

Table 1. Baseline characteristics at the beginning of the followup study (values are means  $\pm$  SD).

Characteristics	Group E, n = 46	Group C, n = 45	p
Men, n(%)	6 (13)	8 (18)	NS
Premenopausal women, n (%)	25 (54)	24 (53)	NS
Postmenopausal women, n (%)	15 (33)	13 (29)	NS
Mean age, yrs			
Men	53 $\pm$ 17	43 $\pm$ 16	NS
Women	43 $\pm$ 14	43 $\pm$ 13	NS
Total corticosteroid dose, mg			
Men	2,577 $\pm$ 1245	1,705 $\pm$ 497	NS
Premenopausal women	2,497 $\pm$ 1816	1,852 $\pm$ 506	NS
Postmenopausal women	2,143 $\pm$ 918	1,880 $\pm$ 931	NS
Lumbar spine BMD, g/cm <sup>2</sup>			
Men	0.95 $\pm$ 0.17	0.90 $\pm$ 0.18	NS
Premenopausal women	0.86 $\pm$ 0.18	0.93 $\pm$ 0.14	NS
Postmenopausal women	0.78 $\pm$ 0.15	0.79 $\pm$ 0.14	NS

Group E: etidronate; Group C: control. BMD: bone mineral density; NS: not significant; SD: standard deviation.

Table 2. Average daily dose of PSL and ratio of patients still receiving corticosteroids (years after start of the prospective study).

Year		1	2	3	4	5	6	7
Average daily dose of PSL (mg/day, mean $\pm$ SD)	Group E	10.7 $\pm$ 3.8	9.4 $\pm$ 5.4	8.3 $\pm$ 3.8	7.7 $\pm$ 3.1	8.1 $\pm$ 4.0	9.3 $\pm$ 5.1	8.5 $\pm$ 4.4
	Group C	9.7 $\pm$ 3.7	8.1 $\pm$ 2.8	8.0 $\pm$ 3.3	7.8 $\pm$ 4.1	7.7 $\pm$ 4.1	8.0 $\pm$ 4.6	7.7 $\pm$ 3.4
	p value	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Ratio of patients receiving PSL (%)	Group E	100	100	100	98	95	92	92
	Group C	100	100	100	98	98	98	95
	p value	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

Group E: etidronate; Group C: control. PSL: prednisolone; NS: not significant.

val 0.604–14.90;  $p = 0.18$ ). The adjusted OR by menopausal status was calculated as 2.05.

There were no adverse events in group C, but 2 occurred in group E during the 3-year prospective study. However, there were no adverse events in either group during the followup period. Although serum calcium monitoring had not been performed systematically, where measured, no hypercalcemia was found in either group. None of the patients had gastrointestinal symptoms severe enough to discontinue the etidronate throughout the entire 7 years of followup in group E.

## DISCUSSION

Our study demonstrated that longterm intermittent cyclical etidronate therapy increased the BMD of the lumbar spine in Japanese patients with CIOP. No significant reduction in risk of vertebral fractures at 7 years was achieved. However, this might be due to small sample size; future studies on larger numbers of patients will be required to draw a definitive conclusion on this point.

It has been reported before that etidronate increases BMD in CIOP<sup>11–15</sup>, but there is only one report on longterm observation indicating efficacy of continuing etidronate therapy for

more than 5 years in patients with asthma receiving oral and/or inhaled corticosteroids<sup>9</sup>. The longterm efficacy of intermittent etidronate therapy for CIOP in patients with CTD has to our knowledge never been evaluated. Ours is thus the first comprehensive study on the efficacy of longterm cyclical etidronate therapy of up to 7 years for CIOP in patients with CTD. Previous studies showed that alendronate or risedronate, which are both nitrogen-containing bisphosphonates, can maintain continuing increases in BMD, as well as effect a reduction of the fracture rate<sup>4,16–19</sup>. Our study is consistent with these findings with respect to maintaining BMD.

In our study, both groups C and E showed higher increases in lumbar spine BMD at years 6 and 7. In group C, it might be due to the fact that 9 patients added bisphosphonates besides activated vitamin D<sub>3</sub> during the followup study. Indeed, the mean percentage changes in patients who added bisphosphonates were higher compared with those patients who did not at year 7, although the differences were not statistically significant. In contrast, only 1 patient changed from etidronate to alendronate in group E. However, this patient and 2 patients who discontinued the corticosteroids during the followup study showed considerable increases in lumbar

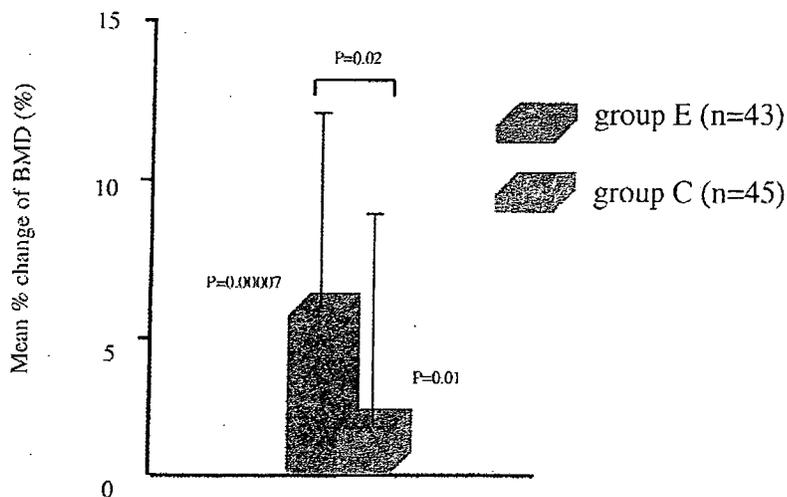


Figure 1. The mean ( $\pm$  SD) percentage change in bone mineral density (BMD) of the lumbar spine between baseline (0 yr) and 7 years of groups E and C. In all patients, the mean ( $\pm$  SD) percentage change in BMD of the lumbar spine increased  $5.9\% \pm 8.8\%$  ( $p = 0.00007$ ) from baseline at 7 years in group E and  $2.2\% \pm 5.8\%$  ( $p = 0.013$ ) in group C. The improvement of BMD in group E was significantly higher than in group C at 7 years ( $p = 0.02$ ).

