

表. 肺動脈性肺高血圧症の分類

1. 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)
1.1 特発性 (IPAH)
1.2 家族性 (FPAH)
1.3 特定の疾患に関連した肺動脈性肺高血圧症 (APAH)
1.3.1 膠原病
1.3.2 先天性短絡性心疾患
1.3.3 門脈圧亢進症
1.3.4 HIV 感染症
1.3.5 薬物 / 毒物
1.3.6 その他 (甲状腺疾患, 糖原病, Gaucher 病, 遺伝性出血性毛細血管拡張症, ヘモグロビン異常, 骨髄増殖性疾患, 脾摘)
1.4 有意な肺静脈または毛細血管閉塞を伴う肺動脈性肺高血圧症
1.4.1 肺静脈閉塞性疾患 (PVO)
1.4.2 肺毛細血管腫症 (PCH)
1.5 新生児持続性肺高血圧症
2. 肺静脈左心疾患に伴う肺高血圧症 (高度の左心不全, 僧房弁膜症など)
3. 肺疾患および / または低酸素血症による肺高血圧症 (慢性閉塞性肺疾患, 間質性肺疾患, 睡眠呼吸障害, 肺泡低換気障害, 高所における慢性曝露, 発育異常)
4. 慢性血栓性および / または塞栓症による肺高血圧症 (近位肺動脈の血栓塞栓性閉塞, 末梢肺動脈の血栓塞栓性閉塞, 非血栓性肺塞栓症 (腫瘍, 寄生虫, 異物))
5. その他 サルコイドーシス, 組織球症 X, リンパ管腫症, 肺血管の圧迫 (アデノパシー, 腫瘍, 線維性縦隔炎)

(文献 1 より引用, 一部改変)

膠原病性PHでは、肺動脈内膜中膜の肥厚、血管内皮細胞増殖による内腔閉塞、叢状病変などの特発性PAH類似の病理学的所見がみられ、主要な病態はPAHと考えられている。一方、膠原病では、間質性肺病変によるPHや慢性肺血栓塞栓症によるPH(慢性マクロ肺血栓塞栓症：区域肺動脈以上、慢性ミクロ肺血栓塞栓症：筋性肺動脈以下)、肺動脈末梢の血管炎によるPHなどもみられる。

2. 疫学

膠原病におけるPHの高率な合併が指摘されていたが詳細は不明であった。慶大の野島らは、1962年～2001年に慶大病院を受診した膠原病患者2,103例を対象として、心ドップラーエコー法や剖検による診断例を含めたPHの合併頻度を検討した。混合性結合組織病(MCTD)の合併率が高く(19.9%)、ついで強皮症(SSc)(11.4%)、

多発性筋炎・皮膚筋炎(6.8%)、全身性エリテマトーデス(SLE)(3.8%)、関節リウマチ(3.5%)、Sjögren症候群(1.3%)の順であり、欧米での報告と同様に重複症候群を含むSSc関連疾患で高率であった²⁾。2003年に吉田らは、厚生労働省研究班において、無作為抽出した膠原病患者のPHを心ドップラーエコー法により調査した。これによると、PH合併率は、MCTD(16.0%)、SSc(11.4%)、SLE(9.3%)の順に高かった。心エコー法で診断されたPH症例の半数以上は無症状であり、スクリーニング検査の重要性が示唆された。

3. PAHの診断

PAHの経過を心行動態からみると、PAPは上昇しても、初期には心機能は正常で無症候である。その後PAPは上昇し定常状態に達する。肺血管抵抗(pulmonary vascular resistance: PVR)の上昇に伴い心拍出量(cardiac output:

CO)が低下し、心不全悪化後にはじめてPAHの存在に気づく。特発性PAHでは症状出現後に医療機関を受診するが、膠原病性PAHでは定期検査により無症状期の診断も可能である。右室負荷、右室肥大、右房負荷所見を症状・所見、非侵襲的検査、特に心エコー検査により捉えることが早期診断のポイントである。PH疑い例では精密検査で確定診断および病態把握を行う。これらのアプローチは、米国胸部医師会議(AACP)によるPAHの診断と管理のガイドラインに示されている³⁾。本邦では厚労省MCTD班作成のMCTD-PH診断の手引きが用いられる⁴⁾。

1) 症状・所見

PHの初期には、労作時息切れや呼吸困難、易疲労感がみられる。Raynaud現象は、特発性PAHの約10%にみられ注意すべきである。PH進行期には、安静時の息切れ、咳や咯血、めまいや失神、狭心痛をきたす。徴候としては、チアノーゼ、頻脈・小脈、肝腫大、腹水、下腿浮腫、頸静脈怒張、II音肺動脈成分の亢進、三尖弁閉鎖不全による心雑音、胸骨左縁収縮期拍動が認められる。

2) スクリーニング検査

胸部X線検査では、左第2弓の突出がみられ、中枢側肺動脈の拡張(15mm以上)、末梢肺動脈の狭小化、右心房、右心室の拡張に伴う心肥大が認められる。

心電図検査では、右軸偏位、右室肥大、右房圧負荷の所見(右軸偏位と第II誘導におけるP波増高、右側胸部誘導のR波増高、ストレイン型ST-T変化など)が典型例で認められる。PHにおいて右軸偏位は79%、右室肥大は87%に認められ、PH診断の感度は55%、特異度は70%とされる。また、右室肥大がなく右房圧負荷所見を認める場合は、圧負荷に右室肥大が追いつかない急速進行型PAH例であることを示し、注意を要する。

心エコー検査は、スクリーニング、鑑別診断および評価の上で最も有用である。断層法では、

右室拡大、肥大または左室扁平化などの所見が認められる。ドップラー法では、圧較差よりPAP(三尖弁逆流より収縮期PAP、肺動脈弁逆流より拡張期PAP)推定が可能である。PAPが運動時のみに上昇する例では、運動負荷心エコー検査が有用である。心エコー法の推定PAPと右心カテテル検査によるPAPとの相関が示されており、PH診断の感度は79%~100%、特異度は60%~98%とされる。WHO国際シンポジウムでは、PH合併が高頻度なSSc関連疾患においては、症状に関わらず年に1回の心エコー検査を推奨している。

3) 精密検査

肺機能検査では正常または軽度の拘束性障害、拡散障害がみられ、動脈血ガス分析では低酸素血症がみられる。肺機能検査により、PAHと慢性閉塞性肺疾患や間質性肺炎などの呼吸器疾患との鑑別もできる。胸部CT・MRI線査では、肺や心臓の形態変化を評価する。肺動脈主幹部の拡大、右心室・右心房の拡大、心室中隔扁平化などがみられる。肺(換気)血流シンチグラフィは、PAHと慢性肺血栓塞栓症の鑑別上で有用である。前者では正常または斑状の血流欠損像がみられるのに対して、後者では楔状の血流欠損像がみられる。

右心カテテル検査は、PAPをはじめ右房圧、左房圧、COなどの心行動態を直接測定でき、PAH診断のゴールドスタンダードとされてきた。PAP上昇、CO低下や、PVR上昇の程度から重症度や進行度の評価もできる。血管拡張性試験におけるレスポonder(平均PAPの10mmHg以上の低下、平均PAP 40mmHg以下、COが不変または増加)は、カルシウム(Ca)拮抗薬などの選択基準となる。欧米では、レスポonderは特発性PAHの10~15%とされるが、本邦での諸家の報告はこれより低い。

