



[www.pediatric-rheumatology.printo.it](http://www.pediatric-rheumatology.printo.it)

## 薬物治療

### 非ステロイド消炎剤 NSAIDs - Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs

この薬剤は、抗炎症作用、解熱作用を持っています。これらは、病気の経過には影響を与えず、炎症による症状をコントロールします。

この薬剤には、炎症を引き起こす物質の形成に重要な役割をもつシクロオキシナーゼという酵素を阻害する働きがあります。一方、それらの物質は炎症を引き起こすだけでなく、胃の粘膜の保護や腎臓での血流の調整など多くの役割を持っています。非ステロイド消炎剤はこの酵素の生理的役割を阻害しますので、以下のような副作用がみられます。

副作用：

消化器症状はもっともよくみられる副作用です。胃粘膜を傷つけることにより引き起こされ、内服後の腹部不快感や強い腹痛がみられます。また、胃粘膜からの出血もあり、黒色の柔らかい便が認められることもあります。子供では大人よりも胃腸障害が少ないようです。とにかく食べ物を食べた後に薬をのむことが大切です。

肝臓における副作用としては、肝酵素の上昇があります。しかし、アスピリン（商品名アスピリン末、バファリン等）でなければ、重篤となることは少ないようです。腎障害は稀ですが、もともと心臓や肝臓、または腎臓に障害のある子供で腎障害が起こるかもしれません。

血液の凝固（固まること）に対しても影響を与えます。しかし、すでに血液凝固障害がある場合を除いて、実際に問題となることはありません。アスピリンは血液凝固を阻害する薬剤ですが、この作用を利用して血管内に血栓（血のかたまりを作る）を作る危険性が高い病気の治療に用いられています。このような場合、アスピリンは少量投与が用いられます。

NSAIDsにはいくつかの種類があります。ナプロキセン（商品名ナイキサンなど）やイブプロフェン（商品名ブルフェン等）が多く用いられています。アスピリンは安くて有効な薬剤ですが、最近ではその副作用のためあまり用いられなくなってきました。異なった種類のNSAIDsを組み合わせることはあまり行われていません。ある種のNSAIDsは効いたが、他のものは効かないといったNSAIDsによる効果の違いはあります。最近ではCOX-2阻害剤といった、従来と違う種類のNSAIDsも市販されています。これらの薬剤は、同じ治療効果を持ちながら従来のNSAIDsに比べて胃腸障害が少ないようです。COX-2阻害薬（セレコキシブ：商品名セレブレックス等やロフェコキシブ：商品名ビオックス等：）（注：日本での発売は未定です）は、従来のNSAIDsと比べて高価で、これまでのNSAIDsと比べて

より安全で効果的かどうか結論はまだ出ていません。これらの薬剤の小児における経験は非常に少ないのが現状です。

### **シクロスポリンA Cyclosporine A**

シクロスポリンA（商品名：サンデュミュン、ネオラル等）は免疫抑制剤です。最初は移植手術後の拒絶反応を抑制するため使われていました。この薬剤は、免疫反応で重要な役割を持つ白血球の一群を強力に抑えます。剤型には液体とカプセルがあります。副作用は、特に大量投与した場合によく認められるため、使用できる状況は限られています。副作用としては、腎障害、高血圧、肝障害、体毛の増生、嘔気や嘔吐などがみられます。したがって、シクロスポリンをもちいた治療では、定期的な診察および採血による副作用の評価が必要となります。

### **免疫グロブリン療法 Intravenous immunoglobulins**

免疫グロブリンとは抗体の同意語です。免疫グロブリン製剤は健康な人の血漿から得られます。血漿とは、血液の液体成分のことです。これまで免疫グロブリン療法は、免疫機能が欠損して血中の抗体が不足している子供に対して、補充するために行われてきました。一方、その作用機序はまだ不明ですが、自己免疫疾患やリウマチ疾患において、免疫グロブリン療法が有用な場合があります。この薬剤は点滴で投与されます。一般的には安全な治療で副作用はまれですが、アレルギー性の反応、筋肉痛、発熱や点滴中の頭痛、無菌性（細菌感染ではないという意味です）の髄膜刺激による頭痛や嘔吐などがあります。有効な場合、症状は注射後に速やかに改善されます。免疫グロブリン製剤には、HIV（エイズウイルス）や、肝炎ウイルスなどの既知のウイルスは含まれていません。

