

# 2024 年度平成塾通信講座

## － 第4回 －

－ 超高齢社会における薬剤師のための薬物療法 －

### シリーズ 4 まず習得したい！

#### 代謝・内分泌系及び骨の疾患と治療薬

- (7) 甲状腺機能障害・副甲状腺機能障害の病態生理と薬物療法
- (8) 骨粗鬆症・関節リウマチの病態生理と薬物療法



## 受講者の皆様へ

一般社団法人昭薬同窓会・平成塾通信講座を受講して頂き誠にありがとうございます。教科書として「薬物治療学(南山堂)」を採用いたしております。本書は教科書として評判の高い書籍であり、本年は昨年の改訂 12 版から改訂 13 版となり、最新の情報が掲載されております。さらに、本年度の入学生より適用されている薬学教育コアカリキュラム（コアカリ）にも対応しております。このコアカリは医学・歯学・薬学に共通の価値観を共有すべく設定されており、学部学生のみならず医療人としての生涯教育にも重要な指針が提示されています。本改訂版をお持ちでない方は入手して研鑽されることを強くお勧めします。

本解説書では今回の研修テーマについて簡単に解説してありますので、教科書を読む際の道しるべとしてご活用ください。後半の【理解度チェック】は四者択一形式の問題となっています。解答ははがきによる郵送かあるいはインターネットによる方式のどちらかが選択できます。いずれも正答率 60%以上で単位シールを受け取れます。60%未満の場合には 60%を超えるまで年度内であれば何度でも解答できます。

さらに、年間を通じて 8 単位獲得された方には「修了証」を発行しております。この修了証 2 枚で翌年の受講料 20 パーセントの割引が適応されますので、修了証は大切に保管ください。

また、研修認定薬剤師の申請（新規・更新）にも平成塾をご愛用ください。平成塾は現在消費税免除事業者のため消費税は掛からず、1 万円丁度の手数料で申請できます。是非、ご検討ください。

シリーズ 4 まず習得したい！

代謝・内分泌系及び骨の疾患と治療薬

**（7）甲状腺機能障害・副甲状腺機能機能障害の病態生理と薬物療法**

【甲状腺機能異常症（亢進症/低下症）】疾患番号 57（382 頁-388 頁）

【病態の概略】（382 頁）

甲状腺機能異常症とは、何らかの原因により、甲状腺ホルモンが過剰になったり、不足したりすることにより、代謝に異常をきたし、さまざまな症状を起こす病態である。

【定義】（383 頁）

A. 甲状腺、甲状腺ホルモンとは 383 頁 図1・図2 参照

甲状腺ホルモンは、甲状腺で合成され、トリヨードチロニン（T<sub>3</sub>）とチロキシシン（T<sub>4</sub>）があり、ホルモン活性物質として全身の臓器に作用し個々の成長やエネルギー産生、代謝、循環器系の調節を司っている。

血中に放出されたほとんどの甲状腺ホルモンは血漿タンパクと結合し、ごく一部が遊離型（FT<sub>3</sub>・FT<sub>4</sub>）として存在する。これらのホルモンの分泌量は甲状腺刺激ホルモン等で調整される。 382 頁図参照

トリヨードチロニン、チロキシシンの解説は 383 頁の欄外にある。

B. 甲状腺機能亢進症

何らかの原因により甲状腺ホルモンが過剰に生成・分泌され全身の細胞の新陳代謝が異常に高まる中毒症状である。

C. 甲状腺機能低下症

甲状腺ホルモンの生成・分泌が低下し、血中の甲状腺ホルモン濃度が減少して甲状腺ホルモンが組織に作用しなくなった結果生じる病態をいう。原因疾患による分類が、383 頁表1に示されている。

原発性の甲状腺機能低下症は、甲状腺自体に問題があり甲状腺ホルモンが分泌されない病態。原因として先天的に欠損しているクレチン病や慢性甲状腺炎である橋本病等がある。

二次性では TSH が減っているため甲状腺ホルモンを分泌できない下垂体機能低下症、三次性では TRH が減っているために TSH、甲状腺ホルモンとも分泌できない視床下部の機能低下が原因となる。

[疫学] (384 頁)

#### A. 甲状腺機能亢進症

日本では、甲状腺機能亢進症の 80%前後がバセドウ病である。男女比は 1 : 5 と女性に多く、年齢は 20~40 代に多い。

#### B. 甲状腺機能低下症

年齢とともに増加し、男女比は数倍女性が多い。40 代以降の女性では 1 ~ 2 割が慢性甲状腺炎（橋本病）といわれるが、治療が必要な機能低下はその 1 割程度である。

成人の原発性甲状腺機能低下症は橋本病によるものが最も多い。

[成因・病態・症状]

