

群馬県内科医会だより

No. 27 平成20年2月1日

目次

第14回群馬県糖尿病代謝セミナー	・・・	2
第8回群馬血管医学研究会	・・・	2
第2回群馬腎臓・リウマチセミナー	・・・	3
渋川地区内科医会だより	・・・	15

戊子(つちのえ・ね)

今年は「子年」、そこで毎年恒例の干支調べ。今年はインターネットを使い、少し詳しく調べた。

子:(1)十二支の第一、ねずみ。(2)昔の時刻、今の夜12時頃、(3)昔の方角、今の北。ちなみに、子は辞書を引く際には3画。

干支:本来十「干」と十二「支」の組み合わせからなり、2008年の十干は戊、十二支は子となるので、干支は「戊子(つちのえ・ね)」となる。

十干(じっかん):甲(こう)、乙(おつ)、丙(へい)、丁(てい)、戊(ぼ)、己(き)、庚(こう)、辛(しん)、壬(じん)、癸(き)。

十二支(じゅうにし):ご存じのように、子、丑、寅、卯、辰、巳、午、未、申、酉、戌、亥と並んでいるが、古代中国王朝は、未開の地の文字が読めない人々に、暦として覚えて貰うために、分かり易い動物を当てた。従って、本来「子」の文字に「鼠」の意味は無い。

十干と十二支の組み合わせは60通りとなる。従って、60歳になると、生まれた時の干支になり、「歴(こよみ)が還(かえ)る」として還暦と呼ぶ。

鼠を用いた言葉

褒め称えたものは少ない。

窮鼠猫をかむ:内部告発の中には、これもある。

ネズミ構:撲滅法を作っても、次々と新種が出る。

頭の黒い鼠:他人の私財を略奪する悪人。

袋の鼠:「窮鼠猫をかむ」に通じることもある。

鼠窃狗盗:コソ泥のこと。

ネズミ捕り:これを知らない人はあるまい。

英語では、小型のハツカネズミ等をmouseと呼び、大型のドブネズミ等をratと呼ぶ。モルモット(marmot)はguinea pigとも呼ばれ、実

験動物の代名詞だったが、和名はテンジクネズミ。ちなみに、ドイツ語では、die Maus, die Ratte、das Meerschweinchen。
(鳥取県臨床内科医会だよりNo. 197より)

第14回糖尿病代謝セミナー—群馬県内科医会病診連携セミナー

日時 平成20年2月21日(木)午後6時45分～8時30分

場所 群馬ロイヤルホテル3階 「ふじなみ」

1 一般講演 『内分泌専門医からみた高血圧治療』

群馬大学大学院医学系研究科 病態制御内科学 講師 山田正信先生

2 特別講演 『2型糖尿病の病態と治療—消化管の役割を見直す—』

秋田大学医学部内科学講座内分泌・代謝・老年医学分野教授 山田祐一郎先生

《森教授のコメント》

消化管ホルモンのGLP-1やGIPが肥満発症と糖尿病悪化に深く関わっていることが明らかになっています。GLP-1はすでに欧米では糖尿病治療として使用されています。山田教授はこれらの専門家です。

第8回群馬血管医学研究会—群馬県内科医会病診連携セミナー

日時 平成20年2月29日(金)午後6時50分～9時

場所 マーキュリーホテル 新館2階 鶴の間

一般講演 『糖尿病・腎不全における石灰化機序の解明—AGE-RAGEが血管平滑筋石灰化に重要な役割をはたす—』

群馬大学大学院医学系研究科 臓器病態内科学 須賀俊博先生

特別講演1 『大血管障害を目指した2型糖尿病治療戦略—チアゾリジン薬への期待—』

東京大学大学院医学研究科 糖尿病・代謝内科 准教授 植木浩二郎先生

特別講演2 『心血管イベント抑制のために：ホルモンからのアプローチ』

東京慈恵会医科大学 循環器内科 教授 吉村道博先生

《倉林教授より一般講演(須賀俊博先生)について次のようなコメントを頂きました》

糖尿病や腎不全患者では高率に血管石灰化が見られます。血管石灰化は内膜石灰化と中膜石灰化に大別されますが、いずれの石灰化も心血管イベントの発症を増加させます。しかしながら、血管石灰化の詳細なメカニズムについては未だ解明されていません。今回の群馬血管医学研究会では大学院2年生の須賀俊博君が「糖尿病・腎不全における血管石灰化機序の解明—AGE-RAGEが血管平滑筋石灰化に重要な

役割を果たす」という演題を発表いたします。

須賀君は糖尿病や腎不全患者の血中に高レベルで存在するAGE (Advanced Glycation End-product)が血管石灰化を促進するか否かを検討しました。AGEは受容体RAGE (Receptor for AGE)を介して細胞内情報伝達系を活性化することが知られていることから、RAGEを培養血管平滑筋細胞に強制的に発現させ、AGEにて刺激をしました。その結果、血管平滑筋細胞は、アルカリホスファターゼや他の骨芽細胞特異的因子(オステオポンチン、オステオカルシンなど)が陽性の骨芽細胞に変換しました。また、そのメカニズムを解析した結果、RAGEの活性化はNotchシグナルを活性化することが明らかになりました。大学院3年生の清水岳久君の研究から、Notchの活性化は骨芽細胞への分化に重要な遺伝子Msx2の発現を増加させることが明らかにされており、須賀君は、RAGEシグナルとNotchシグナルが密接に相互作用することを世界に先駆けて発見しました。こうした研究結果を踏まえ、AGE/RAGE経路やNotch経路の活性化を反映するバイオマーカーを検討することができると期待できます。

第2回群馬腎臓・リウマチセミナー

平成19年11月14日開催された第2回群馬腎臓・リウマチセミナー(群馬県内科医会共催)の講演を吉松弘先生がまとめたものをご紹介します。

一般講演 “関節リウマチ患者におけるプログラフの効果、当科における治療経験”