運動耐容能検査として行われる六分間歩行距離は重症度判定や予後因子、治療効果判定因子となる。

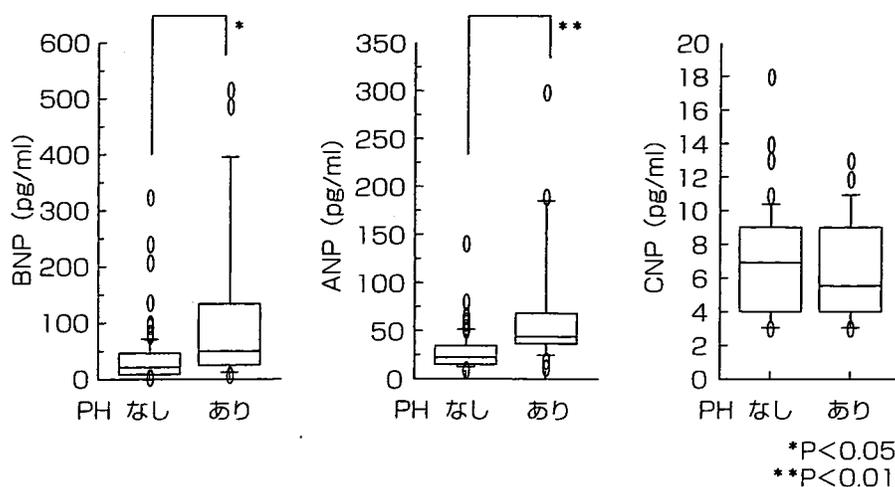


図1. 膠原病性PAHにおけるナトリウム利尿ペプチドファミリー（文献6より引用）

4) その他

PAHの診断、重症度・治療効果判定、予後推定に有用なバイオマーカーとして、尿酸や脳性ナトリウム (Na) 利尿ペプチド (BNP) などが報告されている。

BNPは右室圧負荷を反映し、PHにおいて右心機能や死亡率と相関する⁹⁾。心房性Na利尿ペプチド (ANP) は血圧・体液調節に関わる心臓ホルモンであり、その後BNP、CNPが発見された。Na利尿ペプチド受容体には、グアニルシクラーゼ (GC)-A (NPR-A)、GC-B (NPR-B)、クリアランス受容体 (NPR-C) があるが、NPR-BにはCNPが、NPR-AにはANP、BNPが高親和性を示し、NPR-Cには、ANP>CNP>BNPの順に高い親和性を示す。NPR-Aに結合したANPとBNPは、サイクリックGMP (cGMP) を介して作用する。著者らの検討では、血漿BNPおよびANPは、膠原病性PAH診断の有用な指標となることが示された。さらに、血漿cGMPは上昇を示す一方でCNPは正常であり、膠原病性PAHにおけるANP・BNP/GC-A系の活性化が示唆された (図1)⁶⁾。

膠原病性PAHでは、血清中抗U1 RNP抗体や抗セントロメア抗体の陽性率が高く、これらの自

己抗体と病態との関連も示唆されている。

4. PAHの治療

1) 特発性および膠原病性PAHの基本的治療方針

膠原病性PAHと特発性PAHの病態の類似性から、治療において特発性PAHで得られたエビデンスが参考とされる。2003年の「PAHに関する国際シンポジウム」では、NYHA (New York Heart Association) 分類III度およびIV度の特発性PAHに対する治療アルゴリズムが示された⁷⁾。これによると、抗凝固薬、利尿薬、酸素療法、強心薬による一般治療を行い、その後血管反応性試験を行う。本試験陽性例では経口Ca拮抗薬を投与し、陰性例では、PGI₂持続静注療法 (エポプレステノール)、ET受容体拮抗薬 (ボセンタン)、PGI₂誘導体経口薬 (ベラプロストナトリウム)、PGI₂誘導体皮下注射薬 (Treprostinil Sodium)、PGI₂誘導体吸入薬 (Iloprost)、ホスホジエステラーゼ (PDE)-5 阻害薬 (シルデナフィル) が選択される。これらの治療が無効な場合、肺移植が考慮される。NYHA分類III度で推奨度Aはエポプレステノールとボセンタンの二剤であ

り、IV度で推奨度Aはエポプロステノールである。しかしながら、このアルゴリズムをそのまま本邦の膠原病性PAHの治療には適用することは出来ない。これらの薬剤のうち、本邦ではエポプロステノール、ボセンタン、ベラプロストナトリウム、シルデナフィルが使用可能である（シルデナフィルは適応未承認）。また、膠原病性PAHの発症早期にはステロイド薬や免疫抑制薬が有効なことがある。これらの点を考慮した厚生労働省研究班の治療ガイドラインが吉田らにより示されている（図2）⁸⁾。今後、本ガイドラインの検証が待たれる。

2) ステロイド薬, 免疫抑制薬

膠原病性PAHの病態形成には、免疫異常と炎症が関与する。また、炎症は心不全を増悪させる。そこで、PAH診断時に膠原病の疾患活動性が認められる場合や、発症早期や進行性である場合には、ステロイド薬や免疫抑制薬を試みる。プレドニゾロン0.5~1mg/kg/日を使用し、無効であれば他の臓器病変の必要量まで漸減する。厚生労働省MCTD研究班では膠原病性PAHにおけるステロイド療法の有用性を検討する前向き試験が進められている。

免疫抑制薬については後ろ向き検討で、NYHA分類や血行動態で軽症例でのシクロホスファミドの有効性が示されている。また、疾患により治療反応性に差があり、SLEとMCTDでは有用な可能性が示唆されている。

3) PGI₂持続静注療法

1976年に強力な血管拡張作用と血小板凝集抑制作用を有する生理活性物質としてPGI₂が発見された。PGI₂静注製剤であるエポプロステノールは、欧米で行われた原発性PHに対する臨床試験において、心血行動態、NYHA分類や運動耐容能、予後の改善効果が報告され⁹⁾、1995年に米国で承認を受けた。膠原病性PAHについてはSScやSLEにおいて原発性PH症例と同様に有用性が示された。本邦では、1999年に原発性PH治療薬として承認され、2004年に膠原病性PAHにも追

加承認された。エポプロステノールは強力な肺および全身の動脈血管床の拡張作用とともに、血小板凝集抑制作用、肺血管リモデリング抑制作用を示すことで、PAHの病態を改善すると推測される。慶大の佐藤らによる膠原病性PAHに対するエポプロステノール療法の検討では、多くの例で平均PAPおよびPVRの低下と、COの上昇、BNP値やNYHA分類の改善を認め、有効率は85.7%であった¹⁰⁾。代表例の経過を図3に示す。本例は、58歳女性のSLE-SSc重複症候群症例であり、PAHに対して、エポプロステノールを導入したところ、10カ月後には平均PAPは43mmHgから35mmHgまで改善し、COやPVRが正常化した。BNP値および自覚症状も著明に改善した。

本剤は少量から漸次増量可能であり、WHOの治療アルゴリズムの中でNYHA分類III度~IV度で推奨度Aとされ、最も高い有効性を示す。一方で、半減期が非常に短く留置カテーテルによる24時間持続点滴を要すること、室温では不安定なこと、顎関節痛、頭痛、顔面紅潮、悪心、下痢、血小板減少など種々の副作用や感染が高頻度に見られることから、使用にあたり専門的知識、経験を要する。本薬剤により運動能力改善、肺血流および右心機能の改善および生存率延長がみられる。IV度での導入例に死亡例が多いことから、早期導入が望ましい。血管反応性試験での急性効果無反応例でもしばしば慢性効果が得られる点も留意すべきである。

4) ET受容体拮抗薬

強力なペプチド性血管収縮物質であるETには、ET-1、ET-2、ET-3のアイソフォームがあり、生合成後のET-1は細胞外へ分泌され、受容体を介して血管平滑筋収縮をきたす。ET受容体にはETAとETBがあるが、ETA受容体はET-1、ET-2と、ETB受容体はいずれとも親和性を示す。血管平滑筋細胞には主にETAが存在する。ET-1は血管収縮作用のほか平滑筋細胞増殖作用を有し、リモデリングにも関与し種々の病態と関連

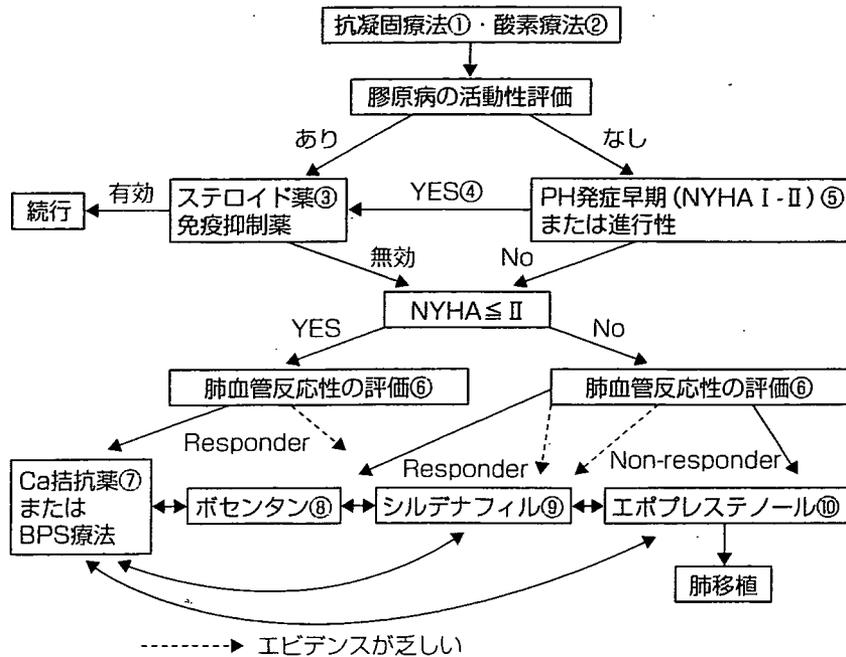


図2. 膠原病合併-PH治療ガイドライン (文献8より引用, 一部改変)

