

b) アザチオプリン<sup>3)</sup>

アザチオプリン (azathioprine) は肝で6-メルカプトプリンに代謝され、これがプリンヌクレオチド合成を阻害することにより活性化リンパ球の増殖抑制をきたし、免疫抑制作用を発揮する。アザチオプリンは肝臓で6-メルカプトプリンに代謝された後、肝臓・腸管壁でキサンチンオキシダーゼ (xanthineoxydase) により6-チオ尿酸に代謝され、主に尿中に排泄される。したがって、キサンチンオキシダーゼ阻害薬であるアロプリノール (allopurinol) との併用により、メルカプトプリンは蓄積して白血球減少症・血小板減少症などの重篤な副作用が出現する。したがって、アロプリノールとの併用時にはアザチオプリンの投与量をおよそ1/3～1/4に減量しなくてはならない。

c) ミゾリビン<sup>3)</sup>

ミゾリビン (mizoribine) はイノシンーリン酸デヒドロゲナーゼ (IMP dehydrogenase) の阻害によりプリン合成を抑制して活性化リンパ球の細胞周期回転阻止効果を有する。また、Bリンパ球に対しては、サイクリンAのmRNAの発現を抑制するというユニークな効果のあることが証明されている。臓器移植時の拒否反応や、ステロイド無効のループス腎炎やネフローゼ症候群、抗リウマチ薬無効のRAなどに適応がある。作用は弱い、副作用も少ない。良く見られる副作用は高尿酸血症である。

d) シクロフォスファミド

シクロフォスファミド (cyclophosphamide) はナイトロジェンマスタード (nitrogen mustard) の誘導体で、主として肝臓において活性体である4-ヒドロキシシクロフォスファミド (4-hydroxy cyclophosphamide) に変換されて免疫抑制作用を発揮する。その薬理作用は、ほかのアルキル化薬と同様に核酸やタンパク質分子中のアミノ基、カルボキシル基、イミダゾール基、SH基部分などの求核群をアルキル化することにより発揮される。また、DNA環のグアニン基の7位もアルキル化を受けやすい。アルキル化したグアニンはイミダゾール環の開裂、DNA鎖からの脱プリン、ほかのDNA鎖のグアニンとの架橋などを生じ、DNA合成、mRNAの転写は阻害され、細胞の増殖が抑制される。Tリンパ球機能よりBリンパ球機能の抑制効果が強く、特にBリンパ球の抗体産生能を強く抑制し、長期投与例では血中の免疫グロブリンの低下が著明になることが多い。

シクロホスファミドによる出血性膀胱炎は頻度が高く、最も重要な副作用の一つであるが、高度の腎機能障害を呈するループス腎炎に対してより効果的な治療として導入された間欠的大量経静脈投与 (intravenous cyclophosphamide pulse therapy: IVCY) が結果としての従来の経口投与より出血性膀胱炎などの副作用の発現を低く抑えることがわかり、我が国でも広く試みられるようになっていく。

e) シクロスポリン<sup>4)</sup>

シクロスポリン (cyclosporin) はカルシニューリン (calcineurin) の脱リン酸化作用を阻害することによりNFATの核内移行を阻害し、Tリンパ球のIL-2産生を抑制することにより作用すると考えられている。腎移植・肝移植・心移植・骨髄移植

における拒否反応の抑制、ベーチェット病の眼病変、ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド抵抗型）に対して用いられる。副作用としては腎障害に注意する。

腎障害の出現はシクロスポリンの血中濃度とよく相関することから、投与に際してはトラフレベル（服薬直前の最低値）を適宜測定し、これが適正濃度の範囲に保たれるように投与量を調節する。一般的にはトラフレベル 100～200 ng/ml の範囲を維持することが望ましい。

シクロスポリンは主としてチトクローム P-450 III A (CYP3A4) により代謝される。したがって、CYP3A を阻害する薬剤や同じく CYP3A で代謝される薬剤はシクロスポリンの濃度を上昇させて、その作用を増強する。逆に、リファピシン (rifampicin) などは、CYP3A を含むいくつかの酵素を誘導することが知られている。このためこのような薬剤の併用によりシクロスポリンの血中濃度が低下するものと考えられる。

#### f) タクロリムス水和物 (tacrolimus hydrate)<sup>4)</sup>

タクロリムスもシクロスポリンと同様に、Tリンパ球による IL-2 などのサイトカインの産生を抑制することにより、免疫抑制作用を発揮すると考えられている。腎移植、肝移植、心移植、骨髄移植時の拒否反応の抑制や重症筋無力症および RA に適応がある。

タクロリムスもチトクローム P-450 III A (CYP3A4) で代謝されるので、シクロスポリンと同様に併用薬剤によりその血中濃度が影響を受ける。

#### g) メトトレキサート<sup>3)</sup>

メトトレキサート (methotrexate) はグルタミン化されて活性体となり、葉酸の還元酵素であるジヒドロ葉酸リダクターゼ (dihydrofolate reductase) を阻害することにより細胞増殖を抑制する。メトトレキサートはその他、プリン代謝系に関係するチミジル酸合成酵素 (thymidylate synthase) も阻害するといわれている。メトトレキサートがほかの抗リウマチ薬と比較して効果の発現が速いのは、抗炎症性オータコイドであるアデノシンの放出を促進するためではないかとする報告があるが、詳細は不明である。

メトトレキサートの副作用のうち重篤なものとしては骨髄抑制、間質性肺炎、肝障害があり、その他胃腸障害、口内炎などが報告されている。

#### h) ミコフェノール酸モフェチル

ミコフェノール酸モフェチル (mycophenolate mofetil) は生体内でミコフェノール酸に代謝され、これがミゾリピンと同様にイノシンーリン酸デヒドロゲナーゼを阻害することにより、プリン合成を阻害して活性化リンパ球の DNA 合成を抑制する。ミゾリピンと同様に、臓器移植時の拒否反応に適応があるが、最近ループス腎炎や重症筋無力症に対しても有効であることが明らかにされている。ミゾリピンと同様に副作用の少ない薬剤である。

#### i) レフルノミド

レフルノミド (leflunomide) の主たる作用機序は、吸収後生体内で生じるその活性型である A77 1726 によるジヒドロオロテートデヒドロゲナーゼ (dehydroorotate

dehydrogenase) の抑制を介してのピリミジン合成阻害とそれに続く DNA 合成抑制に基づくと考えられている。これは、MTX がプリン合成に必要な諸酵素を抑制するのと対照的である。

レフルノミドは MTX と同様に細胞の DNA 合成を抑制することから、汎血球減少や免疫抑制などの重篤な副作用を生じる可能性がある。特に、MTX やほかの免疫抑制作用を有する薬剤が併用された患者や、それらの薬剤による治療からの切換えの場合にこうした副作用が出現しやすいことが指摘されている。レフルノミドの血漿タンパク結合率は 99% と高く、またその血中からの消失半減期は 14 日と極めて長い。したがって、投与中に骨髄抑制などの重篤な副作用が見られた場合や、レフルノミドから他剤へ切り換える場合にはウォッシュアウトが必要である。これにはコレステラミン (cholestyramine) (12 ~ 24 g/分<sup>3</sup>) が用いられる。

