

気をつけないといけないリウマチ合併症の管理

大塚 毅 宗像医師会病院
(2010年、第11回博多リウマチセミナー)

関節リウマチ (RA)は破壊性関節炎を主体とするが、治療が不完全であれば慢性に経過し自然治癒はきわめて難しい。経過中には間質性肺炎は20%近くに認められ、なかには強い血管炎を合併することもある。寛解を目指す治療も普及しているが、患者の苦痛を和らげてADLを維持するために種々の薬剤も使用される。したがって、関節外症状を呈する場合には薬物治療による副作用を鑑別しつつ、対応しなければならない。また、加齢とともに代謝疾患・循環系疾患・悪性腫瘍の合併は増加するため早期発見・早期治療も必要となってくる。

一方、多くの疾患に対して医療者と患者が特定の臨床状態で適切な決断を下すための標準的指針として診療ガイドラインが作成されている。ガイドラインはすべての患者に画一的な診療を強制するものではないし、個々の患者に応じた診療方針を採らなければ単なる免罪符になりかねない。

治療方針について

一般論を紹介することはきわめて難しいが、合併症の早期発見と基本的な対応について検討する。

各診療ガイドラインをRA患者合併症に適応するには規制が加わる！！

- ①多関節機能不全によるADLの低下
- ②RA活動性の変動に伴うADLの変動
- ③合併症の重要度のランク付けが必要
- ④免疫抑制療法実施中にはより細心の注意
- ⑤医師の専門性

罹病長期化・高齢化



RA患者の合併症に対して、それぞれのガイドラインのみに基づいて対応することは難しい。

1. 全身症状に基づいて

1) ☐発熱

微熱主体⇒RAのみで38度を超えることはまずない。
RAと診断したあとで経過観察中に38度を超えるならば、
悪性関節リウマチのような血管炎合併
他の膠原病の合併
感染症合併
薬剤アレルギー
あるいは誤診を考える。

表1 RA患者発熱時に気をつけておきたいこと

関節外症状の有無

皮膚症状
(日光過敏・紅斑・痒疹・紫斑・出血傾向・びらん・潰瘍)
レイノー症状
筋肉痛・筋力低下
心肺症状の有無 (咳嗽・息切れ・呼吸困難)
消化器症状の有無 (消化不良・下痢)
感覚器症状の有無
臨床検査値異常の有無

2) ☐倦怠感

RAによる
うつ状態による (ステロイド剤服用時にもある)
薬剤による (MTX服用時)
貧血その他の合併症による

3) ☐身体活動の低下

4) ☐筋萎縮

5) ☐体重減少 ⇒悪性腫瘍、糖尿病の悪化、甲状腺機能異常など

2. 感染症

- 基本的に発熱疾患が多いがNSAID使用中には高熱にならないことがある。
- 局所症状や痛みを伴う場合には、罹患臓器を想定して診察し、検体検査の内容をよく検討する。
最低3日毎には受診を勧めて、1週間経っても改善傾向がないならば精密検査を必要とする。
- 带状疱疹は領域限定の単なる末梢神経痛のような違和感を患者が急に訴えるときに在りうる。
⇒医師も見逃しやすくなっていることがあるので、前もって起こりうる症状を説明しておくべきである。早期治療は疱疹後神経痛防止に必要である。
⇒ステロイドやMTX以上の免疫抑制剤使用中の患者には注射製剤を強く勧める。
- 白癬症は比較的多い。軟膏や塗布液を使用後1ヶ月以上改善が認められない場合は、内服剤に切り換える必要があるので皮膚科専門医に委ねる。
- 角結膜炎も比較的多い。シェーグレン症候群などへの点眼薬処方基本的には可能と思われるが、感染症が疑われる場合には眼科受診を勧める。
- 胸やけや胸のつかえ感を訴える場合には、口腔～食道カンジダ症を起こしていることがある。
口腔観察で診断可能なこともあるが、上部消化管内視鏡で発見可能である。
アムホテリシンBシロップのうがい・飲み込みだけで治癒の可能性あり。

