症例報告

抗 TNF- α 製剤の投与によって著しい股関節の修復を認めた 1 例

永禮靖章^{*1}, 木下浩二^{*1}, 西坂文章^{*2}
斉藤政克^{*2}, 野中藤吾^{*2}, 船内正憲^{*1}

**Remarkable improvement of the hip joint lesion in a patient with rheumatoid arthritis
by the treatment with anti-TNF- α agents.**

Yasuaki NAGARE^{*1}, Koji KINOSHITA^{*1}, Fumiaki NISHISAKA^{*2},
Masakatsu SAITO^{*2}, Tohgo NONAKA^{*2} and Masanori FUNAUCHI^{*1}

^{*1}Division of Nephrology and Rheumatology, Department of Internal Medicine, Kinki University Faculty of Medicine

^{*2}Department of Orthopaedic Surgery, Kinki University Faculty of Medicine

(Received April 27, 2010)

summary

22-year old woman who was previously diagnosed as having juvenile idiopathic arthritis (JIA) was treated with anti-TNF- α agents. Her disease activity was assessed as Stage IV and Class III by Steinbrocker's classification and resistant to steroids and methotrexate. Initially clinical findings responded well to infliximab (IFX), but polyarthritis recurred 15 months after the start of the treatment, and IFX was switched to etanercept (ETN) with good response. On the other hand, effects on the osteoarticular lesions were continuously observed through the period of the treatment with these two biologics. It was thought very rare that weight-bearing joint like the hip joint was restored as was seen in this case, while its mechanism is unknown. Because mechanism for inhibition of inflammation or joint destruction might be independent, we should investigate further the relationship between inflammation and joint destruction in the future.

Key words—rheumatoid arthritis; infliximab; etanercept; hip joint; joint restoration

抄 録

若年性関節リウマチ (JIA) で発症し、高度の関節破壊 (Steinbrocker Stage IV, Class III) を呈した 22 歳の女性で、ステロイドおよび MTX による治療で明らかな改善を見ず、抗 TNF- α 製剤の投与によって、股関節の著しい改善を認めた症例を経験した。当初、インフリキシマブ (IFX) による治療開始後、臨床症状・所見は改善を示したが、15 ヶ月で関節炎症は再燃し、エタネルセプト (ETN) に変更し、再び良好な経過を示した。これに対して、骨関節病変に対する効果は IFX ならびに ETN による治療経過を通じて良好であった。荷重関節である股関節の修復が見られる事は非常に稀と考えられるが、本例で股関節の破壊が著しく修復された機序は明らかでない。抗 TNF- α 製剤による炎症と関節破壊抑制の機序が異なる可能性も考えられ、今後さらに検討する必要がある。

I. はじめに

関節リウマチの治療は TNF 阻害薬などの生物学的製剤の登場により大きく進歩したと言える。これまでのメトトレキサート (MTX) を含む抗リウマチ薬は、関節痛などの症状を緩和し臨床的な寛解を導くが、関節破壊の進行を止めるには至らない。近年、TNF 阻害薬の関節破壊の抑制効果が明らかとなり、さらには関節破壊を修復することも報告されている^{1,2)}。しかしながら、この関節の修復が荷重

関節で確認されたという報告は少ない。今回、TNF 阻害薬を使用し、股関節病変の著しい修復を認めた症例を報告する。

II. 症 例

患 者：22 歳 女性

主 訴：関節痛

既往歴：6 歳 髄膜炎

家族歴：特記すべき事項なし

現病歴：1997 年 4 月 (15 歳時) 左股関節痛と両手指関節痛が認められ、他院で若年性関節リウマチ (JIA) と診断された。1998 年からメトトレキサ-

^{*1}近畿大学医学部腎臓・膠原病内科

^{*2}近畿大学医学部整形外科

ト (MTX) 8 mg/週とプレドニゾロン (PSL) 5 mg/日の内服治療が開始された。2002年12月から当院通院となり、サラゾスルファピリジン (SASP) 1000 mg/日が追加され、PSL 2.5 mg/日・MTX 4 mg/週で経過観察されていた。2004年1月頃から左股関節痛の増悪が認められ、MTX 6 mg/週に増量されたが改善なく、インフリキシマブ (IFX) による治療のため3月13日入院となった。

入院時現症：身長 160.5 cm，体重 47 kg，体温 36.8℃，血圧 120/78 mmHg，脈拍 72 回/分 整，眼瞼結膜の貧血ならびに眼球結膜の黄染を認めず，虹彩・眼底の異常を認めず。表在リンパ節触知せず，胸腹部に異常所見を認めず。下腿浮腫を認めず。両側手関節，右2・3PIP関節，両側膝関節，左股関節に圧痛ならびに，右2PIP関節に腫脹を認めた。

