

図1 SLEにおける髄液(左)および血清(右)中のIL-6活性  
(Hirohata S, et al.: Arthritis Rheum 33: 644, 1990<sup>6)</sup>より引用)

候群にともなって片麻痺などの局所神経徴候がみられることがある。このように CNS ループスの臨床像は多彩であるが、大まかには高次脳機能の異常(ループス精神病[lupus psychosis])を中心とした diffuse type と脳局所徴候やけいれんなどの focal type に分けることができる。

アメリカリウマチ学会(ACR)は1999年にSLEの神経病変の新分類基準を提唱している<sup>3)</sup>。この基準では、特にSLEによる精神症状が従来の分類に比してより細分化されているのが特徴である。しかし、これらの分類の基準は症候診断に全面的に依存しており、また特に精神症状の細やかな分類が病態生理の違いを反映しているというエビデンスに欠けるということから、はたして妥当なものであるかという疑問は残る。むしろ、治療を考えるうえからは、従来の分類のほうが有用であると考えられる。

#### b. 副腎皮質ステロイドの影響

SLEの増悪に際して副腎皮質ステロイドを増量した後に精神症状が出現したり増悪したりすることがしばしば経験される。これは単純な副腎皮質ステロイドの副作用(いわゆるsteroid psychosis)ではなく、むしろ潜在的に進行していたCNSループスが副腎皮質ステロイドの投与によって一気に

顕在化したと考えたほうが理解しやすい。事実、以前よりsteroid psychosisはCNSループスの患者に発生しやすいことが指摘されており、この両者は必ずしも二律背反の関係にあるのではないことは明らかである<sup>4)</sup>。

#### c. 全身の疾患活動性との解離

一般的にSLEの治療を行う場合には、血中抗DNA抗体価・血清補体価・白血球数(リンパ球数)などが全身の疾患活動性の指標として用いられる。CNSループスにおいては、これらの全身の疾患活動性を示す指標は中枢神経病変の活動性を反映しない<sup>5)</sup>。このことがCNSループスの診断を困難にしていたわけである。したがって、CNSループスの診断においては、中枢神経病変の活動性を的確に示す指標を念頭においた評価が必要である。

### 2. CNSループスの診断

#### a. 脳脊髄液検査

脳脊髄液の一般検査(細胞数・タンパク)では特に異常を認めないことが多い。診断上重要なものは、脳脊髄液の免疫学的検査である。中枢神経内での免疫グロブリン産生の指標であるCSF Ig indexはCNSループスを合併したSLE患者においてのみ上昇することが明らかにされている<sup>5)</sup>。また脳脊髄液中のIL-6活性もCNSループスにおい

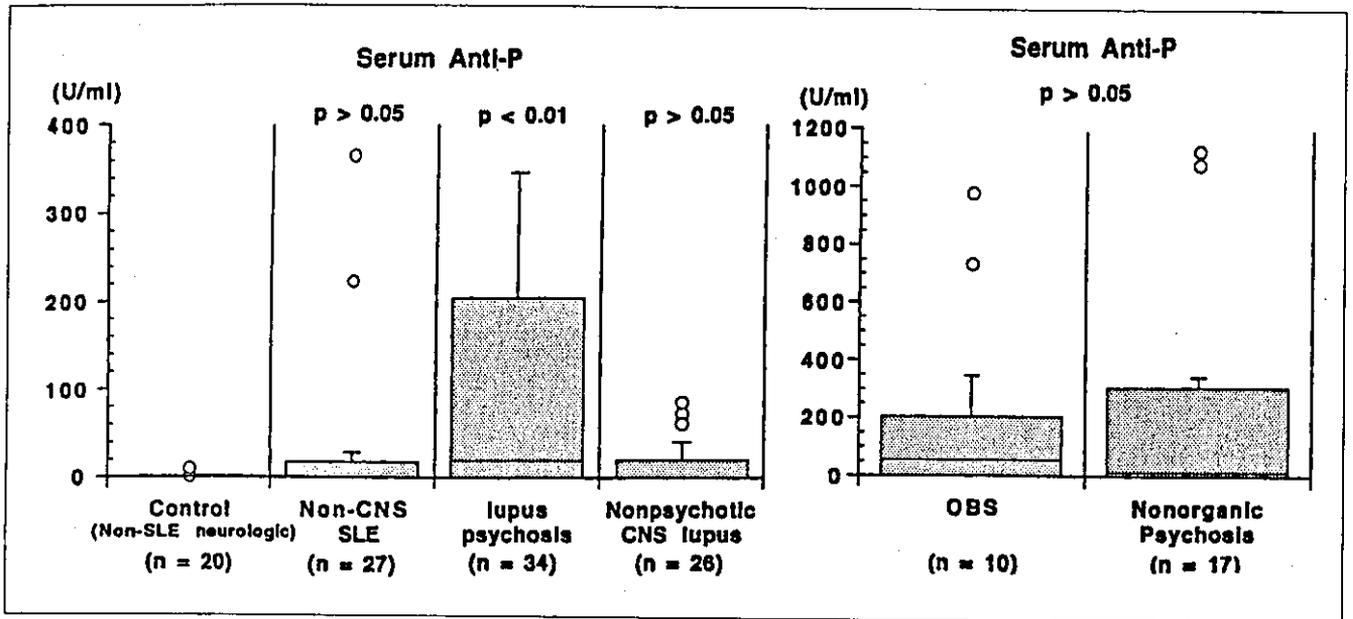


図2 SLEにおける血清中抗リボソームP抗体  
(Isshi K, et al. : Arthritis Rheum 41 : 1819, 1998<sup>11)</sup>より引用)

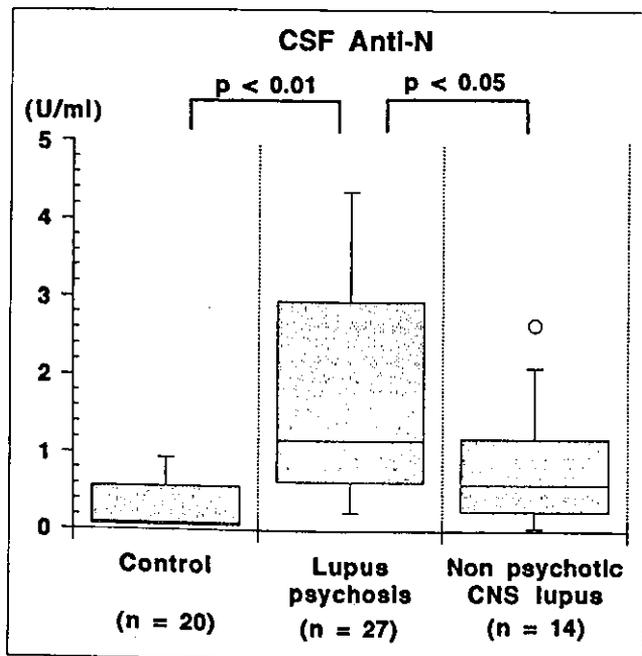


図3 SLEにおける髄液中抗 neuronal cell 抗体  
(Isshi K, et al. : Arthritis Rheum 41 : 1819, 1998<sup>11)</sup>より引用)

て上昇を示すことから診断的価値が高い (図1)<sup>6)</sup>。脳脊髄液中のIFN- $\alpha$ も精神症状を示すSLE患者において特異的に上昇することが明らかにされている<sup>7)</sup>。髄液中のIL-6, IFN- $\alpha$ などのサイトカインの上昇は、主として神経細胞による産生増強に起因すると示唆されている<sup>7,8)</sup>。

