

リウマチなんかこわくない

市立御前崎総合病院 大橋弘幸

- 【1】はじめに
- 【2】リウマチの原因
- 【3】リウマチの症状
- 【4】リウマチの診断、早期診断
- 【5】リウマチの経過、予後
- 【6】リウマチの新しい治療
- 【7】おわりに

【1】はじめに

はじめまして、この文章を書いているのは、市立御前崎総合病院の大橋弘幸です。今回「リウマチなんかこわくない」との題名で講演をしますが、リウマチは今もってなかなか手強い相手です。負けないで、立ち向かいましょうとの思いを持ってお読みください。(リウマチ:関節リウマチとして使用)

ー私のリウマチとの遭遇ー

私は、1981年3月に浜松医科大学を卒業し、5月から内科の研修をはじめました。この頃、私は自己免疫という現象に興味を持ち、自分の専門は、「膠原病、自己免疫疾患」にしようと考えていました。ゆくゆくは膠原病を専門にしたいと考えていましたが、循環器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、腎疾患、神経疾患など色々な病気に出会い、様々な患者さんを担当させてもらい、とても勉強になりました。この頃は、最初の5年間ぐらいは専門とする「膠原病」から離れて、広く病気や患者さんを診療し、何でもできる医者になりたいと考えていました。「膠原病」を診療するには、内科全体の事をしっかり身につけなければならないと信じていたからです。この時期に、はじめてリウマチ患者さんを診療させてもらいました。出会いは最悪でした。私の担当した患者さんは、30年にわたりリウマチに苦しめられ、四肢の関節は腫れて変形し、動かそうとすると痛みで震え、頸椎(くび)にもリウマチが入り込んでおり、常にカラ(首を守る装具)をしていました。カラを取ると手足に痺れが起こり大変つらい状態でした。この患者さんは、プレドニンを3錠(15mg/日)、消炎鎮痛剤を2種類、ビタミンD製剤、胃の薬、高血圧の薬、漢方薬、得体の知れない民間療法薬などを服用し、朝も昼も夜も痛い痛いとなって何回もナースコールを押し続けていました。また、この患者さんは痛みのため心は晴れず、いつも医療に不満があり、愚痴をこぼし不機嫌でしたので、同室の他の患者さんもイライラしていました。私は毎日朝と夕に回診していましたが、この患者さんはとても苦手で病室に入ろうとすると足がすくんでしまいました。この患者さんは、その当時最先端の治療法であった血漿交換療法(悪い血漿をきれいな血漿に入れ替える治療法)を行うために入院したのです。この血漿交換療法を行うためには、血管から血液を取り出し、血漿を交換して再度血管に返してあげなければなりません。私の担当した患者さんはプレドニンの影響でまるまると太り、脂肪が多くて血液を採る血管がみつからないため、苦労しました。患者さんもチクチクと何回も針を刺されるため、一所懸命に耐えていたのですが、最終的には「やめて、やめて」と治療を拒否してしまいました。また、血漿交換療法は、この患者さんにはほとんど効果がありませんでした。この患者さんは、長期にプレドニンを使用しており、高血圧、糖尿病、

骨粗鬆症、肥満が出現したため、プレドニンを減量するために入院したのですが、うまく行きませんでした。この患者さんに出会った事で、痛みが長期に続く事がひとの性格や態度、気分をどんなに痛めつけ、ゆがめるかをはじめて知りました。痛みはやはり悪です。その後の4年間は、リウマチ患者さんの診療は避けて他の内科疾患を精力的に研修しました。私にとっては幸せな黄金の時代でした。

—新しい治療の幕開け—

1985年8月に浜松医科大学にもどって、新たに膠原病やリウマチを診療しはじめましたが、力を注いだのは全身性エリテマトーデス、強皮症、血管炎、皮膚筋炎など膠原病の診断・治療でした。プレドニンや免疫抑制剤の使い方や合併症の予防などなかなか一筋縄ではいかないため一生懸命診療しました。この時代には関節リウマチの治療は、患者も医師も良い治療がない事に耐えるばかりでした。1989年から1991年までカナダに留学したあと、再度浜松医科大学にもどりましたが、リウマチ患者さんを外来で診療するたびにいい薬がないと感じる事が多く、1992年より欧米では既に良く使用されていたメトトレキサート(MTX)を使用しはじめました。この薬剤は、今までの抗リウマチ薬(リウマチを特異的におさえる薬)とは異なり確かな手応えがありました。また、この1990年代には新しい抗リウマチ薬の治験(試しに新しい薬を使用して効果を評価し、新薬を開発する試験)をたくさん行う事になりました。この時代に治験に関わった薬でレフロノミド(アラバ)やタクロリムス(プログラフ)など効果のある抗リウマチ薬が続々と出てきました。特に印象深い治療薬は、インフリキシマブ(レミケード)です。この治療薬を全身の痛みのため歩行も困難であったあるリウマチ患者さんに使用したところ、点滴終了後に患者さんより「全く痛くなくなった。自転車をこいで遊びに行ってきた」と報告してくれました。恐ろしく効果のある薬だと思いました。現在、私たちは、このような強力な効果のある生物学的製剤が4剤も使えるようになりました。患者さんの状態によって、この生物学的製剤が使用できるかどうか(適応基準)は異なりますが、まさに治療法の革命が起こったという感じです。未だにリウマチに関しては、片付かない問題が山積していますが、私たちは現在リウマチによる関節破壊を止める事ができる生物学的製剤を手に入れている事は、大きな希望です。

【2】リウマチの原因

関節リウマチは、30～50才代の女性に起こりやすく、手指、手、肘、肩、足、膝、股などのたくさんの関節に痛みと腫れが出現する病気です。原因は、いまだ不明と言わざるを得ませんが、関節の滑膜という場所に変化が起こるのが始まりで、こ

の滑膜がどんどんはれて、厚くなり関節のみならず骨をも壊して、関節の変形をもたらします。このような滑膜の変化(滑膜炎)は、体の中の免疫という仕組みがおかしくなって起こることがわかってきました。免疫とは、簡単に言えば体を守る一番大事な働きをしており、体に侵入してきた細菌やウイルスを殺してくれる機構ですが、リウマチの場合や膠原病では、この免疫機構がおかしくなり自分の体を攻撃して、壊そうとするので病気になってしまうということが判ってきました。例えて言えば、自分を守ってくれると考えていた防衛軍が反乱し自分自身に刃を向けて攻撃してきたようなものです。すなわち、リウマチの初期はウイルスなどの感染症で起こる関節炎(滑膜炎)と変わらない変化ですが、リウマチでは滑膜炎が持続します。次に免疫で一番大事なT細胞が滑膜を含めた色々な抗原に対して反応(自己免疫)し、滑膜の増殖、血管新生あるいは自己抗体(リウマトイド因子、抗CCP抗体)の産生などを促します。そして、滑膜が増殖して、色々な炎症生物質(サイトカイン)や軟骨を障害するタンパク分解酵素などを分泌し、滑膜自体も軟骨・骨を壊してリウマチの病変が完成します。