群馬大学大学院生体統御内科学 黒岩 卓先生

生体統御内科の黒岩です。今日は発表の場を与えて頂き誠にどうも有り難うございます。最近リウマチに適応が通りましたプログラフの当科における治療成績をお話したいと思います。こちらは現在、日本におけるリウマチの主な治療戦略です。リマチルやアザルフィジンなどが軽度のリウマチに第一選択として使われることが多いようです。リマチル、アザルフィジンあたりで効果が不十分な症例、または中等度から重度のリウマチにはリウマトレックスが使われます。さらにリウマトレックスの効果が不十分な症例には生物製剤である抗TNF- α 製剤、レミケードやエンブレルが使用されることがあります。リウマトレックスが効かない場合、または副作用や合併症のため使用できない場合どうするか、これがリウマチ治療における大きな問題点です。このような症例にどのように対処するか、ここで注目させるのがプログラフです。

対象とした患者さんは2005年の4月以降、当科でプログラフを使用したリウマチ患者さんで、半年以上治療を継続し、効果の判定が可能であったのは7例です。その患者背景ですが、平均年齢は63歳と高齢、殆ど女性で1例のみ男性でした。リウマチの罹患期間は9.6年、機能分類では

1から3、リウマチ因子は殆どの患者さんで陽性で1例のみ陰性でありました。さらに疼痛関節数、腫脹関節数とも10前後、CRPが7.7、DAS28疾患活動性スコアが5.5と、全体的に非常に疾患獲得性の高い患者さんが中心でした。

患者さんの治療歴を示します。全体的に難治性かつ合併症が多く、多数の抗リウマチ薬を用いても疾患活動性が高い患者さんが中心でした。例えば1例目は、リウマトレックスで肝障害がでて、それでリマチルと抗TNF-a製剤を使用、その後に間質性肺炎になってしまったのでアザルフィジンに変更しましたが、疾患のコントロールは不十分でした。同じように2例目もリウマトレックス、イムラン、リマチルなど多数の薬を使っても疾患がコントロールできませんでした。3例目は、リドーラ、アザルフィジン、ブシラミンを用いたが、すべて副作用で熱発してしまいました。7例中5例でリウマトレックス不応であった。さらに注目されるのは、肺に合併症が多かったということです。間質性肺炎が4例、肺結核の既往1例と7症例中5症例が肺に問題がありました。

プログラフの使用状況ですが1例のみ1.0mg、他はすべて1.5mgから開始しました。併用薬を見ても、1例目はプログラフの効果が不十分で7ヶ月目からエンブレルを併用しています。4例目は最初からプログラフとエンブレルの併用療法、5例目は元々リウマトレックスが使われていてプログラフを上乗せしています。その他の4例はプログラフ単剤で治療されています。すべての患者さんにおいてプレドニンが併用されていました。

プログラフの効果を示します。開始して6ヶ月と12ヶ月後の疼痛関節数は7症例中、5症例で著明に減少しました。腫脹関節数、CRPも同様に減少しています。疼痛関節数、腫脹関節数、CRPの3因子からDAS28という疾患活動性スコアを計算しますと、7例中4例において、半年後にLow disease activityの範囲まで改善していました。DAS28の改善状況からヨーロッパリウマチ学会が改善基準を定めており、good response群、moderate response群、no response群の3群に分類されます。その改善基準から治療効果を見たところ、半年の時点で7例中4例はgood response群、2例はmoderate群、1例はno response群とでした。7例中6例は、半年までの間でプログラフ単剤での効果評価が可能であったので、その6例に絞って、治療前と6ヶ月後の疼痛関節数、CRP、DAS28スコアを比べました。疼痛関節数は10.8から4.0、CRPは5.6から1.9、DAS28は5.4から3.5と、いずれも有意に改善していました。

7症例中の副作用ですが、1例目で高血糖と細菌性肺炎、4症例目で腎機能障害、食道カンジダ、帯状疱疹を認めましたが、ほかの症例では目立った副作用は認めませんでした。腎機能障害を認めた症例の経過を示します。エンブレル、プレドニン、プログラフで治療し、CRPが著明に低下、全体的な疾患活動性も非常に良くなりました。ところがクレアチニンが0.5から徐々に増加し1.0になりました。GFRを計算したところ90から39まで低下しておりタクロリムスを一時中止しましたが、その後、疾患が再燃してしまいプレドニンを10mgに増やして経過をみました。その後クレアチニンが下がったので、おそろおそろプログラフを再開しました。0.5mgと前回の3分の1の量から開始しましたが疾患もコントロールされ、ゆっくり増量、現在は1.5mgで治療中です。プレドニンの減量も進みまして5mgになっています。

まとめです。現在リウマチ治療におけるKey drugはリウマトレックスですが、そのリウマトレックスが無効、または副作用や合併症で使えない場合、非常に治療に難渋します。そのような

場合、有力な選択肢になるのがプログラムであります。使用法としては単独でも、またはリウマトレックスや生物製剤に併用という形でも効果が期待できます。御静聴ありがとうございました。

特別講演 関節リウマチの診断と治療－最近のトレンド－

講師 埼玉医科大学総合医療センターリウマチ膠原病内科教授

埼玉医科大学副学長 竹内勤先生

略歴 昭和55年に慶応義塾大学医学部を卒業され大学院に進まれ、さらに昭和60年にハーバード大学に留学され、埼玉医科大学平成10年から教授に就任、平成16年から副学長の重責を担われております。

はじめに

今夜は開業の先生方に診断と治療の最新のお話を織り交ぜて頂ければということでなかなか難しいのですが何とか頑張ってみたいと思います。と申しますのはリウマチの最近の診断、治療の進歩は早く、私たちの5年前の診療と今の診療とは比べものにならないくらい様変わりしており、5年前から罹っている患者さんと最近罹った患者さんでは予後も違うくらいです。そのあたりを踏まえてお話を申し上げたいと思います。

関節リュウマチの診断

昔は、リウマチは痛いだけの病気で痛みを抑えておけば長生きすると教えられておりましたが、ところが近年診断基準が変わりこの病気は痛いだけの病気ではない進行性、全身性、炎症性の疾患で、関節は対称性に骨が壊れる、糜爛性、破壊性関節炎をおこす。同時に多彩の全身症状を示し、世界何処に行っても有病率は0.5-1%、男女比も1：4と変わらない、輸血では感染しない。痛いだけの病気ではなく、適切な治療をしないと約半数は10年後に高度の寝たきり、あるいは順寝たきりになる。日常生活がおぼつかなくなる。これでこの病気は痛みだけを止めていたのではだめだということがコンセンサスになってきました。NSEIDsあるいはステロイドだけで治療することは犯罪に近い状態になってきた。これを何とかしなければいけない、このことを欧米では盛んにパブリックしている。その本体は関節破壊であり破壊性関節炎であり、これを抑える必要がある。しかしその当時は治療がとても困難というコンセンサスがあった。治療が困難であると同時に診断も難しいということで世界的には1987年アメリカリウマチ学会が関節リウマチの分類基準を作りました。これはエキスパートが見てこの人がリウマチだといえればそれはリウマチでいい、ただエキスパートではない、ノンエキスパートの人はあるいは疫学者が関節リウマチという病気を扱うときに本当にこの人がリウマチかどうか分類出来るかが問題になりましたので、世界何処に行っても誰が見てもこの方は関節リウマチと分類して良いですよ、そういう基準が作られました。

