

リウマチ性多発筋痛症(セミナー) The Lancet, tOct. 21, 2023

僻地で世界最先端 西伊豆健育会病院早朝カンファ 仲田和正, 2024.10

付けたり:超白痴短大、「ん」で始まる言葉、VSTIMPO、C3PO と RS3PE、へき地の芸者、
おてもやんの踊り、琵琶行、枕草子、長恨歌、光明皇后、鎌倉極楽寺、とはずがたり、江の島、
鶴ヶ岡八幡宮

Polymyalgia rheumatica (Seminar)

著者

- Georgina Espígol-Frigolé,MD, Prof. Maria C Did,MD,
Department of Autoimmune Diseases, Hospital Clinic de Barcelona, Spain
- Christian Dajaco
Department of Rheumatology, Medical University Graz, Austria
- Sarah L Mackie MD,
Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine, University of Leeds, UK
- Carlo Salvarani
Division of Rheumatology,Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia, Italy
- Eric L Matteson
Division of Rheumatology, Mayo Clinic College of Medicine,Rochester,MN, USA
- Maria C Did

リウマチ性多発筋痛症 (PMR , Polymyalgia rheumatica) の以前の総説には下記の The Lancet, Oct.7.2017 があります。この数年 PMR の治療は小生、この総説に頼ってきました。

[conference-29_13.pdf](#)

リウマチ性多発筋痛症(セミナー) The Lancet, Oct.7, 2017 西伊豆早朝カンファ

昨年新たに The Lancet Oct. 21, 2023 で過去 5 年の進歩をまとめセミナーとして更新されました。一体どんな進歩があったのだらうと興味津々で読みましたが、結論から言うと期待外れで大した進歩はありませんでした。PMR の標的臓器は動脈、滑膜組織ですが、いまだに原因がよくわかりませんし、新たな治療も tocilizumab(IL-6 阻害,アケテムラ)がプレドニンと併用されるくらいです(単独では使わない)。

リウマチ性多発筋痛症セミナー The Lancet,Oct.21, 2023 最重要点は次の 9 点です。

- ① PMR は ≥ 50 歳,両肩痛,CRP/ESR $\uparrow$ 必須,かつエコー(+)で付帯条件 5 点,(-)で 4 点以上。
- ② 両肩-肘疼痛・こわばりは 70-95%,なければ専門医コンサル。頸部・骨盤帯痛は 50-70%。
- ③ 診断:肩,骨盤帯の痛み・こわばりで ESR,CRP 確認→鑑別→GCA 除外→コンサル。
- ④ PSL12.5-25mg→1-2 か月で 10 mg→1 mg/月減量して 9-12 カ月。夜間痛は 1/3 量夕に。
- ⑤ PMR の 43%は 1 年内再発。PSL < 7.5 mgで副腎不全(関節痛、筋痛、炎症無し)注意。

- ⑥ IL-6 阻害(アクテムラ, ケブザラ)は単独でなく PSL 併用でステロイド削減可。リツキサン, ゼルヤンツも？
- ⑦ 造影 MRI で大・小殿筋大転子付着部、大腿直筋・長内転筋骨盤付着の腱内外造影↑。
- ⑧ PMR と GCA は同じ疾患スペクトラム？免疫チェックポイント阻害剤で PMR 発症することあり。
- ⑨ PMR は北半球では北に多く南に少なく GCA の 3 倍、75% 女性。

小生今まで PMR の本体は滑液包炎かと思っていたのですが滑液包炎だけではあれほどの筋肉痛や ESR、CRP 上昇には至りません。

2018 年から 2020 年頃、新たに判ったのは造影 MRI で中殿筋、小殿筋の大転子「付着部」、大腿直筋の骨盤「付着部」、長内転筋恥骨「付着部」の、「腱周囲あるいは腱内の造影効果(+)」が最も著明な異常であり PMR の炎症は筋でなく腱・腱周囲から始まり二次性に滑液包や関節に至ると思われるということです。

¹⁸FDG の坐骨結節取り込みは坐骨滑液包炎というよりも hamstring の腱周囲炎(peritendonitis)と思われるということです。PMR で CPK が上昇しないのも筋病変でなく腱病変のためなののでしょうか？

骨盤での関節包「外」炎症(extracapsular inflammation)は PMR と RA との違いを特徴づけるものだそうです。

どうでもいいけど、小生、股関節の内転筋群は「超白痴短大(小)すなわち長薄恥短大(小)ちょうはくちんだい(しょう)」と覚えております。長内転筋、薄筋、恥骨筋、短内転筋、大内転筋、小内転筋です。何の役にも立たない知識です。

1. PMR は ≥ 50 歳, 両肩痛, CRP/ESR $\uparrow$ 必須, かつエコー(+)で付帯条件 5 点, (-)で 4 点以上。

関節リウマチと同様、PMR 診断に特異的所見、検査所見はないので「診断クライテリア」はありません。あるのは「分類クライテリア」です。PMR と確定診断するのでなく「PMR であろうと分類する」のです。膠原病はどれもたいてい診断クライテリアはなく分類クライテリアで、この辺が膠原病のすっきりしないところです。

