

# 治療ガイドライン

---

本ガイドラインの記載法  
文献検索

- 第 1 章 総 論
  - 第 2 章 関節リウマチ( RA )の薬物療法総論
  - 第 3 章 非ステロイド系消炎鎮痛薬( NSIDs )
  - 第 4 章 ステロイド薬
  - 第 5 章 抗リウマチ薬
  - 第 6 章 免疫抑制薬・生物学的製剤
  - 第 7 章 手術療法総論
  - 第 8 章 上肢の手術療法
  - 第 9 章 下肢の手術療法
  - 第 10 章 頸椎の手術療法
  - 第 11 章 リハビリテーション
- 文献検索資料

## 本ガイドラインの記載法

---

本ガイドラインは、平成9年に作られた治療ガイドライン(初版)をエビデンスに基づいて改訂したものであり、改訂内容の文末には根拠になったエビデンスとしての引用論文記号を示した。エビデンスとしての具体的な論文をご存知になりたい方にはエビデンス集入手をお勧めしたい。

### 参考文献の記載法

- ・文献番号Dxxx, Sxxx, Rxxx, Cxxx, Jxxx はシステムティックサーチ文献
- ・その他の記号は著者引用文献
- ・各参考文献, 最後尾の数字番号はPMID( PubMed ID 番号)

本ガイドラインは一般医が知っておくべきことを中心に扱っているが、欧米で使われているが、日本では使われていない、あるいは未承認の薬剤に関してリウマチ専門医の知識として必要なことは小文字で表記した。

---

---

本ガイドラインに記載されている諸治療法がエビデンスに基づいてどの程度推奨されるものかを示す度合いをA, B, C, D の4段階に分けて, エビデンスとしての引用論文記号の前に記載した。

#### 推奨度

- 【推奨A】行うよう強く勧められる。
- 【推奨B】行うよう勧められる。
- 【推奨C】行うよう勧めるだけの根拠が明確でない。
- 【推奨D】行わないよう勧められる。

推奨度は以下の要因を勘案して総合的に判定した。

- ・エビデンスのレベル
- ・エビデンスの数と結論のバラツキ  
(同じ結論のエビデンスが多ければ多いほど, そして結論のバラツキが小さければ小さいほど勧告は強いものとなる。必要に応じてメタアナリシスを行う)
- ・臨床的有効性の大きさ
- ・臨床上の適用性
- ・害やコストに関するエビデンス  
(福井・丹後・診療ガイドライン作成の手びき version 4.3 )

治療内容によっては, エビデンスとしての一定の評価がまとまらないことがあるが, そのようなときには推奨の度合いを記載していない。

京都大学大学院医学研究科健康情報学 中山健夫  
京都大学大学院医学研究科医療疫学 福原俊一  
国立京都病院医学図書館・近畿病院図書室協議会 小田中徹也

診療ガイドラインとは「特定の臨床状況に関して、医師および患者が適切にヘルスケア上の決断を行えるように支援するため、体系的に作成された文書」をいう〔1〕。EBMの手法を取り入れた診療ガイドラインの作成では、ランダム化比較試験(randomized controlled trial : RCT)を中心とする臨床試験、コホート研究や症例対照研究などの分析疫学的研究、そして疾病頻度を明らかにする記述疫学、既存の情報を集約したメタアナリシスなど多様な文献の系統的検索、適切な評価が求められる〔2,3〕。関節リウマチは、厚生省(現・厚生労働省)の医療技術評価推進検討会で優先順位の第6位として〔4〕、2000年度から作業が開始された。

アメリカリウマチ学会(ACR)が2002年に改訂した診療ガイドラインでは、根拠となる文献の検索法、得られた文献の評価過程と結果が明記されておらず〔5〕、本領域では海外でもEBMの明示的な利用はこれからの課題であることがうかがわれる。本章では厚生労働科学・医療技術評価総合研究事業「科学的根拠(evidence)に基づく慢性関節リウマチ治療ガイドラインの策定に関する研究」における臨床医、臨床疫学者、病院図書館員の共同作業の過程を紹介し、世界最大の医学文献データベースであるPubMedを中心に、文献検索の方針と得られた文献の評価結果を報告する〔6〕。

## 方法

国内のRA治療に関するガイドラインは、すでに日本リウマチ財団によって編集・作成されて臨床医に広く受け入れられている〔7〕。今回の改訂ではリウマチ専門医に加え、臨床疫学者、病院図書館員として筆者らが参加し、下記の作成方針が決められた。

エビデンスに基づいたガイドラインを作成する。その前提条件として、エビデンスの系統的な検索、個々のエビデンスの強さに関するランク付け、アブストラクト・フォームおよびアブストラクト・テーブルの作成を行う〔8〕。

治療に関するガイドラインを作成する(今回の作業では診断、予防は含めない)。エビデンスの検索対象は(1)薬物療法 (2)手術療法 (3)リハビリテーション・装具療法の3領域とする。

臨床系班員は領域ごとにKey Questionを作成する。これに臨床疫学者の意見を入れて、Key Questionを検索できるように「疑問の定式化」を行う〔9〕。

エビデンスの検索にあたってPubMedを中心とし、他のデータベースを補充として用いる。実際の検索作業は医学図書館司書のグループと共同で行う。

エビデンスとしてメタアナリシス，RCT，臨床試験(Clinical Trials：CT)を優先する。

手術療法，およびリハビリテーション・装具療法についてはメタアナリシス，RCT，CTだけでは不足することが予測される。したがってコホート研究およびケース・コントロール研究も含める。

研究デザインの判定にあたっては，まず臨床疫学者の指導を受けた図書館員が行い，その後，臨床疫学者が二重チェックを行う。判定の不一致がみられた場合は，臨床疫学者の意見を優先する。

臨床系班員は，それぞれのエビデンスの少なくとも抄録をレビューし，アブストラクト・テーブルを記入して作成する。

2001年1月，筆者らは診療ガイドライン作成のための文献検索作業を行うために，臨床疫学者と病院図書館員による「EBM情報システム・ワーキンググループ」を発足させ，病院図書館員を対象とした臨床疫学・EBMの基本講義を行った。さらに臨床系班員が提示したKey questionsを研究デザインから再構成して検索ストラテジーを検討し，その結果を用いて6名の病院図書館員が2人1組で検索にあたった〔10,11〕。検索対象とするデータベースは当初PubMedから開始し，コクラン・ライブラリーのシステマティック・レビュー，医学中央雑誌，科学技術振興機構(JST)によるJMEDICINEを追加した。

まずテストサーチによりPubMedで得られる関連文献数を把握した。本サーチではPubMedにおける研究デザイン関連の見出し語である“Publication Types”からMeta-Analysis，Randomized Controlled Trial，Clinical Trialを優先し，文献数に応じてCohort Studies，Case-Control StudiesをMeSH Term(Medical Subject Headings)で追加した。これらの研究デザインは表1に示すようにエビデンス・レベルに対応する。文献が多い場合には発行年から絞り込んだ。MeSHを利用した検索を基本とし，得られた文献が適切なものかどうかは，抄録または全文を読んで判断するものとした。分野ごとの文献のエビデンス・レベルと，文献内容の吟味を行う人員を考慮して全体で300件あまりの文献を得ることを目的とした。

表1 文献検索に際して考慮した研究デザインとエビデンス・レベル

1. メタ・アナリシス (またはシステマティック・レビュー)	publication types で “ meta-analysis ”または ジャーナル名で “Cochrane Database Systematic Review ” を指定
2. ランダム化比較試験	publication typesで “ randomized controlled trial” を指定
3. 臨床試験 (ランダム化比較試験以外)	publication typesで “ clinical trial” を指定
4. コホート研究	MeSH で “ cohort studies“ を指定
5. 症例対照研究	MeSH で “ case control studies“ を指定
6. 症例集積	

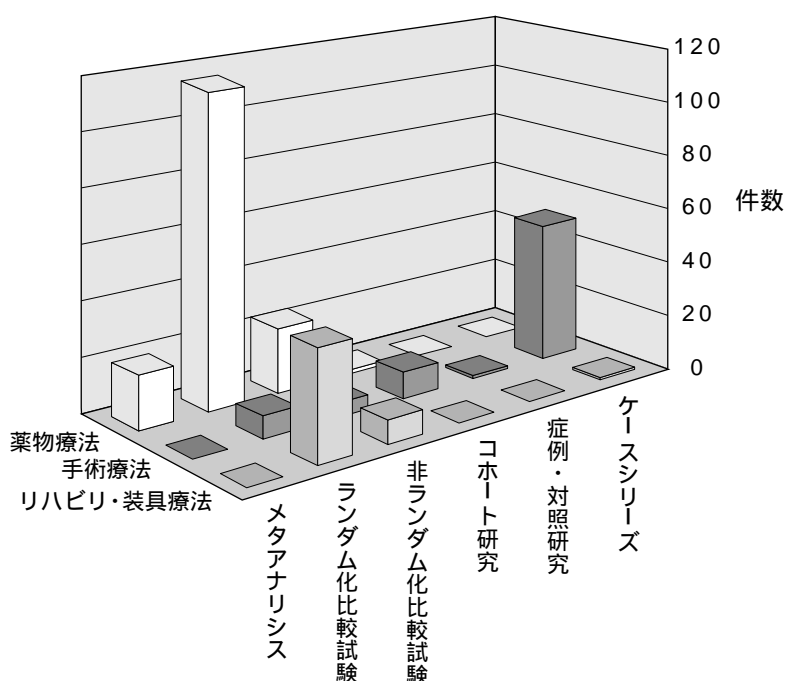
## 結果

テストサーチの結果より，薬物療法は検索対象をメタアナリシスとRCTに限定した。手術療法とリハビリテーション・装具療法についてはRCTの数が限られているので検索対象をメタアナリシス，臨床試験，そしてcohort studiesまでを含めた。内容的には臨床系班員の合意による，原則として日本で認可されていない薬物についての報告は除いた。その結果，薬物については本サーチ，重複整理の結果，薬物療法については163件が採用され，そのうちメタアナリシスが20件(12%)，RCTが116件(71%)とエビデンス・レベルの高い研究デザインが大半を占めた。それに対して手術療法では77件が採用され，メタアナリシスはなく，RCT 8件(10%)，non-randomized controlled trialsが6件(9%)であった。一方，対照群のない症例集積が52件と採用文献の68%を占めた。リハビリテーション・装具療法は60件中52件が採用された。メタアナリシスはみられなかったが，RCTは41件(79%)あり，ランダム化されていない臨床試験(8件)と合わせて9割以上を占めた(図1)。採用されなかった文献はRA以外の疾患，特に強直性脊椎炎やシェーグレン症候群，または若年性RAなどが主題であった。