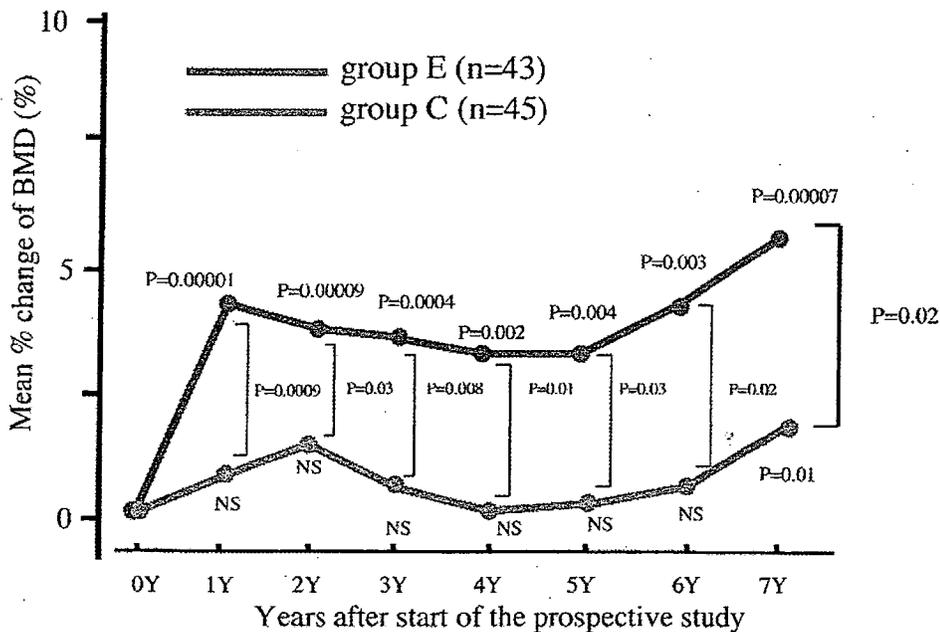


Figure 2. The mean percentage change in lumbar spine BMD in group E improved from baseline by approximately 5% over the 7-year study.

spine BMD at years 6 or 7. These increases in lumbar spine BMD might have contributed to the increase in the mean percentage change of lumbar spine BMD to some degree. As far as we know, there were no patients who took other medications. Persistent prescriptions for etidronate and activated vitamin D<sub>3</sub> have been confirmed in the medical records. Therefore, we think that other medications or compliance with treatment would not affect the BMD data in either group.

The ability of activated vitamin D<sub>3</sub> to prevent the loss of BMD caused by corticosteroids has been reported<sup>20</sup>. In our study, the control group (receiving activated vitamin D<sub>3</sub>) slightly increased their lumbar spine BMD and maintained this for 7 years. However, as there was no placebo control in our study, we could not compare the rate of vertebral fracture in the group receiving activated vitamin D<sub>3</sub> to that of the placebo group.

**Table 3.** Incidence of vertebral fractures at 7 years in group E (etidronate) and C (control).

	Group E	Group C
Male	0/4	1/6
Female		
Premenopausal	1/24	1/23
Postmenopausal	1/10	4/13
Total	2/38	6/42
Total vertebral fracture	3	11

A randomized, double-blinded, multicenter study showed almost the same efficacy of either 200 mg or 400 mg of cyclical intermittent etidronate therapy in Japanese patients with involutional osteoporosis<sup>21</sup>. The current approved dose of etidronate for osteoporosis in Japan is 200 mg daily. When the dose of 200 mg of etidronate was ineffective or the patients had severe osteoporosis, 400 mg was used. Our results here indicated that 200 mg of etidronate was sufficiently effective to prevent or treat Japanese patients with CIOP. This might be due to racial differences or the difference in the dose per unit body weight between Japanese and Caucasian patients. Because our study did not include large numbers of patients, further observations will be needed to confirm this hypothesis.

Regarding adverse events, it was notable that severe side effects were not seen throughout the 7 years of the study. No gastrointestinal disorders, bone necrosis, or disturbance of bone formation was recorded. Only 2 patients had an adverse event of any kind in group E during the 3-year prospective study. No other patients dropped out of the study because of drug intolerance or discomfort. Treatment compliance was good and we can conclude that intermittent cyclical etidronate therapy is very well tolerated. Moreover, in view of its cost-effectiveness<sup>22</sup>, cyclical intermittent etidronate therapy should be considered as a routine treatment option for CIOP, especially in patients with previous or current gastrointestinal disorders.

Intermittent cyclical etidronate therapy significantly increased BMD of the lumbar spine and maintained it over 7 years in patients with CIOP. There was a tendency towards a reduction in the incidence of vertebral fractures at 7 years in etidronate-treated patients compared to activated vitamin D<sub>3</sub>-treated patients, but this did not achieve statistical significance. Longterm intermittent cyclical etidronate therapy is a safe, well tolerated, and effective therapy for the prevention and treatment of CIOP in Japanese patients with CTD.

