

表3 血管炎症候群の  
治療法

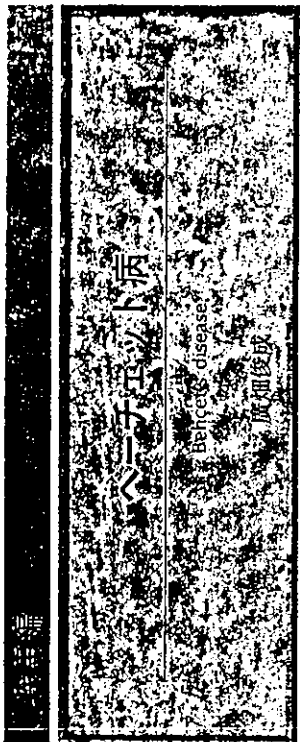
全身性	大動脈	中等動脈	小動脈	末梢動脈	皮膚	眼	腎	肺	心臓	神経	その他
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△
*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*

○：よく用いられる  
△：ときに用いられる  
\*：皮膚白血球破砕性血管  
炎、原因となる外来抗  
原が明らかである場合  
には、それを除去する。

障害が問題視される。皮膚白血球破砕性血管炎では、誘因が明らかであればそれを除去する。

References

- 1) Jennette, J. C., Falk, R.J., Andrassy, K. et al.: Nomenclature of systemic vasculitides. *Arthritis Rheum.* 37: 187-192, 1994
- 2) Gross, W. L., Schmitt, W.H., Csernok, E.: ANCA and associated diseases ; immunodiagnostic and pathogenetic aspects. *Clin. Exp. Immunol.* 91: 1-12, 1993
- 3) 松本美富士ほか：難治性血管炎全国疫学調査の基本的疫学像。厚生省特定疾患難治性血管炎分科会(分科会長 橋本博史)平成10年度研究報告書, 1999, p.15
- 4) Hata, A., Noda, M., Moriwaki, R. et al.: Angiographic findings of Takayasu arteritis : New classification. *Int. J. Cardiol.* 54(Suppl.): 155-163, 1996
- 5) 難治性血管炎調査研究班(班長 長澤俊彦)：結節性動脈周囲炎。難病の診断と治療指針。(厚生省保健医療局疾病対策課 監)六法出版社, 東京, 1997, p.107-115

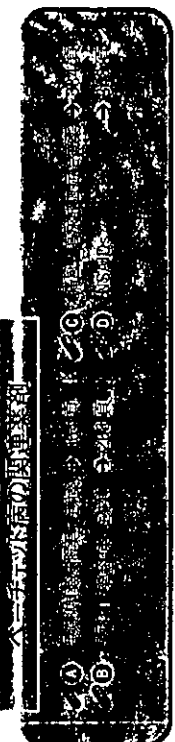


● 概要

ベーチェット病は、再発性口腔内アフタ性潰瘍、皮膚症状、外陰部潰瘍、眼病変を4大主症状とする原因不明の炎症に基づく症候群である。本症の病因は不明であるが、HLA-B51と関連した遺伝的素因と何らかの外因が発症に関与すると考えられている。本症の病態形成にあたっては、多少の例外はあるものの、Tリンパ球の異常反応に基づくサイトカインの産生による好中球の機能(活性酸素産生能・遊走能)の亢進が中心的役割を果たすものと考えられている。

原則としては、重篤な視力障害を残しうる眼病変、生命予後に影響を及ぼす特殊病型(神経・血管・腸管ベーチェット)に対しては積極的な薬物療法を行うが、口腔内アフタ、陰部潰瘍、皮膚病変に対してはステロイドの外用を中心とした局所療法で対応する。

慢性進行型の神経ベーチェットは患者のQOLを著明に阻害し、廃人同様にしてしまうという点から、もっとも憂慮すべき病態である。本症は、髄液中のIL-6の上昇が軽症の時期よりすでにみられることから、髄液中IL-6の持続的上昇により早期診断を行ったうえで、メトトレキサートを中心とした治療を行っていく必要がある。



**定義**

ペーチェット病は、再発性口腔内アプク性潰瘍、皮膚症状、外陰部潰瘍、眼病変を4大主症状とする原因不明の炎症に基づく症候群である。特殊な場合を除き、一定の部位の炎症が慢性に持続するのではなく、急性の炎症が反復し、増悪と寛解を繰り返しつつ遷延した経過をとるのが特徴である。本邦においては、本症を上記4主症状を示す完全型とそうでない不全型に分類している。また特殊病型として、腸管の潰瘍性病変を示す腸管ペーチェット、大小の動静脈の病変をきたす血管ペーチェット、脳幹・小脳・大脳白質の病変を主体とする神経ペーチェットの3型を定義している。

**病因**

本症はトルコ、中東、中国、日本を結ぶ帯状のシルクロードに沿った地域に多く、欧米では少ない。本邦における推定患者数は約18,300人(人口10万対14.9)で、男女比は0.96であり、発病年齢は30歳代にピークがある。

本症の病因は不明であるが、HLA-B51と関連した遺伝的素因と何らかの外因が発症に関与すると考えられている。本症を初めて報告したトルコ人の皮膚科医 Behçet は原因としてウイルスの関与を指摘したが、その後の研究でウイルスの分離に成功した報告はなく、現在では否定的である。一方、本症患者には扁桃炎・う歯の既往が多く、手術・外傷・抜歯などの増悪がみられることから、ある種の細菌抗原が本症の発症に関与する可能性が考えられている。

**病態生理(図1)**

本症の病態形成にあたっては、多少の例外はあるものの、Tリンパ球の異常反応に基づくサイトカインの産生(④、⑤)に基づくと考えられる好中球の機能(活性酸素産生能・遊走能)の亢進(⑥)に基づく炎症性の組織障害(⑦、⑧)が中心的役割を果たすものと考えられている。とくにこのなかで、痛風治療薬としても用いられるコルヒチンは好中球の機能を抑制し、免疫抑制薬のなかのシクロスポリンはTリンパ球の活性化を抑制することにより、ペーチェット病の病態形成を阻害する中心的役

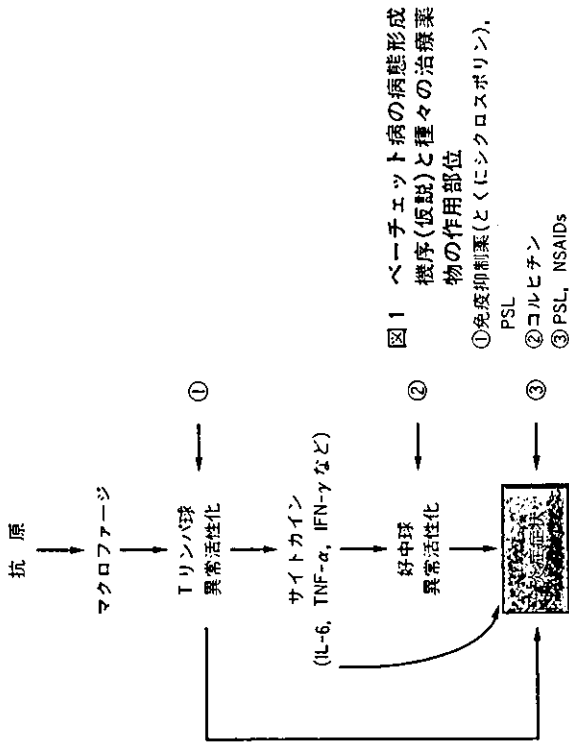


図1 ペーチェット病の病態形成機序(仮説)と種々の治療薬物の作用部位  
①免疫抑制薬(とくにシクロスポリン), PSL  
②コルヒチン  
③PSL, NSAIDs

