

207. Hingorani, M. M. and O'Donnell, M. (2000) A tale of toroids in DNA metabolism. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **1**, 22–30.
208. Yabuta, N., Kajimura, N., Mayanagi, K., Sato, M., Gotow, T., Uchiyama, Y., et al. (2003) Mammalian Mcm2/4/6/7 complex forms a toroidal structure. *Genes Cells* **8**, 413–421.
209. Masai, H. and Arai, K. (2002) Cdc7 kinase complex: a key regulator in the initiation of DNA replication. *J. Cell Physiol.* **190**, 287–296.
210. Shreeram, S., Sparks, A., Lane, D. P., and Blow, J. J. (2002) Cell type-specific responses of human cells to inhibition of replication licensing. *Oncogene* **21**, 6624–6632.
211. Tercero, J. A. and Diffley, J. F. (2001) Regulation of DNA replication fork progression through damaged DNA by the Mec1/Rad53 checkpoint. *Nature* **412**, 553–557.
212. Tercero, J. A. and Diffley, J. F. (2003) A central role for DNA replication forks in checkpoint activation and response. *Mol. Cell* **11**, 1323–1336.
213. Wang, H. and Elledge, S. J. (1999) DRC1, DNA replication and checkpoint protein 1, functions with DPB11 to control DNA replication and the S-phase checkpoint in *Saccharomyces cerevisiae*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **96**, 3824–3829.
214. Wang, H. and Elledge, S. J. (2002) Genetic and physical interactions between DPB11 and DDC1 in the yeast DNA damage response pathway. *Genetics* **160**, 1295–1304.
215. Mäkineniemi, M., Hillukkala, T., Tuusa, J., Reini, K., Vaara, M., Huang, D., et al. (2001) BRCT domain-containing protein TopBP1 functions in DNA replication and damage response. *J. Biol. Chem.* **276**, 30399–30406.
216. You, Z., Kong, L., and Newport, J. (2002) The role of single-stranded DNA and Pol  $\alpha$  in establishing the ATR, Hus1 DNA replication checkpoint. *J. Biol. Chem.* **277**, 27088–27093.
217. Kumagai, A. and Dunphy, W. G. (2000) Claspin, a novel protein required for the activation of Chk1 during a DNA replication checkpoint response in *Xenopus* egg extracts. *Mol. Cell* **6**, 839–849.
218. Lee, J., Kumagai, A., and Dunphy, W. G. (2003) Claspin, a Chk1-regulatory protein, monitors DNA replication on chromatin independently of RPA, ATR, and Rad17. *Mol. Cell* **11**, 329–340.
219. Kumagai, A. and Dunphy, W. G. (2003) Repeated phosphopeptide motifs in Claspin mediate the regulated binding of Chk1. *Nat. Cell Biol.* **5**, 161–165.
220. Chini, C. C. and Chen, J. (2003) Human Claspin is required for replication checkpoint control. *J. Biol. Chem.* **278**, 30057–30062.
221. Gilbert, C. S., Green, C. M., and Lowndes, N. F. (2001) Budding yeast Rad9 is an ATP-dependent Rad53 activating machine. *Mol. Cell* **8**, 129–136.
222. Alcasabas, A. A., Osborn, A. J., Hu, F., Werler, P. J., Bousset, K., Fukuya, K., et al. (2001) Mrc1 transduces signals of DNA replication stress to activate Rad53. *Nat. Cell Biol.* **3**, 958–965.
223. Tanaka, K. and Russell, P. (2001) Mrc1 channels the DNA replication arrest signal to checkpoint kinase Cds1. *Nat. Cell Biol.* **3**, 966–972.

224. Shimada, K., Pasero, P., and Gasser, S. M. (2002) ORC and the intra-S-phase checkpoint: a threshold regulates Rad53p activation in S phase. *Genes Dev.* **16**, 3236–3252.
225. Choy, J. S. and Kron, S. J. (2002) NuA4 subunit Yng2 function in intra-S-phase DNA damage response. *Mol. Cell Biol.* **22**, 8215–8225.
226. Marchetti, M. A., Kumar, S., Hartsuiker, E., Maftahi, M., Carr, A. M., Freyer, G. A., et al. (2002) A single unbranched S-phase DNA damage and replication fork blockage checkpoint pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **99**, 7472–7477.
227. Falck, J., Petrini, J. H., Williams, B. R., Lukas, J., and Bartek, J. (2002) The DNA damage-dependent intra-S phase checkpoint is regulated by parallel pathways. *Nat. Genet.* **30**, 290–294.
228. Cortez, D., Wang, Y., Qin, J., and Elledge, S. J. (1999) Requirement of ATM-dependent phosphorylation of BRCA1 in the DNA damage response to double-strand breaks. *Science* **286**, 1162–1166.
229. Li, S., Ting, N. S., Zheng, L., Chen, P. L., Ziv, Y., Shiloh, Y., et al. (2000) Functional link of BRCA1 and ataxia telangiectasia gene product in DNA damage response. *Nature* **406**, 210–215.
230. Moynahan, M. E. (2002) The cancer connection: BRCA1 and BRCA2 tumor suppression in mice and humans. *Oncogene* **21**, 8994–9007.
231. Brodie, S. G. and Deng, C. X. (2001) BRCA1-associated tumorigenesis: what have we learned from knockout mice? *Trends Genet.* **17**, S18–S22.
232. D'Andrea, A. D. and Grompe, M. (2003) The Fanconi anaemia/BRCA pathway. *Nat. Rev. Cancer* **3**, 23–34.
233. Yang, S., Kuo, C., Bisi, J. E., and Kim, M. K. (2002) PML-dependent apoptosis after DNA damage is regulated by the checkpoint kinase hCds1/Chk2. *Nat. Cell Biol.* **4**, 865–870.
234. Wu, X., Ranganathan, V., Weisman, D. S., Heine, W. F., Ciccone, D. N., O'Neill, T. B., et al. (2000) ATM phosphorylation of Nijmegen breakage syndrome protein is required in a DNA damage response. *Nature* **405**, 477–482.
235. Zhao, S., Weng, Y. C., Yuan, S. S., Lin, Y. T., Hsu, H. C., Lin, S. C., et al. (2000) Functional link between ataxia-telangiectasia and Nijmegen breakage syndrome gene products. *Nature* **405**, 473–477.
236. Gatei, M., Young, D., Cerosaletti, K. M., Desai-Mehta, A., Spring, K., Kozlov, S., et al. (2000) ATM-dependent phosphorylation of nibrin in response to radiation exposure. *Nat. Genet.* **25**, 115–119.
237. D'Amours, D. and Jackson, S. P. (2002) The Mre11 complex: at the crossroads of DNA repair and checkpoint signaling. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **3**, 317–327.
238. Lim, D. S., Kim, S. T., Xu, B., Maser, R. S., Lin, J., Petrini, J. H., et al. (2000) ATM phosphorylates p95/nbs1 in an S-phase checkpoint pathway. *Nature* **404**, 613–617.
239. Petrini, J. H. (2000) The Mre11 complex and ATM: collaborating to navigate S phase. *Curr. Opin. Cell Biol.* **12**, 293–296.
240. Tauchi, H., Matsuura, S., Kobayashi, J., Sakamoto, S., and Komatsu, K. (2002) Nijmegen breakage syndrome gene, NBS1, and molecular links to factors for genome stability. *Oncogene* **21**, 8967–8980.

