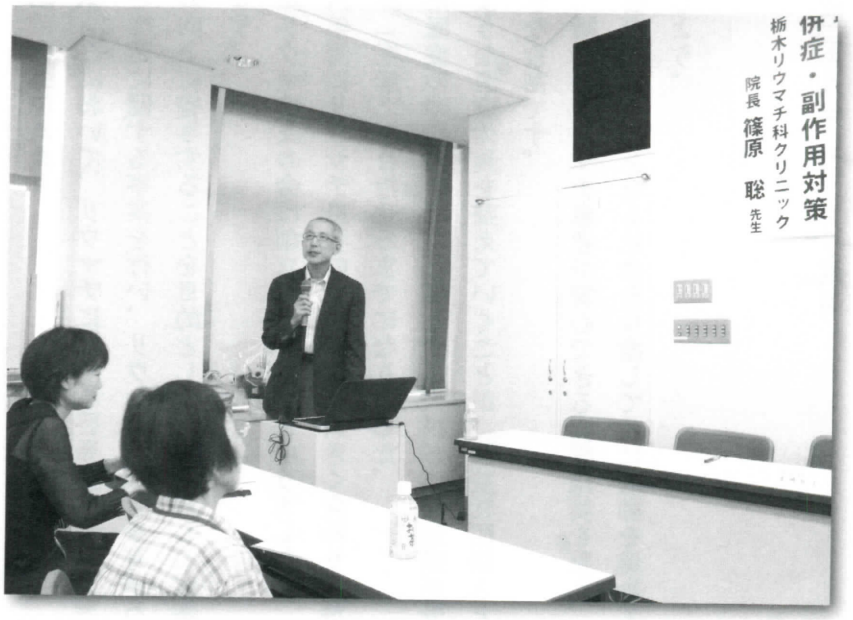
医療講演

関節リウマチの合併症・副作用対策

とちぎ男女共同参画センター　パルティ　研修室３０１Ａ・Ｂ
２０１６年6月１９日１３時１０分～１４時３０分

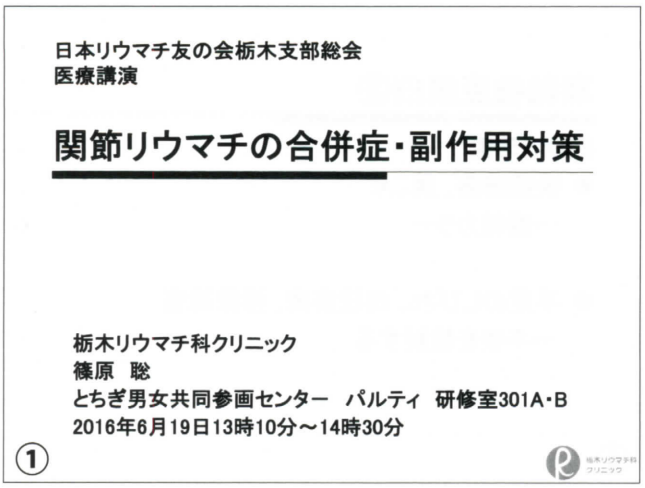


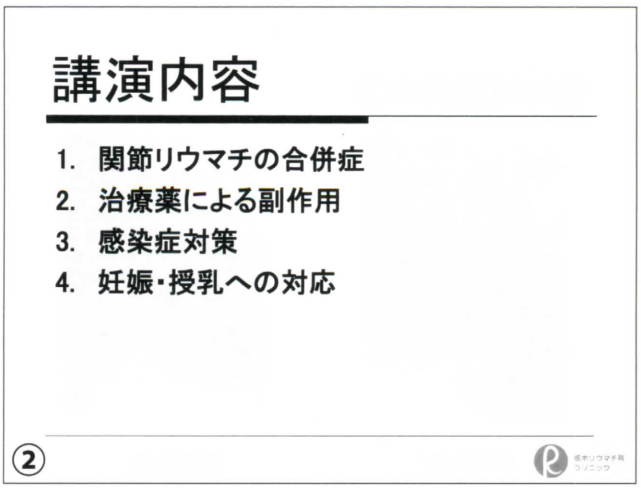
栃木リウマチ科クリニックの篠原です。ＪＲ宇都宮駅西口で開業して９年目になります。リウマチ膠原病の分野で地域医療に貢献したいと考えて開業しましたので、このような講演の機会を与えていただき大変ありがたく思っております。

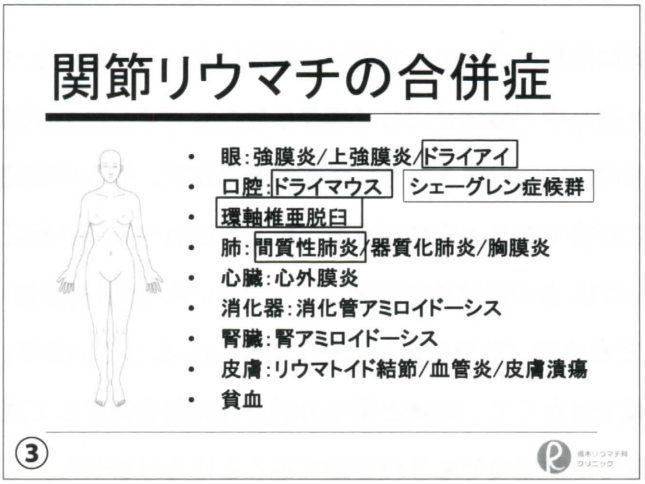
本日は「関節リウマチの合併症・副作用対策」というテーマでお話しさせていただきます（スライド１）。当初は最新の治療についてというご依頼でしたが、治療の進歩についてはこれまでにも講演がありましたし、いろいろなメディアを通じて情報を得る機会も多いと思います。医者として医療の進歩についてはとても話しやすいのですが、副作用や合併症について話すのはなかなか気が重いものです。しかし、避けては通れないことですので、このようなタイトルで話をさせていただくことにしました。

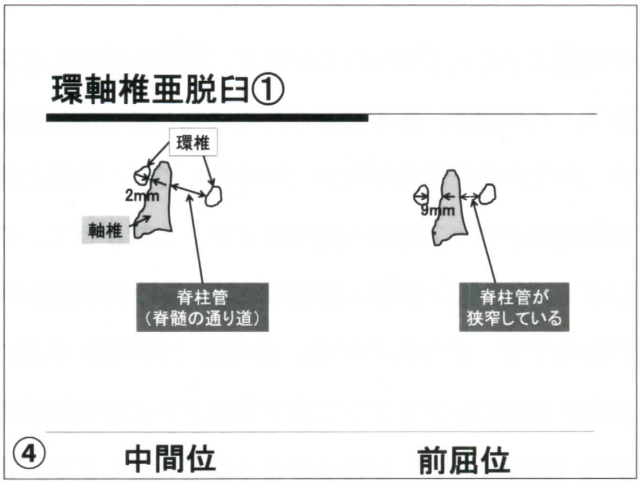
本日は、まず関節リウマチの合併症、次に治療薬による副作用、それから関節リウマチの治療の進歩によってますます重要になってきた感染症対策の順にお話しして、最後に妊娠・授乳について触れます（スライド２）。

関節リウマチの合併症にはここにお示ししたように様々なものがあります（スライド３）。これを見るとなんだか嫌になってしまうかもしれませんが、すべての患者さんに起きるわけではありません。ドライアイ、ドライマウスは合併するシェーグレン症候群による症状です。環軸椎亜脱臼、間質性肺炎についてはこのあとスライドを示して説明します。胸膜炎というのは肺を包んでいる胸膜に炎症が起きて肺の外側に水が溜まります。心外膜炎というのは同様に心臓を包んでいる心外膜に炎症が起きて心臓の周りに水が溜まります。アミロイドーシスというのは、激しい炎症が長期間続くとアミロイドという異常タンパク質が臓器に沈着し