例えば HFpEF なら数値上の定義(診断: CHF で EF $\geq 50\%$, 洞調律で BNP $> 35\text{pg/ml}$, Af で $> 105\text{pg/ml}$, RWT > 0.42 , LVMI ≥ 95 , LA 拡大, E/e' > 9 , TR $> 2.8\text{m/秒}$)があり皆納得できますが、膠原病では「たぶん膠原病じゃねえんかい」「んだ」としか言えないのです。

山形にきた米国人が「日本語には“ん”で始まる言葉はない」と聞いていたのに「んだ」というのに驚いたとのこと。

【EULAR and ACR の PMR「分類」クライテリア 2012】

50 歳以上の患者で両肩疼痛があり CRP または ESR 上昇があり、かつ下記の 4 点(エコーを使用しない時)または 5 点(エコーを使用する時)を満たす時、PMR とする。

- 45 分以上続くこわばり(2 点)
- 股関節痛または股関節運動制限(1 点)
- RF あるいは抗 CCP 抗体が陰性(2 点)
- その他の関節障害がない(1 点)
- エコーが使える時、最低1つの肩に三角筋下滑液包炎、上腕二頭筋腱鞘炎、肩関節(glenohumeral joint)滑液包炎がある。同様に最低 1 つの股関節に滑膜炎か大転子滑液包炎がある。(1 点)
- エコーが使える時、両肩に三角筋下滑液包炎、上腕二頭筋腱鞘炎、肩関節滑膜炎ある。(1 点)

PMR の検査所見は非特異的で炎症があります。急性相反応物質、血清 IL-6 が上昇します。

ESR 高値、CRP 高値、正球性正色素性貧血、血小板増加、低 Alb、フィブリノゲン上昇、

α -2 globulin 上昇します。ESR、CRP 高値であることが必要です。

ESR 高値(最低 40mm/h)はすべての PMR 分類クライテリアに含まれますが、正常に近い ESR でも完全に PMR を否定できず PMR の 7-10%で ESR 低値とのことです。

一方「CRP はほぼ常に上昇」しており 99%は 0.5mg/dL 以上です。

小生、PMR で ESR と CRP に少し乖離があるというのは知りませんでした。

ESR、CRP 正常値は稀であり PMR は考えにくく類似疾患を考慮します。

抗核抗体、抗 CCP 抗体、RF は典型的には陰性ですが 10%で RF の軽度上昇があるそうです。

当、西伊豆健育会病院医局では ESR 1 時間値が 100 を超える疾患を「VSTIMPO」と暗記しております。あまり声に出さない方が良いと思います。

【ESR 1 時間値が 100 を超える疾患、VSTIMPO】

- ・Vasculitis(血管炎、GCA)
- ・Subacute thyroiditis(亜急性甲状腺炎)
- ・Tuberculosis(結核)
- ・Infectious endocarditis(感染性心内膜炎)
- ・Myeloma(多発性骨髄腫)
- ・PMR(リウマチ性多発筋痛症)
- ・Osteomyelitis(骨髄炎)

また PMR で細かなところでは、 $CD8^+$ T lymphocytes(キラー細胞)、B lymphocytes が減少します。また T-helper-type1 cytokines(Th1:細胞傷害性 T 細胞を活性化する戦闘指揮官。IL-2, IL-12, IFN- γ など)、17(Th17) cytokines(Th17 サイトカインは IL-17 を産生する T ヘルパー細胞の一種で細胞傷害性 T 細胞やマクロファージを活性化する戦闘指揮官)を産生する T リンパ球が増加し、regulatory T cells が減少します。

上記の PMR 分類クライテリアでは股関節病変を重要視しています。また late-onset RA と違い RF や抗 CCP は陰性でなければなりません。

小生、今まで PMR は中等量ステロイド(プレドニン 15－25 mg)で反応しなければ PMR は否定できるとおっていました。しかし以前は中等量のプレドニンに完全に反応することを条件にしていましたが実際には 71%でしか有用でなく、プレドニンに対する反応は PMR 分類クライテリアの感度、特異度を改善しないため最終的クライテリアに含まれませんでした。

EULAR と ACR の分類クライテリアが革新的 (innovation)なのは肩と股関節エコーの導入です。
炎症性の肩、骨盤帯の疼痛があり、末梢性関節炎のない患者で、両側の SASB(subacromial subdeltoid)bursa と大転子滑液包炎は PMR の可能性が極めて高いのです。
なお SASB bursa とは肩の滑液包は肩峰(acromion)と三角筋の下に連続してあるのでそう
言います。サブスクミたい。小生、肩の疼痛には必ずエコーを当てております。エコーなしで肩の診察はできません。

EULAR と ACR criteria の PMR の感度 68%、特異度 78%ですが、エコー使用により特異度は 81%に増加し変性疾患との鑑別に役立ちます。

PMR の EULAR と ACR criteria の別のデータ分析では、感度 85.2%-92.6%、特異度 57.7－81.5%でしたが、エコー使用により特異度は 52.0-91.3%となりました。

また最初 PMR と診断された患者の 8%が 6 カ月後、別の診断となり、コントロールの 4.7%が再度 PMR の診断となりました。

まとめますと PMR は「50 歳以上、両肩疼痛、CRP または ESR 上昇は必須」であり、かつエコーを使用する場合は付帯条件 $\geq$ 5 点、エコー使用しない場合は $\geq$ 4 点で PMR と分類します。
エコー使用により特異度が上がります。