#### b. CNSループスと自己抗体

血清中の自己抗体では、抗Sm抗体・抗リボソ-

ムP抗体がおのおの脳器質症候群・ループス精神病と相関することがこれまでに明らかにされている。抗リボソームP抗体は、抗Sm抗体と異なり、その陽性率はorganic brain syndrome (OBS) と non-organic psychosisの間で有意差がない (図2)<sup>9)</sup>。一方、CNSループスでは髄液中の抗神経細胞抗体が特異的に上昇し、疾患活動性をよく反映することが、1981年にBlusteinらによって報告されたが<sup>10)</sup>、その後の追試では一定した見解が得られていなかった。しかし、われわれが新たに確立した抗核抗体の混入を排除した特異的な測定法により髄液中の抗神経細胞 (neuronal cell) 抗体とCNSループスの関係が改めて裏付けられた (図3)<sup>11)</sup>。やはり、髄液中の抗神経細胞抗体のレベルは、organic brain syndrome と non-organic psychosisの間では差を認めなかった。興味深いことに、抗リボソームP抗体は髄液中には検出されず、逆に、血清中の抗神経細胞抗体は、SLEの患者では全般的に上昇しており、特にCNSループスの有無とは無関係である (図4)<sup>11)</sup>。したがって、血清中抗リボソームP抗体および髄液中の抗神経細胞抗体という自己抗体のトロピズムがCNSループス (特にlupus psychosis) の病態形成上重要であることが考えられる。

いわゆる抗リン脂質抗体症候群で脳血栓症を生じた患者とは別に、けいれんのみを示すSLE患者において血清中の抗カルジオリピン抗体の陽性率

が高いことが報告されている<sup>12)</sup>。したがって、抗カルジオリピン抗体が focal type の CNS ループスの発症に深く関与している可能性が考えられる。

### c. その他の検査

上記の検査以外にも、CNS ループスに特異的ではないが、その病態把握のうえで有用な検査がある。脳波は患者の病態を知るうえで有用な検査であり、精神症状を主徴とするものでは基礎律動の徐波化、けいれんを示すものでは棘波の出現が認められる。脳血液シンチグラフィ (SPECT) では特に大脳皮質の血流低下を認めることが多いが、治療により精神症状が改善した後も所見が正常化するまでかなりの時間を要する場合が多い。CT・MRI の所見は多彩で、まったく異常を認めないものから focal あるいは diffuse な density の異常を示すものまでさまざまである。これらの画像検査では、CNS ループスに特異的な変化はなく、また治療による変化も症例によりさまざま、診断および治療効果の判定においては、脳脊髄液の免疫学的検査ほどは役に立たない。

## 3. CNS ループスの治療

### a. 基本的な治療戦略

治療の基本は副腎皮質ステロイドで、一般的には、まずプレドニゾロン (プレドニン®) 60 mg/日 (分3) より投与開始する。効果の判定は、症状の改善・脳波所見・髄液所見 (CSF Ig index・CSF IL-6 活性など) を総合して行い、効果がみられたらステロイドを徐々に減量する。十分な効果が得

られない場合は、ステロイドパルス療法、シクロフォスファミド (エンドキサン®) の投与 (経口 [50 mg/日分1] あるいはパルス療法 [500~1000 mg/月]) などが行われる。

### b. 向精神薬・抗けいれん薬

CNS ループスの病態が中枢神経内での免疫異常を基盤とする炎症である以上、向精神薬・抗けいれん薬はいずれも対症療法であることをまず銘記すべきである。病棟管理上支障となるような場合以外には、向精神薬の投与は原則として行わないほうがよい。これは向精神薬が対症療法であるということに加えて、その副作用が重畳した場合患者の症状の把握に混乱をきたす可能性があるからである。抗けいれん薬を使用する場合は、シフェニルヒダントイン (アレビアチン®) やフェノバルビタール (フェノバル®) はステロイドの代謝を促進するので、これらを投与する際にはステロイドをやや増量したほうが無難である。一般的には、パルプロ酸 (デパケン® 600~1000 mg/日分2~3) が用いられる。血中濃度をモニターして、至適投与量を決定する。

### □ SLE の末梢神経症状

SLE においては約2~20%に末梢神経障害が認められると報告されている<sup>13)</sup>。主として軸索障害による sensorimotor neuropathy の型をとることが多いといわれているが、病態生理についてはいまだ不明の点が多い。血管炎や抗リン脂質抗体にともなう小血管の血栓症に続発する末梢神経障害が

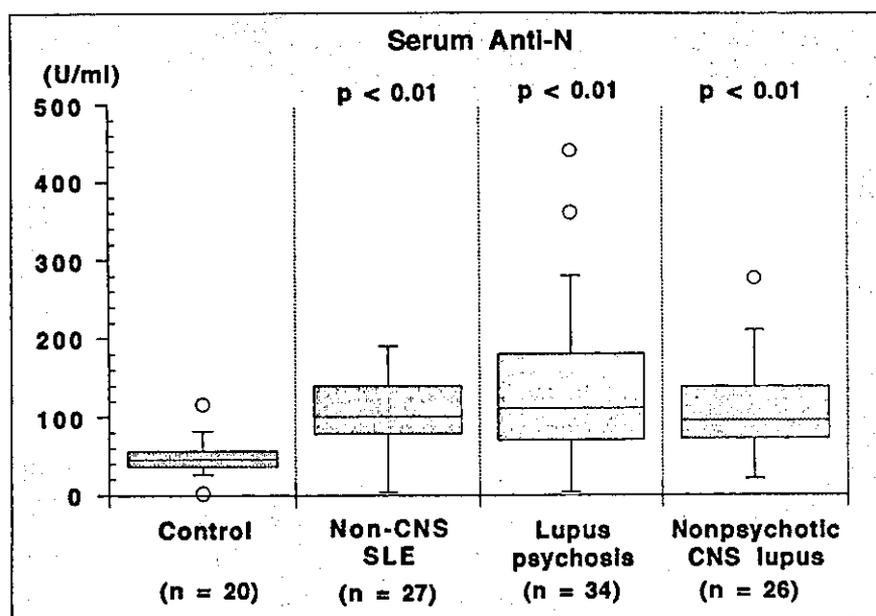


図4 SLEにおける血清中抗 neuronal cell 抗体

(Isshi K, et al.: Arthritis Rheum 41: 1819, 1998<sup>11)</sup>より引用)

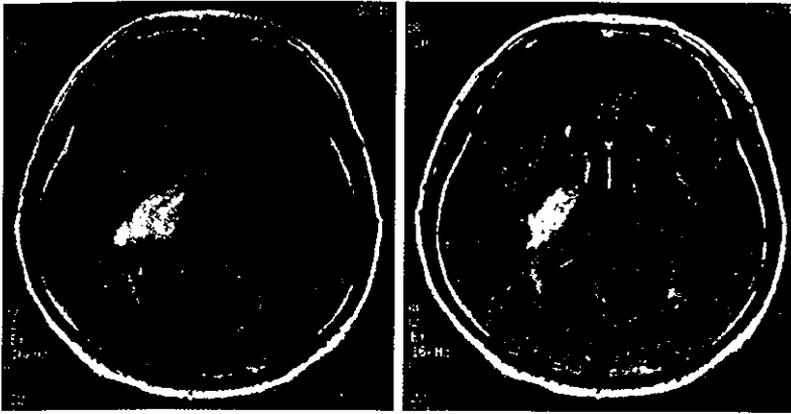


図5 急性型神経ペーチェット病におけるMRI画像（フレア画像）

報告されているが、それほど頻度は高くない。最近、SLEにおいては、皮下のsmall nerve fiberの数が有意に減少していることが報告された<sup>13)</sup>。これはとりもなおさずSLEにおいては温痛覚の障害を主徴とするsmall fiber neuropathyが起こりやすいことを示している。

## □ 神経ペーチェット病

### 1. 臨床症状と診断

#### a. 急性型

神経病変は約10%のペーチェット病の患者に出現し、ペーチェット病発症後数年を経た後に生じることが多い。定型的には、脳幹・基底核周辺部・小脳を好発部位として比較的急性に発症し、発熱・頭痛などの髄膜炎様症状をとともなうことも多い（急性型）<sup>14)</sup>。髄液検査では細胞数・蛋白濃度の上昇を示す。MRIでは、病変部位がT2強調画像あるいはフレア画像の高信号域として描出される（図5）。多彩な神経症状が時間的・空間的多発することから、ときに多発性硬化症との鑑別が問題となる。また、シクロスポリン（サンディミュン<sup>®</sup>、ネオーラル<sup>®</sup>）投与中の患者に急性型の神経ペーチェット病に酷似する病変が出現することがある。これは、シクロスポリンにより急性型神経ペーチェット病が誘発されたものと考えられる。