日本語データベースについてはPubMedのPublication typesに相当する研究デザインからの検索機能は備えておらず(当時)，EBMを志向した系統的な検索式の作成が困難であった。試行的な検索によって得られた文献をデータベースソフトにダウンロード(書誌情報と抄録)し，両データベース由来の文献のカバー範囲を確認し，さらに主題に沿わない文献を除外した結果，414件が得られ，これらの研究

図1 研究デザインの分布 (PubMedによる英語文献)

(追加検索：コクラン・システムティック・レビュー，薬物17，手術1，リハビリテーション3)



デザインを判定した結果，RCT：31件，CT：79件，Cohort：18件，その他であった。RCTはあるが総じて英語論文に比べて情報量が少なく，診療ガイドライン作成における有用性は限定されたものであった。

以上のプロセスに加えて，臨床系班員から文献が紹介された場合，その研究デザインが適切と考えられた場合は採用した。治療ガイドラインの各章の作成にあたっては，以上の系統的検索のプロセスで得られた文献が参照された。これについて薬物療法は“D”，手術療法は“S”，リハビリテーション・装具療法は“R”，日本語文献は“J”を付して文献リストに表示している。

本文執筆にあたって，必要に応じてこれらの系統検索結果以外から引用された文献については，引用表記を区別した(各章の番号と章単位での出現順番号)。

RA領域において，EBMを志向した系統的な文献検索・評価に基づいた治療ガイドラインが作成された意義は大変大きい。本ガイドラインが広く用いられることによって，質の高いエビデンスに基づいて行われるRA診療が普及・定着していくことが強く願われるものである。

#### (参考文献)

- 1) Institute of Medicine. Guidelines for clinical practice : from development to use. Washington DC, National Academy Press, 1992.
- 2) Appraisal of Guidelines, Research, and Evaluation in Europe( AGREE )Collaborative Group. Guideline development in Europe. An international comparison. Int J Technol Assess Health Care. 2000 ; 16( 4 ) : 1039-49.
- 3) Shiffman RN, et al. Standardized reporting of clinical practice guidelines : a proposal from the Conference on Guideline Standardization. Ann Intern Med 2003 ; 139( 6 ) : 493-8.
- 4) 厚生省健康政策局研究開発振興課医療技術情報推進室( 監修 ). わかりやすいEBM講座. 東京 : 厚生科学研究所, 2000.
- 5) American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis : 2002 Update. Arthritis Rheum 2002 ; 46( 2 ) : 328-46.
- 6) Nakayama T, et al Contributions of clinical epidemiologists and medical librarians to developing evidence-based clinical practice guidelines in Japan : A case of the treatment of rheumatoid arthritis. General Medicine 2003 ; 1 : 21-8.
- 7) 厚生省保健医療局疾病対策課( 監修 ). 慢性関節リウマチの診察・治療マニュアル. 東京 : 日本リウマチ財団, 1997.
- 8) 福井次矢, ほか. 診療ガイドラインの作成の手順 . EBMジャーナル 2003 ; 4 : 28-37.
- 9) Sackett DL, et al. Evidence-based Medicine : How to practice and teach EBM( 2nd edition ). Churchill Livingstone, 2000.
- 10) 大橋真紀子, ほか. 京都大学大学院医学研究科とのEBM情報システム・ワーキンググループ活動 - 「慢性関節リウマチ」診療ガイドライン策定研究班への病院図書館員の協力. 病院図書館 2001 ; 21( 4 ) : 166-71.
- 11) 小田中徹也, ほか. 診療ガイドライン作成におけるメソドロジストと病院図書館員とのワーキンググループ活動. 医学図書館 2001 ; 48( 4 ) : 418-23.

# 第1章 総論

国立相模原病院 越智隆弘

## 1 関節リウマチ(RA)の現状

RAは多発する関節炎と進行性関節破壊を主症状とし、関節外症状として肺、腎臓、皮下組織などにも病巣が広がる全身性炎症疾患である。種々の自己抗原が見いだされ、免疫機能亢進を基盤とする慢性炎症性自己免疫疾患であることは明らかであるが、次々と見いだされた自己抗原のどれが炎症の原因となり、どれが組織損傷の結果として産生されたものかは不明確で、いまだに病因、病態は明らかでない。炎症症状は寛解と増悪を繰り返すが、初発症状としての炎症期の後で長期寛解に入って軽く終わってしまう型、長短さまざまな寛解期をはさんで長年にわたり炎症寛解と増悪を繰り返す型、そして明確な寛解期がないままで炎症が持続する型などに区別できることは古くからいわれてきた。種々の慢性疾患の中でも特にRAは諸治療法に抵抗し、関節破壊は長年にわたり重篤な運動機能障害に陥り社会問題になっている。世界中で人口の約1%の罹患と考えられており、日本でも60~70万人の患者がRAで苦しんでいる。年齢が40~50歳代の働き盛りの女性に発症のピークがあり、身体的障害に加えて家族を含めての精神的、社会的問題、併せて国家の経済的損失も大きく、その対策は今や急務となっている。

## 2 包括医療

現在の医療ではRAを予防することも完治させることもできない。したがって、現時点での治療目標は早期に診断し、炎症が広がってしまう前に進行抑制に努め、患者の身体的、精神的、社会的な生活の質(QOL)をできるだけ高いレベルに保つことである。RAの治療は基礎的治療、薬物療法、手術療法、リハビリテーションの4本柱からなる。この4本柱を十分に、そしてバランスよく包括医療を行うことが基本になる。

基礎的治療というのは患者教育ともいえる。RAに関して必要な知識を与え、今後の治療期間に適切に備えさせる。不安感を除き、治療への意欲を引き出す。体調を保つために十分な睡眠時間をとるよう、あるいは炎症症状の活動性に応じて一定時間の午睡などの必要な安静をとるよう指導する。運動機能や関節機能を維持するために毎日1度は関節の温熱療法と可動域や筋力維持目的のエクササイズを行うように指導する。また、例えば買い物に出かけるなどの日常生活動作のなかで、手で持てると思ってもキャリアーを使う



など，できるだけ関節を保護するように指導する。以上のような諸注意を，患者各個人に応じて十分に気を配り，わかりやすくていねいに指導することが大切である。

### 3 薬物療法の变迁

RAの基本病態である免疫反応亢進と，それに伴う腫脹，疼痛を抑える基礎的治療は薬物療法による。当面する腫脹，疼痛を軽減するために，非ステロイド系消炎鎮痛薬(non steroidal anti inflammatory drugs : NSAIDs)はRA治療の初期から対症的に用いられることが多い。従来からアスピリン製剤が症状に応じて増量されて投与されてきたが，多彩な副作用を回避するために新たに種々のNSAIDsが開発されてきた。研究が進むにつれNSAIDsは炎症を引き起こすCOX 2(cyclooxygenase 2)を抑えるのみでなく，臓器の生理作用に働くCOX 1まで抑えていることが判明し，COX 2を選択的に抑制するNSAIDsの開発が進められた。しかし，新たに開発されたCOX 2阻害薬が従来の種々のNSAIDsを上回る消炎鎮痛効果をもっていないこと，わが国で消化管障害などの副作用を軽減できるかは十分に明確になっていないこと，また高価であることから，臨床現場においてはアスピリン，種々のNSAIDs，そしてCOX 2阻害薬が個々の症例に応じて使い分けられることになる。

副腎皮質ホルモンの卓越した効果に関しては，1949年のアメリカリウマチ学会(ACR)においてHenchとKendallにより画期的治療薬として報告された。当時，これでRAは完治すると期待されたが，種々の副作用に遭遇して治療法の再検討を余儀なくされた。その後の臨床経験の積み重ねにより，副作用を最小限度に抑えながらRA治療の大きな柱を占める現在のような投与法が確立されていった。近年一般化されてきているステップダウブリッジ方式では，早期から適時，適量用いられることが多い。

いわゆる疾患修飾性抗リウマチ薬(disease modifying anti rheumatic drugs : DMARDs)の草分けは金療法であり，Jacques Forestier(1929)により報告された。30年以上後の1965年にJaffeがD-ペニシラミンを抗リウマチ薬として用い始める契機を作って以来，次々とDMARDsが開発されRAの長期経過改善効果が期待されてきた。しかし，これらのDMARDsはリウマチ炎症の寛解はもたらず，関節破壊の経過を抑え得ていなかったことが認識され始めた。このような背景のなかで開発されたメトトレキサート(methotrexate ; MTX)は時々遭遇する重篤な副作用に対する十分な注意が必要ではあるが，従来の抗リウマチ薬に比較して明らかに優れた効果が認められている。

RAに対する薬物投与法に関する基本的な考え方として，従来は副作用の少ない薬物療法に始まり，効果の不足に応じて切れ味のよい薬剤に変えていくいわゆるピラミッド方式(Smyth ; 1972)が原則であった。しかし近年各種薬剤の薬理作用解明が進み，罹病早期からステロイドやMTXなどの切れ味のよい薬剤を使って寛解を得て副作用の少ない薬剤に変えていく，いわゆ

るステップダウブリッジ方式( Wilske, Healey ; 1989 )が一般化されてきている。さらに有効な薬剤効果を求めて、DMARDsの2剤併用、3剤併用などが試み続けられたが、長期経過の評価では併用療法は脱落例が増す反面、有効性は不明確で本ガイドラインでの推奨度は低くなっている。

そして近年、RAの免疫学的病態形成に最も根幹的と考えられる細胞や活性因子に対してモノクロナル抗体を用いて抑制して完治を目指す治療法が開発されてきた。本稿の執筆現在、抗TNF抗体、抗IL-6レセプター抗体などの生物学的製剤の開発が進められ、海外における治験でも即効性の顕著な抗炎症効果が認められ関節破壊の進行も抑えられるとの期待も大きい。投与を止めるとリウマチ炎症が再燃するので根治療法ではないとも考えられる。既に3年以上の臨床使用経験をもつ欧米では、感染防御能低下に伴う結核の発生増加や腫瘍発生傾向増加、さらに高価なために医療経済にもたらす問題に注目しながら経過観察が続けられている。長期経過が未知なために、ACRのガイドラインでは適応を厳しく絞り込む方針から、「MTXを週あたり25mgまで増量しても無効と判断されるきわめて炎症症状が強い症例に生物製剤が適応される」と記載されている。