①抗凝固療法: 消化性潰瘍がないことを確かめてから投与することが望ましい。抗リン脂質抗体症候群併存例で、アスピリンの服用にもかかわらずPHを呈する例は適応。

②酸素吸入: 低酸素血症が肺血管を収縮し、PHを増強するので、酸素飽和度が90%以下になるおそれがある症例に適応。

③ステロイド薬, 免疫抑制薬: MCTDに活動性がなくても、PHの発生機序に免疫異常を想定して、早期例にはステロイドを投与することがある。プレドニゾロンを中等量以上、30~60mgで投与するが、その有効性にエビデンスが乏しいので、効果がないと判断すれば減量、中止する。

④エビデンスは乏しいが、一度試みる価値がある。

⑤PHの早期進行例: 定義はないが、NYHA I度 (~II度) で、可能であればPHの臨床症状が出現する以前であること。

⑥肺血管反応性の評価: 可能であれば行うことが望ましいが、必須ではない。

⑦Ca拮抗薬, ベラプロスト: Ca拮抗薬は肺血管反応性がある場合に選択する。ベラプロストは肺血管反応性がみられない場合でも、有効な症例がある。
ニフェジピン 40mg/日 (分2)

ベラプロストナトリウム 60~180μg/日 (分3)

⑧ボセンタン: NYHA I, II度の症例でも使用を考慮する場合がある。

⑨シルデナフィル: 保険適応はない。肺血管反応性の有無にかかわらず、使用できるとされている。他の薬剤と併用する場合もある。

シルデナフィル 50mg/日 (分2)

⑩エポプレステノール: 持続点滴で注入するので、在宅での管理には専門的な知識・経験を要する。効果は最も強力である。

エポプレステノール 漸増する

する。PAHにおいては、血管内皮細胞局所におけるET-1産生亢進によりPVR上昇に重要な役割を果たすことが明らかにされている。そこで、

ETがPAH治療薬の標的分子として着目され、非ペプチド性のETAおよびETB受容体拮抗薬であるボセンタンが開発された。

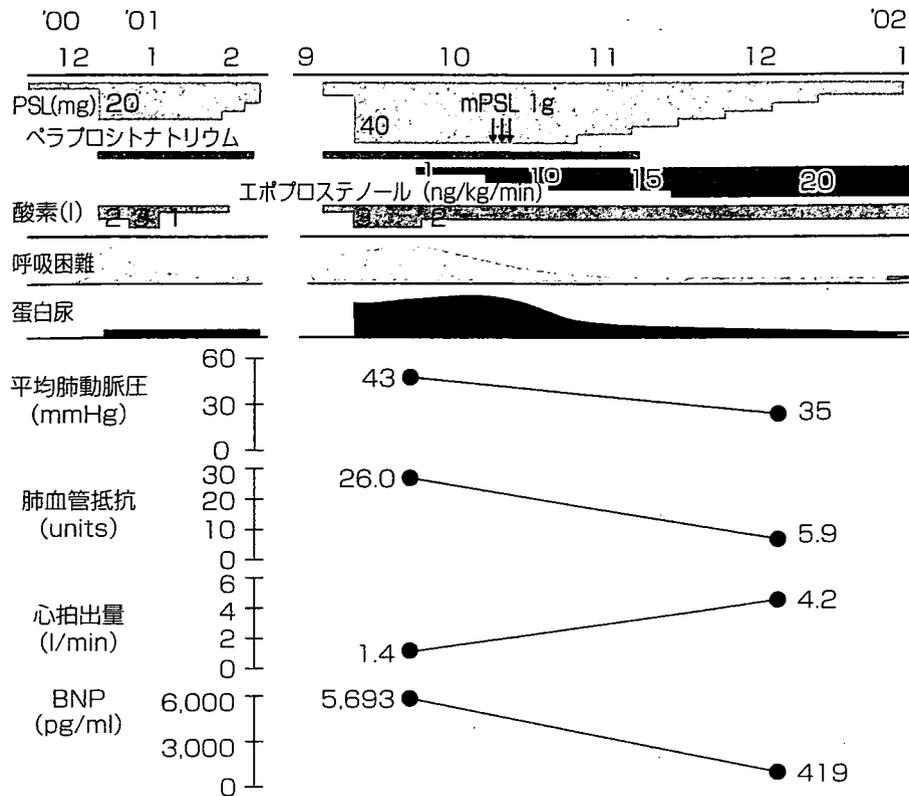


図3. エポプロステノール療法が有効であったPAHを伴うSLE-SSc症例.

ChannickらによるPAH32例（原発性27例，SSc5例）を対象とした無作為化二重盲験プラセボ対照試験では，ボセンタン投与12週後には開始時に比して六分間歩行距離が70m（29%）改善し，NYHA分類のI度改善やPVRの25%改善が42%の患者で認められた¹¹⁾。RubinらによるPAH213例を対象とした無作為化二重盲験プラセボ対照試験（BREATHE-1）でも，ボセンタン投与開始12週後のPVRは25%改善し，16週後の六分間歩行距離も改善を示した¹²⁾。これらの運動機能および心行動態の改善効果から，本剤は米国では2001年，欧州では2002年，本邦では2005年にNYHA分類III～IV度のPAH患者を対象として承認された。ボセンタンは62.5または125mgを2回服用する経口薬であり使用が容易である。重篤な副作用は知られていないが，肝機能障害の発現も多く（国内試験で14.3%），定期的な血液検査によるモニタリングを要する。

本剤はエポプロステノールやシルデナフィルと作用機序が異なることから併用効果も期待される。今後，長期有効性や併用効果に関するエビデンスの集積が待たれる。そのほかに，選択的ETA受容体拮抗薬としては，ambrisentanが2007年6月にNYHA分類II度～III度のPAH治療薬として米国で承認された。sitaxsentanは米国FDAに承認申請中である。

5) PDE-5 阻害薬

PDE-5は肺や陰茎海綿体に豊富に存在し，血管拡張作用を有するNO情報伝達系cGMPを分解する。PDE-5阻害薬であるシルデナフィルは，ED（勃起障害）治療薬として開発されたが，血管の平滑筋細胞のcGMP分解を抑制することで肺血管拡張作用も示す。米国では，第III相試験で特発性および膠原病性PAHにおいて，心行動態および運動耐容能の改善が示され，2005年に承認された¹²⁾。本剤の長期効果はまだ不明であり，

保険適応がないこと、男性ではED治療効果を有することから、その使用は制限される。

6) 肺移植

エポプロステノールが無効な場合、肺移植が考慮される。脳死臓器移植に関する法制度が整備されたが、待機症例が多いこと、膠原病は多臓器障害を有することより膠原病性PAHの治療としては多くの課題が残されている。

おわりに

MCTDやSScでは、臨床症状やスクリーニング検査によるPAHの早期診断と治療介入が重要である。膠原病性PAHの病態を解明し、エビデンスに基づいた特異的治療法の開発を進めることで予後改善が期待される。

文 献

- 1) Simonneau G, et al: Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 43: 5S-12S, 2004.
- 2) 諏訪 昭, 他: 肺高血圧症を合併した混合性結合組織病の臨床免疫学的特徴, 厚生労働省混合性結合組織病に関する研究班(主任研究者 近藤啓文), 平成 14 年度総括・分担研究報告書, 2003, 67-72.
- 3) Badesch DB, et al: American College of Chest Physicians. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: AACP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 126: 35S-62S, 2004.
- 4) 厚生省結合組織病調査研究班: 混合性結合組織病の肺高血圧症診断の手引き. *リウマチ* 31: 159-166, 1991.
- 5) Nagaya N, et al: Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 102: 865-870, 2000.
- 6) 諏訪 昭, 他: 膠原病性肺高血圧症におけるNa利尿性ベブドファミリーの意義に関する研究. 厚生労働省混合性結合組織病の病態解明と治療法の確立に関する研究班(主任研究者 三森経世), 平成 17 年度総括・分担研究報告書, 2006, 43-46.
- 7) Galie N, et al: Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 43: 81S-88S, 2004.
- 8) 吉田俊治: 肺高血圧症. 全身性自己免疫疾患における難治性病態の診療ガイドライン. 厚生労働省全身性自己免疫疾患における難治性病態の診断と治療法に関する研究班(主任研究者 三森経世), 京都, 2005, 38-43.
- 9) Rubin LJ, et al: Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 112: 485-491, 1990.
- 10) 諏訪 昭, 他: 膠原病性肺高血圧症に対するエポプロステノール(EPO)療法の有効性と安全性に関する研究, 厚生労働省混合性結合組織病に関する研究班(主任研究者 近藤啓文), 平成 16 年度総括・分担研究報告書, 2005, 68-73.
- 11) Channick RN, et al: Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo-controlled study. *Lancet* 358 (9288): 119-123, 2001.
- 12) Rubin LJ, et al: Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 346: 896-903, 2002.
- 13) Sastry BK, et al: Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary arterial hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 43: 1149-1153, 2004.

