	9.4		
		IP	4		
		Fe	126		
		Ferritin	94		
		T.P	6.8		
		ALB	4.4		
		E.P	1.8		
		T-Cho	160		
		HDL-Cho	36		
		TG	119		

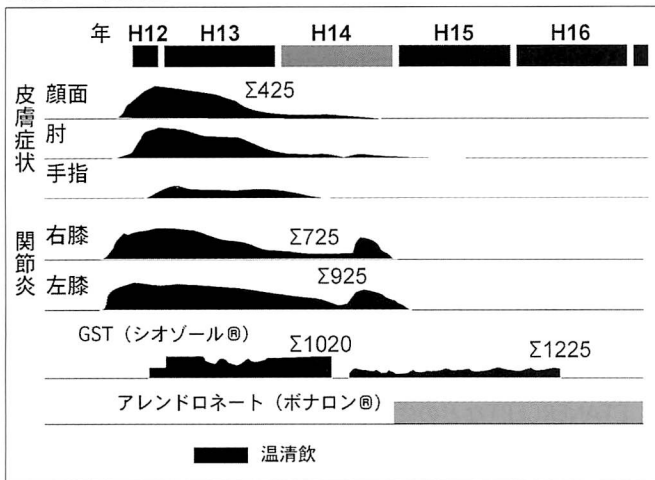
図表 12 初診時所見



図表 13 病理組織像



図表 14 経過表



図表12は初診時の皮膚所見であるが、顔面、耳介、体幹、上肢、大腿に発赤と小丘疹の集簇が認められる。特に肘外側部では著しかった。手指にも結節を認めた。

右肘部より皮膚を、膝より関節滑膜を採取した。病理組織像を図表13に示す。こちらも明るいスリガラス様の胞体を有する組織球様細胞が、非常に密に集簇している。多核巨細胞は少数だがみられた。

本例は速やかに金製剤を投与していくことができた。総投与量 425mg となったころより皮膚症状は速やかに消退した。総投与量 725mg に達したころ右膝が、総投与量 925mg に達したころには左膝の関節炎もみられなくなった。薬疹を疑わせる掻痒疹出現のため、金製剤一時中止。その後関節炎の再燃を認めたため、その後は少量投与で維持している。腰椎の圧迫骨折のため、平成 15 (03) 年 1 月よりアレンドロネートを開始している (図

図表 15 GST Σ 500 (01 年 11 月)



図表 16 GST Σ 700 (02 年 2 月)



図表 17 GST Σ 1195 (03 年 5 月 24 日)



表14).

図表15は総投与量 500mg のころ (01 年 11 月) の皮膚所見である。耳介周囲、胸部には発赤が残っている。上肢は膨隆がなくなっている。図表16は総投与量 700mg のころ (02 年 2 月) の皮膚所見である。耳介周囲には残っているが、胸部、上肢は癬痕化している。図表17は総投与量 1195mg のころ (03 年 5 月) の皮膚所見である。

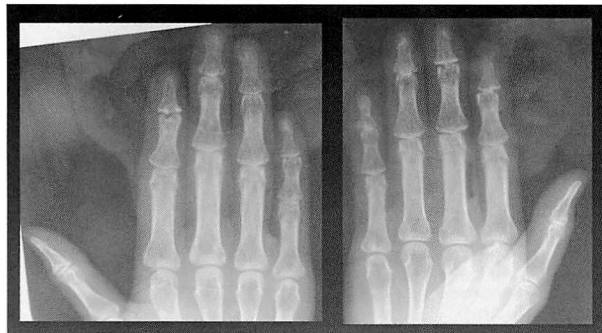
図表 18 最終観察時所見 (05年1月)



図表 19 手指レ線像 (初診時)



図表 20 手指レ線像 (05年1月)



ほぼ完治しており、表情も明るい。図表18は最終観察時(05年1月)の所見であるが、すっかりよくなっている。手指のレ線経過を示す。図表19の初診時は著変を認めない。図表20は最終観察時のレ線所見であるが、両側の示指右の中指のDIPに骨びらんがみられる。

考 察

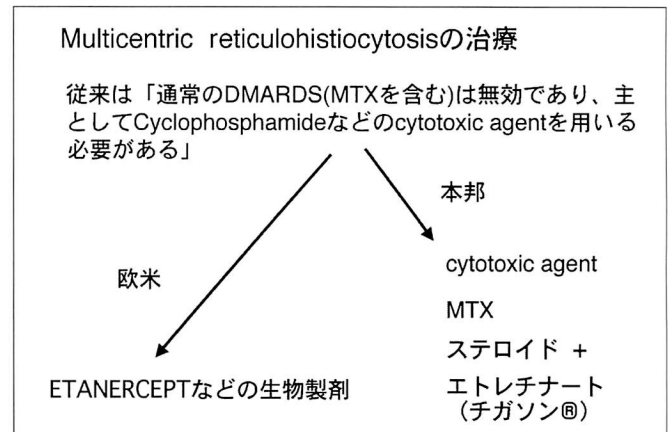
Multicentric reticulohistiocytosis (MR)は、本邦では数十例、欧米でも100例程度の報告しかない希な疾患である。中年女性に好発し、皮疹が先行することも関節炎が

図表 21

**Multicentric reticulohistiocytosis(MR)**

- ・本邦では数十例の報告を見るのみ
- ・中年女性に好発
- ・皮疹が先行することも関節炎が先行することもある
- ・皮疹の好発部位：手指、顔、上肢、耳、胸、背
- ・性状：淡紅色の丘疹ないし小結節 時に粘膜疹
- ・RA様の多関節炎 好発部位：膝、手指 (DIP)、肘、肩など→ムチランス変形
- ・病変は粘膜に及ぶこともあり、肺、心、腎、筋肉なども侵しうる
- ・悪性腫瘍を高率に合併 (15~28%)
- ・悪性腫瘍が治療に反応して縮小するとともにMRの症状も軽快する→paraneoplastic syndrome
- ・SLE、シェーグレン症候群などの自己免疫疾患も合併
- ・病理組織学的 スリガラス状の細胞質を持つ多核巨細胞と大型の単核組織球様細胞の浸潤

図表 22



先行することもある。皮疹の好発部位は手指、顔、上肢、耳、胸、背などで、性状は淡紅色の丘疹ないし小結節、ときに粘膜疹を認める。進行すると醜状顔貌となる。RA様の多関節炎を呈し、関節炎は膝、手指 (DIP)、肘、肩などにみられる。進行するとムチランス変形となる。病変は粘膜に及ぶこともあり、肺、心、腎、筋肉なども侵しうる。また、悪性腫瘍を15~28%と高率に合併し、悪性腫瘍が治療に反応して縮小するとともにMRの症状も軽快することから、paraneoplastic syndromeとも位置づけられることもある。また、SLE、シェーグレン症候群、原発性胆汁性肝硬変などの自己免疫疾患の合併も多い。病理組織学的には、スリガラス状の細胞質をもつ多核巨細胞と大型の単核組織球様細胞の密な浸潤が特徴である(図表21)。

以上のことから従来、比較的強力な治療が必要とされてきた。通常のDMARDSは無効であることが多く、主

図表 23

石川 齊ら  
 第26会日本関節外科学会（平成10年10月）  
 光顕、電顕所見から、多核巨細胞がMacrophageに酷似

↓

注射金剤（シオゾール）のマクロファージの遊走能、貪食能の抑制効果に着目

↓

注射金剤を使用して病勢の消退をみた

近年、免疫組織検査にてCD68（抗原提示細胞：Monocyte/Macrophage）陽性との報告が多い

草野ら（2000）	Gorman J Dら 2000
溝口ら（2000）	
大野ら（2001）	
奥田ら（2003）	Y.H.Liuら 2004
太田（2004）	

図表 24

Successful Treatment of Multicentric Reticulohistiocytosis With Alendronate  
 Hitoshi Goto et alii  
 ARTHRITIS&REHUMATISM Vol.48, No.12, December 2003

多核巨細胞 CD68陽性 TRAP陽性

↓

多核巨細胞には破骨細胞の性格あり  
 静脈内Alendronate間歇投与にてremissionが得られた

（破骨細胞は造血幹細胞由来し、IL-3, M-CSF, 1,25(OH)2D3などの作用により monocyte-macrophage 系の細胞から分化すると考えられている  
 bisphosphonate の骨吸収抑制作用の機序：一般的にはbisphosphonate が骨基質に沈着して破骨細胞に取り込まれることにより、破骨細胞にアポトーシスを誘導させると考えられている

として Cyclophosphamide などの cytotoxic agent が用いられてきた。本邦での最近の報告をみると、このほか最近では、ステロイドの経口投与とエトレチナートを併用した報告が多く、欧米では生物製剤の登場以来、これ（生物製剤）を用いるべきとの報告が多い（図表22）。

その一方で、平成10（1998）年10月、石川らが、本疾患の多核巨細胞が光顕、電顕所見から Macrophage に酷似していたとし、注射金剤の Macrophage の遊走能、貪食能の抑制効果に着目、これを使用して病勢の消退をみたと報告した。近年免疫組織染色が広く行われるようになると、本疾患で CD68 染色を行った報告では、多核巨細胞はいずれの報告を見ても CD68 は陽性であり、この細胞が Monocyte/Macrophage 系の由来であることが示されている（図表23）。

一昨年（03年）、後藤らはさらに踏み込んで、この巨

図表 25 まとめ

希な疾患である Multicentric reticulohistiocytosis の2症例を報告した。

本症の治療に当たっては、まず、比較的安全で、安価な注射金剤やビスフォスフォネートを用いるべきと考えられた。

細胞は CD68 陽性のみならず、TRAP 陽性であり、破骨細胞の性格をもつことを報告した。そして、アレンドロネート（Alendronate）の点滴投与で完全な remission を得たと報告した。破骨細胞もまた、Monocyte - Macrophage 系の細胞から分化すると考えられているので、この細胞の性格がより明らかになったものと考えられる。そして、bisphosphonate（ビスフォスフォネート）には破骨細胞にアポトーシスを誘導させる作用があると考えられており、本疾患に対して用いることは理にかなっていると考えられる（図表24）。

まとめ（図表25）

まれな疾患である Multicentric reticulohistiocytosis の2症例を報告した。本症の治療にあたっては、まず、比較的安全で、安価な注射金剤や bisphosphonate を用いるべきと考えられた。

DISCUSSION

山本（松山赤十字病院）はじめに、今回も多数ご参加いただきありがとうございます。当研究会はもう20年以上続いております。当初は年2回行っていましたが、日本リウマチ学会が春に加え秋にも学会を開くことになったときから、現在のように年1回になりました。また、記録集も、全国の関係者の方にお配りしておりますが、当研究会に高い評価をいただいております。今回は第33回になりますが、いつものように活発な討議をお願い致します。

座長・高杉 本日の最初は安達先生でした。ありがとうございました。では討議に入ります。

まれな疾患が約10年で2例でました。最初は私が発見したのですが、あのような状態で、特にDIPに障害が相当予想されるし、悪性の腫瘍の合併もあり、様々な治療法にて治療法に一貫したものがないのですが、今回、金剤やビスフォスフォ

ネートが効いたので、こうした症例にも試みてはどうか、ということです。

また、これは P-Cell 系のリンパ球由来という説もあります。

能 勢 2 例目を診ましたが、CD68 が強発していました。临床上は先に情報をいただいていたので、あまり苦勞はしませんでした。特異的な滑膜炎・皮膚病変で勉強になりました。

