

リウマチ性多発筋痛症と関節リウマチ

国立病院機構九州医療センター 膠原病内科

末松 栄一

(2020年 第21回博多リウマチセミナー)

1. はじめに

リウマチ性多発筋痛症 (PMR) は 50 歳以上, 特に 60 歳以上の高齢者に急性の経過で多関節症状を発症し, 高齢発症関節リウマチ (EORA) との鑑別においてしばしば問題となる. EORA は RF 陰性例, ACPA 陰性例が多く, 肩関節や股関節などの大関節から比較的急な経過で発症する場合があります, 両疾患を十分に理解しておくことは重要である. また当初 PMR と診断され, 経過中関節リウマチ (RA) の診断に変更される症例も経験される. 本稿では PMR と EORA について特に PMR の最近の話題を中心に解説したい.

2. PMR の臨床症状と検査所見

PMR は 50 歳以上の高齢者に多くみられ, 突然発症する頸部から両肩, 上腕の疼痛, 腰部から大腿の疼痛, 特に起床時の疼痛とこわばりが特徴である. 寝返りや起立が困難となり, 服が着られないなどの症状を呈する. 男女比は 1 : 2~3 で女性に多い. 血液検査では血沈亢進, CRP 上昇などの炎症所見や貧血, 血小板数増加, 血清 MMP-3 の上昇がみられる. 筋肉痛を訴えるが, クレアチニンキナーゼやアルドラーゼなどの筋原性酵素は正常である. またリウマトイド因子, ACPA をはじめ特異的自己抗体は陰性である. レ線では肩関節や股関節に骨変化は認めないが, 関節エコーや MRI 検査では大関節周囲の腱鞘滑膜炎, 滑膜炎, 滑液包炎が観察される.

3. PMR の FDG-PET/CT 所見

最近 PMR の診断における FDG-PET/CT の有用性が注目されている. FDG-PET/CT の所見の特徴として坐骨結節, 大腿骨転子部, 脊椎棘突起に FDG の集積が認められる (図 1). 脊椎では腰椎棘突起が最も多く, 次に頸椎棘突起にみられ, 胸椎棘突起の頻度は低い. FDG-PET/CT からは PMR の主たる病態は多発滑液包炎であり, 脊椎棘突起への FDG 集積も棘突起間滑液包炎を反映していると考えられている.

Yamashita ら¹⁾ は坐骨結節, 脊椎棘突起への FDG 集積, 手関節への FDG 集積の欠如, 腸恥滑液包への FDG 集積, 肩の全周性の FDG 集積の欠如の 5 項目中 3 項目以上あれば PMR の診断の感度・特異度がそれぞれ 92.6%, 90.0% と高いことを示し, EORA との鑑別における FDG-PET/CT の有用性を報告している. Cimmino ら²⁾ は PMR の患者の膝関節の FDG の集積に注目している. 84% にびまん性の FDG 集積を認め, 部位別には関節包 90%,