割を果たしているものと考えられる。

患者Tリンパ球を *in vitro* で刺激培養すると、健康人あるいは対照群に比して、とくに連鎖球菌抗原や大腸菌抗原に対して過剰に反応してIFN-γを産生する。同様に、ペーチェット病患者Tリンパ球は健康人Tリンパ球は反応し得ないような低濃度のスパー抗原 Staphylococcal enterotoxin(SE)B や SEC1 に対して反応して、IFN-γを産生するが、低濃度あるいは高濃度の抗CD3抗体に対する反応性は対照群と差がない。したがって、ペーチェット病患者のTリンパ球の過敏反応性は、抗原受容体を介したシグナル伝達の異常によるものであると考えられている。

**病型(表1)**

主症状4つを示すものを完全型、主症状3つあるいは主症状2つに副症状2つ、あるいは定型的眼病変に主症状1つ(副症状2つ)を示すものを不全型としている。これとは別に特殊型として腸管ペーチェット・血管ペーチェット・神経ペーチェットの3つがある。

表1 ベーチエット病診断基準

1. 主症状	(1) 口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍
(2) 皮膚症状	a) 結節性紅斑 b) 皮下の血管性静脈炎 c) 毛嚢炎様皮疹、瘰癧様皮疹
(3) 眼症状	a) 虹彩毛様体炎 b) 網膜ぶどう膜炎(網脈絡膜炎) c) a, bを経過したと思われる虹彩後膜痛、水晶体上色素沈着、網脈絡膜萎縮、視神経萎縮、併発白内障、緑内障、眼球痛
(4) 外陰部潰瘍	
2. 副症状	(1) 変形や強直を伴わない関節炎 (2) 副睾丸炎 (3) 回盲部潰瘍で代表される消化器病変 (4) 血管病変 (5) 中等度以上の中枢神経病変
3. 病型診断の基準	(1) 完全型 主症状4つ (2) 不完全型 a) 主症状3つ(あるいは主症状2つと副症状2つ) b) 眼症状+主症状1つ(あるいは副症状2つ) (3) 疑い 主症状の一部が出没 (4) 特殊病型 a) 腸管(型)ベーチエット病 b) 血管(型)ベーチエット病 c) 神経(型)ベーチエット病

(厚生省ベーチエット病調査研究班 1987より引用)

臨床所見と診断

ベーチエット病の臨床症状は、診断の決め手として重要な4つの主症状と、重篤な臓器障害をきたしうる特殊病型を含む副症状に集約される。発症当初からすべての症状がそろふことは稀で、種々の症状が経時的に出没することが多い。

1. 主症状

1) 口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍

口腔粘膜のアフタ性潰瘍はほぼ必発で、初発症状である場合が多い。通常は約1週間程度で治癒する。ヘルペス口内炎との鑑別が問題になることがある。

2) 皮膚症状

結節性紅斑と毛嚢炎様皮疹(瘰癧様皮疹)がもっとも多くみられる。皮下の血管性静脈炎は下肢に好発する索状の皮下硬結で、結節性紅斑を合併することが多い。また、本症では皮膚の被刺激性が亢進しており、虫刺され・外傷などにより容易に化膿する傾向がある。

3) 眼症状

炎症が前眼部のみに起こる虹彩毛様体炎型と、眼底の病変を伴った網膜ぶどう膜炎型に大別される。前者では、視力低下・羞明感を自覚し、前房中に炎症細胞を認め、ときには前房蓄膿(hypopyon)を生じる。

一方、後者では視力低下の程度が強く、視力予後は左右することが多い。そのほか、ぶどう膜炎を経過したあとの続発性病変として、併発白内障・続発緑内障を生じる。

4) 外陰部潰瘍

陰茎・陰囊・小陰唇・陰壁などに口腔内アフタに似た境界鮮明の潰瘍を生じる。一般に発病初期に多くみられるが、口腔内アフタに比して再発は少ない。

2. 副症状

1) 関節炎

一般に四肢の大小関節に非対称に出現し、約1〜2週で消失し、関節の変形・強直や骨破壊をきたすことは稀である。

2) 副睾丸炎

副症状としての副睾丸炎はベーチエット病に特異性が高い。一過性だが再発性であり、HLA-B51と強く相関する傾向がある。

3) 消化器病変(腸管ベーチエット)

ベーチエット病においては食道から直腸までのすべての部位に潰瘍性病変を生じうる。食道潰瘍は比較的発病早期よりみられ、嚥下痛・嚥下困難をきたす。

一方、腸管ベーチエットは遅発性病変であり、定型的には回盲部に深い

潰瘍を形成する。腹痛・下血・腹部腫瘍を示し、穿孔すると外科的治療が必要となる。

- 4) 血管病変(血管ベーチエット)  
 血管ベーチエットも、ベーチエット病の遅発性病変である。動脈系よりも静脈系に頻度が高い。大静脈や主幹分枝の血栓性閉塞が典型的で、とくに下肢深部静脈に好発し、下肢の腫脹・疼痛・浮腫をきたす。また、胸腹部大動脈・股動脈での動脈形成や中型主幹動脈の血栓性閉塞も認められる。肺動脈瘤による喀血・心内膜病変・冠動脈病変なども稀にみられる。
- 5) 神経病変(神経ベーチエット)  
 神経病変は約10%の患者に出現し、やはり遅発性病変である。定型的には、脳幹・基底核周辺部・小脳を好発部位として比較的急性に発症し、発熱・頭痛などの髄膜炎様症状を伴うことも多い(急性型)。髄液検査では細胞数・蛋白濃度の上昇を示す。MRIでは、病変部位がT<sub>2</sub>強調画像あるいはフレア画像の高信号域として描出される。多彩な神経症状が時間的・空間的に多発することから、ときに多発性硬化症との鑑別が問題となる。また、シクロスポリン投与中の患者に急性型の神経ベーチエットに酷似する病変が出現することがある。これは、シクロスポリンにより急性型神経ベーチエットが誘発されたものと考えられる。

一方、一部の患者には慢性進行性の痴呆様の精神神経症状がみられ、治療抵抗性が徐々に進行し、ついには人格の荒廃をきたしてしまふ。こうした例ではHLA-B51の陽性率がきわめて高く、また髄液の細胞数・蛋白は正常値であるにもかかわらず、持続的に髄液中のIL-6が異常高値を示すのが特徴である。

**検査所見**

ベーチエット病にもっとも特異性の高い検査は、皮膚の被刺激性の亢進を反映する針反応(pathergy test)である。無菌の注射針を前腕部の皮膚に刺入し、24~48時間後に同部の発赤・膿疱の形成を認めれば陽性である。血液検査では、血清IgA・IgDの上昇を認めることが多い。活動期には末梢白血球数の増多・血沈の促進・血清CRP陽性・血清補体価の上昇などがみられる。ベーチエット病では抗核抗体などの自己抗体は通常陰性である。HLA-B51が陽性であれば診断上参考になる。

**鑑別すべき疾患**

鑑別すべきおもな疾患としては、ライター症候群、スイート病、サルコイドーシス、痛風、クローン病、潰瘍性大腸炎(とくに腸管ベーチエットとの鑑別)、パージャヤ病(とくに血管ベーチエットとの鑑別)、多発性硬化症(とくに神経ベーチエットとの鑑別)などである。

**治療**

1. 治療の基本方針

重篤な視力障害を残しうる眼病変、生命予後に影響を及ぼす特殊病型(神経・血管・腸管ベーチエット)に対しては積極的な薬物療法を行うが、口腔内アフタ、陰部潰瘍、皮膚病変に対してはステロイドの外用を中心とした局所療法で対応する。しかし、疼痛の強い場合や発作の頻度が高い場合には全身的薬物投与を行う。この場合はコルヒチン、非ステロイド抗炎症薬(NSIADs)が中心となる。コルヒチンは好中球機能を抑制することから、ベーチエット病の治療薬として採用されるが、副作用として下痢・乏精子症・月経異常・催奇性・筋症状(こむらえり)に注意する必要がある。