TRAP は今回は間に合わなかったということですが、染めてみたいと思っています。

高 杉 ありがとうございます。

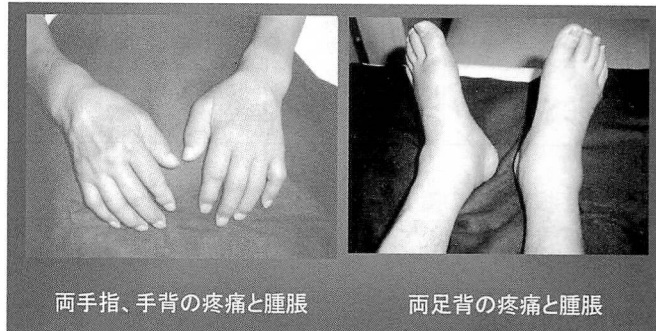
## 長母指伸筋腱皮下断裂と手根管症候群を生じた腱黄色腫の一例

〔愛媛大学医学部整形外科〕 今井 浩・渡部 昌平・椿 崇仁・鴨川 淳二・木谷 彰岐・山本 晴康  
〔同 病理学第2講座〕 能勢 真人

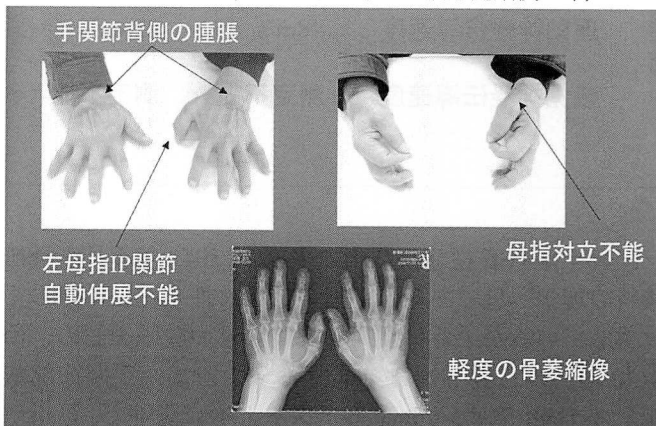
図表1 諸言

長母指伸筋腱皮下断裂に伴う母指伸展障害と手根管症候群に伴う母指対立障害を呈した症例において、関節リウマチの診断のもと手術を行ったところ、その病理学所見で黄色腫の組織像が得られた。黄色腫による手指伸筋腱皮下断裂の報告はなく、まれな症例と考えたのでここに報告する。

図表3 内科初診時理学所見(02年3月)



図表4 整形外科初診時理学所見(PSL治療開始後2年)



図表2 症例(66歳・男性)

**主訴** : 左母指の伸展及び対立運動障害  
**現病歴**

平成14年3月両手指、手背、膝、足趾痛とびまん性腫脹出現し内科受診。  
臨床症状、血液所見などからRS3PE症候群と診断。  
PSL15mg投与開始。早期に腫脹は改善。  
このころから両手背と手関節掌側の結節性腫脹が増強。  
平成16年4月当科初診。X線像にて骨萎縮像を認め診断基準よりRAと診断。MTX6mg開始。  
同年11月頃突然母指IP関節の伸展が不能となりその後母指対立運動障害も出現。

**既往症** 平成4年上顎癌(手術と化学療法)

**家族歴** 特記すべきことなし

長母指伸筋腱断裂に伴う母指伸展障害と手根管症候群に伴う母指対立障害を呈した症例において、関節リウマチの診断のもと手術を行ったところ、その病理学所見で黄色腫の組織像が得られた。黄色腫による手指伸筋腱断裂の報告はなく、まれな症例と考えたのでここに報告する(図表1)。

症例は66歳男性、主訴は左母指の伸展および対立障害。現病歴は平成14(2002)年3月ごろから両手指、両手背、両膝、両足趾の疼痛とびまん性腫脹が出現。血液所見にて軽度の炎症反応は認めるもののRAテストは陰性であった。また骨シンチで手、膝、足関節に両側性集積を

認め、MRIでも滑膜の肥厚像を認めたことから当院内科にてRS3PE症候群の診断をうけ、PSL15mg/dayより投与開始された。これにて疼痛、腫脹は著明に改善。手指の屈曲も良好となったが、両手背、両手関節部掌側に限局した結節性の腫脹が増強した。

平成16(04)年4月当科初診時X線像から骨萎縮像を認めたためRAと診断しMTX6mg/weekより開始。しかし11月より母指の伸展障害と母指球筋の萎縮を認め、その後対立障害が出現した(図表2)。

既往症として平成4年上顎癌にて化学療法と上顎骨切除術を受けている。家族歴には特記すべきことはない。

図表3は平成14(02)年3月内科初診時理学所見である。両手指、手背、両足趾、足背にびまん性腫脹を認める。



図表 5 血液所見 (04年4月)

WBC	6900	GOT	34	RA	<12
seg	65.1	GPT	18	IgG-RF	1.14
lympho	23.3	LDH	263	抗G欠損抗体	1.8
mono	8.2	ALP	203	CRP	1.48
eosin	3.1	$\gamma$ -GTP	60	IgG	1140
baso	0.3	BUN	16	IgA	355
RBC	$503 \times 10^4$	CRE	0.8	IgM	62
Hb	15.4	UA	7.8	CH-50	37
HCT	48.2	NA	140	C3	79
PLT	$18.4 \times 10^4$	K	3.6	C4	23
		CL	105	ANA	640
		CA	9.6	SSDNA	31
		T-Chol	209	DSDNA	31
		TG	132	SAA	16.2
		LDL-C	133	$\beta$ 2MG	2.0
		HDL-C	50	抗JO-1抗体	—
				抗セントロメア抗体	130

図表 6 手根管部での電気生理学所見

神経伝導速度	右	左
initial latency	11.8ms	22.4ms
運動神経伝導速度	48m/s	22m/s
感覚神経伝導速度	測定不能	測定不能

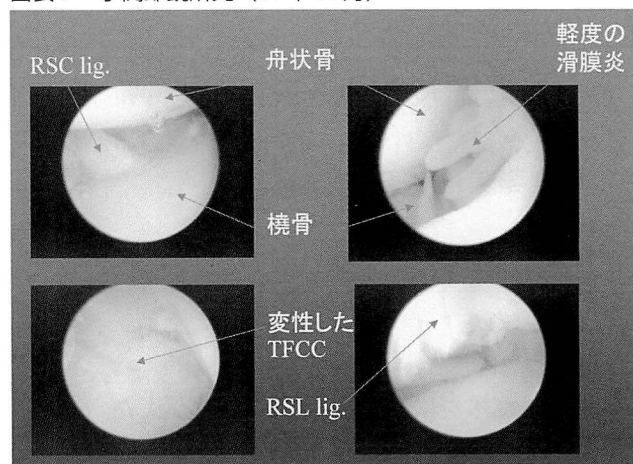
図表 4 は PSL 投与後 2 年の平成 16 (04) 年 4 月当科初診時の理学所見である。手指のびまん性の腫脹は著しく改善しているが手背に局限した結節性の腫脹を認め、母指 IP 関節の自動伸展は不能であった。また手関節部掌側では Tinel サイン、Phalen テストともに陽性で、母指球筋は萎縮し母指対立運動障害も認めた。単純 X 線像では手根骨に骨萎縮像を認めた。

図表 5 は平成 16 年 4 月当科初診時の血液所見である。軽度の炎症反応を認め、血清アミロイド A 蛋白も軽度上昇している。 $\beta$ 2 マイクログロブリン ( $\beta$ 2 MG) は 2.0 と正常範囲内であった。RA テストは陰性であり、またその他 RA 因子も陰性であった。しかし抗核抗体は 640 倍とやや高い値を認めた。なお高グロブリン血症や高脂血症は認めなかった。

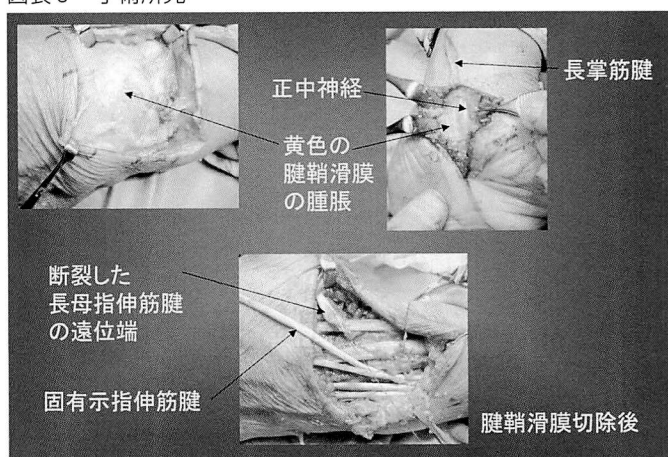
手根管部での神経伝導速度を計測したところ(図表 6)、左に強い遠位潜時の遅延を認めた。また MCV(運動神経伝導速度)は右では正常範囲内であったことに対し左は著明に低下しており、SCV(感覚神経伝導速度)は両側とも測定不能であった。

以上から、当初は関節リウマチに伴う腱鞘滑膜炎によ

図表 7 手関節鏡所見 (04年11月)



図表 8 手術所見

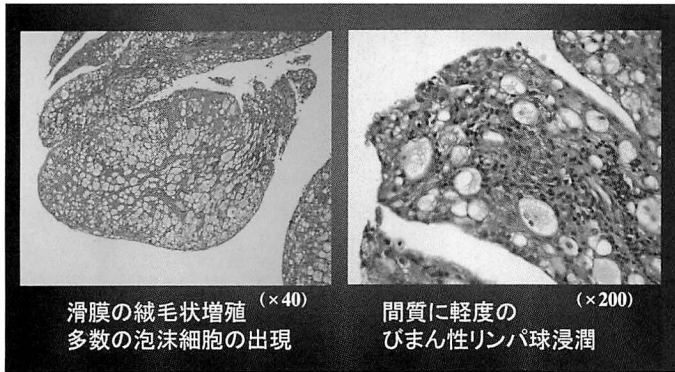


り、長母指伸筋腱皮下断裂と手根管症候群に伴う母指対立運動障害が生じたものと診断した。図表 7 は手術時(平成 16 年 11 月)手関節鏡の所見である。手関節、特に橈骨手根骨間関節においては TFCC の変性所見は認めるが滑膜炎は橈骨茎状突起に軽度認めるのみであった。

手関節鏡施行後、手背に緩やかな弧状切開を加え伸筋腱を露出(図表 8)。伸筋腱周囲には著明な腫脹を認め、長母指伸筋腱の断裂を認めた。また手関節掌側においても屈筋腱腱鞘に黄色の腫脹を認め、手根管管内で正中神経の圧迫を認めた。このためこの黄色の腱鞘滑膜を可及的に切除し、断裂した長母指伸筋腱には固有示指伸筋腱を移行した。また手根管内は深横手根靭帯を切離後、肥厚した屈筋腱腱鞘滑膜を切除し長掌筋腱を短母指伸筋腱付着部へ移行した。

図表 9 は切除した腱鞘滑膜の病理組織学所見である。滑膜は絨毛状増殖を認め多数の泡沫細胞が存在している。

図表 9 病理組織学所見 (黄色腫)



また強拡大では間質にびまん性リンパ球の浸潤も認めた。これらから病理組織学的に黄色腫と診断した。

考 察

黄色腫は表面から見られる皮膚、結合組織に脂質が蓄積した状態であり、部位は眼瞼、手掌、腱、関節伸側の皮膚などにみられる。組織学的には脂質を取り込んだマクロファージが泡沫細胞となって浸潤した状態とされる。臨床形態から発疹形黄色腫 (高 TG 血症)、腱黄色腫または結節型黄色腫 (高 C 血症)、骨膜下あるいは骨黄色腫に分類され、いずれも高脂血症に伴うことが多い (図表 10)。