2. 両肩-肘疼痛・こわばりは 70－95%、なければ専門医コンサル。頸部・骨盤帯疼痛は 50－70%。

PMR は頸部、体幹、肩、骨盤帯の疼痛、こわばりを起こします。突然発症ですが症状完成に数日かかることもあります。とくに「両側の肩から肘の疼痛は最も多い症状であり 70－95%」に見られます。「肩症状の欠如、炎症性こわばりの欠如は専門医に相談せよ」と言うのです。こわばりは朝が主ですが終日続くこともあり不眠を起こします。一側の肩、股関節から始まることはあってもまもなく両側となります。PMR 分類クライテリアでは「両側肩疼痛は ESR/CRP 高値とともに必須項目」となっています。肩を 90 度以上挙上できないのは典型的所見です。

四肢近位部の圧痛がありますが、初期に筋力低下はなく、もし著明な筋力低下があったら、筋炎や骨軟化症などを疑います。PMR で普通 CPK は上昇しないのです。CPK $\uparrow$ なら筋炎を疑います。しかし慢性になれば筋委縮、筋力低下を起こします。関節腫脹はありません。

PMR の 40%で軽度発熱、うつ、疲労感、拒食(anorexia)、体重減少が起こります。高熱は稀で GCA(巨細胞性動脈炎)を考えます。

へーと思ったのは、専門医にコンサルトするのは、60歳未満、2か月以上の慢性経過、肩症状の欠如、炎症性こわばりの欠如、ステロイドに無反応、著明な筋力低下、著明な全身症状の場合などで、他のリウマチ疾患、GCAを疑います。

一方、頸部と骨盤帯の痛みは肩より少なく50－70%です。骨盤帯の痛みは鼠経や股関節外側が多く大腿後部から膝へ放散します。

50%で遠位四肢の症状が見られ、1/4の患者で膝や手関節疼痛、腫脹があります。
そんなにあるかなあ？MCP(中手指節関節)障害は少ないですがないわけではありません。
患者の25%はRAのような末梢性関節炎がありますがRAと異なり関節炎は非対称、non-erosive(骨びらんなし)です。

手背や手関節背側や、足関節・足背のびまん性腫脹と pitting edema を起こすことがあり RS3PE(Reimitting Seronegative Symmetric Synovitis with Pitting Edema)と呼ばれ、手足の「伸筋腱の腱鞘炎」です。ただし RS3PE は PMR に特異的なわけではありません。また手関節屈筋腱の腱鞘炎で手根管症候群が14%で見られると言うのですが、小生は PMR に合併した手根管症候群は見たことがありません。

RS3PE ってスターウォーズの C3PO ロボットと紛らわしく、小生いつもなかなか頭の中で RS3PE にたどり着けません。西伊豆の港に昔、映画館があってスターウォーズが1年遅れでかかりました。家の子供ら3人、立ち見覚悟で出かけたのですが客はこの3人だけでした。2本立てで、1本目が終わっても場内が明るくならず映画館のおじさんを探しに行ったところ映画館の外で魚のひらきを作っていたとのことでした。

西伊豆には昔、土肥金山、清越金山がありましたが鉱業はかつては今のITのように最先端の職業で、金山には東大、早稲田大等のエリートが多く映画館や芝居小屋までありました。土肥(とい)で書道を教えているおばあさんにどこで習ったのかお聞きしたところ、金山に毎週東京から教えにやってくる師範に教わったとのことでした。

またかつて芸者だったというお婆さんに聞いたところ最盛期には土肥町(現在人口2,500)でなんと130人くらいの芸者がいたというのにはたまげました。当時、一晩で2－3万円稼いだとのこと。昔はエアコンなんてなかったので夏は夕方になると皆、海岸に夕涼みに行ったそうで町の通りはすごい混雑となり肩が触れ合うくらいだったというのです。今の閑散とした街並みからはとても想像ができません。

小生、以前天竜川奥の銅山があった町にいました。
医師会の飲み会で、元芸者のおばあさんが「おてもやん」の滑稽な踊りを披露してくれました。それが余りに見事だったのには驚嘆しました。ガヤガヤしていた会場がその見事さに一瞬で静まり返ったのです。感極まり、終わってからそのお婆さんに素晴らしかった旨話したところ、とても喜んで「若い頃、私は顔が悪いから芸で勝負しようと思った。

だから芸にひたすらみがきをかけた」というのには心の底から感動しました。
ただ、その婆さん小生の膝に手を置いて話すのが気持ち悪かったです。

白楽天(白居易)の琵琶行を初めて読んだとき、まさにあのお婆さんと全く同じだなと思いました。琵琶行は長恨歌とともに小生大好きな漢詩です。白楽天が左遷され 811 年、辺地の潯陽江(揚子江の九江付近)の畔で客を送ろうとしたとき、どこかの舟からか感動的な琵琶の音が聞こえてきます。そして一人の女性奏者に会います。話を聞くとかつては「YOASOBI」の様に長安の琵琶の大人気奏者だったのですが商人と結婚して今は年老いて容色も衰え、こんな僻地に住んでいるというのです。

