

関節リウマチの治療成績 2024年2月 米沢市立病院

症例数 259例

*若年性特発性関節炎からの移行2例を含む

性別 女性 198人 (76.4%)
 男性 61人 (23.26%)

年齢 女性 平均 68.7歳
 男性 平均 68.8歳
 計 平均 68.8歳

年齢分布	女性	男性	計
20歳～	2	1	3
30歳～	5	0	5
40歳～	11	6	17
50歳～	26	6	32
60歳～	43	12	55
70歳～	63	23	86
80歳～	36	11	47
90歳～	7	0	7
計	198	61	259

*2017年度 National Data Base Japan では関節リウマチ患者は 82.5 万で有病率は約 0.65%、男女比は 1:3.21 で女性が 76.2%である。

*2024年2月の米沢市の人口は 79,291 人であり、患者数は 515 人と推定される。

*当科治療中の患者は 259 人、全患者の約 50.3%と推定される。

*当科の男女比 1:3.25 で女性が 76.4%あり National Data Base Japan とほぼ等しい。

Steinbrocker の病期 stage 分類、機能 class 分類

	Class 1	2	3	4	計
Stage 1	107	15	3	1	126 (50.8%)
2	24	16	2	0	42 (16.9%)
3	20	23	14	1	58 (23.4%)
4	5	8	15	4	32 (12.9%)
計	156	52	34	6	248
	(62.9%)	(30.0%)	(13.7%)	(2.4%)	

*Steinbrockerの病期分類

Steinbrockerの機能分類

- stage 1 変化なし、骨萎縮軽度
- 2 骨破壊軽度
- 3 骨破壊高度
- 4 強直

- class 1 日常生活、仕事など制限なし
- 2 日常生活、仕事何とか可能
- 3 日常生活のみ可能
- 4 日常生活要介助

発症年齢 女性 平均 55.3歳
 男性 平均 57.7歳
 計 平均 55.9歳

発症年齢	女性	男性	計
10歳～	2	0	2
20歳～	8	4	12
30歳～	21	4	25
40歳～	33	6	39
50歳～	47	19	66
60歳～	41	13	54
70歳～	29	13	42
80歳～	9	1	10
計	190	60	250

* 認知症で発症年齢が不明例は除外した。

* 自験例では男性の発症年齢は女性より高かった。

* 自験例では高齢発症関節リウマチ(60歳以上発症)は104例(41.6%)であった。男性は60例中27例(45.0%)、女性は190例中79例(41.6%)であり男性の頻度が高かった。男性の頻度が高いことは過去の報告と一致する。

* 発症年齢は50歳代をピークとする1峰性であった。

罹病期間 女性 平均 13年4ヵ月
 男性 平均 10年8ヵ月
 計 平均 12年8ヵ月

罹病期間	女性	男性	計
5年未満	41	23	64
5年～10年未満	55	15	70
10年～20年未満	55	10	65
20年～30年未満	24	10	34
30年～40年未満	16	3	19
40年以上	8	0	8
計	199	61	240

* 長期の罹病期間の関節リウマチ患者が多かった。自験例では特に女性の罹病期間が長かった

初発関節(多数関節の同時初発あるため重複あり)

	60歳以上発症(106例)			60歳未満発症(144例)		
	女性(79例)	男性(27例)	計	女性(111例)	男性(33例)	計
肩関節※	16	8	24	13	5	18
肘関節※	4	1	5	4	3	7
手関節	20	8	28	32	8	40
手MCP関節	7	3	10	14	3	17
指PIP関節	6	2	8	23	4	27
母指IP関節	0	0	0	1	0	1
股関節※	3	2	5	1	0	1
膝関節※	19	7	26	16	3	19
足関節※	2	0	2	7	3	10
距骨下関節	0	0	0	3	0	3
リスフラン関節	0	0	0	1	0	1
足MTP関節	9	2	11	17	2	19
計 大関節※	44(56%)	15(55%)	59(56%)	41(37%)	14(42%)	55(38%)
小関節	72(91%)	23(85%)	95(90%)	69(62%)	17(52%)	86(60%)

