

リウマチクリニック

私の診療室 2

三束武司◎みつかリウマチクリニック

臨床の現場から 4

「関節リウマチ患者における最新の骨粗鬆症治療」 4

松野博明◎松野リウマチ整形外科

「第17回日本リウマチ実地医会」 8

講演Ⅰ 「日本リウマチ実地医会からのメッセージ」

1 「RA 診療に関する保険情報など」 8

教育講演Ⅰ 「早期関節リウマチの診断と治療」

1 「RA 内科の治療の up to date -他の膠原病との鑑別-」 9

2 「RA 外科の治療の up to date

-整形外科の立場からの RA におけるトータルマネジメント- 9

教育講演Ⅱ 「RA 治療に伴うリスク対策」

1 「心血管病変と RA」 10

2 「RA の骨粗鬆症対策 -各種薬剤の使い分け-」 10

教育講演Ⅲ 「RA チーム医療：メディカルスタッフの役割」

1 「クリニックでの医療連携と看護師の役割-高齢 RA 患者の関わりから-」 11

2 「RA 患者の T2T 実現に向けたメディカルスタッフの関わり方」 11

教育講演Ⅳ 「RA 患者の腱病変」

1 「RA と腱鞘炎の問題」 12

2 「RA 患者の手の診断治療の実際」 12

特別講演

1 「腱付着部障害の病因と病態」 13

日常診療へのプラスα 14

「関節リウマチ患者における免疫抑制薬と

血清可溶性 IL-2 レセプター」

得平道英◎埼玉医科大学総合医療センター血液内科

Q&A 16

「トラマドール塩酸塩(トラムセット[®]とトラマール[®])の疼痛管理について教えて下さい」 16

奥田康介◎松原メイフラワー病院整形外科

「変形性股・膝関節症におけるアセトアミノフェン(カロナール[®])の疼痛管理について教えて下さい」 16

三谷 茂◎川崎医科大学骨・関節整形外科学教室

「プレガバリン(リリカ[®])、デュロキセチン塩酸塩(サインバルタ[®])、ミロガバリンベシル酸塩(タリージエ[®])の疼痛管理について教えて下さい」 17

三木健司◎大阪行岡医療大学医療学部／早石病院整形外科・疼痛医療センター／認定 NPO 法人いたみ医学研究情報センター

「COX-2 の疼痛管理について教えて下さい」 18

西本憲弘◎大阪リウマチ・膠原病クリニック

私の開業医人生 20

「連携と継承」

安倍千之◎安倍内科医院

[編集委員長(Vol.29, 30)]

近藤正一(近藤リウマチ・整形外科クリニック)

[編集委員]

安倍千之(安倍内科医院)

西本憲弘(大阪リウマチ・膠原病クリニック)

佐川 昭(佐川昭リウマチクリニック)

松野博明(松野リウマチ整形外科)

松原 司(松原メイフラワー病院)



関節リウマチ患者における 最新の骨粗鬆症治療

松野 博明

松野リウマチ整形外科院長

はじめに

関節リウマチ(rheumatoid arthritis; RA)に合併する骨粗鬆症の頻度は高く、有病率は非RA患者の約2倍であり¹⁾、閉経後RAでは骨粗鬆症(46.8%)、骨量減少状態(44%)を合わせると90%以上の患者に骨密度の低下がみられ²⁾、骨粗鬆症による骨折頻度も増加する²⁻⁴⁾。この理由として、長い罹病期間による臥床や日常生活の活動性低下に加え、治療に用いられるステロイドの影響が考えられている⁵⁾。一般的な骨粗鬆症の基礎療法として、カルシウムやビタミン(DやK)摂取による食事療法や薬物療法、日光浴、運動療法などがあるが、日常生活動作に支障のあるRAでは十分な運動は困難なことが多く、そもそも運動療法による骨粗鬆症の治療効果を疑問視する報告もある⁶⁾。これらのことから、RAの骨粗鬆症は薬物療法により治療すべき病態であると考えられる。

