

## リウマチ最新情報 2012 第 23 回中之島リウマチセミナー要点

西伊豆早朝カンファランス 仲田和正 H25.1

平成 24 年 12 月 22、23 日に大阪で第 23 回中之島リウマチセミナーが開催され参加してきました。一年間のリウマチ学の進歩をブリーフィングしてくれます。

24 日は、時間があつたので、緒方洪庵の適塾(適々齋塾)を再訪しました。

適塾は、幕末の蘭学塾です。江戸時代のまま現在も残されています。塾生延べ 636 名でしたが北海道から鹿児島まで全国から集まっています。福沢諭吉はこの塾頭でした。

夏は暑いので皆すっぱだか(ふんどしもつけない)で勉強したとのこと。

この2階の和室で沢山のすっぱだかの塾生たちが黙々とオランダ語に読みふけていたのかと思うと感動です。

<http://www.webkohbo.com/info3/tekijuku/tekijuku.html>

(緒方洪庵の適塾)

入門するとまずオランダ語のガランマティカ(grammar)、セインタキス(syntax、統語法)の 2 冊が教えられたのち、能力別クラス毎、オランダ語の会読に参加します。テキストは医学書と物理学書です。二次方程式、幾何学、球面三角も既に知っていました。蘭文解釈で人に聞くのは恥とされ自分で考えなくてはなりません。辞書は 100 人あまりの塾生にたった一冊のズーフハルマしかなく塾生たちはズーフ部屋に行列したとのこと。

行列と言えば次男が、行列のできるラーメン屋に早く入る方法を教えてくれました。

真夏の午後 2 時に並ぶとよいそうです。

筑前の黒田侯が 80 両(800 万円位)で買ったワンダーベルトというオランダ語の物理学書を 2、3 日の約束で緒方洪庵が借りてきます。塾生が皆で覗きこむとファラデーの電気説を土台とした電池の構造も書かれており、皆色めき立ちこれを皆で書き写してしまおうということになります。本をばらしてしまえばあつという間に皆で写せますが、そんなことはできません。昼夜兼行で 1 人が読み、1 人がそれを書き写し、3 日で完了します。

この和室でそれが行われたのかと、感無量でした。皆、枕などは持たず床の間に頭を置いて寝たとのこと。

しかし、本一冊が 800 万円というのにも驚きを超えて腹が立ちました。

オランダ商人に完全に足元を見られていたことになります。

昨年、夏休みで鹿児島、宮崎を旅行しました。幕末、薩摩藩は、密かに 15 人の留学生(森有礼、五代友厚もいた)を英国に送り込みます。その渡航費用が、1 人あたり 2700 万円だったということです。今でいえばまるで宇宙旅行です。こうやって英国商人はぼろもうけしていたのかとあきれました。

ドイツ、ベルリン大学教授ハーゲマンの Enchiridion medicum, oder Anleitung zur medizinischen Praxis (医学マニュアルまたは臨床指針、Enchiridion はマニュアルのこと)は、現在のハリソン内科のような教科書ですが、この 1836 年のオランダ語版が幕末に翻訳され「扶氏経験遺訓」全 30 巻として 1861 年に刊行されました。

このハーゲマンの医戒が、適塾内に陳列されていました。

扶氏医戒の略として、最初に

「人の為生活して己の為に生活せざるを医業の本体とす。安逸を思わず名利を顧みず唯己を捨てて人を救わんことを希ふべし。」とあり、また

「毎日夜間にあたりて更に昼間の病按を再考し、つまびらかに筆記するを課定とすべし。

積んで一書を成せば自己の為にも病者の為にも広大の裨益あり。」

つまり、毎晩、診療の振り返りをして記載して勉強せよというのです。

医師のやるべきことは古今不変であるなあと思いました。

今回、リウマチセミナーで、一番衝撃的だったのは、ビスフォスフォネート製剤の話でした。大阪南医療センターの橋本淳先生が講義して下さいました。

1990年代にビス剤のアレンドロネートとリセドロネートが普及して以来、世界各国(米国、オーストラリア、フィンランド、ノルウェー)では、大腿骨近位部骨折が減少しはじめています。ところが日本だけは、いまだに大腿骨近位部骨折が増加しつつあるというのです。これは国内のビス剤の使い方の問題があるというのです。