早期診断と DMARDs 治療*

若林孝幸¹⁾ 齋藤榮子¹⁾ 諏訪 昭¹⁾ 鈴木康夫¹⁾

Key Words : 関節リウマチ, 早期診断, 抗 CCP 抗体, MRI, DMARDs

はじめに

関節リウマチ (RA) は慢性増殖性滑膜炎により骨・軟骨破壊をきたし、その結果、関節の変形をきたす全身性炎症性疾患である。多関節の変形は日常生活動作の障害を招き、生命予後にも影響する。

RA 治療の目標は滑膜炎を早期に抑えて、関節痛の軽減とともに骨・軟骨破壊を抑制し、関節変形を防ぐことである。近年、RA 治療薬の進歩に伴う治療戦略の変遷がそれを可能にしつつある。関節破壊の進行は、発症後の1年以内で速いことから、発病早期より RA の骨・軟骨破壊を遅延・停止させる抗リウマチ薬 (disease modifying anti-rheumatic drugs ; DMARDs) や生物学的製剤で積極的に治療することが勧められている。

本稿では、RA に対する近年の早期診断の考え方、DMARDs の開始時期、薬剤の選択、副作用の対処法を含めた投与方法につき解説する。

RA 早期診断

1. 血清マーカー

RA の血清マーカーと言えば、以前よりリウマトイド因子 (RF) が用いられているが、これは RA 以外の疾患や健常人においても陽性となることがあり、疾患特異度は必ずしも高くない。また、発症早期例で陽性率は低く、経過とともに陽性にな

連載一覧

1. 早期診断と DMARDs 治療
2. 生物学的製剤
3. ステロイド薬
4. 手術の選択とタイミング

る症例も少なくないことから、RA 早期診断に優れているとは言い難い。

近年、今まで RA に特異的とされた抗ケラチン抗体および抗核周囲因子の対応抗原がシトルリン化フィラグリンと判明し、シトルリン化されたペプチドが抗原エピトープとして認識されることが明らかとなった。これを人工的に環状化し、反応性を高めたペプチド (cyclic citrulinated peptide ; CCP) を用いた ELISA 法が開発され、抗 CCP 抗体と呼ばれる。

これまでの多くの報告によって、この抗 CCP 抗体の RA における臨床的意義が証明されている^{1,2)}。RA における特異度はいずれの報告でも 90~95% 以上ときわめて高い成績を示しているが、感度に関しては 33~87.2% と報告によってばらつきがあり、これは測定方法や抗原に用いるペプチドの違いを反映しているものと考えられる。実際、抗 CCP 抗体測定キットには、フィラグリン由来ペプチドを用いた第一世代と、ランダムペプチドライブラリーから反応性の高い複数個のペプチドを選択して抗原とした第二世代がある。第二

* Early diagnosis and DMARDs therapy.

¹⁾ 東海大学リウマチ内科学：〒259-1193 伊勢原市下糟屋 143

Takayuki Wakabayashi, MD, Eiko Saito, MD, Akira Suwa, MD, Yasuo Suzuki, MD : Department of Rheumatology, Tokai University School of Medicine

表 1 江口らの RA 早期診断基準^{6,7)}

- | |
|---|
| 1. 抗 CCP 抗体あるいは IgM-RF
2. MRI 画像による対称性手・指滑膜炎
3. MRI 画像による骨髄浮腫あるいは骨びらん |
|---|

3 項目中 2 項目以上が陽性で早期 RA と診断する。

世代のキットは高い特異度を維持しつつ、第一世代では比較的低かった感度が改善されたとされ、わが国も含め、最近の報告の多くは第二世代キットが用いられている。これにより RA における感度も RF と同等以上ものとなっている。

抗 CCP 抗体は RA の発症早期や RF 陰性例に認められるだけでなく、RA の関節破壊進行と相関するという報告も多い^{1,2)}。今後、RA の新たな早期診断マーカーとして注目されるのみならず、予後予測や治療経過予測のマーカーとしても有用と考えられている。

2. 画像診断

単純 X 線写真は RA による骨変化の性状や分布を観察するのに適している。比較的早期に認められる骨変化としては、骨粗鬆化と骨びらんがある。骨粗鬆化は初期 RA では関節周囲に限局し、進行例では骨幹まで広範囲に及ぶ。骨びらんは、関節軟骨がなく滑膜が骨に接している部分 (bare area) である関節辺縁に認められることが多い (marginal erosion)。初期には骨皮質の菲薄化や不連続として認められ、進行すると虫食い状の骨欠損を生じる。

単純 X 線写真は RA 診断の基本であり、標準的な検査法として有用性が高いが、より早期の評価には限界がある。これに対して、magnetic resonance imaging (MRI) は X 線では描出できない滑膜炎や骨変化の評価が可能であり、RA の早期診断、活動性評価、骨関節破壊の予後推測における有用性が報告されている³⁾。

MRI は滑膜炎の描出に優れ、肥厚した炎症滑膜が T1 強調画像で低信号、T2 強調画像で高信号域として描出される。ガドリニウム造影剤を用いた造影 MRI では滑膜炎はより鮮明となり、関節液との鑑別にも有用である。

骨髄浮腫は MRI でのみ確認できる病変であり、T1 強調で低信号、T2 強調で等～高信号、STIR 法で高信号域を示す関節近傍骨髄内の境界不鮮明な

像として描出され、RA に特異性が高いとされる。骨髄浮腫は滑膜炎の反応性変化で骨びらの前駆状態と考えられ、骨破壊を予測する重要な所見であると言える。

MRI での骨びらん像は、X 線上で骨びらんが明らかになる前から確認することができ、関節近傍の骨皮質が T1 強調で低信号、T2 強調で等～高信号、STIR 法にて高信号域として描出される。MRI 上で骨びらんが認められた後に 1～2 年してから、同一部位に X 線上での骨びらんが出現したとの報告も多い。

3. 診断基準

RA の診断にはアメリカリウマチ学会 (American College of Rheumatology; ACR) 分類基準 (1987) が使用される。その感度は 91%、特異度は 89% と優れているが、診断に 6 週間の症候の持続を必要とすること、早期 RA 症例における感度は 40～50% と低いことから、RA の早期診断に用いることは難しいと言える。

Visser ら⁴⁾は、関節炎を主訴に来院した診断未確定関節炎 (undifferentiated arthritis; UA) 患者 522 例を対象に、2 年間前向き研究を実施した。2 年後に、① 自然寛解した群、② 関節炎が持続するも関節破壊をきたさなかった群、③ 関節炎が持続し関節破壊をきたした群、の 3 群に分類し、臨床症状・所見や検査所見を対比し、各項目の相対危険度からスコア化し、その総和で 3 群のいずれの群に進行するかを予測している。

van Gaalen ら⁵⁾は、発症早期関節炎で UA 症例を前向きに 3 年間の臨床経過を追跡した。抗 CCP 抗体陽性症例は 1 年後に 83%、2 年後に 90%、3 年後に 93% が RA と確定診断されたことに対し、初診時に抗 CCP 抗体陰性症例からは、3 年後に 25% しか RA と確定診断されなかった。この結果から、抗 CCP 抗体が陽性であれば UA から RA へ移行する可能性が高いことが示唆された。

江口ら^{6,7)}は多発性関節痛を主訴として来院した症例を対象に、前向き臨床研究を実施したところ、抗 CCP 抗体、IgM-RF、MRI 所見が鑑別に有意な所見であることを示した。これをもとに、表 1 のごとく RA の早期診断基準を作成し、感度 83%、特異度 85% と良好な結果を得ている。彼ら

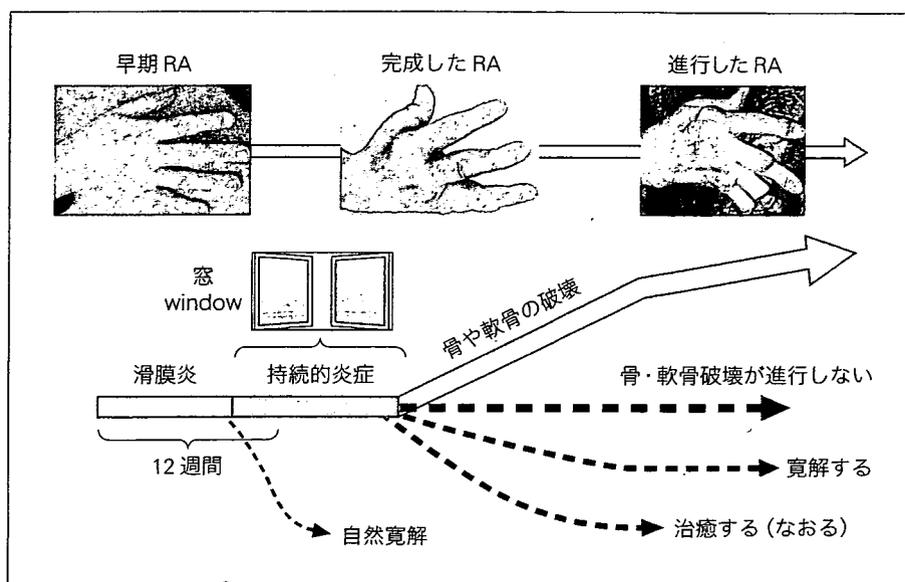


図 1 治療機会の窓 (window of therapeutic opportunity)