米国で市販後に致命的な肝障害の発生が報告されてから、レフルノミドの肝障害についての懸念が高まった。また、本邦では 2003 年の発売以来、治験時には予想できなかった副作用として、間質性肺炎が重大な問題として認識されるに至った。これは組織型としてびまん性肺障害型を示すことが多い、致死率は約 50% で、MTX の間質性肺炎に比しても重篤である。

### 3] 抗体療法を中心とした生物学的製薬<sup>5)</sup>

近年、RA や SLE などの自己免疫疾患の治療において、種々のサイトカインや細胞表面抗原に対するモノクローナル抗体などの生物学的製薬を用いた治療が盛んに行われるようになってきている。

炎症性サイトカイン (TNF- $\alpha$ , IL-6) を標的とした生物学的製薬としては、インフリキシマブ (infliximab) (キメラ型抗 TNF- $\alpha$  モノクローナル抗体), アダリムマブ (adalimumab) (ヒト化抗 TNF- $\alpha$  モノクローナル抗体), エタネルセプト (etanercept) (TNF レセプター 2IgGFc 融合タンパク質), MRA (ヒト化抗 IL-6R モノクローナル抗体) があり、これらは何れも RA に対して有効である。また、インフリキシマブはクローン病に対して、MRA はキャッスルマン (Castleman) 病に対しても有効であることが明らかになっている。細胞表面分子を標的とした治療では、特に悪性リンパ腫に対して用いられるリツキシマブ (rituximab) (キメラ型抗 CD20 モノクローナル抗体) が SLE や RA の治療において有用であることが示され注目されている。このほか、T リンパ球の活性化に必要な共因子である CD28 と抗原提示細胞上の CD80/CD86 の結合を阻害する CTLA-4-IgG1 融合タンパク質が RA に対して有用であることも示されている。

一方、マウス Ig の CDR 領域をヒト IgG に組み込んだ抗 IgE モノクローナル抗体であるオマリズマブ (omalizumab) がハイリスクグループの気管支喘息の患者群で有用であることも示されている。既存の薬剤とは異なり、これらの生物学的製薬による治療は標的もはっきりしており、各種自己免疫疾患の病態解明の進歩とともに、今後も次々に新しい治療製薬が開発されていくものと考えられる。

## 3.3 実験モデル

### 〔1〕 全身性自己免疫疾患モデル

SLE の自然発症動物モデルとして NZB/NZW F1, MRL/MpJ-lpr/lpr, BXSB は古くからよく知られ, SLE の遺伝学的解析に大きく貢献してきた. 加えて, 表 3.2 にまとめたように, 近年は, SLE 様自己免疫現象が見いだされるマウスが発生工学的に多数作成されている. SLE は, 病態からマイクロサテライトマーカーを利用して, 疾患感受性遺伝子マッピングを行うリバースジェネティクスと, ある遺伝子の操作から病態を観察するフォワードジェネティクスとの, 動物モデルが両者ともそろって遺伝学的解析には恵まれた疾患だといえる.

#### a) NZB/NZW F1

NZB は, 抗胸腺抗体, 抗赤血球抗体を産生し, 溶血性貧血で死亡するマウスで, リンパ系悪性腫瘍や, 胃潰瘍, 血管炎を生じることでも知られていた. この NZB を健全な NZW と掛け合わせた F1 (NZB/NZW F1) は, 高力価の抗 DNA 抗体を産生し, 糸球体腎炎で死亡する. BWF1 を NZW にバッククロスして樹立された NZM2410 や SWR と掛け合わせた SNF1 など BWF1 と同様の表現型を示す.

ヒト SLE と似て性差があり, オスは 13 ~ 14 か月まで生存するが, メスは重症で

表 3.2 発生工学的に SLE 様病態を呈した遺伝子変異

障害される機構	遺伝子
抗原・免疫複合体除去	<i>C1q</i> KO <i>C3, C4</i> KO <i>Serum Amyloid P component</i> KO <i>DNase I</i> KO <i>Serum IgM</i> KO <i>Fc γ common chain</i> KO <i>Mer/Tyro 3/ Axl</i> KO
リンパ球信号伝達	<i>SHP-1</i> KO (motheaten マウス) <i>Lyn</i> KO <i>Lyn/Fyn</i> ダブル KO <i>CD22</i> KO <i>Cbl-b</i> KO <i>BlyS Tg</i> <i>PD-1</i> KO <i>CD45 E613R</i> 変異 <i>G2A</i> KO <i>Interferon-γ Tg</i> <i>Stra-13</i> KO
細胞死	<i>Fas</i> KO <i>Fas L-</i> KO <i>Bcl-2 Tg</i> <i>Pten</i> ヘテロ欠損 <i>p21</i> KO <i>Bim</i> KO
エビトープ修飾	<i>α-Mannosidase II</i> KO

KO; ノックアウト Tg; トランスジェニック



ジョーズワート含有食品、逆に阻害するグロブアルツジュースの摂取を避けるよう指導する。

・ネオラルを閉封して保管すると、含有するアルルコルが揮発し、CYAの吸収が低下する。PTPシートのまま保管するよう指導する。

・CYAはベータチエット病患者に、重大な副作用の神経ベータチエットを起こすおそれがある。初期症状(頭痛、発熱、倦怠感)を説明し、気がいたらすぐに主治医を受診するよう指導する。

・CYA内服中に生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので、接種前に主治医に相談するよう指導する。

### サルコイドーシス (内科)

Sarcoidosis

三森明夫 岡山国際医療センター 第一内科部長・膠原病科 (東京)

#### 臨床概観

この疾患は、主に呼吸器内科、ほかに眼科、皮膚科、神経内科、泌尿器内科の対象となる(呼吸器科⇒1023頁、皮膚科⇒861頁を参照)。常在リンパ節腫大を含む多臓器に及ぶので、膠原病類縁疾患にも分類され、関節炎を伴うこともある。ベータチエット病、シェーグレン症候群、SLEと類似する症状があるが、これらの診断基準は満たさない。非乾酪性・頬上皮膚肉芽腫が病変の本質であり、吸入抗原が誘因と想定される。肉芽腫から産生されるアゾチアシン変換酵素(血清ACE値上昇)、血漿ゾチアシン上昇、ツベルクリン反応陰転化に診断価値がある。腎における活性型ビタミンD産生亢進による高Ca血症がありうる。

臨床像は、無症候の両側肺門リンパ節腫大に始まり、各種臓器の肉芽腫形成により多彩であるが(肺、眼、皮膚の記述は別表)、中枢神経および心筋のサルコイドーシスが最も重大である。

a) 関節炎：急性サルコイドーシスに似るが、肺門リンパ節腫大に似るが、肺門リンパ節腫大を伴う。低頻度に慢性的な大中小関節炎を呈し、破壊性となる。

b) 心サルコイドーシス：重症不整脈、心不全(拡大型心筋症、心室細動、弁膜症)。

c) 中枢神経：意識障害、髄膜刺激症状のない髄膜炎、意識障害、視床下部障害(多尿、睡眠・食欲・体温調節)、下垂体機能低下、水頭症、精神

症状、脊髄障害、脳神経麻痺(顔面神経麻痺が多い)、視力、聴力障害。

e) 腎障害(主に高Ca血症による)。  
f) そのほか、臓器内の肉芽腫は高率に存在するが症状の顕在化はまれなものは、肝障害(肝胆道障害、ビリルビン上昇例では、原発性胆管性肝硬変に似る)、消化器症状(胃に多い)、筋症状(多発性筋炎と同様な近位筋脱力、ときに遠位筋脱力)、間質性腎炎。

