インフリキシマブ投与が著効したMulticentric reticulohistiocytosisの1例

千葉英美子¹⁾ 小田 彩²⁾ 堤 智美²⁾ 矢部 寛樹²⁾
神谷百合香²⁾ 櫻井 正²⁾ 森口 正人²⁾ 百村 伸一¹⁾
寺井 千尋²⁾

要 旨

3カ月前から始まった手指・顔面の多発結節性皮疹と手指関節炎を主訴に来院した76歳女性。皮膚生検にて多核巨細胞の集簇を認めmulticentric reticulohistiocytosisと診断。従来有効な治療がなく急速に関節破壊に至った疾患であるが、浸潤細胞はマクロファージの形質を示し抗TNF療法が有効との報告がある。本例にインフリキシマブ投与が著効し、本症治療の第一選択肢と考えられた。

〔日内会誌 100:483~486, 2011〕

Key words multicentric reticulohistiocytosis, CD68, インフリキシマブ, TNF阻害療法

症 例

患者：76歳，女性。主訴：手指の皮疹，関節痛，微熱。既往歴：76歳 右大腿骨頸部骨折。家族歴：特記事項なし。現病歴：来院3カ月前より手指末節背側に紅斑・丘疹が出現し，同時に手指関節の腫脹・疼痛，顔面の紅斑も出現した。徐々に肩・肘関節痛が増強し，身の回りのことを自力で行うのが困難になった。当院受診し，皮膚生検で真皮に多核巨細胞の集簇を認めmulticentric reticulohistiocytosis (MRH) の診断で入院となった。入院時現症：身長152 cm，体重51 kg，体温37.2℃，血圧103/64 mmHg，脈

拍100/分・整。眼瞼結膜に貧血なく，眼球結膜に黄疸なし。頸部リンパ節触知せず。心雑音なく，呼吸音清。腹部平坦，軟。四肢に浮腫なし。両側肘，手，手指および膝関節に腫脹あり，握力は左右とも1 kg未満。両側手指の爪周囲，関節面背面に結節多発(図2左インレット)。右鼻根部と顎・口唇周囲に赤色丘疹あり，両頬部，背部に紅斑あり。入院時検査所見：WBC 6,400/ul (好中球61%，リンパ球21%，単球9%，好酸球7%)，Hb 10.6 g/dl，Plt 26.6×10^4 /ul，TP 5.4 g/dl，Alb 2.8 g/dl，AST 21 mU/ml，ALT 10 mU/ml，LD 238 mU/ml，CRP 0.87 mg/dl，赤沈 34.6 mm/hr，RF < 7 IU/ml，抗CCP抗体 2.4 U/ml，抗核抗体 320 倍(核小体型)，MMP-3 88.8

〔第570回関東地方会(2010/03/13)推薦〕〔受稿2010/08/26，採用2010/10/19〕

¹⁾ 自治医科大学附属さいたま医療センター総合医学I，²⁾ 自治医科大学附属さいたま医療センターアレルギー・リウマチ科 Case Report; A case with multicentric reticulohistiocytosis successfully treated with infliximab.

Emiko Chiba¹⁾, Aya Oda²⁾, Tomomi Tsutsumi²⁾, Hiroki Yabe²⁾, Yurika Kamiya²⁾, Tadashi Sakurai²⁾, Masato Moriguchi²⁾, Shin-ichi Momomura¹⁾ and Chihiro Teraï²⁾ : ¹⁾ Division of General Internal Medicine I, Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Japan and ²⁾ Division of Rheumatology, Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Japan.

図 1

図 1-A 皮膚結節生検部位のHE染色像, 図 1-B 皮膚結節生検同部位の抗CD68 免疫染色像, 図 1-C 右第 2, 3, 4 指レントゲン 中節骨, 基節骨遠位端に骨融解像をみる (△矢印部)

ng/ml, IgG 1,580 mg/dl, IgA 123 mg/dl, IgM 144 mg/dl, C3 75 mg/dl, CH50 34.6 U/ml. 皮膚生検: 真皮に多核巨細胞の集簇を認め, CD68 染色で陽性(図 1A, B). 関節X線: 手関節・手指関節・両側肘関節・膝関節に骨破壊を認めた(図 1C).