ビス剤は、脊椎圧迫骨折については、どの製剤もエビデンスはあるのですが、大腿骨近位部骨折に推奨レベル A であるビス剤は、アレンドロネート(テイロック、フォサマック、ボナロン)とリセドロネート(ベネット、アクトネル)のみなのです。

下記の 2011 年に発表された日本の骨粗鬆症ガイドラインの 126 ページに、各薬剤の推奨レベルの表があります。エチドロロン酸(ダイドロネル)、ミノドロロン酸(リカルボン、ボノテオ)は大腿骨近位部骨折に対しては推奨レベル C です。

パミドロネート(アレディア)、ゾレドロロン(ゾメタ)などはこの表の推奨薬剤にも含まれていません。

[http://www.josteo.com/data/marker/11\\_2.pdf](http://www.josteo.com/data/marker/11_2.pdf)

(骨粗鬆症予防と治療ガイドライン 2011:この 126 ページの表をご覧ください)

日本国内で大腿骨近位部骨折が減少しないのは、これらのビス剤が使用されているためではないかというのです。アレンドロネート(テイロック、フォサマック、ボナロン)、リセドロネート(ベネット、アクトネル)以外の薬剤処方是不適切だとのこと。

ビス剤が広範に使われるようになりその長期使用によりごく低頻度ではありますが顎骨壊死(ブロンジェイ:BRONJ: bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw)、大腿骨非定型的骨折のリスクが上がるということが明らかになりました。

非定型的大腿骨骨折は骨幹部に生じますが X 線上の特徴は、骨折線が特に大腿骨の凸側に tensile stress の結果、black line として生じます。骨折が起こる場合 periosteal beaking (骨折端がとがっている)を伴うのが特徴です。

<http://jcem.endojournals.org/content/95/4/1555/F2.expansion>

(ビスフォスフォネートによる骨折:black line と periosteal beaking の X 線)

大腿骨近位部骨折の頻度は 103/10000 人年ですが、非定型的大腿骨骨折の頻度は 3/10000 人年で稀でありそれほど怖がることもなさそうです。治療は、テリパラチド(PTH)と髄内釘が有用だとのこと。ビスフォスフォネート使用に当たっては 3 年程度で、一旦立ち止り、利益、不利益を再考した上で継続を考えます。

また CKD(慢性腎疾患)ではアルファカルシドール(ワンアルファ、アルファロール)は  $0.5 \mu$  までとせよとのこと。Calcitriol(ロカルトロール)は  $0.25 \mu$  まで、eldecalcitol(エディロール)は  $0.5 \mu$  までが安全でそれ以上使うと高カルシウム血症を起こすことがあります。クレアチニンクリアランス 30 未満ではビスフォスフォネートは禁忌です。

リウマチの発症は遺伝関与が 50%、残りが環境、偶然因子だそうです。

リウマチの遺伝は次の遺伝子で決まることが確定しました。

HLADR  $\beta$  1-11,13,71,74

HLA-B 9、HLADP  $\alpha$  9

またシトルリン化蛋白が RA を惹起することもほぼ確定的となりました。

この数年で喫煙がリウマチの確実な発症リスクであることが明らかになりました。

喫煙が一体何を起こすのかというと、肺内蛋白で citrullination (アルギニンがシトルリンになる)を起こし、この蛋白は抗原提示細胞(マクロファージ)上の HLA-DR と結合します。抗 CCP(cyclic citrullinated peptide)抗体はシトルリン化した蛋白と免疫複合体を作りこれが炎症を起こしていくのです。

また歯周病もリウマチの原因となるようです。

新潟大学歯科総合診療部小林哲夫先生が講義して下さいましたが、歯周病の原因である嫌気性菌の Porphyromonas gingivalis (PG) は口腔内細菌で唯一、シトルリン化変換酵素 (PAD:peptidyl arginin deiminase) を保有しており歯周組織の蛋白をシトルリン化してリウマチ発症と関連します。