* 高齢発症関節リウマチでは初発関節数が多く、多数関節に同時発症例が多かった。

* 高齢発症関節リウマチでは、大関節では男性の肩関節、女性の膝関節に多く、小関節では女性の手関節、足MTP関節に多かった。

関節リウマチの血清反応 (基準値の3倍以下を弱陽性とした)

	女性	男性	計	
リウマチ因子 弱陽性	49	25	74	血清反応陽性 74.9%
陽性	90	30	120	
弱陽性+強陽性	139	55	194	
陰性	59	16	68	
計	198	61	238	
抗CCP抗体 弱陽性	14	4	18	血清反応陽性 73.7%
陽性	134	39	173	
弱陽性+強陽性	148	43	191	
陰性	50	18	60	
計	198	61	238	

* 過去の報告では、関節リウマチ患者のリウマチ因子の陽性率は70%~80%、抗CCP抗体の陽性率は約80%であり、一般的には抗CCP抗体はリウマチ因子より感度に優れている。自験例ではリウマチ因子の陽性率は74.9%、抗CCP抗体の陽性率は73.7%であり、感度はほぼ同等であった。

* 過去の報告では、リウマチ因子は高齢者や他の膠原病でも陽性となることがあり特異度が低い。自験例では特異度は検討できない。

免疫抑制療法前のスクリーニング検査

関節リウマチとB型肝炎

	女性	男性	計
B型肝炎ウイルスキャリア	2	0	2 (0.8%)
B型肝炎既往感染	50	15	65 (25.1%)
計	52	15	67 (25.9%)

* B型肝炎ウイルスキャリアは HBs 抗原 (+) 例である。

B型肝炎既往感染とは HBs 抗原 (-) であり、HBs 抗体 (+) または HBc 抗体 (+) 例である。

自験例では両者を合わせると 66 例 (27.7%) に達する。

* 関節リウマチとB型肝炎

関節リウマチに対する薬物療法は免疫抑制療法が中心となるため、治療前にB型肝炎の検査が必要である(免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン 2017年8月改訂)。

B型肝炎キャリアや既往感染ではHBV-DNAを測定し、検出されなければ治療を開始する。

検出されればエンテカビル(核酸アナログ製剤)投与、検出せずを確認してから治療を開始する。通常はエンテカビル投与開始後2週から3週で検出せずとなる。

免疫抑制療法中、中止後6カ月は1ヶ月から3ヶ月毎にHBV-DNAを測定する。

* 免疫抑制療法中にB型肝炎再活性化(HBV-DNA検出)した例では、免疫抑制療法は継続したままエンテカビルを投与する。免疫抑制療法を中止するとかえって劇症肝炎を誘発するので、決して中止してはならない。エンテカビルを投与し、HBV-DNA検出せずを確認する。

劇症肝炎はHBVに感染した肝細胞を異物として認識し、自己免疫系で攻撃することで発症するため免疫抑制状態では発症しにくい。一旦劇症肝炎を発症すると救命は困難である

* 免疫抑制療法を開始した後に紹介された例では、免疫抑制療法は継続したままB型肝炎の精査を行い同様に対処する。

* キャリアの1例はHBV-DNA 3.1であり免疫抑制療法前にエンテカビル処方し、検出せずを確認後に治療を開始した。

* キャリアの1例はメトトレキサートで治療開始後に当科紹介された。HBV-DNA 3.3であり、メトトレキサートは継続しエンテカビル処方、検出せずとなり、治療を継続した。

* 既往感染の1例はHBV-DNA 1.0未満であり、免疫抑制療法前にエンテカビル処方、検出せずを確認後に治療を開始した。

* 他の既往感染は全例HBV-DNA 検出せずであり、免疫抑制療法中は後1ヶ月から3ヶ月毎にHBV-DNAを測定している。現在まで検出されておらず、再活性化、de novo 肝炎はない。

関節リウマチとC型肝炎

	女性	男性	計
C型肝炎ウイルスキャリア	3	0	3 (1.2%)