RAの治療としてTNF阻害薬やメトトレキサートは革命的な症状の改善と関節破壊抑制作用をもたらしたが⁷⁾、これらの抗リウマチ薬をもってしてもRAの骨粗鬆症に伴う骨折を防ぐことはできない⁸⁾。そこでRAの骨粗鬆症については、より繊細で十分な知識をもって治療に臨むことが要求される。

RAの骨粗鬆症治療における治療薬

わが国の「骨粗鬆症の予防と治療のガイドライン2015年版」(以下、ガイドライン)によれば、RA骨粗鬆症治療でビタミンDや日光浴は推奨グレードBであり、ビスホスホネートとデノスマブは推奨グレードAに分類される⁹⁾。推奨グレードAの2剤については臨床試験により明らかな治療効果が示されている^{10,11)}。しかし、RAの骨粗鬆症の変化が海綿骨より皮質骨である¹²⁾ことを考えると、いくつかある治療薬の中でも、特に皮質骨に対する効果が強い薬剤がより望ましいと考えられる。そのよ

うな観点から皮質骨の骨質改善効果を有するデノスマブは適した治療薬と考えられるが、ビスホスホネートの皮質骨に対する作用は乏しい^{13,14)}。この理由として、デノスマブは細胞外液に分布し皮質骨・海綿骨の両方に作用することができるが、ビスホスホネートの皮質骨における分布度は低く、皮質骨に対する薬効はデノスマブと比べると弱いと考えられている¹⁵⁾。また、骨密度增加作用や新規骨折抑制作用に加え、遷延性骨折治療効果や骨折の早期治療効果も期待されている副甲状腺ホルモンにおいても、皮質骨改善効果は示されていない¹⁶⁾。

ビスホスホネートによるRA骨粗鬆症の治療

ビスホスホネートはRA骨粗鬆症治療に推奨されているばかりでなく、ステロイド性骨粗鬆症でも第一選択薬である⁹⁾。ステロイド性骨粗鬆症についてはデノスマブ¹⁷⁾や副甲状腺ホルモンにも骨密度增加作用が認められている¹⁸⁾。しかし、罹病期間の長期化するRAにおいて、保険診療上使用期間が制限されている副甲状腺ホルモン(最長2年)での生涯治療は難しい。また、ビスホスホネートは使用期間に制限はないものの、経口剤では食後30分は水以外の飲食はしない・横にならない、服用は水と一緒にに行うなどの服薬時の注意が多いため、RA以外の骨粗鬆症でも服薬継続率は低い¹⁹⁾。RA治療のため投薬薬剤数が多い傾向にあるRAでは、特に継続服薬が困難となりやすい。

また、RAでは薬剤の副作用や二次性アミロイドーシスにより慢性腎臓病(chronic kidney disease; CKD)を併発している場合もある。ビスホスホネートの排泄は腎臓であるためCKDが存在すると、ビスホスホネートの排泄阻害、体内蓄積から過剰な骨代謝抑制による無形成骨症の発症が懸念され、わが国のガイドラインでも重篤なCKDではビスホスホネートの使用を回避するよう勧めている(ミノドロン酸は慎重投与)⁹⁾。実際には心配されるような

副作用は少ない²⁰⁾ようだが、海外でもCKDにおけるビスホスホネート治療には注意が必要であることがガイドラインにも示されている。

ビスホスホネート治療において注目される副作用に骨吸収抑制薬関連顎骨壊死(anti-resorptive agents-related osteonecrosis of the jaw; ARONJ)がある。以前はビスホスホネートに多いとされたことからビスホスホネート関連と略されてBRONJとされていたが、近年では他剤でも発症することからARONJと呼ばれている。発症頻度は高くないが、発症すると重篤となることがあるため注意を要する副作用である。ビスホスホネートより発症が少ない傾向はあるもののデノスマブによるARONJも報告されている²¹⁾。ARONJの治療には副甲状腺ホルモンが有効とされる²²⁾。