遺伝と環境

よくリウマチの患者さんからこの病気は遺伝するのですかと質問されます。まず、最初に断っておかねばならないのは、リウマチは遺伝病ではありません。高血圧や糖尿病のようになりやすい体質は遺伝しますが、リウマチを発症するには他の環境因子が大きな働きをしています。例えば、遺伝子が全く同じな一卵性双生児でも2人ともリウマチになる確率は約15%です。また、家族内発症は通常の3.6倍なりやすいと報告されています。従って、肉親にリウマチの患者さんがいた場合は、普通より確かになりやすいのですが心配する程ではありません。色々な研究でわかって来た事は、HLAという白血球の血液型の中でHLA-DR4があるとリウマチになりやすいという事です。また、タバコを吸う方は、リウマチになりやすく、感染症もこの病気を引き起こすきっかけになるという事です。

【3】リウマチの症状

関節リウマチは、すべての人種・民族にみられ、日本における頻度は約0.6%とされています。従って、御前崎市で3.6万人の人口があるとするると約200人の患者さんがいらっしゃる事になります。発症しやすい年齢は、30～50才代で65才以上になると発症する割合が低下します。また、女性のほうが男性より約3倍発症しやすいと報告されています。リウマチの患者さんの話をよく聞いていると、子供を産んだ後少し

して手・足がこわばり、関節の痛みが出てきて関節リウマチと診断された方が何人もいらっしゃる事に気がきます。丁度、子育てで大変な時期の女性に起こる厄介な関節の病という印象があります。

早期症状: 関節リウマチの症状は、病気が進行してしまえば、誰がみても「リウマチ」だと言えるようになりますが、そのはじまりははっきりしません。初期症状としては、なんとなく体が重く、微熱(37℃台の熱)があったり、食欲がなかったり、貧血がみであったりします。さらに、境界のはっきりしない痛みやこわばりとともに知らないうちに発病していることが多く、次第に関節の腫れ、痛み、熱感といった関節炎の症状が出現してきます。また、数は多くありませんが、急にたくさんの関節が腫れて痛くなり発病するものもあります。

関節症状: 関節リウマチの症状は、朝のこわばりと関節を動かす時の痛み、圧痛(押さえると痛い)、関節の腫れが主なものです。この際、注意すべきことは、関節炎(関節の腫れ)は、一ヶ所のみでなく多くの関節を侵し、左右対称性に侵されることが多いことです(必ずしも同時期に左右の関節が腫れるわけではなく、右の関節の腫れと痛みが起こった後に左も腫れるというような具合で対称性に起こります)。侵された関節は、腫れて、熱があったり、水が溜まったりします。症状が進むと軟骨や骨を破壊し、関節が変形したり、骨と骨がくっついて動かなくなったりします(骨強直)。ある種の変形は、リウマチに特徴的で色々な名前がついており、すぐに診断に結びつきません。

関節外症状

関節リウマチは、関節が腫れて痛くなり、変形して体が動きづらくなるのが最も重大なことです。実はそれだけではなく内臓にも色々な障害を起こすことがあります。病気の始まりには余り気にならなかった症状も、徐々に出現してくる事があります。ここでは、関節以外の症状(関節外症状)についてお話をします。

皮膚(関節の近くの結節、皮膚の色・つやの変化)

皮下結節: リウマチの患者さんの20～25%にみられるグリグリとした結節で、関節の周り、肘、後頭部、おしりの骨の所によくみられます。硬さは、石のように硬いものから柔らかいものまであります。リウマチの症状の強い人に多く、治療でなくなることもあれば、なかなかよくなり残ってしまうこともあります。

皮膚のむろさ: おくすり、殊にステロイド(プレドニン)の影響や痛み止めのために皮膚が弱くなり、少しのことで出血したり、皮膚が紫色になったり、皮膚が薄くなったりします。しかし病気自体でも皮膚の変化はあり、皮膚の手入れは欠かせません。

紅斑(皮膚の赤み)、皮膚潰瘍(皮膚がはげ落ち、ほれている状態):爪の周囲や指先に赤みがあったり、足に潰瘍があったりした場合は、リウマチのなかでも重症のことがあり、十分な治療が必要な悪性関節リウマチであることが多いので、担当の先生によく相談する必要があります。

肺(息切れ、咳)

リウマチの患者さんは、よく風邪を引かれるので、咳や痰が出ることが多いと思いますが、このような症状が長く続く時には、胸のレントゲンや痰の検査をすることをおすすめします。なぜなら、間質性肺炎(肺が硬くなる病気)や胸膜炎(肋膜が腫れて厚くなったり、水が貯まったりする)あるいは気管支拡張症、慢性気管支炎の様な合併症が起っていることがあるからです。

間質性肺臓炎(空咳、息切れ):症状が全くなく、検査で初めてお医者さんに言われる場合と、空咳や息苦しさ(例えば坂道をのぼると以前に比べて息がよく切れるようになった様など)がある場合があります。この合併症は、通っている先生に話していただければ、胸のレントゲンでわかります。詳しくはCT検査やその他の特殊な検査で診断します。普通は、ゆっくり知らない間にでてきますし、進行が遅いのでリウマチの治療をしながら咳止めなどで様子をみます。ときどき急にこの病気が悪くなる方がありますが、ステロイド剤が効果があります。従って、急に息苦しさや咳がでてきたら通っている先生に申し出てください。

胸(肋)膜炎:これは、肋膜に腫れが起こり、胸に水が貯まったり、肋膜が厚くなったりする病気です。発熱とともに呼吸をするときに胸に痛みがあるような時は要注意です。昔は、肋膜炎と言うと結核のことでしたが、現在はいろいろな病気が含まれています。もちろん、体の抵抗力がない方にはいまだに結核による肋膜炎が起こることがよくあります。この病気も胸のレントゲンで見つかり、貯まっている液を取って診断します。やはりリウマチによる場合はステロイド剤を使いますが、原因を調べて適切な治療をするのが重要です。

心臓(むくみ、息苦しさ)

