

学 位 論 文 要 旨

氏 名 小西 美沙子



論 文 題 目

「Comparing the clinical and laboratory features of remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema and seronegative rheumatoid arthritis (和訳：RS3PE と血清反応陰性関節リウマチの臨床的および検査的特徴の比較)」

指 導 教 授 承 認 印

山岡 邦彦



「Comparing the clinical and laboratory features of remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema and seronegative rheumatoid arthritis

(和訳：RS3PE と血清反応陰性関節リウマチの臨床的および検査的特徴の比較)」

氏名 小西美沙子

背景：RS3PE は、Remitting(予後がよい)、seronegative(血清反応陰性)、symmetrical(対称性)、synovitis(滑膜炎)、with pitting edema(四肢末端の圧痕性浮腫を伴う)の頭文字をとった略語であり、これらの所見を特徴とする疾患概念である。一方で、血清反応陰性関節リウマチ(SNRA)は、リウマチ因子、抗CCP抗体などの自己抗体陰性を意味する血清反応陰性の関節リウマチ(RA)であり、RS3PEとの鑑別に苦慮することが多い。両者は同一の疾患と考えられていたが1985年に初めてMcCartyらによりRS3PEの疾患概念が確立された。しかし、両者の鑑別は依然として難しく、また治療法に関して、RS3PEでは主にステロイドであり、RAは主にメトトレキサートなどの抗リウマチ薬であり、両者で治療が異なる。そのため鑑別により予後を左右する可能性もある。これまでにRS3PEとSNRAの臨床的特徴を比較した研究報告はなく、臨床的特徴を明らかにすることで鑑別診断に有用と考えた。また、RS3PEは悪性腫瘍の合併が多いと報告されているが、SNRAの悪性腫瘍の合併率と比較した報告はなく、またどのような患者に悪性腫瘍の合併が多いかについても明らかでない。

目的：RS3PEとSNRAの臨床的相違点、悪性腫瘍合併率と合併症例の臨床的特徴を明らかにすることを目的とした。

方法：2007～2020年に当院でRS3PEおよびSNRAと診断された患者を後方視的に調査した。RS3PEはMcCartyらの基準、SNRAはアメリカリウマチ学会とヨーロッパリウマチ学会の2010年の基準を用いた。RS3PEとSNRAの両方の基準を満たすものはRS3PEとした。悪性腫瘍合併症例は、RS3PEまたはSNRA診断の前後2年以内に診断されたものとした。

結果：RS3PE患者24人、SNRA患者124人を対象とした。それぞれ、年齢中央値；79.5歳と68.5歳、男性；54.2%と37.1%であった。RS3PE患者は、小関節の腫脹のある患者が少なく($p = 0.024$)、CRP値($p = 0.004$)とMMP-3値が高値($p = 0.022$)であった。RS3PE患者の悪性腫瘍合併率は25.0%、SNRA患者の悪性腫瘍合併率は6.5%であり、RS3PE患者は悪性腫瘍の合

併が多かった ($p = 0.034$)。年齢と性別を一致させた解析では、RS3PE 患者は罹患関節数 ($p < 0.05$) と小関節の腫脹関節数 ($p = 0.034$) と小関節腫脹のある患者数 ($p = 0.034$) が少なく、CRP 値が高値であった ($p = 0.021$)。RS3PE 患者の悪性腫瘍合併率は 25.0%、SNRA 患者の悪性腫瘍合併率は 2.1% であり、悪性腫瘍合併率が高かった ($p = 0.005$)。RS3PE 患者における悪性腫瘍の診断の時期は、RS3PE の診断の 2 年前から診断後 3 か月以内に全てが診断されており、癌種に偏りはなく、非合併症例と比較して RS3PE の診断年齢、男女比、CRP 値に有意な差はなかった。

考察：RS3PE は SNRA と比較して、診断年齢が高く、罹患関節数や小関節の罹患が少なく、CRP 値と MMP-3 値が高値であり既報と同様であった。RS3PE を特徴づける両側四肢末端の浮腫を除いても、SNRA とは異なる臨床的特徴を有しており、両者は本質的に異なる疾患であることを示唆している。RS3PE は SNRA と比較して、悪性腫瘍の合併率が高く、既報と同様であった。日本人の一般集団における悪性腫瘍の 4 年間の発生率は、本研究の RS3PE 患者の年齢層で 9.1%、SNRA 患者の年齢層で 6.5% である。そのため、本研究における悪性腫瘍の合併率に関して、RS3PE 患者は一般集団と比較して高く、SNRA 患者は同程度であり、既報の結果と一致している。本研究では、悪性腫瘍の合併の時期を RS3PE の診断前後の 2 年以内に診断した悪性腫瘍と定義したが、期間が明示されていない報告もあり、悪性腫瘍の合併率はより高い可能性がある。RS3PE の診断の 2 年前から診断の 3 か月後までに全ての悪性腫瘍が診断されていることから、悪性腫瘍合併症例と非合併症例では異なる病因・病態が示唆される。RS3PE の滑膜炎や四肢末端浮腫には、悪性腫瘍に由来する血管内皮細胞増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) が関与する可能性が報告されている。しかし、本研究では悪性腫瘍合併症例で有意な差を示す臨床的特徴は見出せなかった。症例数の少なさや VEGF 測定などが行えていない限界があると考えられる。今後の研究で、RS3PE と悪性腫瘍の関連を検討していく必要がある。

結論：RS3PE は SNRA と比較し、小関節腫脹が少なく、CRP 値が高値であり、悪性腫瘍の合併率が高かった。RS3PE は悪性腫瘍の検索が重要である。