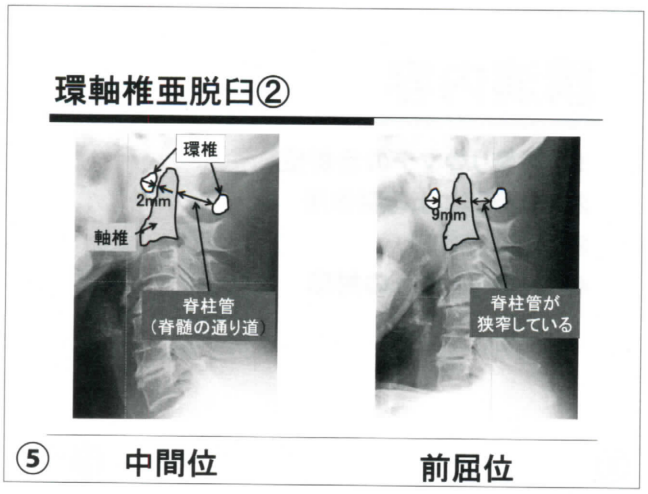


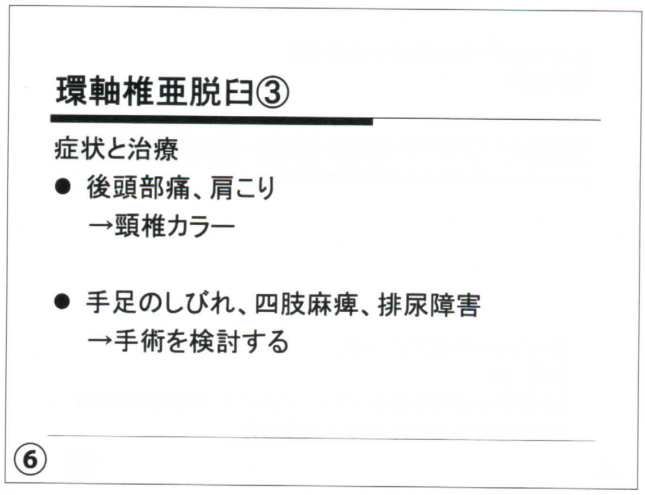




て障害を起こします。消化管に起きれば消化管アミロイドーシスで消化吸収が障害されます。腎臓に起きれば腎アミロイドーシスでタンパク尿がでます。大変治療の難しい合併症ですが、幸いなことに治療の進歩によって最近ではアミロイドーシスを合併した患者さんを見ることはまれになりました。リウマトイド結節は関節の外側（伸側）にできる軟骨のようなコリコリした感じの出っ張りです。擦れるところにできますので、肘をついて立ち上がる人は肘に、膝をついて歩く人は膝に、寝たきりの方は後頭部にできやすいものです。コリコリしていて硬いので、一度できたら消えそうもない感じがするのですが、実際には治療が効いて関節リウマチが良くなるとリウマトイド結節も消失します。関節リウマチの方は慢性炎症に伴う貧血になりやすいことも知られています。これは女性によく見られる鉄分の不足による貧血とは別のものです。鉄剤を服用しても改善しませんが、関節リウマチの治療が効いて炎症が治れば貧血も改善します。

環軸椎亜脱臼について説明します（スライド４）。背骨は首の部分の頸椎と胸の部分の胸椎、腰の部分の腰椎に分かれています。頸椎は７つありますが、第一頸椎と第二頸椎だけ他の背骨とは形が大きく異なります。第一頸椎は輪のような形をしているので環椎とよばれます。第二頸椎は上に突き出すような形をした歯状突起が付いていて軸椎とよばれます。この歯状突起を軸にして第一頸椎（環椎）が回転するので胸や腰に比べて首がよく回るわけです。さらに、他の脊椎は椎間板が間に入ってつながっていますが、環椎と軸椎の間には椎間板はなく関節で直接つながっています。関節リウマチの方ではこの関節（環軸椎関節）にも関節



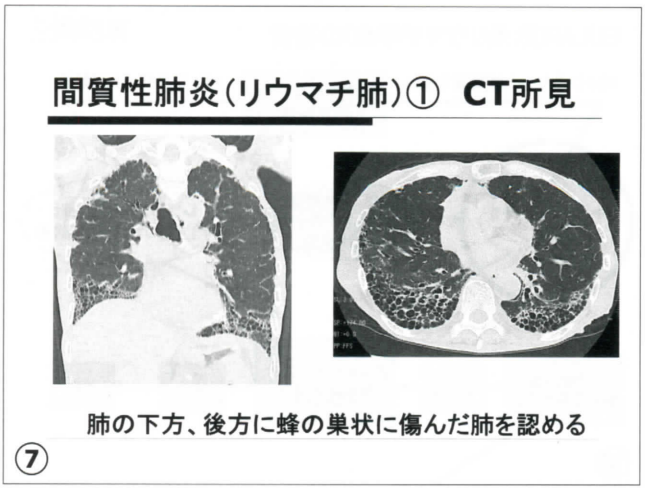


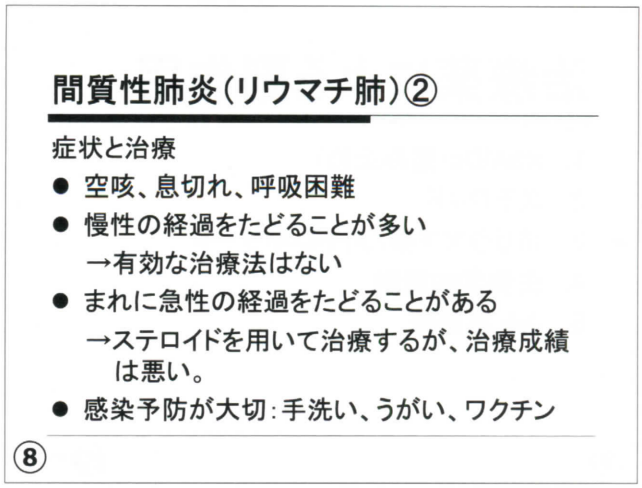
炎を起こすことが知られています。関節炎が続くと次第に関節が緩んできて環軸椎亜脱臼という状態になります。この図は、ある患者さんの環椎と軸椎歯状突起を真ん中で縦切りにして横から見た図です。左側が前方（おなか側）で右が後方（背中側）です。軸椎と環椎の間には前方と後方に隙間があります。後ろの隙間は脊柱管といって脊髄の通り道です。したがって、ここが狭くなると脊髄が圧迫されてしびれや麻痺が起こります。左の図は普通に前を向いている時（中間位）のもので、右の図は首を前屈してうつむいた状態（前屈位）のものです。この方の場合、左の図（中間位）に比べて右の図（前屈位）では脊柱管が狭くなっています。実際に頸椎のレントゲン写真を撮るときには脊柱管の幅ではなくて、軸椎と環椎の前方の隙間を測定して亜脱臼（関節のズレ）があるかどうかを判定します。正常では前屈位でも３㎜を超えることはありません。この図では中間位では２㎜ですが、前屈位では９㎜に拡大しており、環軸椎亜脱臼（異常なズレ）があると判定します。

この方の実際のレントゲン写真を見てみましょう（スライド５）。左向きに立っている患者さんを真横から撮影したものです。この写真に先ほどの図を重ねてみるとこのようになります。この患者さんは中間位では環椎と軸椎の前方の隙間は２㎜しかありませんが、前屈位では９㎜もあり環軸椎亜脱臼があると判定されました。

症状と治療です（スライド６）。環軸椎亜脱臼があるとズレている分、周囲の筋肉が支えようとしますので後頭部痛や肩こりが起きやすくなります。このような場合には頸椎カラーを装着することがあります。さらに進行して手足のしびれ、四肢麻痺、排尿障害が出現した場合は脊椎外科（整形外科）の先生をご紹介して手術を検討することになります。

次に間質性肺炎です。間質性肺炎というのは通常の肺炎とは違って細菌やウイルスは関与しません。関節リウマチ患者の関節では免疫細胞が集まってきて病原菌がいるわけでもないのに炎症を起こして関節を痛めてしまいます。同様にリウマチ肺では、病原菌はいないのに免疫細胞が肺の間質というところに集まって炎

