炎症性疾患に続発した高齢者偽痛風症例の検討

小原 聡将 長谷川 浩 船曳 茜 井上慎一郎 杉山小百合
宮城島 慶 八反丸美喜子 里村 元 竹下 実希 松井 敏史
神崎 恒一

要 約 目的：偽痛風は高齢者における発熱の原因疾患として重要であり，炎症性疾患の経過中，また治療後に発症することをしばしば経験する．しかし偽痛風発作の惹起機序など未だ不明な点が多い．杏林大学医学部付属病院高齢診療科に入院した偽痛風患者を詳細に評価検討した結果について報告する．**方法：**2009年1月から2012年12月の4年間に当科に入院した患者のうち，偽痛風と診断した14名について検討し，さらに偽痛風発症前に炎症性疾患を認めた7例についてさらに詳細に検討した．**結果：**今回の検討において，罹患関節は14例中12例が膝関節であり，2関節以上に症状が出現した症例が4例認められた．X線所見では14例中9例で明らかな関節軟骨石灰化が認められた．関節穿刺を施行した2症例においてCPPD結晶が検出された．治療は，全例でNSAIDsを使用した．14例のうち7例は先行する炎症性疾患を有し，これは全例で感染症であった．この7例中5例で体温，炎症反応の再上昇を認め，2峰性の経過を認めた．平均抗菌薬使用日数は11日，そのうち2例は菌交代と判断され抗菌薬を変更した．関節症状が出現するまで長期間であった3例は，平均抗菌薬使用日数も長期に渡り，複数の抗菌薬を使用した．**結論：**高齢者偽痛風患者の中には遷延する感染症や不明熱として判断されている症例が存在する．高齢者は関節症状をすでに有していることも多く，特に認知症などで訴えが明確でない場合は一層見逃されやすくなると考える．高齢者の発熱の鑑別診断として偽痛風を念頭に置き，診療を行うことは極めて重要である．

Key words：偽痛風，高齢者，炎症性疾患，ピロリン酸カルシウム結晶沈着症，関節炎

(日老医誌 2014; 51: 554-559)

緒 言

偽痛風とは関節内に遊離したピロリン酸カルシウム結晶（以下CPPD結晶）に誘発される急性の痛風様関節炎である．慢性の病態なども含めると，CPPD結晶によって惹起される多彩な病態は「CPPD結晶沈着症」と呼ばれている¹⁾．偽痛風発作の臨床像は，痛風とは異なり膝などの大関節に起こる急性関節炎・関節周囲炎であることが多い．多関節に炎症が波及し，全身症状として発熱やCRP上昇，時に高齢者では体重減少や精神症状などを伴うこともあり，しばしば化膿性関節炎や悪性疾患，血管炎，高齢発症関節リウマチなどとの鑑別が必要になる²⁾．また，加齢はCPPD結晶沈着症の最大のリスクで

あり，その有病率は60歳で7～10%，65～75歳で10～15%，85歳以上では30～50%と報告されており，高齢者において頻度の高い疾患である²⁾．偽痛風は不明熱として扱われる症例も少なくなく⁴⁾，高齢者発熱疾患の鑑別上，重要な病態である．当科での入院は年間約400名であり約90%が救急外来，または一般外来からの即日緊急入院である．在宅からの入院は約73%である．呼吸器感染症や尿路感染症などの感染症での入院が多いという特徴がある．このような状況下で経験した偽痛風14症例を詳細に評価検討したので報告する．

対象および方法

対象は2009年1月から2012年12月の4年間に当科に入院した患者1,411例（平均年齢は85.5歳，男性が679名，女性が732名）のうちMcCartyの診断基準により偽痛風と診断した14例（平均年齢87.6歳，男性1名，女性13名）について背景，病状を調査した．14例の検査・診断方法のフローチャートにつき図1に示す．これらを先行する炎症性疾患の有無で2群に分け調査を行っ

T. Obara, H. Hasegawa, A. Funabiki, S. Inoue, S. Sugiyama, K. Miyagishima, M. Hattanmaru, H. Satomura, M. Takeshita, T. Matsui, K. Kozaki : 杏林大学医学部高齢医学