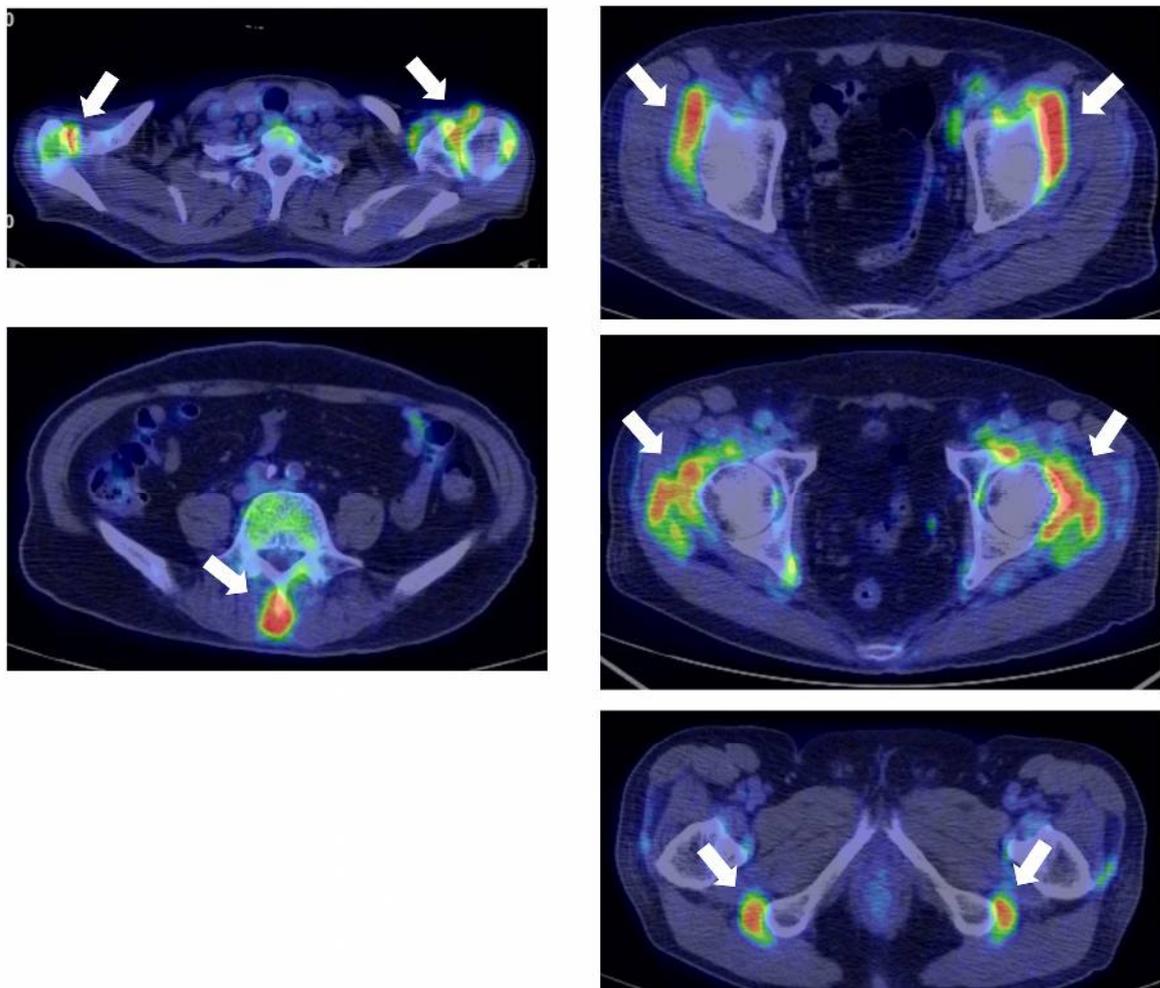
関節包内 23%、関節包外 4.7%であったことより、PMR の炎症の主座は関節包であり、RA における滑膜炎との違いを指摘している。Kaneko⁵⁾も膝関節に高率に FDG の集積を認め、集積パターンはびまん型 72%、非びまん型 28%と報告している。

Wakura ら⁴⁾は FDG-PET/CT において肩甲上腕関節周囲、股関節、大転子外側、坐骨結節、恥骨筋腱付着部および大腿直筋腱付着部近傍、下位頸椎・腰椎棘突起、腰椎椎間板で有意な FDG 集積を観察している。滑液包炎、滑膜炎に加え付着部炎も病変の主座と考えられることを示した。

FDG-PET/CT は PMR の罹患部位を明らかにし、EORA との鑑別に非常に有用である。しかし FDG 集積部位が必ずしも臨床症状と関連しない場合もあり、サブクリニカルな状態や他の炎症の波及の可能性も考えられ、評価に際して注意が必要である。また血管系への FDG の集積が観察される場合もあるが、臨床的には血管炎の合併が明らかでない症例もあり、今後のさらなる検討が必要である。

