

RA 患者における合併症（高脂血症、糖尿病、高血圧、肝炎）への対処法

大塚 毅 宗像医師会病院
(2008年、第9回博多リウマチセミナー)

メタボリック症候群

動脈硬化の危険因子が、一個人に集積している状態。(1) (2) (3)

個々の危険因子の程度が軽くても、重複すると動脈硬化性疾患発症が相乗的に増加。

高コレステロール血症（甲状腺機能低下症の鑑別要）に匹敵する強力な危険因子

内臓脂肪蓄積を必須項目にするマーカーとしてウエスト周径男性 85 cm 以上女性 90 cm 以上
これらの値は CT スキャンでも内臓脂肪面積 100 cm²に相当する。

上記に加え以下の2項目以上のリスクを有する場合はメタボリックシンドロームと診断する。

- 1) 高TG血症 (≥ 150 mg/dL) and/or 低HDLコレステロール血症 (< 40 mg/dL)
- 2) 血圧高値収縮期血圧 ≥ 130 mmHg and/or 拡張期血圧 ≥ 85 mmHg
- 3) 高血糖空腹時高血糖 ≥ 110 mg/dL

RA におけるメタボリック症候群

RA 治療中に起こりやすい要因

関節炎・筋力低下 → 運動不足 → 廃用萎縮 → 運動不足 → 肥満にいたる悪循環

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

ミゾリピン、MTX → 血糖上昇

RA 病態が動脈硬化性疾患の誘因

RA と OA における冠動脈疾患発症の危険性の比較試験メタボリック症候群にインスリン抵抗性および HDL コレステロールの低下が関与 (4)

DMARDs 治療が冠動脈疾患発症の危険を軽減する (5)

コントロール不良の中老年患者ほどメタボリック症候群になりやすい。(6)

RA 治療が動脈硬化性疾患の誘因

RA に対する中等量のステロイド治療は高血圧発症につながる (7)

高脂血症

高齢者高脂血症の治療は必要か？

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	
LDL-コレステロール (LDL-C)	高LDL-コレステロール血症 ≥ 140
HDL-コレステロール (HDL-C)	低HDL-コレステロール血症 < 40
トリグリセライド (TG)	高トリグリセライド血症 ≥ 150

この診断基準は薬物療法の開始基準を表記しているものではない。

薬物療法の適応に関しては他の危険因子も勘案して決定されるべきである。

総コレステロール (TC)	高コレステロール血症 ≥ 220
---------------	-----------------------

LDL-C 値は直接測定法を用いるが Friedewald の式で計算する。

[LDL-C = TC - HDL-C - TG/5 (TG が 400mg/dL 未満の場合)]

TG 値が 400mg/dL 以上の場合は直接測定法にて LDL-C 値を測定する。

食事療法

カロリーを取りすぎず（糖尿病・肥満症に準じて）、不飽和脂肪酸や食物繊維を適度に取り取る。

コレステロールが高いときは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。

長く続けることが最も重要!!

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。

1) 食事のカロリー制限

標準体重× 22-25 kcal に制限。特に脂肪を制限し、蛋白質は十分に取る。

2) 食習慣の改善：

まとめ食い（朝食抜き）、ながら食い、夜食、間食、早食い、やけ食い、気晴らし食いの是正。

ゆっくりよくかんで、食事を楽しむ。

運動療法

中程度の運動（壮年者では 1 分間の脈拍が 120 程度になるような運動）を、毎日最低 30 分おこなう。

運動療法は心臓・肺・筋肉の機能を強化するほか、肥満を改善し動脈硬化をおこす LDL を低下させ、動脈硬化を予防する HDL を増加させる。

中性脂肪（トリグリセライド）、血圧、および血糖も低下させるので、高脂血症・脂質代謝異常症の治療および動脈硬化症の予防に有効。

体調不良の場合に運動することは危険で、糖尿病・高血圧・肥満・高脂血症の重症患者は、かえって害になる。

運動療法を行うときの一般的な条件は？

軽い自覚症状がある、安静時の心電図に軽度の異常がある、

血圧や血糖がかなり高い人は、あらかじめ試しに軽い運動をしてみて症状や検査結果が悪くならないことを確かめる（運動負荷試験）。

中年以降（40～50 歳以上）の方はなるべく運動負荷試験をしてから、実際の運動療法を開始するほうがよい。

心臓病などがない中年の方では、息が切れない程度、つまり脈拍が 1 分間に 110～120 程度になるような運動
例えば、早歩き、サイクリング、水泳などをできれば毎日 30 分以上行う。