241. Wang, H., Wang, X., Zhou, X. Y., Chen, D. J., Li, G. C., Iliakis, G., et al. (2002) Ku affects the ataxia and Rad 3-related/CHK1-dependent S phase checkpoint response after camptothecin treatment. *Cancer Res.* **62**, 2483–2487.
242. Feijoo, C., Hall-Jackson, C., Wu, R., Jenkins, D., Leitch, J., Gilbert, D. M., et al. (2001) Activation of mammalian Chk1 during DNA replication arrest: a role for Chk1 in the intra-S phase checkpoint monitoring replication origin firing. *J. Cell Biol.* **154**, 913–923.
243. Cliby, W. A., Lewis, K. A., Lilly, K. K., and Kaufmann, S. H. (2002) S phase and G<sub>2</sub> arrests induced by topoisomerase I poisons are dependent on ATR kinase function. *J. Biol. Chem.* **277**, 1599–1606.
244. Wang, B., Matsuoka, S., Carpenter, P. B., and Elledge, S. J. (2002) 53BP1, a mediator of the DNA damage checkpoint. *Science* **298**, 1435–1438.
245. Redon, C., Pilch, D. R., Rogakou, E. P., Orr, A. H., Lowndes, N. F., and Bonner, W. M. (2003) Yeast histone 2A serine 129 is essential for the efficient repair of checkpoint-blind DNA damage. *EMBO Rep.* **4**, 1–7.
246. Costanzo, V., Shechter, D., Lupardus, P. J., Cimprich, K. A., Gottesman, M., and Gautier, J. (2003) An ATR- and Cdc7-dependent DNA damage checkpoint that inhibits initiation of DNA replication. *Mol. Cell.* **11**, 203–213.
247. Stewart, G. S., Wang, B., Bignell, C. R., Taylor, A. M., and Elledge, S. J. (2003) MDC1 is a mediator of the mammalian DNA damage checkpoint. *Nature* **421**, 961–966.
248. Canman, C. E. (2003) Checkpoint mediators: relaying signals from DNA strand breaks. *Curr. Biol.* **13**, R488–R490.
249. Goldberg, M., Stucki, M., Falck, J., D'Amours, D., Rahman, D., Pappin, D., et al. (2003) MDC1 is required for the intra-S-phase DNA damage checkpoint. *Nature* **421**, 952–956.
250. Hubscher, U., Maga, G. and Spadari, S. (2002) Eukaryotic DNA polymerases. *Annu. Rev. Biochem.* **71**, 133–163.
251. Lindsey-Boltz, L. A., Bermudez, V. P., Hurwitz, J., and Sancar, A. (2001) Purification and characterization of human DNA damage checkpoint Rad complexes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **98**, 11236–11241.
252. Melo, J. A., Cohen, J., and Toczyski, D. P. (2001) Two checkpoint complexes are independently recruited to sites of DNA damage in vivo. *Genes Dev.* **15**, 2809–2821.
253. Kondo, T., Wakayama, T., Naiki, T., Matsumoto, K., and Sugimoto, K. (2001) Recruitment of Mec1 and Ddc1 checkpoint proteins to double-strand breaks through distinct mechanisms. *Science* **294**, 867–870.
254. Zou, L., Cortez, D., and Elledge, S. J. (2002) Regulation of ATR substrate selection by Rad17-dependent loading of Rad9 complexes onto chromatin. *Genes Dev.* **16**, 198–208.
255. Weiss, R. S., Matsuoka, S., Elledge, S. J., and Leder, P. (2002) Hus1 acts upstream of chk1 in a mammalian DNA damage response pathway. *Curr. Biol.* **12**, 73–77.
256. Bao, S., Tibbetts, R. S., Brumbaugh, K. M., Fang, Y., Richardson, D. A., Ali, A., et al. (2001) ATR/ATM-mediated phosphorylation of human Rad17 is required for genotoxic stress responses. *Nature* **411**, 969–974.

257. Weiss, R. S., Leder, P., and Vaziri, C. (2003) Critical role for mouse Hus1 in an S-phase DNA damage cell cycle checkpoint. *Mol. Cell Biol.* **23**, 791–803.
258. Varley, J. (2003) TP53, hChk2, and the Li-Fraumeni syndrome. *Methods Mol. Biol.* **222**, 117–29.
259. Sharpless, E. and Chin, L. (2003) The INK4a/ARF locus and melanoma. *Oncogene* **22**, 3092–3098.
260. Lindstrom, M. S. and Wiman, K. G. (2002) Role of genetic and epigenetic changes in Burkitt lymphoma. *Semin. Cancer Biol.* **12**, 381–387.
261. Cangi, M. G., Cukor, B., Soung, P., Signoretti, S., Moreira, G., Ranashinge, M., Jr., et al. (2000) Role of the Cdc25A phosphatase in human breast cancer. *J. Clin. Invest.* **106**, 753–761.
262. Shiloh, Y. (2001) ATM and ATR: networking cellular responses to DNA damage. *Curr. Opin. Genet. Dev.* **11**, 71–77.
263. Bell, D. W., Varley, J. M., Szydlo, T. E., Kang, D. H., Wahrer, D. C., Shannon, K. E., et al. (1999) Heterozygous germ line hCHK2 mutations in Li-Fraumeni syndrome. *Science* **286**, 2528–2531.
264. Stewart, G. S., Maser, R. S., Stankovic, T., Bressan, D. A., Kaplan, M. I., Jaspers, N. G., et al. (1999) The DNA double-strand break repair gene hMRE11 is mutated in individuals with an ataxia-telangiectasia-like disorder. *Cell* **99**, 577–587.
265. Bagby, G. C., Jr. (2003) Genetic basis of Fanconi anemia. *Curr. Opin. Hematol.* **10**, 68–76.
266. Tischkowitz, M. D. and Hodgson, S. V. (2003) Fanconi anaemia. *J. Med. Genet.* **40**, 1–10.
267. Taniguchi, T., Garcia-Higuera, I., Andreassen, P. R., Gregory, R. C., Grompe, M., and D'Andrea, A. D. (2002) S-phase-specific interaction of the Fanconi anemia protein, FANCD2, with BRCA1 and RAD51. *Blood* **100**, 2414–2420.
268. Taniguchi, T., Garcia-Higuera, I., Xu, B., Andreassen, P. R., Gregory, R. C., Kim, S. T., et al. (2002) Convergence of the Fanconi anemia and ataxia telangiectasia signaling pathways. *Cell* **109**, 459–472.
269. Venkitaraman, A. R. (2002) Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. *Cell* **108**, 171–182.
270. Scully, R. and Livingston, D. M. (2000) In search of the tumour-suppressor functions of BRCA1 and BRCA2. *Nature* **408**, 429–432.
271. Pagano, G. and Youssoufian, H. (2003) Fanconi anaemia proteins: major roles in cell protection against oxidative damage. *Bioessays* **25**, 589–595.
272. Xu, X., Aprelikova, O., Moens, P., Deng, C. X., and Furth, P. A. (2003) Impaired meiotic DNA-damage repair and lack of crossing-over during spermatogenesis in BRCA1 full-length isoform deficient mice. *Development* **130**, 2001–2012.
273. Ababou, M., Dutertre, S., Lecluse, Y., Onclercq, R., Chatton, B., and Amor-Gueret, M. (2000) ATM-dependent phosphorylation and accumulation of endogenous BLM protein in response to ionizing radiation. *Oncogene* **19**, 5955–5963.
274. Ababou, M., Dumaire, V., Lecluse, Y., and Amor-Gueret, M. (2002) Bloom's

- syndrome protein response to ultraviolet-C radiation and hydroxyurea-mediated DNA synthesis inhibition. *Oncogene* **21**, 2079–2088.
275. Lange, B. M. (2002) Integration of the centrosome in cell cycle control, stress response and signal transduction pathways. *Curr. Opin. Cell Biol.* **14**, 35–43.
276. Nigg, E. A. (2002) Centrosome aberrations: cause or consequence of cancer progression? *Nat. Rev. Cancer* **2**, 815–825.
277. Tarapore, P. and Fukasawa, K. (2002) Loss of p53 and centrosome hyperamplification. *Oncogene* **21**, 6234–6240.

TODAY'S THERAPY  
2004

今日の  
治療指針

私はこう治療している

[ポケット判]

総編集

山口 徹 北原 光夫

責任編集

相澤 飯塚 内山 押味 河野 小林 白川 武谷 富野 中谷 堀内 松本 柳澤 山脇  
好治 一 聖 夫 茂 泰 一 雄 二 己 壽 男 勁 俊 繁 孝 成人  
飯田 井 廻 大 友 鎌 谷 健 二 郡 島 田 杉 田 永 井 中 村 沢 八 木 山 田  
三 雄 道 夫 弘 士 直 之 郎 和 幸 壽 保 雄 厚 志 利 孝 政 次 聰 明 信 博

〈五十音順〉

医学書院

原発性SSは一般に10-20年の長期にわたって症状はあまり進行することはないが、約5%に悪性リンパ腫を合併することがあり、経過観察を十分に行う必要がある。

診断は、1999年に新しく採択された厚生労働省のSSの改訂診断基準が用いられる。①生体病理組織検査、②口腔検査、③眼科検査、④血清検査の4項目からなり、いずれか2項目以上を満たせばSSと診断する。

経路別処方

本症は病型によって治療方針が異なる。一般に乾燥症状のみの症例(腺型)は非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)やステロイド薬の適応とはならない。腺外症状を呈する症例(腺外型)に対してNSAIDsやステロイド薬が使用される。

A. 乾燥症状のある症例

①処方例 1), 2) のいずれかに3), 4) を適宜組み合わせる
人工涙液の点眼

1) ヒアレインミニ点眼薬(0.1%+0.3%), またはヒアレイン点眼薬(0.1%) 1回1-2滴 1日4-5回

2) アイライゾ点眼薬 1回1-2滴 1日4-5回
ヒアレインミニ点眼薬には防腐剤が含まれないため、角結膜炎の強い症例に適している。

3) モイソオプテック(ドライアイ用保護用眼鏡)
4) プラックによる涙点閉鎖

B. 口腔乾燥症状のある症例

②処方例 1) に2)-7) のいずれかを適宜組み合わせる

1) カリベドエドゾゾル(50 mL) 1回1-2秒 1日4-5回 口腔内噴霧

2) イソジンガザル(30 mL) 20倍に希釈し1日数回ががい

3) カリベドエドゾゾル(30 mg) 1-3カプセル 1分-3分 食後

4) フェルピテン錠(2.5 mg) 6錠 分3 食後

5) ビンボル錠(4 mg) 3-6錠 分3 食後 (保険適用外)