このうち腱黄色腫は、結節型黄色腫が腱にできたものと考えられ、図表11に示す3つの疾患が知られている。まず、LDL レセプター欠損により LDL 異化作用の低下が血中 LDL の上昇と組織蓄積をきたす「家族性高コレステロール血症」によるもの、次にコレステロールの代謝産物であるコレスタノールが腱に沈着した状態で 26hydroxylase の欠損が原因と考えられ、合併症として小脳失調、白内障を伴う「脳腱黄色腫症」によるもの、そして通常吸収されない植物ステロールの吸収率が病的に高い「βシトステロール血症」によるものである。

しかし今回の症例では高コレステロール血症などの家族歴はなく、知能低下や白内障、または小脳失調症などの脳腱黄色腫を疑う所見もなく、またβシトステロール血症を疑う若年性動脈硬化性疾患などの臨床症状はなかった。

また高脂血症に伴わない黄色腫も存在するといわれている。これは「パラプロテイン血症」とよばれる免疫グロブリン高値状態でミエローマや自己免疫疾患などがあげられている。

手指伸筋腱や屈筋腱の黄色腫に対して外科的治療を

図表 10 黄色腫

表面から見られる皮膚、結合組織に脂質が蓄積した状態であり、眼瞼、手掌、腱、関節伸側の皮膚などに見られる。  
(田辺ら Modern Physician 2000)

組織学的には脂質を取り込んだマクロファージが泡沫細胞となって浸潤した状態。

(小玉 Nippon Rinsho 2001)

- Eruptive xanthomas
- Tendinous xanthomas (Tuberous xanthomas)
- Subperiosteal and osseous xanthomas

(Resnick Diagnosis of Bone joint Disorders)

図表 11 腱黄色腫 (tendinous xanthomas)

3疾患

- 家族性高コレステロール血症
- 脳腱黄色腫症
- βシトステロール血症

高脂血症を伴わない黄色腫もまれであるが存在する。

パラプロテイン血症(ミエローマ、自己免疫疾患など)

(Feingoldら J Clin Inv 1989)

図表 12 手指伸筋腱における腱黄色腫の報告例

- Doyle J (J Hand Surgery 1988).....3例  
高脂血症に伴う腱黄色腫であり、腱実質内から発生しており完全な切除は不可能であった。
- Lin GT (Kaohsiung J Med Sci 1999)....1例  
高脂血症に伴う腱黄色腫、腱実質内に浸潤しており完全切除は不能であった。
- Bozentka DJ et al (J Orthop 2001).....2例  
高脂血症に伴う腱黄色腫、手指伸筋腱に巻きついており完全切除は不可能であった。
- Kannus P et al (JBJS 1991).....0/40例

行った報告は特に少なく我々が渉猟しえた限りでは、Doyle、Lin そして Bozentka らの報告のみであり、どれも高脂血症を伴った手指伸筋腱腱黄色腫であった (図表 12)。これらは全て美容上の問題で切除を試みたのであるが、腱内への浸潤を認め完全な切除は困難であったと報告している。一方黄色腫に伴う手指伸筋腱の断裂を報

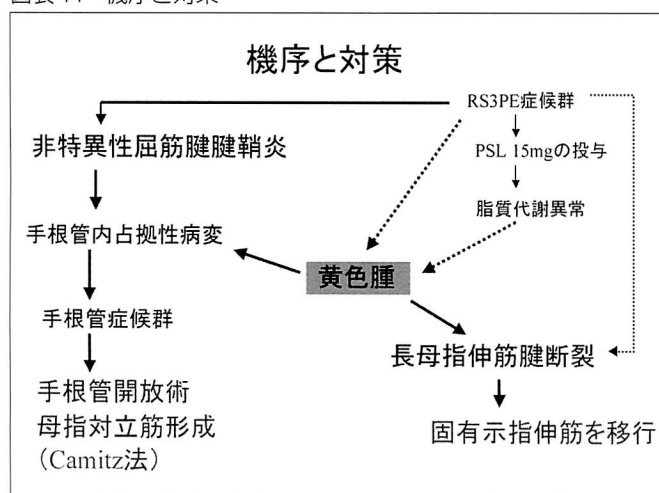
図表 13 ステロイド長期投与

• II a, II bの高脂血症が出現する。		
	<b>II a</b>	<b>II b</b>
リポ蛋白増加	LDL	LDL, VLDL
脂質TC(120~220mg/dl)	↑ ↑ ↑	↑ ↑
TG( 50~150mg/dl)	→	↑ ↑
血清外観	透明	透明から白濁
合併症 冠動脈のアテローム硬化、眼瞼、腱黄色腫、角膜輪		

図表 15 術後2カ月



図表 14 機序と対策



図表 16 今後の対策

- 腱鞘滑膜の腫脹を認め伸筋腱皮下断裂を生じた症例では黄色腫の存在も考慮する必要がある。
- 黄色腫を疑った場合早期からプロブコールなどコレステロール低下剤を投与し黄色腫の退縮作用を期待する。  
(小玉 Nippon Rinsho 2001年)

告したものは我々の検索した限りでは見当たらず、長母指伸筋腱断裂を詳細に調査した Kannus らの組織学的検討においても手指伸筋腱腱鞘に黄色腫が存在しこれが原因で断裂した症例はなかったと報告している。

また今回の症例は RS3PE 症候群を当初疑われたため 2年間 15mg/day のステロイドを投与された。この長期ステロイド投与は WHO 分類の II a、II b の高脂血症を呈するともいわれ、合併症として冠動脈のアテローム硬化や、腱黄色腫を生じる可能性があった (図表13)。

以上から今回の病態を推察すると (図表14)、まず手背足背の疼痛と著明な腫脹から RS3PE 症候群と診断し PSL15mg/day 投与した。この RS3PE 症候群のような自己免疫疾患は腱黄色腫を誘発し、そこに正脂質血症ではあったが、基盤にステロイド投与が関与する何らかの脂質代謝異常が関与し、その結果腱黄色腫を増悪させたものと考えた。これが屈筋群では黄色腫の増大による手根管症候群を生じさせ、伸筋群では黄色腫そのもの、もし

図表 17 まとめ

- RA治療中に長母指伸筋腱皮下断裂と手根管症候群に伴う母指対立障害を生じた1例を経験した。
- 病理組織学的には黄色腫であり血清学的には正脂質血症であった。

くは黄色腫による腱への血行障害が関与して長母指伸筋腱断裂を呈したのではないだろうかと考えている。

外科的治療として我々は、長母指伸筋腱断裂に対して固有示指伸筋腱の移行を、手根管症候群に対して手根管開放と長掌筋腱を用いた母指対立筋形成術を行った。

現在術後8週間であるが、しびれは改善し母指のIP関節の伸展は得られ、母指の対立機能も徐々に獲得できている。術前の手背に認めた結節状の腫脹は認めない (図表15)。

今後の対策（図表16）であるが、腱鞘滑膜の腫脹を認め伸筋腱皮下断裂を生じた症例では黄色腫の存在も考慮する必要があり、黄色腫を疑った場合は早期からプロブコールなどコレステロール低下剤を投与し黄色腫の退縮作用を期待することが腱断裂を予防するひとつの対策であると考えている。

まとめ（図表17）

RA 治療中に長母指伸筋腱皮下断裂と手根管症候群を合併した黄色腫の一例を経験した。病理組織学的に泡沫細胞の集簇と軽度のびまん性リンパ球浸潤を認め腱黄色腫と診断したが血清学的には高脂血症を伴わなかった。

## DISCUSSION

高 杉 レイノー症状はないんですか。抗セントロメア抗体が高いですね。肝臓も悪くないんですか。

今井 浩 抗セントロメア抗体は高値でしたがレイノー現象、皮膚硬化症などいわゆる CREST synd を疑う臨床所見はありませんでした。

高 杉 診断に変化があり、一貫性がないように思いますが。最初から RA ではなかったのかという思いです。また、黄色腫はなぜ左手限局なんでしょうか。

今井 浩 内科初診時の診断だったのだらうと思います。黄色腫は両手にありますが、右手はまだ手術するほどの状況にはありません。

柴 田 私も、どうして RA ではいけないのかと思いました。経験したのはアキレス腱の黄色腫でしたが、

腱そのものに所見がありました。本症例の手術所見を見ると、外側の腫れ方も synovitis（滑膜炎）がある。それらの変化が腱由来のものだという感じはしないです。手背の腱断裂や手根管内の黄色腫による神経圧迫ということは聞いたことがない。もともとは synovitis か、もしくは perisynovitis があってこれが腱に及んで腱の中では xanthoma 様の所見を程したと考える。それで腱に及んで、腱の中では黄色腫様の所見を程したと考える。まあ、どっちが先か、ということですけど。黄色腫からすべてがきたというには多少抵抗があります。

現在、抗リウマチ療法はしているんですか。

今井 浩 MTX 6 mg/week で続けています。今後、右手の状況を注意深くみていきたいと思っています。

柴 田 そうですね。それがカギですね。

今井 浩 脳腱黄色腫、 $\beta$ シトステロール血症の検査は時間がかかるのですが、行いたいと思います。

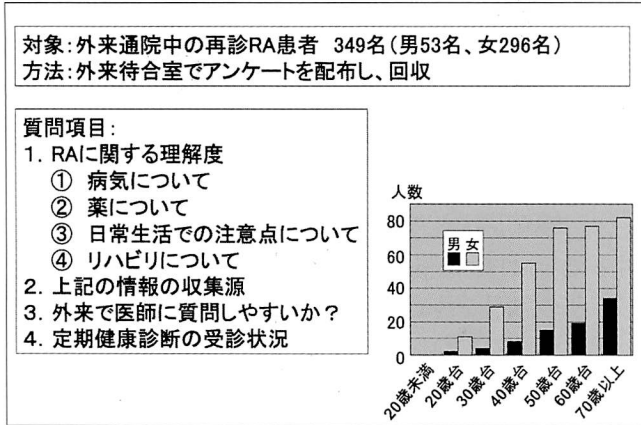
能 勢 病理所見を見る限り RA とは全く違う所見です。tenosynovitis のカテゴリーに問題ないと思うのです。ただ、報告例においてすべてに高コレステロール血症があったのにこの症例にないというのも気にかかり、1つのカテゴリーに押し込んでいいものかとの考えもあります。

高 杉 今井先生、ありがとうございます。今後フォローの報告を期待したいと思います。

「リウマチ教育入院」に向けて外来アンケート調査結果

〔松山赤十字病院リウマチセンター〕 水木 伸一・山田 一人・仲田 三平

図表1 対象と方法



関節リウマチ (RA) マネージメントにおいて、患者教育は重要であります。今回私たちは、「リウマチ教育入院」を企画するにあたり、アンケート調査を行ったので、若干の文献的考察を加えてその結果について報告する。

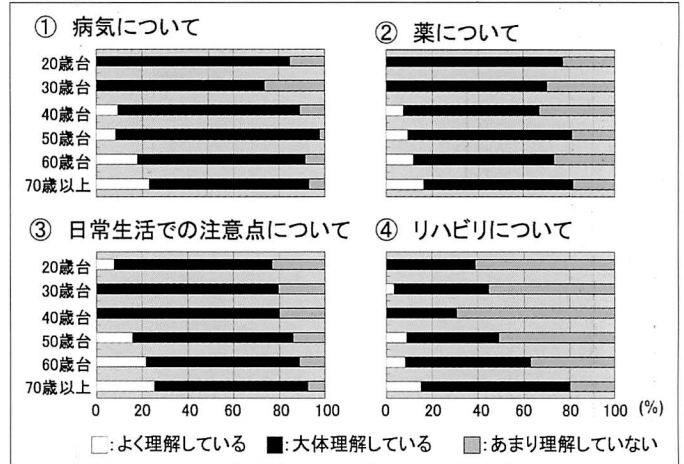
対象は、外来通院中の再診 RA 患者 349 名、男性 53 名、女性 296 名である。年齢分布は図表 1 内にあるグラフの通りである。質問項目は、病気、薬、日常生活での注意点、リハビリについての理解度、情報の収集源、外来で医師に質問しやすいかどうか、定期健康診断の受診状況について、である。