副甲状腺ホルモンによるRA骨粗鬆症の治療

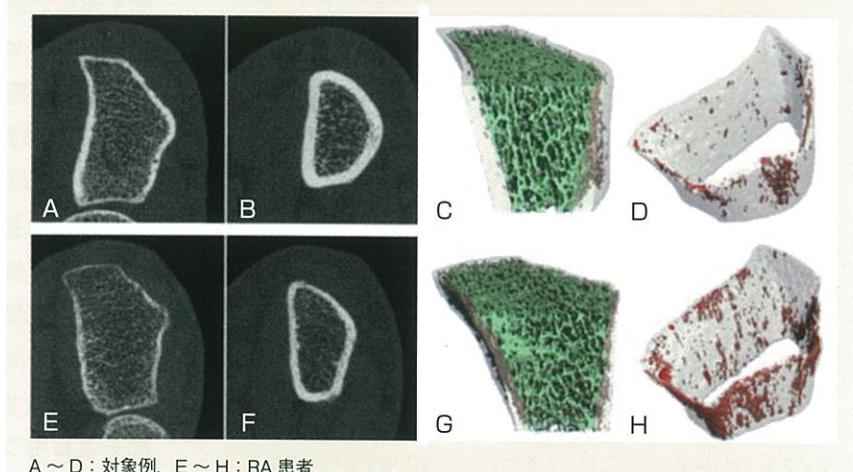
副甲状腺ホルモン、ビスホスホネート、デノスマブの3剤は骨粗鬆症に対するメタ解析で骨密度増加の有効性が明白にされている薬剤であり²³⁾、このことはRA骨粗鬆症でも同様であると考えられる。このなかでビスホスホネートやデノスマブはARONJや非定型大腿骨骨折を誘発することがあるが、副甲状腺ホルモンの特性としてこれら低骨形成や骨の無腐性壊死状態に対する治療効果を有している²²⁾²⁴⁾。また、副甲状腺ホルモンは治療方法をビスホスホネートより変更した場合の骨密度増加作用に優れている²⁵⁾。ちなみに、ビスホスホネート治療から薬剤を変更した場合の骨びらん進行抑制効果はデノスマブが優れる²⁶⁾。副甲状腺ホルモンは2年という期間限定の薬剤であり、その後は別の治療に切り替えなければならない。副甲状腺ホルモンからの切り替えで検討されているのはビスホスホネートとデノスマブであり、対象は非RAの骨粗鬆症であるが、切り替え後の治療としてデノスマブの骨密度増加作用はビスホスホネートに優っている²⁷⁾。

デノスマブによるRA骨粗鬆症の治療

RA骨粗鬆症では骨皮質の菲薄化と多孔化が生じるが(図1)¹²⁾、皮質骨に対する改善効果が明らかなのは、3剤のなかではデノスマブである¹³⁻¹⁶⁾。このことからデノスマブはRA骨粗鬆症に適した治療薬と考えられる。図2Aは、皮質骨が多い橈骨遠位端のビスホスホネートとデノスマブの骨密度治療効果を示しているが、ビスホスホネートでは継時的な骨密度増加作用が観察されないのに対し、デノスマブではRA、RA患者でステロイド治療群(グルココルチコイド治療RA)ともに閉経後骨粗鬆症より時間的に遅れるものの骨密度の改善効果を示した。また、これにより患者は骨密度の改善効果を数値で実感し、高い治療継続率を維持していた(図2B)²⁸⁾。

デノスマブがRA骨粗鬆症において他の薬剤より優れている点は、RAの骨びらん進行抑制効果をもつことである。ビスホスホネートや副甲状腺ホルモンはRA骨粗鬆症に対して腰椎や股関節の骨密度増加作用を有するが、RAの骨びらんの進行に対してはほぼ無力である²⁹⁾³⁰⁾。しかし、デノスマブは骨粗鬆症治療薬として腰椎骨密度を増加させるばかりでなく、RAの骨びらんの進行抑制作用も有している(図3)³¹⁾。このことからRA骨粗鬆症におけるデノスマブの使用は、骨粗鬆症と関節破壊抑制効果の両面から効果的な治療と考えられる。実際、生物学的製剤治療単独で進行する骨破壊を、生物学的製剤にデノスマブを併用することで進行を抑制している³²⁾。これらのエビデンス