6) ツムラマ門冬液(9.0 g) 分2-3 食前または食間(保険適用外)

7) ツムラマ参葉茶湯(9.0 g) 分2-3 食前または食間(保険適用外)

C. 活動性の低い腺外臓器病

1. 発熱, 関節痛, 反復性唾液腺腫脹, リンパ節腫脹など

③処方例 下記のいずれかを用いる
1) ロキソニン錠(60 mg) 3錠 分3 食後

指導する。
・レイノー現象のある患者には保温に注意させる。
・感染症に罹患しやすく、上気道感染の予防にうがいを励行させる。

・う歯を生じやすく、歯磨きを励行させる。
・個々の症例により違いが大きいので、対応はきめ細かに行う。

成人発症スチル病

Adult-Onset Still Disease

廣畑俊成 新潟大学助教授・内科

病態と診断

成人発症スチル病は小児の全身型若年性関節リウマチ(スチル病)の成人型と考えられる。不明熱の原因となることが多く、その病態形成にあたっては、高サイトカイン血症(IFN-γ, TNF-α, IL-6など)が重要な役割を担うと考えられている。本症では、39°C以上におよぶ弛張熱、関節痛・サーモンピンク色の丘疹状紅斑(リウマトイド疹)の3主徴に加えて、咽頭痛・リンパ節腫脹などがみられる。検査所見では好中球主体の白血球数増加、血沈の促進、CRPの上昇が必発で、さらに肝機能異常、血清フェリチン値の著明な上昇(正常上限の5倍以上)を認めることが多い。抗核抗体やリウマトイド因子は通常陰性である。

本症の診断は上記の臨床・検査所見の組み合わせによりなされるが、感染症・悪性腫瘍・膠原病などの除外診断を的確に行うことが重要である。成人スチル病研究班による分類基準(Yamaguchi M, et al. 1992)もよく用いられている。

治療方針

成人発症スチル病と診断した場合は、まず中等量から大量の副腎皮質ステロイドの投与を行う。効果が出ない場合は、ステロイドパルス療法や免疫抑制剤の併用を考慮する。免疫抑制剤の中ではメトトレキサートがよく用いられる。初期治療により炎症が十分に鎮静化したあと、副腎皮質ステロイドをゆっくりと減量する。急激な減量により再燃をきたしやすいので、2週ごとに総投与量の10%程度の減量を目安とする。

A. 基本治療

③処方例 下記の1)を単独、もしくは2), 3)のいずれかと組み合わせる
1) ロキソニン錠(60 mg) 3錠 分3 食後

2) ツムラマドコロール注 1回500-1,000 mg 1日1回 点滴静注 3日間連続(保険適用外)

投与中は高血圧、高血糖、胃潰瘍の発生などに注意する。

3) スズトドレキセード錠(2.5 mg) 3-4錠 分2-3 週1回 食後(保険適用外)

B. 血球貪食症候群を合併した場合の治療

④処方例

ネオオザルカブセル(25 mg) 6カプセル 分2-3 週1回 食後(保険適用外)

血中トランプ値を50-100 ng/mLに保つよう投与量を適宜調節する。

■患者説明のポイント

・本症の診断には他疾患の除外が重要であることを説明する。

・原則として生命予後は良好だが、時に血球貪食症候群・DIC・アミロイドーシスなど重篤な合併症をきたすことがある。

・寛解する例がある反面、慢性関節炎に移行したり、また長期寛解のあと再発する場合もある。

■服薬指導上の注意

・ステロイド治療による副作用(特に骨粗鬆症・動脈硬化)とその対策についてよく説明する。

・ステロイド内服中は決してむやみに減量あるいは中断しないように十分に説明しておく。

■看護・介護のポイント

・リウマトイド疹は発熱時に一過性に出現することが多いので、注意深く観察する。

・薬剤アレルギーが現れやすいので注意する。

・大量のステロイドや免疫抑制療法中には易感染性に注意を払う。

フェルティイ症候群

Felty Syndrome

尾崎承一 聖マリアンナ医科大学教授・内科(リウマチ・膠原病・アレルギー・内科)

病態と診断

フェルティイ症候群は、脾腫と好中球減少症(2,000/μL以下)を伴う関節リウマチ(RA: rheumatoid arthritis)の一亜型である。本症はRAの1%以下にみられ、その95%はHLA-DR4陽性である。RAの発症後10-20年して発生する例が多い。50-70歳の女性に多く、男女比は1:2-4である。脾腫の程度はさまざまであるが、脾腫の大きさと好中球減少の程度は相関しない。本症の関節症状は一般のRAに比して関節変形や骨破壊

# 今日の 整形外科 治療指針 第5版

編集

二ノ宮節夫

埼玉医科大学教授

富士川恭輔

防衛医科大学校教授

越智 隆弘

国立相模原病院院長

国分 正一

東北大学大学院教授

岩谷 力

国立身体障害者リハビリテーションセンター  
更正訓練所所長



表 5-4 関節リウマチに対する生物学的製剤使用に際して提唱されているガイドライン(日本リウマチ学会, 2003 年)

<p>・MTX 6 mg/週を 3 カ月以上投与持続してもコントロール不良の RA 患者</p> <p>加えて以下の 3 項目を満たす者</p> <p>①疼痛関節 6 個以上</p> <p>②腫脹関節 6 個以上</p> <p>③CRP 2.0 mg/dl あるいは ESR 28 mm/h 以上</p> <p>・禁忌事項</p> <p>結核などの感染症, カリニ肺炎, うっ血性心不全, 悪性腫瘍, 多発性硬化症などの脱髄疾患</p> <p>・医師・医療施設への条件</p> <p>即日胸部 X 線撮影, および読影し日和見感染の治療が可能なこと。</p> <p>注射によるアナフィラキシー症状に緊急対応が可能なこと。</p>
--

ついて同意を得ること。

DMARDs は遅効性で, 無効例, 副作用例もあるが, RA 関節破壊の防止には DMARDs のみが有用で, DMARDs なしでは RA 症状の寛解が期待できないことを説明する。

②抗リウマチ剤副作用への恐怖心を和らげること。

副作用の説明は薬への恐怖心をかえってあおるが, 副作用への予備知識こそが, 副作用の早期発見, 早期対応に結びつくことを説明する。

③患者に対する心のケアを忘れないこと。

RA 患者の苦痛や心の悩みに耳を傾け, 一緒に対応策を考える姿勢をとり, 将来の RA 治療に希望を失わせないことが大切である。決して, 「リウマチは治らない」, 「リウマチだからしかたない」に類する言葉は言ってはならない。

■看護ケアとリハビリ上の注意

①RA 患者の心理 (ときにうつ状態, 医療への不信心, 依存心が強いなど) を理解すること。

②関節拘縮の強い RA 患者への介助, リハビリでは, まず自動運動をさせて, 動かせる関節可動域の範囲で痛みの様子をみながら行うこと。決して急に他動運動を行ってはならない。

③RA 患者学的者では皮膚の萎縮, 毛細血管の脆弱性があるので, かかえたり, 手足をつかむときには手掌または上肢全体を使ってやさしく行うこと。

## 関節リウマチ合併症の治療

Treatment of complications of rheumatoid arthritis

広畑俊成 帝京大学・助教授 (内科学)

■疾患概念 関節リウマチは関節滑膜に主座を持つ,

慢性進行性の非化膿性炎症である。その治療経過中にさまざまな合併症を生じる。その中には関節リウマチの関節外病変として生じるものもあるが, 治療薬 (抗リウマチ薬, 非ステロイド性抗炎症薬; NSAIDs) による副作用である場合も少なくない。

〔臨床症状〕

(1)貧血: 関節リウマチの活動期には小球性低色素性の貧血がみられる。これは鉄の利用障害に基づくものであり, 通常血清鉄は低下するが, フェリチンは正常もしくは増加する。フェリチンが低下している場合は, 消化管出血などの合併に注意する必要がある。

(2)腎障害: 活動性の持続する関節リウマチ患者においては, 血清アミロイド A 蛋白 (SAA) が持続的に上昇し, この SAA 由来のアミロイドが全身の臓器に沈着しアミロイドーシスを生じる。アミロイドーシスにおいて最も高頻度に見られるのが蛋白尿で, ネフローゼ症候群に至ることも少なくない。一方, 抗リウマチ薬の中で注射金製剤や SH 化合物 (プシラミン, D-ペニシラミン) の副作用としても蛋白尿を来す。

(3)間質性肺炎: 関節リウマチの関節外病変として間質性肺炎 (いわゆるリウマチ肺) を合併することがある。無症状の場合も多いが, 進行すると呼吸困難を来す。一方, 抗リウマチ薬の中で注射金製剤, SH 化合物, サラゾスルファピリジン, メトトレキサートが間質性肺炎を来す。とくにメトトレキサートによる間質性肺炎は, 発熱を伴い進行も急速であり, 気づかずに放置すると致命的となるので注意が必要である。