各質問の結果を順次示す。図表 2 は RA に関する理解度である。「病気について」は 91% の人が理解しているとの回答であった。あまり理解していないと回答した人の割合は、「薬について」が 24%、「日常生活動作について」が 13%、「リハビリについて」が 44% で、リハビリ知識が特に低いことがわかった。

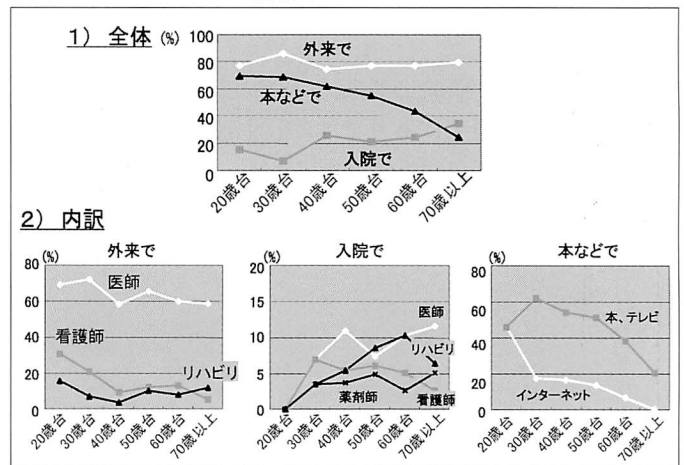
次に情報源としては (図表 3) 全体では、「外来で」が 78%、「本などで」が 48%、「入院で」が 24%、で、「外来」が重要な情報場所であることがわかった。

外来で医師に質問しやすいかの質問には (図表 4)、全体の 62% の人が「はい」との回答で、34% の人が、「いいえ」あるいは「どちらともいえない」との回答であった。質問しにくい理由として、「忙しそう」が最も多い理由で、以下「怒られそう」「聞きたい事がわからない」などの理由であった。外来患者の 3 分の 1 の人が何らかの

図表2 RAに関する理解度



図表3 RAについての情報源

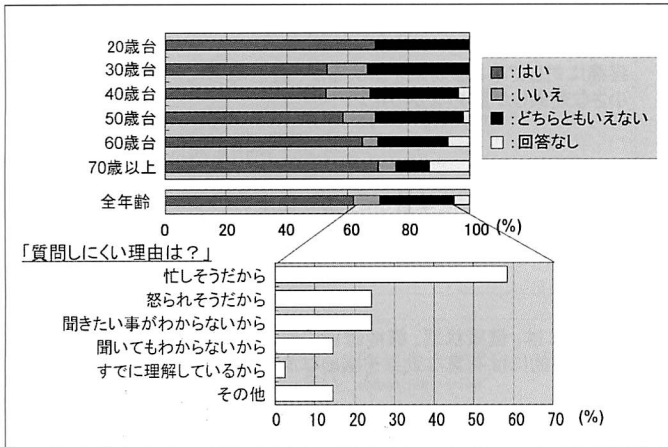


不満のあるという問題は、今後改善していきたいと思う。

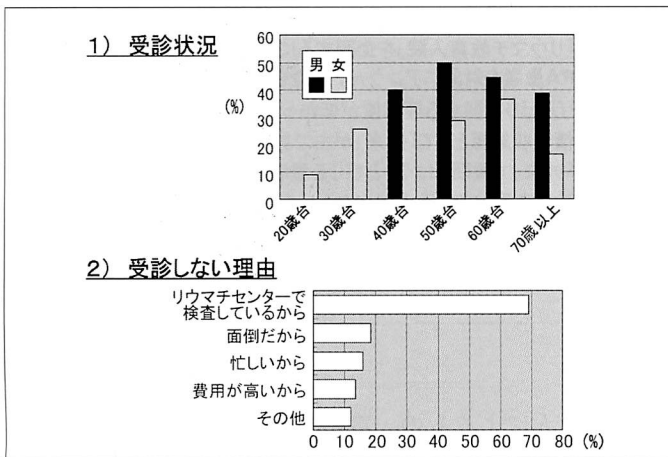
健康診断では (図表 5)、定期検診を「受けている」は全体の 30% で、男性では 40%、女性では 28% であり、意外と低い数字であった。検診を受けていない理由は、69% の人が、「リウマチセンターで検査しているから」と回答し、最も多い理由で、そのほか「面倒」、「忙しい」、「費用が高い」などの理由であった。

図表 6 は、以上アンケート結果のまとめと考察である。リハビリに関する理解度が低く、患者教育においてリハビリに関してより充実させる必要がある。「外来」が患者

図表4 外来で医師に質問しやすいか



図表5 定期検診の受診状況



図表6 アンケート結果のまとめ

1. リハビリに関する理解度が低く、患者教育においてリハビリをより充実させる必要がある。
  2. 「外来」が患者サイドからの情報収集源として最も重要である。
  3. 「外来」では時間的制約のため、コミュニケーション不足を感じる患者も多い。
  4. 定期的な検診を受けている人は少ない。
- 「リウマチ教育入院」  
患者評価、患者教育が同時に系統立てて行える  
問題点：入院に伴う時間、費用の問題などあり、若年者などへの受け入れが悪い可能性がある。

サイドからの情報収集源として最も重要である。「外来」では時間的制約のため、コミュニケーション不足を感じる患者も多い。また、定期的な検診を受けている人が少ないという結果であった。そこで私たちは、患者評価、患者教育が同時に系統立てて行える「リウマチ教育入院」

図表7 「リウマチ教育入院」の内容

入院期間：5日間

評価	教育
<ul style="list-style-type: none"> <li>・リウマチ活動性、</li> <li>・関節機能・ADL障害</li> <li>・合併症、副作用の有無 (必要に応じて癌検診)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・服薬指導</li> <li>・運動療法</li> <li>・関節保護指導、自助具・装具の紹介</li> <li>・医療保障制度の紹介</li> <li>・(栄養指導)</li> </ul>

図表8 「リウマチ教育入院」実施者

	年齢	性	罹病期間 (年.月)	Stage	Class	当センターへの 既入院回数
1	66	女	16	2	1	1
2	79	女	8.8	3	2	1
3	80	女	1.8	1	1	0

図表9 「患者教育」の定義

「患者の、“健康へ向かう行動”や“健康状態”を改善するようデザインされた計画的な一連の教育活動」
「その目的は、健康を維持あるいは改善させたり、悪化を遅くしたりすること」 (Lorig)
「健康へとつながる行動や信念の自発的な適応を促すようデザインされた計画的な系統的学習経験」
「その目標は、健康や疾患に対する考え方や行動を変化させ、身体的および精神的苦痛に立ち向かうことができるようにすること」 (熊谷)

は有用ではないかと考え、企画した。ただ問題点として入院に伴う時間、費用の問題などあり、若年者などへの受け入れが悪い可能性が考えられる。

当センターでの「リウマチ教育入院」の内容は(図表7)、入院期間5日間で、リウマチ活動性、関節機能・ADL障害を評価し、合併症や副作用の有無を検索する。また患者教育として服薬指導、運動療法、関節保護指導、自助具・装具の紹介、医療保障制度の紹介などを行っている。また、現在行っていないが栄養指導も企画したいと考えている。

現在までに3例と少数だが、「リウマチ教育入院」を実施した(図表8)。その3例は66歳、79歳、80歳といずれも高齢者で、全例女性、罹病期間はそれぞれ16年、8

図表 10 「リウマチ患者教育」の方法

方法	
医療チームが行う患者教育	日常診療での教育(診察室で、入院中に)リウマチ教室
患者が患者に行う患者教育	外来待合室や病棟での会話 患者会の活動
手段	人-人、電話、本・パンフレット、ビデオ、インターネット

図表 11 「リウマチ患者教育」の内容

職種	内容
医師	病気について (病因、病態、症状・徴候、自然経過、治療法)
PT	運動療法(拘縮や筋力低下の予防) 関節痛対策
OT	ADL訓練(関節保護、装具・自助具の使い方) 家庭環境整備
薬剤師	薬について(用法、効果、相互作用、副作用)
栄養士	体重コントロール、骨粗鬆・貧血予防の食事
ソーシャルワーカー	医療福祉制度
カウンセラー	うつ・心配事、妊娠・結婚

年、1年である。スタインブロッカー Class 1と2で、当センターへの既入院回数は1回、0回である。「教育入院」に対しいずれも患者満足度は高かったが、実際に理解度やリハビリの実践に改善が得られたかどうかフォローしていく必要があると考える。

考察

「患者教育」Patient Educationの定義として、ローリッヒ(Lorig)は「患者の、“健康へ向かう行動”や“健康状態”を改善するようデザインされた計画的な一連の教育活動」と述べ、「その目的は、健康を維持あるいは改善させたり、悪化を遅くしたりすること」としている。また、熊谷は、「健康へとつながる行動や信念の自発的な適応を促すようデザインされた計画的な系統的学習経験」と定義し、「その目標は、健康や疾患に対する考え方や行動を変化させ、身体的および精神的苦痛に立ち向かうことができるようにすること」とし、精神面の改善も含めたものであると述べている(図表9)。

リウマチ患者教育の方法としては、医療チームが行う日常診療での教育や、いわゆるリウマチ教室があり、患者が患者に行うものでは外来待合室や病棟での会話や、患者会の活動がある。その手段としては、教室などのよ

図表 12 「リウマチ患者教育」の効果

—メタアナリシス—

疼痛に対して小さな効果を認めるが、機能障害に対してはさらに小さな効果しか認めなかった。  
“Arthritis self-management education programs: A meta-analysis of the effect on pain and disability.”  
 Warsi A, 2003, Arthritis Rheum

短・長期的に、知識を改善させたが、健康状態には効果がなかった。  
“Gap between short- and long-term effects of patient education in rheumatoid arthritis patients.”  
 Niedermann K, 2004, Arthritis Care Res

短期的には、健康状態、機能障害に対して小さな効果を認めるが、長期的には有意な効果を認めなかった。  
“Systematic review of rheumatoid arthritis patient education.”  
 Riemsma RP, 2004, Arthritis Care Res

図表 13 まとめ

1. 「リウマチ教育入院」を企画するにあたり、外来通院中RA患者を対象にアンケート調査を行った。
2. リハビリに関する理解度が低かった。
3. 情報収集源として「外来」が主であった。
4. 「外来」で質問しにくいと感じる患者も多く存在した。
5. 検診を受けている人は少なかった。
6. 患者教育と同時に患者評価も行える「教育入院」は有用であるが、時間・費用など検討の余地がある。

うな人対人によるもの、電話を通してのカウンセリング、また本・パンフレット・ビデオ・インターネットによるものがある(図表10)。

その内容は図表11のように多くのことを含むが、医師、PT、OT、薬剤師、栄養士、ソーシャルワーカー、カウンセラーなど多くの職種の専門家の協力が必要であることはいままでもない。

その効果についていくつかのメタアナリシスによる報告がされている(図表12)。ワリスは、疼痛に対して小さな効果を認めるが、機能障害に対してはさらに小さな効果しか認めなかったと、ニーダーマンは短・長期的に、知識を改善させたが、健康状態には効果がなかったと、リームスマは、短期的には健康状態、機能障害に対して小さな効果を認めるが、長期的には有意な効果を認めなかったと、それぞれ報告している。患者教育の効果を持続させるためには、定期的実施していくことが重要であると考えられるが、今回私たちが企画した「教育入院」では時間や費用面で難しさが予想されるため、内容をさらに検討していきたいと思う。

