

# リウマチクリニック

## 私の診療室……2

三宅信昌◎三宅整形外科医院

## 臨床の現場から……4

「RA患者の妊娠・授乳中の薬物治療について」……4

村島温子◎国立成育医療研究センター母性医療診療部

「第11回 日本リウマチ実地医会」……7

トピックス「実地医による臨床研究：

JaSTAR study中間報告」……7

シンポジウム「実地医として日常診療に苦慮する症例」……8

基調講演1「寛解を目指したリウマチ治療のこれからの方向性

～6剤の生物学的製剤と今後の方向性」……9

基調講演2「RA治療におけるMTXの役割～MTX増量承認後の

DMARDs併用療法」……10

特別講演「オーロラのメッセージを感じて～文明の灯りが届かない

極北の大地で見えて来たもの～」……10

教育講演1「リウマチ性疾患における画像の活かし方」……11

教育講演2「リウマチクリニックにおける医師と看護師の役割」……11

## 日常診療へのプラスα……12

「関節疾患における関節注射療法」

松野博明◎松野リウマチ整形外科

## Q&A……14

「妊娠・授乳時のDMARDの使い方について  
教えて下さい」……14

「妊娠・授乳時のNSAIDの使い方について  
教えて下さい」……14

阿部香織◎かおり内科クリニック

「妊娠・授乳時の生物学的製剤の使い方について  
教えて下さい」……15

「妊娠・授乳時のステロイドの使い方について  
教えて下さい」……15

村島温子◎国立成育医療研究センター母性医療診療部

## 私の趣味……16

「ヨット」高柳 広◎東京大学大学院医学系研究科免疫学講座/  
東京医科歯科大学大学院……16

「野球ボール収集」松野博明◎松野リウマチ整形外科……16

【編集委員長 (Vol. 17, 18)】

松野博明(松野リウマチ整形外科)

【編集委員】

安倍千之(安倍内科医院)

松原 司(松原メイフラワー病院)

近藤正一(近藤リウマチ・整形外科クリニック) 山前邦臣(新横浜山前クリニック)

佐川 昭(佐川昭リウマチクリニック)





## 第11回

## 日本リウマチ実地医会

第11回日本リウマチ実地医会が札幌市で開催された。当番世話人は佐川昭リウマチクリニックの佐川昭氏が務めた。シンポジウムでは日常臨床で実際に苦勞されている症例が具体的に紹介され、その対応などについても言及された。また、基礎講演では生物学的製剤とMTX、教育講演では画像の活用法と、クリニックにおける医師と看護師の役割といった日常診療に活用できる内容がテーマに取り上げられた。翌日には日本リウマチ実地医会として初めて、市民公開講座が実施され、約200名が参加した。



日時：平成24年10月7日(日)  
13:00~18:45  
場所：ロイトン札幌  
3F ロイトンホールD  
共催：日本リウマチ実地医会  
参天製薬株式会社



当番世話人・  
佐川昭氏

## トピックス

実地医による臨床研究：JaSTAR study<sup>(※)</sup> 中間報告

国内で使用可能なDMARD 3剤併用療法(MTX+SASP+BUC)と抗TNF薬(抗TNF薬+MTX)を比較する医師主導研究のJaSTAR study (Japan Strategic Treatment of Aggressive RA)を全国32施設の関節リウマチ(RA)を専門とする実地医のグループで実施している。この試験は全国的なコホートスタディであり、現在6カ月時点での解析が終了し、基礎データおよび臨床データについて中間報告された。

(※)対象は発症後3年未満の早期RA患者で、BUC、SASP、MTX単剤もしくはいずれか2剤併用治療を行い疾患コントロールが不能(DAS28>3.2)と判断された症例で、患者の意思により2群に振り分け、投与期間は1年間とした試験である。