#### b. 慢性（進行）型

一部の患者には、慢性進行性の痴呆様の精神神経症状がみられ、治療抵抗性で徐々に進行し、ついには人格の荒廃をきたしてしまう。神経ペーチェット病の精神症状は、ループス精神病とは異なり、認識・計算などの知的機能の障害よりも、感情鈍麻・意欲の低下・人格退行が前景に立つ、いわゆる皮質下痴呆の病像を呈することが多い。また、精神症状に加えて、進行性の小脳失調をと

もなうことも多い。こうした例ではHLA-B51の陽性率がきわめて高く、また髄液の細胞数・蛋白は正常値であるにもかかわらず持続的に髄液中のIL-6が異常高値を示すのが特徴である（図6）<sup>15)</sup>。

## 2. 治療

急性型の神経ペーチェット病に対しては、コルヒチン（0.5～1.0 mg/日分1～2）に加えてまず中等量～大量のステロイドの全身投与が行われる（プレドニン<sup>®</sup> 30～60 mg/日分3）。症状が軽快し安定したらステロイドを減量するが、急激な減量により原病のみならず眼病変の増悪を誘発することがあるので注意が必要である。ステロイドでも十分なコントロールが得られない場合はアザチオプリン（イムラン<sup>®</sup> 50 mg/日分1）、シクロフォスファミド（エンドキサン<sup>®</sup> 50 mg/日分1）などの免疫抑制薬の投与を行う。これらの薬剤は、長期投与により悪性腫瘍の発生の危険性があるので、漫然と投与すべきではない。慢性進行型の神経ペーチェット病に対しては、以上の薬剤では効果が得られず、最近メトトレキサート（メソトレキセート<sup>®</sup>）の少量パルス療法（7.5～15 mg/週）が有効であることが示されている<sup>16)</sup>。この場合の効果の判定の指標としては髄液中のIL-6が有用である。

## □ 関節リウマチの神経病変

### 1. 臨床的特徴

RAにとともなう神経病変は、大きく中枢神経病変と末梢神経病変に大別される。中枢神経病変では頭蓋内病変はきわめてまれで、ほとんどが脊髄病変を示す。もっとも多いのが環軸関節の亜脱臼にとともなう脊髄の圧迫である。末梢神経病変は、その病態により絞扼性神経障害（entrapment neuropathy）と血管炎による神経障害（vasculitic neuropathy）に大別される。



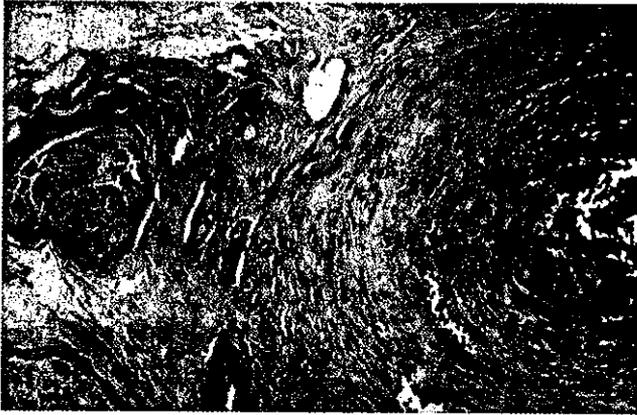


図7 悪性関節リウマチの腓腹神経生検所見  
血管への細胞浸潤と内膜のフィブリノイド壊死を認める (原倍率×100, HE染色)

については抗リウマチ剤 (特に注射金剤・D-ペニシラミン) による末梢神経障害や、シェーグレン症候群や結節性多発動脈炎などの他のリウマチ性疾患に起因する末梢神経障害を鑑別する必要がある。

#### 4. 治療

RAの頸椎病変による脊髄の圧迫に対しては、保存的には頸椎カラーの装着を行うが、程度の強いものに対しては手術療法 (椎体固定術など) が必要である。Entrapment neuropathy に対しては、絞扼部位へのステロイド懸濁液 (ケナコルト A® 20 mg, デポメドロール® 20 mg など) の局注を行う。Vasculitic neuropathy に対しては、ステロイドの全身投与 (プレドニン® 30~60 mg/日分3) で対処する。

#### 文 献

- 1) 広畑俊成: リウマチ性疾患の中樞神経病変の診断—特に脳脊髄液検査を中心として. 帝京医学雑誌 16: 99, 1993
- 2) Harris EN, Hughes GRV: Cerebral disease in systemic lupus erythematosus. Springer Semin Immunopathol 8: 251, 1985
- 3) ACR Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature: The American College of Rheumatology nomenclature and classification and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. Arthritis Rheum 42: 599, 1999
- 4) Hirohata S, et al.: A patient with systemic lupus erythematosus presenting both central nervous system lupus and steroid induced psychosis. J

Rheumatol 15: 706, 1988

5) Hirohata S, et al.: Cerebrospinal fluid IgM, IgA and IgG indexes in systemic lupus erythematosus. Arch Intern Med 145: 1843, 1985

6) Hirohata S, Miyamoto T: Elevated levels of interleukin-6 in cerebrospinal fluid from patients with systemic lupus erythematosus and central nervous system involvement. Arthritis Rheum 33: 644, 1990

7) Shiozawa S, et al.: Interferon-alpha in lupus psychosis. Arthritis Rheum 35: 417, 1992

8) Hirohata S, Hayakawa K: Enhanced interleukin-6 messenger RNA expression by neuronal cells in a patient with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 42: 2729, 1999

9) Isshi K, Hirohata S: Association of anti-ribosomal P protein antibodies with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 39: 1483, 1996

10) Bluestein HG, et al.: Cerebrospinal fluid antibodies to neuronal cells—association with neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus—. Am J Med 70: 240, 1981

11) Isshi K, Hirohata S: Differential roles of the anti-ribosomal P antibody and antineuronal antibody in the pathogenesis of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 41: 1819, 1998

12) Herranz MT, et al.: Association between antiphospholipid antibodies and epilepsy in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 37: 568, 1994

13) Omadal R, et al.: Small nerve fiber involvement in systemic lupus erythematosus. A controlled study. Arthritis Rheum 46: 1228, 2002

14) 広畑俊成: 神経ペーチェット症候群. Brain Medical 3: 375, 1991

15) Hirohata S, et al.: Cerebrospinal fluid interleukin-6 in progressive neuro-Behcet's syndrome. Clin Immunol Immunopathol 82: 12, 1997

16) Hirohata S, et al.: Low-dose weekly methotrexate for progressive neuropsychiatric manifestations in Behcet's disease. J Neurol Sci 159: 181,

1998

17) Chamberlain MA, Bruckner FE :  
Rheumatoid neuropathy. Ann Rheum Dis 29 : 609,  
1970

18) Goetz CG : Polyarteritis nodosa. In : Hand-  
book of clinical neurology. (edited by Vinken, P. J.  
& Bruyn, G. W.), North-Holland, Amsterdam, 1980,  
p. 295

## INFORMATION

### ゲノム創薬科学・薬理ゲノミクス 大学院生（医科学修士・博士課程）募集

三重大学大学院医学研究科薬理学は、新しい研究領域であるゲノム創薬科学と薬理ゲノミクスの確立を目的としております。薬理ゲノミクスは、ゲノム・トランスクリプトーム・プロテオーム解析により新しい創薬ターゲットを探索、ターゲットバリデーションし、モデル動物やヒト多型情報に基づいた至適薬物療法の実現を目指しています。これらの新しい研究領域に関心のある大学院生を募集します。

#### ●医科学修士

平成13年度三重大学大学院医学研究科に医科学専攻（修士課程）が新設されました。博士課程しかなかった三重大学大学院医学研究科に医学部以外の学部出身者を対象とした、医学に関する幅広い知識を学び、高度に専門化した知識と技術を結びつけた医学分野における研究者、教育者を養成する医科学専攻（修士課程）です。当分野に興味をもつ人を広く募集します。

出願期間：修士（願書受付期間）平成15年1月6日～1月10日

試験日：修士平成15年1月24日

#### ●博士課程

DNAマイクロアレイ（cDNAチップ）を初めとしたゲノムテクノロジーの導入を積極的に試みています。さらに、この薬理ゲノミクスの研究成果を基礎にした新しい分子治療学や、ポストゲノムシーケンスに照準を合わせたゲノム創薬科学の構築を目指しています。このプロジェクトに関心のある、意欲的な若き研究者の参加をお待ちしています。