3. 臨床検査異常

1) 血液一般

- | | | |
|-------|---|----------|
| □貧血 | 鉄剤に反応せず、RA改善に伴い徐々に回復
鉄剤の過剰投与とならないように注意
急速な低下は、出血や骨髄抑制を考慮 | 消化管の定期検査 |
| □白血球数 | 増加：RA活動性により（＋） 1.2万を超えることはまれ
ステロイド剤常用により（＋＋） 2万を超えることはまれ
感染症合併により（＋＋＋） 基準値内でも上昇傾向により判断すべき
減少：RAの活動性低下により（＋）
他の膠原病の鑑別必要（オーバーラップ例で元々低いことあり）
薬剤による骨髄抑制（＋＋＋） | |
| □血小板 | 増加：RA活動性により（＋）
減少：RA活動性低下により（＋）
薬剤による骨髄抑制（＋＋＋） DICの合併など | |

2) 生化学・免疫学その他

- 高ガンマグロブリン血症がある場合には他の自己抗体が増加している場合も多い。
勿論、肝疾患合併に注意。
- トランスアミナーゼ(GOT, GPT)を肝機能と捉えがちになることに注意。CPKやアルドラーゼも検討して、筋由来（心筋・骨格筋）の有無を検討する。
心筋：胸痛、不整脈、心不全徴候の有無。
骨格筋：筋肉痛や脱力の有無（皮膚筋炎/多発性筋炎あるいは横紋筋融解）
- 胆道系酵素(γ -GTP, ALP)上昇は薬剤性肝障害のほか、自己免疫的機序で起こることあり。
- 甲状腺疾患（橋本病・バセドウ病）の合併はしばしば経験する。甲状腺機能の高低によりコレステロール値やCPKあるいは肝胆道系酵素の異常を来たすことがある。
- 代謝性疾患はステロイド治療時にはとくに注意を要する。
少量使用時には基本的に無症候であるが、脂質/糖質は必ず変動すると考えるべきである。
- CRPは極めて有用な炎症マーカーであるが、単にRAのマーカーでないことを意識すべきである。
特に、トシリズマブ治療では急速に低下し、RA治療の効果判定につながらない。
- アルブミン低下が進行する場合には、一般的な体力低下を考えるとともに、薬剤の副作用が出現しやすいことを念頭に置き、原因を精査すべきである。
- RA治療中に一般状態の悪化が認められる場合には補体系も測定する。

4. メタボリック症候群

RA治療中に起こりやすい要因＝肥満にいたる悪循環

関節炎・筋力低下→運動不足→廃用萎縮→運動不足

薬物による誘発

副腎皮質ステロイド剤（医原性クッシング）

→肥満・血圧上昇・高脂血症・糖尿病

シクロスポリン・プロGRAF・レフルノミド→血圧上昇

ミゾリビン、MTX →血糖上昇

加齢変化

遺伝的素因

健康志向と医療費抑制政策が相俟って、メタボ対策が重要な関心事となった。表2, 3に高脂血症や糖尿病の診断基準ならびにガイドラインを示したが、いずれも食事療法／運動療法が治療の基本となっている。これらのコントロールは、動脈硬化性疾患や糖尿病合併症の予防が目的である。高齢者高脂血症治療の必要性については、いろいろな見解があるのも事実である。

1) 食事療法

RA患者の場合に食事・運動指導を通じて合併症対策をするには、いくつかの背景を考慮していかなければならない。はじめに示したように、発症初期よりコントロール良好なケースについては健常人と同じライフスタイルを送ってもらうことが可能である。しかし、ADLは長い罹病期間やRA活動性の亢進によって継続的にあるいは急速に低下する。
□食事はADLの低下した人では楽しみの一つであるから、外来で「食事療法を守りなさい。」と言葉を繰り返しても継続的治療は難しい。