は、この早期診断基準の妥当性を検証するための初診時 UA 患者 119 例を対象とした前向き臨床試験において、抗 CCP 抗体あるいは MRI 所見で骨髄浮腫が存在すれば、1 年後には約 90% が、両方とも陽性であれば 100% が RA へ移行することも指摘している。

DMARDs 治療

1. 治療開始の時期

RA 発病早期から DMARDs を開始することが勧められているのは、① 骨・軟骨破壊は発病後最初の 1 年以内の進行が速いこと、② RA に対する DMARDs や生物学的製剤は発病早期に開始するほど有効性が高い、といったエビデンスに基づく。これは極早期の一定時期に治療を開始することによって RA の自然経過を変え、非破壊過程への転換や寛解誘導につながるの考え方である。この時期を window of therapeutic opportunity と呼び (図 1)、COBRA (Combinatietherapie Bij Rheumatoïde Arthritis) study の成績はこの概念を裏付けている⁹⁾。さらに、早期 DMARDs 治療の有効性におけるメリットは、高い有効率、寛解率、薬剤継続率、骨破壊進行抑制効果が得られ、エスケープ現象も少ないことである。

このことから、DMARDs 開始の目安として、従来は X 線写真上の骨びらんの出現や ACR の RA

分類基準を満たす時期が指摘されていたが、最近ではより早期から DMARDs を開始する傾向が認められる。欧米のリウマチ医のグループは初期 RA を強く疑う所見として、3 か所以上の腫脹、MCP (中手指節間)/MTP (中足趾節間) 関節炎、30 分以上の朝のこわばりを挙げている¹⁰⁾。今後、RA の診断基準を満たさなくとも RA に特徴的な部位に滑膜炎がある場合や、MRI で RA に認められる所見がある場合は、RF や抗 CCP 抗体などを参考に DMARDs 治療を開始する姿勢が求められる (図 2)。

2. 選択基準

本邦で使用可能な抗リウマチ薬は表 2 のごとくである。Felson ら¹¹⁾が DMARDs の有効性を検討した臨床試験の成績をメタ分析し、治療効果を比較したところ、メトトレキサート (MTX)、スルファサラジン (SSZ)、D-ペニシラミン、注射金剤が経口金剤に比べ、有意に優れていた。この結果から、治療効果の高い薬剤を strong DMARDs と位置付け、経口金剤や抗マラリア薬はこれに対し mild DMARDs としている。strong DMARDs は ACR 改善率や過去の本邦の臨床試験において中等度改善以上が 50% 以上を示し、無作為化試験で骨破壊進行抑制効果が確認されており、RA 治療の中心となっている。

関節破壊の予後不良因子として、高い疾患活動

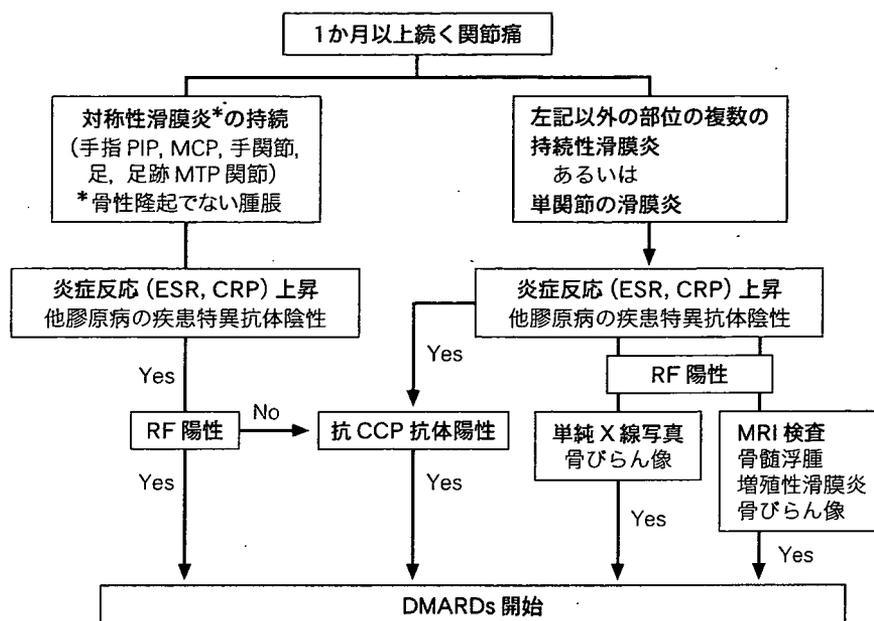


図 2 DMARDs 開始の目安

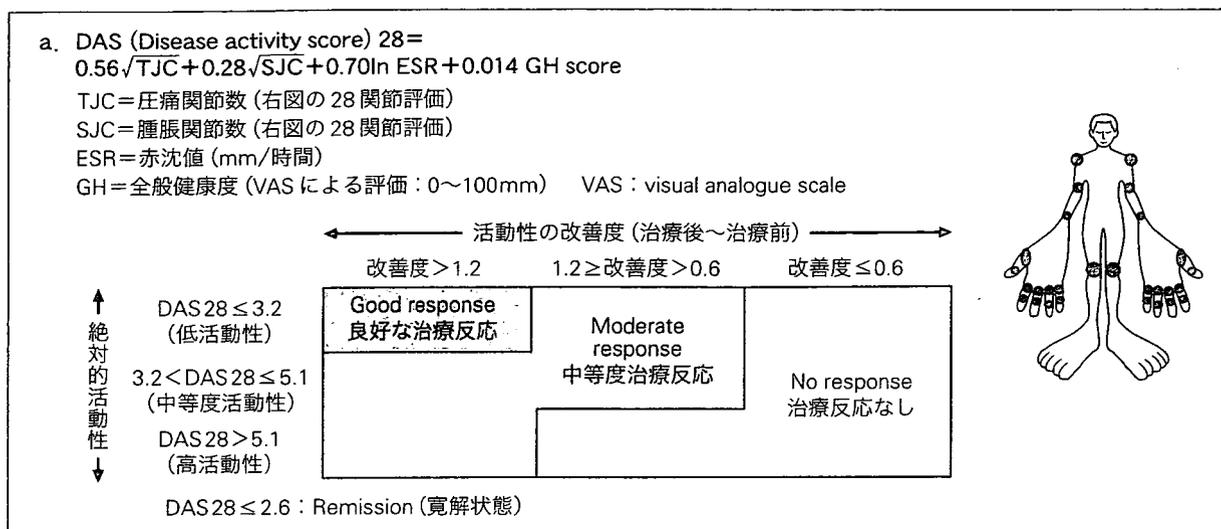
表 2 DMARDs 分類 (文献¹²⁾引用)

分類	薬剤 [商品名]	有効率	効果発現	骨破壊進行抑制効果	免疫抑制作用	本邦ガイドライン推奨度
strong DMARDs	金チオリンゴ酸ナトリウム (GST) [シオゾール]	約 40%以上の有効率	遅	○	(-)	B
	ブシラミン (BUC) [リマチル]	≥中等度改善 40% ACR 20 48%, ACR 50 >30%	中	○	(-)	A
	D-ペニシラミン (DPC) [メタルカプターゼ]	≥中等度改善 65% (300~600 mg/日)	中	○	(-)	B
	メトトレキサート (MTX) [リウマトレックス]	≥中等度改善 60% (6 mg) 64% (9 mg)	速	◎	◎	A
	サラズスルファピリジン (SASP) [アザルフィジン EN]	≥中等度改善 58%	速~中	◎	(-)	A
	レフルノミド (LEF) [アラバ]	ACR 20 52.6%	速	◎	◎	A
	タクロリムス [プロGRAF]	ACR 20 49%, ACR 50 27.5%	中	no data	◎	
mild DMARDs	オーラノフィン (AUF) [リドーラ]	≥中等度改善 40%	遅	no data	(-)	B
	アクトリット (ACT) [オークル, モーバー]	≥中等度改善 37%	遅	no data	(-)	B
	ロベンザリット [カルフェニール]	≥中等度改善 33%	遅	no data	(-)	
	ミソリピン (MZB) [プレディニン]	全般的改善度 ≥改善 24%	遅	no data	○	B