## REFERENCES

- Adachi JD, Bensen WG, Brown J, et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997;337:382-7.
- Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1998;339:292-9.
- Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001;44:202-11.
- Dougherty JA. Risedronate for the prevention and treatment of corticosteroid-induced osteoporosis. *Ann Pharmacother* 2002;36:512-6.
- American College of Rheumatology Ad Hoc Committee of glucocorticoid-induced osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. *Arthritis Rheum* 2001;44:1496-503.
- DeGroen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ, et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996;335:1016-21.
- Sato S, Ohosone Y, Suwa A, et al. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on corticosteroid induced osteoporosis in Japanese patients with connective tissue disease: 3 year followup. *J Rheumatol* 2003;30:2673-9.
- Miller PD, Watts NB, Licata AA, et al. Cyclical etidronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis: efficacy and safety after seven years of treatment. *Am J Med* 1997;103:468-76.
- Campbell IA, Douglas JG, Francis RM, Prescott RJ, Reid DM. Five year study of etidronate and/or calcium as prevention and treatment for osteoporosis and fractures in patients with asthma receiving long term oral and/or inhaled glucocorticoids. *Thorax* 2004;59:761-8.
- Orimo H, Sugioka Y, Fukunaga H, et al. Diagnostic criteria for primary osteoporosis recommended by the Japanese Society of Bone and Mineral Research in 1996. *Osteoporosis Japan* 1996;4:65-75.
- Roux C, Oriente P, Laan R, et al. Randomized trial of effect of cyclical etidronate in the prevention of corticosteroid-induced bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1128-33.
- Pitt P, Li F, Todd P, Webber D, Pack S, Moniz C. A double blind placebo controlled study to determine the effects of intermittent cyclical etidronate on bone mineral density in patients on long term oral corticosteroid treatment. *Thorax* 1998;53:351-6.
- Sebaldt RJ, Ioannidis G, Adachi JD, et al. 36 month intermittent cyclical etidronate treatment in patients with established corticosteroid induced osteoporosis. *J Rheumatol* 1999;26:1545-9.
- Brown JP, Olszynski WP, Hodsman A, et al. Positive effect of etidronate therapy is maintained after drug is terminated in patients using corticosteroids. *J Clin Densitom* 2001;4:363-71.
- Loddenkemper K, Grauer A, Burmester GR, Buttgeriet F. Calcium, vitamin D and etidronate for the prevention and treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in patients with rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:19-26.
- Kushida K, Shiraki M, Nakamura T, et al. The efficacy of alendronate in reducing the risk for vertebral fracture in Japanese patients with osteoporosis: a randomized, double-blind, active-controlled, double-dummy trial. *Curr Ther Res Clin Exp* 2002;63:606-20.
- Reid DM, Adami S, Devogelaer JP, Chines AA. Risedronate increases bone density and reduces vertebral fracture risk within one year in men on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2001;69:242-7.
- Heaney RP, Zizic TM, Fogelman I, et al. Risedronate reduces the risk of first vertebral fracture in osteoporotic women. *Osteoporos Int* 2002;13:501-5.
- Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H, et al. Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience. *Bone* 2003;32:120-6.
- Reginster JY, Kuntz D, Verdickt W, et al. Prophylactic use of alfacalcidol in corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999;9:75-81.
- Fujita T, Orimo H, Inoue T, et al. Double-blind multicenter comparative study with alfacalcidol of etidronate disodium (EHDP) in involutional osteoporosis. *Clin Eval* 1993;21:261-302.
- Buckley LM, Hillner BE. A cost effectiveness analysis of calcium and vitamin D supplementation, etidronate, and alendronate in the prevention of vertebral fractures in women treated with glucocorticoids. *J Rheumatol* 2003;30:132-8.



## 解説

# メトトレキサート使用時における 葉酸の使用法\*

鈴木康夫\*\* 齋藤榮子\*\*  
若林孝幸\*\* 諏訪昭\*\*

**Key Words** : methotrexate, folic acid, folinic acid, rheumatoid arthritis, adverse effects

### はじめに

メトトレキサート(MTX)は高い有効率, 継続率と優れた骨破壊進行抑制効果, 生活機能改善効果に加え生命予後の改善や心筋梗塞の発症率減少効果を兼ね備えた唯一の抗リウマチ薬(DMARDs)である。また, 他DMARDsや生物学的製剤との併用療法においても, その有効性及び安全性に関するエビデンスがもっとも集積されている薬剤である。これらの観点から海外ではRA治療のanchor drugに位置づけられている。また, 海外ガイドラインでは中等度以上の活動性のある早期RAにはMTXが第1選択薬として勧められている。本邦でもリウマトレックス®カプセルが認可されて以来, その使用量は年々増加し, 推定14~15万人のRA患者に使用されている。

しかし, MTXの投与方法, 投与量にはわが国と欧米諸国では大きな差がある。海外で示されたMTXの優れた有効性は週15~20mgの用量で得られた成績であるが, わが国の投与量の上限は週8mgと欧米の1/2~1/3と少ない。米国ではMTX投与量が多く, 葉酸1~2mg/日の併用は治療効果に影響がないとの立場であり, 全症例に葉酸を併用することが勧められている。本邦では投与量の上限が週8mgと少ないが年々重篤な副作用例の報告が増えている。その理由の一つに葉酸の基本的投与方法が確立していないことがあげられる。

RA治療の最終目標は関節破壊進行の阻止になりつつあるのでDMARDs治療も寛解導入やACR 70 response, EULAR good responseが求められる。その結果, 本邦でも今後MTXの使用量や用量の増加が予想される。用量が増えれば肝機能障害, 血液障害, 消化管障害の予防や治療に葉酸の適切な併用投与が必要になる。

自験例の検討では, 葉酸の併用によりMTX週10mg以上を投与しても継続率が高いことが明らかになっている。

本稿では, MTX投与時の葉酸併用投与のRA治療効果や副作用に及ぼす影響を解説し, 基本的な葉酸投与方法を述べる。

### 葉酸代謝とMTX作用機序

MTXは葉酸の誘導体で, 化学構造が類似しているため葉酸代謝を阻害する代謝拮抗薬である(図1)。葉酸は還元されてジヒドロ葉酸(DHF)となりさらにジヒドロ葉酸還元酵素(DHFR)によってテトラヒドロ葉酸(THF)になる。ピリミジン合成やプリン合成に関与する酵素にはTHFを補酵素とするものがある。ピリミジン合成に不可欠なチミジル酸合成酵素は5, 10-メチレン-THF依存的であり, また, *de novo*プリン合成の中心的酵素であるGARホルミルトランスフェラーゼやAICARホルミルトランスフェラーゼによるホルミル基の転位には10-ホルミル-THFが補酵素と

\* Folic acid supplementation during methotrexate therapy for the treatment of rheumatoid arthritis.