なお、わが国で承認された薬剤の添付文書情報、承認審査の段階で企業が厚生労働省に提出した資料、および審査を担当した国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センターが審査時点での考え方を記載した審査報告書などがWEBサイト(<http://www.pharmasys.gr.jp/index.html>)で公開されているので、参照していただきたい。

## 4 手術療法の変遷

関節などの組織破壊によって生じる疼痛や機能障害には手術療法が必要となる。現在、RAに対する機能再建手術の大きな柱は人工関節手術である。かつては、「人工関節手術の適応は60歳を過ぎてから」と言われた時代もあった。しかし今は、関節破壊による機能障害による日常生活動作回復のために20歳代の患者にも人工関節手術を積極的に勧めて、高いQOLでの毎日を過ごしてもらえる時代になっていることを強調したい。稀に人工関節に弛みが生じても、再置換術が不安なく行われるだけの手術技術と手術器具が進歩したという裏付けは大きい。

RA患者の機能再建手術としては、いうまでもなく人工関節手術以外に滑膜切除術、関節形成術、関節固定術などが行われてきた。かつては滑膜切除術によりRAの進行が抑えられると考えられ多くの手術が行われたが、長期経過観察の結果、滑膜切除術に期待された関節破壊の進行抑制効果が不明確であったために手術件数は減った。しかし、一度の手術(内視鏡手術でよい)で数年間にわたり腫脹・疼痛が抑えられる効果は大きく臨床的有用性は明確である。特に、手関節、肘関節、膝関節などに強い腫脹・疼痛が持続し、消炎鎮痛目的の薬剤投与増量による副作用が懸念される症例にはよい適応である。また拘縮が始まっている肩関節炎に対して関節鏡を用いての滑膜切除術

は、疼痛、可動域改善効果が明瞭で臨床的有用性は高く、今後さらに高く評価される治療法である。

ここで人工関節手術の変遷を振り返ってみよう。Smith Petersonがバイタリウムを用いてカップ形成術を開発したのが1938年のことであったが、このバイタリウムを用いてAustin Mooreが人工骨頭を開発した1950年以後、ゆっくりとした進歩で人工関節開発が進められていた。人工関節手術が大きな発展を示すのは1950年代後半以後で、John Charnley博士の偉大な業績による。彼はまず人工関節部分にかかる力学的分布と弛みの問題に注目し、骨セメント(polymethylmethacrylate)を人工関節の固定に用いることにより、骨への力学的負荷を広い面で受けようとした。また彼は人工股関節の摩擦と摩耗を最小限度に抑えるための理論としてlow friction arthroplastyという基本概念を打ち立てた。そのような理論を背景に彼は骨頭部分をステンレススチール製の骨頭に対して、臼蓋部分をテフロンで作った人工股関節を開発したが、テフロンの摩耗粉が生じたことから新素材検討を続け、新たに理想的な人工材料としてhigh density polyethylene(HDPE)開発に至った(1962年)。また彼は人工関節手術の合併症として、当時発症していた8~9%の深部感染の制圧目的で、無菌手術室(green house)、アスピレーター、ヘルメットなどの使用による手術室システムの改良と、併せて感染予防目的での抗生物質投与などによって深部感染率を0.5~1.0%に下げること成功した。まさに1960年代はJohn Charnley博士の素晴らしい功績により大きな進歩が刻まれた。

それに続く1970年代には、多くの臨床研究者の努力により人工関節の正確な位置設定手技開発や人工関節固定法などを含めての人工股関節手術技術が進歩した時代となった。そして実に多種の人工股関節が開発されて使用されてきた。1980年代以後は人工股関節の形状、材質、骨への固定手技、諸手術機器などの広い領域にわたり完成品にちかい進歩に至り、今は20年以上の使用、いや一生使える人工股関節が実用されているといえる時代になり、若いRA患者にも不安なく人工関節手術を行い、歩行機能を再建できる時代になった。

人工膝関節をはじめとする他関節の人工関節は、人工股関節手術に先導される形で進歩してきた。1960年代に、Charnleyの研究室にいたFrank Gunstonがメタル/ポリエチレンを用いた4ピースの人工膝関節を開発し、さらにポリセントリックの人工膝関節へと改変されて臨床応用されたが、5年で30%におよぶ弛みを認めて再考を余儀なくされた。その後、膝関節にかかる種々の力学的負荷に柔軟に対応できるような形状の改良、材質の進歩、さらに大腿骨と脛骨間の軟部組織のバランスを整える手術手技の進歩によって、今は股関節の耐用年数を上回ると思われる完成品になっている。

上肢機能の再建手術が重要視されるようになったのは最近である。自分の手で食事をしたい、あるいはトイレティンク動作をしたいという希望は基本的な尊厳に基づくものであり、重視すべきものである。本文中にもあるように肩関節、肘関節の人工関節開発は順調に進み安定した臨床経過を示して

いる。指関節，手関節に対してはSwanson博士が開発したシリコン製インプラントがある。シリコンの使用が躊躇された時期もあったが安定した材質になり，関節部の靭帯構造再建により良好な可動域と十分な強度を獲得できることが示されており，現在これを超えるものはない。

そのようにして手術に関する問題点が次々と解決されるとともに，比較的頻度の低い合併症対策も進められるようになった。その一つとして，従来日本では発生頻度が低いとして重要視されなかった手術後の深部静脈血栓症（DVT）の発生が欧米並みであることが判明し，その対策として低分子ヘパリンや硫酸ペンタサッカライド・ナトリウム塩の治験が終了している。さらに，最近の手術機器の進歩として，外科手術支援ロボットシステム開発が進められている。人工股関節手術において大腿骨骨幹部を安全，正確に削るシステムが作られて，日本でも治験を終了し承認申請中である。

## 5 リハビリテーション医療

RA患者の全罹病期間においての基礎的治療として，疼痛軽減，可動域改善，筋力維持，運動機能改善などの目的での理学療法と，手指の巧緻運動機能改善を目的とする作業療法などは重要である。従来，リハビリは病院施設で行われたものであったが，かかりつけ医を中心とする地域医療体制整備の中で在宅リハビリの必要性が増してきた。RA治療におけるリハビリの第一段階は，関節の拘縮を防ぐために毎日のエクササイズをすること，筋萎縮を防ぐために最低どれだけの筋肉訓練をするか，疼痛軽減のために毎日どのような温熱療法をするかなどの指導である。第二段階として，各患者の機能障害の状態に応じて理学療法，作業療法，装具療法などのプログラムが生まれ，必要に応じて入院でのリハビリが適応されることになる。また，機能障害に応じて自宅改築をするプログラムも進んでいる。

## 6 地域医療体制

平成8年にリウマチ科の自由標榜が厚生労働省（当時は厚生省）で認められて，RA患者に対する治療形態が政策的に変えられることになった。四肢機能障害に悩むRA患者の日常治療には，アクセスのよい地域のかかりつけ医があたる。このかかりつけ医を中心に，在宅看護，在宅リハビリ，介護などにあたる医療従事者が地域医療チームをつくってRA患者の日常治療にあたる。RA患者の長い治療経過中には，地域医療チームのスタッフ数や施設規模では対応できない症状に陥ることがある。その時には特定機能施設などに紹介して必要な治療をうけて，症状が回復すればまた元のかかりつけ医による日常診療を続けるという治療体系である。

## 第2章

# 関節リウマチ(RA)の薬物療法総論

東京大学大学院医学系研究科内科学専攻アレルギーリウマチ学 山本一彦

### 1 RA治療の概略と治療目標

RA治療の基本は、根底にある免疫異常を是正することを中心として、疾病により生じる疼痛の軽減、関節破壊の防止、機能の維持などを介して、非可逆的变化の出現を防止するか、またはその進展を阻止して、患者の身体的、精神的、社会的な生活の質(QOL)の向上を図ることである。治療にあたっては、最初にRAの診断を確実にを行い、その時点での病状の把握を確実に行わなければならない。RAの診断は1988年のアメリカリウマチ学会(ACR)の分類基準により行うのが現在のゴールドスタンダードである〔2-1〕。RAと鑑別すべき疾患は多く、これらを注意深く鑑別することが必要である。また最初に診断できなくても、注意深い経過観察を続けることで診断に至ることがある〔2-2〕。さらに注意すべき合併症も多い。すなわち、このようなことを考慮すると、診断と治療の開始時期に患者は可能な限りリウマチ専門医の診断・評価を受けることが望ましい【推奨B】。次にその患者の治療、経過観察を責任もって行う医師(主治医)を決定する必要がある〔2-3, 2-4, 2-35〕(表1)。

主治医はRAと診断したのち、治療に先立ちRAとはどのような疾病であるかを説明し、将来的に起こりうる関節破壊・機能喪失についての説明も行うことが望ましい。さらにRAに対する薬物、少なくとも抗リウマチ薬、非ステロイド抗炎症薬、ステロイド薬などについての大まかな意味を話し、日常生活上の注意、物理療法、作業療法、社会福祉的なサポートの現状についても話し、理解が得られるよう努力をすべきである。すなわち、疾患の活動性

表1 RA患者の治療の概略

	主治医	リウマチ専門医	整形外科医
初期の診断・評価			
疾病の説明			
治療の開始			
経過観察			
治療不応時			
経過観察			
治療抵抗性の場合			
手術			

に応じて必要な安静をとること、運動機能や関節機能を維持するための可動域や筋力維持のエクササイズを行うことの重要性を伝えるべきである。このような説明を通じて思い込みや誤解を防ぐことが、患者の予後や治療の継続に重要である〔2-5~2-8〕。

従来のRAに対する薬物療法としては、ピラミッド方式とよばれる投与方法が原則であった。これはまず、最も副作用の少ない薬物、多くは非ステロイド抗炎症薬や弱い抗リウマチ薬を選択し、半年程度経過を観察し、効果不十分であればより効果が期待できるが副作用の頻度も上がると予想される薬物に切り替え、それでも効果が不十分であればステロイド薬や免疫抑制薬を考慮するというものである。しかし、この方法は関節破壊の防止や機能維持に有効でないこと、非ステロイド抗炎症薬は予想外に副作用の頻度が高いなどの理由で、現在では適当でないと考えられている。RAと診断したらなるべく早期に十分に有効と考えられる抗リウマチ薬を投与することが必要とのコンセンサスが得られている【推奨A】〔2-9~2-11〕。