2. 病態に応じた治療の実際

1) 眼病変

前眼部型(虹彩毛様体炎)に対しては、散瞳薬の点眼、ステロイドの点眼や結膜下注射などに加えて、発作の予防を目的としてコルヒチンの全身投与も行う。網膜ぶどう膜炎型に対しては、ステロイドの外用に加えて、発作予防のための薬物の全身投与を精力的に行う。この際、コルヒチンで効果が不十分な場合は、シクロスポリンに切り換える。シクロスポリンは、血中濃度(服薬直前の最低値)を100~200 ng/mLに保つように投与量を調節する。シクロスポリンとコルヒチンとの併用はミオパチーを起しやすいため併用は避ける。シクロスポリンのそのほかの副作用として、腎障害、神経障害(髄膜脳炎様症状)にとくに注意が必要がある。なお、眼病変に対するステロイド薬の全身投与は原則としては行わない。

2) 神経・血管・腸管病変への対応

基本治療薬であるコルヒチンに加えて、中等量~大量のステロイド薬の全身投与(プレドニゾン30~60 mg/日相当)が行われる。症状が軽快し



# 薬物療法学

熊本大学教授  
石崎高志  
北海道大学教授  
鎌涌哲也  
北里大学教授  
望月真弓  
編集

*Drug Therapeutics*  
Evidence-based clinical use of drugs

南江堂

## Ⅲ 骨・関節疾患

### 概 要

骨・関節疾患において最も典型的な症状は、四肢・腰背部の痛みである。骨粗鬆症においては、脊椎の圧迫骨折に伴う腰背部痛が主徴をなす。関節リウマチや変形性関節症においては、手指の関節や膝関節などの痛みのために、日常生活に支障をきたすことが多い。また、変形性脊椎症では頸椎・腰椎にも変形をきたし、痛みを生ずる。

したがって、骨・関節疾患の薬物療法において、疼痛の除去は最も重要なポイントであり、主として非ステロイド性抗炎症薬 nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) が使用される。これに加えて、骨粗鬆症についてはその進展の予防のために、活性型ビタミンD製剤・カルシウム製剤・カルシトニン製剤・ビスホスホン酸製剤・ビタミンK<sub>2</sub>製剤が用いられる。関節リウマチの治療においては、上記のNSAIDに加えて、抗リウマチ薬あるいは免疫調節薬と称される寛解導入薬 disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARD) が使用される。変形性関節症においては、一般にその原因が荷重負荷の増大に伴う軟骨の変性にあり、NSAID以外の薬物療法は行われず、理学療法・手術療法が併用される。

### 1. 骨粗鬆症 osteoporosis

#### 症例 膠原病のステロイド治療に続発した骨粗鬆症

60歳，女性，主婦。1ヵ月前から四肢近位筋の筋力低下，筋萎縮，疼痛を認めた。CPK 571 IU/Lと上昇。筋生検にて多発性筋炎と診断され，プレドニゾロン 60 mg/日より投与開始された。症状軽快し，以後2週に5 mgの割合で減量，プレドニゾロン 30 mg/日となったところで，動作時の胸背部痛が出現するようになった。

#### 身体所見

背部(下位胸椎レベル)に叩打痛を認めた。

#### 検査所見

血液生化学的所見：総タンパク 6.0 g/dL，アルブミン 3.5 g/dL，ALP 146 IU/L，Ca 8.4 mg/dL，P 3.0 mg/dL，骨塩量(dual-energy X-ray absorptiometry, DXA法)：0.501 g/cm<sup>2</sup> (正常値に比し55%)  
胸椎 X線写真(図 III-1)：骨量低下と第8胸椎に圧迫骨折。

## 処方薬解説

薬品名	主作用機序・薬理学的特徴	禁忌・薬物動態など	服薬説明
アルファカルシドール(活性型ビタミンD)	肝で活性型代謝産物 $1\alpha, 25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ に代謝され、骨吸収抑制作用および骨形成促進を示し、また、小腸でのCa吸収率を改善する活性型ビタミンD製剤。カルシトリオールに比して遅効性で持続性 本症例以外の臨床適応 慢性腎不全、副甲状腺機能低下症、ビタミンD抵抗性くる病・骨軟化症におけるビタミンD代謝異常	<b>禁忌</b> 高カルシウム血症 <b>主な副作用</b> 高カルシウム血症(痙攣、高血圧、不整脈、胃痛等)、いらいら感、食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、発疹、不眠、頭痛、腎障害等 <b>主な相互作用</b> バルビツール酸、フェニトイン、コレステラミン(本剤の効果が減少)、チアジド系(本剤の効果が増加)、ジギタリス剤、Mg製剤、P製剤等(併用薬の効果を増加) <b>薬物動態</b> 5 $\mu\text{g}$ 服用後、 $t_{\text{max}}$ は9時間、 $t_{1/2}$ は17.6時間。また、胆汁がないと吸収されない	高カルシウム血症が現れた場合は、ただちに休薬する。また、熱や湿気で変性しやすい
レ-アスバラギン酸カルシウム	Ca摂取の不足を補うとともに、副甲状腺ホルモンの分泌を抑えて骨吸収を抑制するCa製剤 本症例以外の臨床適応 低カルシウム血症によるテタニー、テタニー関連症状	<b>禁忌</b> 高カルシウム血症、腎結石、重篤な腎不全 <b>主な副作用</b> 高カルシウム血症、結石症、悪心・嘔吐、便秘、食欲不振、倦怠感等 <b>主な相互作用</b> テトラサイクリン系、ニューキノロン系抗菌薬(併用薬の吸収を阻害)、強心配糖体(併用薬の作用を増強) <b>薬物動態</b> 塩化カルシウム、リン酸カルシウム、炭酸カルシウムに比べ体内利用率が高い	食後1-1.5時間後に服用
エルカトニン	破骨細胞を減少させること等によって骨吸収を抑制するとともに、骨芽細胞の骨形成を促進し、また、脳内のエンドルフィンに作用して鎮痛作用を示すカルシトニン製剤。さらに、尿中へのリン酸やCaの排泄を促進 本症例以外の臨床適応 高カルシウム血症、骨ページェット病	<b>禁忌</b> 本薬群過敏症、妊娠末期 <b>主な副作用</b> ショック症状、低カルシウム血症性テタニー、喘息発作、顔面潮紅、動悸、悪心・嘔吐、めまい等 <b>主な相互作用</b> パミドロン酸二ナトリウム(血清Caの急速な低下) <b>薬物動態</b> 40Uの筋注後、 $C_{\text{max}}$ は20分、 $t_{1/2}$ は44分である	週1回の筋注で骨の減少を抑えるとともに、疼痛をとり、3ヵ月程度使用して様子をみる旨を説明

(類似薬) その他の活性型ビタミンD製剤: カルシトリオール、ファレカルシトリオール。その他のカルシウム製剤: 塩化カルシウム、グルコン酸カルシウム、グリセロリンカルシウム、沈降炭酸カルシウム、乳酸カルシウム。その他のカルシトニン製剤: サケカルシトニン

(その他処方される可能性のある薬) エストロゲン製剤: エストリオール、結合型エストロゲン、イブリフラボン。ビタミンK<sub>2</sub>製剤: メナテトロン。ビスホスホン酸製剤: エチドロン酸二ナトリウム、アレンドロン酸ナトリウム、リセドロン酸ナトリウム

は副腎皮質ステロイドであり、副腎皮質ステロイド誘発骨粗鬆症と呼ばれる。

## b 病態生理

閉経後骨粗鬆症においては、卵巣由来のエストラジオールが急激に低下することにより、骨形成促進因子であるTGF- $\beta$ やIGF-I(insulin-like growth factor-I)の産生・作用が低下するとともに、骨吸収促進因子であるIL-1・IL-6・TNF- $\alpha$ ・プロスタグランジンの合成が高まり、骨形成の低下と骨吸収の促進に基づく高代謝回転型の骨量低下を示すことが明らかにされている。老人性骨粗鬆症においては、一般に、加齢に伴い骨形成促進因子の産生や作用が



の診断にあたっては、①骨密度減少の程度、②骨代謝回転の二つを評価しておくことが重要である。近年、骨密度の定量法には目覚ましい進歩がみられている。一般的には dual energy X-ray absorptiometry (DXA) がよく用いられる。しかし、DXAでは皮質骨と海綿骨とを個別に解析できないため、これらを別々に解析する目的で quantitative computed tomography (QCT) が用いられるが、DXAに比して被曝線量が大きいという欠点がある。