運動療法の目的は毎回の運動で直接ぶどう糖や脂肪を燃やすことではない。

長期的な運動で筋肉量や筋肉を流れる血液の量を増やし、全身の細胞を活性化すること。

運動療法を行う条件

1 自覚症状

胸痛、動悸、息切れ、めまい、失神などがなく、腰痛、関節痛などがなく、

2 現在の病気

心臓病、安静時心電図異常、腎臓病、肝臓病などがないこと。関節や骨の障害がないこと。

糖尿病、高血圧症、高脂血症、肥満症が軽症であること。

糖尿病、高血圧症、高脂血症、肥満症の運動療法を行う具体的な条件は？

	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	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	160 ~ 179 / 95 ~ 99mmHg	180 / 100mmHg 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 300mg/dL 以上	
肥満症	BMI 24.0 ~ 29.9	下肢障害	BMI 30 以上

心拍数（脈拍）による判断法

年齢	50%強度運動時の心拍数（1 分間）
20 才代	126 ~ 130
30 才代	121 ~ 125
40 才代	116 ~ 120
50 才代	111 ~ 115
60 才代	106 ~ 110

薬物療法

食事療法や運動療法をしっかりと行っても血液の脂質があまり改善しないときは？

薬物療法によりコレステロールや中性脂肪（トリグリセライド）の値を改善する。

既に心筋梗塞などの動脈硬化による病気を起こした患者、高血圧症、糖尿病などの生活習慣病も合併している患者には特にしっかりと治療する。

スタチン系（日本で開発された薬です）

コレステラミン系

フィブラート系

ニコチン酸系

プロブコール

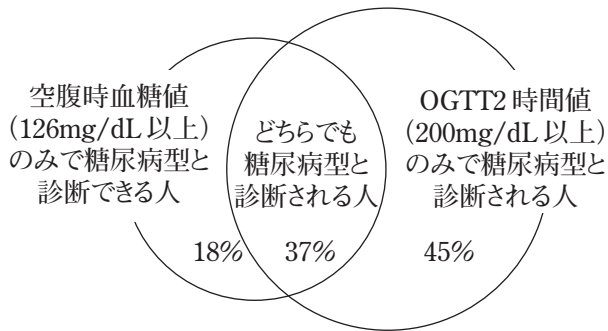
糖尿病の治療の目標は？

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近づけるほど、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、グリコヘモグロビン (HbA1c) 5.8%以下。

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。



コントロールの評価	優	良	可	不可
HbA1c	5.8 未満	5.8 ~ 6.5	6.6 ~ 7.9	8.0 以上
空腹時血糖値	100 未満	100 ~ 119	120 ~ 139	140 以上
食後 2 時間の血糖値	120 未満	120 ~ 169	170 ~ 199	200 以上

インスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) : 高血圧症、脂質異常、肥満の治療も必要。

具体的な治療方法は？

糖尿病の治療の基本は 1) 食事療法 2) 運動療法

肥満はインスリンの作用を妨害するので大敵。

身長 m × 身長 m × 22 → 標準体重 kg (標準体重を 20% 以上 → 肥満)