出願期間：博士（願書受付期間）平成15年1月6日～1月10日

試験日：博士平成15年1月27日 昼夜開講（社会人可）

参考 J. Clin. Invest. 104, 59-66 (1999) J. Biol.Chem. 276, 19921-19928 (2001)

21世紀の創薬科学（共立出版）（1998） ゲノム機能研究プロトコール（羊土社）（2000）

最先端創薬【蛋核酵】（共立出版）45, 805-810（2000）

先端バイオ研究の進め方（羊土社）（2001） 創薬サイエンスのすすめ（共立出版）（2002）

連絡先：三重大学医学部薬理学・田中利男 tanaka@doc.medic.mie-u.ac.jp

http://pharma.medic.mie-u.ac.jp tel. 059-231-5006 fax. 059-232-1765

日本臨牀 第60巻・第12号（平成14年12月号）別刷

特集：関節リウマチ治療の進歩

## Leflunomideの有用性

広畑俊成

## 薬物療法に関する最近の進歩

## Leflunomideの有用性

広畑俊成

## Efficacy of leflunomide

Shunsei Hirohata

Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine

## Abstract

Leflunomide (Arava<sup>®</sup>) is a novel immunomodulatory drug, the primary action of which is inhibition of *de-novo* pyrimidine synthesis by selective inhibition of dihydro-orotate dehydrogenase. It has been shown that leflunomide is effective in treating active rheumatoid arthritis (RA) in a placebo-controlled phase II study. Subsequent multinational, randomized, controlled phase III clinical trials demonstrated that leflunomide is as effective and safe as methotrexate and sulfasalazine in treatment of RA. Frequently reported adverse effects included diarrhea, nausea and vomiting, skin rash, reversible alopecia, and transient liver enzyme elevations. However, accumulating concerns about its toxic effects, especially hepatotoxicity, have been raised recently. In addition, rheumatologists should be aware that leflunomide has a much longer half life than any other disease modifying antirheumatic drug.

**Key words:** rheumatoid arthritis, disease modifying antirheumatic drugs, methotrexate, sulfasalazine, hepatotoxicity

## はじめに

関節リウマチ (RA) の治療に当たっては、疾患修飾性抗リウマチ薬 (Disease modifying anti-rheumatic drugs: DMARDs) が非常に重要な位置を占めることは言うまでもない。この中でも、methotrexate (MTX) が現在のところ最も繁用される傾向にある。しかしながら、MTX をもってしても十分にコントロールし得ない場合もあり、また副作用のために MTX を使用できないこともある。Leflunomide は新たに見いだされた isoxazole 誘導体で、主としてピリミジン代

謝を抑制することにより、免疫調節作用・免疫抑制作用を発揮する<sup>1,2)</sup>。海外では、既に 1978 年から新たな DMARD として開発が進められ、既に欧米では認可されている (Arava<sup>®</sup>)。本邦でも第 II 相試験 (用量反応性試験) は既に終了しており、近い将来認可されるものと思われる。

本稿においては、leflunomide についての基礎的事項と海外における臨床試験の成績、および今後の展望などについて概説したい。

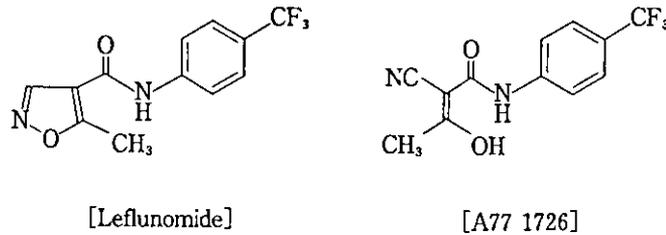


図 1 Leflunomide と活性体 A77 1726

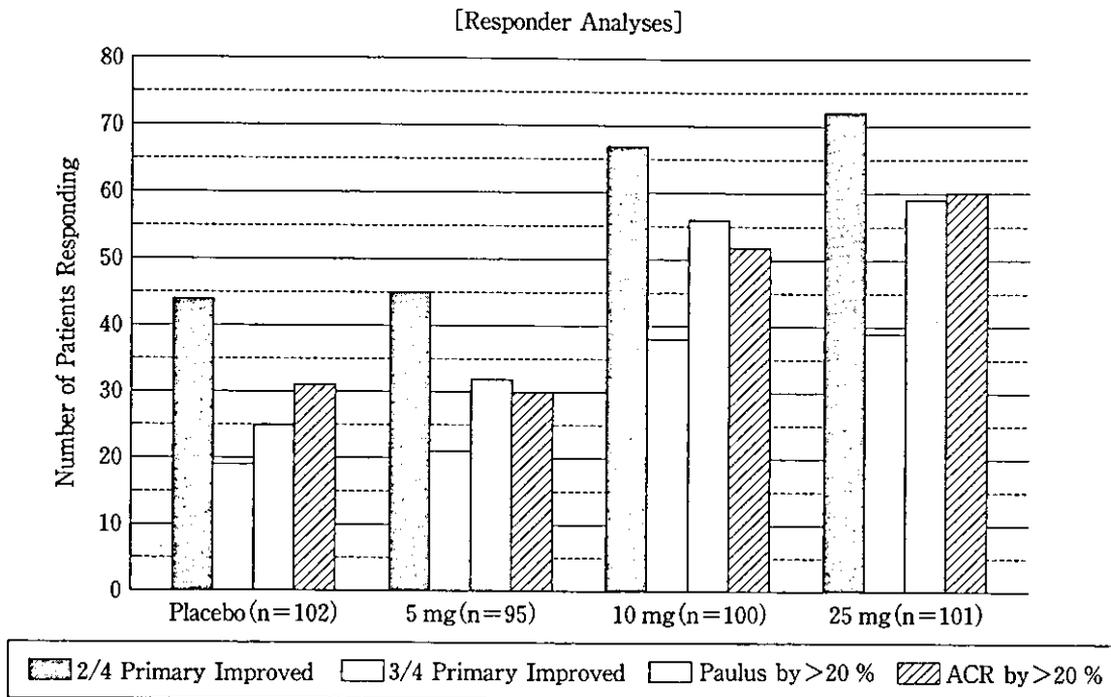


図 2 Leflunomide とプラセボの盲検無作為比較試験 (24 週)<sup>8)</sup>

Primary: primary outcome measures

## I. 基礎的事項

### 1. 化学構造

Leflunomide は化学式 N-(4-trifluoromethylphenyl)-5-methylisoxazol-4-carboxamide で示される isoxazole 誘導体で、吸収後 isoxazole 環が開環し、活性型の A77 1726 に変換される (図 1)<sup>1,2)</sup>。

### 2. 動物モデルでの作用

本剤は、II 型コラーゲン誘発マウス関節炎モデルに対して発症抑制効果を示すことが証明されている<sup>3,4)</sup>。更に、種々の自己免疫疾患モデルや炎症モデルに対しても予防的あるいは治療的な効果が認められている<sup>5-7)</sup>。

### 3. *In vitro* での作用機序

Leflunomide の主たる作用機序は、その活性型である A77 1726 による dihydroorotate dehydrogenase の抑制を介してのピリミジン合成阻害とそれに続く DNA 合成抑制に基づくと考えられている<sup>1,2)</sup>。これは、MTX がプリン合成に必要な諸酵素を抑制するのと対照的である。