骨代謝回転の評価にあたっては、血中および尿中の骨代謝マーカーの測定が行われるようになった。骨吸収マーカーとしては、尿中カルシウム、尿中ヒドロキシプロリン、尿中デオキシピリジノリン、尿中NTx (I型コラーゲンN端テロペプチド)、血中酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ (TRAP) などがある。骨形成マーカーとしては、血中骨型アルカリホスファターゼ (BAP) や血中オステオカルシン (非分解型) などが有用である。

## f 治療

骨粗鬆症の治療は、骨折による疼痛への対症療法と、骨量の維持を目的とする治療に大別される。

### 1) 疼痛に対する治療

#### a) 非薬物療法

疼痛が軽減～消失する姿勢で、安静臥床させる。疼痛が軽減したら、徐々に坐位～立位へと負荷をかけてゆく。その場合でも、なるべく重いものは持たせないように注意する。

#### b) 薬物療法

疼痛に対しては、一般的に NSAID の坐薬がよく用いられるが、効果が十分でない場合は硬膜外麻酔なども考慮する。骨量増加作用を有するカルシトニン製剤には鎮痛作用もあるので、積極的に使用してゆく。

### 2) 骨量減少に対する治療

#### a) 非薬物療法

食事の注意 (ビタミンDやカルシウムを多く含む食物をとらせる)、および日光浴、散歩などの励行。

#### b) 薬物療法

##### ・開始の基準

- ① 閉経後骨粗鬆症：腰椎骨 BMD (bone mineral density) 値が成人平均値の 80% 以下に減少したもの (日本産科婦人科学会)。
- ② 老人性骨粗鬆症：①に準じるが、年齢・性・合併症などに応じて判断する必要がある。
- ③ 副腎皮質ステロイド誘発骨粗鬆症：プレドニゾン 7.5 mg/日以上の副腎皮質ステロイドを 6ヵ月以上内服する場合は、骨粗鬆症に対する予防的投薬を併用した方がよい。

##### ・治療薬の選択

原発性骨粗鬆症の治療薬の選択にあたっては、骨代謝回転が高代謝回転型か低代謝回転型かの鑑別を行うことが重要である。高代謝回転型の閉経後骨粗鬆症の場合は、骨吸収抑制作用を持つ薬物を用い、低代謝回転型の老人性骨粗鬆症の場合は、骨形成促進作

## 【プロブレムリスト】

	アセスメント		プラン			
	診 断	治療の必要性	薬物療法	薬剤選択時の留意点	治療目標	
#1 朝の両手指のこわばり	関節リウマチ	薬物療法	副腎皮質ステロイド, NSAID 抗リウマチ薬 (DMARD)	副腎皮質ステロイドは炎症の強い症例に少量のみ用いる NSAID 使用にあたっては胃腸障害, 腎障害に留意する DMARD 使用にあたっては, とくに腎障害, 肺障害, 骨髄障害等に留意する	こわばりの除去 疼痛の軽減 関節の炎症の軽減・可動域の確保 皮下結節の消失	
#2 両膝関節の腫脹・疼痛, 歩行困難	関節リウマチ	薬物療法				
#3 両手指の小関節, 両手関節, 両膝関節それに両足関節の腫脹と圧痛	関節リウマチ	薬物療法				
#4 両肘頭部の示指頭大の皮下結節	関節リウマチ	薬物療法				
#5 Fe 20 $\mu\text{g}/\text{dL}$ , 総鉄結合能 163 $\mu\text{g}/\text{dL}$	慢性炎症に伴う鉄代謝異常	薬物療法				Fe・総鉄結合能の正常化
#6 リウマトイド因子 2,360 IU/mL, CRP 20.0 mg/dL, 血沈 142 mm/時間	関節リウマチ	薬物療法				リウマトイド因子, CRP の陰性化, 血沈の正常化
#7 手指 X 線での骨びらん, 骨粗鬆症	関節リウマチ	薬物療法				X 線上での骨破壊の進行の阻止

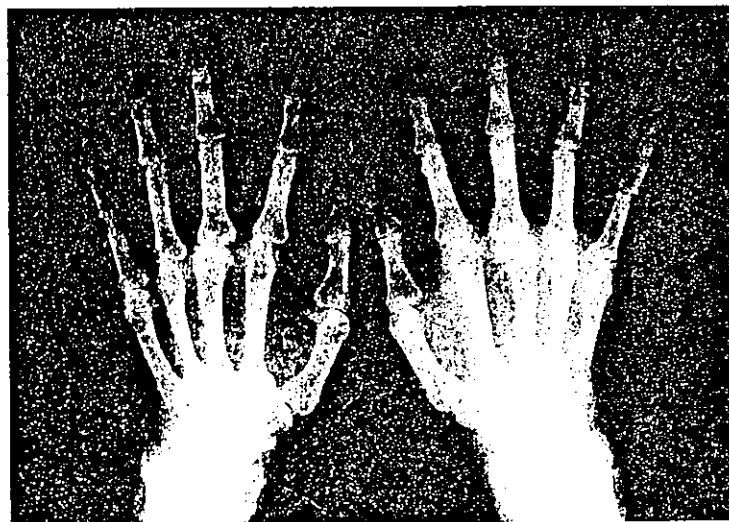


図 III-2 関節リウマチによる手指の小関節の破壊

の副腎皮質ステロイド(プレドニゾン2.5-7.5 mg/日)を追加する。DMARDとしては注射金剤やSH基剤(ペニシラミンあるいはブシラミン)をまず考慮する。わが国でも近年, 欧米では“DMARD”としての第一選択であったメトトレキサートの少量パルス療法が保険適用となり, 処方頻度が増加している。

**【処方】** プレドニゾロン錠(5 mg) 1/2錠 分1 朝食後  
 インドメタシンファルネシルカプセル(100 mg) 4カプセル 分2 朝夕食後  
 プシラミン錠(100 mg) 1錠 分1 朝食後  
 [またはリウマトレックスカプセル®(2 mg) 2-4カプセル/週, 12時間ごと]

## 疾患の概説

### a 定義・分類

RAは、関節滑膜に主座を持つ慢性の非化膿性の炎症性疾患であり、関節の骨・軟骨の破壊をきたす。胸膜炎、心膜炎、皮膚潰瘍、多発性単神経炎、上強膜炎などの関節外症状が前景に立ったものを、とくに悪性関節リウマチと呼んでいる。

### b 病態生理

RAの病態形成にあたっては、種々の免疫担当細胞、炎症細胞、血管内皮細胞、滑膜細胞、およびこれらにより産生されるサイトカイン、免疫複合体などが重要な役割を果たすものと考えられている(図III-3)。関節滑膜における細胞増殖や組織破壊において、骨髄の異常が重要な役割を果たしていることが近年認識されており、各種抗リウマチ薬の作用機序と併せて研究が進められている。末梢血から滑膜の活性化血管内皮細胞を通じて、骨髄由来の細胞が滑膜内に進入すると考えられている。骨髄の間質細胞は、リンパ球の成熟・分化にも影響を及ぼす(ナース様作用)。

### c 病因・危険因子

RAの病因はいまだ不明である。ただ、RA患者ではHLA-DR4, DR1の頻度が有意に高いことから、こうした遺伝的素因に加えて、なんらかの外因が加わって発症するものと考えられる。危険因子としては、過労、ストレス、感染、手術などが挙げられている。

### d 症 状

RAは、長期にわたり寛解と増悪を繰り返す非化膿性の関節の炎症で、全身の関節の腫脹・疼痛を主症状とする。進行すると骨の破壊、関節の変形・拘縮をきたす。とくに手指の小関節(近位指節間関節・中手指節間関節)、手関節は、炎症の好発部位であり、両手の朝のこわばりが初発症状となることが多い。皮下結節は無痛性で硬く、肘関節前腕側の伸側に好発し、リウマチ結節とも呼ばれる。

