

症例検討

RA 治療中に異なる臓器血管炎を再発した症例

宗像医師会病院 内科

大塚 毅

(2017 年 第 18 回博多リウマチセミナー)

関節リウマチ (RA) 治療経過中には様々な合併症に遭遇する。なかでも、血管炎を合併する症例は難治であり、悪性関節リウマチ(MRA)として特定疾患にも位置づけられてきた。生物学的製剤治療(bDMARDs)による寛解をめざした積極的治療が広く実施されるようになり、有害事象では感染症が最も高頻度である。次いで多いのが血管炎を基盤とする合併症で、bDMARDs 治療中の経過観察において十分な配慮が必要である。また、血管炎病変は重複していることが多く、罹患血管のサイズや基盤となる免疫反応系など様々な要素で分類される。

今回、RA 治療経過中に 2 度にわたり血管炎を合併した症例を経験した。臨床経過を提示しながら考察を加える。

症例提示

症例：63歳女性 主訴：四肢の紫斑 既往歴：両膝人工関節置換術後、骨粗しょう症

現病歴：平成9年(52歳) 関節リウマチ(RA)発症。経口DMARDs開始。

平成20年(63歳)当院初診 (stage III, クラス2) MTX開始 同年8月RAコントロール不良のまま皮膚潰瘍、強膜炎、皮下結節が出現した (図1)。

臨床検査

検尿：異常なし 検便：鮮血(-)

血算： Hb 9.5 g/dl

RBC 331X10⁴/μl

WBC 6,200/μl (Neu 83.1%, Lym 9.5%)

pl. 28.9X10⁴/μl

血液生化学：T.P 6.1g/dl (A/G=1.35)

AST 15 IU/L, ALT 12 IU/L,

LDH 170 IU/L, ALP 233 IU/L

γGTP 14 IU/L, T-Bil 0.4 mg/dl

T. Chol 165 mg/dl, HDL-C 54 mg/dl

TG 68 mg/dl, BUN 24.6 mg/dl,

Cr 0.8 mg/dl, UA 5.1 mg/dl

FBS 110 mg/dl, CPK 108 IU/L

CRP 1.3 mg/dl

免疫学的検査：

抗核抗体 80倍(speckled)

抗dsDNA抗体 <10 IU

抗Sm抗体 陰性

抗SS-A抗体 <10 IU

抗SS-B抗体 <10 IU

抗RNP抗体 陰性

抗Scl-70抗体 陰性

リウマトイド因子 295 IU/ml (<20)

MMP-3 139ng/ml

KL-6 195U/ml

図1 H21年8月の身体所見

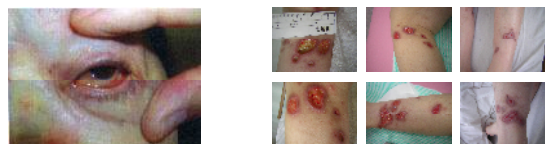
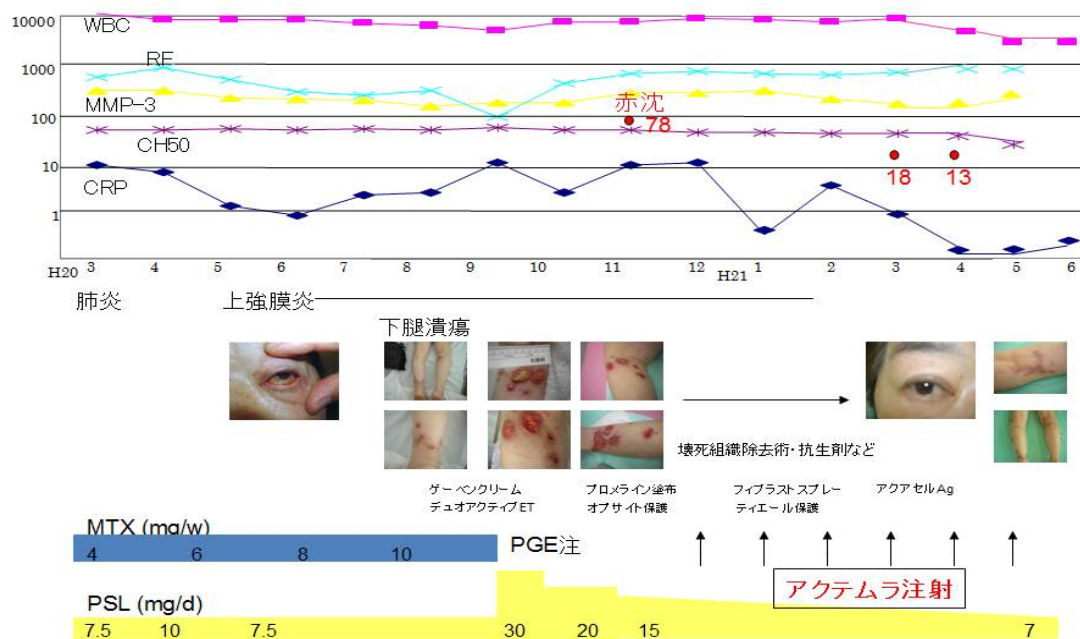