## 1. 基礎データ

安倍千之氏  
安倍内科医院院長



3剤併用療法は、すでに関節炎モデルで滑膜炎を改善し、軟骨変性を抑制することが報告されている。今回動物実験で複数のサイトカインを確認したところ、同時に抑制し、特にIL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-13、MIP-1 $\beta$ 、IFN- $\gamma$ を有意に抑制した。一方、JaSTAR studyの3剤併用例で、同意を得たうえで投与開始前と6カ月時点で採血し、同様に複数のサイトカイン(IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-13、MIP-1 $\beta$ 、IFN- $\gamma$ )

を測定したところ抑制していた。また、治療開始時サイトカイン陰性の症例においても3剤併用療法の有効性が認められた。同氏は動物実験、臨床症例において3剤併用療法は有効性が認められ、医療経済学的にも患者負担の少ない治療法であると締め括った。

## 2. 臨床データ

松野博明氏  
松野リウマチ整形外科院長



同意取得した152例のうち、6カ月以上今回のプロトコル条件を満たしている119例を解析対象とした。患者背景は、3剤併用群と抗TNF薬群で年齢、性別、罹病期間、DAS28、CRPについて有意差はなかった。治療6カ月時点の臨床的寛解(DAS28<2.6)達成率は3剤併用群36.2%、抗TNF薬群40.8%で、両群間の寛解率に有意差は認められなかった。また、EULAR(欧州リウマチ学会)の薬効検定では、good & moderate responseは3剤併用群71.4%、抗TNF薬群85.7%であり、治療達成率に有意な差は認められなかった。同氏は実地臨床において、3剤併用療法は有益な治療の1つの選択肢になると締め括った。



# 日常診療への プラス

## 関節疾患における 関節注射療法

松野博明

松野リウマチ整形外科院長



### はじめに

関節疾患における関節注射療法(関節注射)は、主に変形性関節症(OA)・肩関節周囲炎と関節リウマチ(RA)に対して行われている。現在広く臨床で用いられている関節注射薬は、1951年Hollanderら(JAMA 147)により最初に用いられたステロイドと、1974年Jacquesら(Pathol Biol 22)により人での治療に成功したヒアルロン酸(HA)の2剤である。ステロイドは関節注射以外にも、腱鞘炎の時の腱鞘内注射や滑液包炎治療のための滑液嚢内注射としても利用されるが、HAは肩関節周囲炎の時の肩峰下滑液包内または上腕二頭筋長頭腱腱鞘内以外は、関節注射しか適応を持たない。近年、美容外科で使われているHAは外国産であり、国内での医薬品としての保険承認は得られていない。

### 1. 関節注射療法のエビデンス

アメリカ整形外科学会のガイドライン<sup>1)</sup>は、膝OAの保存的療法のエビデンスレベルと推奨度を明示している。エビデンスレベル-1で

推奨度Aのものには、下記がある。

- ①肥満患者に食事療法・運動療法を適切に教育し、最低5%以上の減量を行う
- ②衝撃の少ないエアロビクス運動を勧める
- ③グルコサミン、コンドロイチンの処方を行わない

上記より推奨度は劣るが、エビデンスレベル-2で推奨度Bのものには、下記がある。

- ①生活の中にランニング・ウォーキングの運動療法を組み込む
- ②大腿四頭筋訓練
- ③外側楔状型足底板の装着
- ④NSAIDの処方
- ⑤短期間のステロイドの関節注射
- ⑥初期OA診断目的の関節鏡視下デブリードマン

国際OA研究会では、エビデンスレベルに加えて治療による疼痛緩和の効果をeffect size (ES=2 small, ES=0.5 moderate, ES>0.8 large)として紹介している<sup>2)</sup>。これによれば、関節注射の膝関節に対する治療効果は、OAの保存療法の中で有効性の高いものとして位置づけられている(図1)。RAでも関節注射

は、ステロイド、HAともに推奨B(行うよう勧められる)の治療として国内の治療ガイドライン<sup>3)</sup>に示されている。ただし頻回のステロイドの関節注射は、関節破壊の原因となるため行わないよう指摘されている(推奨D)。