心臓と聞くと恐ろしく思われるかも知れませんが、実際にはリウマチによる合併症が問題になることは少ないと思います。但しリウマチで亡くなられた人の心臓をみると、心外膜(心臓を包んでいる膜)に病気がある人が40%にみられるため、気をつけなければならないと思います。症状は、むくみや夜寝た後に急に息苦しくなったり、前かがみになって座っていると少し楽になったりすることが多いようです。胸のレントゲンや心電図、心臓のエコー(超音波)検査で診断できます。急にひどくなったときは、

ステロイド剤だけではなく外科的な治療も必要になる事があります。もっとも、現在問題になっている心臓の合併症は、動脈硬化を原因とする狭心症や心筋梗塞だと思われます。リウマチで通院している方は、動脈硬化を起こす原因となる糖尿病、高脂血症、高血圧などにも注意が必要です。

眼(白眼の赤み、ざらざらした眼の痛み)

リウマチの合併症にシェーグレン症候群という病気がありますが、この合併症は、眼が乾き、口が乾く病です。眼がざらざらしたり、チクチクしたり、痛みがでたり、充血したりします。また、口が乾いて、ご飯がうまく食べられなかったり、いつも口がネトネトしたり、急に虫歯が増えたりといった症状が出る事が多いのです。原因は、涙を出してくれる涙腺や唾を出してくれる唾液腺が壊れてしまうために起こります。眼科で涙の出を調べてたり、唾液の分泌をチェックする事で診断できます。また、白眼に出血したり、赤紫になったりすることがありますが、これもリウマチが眼に入ったために起こっていることがあるので、主治医に申し出てください。眼の合併症を起こす方の中に、リウマチがひどい方(悪性関節リウマチ)がいらっしゃいますので、要注意です。

神経(しびれ、ビリビリした痛み)

手足のシビレ感や筋力の低下は、リウマチが強い(悪性関節リウマチ)ために起こる場合やリウマチによる頤の骨の脱臼(頤の骨がゆるくなって神経を圧迫するために起こる)による場合があります。また手足のシビレや痛みは、神経の線維が圧迫されて起ったり、血液の流れが悪いために発症することもあり、主治医の先生によく相談してください。原因は、様々なので、原因をはっきりさせないと治療法は決まりません。手術でよくなるものから、やっと病気の進行を止めることしかできないものまで、いろいろな病状の方がおられるのをご理解ください。

貧血(顔色の悪さ、体のだるさ)

リウマチのかたは、ほとんどの人が貧血です。それは、長い間腫れが続くために体のなかで赤い血(赤血球)をうまく作れなくなっているためです。また、胃炎や胃潰瘍があり少しずつ血液を失っていたり、偏食のために鉄分やビタミンを充分食べていなかったりするためです。特にリウマチが強い方は、貧血もひどいので主治医の先生に貧血の程度を聞いておきましょう。ヘモグロビンというのが、貧血の目安になります。だいたい10以上あればよいのですが、8以下の人は、『どこかに出血していないか?』『偏食はないか?』『リウマチの治療がうまくいっているか?』など調べてもらいましょう。よく鉄分が足りないと考えて鉄剤(鉄分が含まれている)を飲んでもらうことも多いのですが、リウマチのために鉄分は体に入ってもうまく利用されず、貧血は続くことが多

いのも事実です。リウマチのために貧血が続いている場合は、リウマチの治療を組立直さねばならないこともしばしばあります。

腎臓(蛋白尿、血尿)

リウマチで腎臓が悪くなる場合(アミロイドーシスと言い、アミロイドという異常な蛋白質が腎臓、胃、腸、心臓にたまる病気:これは長い間リウマチを患っている人に起こりやすい)やおくすりで起こる場合があります。腎臓の状態をみるためには、血液と尿の検査が欠かせません。皆さんが特に覚えておいて欲しいことは、多かれ少なかれリウマチのコントロールのため使うお薬には、腎臓にさわることがあり、私は、いつも「腎臓は大丈夫かな」と考えて検査をしていることを理解してください。例えば、痛み止めは使い過ぎれば、間質性腎炎といった合併症を起こしますし、リマチルやメタルカプターゼという抗リウマチ薬もたくさん使えば蛋白尿が出る場合があります。要は、異常を早めに見つけることです。今、例に出したくすりも、直ぐ止めれば元にもどります。患者さんと医者が、お互いに薬について(その副作用についても)気軽に話合う事ができなければ、リウマチなどという難病に立ち向かうことはできません。自分の飲む薬は、名前と効果はかならずお医者さんに聞いてください。

胃(胃が痛い、食欲がない、吐き気がする)

胃潰瘍や十二指腸潰瘍は、いろいろなストレスが原因で起こる事が多く、リウマチの患者さんは、痛み止めも服用しているため、このような潰瘍になることが非常に多いのです。症状は、お腹がすいている時に胃の辺りがキリキリ痛んだり、食後に胃が気持ち悪かったりします。しかし、リウマチ学会で調べたところ、無症状(なんともない状態)で既に潰瘍ができていた人がたくさん見つかりました。リウマチの方は、検査(胃カメラ、胃透視)がなかなかしづらいこともあり、胃を悪くしないように胃のくすりは予防的に飲んでおくのも大事です。また、便に血液(便潜血)が出ているかどうかをチェックしておきましょう。注意すれば、いまは大変よく効く薬もありますから心配いりません。

骨粗鬆症(骨がもろくなった状態)

もともと関節リウマチの人は、痛みや腫れのある関節の周囲に骨粗鬆症が起こっています。また、腫れが続くと骨がもろくなって来ますし、服用しているプレドニンなどのステロイド剤も骨を弱める働きがあり、ほとんどのリウマチの患者さんは、骨粗鬆症であると言ってもよい状態です。また、動かないでいると骨はどんどん弱ってきます。従って、痛みをとって運動療法などで適度に体を動かしておく必要があります。骨を強くする薬は、最も効果のあるものとしては、ビスホスホネート製剤(ダイドロネル、フ

オッサマック(ボナロン)、ベネット)があります。この製剤は服用のしかたが大事で、必ず空腹時に飲まねばなりません。しかし、臨床効果は高く骨の密度を増加させて骨折を予防できる事が証明された薬です。また以前より使用しているカルシウム剤やビタミンD製剤(アルファロール、ワンアルファ)あるいは注射薬(カルシトニン製剤)があり、これらは骨密度の低下を防ぐ事を目的に使用します。但し、副作用もつきものですので、やみくもにくすりや健康食品を取らずに主治医に相談してください。