図2 第1回目入院前後の臨床経過



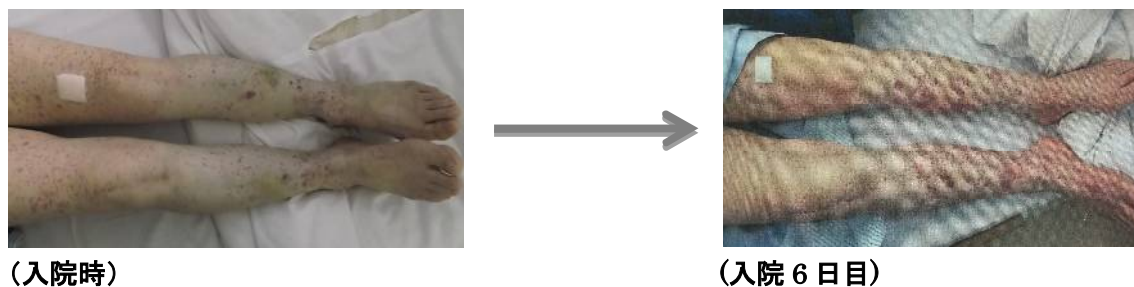
RFは295IU/mlと上昇していた。補体低下はなかったが、MRAと診断しPSL30mgを開始した。皮膚潰瘍は治療抵抗性であった。さらに関節炎は増悪したため、H20年12月よりトシリズマブ(TCZ)を併用し皮膚潰瘍は瘢痕治癒した(図2)。関節炎は一時的に改善したが、H21年6月に再燃したため、2次無効と考えエタネルセプト(ETN)50mg/週に変更した。タクロリムス(Tac)1mgを追加後の約6年間は臨床的寛解を維持した(H21年6月～H27年2月)。

第2回目の血管炎

平成27年2月下旬より四肢に点状の紫斑が出現し拡大した。関節炎増悪なかったが、次第に上腹部痛を伴った。CRP0.20mg/dl→2.38mg/dlと上昇し、第2回目の入院となった。

頭頸部：異常なし 胸部：心音・呼吸音異常なし 腹部：平坦 圧痛なし 自発腹痛ときにあり 腸蠕動音正常 下痢なし 四肢：関節の圧痛・腫脹なし 皮膚：四肢に紫斑多発 一部集簇体幹部には少ない 疼痛・そう痒感なし