### e 検査・診断

血液検査においては、血沈の促進やCRP陽性などの炎症所見が重要で、とくに血沈値はRAの活動性をよく反映する。血清中にみられるリウマトイド因子は、IgGのFc部分に対する自己抗体で、主にIgMクラスである。リウマトイド因子はRA患者の約80%で陽性となる。一般に血清補体価はRAで上昇するが、悪性関節リウマチでは逆に低下するのが大きな特徴である。RAの診断は、1987年アメリカリウマチ協会の診断基準に基づいて行われる(表III-1)。

表 III-1 関節リウマチ分類基準 (1987年改訂)

基準	定義
1. 朝のこわばり	関節およびその周辺の朝のこわばりが、最大寛解する前に少なくとも1時間続くこと
2. 3ヵ所以上での関節炎	少なくとも3ヵ所の関節で、同時に軟部組織の腫脹または液浸潤(骨の過成長のみであってはならない)が、医師により確認されること。部位は14ヵ所、すなわち左右のPIP(近位指節間)、MCP(中手指節間)、手関節、肘、膝、踝、MTP(中足趾関節)の関節とする
3. 手関節炎	手関節、MCP、またはPIPの関節の少なくとも1ヵ所で、腫脹(定義は上記に同じ)が確認されること
4. 対称性関節炎	体の左右の同じ関節部位が、同時に罹患していること(定義は上記2に同じ)。(ただし、PIP、MCP、MTPの両側性罹患については、対称性が完全でなくてもよい)
5. リウマトイド結節	骨突起部、伸筋表面、または傍関節部位に皮下結節が、医師により確認されること
6. 血清リウマトイド因子	血清リウマトイド因子レベルが、異常値を示すこと。測定法に限定はないが、正常な対照被験者での陽性率は、5%未満であること
7. X線異常所見	手または手関節の後前投影によるX線写真上で、関節リウマチの典型的な所見が認められること。こうした所見には、関節のびらんあるいは罹患関節に局在した、あるいはその関節周辺に最も顕著な、明確な骨の脱石灰化が含まれていること(変形性関節炎の所見のみではこれに該当しない)

分類上、これらの7項目のうち少なくとも4項目について該当している場合、関節リウマチ(RA)とみなす。基準1-4は少なくとも6週間継続していなければならない。二つの臨床診断を持つ患者であっても除外しない。「定型的な(classic)」、「確実な(definite)」、あるいは「おそらく(probable)」RA、といった表現は使わない。  
[アメリカリウマチ学会、1987年]

これを受けて、RAの治療にあたっては、病初期よりその免疫異常を是正するために、DMARDの積極的使用が行われるようになってきている。DMARDの選択については、現在のところ一定の基準はない。一般的には、作用の比較的強力な注射金製剤やSH基剤(ペニシラミンまたはプシラミン)を、病初期から選択する機会が多い。免疫抑制剤であるメトトレキサートは少量で強力な抗リウマチ効果を示し、しかも長期連用が可能なことから、RAに対するDMARDとしての第一選択薬剤となっている。

#### c) 副腎皮質ステロイド

副腎皮質ステロイドは、大量に用いた場合、RAの炎症に対して少なくとも一時的には劇的に奏功する。しかし、減量に伴って必ず炎症は再燃すること、また長期連用に伴って骨粗鬆症や動脈硬化等の副作用の発生が増加すること、さらに副腎皮質ステロイド単独ではRAの関節破壊を阻止し得ないことなどから、患者の日常生活・社会生活を維持するために必要最小限の量を使用するべきであると考えられている。一般的には、プレドニゾン2.5-7.5 mg/日を、患者の状態に応じて投与する。

#### d) 治療目標

前述したようにRAの治療の目標は、炎症を鎮静化し、関節の破壊・変形・拘縮を予防することにつける。そのために薬物療法を長期間にわたり継続せねばならず、患者の負担ははかりしれない。同時に、こうした長期間にわたる薬物療法により生じ得る、諸々の副作用の発生を可及的に予防しなくてはならない。したがって、患者の経済的負担は増えるが、定期的に血液・尿検査などを施行し、重篤な副作用の発生を未然に防ぐよう努めなくてはならない。

## 【プロブレムリスト】

	アセスメント		プラン		
	診 断	治療の必要性	薬物療法	薬剤選択時の留意点	治療目標
#1 両膝の歩行時の痛み	膝関節炎	理学療法, 薬物療法	NSAID	とくになし	疼痛の軽減
#2 両膝の腫脹	膝関節炎	理学療法, 薬物療法	NSAID		腫脹の軽減
#3 身長 152 cm, 体重 58 kg	肥満	食事療法			
#4 膝関節内側の裂隙狭小化・骨棘形成	変形性膝関節症	理学療法, 薬物療法	NSAID		疼痛・腫脹の軽減

## 処方薬解説

薬品名	主作用機序・薬理学的特徴	禁忌・薬物動態など	服薬説明
ザルトプロフェン	シクロオキシゲナーゼを阻害することにより、プロスタグランジンの合成を抑制して抗炎症・鎮痛・解熱作用を示すプロピオン酸系抗炎症薬 本症例以外の臨床適応 関節リウマチ, 腰痛症, 肩関節周囲炎, 頸肩腕症候群, 手術後・外傷・抜歯後の疼痛	<b>禁忌</b> 消化性潰瘍, 重篤な血液障害, 肝障害, 腎障害, 心機能不全, アスピリン喘息, 授乳婦 <b>主な副作用</b> ショック症状, ネフローゼ症候群, 発疹, 急性腎不全, 溶血性貧血, 消化性潰瘍, 胃部不快感, 胃痛, 悪心, 肝障害等 <b>主な相互作用</b> キノロン系抗菌薬(痙攣), クマリン系抗凝血薬, スルホニル尿素系糖尿病用薬(併用薬の作用増強), チアジド系薬(併用薬の作用減弱), リチウム(併用薬の作用増強) <b>薬物動態</b> 80 mg 投与後, $t_{max}$ は約 1.2 時間, $t_{1/2\beta}$ は 9 時間で, 24 時間以内に約 82% が尿中に排泄される	胃障害を防ぐために食後に服用
インドメタシンバップ	シクロオキシゲナーゼを阻害することにより、プロスタグランジンの合成を抑制して抗炎症・鎮痛作用を示すインドール酢酸系の貼付型抗炎症薬で無臭の製剤 本症例以外の臨床適応 肩関節周囲炎, 上腕骨上顆炎, 腱・腱鞘炎, 腱周囲炎, 筋肉痛, 外傷後の腫脹・疼痛	<b>禁忌</b> アスピリン喘息 <b>主な副作用</b> 発赤, かゆみ, かぶれ, ヒリヒリ感, 腫脹等の皮膚症状 <b>薬物動態</b> 1日2回連続貼付において, 貼付後, $t_{max}$ は1日後, そのまま $C_{max}$ が持続し, 薬剤除去後3日で1/4に低下する	粘膜や湿疹部位等に貼らない。汗等を拭き取って貼る。風呂等に入る場合には30分くらい前に剥がす

(類似薬) その他のプロピオン酸系抗炎症薬：前項の「2. 関節リウマチの項」を参照

その他の非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)：前項の「2. 関節リウマチの項」を参照

その他の貼付型抗炎症薬：サリチル酸含有製剤, ケトプロフェン製剤, フェルピナク製剤, フルルビプロフェン製剤等

## 疾患の概説

## a 定義・分類

変形性関節症は、慢性の経過をたどりつつ進行する関節の変形により、疼痛・腫脹などの愁訴を引き起こす。原因により一次性・二次性に分類され、後者は外傷や先天性の形成異常

薬物療法は、NSAIDを中心とした治療以外に、軟骨の修復を目的とした治療が試みられている。

## 1) 薬物療法

### a) 非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)

変形性関節症においては、運動痛、圧痛などの鎮静化と、関節症に随伴する二次性滑膜炎と関節周囲の軟部組織の炎症の抑制のために、NSAIDが用いられる。NSAIDは単なる消炎鎮痛作用のみならず、プロスタグランジンによる関節軟骨の変性の進展を抑制する効果があり、この点からも変形性関節症の治療薬として有用である。