受付日：2014. 6. 4, 採用日：2014. 8. 27

第58回日本老年医学会関東甲信越地方会推薦論文

図1 全症例の検査及び診断のフローチャート

図2 罹患関節（全14例）

今回の検討において12例が膝関節に偽痛風が発症した。4例で他の関節にも症状が出現した。

た。全例において、罹患関節部位の確認、X線所見、血液検査を行った。さらに炎症性疾患が先行した7例において体温・炎症の経過、抗菌薬使用状況を調査した。

結 果

偽痛風の発症時期、背景因子

入院から症状発現までの日数は1~43日（平均9.7日）であった。偽痛風の誘因となりうる副甲状腺機能亢進症や、低マグネシウム血症、低リン血症などの合併は認められなかった。変形性関節症の合併が10例に認められた。

偽痛風の臨床症状

臨床症状としては、発熱10例、関節痛11例であり、

図3 X線所見（14例中13例でX線施行）

14例のうち4例では関節軟骨石灰化を認めなかった。しかし、うち2例で関節穿刺にてCPPD結晶が検出された。

明らかな自覚症状がなく、問診、診察で判明した症例が2例であった。

発症時の罹患関節

全14例のうち12例が膝関節に発症した。膝関節以外の関節では手関節に2例、足関節、肘関節に1例であった。足関節に発症した症例と肘関節に発症した症例は膝関節にも発症しており、2関節以上の複数関節に発症した症例は2例であった（図2）。

検査所見、偽痛風の診断方法

全14例中13例でX線撮影を実施した。9例でX線により関節軟骨石灰化が認められたが、4例は変形性関節症の所見のみであった。また、全身状態や認知機能低下の影響があり、関節穿刺を施行出来たのは4例で、CPPD結晶が確認できたのは2例であった。この2例のうち1例は関節内石灰化が認められたが、1例は認められなかった。1例は臨床症状、除外診断にて偽痛風と診

表1 関節症状出現前に感染症と診断された7例の概略

	年齢	性別	診断病名	最高体温 (°C)	最高白血球数 (/μl)	最高CRP値 (mg/dl)	罹患関節	関節症状の出現日数
1	79	F	尿路感染症	40.2	20,400	19.9	右膝関節	第4病日
2	94	M	尿路感染症	40.3	20,300	25.8	左膝関節	第10病日
3	81	F	尿路感染症	39.4	11,900	27.1	右膝関節	第6病日
4	99	F	呼吸器感染症	39.0	7,300	9.0	両膝関節 右肘関節	第1病日
5	90	F	呼吸器感染症	38.9	13,900	24.4	両膝関節	第2病日
6	82	F	呼吸器感染症	37.6	15,000	23.1	右膝関節 右足関節	第22病日
7	82	M	歯根膜炎	39.1	8,200	13.8	右膝関節	第49病日

全例で抗菌薬開始後、解熱・炎症反応の低下を認めたが微熱、炎症反応は遷延していた。

二峰性の経過:5例

一峰性の経過:2例

図4 炎症性疾患（感染症）が先行した7例の体温・炎症反応の経過

炎症性疾患（感染症）が先行した全例で抗菌薬開始後、解熱・炎症反応の低下を認めたが、微熱、炎症反応は遷延した。5例で体温、炎症反応の再上昇を認め、左図のように2峰性の経過を示した。

断した（図1、図3）。

炎症性疾患に続発した7症例

全14例中、炎症性疾患に続発し発症した7例について検討した。今回の検討において先行する炎症性疾患は全て感染症であった。7例の概略を表1に示す。全例で抗菌薬開始後、一時的に発熱・炎症反応の低下傾向を認めたが、微熱、炎症反応は遷延した。7例のうち5例で体温、炎症反応が再上昇し、図4左のように2峰性の経過を示した。一方、2例では微熱・炎症反応が1峰性で遷延した。また、入院後から発症までの期間に関しては7例のうち4例は、比較的短期間のうちに関節症状が出現した。これらの症例での平均抗菌薬使用日数は11日であり、そのうち2例は菌交代現象と判断され抗菌薬が変更された。残りの3例は関節症状出現まで平均日数38日と長期間であり、平均抗菌薬使用日数も33日と長期間に渡り、菌交代現象と考えられ複数の抗菌薬が使用さ

れていた。全例検査および症状により感染症の治癒と判断した。このため、抗菌薬の中止とほぼ同時にNSAIDsを開始した例がほとんどであった。以上より、感染症の完全治癒を判断するのは経過中には極めて困難であった。