\*\* Yasuo SUZUKI, M.D., Eiko SAITO, M.D., Takayuki WAKABAYASHI, M.D. & Akira SUWA, M.D.: 東海大学医学部内科学系リウマチ内科学(〒259-1193 伊勢原市下糟屋143); Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Tokai University School of Medicine, Isehara 259-1193, JAPAN



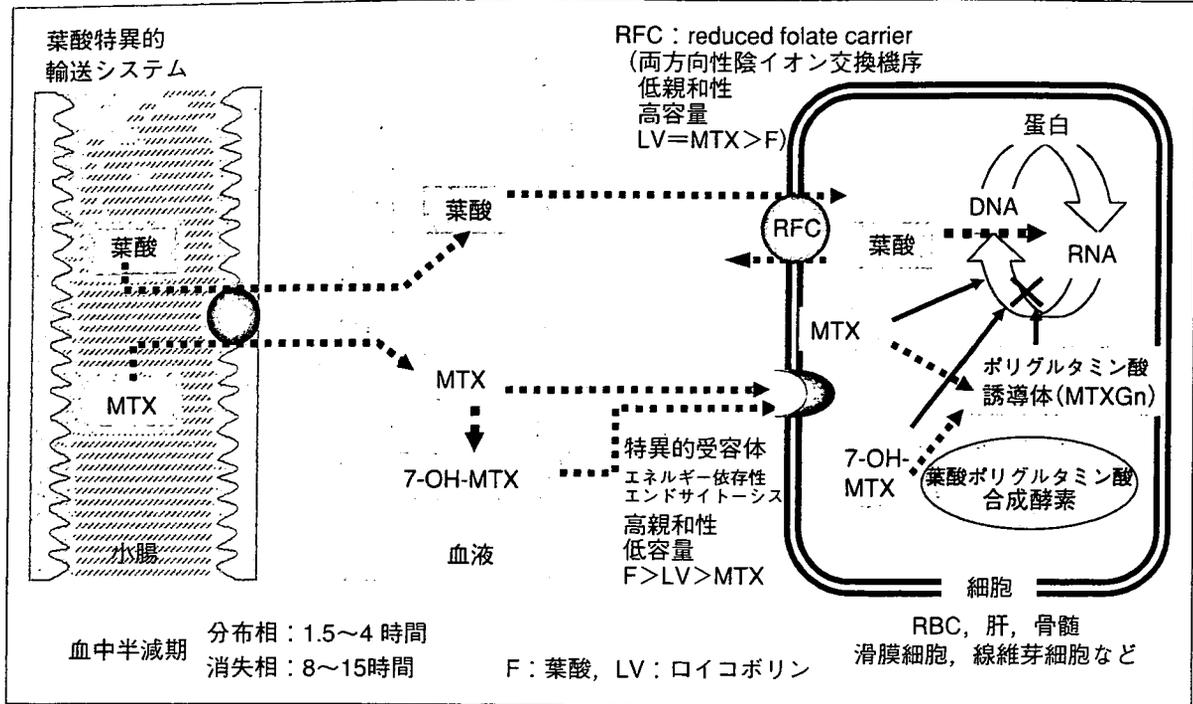


図2 葉酸, MTXの吸収と代謝

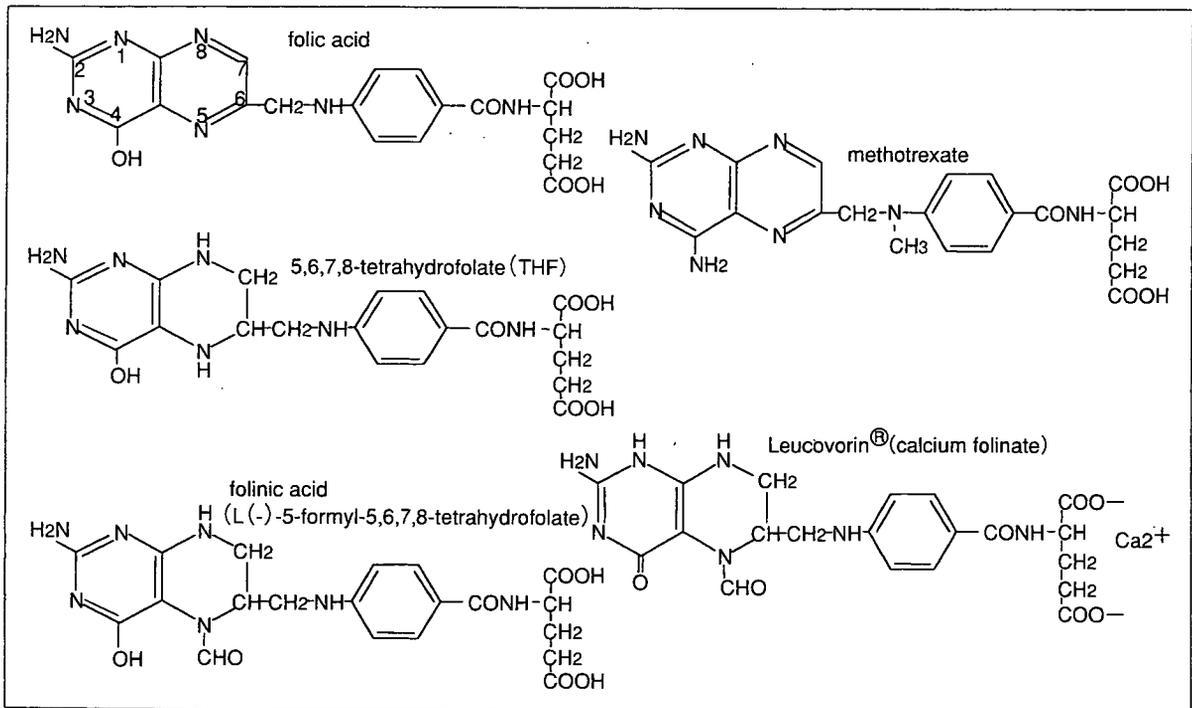


図3 葉酸, フォリン酸, MTXの化学構造

リアミン散とロイコボリン®がある。ロイコボリン®(フォリン酸カルシウム)は還元型葉酸誘導体でDHFRの作用を必要としない(図3)。リウマトレックス®の副作用発現の際の治療にはロイコボリン®の保険適応があるがフォリアミン®(5mg錠 :