図 1. PMR 症例における FDG-PET/CT 画像。

肩関節、腰椎棘突起、腸恥滑液包、股関節、坐骨結節に FDG の集積を認める。



頸椎棘突起，肩関節，胸鎖関節，仙腸関節に FDG の集積を認める．

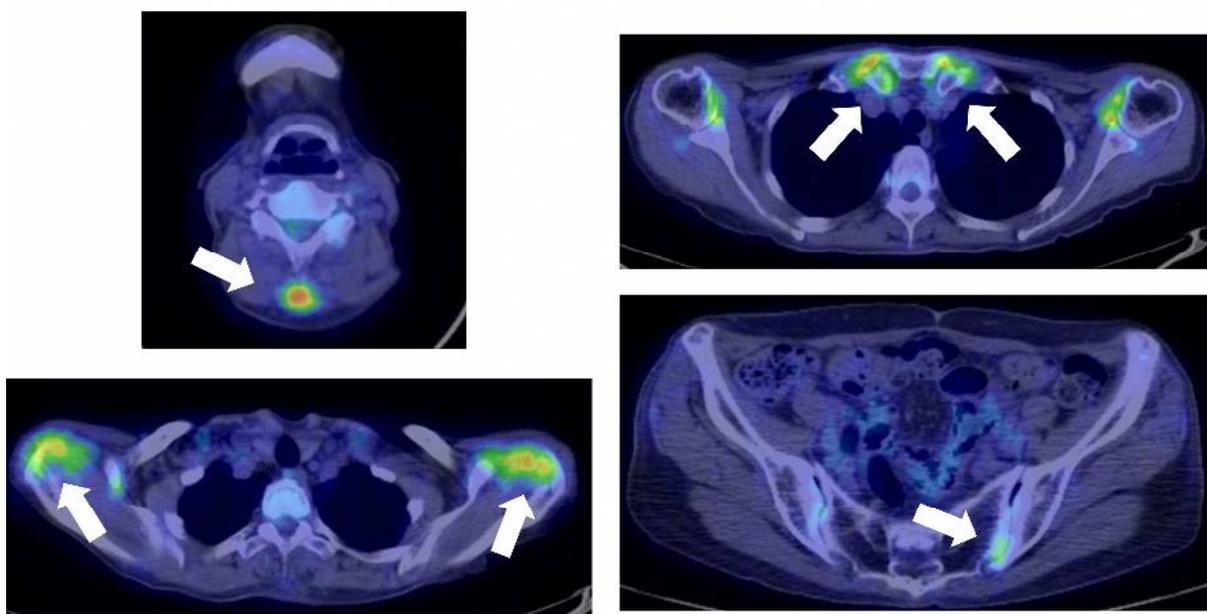


表 1.PMR と EORA の鑑別点 (文献 1 より)

	EORA(n=10)	PMR(n=27)	感度	特異度	p
坐骨結節	6/10(60%)	26/27(96.3%)	96.3%	40.0%	0.013
脊椎棘突起	6/10(60%)	22/27(81.5%)	81.5%	40.0%	0.18
手関節の集積 (-)	0/10(0%)	16/27(59.3%)	59.3%	100%	0.001
腸恥滑液包	1/10(10%)	16/27(59.3%)	59.3%	90%	0.008
肩関節の線状または環状の集積 (-)	1/10(10%)	19/27(70%)	70.4%	90%	0.001