#### 鑑別診断

無症候性の肺門リンパ節腫大は治療対象にならない。これは男性に多く、健診などでみつかると、進行性病態にはステロイド薬の適応があるが、すべての病態に有効とはいえない。各臓器における自己免疫性炎症病態の現行治療を応用するが、低頻度の諸病態については標準化されていない。一方、ステロイドの副作用である骨粗鬆症の予防として、カルコイドからCa薬や活性型ビタミンDを用いるべきでなく、ビスホスフォネート、カルシトニン製剤を選択する。

#### A. 関節炎

急性関節炎は、ふつう自然終息する。非ステロイド系抗炎症薬を用い、症状が強ければ、プレドニン10-15mg/日を短期間使用する。慢性経過の場合、関節リウマチと同様にメトキキサートの間欠投与を試みる(⇒590頁、関節リウマチの項参照)。

#### B. 筋炎症状

多発性筋炎と同様に高用量ステロイド治療を行う。筋障害の上昇がない軽度の脱力はステロイド薬に反応しにくい。

#### C. 肝障害

ほかの臓器障害がなく、胆道障害の上昇のみならステロイド治療の対象とならないが、原発性胆汁性肝障害と同様にウルソデオキシコール酸の適応がある。進行性の場合はステロイド治療で有効例の報告があるが、標準化されていない。

#### D. 消化器症状

全消化管に肉芽腫がありうるが、相対的に胃痛が多い。プレドニン30-40mg/日(分1)から減量して半年間の維持量の投与が推奨されている。

#### E. 腎障害

高Ca血症による二次的障害が多いが、まれに高度の間質性腎炎もある。いずれもステロイド中等量以上を用いた下記治療に反応しうる。

#### F. 神経障害

本疾患の5%に合併し、多彩であり、本疾患の半数でみられる初発症状なので初期の鑑別診断が重要である。反復性、進行性になりうる。下記のステロ

イド治療を行う。一方、ステロイド治療中に発生した症状は、中枢神経感染症との鑑別が重要である。脳神経障害・無菌性髄膜炎には、プレドニン0.5mg/kg/日(2週間)の初期量から開始する。画像所見(脳腫、水頭症)または脳症があれば、1mg/kg/日(4週間)を増量する。ステロイド単剤で反応が悪い場合、維持し難いときは、シクロホスファミド、アザチオプリンを併用されるが、標準化されていない(⇒592頁、SLEの項参照)。

#### G. 心障害

ごく軽微から致命的なものまであり、肉芽腫性炎症の部位と範囲に依存する。顕在性の心筋障害は本疾患の5%と集計されている。不整脈(主に心室性)、伝導障害、心不全が死因となる。下記の高用量ステロイド治療を行い、ベスマメカー、僧帽弁置換、心室細動除などを併用することがある。

臨床処方例 下記のいずれかを症状に応じて適量用いる

- (中等量)ステロイド治療)
  - 1) プレドニン錠(5mg) 6錠 分2 2週間、以後2週ごとに10%ずつ減量して維持量とする(高用量ステロイド治療)
  - 2) プレドニン錠(5mg) 12錠 分3 4週間、以後2週ごとに10%ずつ減量して維持量とする。急速進行例では、1) (初劑)に下記を追加する。
    - 3) ソル・メドロール錠 1回1.000mg 1日1回
    - 5) ソル・メドロール錠 500mgに溶解し、1時間点滴静注 3日間、第4日目以降は内服高用量ステロイド薬

#### 患者説明のポイント

・ 一般に患者は、疾患概念を1つのものとして受け取りがちだが、本疾患では治療不要から予後不良まで、病態を見極めた説明を要し、経過により説明を要する。また当該科の守備範囲以外の症状にも注意し、他科との連携も必要、という難しさがある。

#### 問診歴・介護のポイント

・ 重症例では、麻痺、視力・聴力障害、在宅療養などの諸問題がある。また、悪心、腹痛、食欲不振などの諸問題がある。また、本疾患による消化器病変・中枢神経病変・高Ca血症のためかもしれないので、新たな変化をみたとときは主治医に連絡する。

#### 鑑別診断・鑑別情報(大塚博子)

プレドニンが処方された場合

・ 外来での長期処方の際には、ステロイドによる副作用について初期症状(感染熱・眼

頭痛・1日内夜など、骨痛熱症：突然の腰痛・骨節痛・胸痛など、尿毒症：体重減少や全身倦怠感・口渇など、白内障：物が見えにくいなど)を説明し、患者自ら早期発見し医師・薬剤師に相談できるように指導する。

・ 急激に増進する病気が再発したり、離脱症状(ショックなど)が発現することがあるので、用法用量を遵守するように指導する。

・ リファンピシンや抗てんかん薬(フェノバール、フェニトインなど)と併用すると効果が悪化する。また、薬剤管理の際に留意する。

### ウェゲナー肉芽腫症

Wegener Granulomatosis (WG)

長瀬浩平 京都大学医学部・耳鼻咽喉科内科

#### 臨床概観

鼻を主体とした上気道、肺、および腎の小動脈脈管炎に特異的肉芽腫性血管炎をきたすのを特徴とする。30-50歳の中年男女に好発するが、わが国の患者数は約700名程度と比較的可成り少ない疾患である。発熱、体重減少などの全身症状を伴った、膿性鼻漏、鼻出血、乾熱、中耳炎、眼瞼突出、咽頭腫瘍などで発症することが多い。肺に病変が及ぶと、X線像で粗網形や蜂窩陰を呈し、咳嗽、血痰などが出現する。病変が腎にまで進展するのは約40%であり、半月体形成性糸球体腎炎の組織像を呈することが多い。

本疾患は、抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎の中の1つに数えられている。proteinase 3 (PR3) に対する抗体、すなわちPR3-ANCA(従来のc-ANCA)の出現が高頻度にみられ、これが病態形成に関連し、かつその抗体価が病勢をよく反映すると考えられている。

診断は上記症状と生検組織所見、およびPR3-ANCAの存在などによるが、厚生労働省研究班による診断基準に基づいたものがよい。予後や治療法が異なるため病型分類が重要である。病変が上気道(上)と肺(L)に限られている場合を限局型とし、腎(K)まで含む場合を全身型としていて、予後は全身型が悪く、そのことを考慮して治療を行うべきである。また、本疾患はほかの血管炎疾患群に比べ、死亡率が多いのと同様に、再発が多いのも特徴的である。