尚、上記以外の症例の入院のきっかけとなった病名は①熱中症・脱水1例、②明らかな関節症状を有した偽痛風5例、③糞便イレウスで入院し経過中に関節症状が発症した1例であり、本症例は炎症所見を認めず、イレウスは抗菌薬を使用せず改善を認めた。

治療法と予後

関節症状を有症状と考えた場合、関節症状から診断に至るまでの日数は全体で1から8日であり平均日数は2.5日であった。（このうち先行する炎症性疾患を有する群の診断に至るまでの日数は1から4日で平均日数は2.0日、炎症性疾患を有さない群の診断までの日数は1から8日で平均日数は3.0日であった。）

偽痛風と診断された後、全例で抗菌薬は使用せずNSAIDsで治療した。解熱までの平均日数は2.3日、関節症状改善までの平均期間は4.7日であり投薬後速やかに改善した。症状の消失に伴いNSAIDsを中止できたのは8例で、平均使用期間は10.1日であった。そのうち2例に偽痛風が再燃し、再燃までの平均日数は7日であった。再燃に伴いNSAIDsを再開した症例を含め、退院時もNSAIDsを継続していた症例は7例であった。

症例提示

症例：79歳女性。入浴中に意識を失っているところを発見され、当院救急外来に搬送された。来院時40.9°Cの発熱を認め、血液検査上WBC 10,000/μl、CRP 7.2 mg/dlと炎症反応の上昇を認めたが炎症の原因が判然とせず、精査加療目的として緊急入院となった。

既往歴：53歳 交通事故外傷（以降、杖歩行）、時期

図5 提示症例の入院後経過

提示症例：加療開始後、微熱が持続していた。発熱・炎症反応の再上昇があり、右膝関節の疼痛・腫脹・熱感が出現した。関節穿刺にてCPPD結晶を認め偽痛風と診断した。

不詳 高血圧症。

常用薬 ニフェジピン（30 mg）1 T分1朝食後、オルメサルタン（10 mg）1 T分1朝食後、アムロジピン（2.5 mg）1 T分1朝食後。

入院時の尿培養、血液培養から大腸菌が検出され、尿路感染症・菌血症・敗血症と診断した。抗菌薬投与開始後、炎症反応は低下傾向にあったが、微熱が持続した。第10病日に39℃の発熱と炎症反応の再上昇があり、原因検索を行ったが、熱源は判然としなかった。第14病日より右膝関節の疼痛・腫脹・熱感が出現。X線所見は変形性関節症の所見のみであったが、関節穿刺を行ったところ、穿刺液よりCPPD結晶が検出され偽痛風と診断した。診断後、NSAIDsの投与を開始したところ速やかに解熱した。約5日で関節症状も改善し、炎症反応も正常化した（図5）。

考 察

偽痛風は高齢者の発熱の原因疾患として稀ではなく、鑑別疾患として重要と考えられる。緒方は、50歳以上の老人ホーム入居者と職員300名についてCPPD結晶沈着症の頻度を調べた。その結果、症状の有無に関わらず、膝関節レントゲン写真にて典型的な石灰化所見を50歳代、60歳代では認めず、70歳代で6.0%、80歳代で16.5%、90歳以上では45.0%で認めたと報告している⁴⁾。また、特発性CPPD結晶沈着症は高齢者に多発し、まれな疾患ではない。疫学的には加齢は軟骨石灰化の危険因子であり⁵⁾、60歳での軟骨石灰化の有病率は7～10%、65～75歳で10～15%、85歳以上では30～50%と増加するとの報告がある¹⁾。罹患関節は膝関節が多く⁶⁾、今回