関節リウマチ分類基準（ACR1987年）は7つ項目がありまして、

朝のこわばり、関節とその周囲のこわばりが少なくとも1時間以上続く。

三関節以上の関節炎、少なくとも三カ所の関節で同時に軟部組織の腫脹（骨の過形成のみであってはならない）または関節液貯留が医師によって確認される。

手の関節炎、手関節、MCPまたはPIP関節の1か所以上に腫脹が確認される。

対称性の関節炎、身体の左右の同じ関節部位が同時に罹患している。

リウマトイド結節、骨突起部、伸展筋表面、または傍関節部位に皮下結節が医師によって確認されたもの。

血清リウマトイド因子陽性、血清リウマトイド因子が異常高値をしめす。

レントゲン異常所見；手指または手関節の前後撮影によるX線写真上で関節リウマチの典型的な所見がみとめられること。

これらがリウマチに特徴的な所見です。これは世界何処に行っても大体臨床所見、CRP、単純レントゲンですから経済的に恵まれない国に行っても、これは出来るだろうということでこの7項目が織り込まれた。7つのうち4つあればリウマチと診断して差し支えない。今の診断基準のなかで一番重要なのは、その3関節以上の関節炎、手の関節炎、対称性の関節炎で7つの内の3つまでが臨床症状、特に関節所見です。関節炎部位は具体的には軟部組織の腫脹です。従って腫れ、軟部組織の腫れがあるかないかの診察所見が極めて重要、例えば新患の方が外来にやってみますと、先ほどの分類基準に合っているかどうかをまず診断し、関節炎の腫れを評価し（これが骨の過形成であってはならない）、紡錘状の可動性のある柔らかいみずみずしい腫脹をまあリウマチの腫れとしてとり、さらに対称性で、3関節以上で手の関節炎があれば先ほどの3項目を満たし、もしこの方が朝のこわばりが1時間以上続くといったらもうこれで関節リウマチです。手の関節の評価が非常に重要です。

早期リウマチの診断基準はあるのか

先ほどの分類基準は罹病期間8年の関節リウマチをもとに作られ基準で、早期関節リウマチに当てはめると、感度、特異度ともにおちてしまう。そのため血液検査や画像検査で早期リウマチ診断が出来ないかと、世界的な動きがあります。血清リウマチ因子、RAテストは定量的に解析することが出来るが、全罹病期間を通じて大体7割しか陽性にならないし、早期関節リウマチは50%のみである。先ほどの分類基準の中でRAテスト使っていたのでは早期例の感度、特異度をあげることは出来ない。そこで日本では抗ガラクトース欠損IgG抗体という検査が、リウマトイド因子の一種ですが早期でも7-8割陽性にでた。従ってもしRAテストが陰性でも抗ガラクトース欠損IgG抗体の検査が陽性ならばリウマトイド因子の代わりに使うということで、早期リウマチの診断の感度を高める努力が行われた。ただ難しいのは、RAテストや抗ガラクトース欠損IgG抗体検査が陽性でも、決してリウマチと診断してはならない。臨床所見のほうが非常に重要である。特にRAテストはシェーグレン症候群や他の膠原病でも陽性に出るので、特異度はそんなに高くない。

日本でも早期RAの基準が模索されていた。まとめますと先ほどの1987年アメリカリウマチ学会が作った分類基準、これは発症2-3年以内の症例では感度は高くない。罹病期間8年のRAを対象に基準を当てはめれば感度91、特異度89です。そこで日本での早期RAの診断基準が日本リウマチ学会、日本リウマチ財団等で最近作られたが、この早期関節リウマチの診断基準はまだ世界的に受け入れられていない。それは早期関節リウマチの診断基準を作り、この早期関節リウマチの診断基準を満足しその後5年後リウマチにならないと、それはリウマチでなく早期関節リウマチという別の病気の診断基準になってしまうため、世界的に受け入れられない概念となっているのです。ただし発症9ヶ月の症例ではアメリカリウマチ学会の分類基準を適用すると感度は40-60%である。感度を上げるためにリウマトイド因子とレントゲンに替わるもの

がないかというのが世界の要請でした。

抗CCP抗体とMRI

そこでリウマトイド因子にかわり抗CCP抗体、単純レントゲンにかわりMRIはどうかという検討がされた。抗CCP抗体は平成19年4月から保険収載される。リウマチと診断出来ないケースで抗CCP抗体を測定する。いまさきほどの分類基準では早期リウマチが診断しにくい、リウマトイド因子の代わりに抗CCP抗体を用いると感度が上がるかどうかということが、世界では2003年、2004年に早期関節リウマチを対象としてリウマトイド因子と抗CCP抗体の陽性率を比較し検討され、どちらを用いても発病6ヶ月以内、6ヶ月、2年以内、2年以上リウマトイド因子約60%、抗CCP抗体40%で、決して抗CCP抗体が早期関節リウマチでも感度が高いわけでない。しかし抗CCP抗体の利点は特異度が非常に高い。早期の時にリウマトイド因子が仮に60%陽性でも、その60%信用できない、シェーグレン症候群や慢性肝炎、膠原病の場合もあり、特異性の点で問題がある。ところが抗CCP抗体50%ですが、それができると殆ど関節リウマチの特異性が極めて高い。ところがデメリットとして抗CCP抗体のCCPというのはcyclic citrullinated peptide環状シトルリン化ペプチドといい人工的に作ったもので、自己抗原ではないので抗CCP抗体というのは自己抗体でも何でも無い、たまたま作ったらリウマチに非常に特異性の高いものができてしまった。ということは何をやっているのか分からない、ただし関節リウマチの血清を用いると特異性が高い。しかもこの抗原の作り方は非公開で特許を持っておりある会社しか作れず、値段が高ので、世界的にこの指標をリウマチの分類基準の中には入れられない。