リウマチの検査

よく医師全体に対して「薬漬け、検査漬け医療だ」「医者 of 儲け主義だ」との批判があります。確かに unnecessary な検査、unnecessary な薬物投与がないかどうかを医師自身が反省せねばならない事も多いと思います。また、検査をする際に、患者さんの苦痛や経済的負担も考えるべきだと思います。しかし、私は必要な検査もせずにお薬のみを出すようなまねはできません。リウマチの状態を知らずしてやみくもに治療はできないと思っています。また、いつも行う検査は、レントゲン検査、血液検査、尿検査など一般的で安全なものです。検査データについてもなるべく患者さんによく話すように努力していますが、皆さんもわからない事はどしどしお聞きください。以下に検査について説明します。

リウマトイド因子:リウマチ患者の陽性率は80%で、20%の人は陰性です。従って、リウマチ因子陰性の関節リウマチもあるのです。リウマチ以外の病気(慢性肝炎、慢性感染症、膠原病)でも陽性になる事があり、健康な人でも陽性の方がいます(約5%以下)。抗リウマチ剤などで、効果があると低下してくるので、2~3カ月に1度位は測定します。

血沈(赤沈):リウマチの程度、関節炎の程度を良く反映する検査であり、昔より血沈の亢進した人には、何か全身的な問題があると言われていました。但し、貧血や肝機能の異常などで変化するので、総合的に見て行かねばならない検査です。

CRP:血沈と同じ様に関節炎の状態を良く表していますが、血沈より早く(約10時間以内)変化し、また、貧血などに影響されません。但し、上気道炎などの感染症で増加しますので、注意が必要です。

血算(白血球数、赤血球数、ヘモグロビン値、血小板数):一般的に貧血検査として施行されますが、リウマチのときは白血球数や血小板数が増加することが多く、逆にヘモグロビン値が低下し、貧血(10以下)になる事が多い。また、急激な貧血、白血球の減少などがみられた時には、体の中で異常な反応が起こっていると考えられる

ため、すぐ受診してください。

尿検査:尿検査は、血液を取られるのに比べれば大変楽であり、毎月施行してほしい検査です。この検査により、いろいろな事が判ります。タンパク尿、血尿のみでなく糖尿もわかり、薬の副作用の早期発見、あるいは、リウマチの合併症(アミロイドーミスなど)も発見される糸口になります。

腎機能(クレアチニン, BUN)・電解質(Na, K, Cl, Ca, P):リウマチの方は腎機能が障害されたり、高カリウム血症に陥ったりしやすいので、必要な検査です。最近では腎障害を合併しているリウマチの方もいらっしゃるの必須といえます。

肝機能(GOT, GPT, ALP):これらの検査にて、例えば肝炎あるいは、薬による肝障害をすぐに見つける事ができます。

免疫グロブリン(IgG, IgA, IgM):リウマチの人は、慢性の炎症(腫れ)があるので、これらの免疫グロブリンという物質が増加しています。他の膠原病や慢性肝炎などでも増加しますが、治療効果の目安となります。

抗核抗体:リウマチの方でも陽性になる事がありますが、他の膠原病、例えばシェーグレン症候群を合併した場合などは、陽性となります。年に一度位は、必要な検査です。

MMP-3:この検査は血液検査です。関節内の滑膜、軟骨などの組織から分泌される酵素です。従って、関節の中で炎症が起こると高値となります。リウマチの初期の方や関節の破壊の程度をみるのによい検査です。

抗ガラクトース欠損 IgG 抗体(CARF): この検査も血液検査です。リウマチ因子のもつと感度のよい方法と考えて下さい。リウマチ因子陰性でもCARFが陽性のことがあり、関節リウマチの診断に有用です。

抗CCP抗体:この検査も血液でわかります。特に早期の関節リウマチの患者様で有用です。この抗体が検出されれば、ほぼ関節リウマチと考えてよいと思います。但し、早期のリウマチ患者の40%程度しか陽性にならないため、陰性でもリウマチを否定できません。

レントゲン検査:病気の始まりの頃は診断のために必要ですが、経過を見てゆく時には、骨の変化を見て、どのような状態かを判断します。また、胸部レントゲン写真は、肺の状態(よく間質性肺炎が合併する)を診るのに必要です。

MRI(磁気共鳴画像):最近早期に関節リウマチを診断するため、MRIで早期の骨や軟骨及び軟部組織の変化を検出しようと考えています。より早く関節リウマチを診断できる検査方法と思います。

以上、簡単に述べてきましたが、まず、病気がどういう状態にあるかを診るために、検査はする必要があると思います。いつも薬は少なめに、検査は必要十分に見落とさないようにして行こうと、考えています。

【4】リウマチの診断、早期診断

この項では、リウマチの診断、特に早期診断に的をしぼって、お話しをしたいと存じます。皆さんが、関節の痛みや腫れ、体のだるさ、微熱などで近所のお医者さんにかかる時、まず、痛み止め(非ステロイド系抗炎症剤)にて様子をみましょう、と言われると思います。これは、決して誤った治療法ではなく、多くの関節の痛みはこれで良くなってしまふことが多いからなのです。例えば、風邪を引いた後などに筋肉や関節が痛くなり、寝不足や過労で痛みが出ることはよくあります。但し、こういった痛みは、時間が解決してくれ、何週間も続くことはありません。しかし、長くつづく関節の痛みやこわばりなどがある時は、リウマチなども考えて血液検査、レントゲン検査などをしましょうということになります。これで、次にお話しするリウマトイド因子が陽性だと、関節リウマチだという診断を下されることが多いのです。でもちょっと待ってください。関節リウマチは、関節が痛くてリウマトイド因子が陽性ならば診断できる訳ではありません。リウマトイド因子陽性で関節が痛くなる病気は、他にも膠原病や甲状腺、肝臓、腸、皮膚の病気など色々あります。これらの病気の原因は、確かに似ているのですが、治療法が異なり、やはり一度はリウマチを専門にしている先生に本当にリウマチかどうか判断してもらう必要があります。

ところで、皆さんは、リウマチを専門にしている医者のところへ来れば、たちどころに診断がつくと考えられているかもしれませんが、それは病気がある程度進んだ状態ならばすぐにわかりますが、早い時期(痛みが出て6週間以内)では確信をもって診断できないのです。それは、リウマチの症状が一人一人異なり、関節の腫れる病気は100以上あり、病気の起こり始めは、みんな症状が似ているからです。それで、このリウマチをしっかりと診断しようということで、診断基準というものができました。私達は、この診断基準を用いて患者さんがリウマチかどうか判定している訳です。しかし、診断に迷う患者さんも中にはいらっしゃるのです、いろいろと精密検査が必要になることもあります。

関節リウマチの診断基準(アメリカリウマチ学会 1987年)