白楽天は感動してこの 612 語の漢詩を書き上げました。白楽天は詩と酒と琴を愛し自分自身も琴を弾き、酒は自分で作っていましたからこの女性奏者の凄さがよくわかったようです。琵琶行は現在、中国の高校生は全文暗記することもあるようです。ネットで琵琶行と入力すると中国の原文サイトからもたくさんヒットし中国語でも聞くことができます。

枕草子 99 段で中宮が琵琶を(横にして)弾いた後、縦にして持っているのを清少納言が見て、琵琶行の「なほ琵琶を抱きて半ば面を遮る(琵琶で顔を隠す)」を引用しています。清少納言は「(琵琶行の)半分だけ顔を隠した女の人も中宮様ほどには美しくなかったでしょうね。その人は普通の身分だったですから」と中宮に話すと中宮も琵琶行の話だなとピンときたと言うのです。他の女官はこの意味が全くわかりませんでした。琵琶行、是非お聞きください。小生、何回聞いたかわかりません。

[琵琶行 - Google 検索](#)

日本語(白居易)

[琵琶行 - Google 検索](#)

中国語・簡体字(白居易)

まとめますと PMR では「両肩-肘疼痛・こわばりは 70-95%で最も多い症状」であり、なければ専門医コンサルトします。頸部・骨盤帯疼痛は 50-70%です。

3. 診断:肩,骨盤帯の痛み・こわばりで ESR,CRP 確認→鑑別→GCA 除外→コンサル。

白楽天の長恨歌と言えば以前、中国西安(昔の長安)に家族旅行で訪れました。玄宗皇帝と楊貴妃の別荘、華清池を訪れたのですがガバの張さんによると、日本人は必ずここに来ます。しかし欧米人は玄宗、楊貴妃の話なんて全く知らないなので秦の始皇帝陵には行くけど、華清池に来ることはないのだそうです。華清池の入り口には毛沢東の筆跡による長恨歌の全文が壁に彫られていました。

長恨歌は「漢皇(かんこう)色を重んじて傾国(国を傾けるような美人のこと)を思ふ」で始まります。華清池には今も大理石造りの浴槽が残っていて、これこそまさに「春寒うして浴を賜ふ華清の池 温泉水滑(なめ)らかにして凝脂を洗ふ」の浴槽なのです。ガイトの張さんは楊貴妃は腋臭(わきが)だったから毎日入浴したのだと興ざめなことを断言していました。長恨歌の引用は源氏物語にもいたるところに出てきます。

PMR に感度・特異度の高い検査はなく診断クライテリアでなくて分類クライテリアを用いますので「類似疾患の除外」が重要です。老人では類似疾患の合併が多いため、疾患活動性、寛解の評価が難しいのです。

また良く似た GCA(巨細胞性動脈炎)の可能性を考えます。専門医コンサルが必要なのは、「60 歳未満」、「2 か月以上の慢性経過」、「肩症状の欠如」、「炎症性こわばりの欠如」、「ステロイドに無反応」、「著明な筋力低下」の時などです。

またその他、専門医コンサルが必要なのは、ステロイド減量が出来ない時、ステロイド禁忌の場合、ステロイドの副作用が初期からある時、2 年以上のステロイド投与が必要な時、免疫抑制療法、targeted therapy(特定の遺伝子、分子を標的とする治療)を考慮する時です。著明な全身症状の場合は、他のリウマチ疾患、GCA を疑います。

PMR 診断の流れは以下の如くです。

【PMR 診断の流れ】

Step 1: PMR の識別

体幹上部、時に骨盤帯の新たな痛み、こわばりがあれば、詳細な病歴と「ESR、CRP 確認」。

Step 2: 類似疾患の除外

- Late onset RA: 対称性末梢関節炎、骨びらん(erosions)の存在、抗 CCP, RF, 画像確認。
- Late onset spondyloarthritis: 炎症性腰痛、骨付着部炎(enthesis)
- Late-onset SLE: 皮膚、漿膜炎等の全身症状の存在。ANA、抗 dsDNA、自己抗体、補体。
- CPPD: 膝、手関節、歯突起病変。画像診断、関節液鏡見。
- 炎症性筋炎: 筋力低下、筋肉痛が主体でこわばりなし、皮膚・肺病変。
CPK、自己抗体、筋電図、筋肉 MRI、筋生検。
- GCA 以外の全身性血管炎: こわばりより筋肉痛が主体、全身症状(皮膚、腎、肺、耳、鼻、咽頭、末梢性神経炎)。尿検、ANCA(anti-neutrophil cytoplasmic antibody)、Cryoglobulin、補体、筋電図、画像、患部生検。
- 変形性関節症: メカニカルな疼痛、こわばり、変形。身体所見、ESR/CRP 低値、画像。
- 腱炎: メカニカルな疼痛、ROM 制限。身体所見と画像。
- Chronic pain syndromes: 長期のびまん性疼痛で客観的所見なく疲労と trigger points。身体所見と ESR/CRP 低値。