図1 HR-pQCTによる橈骨の画像



(文献 12 より)

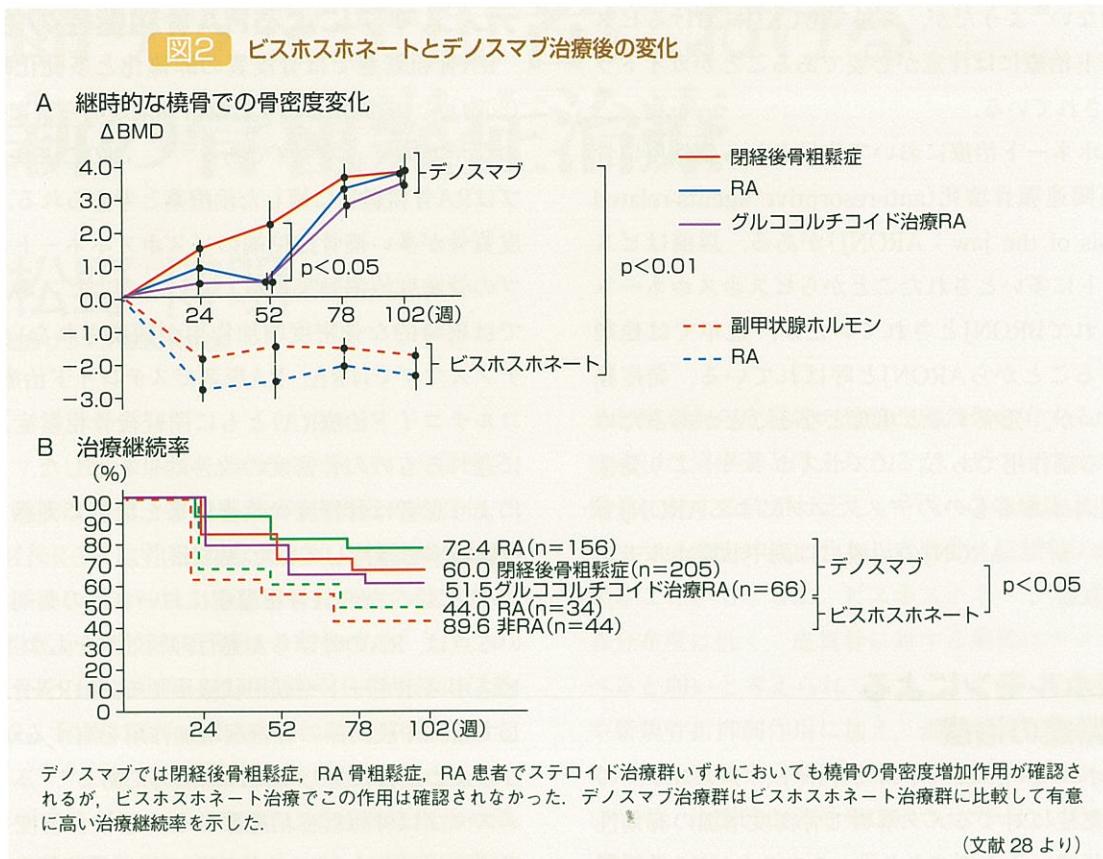
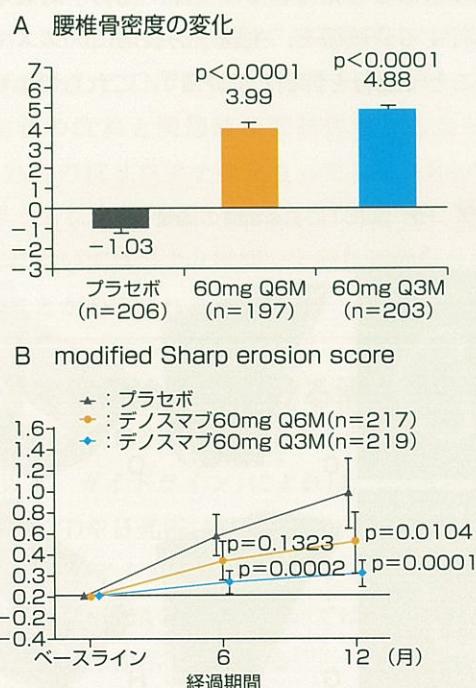