MRIはどうか、単純レントゲンでは第一関節にない糜爛がMRIでは一目瞭然である。確かに感度が高い、誰が見ても直ぐ分かる。ではMRIの糜爛は本当に糜爛か、MRIは単純レントゲンより感度が高いのか。MRIの骨糜爛はレントゲンの糜爛と同じか。そこで単純レントゲンは発症3ヶ月の関節リウマチで見ると糜爛は約13%、2年経って同じ症例をみると50-70%に糜爛が増えると報告されている。MRIでは早期RAで20-40%糜爛が見られ、レントゲンに比べて数倍検出頻度は高い。ところが問題なのはMRIで黒く写ったところは、骨糜爛と骨髄浮腫を反映している可能性があり、MRIは骨糜爛と骨髄浮腫を区別できない。MRIの骨糜爛は追跡調査で1/4しかレントゲン上の骨糜爛と一致しない。MRIで早期に見つけられる糜爛はレントゲンの糜爛とは違うのではないか。さらにMRIは装置、撮像条件、読影でばらつきがあり、一定の条件の下に決められたルールに従って評価する必要がある。コストも高いのも問題。とくにMRIで患者さんの関節破壊の経時的变化を追跡するとき、このようにばらつきがあると当てにならない、むしろレントゲンの方が、評価基準がきちっと決まっているのでいい、というような意見も出てきました。世界では治療効果を効率化するためには特に予後不良例に積極的な抗リウマチ療法をしなければならない。その予後不良例を早期に高感度で特異性高く識別するような基準が必要だということで、この1987年の基準を変えようという動きがおこりました。2005年にでた論文の中に、1958年分類基準ができ1987年に改訂され、2007年に向けて改訂しようということで、抗CCP抗体とMRIが候補になったが、前述の理由でMRI、抗CCP抗体のとりいれは見送られた。2007年に改訂されるはずだった分類基準は結局1987年のまま残された。抗CCP抗体は非常に良いツールで日本ではもし7項目のリウ

マチ基準を満たさなければ抗CCP抗体を測定し陽性ならば、かなりの確立でリウマチですからそれは自信を持って一つの基準としていくのは良いのではないかと思う。ここまでのところがリウマチの最近の動きであります。

関節リウマチの治療

この治療に関しては大変革がありました。リウマチは痛だけの病気ではなくて重篤かつ進行性で、予後が悪い、適切な治療をしないと50%は10年後に寝たきりなる(Br Med J73')。生命予後も悪くて寿命は同じ年齢の方に比べて10年短い(Ann Rheum Dis 81')。特に私は最近リウマチで最初に来て診断したときは患者さんには大変いやなことですが必ずこのことをお話しします。正確に事態を伝えるために、ホジキン病の一番進んだ第4期と同じ、狭心症であれば冠動脈疾患三枝病変と同じと説明です。アメリカでは一番お金がかかる病気、癌、心筋梗塞と並んで関節リウマチがあげられている。こうならないためには、関節の痛み腫れと同時に、関節破壊を抑えていく必要があります。関節破壊が病気の初期段階からあることを、患者さんと共有すると治療がスムーズに行く。以前は患者さんの関節の変形は病気になって10年とか15年とか比較的長いスパンの後に起こると感じていた。ところが実は丹念に骨糜爛が起こる関節の数を数えていくと、2年以内にすでに大体40-50%骨糜爛が起こることを考慮して、むしろ関節破壊は早期から起こると考え、この初期の段階から強力に積極的に関節破壊を抑える治療をしなければいけない。ただこの関節破壊の評価かがむずかしいから中長期的な目標であるにしても、同時に痛み腫れ関節炎を抑えそして関節破壊を抑えるような治療目標を掲げて行く必要がある。リウマチの治療には関節炎コントロールのためのNSAIDs、ステロイドは必要である。なぜなら患者さんの痛みを明日からでもとってあげなければいけませんからNSAIDsは当然使う、そして活動性が高ければステロイドを使っても結構だ、ただしこれだけでは関節破壊は止められない。そこで病気の炎症のもとをコントロールする抗リウマチ薬これを上手に使うことで関節炎、関節破壊の双方の抑制を計る。そうすると関節リウマチの治療目標、短期的(痛み、腫れを軽減させ、QOLをたかめる。；治験では、ACR反応率、DASによって評価)にも中長期的(関節破壊を抑え、身体機能を保持する；治験では、シャープ変法、HAQによって評価)にも、この両方も満足しうるような薬剤というのは実は抗リウマチ薬で、これをいかに上手に使うかがリウマチの治療の正否に繋がるようになってきた。関節破壊が早期に進行するというエビデンスが1990年から1995年以降世界的に集積され、つい最近3年間にでた論文で、早期から積極的に関節破壊を抑えることで抗リウマチ薬を使う必要性が説かれた。ある群は診断したら積極的に早期から抗リウマチ薬を投与し、それから何らかの理由で抗リウマチ薬の投与が6ヶ月遅れた群これを比べて関節破壊指数をとると、6ヶ月リウマチ治療が遅れた群は、1年、2年、3年、4年経って関節破壊がそのまま進んでしまった。つまり抗リウマチ薬の投与を半年遅らせると関節破壊が取り戻し出来なくらい進んで、半年の遅れが致命的となります。これは抗リウマチ薬(DMARD)の効果があって初めて関節破壊が抑制でき、有効な抗リウマチ薬の投与が遅れた場合、効かない薬を6ヶ月以上使うのも同じ結果を招く。治療開始から6ヶ月以内に効果判定をして、効いていればそのまま使用し、もし効かなければ抗リウマチ薬を取り替えるか、追加するか、あるいはより強い薬を使わなければ関節破壊は進んでしまう。最初から有効率の高い薬剤が選択される必要がある。安全だからといって有効率が10%の薬を使ってもいけない。

生物学的製剤が登場する前の治療

そこで私たちの教室の抗リウマチ薬、生物学的製剤が登場する2003年までの経過をみますと私達の立場は今お話したようなことは考えておりませんでしたから、初期はNSAIDs、ステロイドを使って抗リウマチ薬といえば注射剤シオゾール一辺倒でした、1985年このころからMTX（メトトレキサート、リウマトレックス）出てきましたが、1990年にブシラミンが承認されてこれが約半数を占め、1996-7年ぐらいからアダラプチンが使われましたが、1999年以降MTXが承認され手応えのある薬としてMTXが高頻度に使用されるようになってきた。新たにシオゾールを使用するケースは殆どゼロとなりました。