臨床経過 (図 2)

入院後諸検査にて悪性疾患合併を除外の後, プレドニゾロン 10 mg/日, メトトレキサート 6

mg/週の内服に加え, インフリキシマブを第 8 病日 150 mg, 2 週間後に 200 mg, 6 週間後に 200 mg点滴投与した. 経過中, ニューモシスティス肺炎を合併し, 一時インフリキシマブ投与を中断したが, 4 カ月後より再開しCRPは陰性化, 皮疹は消失した(図 2 右インレット). 治療前の腫脹関節数 8, 圧痛関節数 1 は治療後消失し, 関節リウマチに準じて評価したDAS28は4.34から1.21に改善した.

図 2. 治療経過と指皮膚結節の改善を示す

考 察

MRHは皮膚の多発性結節性病変と増殖性・破壊性関節炎を特徴とし, 1954 年に Goltz ら¹⁾によって報告されて以来, 本邦では約 50 例の報告をみるまれな疾患である²⁾. 悪性腫瘍に随伴する paraneoplastic syndrome とする報告もみられるが³⁾, 本例では悪性腫瘍を示唆する所見はなかった. MRH に対する確立した治療法はない. ステロイド, シクロフォスファミド, メトトレキサートの組み合わせが有効とする報告もあるが⁴⁾, 大量ステロイド療法, 免疫抑制剤使用に抵抗性の症例も多数存在する^{5,6)}. 結節部位にみられる多核巨細胞は CD68 陽性, TRAP 陽性で破骨細胞に近いマクロファージ系細胞と考えられ⁷⁾, 近年前治療に抵抗性の MRH に抗 TNF 療法が試みられている⁸⁾. 本例の結節部位の多核巨細胞は CD68 陽性であった (図 1B). 抗 TNF 製剤の中でも TNF 産生細胞に対する細胞障害性を有し⁹⁾, サルコイドーシスなど肉芽腫性病変にも有効性が報告されているインフリキシマブ投与を試みたところ

ろ¹⁰⁾, 著効を示した. 本邦で MRH に対する抗 TNF 療法の報告はなく, 今後症例の積み重ねが必要であるが, 抗 TNF 療法は MRH 例に対し第一に試みるべき治療と考えられた.

著者の COI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Goltz RW, et al: Multicentric reticulohistiocytosis of skin and synovial; reiculohistysytoma or ganglioneuroma. Arch Dermatol 69: 713-731, 1954.
- 2) 大島英恵, 他: Multicentric reticulohistiocytosis の 1 例. 臨皮 60: 838-840, 2006.
- 3) Nunnink JC, et al: Multicentric reticulohistiocytosis and cancer. Med Pediatr Oncol 13: 273-279, 1985.
- 4) Liang GC, et al: Complete remission of multicentric reticulohistiocytosis with combination of steroid, cyclophosphamide and low-dose pulse methotrexate. Arthritis Rheum 39: 1711-1714, 1996.
- 5) Matejicka C, et al: Multicentric reticulohistiocytosis treated successfully with an antitumor necrosis factor agent. Arthritis Rheum 48: 864-866, 2003.
- 6) Kovach BT, et al: Treatment of multicentric reticulohistiocytosis with etanercept. Arch Dermatol 140: 919-921, 2004.
- 7) Codrinsky KA, et al: Multicentric reticulohistiocytosis:

- a systemic osteoclastic disease? Arthritis Rheum 59: 444-448, 2008.
- 8) Kalajian AH, et al: Multicentric reticulohistiocytosis successfully treated with infliximab. Arch Dermatol 144: 1360-1366, 2008.
- 9) Scallon BJ, et al: Chimeric anti-TNF-alpha monoclonal antibody cA2 binds recombinant transmembrane TNF-alpha and activates immune effector functions. Cytokine 7: 251-259, 1995.
- 10) Horiuchi T, et al: Transmembrane TNF-alpha: structure, function and interaction with anti-TNF agents. Rheumatology 49: 1215-1228, 2010.
-

「今月の症例」の投稿について

今月の症例は、地方会で発表された演題の中から、教育的に優れた臨床報告の演題を各支部ごとに推薦を受け、それをさらに日本内科学会雑誌編集委員会で審査し、口演者（連絡責任者）に投稿を勧誘をしております。よって、一般投稿は受理していません。