変形性関節症の患者は、一般に高齢である。したがって高血圧や糖尿病など、ほかの疾患を合併している場合も少なくない。こうした場合は、NSAIDと他剤の相互作用について、十分熟知しておく必要がある。

### b) 関節内注入療法(軟骨修復を目的として)

変形性関節症においては、関節内局所の潤滑、軟骨の変性防止、軟骨の修復、疼痛除去を目的として、ヒアルロン酸製剤関節内注入が行われる。ヒアルロン酸は関節液の構成成分であり、人工関節液様の作用に加えて、組織再生促進作用・拘縮防止作用などがあることが認められている。

## 2) 手術療法

関節部位により、いくつかの手術方法がある。高齢者の変形性膝関節症では、一般に人工膝関節置換術が行われる。

## 参考書

- 1) 厚生省保健医療局疾病対策課：慢性関節リウマチの診察・治療マニュアル，日本リウマチ財団，1997
- 2) 塩川優一：リウマチ学，同文書院，1989
- 3) 柏崎禎夫，岡崎 健：慢性関節リウマチの治療，南江堂，1988

# 末期関節リウマチにおける骨粗鬆症および椎体骨折

中 山 久 徳    松 井 利 浩  
杉 井 章 二    小 澤 義 典  
當 間 重 人

臨床リウマチ（日本臨床リウマチ学会雑誌）別冊

平成14年9月発行

Vol.14 / No. 3

## 末期関節リウマチにおける骨粗鬆症および椎体骨折

Key words: rheumatoid arthritis,  
osteoporosis,  
vertebral fracture,  
glucocorticoid,  
bone mineral density

国立相模原病院 リウマチ科

中山 久徳 松井 利浩  
杉井 章二 小澤 義典  
當間 重人

### はじめに

関節リウマチ (RA) はその病態解明が進み、以前に比べ治療内容も格段に進歩している。しかし、専門的な医療を十分に享受できなかったり、あるいは治療抵抗性であったなどの理由により不幸にも末期 RA といわざるを得ない状態に陥った症例も多く見られる。ここでいう末期 RA とは、RA に伴う関節骨破壊あるいは臓器障害が進行し、その結果 QOL や ADL が著しく低下し、その障害が高度かつ不可逆的である状態を意味する。末期 RA には、関節や骨病変による肢体不自由、重症肺病変による慢性呼吸不全、アミロイドーシスによる腎不全や消化器障害、および骨粗鬆症による椎体圧迫骨折などの病態が含まれる。本稿では特に RA に伴う骨粗鬆症と椎体骨折に照準を絞り、その現状を当科における検討をもとに概説したい。

### 方 法

当科通院中の RA 患者のうち二重エネルギー X 線吸収法 (DXA) により骨密度を測定し得た 415 症例を対象とした。骨粗鬆症の評価は、日本骨代謝学会の「原発性骨粗鬆症の診断基準 (2000 年度改訂版)」<sup>1)</sup> に準じた。すなわち、脆弱性骨折が認められるかあるいは腰椎骨密度が若年成人平均値 (YAM) の 70% 未満であるとき骨

粗鬆症と診断した。但し、退行性変化などにより腰椎骨密度が実勢を反映していないと考えられる場合には大腿骨頸部骨密度を用いた。男性の場合もこの基準に則った。対象患者は胸腰椎単純写真にて椎体骨折の有無を判定<sup>16)</sup>し、さらに DXA 法 (QDR-4500) により腰椎正面および大腿骨頸部の骨密度を測定し上記に従って骨粗鬆症の診断を行った。グルココルチコイドを投与されている患者は診療録より可能な限り投与期間およびプレドニゾロン (PSL) 換算の総投与量を調べた。

### 結 果

#### 1. 患者背景 (表 1)

RA 患者 415 例のうち、男性は 39 例 (平均年齢 64.6 歳)、女性は 376 例 (平均年齢 60.5 歳) であった。女性のうち閉経後女性は 329 例 (平均年齢 62.7 歳) であり、閉経より平均 13.4 年経過していた。274 例 (66.0%) はグルココルチコイド (GC) を服用しており、診療録から GC の投与状況を調べ得た 118 例では、平均投与量は 5.4 mg/日 (PSL 換算) であり、平均投与期間は 1875.8 日 (約 5 年)、平均総投与量は 10.2 g (PSL 換算) であった。

#### 2. 骨粗鬆症の有病率 (表 2)

RA 患者の 39.8% は骨粗鬆症を合併していた (図 1)。これを性別で比べると、男性では 20.5

Osteoporosis and vertebral fractures in the patients with rheumatoid arthritis, as influential complications with impaired daily activities.

Hisanori Nakayama, Toshihiro Matsui, Syoji Sugii, Yoshinori Ozawa, Shigeto Tohma.  
Division of rheumatology, National Sagami Hospital.

(2002. 7. 4 受付, 2002. 7. 18 受理)



表1 患者背景データ

症例数	全体 415	女性 376	閉経前女性 47	閉経後女性: 329	男性 39
年齢, * (歳)	60.9±0.5	60.5±0.5	62.7±0.4	44.7±1.0	64.6±1.3
閉経後年数, * (年)	13.4±0.4	13.4±0.4	13.4±0.5	0	---
身長, * (cm)	152.8±0.3	151.7±0.3	151.2±0.3	155.0±0.8	163.6±0.9
体重, * (kg)	51.8±0.4	51.0±0.4	50.8±0.5	52.1±1.3	59.5±1.8
Body mass index, * (kg/m <sup>2</sup> )	22.2±0.2	22.2±0.2	22.2±0.2	21.7±0.5	22.2±0.6
罹患期間, * (年)	15.1±0.5	15.5±0.5	16.0±0.6	11.4±1.2	11.3±1.6
グルココルチコイド使用, (例, %)	274 (66.0)	248 (66.0)	220 (66.9)	28 (59.6)	26 (66.8)
PSL 換算総投与量, * (mg)	10173.8±717.8	10170.0±770.9	9772.7±674.6	12894.1±4097.9	10220.0±1730.7
投与期間, * (日)	1875.8±112.7	1837.7±116.9	1935.3±130.6	1206.7±200.7	2349.8±448.1
PSL 換算平均投与量, * (mg/日)	5.4±0.2	5.3±0.3	5.3±0.3	4.9±0.2	5.2±0.4

\* 平均±標準誤差

表2 骨密度, 骨粗鬆症および椎体骨折の患者数と有病率

症例数	全体 415	女性 376	閉経前女性 47	閉経後女性 329	男性 39
腰椎 BMD, * (g/cm <sup>2</sup> )	0.811±0.008	0.799±0.008	0.776±0.009	0.959±0.020	0.928±0.029
大腿骨頸部 BMD, * (g/cm <sup>2</sup> )	0.600±0.007	0.588±0.007	0.575±0.008	0.678±0.020	0.692±0.022
骨粗鬆症, (例, %)	165 (39.8)	157 (41.8)	157 (47.7)	0	8 (20.5)
椎体骨折≥1, (例, %)	83 (20.0)	77 (20.5)	77 (23.4)	0	6 (15.4)
椎体骨折≥2, (例, %)	40 (9.6)	38 (10.1)	38 (11.6)	0	2 (5.2)