図3 第2回目入院前後の下肢紫斑



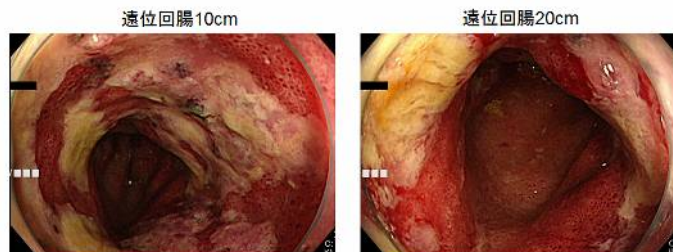
尿一般	血算	生化学	免疫	凝固・線溶
蛋白 (-)	WBC 8700 / μ l	TP 7.0 g/dl	CRP 7.24 mg/dl	ANA 80 倍
潜血 (1+)	Neut 74.1 %	ALB 3.4 g/dl	RF 239 IU/ml	PT-INR 1.09
糖 (-)	Lymph 21.0 %	AST 33 IU/l	ACPA 398.9 IU/ml	APTT 27.7 秒
	Mono 3.3 %	ALT 15 IU/l	MMP-3 108.9 ng/ml	fibrinogen 311.2 mg/dl
尿沈渣	Eosin 1.3 %	LDH 218 IU/l	抗dsDNA抗体 (-)	FDP 103.2 ng/ml
WBC 5-9/HPF	Baso 0.3 %	ALP 315 IU/l	抗Sm抗体 (-)	D-dimer 49.0 μ g/ml
RBC 1-4/HPF	RBC 439 $\times 10^3$ / μ l	γ -GTP 13 IU/l	IgG 1542 mg/dl	第13因子活性 57 %
扁平上皮 5-9/HPF	Hb 14.2 g/dl	T.Bil 1.0 mg/dl	IgA 310 mg/dl	
精子円柱 (-)	Ht 41.5 %	BUN 32.1 mg/dl	IgM 96 mg/dl	
RBC円柱 (-)	PLT 23.3 $\times 10^3$ / μ l	CRE 1.45 mg/dl	IgE 15.8 mg/dl	
		UA 7.0 mg/dl	C3 104 mg/dl	
便検査		Na 138 mEq/l	C4 27.4 mg/dl	
潜血 (+)		K 4.6 mEq/l	CH50 43 IU/ml	
		Cl 104 mEq/l	C1q <1.5 μ g/ml	
		T-cho 158 μ g/dl		
		AMY 99 IU/l		
		GK 474 IU/l		

「設問 1」この時点で、本患者に生じた紫斑の原因となる病態をどう考えるか？

第 2 回目の入院後経過

- 1 日目：四肢（および体幹）の紫斑、腹痛・便潜血陽性、CRP 上昇あり。MRA 再燃
TNF α 阻害薬誘発性血管炎などの可能性が考えられた。ETN 投与中止 Tac 継続
6 日目：上下肢にさらに新たな紫斑が出現・増加。CRP 6.42 mg/dl 回腸に虚血性変化。

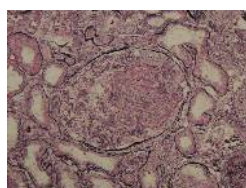
図 4 第 2 回目入院時の大腸内視鏡所見



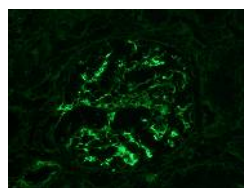
- 8 日目：検尿にて尿蛋白 (1+)、尿潜血 (3+) と尿蛋白が出現。UP/UC r : 1.13
14 日目：尿蛋白増加 浮腫 UP/UC r 3.36, Creat 1.70mg/dl, alb2.7mg/dl, CRP4.2 mg/dl