一般論としては、

□カロリーを取りすぎず不飽和脂肪酸や食物繊維を適度にとることが勧められるが、

□コレステロールの多い食べ物や脂肪を取りすぎない。

□中性脂肪（トリグリセライド）が高いときは糖分やアルコールを取りすぎない。

□血中脂質に異常がない方が極端な食事療法を行うと健康にはかえって害になる。

3 kg 減量には 21,000 kcal の消費、30日 間で3 kgやせるには1日700 kcalの消費が必要で、

1) 食事のカロリー制限は標準体重×22-25 kcal。特に脂肪を制限し、蛋白質は十分に取る。

2) まとめ食（朝食抜き）、ながら食、夜食、間食、早食、やけ食、気晴らし食いの
是正をして、ゆっくりよくかんで、食事を楽しむことを勧める。

□ガイドラインを金科玉条のように振りかざすのはRA専門医として物足りない経験することが多い。

□多くの病院で管理栄養士による指導体制が出来ているので、医療機関を受診してもらうのも一手である。

□行政主導の健康教室でも食事・運動に関する講習会が組み込まれている。

□巷間でも、宅配業者が（弁当形式・材料形式）1日3食で2千～3千円で受注している。

2) 運動療法

「歩行」が常に語られるが、表4に示すようにRAによる下肢病変が強い場合には極めて指導が難しく、プール・温水槽で関節への負荷のかかりにくい運動を試みて、増悪しない程度を経験的に知ってもらうのは重要であろう。当然、理学療法士の指導に期待するところが大きい、他の合併症の有無について検討しつつ進めることが重要である。運動においても食事と同じように楽しみながら継続できることが重要であるが、ゲーム性や危険性を伴うものは避けるべきである。

図1 危険因子の合併数と冠動脈疾患・脳梗塞発症
対1,000人／年

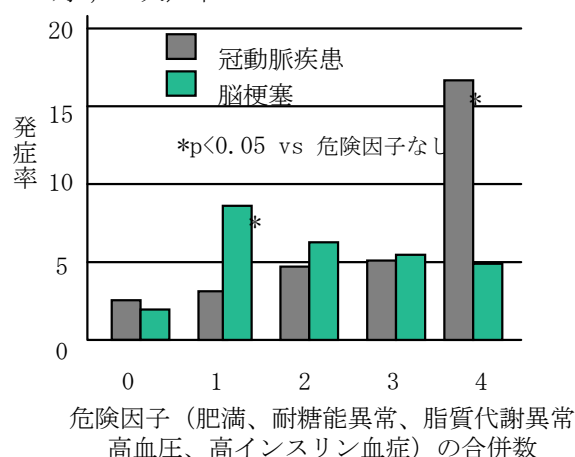


表2 スクリーニングのための高脂血症診断基準（2007年版）

空腹時採血によるリポ蛋白プロファイル mg/dL
高LDL-コレステロール血症 ≥ 140
低HDL-コレステロール血症 < 40
高トリグリセライド血症 ≥ 150
高コレステロール血症 ≥ 220

表3 糖尿病の治療の目標

評価	優	良	可	不可
HbA1c	5.8 未満	5.8~6.5	6.6~7.9	8.0以上
空腹時	100未満	100~119	120~139	140以上
食後2h	120未満	120~169	170~199	200以上

表4 運動療法の実施条件

- a. 自覚症状：胸痛、動悸、息切れ、めまい、失神あるいは腰痛、関節痛などが無いこと
 b. 現在の病気：心臓病、安静時心電図異常、腎臓病、肝臓病などが無いこと 糖尿病、高血圧症、高脂血症、肥満症が軽症であること
関節や骨の障害が無いこと

	☐ 行っても良い	☐ 場合によっては行っても良い	☐ 行ってはいけない
糖尿病	空腹時血糖 110-139mg/dl	空腹時血糖 140-249mg/dl	250mg/dl以上 尿ケトン体陽性 尿蛋白陽性 増殖性網膜症
高血圧症	血圧 140-159/90-94mmHg	血圧 160-179/95-99mmHg	180/100 mmHg以上 心拡大・腎障害
高脂血症	総コレステロール 220-249mg/dl 中性脂肪 150-299mg/dl	総コレステロール 250mg/dl以上 中性脂肪 300 mg/dl以上	
肥満症	B M I 24.0-29.9	下肢障害	B M I 30以上

糖尿病治療の第一の目標は血糖値を良好にコントロールして合併症を予防すること。血糖値を正常に近づければ合併症がでる心配が少なくなる。

食前血糖80-120 mg/dl
 食後血糖100-160 mg/dl
 HbA1cは5.8%以下が理想。

3) 薬物療法

a. 高脂血症 スタチン系 コレスチラミン系 フィブラート ニコチン酸系 プロブコール

食事療法や運動療法をしっかりと行っても改善しないときは薬物療法を考える。既に心筋梗塞などの動脈硬化性疾患を起こしたり、高血圧症、糖尿病なども合併している患者には特にしっかりと治療する。高齢者に対して積極的に行うかどうかは議論の盛んなところである。

b. 高血圧症

高血圧症は他の危険因子数によってコントロールを急ぐべきである(表5)。リウマチ医として対応可能なのは基本的に本態性高血圧であるが、軽症であれば家庭血圧測定を推奨しつつ、ストレス因子を探ることも必要である。塩分制限や適正運動も生活習慣に取り入れつつ、精神安定剤が有効な場合もある。図2に高血圧学会が推奨するガイドラインを記したが、心臓の器質的病変の有無や不整脈あるいは頸動脈エコーや脳MRI/MRAにより脳卒中の素因を早めにチェックすることで、患者の不安要因を減らすことも必要であろう。