PG 感染と RA は有意な正の相関があるそうです。

小林哲夫先生に「適切な歯磨きとはどういう方法か?」とお聞きしたところ、歯ブラシだけでなく市販の歯間ブラシも併用するとよいそうです。

また、洗口液は、イオンの反発で菌の再付着を予防する効果があるそうです。

ですから、禁煙と、口腔をいつも清潔に保つのがリウマチの予防になるかもしれません。

メトトレキセートは現在、リウマチ治療に広く使われていますが、低用量投与で悪性リンパ腫が発生することがあり MTX 関連リンパ増殖性疾患 (MTX-related lymphoproliferative disease: MTX-LPD) といいます。小生も一例経験しました。MTX 使用時は常に念頭におかなければなりません。原因は、MTX による免疫抑制、EBV 感染、TNF  $\alpha$  阻害剤など複数の因子が関与すると思われていますが、MTX 中止、減量により腫瘍が退縮するリバーシブルな症例が含まれます。

MTX-LPD は、通常の悪性リンパ腫のすべての組織型が出現しますが、6 割がびまん性大細胞型リンパ腫 (DLBCL)、1 割がホジキンだそうです。

MTX-LPD のうちリバーシブルな症例は 2 割ですが一旦退縮した症例の半数が 1 年以内に再発します。MTX-LPD の診断がついたら MTX を中止し 1, 2 カ月経過観察し、退縮の兆しがあれば watching、それがない場合は化学療法、放射線療法など通常の悪性リンパ腫に準じた治療を行います。

今、当院の外来でひどい下腿潰瘍のおばあさんが通院しています。何年も治らぬ難治性潰瘍です。聖マリアンナ医大皮膚科、川上民弘裕先生が講義して下さったのですが、下腿潰瘍の原因は大きく血管炎性と非血管炎性に分けられます。

治療は血管炎性だとステロイドや cyclophosphamide、非血管炎性なら循環改善薬と、治療が大きく異なるので、生検が必須なのだそうです。小生、血管炎による下腿潰瘍なんて考えたこともありませんでした。

ただ下腿の皮膚生検をする場合、潰瘍自体や潰瘍辺縁を生検しても意味はなく結節か palpable purpura の生検をせよとのこと。2 か所取り、極力深切りするとよいそうです。深切りしないと血管炎を見逃します。薄切り切片で、0 枚目、50 枚目、100 枚目、200 枚目の 4 枚のスライドを作成して鏡検すればよいそうです。

医療法人健育会西伊豆病院 仲田和正

.....

2012 リウマチ最新情報 第 24 回中之島リウマチセミナー 要点 (H24.12.22-23)

1. Renal Osteodystrophy (腎性骨異常栄養症) 大阪大学腎疾患総合医療学 Dr. 濱野高行

Renal osteodystrophy は最近 CKD-MBD (Chronic Kidney Disease- Mineral Bone Disorder) の名に変更された。CKD では骨病変ばかりでなく血管石灰化により心血管病も起こす。血管内膜の石灰化と中膜の石灰化は機序が異なる。マウスのリンの高い食餌を与えると中膜石灰化を起こす。

骨代謝マーカーの NTX、CTX は CKD では高値になるので、CKD では BAP や PINP、TRACP5b などの腎に影響されぬマーカーを使用すべきである。

CKD ではアルファカルシドール(ワンアルファ、アルファロール)は 0.5  $\mu$  までとせよ。

Calcitriol(ロカルトロール)は 0.25  $\mu$  まで、eldecalcitol(エディロール)は 0.5  $\mu$  までが安全である。それ以上使うと高カルシウム血症起こすことがある。

クレアチニンクリアランス 30 未満ではビスフォスフォネートは禁忌である。

## 2. 歯周病とリウマチ(新潟大学歯科総合診療部 Dr.小林哲夫)

歯周病の原因である Porphyromonas gingivalis (PG)は口腔内細菌で唯一、シトルリン化変換酵素 (PAD:peptidyl arginin deiminase)を保有しており歯周組織の蛋白をシトルリン化してリウマチ発症と関連する。

PG 感染と RA は有意な正の相関がある。

ブラッシングは歯ブラシに歯間ブラシを併用せよ。

洗口液は、イオンの反発で菌の再付着を予防する効果がある。

## 3. 感染症マーカー(大阪南医療センターリウマチ科 辻聡一郎)

感染症のマーカーとしては CRP やプロカルシトニン(PCT)がある。

リウマチで感染が起こった場合、PCT 上昇(>0.5ng/ml)は CRP, ESR, WBC より特異度が高い(感度 25.8%、特異度 98.2%)。

しかし CRP も PCT も自己免疫疾患悪化でも上昇し、感染症なのか自己免疫疾患の悪化なのか判断に苦しむことが多い。またインターフェロン  $\gamma$  の上昇する感染症では CRP 陽性でも PCT は陰性である。