\* 平均±標準誤差

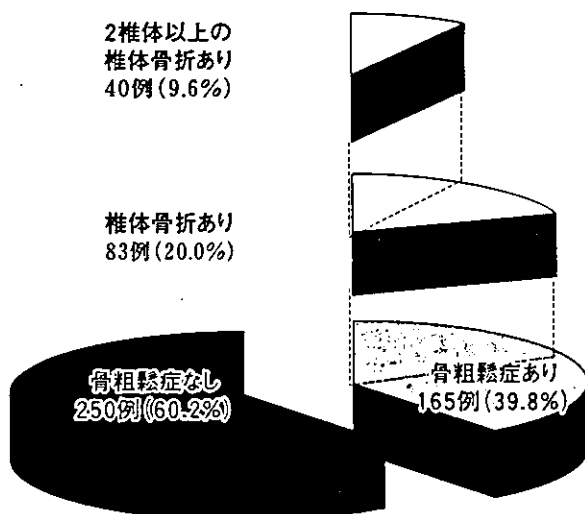


図1 RA 症例(n=415)における骨粗鬆症および椎体骨折の有病率

%であるのに対し女性では41.8%と有意に高率であった。閉経前後の比較では、閉経前女性では骨粗鬆症は1例もなかったが閉経後女性では47.7%と約半数にみられた。各年代別に骨粗鬆症の有病率をみると、50歳未満では0%であるが多くの女性が閉経を迎える50歳代では23.0%を占め、60歳代以降では半数以上に骨粗鬆症が認められた(図2)。

### 3. 椎体骨折の有病率(表2, 図1)

RA患者で1椎体以上の骨折は20.0%にみられた。これは骨粗鬆症を合併したRA患者の約半数を占めた。さらに2椎体以上の骨折は9.6%にみられ、椎体骨折を有する患者の約半数は2つ以上の椎体骨折があるということになった。女性では加齢とともに椎体骨折の有病率も高まるが、男性では一定の傾向は認められなかった(図3)。女性骨粗鬆症患者のうち椎体骨折を認

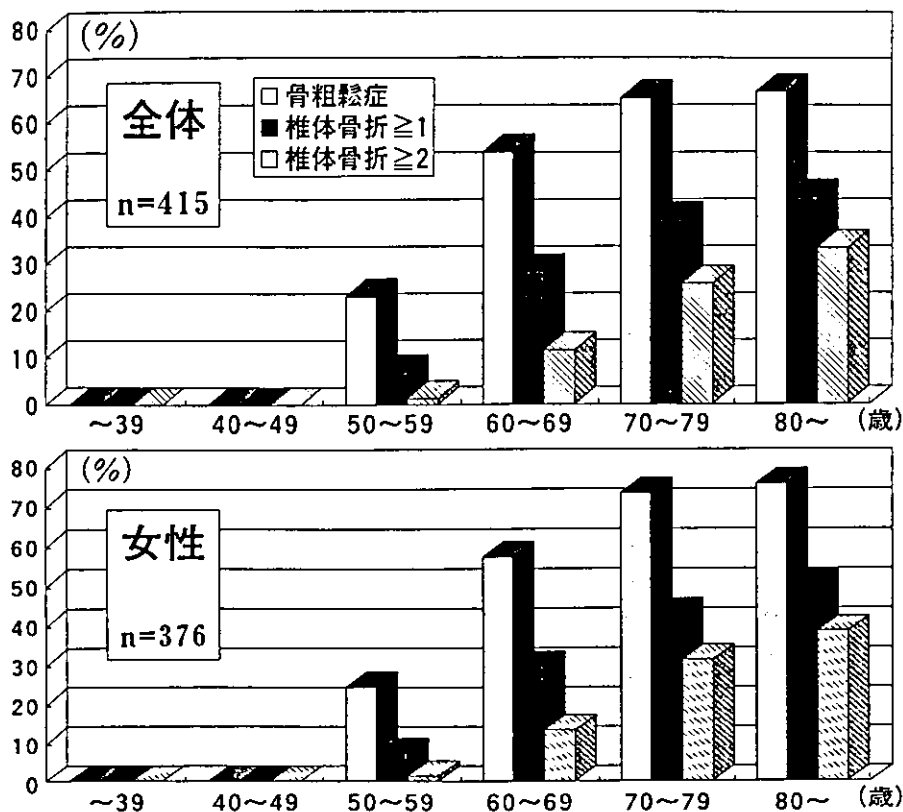


図2 年代別の骨粗鬆症および椎体骨折の有病率

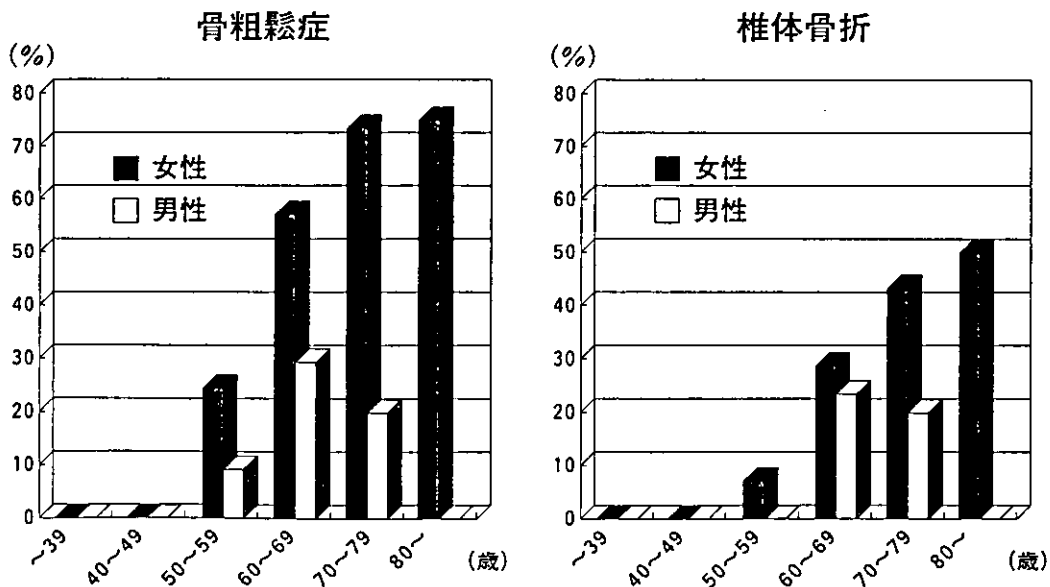


図3 骨粗鬆症および椎体骨折の有病率の性別比較

める割合は50代女性では30.3%, 60歳, 70歳代ではそれぞれ50.6%, 58.5%であり80歳代以降では66.7%に及んだ (図2)。

4. RA 罹病期間による骨粗鬆症, 椎体骨折 (図4)

RA 発症から5年未満の患者では24.3%に骨粗鬆症の合併があった。この比率は罹患期間が長くなるにつれ高まる傾向を示し, 発症から30年以上経過している患者では骨粗鬆症合併が62.5%を占めた。椎体骨折の有病率も罹患期間