9.7円)に比べて薬価は高い(5mg錠 : 1001.6円)。欧米では葉酸1mg錠が使用されているが、わが国では5mgより少ない用量を処方する際は、散剤か錠剤を破砕して用いる。

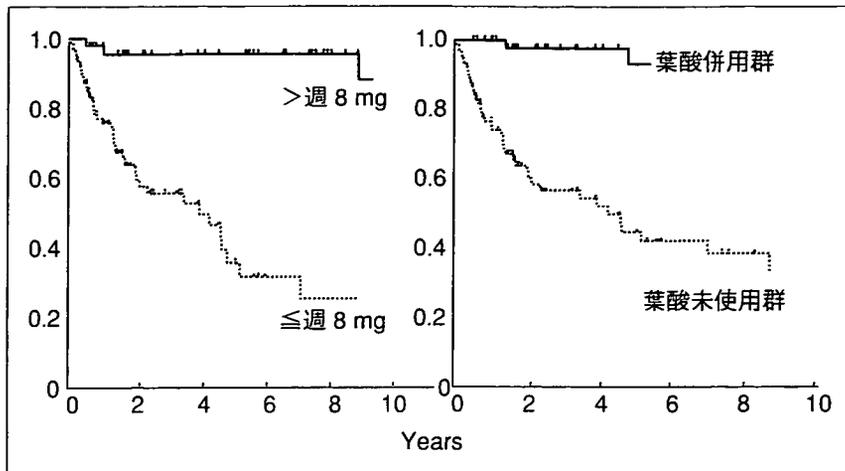


図4 MTX投与量，葉酸併用の継続率に及ぼす影響(東海大学症例)

## 葉酸投与の副作用と MTX治療効果に及ぼす影響

### 1. 葉酸併用と副作用

葉酸の併用が血球減少，消化器症状(嘔気，口内炎)，血球減少などの用量依存性副作用を減少させることは知られている<sup>5)~7)</sup>。

Ortizらは葉酸やフォリン酸の併用投与のMTX治療効果と副作用に及ぼす影響をメタ分析で検討した結果，消化管，粘膜副作用は有意に併用により減少したとしている<sup>5)</sup>。この分析では，肝機能障害や血球減少の予防効果は明らかでなかった。著者はMTX治療中に血清ALT値が50IU/l以上の高値を2回連続示した症例に対して葉酸5mg/週を併用したところ，全例が3か月以内に正常化した<sup>8)</sup>。GriffithらはMTX 20mg/週以内，葉酸5mgを服用している75例のRA患者を葉酸継続群，中止群に分けて副作用と効果を比較した<sup>9)</sup>。葉酸中止により嘔気，白血球減少が増加した。葉酸の併用が副作用を減少させるか検討した報告は多くあるが，葉酸製剤の種類，投与量，MTX投与から葉酸製剤投与までの時間，MTX投与量がさまざまであり，結論に差はみられる。しかし，消化管症状，口内炎，白血球減少，肝酵素上昇に関しては①葉酸製剤の併用により発現が減少する，②発現後でも併用により改善する，③併用を中止するとこれらの副作用が増加する，ことが示されており，これらの副作用が細胞内葉酸欠乏によって起きることはほぼ間違

いない。したがって，葉酸併用によりMTXを高用量まで使用しても副作用による脱落例は予防・治療できるので高い継続率が期待できる(図4)。

### 2. 葉酸併用のMTX治療効果に及ぼす影響

米国ではMTX投与量が週15~25mgと多く，1~2mg/日(週7~14mg)の葉酸併用はMTXの治療効果には影響しないとの立場である<sup>10)11)</sup>。そのためRA治療ガイドラインではMTX投与例全例に葉酸を併用すべきとしている。これは表1に示すような過去の臨床研究の成績に基づいた結果であるが，実際のデータの解釈には難しい点が残されている。まず，葉酸製剤の種類(葉酸かフォリン酸)，投与量(葉酸/MTX用量比=F/M比)，MTX投与から葉酸製剤投与までの時間によりMTXの治療効果に及ぼす影響は大いに異なる。第2点は，研究デザインの違いにより異なった成績がでる可能性である。

製剤・投与量に関しては初期の臨床研究では比較的高用量のフォリン酸(F/M比が1:1以上)が使用されており，MTX服用直後に投与されている場合が多い<sup>12)13)</sup>。しかし，高用量のフォリン酸をMTX半減期の分布相以内に投与すると明らかな効果の減弱が起きることから，最近10年間の臨床研究では葉酸，フォリン酸の少量(F/M比が1:1以下)を投与する傾向になっている。研究デザインではMTX治療開始時より葉酸併用群，未併用群に割りつける試験，MTX投与後，効果が一定となってから葉酸併用群，非併用群に割りつける試験がある。前者の試験デザインでは