## II. Leflunomide の RA に対する有効性と安全性

### 1. 関節リウマチに対する第 II 相臨床試験

第 I 相臨床試験成績より、活性体である A77 1726 の血中濃度が定常状態に至るまで時間がかかることが示された。これを受けて、402 例の

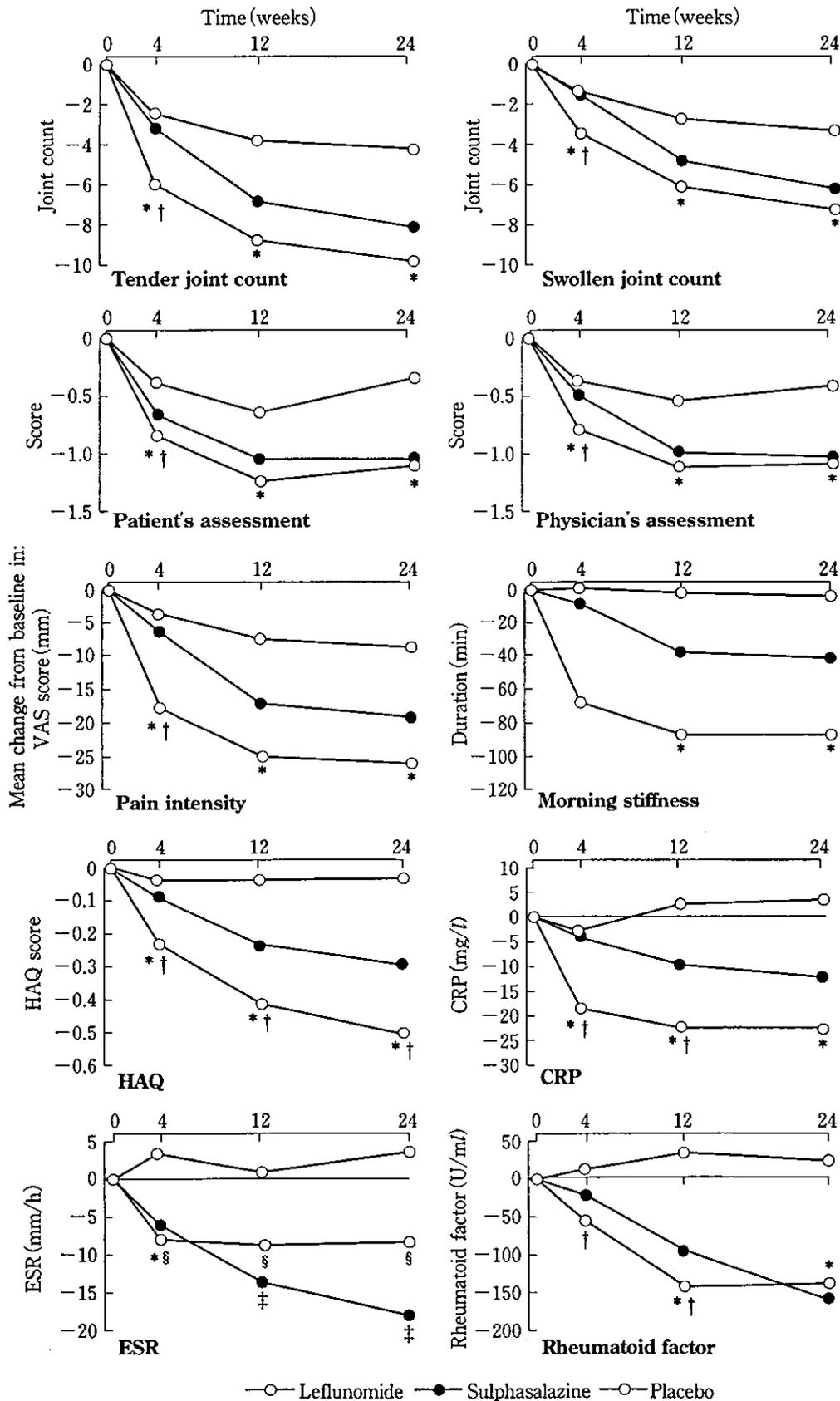


図3 Leflunomide, プラセボ, sulfasalazine の3群二重盲検比較試験(24週)<sup>11)</sup>

\* $p \leq 0.001$  (プラセボに対して), † $p \leq 0.03$  (sulfasalazine に対して), § $p \leq 0.03$  (プラセボに対して), ‡ $p < 0.04$  (leflunomide に対して)

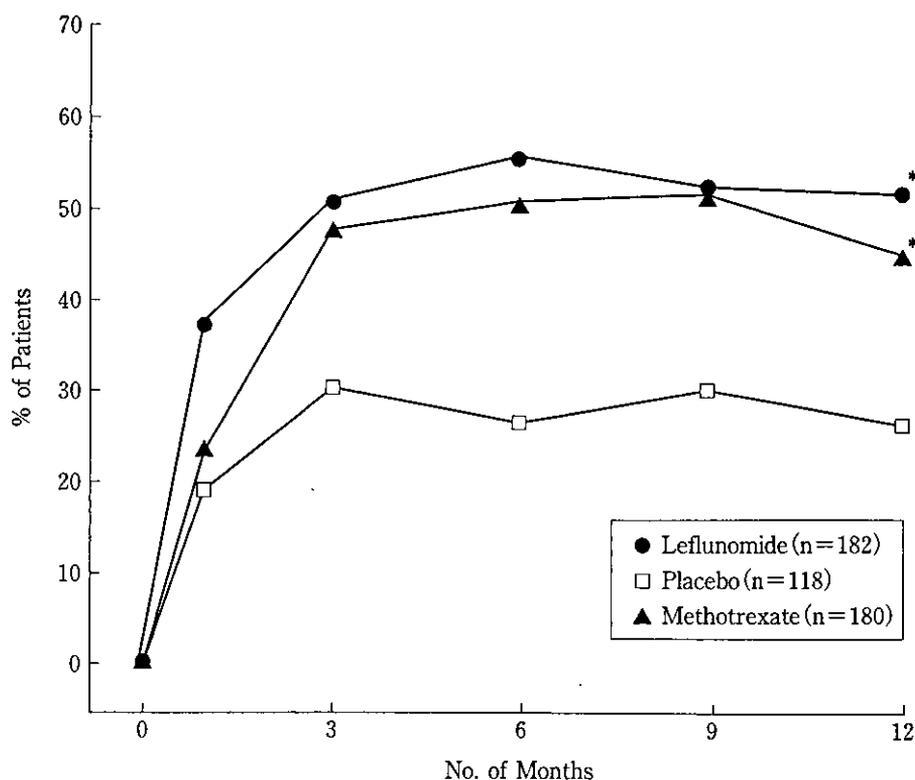


図4 Leflunomide, プラセボ, methotrexate の3群二重盲検比較試験(12カ月)<sup>12)</sup>  
\* $p \leq 0.001$ (プラセボに対して)

活動性のRA患者を対象に、プラセボを用いた盲検無作為比較試験が行われた<sup>8)</sup>。本試験ではプラセボ、50mgおよび100mgを第1日目に投与し、第2日目以降、維持量としてプラセボ(第1日プラセボ群)、5mg/日(第1日50mg群)、10mg/日および25mg/日(第1日100mg群)の6カ月間投与を行った。主要評価項目(primary outcome measures)(腫脹関節数、圧痛関節数、腫脹関節点数、圧痛関節点数)やPaulusの評価基準<sup>9)</sup>、ACRコアセットを用いた評価判定<sup>10)</sup>では、10mgおよび25mg群でプラセボ群に対して有意に有効性が優っていた(図2)<sup>8)</sup>。副作用の発現率もleflunomide群で有意に高く、胃腸障害、体重減少、アレルギー反応、皮疹、脱毛、肝機能異常などが多かったが、感染症の発現率はプラセボ群と有意差がなかった。

この用量比較試験を24カ月まで延長した長期投与試験においては、主要評価項目の改善率は、10mg、15mg、20mgの投与群では用量依存性を示したが、20mg群と25mg群との間には差がなかった。これにより、leflunomideの

投与方法としては、100mg/日を3日間経口投与後、4日目以降維持量として20mg/日を経口投与するという用法・用量が定められた。

## 2. Sulfasalazine(SASP)との比較試験

プラセボおよびSASP(0.5-2.0g/日)を対照とした6カ月間の3群二重盲検比較試験では、leflunomideはすべての評価項目においてプラセボに比し有意に優れ、SASPと同等の結果を示した(図3)<sup>11)</sup>。また、X線上の骨変化の進行についても、leflunomide群とSASP群ではプラセボ群に比し、有意に遅延していた。Leflunomideの副作用は前記の第II相試験にみられたのと同様であった。

## 3. MTXとの比較試験

プラセボおよびMTX(7.5-15mg/週)を対照とした1年間の3群二重盲検比較試験においては、ACR20改善率は、leflunomide群とMTX群でプラセボより有意に高く、leflunomideとMTXの間には有意差はなかった(図4)<sup>12)</sup>。更に、この傾向は試験開始2年後でも同様であった<sup>13)</sup>。一方、別のMTX(7.5-15mg/週)を対照とした2