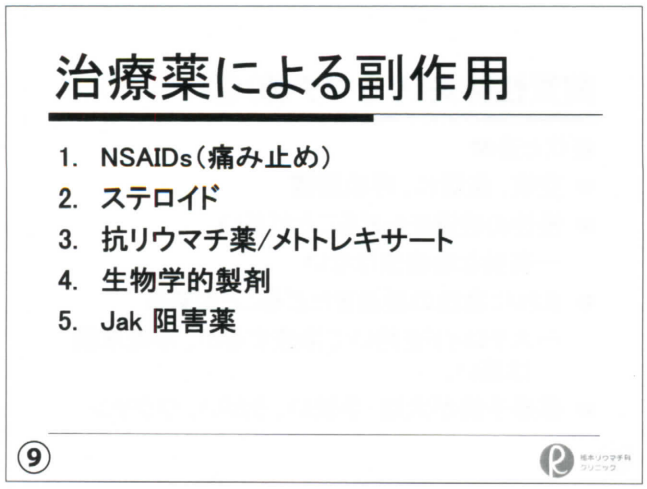


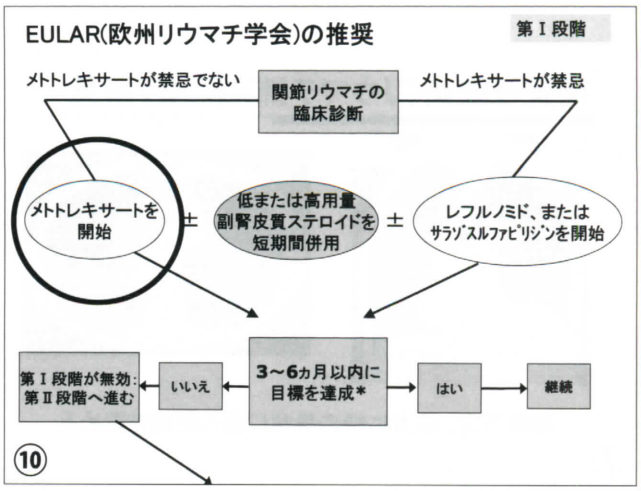


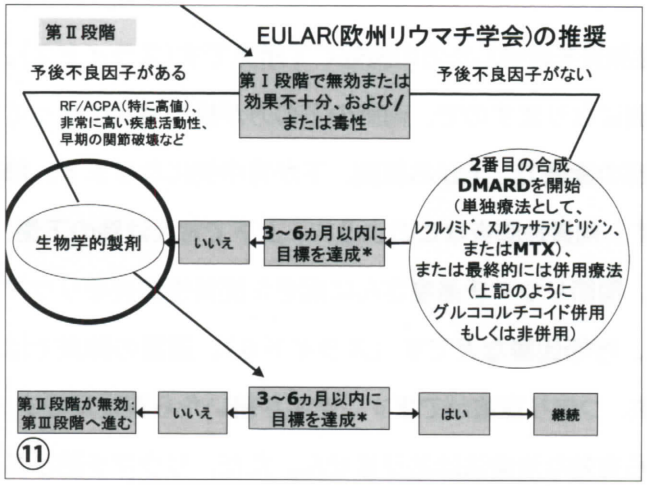
症を起こして肺を傷害します。これはリウマチで間質性肺炎を合併した方の胸部ＣＴ所見です(スライド７)。左側が縦切りにした胸部の画像で、上が首側、下がお腹になりますので、両肺の下の方が蜂の巣状になって肺が傷んでいることがわかります。右側は輪切りの胸部の画像で、上がお腹側、下が背中側になります。肺の背中側が蜂の巣状になって傷んでいるのがわかります。間質性肺炎はこのように、上下で言えば肺の下側、前後で言えば肺の後ろ側から起きてくるのが特徴です。関節リウマチ患者さんに起きた間質性肺炎をリウマチ肺とよびます。リウマチ肺の症状は、空咳、息切れ、呼吸困難などです（スライド８)。通常の肺炎では痰の絡む咳が出ますが、間質性肺炎では痰の絡まない咳、つまり空咳がでます。空咳が続いたら要注意です。一般的には慢性の経過をたどります。現在、残念ながら有効な治療法はありません。ただ、リウマチ肺があるといわれても冷静に対応していただきたいと思います。これを言うと身も蓋もないような気もしますが、人間には寿命があります。肺も含めて人間の臓器には予備力がありますので肺が多少傷んだところで、生きている間、生きていくのに必要な酸素を血液に取り込んでくれればそれでよいわけです。ですからリウマチ肺と診断されてもあまりびっくりしないでください。まれに急速に進行してしまう方がいます。この場合は大量のステロイドを用いて治療しますが、治療成績は思わしくありません。リウマチ肺になって傷んだ肺は抵抗力が落ちて感染を起こしやすい状態になっています。そこに細菌がついて肺炎を起こすとそのたびに肺の機能が落ちていきますので、肺を長持ちさせるためにも手洗い、うがい、ワクチン接種などの感染予防はとても重要です。

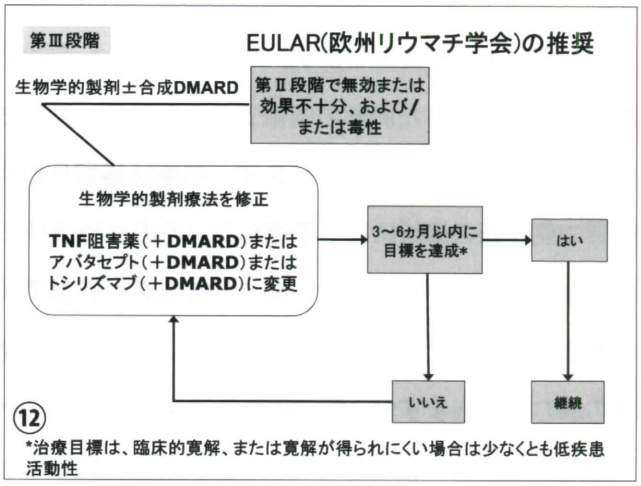
続いて治療薬による副作用についてお話しします（スライド９)。NSAIDs とよばれる非ステロイド性抗炎症薬（いわゆる痛み止め)、ステロイド、抗リウマチ薬、生物学的製剤、Ｊａｋ阻害薬の順にお話しします。抗リウマチ薬はたくさんありますので、関節リウマチ治療の中心薬剤であるメトトレキサート（リウマトレックス）についてお話しします。

まず関節リウマチ治療のおさらいです。これはヨーロッパリウマチ学会の関節リウマチの治療推奨です(スライド１０)。関節リウマチと診断されたら、メトトレキサートを投与できる方にはメトトレキサートを投与









します。何らかの問題があって投与することができない方にはレフルノミド（アラバ）やサラゾスルファピリジンを投与します。この第一段階ではステロイド（通常はプレドニゾロンという薬を使います）を短期間併用しても良いとされています。短期間というのは半年以内に減量して中止するという意味です。一度ステロイドを使い出しますと半年以内に中止することはなかなか難しいので、私自身はこの段階でステロイドを使うことはほとんどありません。治療を開始後３ヶ月から半年以内に十分な治療効果が得られればその治療を継続することになります。治療効果が不十分であれば第二段階に進みます（スライド１１）。第二段階では、この方の関節リウマチがどんどん進行して身体障害を早い段階でおこしてしまうものかどうかを予後不良因子というものを使って予測します。リウマトイド因子陽性、抗ＣＣＰ抗体陽性、高疾患活動性、早期からの関節破壊といった項目が予後不良因子で、このうちの一つでもあれば予後不良（進行が早い）と見なされて、生物学的製剤の使用へ進みます。実際には関節リウマチと診断される方のほとんどが、何らかの予後不良因子をお持ちですので、多くの方は左側の矢印を進むことになります。生物学的製剤を使用後、３ヶ月から半年後に再び治療効果を評価して、十分な効果が得られていればこの治療を継続とします。効果不十分であれば生物学的製剤を変更することになります（スライド１２）。

非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）は抗炎症・鎮痛作用を持つ、ステロイド以外の薬剤の総称です（スライド１３）。先ほどの治療推奨では出てきませんでしたが、どの段階でも補助薬としてよく使われるお薬です。

非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）の副作用

- □ 抗炎症・鎮痛作用をもつ、ステロイド以外の薬剤の総称。
- □ 最も多い副作用は胃腸障害である。通常は胃薬を併用する。
- □ 次いで腎障害が重要。
- □ 肝障害もある。
- □ アスピリン喘息の人は服用不可

⑬

副腎皮質ステロイドの副作用

- □ 早期の副作用
  糖尿病、消化器障害、高血圧症、精神障害
- □ 後期の副作用
  骨粗鬆症、易感染性、満月様顔貌

⑭

ステロイド性骨粗鬆症 管理と治療ガイドライン2014年改訂版

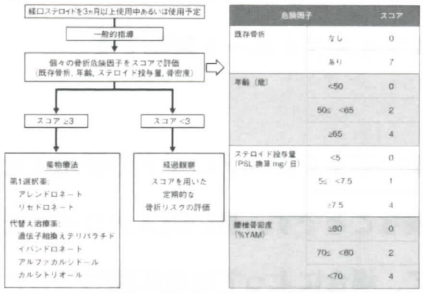


図3 ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療ガイドライン：2014年改訂版[7]

⑮ 治療はビスフォスフォネート製剤が第1選択

ステロイド離脱症候群

[英]steroid withdrawal syndrome
アレルギー，膠原病などで副腎皮質ステロイド療法中に，その減量・中止時に生じる副腎皮質機能低下症の総称。すなわち食欲不振，吐気，体重減少，関節痛，筋痛，倦怠，低血圧，あるいは頻拍の自他覚所見を認める。基礎疾患にもよるが，微熱が特徴でもある。

ステロイド→自己判断で中断するのは危険

⑯

しばしば胃腸障害を起こしますので、胃腸障害が出現してからではなく NSAIDs 開始と同時に胃薬を一緒に飲んでもらい予防するようにしています。次に腎障害が重要です。NSAIDs による腎障害では初期にはタンパク尿があまりでませんので血液検査で腎機能を示すクレアチニン値のわずかな上昇にも気をつける必要があります。肝障害を起こすこともあります。アスピリン喘息の方は喘息発作を誘発しますので服用することができません。