まとめとして、「リウマチ教育入院」を企画するにあた

り、外来通院中 RA 患者を対象にアンケート調査を行った。リハビリに関する理解度が低かった。情報収集源として「外来」が主であった。「外来」で医師に質問しにくいと感じる患者も多く存在した。検診を受けている人は少なかった。患者教育と同時に患者評価も行える「教育入院」は有用であるが、時間・費用など検討の余地があると考えられた。

## DISCUSSION

- 高 杉 ドクターにより質問しやすい、しにくいということはありますか？そんな質問、してみました？
- なぜこんな質問するかというと、かつて、東京女子医大の山中先生（現在、教授）が、自分のところのスタッフの診療録、薬剤治療のあり方などを調べ、その調査結果を発表しましたが、こうした点についても面白い発表をしていました。
- 今回統計するにあたって、しにくい、しやすいの差は何にあるのか、もっと掘り下げて、しにくい理由を明らかにし、改善していく必要があると思うのです。
- 我々もよく言われるのですが、ドクターのコミュニケーションの仕方が問われているように思うのです。
- 山 内（道後温泉病院） 私どもでも昨年7月から準備を進め9月末から教育入院を始めており、現在11人で、月当たり2人ペースで行っています。そこで1番難しいのは「入院」というイメージの払拭です。病状が悪いからまた手術するから入院する、入院して治すというのが固定概念になっています（一般的にそうなんですけれど）。それを（悪化した訳ではないが）、よりリウマチをよくするため、より現

在の健康状態を維持するために入院するんだということ、かかりつけ医として、どう患者さんに理解してもらうか（患者さん側の意識の改革）という点です。

もうひとつは、この病気だけではないですが、多くの分野の人たちと協力しあい進めていく「チーム医療」についてです。現在、医療分野だけでなく社会的施策も含めて16人程度でプロジェクトチームを組んでやっており、それはそれなりに成果あるものと思っていますが、それをもっと広げようと思うと難しい。よりよいチーム医療への方策、特に中心になる人材の質の維持と拡大が難しいように思えます。

- 水 木 先生の言われるように、こうした入院をスムーズに受け入れる患者さんは少ないです。理解してもらえよう、こちら側の働きかけが大事だと思います。
- 山 内 松山日赤でも、道後温泉病院でも、こうした取り組みが行われていることは、松山のリウマチ患者さんにとって心強いことと思います。これからもお互いに情報交換しつつよりよい方向を目指していきましょう。
- 大 村（道後温泉病院） 教育入院はいい方向だと思いますが、欧米での報告では効果は少ないということでした。どうした点がこういう評価につながったと思いますか。
- 水 木 詳細はよくわかりませんが、各文献とも、持続的効果は少ないということでした。
- 高 杉 ほかにご質問がなければ、前半は終了し、座長を交代いたします。



## 薬剤抵抗性関節リウマチに対する白血球除去療法 (LCAP) の一例

〔愛媛大学医学部整形外科〕 竹田 治彦・鴨川 淳二・鎌田 一億・山本 晴康  
 〔石川病院 整形外科〕 中山 温広・田中 伸二  
 〔愛媛大学医学部機能組織学〕 仲田 公彦

図表1 保険適応

特定保険医療材料価格及び処置料  
 1. 材料価格：白血球吸着用材料 125,000円/本  
 1. 関節リウマチに使用される白血球吸着用材料は、患者血液中のリンパ球を含む白血球を体外循環により吸着除去する吸着器であること。この材料価格には回路に係る費用が含まれる。  
 2. 白血球吸着用材料は、1日につき1個を限度として算定できる。  
 2. 処置料：J041-2 白血球成分除去療法 2,000点  
 1. 薬物療法に抵抗する関節リウマチに対しては、臨床症状の改善を目的として行った場合に限り、一連の治療につき1クールを限度として行い、1クールにつき週1回を限度として算定できる。  
 2. 当該療法の対象となるのは、活動性が高く薬物療法に抵抗する関節リウマチ患者、または発熱などの全身症状と多関節の激しい滑膜炎を呈し、薬物療法に抵抗する急速進行型関節リウマチ患者であって、以下の2項目を満たすものである。  
 (ア) 腫脹関節数6ヶ所以上  
 (イ) ESR 50mm/h以上、あるいはCRP 3mg/dL以上

図表2

【はじめに】  
 関節リウマチ (RA : rheumatoid arthritis) の患者に対して、吸着式血液浄化器を用い、白血球除去療法 (LCAP : leukocytapheresis) を行ったので報告する。

1985年、橋本らが、SLEに初めて試み、その後、2004年4月、関節リウマチに白血球除去療法、いわゆる透析が保険適応となった。白血球除去療法 (以下 LCAP) は、血液透析、吸着と並ぶアフエレシスの一種で、2000年、潰瘍性大腸炎の治療として、保険適応となっていた。そして2004年4月より、活動性の高い関節リウマチ (以下 RA) にも適応となった (図表1)。

我々はRAの患者に対して、吸着式血液浄化器を用い、LCAPを行ったので報告する (図表2)。

### 【方法】

症例は、RA患者で、活動性が高く薬物療法に抵抗する者である。具体的には、保険適応となる、腫脹関節が6ヶ所以上かつCRPが3以上の患者に対して行った。処置は週1回、5週にわたり、外来にて、約1時間行った (図表3)。

図表3 方法

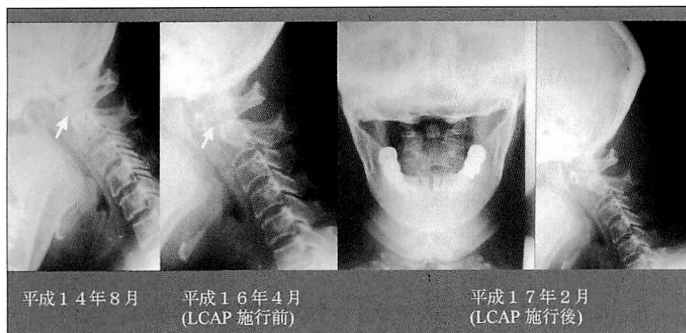
【方法】  
 症例は、RA患者で、活動性が高く薬物療法に抵抗する者である。具体的には、保険適応となる、腫脹関節が6ヶ所以上かつCRPが3mg/dl以上の患者に対して行った。処置は週1回、5週に亘り、外来にて、約1時間行った。

図表4 症例・現病歴

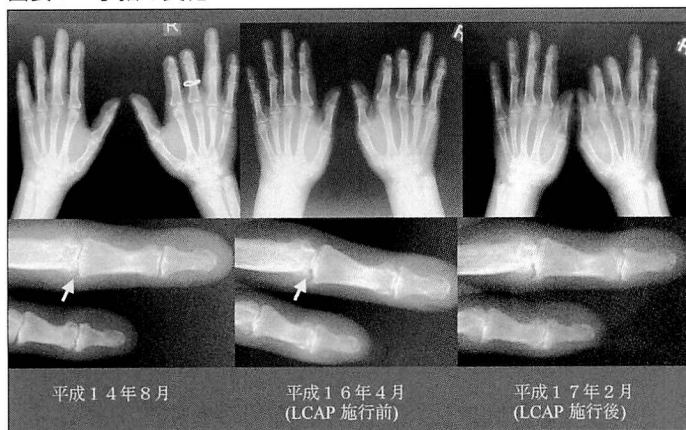
【症例】  
 60歳 女性  
 【既往歴】  
 糖尿病  
 【現病歴】  
 平成12年11月より手指および手関節痛あり。  
 平成14年8月、初診。2時間のこわばりあり、リウマチ因子陽性にて、手指および手関節の腫脹を認め、関節リウマチと診断、メトトレキサート (MTX) 2mg/週を開始した。この時、CRP 0.8 mg/dl、Steinbrocker分類：stage 1、class 1、環椎歯突起間距離 (ADI) 2 mmであった。  
 その後、CRP 0.6~1.4 mg/dlにて推移していた。  
 平成15年12月頃より、腫脹関節数が増加、朝のこわばりも6時間、CRP 10.9 mg/dlとなった。  
 平成16年1月、MTX 6mg/週に増量、ブシラミン200 mgも追加した。  
 平成16年4月には一日中、関節がこわばり、CRP 9.6 mg/dl、stage 3、class 2、ADI 6 mmと悪化した。サラゾスルファピリジン 1 gも開始した。  
 平成16年5月、両手、両足、両膝関節の腫脹を認め、LCAPの適応と判断した。

症例は、60歳、女性。既往歴は糖尿病。現病歴は平成12 (2000) 年11月より手指および手関節痛あり。平成14年8月、初診。2時間のこわばりあり、リウマチ因子陽性にて、手指および手関節の腫脹を認め、関節リウマチ (RA) と診断、メトトレキサート (MTX) 2 mg/週を開始した。このとき、CRP 0.8 mg/dl、ステインブロッカー分類で stage 1、class 1、環椎歯突起間距離 (ADI) 2 mmであった。その後、CRP 0.6~1.4mg/dlにて推移していた。平成15年12月頃より、腫脹関節数が増加、朝のこわばりも6時間、CRP 10.9 mg/dlとなった。平成16 (04) 年1月、メトトレキサート 6 mg/週に増量、ブシラミン 200 mgも追加した。同年4月には一日中、関

図表5 頸椎の変化



図表6 手指の変化



図表7 治療の実際



節がこわばり、CRP 9.6 mg/dl、stage 3、class 2、ADI 6 mmと悪化した。サラゾスルファピリジン 1 gも開始した。5月、両手、両足、両膝関節の腫脹を認め、LCAPの適応と判断した。なお、補体は正常であった(図表4)。

図表5の頸椎では、平成14年8月から平成16年4月の20ヵ月間に、ADIは2 mmから6 mmに拡大した。また図表6の手指では、平成14年8月から平成16年4月の20ヵ月間に、環指PIP関節の骨破壊が進行した。

図表8 経過

【経過】  
 平成16年5月から6月まで、5回に亘りLCAPを施行した。実施中より、次第に臨床症状は改善した。  
 平成16年7月、CRP 3.5 mg/dlであった。  
 平成16年8月、MTXを中止。  
 平成16年9月、CRP 0.1 mg/dlとなり、サラゾスルファピリジンを中止。  
 平成16年11月、ブシラミンを中止、ロキソプロフェンナトリウム 120 mgのみを服用。  
 平成17年2月、CRP 2.6 mg/dlであるが、朝のこわばりや腫脹関節はなく、ADI 6 mmの儘で、骨破壊の進行を認めない。

図表9 ACR改善判定基準に基づく改善判定

評価項目	LCAP 施行前	LCAP 施行後
圧痛関節数	6	3
腫脹関節数	6	4
患者による疼痛評価	60	30
患者による活動性の全般的評価	60	50
医師による活動性の全般的評価	60	30
患者による身体機能評価 (HAQ DI)	9	6
血沈 (mm/h)	85	66
リウマトイド因子 (unit/ml)	202	164

\*ACR 20% response

治療は白血球除去カラムに旭化成メディカル社製、セルソーバを使用した。処置は週1回、5週にわたり、外来にて、約1時間行った。1回に3lの血液処理を行った(図表7)。