また IL-6 阻害剤(アクテムラ)使用中に感染症を起こすと CRP も PCT も陽転しない。

新規感染症マーカーとして CD14 から遊離した可溶性 CD14 (sCD14)が岩手医大により開発され sCD14-ST (プレセプシン)として平成 25 年認可される。15 分で検出可能。

敗血症で上昇し、SIRS ではあまり上がらない。

好中球上 CD64(nCD64)も抗サイトカイン療法中の感染症を評価できる感染症マーカーでありステロイドやバイオ製剤で影響を受けないが測定にフローサイトメーターが必要。

## 4. 腸内細菌とリウマチ(愛知医大病理 青木重久 Dr)

RA の発症に遺伝要因(HLA-DR4)と環境要因(ありふれた微生物)が関与している可能性が高い。

本邦の RA 患者血清で 40%に腸内細菌共通抗原(ECA)に対する抗体が陽性であり、RA 亜群が存在すると考えられる。

## 5. 血管炎 2012 (聖マリアンナ医大 リウマチ科 Dr.尾崎承一)

2012 年、CHCC(Chapel Hill Consensus Conference) により血管炎の分類が変更された。従来の Wegener は Granulomatosis with polyangitis(GPA)に、Churg-Strauss は Eosinophilic granulomatosis with polyangitis (EGPA) Henoch-Schoenlein 紫斑病は、IgA vasculitis に呼称変更となった。

また第 3 世代の ANCA 測定キットができ 19 分で測定できるようになった。

## 6. ビスフォスフォネート製剤 (大阪南医療センター Dr.橋本淳)

1990 年代にアレンドロネート(テイロック、フォサマック、ボナロン)とリセドロネート(ベネット、アクトネル)が普及して以来、世界諸国(米国、オーストラリア、フィンランド、ノルウェー)では、大腿骨近位部骨折が減少しはじめ生命予後の改善もみられる(オーストラリア)。しかし日本だけは、いまだ大腿骨近位部骨折は増加しつつある。

大腿骨近位部骨折に推奨レベル A であるビス剤は、アレンドロネートとリセドロネートのみであり、その他のビス剤であるエチドロネート(ダイドロネル)、パミドロネート(アレディア)、ミノロン(リカルボン、ボノテオ)、ゾレドロン(ゾメタ)では大腿骨近位部骨折予防効果は確認されておらずその処方是不適切である。

日本国内で大腿骨近位部骨折が減少しないのは、アレンドロネート、リセドロネート以外のビス剤が使用されているためかもしれない。

(2011 年骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011 年版 p126, 骨粗鬆症治療薬の推奨グレード一覧参照！)

ビス剤が広範に使われるようになりその長期使用により極めて低頻度ではあるが顎骨壊死、大腿骨の非定型的骨折のリスクが上がることを示された。

非定型的大腿骨骨折の特徴は、骨折線が特に大腿骨の凸側に tensile stress の結果、black line として生ずる。骨折が起こった場合、骨幹部で periosteal beaking を伴う。

大腿骨近位部骨折の頻度は 103/10000 人年であるが、非定型的大腿骨骨折の頻度は 3/10000 人年であり稀である。治療は、テリパラチドと髄内釘が有用である。

ビスフォスフォネート使用に当たっては 3 年程度で、一旦立ち止り、利益、不利益を再考した上で継続を考える。

ビスによる非定型的大腿骨骨折の X 線上の特徴は、当初大腿骨の凸側に張力がかかり、皮質骨に垂直に次第に black line ができ骨折する場合は periosteal beaking ができる。

すなわち black line と periosteal beaking が特徴である。

## 7. 破骨細胞抑制剤デノスマブ(ランマーク)大阪医療センター整形外科 Dr.角永茂樹

破骨細胞前駆体はRANKを発現し、それに骨芽細胞が発現するRANKL(receptor activator of nuclear K $\beta$  ligand)が接着し、破骨細胞の成熟が進む。デノスマブはRANKLを標的とした完全ヒト型モノクローナル抗体製剤で、破骨細胞の成熟を抑制する。これにより骨吸収が抑制される。デノスマブは現在、多発性骨髄腫、及び固形がんの骨転移に対し保険適応がある。一方、骨巨細胞腫で患者37名にトライアルが行われ、87%で治療効果があった。