## 6・3 生物学的製剤

## ① インフリキシマブ

1948年、Henchらの関節リウマチ(RA)に対するステロイドの使用は、RAの歴史に大きな変化をもたらした。1950年、彼らはその劇的な抗炎症作用に関してノーベル賞を受賞した。その後の免疫学の進歩により、RAは自己免疫が発症や病態に関与することが明らかになり、免疫異常の改善と病態制御を目的とした抗リウマチ薬が台頭した。さらに、病態形成に中心的な役割を担う分子群が解明され、それらを標的とした生物学的製剤が導入された。2003年7月、わが国でもRAに対する初の生物学的製剤として抗TNF $\alpha$ キメラ抗体インフリキシマブ(レミケード)が市販され、ステロイドが最初に使用されたときを想像させる画期的な効果が得られている。

a. 抗TNF $\alpha$ 抗体療法的位置付けと適応

RAは代表的な自己免疫疾患で、関節ではT細胞の集積に伴う滑膜炎が展開し、発熱、全身倦怠感、間質性肺炎などの関節外症候を併発する。RA滑膜炎の病態形成の過程では、腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor: TNF) $\alpha$ を中心とするサイトカインによる細胞間シグナルクロストークが存在し、T細胞の滑膜内集積や活性化、滑膜細胞増殖、破骨細胞活性化による関節破壊を引き起こす。多数の動物モデルの研究でも、病態形成の最初の段階でT細胞を中心とする免疫異常が、最終段階でTNF $\alpha$ が関与するとされる。これらの背景に基づき、TNF $\alpha$ はRA治療の最も重要な標的分子として特定され、免疫学的手法を用いて疾患制御に応用されるに至った。

2002年米国リウマチ学会(ACR)のガイドラインでは、RAの診断、疾患活動性、臓器障害、予後の評価を速やかに行い、免疫異常の改善による疾患活動性制御、ならびに関節破壊進展抑制を目的とした抗リウマチ薬療法は3ヵ月以内の開始を勧告している。しかし、既存の抗リウマチ薬の中で最も有効性が高いメトトレキサートでも、効果不十分、あるいは副作用のために使用不可能な症例が約2～3割程度存在する。メトトレキ

### 3 ミゾリビン

ミゾリビン（ブレディニン）はわが国で開発されたプリン代謝拮抗薬で免疫抑制薬に分類される。RAの他に骨移植後の拒否反応の抑制、ループ腎炎、ネフローゼ症候群にも効能が認められている。

#### a. 作用機序

ミゾリビンはイミダゾール系プリン誘導体である。細胞内でモノリン酸体にリン酸化され、プリン合成系のイノシン酸デヒドロゲナーゼ（IMPDH）、グアニル酸合成酵素（GMPS）を拮抗阻害しGMP合成を阻害する（図2、図4）。その結果、DNA合成を抑制しT、B細胞とも抑制する。プリン合成のsalvage経路は抑制しない。また高分子核酸中には取り込まれない。血漿消失半減期は2.2時間と同様な作用機序を持つミコフェノール酸と比較すると非常に短い。

#### b. 投与方法と有効性

RAに対しては50 mgを1日3回投与し、効果や副作用により適宜増減する。用量探索試験では投与量150 mg/日で全般的改善度が改善以上は24.0%、300 mg/日では26.5%であった。やや改善以上では300 mg/日投与が52.9%と150 mg/日の34.0%より優れていた。二重盲検試験でACR改善率を検討した成績はないが、単剤では著効例は少ない。RA活動性がそれほど高くない例、他のDMARDsや免疫抑制薬が使用できない例が適応となる。今後は投与量の増量や相乗作用が期待されるメトトレキサートのようなプリン代謝阻害薬との併用療法が考慮される。メトトレキサートを投与したところ半数例で効果が得られたとの報告がある。少数例のオープン試験であるため多数例での検討が今後必要である。

#### c. 副作用

副作用として肝機能障害や消化器症状が比較的多い。免疫抑制薬に一般的にみられる骨髄障害、脱毛、易感染性などの副作用は少なく、重篤な副作用もまれである。また、薬物相互作用も報告されていない。

### 4 タクロリムス

#### a. 有用性

タクロリムス（プロGRAF）もシクロスポリンと同様に、Tリンパ球によるIL-2などのサイトカインの産生を抑制することにより、免疫抑制作用を発揮すると考えられている。

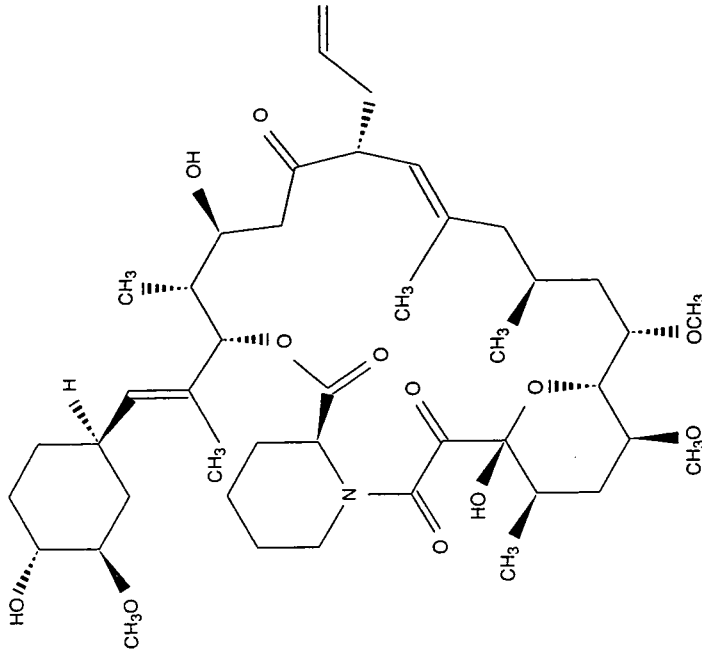


図7 タクロリムスの化学構造

る。米国における464症例のRAに対する6ヵ月間の第Ⅲ相二重盲検多施設協同試験において、タクロリムスは2 mg/日および3 mg/日において、ACR20のレスポンスがプラセボに対して有意に高く、90%の症例では血清クレアチニンレベルは正常範囲にとどまったことから、RAの治療における有用性が証明された。わが国でも2005年よりRAの適応が認可された。

#### 1) 使い方

3 mg/日を1日1回夕食後内服する。なお、高齢者には1.5 mgを1日1回夕食後経口投与から開始し、症状により1日1回3 mgまで増量できる。

#### 2) 副作用とその対策

タクロリムスの副作用はシクロスポリンとほぼ同等である（7章-2、表1参照）。感染症には十分注意する必要がある。シクロスポリンでは記載されていない重篤な副作用としては、急性腎不全、心不全・不整脈・狭心症・心膜炎・心筋障害、汎血球減少症、イレウス、Stevens-Johnson症候群、呼吸困難・急性呼吸窮迫症候群などがある。また、重篤ではないが、タクロリムスではシクロスポリンよりも耐糖能異常をきたす頻度が高い。



## 7.2 免疫抑制薬

## 1 アザチオプリン(図1)

## a. 有用性

アザチオプリン(イムラン, アザニン)は生体内で6-メルカプトプリンに分解されて免疫抑制作用を示す。

これまでの無作為化比較試験を統合した81症例のメタアナリシスにより, アザチオプリンはプラセボに比し疼痛閾値を有意に減少させることが明らかにされている。しかしながら, その検討症例数が少ないこと, 長期間投与時の機能障害やX線上の骨破壊の予防に対する効果についての検討は行われていないことなどが問題点としてあげられる。一方, アザチオプリンの副作用は他の抗リウマチ薬の副作用に比し, 頻度と重症度はともに有意に高いことが証明されている。こうした点より, アザチオプリンが他の抗