表1 Leflunomide (LEF) と methotrexate (MTX) の  
2 群二重盲検比較試験<sup>14)</sup>

	LEF (n=495)	MTX (n=489)	P
Tender joint count			
Baseline	17.2±6.8	17.7±6.7	
Δ	-8.3±7.9	-9.7±7.9	0.006
Swollen joint count			
Baseline	15.8±6.0	16.5±5.9	
Δ	-6.8±7.3	-9.0±7.3	0.0001
Physician global assessment			
Baseline	3.5±0.6	3.6±0.6	
Δ	-0.9±1.0	-1.2±1.0	<0.001
Patient global assessment			
Baseline	3.6±0.6	3.6±0.7	
Δ	-0.9±1.1	-1.2±1.0	<0.001

群二重盲検比較試験においては、投与1年後における主要評価項目 (primary outcome measures) の全般的改善度は、いずれも MTX 群の方が有意に優っており、この傾向は2年後でも同様であった(表1)<sup>14)</sup>。これらの試験のいずれにおいても、leflunomide と MTX の両者はX線上の骨変化の進行を有意に抑制している。また、これらの試験において、leflunomide によりみられた副作用は、下痢、嘔吐、皮疹、可逆的脱毛、頭痛、肝機能異常、口内炎などであるが、間質性肺炎については1例も報告されていない。

以上の臨床試験の結果、leflunomide は MTX と同等の効果を有する DMARD であるとの評価を受けることになり、1998年に米国で承認され、Arava<sup>®</sup>として発売されることとなった。

### III. 市販後明らかになった問題点

#### 1. 免疫抑制

Leflunomide は MTX と同様に細胞の DNA 合成を抑制することから、汎血球減少や免疫抑制などの重篤な副作用を生じる可能性がある。特に、MTX や他の免疫抑制作用を有する薬剤が併用された患者や、それらの薬剤による治療からの切り替えの場合にこうした副作用が出現しやすいことが指摘されている。また、血液異常や重症感染症を有する患者でのリスクも当然高いと考えられる。

#### 2. ウォッシュアウトの必要性

Leflunomide の血漿蛋白結合率は99%以上と高く、またその血中からの消失半減期は14日と極めて長い。したがって、leflunomide 投与中に骨髄抑制などの重篤な副作用のみられた場合や、leflunomide から他剤へ切り替える場合にはウォッシュアウトが必要である。これにはコレスチラミン(24g分3)や薬用炭(200g分4)などが用いられる。

#### 3. 肝障害<sup>15)</sup>

臨床試験中より、leflunomide により一過性の肝機能異常が起こることは知られていた。しかし、市販後に致命的な肝障害の発生が報告されてから、leflunomide の肝障害についての懸念は高まり<sup>16)</sup>、2002年3月28日アメリカの市民グループがFDAに対してleflunomide の認可取消の申し立てをするまでに至っている。

Leflunomide の肝障害は、非ステロイド抗炎症薬(NSAID)やMTXとの併用で増加することが知られている<sup>16)</sup>。特に、MTXとの併用は重篤な骨髄障害の発生につながることも懸念されるので、安易に行うべきではない<sup>16)</sup>。更に、leflunomide とアルコールの同時摂取は厳禁であり、また、leflunomide はアルコール中毒者やB型肝炎ウイルス・C型肝炎ウイルス陽性者には投与すべきではない。いずれにせよ、leflunomide 投与中は定期的に肝機能を検査し、異常

がみられた場合は、すぐに減量・休薬など行うべきである。

#### 4. その他

Leflunomide は血漿蛋白結合率が高いことから、NSAID による肝障害や腎障害の発現を促進する可能性が考えられる。特に、腎機能低下のある患者に使用する時は十分な注意が必要である。

反応性試験)は既に終了しており、近日中に厚生労働省より認可されるものと思われる。本剤の血漿蛋白結合率が高いこと、更に血中半減期が14日と長いことといった薬理的特徴を十分に念頭において、安全な使用を心がけてゆくことが肝要であると思われる。

### おわりに

本邦でも leflunomide の第 II 相臨床試験(用量

### ■ 文 献

- 1) Davis JP, et al: The immunosuppressive metabolite of leflunomide is a potent inhibitor of human dihydroorotate dehydrogenase. *Biochemistry* 35: 1270-1273, 1996.
- 2) Ruckemann K, et al: Leflunomide inhibits pyrimidine de novo synthesis in mitogen-stimulated T lymphocytes from healthy humans. *J Biol Chem* 273: 21682-21691, 1998.
- 3) Bartlett RR, et al: Effects of leflunomide on immune responses and models of inflammation. *Springer Semin Immunopathol* 14: 381-394, 1993.
- 4) Bartlett RR, et al: Development of autoimmunity in MRL/I mice and the effect of drugs on this murine disease. *Scand J Rheumatol* 75(Suppl): S290-S299, 1988.
- 5) Popovic S, Bartlett RR: Disease modifying activity of HWA 486 on the development of SLE in MRL/I mice. *Agents Actions* 19: 313-314, 1986.
- 6) Ogawa T, et al: Therapeutic effects of leflunomide, a new antirheumatic drug, on glomerulonephritis induced by antibasement membrane antibody in rats. *Clin Immunol Immunopathol* 61: 103-118, 1991.
- 7) Popovic S, Bartlett RR: The use of the murine chronic graft versus host disease, a model for SLE, for drug discovery. *Agents Actions* 21: 284-286, 1987.
- 8) Mladenovic V, et al: Safety and effectiveness of leflunomide in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 38: 1595-1603, 1995.
- 9) Paulus HE, et al: Analysis of improvement in individual rheumatoid arthritis patients treated with disease-modifying antirheumatic drugs, based on the findings in patients treated with placebo. *Arthritis Rheum* 33: 477-484, 1990.
- 10) Felson DT, et al: American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 38: 727-735, 1995.
- 11) Smolen JS, et al: Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, multicentre trial. European Leflunomide Study Group. *Lancet* 353: 259-266, 1999.
- 12) Strand V, et al: Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arch Intern Med* 159: 2542-2550, 1999.
- 13) Cohen S, et al: Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. *Arthritis Rheum* 44: 1984-1992, 2001.
- 14) Emery P, et al: A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology(Oxford)* 39: 655-665, 2000.

- 15) Matteson E, Cush JJ: Reports of leflunomide hepatotoxicity in patients with rheumatoid arthritis. ACR Hotline 08/01 (<http://www.rheumatology.org/research/hotline/0801leflunomide.html>)
- 16) McCarey DW, et al: Leflunomide in treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 359: 1158, 2000.

# Efficacy of Rebamipide as Adjunctive Therapy in the Treatment of Recurrent Oral Aphthous Ulcers in Patients with Behçet's Disease

## A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study

Takahide Matsuda,<sup>1</sup> Shigeaki Ohno,<sup>2</sup> Shunsei Hirohata,<sup>3</sup> Yoshitaka Miyanaga,<sup>4</sup> Hiroshi Ujihara,<sup>4</sup> Goro Inaba,<sup>4</sup> Satoshi Nakamura,<sup>2</sup> Shun-ichi Tanaka,<sup>5</sup> Mitsuko Kogure<sup>6</sup> and Yutaka Mizushima<sup>1</sup>

- 1 Institute of Medical Science, St Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Japan
- 2 Department of Ophthalmology, Yokohama City University School of Medicine, Yokohama, Japan
- 3 Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine, Tokyo, Japan
- 4 Department of Ophthalmology, Tokyo Women's Medical University Daini Hospital, Tokyo, Japan
- 5 Third Department of Internal Medicine, Yokohama City University School of Medicine, Yokohama, Japan
- 6 Department of Ophthalmology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine, Tokyo, Japan

### Abstract

**Background:** Behçet's disease (BD) is a recurrent inflammatory disease involving chronic recurrent oral aphthous ulcers (aphthae), uveitis, skin lesions and genital ulcers. We prospectively investigated the efficacy of rebamipide, a gastro-protective drug, against oral aphthous ulcers in BD patients.