副作用として、顎骨壊死、低カルシウム、不定形骨折がある。

## 8. MTX 関連リンパ腫 (大阪南医療センター 臨床検査科 Dr.星田義彦)

関節リウマチ患者は一般人に比べ2倍の頻度で悪性リンパ腫が発生する。

メトトレキサート(MTX)の低用量投与でもリンパ腫が発生しMTX 関連リンパ増殖性疾患(MTX-related lymphoproliferative disease: MTX-LPD)という。

MTXを長期間低用量投与された患者に発生する。原因は、MTXによる免疫抑制、EBV感染、TNF $\alpha$ 阻害剤など複数の因子が関与すると思われるが、MTX中止、減量により腫瘍が退縮するリバーシブルな症例が含まれている。なおEBV陽性率とは関係ない。

MTX-LPDは、通常の悪性リンパ腫のすべての組織型が出現するが、6割がびまん性大細胞型リンパ腫(DLBCL)、1割がホジキンである。

MTX-LPDのうちリバーシブルな症例は2割だが一旦退縮した症例の半数が1年以内に再発する。

MTX-LPDの診断がいたらMTXを中止し1,2カ月経過観察し、退縮の兆しがあればwatching、それがないければ化学療法、放射線療法など通常の悪性リンパ腫に準じた治療を行う。

## 9. ボクシングによるスポーツ障害 (松原整形外科 Dr.松原康秀)

ボクシングは階級が上がるにつれてKO率が増加する。

事故発生は、階級に関係なく発生し経験試合数が多い選手に発生する。

ボクシングの死因で一番多いのは、頭の回転により架橋静脈が切れて起こる急性硬膜下血腫であり2005年から2010年までの998試合中、9例の発生、死亡があった。

多くの場合、意識清明期がある。

四肢外傷として多いのは、boxer's knuckle(手指MP関節で伸筋腱のextensor hoodが切れる)38.3%、boxer's fracture(中手骨骨折)1.4%であった。その他、網膜はく離、眼窩底骨折などがある。

## 10. 下腿潰瘍の生検 (聖マリアンナ医大皮膚科 Dr.川上民弘裕)

下腿潰瘍の原因は大きく血管炎性と非血管炎性に分けられる。

治療は血管炎性だとステロイドや cyclophosphamide、非血管炎性なら循環改善薬と、治療は大きく異なるので、生検が必須である。

下腿の皮膚生検をする場合、潰瘍自体や潰瘍辺縁を生検しても意味はない。

結節か palpable purpura の生検をせよ。2 か所取り、極力深切りせよ。

深切りしないと血管炎を見逃す。薄切り切片で、0 枚目、50 枚目、100 枚目、200 枚目の 4 枚のスライドを作成して鏡検すればよい。

## 11. アクテムラでの白血球減少 (大阪リウマチ膠原病クリニック Dr.西本憲弘)

IL-6 阻害剤(Tocilizumab アクテムラ)で白血球が減少することがある。リンパ球や単球などには影響せず好中球のみが減少する。これは TNF $\alpha$  阻害剤等ではみられない。

投与直後、また投与 1.2 カ月後にも減少する。しかし感染増加にはつながらない。

体内での白血球循環プールが辺縁プールに移行するためか?

アクテムラで、好中球が 1500 から 1000 になるのが 15.3%、1000 から 500 になるのが 6.0%であった。好中球が減少するほど、効果があるような印象。

## 12. ACR/EULAR リウマチ診断基準の評価 (九州大学 Dr.塩沢俊一)

2010 の新リウマチ診断基準で、2258 例で調べた結果、感度 74%、特異度 74%であった。

新基準は正確に診断するというより、いかに早く治療を始めるかに重点がおかれている。

1987 年の旧リウマチ診断基準では、感度 54%、特異度 87%であった。

## 13. リウマチの原因 (九州大学 Dr.塩沢俊一)

リウマチの遺伝要因は次の 5 つで決まることがほぼ確定した。

HLADR $\beta$  1-11,13,71,74

HLA-B 9、HLADP $\alpha$  9

またシトルリン化蛋白が RA を惹起することがほぼ確定的となった。