- ・悪性腫瘍(多発性骨髄腫と骨転移):広範な疼痛、こわばりはなし、
CRP に比し ESR が著明上昇、蛋白電気泳動、腫瘍マーカー、PET-CT、内視鏡等。
- ・亜急性/慢性炎症(心内膜炎、化膿性関節炎):全身、局所症状(新規心雑音、皮膚変化、腰痛、単関節炎、ESR に比し CRP の上昇。血培、procalcitonin、関節戦死、画像。
- ・神経変性疾患(Parkinson、ALS):徐々の発症、疼痛よりこわばりと筋力低下
歩行障害、反射亢進、筋 fibrillation、振戦。ESR/CRP 低値。
- ・薬剤誘発性筋炎:スタチン服用歴、筋肉痛と筋力低下主体。CPK、抗 HMGCR(3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase, コレステロール合成酵素でこの抗体は壊死性自己免疫筋炎の原因)
- ・内分泌疾患(甲状腺機疾患、副甲状腺機能亢進):疼痛より筋力低下著明、甲状腺機能亢進
症状(振戦、頻拍、下痢、体重減少、急性相反応物質上昇、CPK ↑、transaminase ↑、TSH ↑)、
甲状腺機能低下症状(徐脈、便秘、体重増加)。副甲状腺機能亢進(Ca、P)。
- ・骨軟化症:びまん性疼痛と筋力低下。VitaminD 測定、画像。

Step 3:GCA(巨細胞性動脈炎)の除外

- ・頭部症状、四肢跛行、側頭動脈以上、全身症状著明。
- ・APR(Acute Phase Response, 急性相反応物質)高度上昇、側頭動脈生検、頭部血管画像、大血管画像。

Step 4:専門医コンサルト

- ・60 歳未満、2 か月以上の慢性経過、肩症状の欠如、炎症性こわばりの欠如、ステロイド'に無反応、著明な筋力低下、著明な全身症状の場合は、他のリウマチ疾患、GCA を疑う。
- ・ステロイド減量が出来ない時、ステロイド禁忌の場合、ステロイド'の副作用が初期からある時、2 年以上のステロイド'投与が必要な時。免疫抑制療法、targeted therapy の考慮。

まとめますと PMR の診断は、肩、骨盤帯の痛み・こわばりがあつたら ESR、CRP を確認し、類似疾患を鑑別し、GCA を除外し、特に 60 歳未満、2 か月以上の慢性経過、肩症状の欠如、炎症性こわばりの欠如、ステロイド'に無反応、著明な筋力低下の時は専門医にコンサルトします。

4. PSL12.5-25mg→1-2 か月で 10 mg→1 mg/月減量して 9-12 カ月。夜間痛は 1/3 量夕に。

プレドニン中等量はいまだに治療の主流(mainstay)です。

この数年の進歩からは targeted therapy(遺伝子、分子を標的とする治療)が今後出現するだろうとのことです。

プレドニン 12.5-25.0mg/日が効果的でほとんどで寛解に至りますが漸減により 40-60%で再発します。またステロイド'の副作用は多いです。疾患活動度の評価は老人では変形性関節症や腱炎による疼痛と紛らわしく困難です。Tocilizumab(アクトムラ,IL-6 阻害)や sarilumab(ケフザラ,IL-6 阻害)の併用が RCT で有効です。

現在初期量は経口プレドニソ 12.5-25mg/日で体重、リスク因子(糖尿病、骨粗鬆症、高血圧、肥満)に合わせて調節します。

効果は速くたいい数日から1週で改善しますが1週異常かかることもあります。

85例の新規PMRでVAS(visual analog scale)で70%症状が改善したのは4週以後27%、20%は12週後でも完全に改善しませんでした。

寛解したらprednisoneは4-8週内に10mgに減量、以後1mg/1か月で減量します。

普通の投与期間は最低で9-12カ月ですが短期で軽快する場合があります。5mg以下で数年、時には生涯治療を要することもあります。夜間痛がひどい場合1/3量を夕方投与することもあります。

またはmethylprednisolone(デポメドロール、ソルメドロール)筋注120mg3週毎で開始、以後漸減します。この方が経口よりも体重減少少なく、ステロイド総量も少ないとする研究があります。

長期ステロイドは骨粗鬆症、高血圧、体重減少、糖尿病、白内障、心血管のリスクがあり、また疲労感、うつもあります。

PMRは生命を脅かすものではなく永久的臓器障害を起こすものでもありません。

しかし、再発とステロイドの副作用の影響は大きいのです。

以前から小生、奈良、平安、鎌倉時代は病院なんてあったんだろうかと疑問に思っていました。奈良の大仏は天然痘流行で疫病退散のために造られ、光明皇后は興福寺に施薬院、悲田院の病院を建てました。天平9年(737)の天然痘パンデミックでは公卿92名が56名に減少したというのです。現在のCOVIDどころの話ではありません。