#### A. 甲状腺機能亢進症

##### ①バセドウ病

自己免疫異常により、抗甲状腺刺激ホルモン受容体抗体（TRAb・TSAb）が産生されて、TSH 受容体を刺激するために甲状腺ホルモンの過剰産生および分泌が起こる。甲状腺機能亢進により、組織の熱産生の亢進、交感神経過敏状態を引き起こす。甲状腺のびまん性腫大、眼球突出、甲状腺中毒（頻脈・体重減少・手指振戦・多汗等）を主徴とする。

##### ②亜急性甲状腺炎

数週から数カ月に遷延する甲状腺炎で、原因はウイルスとされているが同定はされていない。

##### ③無痛性甲状腺炎

手術、感染等のストレスや出産等を契機として甲状腺が破壊され一過性に発症する。亜急性甲状腺炎の疼痛のない病態に似ているためこう呼ばれる。

##### ④甲状腺クリーゼ

極度の甲状腺機能亢進症状。発生頻度は少ないが、放置すれば致死率は高くなる。

#### B. 甲状腺機能低下症 図 4 参照

おもに甲状腺機能亢進症治療後、ヨード欠乏、癌、アミロイドの浸潤等が原因となる。症状の典型は、グリコサミノグリカンの蓄積・沈着による粘液水腫を呈する。甲状腺ホル

モンによる熱産生が低下するため、患者は寒がり、皮膚は冷たくなる。嚙声を生じることがある。

**橋本病**ではびまん性甲状腺腫大を認める。新生児期に発症する甲状腺機能低下症はクレチン病として区別する。甲状腺ホルモン不応症では、甲状腺ホルモンの産生・分泌は正常でも、体組織に先天的異常があってホルモンに反応せず、甲状腺機能低下症と同じ症状を呈する。

[検査・診断] (385 頁)

A. 甲状腺機能亢進症 **図 5・382 頁** **図も参照**

血中甲状腺ホルモンが高値を示す。甲状腺中毒症状を示す 3 つの疾患を鑑別する必要がある。臨床検査では、抗 TSH 受容体抗体 (TRAb) や細胞内に入ることができ活性を示す遊離型 (FT<sub>3</sub>・FT<sub>4</sub>) を測定する。

B. 甲状腺機能低下症 **図 6 参照**

原発性では FT<sub>4</sub> 低値および TSH 高値を示す。甲状腺機能低下症の鑑別は、抗 TPO 抗体やサイログロブリン抗体等の甲状腺抗体の測定や TRH 負荷試験を行う。高齢者において精神鈍麻、記憶や思考力の低下がみられたら本症を疑う必要がある。

[治療] [治療薬] (386 頁-388 頁)

A. 甲状腺機能亢進症

①**バセドウ病** 表 2 参照

日本においては未治療患者の 9 割以上が薬物治療から開始されている。**抗甲状腺薬**チアマゾール、プロピルウラシルは、甲状腺ペルオキシダーゼに結合してその酵素活性を低下させることで、甲状腺ホルモンの合成を抑制する。発疹、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少、肝機能障害等の副作用がある。無顆粒球症では死亡例もあり、投与開始 2 ヶ月間は 2 週に 1 回血液検査を行う。妊婦や授乳婦でも、抗甲状腺薬内服は可能であるが、器官形成期の妊娠 4 週から妊娠 15 週の使用は避ける。妊娠 16 週以降はチアマゾールを第一選択薬とする。ヨウ素接種の制限を奨励する必要はないが、大量の海藻類接種は控える。

バセドウ病の動悸・振戦、頻脈等の交感神経刺激による症状にはβ遮断薬が使用される。

②**亜急性甲状腺炎**

自然に回復するため、特異的治療法はない。炎症や痛みに対しては、NSAIDs やステロイド薬が用いられる。

### ③無痛性甲状腺炎

通常は数カ月で自然に回復する。甲状腺中毒症の時期に症状が強ければβ遮断薬で症状を改善する。

### B. 甲状腺機能低下症

原発性・中枢性（二次性・三次性）ともに甲状腺ホルモンの補充を行い、甲状腺機能低下症の症状の改善を目標とする。

T<sub>4</sub>の血中半減期は約7日、T<sub>3</sub>は約1日。T<sub>4</sub>であれば1日1回の投与で安定した濃度が維持できるためT<sub>4</sub>製剤である**レボチロキシン**が第一選択薬となる。経過を観察し、狭心症、肝機能障害、黄疸等の副作用を確認しながら段階的に維持量へ増量する。基礎代謝の亢進により心負荷が増大し病態が悪化するため、新鮮な心筋梗塞のある患者への投与は禁忌である。

[症例]（388頁）

【理解度チェック問題】に挑戦しよう。

【副甲状腺機能異常症（亢進症/低下症）】疾患番号 58（389 頁-393 頁）

[病態の概略]（389 頁）

副甲状腺機能亢進症は、副甲状腺ホルモン（以下、PTH）の過剰分泌を示す病態であり、原発性と続発性に分けられる。副甲状腺機能低下症は、PTH 分泌が低下または欠如（特発性・続発性）、ならびに PTH に対する標的器官の反応が低下（偽性）する病態である。