このように新しくRAと診断された患者のほとんどは、早期から抗リウマチ薬を投与されることになる。しかし、いったん投薬が決められたらそのまま投与を続けるのではなく、病状、活動性の評価、副作用についての定期的なモニタリングが必要である【推奨A】。投薬中にもかかわらず活動性が抑えられない場合、いったんコントロールされていたにもかかわらず再び活動性が亢進する場合(エスケープ現象)や関節破壊が進む場合は、抗リウマチ薬の変更を考慮しなければならない【推奨B】。もし、活動性のある関節が1つないし少数であれば関節局所へのステロイドの注入も考慮に入れてもよい。ステロイドの全身投与は、症状が非常に強い場合【推奨B】や関節外症状が出現すれば【推奨A】必要となる。薬物療法以外の血漿交換、免疫吸着療法、白血球除去療法などについては、一般的なコンセンサスは十分に得られていないが、考慮してもよいかもしれない。

またこのような治療法の選択に際しては、費用に関する考察もあわせて行う必要がある。RA患者を適正に治療することは、患者個人だけでなく、社会的な経済的損失を軽減するという観点からも考慮することが重要である〔2-3, 2-12~2-14〕。すなわち実際の診療に際して、費用対効果で優れた治療法を選択するように努める必要がある。表2に現在わが国で使用可能な代表的な薬物の単価と1年間に必要な費用の概略をあげた。

日常生活に関しては、関節炎の活動性が高いと関節機能が低下し、逆に関節を過度に動かし過ぎると関節炎が増悪することがある。そのような観点から、初期から物理療法士、作業療法士との緊密な連携のうえで患者を治療することが望ましい【推奨B】。患者自身が、日常生活での休息・安静の重要性、仕事内容の吟味、仕事と休息の関係、必要な場合の仕事の変更・中止などに関しても十分に理解をする必要がある。進展例では、機能が損われたりひどい疼痛のある関節に対する手術の適応についても、常に考慮する必要がある。

RA治療の最大の目標は患者を完全な寛解状態で維持することである。すなわち、関節の炎症、朝のこわばり、全身倦怠感、理学所見での滑膜炎の存

在，X線上での関節破壊の進行，赤沈，CRPなどの炎症所見などがない状態で維持することである。もしこのような状態が得られない場合には，病勢をコントロールしQOLを維持することが次の目標となる。このような目的のために，薬物療法を主体とした種々の治療法を組み合わせる必要がある。

RAは一般に経過が長く，増悪，寛解を繰り返すので，長期的な視野に立って治療を考える必要があり，種々の場面で患者の意見を十分に尊重する必要がある。すなわち，予後と治療法の選択，治療のコスト，副作用などの情報を適切に伝え，患者自身の意向を勘案しながら治療法を選択する必要がある。

RA患者の適切な治療は薬物療法だけでは得られない。患者はなるべく初期にRAという疾患を理解し，ともに生きていくことを受容するような指導をされることが必要である。疾患が十分にコントロールされていない状況が続くと，患者は身体的だけでなく精神的にも不安定な状態におかれるので，医師およびコメディカルスタッフは，患者だけでなく患者の家族に対しても，RAの理解を深めてもらう努力をすべきであると同時に，長期的なサポートも考慮すべきである【推奨B】。

表2 わが国で使用されている主なリウマチ治療薬の値段

薬物名(市販名)	単 価(円)	通常使用量	一年間に必要な費用(円)
抗リウマチ薬			
金チオリンゴ酸ナトリウム(シオゾール)	410/25mg	25mg/2w	10,660
オーラノフィン(リドーラ)	122.7/3mg	6mg/day	89,571
ブシラミン(リマチル)	91.1/100mg	100~200mg/day	33,251~66,503
サラゾスルファピリジン(アザルフィジンEN)	89.8/500mg	1,000mg/day	65,554
D-ペニシラミン(メタルカプターゼ)	77.3/100mg	100mg/day	28,214
ロゼンザリット(カルフェニール)	92.5/80mg	240mg/day	101,287
アクタリット(オークルモーパー)	102/100mg	300mg/day	111,690
レフルノミド(アラバ)	337.1/20mg	20mg/day	123,041
非ステロイド抗炎症薬			
ロキソプロフェン	26.2/60mg	180mg/day	28,689
ジクロフェナク	17.2/25mg	75mg/day	18,834
エトドラク	43.7/200mg	400mg/day	31,901
免疫抑制薬			
メトトレキサート(リウマトレックス)	417.4/2mg	4~8mg/w	43,368~86,736
ミゾリピン(ブレディニン)	388.7/50mg	150mg/day	425,626
生物学的製剤			
インフリキシマブ(レミケード)	113190/100mg	3mg/kg/8W	1回2バイアル年6回の場合 1,358,280

## 2 RA患者の初期評価と治療の開始

RAと診断された患者に対して最初にすべきことは、疾患活動性を適切に把握することである【推奨A】(表3)。すなわち、自覚的所見として関節痛の程度、朝のこわばり時間、全身倦怠感の度合いなど、他覚的所見として圧痛・腫脹関節などによる滑膜炎の存在、関節可動域の制限、安定性の喪失、変形などの関節所見、関節外所見(血管炎、肺病変、眼病変、血液障害、リウマトイド結節など)の存在、赤沈・CRPなどの炎症検査所見の客観的な評価、X線による関節破壊の確認などを行う必要がある。また、骨粗鬆症、アミロイドーシス、腎疾患、肝疾患、糖尿病などの種々の合併症の存在にも注意をはらう必要がある。患者自身および医師による疾患活動性の評価やVAS(visual analog scale)による疼痛の量的な評価、種々の方法によるQOLの客観的な評価などがその後の経過観察に重要であるが、これらは必ずしも全例に施行できるわけではない(2-15, 2-16)。

表3 RA患者の初期の評価に必要な項目

---

1. 自覚的所見
1) 関節痛の程度
2) 朝のこわばりの時間
3) 疲労を覚える時間
4) 生活上の機能評価
2. 診察による所見
1) 炎症関節の把握(圧痛関節, 腫脹関節数)
2) 関節機能評価 (可動域制限, 不安定性, 変形など)
3) 関節外症状
3. 臨床検査
1) 赤沈またはCRP
2) リウマトイド因子
3) 血算
4) 電解質, クレアチニン, 肝機能, 尿検査, 便潜血 (治療前の臓器障害の程度把握のため)
5) 関節液分析(他の疾患の鑑別のため)
4. X線所見
1) 手, 足の正面とその他の罹患関節, 胸部 可能なら頸椎
5. 可能であればAIMS やHAQ などを用いた 身体的機能評価
6. 患者および医師による疾患活動性全般評価

---



初期評価のための臨床検査としては血算，リウマトイド因子，赤沈またはCRP，腎機能評価，肝機能評価などが必要である。後者2つは薬物療法の適応を考えるうえで重要である。また骨のX線としては罹患頻度の高い手と足の正面そしてその他の炎症のある関節を撮る【推奨A】。頸部については症状のあるなしにかかわらず初期に撮影しておくことが望ましい。その他胸部X線も必要である。これらはその後の定期的なX線でベースラインとなる。

治療薬の選択のためには予後予測が必要であるが，これは簡単ではない。若年発症，リウマトイド因子の高値，赤沈の亢進，20以上の関節の腫脹などは予後がよくないことを示唆している〔2-17,2-18〕。リウマトイド結節，シェーグレン症候群，上強膜炎，強膜炎，間質性肺炎，心膜病変，全身の血管炎，フェルティ症候群などの関節外病変の存在も予後がよくないことを示唆している。多くの研究から，活動性の多関節病変がありリウマトイド因子が陽性のRA患者の70%以上は，発症後2年以内に関節破壊が観察されることが明らかになっている〔2-19～2-22〕。抗リウマチ薬は発症早期のRAの疾患活動性を抑制する可能性があるため，特に上記の予後がよくないと考えられるRA患者には，診断されしだい速やかに抗リウマチ薬を投与すべきである【推奨A】〔2-23～2-26〕。

### 3 経過観察と疾患活動性の評価

経過観察時の診察に際して，医師はRA患者の疾患活動性を評価しなくてはならない(表4)。朝のこわばりの時間延長，疲労を覚えるまでの時間の短縮，腫脹・圧痛関節の存在などは疾患が活動性であることを示しているため，治療計画が適正であるかを見直す必要がある。しかし，これだけでは適正な評価ができないこともあるため，赤沈またはCRPによる炎症所見，関節機能評価，関節X線所見などを追加する【推奨A】。身体的機能評価にはAIMSや

表4 RA患者の経過観察と疾患活動性の評価

1. 毎回の診察毎に行うべき項目
1)朝のこわばりの時間
2)疲労を覚える時間
3)炎症関節の把握(圧痛関節,腫脹関節数)
4)疼痛関節評価
(visual analog scaleなどを用いてもよい)
2. 定期的に行うべき項目
1)関節機能評価(可動域制限,不安定性,変形など)
2)赤沈またはCRP
3)X線所見
3. 可能であれば治療のアウトカム評価
1)AIMSやHAQを用いた身体的機能評価
2)患者および医師による疾患活動性全般評価

HAQなどの質問票を用いてもよい〔2-27,2-28〕。簡略化されたAIMS2-SF, MHAQなどもある。わが国には日本リウマチ学会薬効検定委員会による「日常生活機能評価」がある。一方,機能評価に際しては,機能低下が現時点での炎症によるものか,過去の炎症の結果としての機械的な損傷によるものかの判断が重要で,それにより治療法の選択が変わることもある。

ACRにより疾患の改善度を測る基準が作られている(ACRコアセットとよばれる)〔2-15〕。これは薬物の治験の評価には広く用いられているが,実際の診療ではまだ広く使われているとはいえない。ACR基準での20%の臨床的改善とは,圧痛および腫脹関節数のそれぞれの20%改善と,患者の全般評価,医師の全般評価,患者の疼痛評価,運動機能評価(AIMSまたはHAQ),急性反応物質(赤沈またはCRP)のうちの3項目以上が20%以上改善した場合とする。同様にACRの50%改善,70%改善なども使われている。その他の基準としてはPaulus基準〔2-29〕なども使われている。またX線の評価としてはSharpスコア〔2-30,2-31〕やLarsenスコアが用いられている。