(4)消化性潰瘍: ほとんどが NSAIDs に起因するものである。約半数が無症状であり, 穿孔してはじめて気づかれることも少なくない。

■診断のポイント

(1)貧血: 血清鉄の低下を伴う小球性色素性貧血をみた場合, 必ず体内の鉄の貯蔵量を反映する血清フェリチンの測定も合わせて行うことが重要である。フェリチンの低下を伴う場合は, 消化管出血などの出血性疾患の有無を検索する必要がある。

(2)腎障害: 活動性の関節リウマチ患者で血清アミロイド A 蛋白が高値であり, かつ蛋白尿を認める場合は, アミロイドーシスが疑われる。確定診断のためには腎生検や胃・十二指腸粘膜生検を行い, アミロイドの沈着を証明する必要がある。一方, 抗リウマチ薬による腎障害においては, 腎生検で膜性腎症の組織所見を呈することが多い。

(3)間質性肺炎: 間質性肺炎の診断にあたっては, 胸部 CT スキャンによる画像診断と血清 KL-6 や SP-D などのマーカーの上昇が役に立つ。しかし, リウマチ肺と薬剤性の間質性肺炎を鑑別する有用な手立てはな

い。したがって、ある薬剤を投与している間に間質性肺炎を発症した場合は、直ちにその薬剤は中止すべきである。

(4)消化性潰瘍：胃腸障害を思わせるような自覚症状のある場合は勿論、それがない場合でも、NSAIDs投与中の患者には定期的な便潜血検査を行う。便潜血陽性の場合、また陰性でも自覚症状のある場合は胃・十二指腸内視鏡検査を施行して消化性潰瘍の有無をチェックする。

## 治療方針

### 1 貧血

①血清フェリチンの低下を認めない場合は関節リウマチの活動性の抑制に努めることが重要で、鉄剤の投与は行わない。

②消化性潰瘍などの出血性病変の存在する場合には、その治療を行うことは言うまでもない。また、この場合は鉄剤の投与を行う。

### 2 腎障害

①生検でアミロイドーシスが確定した場合は、関節リウマチの活動性を低下させて、血清アミロイド A 蛋白の低下をはかる。

②腎障害に対しては、食事療法（塩分制限、蛋白制限）や利尿剤などの対症療法で対応し、必要な場合は血液透析へ移行する。

③薬剤性腎障害と診断された場合は、その薬剤を直ちに中止し、副腎皮質ステロイドの全身投与を行う（プレドニゾロン 30～50 mg/日）。蛋白尿が消失したらプレドニゾロンを徐々に減量する（2週で 2.5～5 mg 程度ずつ）。

### 3 間質性肺炎

①リウマチ肺で無症状の場合はとくに治療の必要はない。

②リウマチ肺および薬剤性間質性肺炎で、呼吸困難の進行するものに対しては、副腎皮質ステロイドの全身投与（プレドニゾロン 30～60 mg/日）を行う。必要に応じて酸素投与を行う。

③上記の治療によってもなお症状が進行する場合は、ステロイドパルス療法、免疫抑制剤の投与（シクロホスファミドパルス療法やシクロスポリンなど）を行う。この段階では必要に応じて、気管内挿管を行いレスピレーター管理とする。

### 4 消化性潰瘍

①薬物療法（プロトンポンプ阻害薬やヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬に加えて、NSAIDs を用いている場合にはミソプロストールを併用する）。

②ヘリコバクター・ピロリ感染症を合併している場

合には、積極的に除菌を行う。

## 患者説明のポイント

①アミロイドーシスや間質性肺炎については、予後不良となる場合も少なくないので、家族に対しては十分な説明を行っておく必要がある。

②出現しうる薬剤の副作用については、投与前に患者に説明しておくべきであろう。

## 関節リウマチの機能訓練、装具療法とリハビリテーション

### *The therapeutic exercise, brace therapy and rehabilitation in rheumatoid arthritis*

上好昭孝 関西鍼灸大学・教授 [大阪府熊取町]

〔概説〕 関節リウマチ (RA) は関節を中心に緩解と再燃を繰り返しながら、疾患と障害が共存する全身疾患である。多くの罹患者は関節機能障害を伴い日常生活活動 (ADL) が低下し、障害者となる疾患といえる。関節痛と周囲筋・筋膜性の反射性スパズムから四肢屈曲拘縮が起こる。機能障害を少なくすることで ADL 能力が維持可能なため、機能訓練、装具療法を中心としたリハビリテーション医療が不可欠である。そのため医療だけでなく患者の社会生活、家族関係や心理的側面も理解しなければならない。

### 〔発症機序〕

関節炎による痛みで安静位が強いられ、ROM 制限が起こるとともに筋力低下を伴う。そのため全身的にも廃用症候群を起こす。

### 〔好発部位〕

両手関節、手指 (PIP)、両足趾 (MP)、膝関節、肘関節に好発する。ムチランスタイプでは C1-2 亜脱臼が伴いやすい。

### 問診で聞くべきこと

①どのような障害 (機能障害、能力障害、社会的不利) があるのか。

②現在の痛みと腫脹の強い関節は。

③疲労感など全身症状は。

④高血圧や心肺疾患などはないか (高血圧症では等尺運動は禁忌)。

### 必要な検査とその所見

#### ①上肢機能障害の評価

機能障害：手指 (PIP)、手、肘、肩関節

能力障害：ピンチ、つかむ、にぎる、リーチ、ADL 制限など

疼痛：VAS (Visual Analog Scale)。左端からの

疾患・症状別

# 今日の 治療と看護

改訂第2版

ナース・看護学生へ贈る専門医からのメッセージ

南江堂

◆治療◆

重症の臓器障害を伴うような関節外症状に対しては、結節性多発性動脈炎と同様の大量ステロイドおよび免疫抑制剤の投与を行う。

③ 治療・看護の指針

RAの治療法の基本は、患者および家族に対し、この疾患の性質および治療法に対して十分な理解を得ることにある。患者や家族は、RAと診断されること、聞きかじりの情報や辞書などの内容の間違った解釈から、とんでもない誤解をしている場合が少なくない。そこで、ナースは患者の種々の疑問に対し、医師とともになるべく正確な情報を提供するようにはしたい。

患者には、この疾患の予後に対する不安がもっとも大きい。RAには、自然寛解が約15～35%認められるものの、慢性に関節炎が持続し、徐々に関節破壊および変形などをきたし、身体障害を呈する例があることは説明しなければならぬ。それに関連して、以下に述べられる種々の治療法の必要性も十分に理解させる必要がある。

前述のように、薬物療法の基本は抗炎症薬と抗リウマチ薬である。これらは併用されることが多いが、疾患活動性が抗リウマチ薬によって十分に抑えられれば、抗炎症薬の投与が不要なる場合もある。

RAに対するステロイド療法は全身性エリテマトーデスなどとは異なり、低用量(プレドニゾンで5～10mg/日)のことが多い。しかし、いったんステロイドが投与開始された場合、急に中止するとかえって増悪することがある。一般にステロイドの副作用が強調されすぎていないため、患者が自己判断でこれを中止することはある。その場合、疾患活動性が増悪するばかりでなく、症例によっては副腎不全によるショックなどの重篤な症状をきたす例もある。非ステロイド性抗炎症薬は種類が多いが、共通した副作用として潰瘍などの胃障害や肝・腎障害などがある。

抗リウマチ薬には、副作用として皮疹、肝障害、腎障害、さらに間質性肺炎などが報告されている。これらの合併を投与前に予想することは困難ではあるが、高齢者や投与前にすでにこれらの症状を合併している患者では危険性が高い。

● 看護のポイント

リハビリテーションにより関節に一定の負荷をかけることは、一見矛盾するように見えるが、RAの治療には大切である。もちろん炎症所見が高度なときにむりやり関節を動かすことは、炎症を増すことになる。しかし、関節はいったん完全に安静を保つと、可動域が狭くなる。さらに筋力も低下し、関節病変は全体としてむしろ進行すると考えてよい。そこで、前述した運動療法が必要となる。

病院におけるリハビリテーションは、物理療法と組み合わせて行うことが多い。すなわち、温熱療法あるいは超低温療法などにより関節の疼痛を和らげ、そのかんに十分な運動療法を行うわけである。

これらのリハビリテーションには、家庭内のもも含め、患者のやる気をもっとも重要である。したがって、看護のポイントのひとつは、患者にリハビリテーションの意義を十分に納得させ、日課としてそれを行うように指導することにある。

● 看護のポイント

RAの活動性は、関節の疼痛や腫脹などの臨床症状に加え、赤沈値、CRP(C反応性蛋白)濃度なども参考にして評価する。抗リウマチ薬などが非常に有効な場合、これらのいずれの指標でも改善が認められる。また、朝のこわばりの持続時間や握力は、疾患活動性と並行して変化することが多い。しかし、一方で患者の主観的な評価も大切である。すなわち患者が機能障害や疼痛度が全般的に改善したと評価すれば、それは大変重要な改善の指標となる。

これら疾患活動性のアータとともに重要なものは、副作用の評価である。たとえば、軽度の蛋白尿、血尿、肝機能障害などは、自覚症状がない。したがって、定期的な血液、尿の検査を