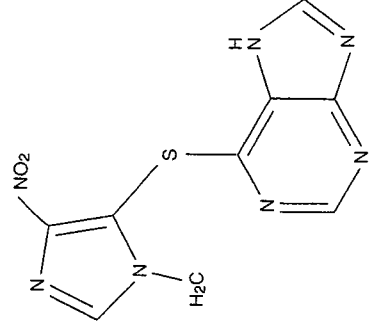


図1 アザチオプリンの構造式

リウマチ薬より有用性において優れているというエビデンスは認められていない。

### b. 使い方

経口で50～100 mg/日を使用する。腎から排泄されるので、腎障害のある患者では使用量を減量する。

### c. 副作用とその対策

アザチオプリンでは、「臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法および移植患者の管理に精通している医師またはその指導のもとで行うこと」との警告がある。

主な副作用は骨髄抑制であり、他に肝障害・肺炎・消化器症状・心悸亢進・間質性肺炎・二次性発痛などが報告されている。また、免疫抑制作用による感染症はときに重篤となる場合がある。さらに、シヨック様症状や血管炎様症状をきたすことがあるので、注意が必要である。他の免疫抑制薬と同様、頻回に臨床検査(血算、肝機能・腎機能検査、心電図、胸部X線検査、呼吸器機能検査など)を行う必要がある。また、悪性腫瘍の発生の危険があるので、上記のモニターを行うことはもちろん、できる限り投与期間を限定すべきであり、2年以上は使用しないようにするほうが無難であろう。感染症予防のため、本剤投与中は常にリンパ球数をモニターし、低下がみられた場合は適宜投与量を減量もしくは中止する。アザチオプリンの催奇性は動物実験で認められており、妊娠希望の患者あるいは妊婦には投与してはならない。

### d. 相互作用

#### 1) 併用禁忌

生ワクチン(乾燥弱毒生麻疹ワクチン、乾燥弱毒生風疹ワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCGワクチンなど)は、免疫抑制下で接種すると、病原性が強まり、発症するおそれがある。

#### 2) 併用注意

アザチオプリンは肝臓で6-メルカプトプリンに代謝されたあと、肝臓・腸管壁でキサンチンオキシダーゼにより6-チオ尿酸に代謝され、主に尿中に排泄される。したがって、キサンチンオキシダーゼ阻害薬であるアロプリノールとの併用により、メルカプトプリンは蓄積して白血球減少症・血小板減少症などの重篤な副作用が出現する。したがって、アロプリノールとの作用時にはアザチオプリンの投与量をおよそ1/3～1/4に減量しなくてはならない。また、アミノサリチル酸誘導体(メサラジン、サラゾスルフアピリンなど)は本剤の代謝酵素であるチオプリンメチルトランスフェラーゼ(TMP)を阻害するとの報告があり、これにより骨髄抑制が生じるおそれがある。

## ② シクロホスファミド(図2)

### a. 有用性

シクロホスファミド(エンドキサン)はナイトロジェンマスタードの誘導体で、主として肝臓において活性体である4-ヒドロキシシクロホスファミド(4HC)に変換されて免疫抑制作用を発揮する。これまでの無作為比較試験を統合した70症例のメタアナリシスにおいて、シクロホスファミドはプラセボに対して、腫瘍縮小率・疼痛閾値数の有意な減少を示し、かつ無効による中止例が約1/6と少なかった。しかし、その副作用による中止例は多い傾向にあった。こうしたデータより、シクロホスファミドは抗マラリア薬やサラゾスルフアピリンなどの抗リウマチ薬と同等の有用性を有するが、メトトレキサートには及ばないことが示されている。逆に副作用は他の抗リウマチ薬に比較してはるかに重篤であることから、その使用は限られている。

### b. 使い方

通常は経口で50～100 mg/日を使用する。大量静注療法(シクロホスファミド大量静注療法)として500～1,000 mg/日を2～4週に1回ずつ繰り返す方法が行われることもある。シクロホスファミドはそのほとんど(約70%)が尿中に排泄されるので、腎障害のある場合は適宜用量を減量する必要がある。

### c. 副作用とその対策

#### 1) 出血性膀胱炎とその対策

シクロホスファミドを大量あるいは長期に使用すると、特有の出血性膀胱炎が認められることがある。その発現頻度は4～36%と報告者によりさまざまである。膀胱鏡所見では粘膜の発赤、潰瘍、潰瘍、壊死とそれらに伴う膀胱容積の減少である。出現機序は本剤が生体内で代謝され、尿中に排泄されるアクロレインなどの代謝物の膀胱粘膜への刺激によると考えられている。

出血性膀胱炎が認められた場合にはシクロホスファミドの投与を中止し、十分な水分補給などの処置を行う。必要であれば経中心静脈下に水分出納に注意しながら大量補液

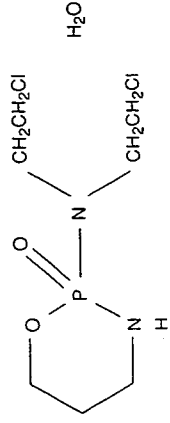


図2 シクロホスファミドの構造式

を施行する。出血性膀胱炎の予防のためには本剤投与後4時間は大量の水を補給を行い、頻回の排尿を誘導する。特に就寝時は膀胱内に代謝物が長期間滞留する可能性があるため注意が必要である。メスナ（ウロミテキサン）の静注は本剤による出血性膀胱炎の予防薬として有効な薬物であり、尿路系にて4HCやアクロレインなどの代謝物と結合し、不活化する作用がある。一般にメスナの1日投与量はシクロホスファミドの投与量の約40%とされ、投与直後と4時間後、8時間後に点滴静注する方法がとられている。これはメスナの半減期が短いのに比較して、シクロホスファミドの代謝物が尿中に遅延するためである。メスナはシクロホスファミドと同時に投与してもその代謝に影響せず、シクロホスファミドの抗腫瘍効果に影響を及ぼさない。

## 2) 不妊、催奇形性などについて

シクロホスファミドの適応を考えるうえで、臨床上也最も留意すべきことは、男性、女性とも不可逆的な不妊をきたすことである。したがって、将来子供を希望する患者には投与を避けるべきである。

シクロホスファミドは胎盤通過性であり、羊水中には母体血の約25%の濃度で存在し、動物実験で催奇形性が確認されている。催奇形性は用量依存性で、胎児の発育遅延や先天奇形（眼球突出・口蓋裂・骨格異常）を誘発する。ヒトに関しては甲状腺乳頭癌と神経芽細胞腫の合併例や四肢・冠動脈奇形の報告がある。また、シクロホスファミドは乳汁中に多量に移行するので、授乳中の服用は禁忌である。

## 3) その他の副作用と対策

血液では白血球減少、血小板減少、貧血などの副作用が認められ、その程度に依りて、G-CSFの投与、輸血などが考慮されるべきである。肝臓ではときに肝障害、黄疸、コリンエステラーゼの低値をきたす場合がある。腎臓では低ナトリウム血症、蛋白尿、浮腫をきたすことがある。消化器では口内炎、悪心、嘔吐、その他の胃腸障害がみられる。皮膚には脱毛、皮膚炎、色素沈着、爪の変形・変色などが出現する。呼吸器ではときに間質性肺炎、肺線維症、肺浮腫などがあらわれることがある。