ステロイドの副作用です（スライド14）。服用後早期に起きてくる副作用として、糖尿病、消化器障害、高血圧症、精神障害などが知られています。糖尿病でなかった方がステロイドを服用することで糖尿病になることもありますし、元々糖尿病の方が服用すると糖尿病は確実に悪化しますので糖尿病の治療を強化しないといけなくなることもあります。ステロイドを服用開始後、しばらく時間がたってから起きてくる副作用としては骨粗鬆症と易感染性（感染しやすくなること）が重要です。感染予防につきましては先ほどお話ししたうがい、手洗い、ワクチン接種の他に、皮膚の感染症を防ぐために足の先まで普段から清潔を心がけることや、規則的な生活をして睡眠を十分に取り普段から体調を整えるなどの対策が重要です。骨粗鬆症については「ステロイド性骨粗鬆症　管理と治療ガイドライン」が2014年に公表されていますので、これに基づいて対策を立てます（スライド15）。ステロイドを3ヶ月以上服用する場合は、骨折のリスクを4つの危険因子、すなわち既存の骨折の有無、年齢、ステロイド投与量、腰椎骨密度を用いて計算して、スコアが3

ステロイド服用中の注意

- ステロイドの副作用を恐れるあまり、中断や急激な減量をすることがないように患者（や医師）を指導する。
- 感染症に罹患した際にステロイドを休薬しないように指導する（sick dayへの対応がMTXとステロイドでは180度違うことに注意）。

⑰

メトトレキサートの副作用

- 全身症状：倦怠感
- 消化器症状：口内炎、腹痛、下痢など
- 血球減少
- 肝機能障害
- 間質性肺炎（MTX肺炎）
- メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患（MTX-LPD）

⑱

以上の場合は薬物治療を行います。第一選択はビスフォスフォネート製剤とよばれる薬剤です。朝起きてすぐに、コップ１杯の水で服用して、服用後30分間水以外は飲食禁止、横になることもできないと注意されている薬をおのみの方がいらっしゃいましたら、そのお薬がビスフォスフォネート製剤です。

このようなお話をすると、ステロイドは恐ろしいお薬だ、と驚いてすぐにステロイドの服用を止めようとする方がいらっしゃるかもしれません。しかし、それは大変危険なことです。長い間ステロイドを服用していた方が急に飲むのを止めるとステロイド離脱症候群を起こして、場合によっては命に関わることもあります。これは医学辞書に書いてあるステロイド離脱症候群の記載を示したものです（スライド16）。アレルギー，膠原病などで副腎皮質ステロイド療法中に，その減量・中止時に生じる副腎皮質機能低下症の総称で、食欲不振，吐気，体重減少，関節痛，筋痛，倦怠，低血圧，あるいは頻拍の自他覚所見を認める、基礎疾患にもよるが，微熱が特徴でもある、と記載されています。ステロイドを自己判断で中断するのは大変危険ですので、ステロイドを減らす場合は必ず主治医の先生と相談しながら計画的に減量を進めてください。

ステロイド服用中の注意としてはもう一点、風邪など感染症を起こしたときの対応があります（スライド17）。ステロイドが感染症を起こしやすくすることを考えると、風邪などの感染症にかかるとどうしても服用を止めたくなります。しかしこれは誤りで、実際にはステロイドは休薬しないで服用し続ける必要があります。メトトレキサートのような免疫抑制薬や生物学的製剤は一時的に休薬しても大きな問題は起きませんので、私は患者さんに風邪などの感染症にかかったら休薬するようにお願いしています。ですから、風邪をひいたらプレドニゾロンなどのステロイドは服用を継続し、メトトレキサートのような免疫抑制薬や生物学的製剤は休薬する必要があります。ステロイドと免疫抑制薬や生物学的製剤では感染症に罹患した際の対応が180度異なりますので注意してください。

メトトレキサートではお示ししたように様々な副作用が起こりえます（スライド18）。これを見ると飲むのが嫌になりそうですが、実際には有効性が高くて、副作用が少なく、お値段も安いという３拍子そろった

とても良い薬剤です。現在では関節リウマチと診断されたら、投与可能な方にはまずこの薬を投与することが推奨されています。全身症状としては、メトトレキサートを服用するとだるくなることがあります。だるさについてはこれまであまり知られていませんでしたが、最近では教科書にも記載されています。局所症状で多いのは消化器症状で、口内炎ができたり、腹痛や下痢を起こしたりします。多くは軽度で対症療法をしているうちに徐々におさまって服用を継続できることも多いものです。メトトレキサートは元々白血病のお薬で、白血病に使う量の何十分の一という少量を関節リウマチの患者さんに投与すると副作用が少なくよく効くということから応用された薬です。しかし、少量でもまれに血球成分が減ってしまう方がいます。白血球は細菌をやっつける作用がありますので、減少しますと感染症を起こしやすくなります。赤血球が減少すると貧血になります。血小板は血液を固める作用がありますので減少すると出血が止まりにくくなります。メトトレキサートは肝障害を起こすこともあります。量に依存した副作用ですので、一週間に飲む量を増やしていくと肝障害も起こりやすくなります。メトトレキサート肺炎はメトトレキサートを服用することによって起きる間質性肺炎です。先ほどお話しした関節リウマチの合併症であるリウマチ肺は通常慢性の経過をたどるのに対して、メトトレキサート肺炎は急性の間質性肺炎です。これらの症状はいずれも服用開始後３ヶ月以内、もしくは量を増やした後の３ヶ月以内におこりやすいと言われていますので、その時期は特に注意が必要です。メトトレキサート肺炎もやはり服用開始後３ヶ月以内に起きやすいのですが、何年たってもひょっこり起きることがありますので、飲んでいる限り空咳には注意が必要です。

MTXの副作用の最後にメトトレキサート関連リンパ増殖性疾患について触れようと思います。じつは、誤解を招きかねないのでこの話題を取り上げるかどうか迷いまいした。しかし、最近のリウマチ治療の話題でもありますし、誤解されないように現時点での正しい情報をお伝えすることも大切なことだと考えましたので取り上げることにしました。リンパ増殖性疾患というのは聞き慣れない病名だと思いますが、ほぼ悪性リンパ腫と同じと考えてもらって良いと思います。悪性リンパ腫というのは白血球の一種であるリンパ球の癌です。関節リウマチ、メトトレキサート、悪性リンパ腫の関係はなかなか複雑です（スライド19）。ご存じない方が多いと思いますが、関節リウマチ患者では悪性リンパ腫が健常人に比べて約２倍多いことが知られています。悪性リンパ腫自体が頻度の高い癌ではありませんのでリウマチ外来をやっていてもちょくちょく見るわけではありません。たとえば、健常人でも千人中一人が悪性リンパ腫になるところを、関節リウマチ患者では千人中二人が悪性リンパ腫になる場合、確かに健常人に比べて関節リウマチ患者では２倍の発生率になりますが、いずれにしても悪性リンパ腫になるのは非常にまれであるということには違いありませんのであまり心配なさらないでください。そして、メトトレキサートを服用している関節リウマチ患者と服用していない関節リウマチ患者では悪性リンパ腫の頻度は変わらないと報告されています。メトトレキサートを服用してもしなくても悪性リンパ腫になる頻度が変わらないのであればメトトレキサートと悪性リンパ腫は無関係のように思えます。ところが、メトトレキサートを服用している患者に発症した悪性リンパ腫の約半数がメトトレキサート服用を中止するだけで治るという事実が、メトトレキサートと悪性リンパ腫の関係

MTXと悪性リンパ腫の関係

- 関節リウマチ患者では悪性リンパ腫が多い（健常人の約2倍）
- メトトレキサートを服用している関節リウマチ患者と服用していない関節リウマチ患者では悪性リンパ腫の頻度は変わらない。
- メトトレキサートを服用している患者に発症した悪性リンパ腫の約半数はメトトレキサートを中止するだけで治る。
- 関節リウマチの疾患活動性の高い人に悪性リンパ腫は多く発症する