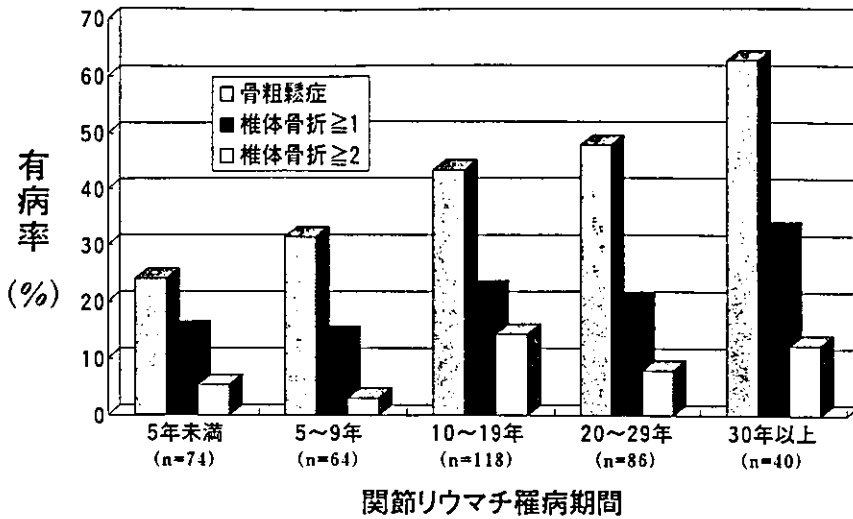


図4 罹病期間による骨粗鬆症および椎体骨折の有病率の比較

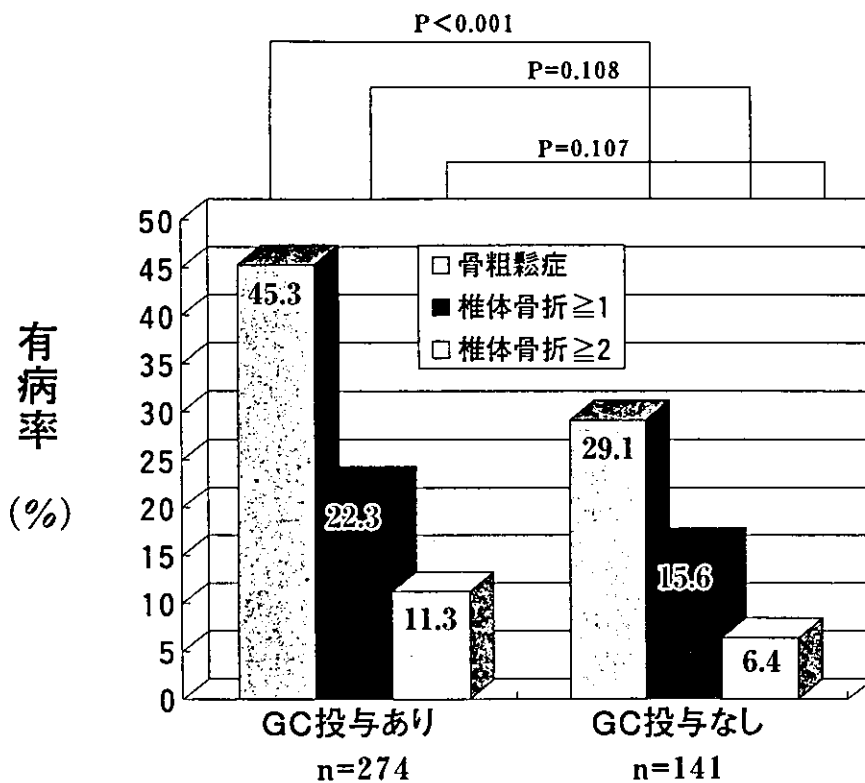


図5 グルココルチコイド投与の有無による骨粗鬆症および椎体骨折の有病率の比較

が長いほど高率であり、罹患年数が5年未満では14.9%であるが、30年以上では32.5%と増加していた。罹患期間が長くなるということは加齢も進むためRAの要因に比べ年齢が骨粗鬆症の有病率に及ぼす影響が強まると考えられる。そこで、閉経後女性に限定して罹患期間と骨粗鬆症および椎体骨折の有病率を検討したが結果はほぼ同様であった(結果未掲載)。

5. グルココルチコイド(GC)投与と骨粗鬆症、

椎体骨折(図5)

GCを投与されているRA患者群の45.3%は骨粗鬆症を合併しており、これはGC非投与患者群の29.1%に比べて有意に(p<0.001)高率であった。椎体骨折の有病率もGC投与群では22.3%、GC非投与群では15.6%であり前者が高率であったが統計学的には有意ではなかった。GCの服用状況を把握し得た118例については総投与量、投与期間および1日平均投与量に

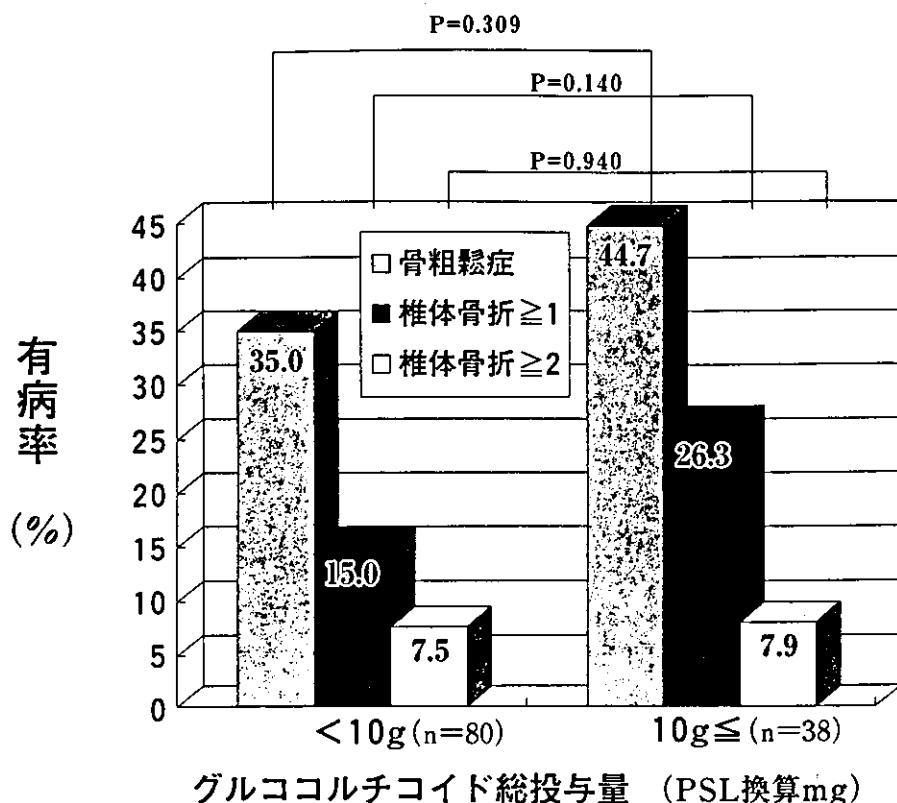


図6 グルコルチコイド総投与量による骨粗鬆症および椎体骨折の有病率の比較

による骨粗鬆症、椎体骨折の有病率の差異を検討した。PSL換算で10g以上のGCを服用している患者群では骨粗鬆症と椎体骨折の有病率はそれぞれ44.7%、26.3%であるのに対して、10g未満の患者群ではそれぞれ35.0%、15.0%でありいずれもPSL換算10g以上を投与されている群で高率であったが統計学的に有意差は認められなかった。2つ以上の椎体骨折の発生率は両群で差がなかった(図6)。GC総投与量を段階的に区分し、それぞれの骨粗鬆症や椎体骨折の有病率についても解析したが一定の傾向は認められなかった。GCの投与期間との関係では、投与10年以上の患者群では50.0%が骨粗鬆症を有し、27.3%に椎体骨折が見られた。しかし、投与1年以内の患者においても骨粗鬆症は38.1%、椎体骨折は19.0%に認められており、GC投与期間と有病率にも一定の傾向はみられなかった。PSL換算2.5mg/日以下の服用では骨粗鬆症は9例中1例のみに認め、椎体骨折はなかった。2.5mgを超え5mg/日以下のGC服用では37.0%に骨粗鬆症を、15.1%に椎体骨折を認めた。5mgを超え7.5mg/日以下ではそれぞ

れ53.9%、30.8%と増加し、いずれの有病率も概ね平均投与量の増加とともに高くなる傾向がみられた。さらに、PSL 5mg/日を超える服用群はこれ以下の群に比べて有意に(p=0.028)椎体骨折が明らかになった。

6. 病期分類別の骨粗鬆症、椎体骨折(図7)

調査時点でSteinbrockerの病期分類<sup>14)</sup> Stage Iの患者群では26.1%に骨粗鬆症を、11.6%に椎体骨折を合併していた。一方、Stage IVの患者群ではそれぞれ49.1%、24.2%であり、病期が進むにつれて骨粗鬆症、椎体骨折とも有病率は高まる。

7. 機能障害度分類別の骨粗鬆症、椎体骨折(図8)

RAの機能障害度分類<sup>9)</sup> Class 1の患者群では骨粗鬆症および椎体骨折はそれぞれ29.9%、15.9%を占め、Class 2では44.4%、18.3%、Class 3では53.3%、20.0%と増加し、Class 4では全例骨粗鬆症および椎体骨折を認めた。Class 4に該当する患者が4例と少なかったのは、椎体骨折の存在が明らかであるが骨密度測定が困難であり対象外となったためである。