#### (参考文献)

- |  |          |
|--|----------|
| 2-1) Arnett FC, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheum</i> 1988 ; 31(3) : 315-24.   | 3358796  |
| 2-2) Guidelines for the initial evaluation of the adult patient with acute musculoskeletal symptoms : American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. <i>Arthritis Rheum</i> 1995 ; 39(1) : 1-8. | 96133256 |
| 2-3) American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines : Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheum</i> 1996 ; 39(5) : 713-22.                                       | 8639167  |
| 2-4) Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis : American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. <i>Arthritis Rheum</i> 1996 ; 39(5) : 723-31.                              | 8639168  |
| 2-5) Schiaffino KM, et al. Assessing the impact of self-efficacy beliefs on adaptation to rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Care &amp; Research</i> 1991 ; 4(4) : 150-7.  | 11188602 |
| 2-6) Zautra AJ, et al. Coping with rheumatoid arthritis : a review of a decade of research. <i>Ann Behav Med</i> 1992 ; 14(1) : 31-9.  |          |
| 2-7) Parker JC, et al. Cognitive-Behavioral Approaches to Pain Management in Rheumatoid Arthritis. <i>Arthritis Care Res</i> 1993 ; 6(4) : 207-12.   | 7918716  |
| 2-8) Revenson TA. The role of social support with rheumatic disease. <i>Baillieres Clin Rheumatol</i> 1993 ; 7(2) : 377-96.  | 8334718  |
| 2-9) van Jaarsveld CHM, et al. Aggressive treatment in early rheumatoid arthritis : a randomised controlled trial. <i>Ann Rheum Dis</i> 2000 ; 59 : 468-77.  | 10834865 |
| 2-10) Pincus T, et al. Combination therapy with multiple disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis : a preventive strategy. <i>Ann Intern Med</i> 1999 ; 131(10) : 768-74.                             | 10577301 |

- 2-11 ) Boers M, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997 ; 350( 9074 ) : 309-18. 97395496
- 2-12 ) Felts W, et al. The economic impact of the rheumatic diseases in the United States. *J Rheumatol* 1989 ; 16( 7 ) : 867-884.
- 2-13 ) Yelin E, et al. An assessment of the annual and long-term direct costs of rheumatoid arthritis : the impact of poor function and functional decline. *Arthritis & Rheumatism* 1999 ; 42( 6 ) : 1209-1218. 10366114
- 2-14 ) Choi HK, et al. A cost-effectiveness analysis of treatment options for patients with methotrexate-resistant rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2000 ; 43( 10 ) : 2316-27. 11037892
- 2-15 ) Felson DT, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis & Rheumatism* 1993 ; 36( 6 ) : 729-40. 8507213
- 2-16 ) Goldsmith CH, et al. Criteria for Clinically Important Changes in Outcomes : Development, Scoring and Evaluation of Rheumatoid Arthritis Patient and Trial Profiles. *J Rheumatol* 1993 ; 20( 3 ) : 561-5. 8478874
- 2-17 ) Pincus T, et al. Remodeling the pyramid or remodeling the paradigms concerning rheumatoid arthritis-lessons from Hodgkin's disease and coronary artery disease. *J Rheumatol* 1990 ; 17( 12 ) : 1582-5. 2084231
- 2-18 ) Scott DL. Prognostic factors in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 2000 ; 39 Suppl 1 : 24-9. 20455014
- 2-19 ) Fuchs HA, et al. Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first 2 years of disease. *J Rheumatol* 1989 ; 16( 5 ) : 585-91. 89328902
- 2-20 ) Mottonen TT. Prediction of erosiveness and rate of development of new erosions in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1988 ; 47 : 648-53. 3137902
- 2-21 ) van der Heijde DM, et al. Biannual radiographic assessments of hands and feet in a three-year prospective followup of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992 ; 35( 1 ) : 26-34. 1731813
- 2-22 ) Plant MJ, et al. Measurement and prediction of radiological progression in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1994 ; 21( 10 ) : 1808-13. 7837142
- 2-23 ) Van Der Heijde DM, et al. Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in Rheumatoid Arthritis. *Lancet* 1989 ; 1( 8646 ) : 1036-8. 2565997
- 2-24 ) van der Heide A, et al. The effectiveness of early treatment with "second-line" antirheumatic drugs. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996 ; 124 ( 8 ) : 699-707. 8633829
- 2-25 ) Tsakonas E, et al. Consequences of delayed therapy with second-line agents in rheumatoid arthritis : a 3 year followup on the hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis( HERA )study. *J Rheumatol* 2000 ; 27( 3 ) : 623-9. 20205640
- 2-26 ) Albers JM, et al. Treatment strategy, disease activity, and outcome in four cohorts of patients with early rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2001 ; 60( 5 ) : 453-8. 11302866

- 2-27) Meenan RF, et al. Measuring health status in arthritis. The arthritis impact measurement scales. *Arthritis Rheum* 1980 ; 23( 2 ) : 146-52. 7362665
- 2-28) Fries JF, et al. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980 ; 23( 2 ) : 137-45. 7362664
- 2-29) Paulus HE, et al. Analysis of improvement in individual rheumatoid arthritis patients treated with diseasemodifying antirheumatic drugs, based on the findings in patients treated with placebo. The Cooperative Systematic Studies of Rheumatic Diseases Group. *Arthritis Rheum* 1990 ; 33( 4 ) : 477-84. 90226420
- 2-30) Sharp JT, et al. Methods of Scoring the Progression of Radiologic Change in Rheumatoid Arthritis-Correlation of radiologic, Clinical and laboratory abnormalities-. *Arthritis and Rheum* 1971 ; 41( 6 ) : 706-20. 5135791
- 2-31) Sharp JT, et al. How many joints in the hands and wrists should be included in a score of radiologic abnormalities used to assess rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 1985 ; 28( 12 ) : 1326-35. 86103488
- 2-32) Bell MJ, et al. A randomized controlled trial to evaluate the efficacy of community based physical therapy in the treatment of people with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998 ; 25( 2 ) : 231-7. 98149456
- 2-33) Komatireddy GR, et al. Efficacy of low load resistive muscle training in patients with rheumatoid arthritis functional class II and III. *J Rheumatol* 1997 ; 24 ( 8 ) : 1531-9. 97408628
- 2-34) Van den Ende CH, et al. Dynamic exercise therapy in rheumatoid arthritis : a systematic review. *Br J Rheumatol* 1998 ; 37( 6 ) : 677-87. 98330198
- 2-35) American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines : Guidelines for the management of rheumatoid arthritis : 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002 ; 46( 2 ) : 328-46. 11840435

## 第3章

# 非ステロイド系消炎鎮痛薬(NSAIDs)

順天堂大学医学部膠原病内科 高崎芳成

### 1 関節リウマチ(RA)治療におけるNSAIDsの位置づけ

非ステロイド系消炎鎮痛薬(non steroidal anti inflammatory drugs : NSAIDs)は鎮痛, 解熱, 消炎作用を有し, 非特異的に炎症反応を抑制する薬剤の総称で〔D144, 3-1〕, 慢性の関節炎に伴う疼痛・腫脹を主訴とするRAでは最初に使用される薬物であることから, 第一選択薬とよばれている【推奨A】〔3-2〕。シクロオキシゲナーゼ(COX)の働きを阻害することによりプロスタグランジン(PG)の産生を抑制し, 速やかに鎮痛効果をもたらされる〔3-1, 3-3〕。しかし, 抗炎症作用の発現には1~2週間を要し, RAでは炎症の程度を軽減させうる作用はあっても, その進行を阻止したり関節破壊を防止する作用はない〔D124, D144, 3-2〕。RAの適応承認の得られたNSAIDsは

表1 NSAIDsの化学構造による分類

酸 性				塩基性
カルボン酸系	酢酸系	プロピオン酸系	エノール酸系	
サリチル酸系 アスピリン ジフルニサル	フェニル酢酸系 ジクロフェナクNa ナブメトン†	プロピオン酸系 ロキソプロフェンNa† イブプロフェン	オキシカム系 ピロキシカム アンピロキシカム†	メピリゾール 塩酸チアラミド エモルファゾン
アントラニル酸系 メフェナム酸 フルフェナム酸	アルクロフェナクNa フェンブフェン† インドール酢酸 インドメタシン アセメタシン† スリンダク† インドメタシン ファルネシル† イソキサゾール酢酸系 モフェゾラク ピラノ酢酸系 エトドラク* ヘテロ環酢酸 トルメチン	オキサプロジン ナプロキセン ケトプロフェン ブラノプロフェン フルルビプロフェン チアプロフェン酸 アルミノプロフェン ザルトプロフェン	テノキシカム メロキシカム* ロルノキシカム ピラゾロン系 フェニルブタゾン オキシフェンブタゾン クロフェゾン フェプラゾン	

\*COX 2選択性の高いNSAIDs, †プロドラッグ

数多くあるが化学構造上からは10群に分類され〔3-4〕(表1), さらに最近報告されたCOXのアイソザイム, COX 1とCOX 2に対する特異性から2群に分類される(表1)〔D039, D065, D103, D124, D144, 3-2, 3-4〕。COXに対する特異性の差で副作用の発現には相違があるものの, 各群間のRAに対する効果は基本的には変わりがない【推奨A】〔D039, D065, D103, D124, D144, J078, J079, 3-2〕。しかし, 血中濃度半減期や副作用の出現頻度・種類については薬物間にかなりの差異があり, その使い方には多少の工夫が必要とされる【推奨A】〔3-4〕。また, 剤型も多種類あり〔3-4〕, 副作用の軽減や患者の心理的效果を狙って, その特徴を生かすのもよい。

## 2 NSAIDsの分類

### 1) 血中濃度半減期による分類

血中半減期の長さによって3群に分類される(表2)。一般に, 半減期の短い薬物は速効性で, 薬効はやや弱いが副作用も少ない〔3-4〕。それに対して, 半減期の長い薬物は短い薬物よりやや遅効性ではあるが薬効は強く副作用も多い傾向があり, 腎・肝などの内臓臓器障害のある患者や高齢者にはあまり