* C型肝炎はスクリーニング検査として必要だが、免疫抑制療法中に劇症化の報告はない。

陽性例は消化器内科肝専門医に紹介している。

関節リウマチと間質性肺炎

	女性	男性	計
KL-6 高値 500～	11(5.6%)	11(18%)	22(8.5%)

- * KL-6 は肺胞Ⅱ型上皮細胞が産生するムチン糖タンパクで、特発性間質性肺炎や膠原病関連間質性肺炎で増加する。
- * 関節リウマチ治療中の間質性肺炎の発症、増悪が多数報告されており、当科でも9例経験している。そのため関節リウマチ、特にメトトレキサート投与前のスクリーニング検査として必須である。
- * 自験例では KL-6 高値は男性の頻度が高かった。
- * 当科では関節リウマチ治療前に胸部レントゲン検査を行っているが、既存の肺疾患や KL-6 高値例は投与前に肺 CT 検査を追加している。
- * 関節リウマチの治療経過中に肺炎を合併した例では、間質性肺炎と細菌性肺炎やニューモシスチス肺炎との鑑別に有用である。

関節リウマチとニューモシスチス肺炎

	女性	男性	計
β -D グルカン高値 20～	12(6.1%)	1(1.6%)	13 (5.0%)

- * β -D-グルカンは真菌壁を構成する多糖類であり、深在性真菌感染症、特にニューモシスチス肺炎で増加する。免疫抑制療法中のニューモシスチス肺炎発症が報告されており、当科でも2例経験している。そのためスクリーニング検査として必須である。同様に治療経過中に肺炎を合併した際の鑑別にも有用である。
- * 自験例では β -D グルカン高値は女性の頻度が高かった。

関節リウマチと結核感染症

	女性	男性	計
ELSPOT ヨウエイ	5	0	5 (1.9%)

- * ELSPOT (結核菌インターフェロンガンマ遊離試験) 陽性は結核菌に感染した既往を示唆しており、過去に結核を発症していない例でも潜在性結核感染症(latent tuberculosis infection)と診断する。
- * 免疫抑制療法中の結核発症が報告されており、潜在性結核感染症患者では発症予防目的で、免疫抑制療法前3週、治療開始後6月から9ヶ月、イスコチン 300mg/日投与が推奨されている(日本呼吸器学会 生物学的製剤と呼吸器疾患診療の手引き, 2014)。
- * 当科では原則免疫抑制療法前3週、治療開始後9ヶ月イスコチンを投与しているが、肝機能障害のため1例は6ヶ月で休薬した。

治療 薬物療法

関節リウマチ 当科の治療方針

- * 関節リウマチ診療ガイドライン(2014年 2020年)、The 2019 EULAR Recommendation に沿って治療を行っている。
- * 高齢者であっても禁忌がなければメトトレキサートを第1選択薬にしている。
- * 治療効果みながら、メトトレキサートを増量している。
- * 治療開始後3ヶ月で寛解導入できなかった例は、Treat to Target に沿って治療をみなおし、予後不良因子のある例は生物学的製剤を導入している。

csDMARDs (合成抗リウマチ薬) conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs

メトトレキサート (リウマトレックス®) 平均投与量 7.51mg/週 197例 (76.1%)

投与量/週	女性	男性	計
2mg	12	2	14
4mg	28	4	32
6mg	34	11	45
8mg	34	12	46
10mg	13	6	19
12mg	27	12	39
14mg	1	1	2
計	149	48	197

サラゾスルファピリジン (アザルフィジン EN®) 83例 (32.0%)

投与量/日	女性	男性	計
250mg	1	1	2
500mg	5	2	7
750mg		1	1
1000mg	53	20	73
計	59	24	83

ブシラミン (リマチル®) 投与量全例 200mg/日 18例 (6.9%)

タクロリムス (プログラフ®) 投与量全例 1mg/日 10例 (3.9%)

イグラチモド (コルベット®, ケアラム®) 10例 (3.9%)

* 全国統計との比較	NDB Japan	当科
メトトレキサート	63.4%	76.1%
サラゾスルファピリジン	24.9%	32.0%
ブシラミン	14.5%	6.9%
タクロリムス	11.9%	3.9%
イグラチモド	9.2%	3.9%