[定義・疫学]（390 頁）

#### A. 副甲状腺とは

副甲状腺は、通常甲状腺の背面に上下 2 対、計 4 つある米粒大の黄褐色の内分泌腺で、PTH を分泌している。PTH の生理作用における主な標的器官は骨と腎臓である。血清 Ca が低下すると分泌が促進し、血清 Ca が上昇すると抑制され、血清 Ca レベルを調整している。

骨では骨吸収促進（Ca が骨から血中へ移行）、腎臓では Ca 再吸収亢進、P 排泄促進や、活性型ビタミン D への転換を促進して小腸から Ca 吸収を亢進する。

#### B. 副甲状腺機能亢進症

##### ①原発性副甲状腺機能亢進症

副甲状腺腺腫、過形成、癌等によって、PTH の過剰分泌が原発性に起こり、高 Ca 血症、低 P 血症、骨代謝異常を引き起こす疾患である。わが国では副甲状腺の単一腺腫例が最も多く、癌はまれである。

##### ②続発性副甲状腺機能亢進症

慢性腎不全、くる病、骨軟化症等により慢性的に低 Ca 血症が持続し、それが二次的に副甲状腺過形成と PTH 過剰分泌を招くことで生じる疾患である。临床上、ほとんどは慢性腎不全である。

#### C. 副甲状腺機能低下症

PTH 分泌低下を伴うもの（特発性および続発性副腎機能低下症）と PTH 不応性によるもの（偽性副甲状腺機能低下症）に分けられる。

原因が明らかな続発性の頻度が多く、甲状腺摘出後や放射線照射後がほとんどである。

[病態・症状・診断]（391 頁）

#### A. 副甲状腺機能亢進症

##### ①原発性副甲状腺機能亢進症

392 頁の図 1 に副甲状腺機能亢進症の鑑別診断のフローチャートが示されている。高 Ca 血症を認める場合、血清 PTH 高値、血清 P 低値でほぼ副甲状腺機能亢進症の診断が可能である。

#### ②続発性副甲状腺機能亢進症

腎機能の低下によりネフロンが減少すると血中に P が蓄積し血清 Ca が低下し、Ca 感受容体を介して PTH の分泌が亢進する。腎尿細管での活性ビタミン D への転換が阻害され、腸管での Ca 吸収が減少する。

症状は、骨症状、神経・筋症状、不安、不眠等がみられる。腎不全患者に高 PTH 血症を認めれば、腎性副甲状腺機能亢進症が存在する。

#### B. 副甲状腺機能低下症

PTH の分泌低下により低 Ca 血症、高 P 血症が起こり、神経系の興奮に伴うさまざまな症状がみられる。392 頁の図 2 に副甲状腺機能亢進症の鑑別診断のフローチャートが示されている。腎機能や Ellsworth-Howard 試験等から病型を明らかにする。

[治療] 389 頁・390 頁の図参照

#### 【治療目標】

手術療法や原疾患の治療、薬物療法により血中 Ca 濃度を正常にする。

#### A. 副甲状腺機能亢進症

##### ①原発性副甲状腺機能亢進症

腫瘍の場合、手術療法。肥大では、亜全摘または全摘後皮下に一部自家移植し、薬物療法により血清 Ca を管理する。

##### ②続発性副甲状腺機能亢進症

慢性腎不全等の原疾患の治療を行う。薬物療法では、アルファカルシドール等と P 吸着薬（沈降炭酸カルシウム等）の投与により低 Ca および高 P 血症を是正する。腎臓病で維持透析下に発症した症例には、副甲状腺細胞表面の Ca 受容体刺激により血清 Ca を低下させるシナカルセト（商品名:レグパラ）等が有効である。

#### B. 副甲状腺機能低下症

長期的には、アルファカルシドール等の活性型 VD<sub>3</sub> 製剤による血中 Ca 濃度の維持が治療目標となる。低 Ca 血症に起因するテタニー発作や全身けいれん等の急性症状に対しては Ca 製剤の静注を行う。



## (8) 骨粗鬆症・関節リウマチの病態生理と薬物療法

【骨粗鬆症】疾患番号 105 (721 頁-732 頁)

[病態の概略] [定義] (721 頁)

骨粗鬆症は、種々の原因によって骨強度が低下するために、骨折のリスクが増大しやすくなる**骨格疾患**である。骨強度は、**骨密度（骨量）**と**骨質（骨微細構造）**の2つの要因からなり、骨密度は強度に大きく影響する。

[疫学] (722 頁)

年齢とともに有病率が高くなり、男性より女性に多い。骨折の好発部位は椎骨と大腿骨頸部である。

[成因]