表2 血中半減期の長さによるNSAIDsの分類

分類	薬剤	時間	用法
長時間持続型	テノキシカム	57	分1
	オキサプロジン	50	分1~2
	ピロキシカム	36	分1
中間時間持続型	ナブメトン	21	分1
	メロキシカム	20	分1
	フェンブフェン	17	分2~3
	スリンダクト	15	分2
	ナプロキセン	14	分2~3
	ザルトプロフェン	9	分3
	ジフルニサル	9	分2
	エトドラク	6~8	分2
短時間持続型	インドメタシン	3	分3
	ロルノキシカム	2.5	分3
	チアプロフェン酸	2	分3
	ジクロフェナクNa徐放錠	2	分3
	イブプロフェン	2	分3
	プラノプロフェン	1.5	分3
	ロキソプロフェンNa†	1.3	分3
	ジクロフェナクNa	1.3	分3
	アルミノプロフェン	1.0	分3

†プロドラッグ

好ましくない【推奨D】(3-4)。

## 2) 剤型による分類

同じ薬物でも、副作用を軽減させたり効果の発現を速めるために、多種類の剤型が作られている(D097, 3-4)。主な剤型について、以下に解説する。

a. 徐放性製剤：消化管内で徐々に溶出吸収され、長時間血中濃度が維持されるため薬効が持続し、血中濃度の急激な上昇がないため中枢神経症状などの副作用も少ない【推奨B】(J176, 3-4)。

b. プロドラッグ：不活性体として胃腸粘膜から吸収され、体内で代謝されて活性体になるため、吸収時の胃粘膜でのPG合成阻害作用がなく、胃腸障害が少ない【推奨A】(J095, J156, 3-5)。

c. 坐剤：直腸粘膜を通して薬物の吸収を狙った製剤で、その利点は経口投与時のような直接的な胃腸障害がなく、一般に吸収が良好で速効性がある(J120, 3-4)。また、吸収後その大部分が腸管静脈から直接下大静脈に入るため肝での代謝を受け難く、不活性化されたり胆汁中に排泄されたりするようなむだになる部分が少ない(表3)。

d. 注射剤：速効性を有し、作用が強力である(D097)。

e. ターゲット製剤：薬物をリピッドマイクロスフェアに封入し、炎症巣特異的に取り込まれるように調整した注射用薬剤で、作用の増強効果が認められるとされている。

f. 外用剤：有効成分が経皮的に吸収されるように工夫された製剤で、パップ剤、軟膏、液剤などがある(3-4)。局所作用のみで全身作用がほとんどなく、腱・腱鞘炎、粘液包炎など皮下浅部の関節近傍軟部組織における疼痛や炎症に対して有用とされているが、RAの関節炎自体に対する有効性のエビデンスは乏しい【推奨C】(J132, J137, 3-4)(表4)。

## 3) COXアイソザイムに対する選択性の差からの分類

COXはCOX 1とCOX 2の2種のアイソザイムに分類され、COX 1が血小板凝集、胃酸分泌抑制、胃粘膜保護、利尿、発痛、血圧・血行の維持などの生理作用を有しているのに対し、COX 2は炎症反応、血管新生、排卵、分娩、骨吸収、ショック時の血圧低下、胃潰瘍の修復、アポトーシスなどに関与している(3-3, 3-4, 3-6, 3-7)。そこで消化性潰瘍などの副作用が起きにくい、より合目的な薬剤としてCOX 2選択的阻害薬が開発された。これまで

表3 坐剤の利点

- |                          |
|--------------------------|
| 1. 胃腸粘膜への直接的な刺激が少ない      |
| 2. 意識障害 嘔吐などのある患者にも投与が可能 |
| 3. 基剤の種類により血中濃度の調節が可能    |
| 4. 初回通過効果を受けにくい          |
| 5. 食事と関係なく投与が可能          |

表4 外用剤の利点

- |  |
|--|
| 1. 胃腸 肝 腎 などの内蔵臓器障害がほとんどない               |
| 2. 高齢者にも安心して使える                          |
| 3. 食事に関係なく手軽に使える                         |
| 4. 軟膏ではマッサージ効果 液剤で冷却効果 貼布剤でサポーター的効果が得られる |

のNSAIDsはCOXの選択性を考慮して開発されたものではないが、エトドラクおよびナブメトンにはCOX 2に対する選択性が高い(表1)【推奨A】(D014, D047, D103, J250, 3-4, 3-7)。新たに開発された薬剤ではメロキシカムが認可されており(J078, J079)、今後セレコキシブ、ロフェコキシブ、ニメスリドなどの発売が予定されている。しかし、COX 2選択的阻害薬は胃腸障害の発症頻度は非選択的薬剤より明らかに低いものの【推奨A】(D039, D065, D096, D103, D124, D144, J078, 3-2, 3-4)、投与量がわが国と海外では異なっていることから、わが国の環境下ではどの程度軽減できるか明確にはなっていない。また、RAの関節炎に対する有効性のエビデンスは示されているが、消炎・鎮痛効果は非選択的薬剤より高いというわけではない(D039, D065, D096, D103, D124, D144, J078, 3-2, 3-4)。

### 3 使い方の基本

後述する副作用の少なさや、最近開発された疾患修飾性抗リウマチ薬(disease modifying anti rheumatic drugs: DMARDs)の高い効果を勘案し、消炎効果と鎮痛効果を平均的に有するプロピオン酸系の薬剤が第一選択薬として多用されている。関節炎の程度が強く、改善が認められない場合にはジクロフェナクNaやインドメタシンなど、より強い消炎効果を有する薬剤を試みる。また、QOLを上げることや、朝のこわばりを軽減させる目的に、これらの坐剤の適時併用が行われている。さらに、患者の生活リズムに適合した服用回数や効果の発現が期待できる薬剤を、血中濃度半減期にもとづき選択する必要もある。しかし、最も重要なことは副作用の予防であり、各薬剤の特徴と副作用、およびその危険因子を十分理解しておくことが肝要である【推奨A】。

### 4 副作用とその危険因子およびその対策

副作用はNSAIDsの作用(PG産生抑制)とは切っても切り離せないものが多く、用量依存性の傾向がある(3-4)。頻度に差はあるが、いずれの薬物にも共通してみられる副作用とそれぞれの薬物に比較的特異的に出現する副作用とがある(3-4)(表5)。副作用の早期発見のためには、自・他覚症状のチェックだけではなく、尿・便(潜血反応)、血液検査(末梢血, BUN, クレアチニン, GOT, GPTなど)を定期的に施行すべきである【推奨A】。

胃腸障害は、高齢者、消化性潰瘍や消化管出血の既往のあるもの、ステロイド薬服用者、心・血管病変の合併者、煙草やアルコールの嗜好者などで発症のリスクが高くなる(3-4)。また、ヘリコバクター・ピロリ菌の感染も潰瘍の発生頻度を上昇させる(D071)。このような症例では食直後の服用を励行させ、NSAIDs誘発性胃潰瘍に対する有効性のエビデンスが示されているミソプロストールなどの胃腸薬を併用する【推奨A】(J402, 3-2, 3-8)。また、高用量のH<sub>2</sub>ブロッカーも有用との報告もあるが(D147, 3-9)、プロトンポンプ



表5 NSAIDs の副作用の種類

1. 共通してみられるもの	2. 特異的にみられるもの
1) 胃腸障害*	1) アスピリン：耳鳴** , 難聴**
2) 皮疹	2) インドメタシン：フラフラ感** , めまい** , 頭痛 パーキンソン症候群の悪化
3) 肝障害	3) イブプロフェン, スリンダク：髄膜刺激症状
4) 腎障害	4) メフェナム酸：溶血性貧血
5) アスピリン喘息	5) ピロキシカム：光線過敏症
6) 造血臓器障害	6) フェニルブタゾン：再生不良性貧血 無顆粒球症

\* 頻度が最も高い。

\*\* 薬物の血中濃度に依存して出現する。

阻害薬のほうがより高い効果を有することが証明されている【推奨A】(D149, 3-10, 3-11)。さらに, COX 2選択的阻害薬は胃腸障害の合併率が有意差をもって低いことが欧米の数多くのトライアルで示されている【推奨A】(D039, D065, D096, D103, D124, D144)。しかし, 心筋梗塞など血栓形成性の疾患を誘発する可能性が指摘されており, 胃潰瘍および虚血性心疾患のリスクの高い症例にはCOX 2選択的阻害薬と少量アスピリンの併用投与が推奨されている【推奨B】(3-12)。

腎障害の危険因子は, 高齢者, 腎疾患の既往のあるもの, うっ血性心不全・肝硬変・動脈硬化症・高血圧症などを合併するものなどである(3-4)。このような危険因子を有する患者にNSAIDsを投与する場合には少量より投与し, 血清クレアチニンを定期的に測定するとともに浮腫や体重増加などの出現にも細心の注意をはらいながら徐々に増量する【推奨A】。

NSAIDsの2剤以上の併用は副作用の頻度のみが増加し, 効果の増強は望めないで避けたほうがよいとされている【推奨D】(3-13, 3-14)。しかし, COX選択性の薬剤も使用されるようになり, 上述のような異なる特性を有するNSAIDsの併用や投与経路の異なる薬剤の組み合わせなどは利点がある可能性がある。

### (参考文献)

- D014) Krug H, et al. Tolerability and efficacy of nabumetone and naproxen in the treatment of rheumatoid arthritis. Clin Ther 2000 ; 22( 1 ) : 40-52. 20151097
- D039) Emery P, et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis : randomised double-blind comparison. Lancet 1999 ; 354 ( 9196 ) : 2106-11. 20075906
- D047) Knijff-Dutmer EA, et al. Effects of nabumetone compared with naproxen on platelet aggregation in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1999 ; 58( 4 ) : 257-9. 99293241
- D065) Simon LS, et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis : a randomized controlled trial. JAMA 1999 ; 281( 12 ) : 1400-6. 20046402