ブシラミンは日本で広く使われているが有効率はどうか。EULARの判断基準を使いましてModerateは早期関節リウマチから使うと3ヶ月後で44.9%、半年後で52%、1年後で58.4%有効性がブシラミンにはある。ところがGood Responseは3ヶ月で3.1%、6ヶ月で4.9%、1年で7.6%です。現在有効性といったときEULARのModerate Responseでは残った関節に、関節破壊が必ずおきますので現在リウマチを治療しようと思ったらGood Responseを目指さなければいけない。ブシラミン（リマチル）のGoodのRateは7.6%で、自然緩解率の5-10%と変わらない。実際ブシラミンの長期継続率はMTXに比べ落ちている。リマチルも良い薬だが限界がある。

MTXは非常に良い薬でアンカードラッグといわれている、アンカーというのは何の意味かというと、日本だとなついつい抗リウマチ薬は怖い薬だから抗リウマチ薬の最後の薬、リレーの最終走者というイメージがありますが、世界的にアンカードラッグのアンカーの意味は錨の意味で、支え、よりどころのいいこの薬がないとリウマチ治療は始まらない。世界的には実質上の第一選択薬はNSAIDsでもないステロイドでもない、MTXですね。NSAIDs、ステロイドは使わない、MTXは非常に高い臨床的有効性があり早期から高容量で積極的に使う、欧米では最初に7.5mg、通常が2.5mg以上使いますから7.5mgを使って2週間後に患者さんを外来にこさせて検査をして血算と肝機能に異常がなければ15mgにいきなりあげる。さらに2週間後にきて頂いてそれで異常がなければ20mgにあげる。さらに25mgにあげるというようなアグレッシヴな治療をしている。なんでこんなに積極的にするかというと、この薬の半減期が2.5時間と非常に短い。もし副作用が出たらそれで止めれば半減期が2.5時間しかありませんから数日経ったら血中からなくなる。場合によっては葉酸という特異的な拮抗物質があるので副作用が出ても御しやすいのです。しかしこれは良いことばかりかかというとMTXは、一つは関節破壊の抑制作用はまだまだその効果は十分ではないといわれていますし、希ながら重篤な副作用がある。骨髄抑制、間質性肺炎、感染症など、それによる因果関係が有りの死亡例が200例以上日本ではある。そういった問題点がある。MTX商品名で言うとリウマトレックス、メソトレキサート錠ですがこの薬の名前は聞いた方は特に悪性腫瘍治療薬というイメージがあつてこんな危ない薬使えるかとおっしゃるのですが、実はこれは少量パルス療法で、ご存じのように例えば血液悪性腫瘍に使うような2000gとか大量投与するのではなくて高々1週間に6mgという少量を、ある日だけ飲んで頂く。高齢者であれば通常は1週間に3カプセル、1カプセルが2mgですから初日から2日目にかけて12時間間隔で投与し残りの5日間は休薬します。増量するときには1週間に4カプセルまで8mgまでが上限ですね、これ以上は使わないという定めになっていて、欧

米のように週25mgは使いません。それから副作用軽減するため葉酸補充が非常に有効です。MTXを投与して最終投与日から中1日において1錠フォリアミン(5mg)を投与する。例えばMTXを今日が水曜日ですから木曜日から始めると木曜日の朝1カプセル夕方1カプセル金曜日の朝1カプセル飲んで頂くと最終投与日が金曜日になりますから土曜日中1日において日曜日の朝フォリアミン(5mg)を投与する。そうするとMTXの容量依存的な副作用特に消化器症状、口内炎、胃腸障害、肝酵素異常(10-15%)、骨髄抑制、血球減少、(重篤なのは腎機能低下例)を防ぐことが出来る。ガイドライン上フォリアミン併用がエヴィデンスになっており、皆さんはガイドラインに従うのであれば必ずフォリアミンの補充をした方が良いと思います。使用は次のことに従う、間質性肺炎、肺線維症の既往のある患者には使わない。感染症を合併している患者には使わない。水痘患者はもちろん使わない。アルコール依存で肝機能障害があれば使わない、肝機能障害がなく、ビール1杯程度のものであれば問題ない。NSAIDsの併用は問題ない。容量依存的な副作用、消化器症状、口内炎、肝機能障害これらは場合によって突然現れることがありますし、骨髄抑制はどんなに注意しても起こる。故に週1回フォリアミン(5mg)を併用して骨髄抑制を少なくして頂く必要がある。それから投与量と関係のない副作用として急性間質肺炎が投与数ヶ月後に0.2-0.5%と頻度的は少ないが起こる。空咳や、息苦しさあればMTXによる薬剤性の急性間質肺炎を除外する必要がある。このようにMTXは特に容量依存的な副作用に関しては、きめ細やかな副作用モニターが必要になります。

次にMTXの効果について

私どもでは炎症が強い方、若い方は積極的にもう最初からMTXを使いますが、日本での用法、容量は他の抗リウマチ薬が無効のとき、第二、第三選択薬としてMTXを使う。効果は緩解も含めて50%、効果があれば非常に良い薬ですが、緩解、改善、効果不十分、無効中止、副作用中止例の罹病期間、使用したDMARD、疼痛関節、腫脹関節、CRP、リウマトイド因子をとっても全く臨床的特徴が見えてきません。残念ながらMTXは使ってみないと分からない。

アメリカリウマチ学会のガイドラインでは、リウマチになった場合アメリカではプライマリケア技術者のホームドクターのところに患者さんは行き、そこで前述のリウマチに関しての患者教育をして頂いて、即座に抗リウマチ薬をスタートします。そのときNSAIDsやステロイドは使っても使わなくてもよく、あくまでも対症療法でこれは先ほどのようなリウマチの自然歴を変えませんという話をして頂いてアメリカでは第一選択薬としてMTXが7割使われ、使って3ヶ月目に効果判定し、さらに6ヶ月になる前に効果判定をする。3ヶ月で効果判定し、もし第一選択薬が効かないとリウマチの中でも非常に予後が悪い。そこでホームドクターは即座に専門家に送り、専門家はもしMTXが使われていなければMTXを使う。MTXが効果不十分あるいは副作用のために効果が十分期待できなければ他の薬に切り替えるか、あるいはMTXに他の薬を上乗せするか、生物学的製剤を加えるか、そういったような治療戦略を考える。治療ガイドラインの中でMTXがやはりアンカーであってまず使ってみる、MTXは世界的には中心的な薬剤である。日本は2004年に関節リウマチの治療ガイドラインが出来ました。これは2005年にこれからお話しするエンブレムとプログラムの二剤が承認されましたからまだ承認される前の話です。そのとき抗リウマチ薬としてエヴィデンスと推奨されるとされた薬剤が プシラミン(リマチル) サラゾスルファピリジン(アザルフィジンEN) MTX(リウマトレックス、メトレ