【経過】

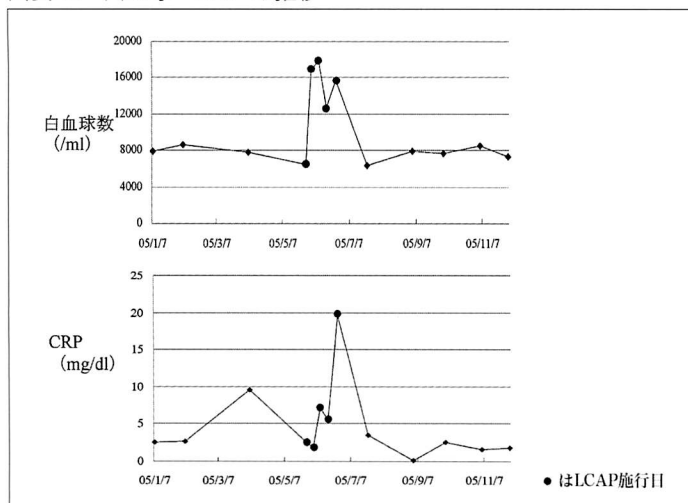
平成16(04)年5月から6月まで、5回にわたりLCAPを施行した。実施中より、次第に臨床症状は改善した。同年7月、CRP 3.5mg/dlであった。8月にメトトレキサート(MTX)を中止。9月、CRP 0.1mg/dlとなり、サラゾスルファピリジンを中止。11月、ブシラミンを中止、ロキソプロフェンナトリウム 120 mgのみを服用。翌平成17(05)年2月、CRP 2.6mg/dlであるが、朝のこわばりや腫脹関節はなく、ADI 6 mmのまま、骨破壊の進行を認めない(図表8)。

【結果】

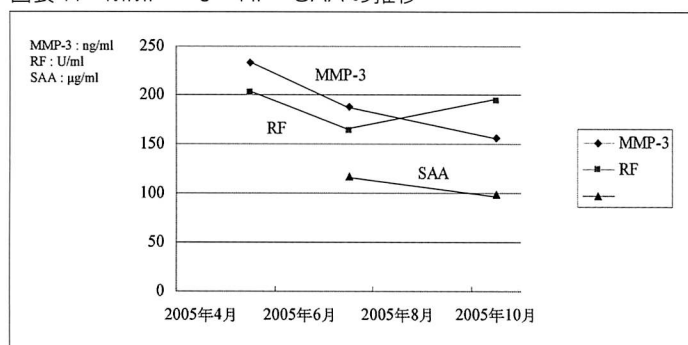
ACR コアセットを用い、LCAP 施行前後の症状を評価した。LCAP 施行1ヵ月後、20%以上の改善を認めた(図表9)。

図表10にて白血球数・CRPの推移を示す。赤で示した点(本図表では●の点)は、LCAP 施行した日である。LCAPを施行2週目より、白血球数・CRPは炎症局所である関節から炎症の主体である活性白血球が末梢血側に

図表 10 白血球・CRP の推移



図表 11 MMP-3・RF・SAA の推移



図表 12 LCAP 施行後の状況

LCAP を施行中より、痛みなどの臨床症状が軽快し、続いて CRP などの炎症を表す検査数値が改善した。

8 ヶ月の追跡であるが、処置中および処置後に、関連すると考えられる有害な反応は経験していない。

移行する、いわゆる逆ホーミングにより一時上昇したが、その後、改善した。

続いて図表11にMMP-3・リウマチ因子 (RF)・血清アミロイド A 蛋白 (SAA) の推移を示す。白で示した点 (◆印) は、MMP-3 である。LCAP を施行後、MMP-3 は低下した。

LCAP を施行中より、痛みなどの臨床症状が軽快し、続いて CRP などの炎症を表す検査数値が改善した。8 ヶ月の追跡であるが、処置中および処置後に、関連すると考えられる有害な反応は経験していない (図表12)。

図表 13 考察

**【考察】**

**【LCAPの利点】**

免疫抑制剤や生物学的製剤によって起こる間質性肺炎や結核などの重篤な副作用が報告されていない。

外来で、比較的簡単にできる。

**【LCAPの欠点】**

毎分 50 ml 程度の血液流量を要する為に、大腿静脈などの太い血管を確保する必要がある。

白血球吸着用カラムや抗凝固剤が高価である。

長期成績が不明である。

図表 14

セルソーパー®の医療費(1クール5回)

治療間隔：1回/週×5回  
1回にかかる医療費

セルソーパー®(1本)	125,000円
処置料(血球成分除去療法)	20,000円
*抗凝固剤	7,394円
**生理食塩液	610円
<b>計</b>	<b>153004円</b>

\*注射用フサン10mg 2本(1573円×2本)、50mg 1本(4248円)使用の場合  
\*\*生理食塩液 500ml 5本(122円×5本)使用の場合

1クール5回にかかる医療費  
153004円/回 ×5回=765020円

最終的な自己負担金額=45,902円+76,010円=121,912円

図表 15 まとめ

**【まとめ】**

活動性が高く薬物療法に抵抗する RA に対して LCAP を施行した。

安全性が高く、比較的簡単に出来る本治療法は、RA の治療に貢献する可能性がある。

**考 察**

LCAP の利点は、免疫抑制剤や生物学的製剤によって起こる間質性肺炎や結核などの重篤な副作用が報告されていないこと、外来にて、比較的簡単にできる点である。LCAP の欠点は、毎分 50 ml 程度の血液流量を要するために、大腿静脈などの太い血管を確保する必要があること、また白血球吸着用カラムや抗凝固剤が高価であること

と、長期成績が不明である点である（図表13）。

なお、セルソーバの1回にかかる医療費は、153,004円、1クール5回にかかる医療費は765,020円である。保険適応すると、最終的な自己負担額は121,912円である（図表14）。

まとめ

活動性が高く薬物療法に抵抗するRAに対してLCAPを施行した。安全性が高く、比較的簡単にできる本治療法は、RAの治療に貢献する可能性がある（図表15）。

## DISCUSSION

座長・横田 後半は私が担当いたします。では、ご質問をどうぞ。

山本（松山赤十字病院） RAの治療に際し、この手法をどういう位置付けにしているかで治療の考え方が異なると思います。というのは、これをすればリウマチが治るというわけではないですね。とすると、これをするということがどういう意味があるかを考えなければなりません。20年程前でも同様の症例がかなり多くありました。けれど、この手法は「緊急避難的手法」であろうと結論づけています。当時、論文もたくさんありますから見ていただくとよいと思います。

それから、MTX 6 mg/週で効果なく難しい症

例ということですが、その程度では効かない症例はたくさんあります。最低10mgは使わないとMTXの効果がでない症例は多いです。逆に言えば、10mgを超えて使うとよくなることが多いです。ですから、MTXを上手に使いさえすればここまでいかないのでは、と思いました。

もうひとつ、一応、緊急避難的にはよくなりましたが、リウマチが治ったわけではないですね。そこで、薬のやめ方が順序が逆ではないでしょうか。MTXをやめてますが、まずNSAIDsを中止すべきではないでしょうか。それからサラゾスルファピリジンを中止し、MTXは最低限10mg程度は続けるべきだと思います。これは症状がよくなったでもです。

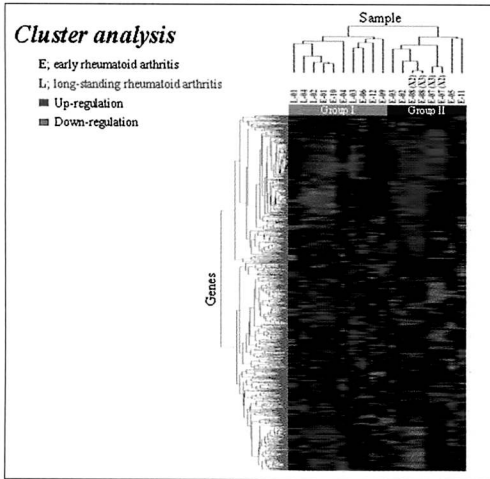
仲田 共同演者です。山本先生、ご教授ありがとうございます。確かにMTXは続けたほうがよいと思います。MTXは今回保険適応の範囲内で使用しました。

今回の手法については、施行後、相当の期間（半年～1年位）は炎症がある程度コントロールでき、効果が持続すると考えれば、その後にもた1クール施行するというように、炎症をコントロールするという意味で捉えられると思います。

早期関節リウマチ滑膜組織における形質細胞浸潤のメカニズム

[愛媛大学医学部病因・病態学講座ゲノム病理学分野] 椿 崇仁・有田 典正・能勢 真人  
 [愛媛大学医学部整形外科] 鴨川 淳二・山本 晴康  
 [松山赤十字病院リウマチセンター] 田窪 伸夫・仲田 三平・山田 一人・山本 純己  
 [近畿大学医学部細菌学] 竹川 澄男・花本 仁・義江 修

図表 1 クラスター解析の結果



図表 2 組織病理学的特徴 (スコア化)

**Comparative study with histological feature**

Histological feature	Group I											Group II				
	L-01	L-04	L-02	E-01	E-10	E-04	L-03	E-06	E-12	E-09	E-03	E-02	E-08	E-07	E-05	E-11
Proliferation of synovial cells	3	2	1	1	1	2	2	2	2	2	1	1	2	1	2	1
	1.80 ± 0.63 (1.67 ± 0.52)											1.33 ± 0.52				
Typical palisading	3	3	3	2	2	2	2	1	2	3	1	1	2	2	2	0
	2.30 ± 0.68* (2.00 ± 0.63)											1.33 ± 0.82				
Non-foreign body giant cells	2	3	3	1	2	1	1	1	2	1	1	3	1	2	0	0
	1.70 ± 0.52 (1.33 ± 0.52)											1.17 ± 0.48				
Lymphoid cell infiltration	3	1	3	0	1	2	1	1	2	1	0	0	1	0	1	0
	1.60 ± 0.97† (1.17 ± 0.73*)											0.60 ± 0.00				
Plasma cell infiltration	3	3	3	0	3	2	3	1	3	3	0	0	1	0	0	0
	2.40 ± 1.68† (2.00 ± 1.27*)											0.17 ± 0.41				
Neovascularization	2	2	2	2	2	2	3	2	2	3	3	3	2	2	1	3
	2.20 ± 0.42 (2.17 ± 0.41)											2.33 ± 0.82				
Mesenchymoid transformation	1	1	2	0	0	0	1	0	0	3	0	0	0	0	0	0
	0.80 ± 1.03 (0.50 ± 1.23)											0.00 ± 0.00				
Fibrinoid necrosis	1	3	2	0	0	0	1	0	1	2	0	0	1	0	1	0
	1.00 ± 1.05 (0.50 ± 0.84)											0.33 ± 0.52				
Total	18	18	19	6	12	10	15	8	13	19	6	8	9	7	6	4
	13.80 ± 4.76† (11.33 ± 4.37*)											6.67 ± 1.75				

Value in the upper rows is the histological score of samples for the parameters investigated.  
 Value in the lower rows is mean ± standard deviation of groups. Value in the parenthesis is that of only the cases with early RA of group I. †p < 0.01, \*p < 0.05 compared with group II by Mann-Whitney test.