表1 葉酸, ロイコボリン®のMTX治療効果, 副作用に与える影響

研究方法	葉酸投与法		MTX投与量/週 (葉酸/MTX用量比*)	MTX 治療効果	副作用
	製剤	投与法			
Hanrahan (1988)	MTX固定後併用 folinic acid 20mg/週 (10mg×2)	MTX投与 4 日前 の 2 日間	18.5mg(2.2 : 1)	不変	不変
Tishler (1988)	MTX固定後併用 folinic acid 45mg/週 (15mg×3)	MTX投与 4~6 時間から 3 日間	10mg(4.5 : 1)	減弱	
Morgan (1990)	MTX開始時併用 folinic acid 1 mg/日	MTX投与時同時	7.5mg(1 : 1)	不変	減少
Buckley (1990)	MTX固定後併用 folinic acid 5~15mg/週 (MTXと同量)	MTX投与後 4 時間	9.9mg(1 : 1)	不変	減少
Joyce (1991)	MTX固定後併用 folinic acid 15mg/週	MTX投与後 2 時間	8 mg(2 : 1)	減弱	不変
Shirosky (1993)	MTX固定後併用 folinic acid 2.5~5 mg/週	MTX投与後24時間	12.5mg(1 : 5~ 1 : 2.5)	不変	減少
Weinblatt (1993)	MTX開始時併用 folinic acid 1 mg/日	MTX投与時同時	12.8mg(1 : 1.5)	不変	不変
Morgan (1995)	MTX開始時併用 placebo folic acid 5 mg/週 27.5mg/週	MTX服用日以外の 5 日間(1 mg or 5 mg ×5)	8.5mg 9.4mg(1 : 2) 9.6mg(2.5 : 1)	不変(placeboに 比べてMTX投 与量増加)	減少
Suzuki (1999)	MTX固定後併用 folic acid 5 mg/週	MTX投与後36時間	10mg(1 : 2)	25%に効果減弱	改善 (肝酵素)
Van Ede (2001)	MTX開始時併用 placebo folinic acid 2.5mg/週 folic acid 1 mg/日	MTX投与後24時間 MTX投与時同時	14.5mg 16.4mg(1 : 6.5) 18.0mg(1 : 2.5)	不変(placeboに 比べてMTX投 与量増加)	減少(副作用 中止, 肝 酵素上昇)

\* 週あたり投与量

MTX治療効果には影響しないとの報告がほとんどである。最近のRAに対するMTX治療では7.5mg/週より投与開始し, dose escalationするのが一般的であるので, 効果が同等でも最終的なMTX投与量が異なる場合がある。最近のvan Edeの葉酸1mg/日, フォリン酸2.5mg/週, placeboを比較した成績では, 効果は同等であったが, MTX投与量は葉酸群18mg/週, フォリン酸群16.4mg/週とplacebo群14.5mg/週に比べて有意に多かった<sup>14)</sup>。同様の傾向はMorganらの報告にもみられる<sup>11)</sup>。この結果は, 葉酸製剤を併用した場合, 未使用の場合に比べてRA活動性を抑えるのにより多くのMTXが必要なことを意味する。

一方, MTX治療が固定した後に葉酸製剤を併用した場合, 治療効果の減弱が報告されている。著者がRA 52例(MTX平均投与量9.7mg/週)で副作用発現時に葉酸5mg/週をMTX最終服用後36~48時間後に投与した場合, 約半数に治療効果の減弱がみられた。

葉酸製剤のMTX治療効果への影響はMTXとレフルノミド(LEF)の北米, 欧州での大規模比較試

験の成績からも推測できる<sup>15)</sup>。両試験ともMTX, LEFを同じ投与量で比較した成績であるが北米試験では葉酸1~2mg/日を併用した(図5)。LEFの有効率は両試験で同じであったが, MTXの有効率は北米試験ではLEFより低く, 欧州試験では逆に有意に高かった。この差は葉酸併用によると考えられる。両試験では試験開始時の患者背景に差があることや, 欧州試験ではプラセボ群がないなど相違点もある。最近, 両試験の背景因子をマッチさせ葉酸併用の有無で治療効果をポストホック分析で比較した報告がある<sup>16)</sup>。プラセボ群の有無の影響は排除できないが, 葉酸併用群ではACR反応率が低かった。

以上の成績をまとめると, 葉酸製剤1~2mg/日, 2.5~5mg/週の併用によりMTX治療効果は一部減弱すると結論づけられる。

### 推奨される葉酸投与法

#### 1. 葉酸製剤, 投与量, 投与時期

Morganらは葉酸5mg, 27.5mg/週とplaceboの3群間で, 血中, 赤血球中の葉酸レベルと血

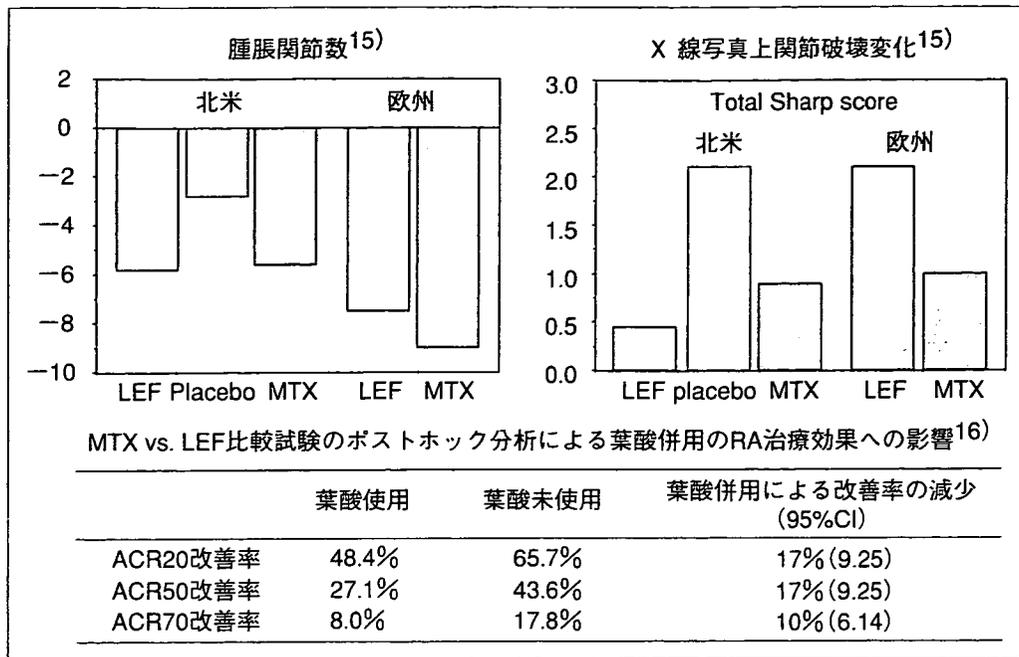


図5 北米および欧州のレフルノミド vs. MTX比較試験における有効性の相違

清ホモシスチン濃度 (sHcy) を比較した<sup>17)</sup>。葉酸レベル低下, sHcy濃度上昇を防ぐには葉酸 5 mg で十分であった。また, MTX投与後のsHcy濃度, 血清や赤血球中の葉酸濃度の変化を検討した成績では, 葉酸 1 mg/日あるいはフォリン酸2.5mg/週の投与はMTXによる血清, 赤血球の葉酸濃度の低下やsHcyの上昇を予防した<sup>18)</sup>。葉酸 1 mg/日の投与ではMTX投与前値より葉酸濃度が上昇, sHcyは低下したことから, 葉酸 1 mg/日は過剰と考えられる。これらの成績から葉酸は 5 mg/週, フォリン酸は2.5mg/週で十分と考えられる。