ート) レフルノミド(アラバ) インフリキシマブ(レミケード) 多分皆様が関節リウマチのガイドラインで治療しようとするときに強く勧められる薬剤から使うのが常とうですからこの5剤の中から選択することで、アラバは間質性肺炎の問題があっていま縛りがあって一般的には使えない。そうすると の4剤に絞られる。関節リウマチ治療の第一選択薬として日本で使えるのはブシラミン(リマチル)かサラゾスルファピリジンで、使って三ヶ月以内に効果判定し、もし効果がなければ別の薬に切り替え、6ヶ月以内に有効な薬剤までたどり着きたい。効かなければMTXを使用します。日本ではこの順番で治療が進んでいきます。 MTXを週6mgから使って最高容量の8mgまであげる。私たちの施設は3割の方達はアメリカのように20mgまで使っていますが保険診療上ではそうはいかない、8mgまで使って効果がなければ第三選択薬としてレミケードという生物学的製剤を使う。もちろん効果基準のハードルが高く、そこそこ効いたんでは駄目で、先ほどのEULARの基準でいえばGood Response 緩解に近いところまで関節炎がないぐらいまで持って行きたいということですから益々この薬の力が試されている。

2005年に新たな2つの薬が登場してきました。一つはエタネルセプト(エンブレル)という生物学的製剤、もう一つはタクロリムス(プログラフ)という経口薬剤、この二つはどういう位置づけになるかというところこのインフリキシマブ(レミケード)はMTX(リウマトレックス、メトレート)に追加併用する、経口的にMTXを投与していながらその上に点滴する。エタネルセプト、タクロリムスは単独でも使える。ということはちょうど第二選択薬(メトトレキサート)と第三選択薬(インフリキシマブ)の中間です。もしこの第二選択薬を使っていて例えば間質性肺炎、肝機能障害でMTXが十分使えないような合併症のある方というのは次にいけませんね、そのときにはエタネルセプト、タクロリムスであればMTXが併用されている必要はないので即ち第二選択薬にもなれる。第二選択薬としてMTXを使って効果が十分でない場合、あるいは全く効かなかった場合上乘せする。従ってエタネルセプト、タクロリムスというのは第二選択薬としても使えるし第三選択薬としても使える、ちょうど中間にくるそういう薬剤、二つが手にはいった。

タクロリムスは新しい作用機序の薬剤で、これまでの代謝拮抗薬でもない、CAN活性の阻害薬でT細胞にたいして効果をはっきりする一日一回夕食後投与する薬剤で、DMARDs抵抗性の高齢者の関節リウマチでも有効性が試験で確認されているデータがある唯一の薬剤です。欧米ではMTXとの併用効果も検証され、DMARDs抵抗性の症例でACR20というクライテリアでは約50%というかたちで効果再現性が高い。副作用はどうかというと副作用はあります。これは消化器障害、腎機能障害、耐糖能異常、易感染性ぱっと見て頂いてMTXにない副作用、MTXが骨髄障害、間質性肺炎、感染症が問題であったとすると感染症が共通していますが、タクロリムスには骨髄抑制と肝障害がない、従ってMTXで副作用が出たとき、こちらの薬剤に変更可能である。タクロリムスはどれくらいの有効性があるか、これは日本で行われた第三相比較試験ではタクロリムスとミゾリピンという代謝拮抗薬、免疫抑制薬と比較しました。これはブラインドで各群百数十例ずつおこなって評価しますと、ACR20の比較とハードルの高いACR50と比較すると、ACR20というハードルでも、より高いACR50というハードルでも明らかにタクロリムスは有意さをもってACR反応率はよかった。特にACR20は49.0%、ACR50

が27.5%までACR50が3割近いというのは生物学的製剤と同じくらい効果、これでハードルを高くしても効果がきちっとする薬剤ということが実証された。タクロリムスの国内臨床試験をみると、ACR20というクライテリアは大体、日本ではACR反応率が50%前後コンスタントにでて、しかも日本で若い方達と高齢者に対する長期投与試験を比較したところ若い方達と同じくらい高齢者にも有効性が期待できる抗リウマチ薬ということが実証された。そこでタクロリムスが実際の臨床現場ではどのような方達に使えるかということ先ほど群馬大学でのご経験があってご発表あったとおり例えば 副作用などのためにMTXの投与が元々困難な例、最初からMTXは使えない例、MTXは使ったが副作用で投与を中止例、MTXは2度と使えない間質性肺炎、肝障害症例、MTXの効果は全くない例、この三症例はMTXオフでタクロリムス単独治療できる例、MTX週8mgまで使って効果が不十分であるときにMTXにタクロリムスを上乗せする。