- * メトトレキサートが関節リウマチの第1選択薬であり、76.1%に投与されていた。
- * アザルフィジン EN は第2選択薬であり、32.0%に投与されていた。メトトレキサート禁忌例や、メトトレキサートと併用(カクテル療法)で投与されることが多かった。
- * 間質性肺炎を合併した悪性関節リウマチ2例には間質性肺炎の治療もかねてタクロリムスが投与されていた。イグラチモドはワーファリンと併用禁忌であり注意を要する

bioDMARDs (生物学的製剤) biological disease modifying anti-rheumatic drugs

2024年2月のデータ(休薬例は除外)

	女性	男性	計	
インフリキシマブ (レミケード®)	10	4	14	
アダリムマブ(ヒュミラ®)	2		2	
エタネルセプト (エンブレル®)	18	5	23	
ゴリムマブ (シンポニー®)	9		9	
セルトリズマブペゴル (シムジア®)	11	3	14	
全 TNF 阻害薬	50	12	62	(23.9%)
トシリズマブ (アクテムラ®)	18	3	21	(8.1%)
アバタセプト (オレンシア®)	13	3	16	(6.2%)
計	81	18	99	(38.2%)
*全国統計との比較	NDB Japan	当科		
全 bioDMARDs	22.9%	99例(38.2%)		
TNF 阻害薬 (IFX ADA ETN GLM CZP)	14.4%	62例(23.8%)		
IL-6 阻害薬 (TCZ)	7.0%	21例(8.1%)		
アバタセプト (ABT)	3.9%	16例(6.2%)		

全ての bioDMARDs で当科の投与例が多かった。

- *インフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブペゴルは抗 TNF- α 抗体製剤、エタネルセプトは TNF- α レセプター抗体製剤である。トシリズマブは IL-6 レセプター抗体製剤である。アバタセプトは T 細胞選択的共刺激調整剤である。
- *初期投与量が維持量より多いのは、インフリキシマブ、セルトリズマブペゴル、アバタセプトである。
- *期間短縮、増量可能なのはインフリキシマブ、トシリズマブ皮下注である。
- *インフリキシマブ投与にはメトトレキサート併用が必須である。
- *インフリキシマブ 1 次無効例はトシリズマブ、アバタセプトに変更されていた。
- *インフリキシマブ 2 次無効例は他の抗 TNF- α 抗体製剤に変更されていた。
- *メトトレキサート禁忌例に対しては、トシリズマブ、アバタセプト選択例が多かった。
- *挙児希望患者にはセルトリズマブペゴルが選択されていた。
- *各生物学的製剤の治療成績については別記する。

JAK 阻害薬 2024年2月のデータ(休薬例は除外)

トファシチニブ(ゼルヤンツ®)	8例
バリシチニブ(オルミエント®)	2例
リンヴォック(ウパシチニブ®)	3例

- *生物学的製剤の無効例に投与されることが多かった。
- *短期成績は良好で、帯状疱疹などの有害事象もなかった。
- *アトピー性皮膚炎を合併した関節リウマチ患者にリンヴォックが処方されていた。

メチルプレドニゾン(プレドニン®) 最終経過観察時 63 例 (24.3%) 平均投与量 4.02mg

投与量	女性	男性	計
0.5mg	1	0	1
1mg	5	3	8
2mg	9	1	10
3mg	5	2	7
4mg	6	1	7
5mg	14	6	20
6mg	4	0	4
7mg	1	0	1
7.5mg	1	0	1
8mg	1	0	1
9mg	1	0	1
10mg	1	1	2
計	49	14	63

*当科ではプレドニンは原則、短期間、少量のみで、寛解導入後はすみやかに減量休薬を目標としている。

*National Data Base Japanでは経口ステロイドは42.1%で、自験例は24.3%であるが、目標とおり減量休薬できない例も多かった。

抗 RANKL 抗体 デノスマブ(プラリア®)

女性 124 例 (62.6%)