京都にも悲田院という病院がありました。鎌倉では現在の極楽寺が当時の総合病院でした。

先日、鎌倉で「とはずがたり」の作者(後深草院二条という女性、幼名あかこ)の旅日記を辿ってみました。あかこはすごい美人だったようです。

父親はあかこに向かって「眸(ひとみ)を廻らし一笑すれば百媚生じ六宮(りくきゅう)の粉黛(ふんたい)顔色無し」と長恨歌の一節で褒めています。

1289年2月20日に京都を出て三島を経て1カ月後の3月20日に江の島を訪れています。

義経の腰越の事件は1185年ですからその100年余り後ですし、蒙古の使者がこの近くで斬首されたのが1275年で作者の旅行の14年前です。

蒙古の死者の墓は現在近くの常立寺にあります。2024年4月にモンゴルの力士達が藤沢場所の際、参拝し墓にはモンゴルの英雄の印、青い帯が掛けてありました。

「二十日あまりのほどに江島といふところへ着きぬ。所のさま、おもしろしともなかなか言の葉ぞなき。漫々たる海のうへに離れたる島に岩屋どもいくらかもあるに泊まる。」

江の島の裏側に奥深い海食洞があり現在も入ることができます。作者はここで修業していた山伏に泊めてもらい貝を御馳走になり、また作者は京都土産の扇子を手渡します。「これは千手の岩屋といふとて薫修練行(くんじゅれんぎょう)も年たけたりとみゆる山伏一人、行ひてあり、霧のまがき、竹の網戸おろそかなるものから艶なる住まひなる。かく山伏経営(けいめい)して所につけたる貝つ物など取り出でたる」
現在、ここは千手の岩屋とは言いません。洞窟の中にはいくつかの石仏の中に千手観音がありました。作者はたぶんこの石仏を見たんだろうなと思いました。

作者はなかなか寝付かれず一人、洞窟の外に出ると夜の海上に月がでていて次のように美しく情景を描いています。

「岩屋のあらはに立ち出でてみれば、雲の波、煙の波もみえわかず。夜の雲をさまり尽きぬれば、月もゆく方なきにや空澄みのぼりて、まことに二千里のほかまでたづね来にけりとおぼゆるに、うしろの山にや猿の声の聞こゆるも腸を断つ心地して・・・」

そして翌日、「明くれば鎌倉へ入るに、極楽寺といふ寺へ参りてみれば僧の振舞、都にたがはず、なつかしくおぼえてみつつ・・・」と感心しています。

極楽寺は僧忍性が建立し、また鎌倉へ至る極楽寺坂切通しは忍性が掘削したものです。今は小さな寺ですがかつては大伽藍で貧民救済のための諸施設があり施薬院、悲田院、施益院、療病院、薬湯院、らい宿などがあり20年で6万人が収容された総合病院でした。今も境内に石の製薬鉢と千服茶臼があります。しかしこれだけの病院の運営費用はいったいどのように工面したのだらうと不思議に思います。

江ノ電の踏切では大勢の中国人がずらりと並んでカメラを向けていました。スラムダンクの舞台が鎌倉高校でこの踏切が番組冒頭に毎回出てくるのです。中国の人たちの青春の思い出なのでしょう。

そして作者は鶴ヶ岡八幡宮に詣でて岡の上の境内から鳥居の向こうの海を眺めます。「まづ御社(鶴ヶ岡八幡宮)へ参りぬ。ところのさまは、男山(京都男山の岩清水八幡宮)の景色よりも、海みはるかしたるは見どころありともいひぬべし」

鶴ヶ岡八幡宮の池を渡る赤橋で将軍を目撃しています。赤橋は今も昔のままです。735年前、確かにこの作者は江の島から極楽寺を経て鶴ヶ岡八幡宮まで歩いたのだなあと深い感慨に打たれました。この女性は鎌倉から長野善光寺、さらに岡山や四国まで旅行しておりこの時代、女性が全国を旅行できたことに驚きます。

まとめますと PSL 中等量は未だに治療の主流であり PSL12.5-25mg で開始し 1-2 か月で 10 mg とし以後 1 mg/月減量して普通 9-12 カ月です。夜間痛は 1/3 量を夕に投与します。

5. PMR の 43%は 1 年内再発。PSL<7.5 mgで副腎不全(関節・筋痛あり炎症無し)注意。

PMR の 43%は観察研究で診断 1 年以内に最低 1 回以上再発します。なおリサーチ上、PMR 再発の定義はなく主観的であり疼痛、こわばり、検査データによります。

最初の 6 カ月内に再発する場合は 2 年以上の治療が必要となることが多いそうです。

再発を起こしやすいのは女性、末梢性関節炎のある時、ESR/CRP 高値、Hb 低値、血清 IL-6 高値の時です。ステロイドの早期漸減も再発を起こします。再燃は急性相反応物質上昇を伴わぬことは稀です。

ステロイド誘発性の副腎不全では「関節痛、筋肉痛」、嘔気、腹痛、疲労を伴い、長期ステロイドを受けている 11%で起こり prednisone<7.5 mgとなったとき起こりやすいとのことです。

副腎不全で関節痛、筋肉痛起こすことに注意です！PMR 再燃と紛らわしいのです。

PMR の典型的症状がなくて検査データ正常のとき副腎不全を疑います。

早朝コルチゾール(6AM)は最も高値になるので早朝値<5-10 $\mu\text{g/dL}$ で副腎不全を疑います。

また迅速 ACTH 負荷試験でコトロシン(ACTH 製剤)0.25mg を静注、30 分、60 分のコルチゾールを測定して前値より 7 μg 以上増加し最高値 18 $\mu\text{g/dL}$ を越えたら正常です。