⑲

メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患（MTX-LPD） 症状

- 発熱
- 体重減少
- リンパ節の腫れ（首や脇の下のしこりや腫れに注意）

⑳

を決定づけています。悪性リンパ腫は血液の癌ですので、血液内科で抗がん剤を含めたかなり強い治療を行います。それでも治しきることができないことがあります。ところが、メトトレキサート服用中の関節リウマチ患者に起きた悪性リンパ腫の約半数はメトトレキサートの服用を中止するだけで、他に何も治療しなくても治ってしまうのです。毎日そのような病気と闘っている血液内科の先生方から見たら信じがたい現象です。詳しいメカニズムはわかっていませんが、メトトレキサートを服用中に悪性リンパ腫になり、服用を中止するだけで悪性リンパ腫が治ってしまうのであれば、メトトレキサートが悪性リンパ腫の原因になっていると考えざるを得ません。それでは、なぜメトトレキサートを服用中の関節リウマチ患者と服用していない関節リウマチ患者の間には、悪性リンパ腫の発生頻度に差がないのでしょうか。メトトレキサートが悪性リンパ腫の原因になっているのであれば、メトトレキサートを服用したリウマチ患者の方が悪性リンパ腫に多くならないとおかしい気がします。実は、昔から悪性リンパ腫は関節リウマチの疾患活動性が高い人に多く発症することが知られています。何度も申し上げているようにメトトレキサートは関節リウマチに対して有効性の高いお薬です。メトトレキサートは関節リウマチの活動性をコントロールすることによって悪性リンパ腫の発生を押さえていると思われます。その一方で頻度は低いですがメトトレキサート自体が悪性リンパ腫をおこすため、プラスマイナスゼロになりメトトレキサートを服用している関節リウマチ患者と服用していない関節リウマチ患者の悪性リンパ腫の頻度は変わらないのであろうと考えられています。

メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患の症状です（スライド20）。これらの症状は通常の悪性リンパ腫と変わりありません。原因不明の発熱や体重減少が続いたり、首回りや脇の下などのリンパ節が腫れたりしたら要注意です。悪性リンパ腫を疑ったら、血液内科の先生とともに検査を進めて行きます。

生物学的製剤はメトトレキサート以上に免疫を押さえ込みますので、やはり感染症に対する注意が重要です（スライド21）。特に問題なのは薬の影響で炎症が起こりにくい状態になっていますので、感染症を起こしていていても自覚症状があまりないことです。肺炎を起こしていれば通常は高熱が出て咳や痰がたくさん出るなどの症状が出ますが、生物学的製剤を投与している患者さんではそれらの症状が薬の影響でマスクさ

生物学的製剤の副作用

- □ 感染症が起きやすくなる。
- □ 感染を起こしていても自覚症状に乏しい。初期の肺炎でも本人は風邪ぐらいにしか考えていないことが多い。皮膚に細菌感染が起きていても、あまり痛みを感じない。
- □ 風邪と思ってもすぐに主治医に連絡して受診することが望ましい。
- □ インフルエンザや肺炎球菌のワクチン接種が望ましい。

㉑

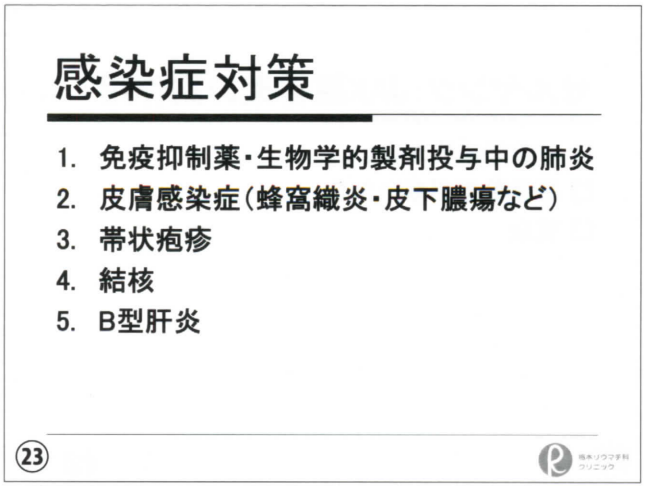
ゼルヤンツ:JAK阻害薬の副作用

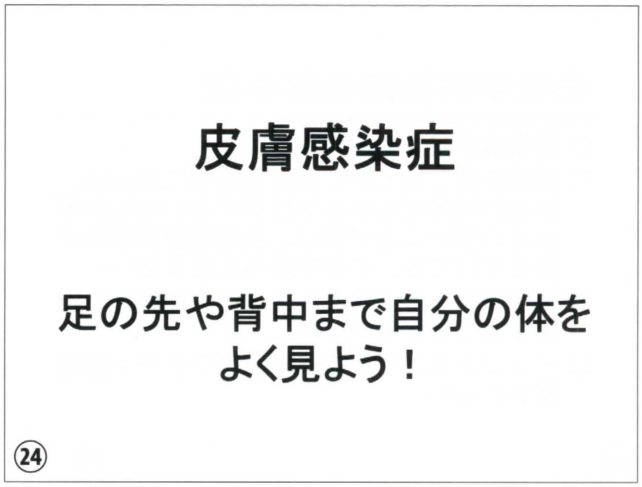
- □ 重症感染症が多い。
- □ 悪性腫瘍が多い？？
- □ 貧血

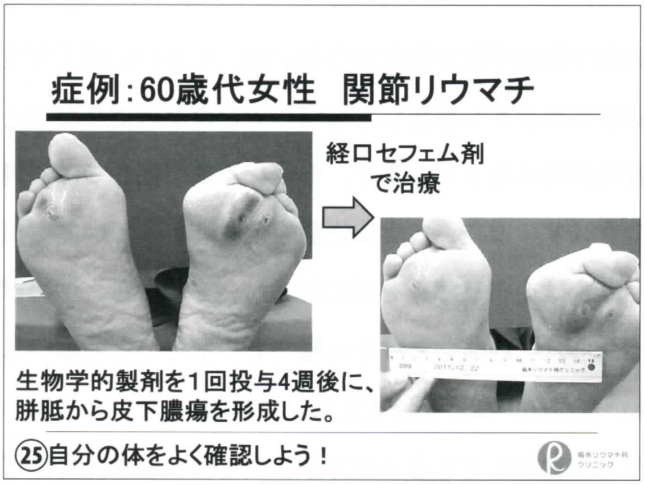
㉒

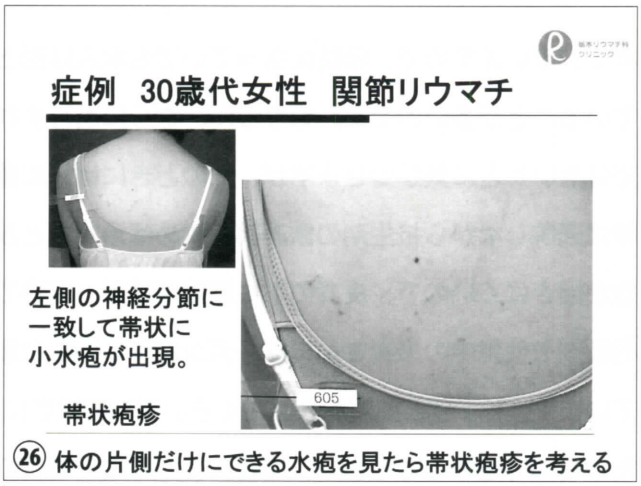
れてしまいますので、肺炎になっていても本人は割と元気で風邪がなかなか治らないな、くらいに軽く考えていることが多いのです。もちろん、さらに進行すれば熱も出ますし息苦しさも増してきますのでただごとではないことに気がつきますが、そのときには既に重症の肺炎になっています。そうなる前に気がつけば通常は通院しながら抗生剤の飲み薬を飲めば治すことができます。また、皮膚に細菌感染を起こしていても炎症が起きにくいので、皮膚の下に細菌が拡がっていても本人はあまり痛みを感じません。ですから、生物学的製剤を使用中の患者さんには、何かおかしいなと思ったら、一段階おおげさに騒いでくださいとお願いしています。ちょっと風邪をひいたくらいでおおげさに騒いだら悪いなどとは考えないで、風邪をひいたと思ったら電話で連絡してもらい、場合によってはその日のうちに受診してもらった方がよいと思います。先ほども述べましたが、インフルエンザや肺炎球菌ワクチンの接種もとても重要です。

Jak阻害薬というのは、細胞内の情報伝達を行う分子を標的にした治療薬で、従来のお薬と異なることはもちろんですが、生物学的製剤とも異なる全く新しいタイプのお薬です（スライド22）。アメリカや我が国は世界の先陣を切ってこのお薬を承認しましたが、ヨーロッパではまだ承認されていません。これまで日本における薬剤の承認は常に欧米に比べて遅れていました。たとえば、メトトレキサートでは約10年、生物学的製剤では5年、欧米に比べて国内承認が遅れています。ですから、日本で使えるようになった頃には、新しいお薬の使い方や副作用への対策が確立していることが多かったわけです。日本はヨーロッパに先んじて世界の先陣を切ってJak阻害薬を承認しましたので、その点について未知なところがあります。現在、国内ではJak阻害薬を投与した患者さんについて副作用の追跡調査が行われていますので、徐々にデータが集積されています。この結果がまとまれば使い方や副作用対策について有用な情報が得られると期待しています。Jak阻害薬は生物学的製剤と同様に強く免疫を押さえますので、感染症に注意が必要です。特に帯状疱疹が日本人で多いとされています。当初、悪性腫瘍が多いのではないかとの懸念がありましたが、データが集積するにつれてそのような懸念は解消されつつあります。薬の副作用で貧血を起こすことがありますので、貧血の程度が進めば薬を減量する必要があります。