### 2. 関節注射に使用される薬剤の種類と適応

ステロイドの関節注射は、関節局所の炎症と疼痛を抑え、病変部位を動かすことを目的に用いられる。関節注射に使われるステロイドは数種類あるが、デキサメタゾン、ベタメタゾンは、抗炎症作用が強いものの長期連用で副腎を萎縮させ、酢酸ハロプロドンは結晶誘発関節炎を生じやすいので避けられる傾向にある<sup>3)</sup>。一方、トリアムシロロンアセトニド(TA)は、懸濁液で関節局所での貯留性も良いことから持続効果も長く、関節注射ステロイドとして広く用いられている。しかし、頻回の関節注射はステロイド関節症など、いくつかの副作用が生じるため、大関節では4週間、小関節でも2週間以上の間隔をあける必要がある。薬液の用量は、TAの場合、大関節では10~20mg(極量40mg)、小関節では10~20mg(極量10mg)が目安となる。ステロイド関節注射のよく知られた副作用には、注射時の疼痛、懸濁液注入後の急性発作(post injection flare up)、局所軟部組織の萎縮・色素沈着、結合組織の脆弱化、化膿性関節炎、ステロイド関節症がある。

HAの関節注射薬として国内で保険承認されているものには、鶏冠由来分子量約90万のアルツ<sup>®</sup>とそのジェネリック薬、培養により精製された分子量約270万のスペニール<sup>®</sup>、

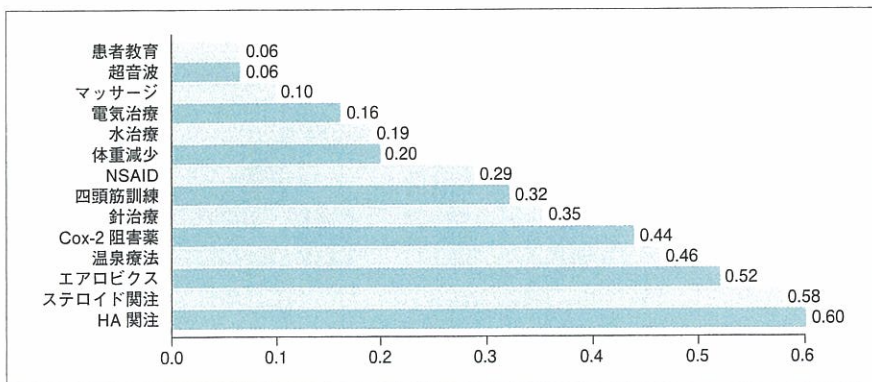


図1 OA治療におけるeffect size

(文献2より引用)



薬品名	投与量	結果	報告者
注射金剤	50 or 25mg/週・総量200～775mg	8/12例有効, 6/14例膝関節の疼痛と腫脹	David C, 1966 <sup>a)</sup>
MTX	10mg/週・0～8週間	VAS, 滑膜肥厚, ESR 改善するが経口治療と有意差なし	Iagnocco A, 2006 <sup>b)</sup>
	10mg/週・3回 (RA 15例, PsA 5例)	対照群の生食と有意差なし, PsAでは滑液 WBC低下	Hall GH, 1978 <sup>c)</sup>
ETN	25mg/週・4週目の効果	対照のメドロール <sup>®</sup> は関節VAS, 腫脹とも有意に改善するがETNは関節腫脹の軽い改善のみ	Bliddal H, 2006 <sup>d)</sup>
	25mg/週と各種ステロイドの比較試験	当該関節VAS, ESRはス剤と差なし, DAS28はス剤が有意に改善	Roux CH, 2011 <sup>e)</sup>
	25mg/週・デポ・メドロール <sup>®</sup> 40mg/週・4週目の比較試験	両群とも関節の圧痛・腫脹は改善したが骨びらんは進行	Boesen M, 2008 <sup>f)</sup>
IFX	100mgとデポ・メドロール <sup>®</sup> 80mgの各種関節炎の比較試験	6カ月後IFXの効果はゼロ	van der Bijl AE, 2009 <sup>g)</sup>
	100mgのpilot study	6週後の関節腫脹・圧痛・評価・ESR・CRP・MRIが改善	Nikas SN, 2004 <sup>h)</sup>

a) Arthritis Rheum 9, 1966; b) Clin Rheumatol 25, 2006; c) Ann Rheum Dis 37, 1978; d) Scand J Rheumatol 35, 2006; e) J Rheumatol 38, 2011; f) J Rheumatol 35, 2008; g) Arthritis Rheum 15, 2009; h) Ann Rheum Dis 63, 2004.