骨は体を支え臓器を保護するために高い強度を維持しなければならない。**骨基質**と**骨塩**から構成され、合わせて骨量という。骨量の増加は骨強度が高いことを意味する。そのため骨は常に新陳代謝を行っている。この**骨吸収**と**骨形成**の過程をしっかりと学習する。図1 **骨リモデリング**を参照。骨粗鬆症は骨量が低下した状態だが、骨基質と骨塩の割合は一定である。 図2 参照

骨基質とは、骨芽細胞から分泌される**コラーゲン**や非コラーゲン性の**オステオカルシン**等のタンパク質。骨塩とは、カルシウムとリン酸からなる**ハイドロキシアパタイト**で、骨や歯等の硬組織を構成する主成分。

骨形成とは、骨吸収部位に遊走した**骨芽細胞**がコラーゲンやオステオカルシン等のタンパク質を分泌して形成した**類骨**に、骨芽細胞により形成されたハイドロキシアパタイトが沈着し石灰化したところに骨芽細胞が埋入され、さらに分化・成熟して**骨細胞**になる過程である。

類骨とは、骨組織の基質要素のひとつ。コラーゲン等の繊維とオステオカルシン等の基質により構成される。

[分類] (723 頁)

### A. 原発性骨粗鬆症

発生頻度は高い。閉経後骨粗鬆症と老人性骨粗鬆症をまとめて退行期骨粗鬆症と呼ぶこともある。**閉経後骨粗鬆症**は女性ホルモン低下により破骨細胞が活性化され骨吸収が亢進

して起こる高回転型。**老人性骨粗鬆症**は生理機能低下に伴い Ca 欠乏が生じ PTH が増加して骨形成が低下するために骨密度が減少する低回転型。

## B. 続発性骨粗鬆症

特定の疾患や薬物の使用が原因となる骨粗鬆症。甲状腺機能亢進症、慢性腎不全、関節リウマチ、糖尿病やステロイド薬の長期使用によって引き起こされる。

### [病態・症状]

骨強度が低下するため腰部の椎体が圧潰や骨折が生じやすくなるが、初期は無症状であることも多い。進行すると腰背痛・身長短縮・円背が生じる。円背になると股関節に負荷がかかりやがて歩行障害が起こる。

### [検査]

#### ①骨密度測定（**骨塩定量**）

骨密度を測定するには、骨量（骨基質量＋骨塩量）を測定する必要があるが、臨床的に骨基質を測定することが困難であるため、実際は骨塩量を測定する。

二重エネルギー X 線吸収測定法が汎用されており、測定部位は原則として腰椎または大腿骨近位部で行われる。

#### ② X 線像 表 1 参照

椎体の骨折・変形・骨粗鬆化の鑑別や骨委縮度の判定に必要である。

#### ③骨代謝マーカー

骨代謝の活動状態を評価することができる。骨代謝の過程で破骨細胞および骨芽細胞から生成された骨代謝産物が血液中に放出され、やがて尿中に排出される。この血液中および尿中の代謝産物を骨代謝マーカーとして定量する。**骨吸収マーカー**と**骨形成マーカー**がある。

### [診断]（724 頁）

骨評価や脆弱性骨折の有無等により診断を行う。725 頁 図 4 に原発性骨粗鬆症の診断手順が示されているので参照する。

### [治療]（724 頁-726 頁）

#### A. 治療目標

骨粗鬆症の治療は、骨折を予防し、QOL の維持・改善を図ることを目的とする。

#### B. 食事療法

エネルギーや各栄養素がバランスよく摂取できる食事をとる。骨形成に Ca は 1 日 800mg が必要。他にも特に高齢者には**ビタミンD**や骨芽細胞の活性化に寄与する**ビタミンK**の摂取が推奨される。

#### C. 運動療法

骨芽細胞を活性化させるためにも運動は必要で、**ウォーキング**が安全面からも推奨され、速度や運動時間を調節することで個人に適した運動負荷が得られる。日光に当たるのにも適している。継続が重要。

#### D. 薬物療法

骨折リスクが高い場合には薬物治療を開始する。726 頁 図 5 に原発性骨粗鬆症の薬物治療開始基準のチャートが示されている。

##### ①原発性骨粗鬆症

椎体骨折や大腿骨近位部骨折等のリスクが高い患者には**ビスホスホネート製剤**を第一選択薬とする。閉経後の女性で椎体骨折のリスクが高い患者にはラロキシフェン等の**選択的エストロゲン受容体モジュレーター**を第一選択薬とする。

高齢者では活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤を補うことが推奨される。原因や患者の病態に応じて複数の薬剤が選択され併用される。

##### ②続発性骨粗鬆症

ビスホスホネート製剤が第一選択薬で、必要に応じて活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤を追加する。ステロイド薬の使用によって誘発される骨粗鬆症ではビスホスホネート製剤、ヒト型抗 RANKL モノクローナル抗体製剤、SERM 等の使用が推奨される。