◎：効果や作用が強いもの、○：効果や作用があるもの、A：行うよう強く勧められる、B：行うよう勧められる。

性 (disease activity score ; DAS, 5.1 以上), 大関節障害, RF 陽性, 既関節破壊などが挙げられる。このことから, 実際 DMARDs を選択する場合, RA 活動性, 骨破壊の有無が重要な点であり, 加えて罹病期間, 年齢や臓器合併症にも留意し, 最終的に選択する。

活動性が高い症例や, すでに骨破壊がある症例では骨破壊の進行が早い場合, 有効率や骨破壊進行抑制効果が優れていて効果の発現が速い MTX, レフルノミド (LEF) を積極的に使用するべきである。MTX とブシラミンや注射金製剤との併用も単剤に比べ優れていることが証明されており, こ



b. ACR (American College of Rheumatology) コアセットと改善基準

① 圧痛関節数: ACR68 関節のうち圧痛のある関節数 ② 腫脹関節数: ACR68 関節のうち腫脹のある関節数 ③ 医師の全般的評価: 医師による活動性の総合評価 (VAS)	医師評価
④ 患者疼痛: 患者による疼痛の評価 (VAS: visual analog scale) ⑤ 患者の全般的評価: 患者による症状の総合評価 (VAS) ⑥ 運動機能障害の評価: AIMS, HAQ, mHAQ, QWB など	患者評価
⑦ 急性期反応物質の測定: 赤沈, CRP ⑧ X線所見, または他の画像診断	検査

AIMS: arthritis impact measurement scale, HAQ: health assessment questionnaire, mHAQ: modified HAQ, QWB: quality of well being
 ACR コアセットの①, ②項目がともに20%以上の改善(減少)を示すとともに, 以下の③~⑦の各項目中3項目以上で20%以上の改善が認められた際 (ACR20%改善) にRAが改善したと定義する。
 同様に, ACR50, 70, 90%改善も定義する。

図3 ACR改善基準とDAS28 scoreによるRA活動性評価¹²⁾

これらの併用療法を選択してもよい。また、罹病期間が長い症例でも、1年未満の症例に比べるとDMARDsの有効率が低いため、MTXなど有効性が高い薬剤を第一選択とするのが望ましい。

DMARDsの治療効果の判定には、症状・徴候の改善度を中心としたACR改善率やDASが用いられる(図3)。ACR20%改善率やDAS中等度改善を満たしても骨破壊が進行する症例は多いため、若年齢や早期RA症例ではDMARDsや生物学的製剤の追加併用などで寛解を目標に治療する。しかしながら、高齢者や内臓合併症がある症例では、強力な治療は重篤な副作用を招く危険性があるため、ACR50%改善やDAS中等度改善を目安に加療する。

DMARDs治療では、一度有効でも効果が減弱し

てくる場合がある。エスケープ現象と呼ばれ、通常2年以上DMARDs治療を継続しているとしばしば遭遇する。ACRの評価で20%以上の悪化、あるいはDASが1.2以上悪化した場合は、薬剤の増量、切り替え、追加併用を考慮する。MTXはエスケープ現象が起きても投与量の増量で再び効果が得られる。通常2mg/週を増量するが、葉酸を併用している場合は葉酸投与量の増減でも改善する場合がある。

LEFも10~20mg/日では効果に用量反応性がある。その他のDMARDsで効果が減弱した場合は、切り替え、追加併用を行う。

3. 使用法, 副作用への対応

積極的にDMARDs治療を行う場合、副作用に十分留意する必要がある。とくに高齢者や腎機能

表 3 抗リウマチ薬の一般的投与量と副作用

薬剤と剤型	一般的投与量	禁忌・慎重投与	副作用		特殊
			頻度が多い	重篤	
メトトレキサート メソトレキセート錠(2.5 mg) RA 未承認 リウマトレックスカプセル (2 mg)	5~15 mg, 週 1~2 日 4~8 mg, 週 1~2 日 (保険上)	(禁) 肝疾患 HBV, HCV 陽性例 腎不全 (慎) 間質性肺病変 アルコール常飲者	肝機能異常 口内炎 皮疹 胃腸障害	間質性肺炎 骨髄障害 肝線維化 日和見感染	リンパ増殖疾患 椎奇形性 結節症 血管炎
レフルノミド アラバ錠 (100, 20, 10 mg)	初期投与量: 100mg x 3 日間 維持量: 10~20 mg 初期投与量は省略可	(禁) 間質性肺病変 (慎) 高齢者, 低蛋白血症, HBV, HCV 陽性例 耐糖能異常	下痢, 脱毛 皮疹	間質性肺炎 骨髄障害, 日和見感染 Stevens-Johnson 症候群	高血圧
サラゾスルフアピリジン アザルファイジン EN 錠 (250, 500 mg)	1,000 mg/日, 分 2 高齢者は 500 mg から	(禁) サルファ薬剤アレルギー (慎) 多剤薬剤アレルギー	皮疹 肝障害 消化器症状	骨髄障害 Stevens-Johnson 症候群	薬剤性過敏症候群 : DIHS = 伝染性単 核球症様症状
ブシラミン リマチル錠 (50, 100 mg)	100~200 mg/日, 分 1~2	(禁) 腎障害	皮疹, 味覚障害 口内炎, 蛋白尿	ネフロゼ 間質性肺炎	爪の変形, 黄色爪 自己免疫疾患誘発
D-ペニシラミン メタルカブターゼカプセル (100 mg)	100 mg, 朝食前分 1 より開始, 最高 300 mg	(禁) 腎障害	皮疹, 味覚障害 口内炎, 蛋白尿	ネフロゼ 骨髄障害	自己免疫疾患誘発 (筋炎, 筋無力症 ANCA 血管炎)
注射金剤 シオンール (10 mg, 25 mg)	10 mg 筋注より開始し 25 mg, 2 週ごと筋注	(慎) 多剤薬剤アレルギー 腎障害, 間質性肺病変	皮疹	蛋白尿 間質性肺炎	
オーラノフィン リドノラ錠 (3 mg)	6 mg/日, 分 2		下痢, 軟便, 腹痛		
アクタリット オークル錠 (100 mg) モーパー錠 (100 mg)	300 mg, 分 3		皮疹, めまい	骨髄障害 腎障害	
ロベンザリット カルフェニール (40, 80 mg)	160 mg/日, 分 2	(禁) 腎障害	血清クレアチニン上昇	腎不全	
ミズリピン プレディニオン錠 (25, 50 mg)	150 mg, 分 3		骨髄障害 高尿酸血症	骨髄障害	椎奇形性
タクロリムス (FK-506) プログラフカプセル (0.5, 1, 5 mg)	(成人) 3 mg/日, 分 1 (少量か ら開始) (高齢者) 1~1.5 mg/日, 分 1	(禁) 腎不全 HBV, HCV 陽性例 (慎) 腎機能低下, 高血圧, 耐糖能異常 心疾患	BUN, Cr, カリウム 尿酸上昇 高血糖 振戦, 頭痛	腎障害, 腎不全 中枢神経障害 日和見感染 不整脈, 心不全	相互作用多し

低下例では副作用が起きやすいので、薬剤の選択に注意を要する。以下に注意点を挙げる。

1) 頻度の多い副作用と重篤な副作用は治療開始時に患者に説明する。

2) 過敏反応 (hypersensitivity) と毒性 (toxicity) によって起きる副作用では、発現時期が違うので注意する。前者は MTX 肺臓炎や SSZ の皮疹、血球減少のように、治療開始後 6 か月以内に起きやすい。後者は用量依存性があり発現時期が一定していない。

3) 投与量は添付文書の用法、用量通りでなく、慎重に始めてもよい。LEF の初期投与量は避けてもよいし、プシラミンやタクロリムスは比較的少ない量でも効果が期待でき、副作用頻度は少ない。

4) 危険因子のある例や禁忌症例には投与しない。

5) MTX, LEF, タクロリムスのような免疫抑制作用のある薬剤では、生物学的製剤と同じような日和見感染が起こりうることを念頭に置く。

6) 薬剤を継続できる副作用と、直ちに投与を中止して新たな治療、救命療法が必要な副作用との違いを理解する。MTX による肝酵素上昇や軽度の血球減少は葉酸併用で改善し継続できるが、一般に過敏症による副作用の場合は直ちに投与を中止し、MTX や LEF による重篤な副作用のように救命療法が必要な場合は速やかに試行する。