表1 関節炎における研究的関節注射療法

HAを架橋形成してつなぎ合わせ、粘性換算分離量で約600万としたサイビスク<sup>®</sup>がある。いずれも膝OAに保険承認されているが、適応が異なる。アルツ<sup>®</sup>、スベニール<sup>®</sup>は週1回・計5回の注射で、長期治療が必要な場合、アルツ<sup>®</sup>は適宜増、スベニール<sup>®</sup>は2～4週間隔で投与できるが、サイビスク<sup>®</sup>は週1回・計3回の注射で、原則1クールの使用に限定され、膝OA以外の適応疾患はない。また、意外に誤解されているのが、OAでもアルツ<sup>®</sup>、スベニール<sup>®</sup>は膝以外の関節には適応がないことである。両者は、RAでも膝関節障害に対し週1回・計5回の適応を持つが、長期使用は認められていない。また、肩関節周囲炎でも週1回・計5回の適応を持つが、症状持続による適宜増が可能なのはアルツ<sup>®</sup>だけである。一方、ステロイドは大・小関節ともに適応を持つ。

関節注射の基本的な手技については、日本リウマチ財団のeラーニング<sup>4)</sup>を参照いただきたいが、関節液が貯留している場合は、ステロイド、HAとも貯留液を排液してから関節注射を行うべきである<sup>3,4)</sup>。

### 3. 関節注射の効果と治療法選択

ステロイドは強力な抗炎症効果により、早期に炎症性関節炎の症状を緩和するが、頻回使用により多くの副作用発生の危険があり、とりわけ関節を破壊し、ステロイド関節症の一因となる<sup>5)</sup>。一方、HAは抗炎症効果に加え除痛効果や軟骨保護作用を有し、軟骨の破壊的作用は示さない。ステロイドは速効性があるが、投与4週目にその効果はHAと同等

となり、以後、HAが優ることが報告されている<sup>7)</sup>。国際OA研究会の疼痛緩和効果も両者では差がない(図1)<sup>2)</sup>。

このような事実から、炎症が強く、早急な治療効果を求める時は、初期のみステロイドを用い(HA併用も含め)、それ以外は副作用もなく継続治療が可能なHAを選択すべきと思われる。ただしHAの適応がない肘・足関節や手指・足趾などの小関節はステロイドを選択する。なお、肩関節OAでのHAの保険適応はないので、保険請求には注意を要する。HAの分子量の違いによる効果については結論が出ていないが、どちらかと言えば高分子の治療効果を支持する報告<sup>8)</sup>が多い。

### 4. 注意すべき副作用

関節注射後の化膿性関節炎は2万～4万回に1回生じるまれな副作用であるが、穿刺部の十分な消毒や消毒手技により危険性を減らすことができる。たとえば、消毒効果が確実に得られるよう、消毒後15～20秒待ってから関節を穿刺する(筆者はイソジン<sup>®</sup>による2回消毒を行っている)。また、太い針で注射した当日の入浴は原則禁止し、汗をかく夏場はシャワーのみ許可している。関節内や穿刺部の皮下出血はワーファリン<sup>®</sup>服用者に起こりやすいため、細い針での注射を心掛け、注射後の局所圧迫止血を十分行う。

サイビスク<sup>®</sup>は少ない注射回数で治療効果を示すHAとして注目されているが、2クール目の関節炎性副作用(関節液貯留・発赤・腫脹・疼痛などの炎症症状の誘発)には注意を要する<sup>9)</sup>。原則1クール(週1回・計3回)の