欧州で葉酸製剤併用の医療経済的効果を検討した成績では, 葉酸未使用, 葉酸 1 mg/日併用, フォリン酸2.5mg/週の3群間でコストに差はなかった。しかし, MTX継続率が葉酸製剤併用群で高かったことから葉酸製剤の併用を薦めている<sup>19)</sup>。

わが国ではロイコボリン<sup>®</sup>の薬価が非常に高く, 副作用予防効果には葉酸と差がないことからフォリアミン<sup>®</sup>投与が良いと考える。

投与量は F/M 比が 1 : 1 以上では効果の減弱が顕著であることが, 海外の報告から明らかである。著者が肝酵素上昇や口内炎に対して葉酸 5 mg/週を副作用治療目的で投与した成績では, 約半数に治療効果の減弱がみられた。一方, 同様の症例に葉酸 3 mg/週を投与した場合, 治療

表2 葉酸週 3, 5 mg併用のRA治療効果と副作用改善効果に及ぼす影響

	葉酸投与量	
	週 5 mg投与群	週 3 mg投与群
RA治療効果の減弱例	46.2%	28.6%
効果減弱例の最終結果 (葉酸減量による効果再現)	90.5%	100%
副作用改善率	86.9%	78.5%
肝酵素正常化までの期間	7.8±0.7*wk	11.4±1.7wk

\* P<0.05

効果の減弱は30%以下で, 肝酵素の正常化率も80%であったが, 正常化までの期間が長かった (表2)。著者の検討より F/M 比が0.3~0.5 : 1 で用量依存的副作用の大半は改善できると考えられる。以上より, 副作用の予防目的では葉酸 3 mg, 治療目的では 5 mg/週が適当と考える。

葉酸併用後, 治療効果が減弱した場合は, 葉酸の用量を減量することにより, 再び効果が得られることが多い (表2)。

葉酸製剤とMTXの投与間隔については明確な結論はでていない。MTXの初期半減期 (分布相) である 4 時間以内の葉酸製剤の投与では明らかな治療効果の減弱が起きている。欧米で最近の一般的な投与法は①葉酸 5 mgあるいはフォリン酸 (ロイコボリン<sup>®</sup>) 2.5mgをMTX最終投与後24時

表3 MTX治療中の葉酸投与方法

副作用治療目的	①肝酵素上昇: AST, ALT > 50IU/lが持続あるいはAST, ALT > 基準値×3倍 ②口内炎, 消化管症状(嘔気, 下痢) ③白血球減少 < 4,000/fil, 血小板 < 100,000/fil, 大球性貧血(Hb < 10g/dl) 葉酸(フォリアミン®)5 mg内服, MTX最終投与から24~48時間 副作用が改善し治療効果が減弱した場合は葉酸の減量を考える
副作用予防目的	①MTX 0.2mg/kg体重以上の投与例 ②以下のハイリスク例では全例 1. 高齢者(70歳以上) 2. 腎機能低下例: 血清Cr濃度 > 1.2mg/dl(男性), > 1.0mg/dl(女性) 3. MCV > 110 葉酸(フォリアミン®)3~5 mg内服, MTX最終投与から24~48時間後
重篤な副作用出現時	①汎血球減少症, 白血球減少症(< 2,000/fil), 血小板減少症 < 30,000/fil ②重篤な感染症 ③MTX関連リンパ増殖性疾患 ロイコボリン®(ホリナートカルシウム) 10mg, 6時間ごと経口投与(MTX投与量の最低3倍量) 6~12mg, 6時間ごと筋注あるいは静注(筋注用ロイコボリン®)

間で投与する, ②葉酸 1 mgを連日投与する, のいずれかである。わが国では葉酸の 1 mg錠がないので後者の投与方法は非現実的である。MTX服用後24~48時間で葉酸を投与すれば副作用の予防・治療効果には差はないと考えられる。著者はフォリアミン®3~5 mgをMTX最終服用後36~48時間あけて投与している。

## 2. 葉酸製剤の適応

MTX治療中のRA症例全例に葉酸併用が必要かは議論がある。米国ではMTX投与例には全例使用している。フランスリウマチ学会のMTX使用に関する勧告では, 葉酸週 5 mgの併用を日常的に勧めている。この勧告ではMTXは週10mg以上で治療開始することを勧告しているので日本の日常診療とは事情が大いに異なる<sup>20)</sup>。わが国では投与量が少なく, 肝酵素上昇, 口内炎は出現してから併用しても改善するため全例に併用する必要はないと考えている。北欧のレビューでも同じ立場をとっている<sup>4)</sup>。

葉酸予防投与の必要な症例として, 用量依存性の副作用の頻度が高くなるMTX 0.2mg/kg体重以上の投与例, 70歳以上の高齢者, 腎機能低下例があげられる。また, 重篤な副作用が出現した場合は, MTXをただちに中止し, 還元型葉酸製剤であるロイコボリン®を投与することが望ましい。欧米や自験例の成績から, 著者は葉酸の投与方法を表3のように考えている。