各 DMARDs の副作用の要点を表 3 にまとめた。

おわりに

近年の RA 治療は、抗 CCP 抗体や MRI を用い、UA の状態から RA を予測し、きわめて早期から DMARDs や生物学的製剤を開始することにより、

寛解や治癒を目指す時代に変遷してきている。その反面、高い専門性も要求されており、診断・治療に関しては細心の注意が必要と考えられる。

文 献

- 1) 三森経世：関節リウマチ早期診断と抗 CCP 抗体。リウマチ科 34：244-249, 2005
- 2) 三森経世：関節リウマチの早期診断とその有用性。日医雑誌 135：1038-1042, 2006
- 3) 上谷雅孝：画像診断による関節破壊評価—単純 X 線と MRI。Clinical Calcium 17：17-26, 2007
- 4) Visser H, et al：How to diagnose rheumatoid arthritis early. Arthritis Rheum 46：357-365, 2002
- 5) van Gaalen FA, et al：Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis：a prospective cohort study. Arthritis Rheum 50：709-715, 2004
- 6) Tamai M, et al：Early prediction of rheumatoid arthritis by serological variables and magnetic resonance imaging of the wrists and finger joints：results from prospective clinical examination. Ann Rheum Dis 65：134-135, 2006
- 7) 江口勝美：関節リウマチの早期診断。治療 89：345-350, 2007
- 8) Quinn MA, et al：Window of opportunity in early rheumatoid arthritis：possibility of altering the disease process with early intervention. Clin Exp Rheumatol 21：154-157, 2003
- 9) Boers M, et al：Randomised comparison of combined step-down predonizolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. Lancet 350：309-318, 1997
- 10) Emery P, et al：Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis：evidence based development of a clinical guide. Ann Rheum Dis 61：290-297, 2002
- 11) Felson DT, et al：Use of short-term efficacy/toxicity tradeoffs to select second-line drugs in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of published clinical trials. Arthritis Rheum 35：1117-1125, 1992
- 12) 鈴木康夫・他：抗リウマチ薬の選び方と使用法のコツ。日医雑誌 135：1057-1062, 2006

Ⅲ. こんな副作用に注意

1 ステロイドのよくある副作用

東海大学医学部内科学系リウマチ内科学 諏訪 昭

ステロイド薬は、多彩な生理作用を有するが、一方で目的とする作用以外はすべて副作用となる。ステロイドによる副作用の種類や重症度、起こしやすい状況を理解し、適切なモニタリングと対策を行うことが重要である。

ステロイドの作用と副作用

ステロイドホルモンは、生体内における生命活動の維持に必須の生理活性物質であり、糖質コルチコイド、鉱質コルチコイド、性ホルモンがある。糖質コルチコイドは、副腎皮質から分泌され、糖・蛋白代謝に関与するとともに、抗炎症効果をもつ。合成ステロイド薬には、生理作用である糖新生、蛋白異化、下垂体・副腎皮質系の抑制、男性化、抗精神神経作用、脂質代謝異常、電解質代謝異常と、抗炎症作用や免疫抑制作用などの薬理作用がある。目的とする薬理作用以外は副作用となる(表1)。

ステロイドの副作用は、生命予後を左右する重篤なもの(大症状)と比較的軽症なもの(小症状)に分けられる。後者は前者の約4倍多くみられる(表2)。副作用の発現は、原疾患と薬の種類、量によるが、個人差も大きい。

ステロイドの副作用はきわめて多彩であり、一般に投与量と期間に依存して頻度と重症度が増す。したがって、必要量を最短期間使用するとともに、十分なモニタリングを行い、適切な予防および治療を行う(表3)。

本稿では、ステロイドによくある副作用(感染症、骨粗鬆症・大腿骨頭壊死、糖尿病、高脂血症を除く)についてまとめる。

外観上の変化(図1)

ステロイド服用患者では特徴的な外観上の変化を認める。こうした変化はクッシング症候群と同様である。外観上の変化はステロイド開始後比較的早期に出現するが、ステロイドの生理作用を反映し、ステロイドの吸収および薬理効果を確認できる症状となる。

一方で、外観上の変化は、しばしば女性患者において、ステロイドの継続や増量の受容を困難にする一因となる。患者の自己判断による服薬中止は、原病の悪化を招くばかりでなく、副腎不全を引き起こすこととなる。これらの変化は、服用量減少に伴って消失することを十分に説明し、理解を求める。

- ①満月様顔貌(ムーンフェイス)、頬部紅潮：浮腫により顔は丸顔となり、皮膚萎縮のため毛細血管が浮き出て顔面は赤くなる。

表1：ステロイドの作用と副作用

生理作用・薬理作用		副作用
糖代謝	糖新生促進	耐糖能異常 糖尿病
アミノ酸代謝	蛋白異化促進	筋力低下, 筋萎縮 皮膚萎縮(皮下出血, 皮膚線条) 骨粗鬆症
脂質代謝	脂肪分解促進(脂肪組織) コレステロール合成促進(肝)	高脂血症 中心性肥満 満月様顔貌 野牛肩
骨・Ca代謝	腸管Ca吸収低下, 尿中Ca排泄増加 骨形成低下	骨粗鬆症
水・電解質代謝	鈣質コルチコイド作用	高血圧 浮腫 電解質異常(血清Na↑, K↓)
血球系	好中球の生成・骨髓からの動員 赤血球増加	白血球増多 (好中球↑, 好酸球↓, 好塩基球↓, リンパ球↓)
血管系	凝固因子増加 抗プラスミン作用	血栓形成
内分泌系	下垂体・副腎の抑制 男性化作用	副腎不全 成長障害 月経異常 多毛
精神神経系	中枢神経興奮性促進, 抑制	精神症状
消化器系	胃酸分泌亢進	消化性潰瘍
炎症系	アラキドン酸カスケード抑制 肉芽形成抑制 炎症性サイトカイン抑制	消化性潰瘍
免疫系	抗体産生抑制 細胞性免疫抑制	易感染性

表2：ステロイド療法の主な副作用(大症状と小症状)

重篤なもの(大症状)	比較的軽症なもの(小症状)
感染症の誘発と増悪	満月様顔貌(ムーンフェイス)
骨粗鬆症, 病的骨折	中心性肥満, 野牛肩
無菌性骨壊死	痤瘡(にきび)
糖尿病の誘発と増悪	頬部紅潮
高脂血症, 動脈硬化	多毛
精神障害	皮膚線条
消化管障害(潰瘍, 出血, 穿孔, 閉塞)	皮下出血, 紫斑
副腎不全, 離脱症候群	発汗異常
高血圧, 心不全	月経異常(周期異常, 無月経, 過多・少異常)
不整脈	筋症(ミオパチー)
血栓症	食欲亢進, 体重増加
血管炎	浮腫, 電解質異常
肺炎	
緑内障, 白内障	

■高頻度のものを赤字で示す。

表3：ステロイドの一般的副作用のモニタリングと対処法（感染症、骨粗鬆症、大腿骨頭壊死、糖尿病、高脂血症を除く）

副作用	モニタリング	主な対処法
①消化管障害	便潜血検査、末梢血検査、消化管内視鏡検査	抗潰瘍薬、プロスタグランジン製剤、粘膜保護薬
②肺炎	血清アミラーゼ、腹部超音波検査、腹部CT検査	蛋白分解酵素阻害薬
③浮腫、電解質異常	体重、ナトリウム、カリウム	利尿薬
④高血圧、うっ血性心不全、不整脈	心電図、心エコー検査、胸部X線、血清BNP	降圧薬、抗不整脈薬
⑤副腎不全・離脱症候群	血清コルチゾール、ACTH試験	ステロイド補充療法（ステロイドカバー）
⑥成長障害	身体計測	
⑦ステロイド筋症（ミオパチー）	徒手筋力テスト	ステロイド減量、理学療法
⑧血栓症	凝固・線溶系検査、心電図、CT検査	抗血小板薬、血栓溶解薬
⑨白血球増多	末梢血検査	
⑩精神障害	精神科診察	ステロイド減量、向精神薬
⑪白内障、緑内障	眼科診察	
⑫月経異常、更年期症状促進	婦人科診察	
⑬多毛、皮下出血、痤瘡（にきび）、皮膚線条、皮膚萎縮、発汗増大	皮膚科診察	皮膚外用薬
⑭食欲亢進、異常脂肪沈着（中心性肥満、満月様顔貌、野牛肩）	体重、BMI	食事療法、運動療法