使用が望ましい。

## 5. 関節炎における研究的関節注射療法

関節炎における保険適応外の研究的関節注射療法は、特に有効な治療法が少なかったRAを中心に行われてきた(表1)。注射金剤はRAでは有効例が認められたが、炎症性の副作用も多く普及せず、メトトレキサート(MTX)も、関節注射としては特筆すべき効果は証明されていない。

エタネルセプト(ETN)は、皮下注射ではRAの関節腫脹や疼痛、血沈(ESR)の改善や、骨びらん修復作用を有するTNF(腫瘍壊死因子)阻害薬であるが、関節注射として用いた場合は、RAに対する作用はないか、あってもステロイドより弱く、骨びらんをむしろ進行させる。インフリキシマブ(IFX)もTNF阻害薬であるが、初期の研究ではRAの関節症状のみならずMRIの所見も改善させたことから注目された。また、同様の効果はAS(強直性脊椎炎)においても確認された(Schatteman L, et al: J Rheumatol 33, 2006)。しかし、その後のRA、ASを含む炎症性関節炎に対するデポ・メドロール<sup>®</sup>との比較試験では、デポ・メドロール<sup>®</sup>は6ヵ月後も54%の症例に効果を示したのに対し、IFXでは同時期の効果はゼロであったことから、IFXの関節注射効果も疑わしい。アダリムマブについては、PVSに対する治療効果が報告されているが(Kobak S: Rheumatol Int 31, 2011)、ETNやIFXのような症例を増やした比較試験によるさらなる検討が待たれるところである。

これらTNF阻害薬を用いた臨床研究は、投与経路を関節注射に変更したもののだが、最初から関節注射を目的とした治療として、滑膜にアポトーシスを誘導する抗Fas抗体療法がある<sup>10)</sup>。すでに臨床試験の段階に入っており、新しいRA治療として今後の成果が待たれている。

## References

- 1) Richmond J, et al: J Bone Joint Surg Am 92: 990-993, 2010
- 2) Zhang W, et al: Osteoarthritis Cartilage 18: 476-499, 2010
- 3) 高崎芳成: 診断のマニュアルとEBMに基づく治療ガイドライン。(越智隆弘ほか編)日本リウマチ財団, 2004, pp78-83
- 4) 松野博明: リウマチ登録医のための生涯教育eラーニング。日本リウマチ財団, 2010, <http://www.rheuma-cme.org>
- 5) Nakazawa F, et al: Clin Exp Rheumatol 20: 773-781, 2002
- 6) Matsuno H, et al: Inflamm Res 48: 154-159, 1999
- 7) Bannuru RR, et al: Arthritis Rheum 61: 1704-1711, 2009
- 8) Berenbaum F, et al: Ann Rheum Dis 71: 1454-1460, 2012
- 9) Jüni P, et al: Arthritis Rheum 56: 3610-3619, 2007
- 10) Matsuno H, et al: J Rheumatol 29: 1609-1614, 2002



## 私の趣味

# 「ヨット」

## 高柳 広

東京大学大学院医学系研究科免疫学講座教授  
東京医科歯科大学大学院客員教授

ヨットは誤解を受けやすいスポーツである。乗ったことのない人からは、優雅でリッチで女性にもてるゴージャスな遊びと思われがちだ。確かに英国王室の大型ヨットや、地中海で海運王と女優がメガヨットでクルーズする姿を想えば、そのように誤解されるのも無理はない。実際には、1～2人乗りのエンジンのないディンギーヨットや、10人も乗れば座る場所がなくなるような小型ヨットで、セーリングしてみればその誤解は氷解するはずだ。風と海、そしてヨットが水を切る音が調和する、自然と一体化する瞬間を楽しむのがヨットだ。しかし、強風に翻弄され、しびきを浴びながら45度以上も傾いた船体を必死に維持するためにラットを回し続けることもまれではない。ヨットは、変化する自然をコントロールするために、潮と陽光にまみれる泥臭いスポーツでもある。