要する。また、間質性肺炎を合併すると、咳の持続や呼吸困難などを訴える。感冒が重症化したときとの鑑別がつきにくいときもあり、ときに重篤となる。そこで、抗リウマチ薬が投与されている患者がいつともは違う症状を訴えた場合、すみやかに医師の診察を受けさせることが大切である。

● 看護のポイント

1) 患者にとつての最大の関心事は、RAの予後である。発症早期で悲観的になっている患者に対しては、完全寛解または治癒にいたる例もあることなども含め、十分に説明する必要がある。

2) 運動療法は前述のように治療の一環だが、翌日に関節の疼痛や腫脹が増すとしたり、運動のしすぎである。

3) 図3の運動療法については、外来や病棟で患者を集めて指導するのよい方法である。継続が大切であり、患者のやる気を持続させる。

4) 一般にRAの症状をわるくするような食べ物はないが、バランスのよい食事を心がける。ただし、臓器病変を合併している場合は、それ



□ 概念と発症機序

若年性関節リウマチ(JRA)は、16歳未満の小児に発症する原因不明の慢性の滑膜炎の炎症である。本症は小児期のどの年齢でも発症し、女児に多くみられるが、性差や発症年齢は病型によって異なる。米国リウマチ学会の分類によると、JRAは全身発症型(Still病)と多関節発症型、少関節発症型の3型に分類される(表1)。それぞれの病型は、異なった原因に由来するものか、あるいは同じ原因に由来するものが反応の違いに由来するものかはいまだに不明である。「リウマチ」という表現が誤解を与えようという点で、この用語については目下見直

表1 若年性関節リウマチの発症型

A.	全身発症型(Still病)
B.	多関節発症型
C.	少関節発症型

発症する血沈値(39mm以下)を伴ったJRA  
発症6ヵ月以内に関節炎が5関節以上  
発症6ヵ月以内に関節炎が4関節以下  
\*全身発症型の場合はB、Cから除外する。

〔米国リウマチ学会, 1982〕

されており、国際リウマチ学会では特発性小児慢性関節炎(idiopathic chronic arthritis in children)、また欧州リウマチ学会では若年性特発性関節炎(juvenile idiopathic arthritis)と

それの合併症の指導に準じる。  
6) 過労やよいストレスは増悪因子であり、避けなければならない。

6) 重篤な副作用の初期の患者からの情報は、病棟では直接、また外来では電話などからナースが受けることも少なくない。そのさいは、すみやかに医師の診察を受けるように勧める。

RAのような慢性疾患では、医療は患者の日常機能と満足感、すなわちQOLの向上を目指すべきである。そのため、RAの治療には医師(リウマチ科、内科、整形外科、リハビリテーション科、ときに精神科など)、ナース、理学療法士、ケースワーカー、ボランティアなどがさまざまなかたちでかかわっている。なかでもナースは、患者にもっとも近い立場にあり、患者のよき理解者または相談相手となることが多い。さらにナースは、他の医療の関係者との接点となることも多く、患者の訴えを伝えることも必要となる。いずれの場合も、RAに関する十分な知識をもつことが、ナースには期待されている。(川合 眞一)

JIA)という語が提唱されている。

② 診断基準と臨床症状・検査所見

JRAの症状は多彩で、リウマトイド因子の陰性率も低く、特異的な症状・検査所見に乏しいので早期診断は決して容易ではない、十分に他の疾患(とくに感染性と血液系の悪性腫瘍)を除外したうえで、厚生省(当時)研究班の診断の手引きを基にして診断する(表2)。

◆全身発症型(Still病)◆

JRAの約20%を占め、男女比はほぼ同率で、小児期のあらゆる年齢で発症する。成人でも発症する例があり、成人発症Still病として区別される(後述)。

おもな症状は、日に1~2回出現する弛張熱、一過性に出現するサーモンピンクと呼ばれる色調の直径mmの円形状の紅斑、全身性リンパ節腫脹、肝脾腫、心膜炎、心筋炎、胸膜炎などである。健康部の皮膚をつよくこすると、その部分に発疹が出現することがある(Kobner

表2 JRA 診断の手引き

Table with 2 columns: 1. 6週間以上続く多関節炎, 2. 6週間未満の多関節炎(または単関節炎、少関節炎)の場合には次の1項目を伴うもの, 3. 下記疾患と確定したものは除外し、鑑別不能の場合には「疑い」とする. Includes sub-points a-h and a '注意すべき点' section.

(ケブネル)現象)。関節炎は病初期に発熱に伴って出現する程度であるが、慢性的多発性関節炎が持続する場合は、白血球の増多、貧血、赤沈促進、CRP(C反応性蛋白)陽性などがみられるが、リウマトイド因子および抗核抗体は陰性である。本症の経過中に、まれに血球貪食症候群(hemophagocytic syndrome)を合併することがあり、この場合重篤な経過をとる。

◆多関節発症型◆

JRA全体の約40%で、男女比は1:2と女性に多く、小児期のあらゆる年齢で発症する。おもな症状は多発性の関節炎で、成人の関節リウマチ(RA)の症状と類似している。また、頸椎C2~C6の椎骨突起部関節の病変もよくみられる。全身発症型や多関節発症型で、炎症が遷延すると全身の成長障害をきたす。

検査所見では、貧血、赤沈促進、CRP陽性に加えて、リウマトイド因子、抗核抗体が陽性となる例がみられる。リウマトイド因子が陽性の例では、成人型のRA(破壊性関節炎を示す)へ移行する例が多くみられる。

◆少関節発症型◆

JRA全体の約40%を占める。このタイプでは、発症から6ヵ月以内に罹患した関節は4つ以下である。年少期(6歳未満)に発症し、膝・足・肘・手関節に慢性的滑膜炎を生じる女性に多い亜型と、年長期に発症し、股関節、仙腸関節が侵される男性に多い亜型とがある。この後者の亜型の半数以上でHLA-B27が陽性であるが、リウマトイド因子は陰性である。少関節発症型の10~50%に虹彩毛様体炎が合併し、徐々に進行し視力低下をきたすことがある。

◆成人(発症)Still病◆

JRAの全身型が成人で発症したものをいう。20~30歳代の発症が多いが、高齢発症もとき々にみられる。症状、検査所見などはJRAの

る。近年では、メトトレキサートが広く使用されるようになってきている。

一般に、JRAに対するステロイドの全身投与は禁忌とされている。しかし、重症の多関節炎、心膜炎などの重篤な全身症状、さらに虹彩毛様体炎に対しては、慎重にステロイドの全身投与を行う。重症難治性のJRAに対しては、大量のステロイドやシクロホスファミド、アザチオプリンなどの免疫抑制剤の投与も行われる。

成人Still病の薬物治療も上記のJRAの治療に準じて行われる。

◆JRA◆

JRAの治療上もっとも大切なポイントは、関節痛、運動障害などの症状の正確な記載と評価である。とくに10歳未満や経過の長い患児の多くは、自分の動作を制限しているために、明らかに関節炎があっても関節痛を訴えることが少ない。日常の行動状態、歩行状態をよく観察することが大切である。たとえば、朝のこわばりにしても、小児は自ら言葉で表現しないが、朝起床するさいの動作や各関節の肢位を観察することにより朝のこわばりの存在を知ることができる。

各種薬剤の副作用にも十分注意する。とくにアスピリン・NSAIDs投与時の胃腸障害、ステロイド・免疫抑制剤投与時の感染症などを絶えずチェックしておくことが大切である。

◆疾患◆

疾患の予後を知ることが、患児の看護上も重要なことである。JRAの約20%は、1回の活動性が寛解して再燃しない単関節型である。そのほかには再燃・寛解を繰り返す多関節型である。このようにJRAの多くは慢性的経過をとるが、少なくとも患児の75%は最終的にほとんど機能障害を残さずに長期寛解に入る。しかしながら、成人型RAに移行した例では、小児期よりの長期の罹患および日常生活動作の障害のために、成人したあとも社会的に適応できなくなつた患者がみられる。したがって次項「看護のポイント」の6)で述べるような患児に対する心理的ケアを含めたきめ細かいサポート

③ 治療・看護の指針

◆治療◆

基本的な治療薬は、非ステロイド性抗炎症薬(nonsteroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs)である。従来は、アスピリン80~100mg/kg/日を分割投与し、有効血中濃度18~25μg/mLに保つようモニタリングする方法がとられてきた。副作用として、胃腸障害、肝障害、出血傾向、Reye(ライ)症候群(ウイルス感染、出血傾向、Reye(ライ)症候群)に注意する。アスピリンが使用できない場合や無効の場合他のNSAIDsが用いられるが、14歳未満の患児では使用できないものが限られている(イブプロフェン、フェノプロフェン、ナプロキセンなど)。

金製剤(経口、注射)、ペニシラミンなどの抗リウマチ薬は関節炎の持続する例に用いられ

表3 成人Still病の分類基準

Table with 2 columns: 大項目, 小項目. Lists criteria for Adult Still Disease classification including fever, joint pain, rash, and laboratory findings.