- 1 朝のこわばり
- 2 3領域以上の関節炎
- 3 手の関節炎

- 4 対称性関節炎
- 5 皮下結節
- 6 リウマトイド因子陽性
- 7 X線上の変化

以上の 7 項目中 4 項目を満たす。

この診断基準は、大変よくできていて診断がどのような場所（開業医であろうが病院であろうが僻地であろうが）でも簡単に下せるようになっていますが。但し、リウマチを勉強して知っている医者がいるという条件付きですが。ただ、問題点があるのは、6週間以上関節炎（関節の痛みと腫れ）が続かないと診断できないということにあります。関節が腫れ、痛いので早めに受診したのに、少し痛み止めで様子を見ましょうということになる訳です。それから少し通院したら、あなたの主治医がやっぱりリウマチだと診断し、もう少しリウマチのちゃんとした治療をしましょうという事になる訳です。医者も患者もリウマチを早い時期に診断して、よりよい治療をして寛解（薬なしで痛みのない状態）に持ち込むのが目標なのに、これでは時間がかかり過ぎるということで早期の関節リウマチの診断基準が提案されています。但し、以下の早期関節リウマチの診断基準案は、血液検査と MRI での検査結果が重要な意味をもち、リウマチの専門施設のみで診断が可能です。従って、リウマチ専門医が慎重に用いるべき基準と思います。

早期関節リウマチ診断基準案

（厚生労働省研究班 江口ら、2005 年）

1. 抗 CCP 抗体または RF
2. 対称性手・指滑膜炎 (MRI)
3. 骨びらん (MRI)

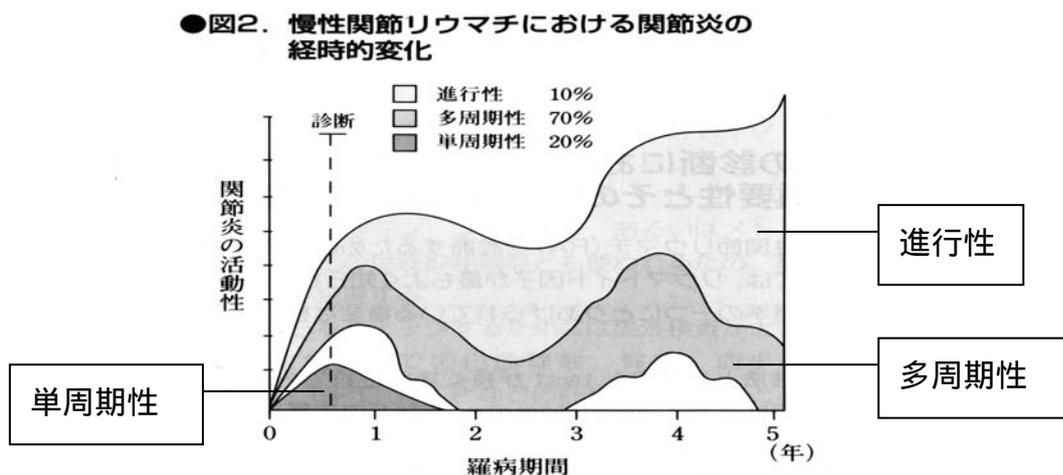
(1)、(2)、(3)の 3 項目中 2 項目以上を RA と診断すると、感度 86.8%、特異度 87.5%

【5】リウマチの経過、予後

リウマチの診断をするのは、今まで述べました様に、いろいろと難しい問題があります。しかし、私たちの経験から進行してしまったリウマチを治す事は、非常に困難である事も事実です。従って、早めに診断して治療しなければならないというのも実感としてあります。実際、早期に見つけて治療し、関節の変形が全くなく、ほとんど薬も服用せずに、良い状態の患者さんが何人もいます。これらの人の多くは、早めからしっ

かりした抗リウマチ剤を使った方です。しかし、なかには色々と治療しても全く効果のない人もあり、リウマチの治療は難しいと、いつも思い知らされています。

さて、リウマチの一般的な経過については、スミスという人が、1972年に発表した論文が良く引用されて、みなさんも一度は見た事があると思いますが、それは図のようになっていきます。

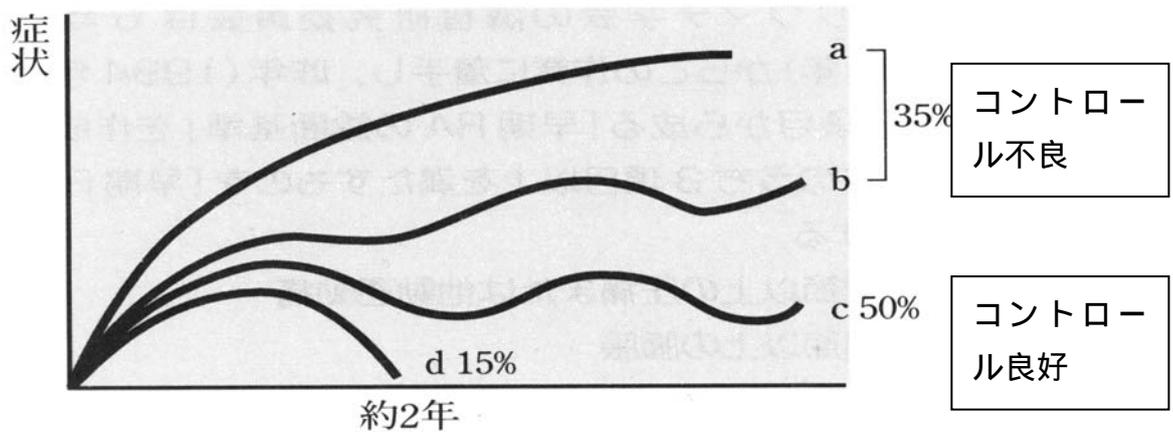


(From Masi, A. T., Feigenbaum, S. L. & Kaplan, S. B.: Articular patterns in the early course of rheumatoid arthritis. Am. J. Med., 75 (Suppl.): 16-26, 1983.)