**Methods:** In a multicentre, double-blind, placebo-controlled study, 35 patients with BD, having as the main symptom oral aphthosis, were randomised to receive rebamipide 300 mg/day or placebo for 12 to 24 weeks between August 1994 and December 1996. Oral aphthosis must have occurred within 4 weeks prior to enrolment and must have been visible for at least 7 days during that time. Oral aphthae count and pain scores were recorded daily in a diary by the patients themselves. Monthly aphthae count and pain scores were defined as the sum of aphthae count and pain scores for a month, respectively. Investigators rated the global improvement in aphthae count and pain using a 6-point scale. The rate of change in monthly aphthae count and pain scores in the first 3 and last 3 months of treatment were assessed in patients with more severe symptoms whose aphthae count and pain score were >28 at baseline (trial entry).

**Results:** The rate of moderate or marked improvement in aphthae count and pain was 36% (5 of 14 subjects) in the placebo group and 65% (11 of 17 subjects) in the rebamipide group. During months 2 to 6 of treatment, aphthae count tended to increase and reached a peak at month 4 in the placebo group but decreased in the rebamipide group. Pain score decreased to the same extent in both groups for the first 3 months of treatment; however, in the fourth to sixth months of treatment, the pain score tended to increase in the placebo group but decreased in the rebamipide group. In patients with a monthly aphthae pain score >28 at baseline, pain and count scores decreased throughout the 6 months of rebamipide treatment

but increased during the last 3 months of treatment in the placebo group ( $p < 0.01$  for the between-group comparisons).

**Conclusions:** Rebamipide is well tolerated and improves the aphthae count and pain score in BD patients. It may therefore be useful in the treatment and prevention of frequently recurrent oral aphthous ulcers (not restricted to BD). Administration of rebamipide is not cumbersome, and it does not cause any discomfort, which corticosteroid ointments for example may do; furthermore, there are no specific adverse drug reactions. Rebamipide is therefore recommended as a long-term treatment for recurrent oral aphthous ulcers.

Behçet's disease (BD) is a chronic recurrent inflammatory disease characterised by four major symptoms: recurrent oral aphthous ulcers (aphthae), uveitis, skin lesions and genital ulcers. The cause and aetiology of BD are still unknown, and its visual prognosis is extremely poor. The most likely hypothesis is that an autoimmune reaction is triggered by infectious (viral or bacterial) or other antigens in genetically predisposed individuals, and the basic pathological process of BD is vasculitis. Furthermore, enhanced migration of neutrophils, production of active oxygen and platelet aggregation have been reported to be involved in the pathogenesis of BD.<sup>[1,2]</sup>

The most common mucocutaneous lesions in BD are recurrent and painful ulceration of the oral mucosa. No standard therapy has yet been established. Agents such as topical or intralesional corticosteroids and local anaesthetics are used only for palliative therapy. We hypothesised that the active oxygen inhibitory effect of rebamipide could be beneficial in the treatment of aphthae in BD. Previous uncontrolled studies have shown that rebamipide is effective against aphthae, a symptom of BD that can be evaluated in a comparatively short time.<sup>[3-5]</sup>

Rebamipide [(±)-2-(4-chlorobenzoylamino)-3-(2[1*H*]-quinolinon-4-yl) propionic acid, Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd, Tokushima, Japan; figure 1], is a gastric mucoprotective agent<sup>[6]</sup> that is widely used to treat gastritis and gastric ulcer in Japan, South Korea and China. Rebamipide promotes ulcer healing and inhibits relapse of acetic acid-induced gastric ulcers in rats (a model of human chronic gastric ulcer).<sup>[7]</sup> Its main mechanisms of

action are stimulation of endogenous prostaglandin release<sup>[8-10]</sup> in the gastric mucosa and inhibition of free radicals, a causal factor of gastric mucosal injury.<sup>[11-13]</sup>

Aphthae are detected in almost all cases of BD and generally precede other symptoms. They are accompanied by spontaneous and irritating pain, causing great discomfort during talking and eating. As such, aphthae are a major contributing factor to a reduction in quality of life in patients with BD, and it is likely that rebamipide will improve quality of life in this population.

Therefore, for the first time, we performed a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study to prospectively investigate the efficacy of rebamipide against oral aphthae in BD patients when administered at a dosage of 300 mg/day for 6 months.

## Patients and Methods

### Patients

Thirty-five patients with BD from six centres were included in this study, which was conducted

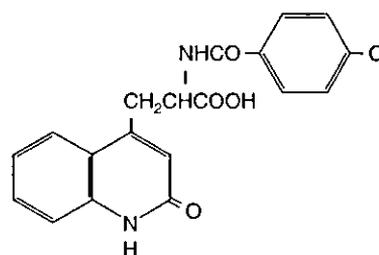


Fig. 1. Chemical structure of rebamipide [(±)-2-(4-chlorobenzoylamino)-3-(2[1*H*]-quinolinon-4-yl) propionic acid].

between August 1994 and December 1996. The diagnosis of BD was made according to the diagnostic criteria proposed by the Japanese Research Committee on BD.<sup>[14]</sup> Eligibility criteria required the presence of aphthae for more than 1 week over a 1-month period prior to the initiation of treatment. No exclusions based on gender or inpatient or outpatient status were made. However, patients were excluded if they received any other drugs used to treat gastric ulcer or gastritis from 1 month before the start of the study to the end of the treatment period. Patients received their usual treatment for BD, and the dosage and administration of drugs taken before the start of the study were not allowed to be changed during the course of the study.

Prior to enrolment in the study, patients were informed by their physicians of the details and implications of the study as well as the characteristics and possible adverse reactions of the study drug. Each patient provided informed consent to participate in the study. The study was carried out according to Good Clinical Practice guidelines, and was approved by the Institutional Review Board of each participating centre.

### Study Protocol

The study controller generated a random allocation list. According to this list, patients were randomly assigned in a double-blind manner to receive either rebamipide 300 mg/day or placebo. The preparations used in the study were active tablets containing rebamipide 100mg and placebo tablets that were indistinguishable from the active tablets. After a 1-month observation period, patients received either rebamipide or placebo tablet three times a day after meals for 6 months. Laboratory tests (including haematology and clinical chemistry) were performed and drug compliance and adverse effect data (collected by questionnaire and judged by the investigator as drug related or not) were collected at baseline and at each monthly visit. Compliance with treatment was evaluated by interview on each examination day.

Aphthae count (the actual number of aphthae observed) and pain score (0 = none; 1 = minor pain; 2 = moderate pain; 3 = strong pain) during the observation and treatment periods were recorded every day by patients in daily diaries, which were submitted and inspected at each examination visit. Monthly aphthae count (total number of aphthae that appeared in 1 month) and total monthly pain scores (the sum of daily scores of the pain in 1 month) were determined from the patient diaries. Global evaluations of oral aphthous ulcer (count, pain and global level of improvement in both aphthae count and pain score) were rated by the investigators at the end of the study using a 6-point scale: marked improvement; moderate improvement; mild improvement; no change; aggravation; judgement impossible.

Clinical laboratory parameters were assessed at baseline and after each month of treatment. Haematological parameters were red blood cell count (RBC), haemoglobin, haematocrit, platelet count, white blood cell count (WBC), and WBC fraction of neutrophils, eosinophils, basophils, lymphocytes and monocytes, and erythrocyte sedimentation rate (ESR). Biochemical parameters were aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), lactate dehydrogenase (LDH),  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase ( $\gamma$ -GTP), total protein, total bilirubin, direct bilirubin, blood urea nitrogen (BUN), creatinine, sodium, potassium and chloride levels. C-reactive protein (CRP) concentration was also determined. Any change in haematological or biochemical parameters from normal to abnormal values or worsening of a pre-existing abnormal value was regarded as a deterioration. Any symptom (including worsening of aphthae) that appeared for the first time or occurred repeatedly during the treatment period was regarded as a drug-related adverse event if it was not considered to be a naturally occurring event associated with the underlying disease and if a relationship with the drug could not be ruled out.