【成人Still病研究班, 1992】

の重要性が改めて強調される。  
成人発症 Still 病では、全身的予後は一般的に良好とされており、破壊性関節炎をきたす例もわが国ではまれである。間質性肺炎や血球貪食症候群を合併した場合は予後不良となる。

#### 看護のポイント

1) JRA による関節の変形や機能障害を最小限にとどめることが、看護上の 1 つの重要な目標である。そのために、病初期には関節の良肢位を保ち、筋肉の機能や筋力を維持することが必要である。このさい、前項の「観察点」で述べたように、幼小児の関節症状を的確に把握することが大切である。

2) 患児では、日常生活動作 (ADL) が障害されていることが多い。その障害を的確に評価したうえで、患児の心理的な要因にも配慮しつつ、必要な範囲内で援助を行う。それとともにリハ

ビリテーションの訓練の成果をふまえて、ADL の回復に向けて患児自ら訓練していくよう支援することが大切である。

3) 関節外症状、とくに発熱、貧血などが問題となっている場合には、おのおのの症状に対する看護がまず必要である。

4) NSAIDs, ステロイド, 免疫抑制剤などの副作用に対する認識と、その早期発見に努める。

5) 成人 Still 病では薬剤アレルギーが起りやすいので、薬剤過敏の既往などに十分注意するとともに、必要以上の薬剤を服用しないよう指導する。

6) 障害による患児の心理状態の変化を十分に理解し、年齢に応じて励まし、社会復帰を目指した看護を行うことが、患児の心身の成長のうえでも重要である。(廣畑 俊成)



#### □ 概念と発症機序

溶血性連鎖球菌 (溶連菌) の先行感染 2～5 週後に、発熱などの炎症症状とともに、関節炎、心炎など特徴的な全身症状をきたす疾患である。溶連菌に対する一種のアレルギー反応の結果、関節、心臓、皮膚、中枢神経、結合組織に炎症が起こるものと考えられている。このような病態の解明に基づいて、溶血性連鎖球菌感染の早期発見、予防、抗生物質による治療がなされ、戦後リウマチ熱は激減した。しかしまったく消失したわけではなく、本疾患に対する理解が必要である。一方、発展途上国ではいまだ増加している。

乳児を除くすべての年齢に発症するが、溶連菌感染にかかりやすい 5～15 歳に多い。男女差、人種差は認められない。

#### ② 臨床症状と診断

上気道感染症にかかった 2～3 週後、倦怠感、体重減少などの全身症状を伴った多関節炎

にもかかわらず、臨床症状がない。

心炎のなかでは、僧帽弁閉鎖不全がもっとも多く、心尖部の全収縮期雑音を認める。心尖部低調性拡張中期雑音は、リウマチ熱の初期に聴取されることが多く、必ずしも器質的な僧帽弁狭窄を意味しない。頻度は少ないが、心基部高調性拡張期雑音は大動脈閉鎖不全を考慮する。

◆小舞症候 ◆  
情緒不安定を伴う大きな不随意運動で、溶連菌感染後、数週から数ヶ月にはかの急性期症状がない時期に起こる。一定のポーズをとることができず、字を書くのが下手になったり、衣服が上手に着られなくなったりする。片側の四肢に起こることが多く、睡眠中は消失する。

◆輪状斑疹 ◆  
かゆみのない不整形の紅斑で、顔面を除く四肢、体幹部にみられる。2～3 日で消失することが多く、見逃されやすい。

◆皮下結節 ◆  
5%ほどの症例で、肘、前腕の伸側部に痛みのない皮下結節がみられる。1cm ほどの大きさで、1ヵ月くらいで消失する。

#### ③ 治療

発熱、関節痛、リウマチ熱またはリウマチ性心疾患の既往の 3 つである。

#### ④ 看護

上記の主症状 2 項目あるいは主症状 1 項目と副症状 2 項目があり、先行する溶連菌感染が培養検査あるいは血清検査で証明されれば、診断が確定される。

#### ③ 治療・看護の指針

##### ◆溶連菌感染

リウマチ熱では、溶連菌感染症のコントロールがもっとも重要となる。急性期には安静を保たせ、これとともに、溶連菌感染に対する治療を開始する。体重 30kg 未満の小児には 1 日 60 万単位のペニシリン G を分 3 で内服させるが、1 回の筋注を行う。30kg 以上では、ペニシリンを 120 万単位とする。この治療を 10 日行う。

#### ◆多関節炎 ◆

アスピリンなどの非ステロイド性抗炎症薬を投与する。

#### ◆心拡大を伴う心炎あるいは心不全 ◆

フレドニゾロン 2～3mg/kg/日の投与を行う。

#### ④ 看護

溶連菌の再感染はリウマチ熱を再発させるので、これを予防するためペニシリン G の経口投与を行う。20～40 万単位/日を成人になるまで連日服用する。

#### ⑤ 合併症

溶連菌感染症に引き続いて、溶連菌に対して起こった免疫反応が、関連して自分自身の身体と反応してしまうために起こる病気であることが理解してもらおう。したがって、溶連菌感染があれば、これを治療し、また予防することが重要である。これを理解してもらおう。しかし、一度病気が発症すると、溶連菌感染を治療しても、免疫反応によって引き起こされる関節炎などの症状はコントロールでききない。これを抑えるための薬物療法の意味について説明を加える。

#### ⑥ 看護のポイント

1) 急性期は安静を守らせる。

2) 関節炎は理学的所見に比べて痛みの程度がよいため患者は、痛みに対する訴えがよよく、また将来不自由な生活を強いられるのではないかと不安がつよい。薬剤が関節炎に有効なことを理解させ、不安を取り除くよう努める。

3) 心炎の重篤な病態に心不全、心拡大などがあり、適切なタイミングでステロイド投与を必要がある。この点、心不全候、安静時・睡眠時の頻脈など、重要な所見のチェックを怠らない。

4) 輪状斑疹は注意しないことと見逃すことが多い。患者にもこの点を理解させ、皮疹について協力して観察するように心がける。

5) 上気道炎がどうしてリウマチ熱にわるいのかを患者に理解させ、ペニシリンの予防投与、感染の予防がスムーズに行われるよう指導する。(竹内 勲)

## 2

## 全身性エリテマトーデス

広畑 俊成\*

■サマリー

全身性エリテマトーデス(SLE)は、Bリンパ球の異常活性化により産生された自己抗体が引き起こす慢性炎症性疾患である。特に青年期の女性に多く、男女比は1:10である。本邦での患者数は約3万~4万人と推定される。多臓器が侵されるため臨床所見も多彩で、関節症状・皮疹(蝶形紅斑、円板状紅斑)・中枢神経病変・腎障害・心肺病変・血液異常などがみられる。

診断は1982年のアメリカリウマチ協会の「改定基準」によるが、常にSLEの可能性を念頭におき、疑わしい場合には抗核抗体の検査を行うことが重要である。本症の病態形成には免疫の異常、特にTリンパ球による調節不全に起因すると考えられるBリンパ球の異常活性化により産生された自己抗体が重要な役割を果たしている。本症に特異的に出現する抗体として、抗Sm抗体・抗dsDNA抗体・抗カルシオリピン抗体などがあるが、抗dsDNA抗体による免疫複合体形成と補体の活性化がループス腎炎の発症に関与することは明らかにされている。

腎症・中枢神経症状はSLEの2大難治性病態とされるが、その直接死因はむしろ大量の副腎皮質ステロイド使用による感染症であることが多い。その他の特殊な病態としては、習慣性流産・血栓症・血小板減少を主徴とする抗リン脂質抗体症候群がある。SLEの治療の主体は副腎皮質ステロイドであるが、副作用としては、前述した感染症以外に、骨粗鬆症、大腿骨頭無腐性壊死、糖尿病に留意する必要がある。難治性のSLEに対しては、免疫抑制剤が併用されるが、近年シクロフォスファミドのパルス療法(大量静注療法)が注目を集めている。

全身性エリテマトーデス(SLE)は、Bリンパ球の異常活性化により産生された自己抗体が引き起こす慢性炎症性疾患である。特に青年期の女性に多く、男女比は1:10である。本邦での患者数は約3万~4万人と推定される。多臓器が侵されるため臨床所見も多彩である。本稿では、SLEの臨床症状、検査所見、診断、治療につき概説したい。

## I 臨床症状

## 1. 全身症状

発熱の程度はさまざまで、しばしば感染症との鑑別の困難な場合もある。また、薬剤アレルギー(発熱、皮疹)、妊娠、分娩を契機にして発症することがある。

## 2. 皮膚・粘膜症状

SLEでは紅斑、特に顔面の蝶形紅斑がよくみられる。紅斑はその他にも、手掌、爪周囲、頸部、前胸部、足底部など全身にみられる。日光被曝により増悪する傾向があり(日光過敏)、通常痛みや痒みはない。円板状紅斑(ディスクロイド疹)は、濾胞状角栓化を伴った鱗屑状紅斑で顔面、四肢(図1)にみられる。その他、脱毛、口腔・鼻咽腔内潰瘍(通常無痛性)、四肢壊疽や皮膚潰瘍(血管炎に起因)をみることがある。レイノー(Raynaud)現象は全身性硬化症、多発性筋炎、混合性結合組織病でもみられることから、本症に特異性は高くない。