このような経過については、スミスの臨床経験から提案されたもので、ほんとうに20%もの人が、自然に良くなるかどうかは疑問です。現在、このような自然経過(何もしないで様子を見る)をみる事は不可能ですし、医師として何もしないで、患者さんを診て行く事はできません。実際には、約8-10%の患者さんが自然に良くなる様ですが、当然、薬による治療はされているのが普通です。

そこで、早期リウマチと診断された患者さんで、しっかりと治療したらどうなるかというデータは、松山赤十字病院の山本先生たちが出されていますので、こちらのほうがより実際的かと思われます。そのデータによれば、約15%程度が2年間で関節の痛みや腫れは完全に消失し、次いで半数の50%は、早期から開始した薬物療法や、リハビリテーションによる全身管理が効を奏し、関節症状もごくわずかとなり、リウマチを意識せずに日常生活を送る事が、可能なコントロール良好群となったとの事です。しかし、残りの35%は、現在考えうるすべての治療に抵抗し、うまくコントロールできないグループに入ってしまったということです(下図)。

●図. 慢性関節リウマチの経過パターン



このリウマチの経過は、まだ生物学的製剤が使用される前のものですので、さらに寛解にいたる患者さんは増加し、コントロール不良群は低下してきていると思います。しずれにしる、このデータは、リウマチは早期に見つければコントロールできるという事を示しており、リウマチでも早期発見、早期治療は必要なのだと考えられます。しかし、一部にコントロール困難な症例があります。やはり、リウマチは悲観しても、楽観しても、いけない病気です。粘り強くあきらめずに、少しでもこの関節炎と、戦って行かねばならないと思っています。

【6】リウマチの新しい治療

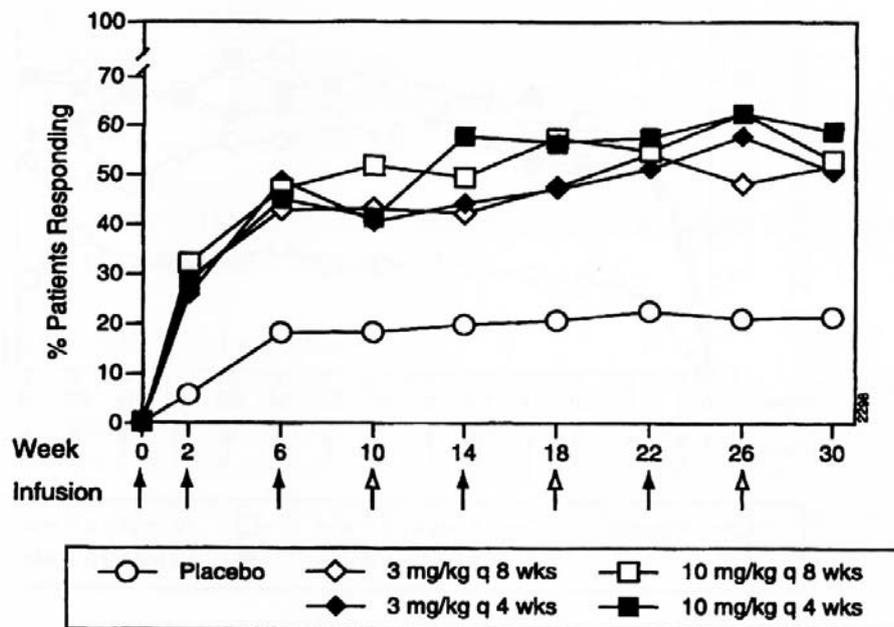
抗サイトカイン療法

インフリキシマブ(レミケード)

近年、関節リウマチの関節内の炎症の場である滑膜より、炎症を引き起こすたくさんの種類のサイトカインというたんぱく質が放出されていることが判明し、このサイトカインを押さえれば、リウマチの関節炎は改善するであろうという発想で、抗サイトカイン療法が考案されました。まず、最初にサイトカインを中和する抗体(体に害を与える毒素(サイトカイン)を中和するというもの)療法が臨床応用されました。一つは、抗TNF α 抗体のインフリキシマブ(レミケード)で、米国セントコア社で開発されました。この薬剤は、MTXと併用した際に劇的な効果があり、関節リウマチにぜひ使用したい薬剤です。下図にその効果を示します。また、驚いた事にこの薬剤はリウマチによる関節の破壊を止める事が可能である事が示されました。

この薬剤は、点滴注射で0,2,6週後に投与し、以降は8週間ごとに投与します。また

必ず MTX と併用しなければなりません。



図VI-23 30週までの全ての評価日におけるACR基準20%以上改善率

2003年7月より注射薬のレミケードが日本でも保険適応になりました。この薬剤は素晴らしい効果があり、リウマチによる骨破壊を抑制する力もあります。しかしこのような強力な薬剤は、副作用もあり、十分な臨床経験のある施設で使用すべきです。実際にレミケードを使用した経験より、これらの抗リウマチ剤にてリウマチを治すのも夢ではなくなったと感じています。

エタネルセプト(エンブレル)

本剤も $TNF\alpha$ というサイトカインを中和するお薬ですが、レミケードとは異なり可溶性 $TNF\alpha$ レセプターを遺伝子組み換え技術にて作成したものです。 $TNF\alpha$ や $TNF\beta$ を阻害して効果を現します。現在、この薬は週に2回25mgずつ皮下注射で投与しています(週に1回でも効果があり、続けている方もいます)。この薬剤は、外来で簡単に使用できますし、レミケードに比べてもその効果はさらに高く、レミケードが無効の患者さんにもよく効きます。また、リウマチによる関節破壊の抑制効果も高く、市立御前崎総合病院では使用患者も100名を超えてきました

最近の論文で、関節破壊(Sharpスコア)がエタネルセプト(エンブレル)とMTXの併用にてマイナスになったと報告されています。このことは、関節の破壊が修復された

患者さんがいるという事です。これは、驚くべき結果であり場合によっては破壊された関節が良くなることがある事を示しています。

アダリブマブ(ヒュミラ)

この薬剤は、2008年から使用可能になった、抗TNF α 抗体製剤であり、レミケードと基本的には同じような働をします。ただし、完全人型でヒトのタンパク質で作られていますので、皮下注射が可能になりました。2週間に1回の皮下注射で病気をコントロールします。まだ、使いはじめたばかりですので効果と副作用はさらに検討が必要です。レミケードに比べて外来で簡単にできますし、自己注射も可能です。

トシリズマブ(アクテムラ)

本製剤は、日本で開発され発売されたメイドインジャパンの抗体製剤です。今まで述べてきた抗TNF α 作用ではなく、IL-6というサイトカインの効果を抑制します。この薬の特徴は、効果が出てくるまでにTNF α 製剤に比べて少し時間がかかるが、確実に臨床症状が改善する事です。レミケード、エンブレル、ヒュミラなどの抗TNF α 製剤と全く異なった作用機序で働きますので、抗TNF α 製剤が無効でも、十分に効果がある事が多くセカンドチョイスで使用しています。

また、MTXが使用できない患者さんでも効果は高いので、使用しはじめています。この製剤の特徴は、完全に血液中の炎症性の物質(CRP,血沈など)を陰性化します。このため、難治性であった2次性アミロイドーシスにも効果があることが報告されています。