【治療薬】（726 頁-731 頁）

#### A. ビスホスホネート製剤

【薬剤】アレンドロン酸、リセドロン酸、ミノドロン酸、イバンドロン酸（ボンビバ®）

【薬理】

ビスホスホネート製剤は、ハイドロキシアパタイトに強く結合し**骨吸収面で破骨細胞**に取り込まれるとアポトーシスを誘導し破骨細胞が不活性化して、骨吸収を抑制する。

【薬学管理】

骨に滞留する期間が長いため、1 週間に 1 回服用する製剤や 1 カ月に 1 回服用する製剤がある。多価の陽イオンとキレートを形成して吸収が低下するため、起床時にコップ 1 杯の水で服用する。服用方法に特徴があるため、服薬コンプライアンスが遵守されているか確認する必要がある。侵襲的歯科治療を行う場合は休薬や投与中止検討する必要がある。

## B. 選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM)

【薬剤】 ラロキシフェン、バゼドキシフェン

【薬理】

骨に対しては**作動薬**として作用し、破骨細胞の活性を低下させることで骨吸収を抑制する。乳腺や子宮に対しては**拮抗薬**として作用するため、エストロゲン依存性腫瘍の発生を抑制する。

【薬学管理】

閉経後骨粗鬆症に用いられる。静脈血栓塞栓症の発症リスクがあり、下肢の疼痛・浮腫、突然の呼吸困難や胸痛等がみられた場合は投与を中止する。

薬剤の吸収は食事の影響を受けないため、食事に関係なく服用できる。

## C. エストロゲン製剤

【薬剤】 エストリオール

【薬理】

破骨細胞の活性抑制、骨芽細胞の活性化、カルシトニン分泌促進作用、腸管からのカルシウム吸収促進作用等がある。

【薬学管理】

閉経後骨粗鬆症にエストロゲン補充療法として用いられる。乳癌、子宮内膜癌、静脈血栓塞栓症の発症リスクが高まる。

## D. カルシトニン製剤

【薬剤】 エルカトニン

【薬理】

破骨細胞のカルシトニンレセプターに結合し、骨吸収を抑制する。また、疼痛抑制系のセロトニン神経系を介して中枢性の鎮痛効果を示すため、骨粗鬆症性の疼痛にも有効である。特に腰背部痛の除痛に高い効果を示す。

【薬学管理】

カルシトニン製剤は注射剤である。副作用としてショックを起こすことがある。喘息既往の患者には慎重に投与する。

## E. Ca 製剤

【薬剤】 L-アスパラギン酸 Ca

【薬理】

血中 Ca 濃度を上昇させるため、骨からの Ca の遊離を抑制する。

【薬学管理】

食事から十分な Ca が摂取できない場合に投与される。胸焼けや高 Ca 血症等の副作用が生じる。高 Ca 血症、腎結石、重篤な腎不全を有する患者への投与は禁忌である。

#### F. 活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤

【薬剤】 アルファカルシドール、エルデカルシトール

【薬理】

標的臓器にあるビタミンD受容体を介して、小腸では Ca や P の吸収を促進し、副甲状腺では PTH の合成・分泌を抑制する。腎臓では Ca の再吸収を促進する。骨格筋を増強する作用もあり、転倒頻度を減少させる。

【薬学管理】

高齢で腎機能が低下している場合でも使用できる。高 Ca 血症を防ぐために血清 Ca 値をモニタリングすることが望ましい。

#### G. ビタミンK<sub>2</sub>製剤

【薬剤】 メナテトレノン（グラケー®）

【薬理】

メナテトレノンは骨芽細胞に直接作用して**活性型オステオカルシン**の生成を促進する。

【薬学管理】

脂溶性が高いため吸収に胆汁酸が必要なので食後に服用する。副作用として胃部不快感がある。

#### H. イブリフラボン製剤

【薬剤】 オステン®

【薬理】

直接的な骨吸収抑制作用を有する。さらに、エストロゲンのカルシトニン分泌促進作用を増強するため、間接的な骨吸収抑制作用と骨形成促進作用を示す。

【薬学管理】

エストロゲン、テオフィリン等と併用するとこれらの作用が増強するため慎重に投与する。副作用は消化性潰瘍、胃腸出血、黄疸等がある。

#### I. 副甲状腺ホルモン製剤（副甲状腺ホルモン1型受容体作動薬）

【薬剤】 フォルテオ®、テリボン®

【薬理】

間欠投与すると骨芽細胞による骨形成が優位のリモデリングが進み、骨量が増加する。

【薬学管理】

骨折の危険性の高い骨粗鬆症に対して使用する。患者が自己注射する場合は椅子に座って注射し、30分程度安静にするよう指導する。注射部位は広範に順序良く移動して注射する。製剤は使用開始後も冷蔵庫に保管する必要がある。