入院時検査所見：入院時の検査所見を表1に示す。血算に異常を認めなかった。CRP 2.0 mg/dl，血沈 88 mm/h と炎症反応の亢進を認め，RF 値は 69 IU/ml であった。レントゲン所見は手指関節においては右第2・3・5PIP関節と左手根骨の癒合，右第1MP関節亜脱臼などの変化が認められた (図1a)。また左股関節の高度の関節裂隙狭小化，骨びらんを認めた (図2)。

表1 入院時検査所見

〈血液学〉			
WBC	7800/mm ³	TP	7.3 g/dl
RBC	369×10 ⁴ /mm ³	Alb	4.0 g/dl
Hb	11.7 g/dl	TC	146 mg/dl
Ht	34.4%	TG	75 mg/dl
Plt	34.1×10 ⁴ /mm ³	UA	3.5 mg/dl
〈血液生化学〉			
GOT	13 IU/l	AMY	116 IU/l
GPT	10 IU/l	BUN	18 mg/dl
LDH	214 IU/l	Cr	0.41 mg/dl
CPK	34 IU/l	Na	141 mEq/l
T-Bil	0.4 mg/dl	K	4.0 mEq/l
ALP	189 IU/l	Cl	106 mEq/l
		CRP	2.0 mg/dl
〈尿検査〉		〈血液凝固学〉	
蛋白	(-)	PT (INR)	1.09
潜血	(-)	APTT	28.1 sec
糖	(-)	Fib	413 mg/dl
〈血清免疫学〉		FDP	7.9 μ g/ml
IgG	1360 mg/dl		
抗核抗体	80 倍		
RF	69 IU/ml		
血沈	88 mm/1 h		
フェリチン	43 ng/ml		

臨床経過：治療経過を図3に示す。DAS-28 4.54と中等度の活動性を示していた。2004年3月IFX治療を導入し，2週後，6週後，以降は2ヶ月に1度の投与を継続した。関節痛はIFX導入後4週から速やかに軽減し，炎症反応も改善し，2004年11月にPSLのが中止可能となった (DAS-28 2.26)。

図1a 2004. 3. 13 手関節単純X線

図1b 2007. 6. 8 手関節単純X線

図2 2004. 2. 28 股関節単純X線

図3 治療経過

しかしその後、再び関節痛および炎症反応が増悪し (DAS-28 4.69), IFX による効果の減弱が考えられたため、2005 年 9 月に IFX からエタネルセプト (ETN) に変更した。ETN 導入後、関節所見・炎症所見とも速やかに改善し、その後長期にわたって安定した経過を示した。この間の股関節レントゲン変化を図 5 に示す。股関節の X 線上の改善は ETN に変更した 2005 年 9 月で既に認められ、変更後はさ

らに改善が進んだが、軟骨下骨の硬化像と小さな Cyst 形成が認められた。また骨びらんに関するシャープ・スコア³⁾は IFX, ETN 両剤による治療期間を通じて改善が認められた (図 1b)。

III. 考 察

TNF 阻害薬である IFX ならびに ETN の投与後、病勢の改善とともに荷重関節である股関節病変

図4 2007. 6. 8 股関節単純X線（立位）
左股関節の関節裂隙の開大，臼蓋や骨頭の骨びらんの改善が認められる。

図5 股関節の経時的変化
Larsen grade 3 から2 に改善が認められる。

の改善を認めた症例を経験した。これまでに四肢の小関節の関節修復については大規模臨床試験でも報告されている。ATTRACT 試験では，MTX 群に対し IFX + MTX 群で 54 週の関節破壊進行を有意に防ぎ，また IFX + MTX 群の約半数において関節修復が認められたと報告されている¹⁾。TEMPO 試験でも ETN と MTX 併用症例において，同様の報告が行われている²⁾。これらの大規模臨床試験は四肢の小関節の評価であり，荷重関節に対する有効性の検討は行われていない。荷重関節は物理的負荷を強く受けるため，手指などの小関節に比べ関節の修復は起こりにくいと考えられる。IFX 投与例における荷重関節を評価した報告としては，17 例の股関節，膝関節，足関節のうち 3 関節で関節裂隙の狭小化が改善したという報告⁴⁾や 25 例の IFX または ETN 投与症例全 119 の荷重関節のうち 3 関節での改善が認められたとする報告⁵⁾があるが，荷重関節に改善がみられることは比較的稀と考えられる。一

方，TNF 阻害薬使用開始時に既に関節破壊が進んでいる症例では進行抑制が困難とする報告が多い^{4,6)}。

本症例は中等度活動性例であったが，手根骨の癒合，手指骨の変形ならびに股関節の高度の関節裂隙の狭小化を認め，比較的進行した症例であった。それにもかかわらず荷重関節の明らかな改善を見たことは非常に稀な症例と考えられる。本例では生物製剤投与開始時からビスフォスフォネート製剤の内服を併用していたが，本剤は炎症性サイトカイン産生の抑制を始め，破骨細胞や軟骨吸収細胞⁷⁾に作用し，骨吸収抑制ならびに軟骨保護作用を有し，関節破壊抑制効果があると報告^{8,9)}されている。従って，本剤も関節破壊の抑制に寄与した可能性が考えられるものの，荷重関節に対する効果を検討するには生物製剤とビスフォスフォネート製剤を併用した症例の蓄積が必要と考えられる。