### **ステロイド Corticosteroids**

ステロイドは体内で作られる化学物質（ホルモン）ですが、同じような物質が合成されているさまざまな病気の治療のために使われています。あなたのお子さんに用いられているステロイドは、運動選手が筋肉増強に用いるものと同じものではありません。炎症のコントロールに用いられるステロイドの正式な名前は、糖質コルチコステロイドといいます。また、それよりは短くコルチコステロイドともいいます。ステロイドは、複雑な方法で免疫反応に影響を与え、その結果炎症を抑えることができる、強力な即効性のある薬剤です。したがって、治療薬の効果が得られるのに時間がかかりそうな場合、ステロイドが患者さんの状態を急速に改善させる目的で併用されることもしばしばです。

ステロイドは、免疫抑制作用や抗炎症作用以外にも体内で多くの役割を果たしています。たとえば、循環器作用やストレス反応、水・電解質、糖、脂肪の代謝作用、血圧作用等々です。その治療効果と並んで、ステロイド長期治療には重大な副作用が関連してきます。そこで、副作用を最低限におさえながら病気を治療管理することに習熟した医師のもとで治療することが重要になります。

投与量と投与方法

ステロイドは、全身投与（内服や注射）か局所投与（関節腔内注射や皮下注射）で用いられます。その投与量や投与方法は、病気の状態に応じて選択されます。特に注射による大量投与は、治療効果がより高く効果発現も速やかです。錠剤は、薬の量やサイズ等様々なものがありますが、プレドニゾロンやプレドニゾンが最も一般的な製剤です。治療量やその治療回数に関しては一般的な方法はありません。1日1回投与（一般的に朝）や隔日投与は副作用を軽減しますが、1日投与量を分割して内服する方法よりも治療効果が劣る場合があります。病気が重篤な場合は、多くの医師は数日間に渡って大量のメチルプレドニゾロンを1日に1回点滴で投与する方法を選択します。また内服が困難な場合には、少量のステロイドを注射で投与することもあります。

関節炎の治療のために、効き目が長期持続するタイプのステロイドを炎症関節の中に直接注射する方法もあります。その長期作用型ステロイドは、小さな粒子の中にステロイドが含まれています。注射された粒子は関節腔内に広がり、長い時間に渡ってステロイドを放出するので、長期間抗炎症作用が得られます。

しかしながら、その効果期間は数週から数ヶ月まで患者さんによって違います。また、患者さんの年齢や治療を必要とする関節の数によって、局所鎮痛剤（クリームやスプレー）や局所麻酔薬、鎮静剤や全身麻酔などと組み合わせて、治療が行われます。

## 副作用

2種類のタイプの副作用があります。

大量長期に用いた結果として起こるものと、急にやめたときに起こる副作用です。約1か月以上ステロイドを用いた場合は、急にステロイドを中止すると重篤な問題が起こります。これは投与されてきたステロイドが体内でのステロイド合成を抑えているため、投与を急に止められても、十分な量のステロイドを自分の体内で急には作れない状態になっているからです。ステロイドの効果と同じように、副作用の現れ方にも個人差が大きく、予測するのは困難です。副作用は、投与量や投与方法によっても異なります。たとえば、1日投与量が同じであっても、朝1回の投与よりも分割して投与した方が副作用が出現し易いことがわかっています。

外観でわかる主な副作用として、肥満（コントロールできない空腹感）とそれに伴う皮膚線条（皮膚表面の断裂；妊娠線と同じもの）があります。脂肪や糖分を少なくし食物繊維を多くとるように心がけることが、体重増加をコントロールすることの助けになります。