男性 8 例 (13.1%)

計 132 例 (51.0%)

*デノスマブは骨粗鬆症の治療薬でもあり、女性の投与頻度が高かった。

*当科のデノスマブの適応は下記である。

- ①既存骨脆弱性骨折例
- ②腰椎、大腿骨の DEXA70%未満例
- ③ステロイド投与例でステロイド性骨粗鬆症の診断基準みたす例
- ④骨びらん進行例 (たとえ臨床的寛解例でも)

治療 手術療法 (当科以外の他施設での手術例も集計した)

環軸椎固定術	2 例
手関節滑膜切除術	2 例
手関節形成術 (+伸筋腱再建術)	10 例
手関節屈筋腱再建術	1 例
人工指関節置換術	3 例
人工股関節置換術	7 例
膝関節滑膜切除術	5 例
人工膝関節置換術	22 例
足関節固定+距骨下関節固定	1 例
足 MTP 関節形成術	8 例

*人工膝関節置換術が最も多かった。次いで人工股関節置換術、手関節形成術、MTP 関節形成術が多かった。

治療成績のまとめ

臨床的寛解 88.8%

構造的寛解 93.0%

機能的寛解 71.7%

臨床的寛解

疾患活動性	DAS-28 (CRP)	女性	男性	計
寛解	<2.3	167	55	222 (88.8%)
低疾患活動性	2.3~ <.2.7	7	1	8 (3.2%)
中疾患活動性	2.7~<4.1	15	2	17 (6.8%)
高疾患活動性	4.1~	2	1	3 (1.2%)
計		191	59	250

*他の疾患のため炎症反応高値やVAS不良の9例は評価から除外した。

*疾患活動性は DAS-28 (CRP) 圧痛関節 腫脹関節 CRP VAS で評価した。

*アクテムラ投薬中はCRPが陰性化するため上記は評価法として適切でないが、今回は同じ評価法を用いた。

*自験例では臨床的寛解は88.8%にえられた。低疾患活動性は高齢で基礎疾患のある患者で、治療に制限がある例が多かった。中または高疾患活動性は、再燃時や治療開始直後の例にみられた。

構造的寛解 van der Heijde modified Total Sharp Score の進行が0.5/年以下

	女性	男性	計
mTSS 進行 0.5 以下	151	49	200 (93.0%)
mTSS 進行 0.5 越え	13	2	15 (7.0%)
計	164	51	215

*構造的寛解は93.0%にえられた。

*初診後1年以内の例は評価できなかった。

機能的寛解 (HAQ0.5 以下)

	女性	男性	計
HAQ 0.5 以下	119	48	167 (71.7%)
HAQ 0.5 越え	61	5	66 (28.3%)
計	180	53	233

*機能的寛解は71.7%にえられた。

*高齢者、長期罹病例では疾患活動性をコントロールしても機能的寛解はえられなかった。

*他の疾患が原因でQOLが低下している例は評価から除外した。

有害事象

消化器疾患 181 例(69.9%)

肝機能障害	96(37.1%)
口内炎	28(10.8%)
胃十二指腸潰瘍	8(3.1%)
逆流性食道炎	3(1.2%)
憩室炎	2(0.8%)
胆石、胆泥	4(1.5%)
食道裂孔ヘルニア	1(0.4%)
胃ポリープ	1(0.4%)
大腸ポリープ	1(0.4%)
イレウス	1(0.4%)
虫垂炎	2(0.8%)
自己免疫性肝炎	1(0.4%)
虚血性腸炎	1(0.4%)
十二指腸乳頭部腺腫	1(0.4%)
小腸潰瘍	1(0.4%)
迷入臍	1(0.4%)
潰瘍性大腸炎	1(0.4%)

* 肝機能障害は肝酵素の検査値異常だけではなく、投与薬剤の変更を要した例とした。肝機能障害、口内炎はメトトレキサート投与例が多く、用量依存性の有害事象であり、メトトレキサート減量、フォリアミン併用で対応している。