本例は 15 歳発症の JIA（多関節型）の症例であり，成人の RA に移行した症例と考えられる。JIA に対する生物学的製剤の効果は，副作用あるいは長期投与での検討が未だ不十分であるものの，成人の RA に対する効果と同様の報告が蓄積されつつある¹⁰⁾。本例の発症時年齢が低い事が関節破壊の修復に好影響を及ぼした可能性も考えられるが，これは推測の域を出ない。

本例では，当初，疼痛あるいは炎症反応に対する IFX の効果が認められたが，1 年後からこれらの効果が限定的となった。RA に対する 2 次無効の症例は約 3 割に出現すると報告されているが，その原因は未だ明らかではない。関節痛や炎症反応の増悪については PSL 中止の影響や，それ以外に IFX の持続効果が見られなかった原因として，IFX 3 mg/kg 8 週間隔の投与では治療が不十分であった可能性，抗インフリキシマブ抗体の出現の可能性などが考えられるが，詳細は不明である。近年，TNF- α の破骨細胞に対する直接作用が報告^{11,12)}されている。また抗 TNF- α 製剤が破骨細胞に対し直接的な抑制作用を示すとの報告¹³⁾もある。本症例では IFX 導入後 18 ヶ月で ETN に変更した結果，関節症状ならびに炎症反応はふたたび改善した。この間，関節および骨病変の改善は持続して認められているが，IFX の抗炎症効果が不十分であったとすれば，本症例においても滑膜炎制御を介さず，破骨細胞や軟骨吸収に対しての直接的な抑制作用が改善に影響した可能性があるかもしれない。抗 TNF- α 製剤の炎

症と骨・関節病変に対する効果の差異について、今後も検討していく必要がある。

IV. 結 語

15才でJIAを発症し、高度の関節破壊を呈したが、抗TNF- α 製剤の投与によって、荷重関節である股関節の著しい改善を認めた症例を経験した。IFXによる治療経過中、関節炎症状は再燃したが、IFXならびに変更後のETNによる治療経過を通じて骨関節病変の改善を認めた。

文 献

- 1) Lipsky PE, et al. : Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* **343** : 1594-1602, 2000.
- 2) Van der Heijde D, et al. : Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis. Two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum* **54**(4) : 1063-1074, 2006.
- 3) van der Heijde DM : Plain X-rays in rheumatoid arthritis : overview of scoring methods, their reliability and applicability. *Bailliere's Clinical Rheumatology* **10** : 435-451, 1996.
- 4) 中島康晴, ほか : インフリキシマブによる荷重関節破壊抑制効果の検討. 骨・関節・靱帯 **20**(7) : 603-609, 2007.
- 5) 松下 功, 小坂英子, 木村友厚 : 下肢荷重関節破壊からみた生物学的製剤の効果と限界. 骨・関節・靱帯 **20**(7) : 663-671, 2007.
- 6) 小坂英子, ほか : 生物学的製剤投与患者の荷重関節の経時的変化. 日本リウマチ・関節外科学会雑誌 **25** : 313, 2006.
- 7) Romas E. : Bone loss in inflammatory arthritis : mechanisms and therapeutic approaches with bisphosphonates. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. **19**(6) : 1065-1079, 2005.
- 8) Zhao H, et al. : The protective effects of incadronate on inflammation and joint destruction in established rat adjuvant arthritis. *Rheumatol Int*. **26**(8) : 732-740, 2006.
- 9) Yamamoto K, et al. : Inhibitory effect of bone resorption and inflammation with etidronate therapy in patients with rheumatoid arthritis for 3 years and in vitro assay in arthritis models. *Rheumatol Int*. **26**(7) : 627-632, 2006.
- 10) Gartlehner G, et al. : Biologics for the treatment of juvenile idiopathic arthritis : a systematic review and critical analysis of the evidence. *Clin Rheumatol*. **27**(1) : 67-76, 2008.
- 11) Schett G, et al. : Redlich K, Hayer S, et al. : Osteoprotegerin protects against generalized bone loss in tumor necrosis factor-transgenic mice. *Arthritis Rheum* **48** : 2042-2051, 2003.
- 12) Pettit AR, et al. : TRANCE/RANKL knockout mice are protected from bone erosion in a serum transfer model of arthritis. *AM J Pathol* **159** : 1689-1699, 2001.
- 13) Lee CK, et al. : Effects of disease-modifying antirheumatic drugs and antiinflammatory cytokines on human osteoclastogenesis through interaction with receptor activator of nuclear factor kappaB, osteoprotegerin, and receptor activator of nuclear factor kappaB ligand. *Arthritis Rheum* **50**(12) : 3831-3843, 2004.