生物学的製剤の副作用

薬が強力になればなるほど副作用の出現は多くなります。従って、しっかり管理して適応を守って治療薬を使うべきです。生物学的製剤の主な副作用は、重篤な感染症(肺炎を含む)、結核、悪性リンパ腫の発生に注意しなければなりません。結核については、ツベルクリン反応強陽性の人は結核予防薬の服用が必要です。重篤な感染症対策は、胸部Xpや血液検査にてチェックしますが、ベナンボックスの吸入を行いカリニ肺炎の予防をしています。また、65歳以上の方は、肺炎球菌ワクチンの予防接種を勧めています。悪性リンパ腫については、関節リウマチに罹患した人は、健常者の約2倍の確率で起こりやすく、生物学的製剤を使用しても、頻度に変化はありませんが、注意して使用しています。欧米の報告では、生物学的製剤を使用した人と非使用者との比較すると、生物学的製剤使用者のほうが長生きであると報告されています。

その他のリウマチの薬物療法

現在のところリウマチを完治させる確立した治療法はありません。従って、現在の私達の目標は、リウマチをコントロールして(腫れや痛みを和らげて以前の状態に戻す)、関節が破壊されるのを防ぐ事にあると思います。この治療の戦略の中で、睡眠・休養・局所の安静あるいは冷えや湿気から身を守る等の基礎療法やリハビリテーションが非常に大事であることは論を待ちません。しかし、以下の項ではみなさんが最も関心があると思われる生物学的製剤以外の「おくすり」の話をしたしたいと思います。

リウマチを治療する時の薬は、(1)非ステロイド系抗炎症剤(痛み止め)(2)ステロイド剤(3)抗リウマチ剤に分けることができます。それぞれの薬の使い方は、主治医とよく相談して決めなければなりません。『どのような働きのある薬か?』『副作用はどうか?』といった事について知っておく必要があります。

(1)非ステロイド系抗炎症剤(痛み止め)

リウマチで最も困るのは、関節が痛く腫れてどうにもならない事ですが、この系統の薬は、主に痛みを止めるものであると考えてくださってよいと思います。皆さんは、アスピリンやバップアリンをかぜや頭痛時に飲んだ経験があると思いますが、このアスピリンもリウマチによく効くとされ、一時代前には大量に使われました。しかし、胃腸症状(胃の痛みや出血)の副作用のために現在は、ほとんど使われません。このアスピリンと同じ種類に属するのが非ステロイド系抗炎症剤です。この系統の薬は、専門医でも覚え切れないぐらいたくさん出ていますが、要は痛みをある程度押さえる事を目的として使います。決して痛みを完全になくす程大量に使ってはならないと思います。多すぎれば、副作用ばかり出すことになります。またこの系統の薬は、飲み薬と座剤(おしりから入れる薬)という形で2種類を使うことはよくありますが、飲み薬を2種類使うことはありません。これは、2種類の消炎剤を服用しても痛み止めの効果はたいして強くなり、副作用ばかり出てしまうからです。この種類の薬の副作用は、食欲不振、胃腸障害(胃潰瘍、十二指腸潰瘍)、発疹、むくみ、腎障害、血液障害などです。

最近、より副作用の少なく、効果のある薬が開発され発売されました。これらの薬は主に炎症(腫れや痛み)を起こしている部位にのみ効果を示し、胃や十二指腸などに副作用が起こりにくいように作られたものです。しかし、いくら安全性が高い薬であると言っても、それぞれの薬によってその人の体質に合う合わないがありますので、主治医の先生とよく相談して選択せねばなりません。また、自分の服用している薬の名前は覚えておいてください。胃潰瘍・十二指腸潰瘍、喘息、腎機能障害、心臓病や血液の病気のある患者さんはこの系統の薬を服用できない場合があります。よく、歯

医者さんで抜歯をしたり、整形外科にて骨折、腰痛や50肩、風邪を引いた時の熱冷ましとして使用されますので、リウマチで非ステロイド系抗炎症剤(痛み止め)を服用している旨を申し出てください。同時に2種類の非ステロイド系抗炎症剤を服用するのは危険です。あくまでも、この系統の薬は、症状(関節の痛み)を少しでも押さえるために使用しますが、リウマチそのものを押さえる力のある薬ではありません。

(2)ステロイド剤

ステロイド剤が発見された時、これでリウマチも完全に治すことができるのではないかと思われたぐらい効果のある薬です。しかし、その後ステロイド剤は、長期的にはリウマチの関節破壊を押さえることができないことと、その副作用が問題となり、使うべきではないとまで言われた時代がありました。今でも、リウマチ専門の医師の中には毛嫌いして使われない方もいらっしゃいます。しかし、痛み止めで効果のないリウマチの患者さんを診る時、ステロイド剤ほど即効性で痛みや腫れに効果のある薬は他にありません。また、2年間という短期間であれば、リウマチの骨破壊(リウマチによる骨の破壊)を押さえる効果があることが発表されました。さらに、次ぎに述べる抗リウマチ剤は、ゆっくり効いてくる薬で、当座の苦しみを和らげることはできません。従って、プレドニゾンというステロイド剤を1錠(5mg)程度使って、とにかく痛みや腫れをコントロールしながら、抗リウマチ剤や生物学的製剤を併用して、徐々にプレドニゾンを減量するという方法をとることも多いのが現状です。むやみに恐れることなく、このステロイドのよい効果を引き出す様な使い方が大事だと思います。

副作用は、このプレドニゾンを長い間使用していると起こってきます。例えば、顔が丸くなったり、皮膚が弱くなったり、胃潰瘍・十二指腸潰瘍や糖尿病になりやすくなったりします。また、長期に飲んだときは、骨が弱くなる骨粗鬆症に注意せねばなりません。ステロイド剤を使用していく事は、その副作用との戦いであると思います。しかし、腎機能が悪い人や痩せてきて全身の具合の悪い人、発熱の続く人あるいはアレルギーが強く抗リウマチ剤を使えない人などには、他に使える薬が無く、このステロイド剤のみが最後の砦である場合もあります。

さらにリウマチでこのプレドニゾンを服用している人は、主治医に相談せずに勝手に一日量を変更したり、服用するのを中断してはいけません。この薬を突然中止すると、副腎不全といった重篤な症状(体の異常なだるさ、血圧の低下、痩せ、食欲不振、意識障害など)が出現し、リウマチの増悪(体中の関節の痛みや腫れ、発熱、朝のこわばりの増強など)が起こります。ステロイド剤を服用している患者さんは、必ず主治医に相談して減量や中止をしてください。転居や主治医を変える時には、必ず申し出