の我々の報告とも一致していた。しかしながら、高齢者では、変形性関節症等の基礎疾患により、もともと関節痛を有している例が多く、CPPD結晶沈着症は高頻度で変形性関節症と合併する¹²⁾。森らの報告では、偽痛風と診断された6症例のうち、基礎疾患として、変形性膝関節症4例、合併症として転倒による打撲傷が4例であり、関節痛の原因となりうる疾患にすでに罹患していた症例が多く、発症当初、関節症状と発熱との関連の判断が困難であった⁷⁾。また、認知機能の低下等により訴えが判然とせず、関節痛を訴えない可能性もあると考えられた。偽痛風の診断には、関節穿刺による関節液内におけるCPPD結晶の検出が重要となるが、罹患関節によっては、穿刺が困難な場合や、認知機能の低下、全身状態の悪化等により、施行が容易でないことが多いと考えられる。特に療養病床に入院中の患者の場合、整形外科医の不在や、スタッフの不足なども加わり、穿刺が行われる機会がさらに減少すると考えられる。今回、我々は炎症性疾患が先行した後に関節症状が発症し、偽痛風と診断される症例があることを確認した。偽痛風の発生機序については、CPPD結晶塊から周辺組織に種々の誘因により散布または関節腔内に流出した結晶を、多核白血球などが貪食して一連の生物学的反応が生じることによって考えられている⁸⁾⁹⁾。In vitroではCa結晶自体が正常の滑膜細胞を増生させ、滑膜細胞や軟骨細胞を刺激し、関節を破壊に導く蛋白分解酵素やプロスタグランディンを産生させる作用があることが指摘されている¹⁰⁾。また、発熱や炎症反応の上昇等、全身性の症状を認めることもあり、インターロイキン6が一部関与するとの報告がある¹¹⁾。関節腔内の尿酸結晶やCPPD結晶は血清タンパク質

C3a, C5a, C5b-9といった補体, 免疫グロブリン G(IgG)によって修飾される。そして、マクロファージや肥満細胞といった貪食細胞, 滑膜細胞や内皮細胞といった非造血細胞に取り込まれる。これらの結晶を取り込んだ細胞はIL-1 β , IL-8, MCP-1といった炎症性サイトカインやケモカインを産生する。これらのサイトカインやケモカインは内皮細胞にEセレクトリンを発現させ、マクロファージや多形核白血球(PNN)を浸潤させる。これらの細胞が浸潤することにより、さらに炎症性細胞が加わり、炎症は拡大し、さらなるIL-1 β やIL-8分泌へとつながるという機序が報告されている¹²⁾。また、実際の臨床では、脳卒中患者で偽痛風の発症率が高かったという報告や¹³⁾、心筋梗塞などの重篤な内科疾患が偽痛風の誘因となりうるという報告⁹⁾、原発性副甲状腺機能亢進症に対して副甲状腺摘出術を施行した後に偽痛風をきたしたという報告¹⁴⁾¹⁵⁾、外傷を契機に偽痛風が発症したという報告¹⁶⁾などがある。これらは外傷や手術といった侵襲によるサイトカインの上昇、また、感染症によるサイトカインの上昇が関与し、偽痛風の炎症サイクルに影響を与えた可能性があると考えられる。今回の我々の検討においては、先行する炎症性疾患はすべて肺炎や尿路感染症などの感染症であった。以前の報告でも当初感染症と考えられ抗菌薬を投与された報告があり³⁾⁷⁾¹⁷⁾、今回の自験例でも当初は菌交代、耐性菌が疑われ、抗菌薬の投与の長期化や、多剤使用につながっていた。以上から感染症などの炎症性疾患が先行する場合、偽痛風は見逃されやすくなると考えられる。

結 語

高齢者偽痛風患者の中には遷延する感染症や不明熱として扱われている症例が存在する。炎症性疾患が先行する場合、偽痛風の診断は困難になると考えられる。さらに高齢者は変形性関節症などの関節症状をすでに有していることも多く、特に認知症などで訴えが明確でない場合は一層見逃されやすくなると考えられる。高齢者発熱患者の鑑別診断として偽痛風を常に念頭に置き、特に感染症などの炎症性疾患の後で偽痛風発作が起きることを踏まえ診療を行うことが極めて重要である。