表5 高血圧治療ガイドライン (日本高血圧学会)

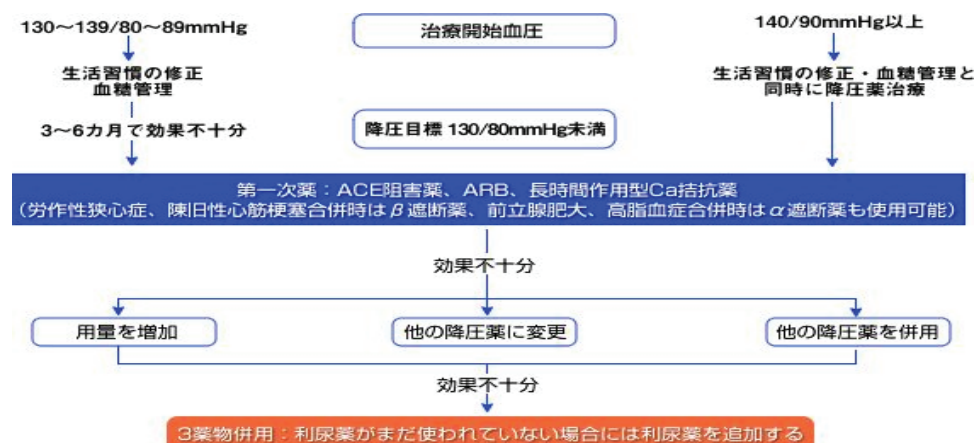
	軽症	中等症	重症
危険因子なし	低リスク	中等リスク	高リスク
糖尿病以外の1-2個の危険因子あり	中等リスク	中等リスク	高リスク
糖尿病、臓器障害、心血管病 3個以上の危険因子のいずれかがある	高リスク	高リスク	高リスク

軽症： 140~159/90~99mmHg
 中等症： 160~179/100~109mmHg
 重症： ≥180/≥110mmHg

- 1) 食塩制限6g/日未満
- 2) 野菜・果実の積極的摂取
- 3) 適正体重の維持：BMI<25
- 4) 運動療法：心血管病のない高血圧患者対象で、有酸素運動を毎日30分以上を目標に定期的に行う
- 5) アルコール制限：
 エタノールで
 男性は20~30ml/日以下
 女性は10~20ml/日以下
- 6) 禁煙

生活習慣の複合的な修正はより有効
 *ただし、野菜・果物の積極的摂取は、重篤な腎障害を伴うものでは、高K血症をきたす可能性があるので推奨されない。また、果物の積極的摂取は摂取カロリーの増加につながるがあるので、糖尿病患者では推奨されない。