The overall tolerability of treatment was assessed by comparing the rate of occurrence of

**Table III.** Primary drugs used by the study patients for the treatment of Behçet's disease

Drug	Group	No pretreatment → no concomitant drug <sup>a</sup>	No pretreatment → concomitant drug present	Pretreatment → no concomitant drug	Pretreatment → concomitant drug present	Total
Colchicine	Placebo	11 (69%)	0	0	5 (31%)	16
	Rebamipide	7 (37%)	0	0	12 (63%)	19
Corticosteroid	Placebo	9 (56%)	1 (6%)	1 (6%)	5 (31%)	16
	Rebamipide	11 (58%)	0	2 (11%)	6 (32%)	19
Triamcinolone acetonide	Placebo	8 (50%)	1 (6%)	0	7 (44%)	16
	Rebamipide	13 (68%)	0	3 (16%)	3 (16%)	19

a 'No treatment' means the patient was receiving no primary drug treatment prior to the study. Some patients were receiving pretreatment with colchicine, corticosteroids or triamcinolone acetonide, and some continued to take these medications as 'concomitant drugs' during the study.

**Table IV.** Investigator-rated global evaluation of recurrent oral aphthous ulcers in patients with BD treated with placebo (n = 16) or rebamipide (n = 19)

	Marked improvement	Moderate improvement	Mild improvement	No change	Aggravation	Rate of efficacy [n (%)] <sup>a</sup>	Judgement impossible <sup>b</sup>
<b>Global evaluation: aphthae count</b>							
Placebo	1	4	4	2 <sup>c</sup>	3	5/14 (36)	2
Rebamipide	5	6	0	6	0	11/17 (65)	2
<b>Global evaluation: aphthae pain</b>							
Placebo	1	5	3	3 <sup>c</sup>	2	6/14 (43)	2
Rebamipide	5	6	1	5	0	11/17 (65)	2
<b>Global evaluation: aphthae count and pain</b>							
Placebo	1	4	4	2 <sup>c</sup>	3	5/14 (36)	2
Rebamipide	5	6	1	5	0	11/17 (65)	2

a Efficacy = moderate or marked improvement.

b Three patients lost their daily diaries. Evaluation period of another one patient was very short (1 month) and compliance was poor.

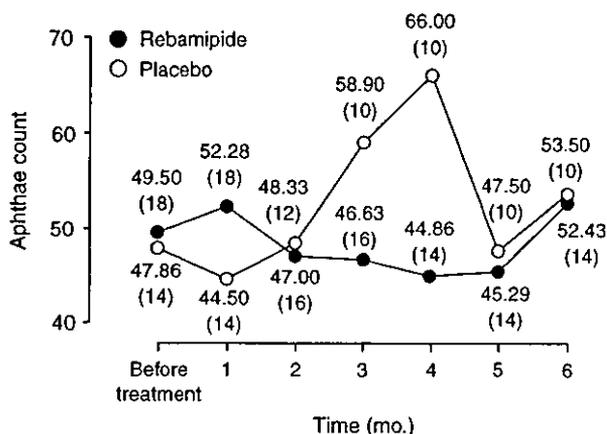
c One patient died as a result of a traffic accident. This event was not drug-related.

placebo group but decrease in the rebamipide group (figure 3).

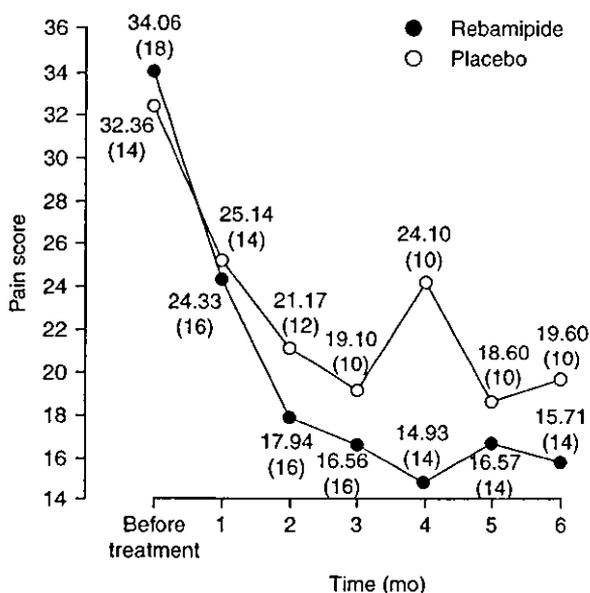
For the group of patients who had a monthly aphthae count exceeding 28 at baseline (i.e. patients who always had one or more aphthae continuously on a daily basis), the rates of change in mean monthly scores for aphthae count and pain were determined during the first 3 months (n = 4 in the placebo group and n = 11 in the rebamipide group) and the last 3 months (n = 3 and n = 10, respectively) of treatment. Aphthae count and pain score continuously decreased throughout treatment in the rebamipide group. In contrast, increases in aphthae count and pain score were observed in the

placebo group in the last 3 months of treatment (figure 4 and figure 5).

For the group of patients who had noticeably strong pain at baseline (monthly pain score >28), aphthae count and pain score were significantly suppressed throughout treatment in the rebamipide group compared with increases in the placebo group during the last 3 months of treatment (p < 0.01) [figure 6 and figure 7]. As shown in figures 4–7, although aphthae count and pain score were reduced in the placebo group during the first 3 months of treatment, they tended to rebound during the last 3 months. In contrast, rebound of aphthae



**Fig. 2.** Time course of the effects of rebamipide and placebo on aphthae count. Data are means of aphthae count at baseline (total monthly counts) and during the 6-month treatment periods for subjects randomised to rebamipide (n = 14–18 evaluable patients) or placebo (n = 10–14 evaluable patients).

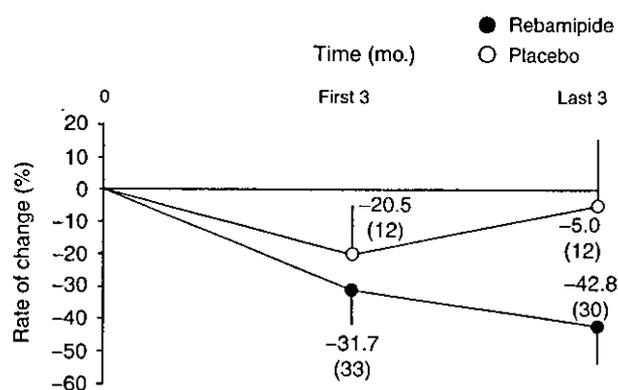


**Fig. 3.** Time course of the effects of rebamipide and placebo on aphthae pain score. Data are means of aphthae pain at baseline (total monthly counts) and during the 6-month treatment periods for subjects randomised to rebamipide (n = 14–18 evaluable patients) or placebo (n = 10–14 evaluable patients).

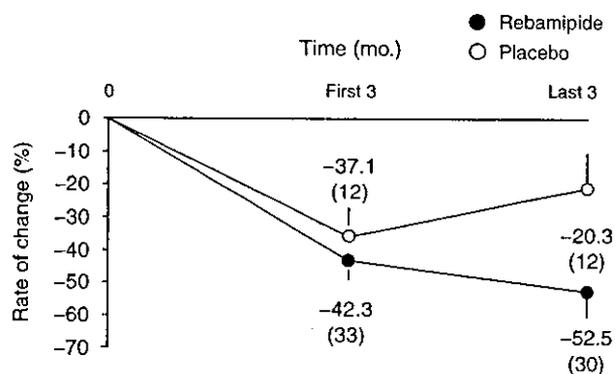
count and pain score were not observed in the rebamipide group.

Abnormal laboratory findings were seen in 4 of 16 subjects (25.0%, seven episodes) from the placebo group and in 7 of 19 subjects (36.8%, 14 episodes) from the rebamipide group. None of these changes were clinically significant.

The rate of occurrence of drug-related adverse events was 18.8% (3/16) and 10.5% (2/19) in the placebo and rebamipide groups, respectively. In the placebo group, there were two cases of aggravation of aphthae, three cases of abdominal pain, and one case of stomach discomfort. In the rebamipide group, there was one case each of general fatigue, abnormal hepatic function (ALT values of 15IU [baseline] increased to 37IU [4 weeks] and then fell to 34IU [8 weeks]) and pruri-



**Fig. 4.** Rate of mean change in monthly aphthae count score in patients with an aphthae count score >28 at 1 month before treatment. Data are means ± standard error (SE) [total monthly counts]. Figures in brackets are the numbers of data, and numbers indicate the rates of change.



**Fig. 5.** Rate of mean change in monthly aphthae pain score in patients with an aphthae count score >28 at 1 month before treatment. Data are means ± standard error (SE) [total monthly counts]. Figures in brackets are the numbers of data, and numbers indicate the rates of change.