性腺では、前述したように無精子症、無月経があらわれることがある。この性腺に対する副作用は総投与量に比例する。また、本剤の代謝物が腎排泄性であることから、長期使用によって膀胱癌が発生しうる。それ以外の悪性腫瘍の発生も懸念されるので、アザチオプリンと同様にやはり投与期間は2年間に限ったほうがよいと思われる。

感染症の危険も高い。感染が合併したら、本剤は一時的に中止すべきであり、感染の消退を待って再投与するのがよい。その他心筋障害・心不全、イレウスなどもみられる。シクロホスファミドパルス療法では、まれにアナフィラキシーを生ずることもあるので、十分注意をしておく必要がある。

## d. 相互作用

### 1) 併用禁忌

シクロホスファミドの心毒性とペントスタチン（コホリン）のアデノシンデアミナーゼ阻害作用によるATP代謝阻害から、心毒性が増強されることより併用は禁忌とされている。

### 2) 併用注意

#### ①他の抗悪性腫瘍薬（アプロリノール）、放射線照射

骨髄抑制をお互いに増強させる可能性がある。アプロリノールとはシクロホスファミドの半減期を延長させるため、骨髄抑制の危険性が増すようである。

#### ②その他の薬剤

シクロホスファミドとの併用で、作用が増強される薬物としてはインスリン、オキシトシンがあり、減弱するものとしてバソプレシンがあり、シクロホスファミド自身の作用が増強される薬物としてフェノバルビタール、減弱される薬物として副腎皮質ホルモン、クロラムフェニコールがある。

## 3 シクロスポリン (図3)

### a. 有用性

シクロスポリン（サンディミュン、ネオオーラル）はカルシニューリンの脱リン酸化作用を阻害することによりNF-ATの核内移行を阻害し、Tリンパ球のIL-2産生を抑制

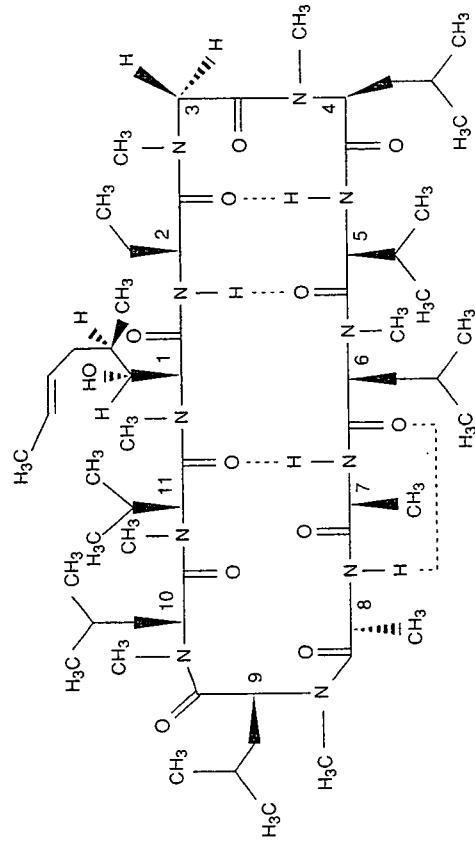


図3 シクロスポリンの構造式

することにより作用すると考えられている。これまでの短期間（1年間以内）の無作為比較試験と臨床比較試験を総括した318症例のメタアナリシスにおいて、シクロスポリンはプラセボに対して、腫脹関節数・疼痛関節数の有意な減少、疼痛指数や機能指数の有意な改善をもたらした。副作用の発現もプラセボに比し頻度が高かったが、シクロスポリンは少なくとも1年以内の短期間においては、進行性の関節リウマチ（RA）の治療において臨床上の有用性があると考えられる。またメトトレキサートとの併用がRAに奏効したとの報告があり（Stein CM et al: Arthritis Rheum 40: 1843, 1997）、われわれも同様の症例を経験している。

## b. 使い方

通常は経口で2～3 mg/kg/日で使用する。投与開始時には必ず血中濃度（トラフレベル）をモニターし、50～100 ng/mLとなるように調節する。かつてはサンディミュンが用いられたが、最近では吸収の安定しているミクロエマルジョン製剤のネオオラーラが用いられる。

## c. 副作用とその対策

### 1) 重大な副作用（表1）

シクロスポリンの重大な副作用を表1に示す。副作用についての正確な頻度は明らかではないが、腎障害の頻度が最も高いと考えられる。

表1 シクロスポリンの重大な副作用

1. ショック（注射）	注射液の添加薬であるポリオキエチレンヒマシ油に起因すると考えられる
2. 腎障害	BUN・クレアチニンの上昇、高カリウム血症
3. 肝障害	GOT (AST)・GPT (ALT)・ $\text{AlP}$ ・LDH・ビリルビンの上昇
4. 中枢神経障害	全身けいれん、意識障害、錯乱、運動麻痺、皮質盲、昏睡
5. 神経	Behçet病の誘発 (Behçet病の患者のみ) 髄液細胞数増多を伴い、頭痛・発熱、意識障害、運動麻痺、運動失調、錐体外路症状がみられる
6. 感染症	細菌、真菌、ウイルス感染症
7. 急性肺炎	
8. 血栓性微小血管障害	溶血性尿毒症候群 (HUS) や血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 様症状がみられる

## 2) シクロスポリンの腎障害

シクロスポリンの最も重要な副作用は腎障害である。その出現機序は、近位尿管の障害および腎細小血管のれん縮による腎血流の低下に基づくと考えられている。シクロスポリンによる腎細小血管れん縮の機序としては、①交感神経の過度の刺激、②レニン・アンジオテニン系の過度の刺激、③プロスタグランジン (PEG<sub>2</sub>, PGL<sub>2</sub> など) の産生低下・トロンボキササンA<sub>2</sub>の産生増多、④血管平滑筋に対する直接作用、⑤エンドセリンの産生増多などが考えられている。また、シクロスポリンは細胞内カルシウム濃度を上昇させることによって血管平滑筋とメサンギウム細胞の収縮性を増強するという報告もある。事実、ニフェジピンなどのカルシウム拮抗薬はシクロスポリンによる腎障害を軽減することも知られている。

### 3) その他の副作用

頻度の高いものとして、血圧上昇、多毛がある。また、汎血球減少、胃腸障害、耐糖能の異常についても注意する必要がある。感染症は日和見感染以外の細菌感染症もよくみられる。

### 4) 副作用の予防と対策

腎障害の出現はシクロスポリンの血中濃度とよく相関することから、投与に際してはトラフレベル（服薬直前の最低値）を適宜測定し、これが適正濃度の範囲に保たれるように投与量を調節する。一般的にはトラフレベル50～100 ng/mLの範囲を維持することが望ましい。しかし、このように血中濃度管理を行っても、約20%の患者には腎障害が発現してしまう。したがって、血中BUN・クレアチニンも常時モニターし、上昇傾向がみられたならば適宜減量・中止する。この際、急激な中止は原病の悪化を招くことがあるので徐々に減量を行うよう注意が必要である。