図2



c. 糖尿病

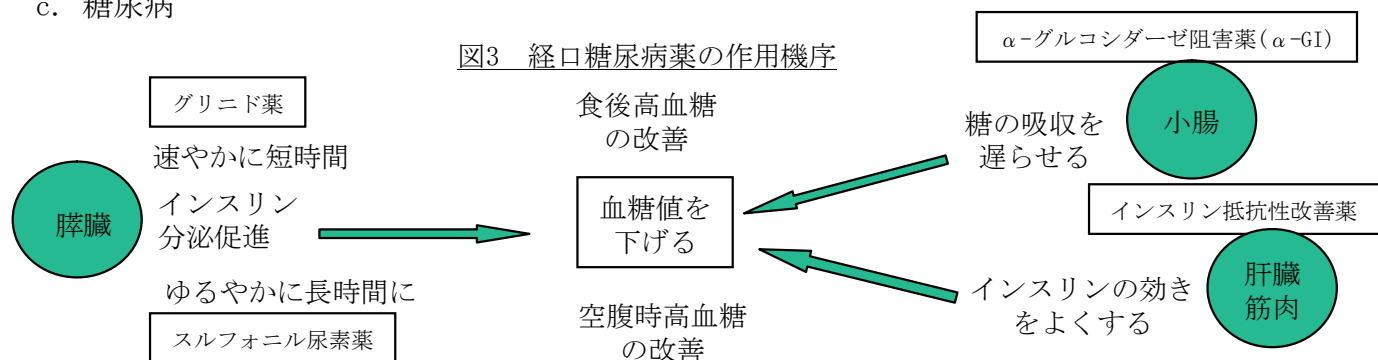


図3に経口糖尿病薬の作用機序を示したが、ステロイドによるNIDDM誘導など空腹時血糖値が正常でも、食後血糖値が上昇しているタイプが多い。

*インスリン抵抗性とは正常血糖値を保つのに必要なインスリン量が増加した状態

1. ☐ 家族歴の有無をチェックする。
2. ☐ 食事・運動療法は基本であるが、食後高血糖患者にはα-GIは使用しやすい。
3. ☐ ステロイド治療の是非を前もって検討しておく。
4. ☐ ステロイド誘導性の場合、減量に伴い改善していく可能性が高い。
5. ☐ 75gOGTTにて診断を確定する。インスリン分泌能を平衡して検査する。
6. ☐ HbA1cを定期的にチェックする。
7. ☐ インスリン導入が必要な場合には、必ず専門医と相談すること。
8. ☐ 糖尿病triopathyのチェックを行う（眼症、腎症、神経障害）

5. 腎・尿路系合併症

- ☐ 患者の愁訴と検尿所見で治療の是非を考えることは概ね可能であるが、発熱・激痛を伴う場合には感染症や器質的異常を疑って、血液生化学検査とともに画像検査を必要とする。
- ☐ DMARDその他の薬剤による腎障害は一般に腎間質といわれることが多いが、蛋白尿出現の際には薬剤中止後も数ヶ月～1年以上経たなければ改善しないことも多い。（大塚私見）
- ☐ 長期にわたり潜血反応を含めた検尿異常が続く場合には細胞診を積極的に行うべきである。

6. 皮膚・感覚器の合併症

1) 皮膚症状

特にステロイドが長期にわたったRA患者では皮膚萎縮・血管の脆弱性により皮下出血がきわめて広範に生じる。また、関節変形により非生理的な圧迫が生じて皮膚潰瘍や胼胝を形成し、RA活動性が薬物により低下しても患者のQOLを低下させる素因になっている。活動性が高いRA関節より末梢側にリンパ性浮腫として生じることが多いが、高齢患者では心不全徴候として観察されることもあるので注意を要する。

2) 眼症状

眼乾燥（ドライアイ）はシェーグレン症候群合併のみならず、多くの患者に合併していることがある。基本的には点眼薬による補充（涙液成分、ヒアルロン製剤）により症状が軽快するが、血管炎合併を来した場合は上強膜炎は見落とさない事が肝要である。また、ステロイド長期使用例では白内障・緑内障などの合併も鑑みて治療薬選択が必要である。

3) 血管の合併症

全身血管炎型では既存の関節リウマチによる多発関節痛（炎）のあるところに、発熱（38° 度以上）、体重減少を伴って皮下結節、紫斑、筋痛、筋力低下、間質性肺炎、胸膜炎、多発単神経炎、消化管出血、上強膜炎などの全身の血管炎に基づく症状がかなり急速に出現する。末梢動脈炎型では皮膚の潰瘍、梗塞、又は四肢先端の壊死や壊疽を主症状とする。全身血管炎型ではリウマトイド因子高値、血清補体価低値、免疫複合体高値を示す。

7. 消化器の合併症

1) 口腔・食道

シェーグレン症候群：唾液分泌能の低下

疾患活動性↑のとき唾液腺圧痛、発熱（38度以上）

口内炎・舌炎：DMARD副作用

感染症：口腔カンジダ症

- ・急性偽膜性カンジダ症

白苔は易剥離性で剥離後の粘膜びらん面は発赤し出血をきたしやすい。この時期に強い摂食時痛があり、次第に白苔は剥離しにくくなります。

- ・急性萎縮性カンジダ症

急性萎縮性（紅斑性）は抗生物質の長期使用による菌交代現象の結果として生じる。急性偽膜性カンジダ症の被苔が除去されると本病型となる。自発痛の強いびらんが特徴である。



カンジダ症では擦過によりある程度除去可能

2) 胃・腸

薬剤性：とくに非ステロイド系消炎鎮痛剤 (NSAID)