図3 デノスマブ治療後のRA骨粗鬆症の変化



デノスマブはRA骨粗鬆症に対して骨密度増加作用を有するのみでなく、骨びらんの進行抑制作用も有している。

(文献 31 より)

よりデノスマブは、2017年7月からRAに伴う骨びらんの進行抑制を目的として使用できるという新しい保険承認も得ている。

抗スクレロスチン抗体(ロモソズマブ)によるRA骨粗鬆症の治療

ビスホスホネートやデノスマブは破骨細胞の働きを抑制することでその作用を発揮する。しかし、新しい抗体製剤であるロモソズマブの作用機序はこれらの薬剤と異なり、骨細胞で産生され骨芽細胞のWnt/ β -カテニンシグナルを阻害する蛋白であるスクレロスチンに拮抗するヒト抗体である。スクレロスチンは加齢、閉経、糖尿病、ステロイド投与などで増加し、Wntシグナルを阻害することで骨芽細胞の機能を抑制し骨形成を低下させ、 β -カテニンはRANKLと拮抗するosteoprotegerinの発現を亢進することで、破骨細胞の分化増殖を促進し骨吸収を促進する糖蛋白である。すなわち、スクレロスチンの作用を抑えるロモソズマブは、骨形成には促進的に、骨吸収には抑制的に働く抗体であり、骨粗鬆症に対してこれまでの薬剤にはない新しい理に適った作用機序をもつ治療薬

といえる。この作用機序は骨代謝マーカーの解析からも証明されているが、骨吸収マーカーの低下はビスホスホネートより少なく³³⁾、骨形成マーカーの増加は副甲状腺ホルモンに劣るようである³⁴⁾。

ロモソズマブは骨形成促進と吸収抑制の両方を併せもつ新しい作用機序に加え、腰椎や股関節の骨密度増加作用と新規椎体骨折の抑制効果はビスホスホネートに優り³³⁾、股関節の骨密度増加作用は副甲状腺ホルモンに優る³⁴⁾ことが証明されている。しかし、新しい薬剤であるためRA骨粗鬆症に対する効果はまだ明らかにされていない。RA関節内には変形性関節症と比較して明らかにスクレロスチン陽性細胞が多い(このスクレロスチンは骨細胞産生ではなくRA線維芽細胞産生ではないかと推察される)³⁵⁾ことから、スクレロスチンがRAの関節破壊に関与している可能性も考えられる。しかし、RA血清中で増加しRAの骨関節破壊との関連が指摘されているRANKL、抗シルトリニ化ペプチド抗体やリウマトイド因子の血清濃度がRAで高値となるのとは異なり、スクレロスチンの血清濃度は女性のみが高く、RANKL、抗シルトリニ化ペプチド抗体やリウマトイド因子の血清濃度がその後の関節破壊と関連しているのに対し、スクレロスチンの血清濃度は関節破壊との関連もみられなかった³⁶⁾。

RAの実験モデルであるTNFトランスジェニックマウスでは、抗スクレロスチン抗体の投与やスクレロスチンをノックアウトすることにより関節炎が増悪している³⁵⁾。ただし、TNFトランスジェニックマウス以外のRAモデルマウスでは、スクレロスチンの阻害により関節炎の悪影響はみられないことから、RA骨粗鬆症治療におけるロモソズマブの治療効果や関節炎変化は今後の臨床成績で証明すべき課題である。また、国内治験ではみられなかつたが、海外の臨床試験でロモソズマブはビスホスホネートと比較して高率な心血管イベントの発症があった³³⁾ことから、RA骨粗鬆症においても十分な経過観察が必要と思われる。