ヨットに乗ってどんな印象を持つか、すべては天候次第だ。初夏の微風の中、波のない静かな海面を滑るように帆走し、江ノ島の彼方に見える富士山の勇姿を拝めた者は、毎日でもこの海の上に戻りたいと思うだろう。南方諸島に近づく台風の影響で押し寄せる2メートルのうねりのなか、スコールでびしょ濡れになった者は、二度とヨットという言葉聞きたくないと思うだろう。広げたテーブルでゆっくりとシャンパンの泡立ちを楽しめる日もあれば、船を守るためにマストによじ登り、絡まったセイルを切る日もある。それはまさに人生の縮図である。

ヨット好きを喧伝したところ、海外の友人たちが講演の合間に海に誘い出してくれるようになった。オーストラリアのパス、クロアチアのスピリットなど、世界に冠たるセーリングスポットを現地セーラーに案内してもらった。サイエン

スはいわば世界共通言語だが、セーリングもまた然りである。どこの国に行ってもセーラー同士の会話がはずみ、言葉も業種も異なる人たちとの交流によって新しい刺激とアイデアをもらえるのだ。

アインシュタインが人生で最も大切なものとしてあげた3つのものは、仕事、音楽そしてヨットだった。金も名誉も賞賛すらも嫌悪し、髪をとかさず靴下を履かなかった天才科学者がそこに求めたものは何だったのか。セーリングの魅力は尽きない。



ヨットマン垂涎のアドリア海を帆走するヨット

## 私の趣味

# 「野球ボール収集」

## 松野博明

松野リウマチ整形外科院長

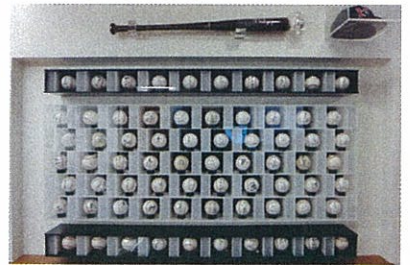
これが趣味と言えるかどうか疑問ですが、以前、リウマチクリニック編集者の方々が「私の診療室」の取材のため当院をたずねられた時に、待合室に展示してあったプロ野球選手のサインボールを見て「いずれ「私の趣味」のコーナーで取り上げましょう」とのことで、今回「私の趣味」最終回で執筆依頼がきたものと思っています。

リウマチクリニック編集委員の一人として本誌の企画運営に参加してきましたが、人気コーナー「私の趣味」はゴルフやカラオケなど多くのドクターが嗜まれている趣味以外の趣味をお持ちのドクターに御執筆いただき、その先生の人となりを身近に感じてもらうことを目的に掲載してきました。しかし、さすがに特殊な趣味をお持ちの先生もそろそろ底をついたとのことで、今回最終回をむかえるようです。

さて、現在、私が所有している野球選手のサインボールは200個以上あり、そ

のうちの120個が写真のように院内待合室にある特別あつらえの専用ケースに展示してあります。記念すべき第1号は王貞治選手の756号と書かれたボールで、これは他界した祖父が故正力松太郎読売新聞社主と友人であったことから頂いた、関係者に配られた限定記念ボールの一つと聞いています。祖父はたびたび長嶋茂雄選手や王選手のサイン入りバットやグラブをプレゼントしてくれたのですが、当時子供であった私は価値もわからず、草野球でそれらの品でプレーしボロボロにしてしまいました。しかし、何故か756号の記念ボールだけは、ダンボールの中から綺麗な状態で出てきて、その後、知人のスポーツドクターからイチローのサインボールを入手しました。富山ではプロ野球選手と接する機会はないのですが、開業前に4年ほど桐蔭横浜大学と日赤医療センターで勤務していた

関係からスポーツドクターとして直接選手を診察することがあり、親しくなることができました。また、球団や監督が主催するパーティにも招待してもらえるようになり、サインボールはどんどん増えていったのですが、貴重なボールも女房にはゴミのようで、多くなり過ぎたため破棄されそうになったので、専用のケースを作って院内に展示することにしました。今では、患者さん達の待合時間の暇つぶしの一つとして親しまれています。



帽子とバットは、元ヤクルト・青木宣親選手実使用のもの。院内にはこのような展示ケースがいくつもあ