#### J. ヒト型抗 RANKL モノクローナル抗体製剤

【薬剤】 デノスマブ（プラリア®）

##### 【薬理】

RANKL を特異的に阻害することによって、前駆細胞から破骨細胞への分化を抑制し、骨吸収を抑制する。

##### 【薬学管理】

皮下注射製剤で、投与部位は上腕、大腿、腹部が適している。低 Ca 血症の患者および妊婦等には投与禁忌である。

#### K. ヒト化抗スクレロスチンモノクローナル抗体製剤

【薬剤】 ロモゾマブ（遺伝子組換え）

##### 【薬理】

骨形成を抑制するスクレロスチンに結合し、骨形成を促進するとともに骨吸収を抑制する。

##### 【薬学管理】

骨折の危険性の高い骨粗鬆症に対して使用する。虚血性心疾患や脳血管障害の発現リスクが高い患者への投与は注意が必要である。

【症例】（731 頁）

特に理解度チェック問題も含めて、熟読のこと。

【関節リウマチ】疾患番号 106 (732 頁-743 頁)

[定義] (733 頁)

関節リウマチは、滑膜炎を主病変とする全身性自己免疫疾患である。関節滑膜の増殖による慢性・持続性・骨破壊性の多発関節炎を特徴とする全身炎症性疾患（関節症状）であり、また関節のみの症状にとどまらず、さまざまな臓器病変（関節外症状）の合併を認める全身性自己免疫疾患である。

[疫学]

男女比は約 1 : 3 と女性に多く、30~50 に好発する。

[成因]

遺伝的要因（HLA および非 MHC 遺伝子）と環境要因（ウイルス感染等）が想定されている。

関節リウマチの病変は、関節内にバンヌスと呼ばれる肉芽組織が破壊的に形成・増殖することで、関節が変形したり可動性が失われたりする。骨破壊には、バンヌスから分泌されるプロテアーゼや破骨細胞が重要な役割を果たしている。炎症の活性化や滑膜細胞の増殖等には、滑膜細胞から分泌されるプロスタグランジン等の炎症メディエーターとともに TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6 等の炎症性サイトカインが大きな役割を果たしている。

[症状]

#### A. 関節症状

手の関節炎は関節リウマチで最も高頻度で、障害の程度も大きい。発症の初期から朝起床時に手のこわばりを訴えることが多いが、レイノー症状（手指の色が白っぽくなる）はほとんど起きない。

#### B. 関節外症状

全身倦怠感、血管炎、間質性肺炎等、全身のさまざまな関節外症状が認められ、これらの症状は生命予後に影響を及ぼす主たる要因となる。

[合併症] (734 頁)

関節外症状が、関節リウマチでいう合併症である。重要なものとして間質性肺炎と血管炎があげられる。

## [検査・診断]

### A. 診断

発症早期の診断には**抗 CCP 抗体**や関節 MRI が有用である。活動性は DAS28 や、CDAI や SDAI を用いて評価する。 図 2・表 2・表 3 参照

### B. 検査値異常

赤沈値亢進、CRP および SAA の高値は関節リウマチの疾患活動性の指標として特に重要である。抗 CCP 抗体は、高い感度と高い特異度を示し、関節リウマチ診断の有用な指標である。

## [病期分類] (735 頁)

関節リウマチの病期分類は、表 4 に示されている。病期を的確に把握するためには年 1 回の X 線撮影が必要である。

## [治療]

治療の中心は薬物療法である。

### A. RA の治療目標

関節リウマチを寛解に導き、関節破壊の進行を阻止することが治療目標としてガイドライン上で明確に打ち出されている。

### B. RA における薬物療法

現在の薬物療法は、MTX をはじめとした **csDMARD** を第一選択薬として早期から使用する。

## [治療薬] [薬物療法] (736 頁-739 頁)

### DMARD 表 5

#### A. 従来型抗リウマチ薬 (csDMRAD)

csDMARD は関節破壊の進行を抑制する作用があり、早期からの導入が勧められる。MTX は 16mg /週の投与が可能となり、第一選択薬となっている。

#### ①免疫調整薬 (サラゾスルファピリジン、ペニシラミン、イグラチモド)

##### 【薬理】

異常な免疫機能を正常化する。炎症自体を抑える作用は持たない。サイトカインの放出を抑制する。



## ②免疫抑制薬（メトトレキサート、タクロリムス）

### 【薬理】

MTX は葉酸の代謝を拮抗し、細胞増殖を抑える。

### 【薬学管理】

MTX は適応疾患により用法・用量が異なり、白血病治療時等と比べて少量の投与となる。

## B. 生物学的製剤（bDMARD）

### 【薬理】

生物が産生したタンパク質を利用して作った治療薬で、炎症や痛み、関節破壊を引き起こす原因となる物質を抑える。抗サイトカイン療法として DMARD 不応の難治性関節リウマチに対し、優れた臨床的効果を示す。

### 【薬学管理】

重篤感染症併発や注射時の有害反応等注意すべき面は多い。

## C. 分子標的製剤（tsDMARD）

### 【薬理】

合成された低分子の分子標的薬。JAK を阻害し、IL-2 等の受容体の活性化を介した作用を抑制することで薬効を発揮する。

### 【薬学管理】

内服薬でありながら生物学的製剤と同等以上の有効性を示し、今後期待される製剤である。しかし長期の安全性は不明であり、生物学的製剤同様帯状疱疹等には注意が必要である。