「設問 2」この時点では対応すべきことは？

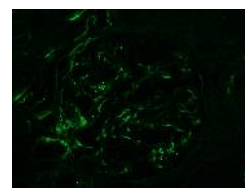
図5 腎病理組織 顕微鏡写真



PAS



IgA



C3

腎病理所見

メサンギウム融解を伴った管内細胞増加、非硬化性糸球体4個中3個に半月体形成、
蛍光抗体法でIgA、C3のメサンギウム領域への沈着を認める。

「設問3」この時点で、本患者治療方針をどうすべきであろうか？

ETN中止のみでは改善困難と判断し、翌日よりPSL30mg (0.5mg/kg)を開始した。

18日目：ステロイド開始後、紫斑や腹痛は改善した。CRP低下 尿蛋白持続

UP/Ucr：1.40, Cr1.80 mg/dl, CRP0.84 mg/dl, mPSL1000mg×3日間施行

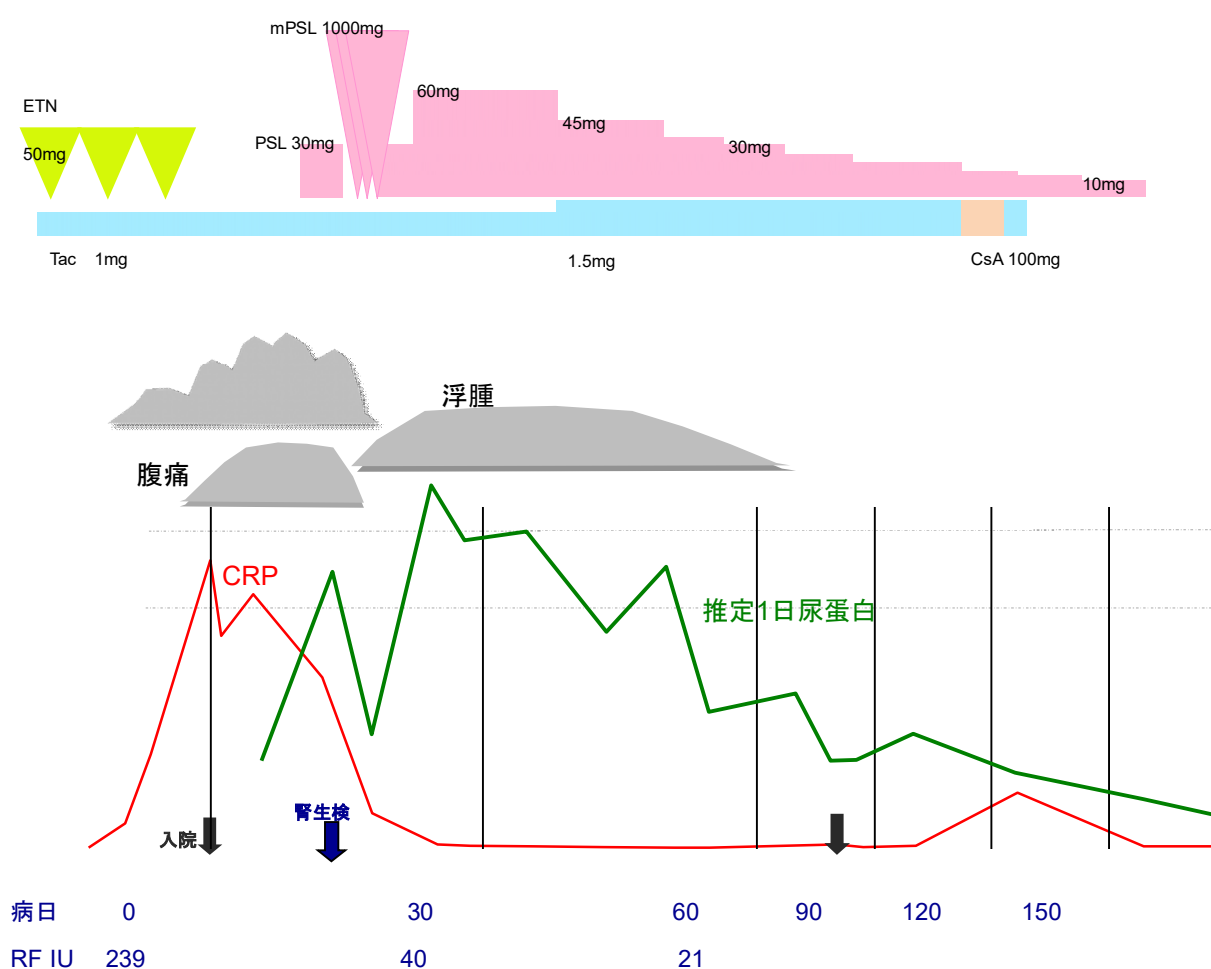
21日目：PSL30mgで後療法開始。第13因子活性低下 IgA血管炎に伴う半月体形成性糸球体
腎炎と診断（紫斑病性腎炎の組織分類）GradeⅢa（ISKDC）