再発に画像診断の役割ははっきりしません。

20 例の PMR で Tocilizumab(アクトテムラ)を 0、4、8 週で投与して ^{18}F FDG-PET-CT と MRI でフォローしたところ全員寛解しましたが 13 週時点で肩と股関節の画像の改善はあまり見られなかったと言うのです。

小生も PMR の患者さんで肩の症状がまったく無くなったのにエコーではしっかり tenosynovitis があるのに驚いたことがあります。

まとめますと PMR の 43%は 1 年内再発します。PSL<7.5 mgで副腎不全(関節痛、筋痛、炎症無し)に要注意です。

6. IL-6 阻害(アクトテムラ,ケブザラ)は単独でなく PSL 併用でステロイド削減可。リツキサン,セルヤンツも？

Targeted therapy(標的療法)は特定の分子や遺伝子をターゲットにする治療のことです。

Tocilizumab(アクトテムラ, IL-6 拮抗、皮下 162 mg/0.9ml、静注 80,200,400mg)は 2022 年から 2 つの RCT があります。36 人の PMR 患者が tocilizumab162mg/週皮下注とプラセボに 1:1 で割り振られました。1 次エンドポイントはステロイドフリーの寛解が 4 カ月続くことで、tocilizumab は 12/16 人(63%)で達成し、プラセボ群は 2/17 人(12%)でした。また再発までの期間は 130 日対 82 日(p=0.07)でした。

また tocilizumab 群は prednisone 量も 781 mg対 1290 mg(p<0.01)で少なくて済みました。

というわけで PMR で tocilizumab(アクトテムラ)を prednisone に追加することは prednisone の漸減、全体量の削減に役立ちます。しかし tocilizumab を単独使用することは推奨されていません。

sarilumab(ケブザラ,IL-6 拮抗)の RCT は途中で COVID-19 のパンデミックが発生したため途中で中止されましたが、118 例で sarilumab はプラセボに比して有効で 2023 年 FDA は再発性 PMR に sarilumab(ケブザラ)使用を承認しました。

PMR での B リンパ球の役割についてははっきりしませんが rituximab(リツキサン、抗 CD20B 細胞) は 46 人の小規模 RCT で有用でした。

JAK 阻害剤の tofacitinib(セルヤンツ)+prednisone2.5mg の研究でも 24 週で 86%が寛解に達しました。ただし JAK 阻害剤(セルヤンツ)は意外にも心血管イベントの hazard ratio 1.33(95%CI 0.91-1.94)、癌の hazard ratio1.48(95%CI 1.04-2.09)で、関節リウマチでは残念ながら第 2 選択に後退してしまいました。詳細は下記の関節リウマチ総説をご覧ください。

[conference_2023_19.pdf](#)

関節リウマチ(セミナー) The Lancet, Nov.25, 2023 西伊豆早朝カンファ

新たな治療、rituximab(リツキサン)や JAK 阻害剤(セルヤンツ)の使用ではその副作用、とくに JAK 阻害剤では悪性腫瘍、心血管疾患のリスクがあり、低量ステロイド単独治療との trade-off (あるものを得るために他のことを犠牲にすること)に注意が必要です。

一方、PMR に TNF- α は効果がありませんでした。

Methotrexate (MTX) が広く研究されましたがその効果は矛盾 (conflicting) しています。2015 年に EULAR, ACR は PMR の再発、長期ステロイドの副作用を減ずるに MTX7.0-10.0 mg/週は MTX25mg と比較して劣らないとしました。しかし 5 年後、経口 MTX10mg/週の患者でステロイド節約とはなりませんでした。

まとめますと IL-6 阻害(アクテムラ,ケブザラ)は単独でなく PSL 併用でステロイド削減ができます。リツキサン(抗 CD20 B 細胞),セルヤンツ(JAK 阻害)も有効かもしれません。

7. 造影 MRI で大・小殿筋大転子付着部、大腿直筋・長内転筋骨盤付着の腱内外造影 ↑。

エコー、MRI、¹⁸FDG-PET、¹⁸FDG-PET-CT は PMR の病理的変化検出に大いに貢献しました。エコーにより分類クライテリアの特異度が上がりプライマリケアの場で CPPD や腱疾患 (tendinopathies) との鑑別に役立ちます。エコーや MRI で SASB (subacromial subdeltoid) bursitis が 32-93%に見られます。PMR で両側性の滑液包炎は 26-52%、股関節で 18-32%、手の伸筋腱腱鞘炎 67%、大転子滑液包炎は 20%にあります。ただし著明な滑膜増殖は RA を考えます。

¹⁸FDG-PET では肩、胸鎖関節、股関節、坐骨結節などに取り込みが見られます。

その他の PMR に特徴的所見として頸椎、腰椎の棘突起間滑液包炎も 50%にあります。

ただし、ここの炎症は頸部痛、腰痛、こわばりとあまり相関がないそうです。

痩せた人で寝た時、棘突起が当たって痛がる棘突起刺激症があります。棘突起間滑液包炎って、このことかなと思ったのですが、下記の FDG-PET の画像を見ると棘突起の上でな