## 対症療法薬

### D. 非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）

COX 活性を阻害する。速効性があり、うまく用いれば QOL の改善が期待できる。

### E. ステロイド薬

ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> の抑制作用で、PG の合成阻害が生じることにより炎症を抑える。csDMARD での治療に対して短期間のみ少量のステロイド薬が使用されるが、血管炎や間質性肺炎急性増悪等を合併する場合にはこの限りではなく、個々の患者に応じて投与が検討される。

[症例 1] [症例 2]（739 頁-743 頁）

理解度チェック問題も含めて、熟読のこと。

## 【理解度チェック】

### シリーズ 4 まず習得したい！

#### 代謝・内分泌系及び骨の疾患と治療薬

- (7) 甲状腺機能障害・副甲状腺機能障害の病態生理と薬物療法
- (8) 骨粗鬆症及び関節リウマチの病態生理と薬物療法

はがき解答の方は以下の問題を解いて解答を同封のハガキに記入し、ご返送ください。  
正答率 60%以上を合格といたします。60%未満の場合はお知らせいたしますので再度解答をお送りください。合格の方には次回配送時に正答と解説を同封いたします。

インターネット経由解答の方は配信通知にしたがって解答をお寄せください。正答率  
60%以上を合格といたします。60%未満の場合は再度解答をお送りください。

(合格不合格とも通知でわかります)

\* 60%未満の場合、単位発行はできませんのでご注意ください。

## (7) 甲状腺機能障害・副甲状腺機能障害の病態生理と薬物療法

### 問題1 甲状腺ホルモンの説明として、正しいのはどれか

- a) チロキシンのホルモン作用はトリヨードチロニンより強力
- b) チロキシンは組織内でトリヨードチロニンに変換されホルモン作用を発揮する
- c) 血中に放出されたほとんどの甲状腺ホルモンが遊離型として存在する
- d) 甲状腺ホルモンの分泌量は甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン（TRH）で直接的に調整される

### 問題2 甲状腺機能亢進症の説明として、正しいのはどれか

- a) 甲状腺ホルモンの過剰分泌により全身の細胞の新陳代謝が低下する病態である
- b) 日本では甲状腺機能亢進症の多くが橋本病である
- c) 男女比は1：5と女性に多い
- d) 発病率は年齢とともに増加する

### 問題3 甲状腺機能亢進症の説明として、誤っているのはどれか

- a) バセドウ病は自己免疫異常である
- b) 亜急性甲状腺炎の原因はウイルス感染である
- c) 無痛性甲状腺炎は手術や感染症のストレスを契機として発症する
- d) 甲状腺クリーゼは発生頻度、致死率ともに低い

### 問題4 甲状腺機能低下症の説明として、正しいのはどれか

- a) 患者の年齢は20～40代に多い
- b) 男女比はほぼ同じ
- c) 40代以降の女性患者では1～2割が慢性甲状腺炎
- d) 成人の原発性甲状腺機能低下症はバセドウ病によるものが多い

### 問題5 甲状腺機能低下症の症状として、誤っているのはどれか

- a) 体重減少
- b) 粘液水腫
- c) 寒がり
- d) 嚙声

問題 6 **甲状腺機能亢進症の治療の説明として、誤っているのはどれか**

- a) チアマゾールはバセドウ病の第一選択薬である
- b) 妊婦や授乳婦でも内服は可能
- c) プロピルチオウラシルの方がチアマゾールと比較して甲状腺ホルモンを早く正常化できる
- d) ヨード療法は甲状腺機能低下症を生じることがある

問題 7 **甲状腺機能低下症の治療の説明として、誤っているのはどれか**

- a) レボチロキシンが第一選択薬となる
- b) T<sub>3</sub> 製剤は T<sub>4</sub> 製剤より安定した血中濃度が維持できる
- c) 副腎皮質不全を合併した患者ではステロイド薬を投与してから甲状腺ホルモンを投与する
- d) 新鮮な心筋梗塞のある患者への投与は禁忌である

問題 8 **副甲状腺ホルモン説明として、誤っているのはどれか**

- a) 骨に存在する受容体に結合する
- b) 腎臓に存在する受容体に結合する
- c) 血清 Ca が低下すると分泌される
- d) 小腸からリンの吸収を亢進する

問題 9 **副甲状腺機能亢進症の説明として、誤っているのはどれか**

- a) 原発性および続発性のいずれも過剰分泌が起こる
- b) 骨代謝異常を起こす
- c) 慢性腎不全から引き起こされる
- d) わが国では副甲状腺癌から引き起こされることが最も多い