27日目：UP/Ucr:3.9, Creat 1.47mg/dl, alb 2.7mg/dl, CRP 0.15 mg/dl PSL60mgに増量。

77日目：PSL30mg+Tac1.5mgにて退院。UP/Ucr: 1.1 Creat 1.37mg/dl, alb 3.1mg/dl

174日目：PSL10mg+CsA100mg UP/Ucr: 0.37, Creat 1.37mg/dl, alb 3.6mg/dl, CRP(-)

図6 第2回目入院前後の臨床経過



【解説】

TNF製剤使用中に新たな自己免疫反応が付随してくることが知られるようになった(1)。
Ramos-Casals Mらの報告ではループス～SLE様症状とともに、白血球破碎血管炎・壊死性血管炎・リンパ球性血管炎などの血管炎が頻度の高い合併症として報告されている(2)。症例の6～7割は抗TNF製剤の中止により自然軽快するといわれている。製剤再開により再発する例や難治例の報告もある(3,4,5)。

いわゆる悪性関節リウマチは骨びらんが長期化した血清反応陽性患者において、急激な炎症反応上昇とともに多臓器病変をきたす予後の悪い病態である(3)。本症例の第1回目の血管炎はMTXによる従来治療の中で関節炎症状の増悪とともに発生した。内臓合併症はなかったが、PSL増量のみでは皮膚・関節症状が遷延したためにトシリズマブ(TCZ)を併用して軽快した。しかし、半年後には関節炎症状が再燃したため、TCZは2次無効と考えた。ETNに変更(のちにTac併用)して臨床的寛解に持ち込むことができた(H21～H27)。第2回目の紫斑が出現した時は関節症状は軽微であった。悪性関節リウマチ再燃あるいはTNF α 阻害薬誘発性血管炎が鑑別にあがった。入院当初の腹痛は軽微であったためにETN中止のみで経過観察した。しかし、その後も紫斑は拡大し、腹痛が増強した。便潜血陽性、炎症増強とともに一般状態も悪化し、消化管精査と腎生検が必要となった。その結果、皮膚好中球破碎性血管炎、腸管虚血、IgA沈着を伴う半月体形成性糸球体腎炎が確定した。これらの臨床像はIgA血管炎として一連のものと考えられた。抗TNF製剤中止による改善を期待したが、本症例では急速に内臓病変が進行したため、mPSLパルスとPSL1mg/kgの投与を余儀なくされた。

RA血管炎について、第9回博多リウマチセミナーの宮村知也氏の抄録を参考されたい(6)。下表に基づく、第1回目の血管炎は四肢末端の皮膚潰瘍や上強膜炎などに限局した末梢動脈炎型で、第2回目は内臓系統に病変が及ぶ難治性の全身性動脈炎型と考えられた。関節炎・滑膜炎の悪化が伴わなかった点も特徴的であった。

MRAの予後と組織所見、臨床像との関連

血管炎の有無	病型	病理学的特長	臨床的特長	生命に対する予後
血管炎型	A:全身性動脈炎型 (systemic arteritis 型、Bevans型)	内臓を系統的に侵す	胸膜炎 心嚢炎 肺臓炎 心筋炎	不良
	B:末梢動脈炎型 (peripheral arteritis 型、Bywaters型)	四肢末端および皮膚を侵す	多発性単神経炎 皮膚潰瘍 上強膜炎 皮下結節 皮膚出血	良好
非血管炎型	C:肺臓炎型 (pneumonitis型)	肺を主として侵す (血管炎はない)	肺臓炎 肺繊維症	不良
	D:全身性感染症型	化膿性炎		不良

抗TNF α 製剤に伴う血管炎発生頻度は0.02%～3.9%と報告されている。RA患者2707人に対する後ろ向き研究では、血管炎の発生頻度は抗TNF α 製剤使用により増加していた(1.3%: 抗TNF α 製剤なしでは0.5%)(7)。本邦の市販後調査で血管炎合併例の頻度をまとめてみたのが次表である。

本邦のRAに対するbiological DMARDsの市販後調査での発生頻度

IFX	ETN	ADA	GOL	CEZ-P	TCZ	ABT
2/7572例	2/13894例	1/7740例	1/5137例	0/609例	4/7901	0/3985例
0.026%	0.014%	0.013%	0.019%	0%	0.050%	0%