4. PMR の診断

診断に関しては Bird らの基準⁵⁾、Jones らの基準⁶⁾をはじめ、いくつかの分類基準/診断基準が提唱されている。2012年に EULAR/ACR の PMR 分類基準⁷⁾(表 3) が提唱され、最近ではこの基準が用いられることが多い。2012年分類基準の特徴は関節エコーが組み込まれたことである。両肩痛を持つ他疾患との鑑別における感度と特異度は、関節エコーを用いない場合、それぞれ 68%、78%、関節エコーを用いると 66%、81%となる。他の基準に比べて感度、特異度のバランスの良いことが評価されている⁸⁾一方、特異度の低さを指摘する報告もある。Ozen らの 2012年分類基準の検討⁹⁾では、肩症状を有するすべての非 PMR 患者から PMR を鑑別する感度・特異度は関節エコーを用いない場合にはそれぞれ 89.5%、57.7%、関節エコーを用いた場合には 91.3%、52.0%であった。また全 RA 患者から PMR を鑑別する特異度は関節エコーを用いない場合には 66.7%、用いた場合には 53.8%

であった。特に血清反応陰性 RA 患者から PMR を鑑別する特異度は 20.7%と低かった。患者によっては他の分類基準/診断基準の活用も考慮しておく必要があると考えられる。

表 2.Bird ら(1979)の基準 (文献 5 より)

1. 両側肩の疼痛またはこわばり
2. 初発から症状完成まで 2 週間未満
3. 未治療での血沈 > 40mm/時間
4. 朝のこわばり > 1 時間
5. 年齢 ≥ 65 歳
6. うつ状態と (または) 体重減少
7. 両側上腕の圧痛
判定
I) 3 項目以上ある場合, または
II) 1 項目以上で, 臨床的または病理学的に側頭動脈の異常を認めた場合, 疑診とする.
プレドニゾロンが有効であれば, より診断が確実となる

表 3.2012EULAR/ACR による PMR 分類基準 (文献 7 より)

必要条件: 年齢 50 歳以上, 両側の肩の痛み, CRP 上昇または血沈亢進

項目	点数 (0~6 点) (関節エコーなし)	点数 (0~8 点) 関節エコーあり)
朝のこわばり > 45 分	2	2
臀部痛または可動域の制限	1	1
リウマトイド因子陰性, ACPA 陰性	2	2
他の関節症状がない	1	1
三角筋下滑液包炎, または上腕二頭筋腱鞘滑膜炎, または肩甲上腕関節滑膜炎 (後部または腋窩部) を認め, かつ少なくとも 1 つの股関節に滑膜炎, または転子部滑液包炎を認める	NA	1
両肩部に, 三角筋下滑液包炎または上腕二頭筋 腱鞘滑膜炎または肩甲上腕関節滑膜炎を認める	NA	1

関節エコーを用いない場合 4 点以上, 用いる場合 5 点以上で PMR と分類する。

ただし他の原因で説明できる場合を除く

NA ; not applicable

表 4.各基準の感度, 特異度 (文献 9 より)

	Sensitivity (%)	Specificity (%)	AUC (95% CI)	Specificity (%)	AUC (95% CI)
	PMR versus total non-PMR cases			PMR versus RA	
Chuang et al	80.5	88	0.842 (0.792 to 0.892)	88.4	0.844 (0.785 to 0.903)
Bird et al	94	50	0.720 (0.659 to 0.781)	37.7	0.658 (0.574 to 0.743)
Jones et al	47.4	93.7	0.705 (0.642 to 0.768)	98.6	0.770 (0.662 to 0.797)
Nobunaga et al	73.7	83.1	0.784 (0.727 to 0.840)	91.3	0.825 (0.765 to 0.885)
Healey et al	48.1	89.4	0.688 (0.624 to 0.752)	85.5	0.668 (0.593 to 0.744)
ACR/EULAR	89.5	57.7	0.736 (0.676 to 0.796)	66.7	0.781 (0.707 to 0.854)

