

## 当院で経験した remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema : RS3PE の3症例

内科 濱田 邦夫 長谷川 敦 大沼 法友 鈴木 隆三

### 要旨

2008年から2009年にかけて経験した高齢者(70歳以上)リウマチ因子陰性対称性関節炎の3症例を報告する。症例1(80歳男性)と症例2(89歳女性)は両側対称性の大関節炎を呈し、両側下腿・足の浮腫が著明であり、remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema : RS3PEと診断された。症例3(74歳女性)ではpitting edemaが明瞭ではなかったが、両側対称性の大関節炎を呈しており、RS3PEと類似した病態と考えられた。3症例とも少量ステロイド治療のみで改善を得ているが、症例2と症例3はステロイド漸減に伴って再燃をきたしており病態は単一ではないことが示唆された。これらの対称性関節炎が関節リウマチの亜型かあるいは別疾患なのかについては、今後の検討を待たねばならない。

### はじめに

当院の内科外来で関節リウマチ診療を行った症例は2009年12月現在合計74名、そのうち現在通院中は51症例(男14名、女37名)である。そのうち血清学的陰性(リウマチ因子陰性、特異的抗体陰性)症例は6例(男女各3名)、70歳以上の高齢者は4名(男1名、女3名)であり、このうち3名は血清学的陰性の対称性関節炎を呈している。いずれの症例も近年注目されているremitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema : RS3PEとの関連が考えられたため、若干の考察を加えて報告する。

### 症例

症例1 : 80歳 男性

主訴 : 発熱、咳、痰、多関節痛、両下腿の浮腫

既往歴 : 20歳代、喘息(詳細不明)、現在は特に治療されていない ; 25歳、関節リウマチ(詳細不明、治療歴なし) ; 27歳、左上腕骨折 ; 58歳、2型糖尿病、当初は他院で、2005年10月からは当院でインスリン治療中。

家族歴 : 父、喘息。

生活歴 : 非喫煙。飲酒せず。

職業歴 : 40歳から工務店自営。セメントや断熱材は常時使用し、石綿も以前には使用していた。

現病歴 : 2008年2月に38度以上の高熱、左背部痛、全身の関節痛が出現したため当院内科受診、血液検査では白血球増多とCRP値上昇を認めたため、ガレノキサシン400mg/日を5日間服用した。その後症状は改善せずCRP値も上昇傾向であった。一般的な感染症としては非定型的であり、抗酸菌感染症あるいは非感染性疾患の可能性を考慮して入院となった。入院時に強い炎症所見と両側下腿～足部の著明な圧痕を伴う浮腫を認めた。

経過 : 結核性疾患の可能性を考えて、第7病日より抗結核薬による治療(RFP450mg/日、INH300mg/日、EB750mg/日)を開始した。投薬2日目から解熱傾向が認められ、投薬7日

目の心臓超音波検査では心のう水の減少を認めたが、同日の血液検査では白血球数とCRP値には改善が認められなかった。炎症部位の検索のために第17病日にガリウムシンチグラフィを施行、仙腸関節をはじめ両側性多関節と右肺底部に集積を認めた(図)。その後臨床症状と検査データの改善がえられず、2週間の抗結核薬治療は無効と判断して中止した。炎症反応亢進、リウマチ特異抗体陰性、仙腸関節をはじめとした対称性多関節痛から、非感染性対称性関節炎と判断して3月12日(第21病日)からステロイド治療(プレドニゾン60mg/日)を開始した。ステロイド治療の効果は著明であり、関節痛、下腿浮腫、炎症反応などの速やかな改善が得られた。その後は1週間ごとにプレドニゾンを80%量減量として漸減した。第48病日に退院、以後は外来にてプレドニゾン漸減を継続し、2009年8月(治療開始17か月後)にステロイド治療を終了した。その後観察しているが再燃傾向は認めていない。以上の臨床経過から、当初RA定量が若干高値をしめしていたが、最終的にremitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema : RS3PEが最も近い病態であると考えられ、確定診断とした。

症例2 : 89歳 女性

主訴 : 発熱、両膝関節痛、両下腿浮腫

既往歴 : 2型糖尿病

家族歴 : 膠原病歴なし

現病歴 : 2009年5月4日から両膝痛と39度台の発熱が出現したため某病院に入院したが、翌日、不穏のため退院となった。その後も発熱が続いたため、近医整形外科医院を受診、著明な白血球増多とCRP高値のため化膿性関節炎を疑われて当院整形外科を紹介されて5月19日初診した。当日施行された関節穿刺液所見では細胞数が少なく感染性疾患が否定的であったため内科に紹介され、不明熱として即日第1回目入院となった。入院時体温39.0度、両膝関節部位の発