米国女性では BMI 27 以上で全死亡率が 1.2 ~ 1.5 倍、心血管死が 2 ~ 4 倍

食事療法

栄養素をバランスよく取り、標準体重を維持する。

弱まったインスリンの働きに合わせた食事量にする。

食物は体内でほぼ完全に利用され、余分なブドウ糖が血液中にあふれない。

運動療法

ブドウ糖をよく利用する筋肉を増やし、インスリン作用を妨害する脂肪を減らす。肥満の是正。

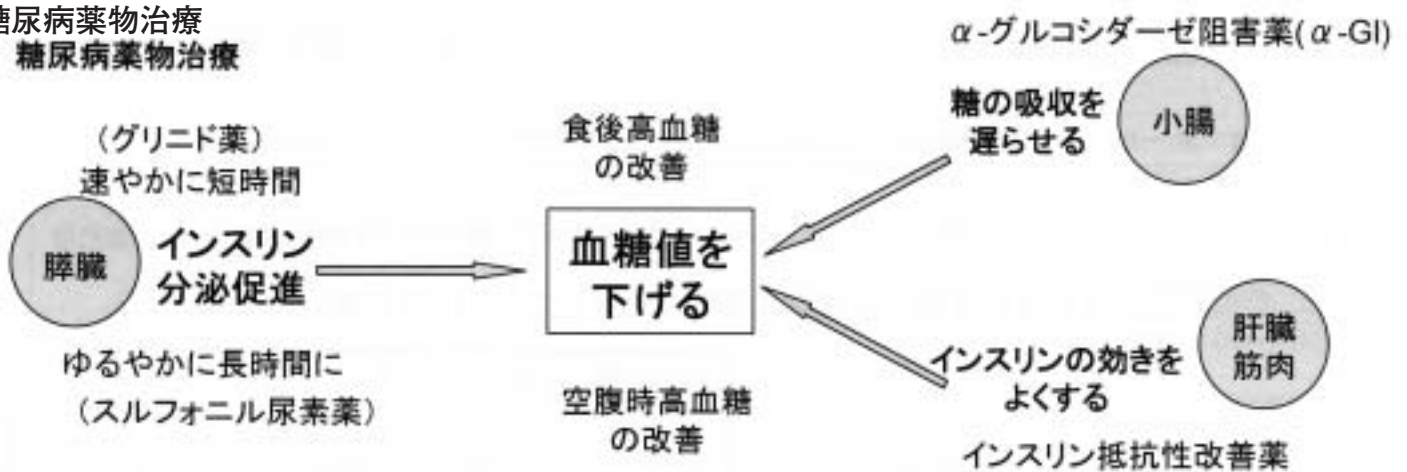
中程度の全身運動を毎日 30 分以上おこなう。

(50 歳代であれば脈拍が 1 分間に 110 程度になるような運動)

1 型糖尿病 : 体内でインスリンがほとんど分泌されないので、インスリン注射投与。

2 型糖尿病 : 食事療法・運動療法でコントロール不十分な場合、内服薬やインスリン注射が必要。

糖尿病薬物治療
糖尿病薬物治療



薬物治療の原則



高血圧治療

主要降圧剤の積極的な適応と禁忌

降圧薬	積極的な適応	禁忌
Ca拮抗薬	脳血管疾患後、狭心症、左室肥大、糖尿病、高齢者	房室ブロック(ジルチアゼム)
ARB	脳血管疾患後、心不全、心筋梗塞後、左室肥大、腎障害、糖尿病、高齢者	妊娠、高カリウム血症、両側腎動脈狭窄
ACE阻害薬	脳血管疾患後、心不全、心筋梗塞後、左室肥大、腎障害、糖尿病、高齢者	妊娠、高カリウム血症、両側腎動脈狭窄
利尿薬	脳血管疾患後、心不全、腎不全、(ループ利尿薬)、高齢者	痛風
β遮断薬	狭心症、心筋梗塞後、頻脈、心不全	喘息、房室ブロック、末梢循環障害
α遮断薬	高脂血症、前立腺肥大	起立性低血圧

選択的アルドステロン阻害薬 (SAB) (一般名: エプレレノン)

食塩摂取量の多い日本人に特徴的な低レニン性の高血圧にも優れた降圧効果

要注意～禁忌

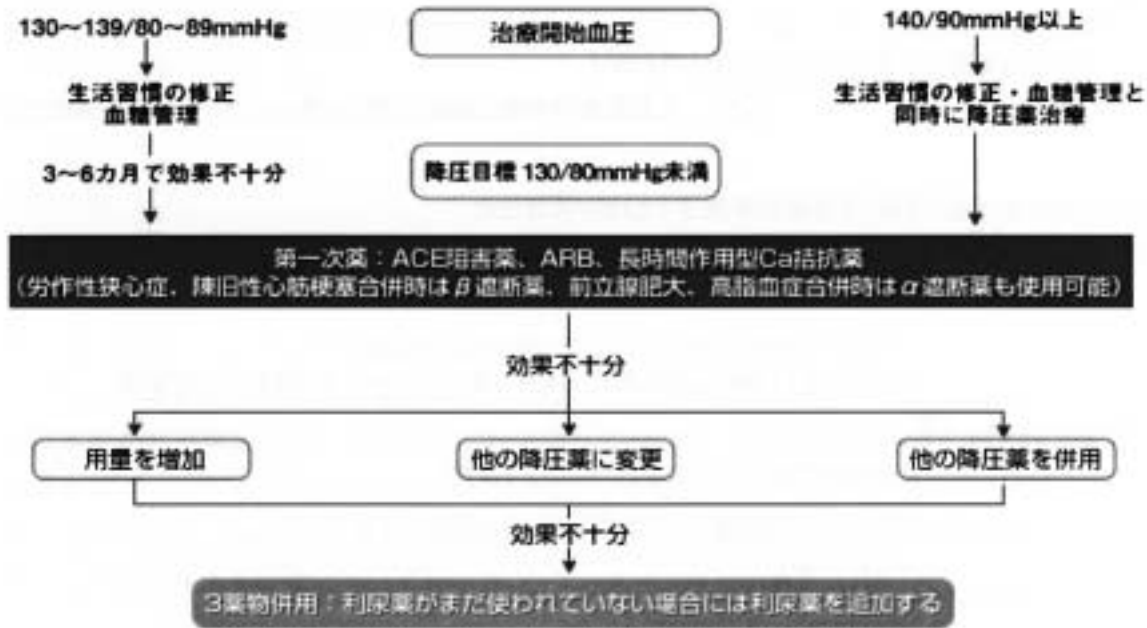
腎障害・高カリウム血症患者には

微量アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者。重度の肝機能障害。

カリウム製剤、カリウム保持性利尿薬を投与中の患者

イトラコナゾール、リトナビル及びネルフィナビルを投与中の患者

糖尿病を合併する高血圧の治療計画



RA 患者における肝炎への対応

- ① ラミブジン投与1年前後から耐性株出現、5年後に60%が耐性株化、
- ② アデホビルはラミブジン投与症例で、かつ耐性株が出現して肝炎再燃のとき。
- ③ エンテカビルは35歳以上の核酸アナログ未使用例の第一選択薬である。