NSAID使用中には疼痛を感じないことが多い。

問診：便の性状、心窩部～腹部不快感、胸やけ

身体所見・検査：貧血の推移

3) 肝

B型肝炎ウイルス陽性患者には

肝臓学会では

HBsAg(+)には癌化学療法終了後も半年以上はラミブジン併用

HBVコア関連抗原が陰性かかなり低値ならばラミブジン中止可能と考えている

肝障害（トランスアミナーゼ上昇）が認められたならば、

☐ 肝炎関連ウイルスのチェック

その他の血液性化学検査および腹部エコーを施行する。

☐ 可能な限り薬剤を中止（あらゆる薬剤に可能性あり）して安静を保つよう指導。

☐ トランスアミナーゼ値が<100ならば外来経過観察で可能

トランスアミナーゼ値が急速に>200に上昇するならば、入院での経過観察を勧める。

8. 骨の合併症

RAに伴う骨粗鬆症

全身性骨粗鬆症：加齢変化とRAではステロイド投与の影響⇒腰椎など

傍関節性骨粗鬆症：RA炎症により骨吸収サイトカインにより進行⇒大腿骨頸部、踵骨

脆弱性骨折予防のための薬物治療開始基準

1. 脆弱性既存骨折がない場合

①腰椎、大腿骨、とう骨または中手骨BMDがYAM 70%未満

②YAM70%以上80%未満の閉経後女性および50歳以上の男性で、過度のアルコール摂取、現在の喫煙、大腿骨頸部骨折の家族歴いずれか1つを有する場合

2. 脆弱性既存骨折がある場合（男女とも50歳以上）

*BMD：骨密度 YAM:若年成人平均値

9. 呼吸器の合併症

感染症：免疫抑制による気管支炎・肺炎（肺炎球菌・日和見感染）

上気道症状（咽頭・喉頭痛）あれば、まず是对症療法あるいは経口抗生剤（一般採血検査施行）
喀痰の新たな出現あれば必ず起炎菌同定・感受性提出

上気道症状（－）で発熱、咳あるいは喀痰
⇒単純X線：肺炎像（－）⇒経口抗生剤
⇒3日間以内に効果（－）⇒製剤変更
⇒1週間改善なければXP再検査あるいはCT

⇒単純X線：肺炎像（＋）⇒入院。抗生剤点滴

血液・尿検査は必ず併行して行うこと

急性気管支炎・肺炎：いわゆる肺炎（咳、痰、胸痛）→抗生物質や気管支拡張剤

難治性の場合結核は常に頭に置くべきであるし、基本的にツ反は発症の有無に無意味である。
採取検体の結核菌（塗抹培養）同定を試み、クオンティフェロン測定にさらにはDNA-PCR検査など
を通じて検討する。

S₀₂測定は無口で愁訴の少ない患者には是非実施したい。
呼吸困難あればO₂投与⇒入院

肺炎球菌ワクチン

・肺炎球菌ワクチンの再投与問題：

1. 過去にこのワクチンを受けたことのある人は、再接種不可
2. 短期間で再接種を行うと接種した部位での強い副反応増加。5年以上間隔をおけば副反応も減るが、日本では再接種不許可。日本の厚生労働省は再接種を厳重に禁止

アメリカでもはじめのころは再接種すると腕が腫れ上がることで、5年以上10年位も抗体が持続するので、1回接種が標準。

抗体価が極めて徐々に下がってくること、腕の腫れは生じても重大な副作用ではないことから、最近肺炎球菌ワクチンの再接種を積極的に行うように潮流が変わってきている。できてから新しいワクチンであるので、どのような人に再接種すべきか、何年をあければよいのかに明確な科学的根拠はいまだない

副鼻腔・気管支症候群

RA患者に慢性副鼻腔炎・気管支拡張症あるいは慢性気管支炎を合併していることが多い。
これらの慢性感染症管理として、喀痰融解剤やマクロライド系抗生物質の少量持続投与が有効な場合があり、同時にRA活動性が低下することを経験する。（大塚私見）

胸膜炎

胸痛→原因精査・原因治療

間質性肺炎

空咳、息切れ、S₀₂低下→ステロイド剤、原因薬剤の除去、免疫抑制剤の強化

	推定患者数	間質性肺炎合併患者数	間質性肺炎合併率
関節リウマチ	700,000人	98,000人	14%
皮膚筋炎・多発性筋炎	1,200人	552人	46%
強皮症	4,000人	2,240人	56%
混合性結合組織病	3,000人	1,400人	47%
全身性エリテマトーデス	12,000人	360人	3%

間質性肺炎の病態と治療、診療新社（1996）厚生省統計資料

* 空咳が続く画像診断で明らかな病変がないのに、薬剤中止で症状が改善することがある（大塚私見）。