* de novo 肝炎、劇症肝炎例はなかった。

* 胃十二指腸潰瘍は NSAIDs 例が多いため、当科で NSAIDs 投与時にはプロトンポンプ阻害薬を併用している。

* 憩室炎はトシリズマブ投与例で報告されているが、自験例はトシリズマブ投与例ではなかった。

血液疾患 67 例(25.9%)

骨髄抑制	60(23.2)
医原性免疫不全症関連リンパ増殖性疾患	6(2.3)
再生不良性貧血	1(0.4%)

* 骨髄抑制は薬剤の減量休薬またはフォリアミン追加増量を要した例とした。メトトレキサート投与例が多く用量依存性であるため、メトトレキサート減量、フォリアミン併用で対応している。重症の1例はメトトレキサート休薬、ロイコボリンレスキューを行った。また アザルフィジンENによる骨髄抑制もみられた。

* 医原性免疫不全症関連リンパ増殖性疾患は以前 MTX-related LPD と呼称されていたが、タクロリムス、TNF 阻害薬、IL-6 阻害薬、JAK 阻害薬などの他の免疫抑制剤でもみられ、現在はこの用語が用いられている (WHO 分類 第4版 2008年)。自験例の原因薬剤はメトトレキサートが6例で、トシリズマブが1例(再発例)であった。過去の報告では肺、皮膚など節外リンパ節発生が多い。自験例でも肺、胃、肝、脾、腎、皮膚に発生し節外リンパ節が多かった。また腫瘍と鑑別を要する例もあった。自験例では不明熱や炎症反応高値で発症し、可溶性 IL-2 レセプターが高値、末血のリンパ球数低値、LDH 高値であった。治療はメトトレキサートを含む免疫抑制療法の中止であり、自験例でも休薬後、数週間で自然退縮した。退縮後、関節リウマチの治療はメトトレキサート、抗 TNF 製剤再開は原則として行っていない。アバタセプトを選択した例が多かった。

呼吸器疾患 45例(17.4%)

細菌性肺炎	24(9.3%)
間質性肺炎（増悪例も含む）	9(3.5%)
非結核性抗酸菌症（増悪例も含む）	6(2.5%)
ニューモシスチス肺炎	2(0.8%)
マイコプラズマ肺炎	1(0.4%)
好酸球性肺炎	1(0.4%)
薬剤性肺炎	1(0.4%)
肺アスペルギルス症	1(0.4%)
結核	なし

* 関節リウマチ治療中の肺炎では間質性肺炎、ニューモシスチス肺炎が報告されているが、全国統計では細菌性肺炎が最も多い。自験例でも細菌性肺炎が最も多かった。

* 関節リウマチ治療中の間質性肺炎の治療は免疫抑制療法中止、ステロイド療法である。関節リウマチ原疾患によるもの、メトトレキサートが原因の間質性肺炎も多い。当科では治療後のメトトレキサート再開は行っていない。間質性肺炎の治療後、他の治療（タクロリムス、アバタセプトなど）を選択している。

* 非結核性抗酸菌症は、通常は健常人では発症しないが、免疫抑制療法中の関節リウマチ患者に発症することがある。特に気管支拡張症など既存の肺疾患を有する患者にみられる。起炎菌はMycobacterium avium complexが多い。以前はメトトレキサートなどの免疫抑制剤の投与は禁忌であったが、現在は有益性投与となっている。自験例では呼吸器科紹介、クラリス、リファンピシン、エタンブトールなどで治療を行い、当科でタクロリムスを継続している。

* 関節リウマチ治療中のニューモシスチス肺炎の治療は、免疫抑制療法中止、ステロイド療法、抗真菌剤（バクタ）の投与である。バクタ継続しメトトレキサートなど免疫抑制剤の再開も報告されているが、自験例ではニューモシスチス肺炎の治療後、免疫抑制療法は再開していない。

循環器疾患 13例(3.4%)

虚血性心疾患	3(1.2%)
高血圧	4(1.5%)
大動脈弁閉鎖不全	1(0.4%)
心房細動	1(0.4%)
心不全	1(0.4%)
急性動脈閉塞	1(0.4%)
深部静脈血栓症、肺血栓症	2(0.8%)