5.PMR と GCA の関係

PMR の 16%~21%に巨細胞性動脈炎 (GCA) を, GCA の 40%~60%に PMR を合併する¹⁰⁾. GCA は側頭動脈が病変の主体の cranial GCA と側頭動脈には病変がなく大血管が病変の主体の large vessel GCA に分類される. PMR と診断され, GCA の臨床症状がない患者で側頭動脈生検を行ったところ, 血管炎の所見が認められた例¹¹⁾ や PMR と診断された患者の約 3 分の 1 に FDG/PET-CT で潜在的に大血管炎が認められた報告¹²⁾ がある. また PMR の経過中に GCA を発症する場合や, 逆に GCA の再燃が PMR 症状を伴ってみられることもあり, 両者の密接な関連が推察されている. PMR の側頭動脈の病理組織学的検索では外膜には活性化した樹状細胞が観察されるが, 中膜には T リンパ球の浸潤はみられないことが示されている. また GCA と PMR の側頭動脈の解析では IL-18, IL-2 と TGFβ のサイトカインは同様に検出されるが, PMR では GCA に特徴的な IFN γ mRNA は検出されていない. 以上より PMR は血管壁内の炎症が開始されていない GCA の限局型, またはなんらかの機序で血管壁の炎症が抑制されている GCA の頓挫型との考えもある¹³⁾.

6.PMR の治療

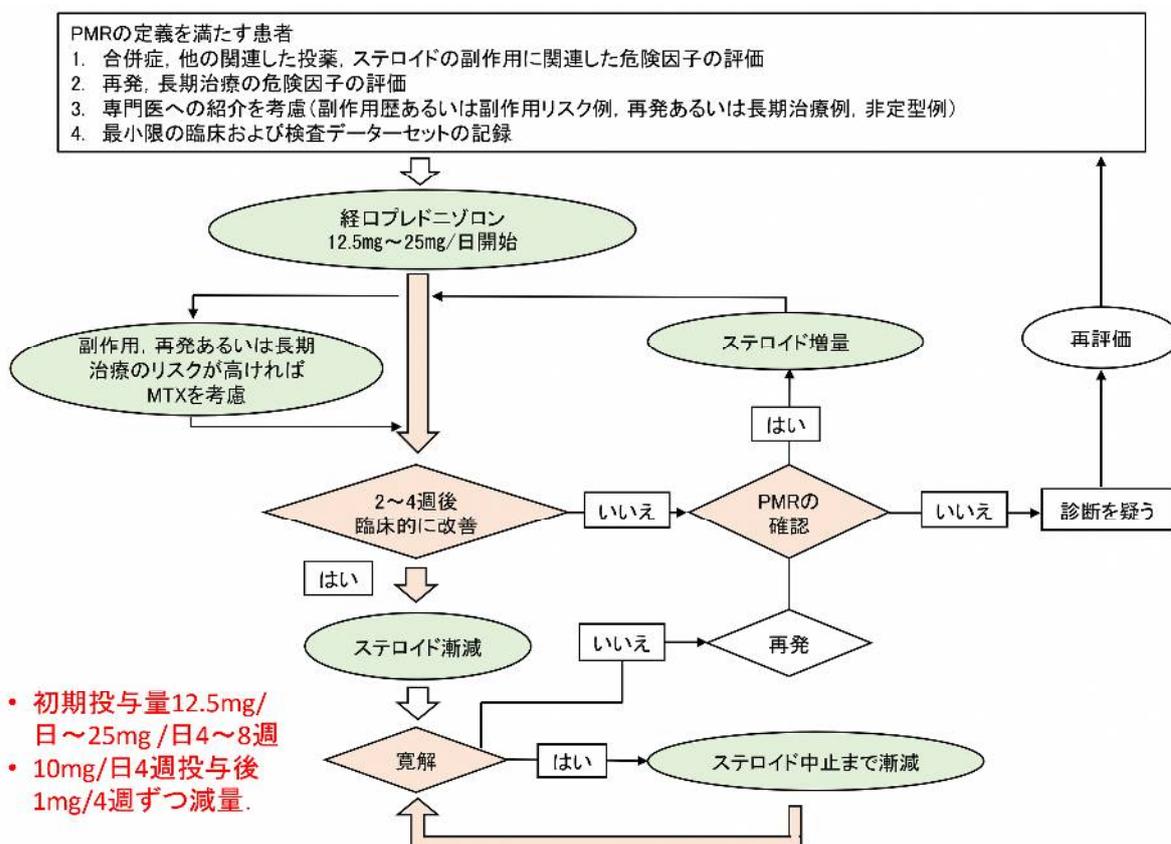
治療はステロイドが基本となる. 2015 年 EULAR/ACR の PMR 治療のリコメンデーション (図 2) が発表された¹⁴⁾. 初期投与量はプレドニゾロン (PSL) 12.5mg~15 mg/日を 4~8 週寛解に至るまで継続する. 以後 10 mg/日に減量し, さらに 4 週毎に 1 mg/日ずつ減量し, 最終的には中止とする. PSL7.5 mg/日以下や 30 mg/日をこえる投与は推奨されて