- 282( 20 ) : 1921-8.
- D071 ) Taha AS, et al. Neutrophils, Helicobacter pylori, and nonsteroidal anti-inflammatory drug ulcers. Gastroenterology 1999 ; 116( 2 ) : 254-8. 99122947
- D096 ) Simon LS, et al. Preliminary study of the safety and efficacy of SC-58635, a novel cyclooxygenase 2 inhibitor : efficacy and safety in two placebo-controlled trials in osteoarthritis and rheumatoid arthritis, and studies of gastrointestinal and platelet effects. Arthritis Rheum 1998 ; 41( 9 ) : 1591-602. 98421711
- D097 ) Tramer MR, et al. Comparing analgesic efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs given by different routes in acute and chronic pain : a qualitative systematic review. Acta Anaesthesiol Scand 1998 ; 42( 1 ) : 71-9. 98139309
- D103 ) Neustadt DH. Double blind evaluation of the long-term effects of etodolac versus ibuprofen in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol Suppl 1997 ; 47 : 17-22. 97187563
- D124 ) Porzio F. Meta-analysis of two double-blind comparative studies with the sustained-release form of etodolac in rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 1993 ; 13( 2 Suppl ) : S25-30. 94023716
- D144 ) Gotzsche PC. Sensitivity of effect variables in rheumatoid arthritis : a meta-analysis of 130 placebo controlled NSAID trials [published erratum appears in J Clin Epidemiol 1991 ; 44( 6 ) : 613]. J Clin Epidemiol 1990 ; 43( 12 ) : 1313-8. 91073157
- D147 ) Shepherd HA, et al. Effect of sucralfate and cimetidine on rheumatoid patients with active gastroduodenal lesions who are taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A pilot study Am J Med 1989 ; 86( 6A ) : 49-54. 89285249
- D149 ) Roth SH, et al. Cimetidine therapy in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. Double-blind long-term evaluation. Arch Intern Med 1987 ; 147 ( 10 ) : 1798-801. 88023105
- 3-1 ) Jack DB. One hundred years of aspirin. Lancet 1997 ; 350( 9075 ) : 437-9. 9259670
- 3-2 ) American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis : 2002 Update. Arthritis Rheum 2002 ; 46( 2 ) : 328-46. 11840435
- 3-3 ) Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nat New Biol 1971 ; 231( 25 ) : 232-5. 5284360
- 3-4 ) 水島裕( 編著 ).非ステロイド抗炎症薬. 今日の治療薬, 南江堂, 東京, 2002, p227-253.
- 3-5 ) Caruso I, et al. Gastroscopic evaluation of anti-inflammatory agents. Br Med J 1980 ; 280( 6207 ) : 75-8. 7353130
- 3-6 ) Smith WL, et al. Prostaglandin endoperoxide H synthases-1 and -2. Adv Immunol 1996 ; 62 : 167-215. 8781269
- 3-7 ) Warner TD, et al. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity : a full in vitro analysis. Proc Natl Acad Sci USA 1999 ; 96( 13 ) : 7563-8 . Erratum in : Proc Natl Acad Sci USA 1999 ; 96( 17 ) : 9666. 10377455
- 3-8 ) Silverstein FE, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complication in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 7611589

- 1995 ; 123( 4 ) : 241-9.
- 3-9 ) Taha AS, et al. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med 1996 ; 334 ( 22 ) : 1435-9. 8618582
- 3-10 ) Yeomans ND, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Acid Suppression Trial : Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment ( ASTRONAUT )Study Group. N Engl J Med 1998 ; 338( 11 ) : 719-26. 9494148
- 3-11 ) Hawkey CJ, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management( OMNIUM )Study Group. N Engl J Med 1998 ; 338( 11 ) : 727-34. 9494149
- 3-12 ) Bombardier C, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2000 ; 34 ( 21 ) : 1520-8. 11087881
- 3-13 ) Furst DE, et al. A controlled study of concurrent therapy with a nonacetylated salicylated and naproxen in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1987 ; 30 ( 2 ) : 146-54. 3548732
- 3-14 ) Miller DR. Combination use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. Drug Intell Clin Pharm 1981 ; 15( 1 ) : 3-5 7023895
- J078 ) 水島裕, ほか. UHAC62( メロキシカム )カプセルの慢性関節リウマチに対する臨床評価ピロキシカムカプセルを対照とした第III 相群間比較試験.基礎と臨床 1997 ; 31( 3 ) : 1115-66.
- J079 ) 塩川優一, ほか. UHAC62( メロキシカム )カプセルの慢性関節リウマチに対する臨床評価後期第II 相試験. 基礎と臨床 1997 ; 31( 3 ) : 1077-113.
- J095 ) 本間光夫. ロキソニンの新PMS による検討.臨床医薬1994 ; 10( 9 ) : 2107-20, 1994.
- J120 ) 藤井隆夫, ほか. 慢性関節リウマチに対するフェルデンサボジトリの有用性の検討.医学と薬学 1994 ; 31( 2 ) : 521-8.
- J132 ) 鈴木和彦, ほか. ケトプロフェン含有テープ剤KPT-220 の長期投与の検討. 薬理と治療 1993 ; 21( 10 ) : 3839-55.
- J137 ) 菅原幸子. ケトプロフェン含有テープ剤KPT-220 の長期投与試験. 薬理と治療 1993 ; 21( 9 ) : 3173-200.
- J156 ) 井上和彦, ほか. 慢性関節リウマチに対するロキソプロフェンの長期( 24カ月 )投与試験. 臨床医薬 1993 ; 9( 5 ) : 1229-39.
- J176 ) 青木虎吉. インフリー( インドメタシンファルネシル )の多施設による臨床研究. 診療と新薬 1993 ; 30( 2 ) : 306-18.
- J250 ) 西田春昭, ほか. 非ステロイド性抗炎症鎮痛剤レリフェン錠( ナブメトン )の使用成績調査. 炎症 2000 ; 20( 1 ) : 65-86.
- J402 ) 二重盲検法 ; 安全性 ; 長期投与 ; 変形性関節症 ; 胃粘膜 ; 腸粘膜 ; 病気,非ステロイド性抗炎症剤( NSAID )長期投与時にみられる胃・十二指腸潰瘍に対するミソプロストールの臨床的有用性の検討第1 報プラセボ対照二重盲検比較試験法による粘膜防御効果の検討. リウマチ 1991 ; 31( 5 ) : 554-71.

# 第4章

## ステロイド薬

順天堂大学医学部膠原病内科 高崎芳成

### 1 関節リウマチ(RA)治療におけるステロイド薬の位置づけ

ステロイド薬はRAの炎症を迅速かつ効果的に抑制し、活動性の病変を有するRA患者のQOLを著明に改善する〔D020, D043, D059, D082, D084, D095, D110, J046, 4-1〕。しかし、ステロイド薬を長期・大量投与に投与してもRAを根治することは不可能で〔4-1〕、一度投与を開始するとその効果が顕著であるために患者に依存性が生じ、中止しにくくなる。その結果、長期連用に陥り、副作用やそれに基づく合併症から生命予後に影響を及ぼす病態に至ることもある〔D043, D115, D133, 4-1, 4-2〕。一方、ステロイド薬の少量投与(プレドニン換算で10mg/日以下)は関節の破壊を抑制し〔4-3〕、その投与を中止することが関節の障害を増強させるとの報告もされている〔D084〕。また、メトトレキサートをはじめとする新たな疾患修飾性抗リウマチ薬(disease modifying anti rheumatic drugs: DMARDs)との併用により〔D020, D043, J046〕、以前に比較してステロイド薬からの離脱が必ずしも困難でなくなってきたとする意見もある。

このようにステロイド薬はRA治療においてまさに両刃の剣といえ、適切な使用はRAの治療上きわめて効果的なものではあるが、種々の副作用と合併症から患者に不利益をもたらすことが起こりうるのも事実である〔4-1〕。したがってその適応を慎重に考慮するとともに、患者から減量と中止の必要性の理解を得たうえで投与を開始することが必要となる【推奨B】。

### 2 適 応

#### 1) 相対的適応

ステロイド薬は内服による全身的投与と関節腔内注入にて行われ〔D007, 4-1, 4-4, 4-5〕、以下のようなケースがその相対的な適応となる【推奨B】〔4-4〕。

- i 非ステロイド系消炎鎮痛薬(non steroidal anti inflammatory drugs: NSAIDs)もしくはDMARDsの使用によっても疾患の活動性のコントロールが不良で骨破壊が進行し、患者の苦痛も強い場合。
- ii 社会的・経済的理由で仕事(家事労働・職場勤務など)を続ける必要があり、DMARDsの効果が出現するまでステロイド薬を使用しなければそれが

不可能な場合。

- iii 妊娠や副作用などでNSAIDs, DMARDsが使用不可能な場合。
- iv 仕事・趣味・娯楽, 家庭的・社会的活動を含めて患者にとって生きがいとなる生活を行うためや, 患者の一定以上のQOLのレベルを維持するために必要なとき。
- v 活動性の高い関節が1個から数個に限定され, その病変のためにQOLが著しく低下しているときや, リハビリテーションが効果的に実践できないとき(関節腔内注入の適応)。

## 2) 絶対適応

ステロイド薬の投与でなければ改善できない重篤な病態を有する症例で, 以下の場合がそれに相当する【推奨A】(4-1, 4-4, 4-5)。

- i 血管炎や臓器病変を伴う重症のRAや悪性関節リウマチ(MRA)。
- ii 発熱などの全身症状や多関節の激しい滑膜炎を有するRA(急速進行型RA)。

## 3 用法・用量

### 1) 内服

相対的適応例においては妊娠や副作用にてNSAIDsやDMARDsを使用できない場合を除いて, これらの薬剤との併用を原則とし, プレドニン換算で10mg/日以下をめどに日常生活を維持するのに必要最低限の量を投与する【推奨A】(4-1, 4-4, 4-5)。DMARDsなどの効果が発現し, 目的とする効果が得られた場合には減量する【推奨A】(4-1, 4-4)。急速な減量は病態の再燃や, 副腎クリーゼを誘発する可能性もあるので漸減する【推奨A】(4-1, 4-4, 4-5)。通常, 1~2カ月ごとにプレドニン換算で1mg/日をめどとする。RAにおける治療ではステロイド薬の消炎効果を目的とし, 隔日投与では満足いく結果が得られず非投与日に悪化することがある(4-5)。また, 下垂体 副腎機能の抑制防止に考慮した朝1回の投与にこだわらず, 患者の生活リズムに応じた分割投与を考慮する【推奨B】(4-5)。

絶対的適応の症例にはプレドニン換算で30~60mg/日を投与する【推奨A】(4-4)。通常2~4週間初回量を継続し, 改善が得られれば2週をめどに10%ずつ減量する。関節症状のみとなったら5~10mg/日を維持量とし, 病態が安定しているようであれば関節炎の活動性を評価しながら1~2カ月ごとに1mgずつ減量する【推奨A】。