\* Shunsei HIROHATA 帝京大学内科、助教授

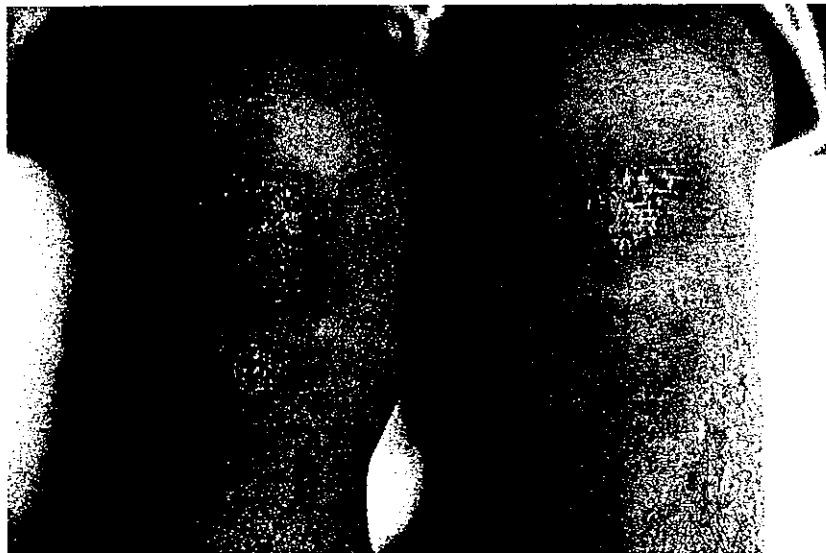


図 1. SLE の患者のディスクロイド疹

### 3. 関節・筋肉症状

多発性関節炎は最も多くみられ、関節リウマチとは異なり骨のびらんや破壊を伴うことはない。一部、関節軟部組織の障害で変形をきたすことがあり、Jaccoud 関節炎と呼ばれる。SLE でも多発性筋炎と類似した筋肉痛、筋力低下が出現することがある。

### 4. 腎症状(ループス腎炎)

SLE の重要な合併症の一つで患者の予後を左右する。尿蛋白、尿沈渣の異常(白血球、赤血球、各種円柱)を認め、進行すると血清 BUN、クレアチニンの上昇をきたす。ネフローゼ症候群を示すことも多い。

### 5. 精神神経症状(CNS ループス)<sup>1)</sup>

腎症状と並ぶ SLE の重篤な合併症であり、比較的高頻度に発症する(20~50%)。多彩な症状がみられるが、中でも痙攣発作と精神症状が圧倒的に多い。

### 6. 心症状

SLE では高頻度に心嚢炎がみられる。心筋炎、心内膜炎(Libman-Sachs)を合併することもあるが、一般的に自覚症状に乏しい。

### 7. 肺症状

胸膜炎(胸水)が高頻度に認められる。その他、肺臓炎、肺線維症を伴うことも多いが、自覚症状に乏しい。肺高血圧症、肺梗塞を合併したり、稀ではあるが急性肺胞出血をきたすこともある。肺胞出血は致命率が非常に高く、高熱・血液ヘモグロビン値の急激な低下、低補体血症、腎症状の合併などが有力な手がかりとなる<sup>2)</sup>。

### 8. その他の症候

稀に腸管の血管炎・脾炎・腹膜炎・膀胱炎(ループス膀胱炎)などがみられる。眼症状としては、網膜病変(出血・浮腫・綿花様白斑 cytoïd body)・シェーグレン(Sjögren)症候群の合併などがみられる。抗リン脂質抗体症候群を合併した場合は、習慣性流産・動静脈血栓・血小板減少がみられる。

## II. 検査所見

### 1. 一般検査

一般の血液・尿検査だけでも SLE の診断に重要な情報を提供してくれる。白血球減少はしばしばみ



られ、特にリンパ球数の減少は疾患活動性とよく相関する。従って、白血球数だけではなく、少なくとも白血球の分画までは必ず検査することが重要である。血沈は一般に促進する。CRPはSLEの急性期に陽性となることがあるが、上昇は軽度であり、陰性であることも少なくない。CRP強陽性の場合にはまずは感染の合併を疑う。

## 2. 免疫血清学的検査

### a. 抗核抗体(FANA)

ヒトまたは動物細胞を用いた蛍光抗体法による抗核抗体検査は診断上重要で、peripheral型(周辺型)、speckled型(斑紋型)、homogeneous型(均質型)、nucleolar型(核小型)の4型に分類される。特にperipheral型は抗DNA抗体を反映し、SLEに特異性が高い。Speckled型は抗ENA(extractable nuclear antigen; 可溶性核抗原)抗体を反映し、SLEで高力価となる。

### b. 各種自己抗体

ゲル内沈降法あるいはELISA法による抗ENA抗体精密検査では、抗Sm抗体・抗RNP抗体が検出される。中でも抗Sm抗体はSLEに特異性が高い。抗DNA抗体のうち抗2本鎖DNA抗体はSLEに特異性が高いが、抗1本鎖DNA抗体は他疾患でも高頻度に検出される。梅毒反応生物学的偽陽性(BFP)もSLEでしばしばみられるが、BFPを示す患者では抗リン脂質抗体(抗カルジオリピン抗体、抗カルジオリピン/ $\beta$ 2グリコプロテインI複合体抗体)やループス抗凝血素を認める場合が多い。1997年のACRの診断基準改訂で、抗カルジオリピン抗体(IgMあるいはIgG)とループス抗凝固血素の陽性が10項に組み入れられ、かわりにLE細胞が削除された(表1)。

### c. 補体・免疫複合体

血清補体価(CH50あるいはC3・C4)は、特に腎症合併例で低値を示すことが多いが、必ずしもSLEに特異的でない。血中の免疫複合体も腎症合併例で高値を示すことが多い。

## 3. 中枢神経症状に対する検査

SLEによる中枢神経障害(CNSループス)の疾患活動性は全身の疾患活動性と平行しない場合があり、診断が困難な場合も多い。この際、中枢神経内での免疫グロブリン産生の指標であるCSF Ig index ( $[\text{CSF Ig} \times \text{血清アルブミン}] / [\text{CSF アルブミン} \times \text{血清 Ig}]$ )やCSF IL-6活性はCNSループスで上昇し診断的価値がある<sup>1)</sup>。脳波では基礎波の徐波化(精神症状)、spikeの出現(痙攣)を認める。CTスキャン・MRIではSLEに特異的な異常所見はない。

## 4. 腎生検

腎生検による病理組織検査は、SLEの診断のみならずループス腎炎(6つの型に分類される)の予後判定・治療方針の決定上も有用である。蛍光抗体法では腎糸球体への免疫グロブリン・補体の沈着を認める。

## 5. 皮膚生検

皮膚生検では、光頭では基底層の液状変性が特異的で、蛍光抗体法では真皮表皮境界部に免疫グロブリン・補体の沈着が証明される(lupus band test)。

## III 診断

### 1. 診断基準

病歴・経過と現症よりSLEの可能性を常に念頭に置くことが診断のためには重要で、必要な検査(特に免疫血清学的検査)を行ったうえで、アメリカリウマチ協会(ACR)の1982年の改訂診断基準に照らして総合的に判断を下す(表1)<sup>2)</sup>。

### 2. 鑑別診断

#### (1) 関節リウマチ

X線像で骨破壊の認められる進行性の関節炎で、リンパ球数の減少を伴うことは少ない。

#### (2) 薬剤誘発性ループス

原因薬剤の服用歴(ヒドララジン、プロカインアミ

### [3] 膠原病

表 1. 全身性エリテマトーデスのアメリカリウマチ協会 1982 年改訂診断基準  
(下線部は 1997 年の追改訂)

- (1) 蝶形紅斑
- (2) 円板状紅斑(ディスクイド疹)
- (3) 光線過敏症
- (4) 口腔内潰瘍
- (5) 関節炎
- (6) 漿膜炎(胸膜炎または心嚢炎)
- (7) 腎病変(持続性蛋白尿[0.5 g/日以上]または細胞性円柱)
- (8) 神経症状(痙攣または精神症状)
- (9) 血液学的異常(溶血性貧血, 白血球減少[4000/mm<sup>3</sup>以下], リンパ球減少[1500/mm<sup>3</sup>以下], 血小板減少[10 万/mm<sup>3</sup>以下])
- (10) 免疫学的異常(抗二本鎖 DNA 抗体, 抗 Sm 抗体, 梅毒反応生物学的偽陽性[BFP] または抗カルジオリピン抗体(IgG または IgM) またはループス抗凝血素)
- (11) 抗核抗体(免疫蛍光法またはそれと等価の測定法)

(以上 11 項目のうち 4 項目以上陽性ならば SLE)