問題 10 **副甲状腺機能低下症の説明として、誤っているのはどれか**

- a) 特発性副甲状腺機能低下症は副甲状腺ホルモン分泌が低下する
- b) 特発性および続発性副甲状腺機能低下症では高リン血症が起こる
- c) 特発性と続発性では圧倒的に特発性が多い
- d) 副甲状腺機能低下症では低 Ca 血症による神経系の興奮がみられる

問題 11 **副甲状腺機能障害の治療の説明として、誤っているのはどれか**

- a) 副甲状腺機能亢進症で骨病変がある場合、活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤を投与する
- b) 副甲状腺機能亢進症で高 Ca 血症に対しループ系利尿薬は使用しない
- c) 副甲状腺機能低下症のテタニー発作時には Ca 製剤の静注を行う
- d) 副甲状腺機能低下症では活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤が長期投与される

## (8) 骨粗鬆症・関節リウマチの病態生理と薬物療法

### 問題1 骨粗鬆症に関する説明として、正しいのはどれか

- a) 骨強度は骨質で決まる
- b) 有病率は年齢と関係しない
- c) 女性より男性が多い
- d) 骨折の好発部位は椎骨と大腿骨頸部である

### 問題2 骨粗鬆症に関する説明のうち、正しいのはどれか

- a) 骨粗鬆症は骨質が低下した病態である
- b) 骨基質と骨塩を合わせて骨量という
- c) 骨量が低下した状態では骨基質と骨塩の割合は一定ではない
- d) 骨のリモデリングでは骨芽細胞により骨吸収がすすむ

### 問題3 骨密度に関する説明のうち、誤っているのはどれか

- a) 骨密度とは骨質のことである
- b) 骨は骨基質と骨塩から構成されている
- c) 骨密度測定では骨塩量を測定する
- d) 骨密度測定には二重エネルギー X線吸収測定法が汎用されている

### 問題4 骨粗鬆症の検査・診断に関する説明のうち、正しいのはどれか

- a) 骨委縮度の判定に X線像を用いる
- b) 骨代謝マーカーで骨吸収は判定できるが骨形成の判定はできない
- c) 骨代謝マーカーは骨代謝活動の評価には有効だが簡便ではない
- d) 骨粗鬆症の診断では危弱な骨折は無視される

### 問題5 骨粗鬆症の治療に関する説明のうち、誤っているのはどれか

- a) 骨粗鬆症の治療目標は骨折を予防し QOL の維持・改善を図ること
- b) 高齢者は食事から Ca をとることが困難なのでビタミン K の摂取が最も推奨される
- c) 高齢者の運動療法は安全面からウォーキングが適している
- d) 運動することで骨芽細胞は活性化される

### 問題6 骨粗鬆症治療薬に関する説明のうち、誤っているのはどれか

- a) 原発性骨粗鬆症で骨折リスクが高い患者にはビスホスホネート製剤が第一選択薬となる
- b) 閉経後の女性で椎体骨折のリスクが高い患者には選択的エストロゲン受容体モジュレーターを第一選択薬とする
- c) 高齢者では安全面から複数の薬剤が使用されることはない
- d) ステロイド薬の使用により誘発される骨粗鬆症ではビスホスホネート製剤の使用が推奨される

**問題 7 ビスホスホネート製剤についての説明のうち、誤っているのはどれか**

- a) 骨に滞留する期間が長い
- b) 多価の陽イオンとキレートを形成して吸収が低下する
- c) 服薬は朝食後直ぐが望ましい
- d) 侵襲的歯科治療を行う場合は休薬や投与中止を検討する必要がある

**問題 8 選択的エストロゲン受容体モジュレーターについての説明のうち、誤っているのはどれか**

- a) 骨吸収を抑制する
- b) エストロゲン依存性腫瘍の発生を抑制する作用を有する
- c) 静脈血栓塞栓症の発症リスクがある
- d) 薬剤の吸収は食事の影響を受けやすく空腹時に服用しなければならない

**問題 9 活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤についての説明のうち、誤っているのはどれか**

- a) 小腸で Ca の吸収を促進する
- b) 腎臓では Ca の再吸収を促進する
- c) 骨格筋を脆弱にする
- d) 高齢で腎機能が低下している場合でも使用できる

**問題 10 関節リウマチに関する説明のうち、誤っているのはどれか**

- a) 全身性自己免疫疾患である
- b) 手の関節炎は高頻度に生じる
- c) 手の関節炎は障害の程度が大きい
- d) 発症の初期からレイノー症状が起きる

問題 11 関節リウマチの治療に関する説明のうち、誤っているのは  
どれか

- a) 関節リウマチの治療目標は関節破壊の進行を阻止すること
- b) メトトレキサートは関節リウマチの早期から使用される
- c) 免疫調節薬は炎症自体を抑える
- d) NSAIDs は関節破壊の抑制効果はない

問題 12 次の薬物のうち生物学的製剤（bDMARD）ではないものはどれか

- a) インフリキシマブ
- b) エタネルセプト
- c) トシリズマブ
- d) トファシチニブ