いない。有害事象、合併症（特に糖尿病、骨粗鬆症、緑内障）、疾患活動性、再燃の危険性を鑑みて必要最小限の PSL の用量ならびに投与期間を決定する。通常の治療期間は 12 ヶ月である。PSL 単剤では有害事象の危険が高い場合、再燃や治療が長引く場合にはメトトレキサート (MTX) の併用が推奨されているが、本邦での保険適応はない。

生物学的製剤に関しては TNF 阻害剤は推奨されていない。一方 IL-6 阻害剤であるトシリズマブ (TCZ) は PMR に対する有効性ならびにステロイド減量効果が示されている。TCZ を使った前向き試験では、PMR を発症したステロイド治療 4 週未満の患者 10 例に対して TCZ8mg/kg を 4 週間隔で 1 年間治療を行ったところ、9 例で 4 ヶ月後にステロイドフリーとなり 6 ヶ月後には寛解に至り、ステロイドの総投与量が減らせた¹⁵⁾。さらに TCZ 単独の TNOR 試験では、新規 PMR 患者 (20 例) に対して TCZ8mg/kg を 0 週、4 週、8 週の 3 回投与を行い、12 週以降 PSL0.15mg/kg を投与し 1mg/2 週で漸減を行った。PMR-AS は開始時 36.6 から 12 週で全例が 10 以下となり、従来療法に比べ総ステロイド量を減量することができた¹⁶⁾。

治療経過の中で重要なことは治療抵抗性、再燃などの場合 PMR の診断が正しいか、適宜再評価を行うことが勧められている点である。当初 PMR と診断され、1 年以内に RA の診断に変更される例は 20% ともいわれ、診断が妥当かを常に念頭におくことが重要である。

図 2. 2015 年 EULAR/ACR の PMR 治療の推奨（文献 14 より）



7.免疫チェックポイント阻害剤と免疫関連有害事象 (irAE)

悪性腫瘍の治療薬として免疫チェックポイント分子であるcytotoxic T lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) , programmed death 1 (PD-1) , およびリガンドのPD ligand 1 (PD-L1) に対する阻害抗体が開発され, 一大変革をもたらしている. それに伴い副作用であるirAE, 特にRAやPMR, RS3PE症候群を発症する報告が相次いでいる. RA患者では細胞膜および可溶性PD-1発現が減少していることよりPD-1/PD-L1はRA発症に関係している可能性がある¹⁷⁾. 免疫チェックポイント阻害剤によるPMRやRS3PE症候群の発症からは, これらの疾患の病態にも関与していることが推察される.

irAEの特徴の一つは治療開始後比較的短期間に発症していることである. Belkhirらの報告¹⁸⁾ ではRAやPMRは平均1ヵ月, Richterらの報告¹⁹⁾ ではリウマチ性疾患の発症の中央値は8週であった. また自己免疫疾患を基礎に有する場合発症の危険が高く, 先行する自己免疫疾患の再燃, フレアは約1/3, 他の自己免疫疾患の症状発現も1/3に認められた¹⁸⁾.