## d. 相互作用

### 1) 併用禁忌

シクロスポリンの併用禁忌薬は、生ワクチンとタクロリムス（プログラーフ）である。前者は生ワクチンによる感染症の発症の危険性があるためで、後者はタクロリムスの併用によりシクロスポリンの代謝が阻害されるため副作用が増強するためである。

### 2) 併用注意

シクロスポリンは主としてチトクロームP-450 III A (CYP3A4) により代謝される。したがって、CYP3Aを阻害する薬剤や同じCYP3Aで代謝される薬剤はシクロスポリンの濃度を上昇させて、その作用を増強する。逆にリファンピシンなどは、CYP3A4を含むいくつかの酵素を誘導することが知られている。このため、このような薬剤の併用によりシクロスポリンの血中濃度が低下するものと考えられる。表2にシクロスポリンの血中濃度を上昇させる薬剤、血中濃度を低下させる薬剤、表3にシクロスポリンの腎毒性を増強する薬剤をまとめて示す。グレープフルーツ（ジューズ）は薬剤ではない

表2 シクロスポリンの血中濃度に影響を及ぼす薬剤

【シクロスポリンの血中濃度を上昇させる薬剤】
・タクロリムス
・カルシウム拮抗薬：ジルチアゼム、ニカルジピン、ベラパミル
・アミノダロン
・マクロライド系抗菌薬：エリスロマイシン、ジョサマイシンなど
・ドキシサイクリン
・アゾール系抗真菌薬：フルコナゾール、イトラコナゾールなど
・卵胞ホルモン剤・黄体ホルモン剤
・副腎皮質ホルモン剤
・ダナゾール
・メトクロプラミド
・胆汁酸製剤
・プロモクリプアチン
・アロプリノール
・グレープフルーツジュース
【シクロスポリンの血中濃度を低下させる薬剤】
・リファンピジン
・チクロピジン
・フェニバルビタール
・フェニトイン
・カルバマゼピン
・オクトレオチド
・プロブコール

表3 シクロスポリンの腎毒性を増強する薬剤

表3 シクロスポリンの腎毒性を増強する薬剤
・アムホテリシンB
・アミノグリコシド系抗菌薬：ゲンタマイシン、トブラマイシンなど
・シプロフロキサシン
・バンコマイシン
・スルファメトキサゾール・トリメトプリム(ST合剤)
・非ステロイド抗炎症薬：ジクロフェナクナクナトリウム、ナプロキセン、スリダク、インドメタシン
・スピロラクトロン

が、シクロスポリンの血中濃度を上昇させることがあるので注意が必要である。その他の相互作用として、シクロスポリンとコルヒチンやHMG-CoA還元酵素阻害薬(シンバスタチン、プラバスタチンなど)との併用で筋肉痛・筋力低下が起こることがある。また、シクロスポリンは、ジゴキシンやテオフィリンの血中濃度を上昇させることがあるので注意が必要である。

## 3) 相互作用の予防と対策

シクロスポリンの血中濃度(トラフレベル)をモニターすることにより、大半の相互作用については予防できる。さらに、腎機能、肝機能、電解質を定期的にモニターし、異常がみられた場合は、シクロスポリンあるいは併用薬剤の減量・中止を行う必要がある。

## ●参考文献

- 1) Suarez-Almazor ME, Spooner C, Belseck E: Azathioprine for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2000 (4) : CD001461
- 2) Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B et al: Cyclophosphamide for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2000 (4) : CD001157
- 3) Wells G, Hagenauer D, Shea B et al: Cyclosporine for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2000 (2) : CD001083

## 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。近年、抗TNF- $\alpha$ 療法をはじめとする生物学的製剤が、関節リウマチの治療薬として注目を集めている。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。

## 【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 四肢近位筋萎縮, 筋力低下, CPKの上昇	多発性筋炎	薬物療法	副腎皮質ステロイド	閉経後女性のため, 骨粗鬆症の危険	炎症の鎮静下 CPKの正常化
#2 動作時の胸背部痛	胸椎圧迫骨折	薬物療法, 安静, 装具	NSAID, 合成カルシトニン		疼痛の除去
#3 背部の叩打痛	胸椎圧迫骨折	薬物療法, 安静, 装具			
#4 骨塩量 0.501 g/cm	骨粗鬆症	薬物療法	活性型ビタミンD, カルシウム剤	副腎皮質ステロイドによるカルシウム吸収・排泄バランスの悪化	骨塩量の増加
#5 胸部 X線異常	胸椎圧迫骨折 骨粗鬆症	薬物療法			

**【病 因】** 副腎皮質ステロイドの大量投与を受けていたことから, 骨粗鬆症に伴う胸椎圧迫骨折を生じたと考えられる。さらに60歳であり, すでに閉経後であることが, 骨塩量の低下に拍車をかけたものと思われる。

**【診 断】** 骨粗鬆症による胸椎圧迫骨折

**【治療方針】** 副腎皮質ステロイドの大量投与を受けているので, 体内のカルシウムのバランスを是正して, これ以上の骨吸収機転が働かないようにするために, まず活性型ビタミンD製剤とカルシウム製剤の投与を行う。胸椎の圧迫骨折に対しては, その疼痛除去の目的でNSAIDと合成カルシトニン製剤の投与を行う。NSAIDは疼痛の強さに応じて, 軽症ならばロキソプロフェンナトリウムのような副作用の少ないものを, 重篤ならばジクロフェナクナトリウムのように強力なものを使い分ける。NSAIDの使用にあたっては, 消化性潰瘍や腎障害などの副作用にも十分留意する。合成カルシトニン製剤としては, エルカトニン, サケカルシトニンなどの筋注が選択される。以上の治療で効果が不十分の場合は, エストロゲン補充療法やビスホスホン酸製剤などの投与を考慮する。

**【処 方】** (骨粗鬆症に対して)

アルファカルシドール錠(0.5 μg) 1錠 分1 朝食後

L-アスパラギン酸カルシウム錠(200 mg) 6錠 分3 毎食後

エルカトニン注 20単位 週1回 筋注

## 疾患の概説

## a 定義・分類

骨粗鬆症とは, 骨量または骨強度の低下により, 骨折を生じやすくなった状態と定義され, 原発性骨粗鬆症・続発性骨粗鬆症に大別される。原発性骨粗鬆症はさらに, 閉経後の急激な女性ホルモン(エストラジオール)の分泌低下に起因する閉経後骨粗鬆症と, 加齢に基づく骨代謝の低下に起因する老人性骨粗鬆症に分けられる。続発性骨粗鬆症をきたす最も多い原因

## 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 $1\alpha, 25-(OH)_2D_3$ 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>主な副作用</b> 高カルシウム血症(痙攣、血圧上昇、動悸、胃痛等)、急性腎不全、肝機能障害、黄疸、痒痒感、いらいら感、食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、便秘、発疹、不眠、頭痛・頭重、脱力、倦怠感、めまい <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 $\mu$ g服用後、 $t_{max}$ 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
レオスバリン酸カルシウム	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、腹部膨満感、胸やけ、軟便、頭痛、心窩部不快感、発疹 <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、肝機能障害、黄疸、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、 $C_{max}$ 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見る旨を説明

(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、グリセリン酸カルシウム、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、イプリフラボン。ビタミンK<sub>2</sub>製剤: メナテトレノン。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