免疫抑制状態のために感染症に罹りやすく、感染すると重篤化しますので、感染予防が大切です。特に水痘は重篤な経過をたどりやすく、子どもさんに水痘の兆候が見られた場合や、水痘に罹患した子供と接触したときには直ちに主治医に相談することが重要です。個々の状況にもよりますが、水痘抗体を含んだ注射をすることもあります。

目に見えない副作用もたくさんあり、治療中には十分な検査が必要です。骨のミネラル分が減って骨がもろくなり（骨粗鬆症）、骨折することがあります。骨粗

鬆症は、骨密度を測定することでわかります。骨粗鬆症への進展を遅らせるためには、1日約1000mgのカルシウムとビタミンDの摂取が必要だと考えられています。

白内障と眼圧亢進（緑内障）は重要な目の副作用です。また、血圧が高くなると、減塩食が重要となります。ステロイド糖尿病により血糖が高くなると、糖分制限や脂肪制限といった食事療法が必要です。

### **アザチオプリン Azathioprine**

アザチオプリン（商品名：アザニンやイムラン等）は免疫を弱めるお薬です。その働きは、すべての細胞が分裂するのに必要なDNAの合成を阻害します。実際、その免疫抑制剤は白血球の一部の細胞（リンパ球）の増殖を抑えています。この薬は内服で用いられます。シクロホスファミドよりも副作用が少ないのですが、それでも副作用があり、定期的な検査が必要です。消化管に対する毒性（口内炎、吐気、嘔吐、下痢、腹痛）は、あまり認められません。肝機能障害は起こりますが多くはありません。白血球減少が投与量と相関して出現します。血小板や赤血球の減少はあまりありません。長期に投与すると、理論上は発癌の危険性が高まりますが、はっきりとは証明されていません。他の免疫抑制剤を併用していると感染の機会は増えます。とくに水痘帯状疱疹ウイルスによる感染は、アザチオプリンで治療している患者さんによく見受けられます。

### **シクロホスファミド Cyclophosphamide**

シクロホスファミド（商品名：エンドキサン等）は、炎症を抑え、免疫システムを抑える免疫抑制剤です。この薬剤は、DNA合成を阻害することで細胞増殖を抑えます。再生には新しいDNAを必要としますので、シクロホスファミドは再生が盛んな血液細胞や髪の毛、腸管粘膜細胞に特に良く作用します。シクロホスファミドによって最も影響を受けるのはリンパ球と呼ばれる白血球で、その数や機能の変化は免疫抑制作用を反映しています。シクロホスファミドはガンの治療に用いられてきた薬剤ですが、リウマチ疾患では月に1回注射で投与する程度ですので、副作用は癌の患者さんほど多くはありません。

シクロホスファミドは、経口または注射で用いられます。注射で投与する場合はふつう4週間毎に点滴で投与します。

シクロホスファミドは、免疫を強力に抑制する薬ですので、採血による定期観察が必要な副作用があります。最も一般的なものは、吐気と嘔吐です。回復可能ですが、一時的に髪の毛が薄くなることも起こります。

重篤な血球減少や血小板減がおこると、減量や中止が必要になります。膀胱の粘膜が障害されて血尿がみられることがあります。注射で投与する時だけでなく毎日内服している時にも起こる可能性があり、その予防には十分に水分をとることが大切です。長期投与では生殖障害や癌の発生率が高まります。これらの晩発性副作用と呼ばれる副作用は、患者さんに投与されたシクロホスファミドの総量に比例します。

シクロホスファミドは免疫防御作用を弱めますので、ステロイド大量のような免疫を押さえる他の薬剤を併用する時には、感染の危険性が更に増すことに気をつけるべきです。

### メソトレキセート MTX

メソトレキセートMTX（商品名：メソトレキセート、リウマトレックス）は、長年多くの疾患で子ども達に用いられてきました。この薬剤は、細胞増殖のスピードを遅くする作用があるために抗癌剤として開発されました。