* 虚血性心疾患はコントロール不良例、血管炎を伴う悪性関節リウマチに多いと報告されている。

代謝疾患 8例(3.1%)

高尿酸血症、痛風	5(1.9%)
糖尿病	1(0.4%)
原発性副甲状腺機能亢進症	1(0.4%)
高脂血症	1(0.4%)

* 自験例では高尿酸血症が多かったが、関節リウマチとの関連を示唆した文献はなかった。腎機能低下との関連は否定できない。

*糖尿病はタクロリムスの有害事象として報告されているが、自験例では投与例の発症はなかった。
長期ステロイド服用で糖尿病のリスクは高くなる。

腎、泌尿器疾患 31例(12.0%)

腎機能低下	11(4.2%)
タンパク尿	9(3.5%)
尿路感染症	7(2.7%)
尿路結石	2(0.8%)
腎出血	1(0.4%)
間質性膀胱炎	1(0.4%)

*腎機能低下は単に eGFR 低下だけでなく、投与薬剤の減量休薬を要した例とした。基礎に慢性腎臓病を有する患者が多く、自験例でもメトトレキサート投与や増量が困難な例があった。関節リウマチの治療中に腎機能低下から血液透析にいたった例 (116704)があった。

*タンパク尿の原因はブシラミンが多かった。休薬後 6 ヶ月から 9 ヶ月で多くは改善していたが、1 例(7217)がネフローゼ症候群となった。

*免疫抑制療法中であり尿路感染症が多かった。

皮膚科疾患 77例(29.7%)

薬疹	26(10.0%)
帯状疱疹	23(8.9%)
口唇ヘルペス	8(3.1%)
蜂巣炎、丹毒	6(2.3%)
掌蹠膿疱症	3(1.2%)
尋常性乾癬	1(0.4%)
伝染性膿痂疹	1(0.4%)
壊疽性膿皮症	1(0.4%)
壊死性筋炎	1(0.4%) 関節リウマチと関係なく、スタチンが原因と思われる
皮膚カンジダ症	1(0.4%)
貨幣状湿疹	1(0.4%)
白斑	1(0.4%)
多形紅斑	1(0.4%)
下腿潰瘍	1(0.4%)

*薬疹はどの薬剤でもみられた。多剤併用例では特定が困難なこともあった。自験例にブシラミンの後発薬に変更後に薬疹が出現、先発薬に戻し改善した例があった。

*全国統計と同様に、自験例でも免疫抑制療法中のウイルス感染による帯状疱疹、口唇ヘルペスがかった。他に細菌感染による蜂巣炎もみられた。

*掌蹠膿疱症性は掌蹠膿疱症性関節炎でなく、関節リウマチに合併したと診断した。尋常性乾癬も同様である。

*下腿潰瘍は悪性関節リウマチ例ではなかった。

*重篤な有害事象であるサラゾスルファピリジンによる皮膚粘膜眼症候群はなかった。

耳鼻科疾患 21例(8.1%)

顔面神経麻痺	6(2.3%)
中耳炎	4(1.5%)
味覚障害	4(1.5%)
耳下腺腫瘍	3(1.2%)
突発性難聴	2(0.4%)
耳下腺膿瘍	2(0.4%)

* ウイルス感染による顔面神経麻痺が多かった。1例が難聴をともなう Hunt 症候群であった。

* 細菌性感染による中耳炎も多かった。

* 味覚障害の原因はブシラミン 2 例、メトトレキサート 1 例、アザルフィジン EN1 例であった。

* 耳下腺膿瘍はシェーグレン症候群合併例であった。

眼科疾患 4例(1.5%)

ぶどう膜炎	2(0.8%)
白内障	1(0.4%)
外転神経麻痺	1(0.4%)

* 関節リウマチに合併するぶどう膜炎の報告はあるが、後述する Behcet 病、尋常性乾癬よりは頻度が低い。

脳血管障害 7例(2.7%)

脳梗塞	6(2.3%)
くも膜下出血	1(0.4%)

運動器疾患 89例(34.4%)