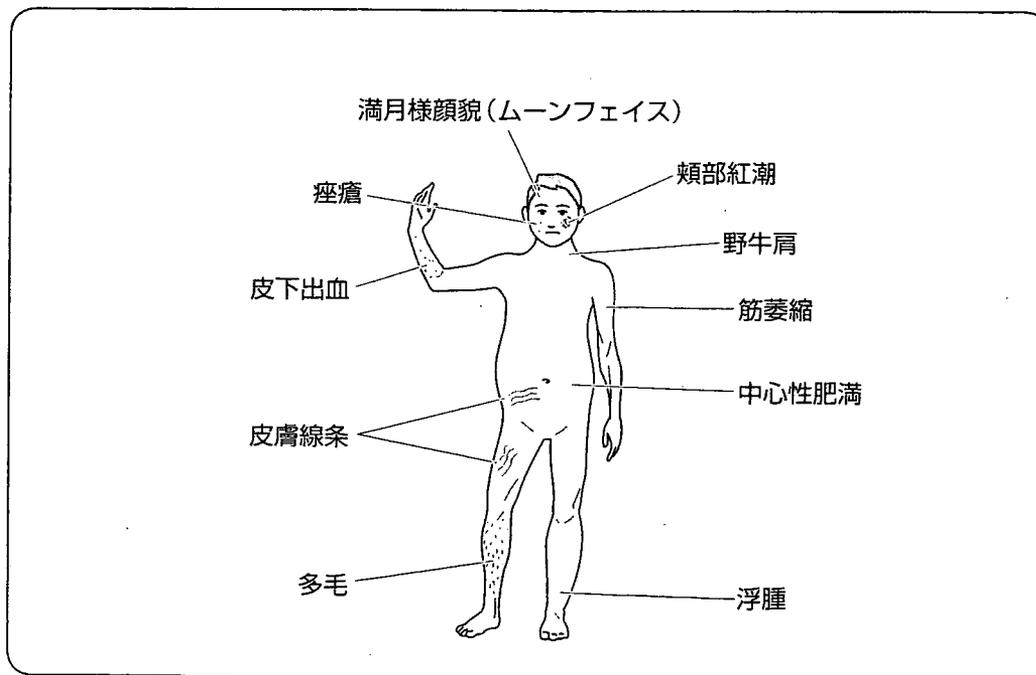


図1：ステロイドによる外観上の変化

▶ステロイドの投与量と期間に依存して副作用の頻度と重症度が増える。症例に適した「量と期間」を考えよう。

▶ステロイドによる副作用は、患者さんによく説明しよう。

②野牛肩(バッファローハンプ)：脂肪沈着により頸部や肩が太くなる。

③中心性肥満，筋萎縮：腹部を中心に脂肪沈着がみられる。相対的に四肢は細く見える。

④皮膚線条：肥満により皮下組織の断裂が起こり，毛細血管が浮き出る。下腹部や腰部，大腿部に出やすい。

⑤皮下出血：血管の脆弱性により出血が著明となる。

⑥浮腫：鉱質コルチコイド作用による。

⑦痤瘡(にきび)，多毛：アンドロジェン作用による。

Check! クッシング症候群

副腎過形成あるいは副腎腫瘍からコルチゾールが過剰分泌される疾患である。原因には、副腎腫瘍として副腎皮質腺腫および副腎皮質癌、副腎過形成として下垂体腺腫および異所性ACTH産生腫瘍(肺癌、胸腺腫瘍、膵癌など)がある。

ステロイド筋症(ミオパチー)

蛋白の異化作用によって筋力低下や筋萎縮が起こり，これらはステロイド筋症(ミオパチー)と呼ばれる。高用量のステロイド投与1～2ヵ月後に遅れて出現することが多いため，多発性筋炎・皮膚筋炎などでは減量中の再燃との鑑別が問題となるが，ミオパチーでは筋原性酵素上昇がみられないことが特徴である。対処法としては，ステロイド減量と適度な運動を行う。

精神障害

1. 種類と特徴

ステロイドによる精神障害は，不眠，不安，躁・うつ状態，など多彩である。頻度が多いのはうつ状態であり，重症例では食事摂取不良による栄養失調や自傷行為，自殺企図を認めることもある。全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus：SLE)患者では，ステロイド性精神障害が約5%程度の頻度で認められるとされ，背景因子として，不安神経症の既往歴や精神症状の家族歴，低アルブミン血症，低補体血症などが指摘されている。ステロイドの種類や量との関連は明らかでないが，デキサメタゾンで起こしやすいとの報告もある。高用量ステロイド投与1～2ヵ月後に遅れて出現する。

- ▶ 精神障害は、高用量ステロイド投与1～2ヵ月後に出現し、減量により改善する。
- ▶ ストレス、低酸素血症、NSAIDs併用は、ステロイドによる消化管障害のリスクとなるので注意しよう。

2. 診断

SLE患者では、原病と関連するCNSループスといわれる中枢神経症状が認められるが、ステロイドによる精神障害との鑑別が困難なことがある。意識障害のない精神障害は、ステロイド投与1～2ヵ月後に遅れて出現し、減量により改善することから、ステロイドの関与が考えられる。一方、意識障害を伴う錯乱やせん妄などの器質脳症候群は、SLE活動期にみられ、ステロイド増量前あるいは直後にみられ、しばしばステロイド増量または高用量継続により改善することから、原病によるものと考えられる。しかし、ステロイド投与が、器質脳症候群における精神症状増悪の誘因となった可能性も指摘されている。診断にあたっては、精神科専門医の診察、免疫血清学的検査、脳脊髄液検査、脳MRI検査、脳血流シンチグラフィ、脳波検査、などの所見も参考にする。

3. 対処法

精神障害の発現時には、必要に応じて向精神薬による治療を行いつつ、速やかにステロイドを減量する。疾患活動性を抑え、ステロイド減量を補助する目的で、免疫抑制薬併用も考慮する。

消化管障害

1. 成因と特徴

ステロイドによる消化管障害（潰瘍、出血、穿孔、閉塞）は、胃・十二指腸に多いが、小腸や大腸にもみられる。胃酸分泌亢進、粘液ムチン分泌低下による粘膜保護作用の抑制、粘膜プロスタグランジン合成抑制、肉芽形成抑制、抗炎症作用などの関与が考えられている。性別では男女に差がなく、胃では、小彎側、ついで胃角部、前庭部に多い点など通常の消化性潰瘍と異なる特徴をもつ。潰瘍面は鋭く、打ち抜き性で、潰瘍周囲の炎症細胞浸潤や線維性増殖が乏しい例が多い。自覚症状を認める例は半数以下と少なく、ステロイド開始後1～3ヵ月以内に突然に吐血・下血をきたし、はじめて診断されることも多い。

2. 診断、対処法

ステロイド投与前後には定期的に便潜血反応検査や上部消化管内視鏡検査を行い、早期発見に努めるとともに、プロトンポンプ阻害薬、H₂拮抗薬、プロスタグランジン製剤や粘膜保護薬の併用を行う。ストレス、低酸素血症、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）併用は潰瘍発症のリスクとなるので注意する。

▶ ステロイド長期投与患者の副腎皮質機能は低下している。

▶ ステロイドの急激な減量、中止は副腎クリーゼによる離脱症候群をおこすので注意しよう。

副腎不全・離脱症候群

ステロイド療法は、視床下部、下垂体および副腎系に抑制的に働く。長期投与により、副腎は萎縮をきたし、その結果、副腎皮質機能は低下する。ステロイドの急激な減量・中止は副腎クリーゼによる離脱症候群を呈する。

1. 副腎機能低下とステロイドの減量・離脱

プレドニゾロン (prednisolone : PSL) 換算 10mg/日以上ステロイドを3年間以上投与した場合、または総投与量 1,500～7,000mg の場合にはほぼ全例で視床下部、下垂体機能の抑制が起こるとされている。

急激な減量は症状の再燃、増悪など反跳現象 (リバウンド) を招くこともあり、1～2週間で10%程度を減量の目安とする漸減投与方法が最も一般的に行われている。症例によりステロイド維持量は異なるが、抗炎症作用はPSL換算量5～10mg以上でもたらされることから、この量が維持量の目安となる。維持量投与は、副腎皮質からの糖質コルチコイド分泌低下の代償と下垂体抑制からの回復をもたらす。維持量から完全離脱までは、慎重に少量ずつ時間をかけて減量を進める。下垂体機能の回復は副腎機能の回復に先行し、副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 分泌が早くみられ、遅れてヒドロコルチゾン分泌が認められる。下垂体および副腎機能の回復までには1年以上を要する。副腎皮質予備能を調べる目的で、ACTH刺激試験を行うこともある。

2. ステロイド補充療法(ステロイドカバー)

外科手術は、生体にとって大きな侵襲であり、ステロイド服用中で副腎機能低下が推定される患者の周術期には、ステロイド補充療法を行う。詳細はp66「ステロイド使用中の患者が手術を受けるときの注意点」参照。

3. 離脱症候群

長期のステロイド療法中の患者が、ステロイドを急に中止、あるいは事故、急性合併症などでコルチゾール需要が増大した際に、副腎クリーゼにより本症候群を発症する。本症候群では、全身倦怠感、脱力感、食思不振、悪心、嘔吐、下痢、不穏、頭痛、筋痛、関節痛を呈し、ショックや意識障害などから死の転帰をとることもある。本症候群が疑われた際には、速やかにステロイドの大量静注を行う。