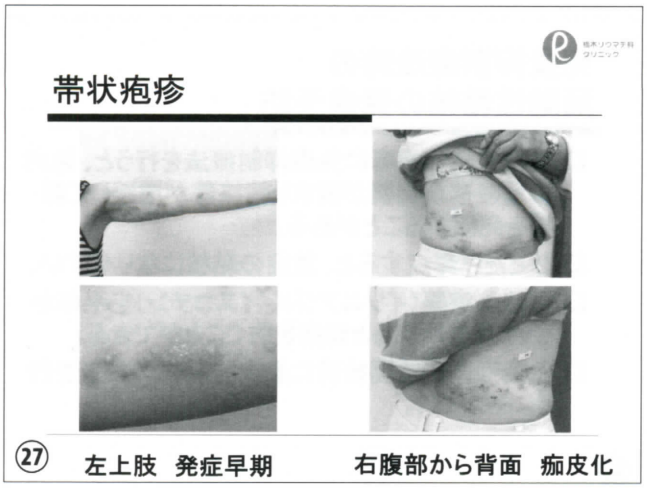


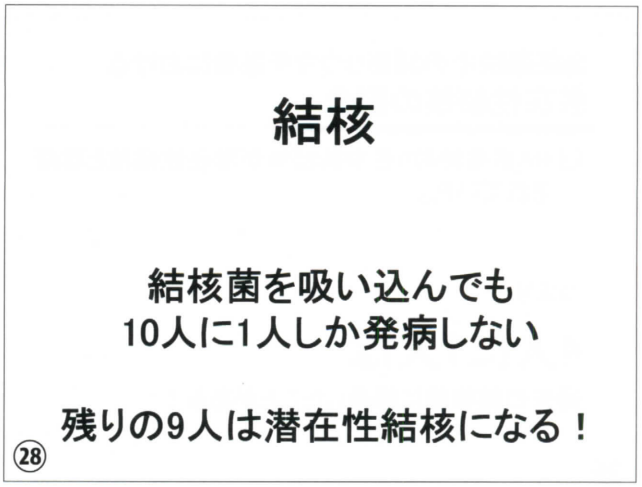


３番目の感染症対策のお話です（スライド23）。メトトレキサートをはじめとする免疫抑制薬や生物学的製剤では肺炎を起こしやすいことは先ほどからお話ししてきましたので、ここでは繰り返しません。蜂窩織炎や皮下膿瘍などの皮膚の感染症、帯状疱疹、結核、B型肝炎について順にお話しします。

皮膚感染症については、足の先や背中まで自分の体をよく観察するようにお願いしたいと思います（スライド24）。この方は60歳代の関節リウマチ患者でアクテムラという生物学的製剤を１回投与した後、４週後に来院した際の写真です（スライド25）。ご本人が少し足の裏に違和感があるとおっしゃったので、看護師が靴下を脱がせて確認したところ、既にこのように皮膚が黒くなっており元々あった「たこ」（胼胝）から細菌が入って皮下に膿が溜まった状態でした（左側の写真）。左足の方が悪いですが、右足にも膿が溜まっています。この段階で発見できれば抗生剤を飲んでもらえばきれいに治ります（右側の写真）。翌日には２回目のアクテムラ投与を予定していましたので、気がつかないで投与していたら、急速に細菌が拡がって危険な状態になるところでした。ですから、おかしいなと思ったらおっくうがらずに見にくいところでもこまめに自分の体を観察していただくことが重要です。

この方は30歳代のリウマチ患者です。私は、生物学的製剤を使用中の患者が来院するたびに原則として聴診して肺の音を確認することにしています。この方はエンブレルを投与中で、聴診しようとしたら背中の





左側に帯状に小水疱が出現していることに気がつきました。ご本人に指摘したところ、「そういえば、２，３日前からチクチクして変な感じがしていた」とのことでした。これは帯状疱疹です。帯状疱疹は水ぼうそうのウイルスが治った後も脊髄の神経に潜んでいて、抵抗力が弱ったときなどに発症するものです。背骨と背骨の間の一つ一つから左右に一本ずつ神経がでて帯状に背中側からお腹側に分布しますので、帯状疱疹の水疱も神経の分布に沿って左右のどちらか片方の皮膚に帯状に拡がります。水疱が体の真ん中を大きく越えて反対側まで拡がることはありません。ですから、体の片側だけにできる帯状の水疱を見たら帯状疱疹を考えることが大切です。神経が傷害されるので痛みが出ることも特徴です。帯状疱疹は治療しなくても自然に治癒することが多い病気ですが、抗ウイルス薬による治療をしないと１割くらいの方に神経痛が残ってしまいます。したがって早期診断・早期治療が大切です。きちんと抗ウイルス薬による治療をすれば神経痛が残ることはほとんどありません。

左側の写真は左上肢にできた早期の帯状疱疹の皮疹です（スライド27）。全体的にピンク色の色調です。右側の写真は右腹部から背面にかけて帯状に拡がる帯状疱疹の皮疹です。治りかけているので水疱が痂皮化して茶色くなっています。

次は結核です。結核を考える上で大切なのは、結核菌を吸い込んでも10人に１人しか発病しないことです（スライド28）。残りの９人は自分の免疫力で結核菌を押さえ込んで発病しません。しかし、結核菌はしぶとい菌なので自分の免疫力ですべての菌を殺してしまうことは難しいのです。特に守りに入ってじっとしている菌を殺すことが難しいようです。そのため、免疫細胞がじっとしている結核菌を抱え込んで一生監視しています。このような状態を潜在性結核と言います。

潜在性結核の判定に以前はツベルクリン反応を行っていましたが、最近ではインターフェロン遊離試験という血液検査で判定することができます。実際には、問診での結核罹患歴、家族歴、接触歴と胸部レントゲンや胸部ＣＴのような画像検査から得た情報も加えて最終的に判断します。当院通院中の関節リウマチ患者

当院通院中の関節リウマチ患者における
潜在性結核の割合

□ RA患者約470名中約25%が潜在性結核と診断されていた。

つまり、

4人に1人は

過去の結核菌に感染したことがある！

㉙

免疫抑制療法時の
活動性結核の発症予防

□ 潜在性結核患者に免疫抑制療法を行うと、体内の免疫監視機構が弱まり結核菌が増殖して結核を発症することがある。
□ ひとたび発症すると、重症の結核になりやすい。
□ 結核治療薬（イソニアジド/イスコチン）を半年から9ヶ月服用すると発症を防ぐことができる。
□ 免疫抑制療法開始前に潜在性結核の検査を行うことが大切。

㉚

470名について調べたところ約 25%の方が潜在性結核でした。つまり、４人に１人は本人の知らないうちに結核菌に感染したことがあるのです（スライド29）。

潜在性結核の状態では結核菌は体の中に存在はしていますが、免疫細胞に監視されて手も足も出ない状態ですので体に悪い影響はありませんし、当然のことながら他人に結核をうつすこともありません。先ほども申し上げましたが、人間には寿命がありますので、たとえ体内に結核菌がいたとしても一生免疫細胞がきちんと監視して身動きできなくしておけば問題ないわけです。端から見れば結核とは無縁の人生です。昔は結核といえば将来のある若者が命を奪われる恐ろしい病気で、愛し合う若い男女に結核が起きたりすると文学作品になったりしたわけですが、最近では抗結核薬のおかげで結核を発病する患者さんが減り、新たに結核菌に感染する機会が国内では激減しました。その一方で、ご高齢の方の中には、若い頃に結核菌を吸い込んでも発病しなかったために、自分が潜在性結核であることを知らずに過ごしている方がたくさんいます。我が国は超ご長寿の国になりましたので、高齢者になって免疫の力が落ちている方がたくさんいるわけです。そうすると免疫細胞の力が落ちて、抱え込んだ結核菌を押さえきれなくなり結核を発病することがあります。これが最近我が国で問題となっている高齢者の結核です。実は、潜在性結核をお持ちの関節リウマチ患者さんにメトトレキサートのような免疫抑制薬や生物学的製剤を使うと、高齢者に起きる潜在性結核からの結核発病と同じような状況を人工的に作り出してしまい、潜在性結核から結核を発病することがあります（スライド30）。しかも、困ったことに免疫抑制薬や生物学的製剤を使用している最中に発病した結核は重症になりやすいのです。したがって、免疫抑制薬や生物学的製剤を開始する前に潜在性結核の有無を確かめて、潜在性結核であることが判明したら発病予防のために治療を行うことが大切です。通常、結核を発病すると４種類の抗結核薬を長期にわたり服用する必要がありますが、潜在性結核の場合は菌量が少ないのでイスコチンという薬だけ１種類を半年から９ヶ月服用すればほぼ発病を防ぐことができます。イスコチンによる治療が終わるまで免疫抑制薬や生物学的製剤の開始を待つ必要はなく、イスコチンによる治療開始後しばらくすれば開始することができます。関節リウマチの治療を開始するというのになぜか結核の検査をされて、しかもその結果、身に覚えのない結核に感染したことがあるので結核発病予防のために薬を飲むように言われる