私たちの所では138例使ってCRPは50%下がります。DAS28-3crpもModerateからLowまで下がります。EULAR Responseの基準でGood Responseが21%です。生物学的製剤でEULARのGood Responseは3割程度ですからこれに匹敵します。タクロリムスは適用を選べば、治療法がなかったMTXが使えない人たち、効果が不十分な人たちにきちっとした治療効果がでる薬剤です。ただ安全性はどうか、心配になるところですが日本で現在15000症例に使われているそうですが安全性を調査するために使用成績調査が行われました。特に2000症例から解析可能な1200症例で副作用を検討。症例の患者背景は平均年齢62歳、62歳が高齢なのか若いのかと皆さんあまりぴんとこないかもしれませんが例えばインフリキシマブ(レミケード)の点滴の製剤が平均年齢53歳、エタネルセプト(エンブレム)58歳そしてタクロリムスで62歳ということは明らかに生物学的製剤を使う人よりも年齢が高い、インフリキシマブ(レミケード)に比べ10歳も高齢者にたいして使われている。そして75歳以上の人に12%使われている。より高齢の方にタクロリムスが使われている。平均罹病期間は、タクロリムスは11.5年でした。エムブレムが10年、レミケードが9年ぐらいということはさらにタクロリムスの方がより長い時間がたったひと達に使われている、条件の悪い人に使われている。さらに条件の悪いことにタクロリムスが使われている方達の81.2%が合併症がある人達です。ちなみにレミケードは合併症有り40%、エンブレム60%で、それよりもさらに20%以上も合併症の多い人にタクロリムスは使われている。3重苦ですね高齢者であって、罹病期間が長くて合併症の多い特に合併症のなかで肺線維症、間質性肺炎がなんと20%持っている人に使われている。非常に条件の悪い人に使われていますから当然副作用が多いだろうと思われるかもしれない、24週以前に投与中止された方が30.2%おりましたが、その中で有害事象により投与中止した方が約半数の16.9%、うち重篤副作用が5.3%、重篤以外で止められたのは消化器症状で、患者さんが気持ち悪くて飲めないで投与中止になっている。軽微な副作用で継続が出来ないのが一番多いのは消化器症状である。重篤副作用は5.3%で、これが多いか少ないかというとレミケード6.2%、エムブレム5.7%、三重苦の背景の非常に厳しい患者さんに使って大体生物学的製剤と同じくらいの重篤副作用である。使用追跡調査の重篤副作用は、これまでの509例の国内臨床治験と同じでやっぱり一番多いのは感染症でした。感染症には十分気をつけて頂きたい、それから使用成績調査の中で国内の臨床治験と違ったシグナルが出てきました、これが何かということ間質性肺炎

で、実は合併症で20%間質性肺炎有りの方にタクロリムスは使われて間質性肺炎が悪化した例がある。これはタクロリムスを使ったから悪化したと考えることも出来るし、例えば関節リウマチによる間質性肺炎の活動性をタクロリムスが食い止められなかったという可能性もある、多分それが大きいと思いますが、間質性肺炎有りの方に使うのはいいとしても、1%位間質性肺炎が悪化する重篤な副作用があることに注意して頂きたい。どんな方に副作用が出るかというと、一つはタクロリムスの血中濃度が高くなると重篤副作用が出やすいのでタクロリムスを投与してからは血中濃度のモニタリングして頂いて、10ng/ml以上あった場合にはこの副作用、重篤重大事象の発現率が10%から30%に上がります。もう一つは併用ステロイドが多いと副作用が多くなるので、可能ならば併用ステロイドの投与量を下げること。特に10mg以上のプレドニゾン使用は副作用が多くなる。そういうことでMTXを中心に使うんですが使えない例、効果不十分な例ではタクロリムスそして生物学的製剤がある。

次に簡単に生物学製剤最後にご紹介しますがこれは

生物から産生される物質を利用した薬剤、

自然界にある抗体などのタンパク質

化学的に合成した薬剤ではない。

バイオ医薬品とも呼ばれる。

標的分子のみと結合し、その活性を抑制する。

これは関節リウマチ病態を形成している標的分子とだけ結合するので、より副作用が他に及ばない。ところがこの標的分子、正常な人にとっては生体で非常に重要な生理学的役割を果たしているかもしれない、そんなものを止めてしまうと当然生理学的働きをしているものを完璧にブロックしますから、それと関連した副作用が出るかもしれない、特に炎症性サイトカイン、TNF、IL6、を含めてですが感染防御に重要なサイトカインということ考えるとやはり感染症という副作用がきっても切り離せない。ただこの生物学的製剤はリウマチ治療に革命的变化をもたらしたということで抗体製剤のインフリキシマブ(レミケード)、リセプターアンタゴニストのエタネルセプト(エンブレム)この二つが現在日本で使える。インフリキシマブ(レミケード)、エタネルセプト(エンブレム)、それに加えてさらに現在抗IL6R抗体トシリツマブが申請中、また完全ヒト抗体抗TNF抗体のアタリムマブも申請中、この2剤は来年には日本で承認されるでしょう。来年になると4剤に増えます。アメリカでは2005年アバタセプト(CTLA4-IgGFc融合蛋白)が承認され2006年にリツキシマブ(キメラ抗体CD20抗体)承認され、もともとエタネルセプトを使いましたから、アメリカでは今でも6剤使用している。日本ではアバタセプト治験中で、近々5剤使用可能になる。その時はレミケード、エンブレムを使いこなさないといけない。レミケードは点滴で使う、エンブレムは皮下注射で使う、レミケードはMTXを服用しながら点滴する。エンブレムはどちらでもよい、使っても使わなくてもいい。ただし効果は使った方が上がりますよ、こちらは全例を市販後調査して、副作用の出現率が日本人でどのくらいなのかというのが分かりました。従ってこの2剤はリウマチの専門の先生ならば何処でも使うことができる薬剤、日本で行われました全例市販後調査の有効率と副作用簡単にご紹介しますが、約半年後比較的緩い基準有効以上で見ますと8-9割の人たちがこの製剤で有効です。タクロリムスはACR50%といいましたがそのぐらいのいわゆる比較的緩い基準でいきますと有効性は

8 - 9 割で最強の抗リウマチ効果といえます。著効例はどうか例えばタクロリムスの ACR50 というのは27.5%だとお話しました、私たちの施設でもEULARのGood Responseが20%でした。レミケードは著効34%、エンブレムはGood Responseは29%ということは大体30%ぐらいの方達に著効あるいはGood Responseが得られるというのが生物学的製剤、副作用は副作用全体としてはレミケード28%、エタネルセプト30%重篤副作用は各6.2%,5.6%で、丁度同時期に全例市販後調査が行われた経口抗リウマチ薬レフルノミド（アラバ）は副作用全体が50-60%、重篤副作用7-8%でしたからこの二剤は経口抗リウマチ薬よりも副作用全体は少ない、重篤副作用がほぼ同じでした。これはタクロリムスの先ほどの使用成績調査をここに加えますとタクロリムスは副作用全体が70%、重篤副作用はタクロリムス5%でしたからやはり副作用トータルとしては少し生物学的製剤が多い。ただ重篤副作用がタクロリムスは5%で、感染症が問題ですが、この生物学的製剤はとくに関節破壊にたいして強力に抑える特徴がある。