治療法選択の留意事項

副甲状腺ホルモンやロモソズマブは低骨密度、既存骨折、加齢、大腿骨頸部骨折の家族歴などの骨折の危険因子を有する骨折の危険性の高い患者を対象とするものであり、治療を開始するにあたり適応に則しているか注意を要する。また、副甲状腺ホルモンは生涯を通じた投与期間として2年が限度であり、これを超える使用は許さ

表 骨粗鬆症治療薬の30日分の薬剤費(2019年5月)

非活性型ビタミンD ₃ 製剤	147~1,956円
活性型ビタミンD ₃ 製剤	2,067~2,937円
ビスホスホネート製剤 経口 静脈注射	726~4,476円 3,212~4,828円
抗RANKL抗体製剤	4,798円
副甲状腺ホルモン製剤	46,384~48,334円
抗スクレロスチン抗体製剤	49,440円

※薬剤費は後発品を含む

れていない(副甲状腺ホルモンからの変更はビスホスホネートよりデノスマブのほうが有益であることが報告されている²⁷⁾)。ロモソズマブの場合、必要があれば再投与が認められているが、基本的には1年間の投与期間期限が設けられている(ロモソズマブ治療後、デノスマブへの切り替えにより継続した骨密度増加効果など、良好な結果が報告されている³⁴⁾)。最後に、RA骨粗鬆症を治療するに際して、RAでは生物学的製剤治療などの高額な医療費が必要なこともあるため、治療する医師は骨粗鬆症治療に必要な薬剤費(表)も考慮して、患者が金銭的にも継続治療可能な治療法を選択すべきと考える。

References

- Haugeberg G, et al. Arthritis Rheum. 2000; 43: 522-30.
- Lee JH, et al. BMC Musculoskelet Disord. 2016; 17: 98.
- van Staa TP, et al. Arthritis Rheum. 2006; 54: 3104-12.
- Wright NC, et al. J Rheumatol. 2011; 38: 1680-8.
- Heidari B, et al. Caspian J Intern Med. 2018; 9: 171-7.
- Bonaiuti D, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2002.
- Matsumo H, et al. Ann Rheum Dis. 2018; 77: 488-94.
- Kim SY, et al. J Bone Miner Res. 2012; 27: 789-96.
- 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会(編). 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版. 東京: ライフサイエンス出版; 2015.
- Lems WF, et al. Osteoporos Int. 2006; 17: 716-23.
- Dore RK, et al. Ann Rheum Dis. 2010; 69: 872-5.
- Zhu TY, et al. J Bone Miner Res. 2014; 29: 2118-29.
- Nakamura T, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99: 2599-607.
- Kendler DL, et al. J Bone Miner Res. 2010; 25: 72-81.
- Zebaze RM, et al. Bone. 2014; 5: 173-9.
- Leder BZ, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99: 1694-700.
- Saag KG, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018; 6: 445-54.
- Mastaglio SR. J Clin Densitom. 2017; 20: 513-5.
- Cotté FE, et al. Osteoporos Int. 2010; 21: 145-55.
- Miller PD, et al. J Bone Miner Res. 2013; 28: 2049-59.
- Yoneda T, et al. J Bone Miner Metab. 2017; 35: 6-19.
- Cheung A, et al. N Engl J Med. 2010; 363: 2473-4.
- Mandema JW, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99: 3746-55.
- Tarazona-Santabalbina FJ, et al. Aging Clin Exp Res. 2013; 25: 605-9.
- Ebina K, et al. J Bone Miner Metab. 2018; 36: 478-87.
- Ebina K, et al. Osteoporos Int. 2018; 29: 1627-36.
- Ebina K, et al. J Bone Miner Metab. 2017; 35: 91-8.
- Matsuno H. Drugs R D. 2016; 16: 347-53.
- Ralston SH, et al. Ann Rheum Dis. 1989; 48: 396-9.
- Solomon DH, et al. Arthritis Rheumatol. 2017; 69: 1741-50.
- Takeuchi T, et al. Ann Rheum Dis. 2019; 29: 1-9.
- Hasegawa T, et al. Joint Bone Spine. 2017; 84: 379-80.
- Saag KG, et al. N Engl J Med. 2017; 377: 1417-27.
- Langdahl BL, et al. Lancet. 2017; 390: 1585-94.
- Wehmeyer C, et al. Sci Transl Med. 2016; 8: 1-11.
- Boman A, et al. Clin Rheumatol. 2017; 36: 1005-12.