骨粗鬆症	66(25.5%)
骨折	54(20.8%) 脊椎 27 大腿骨 9 前腕骨 7 上腕骨 2 その他 9
腰部脊柱管狭窄症	5(1.9%)
頸部神経根症	4(1.5%)
肩腱板断裂	2(0.8%)
手根管症候群	2(0.8%)
大腿骨頭壊死症	1(0.4%)
大腿骨顆部骨壊死症	1(0.4%)
頸髄症	1(0.4%)
腰椎椎間板ヘルニア	1(0.4%)
後骨間神経麻痺	1(0.4%)
ハンター管症候群	1(0.4%)
腓骨神経麻痺	1(0.4%)
化膿性関節炎	2(0.8%)
化膿性腱鞘炎	1(0.4%)

* 骨粗鬆症と骨折は重複が多いため、骨粗鬆症を集計に入れ、骨折は外した。

* 骨粗鬆症は、関節リウマチの治療中に骨密度検査や骨脆弱性骨折きたして診断した。関節リウマチによる運動機能低下、関節近傍の骨萎縮、炎症による破骨細胞の活性化、ステロイドによる骨粗鬆症などが背景にあり、有害事象とするのは必ずしも適切ではないが今回集計を行った。

* 自験例の骨折部位は、脊椎、大腿骨、橈骨が多く、原発性骨粗鬆症による骨折の好発部位とほぼ一致していた。

* 自験例では 51.0%の患者にデノスマブ皮下注を行っているが、骨折頻度は決して低くない。

* 大腿骨頭壊死症例は人工股関節置換術、大腿骨顆部骨壊死症は人工膝関節置換術を行った。

* 原因は不明だが、末梢神経障害をきたす例があった。

婦人科疾患 7例(2.7%)

子宮筋腫 5(1.9%)

子宮頸部異形成 1(0.4%)

卵巣腫瘍 1(0.4%)

外科 2例

大腿ヘルニア 1(0.4%)

腹壁嵌頓ヘルニア 1(0.4%)

神経内科 1例(0.4%)

筋萎縮性側索硬化症 1(0.4%)

精神科 1例(0.4%)

不安神経症 1(0.4%)

膠原病など

リウマチ性多発筋痛症 1

* 高齢発症関節リウマチと症状が類似している、関節リウマチ発症後、3年3ヵ月でPMRを発症した。

歯科 1例(0.4%)

顎骨壊死 1(0.4%)

* プラリア皮下注例である。

悪性新生物 19例(7.3%)

大腸癌 4(1.5%)

悪性リンパ腫 3(1.2%)

肺癌 2(0.4%)

膀胱癌 2(0.4%)

小腸 GIST 1(0.4%)

胃癌 1(0.4%)

肝癌 1(0.4%)

腎癌 1(0.4%)

乳癌 1(0.4%)

前立腺癌 1(0.4%)

ボーエン病 1(0.4%)

上咽頭癌 1(0.4%)

* 関節リウマチの治療中に固形癌の増加は報告されていない。悪性リンパ腫の増加は報告されている。

* 悪性リンパ腫3例の組織型はDLBCLで、リツキシマブの投与で関節リウマチも寛解、休薬後も再燃ない。

* 悪性リンパ腫は医原性免疫不全症関連リンパ増殖性疾患と鑑別がしばしば困難である。

コロナ感染 39例(15.1%)

*重症化、入院例はなかった。2023年3月山形県ではコロナ感染が延べ20万人(約20%)であった。

投与時反応 3例(1.2%)

*IFXの先発品3回目終了、4回目にIFX-BSに変更、点滴中に全身に赤色の薬疹が出現、トファシチニブに変更した例

*IFXの先発品18回目終了、19回目にIFX-BSに変更、22回目に浮腫、そう痒出現、23回目から先発品に戻し投与時反応なく現在まで継続例

*IFX-BS初回点滴中、熱発、嘔気、寒気出現、休薬した例

アナフィラキシー 2例(0.8%)

*インフリキシマブ3回目点滴中にきたした例

*セルトリズマブペゴル初回皮下注時にきたした例