関節X線変化の経時的推移（2年間）を見るとMTXは1 - 2年使って関節炎はコントロール出来るが関節破壊（シャープ・スコア 約4.5）は進行する。ところがMTXにレミケードを併用すると関節破壊（シャープ・スコア 約0.5）はほとんど進行がストップした。しかも一年経ってみてみると骨糜爛が治癒し、関節破壊が修復するような例まで登場してきた。生物学的製剤をMTXと併用するとこれはゼロから比べてマイナスに変化したということは関節破壊が修復した例ですがなんと40 - 50%関節破壊が良くなった。こういうデータがこの生物学的製剤で出てきました。

これは最もインパクトの強い生物学的製剤の関節破壊の抑制データですが、MTXの使用歴ない患者さん達に各群200例、MTX単独使用二年、エンブレム単独使用二年、MTXとエンブレムの併用群、縦軸が関節破壊（シャープ・スコア）、1 - 2年経つと関節炎をコントロール出来たと思っていた、群は関節破壊がD（3.340）にすすんでしまった、群は関節破壊(1.100)を有意に抑えたがゼロに出来なかった、群は95%信頼区間をもって関節破壊(-0.560)はマイナスにふれた。すなわち集団として関節破壊が修復に向かった。上手にこの生物学的製剤を使うと関節破壊の進行をゼロに抑え、場合によって関節修復まで起こることが期待される。ただこの生物学的製剤には重篤副作用が5 - 6%あります。主なものは感染症ですね、そこでこれを使用ときに感染症の有無を十分チェックすること。また使用している間も感染症のモニタリングをきちっとして中耳炎、副鼻腔炎、扁桃腺炎、気管支炎、膀胱炎、卵巣嚢腫、肛門周囲膿瘍、皮膚化膿症に注意してこの生物学的製剤を使って下さい。生物学的製剤を注意して使用した結果、副作用で一番高いピークはやはり感染症、これはタクロリムスと同じ。たとえばレミケードは5%、エンブレムはトータルとして2.5%、タクロリムスは2%でしたから数字的には低いですが約5%の方に重篤な副作用がでる。重篤な副作用の内訳は細菌性肺炎、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、結核、それから感染症ではないが間質性肺炎です。私たちはエンブレム220例、レミケード300例使っておりますが副作用で中止した例は一年経って大体5 - 6%ぐらいでエンブレムもレミケードもあまり変わりありません。ただレミケードの場合には途中で二次無効例、効果が長持ちしなくなる例、あるいはすごく良く効いてレミケードがいらなくなる例があり継続率はエンブレムに比べると下がります。

最後になりますがりウマチの治療というのは新しい薬剤が登場してきて、今までは効果的な薬

はありませんでしたが、今は緩解まで目指す、緩解というのは関節炎がない炎症反応正常ですから昔でいう完治に近い状態までが現実的なゴールで、関節破壊を抑制し、修復まで向かわすことが出来るようになってきた。リウマチの治療は、これは治らない身近な難病であるといわれた時代は過ぎ去って今は緩解まで現実的なゴールになったということでもあります。

そういうことで今後ますます新しい薬剤が導入されてきますのでどうか皆様も関節リウマチに良い治療をして頂いてこのような緩解を目指した治療をして頂ければ幸いで御座います。どうもご静聴有り難うございました。

《编者注》治療についてはMTX（メトトレキサート）はリウマチ治療のアンカードラッグである、に始まった。サイトカイン阻害薬インフリキシマブ、エタネルセプト、私にとっては始めて聞く薬、竹内教授の講演は関節リウマチの全てを大変分かりやすく、最近の治療薬についても自験例を示しながら教えていただいた。県内科医会理事吉村先生には、講演のテープの全てを起こして頂きました。大変中身の濃い内容ですので是非ともご一読下さい。

渋川地区内科医会だより

以前、この「群馬県内科医会だより」でもご案内させていただきました「糖尿病を考える市民公開セミナー」（渋川地区医師会、渋川地区内科医会、渋川市、吉岡町、榛東村主催）が平成19年9月9日（日）、渋川市プリオパレスで開催されました。

木暮 治一渋川市長、櫻井 芳樹渋川地区医師会長御挨拶の後、講演会に移り、まず群馬大学医学部教授 伴野祥一先生が、「生活習慣病と糖尿病」と題し、糖尿病で年間3500人が失明、腎症による新規血液透析導入は年間13000以上、壊疽による足の切断は年間3000人以上などの現状を挙げ、糖尿病の基本的な知識や小児期からの食育による糖尿病発症の予防の必要性など、一般にも分かりやすい内容で御講演いただきました。続いて群馬大学教育学部教授 高橋久仁子先生には「食べ物神話の落とし穴」と題し、テレビの健康番組などで流布される今日の健康食品に対する誤った知識への提言、最後に「ヘルシーと言われる食品」を片っ端から食べても「ヘルシーな食生活」にはならない、「それ」さえ食べれば食事療法も運動も不要で血糖を良好にコントロールしてくれる夢のような「食品」はないと御講演を締めくくられました。

今回の市民公開講座の趣旨に御理解いただき、多くの自治体に主催者として参画いただきました。マンパワーのうえでも多くの保健士さんた

ちにご協力をいただき大変助かりました。そして200名以上の一般来訪者があり、身体・腹囲測定、血圧・血糖測定、HbA1c測定などのコーナーには長い列が出来ておりました。ただしHbA1c測定には新鮮血を用いなければならず、時間も7-8分位かかります。2台フル活動しても1時間で10検体程度がやっとで、30検体位の測定を予定していたのですが、随時血糖140mg/dL以上の方は50人、以前治療歴のある人で測定希望者もあり、HbA1c測定の予定数は難なくクリアすることとなりました。

今回の来訪者の特徴として、一度は糖尿病と診断され通院したことはあるが中断している人が多く、118人の健康相談をうけられた方のうち血糖が200mg/dL以上の方が12人、HbA1c 6.0%以上の方は16人もいました。いろいろな事情で受診をしなくなったが、心のどこかで心配している部分があり、日曜日ということもあり来訪されたのだと推察しています。このような企画を契機として、再度医療機関を受診されるきっかけとなってくれればと思っております。

今月は群馬県糖尿病代謝セミナーと群馬血管医学研究会が開催されます。ご参加お待ちしております。

(I.Nagashima)