抗TNF α 製剤使用で発症した36例の血管炎発症までの期間は平均9.6ヶ月と報告されたが、本症例のように数年後に発症する症例も多く存在する。約90%は皮膚血管炎で紫斑・結節・潰瘍などが多い。その他、皮膚病理所見では白血球破碎血管炎が多く見られるが、皮膚以外に25%の症例で腎臓、末梢神経、中枢神経、肺障害などが認められた。血管炎発症に先行あるいは同時にRF上昇が認められるとの報告もある(8)。抗TNF α 治療中に関節炎が落ち着いているにも関わらずRFが著増する症例では、血管炎の発症にとくに留意する必要があるといわれている。

抗TNF α 製剤の中止のみで改善する症例がある一方で、改善後の再投与で血管炎が再燃・増悪した例も報告されている(6)。このことは、TNF α 阻害が血管炎の誘因である可能性を示唆している。海外の33例において18例が抗TNF α 中止のみで改善、14例が大量PSLや免疫抑制剤を使用し改善、1例が多臓器不全で死亡したという報告がある。また、RAに限らず潰瘍性大腸炎やクローン病などの炎症性腸疾患でも抗TNF製剤使用により血管炎が誘発された可能性を示唆する報告がなされており、自然経過と異なる免疫学的変化が根底にあると考えられる(9,10)。

文献

- 1) Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Ramos-Casals M Biologics-induced autoimmune diseases. Curr Opin Rheumatol 2013, 25: 56
- 2) Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Munos S, et al. Autoimmune diseases induced by TNF-Targeted therapies. Medicine 2007, 86: 242
- 3) Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, et al Leukocytoclastic Vasculitis Associated with Tumor Necrosis Factor- α Blocking Agents. J Rheumatol 2004, 31;1955
- 4) Sokumbi O, Wetter DA, Makol A, et al Vasculitis associated with Tumor necrosis factor- α inhibitors. Mayo Clinic Proceedings 2012, 87: 739
- 5) Mendonca JA, Marques-Neto JF, Samara AM, et al Increased levels of rheumatoid factors after TNF inhibitor in rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 2012, 32; 815
- 6) 6. 宮村知也関節リウマチにおける血管炎 博多リウマチセミナー10周年記念抄録集 93- 98, 2009
- 7) Guignard S, Gossec L, Bandinelli F, et al Comparisin of the clinical characteristics of vasculitis occurring during anti-tumor necrosis factor treatment or not in rheumatoid arthritis patients. A systemic review of 2707 patients, 18 vasculitis. Clin Exp Rheumatol 2008, 26 (Suppl. 49) S23
- 8) Yazdani-Biuki B, Stadlmaier E, Mulabecirovic A, et al Blockade of tumor necrosis factoe a significantly Alter the serum level of IgG- and IgA-rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2005, 64:1224

- 9) Song S, Shi Y-H, He C, et al Severe Henoch-Schonlein purpura with infliximab for ulcerative colitis.
World J Gastroenterol 2015, 21: 6082
- 10) 西川潤、細川歩、明石桃子ら 抗TNF α 製剤投与によりIgA血管炎を発症したクローン病の1例
日本消化器病学会誌 2015, 112:1852

「設問 1」に予想される回答

- A. 骨髄抑制による血小板減少症や DIC
- B. RA 活動性上昇に伴う悪性関節リウマチの再燃
- C. 抗 TNF 抗体製剤による血管炎症状
- D. 敗血症による全身感染症
- E. SLE や多発性筋炎など新たな膠原病の発症

「設問 2」に予想される回答

- A. 尿路感染症に対する抗生剤投与（尿培養）
- B. 血液透析の準備
- C. 腎生検による病理学的診断
- D. 血小板輸血
- E. ステロイド（増量）治療

「設問 3」に予想される回答

- A. 抗TNF抗体製剤の中断継続のみで経過観察する。
- B. 別の生物学的製剤に変更する
- C. タクロリムスを増量する
- D. シクロフォスファミド パルス療法
- E. ステロイド（増量）治療