しかしながら、抗癌剤としての作用は大量に使用した時だけに限られます。リウマチ疾患では間欠的に少量を投与方法（少量間欠投与方法）が用いられ、抗癌剤とは異なった機序で抗炎症効果を発揮します。少量間欠投与方法では大量投与時にみられる副作用のほとんどは見られませんし、その管理も容易です。MTXは、内服と注射の2通りの方法があり、週に1回、同じ曜日に投与します。錠剤は、食前に水と共に内服するとよく吸収されます。また、注射は、糖尿病のインスリン皮下注射と同じように皮下注射することもできますし、筋肉注射や静脈注射でも投与できます。注射は、体内吸収の面や胃腸症状が少ない点でも有利です。MTXの治療は長期に渡ることが多く、医師の多くは病気がコントロールされてから最低でも6～12か月続けることを推奨しています。

子どもでは副作用をみることはまれですが、時々嘔気や胃部不快感がみられます。これらの症状は、夜に内服することでコントロールできますし、これらの症状を抑えるために葉酸（ビタミン剤の一種）が処方されることもあります。

また吐き気止めをMTXの服用前後に投与したり、投与方法を注射へ変更することもあります。他の副作用として、口内炎や皮疹がみられます。

咳や呼吸器症状がみられる副作用は、子供では非常にまれです。血球数の減少がもし出現したとしても、その程度は軽度です。慢性の肝臓障害（肝硬変）は子どもでは大変まれで、その理由としてアルコール摂取などの肝障害因子が子どもではないことが挙げられます。

肝酵素が増加した場合、MTXは一時中止し、肝酵素が正常化するのを待って再開します。

したがって、MTX治療中は定期的な血液検査が必要です。

通常MTX治療では、感染に対する危険性は高くないと言われていますが、時に感染症が重症化する人もいます。水痘や帯状疱疹が重要な感染症です。子どもさんが水痘に罹ったことなく、水痘に罹患した他の子どもと接触した場合や水痘になった場合には、主治医に速やかに相談し、治療を受ける必要があります。水痘に罹患したかどうかははっきりしない場合、MTXの治療をおこなう前に採血をして容易にチェックすることができます。

もしもお子さんが中学生～高校生なら、別の注意も必要です。MTXによる肝障害の危険性を高めるので、飲酒は厳しく禁止させなければなりません。また、MTXは胎児に害を及ぼすので、妊娠する可能性があれば避妊をすることが重要です。

### クロロキン Hydroxychloroquine

クロロキン（商品名アラレン、ニバキン等）は、基本的にはマラリアの治療に用いられました。炎症のいくつかの段階を阻害することが知られています。錠剤で1日1回投与されます。胃腸障害、特に嘔気が起こりますが問題とはなりません。重要な副作用は、目への毒性です。クロロキンは、網膜と呼ばれる目の部分に蓄積し、中止後も長期にわたって残存しています。

これらの副作用はまれですが、治療中止後に失明を引き起こすことがあります。しかしながら、現在用いられている少量投与では目の問題が起こることは極めて稀だと考えられています。

早期に発見して治療中止すれば、失明を防ぐことができます。どのくらいの頻度で検査すべきか議論の余地がありますが、治療中はリウマチ疾患で用いられる少量のクロロキンであっても、定期的な眼科検診は必要です。

### **スルファサラジン Sulfasalazine**

この薬剤は、抗生物質作用と抗炎症作用を併せ持っており、昔、関節リウマチが感染症と思われていた時代から用いられていました。後にその使用が理論的に間違っていることが判明したにも関わらず、現在でも関節炎や一群の慢性炎症性腸疾患に対する有効性が認められています。

スルファサラジンは経口投与されます。副作用は稀ではなく、定期的な血液検査が必要です。副作用は胃腸障害（食思不振、吐気、嘔吐下痢）、皮疹をとまなうアレルギー、肝酵素上昇を伴う肝障害、末梢血の減少、血清ガンマグロブリンの減少などがあります。この薬は、若年性関節リウマチの全身型やSLEを再燃させる可能性があり、これらの患者さんには決して用いてはいけません。