ド, ジフェニルヒダントインなど)があり, 腎症や中枢神経障害は通常みられない。抗ヒストン抗体が陽性となることが報告されている。

#### (3) 混合性結合組織病

強皮症や筋炎の症状を合わせもつ。一般に, 自己抗体では抗 RNP 抗体が単独陽性である。

#### (4) 感染症

#### (5) 悪性腫瘍

## IV 治療

### 1. 治療の基本方針

#### a. 基本方針

SLE の治療は炎症を抑える(消炎)とともに根底にある免疫異常を是正する(免疫調節)ことが主眼となる。治療の主体は副腎皮質ステロイドである。SLE が疑われた場合には, 軽症の場合を除いて原則として入院させる。SLE は慢性に経過して寛解・増悪を繰り返すことが多いので, 患者に病気の正しい

知識を十分に教育することが大切である。

#### b. 治療の効果を示す活動性の指標

発熱, 関節痛, 皮疹, 胸水, 心嚢水などの諸症状はいずれも疾患活動性の指標となる。腎症では, ネフローゼ症候群による浮腫以外は無症状で, その活動性は蛋白尿の程度, クレアチニクレアランス, 血清クレアチニン値などで評価される。また, 抗 2 本鎖 DNA 抗体価・血清補体価は, 一般に腎症を含めて SLE のよい疾患活動性の指標となる。また, 白血球数(特にリンパ球数)も SLE の疾患活動性とよく関連する。しかし, 中枢神経系の疾患活動性は上記のいずれの指標とも関連せず, CSF Ig index や髄液 IL-6 濃度などが有用な指標となる。

## 2. 治療の実際

#### a. 副腎皮質ステロイド

##### 1) 初期投与量

初期投与量としては, プレドニソロンにして 0.5~1.0 mg/kg/日程度より開始する。重症度に応じて適宜増減するが, 一般的にネフローゼ症候群, 溶血性貧血, 中枢神経病変などを合併している例では 60 mg/日より, それ以外の中等度~軽症の例では 30 mg/日より開始する。

##### 2) ステロイドパルス療法

初回投与量が不十分であった場合, または減量途中に再燃した場合は, 副腎皮質ステロイドの投与量を約 50~100%程度増量する。あるいは, 大量のステロイドを一挙に投与する方法(メチルプレドニソロン 1g/日を 3 日間続けて点滴静注する方法: パルス療法)が行われる。ステロイドパルス療法は, 高血圧, 脳卒中, 感染症, 突然死などの重篤な副作用も報告されているので, 適応は慎重に決定すべきである。

##### 3) ステロイドの減量・維持量

症状が軽快し, ほとんど無症状な状態が 2 週間以上続き, 検査データも改善傾向が認められたなら, ステロイドの減量を開始する。減量の基準に一定のものはないが, 急激な減量は再燃を招く恐れが大きい。一般的には, 2~4 週間毎に投与量の 10%を越え

ない範囲で減量する。特に投与量がプレドニソロン 15 mg/日以下になると、ステロイドの副作用も少なくなり、また逆に減量により再燃をきたしやすいので、さらに減量のペースを落すほうが無難である。最終的な維持量は、長期連用による副作用に配慮すると、プレドニソロン 5~10 mg/日程度を目標とするのが無難である。

#### 4) 副作用

表 2 に副腎皮質ステロイドの副作用を示す。SLE の治療中には感染を合併しやすいが、この易感染性の原因としては、SLE そのものに加えてステロイド・免疫抑制剤が挙げられる。細菌感染では黄色ブドウ球菌感染に特に注意する。日和見感染(特にカリニ肺炎)ではときに致命的となることがあるので十分な注意と対策が必要である。大腿骨頭壊死はステロイド剤の投与総量と関係するとされているので、ステロイド剤の投与量が少なくなっても発生する危険がある。クッシング様の顔貌変化(moon face)のために患者が服薬を嫌うことがあるが、減量により回復することを十分に説明すべきである。その他、ステロイドそのものでも血栓症を生ずることがあるので注意が必要である。

#### b. 免疫抑制剤

副腎皮質ステロイドに抵抗性の症例、あるいは副作用のために副腎皮質ステロイドの増量を避けたい症例に対しては、免疫抑制剤のシクロフォスファミド(商品名: エンドキサン 50~100 mg/日)、アザチオプリン(商品名: イムラン 50~100 mg/日)を併用する。内服では効果発現までに 2~4 週間を要する。WHO class IV のループス腎炎(びまん性増殖型)に対しては、副腎皮質ステロイド内服に加えて、シクロフォスファミド 750~1,000 mg の点滴静注を 1 カ月に 1 回を最初の 6 カ月間、さらに 3 カ月に 1 回をその後の 2 年間にわたって行う方法(シクロフォスファミドパルス療法)が長期予後の面からも有用性が高いことが証明された<sup>4)</sup>。ミゾリピン(商品名: プレディニン)もループス腎炎に対してステロイドと併用で使用される。

各種免疫抑制剤に共通してみられる副作用は、骨

表 2. 副腎皮質ステロイドホルモンのしばしばみられる副作用

- ・感染誘発・増悪
- ・消化性潰瘍
- ・糖尿病・高血糖
- ・動脈硬化・血栓症
- ・精神症状
- ・骨折・骨粗鬆症
- ・大腿骨頭壊死
- ・満月様顔貌
- ・瘡瘍様発疹
- ・月経異常
- ・血圧上昇
- ・筋脱力・筋萎縮
- ・不眠・興奮
- ・体重増加

髄抑制、肝障害、感染症などである。長期連用例では、悪性腫瘍の発生にも留意する(特にシクロフォスファミドとアザチオプリン)。シクロフォスファミドでは、出血性膀胱炎、生殖器障害にも注意が必要である。シクロフォスファミドの大血管静注療法では前者の発現は少ないとされるが、後者に関しては経口と同様に注意が必要である。尿酸合成阻害剤のアロプリノールはアザチオプリンの代謝を阻害するので、併用する時はアザチオプリンの投与量を減量することを忘れてはならない。

#### c. 血漿交換療法

免疫複合体・抗 DNA 抗体・抗リン脂質抗体などの血漿成分が病態に関与していると考えられ、かつステロイド・免疫抑制剤のみではコントロールの困難な症例に対しては血漿交換療法を考慮する。ただし、これはあくまで対症療法であり、後療法としてステロイド・免疫抑制剤の継続投与は不可欠である。

#### d. その他の薬剤

非ステロイド系消炎鎮痛薬、抗凝固薬、血管拡張薬、抗痙攣薬が症状に応じて併用される。

### 3. 特殊な患者の治療上の注意

#### a. 妊 娠

ある程度疾患活動性がコントロールされていれば妊娠・出産は可能である。妊娠中は内因性グルココルチコイドの分泌増加により、症状はむしろ改善傾向を示す。しかし、分娩後に増悪することが多いので、分娩時よりステロイドを20~30%程度増量する。分娩後1~2週間後より、検査データをみながら徐々に減量する。

#### b. 手 術

手術に際しても、分娩と同様にステロイドの増量を行う(症例に応じて20~50%程度)。術後2週間後より、検査データをみながら徐々に減量する。

#### c. 感 染

SLEの治療経過中に各種の感染症を併発することは多く経験する。ステロイド治療開始後1年以内に最もよくみられる感染症は、黄色ブドウ球菌感染症である。この場合ステロイドは減量するのではなく、むしろ一時的に20%くらい増量するほうがよい。これは感染に際して、長期間にわたるステロイドの内服のために副腎皮質のストレス反応が十分に起こらないのを補うためである。その他の感染(日和見感染・結核)に際しても、ステロイドの急激な減量はむしろ原病の悪化をもたらしかねないので、経過をみながら慎重に減量を行う。カリニ肺炎を合併した例では、治癒後も再発予防として、ST合剤の内服やペンタミジンの吸入を継続する。結核の既往のある患者に対してステロイドを投与する際には、INH

(イソニアジド)を予防的に併用する。

## V 予 後

腎障害の有無と程度がSLEの予後を決定する。特にWHO IV型(びまん性増殖型)を合併した場合の予後が最も悪い。ただ、直接の死因としてはむしろステロイド増量に伴う感染であることが多い。

### おわりに

以上、SLEの臨床症状、検査所見、診断、治療につき概説した。日常の診療で最も重要なことは、常にSLEの可能性を念頭に置いて、疑いがもたれたらすみやかに抗核抗体検査を行うことである。また、SLEの診断基準の中には、問診のみで確認できる事項が含まれていることも忘れてはならない。

### 文 献

- 1) 広畑俊成：膠原病の神経・血管病変とその対応，1. CNS ループス，日内会誌，85：1816-1821，1996.
- 2) Hirohata S, Hayakawa K：An autopsy case of acute pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. Jap J Rheumatol, 1：291-299, 1988.
- 3) Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al：The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum, 25：1271-1277, 1982.
- 4) Austin HA, Klippel JH, Balow JE, et al：Therapy of lupus nephritis：controlled trial of prednisolone and cytotoxic drugs. N Engl J Med, 314：614-619, 1986.