第17回 日本リウマチ実地医会

第17回日本リウマチ実地医会が仙台市で開催され、東仙台リウマチ科内科クリニックの泉山朋政氏が当番世話人を務めた。まず本会からのメッセージとして関節リウマチ（RA）診療の最新保険情報が紹介され、ついで教育講演が「早期関節リウマチの診断と治療」、「RA治療に伴うリスク対策」、「RAチーム医療：メディカルスタッフの役割」、「RA患者の腱病変」のテーマで8演題行われた。最後に、特別講演として「腱付着部障害の病因と病態」が企画され、RA診療に有用な知見が紹介された。



日時：平成30年10月7日（日）
13:00～18:25
場所：仙台国際センター
共催：日本リウマチ実地医会・
あゆみ製薬株式会社

当番世話人・泉山朋政氏

講演Ⅰ 日本リウマチ実地医会からのメッセージ

RA診療に関する 保険情報など

関節リウマチ（rheumatoid arthritis；RA）領域では「在宅自己注射指導管理料」の問題があり、生物学的製剤は補充療法とは治療目的や投与頻度、治療期間などが異なるため慎重な検討が必要とされてきた。第394回中央社会保険医療協議会総会（中医協 総-31 30.5.23）では対象薬剤追加の基準が見直され、「緊急投与目的」、「補充療法目的」と「それ以外」の薬剤が区別された。「それ以外」では従来の運用基準に加え、要望書を提出した学会以外の学会の意見を確認するなど診療上の必要性が十分に確認されていることが要件となる。生物学的製剤は「それ以外」であり、今後返戻・査定が増えると予想される。

「在宅自己注射指導管理料」の注意点として、



松野博明氏

松野リウマチ整形外科院長

指導内容を詳細に記載した文書を作成し患者に交付すること、難病外来指導管理料270点と併算可能であること、「導入前入院または週2回の指導」から「2回以上の指導」に変更されたこと、同月の医療機関での皮下注射の費用は算定不可であることが挙げられる。また導入初期加算では、2回以上の指導と指導内容について文書交付・カルテ記載のうえ、初回の導入月から3ヵ月間は1回加算、薬剤名（一般名）の変更があった場合1回に限り算定可能であることに留意したい。一方、高額療養費制度を利用した恣意的な長期処方は査定対象となるため控えるべきである。

さらに、骨粗鬆症領域で複数の注射薬が登場し、審査が厳しくなっている。レセプトの病名

は「骨粗鬆症」のみ、「骨折の危険性の高い骨粗鬆症」はコメントで症状を詳記する。副甲状腺ホルモン製剤は期間（24ヵ月）、新たにRAに伴う骨びらんの進行抑滞効果考慮追加されたデスノマブでは投与間隔（6ヵ月に1回投与、4週ごと受診では5ヵ月と3週目）、骨粗鬆症の骨代謝マーカー測定は2回目以降の薬剤ごとのマーカーに注意する（副甲状腺ホルモン製剤：骨形成マーカー、ビタミンK：低カルボキシル化オステオカルシン、それ以外：骨吸収マーカー）。

また、日本リウマチ学会社会保険委員として、松野氏はHLA-B27関連疾患においてHLA検査の保険収載に向けて取り組んでいる。