B型肝炎対策

既往感染者で免疫抑制療法を受けるときには定期的にB型肝炎ウイルス量を測定しよう！

㉛

B型肝炎ウイルス再活性化

医療現場への周知必要

免疫抑制薬 肝臓専門医と連携急務

読売新聞2011年10月30日

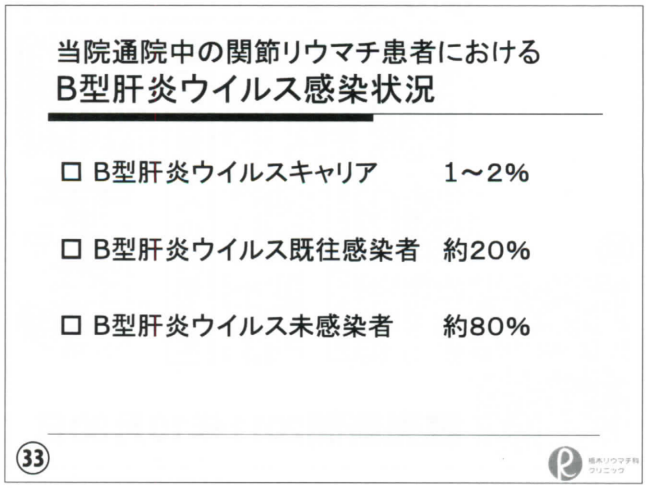
㉜

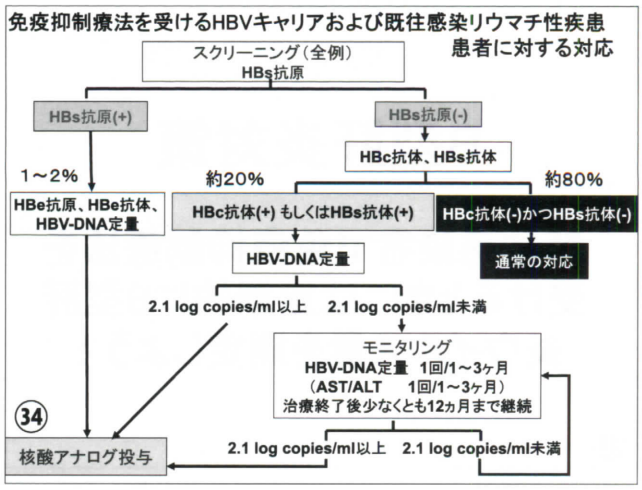
と、多くの方が納得できないといった表情をされますが、このような背景をご理解いただければと思います。

Ｂ型肝炎対策です。これは、今お話しした結核と共通点の多い問題です。結論から言えば、既往感染者といわれる方に免疫抑制薬や生物学的製剤を投与する場合は、定期的にＢ型肝炎ウイルス量を測定してその結果に応じた対応をする必要があります（スライド31）。

Ｂ型肝炎ウイルスに感染すると、ごく一部の慢性Ｂ型肝炎に進行する例やHBe抗原陽性といわれるキャリアの方を除けば、通常はウイルスが検出できなくなり既往感染といわれる状態になります。一昔前まではこの状態になればＢ型肝炎ウイルスは体内から排除されて治癒したと見なされていました。ところが、医学が進歩して研究が進むと、このような既往感染者においてもＢ型肝炎ウイルスは形を変えて肝細胞の中に残っていることがわかりました。免疫細胞の監視が厳しくて元のウイルスの形では生き残ることができずに形を変えて監視の目をごまかして潜んでいるのです。このような方に免疫抑制薬や生物学的製剤を使用すると免疫細胞の監視が弱まってまれに潜んでいたＢ型肝炎ウイルスが元の形に戻って肝炎を起こすことがあります。これを「Ｂ型肝炎ウイルスの再活性化」と言います。再活性化は非常にまれですが、免疫抑制薬や生物学的製剤を使用中にひとたび再活性化が起きると、劇症肝炎をおこしやすく救命は難しいといわれています。この問題は新聞にも取り上げられています。これは2011年10月30日の読売新聞の記事です（スライド32）。「Ｂ型肝炎ウイルス再活性化」、「医療現場への周知必要」、「免疫抑制薬　肝臓専門医との連携急務」といった見出しが読み取れると思います。ですから、免疫抑制薬や生物学的製剤を開始する前にＢ型肝炎ウイルスの感染状況をきちんと確認する必要があります。

これは当院通院中の関節リウマチ患者におけるＢ型肝炎ウイルス感染状況を調べた結果です（スライド33）。Ｂ型肝炎ウイルスの感染状況は血液検査で判定することができます。血液中にＢ型肝炎ウイルスを検出することができるＢ型肝炎ウイルスキャリアは１～２％程度です。キャリアの方には原則として免疫抑制薬や生物学的製剤は使いません。どうしても必要な場合は、肝臓専門医の先生と連携しながら抗ウイルス薬





必ず併用した上で免疫抑制薬や生物学的製剤を使用します。B型肝炎ウイルス既往感染者は約20％でした。この方たちは今申し上げた再活性化の問題があるので一番注意が必要です。B型肝炎ウイルス量を測定して検出しないことを確認すれば免疫抑制薬や生物学的製剤を使用することができます。ただし、免疫抑制薬や生物学的製剤を投与中に非常にまれではありますが、B型肝炎ウイルスの再活性化が起きることがあります。B型肝炎ウイルスが検出されるようになると、早ければ3ヶ月後くらいには非常に強い肝炎を発症しますので、それまでに肝臓専門医と連携して抗ウイルス薬を投与してウイルス量を減らす必要があります。必要な対応を適切な時期に行えば、大変恐ろしいB型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎（急性肝不全）を予防できる点が重要です。最後のB型肝炎ウイルス未感染者は一度もB型肝炎ウイルスに感染したことがない方で、最も多く約80％です。未感染者は免疫抑制薬や生物学的製剤を使用するにあたって特別な注意は必要ありません。この図は、今説明した免疫抑制療法を受けるB型肝炎ウイルスキャリアおよび既往感染リウマチ性疾患患者に対する対応をまとめたものです（スライド34）。

最後に妊娠と授乳への対応です（スライド35）。薬剤による胎児への影響、正常妊娠のおさらい、妊娠を希望される方への当院の対応、授乳を希望される方への当院の対応の順でお話しします。まず、関節リウマチ患者でも妊娠・出産は可能です（スライド36）。ただし、無条件ではありませんので、準備や注意そして覚悟が必要です。

薬剤による胎児への影響を考える際には、特にここに示した3つのタイプの薬が重要です（スライド37）。メトトレキサート（リウマトレックス）やレフルノミド（アラバ）は奇形を起こすこと知られていますので、子作りをする際には計画的に中止する必要があります。痛み止めとしてよく使われる非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）は、妊娠後期に服用すると胎児の動脈管という重要な血管が早期に閉鎖してしまうことが知られています。ですから妊娠後期には使用することができません。飲み薬ばかりでなく非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）を含む湿布などでも同様の注意が必要です。ミソプロストール（サイトテック）は非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）による薬剤性の胃潰瘍・十二指腸潰瘍の治療薬です。この薬は子宮を収縮させ早流産を起こしやすくするため妊娠中期以降は使用することができません。その他の薬剤も一つ一つリスクとベ

妊娠・授乳への対応

1. 正常妊娠のおさらい
2. 薬剤による胎児への影響
3. 妊娠を希望される方への対応
4. 授乳を希望される方への対応

㉟

妊娠・出産

関節リウマチ患者さんでも妊娠・出産は可能です！

㊱

薬剤による胎児への影響

1. 奇形を起こす抗リウマチ薬
- メトトレキサート（リウマトレックス）
- レフルノミド（アラバ）
2. 動脈管早期閉鎖を起こすNSAIDs
- ロキソニン、ボルタレンなど多数（貼付薬を含む）
3. 早流産を起こす抗潰瘍薬
- ミソプロストール（サイトテック）