8.おわりに

PMR と EORA について最近の話題も含めて概説した. PMR では FDG-PET/CT が病変部位の把握に大変有用であるが, 集積部位と臨床症状の間に乖離がある場合があり, 解釈には注意が必要である. また PMR は以前より悪性腫瘍や薬剤との関連が知られていたが, 近年免疫チェックポイント阻害剤の使用が増加するにつれて irAE としての報告が増えてきている点は, 留意すべきと考えられる.

文献

- 1) Takahashi H, Yamashita H, Kubota K, et al. Differences in fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography findings between elderly onset rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica. *Mod Rheumatol* 2015;25:546.
- 2) Cimmino MA, Camellino D, Paparo F, et al. High frequency of capsular knee involvement in polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis patients studied by positron emission tomography. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:1865.
- 3) Kaneko K, Suematsu E, Miyamura T, et al. Differences of articular and extra-articular involvement in polymyalgia rheumatica: A comparison by whole-body FDG-PET/CT. *Mod Rheumatol* 2019; Mar 7:1-7. doi: 10.1080/14397595.2019.1591065. [Epub ahead of print]
- 4) Wakura D, Kotani T, Takeuchi T, et al. Differentiation between polymyalgia rheumatica (PMR) and elderly-onset rheumatoid arthritis using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography: Is enthesitis a new pathological lesion in PMR? *PLoS One* 2016;11:e0158509.
- 5) Bird HA, Esselinckx W, Dixon AS, et al. An evaluation of criteria for polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis* 1979;38:434.

- 6) Jones JG, Hazleman BL. Prognosis and management of polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis* 1981;40:1.
- 7) Dasgupta B, Cimmino MA, Kremers HM, et al. 2012 Provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2012;64:943.
- 8) Macchioni P, Boiardi L, Catanoso M, et al. Performance of the new 2012 EULAR/ACR classification criteria for polymyalgia rheumatica: comparison with the previous criteria in a single-centre study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1190.
- 9) Ozen G, Inanc N, Unal AU, et al. Assessment of the New 2012 EULAR/ACR clinical classification criteria for polymyalgia rheumatica: A prospective multicenter study. *J Rheumatol* 2016;43:893.
- 10) Salvarani C, Cantini F, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *Lancet* 2008;372:234.
- 11) Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Amor-Dorado JC, Llorca J. Giant cell arteritis without clinically evident vascular involvement in a defined population. *Arthritis Rheum* 2004;51:274.
- 12) Blockmans D, De Ceuninck L, Vanderschueren S, et al. Repetitive 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in isolated polymyalgia rheumatica: a prospective study in 35 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:672.
- 13) Dejaco C, Duftner C, Buttgereit F, et al. The spectrum of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: revisiting the concept of the disease. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56:506.
- 14) Dejaco C, Singh YP, Perel P, et al. 2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1799.
- 15) Lally L, Forbess L, Hatzis C et al. A prospective open-label phase IIa trial of tocilizumab in the treatment of polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum* 2016;68:2550.
- 16) Devauchelle-Pensec V, Berthelot JM, Cornec D et al. Efficacy of first-line tocilizumab therapy in early polymyalgia rheumatica: a prospective longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1506.
- 17) Ceeraz S, Nowak EC, Burns CM, Noelle RJ. Immune checkpoint receptors in regulating immune reactivity in rheumatic disease. *Arthritis Res Ther* 2014;16:469.
- 18) Belkhir R, Burel SL, Dunogeant L et al. Rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica occurring after immune checkpoint inhibitor treatment. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1747.
- 19) Richter MD, Crowson C, Lisa A, Kottschade LA, et al. Rheumatic syndromes associated with Immune checkpoint inhibitors: A single - center cohort of sixty-one patients. *Arthritis Rheum* 2019;71:468.