文 献

- 1) 益田郁子：偽痛風（ピロリン酸カルシウム結晶沈着症；CPPD）の病態と治療。痛風と核酸代謝 2011; 35: 1-7.
- 2) 益田郁子：偽痛風（CPPD結晶沈着症）とその治療。総合臨床 2010; 59: 281-286.
- 3) 黒田 豊, 島田雅博：過去1年間に見られた偽痛風15例のまとめ。天草医学会雑誌 2007; 21: 14-16.
- 4) 緒方正光：Calcium Pyrophosphate Dihydrate Crystal Deposition Diseaseの臨床的研究。日整会誌 1985; 59: 819-834.
- 5) Richette P, Bardin T, Doherty M: An update on the epidemiology of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease. Rheumatology 2009; 48 (7): 711-715.
- 6) Fam AG, Topp JR, Stein HB, Little AH: Clinical and roentgenographic aspects of pseudogout: a study of 50 cases and a review. Can Med Assoc J 1981; 124 (5): 545-551.
- 7) 森聖二郎, 稲松孝思, 林 泰史, 軽部俊二：老年者における高熱を伴った偽痛風6症例の検討。日老医誌 1986; 23: 457-462.
- 8) 石川浩一郎：偽痛風, CPPD結晶沈着症, ピロリン酸カルシウム結晶沈着症。関節外科 1997; 16: 7-17.
- 9) 石川浩一郎：偽痛風【ピロリン酸カルシウム（CPPD）結晶沈着症】。Medicina 1998; 35: 1780-1783.
- 10) Cheung HS: Biologic effects of calcium-containing crystals. Curr Opin Rheumatol 2005; 17 (3): 336-340.
- 11) Guerne PA, Terkeltaub R, Zuraw B, Lotz M: Inflammatory microcrystals stimulate interleukin-6 production and secretion by human monocytes and synoviocytes. Arthritis Rheum 1989; 32 (11): 1443-1452.
- 12) Busso N, Ea HK: The mechanisms of inflammation in gout and pseudogout (CPP-induced arthritis). Rheumatism 2011; 63 (4): 230-237.
- 13) 眞木崇州, 中村道三, 末長敏彦：脳卒中急性期に合併する偽痛風の検討。臨床神経学 2008; 48: 563-567.
- 14) Pritchard MH, Jessop JD: Chondrocalcinosis in primary hyperparathyroidism. Influence of age, metabolic bone disease, and parathyroidectomy. Ann Rheum Dis 1977; 36 (2): 146-151.
- 15) Glass JS, Grahame R: Chondrocalcinosis after parathyroidectomy. Ann Rheum Dis 1976; 35 (6): 521-525.
- 16) 原藤健吾, 吉田宏樹, 岡村保成, 堀内孝一, 吉岡研之：変形性膝関節症は大腿骨近位部骨折術後膝関節痛に関与しているか。日本関節病学会誌 2009; 28: 559-562.
- 17) 大口義人, 北村公博, 太田舜二, 江島光彦, 山根清美：脳卒中により高熱を伴う偽痛風発作が誘発された1例。脳卒中 1991; 13: 145-147.

Examination of cases of pseudogout in succession to inflammatory disease in the elderly

Toshimasa Obara, Hiroshi Hasegawa, Akane Funabiki, Shinichiro Inoue, Sayuri Sugiyama, Kei Miyagishima, Mikiko Hattanmaru, Hajime Satomura, Miki Takeshita, Toshifumi Matsui and Koichi Kozaki

Abstract

Aim: Pseudogout is an important causative disease of febrile illness in elderly patients. We experienced cases of pseudogout during or after the progression of inflammatory disease.

Methods: We investigated 14 patients with pseudogout admitted to the Department of Geriatric Medicine at Kyorin University Hospital. Seven patients who developed inflammatory disease prior to the onset of pseudogout are described in greater detail.

Results: The affected joint was the knee joint in 12 of 14 cases. Other joints were affected in four cases, and four patients had more than two affected joints in this series. Clear joint cartilage calcification was noted on X-rays in nine of 14 cases, and CPPD crystals were detected in two patients treated with joint puncture. NSAIDs were administered in all cases for treatment. Seven patients had a preceding inflammatory disease, with infectious disease in all cases. Repeat elevation of temperature and inflammatory reactions were seen in seven cases, with progression to bimodal disease in two cases.

The average duration of antimicrobial use was 11 days. In three cases, the average duration of antimicrobial use was 33 days, and two or more antimicrobials were used for long-term treatment.

Conclusions: Pseudogout appears as delayed infective disease and fever of unknown origin in the elderly. This condition may easily be overlooked until joint symptoms become apparent. It is extremely important to keep pseudogout in mind as a differential diagnosis of thermogenesis in elderly patients.

Key words: *Pseudogout, Elderly, Inflammatory disease, Calcium Pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease, Arthritis* (Nippon Ronen Igakkai Zasshi 2014; 51: 554–559)

Department of Geriatric Medicine, Kyorin University School of Medicine