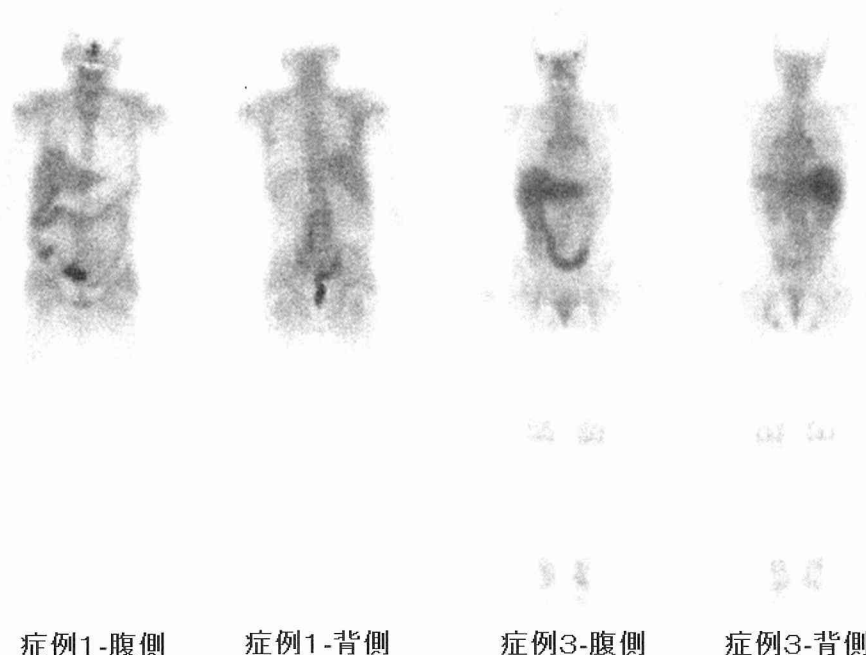


図 症例1と症例3のガリウムシンチグラフィ：症例1：両側の肩関節、仙腸関節、股関節に集積を認める。症例3：両側の肩関節、肘関節、手関節、仙腸関節、股関節、膝関節、足関節に帯状の集積を認める。いずれも対称性関節炎および関節周囲炎の所見である。

赤腫脹が著明であった。ミノサイクリンによる抗菌治療が試みられ、いったん解熱傾向がえられたがその後再度高熱が続き、ジクロフェナク（ボルタレン）坐薬を続けて徐々に解熱傾向をえて、診断未定のまま経過観察のため第16病日にいったん退院となった。しかし、退院後に再度高熱と膝関節痛が出現したため退院2日目に再入院となった。再入院時、体温39.2度、両下腿に圧痕を伴う浮腫が著明であった。

経過： 前回入院時の臨床経過から血清学的陰性対称性の関節炎であり、非感染性関節炎と診断し、第1病日からステロイド治療（プレドニゾロン60mg）を開始した。臨床症状と炎症反応の急速な改善を得てプレドニゾロンを比較的急速に漸減し、第25病日にプレドニゾロン10mgの状態退院、以後は外来管理となった。その後ステロイドを漸減したが、プレドニゾロン5mgで関節症状が再燃したためいったんプレドニゾロン10mgに戻した後に緩徐に漸減、2010年1月の時点ではプレドニゾロン2mgで安定している。以上の臨床経過より最終的にRS3PEと診断した。

経過： 前回入院時の臨床経過から血清学的陰性対称性の関節炎であり、非感染性関節炎と診断し、第1病日からステロイド治療（プレドニゾロン60mg）を開始した。臨床症状と炎症反応の急速な改善を得てプレドニゾロンを比較的急速に漸減し、第25病日にプレドニゾロン10mgの状態退院、以後は外来管理となった。その後ステロイドを漸減したが、プレドニゾロン5mgで関節症状が再燃したためいったんプレドニゾロン10mgに戻した後に緩徐に漸減、2010年