### **コルヒチン Colchicine**

コルヒチン（商品名：コルヒチン等）は、数世紀に渡り知られてきた薬です。ユリ科の植物であるイヌサフランの乾燥種子から作られ、白血球の数と機能を抑えることで炎症を抑制します。

この薬剤は経口投与されます。副作用の多くは、消化器に関連した症状です。下痢、吐気、嘔吐、急な腹痛は、乳糖除去食で改善することがあります。これらの症状は一時的な減量で通常は改善し、その後、以前の投与量まで少しずつ増量を試みることが可能です。血液中の細胞数（末梢血数）が減少する可能性があり、定期的な血液検査が必要になります。腎臓や肝臓障害のある患者さんでは、筋力低下（ミオパチー）が起こることがありますが、薬の投与中止で速やかに改善します。その他の稀な副作用として末梢神経障害（ニューロパチー）があり、治療中止しても回復が遅いことがあります。

皮疹や円形脱毛は時折認められます。

大量に摂取すると重篤な中毒症状が起こります。コルヒチン中毒の治療には、入院加療が必要です。普通、徐々に軽快しますが、時に死に至ることがあります。したがって、この薬剤は小さな子どもさんの手が届かない所で保管するよう注意しなければなりません。

家族性地中海熱の場合には、妊娠期間中一貫してコルヒチンによる治療が行われます。何か問題があれば、妊娠3～4か月での羊水検査がなされるべきでしょう（羊水が得られた少ない例で染色体異常がみつけれられています）。

### 抗TNF療法 Anti-TNF agents

腫瘍壊死因子（TNF）は、炎症過程で中心的な役割を演じる分子です。最近のバイオ技術の進歩により、TNFを選択的に阻害するという、これまでにない治療が生み出されてきました。

これらの薬剤には、抗TNF抗体（インフリマキシブ：商品名レミケードやアダリムマブ：商品名ヒューミラ）やTNF受容体阻害薬（エタナセプト：商品名エンブレム）があります。

エタナセプトは皮下注射で用いられますので、患者と家族は、糖尿病の患者のように自己注射の手技を覚える必要があります。注射部位に紅斑、かゆみ、腫れといった局所反応が時にみられますが、普通は一過性でその程度も軽度です。

インフリマキシブは、病院で静脈注射で投与されます。投与中に息苦しさ、皮膚の紅潮、痒みといった容易に対処できる中等度の反応から、低血圧やショック状態などの重篤な反応など、さまざまな程度のアレルギー反応が起こることがあります。これらのアレルギー反応は、初回注射後にしばしば起こり、それは製剤中のマウス由来の蛋白に対する免疫反応が原因で起こります。もしこのようなアレルギー反応が起こったら、薬は中止されます。

アダリムマブは、インフリマキシブとほぼ同じですが、マウス由来の蛋白が除かれています。この薬品は、皮下注射で用いられます。

これらすべての薬は、投与期間間は一貫して強力な抗炎症作用を発揮します。副作用として、感染症を受け易く、特に結核に対しては注意が必要です。重症感染症が疑われたら、直ちに治療を中止する必要があります。稀な例ではありますが、本治療が別の自己免疫性疾患を発症させる可能性が示唆されています。今のところ、治療によって癌の発症頻度がたかまるという証拠はありません。

TNF阻害薬は最近使われはじめた薬剤なので、長期の本当の安全性についてはまだ不明な点があります。

これらの治療は、遺伝子操作技術のようにバイオテクノロジーによって生み出された治療薬ですので、しばしば生物製剤と呼ばれています。

その他、抗IL-1抗体や抗IL-6抗体のような製剤もあり、成人のリウマチ疾患の治療や子どもで治験が進められています。生物製剤は、すべて非常に高価な薬剤です。

（訳：鹿児島大学小児科 根路銘安仁）