### 2) 関節腔内注入

活動性の高い関節が1個から数個に限定され, その病変のためにQOLが著しく障害されているときや, 特定の関節が問題となって効果的にリハビリテーションが行えないときに関節腔内注入を実施する【推奨B】(4-1)。関節

注入用ステロイド薬は局所親和性が高く、全身に吸収された場合に直ちに不活化されるものが望ましい(たとえばトリアムシノロンアセトニド)【推奨B】(D117,4-5)。種々のステロイド薬が用いられているが、デキサメタゾン・ベタメゾシンは抗炎症作用が強くNa貯溜作用が弱いものの長期連用で副腎を萎縮させやすく、酢酸ハロプレドンは結晶性関節炎を誘発しやすいことからトリアムシノロンアセトニドが多用されている。用量はトリアムシノロンアセトニドでは小関節には1～2mg、大関節には10～20mgをめどとする【推奨B】(D117,4-5)。頻回の関節注入は関節破壊につながり【推奨D】、注射間隔は同一関節につき2～4週間以上の間隔をあけることを原則とし、できれば3カ月以上あけることが好ましい(4-1)。また、注射後、1～2日は激しい運動を避け、当日は感染予防のために入浴を避けることが望ましい。滑液が貯留している場合には、ステロイドの注入前に吸引するとより効果が持続するとされている【推奨B】(4-6)。また、関節洗浄も同様にその効果を高めるとされている【推奨B】(4-7)。実施にあたっては障害関節が感染性もしくは結晶性関節炎でないことを鑑別し、実施部位に皮膚感染症がないことも確認して医原性の感染性関節炎を防止する【推奨A】(4-1)。

## 4 副作用とその対策

少量のステロイド薬でも長期投与により種々の副作用が出現する(表1)【推奨D】(4-1,4-5,4-8,4-9)。また、関節腔内注入でもその大部分が1時間以内に血液中に移行して全身投与とほぼ同じ濃度を示し、頻回に行えば内服投与と同様の副作用がもたらされる(4-10)。副作用として消化性潰瘍、骨粗鬆症、糖尿病、白内障、緑内障、動脈硬化症、無菌性骨壊死、肥満、感染症な

表1 ステロイド薬の主な副作用

1. 重篤なもの	2. 軽症なもの
1) 感染誘発, 増悪化*	1) 座瘡様発疹
2) 消化性潰瘍	2) 食欲亢進 体重増加*
3) 過血糖 糖尿病	3) 満月様顔貌*
4) 精神障害	4) 浮腫
5) 骨粗鬆症 骨折	5) 多毛症
6) 高脂血症	6) 月経異常*
7) 血圧上昇 動脈硬化	7) 皮下出血
8) 血管炎	8) ほてり
9) 副腎不全	9) 多尿
10) 白内障	10) 多汗
11) 緑内障	11) 不眠
12) 無菌性骨壊死	12) 白血球増加*
13) 筋力低下	13) 低カリウム血症

\* しばしばみられるもの

どが特に問題となる〔D104,4-1,4-5,4-8,4-9〕。また、関節腔内注入では結晶性関節炎が誘発されることもある。ステロイド薬の使用中は上記に関連する患者の症状とともに体重、血圧などを測定し、血糖、コレステロール値、尿糖・蛋白などを定期的に検査する【推奨A】。消化性潰瘍はNSAIDsと併用する場合にその発症頻度が高くなる〔4-9〕。NSAIDsに準拠する対策を考慮する【推奨A】。白内障、特に緑内障は投与量より患者の体質的素因にその発症が規定されるとの報告もあり〔4-11〕、眼科的な検査も実施する【推奨B】。RAは疾患自体が骨粗鬆症を進行させ、ステロイド薬の投与はこれを促進するとされている〔D045, D104, D115, D121, 4-1〕。高齢者、閉経後の女性ではこの点に留意し、1日1,500mg以上のカルシウムや400~800IUのビタミンDの摂取、さらに適度の運動がその予防に必要とされている【推奨A】〔D106, D115, 4-12〕。また、エチドロン酸二ナトリウムなどの骨代謝改善薬はステロイド誘発性骨粗鬆症に有効であることが証明されている【推奨A】〔D045, 4-12〕。ステロイド薬は軟骨骨基質合成能の抑制やアポトーシスの誘導により軟骨細胞の壊死を誘導し、高度な骨破壊を有する関節には無効な事も多いとされ、このような症例には週に1回、25mgのヒアルロン酸Na製剤を5回連続膝関節内に注入する治療も考慮する【推奨B】〔4-13〕。

#### (参考文献)

- D007) Goossens PH, et al. Reliability and sensitivity to change of various measures of hand function in relation to treatment of synovitis of the metacarpophalangeal joint in rheumatoid arthritis. *Rheumatology( Oxford)*2000 ; 39( 8 ) : 909-13. 20409330
- D020) Proudman SM, et al. Treatment of poor-prognosis early rheumatoid arthritis. A randomized study of treatment with methotrexate, cyclosporin A, and intraarticular corticosteroids compared with sulfasalazine alone. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43( 8 ) : 1809-19. 20397787
- D043) Hansen M, et al. A randomised trial of differentiated prednisolone treatment in active rheumatoid arthritis. Clinical benefits and skeletal side effects. *Ann Rheum Dis* 1999 ; 58( 11 ) : 713-8. 20001915
- D045) Jenkins EA, et al. The prevention of corticosteroid-induced bone loss with intermittent cyclical etidronate. *Scand J Rheumatol* 1999 ; 28( 3 ) : 152-6. 99308543
- D059) Ostergaard M, et al. Magnetic resonance imaging-determined synovial membrane volume as a marker of disease activity and a predictor of progressive joint destruction in the wrists of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999 ; 42( 5 ) : 918-29. 99255026
- D082) Gotzsche PC et al. Meta-analysis of short-term low dose prednisolone versus placebo and non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *BMJ* 1998 ; 316( 7134 ) : 811-8. 98210618
- D084) Hickling P, et al. Joint destruction after glucocorticoids are withdrawn in early rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheumatism Council Low Dose Glucocorticoid Study Group. *Br J Rheumatol* 1998 ; 37( 9 ) : 930-6. 98455077

- D095) Sharif M, et al. Changes in biochemical markers of joint tissue metabolism in a randomized controlled trial of glucocorticoid in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998 ; 41( 7 ) : 1203-9. 98326609
- D104) Verhoeven AC, et al. Limited bone loss due to corticosteroids ; a systematic review of prospective studies in rheumatoid arthritis and other diseases. *J Rheumatol* 1997 ; 24( 8 ) : 1495-503. 97408622
- D106) Buckley LM, et al. Calcium and vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996 ; 125( 12 ) : 961-8. 97093533
- D110) Saag KG, et al. Low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis. A meta-analysis of their moderate-term effectiveness. *Arthritis Rheum* 1996 ; 39( 11 ) : 1818-25. 97069520
- D115) Hall GM, et al. Markers of bone metabolism in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. Effects of corticosteroids and hormone replacement therapy. *Arthritis Rheum* 1995 ; 38( 7 ) : 902-6. 95336483
- D117) Blyth T, et al. Pain relief in the rheumatoid knee after steroid injection. A single-blind comparison of hydrocortisone succinate, and triamcinolone acetonide or hexacetonide. *Br J Rheumatol* 1994 ; 33( 5 ) : 461-3. 94228198
- D121) Hall GM, et al. Effect of hormone replacement therapy on bone mass in rheumatoid arthritis patients treated with and without steroids. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37( 10 ) : 1499-505. 95032222
- D133) Messina OD, et al. Effect of low doses of deflazacort vs prednisone on bone mineral content in premenopausal rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1992 ; 19 ( 10 ) : 1520-6. 93100688
- 4-1) American Colleague of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis : 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002 ; 46( 2 ) : 328-46. 11840435
- 4-2) Michel BA, et al. Fractures in rheumatoid arthritis : An evaluation of associated risk factors. *J Rheumatol* 1993 ; 20( 10 ) : 1666-9. 8295176
- 4-3) Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. *N Engl J Med* 1995 ; 333( 3 ) : 142-6. 7791815
- 4-4) Harris ED. Treatment of Rheumatoid Arthritis. Text book of Rheumatology, Ed. by Kelley WN, Ruddy S, Harris ED, Jr, Sledge CB, W.B. Saunders Company, Philadelphia. 1981, Vth Edition, p933-950.
- 4-5) 水島裕( 編 ). 副腎皮質ステロイド. 今日の治療薬, 南江堂, 東京, 2002, p204-226.
- 4-6) Weitoft T, et al. Importance of synovial fluid aspiration when injecting intra-articular corticosteroids. *Ann Rheum Dis* 2000 ; 59( 3 ) : 233-5. 10700435
- 4-7) Srinivasan A, et al. The effects of joint washout and steroid injection compared with either joint washout or steroid injection alone in rheumatoid knee effusion. *Br J Rheumatol* 1995 ; 34( 8 ) : 771-3. 7551664
- 4-8) Buckley LM, et al. Effect of low dose corticosteroids on the bone mineral 7674230



- density of patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1995 ; 22( 6 ) : 1055-9.
- 4-9 ) Wolfe F, et al. The comparative risk and predictors of adverse gastrointestinal events in rheumatoid arthritis and osteoarthritis : a prospective 13 year study of 2131 patients. J Rheumatol 2000 ; 27( 7 ) : 1668-73. 10914849
- 4-10 ) 市川陽一. ステロイド抗炎症剤. Pharma Medica 1984 ; 2 : 77-83.
- 4-11 ) Mitchell P, et al. Inhaled corticosteroids, family history, and risk of glaucoma. Ophthalmology 1999 ; 106( 12 ) : 2301-6. 10599661
- 4-12 ) Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines. Arthritis Rheum 1996 ; 39( 11 ) : 1791-801. 8912500
- 4-13 ) Matsuno H, et al. Biochemical effect of intra-articular injections of high molecular weight hyaluronate in rheumatoid arthritis patients. Inflamm Res 1999 ; 48( 3 ) : 154-9. 10219658
- J046 ) 佐藤昌明, ほか. 慢性関節リウマチに対する, プシラミン・メトトレキサート・ステロイド少量3 剤併用療法. リウマチ科 1997 ; 18( 4 ) : 404-10.