1月の時点ではプレドニゾロン2mgで安定している。以上の臨床経過より最終的にRS3PEと診断した。

症例3：74歳 女性

主訴：多関節痛 既往歴：20歳、虫垂炎

家族歴：膠原病歴なし

現病歴：2008年6月16日から右外顆部の腫脹と疼痛が出現、近医（整形外科）を受診した。CRP値、WBCの上昇が認められたため、感染症疾患と診断されてセフトリアムによる抗菌治療を6日間施行されて症状改善をえた。しかし、その後症状が再燃したため、当院整形外科を紹介され即日入院となった。入院時には両側足部が浮腫状に発赤腫脹しており、蜂窩織炎としてピペラシリン4g/日による抗菌治療が開始された。その後症状は徐々に改善し、1か月後に退院、以後は外来でフォローアップされていた。退院1か月後に多関節痛が出現、膠原病も疑われたため同年9月に内科紹介となった。ガリウムシンチグラフィでは両側の足首、膝、手首、股、肩、仙腸関節、両母指に帯状の集積が認められ、対称性関節炎および関節周囲炎の所見であった（図）。また、関節リウマチ特異抗体や抗核抗体などの膠原病関連の検査結果は全て陰性であったため、リウマチ因子陰性の対称性関節炎と診断して、少量プレドニゾロン（5mg/日）で治療を開始し、徐々に症状の改善を得た。その後プレドニゾロン漸減・オフ後の再燃を2度繰り返したため、現在はプレドニゾロン2mgを維持量として継続している。以上の臨床経過からRS3PEと診断した。

表 1 3症例の主な検査データ

		症例1	症例2	症例3
<b>血液</b>				
WBC	(/μl)	18900	13700	8100
Stab	(%)	19.0	79.0	
Seg	(%)	69.0	13.0	
Neut	(%)			73.8
Lym	(%)	9.0	8.0	16.6
RBC	(/μl)	401×10 <sup>4</sup>	331 ×10 <sup>4</sup>	465 ×10 <sup>4</sup>
Hb	(g/dl)	12.5	11.3	23.9
Ht	(%)	36.5	33.5	40.2
Plt	(/μl)	32.8×10 <sup>4</sup>	22.5×10 <sup>4</sup>	27.0×10 <sup>4</sup>
<b>生化学</b>				
TP	(g/dl)	5.9	6.4	7.6
Alb	(g/dl)	3.1	3.4	4.3
AST	(IU/l)	22	13	15
ALT	(IU/l)	18	9	8
LDH	(IU/l)	191	202	205
AIP	(IU/l)	194	191	368
T-Bil	(mg/dl)	0.8	2.2	0.7
Cre	(mg/dl)	0.6	0.6	0.7
BUN	(mg/dl)	10	16	18
UA	(mg/dl)	2.0	3.6	4.7
Na	(mEq/l)	136	139	142
Cl	(mEq/l)	94	100	103
K	(mEq/l)	3.6	3.5	4.2
<b>血清・免疫</b>				
CRP	(mg/dl)	9.44	18.14	3.46
MMP-3	(ng/ml)	51.0	319.3	97.5
抗核抗体		x40	x40	x40
RA 定性			(-)	(-)
RA 定量	(U/ml)	20		
<b>リウマチ特異抗体</b>				
IgG 欠損抗ガラクトース抗体		(-)	(-)	(-)
抗 CCP 抗体		(-)	(-)	(-)

### 考察

1985年、McCartyらはリウマチ因子陰性で対称性多関節炎を呈した10名の高齢者を報告し、従来の関節リウマチとは異なる病態を呈したこれらの症例を、Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema: RS3PEと提唱した<sup>1)</sup>。この疾患については未だ明確な診断基準はないが、McCartyらによると以下のような特徴的な臨床象を呈するとされる。①リウマチ因子陰性の対称性関節炎が急性に発症する。②手足に圧痕を伴う浮腫が出現する。③少量ステロイド治療により短期間で軽快する。

McCartyらの提唱を受けて、わが国でもこれまで高橋らやOideらがまとめた報告をしている<sup>2, 3)</sup>RS3PEの診断必ずしも容易ではなく、発熱と強い炎症所見のため、蜂窩織炎や感染性関節炎と診断されたり（症例1、3）、「不明熱」