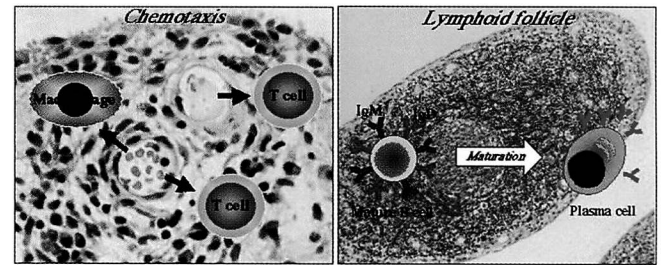
私どもは早期関節リウマチの滑膜組織の生検を分子病理学的に解析しているが、そのなかで、今回は、プラズマセルが浸潤してくるメカニズムに焦点を当てて話していきたい。

[背景]

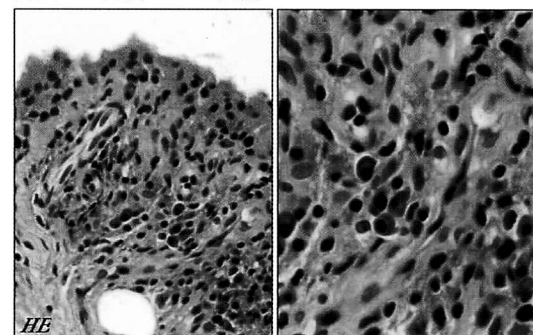
まず研究の背景から説明する。図表 1 は早期 RA 滑膜病巣局所に発現する遺伝子のクラスター解析の結果である。縦軸に遺伝子、横軸に症例（青が早期 RA、赤が進行期 RA）が並び、赤色が発現増加を、緑色が発現減少を表す。枝の長さは遺伝子発現パターンが類似しているものほど短くなる。図を見ると、早期 RA でも進行期症例と同様のパターンを呈する第 I 群とそうでない第 II 群の 2 つに大別されることがわかる。

これを組織病理学的特徴、即ち滑膜表細胞の多層化、palisading 構造、非異物型巨細胞、リンパ球および形質細胞浸潤、血管新生、mesenchymoid transformation、フィブリノイド壊死の 8 項目をそれぞれスコア化し両群間で比較した結果が図表 2 である。各項目の上の段には各症例のスコアが、下の段には各群の平均値が、またカッコ内には早期症例のみの平均値が示されている。このようにリンパ球浸潤や形質細胞浸潤の程度に両群間で有意差が

図表 3 Inflammatory cell infiltration



図表 4 症例 E-04 組織



図表5 目的

B細胞浸潤が顕著ではなく、リンパ濾胞形成の見られない早期RA症例の形質細胞浸潤のメカニズムを明らかにするため、本研究では早期RAの滑膜生検材料を用いて形質細胞浸潤に関わるケモカイン及びそれらのレセプターの発現を解析した。

図表7

**Histopathological examination**

**1. Hematoxylin & eosin stain**  
Lymphocyte infiltrating patterns diffuse  
aggregate  
lymphoid follicle

**2. Immunohistochemistry**

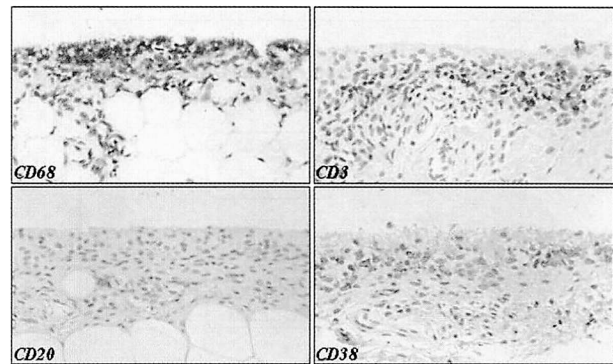
CD68	Monocyte, Macrophage
CD3	T cell
CD20	B cell
CD38	plasma cell
CD138	plasma cell

図表6 対象症例

Case*	Age	Sex	Disease duration (months)	Rheumatoid Factor
1	50	F	2	+
2	34	F	4	-
3	34	F	3	+
4	77	F	2	-
5	50	M	4	-
6	37	F	7	+
7	61	F	2	-
8	25	F	12	-
9	60	F	4	+
10	77	M	5	+

\*Early rheumatoid arthritis, Long-standing rheumatoid arthritis

図表8 Immunohistochemistry



認められ、遺伝子発現プロファイルを変化させる重要なパラメーターであることがわかった。

最近、炎症細胞浸潤に関してはケモカイン-ケモカインレセプターの働きが重要といわれ、マクロファージやT細胞などはこれらの作用により、血中から遊走すると考えられるようになった。しかしながら形質細胞に関しては、滑膜局所のリンパ濾胞において、B細胞から分化・成熟するという考え方が一般的である。早期RA症例中には症例E-04のようにリンパ濾胞形成がみられないにもかかわらず、多数の形質細胞浸潤が認められる症例が数多く存在し、既存の考え方では説明できない(図表3、4)。

[目的]

そこで我々は、B細胞浸潤が顕著ではなく、リンパ濾胞形成のみられない早期RA症例の形質細胞浸潤のメカニズムを明らかにするため、早期RAの滑膜生検材料を用いて形質細胞浸潤に関わるケモカインおよびそれらのレセプターの発現を解析した(図表5)。

[対象症例]

早期RA 9例と進行期RA 1例を対象とした。年齢・罹病期間は図表6のとおりである。

図表9 免疫染色の結果

Case	Lymphocyte infiltrating patterns	Plasma cells* (HE)	Immunostaining positive cells*			
			T cells (CD3)	Plasma cells (CD38) (CD138)	B cells (CD20)	M φ (CD68)
1	diffuse	-	+	+	-	++
2	diffuse	+	+	+	-	+
3	diffuse	++	++	++	++	+++
4	diffuse + aggregate	++	+++	++	+	+++
5	diffuse	++	++	++	+	++
6	diffuse	+	+	++	-	+
7	diffuse	+	+	++	+	++
8	diffuse	+++	+	+	+++	++
9	diffuse + aggregate	+++	+	+++	+++	+++

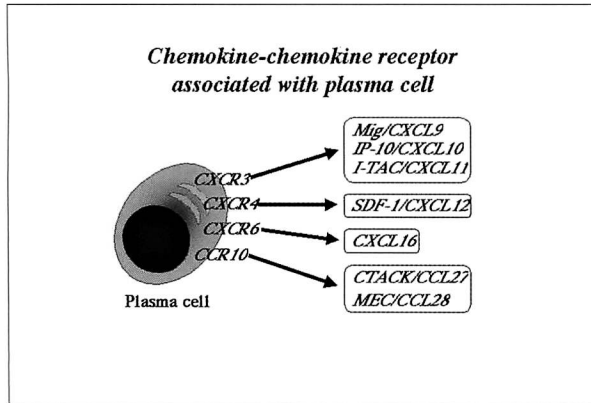
\*Relative amounts of infiltrating cells of lymphocyte subsets and macrophages between the cases examined were scored; '-', none; '+', mild; '++', moderate; and '+++', severe

[方法・結果]

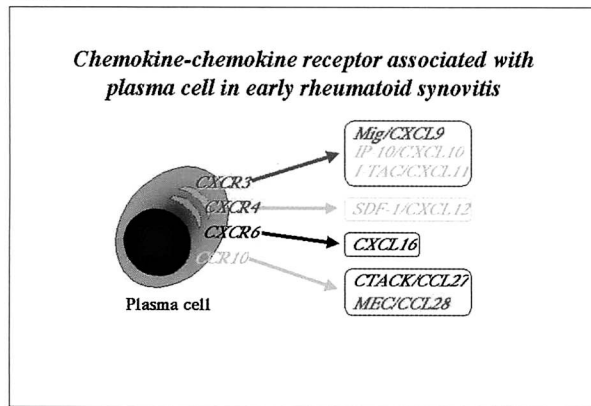
まず各症例複数個のサンプルを用いて、リンパ球浸潤のパターンと形質細胞浸潤の程度を観察し、続いてこれらを用いて免疫染色を行い、浸潤細胞の分画・程度を解析した(図表7)。

単球・マクロファージマーカーであるCD68では、滑膜表層にある滑膜マクロファージや間質のマクロファージが染まっている。T細胞マーカーであるCD3陽性細胞は滑膜表層下に多数浸潤しているが、CD20陽性Bリンパ球は血管周囲に少数認められるのみである。一方、形

図表 10



図表 11



質細胞マーカーである CD38 陽性細胞は、滑膜表層下に多数浸潤していることがわかる (図表 8)。

免疫染色の結果をまとめると、リンパ濾胞形成はなく、B 細胞浸潤もそれほど多くないにもかかわらず、種々の程度で形質細胞浸潤が認められることがわかった (図表 9)。

形質細胞には図表10に示すようなケモカインレセプターが発現しており、それぞれ対応するケモカインにより、標的組織へ遊走するといわれている。

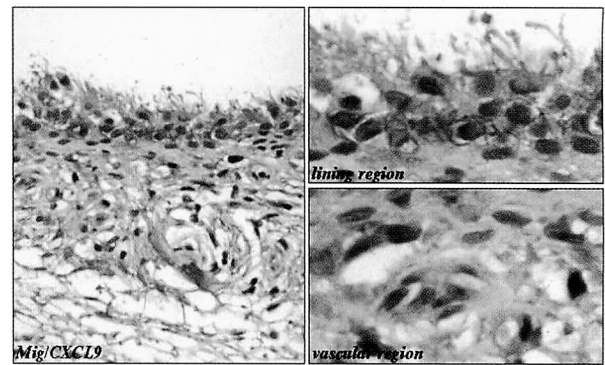
今回の解析により、早期 RA 滑膜組織への形質細胞の遊走には CXCR3-Mig 軸が重要であることがわかった (図表 11)。

順次結果を提示する。

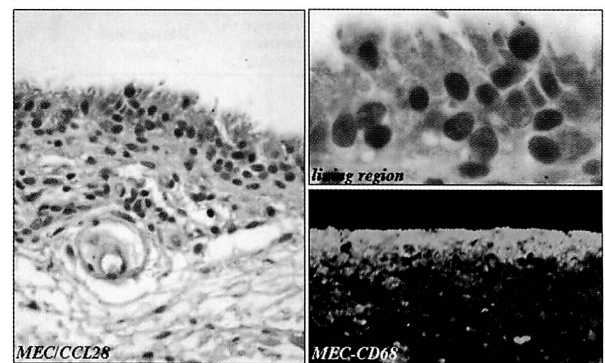
図表12は Mig の免疫染色結果である。滑膜表層直下に帯状に、また血管内皮や周囲の線維芽細胞にも染まっている。

続いて図表13は MEC の結果である。陽性細胞が滑膜表層や間質にみられ、CD68 との二重染色にて黄色で示される MEC 陽性細胞は滑膜マクロファージであること

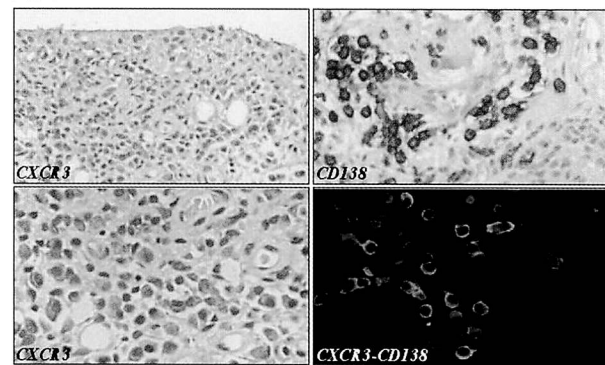
図表 12 Mig/CXCL 9



図表 13 MEC/CCL28



図表 14 CXCR 3

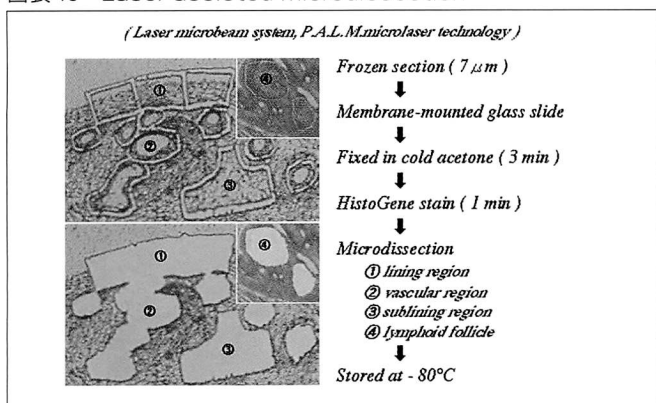


がわかった。また IP-10 や I-TAC については非特異的結合のためはっきりした染色結果が得られなかった。

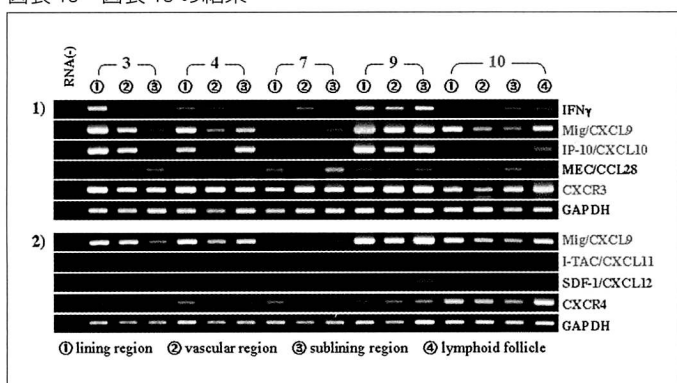
図表14は Mig のレセプターである CXCR3 の結果である。陽性細胞がびまん性に浸潤している。CD138 は形質細胞マーカーであるが、二重染色にて黄色で示される CXCR3 陽性形質細胞が RA 滑膜に浸潤していることがわかる。また MEC のレセプターである CCR10 については非特異的結合のためはっきりした染色結果が得られなかった。