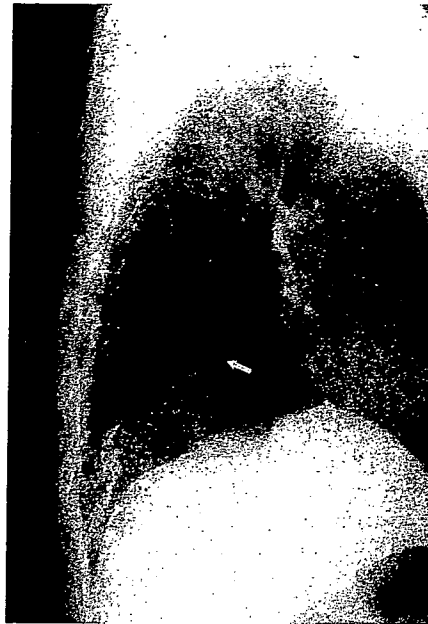


図 III-1 骨粗鬆症による胸椎圧迫骨折

低下し、骨芽細胞の数の減少もみられ、いわゆる低代謝回転型の骨量の低下を示すのが特徴である。

続発性骨粗鬆症の中で最も頻度が高い副腎皮質ステロイド誘発骨粗鬆症は、プレドニゾン7.5 mg/日以上で発生しやすくなり、多くは用量および期間依存性である。その発症機序としては、腸管からのカルシウムの吸収阻害と、尿中へのカルシウム排泄促進に基づく二次性副甲状腺機能亢進に起因する、骨吸収の促進が中心的役割を果たす。さらに副腎皮質ステロイドは、骨への直接作用として破骨細胞数の増加と骨芽細胞数の減少をきたすとともに性ホルモンであるエストロゲンやテストステロンなどの分泌を低下させる。これにより、骨粗鬆症は一層進展することになる。

#### c 病因・危険因子

閉経後骨粗鬆症の病因は、卵巣由来のエストラジオールの低下である。老人性骨粗鬆症の病因は不明である。続発性骨粗鬆症をきたす危険因子としては、前述した副腎皮質ステロイドのほかに、長期臥床・糖尿病・関節リウマチ・肝胆道疾患(ビタミンK・ビタミンDの作用低下)・胃切除(カルシウム吸収低下)などが挙げられる。

#### d 症 状

骨折を生じなければ、通常は無症状である。腰背部の慢性的な重圧感・慢性腰痛を主訴とするものもみられる。急激に骨折を生じた場合は、当該部位に強い疼痛を訴えることが多い。好発部位としては、胸腰椎移行部、大腿骨頸部、上腕骨近位部それに肋骨などである。

#### e 検査・診断

単純X線写真で、骨折の存在や骨の粗鬆化を確認することが、基本原則である。骨粗鬆症

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：プレドニゾロン7.5 mg/日以上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

用を持つ薬物を中心に治療を行う。閉経後骨粗鬆症に対しては、欧米ではエストロゲンが第一選択薬であるが、禁忌(乳がん、子宮内膜症、血栓症、心不全や肝腎疾患による浮腫、ポルフィリアなど)や副作用(性器出血、子宮内膜がんの誘発、血栓症)について、十分注意する必要がある。近年、骨吸収抑制薬としてビスホスホン酸製剤の有効性が証明された。一方、骨形成促進薬としては、活性型ビタミンD製剤のほかに、近年ビタミンK<sub>2</sub>製剤や副甲状腺ホルモン(PTH)の効果が注目されている。

副腎皮質ステロイド誘発骨粗鬆症に対しては、活性型ビタミンD製剤とカルシウム製剤を基礎薬として投与し、必要に応じてエストロゲン、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>製剤などを追加する。

#### ・治療目標

骨粗鬆症の治療の最終目標は、骨折の予防である。そのためには骨量の減少の予防が重要であり、治療効果の判定のために、1年に2-3回骨量の定量を行う。

## 2. 関節リウマチ rheumatoid arthritis

### 症例 関節リウマチ

59歳、女性、主婦。1年前より、朝起きると1時間ぐらいで軽減する両手指のこわばりが出現した。また、その3ヵ月後より両膝関節の腫脹と疼痛が出現し、歩行が困難となった。

#### 身体所見

両手指近位指節間関節、両中手指節間関節、両手関節、両膝関節、両足関節の腫脹と圧痛、両肘頭部付近に示指頭大の皮下結節。身長155 cm、体重68 kg。

#### 検査所見

尿所見：タンパク(-)、糖(-)、沈渣：異常なし、血算：赤血球365万/mm<sup>3</sup>、Hb 11.0 g/dL、Ht 34.5%、血小板42.4万/mm<sup>3</sup>、白血球9,400/mm<sup>3</sup>、血液生化学：総タンパク7.9 g/dL、アルブミン3.0 g/dL、GOT(AST) 18 U/L、GPT(ALT) 13 U/L、Fe 20 μg/dL、総鉄結合能163 μg/dL、リウマトイド因子2,360 IU/mL、CRP 20.0 mg/dL、血沈142 mm/1時間。

手指X線(図III-2)：両手指の諸関節に骨びらん・骨粗鬆症。

【病 因】 左右対称の多発性の慢性の関節炎で、皮下結節を認め、血清リウマトイド因子が陽性で、X線上骨びらんを認めることより、関節リウマチ(RA)と考えられる。RAの病因は、いまだ不明である。

【診 断】 関節リウマチ

【治療方針】 活動性の高い多発性の関節炎に加えて、血沈の高度促進・CRPの強陽性に反映される全身の炎症所見、リウマトイド因子の高値に反映される免疫異常、手指X線での骨びらん形成など、典型的なRAの症例である。こうした症例に対してはNSAIDのみでなく、積極的に抗リウマチ薬(DMARD)も加えた治療を行ってゆく必要がある。DMARDの効果発現までには約1-3ヵ月を要するので、NSAIDのみで十分に疼痛をコントロールできず、日常生活に深刻な影響が懸念される場合は、少

## 【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
#2 両膝関節の腫脹・疼痛, 歩行困難	関節リウマチ	薬物療法			疼痛の軽減
#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			関節の炎症の軽減・可動域の確保
#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			皮下結節の消失
#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

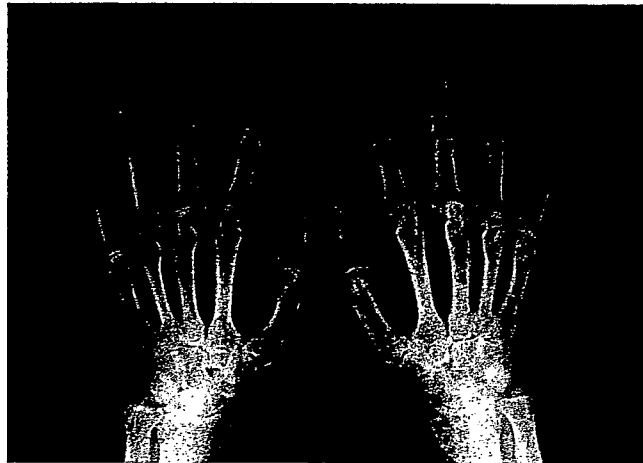


図 III-2 関節リウマチによる手指の小関節の破壊

の副腎皮質ステロイド(プレドニゾロン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。