とされたりして（症例2）、診断確定が遅れることがある。また、リウマチ性多発筋痛症との鑑別も問題となる。実際、症例1と症例2の発症時の血液検査では、核左方移動を伴う白血球増多と強い炎症反応（CRP上昇）が認められるため、臨床家は感染性疾患を第一に想定するであろう。感染性疾患の除外は症例1や症例3のように診断的抗菌治療への反応により判断することが多い。症例1も症例3も当初は抗菌治療に反応して解熱や炎症反応の低下が得られたようにみえたため、感染症か否かの判断は必ずしも容易ではなかった。一方、症例2では関節穿刺液が無菌状態であったことが診断の有力は手がかかりになった。症例1と症例3ではガリウムシンチグラフィが診断に極めて重要な役割を果たした。これらの症例では対称性に関節部位へのガリウム集積が認められた。一般的に感染性疾患は片側性であるため、両側対称性に関節炎、関節周囲炎、蜂窩織炎などを起こすことは極めてまれと考えて良い。従って、ガリウムシンチグラフィで両側対称性に集積が認められたときには、非感染性関節炎を強く疑う根拠になりうる<sup>4)</sup>。なによりも、高齢者が対称性関節炎や関節周囲炎の症状を呈したときには、RS3PEなどの非感染性関節炎の可能性も考えることが、診断確定のために重要である。

McCartyらはRS3PEの臨床的な特徴として、少量ステロイド治療により短期間で軽快するとしているが、本報告の症例1がステロイド治療終了後も寛解状態を維持しているのに対して、症例2と症例3はステロイド漸減に伴って再燃をきたしたため、少量ステロイド維持投与が必要になっている。文献的にも中等量のステロイドが必要であった症例やステロイド減量途中での再燃をきたした症例が報告されている。症例1と症例2では両側下腿・足の浮腫が顕著であったが、症例3は多関節痛出現時には浮腫は認めていなかった。これらの異なる臨床像は、RS3PEと呼ばれる疾患の病態が必ずしも単一ではないことを示唆している。これらの高齢者に発症する対称性関節炎が、関節リウマチの亜型なのかあるいは別疾患なのかについては、今後の検討を待たねばならない。

また、RS3PEについては間質性肺炎、パーキンソン病、痛風、サルコイドーシス、リウマチ性多発筋痛症ほか様々な併存疾患が報告されている。悪性疾患に伴って発症したとの報告も多く、これまで、胃癌、食道癌、肺癌、前立腺癌などの固形癌や、悪性リンパ腫、白血病などの血液悪性疾患に<sup>5)</sup>合併した症例が報告され、筆者も過去に1例経験している。これらの併存疾患がなんらかの免疫反応を誘発して、対称性関節炎を引き起こしていると考えられるが、

表 2 臨床症状と治療経過

症例	性別	年齢	リウマチ 家族歴	主な併 存症	自覚症状			治療	治療中 の再燃	維持量
					高熱	多関節痛	浮腫			
1	男	80	(+)?	糖尿病	(+)	(+)	(+)	大量プレドニゾロン・ 漸減	(-)	0
2	女	86	(-)	糖尿病 高血圧	(+)	(+)	(+)	大量プレドニゾロン・ 漸減	(+)	2mg
3	女	74	(-)	高血圧	(+)	(+)	(-)	少量プレドニゾロン	(+)	2mg

その機序の解明には至っていない。本報告の3症例については悪性疾患併存は現時点では明らかではないが、今後も慎重なフォローアップが必要と考えられる。

なお本稿の内容は第1回千歳臨床医学研究会（2010年1月30日）において報告した。

#### 参考文献

- 1) McCarty DJ, O' Duffy JD, Pearson L et al. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema. RS3PE syndrome. JAMA. 1985;254(19):2763-2767.
- 2) Oide T, Ohara S, Oguchi K et al. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE) syndrome in Nagano, Japan: clinical, radiological, and cytokine studies of 13 patients. Clin Exp Rheumatol. 2004;22(1):91-98.
- 3) 高橋宏三, 藤永洋, 小林元夫他. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE) 症候群の7例. 日本老年医学会雑誌2002; 39(6):643-647.
- 4) Takeguchi T, Sugawara Y, Kikuchi K et al. Remitting seronegative symmetric synovitis with pitting edema: scintigraphic and magnetic resonance imaging findings. Clin Nucl Med. 2003;28(9):766-768.
- 5) 菅正之, 山崎浩一, 濱田邦夫他. Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis With Pitting Edema (RS3PE) 症候群に合併した肺扁平上皮癌の1例. 肺癌 2004; 4 (1) : 61-66