免疫染色の結果を mRNA レベルで解析するため、マイ

図表 15 Laser-assisted microdissection



図表 16 図表 15 の結果



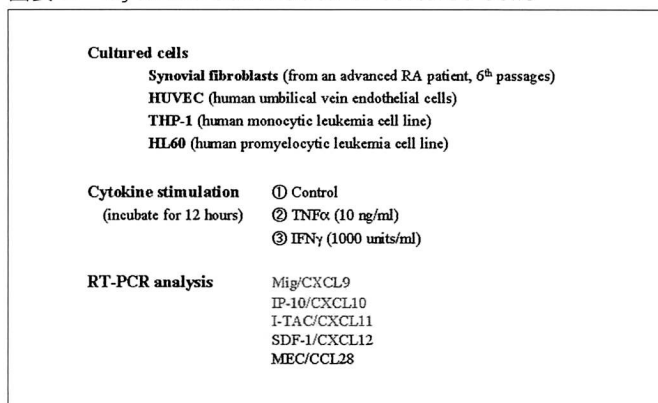
クロダイセクション法を用いて、早期症例は滑膜表層、血管、滑膜表層下の3つの領域を、また進行期症例はそれらにリンパ濾胞を加えた4つの領域をそれぞれ領域別に約5000~10000細胞を採取しRNAを抽出し、各ケモカイン-ケモカインレセプターの発現量をRT-PCRにて解析した(図表15)。

Migは症例7以外の滑膜表層に強く発現し、血管や表層下領域にも種々の程度で発現していた。IP-10もMigと同様の傾向であったが、I-TACは検出できなかった。これらのレセプターであるCXCR3は全症例全領域で強く発現していた。またCXCR4は全症例で発現していたが、そのリガンドであるSDF-1の発現量は少ない傾向であった(図表16)。

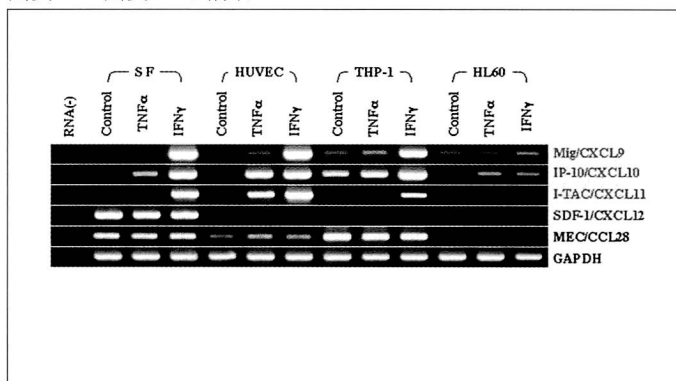
続いて培養細胞を用いて、サイトカイン刺激による各ケモカイン発現をRT-PCRにて解析した(図表17)。

Migは滑膜線維芽細胞、血管内皮細胞HUVEC、骨髄単球系細胞THP-1においてIFN $\gamma$ で強く誘導された。IP-10やI-TACも同様の傾向であった。またSDF-1は滑膜線維芽細胞に、またMECはTHP-1に恒常的に発現していた(図表18)。

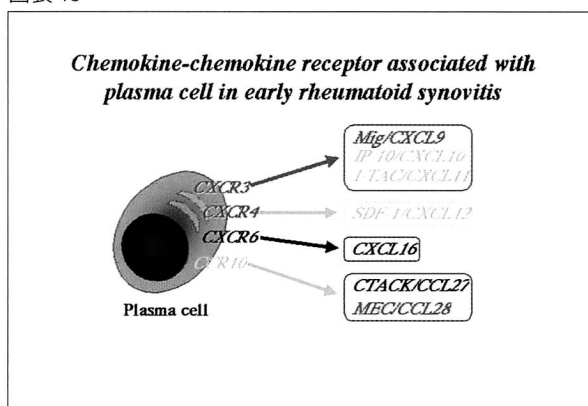
図表 17 Cytokine stimulation of cultured cells



図表 18 図表 17 の結果



図表 19



[まとめ]

これらの結果をまとめると、今回CXCR6 - CXCL16、CCL27に関しては解析できなかったが、滑膜組織への形質細胞の遊走には少なくともCXCR3-Mig軸が作用している可能性が示唆された(図表19)。

[結語] (図表20)

1. B細胞浸潤が顕著ではなく、リンパ濾胞形成のみられない早期症例にも形質細胞浸潤がしばしば認め



図表 20 結語

1. B細胞浸潤が顕著ではなく、リンパ濾胞形成の見られない早期症例にも形質細胞浸潤がしばしば認められることを見出した。
2. 早期RAではCXCR3発現形質細胞が滑膜線維芽細胞により産生されるMig/CXCL9によって血中から直接滑膜表層下に遊走してくる可能性が示唆された。
3. 早期RA滑膜組織へ浸潤する形質細胞は局所的ではなく全身性の免疫反応を反映しているのかもしれない。

られることを見出した。

2. 早期 RA では CXCR3 発現形質細胞が滑膜線維芽細胞により産生される Mig/CXCL9 によって血中から直接滑膜表層下に遊走してくる可能性が示唆された。
3. 早期 RA 滑膜組織へ浸潤する形質細胞は局所的ではなく、むしろ全身性の免疫反応を反映しているのかもしれない。

## DISCUSSION

長谷川 興味あるデータでした。IP-10についてもう一度ご説明いただけますか。

能 勢 免疫染色でははっきりした結果は得られていませんがRNAではMigと同じようなパターンで発現しているので、これもからんではいると思っています。

長谷川 IFN  $\gamma$  の産生機序についてはどのようにお考え

ですか。

能 勢 症例数がさほど多くはないので決めつけることはまだできないと思いますが、IFN  $\gamma$  がでてくるもののほうが Mig もかなりでているだろうと思っています。

機序としては、T細胞が入ってきてそこでIFN  $\gamma$  をだして Mig、IP-10を誘導して、それが Plasma を呼び寄せるのではないかと、そんなように考えたところです。状況証拠を繋ぎ合わせたものだから、今後、動物実験等を重ね証明していきたいと思っています。

三 森 滑膜に存在する形質細胞はどんな抗体を産生するかを伺います。

能 勢 結合の最後の関係については特異性も問題になるとは思います。ただ、ケモカインだけで引張られてるとすると何でもそこに入ってきていいのではないかと、ということですが、そのバックにあるシステム的な免疫能異常で誘導されてる Plasma cell のネイザーなものがここに入ってきている可能性が考えられると思います。そういう意味では血清中の RE 成分にあがってくる抗体が関節病変に関与しているのではと、興味をもっています。これまで関節部位についてのみ注視してきましたが、こうした早期にシステム的な免疫能異常がケモカインアクセスにより関節のほうに作用しているのではと想像しています。

横 田 ありがとうございます。これで今回の発表は終了いたしました。

愛媛リウマチ研究会発行 2006年4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)明文社

# Benet

## 未来を支える骨を守る、ベネット。

元気な骨は健康寿命の基本です。

### 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- (1) 食道狭窄又はアカラシア (食道弛緩不能症) 等の食道通過を遅延させる障害のある患者
- (2) 本剤の成分あるいは他のビスフォスフォネート系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- (3) 低カルシウム血症の患者
- (4) 服用時に立位あるいは坐位を30分以上保てない患者
- (5) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
- (6) 高度な腎障害のある患者

### 効能・効果

#### 骨粗鬆症

##### 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- 1) 本剤の適用にあたっては、日本骨代謝学会の原発性骨粗鬆症の診断基準等を参考に骨粗鬆症と確定診断された患者を対象とすること。
- 2) 男性患者での安全性及び有効性は確立していない。

##### 用法・用量

通常、成人にはリセドロン酸ナトリウムとして2.5mgを1日1回、起床時に十分量 (約180mL) の水とともに経口投与する。なお、服用後少なくとも30分は横にならず、水以外の飲食並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。

##### 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

投与にあたっては次の点を患者に指導すること。

- 1) 水以外の飲料 (Ca、Mg等の含量の特に高いミネラルウォーターを含む) や食物あるいは他の薬剤と同時に服用すると、本剤の吸収を妨げることがあるので、起床後、最初の飲食前に服用し、かつ服用後少なくとも30分は水以外の飲食を避ける。
- 2) 食道炎や食道潰瘍が報告されているので、立位あるいは坐位で、十分量 (約180mL) の水とともに服用し、服用後30分は横たわらない。
- 3) 就寝時又は起床前に服用しない。
- 4) 口腔咽頭刺激の可能性があるので嘔まずに、なめずに服用する。
- 5) 食道疾患の症状 (嚥下困難又は嚥下痛、胸骨後部の痛み、高度の持続する胸やけ等) があらわれた場合には主治医に連絡する。

##### 使用上の注意

##### ● 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 嚥下困難がある患者又は食道、胃、十二指腸の潰瘍又は食道炎等の上部消化管障害がある患者
- (2) 腎障害のある患者

##### ● 重要な基本的注意

- (1) 患者の食事によるカルシウム、ビタミンDの摂取が不十分な場合は、カルシウム又はビタミンDを補給すること。ただし、カルシウム補給剤及びカルシウム、アルミニウム、マグネシウム含有製剤は、本剤の吸収を妨げることがあるので、服用時刻を変えて服用させること。
- (2) 骨粗鬆症の発症にエストロゲン欠乏、加齢以外の要因が関与していることもあるので、治療に際してはこのような要因を考慮する必要がある。

##### ● 相互作用・併用注意

(併用に注意すること・同時に摂取・服用しないこと)

##### 水以外の飲料、食物

特に牛乳、乳製品などの高カルシウム含有飲食物多価陽イオン (カルシウム、マグネシウム、鉄、アルミニウム等) 含有製剤制酸剤、ミネラル入りビタミン剤等

##### ● 副作用

##### (1) 重大な副作用

##### 1) 上部消化管障害

食道穿孔 (頻度不明) 注)、食道狭窄 (頻度不明) 注)、食道潰瘍 (頻度不明) 注)、胃潰瘍 (1.0%)、食道炎 (0.2%)、十二指腸潰瘍 (0.2%) 等の上部消化管障害が報告されているので、観察を十分にを行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

##### 2) 肝機能障害、黄疸 (いずれも頻度不明) 注)

AST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -GTPの著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注) 自発報告あるいは外国からの報告。

### ■ 使用上の注意の詳細については、添付文書をご参照ください。

Trademark and product under license from Procter & Gamble Pharmaceuticals, inc., U.S.A.

### 骨粗鬆症治療剤

劇薬・指定医薬品・処方せん医薬品<sup>注)</sup>

# ベネット<sup>®</sup>錠2.5mg

リセドロン酸ナトリウム水和物錠

薬価基準: 収載

注) 注意 - 医師等の処方せんにより使用すること

製造販売元

〔資料請求先〕



武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号  
http://www.takeda.co.jp/

提携

Wyeth

ワイズ株式会社

〒104-0031 東京都中央区京橋一丁目10番3号

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