B型慢性肝炎の治療ガイドライン

	HBV DNA	>7 LGE/mL (107 copies/mL)	<7 LGE/mL (107 copies/mL)
35歳未満	HBe 抗原陽性	IFN 長期間欠	IFN 長期間欠
	HBe 抗原陰性	経過観察 (進行例はエンテカビル)	経過観察 (進行例はエンテカビル)
35歳以上	HBe 抗原陽性	①エンテカビル②IFN 長期間欠	エンテカビル
	HBe 抗原陰性	エンテカビル	エンテカビル

4種類の承認B型慢性肝炎治療薬の比較

	インターフェロン	ラミブジン (ゼフィックス)	アデホビル (ヘプセラ)	エンテカビル (バラクルード)
作用機序	抗ウイルス+免疫賦活	抗ウイルス	抗ウイルス	抗ウイルス
投与経路	注射	経口	経口	経口
投与量	5~10MIU, 3~7/週	100mg/日	10mg/日	0.5~1mg/日
投与期間	2~6ヶ月	12ヶ月~	12ヶ月~	12ヶ月~
治療反応性	30~40%	17~79%	12~72%	22~90%
再発	5~10%	20~80%	20~80%	20~80%
副作用	しばしば	まれ	腎障害	まれ
耐性出現	0%	高頻度	低頻度	低頻度

B型肝炎の発症・再活性化への対応

(背景)

CD20 陽性 B 細胞非ホジキンリンパ腫

抗 CD20 抗体 (リツキシマブ) 治療成績の向上

しかし、B型肝炎の発症と劇症化や HBsAg (－) での B型肝炎発症あり

ALL や LBL におけるステロイド併用化学療法でも HBV 再活性化

ステロイド (－) でも劇症化した例 (＋)

ステロイドを使用しない方針となった。

HBsAg (＋) や HCV (＋) はすべてプロトコルから省くのみならず、HBsAg 陰性例でも再活性化するハイリスク群の同定が必要

肝臓学会では⁽⁸⁾

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

AASLD ガイドライン2007⁽⁹⁾

HBV 感染リスクの高い患者での化学療法または免疫抑制療法

投与前に HBsAg 検査

HBV キャリアーには治療の開始時点で抗ウイルス剤の投与が推奨される

a. HBVDNA が低い (<2000IU/ml=104cps/ml) 患者では投与終了後 6ヶ月間は抗ウイルス剤投与

b. HBVDNA が高い (>2000IU/ml=104cps/ml) 患者では免疫に以上がない患者と同様に治療のエンドポイントまで抗ウイルス剤投与

c. 治療期間が短い場合 (12ヶ月まで) にはラミブジンまたはテルビブジン

d. 治療期間が長く、ことが危惧されるときは、アデホビルまたはエンテカビルが推奨される

e. 骨髄抑制の観点から IFN- α は避けるべきである。

核酸アナログ投与の適応について

①肝硬変の回避

②劇症肝炎・肝不全進展の回避

③がん化学療法時：悪性リンパ腫や白血病患者が HBV キャリアーの場合、がん化学療法後に HBV の再燃が起こり、肝炎の急性増悪をきたす危険がある。事前の核酸アナログ投与により再燃防止が可能である。

各種合併症でステロイド薬などの免疫抑制薬を使用中である場合、核酸アナログ投与について専門医に相談すべきである。

④ B 型肝炎硬変：肝炎が活動性の場合

⑤肝移植症例

【文献】

(1) Nakamura Y et al. Combined cardiovascular risk factors and outcome: NIPPON DATA80, 1980-1994. Circ J. 2006 Aug;70(8):960-4.

(2) 危険因子の合併数と冠動脈疾患および脳梗塞発症の関係 大久保賢ら 臨床と研究81: 1736-, 2004.

(3) 動脈硬化性疾患ガイドライン2007年版 (日本動脈硬化学会)

(4) Dessein PH et al. Arthritis Research 4 (5), 5-, 2002.

(5) van Halm VP et al. Arthritis Research & Therapy 8 (5), 151, 2006.

(6) Karvounaris SA et al. Ann Rheum Dis 66 (1), 28, 2006.

(7) Panoulas VF et al. Rheumatology 47 (1), 72, 2008.

(8) 慢性肝炎の治療ガイド2008年版 (日本肝臓学会)

(9) AASLD Guidelines 2007