く確かに棘突起「間」なのです。こんなところに滑液包があるなんて小生知りませんでした。

[FDG uptake in the lumbar interspinous spaces of a patient with... | Download Scientific Diagram](#)
(PMR での棘突起間滑液包炎)

PET は PMR に感度 96.9-98.8%、特異度 92.8-95.2%です。

また 2018 年から 2020 年頃に分かったのは、造影 MRI による中殿筋、小殿筋の大転子「付着部」、大腿直筋の骨盤「付着部」、長内転筋恥骨「付着部」の、腱周囲あるいは腱内の造影効果(+)は最も著明な異常だと言うのです。

「PMR の炎症は腱周囲から始まり二次性に滑液包や関節に至る」と思われます。

18FDG の坐骨結節取り込みは坐骨滑液包炎よりも hamstring の腱周囲炎(peritendonitis)と思われま

す。また膝でも腱への取り込みが観察されました。
骨盤での関節包「外」炎症(extracapsular inflammation)は PMR と RA との違いを特徴づけるものであるとのことです。

一方、肩の炎症は PMR、RA の両者似ています。
これらは PMR の炎症のターゲットを新たに洞察させるものです。

まとめますと造影 MRI で大・小殿筋大転子付着部、大腿直筋・長内転筋骨盤付着の腱内外造影が造影され PMR は腱周囲から始まり二次性に滑液包や関節に至るのかもしれませんが。

8. PMR と GCA は同じ疾患スペクトラム？免疫チェックポイント阻害剤で PMR 発症することあり。

PMR と GCA は同じ疾患スペクトラムかもしれませんが。生検、画像で GCA と診断された患者の 40-60%は PMR があります。また GCA 数週前に PMR が先行することもあります。

最初 PMR と診断され後に GCA に変更になったのは 0-40%です。

GCA は頭蓋症状や側頭動脈異常(圧痛、硬化、脈拍が非対称/弱い/触知できない)から疑われ、側頭動脈生検や画像診断で確定されます。

GCA は頭蓋症状(頭痛、視覚症状、顎跛行)がない場合、著明な全身症状、急性相反応物質の持続的高値、下肢血管痛、「PMR に使う PSL 量で反応しない」ことから疑われます。

へーと思ったのは、悪性腫瘍で免疫チェックポイント阻害剤使用により 1-2.1%で PMR が発症することがあるそうです。この場合の PMR では RS3PE の頻度がより多いとのことです。

南江堂の今日の治療薬で免疫チェックポイント阻害剤の副作用を調べてみましたが、PMR については書かれていませんでした。

以前、南江堂に何か頼まれて記事を書いて送りました。数日後電話がかかってきて「あの一中に貯金通帳が入っていました」と言うのです。小生、全く気が付きませんでした。

振込先を参照してそのまま通帳を送ってしまったのでしょう。

まとめますと貯金通帳は送ってはなりません。PMRとGCAは同じ疾患スペクトラムかもしれない。免疫チェックポイント阻害剤でPMR発症することがあります。

9. PMRは北半球では北に多く南に少なくGCAの3倍、75%女性。

PMRは50歳以上で最多の炎症性リウマチ疾患です。特異的検査はなくGCA(Giant Cell Arteritis)とオーバーラップし、GCAの3倍の患者数であり75%女性です。

罹患率は70-80歳代で最多で北半球では北方に多く南方で少ないようです
スカンジナビアでは41-113例/10万人、イタリアで13例/10万人、スペインで13.52例/10万人。
米国で63.9例/10万人。日本で20人/10万人、韓国ではなんと2.06例/10万人です。
HLA-DRB1.04, HLA-DRB1.01 allelesでPMRリスクが高くなります。

まとめますとPMRは北半球では北に多く南に少なくGCAの3倍、75%女性です。

それではリウマチ性多発筋痛症総説 The Lancet, Oct.21, 2023 最重要点9の怒涛の反復です。

- ① PMRは ≥ 50 歳,両肩痛,CRP/ESR $\uparrow$ 必須,かつエコー(+)で付帯条件5点,(-)で4点以上。
- ② 両肩-肘疼痛・こわばりは70-95%,なければ専門医コンサル。頸部・骨盤帯痛は50-70%。
- ③ 診断:肩,骨盤帯の痛み・こわばりでESR,CRP確認、鑑別、GCA除外、コンサル。
- ④ PSL12.5-25mg $\rightarrow$ 1-2か月で10mg $\rightarrow$ 1mg/月減量して9-12カ月。夜間痛は1/3量夕に。
- ⑤ PMRの43%は1年内再発。PSL < 7.5 mgで副腎不全(関節痛、筋痛、炎症無し)注意。
- ⑥ IL-6阻害(アクテムラ,ケブサラ)は単独でなくPSL併用でステロイド削減可。リツキサン,ゼルヤンツも?
- ⑦ 造影MRIで大・小殿筋大転子付着部、大腿直筋・長内転筋骨盤付着の腱内外造影 $\uparrow$ 。
- ⑧ PMRとGCAは同じ疾患スペクトラム?免疫チェックポイント阻害剤でPMR発症することあり。
- ⑨ PMRは北半球では北に多く南に少なくGCAの3倍、75%女性。