㊲

国立成育医療センター内
妊娠と薬情報センター（厚労省事業）

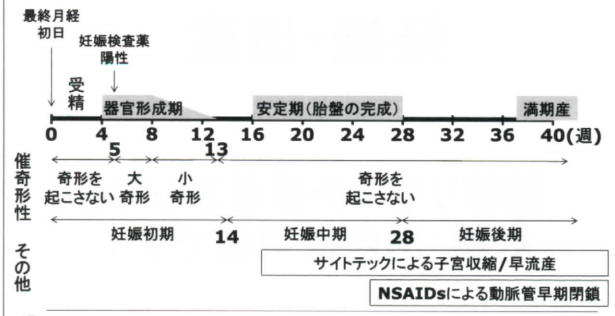
相談方法は2通り
・「妊娠と薬外来」での相談
・主治医のもとでの相談
簡単な書類を書くだけで、詳細な報告書が送られてくる。
・電話相談は不可

㊳

ネフィットを検討しなければなりませんので、子作りを希望されるご夫婦には東京にある成育医療センター内に設置されている「妊娠と薬情報センター」を必ず受診してもらい、専門家の意見をまず確認することにしています（スライド38）。相談方法は２通りで、成育医療センターの「妊娠と薬外来」を受診して相談するか、受診せずに服薬している薬剤名を書類に書いて送り返送されてきた書類を元に主治医が説明する方法があります。

これは正常妊娠の経過を図にしたものです（スライド39）。月経周期が28日とすると、最終月経初日から数えて２週後頃に受精し、５週後頃には市販されている妊娠検査薬で陽性となります。ご本人の感覚でいうと、生理が数日遅れているなと感じた時点で検査すると陽性であることがわかります。遅くとも月経が１週間遅れた時点では確実に陽性になります。意外に思われるかもしれませんが、この時期に奇形を起こす可能性のあるメトトレキサートのような薬剤を服用していても奇形児が産まれることは基本的にありません。なぜならばこの時期に奇形を起こす薬剤を服用していると、非常に大きなダメージが加わって受精卵は育つことができないからです。逆に言うと、この時期に奇形を起こす薬剤を服用していたとしても育ってきた場合はそのまま正常に育つ可能性があります。全か無かの法則（all none law）といわれるものです。この時期を過ぎますと、器官形成期といって重要な臓器を作る時期になりますので、奇形を起こす可能性が非常に高くなります。妊娠13週以降は奇形という形で胎児に影響することはなくなりますが、もちろん毒性の

正常妊娠のおさらい



39

妊娠を希望される方への対応①

1. 配偶者と妊娠と薬情報センターを受診してもらう。
2. リウマチのコントロールを良くする
3. 薬物の整理
   - 子作り開始の一月経周期前にメトトレキサートは中止する
   - タクロリムス、ブシラミン、サラゾスルファピリジンや生物学的製剤は継続する
4. 子作り開始

40

妊娠を希望される方への対応②

5. 月経開始予定日～1週間以内に妊娠検査薬でチェックする
6. 妊娠が判明したら抗リウマチ薬はすべて休薬する
7. リウマチが悪化しなければ休薬したまま出産へ
   リウマチが悪化すればプレドニゾロンやエタネルセプト、セルトリズマブを追加する。
8. ミソプロストールを使用している場合は妊娠中期までに中止する
9. NSAIDsは妊娠後期(末期)までに中止する

41

関節リウマチの妊娠　豆知識

1. 関節リウマチ患者さんの6割が妊娠中に症状が改善し、2割が悪化する
2. 関節リウマチ患者さんの7割が出産後に症状が悪化する
3. 生物学的製剤の中では、シムジア(セルトリズマブ)、エンブレル(エタネルセプト)が比較的安全とされる
4. レミケード(インフリキシマブ)は奇形を起こす作用のあるメトトレキサートと必ず併用しなくてはならないので使用できない。
5. あらかじめ家族(夫、両親、兄弟)などのサポート体制を構築することが大切。

42

あるメトトレキサートのような薬剤は胎児に悪影響を及ぼしますので避けなくてはなりません。ミソプロストール（サイトテック）は妊娠中期以降に服用すると、子宮収縮を起こしますので早流産の原因となります。リウマチ診療でよく使われる NSAIDs といわれる非ステロイド性抗炎症薬、いわゆる痛み止めは妊娠後期に服用すると動脈管早期閉鎖を起こすので避けなければなりません。

妊娠を希望される方への当院の対応について述べます（スライド40、41）。各医療機関によって対応が異なると思いますので、よく主治医の先生と相談していただければと思います。当院では患者さんと配偶者のお二人で先ほどご紹介した「妊娠と薬情報センター」を受診してもらい、理解を深めていただきます。同時に関節リウマチのコントロールの改善を図ります。次に子作りを開始する前に、メトトレキサートのような奇形を起こす可能性のある薬剤を中止します。この時点ではタクロリムス、ブシラミン、サラゾスルファピリジンの様な抗リウマチ薬や生物学的製剤は継続します。このような準備をした上で子作りを開始していただきます。月経が少し遅れたなと思ったらすぐに妊娠検査薬でチェックしていただき、妊娠反応が陽性であれば服用中の抗リウマチ薬はすべて休薬します。関節リウマチの方が妊娠すると、リウマチが良くなる方が多いので薬を止めても悪化しなければそのまま薬は休薬したまま出産へ向かいます。悪化する場合は、妊娠中も安全に使用できるとされるプレドニゾロンや生物学的製剤であるエタネルセプト、セルトリズマブを追加してコントロールします。ミソプロストールは妊娠中期まで、NSAIDs は妊娠後期までに中止します。

授乳を希望される方への対応

1. メトトレキサートやレフルノミド服用中は授乳禁止
2. タクロリムス、サラゾスルファピリジンは授乳可能
3. 生物学的製剤は授乳可能
4. プレドニゾロンは関節リウマチに使用する10mg/日以下の服用量であれば授乳は問題ない（30mg/日以上の場合は服用後に一度搾乳して廃棄後に授乳する方が良いとの意見もある）

43

まとめ

- □ 合併症・副作用対策：医療従事者と患者さんが協力して早期に発見して治療するように努めましょう
- □ 感染症対策：日頃から一段階おおげさに考えることが大切
- □ 妊娠・出産：特別な注意が必要なので主治医とあらかじめ相談して準備が必要

44

関節リウマチ患者の妊娠について知られていることをまとめました（スライド42）。先ほども述べましたが、関節リウマチ患者さんが妊娠すると不思議なことに6割の方は症状が改善します。2割の方は悪化して残りの2割の方は変わりません。一方、出産後は悪化する方が7割です。これは、ホルモンなどの変化とともに出産後は赤ちゃんの世話で精神的にも肉体的にも大変な負担がかかるためです。ですから、あらかじめ家族のサポート体制を構築しておくことがとても重要となります。家族のサポートが十分得られない場合でも、最近では自治体によるサポートがいろいろとありますので、自治体の窓口に相談されることをお勧めします。生物学的製剤の中ではシムジア、エンブレルが比較的安全とされています。レミケードはメトトレキサートを併用しないと使用できないので、妊娠中は使用できません。

最後に出産後、授乳を希望される方への対応を示します（スライド43）。メトトレキサートやレフルノミドのような毒性のある薬剤を服用中は授乳することができません。タクロリムスやサラゾスルファピリジンのような妊娠中も安全に使用できると考えられている薬剤は、お母さんのお腹にいるときでさえ大丈夫なのですから、授乳しても大丈夫です。生物学的製剤は強力な薬剤ですので、使用しながらの授乳を心配される方もいますが、授乳しても問題ありません。生物学的製剤はタンパク質でできているので、飲み薬にすると消化液で分解されてしまいます。そのために生物学的製剤はすべて注射薬となっています。お母さんが生物学的製剤を使用していると生物学的製剤が母乳中に含まれる可能性はありますが、あるとしても非常にわずかな量です。赤ちゃんといえども消化液は出ていますのでそのわずかな量も消化液で分解されてしまい害を及ぼすことは考えられません。プレドニゾロンは関節リウマチで通常使用する10㎎／日以下の服用量では授乳には問題ありません。

以上まとめますと、医療従事者と患者さんが協力して、なるべく早期に合併症、副作用を発見し治療するように努めることが望まれます。感染症対策としては、特に生物学的製剤を使用中の患者さんは、日頃から一段階おおげさに考える様にしていただくと良いと思います。風邪が長引いているだけかなと思っても、肺炎かもしれないと考えることが大切です。妊娠、出産については特別な注意が必要ですので、あらかじめ主治医と相談して準備することをお勧めします。

私のお話は以上です。ご清聴ありがとうございました