て、服用している薬の種類や一日量を書いた紹介状をもらってください。市立御前崎総合病院では、待ち時間が長く、遠方であり転院したいとお考えの患者さんも多いと思いますが、その際は必ず申し出てください。主治医に不快感をもち、腹が立っても必ず紹介状をもらってください。主治医側でも、どんなに不愉快でも怒っていても、紹介状や検査データは必ずお渡します。なぜなら、医者はあくまで医者であり患者さんに良くなってもらいたいからです。

(3) 抗リウマチ剤

抗リウマチ剤は、リウマチによる関節の破壊を抑制し、リウマチの進行を押さえる効果を期待して使う薬です。この系統の薬は、リウマチにしか効果がなく、痛み止めとは全く異なり、すぐには効果がなく2～3ヶ月間治療をしてやっと効果がでできます。従って、すぐに効かないからといって止めてしまっただけでは、困る薬です。最近、この系統の薬は目覚ましく進歩し、今までのリウマチの薬物治療が大きく変わりました。日本では、1999年にリウマトレックス(MTX)の関節リウマチへの保険適応が認められ、市立御前崎総合病院では約80%のリウマチの患者さんがこの薬を服用しています。ますますMTXを使用する患者さんが増加すると思われます。また、MTXに匹敵すると思われるレフルノミド(アラバ)が発売され、多くの患者に使用されましたが、間質性肺炎が多発し、副作用で亡くなる方もあり、適応が見直されごく一部の限定された患者さんのみに使用されています。また、2005年に日本で開発された免疫抑制剤のタクロリムス(プロGRAF)がリウマチにも使用可能になりました。

メトトレキサート(MTX):リウマトレックス

この薬剤は、欧米ではリウマチに対する優れた効果と他の抗リウマチ剤にない即効性が評価されて、関節リウマチの早期から広く用いられています。しかし日本では、1999年夏より本剤が保険適応になり、使用が許可されました。但し、もともと抗癌剤として約30年前に日本に入ってきた薬剤であり、副作用も皆無ではなかったため、早期のリウマチより使用するには抵抗もあったのですが、最近ではリウマチを寛解に導くために早期より使用するべき薬と考えられるようになりました。この薬の特徴としては、その飲み方が変わっていて、1週間にある曜日に朝、夕と2回服用するか、朝、夕、朝と2日間で服用する方法をとっています。常用量は、1週間に3～4錠ですが、効果が不十分であれば増量します。副作用は、肝障害、間質性肺炎、造血器障害に注意せねばなりません。市立御前崎総合病院では、副作用軽減のため葉酸(フォリアミン、ロイコボリン)を併用していますので、飲み方に注意してください。特に、高齢者(70歳以上)や腎障害、肺に問題のある方は、副作用が出やすいので慎重に使用します。し

かし、使用してみると、この薬剤は非常に効果があり、使用後一ヶ月ぐらいより効果が発現し長期にリウマチを良い状態に保つ事ができます。その効果は、投与後 12 週まで急速に関節の痛みや腫れが改善しそれが長期に持続します。

(2)スルファサラジン:アザルフィジン EN

もともと潰瘍性大腸炎に使用されていましたが、抗リウマチ作用にも注目が集まり、日本でも保険適応になっています。特徴は、腎臓が悪い人でも使用可能な点です。橙色の大きな長細い剤形ですが、副作用は、薬疹や肝機能障害、貧血などです。薬疹以外には副作用が少なく、使い易い薬です。常用量は、1 日 2 錠(1g)です。

(3)注射金剤:シオゾール

抗リウマチ剤の中で最も効果が高いものの一つで、その効果の持続も長いため、よく使われる薬剤の一つです。ただし筋肉注射のため、毎週もしくは 2 週に一度決まった曜日に注射をする必要があります。だから病院から遠方の方にとっては、大変で長続きしないことがあります。効果が現れるまで2〜3ヶ月以上かかることが多く、じわじわと効いてきます。効果があれば、数年にわたって副作用に注意しながら注射をつづけます。副作用は、約 30%の人にみられ、皮疹、口内炎、腎障害、蛋白尿、血液障害などです。副作用の中では、よく痒みを伴う皮疹が出るので注意が必要です。

(4)ブシラミン:リマチル

日本で開発された抗リウマチ剤で、効果の発現がやや早く、切れ味は上記に述べたMTXに次ぐものといえます。ただし使い方が問題で、当初 1 日当たり 3 錠(300mg)使用したところ、蛋白尿の頻発をみました。現在の常用量は、1 日当たり1〜2 錠(100〜200mg)です。副作用は、まずネフローゼ症候群(タンパク尿)、皮疹、脱毛、味覚障害、口内炎、造血障害などです。薬の効果は高いのですが、副作用のタンパク尿はしばしばみられ、中止せねばならないのが難点です。従って、毎月の尿検査は必須です。

(5)タクロリムス(プロGRAF)

日本で開発された免疫抑制剤で、もともと肝臓、腎、骨髄移植の際に拒絶反応を抑制するために使用されてきました。作用機序は、免疫系の T リンパ球の IL-2 産生を抑制するのが主な作用ですが、他のサイトカインの産生も抑制します。投与のしかたは、夕食後に 1mg〜3mg を服用します。この薬剤は人によって吸収がまちまちですので、血液中の濃度(早朝の血中濃度)を測定して効果をチェックします。タクロリムス単独投与では、リウマチの約 50%の患者さんに十分な効果がありました。しかし、現在は MTX と併用して効果を高める目的で使用する事が主になってきました。副作

用は、腎障害、糖尿病、感染症、消化器症状などですが、MTX と併用時は特に重篤な感染症に注意する必要があります。

【7】おわりに

長々とリウマチについて語ってきました。御前崎に赴任して一番驚いた事は、高齢のリウマチ患者の多い事でした。それまでの私の常識は、リウマチの平均寿命は 70 歳そこそこと高齢者は少ないと考えていましたが、この地では半分以上が 70 才以上であり、御前崎の人は長生きする遺伝子を持っているのかと思いました。しかし、また車椅子に乗った不自由な患者さんの多い事にもびっくりしました。関節の痛みに苦しみ続けて、身体障害に耐えて長生きするのは楽ではないと思います。私のできることは、内科的なリウマチ治療です。市立御前崎総合病院では、リハビリの先生が頑張ってくれており、リハビリは可能ですが、関節の手術をしてくださる整形外科医がいません。みなさまに多大なご不便をおかけしますが、近隣の病院と連携して手術の必要な方は他の病院へご紹介しています。最期にリウマチの治療が革命的に変化した時代に巡り会ってよかったと思っています。