## おわりに

メトトレキサート(MTX)はRA薬物治療のanchor drugに位置づけられるに至った。今後わが国でのMTX使用量は増加するのは明らかである。MTXの効果は用量と併用する葉酸の量や投与のタイミングで大きく変わる。MTX治療における葉酸の副作用予防目的での使用法, 副作用治療目的での使用法について一定の指針が必要である。

## 文 献

- 1) Hilson JL, Furst DE. Pharmacology and pharmacokinetics of methotrexate in rheumatic disease: practical issues in treatment and design. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23: 757.
- 2) van Ede AE, Laan RFJM, Blom HJ, et al. Methotrexate in rheumatoid arthritis: an update with focus on mechanisms involved in toxicity. *Sem Arthritis Rheum* 1998; 27: 277.
- 3) Ranganathan P, Mcleod HL. Methotrexate pharmacogenetics. The first step toward individualized therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1366.
- 4) Enderessen GK, Hsby G. Folate supplementation during methotrexate treatment of patients with rheumatoid arthritis. An update and proposals for guidelines. *Scand J Rheumatol* 2001; 30: 129.

- 5) Ortiz Z, Shea B, Suarez-Almazor ME, et al. The efficacy of folic acid and folinic acid in reducing methotrexate gastrointestinal toxicity in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 1998 ; 25 : 36.
- 6) Pincus T. Folic acid supplementation reduces methotrexate gastrointestinal side effects in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1998 ; 16 : 667.
- 7) Whittle SL, Hughes RA. Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis : a review. *Rheumatology* 2004 ; 43 : 267.
- 8) Suzuki Y, Uehara R, Noguchi A, et al. Elevation of hepatic aminotransferases during low-dose methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. Risk factors and response to folic acid. *Scand J Rheumatol* 1999 ; 28 : 273.
- 9) Griffith SM, Fisher J, Clarke S, et al. Do patients with rheumatoid arthritis established on methotrexate and folic acid 5 mg daily need to continue folic acid supplements long term? *Rheumatology* 2000 ; 39 : 1102.
- 10) Morgan SL, Baggott JE, Vaughn WH, et al. The effect of folic acid supplementation on the toxicity of low-dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990 ; 33 : 9.
- 11) Morgan SL, Baggott JE, Vaughn WH, et al. Supplementation with folic acid during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1994 ; 121 : 833.
- 12) Tishler M, Capsi D, Fishel B, et al. The effects of leucovorin (folinic acid) on methotrexate therapy in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 1988 ; 31 : 906.
- 13) Joyce DA, Will RK, Hoffman DM, et al. Exacerbation of rheumatoid arthritis in patients treated with methotrexate after administration of folinic acid. *Ann Rheum Dis* 1991 ; 50 : 913.
- 14) van Ede AE, Laan RF, Rood MJ, et al. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis : a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2001 ; 44 : 1515.
- 15) Schiff MH. Leflunomide versus methotrexate : a comparison of the European and American experience. *Scand J Rheumatol* 1999 ; Suppl 112 : 31.
- 16) Khanna D, Park GS, Furst DE, et al. Reduction of the efficacy of methotrexate by the use of folic acid. Post Hoc analysis from two randomized controlled studies. *Arthritis Rheum* 2005 ; 52 : 3030.
- 17) Morgan SL, Baggott JE, Lee JY, et al. Folic acid supplementation prevents deficient blood folate levels and hyperhomocysteinemia during longterm, low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis : implications for cardiovascular disease prevention. *J Rheumatol* 1998 ; 25 : 441.
- 18) van Ede AE, Laan H, Blom HJ, et al. Homocysteine and folate status in methotrexate -treated patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2002 ; 41 : 658.
- 19) Hartman M, van Ede AE, Severens JL, et al. Economic evaluation of folate supplementation during methotrexate treatment in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004 ; 31 : 902.
- 20) Pavy S, Constantin A, Pham T, et al. Methotrexate therapy for rheumatoid arthritis : clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine* 2006 ; 73 : 388.

\* \* \*



## 解説

# 結核感染の新しい診断法\* —全血インターフェロン $\gamma$ 応答測定法の リウマチ性疾患への応用—

諏訪 昭\*\* 長谷川 直樹\*\*\* 平形 道人\*\*\*  
齋藤 栄子\*\* 若林 孝幸\*\* 鈴木 康夫\*\*

**Key Words :** immunodiagnosis, gamma interferon, rheumatoid arthritis, tuberculosis, tumor necrosis factor inhibitor

### はじめに

関節リウマチに対する腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor ; TNF)阻害薬は, 高い疾患活動性抑制効果とともに強力な骨破壊抑制効果を有し, その治療戦略は, 大きく変貌を遂げた. 一方で, 投与時反応や重症感染症, とくに結核の発症頻度の上昇が報告され, 安全性への十分な注意の必要性が強調されてきた<sup>1)~3)</sup>. そこで, 生物学的製剤使用にあたっては, 問診, 胸部X線検査, ツベルクリン反応によるスクリーニングが広く行われている. 近年, 感度と特異度に優れた全血インターフェロン $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )応答測定法と呼ばれる新たな結核診断法が開発され<sup>4)5)</sup>, 2006年1月にはクオンティフェロン®TB-2G(QuantiFERON-TB-2nd generation ; QFT)として商品化された試薬が本邦で保険適用検査として承認を受けた. 本稿では, 全血IFN- $\gamma$ 応答測定法の概要とリウマチ性疾患への応用について概説する.

### ツベルクリン反応

ツベルクリン反応は, 結核菌由来の蛋白混合

物である精製ツベルクリン(purified protein derivate ; PPD)を皮内に投与し, 局所の発赤や硬結などの生体内反応を定量化してみる検査法である<sup>6)</sup>. 遅延型アレルギー反応を利用した検査であり, 感度に優れた結核診断法として長く行われてきた. しかしながら, PPDの成分はBCG(Bacille Calmette-Guerin)にも含まれている結核菌由来蛋白を多く含むことや非結核性抗酸菌と交差反応性を示すことからBCG接種者や非結核性抗酸菌感染者では偽陽性となることが問題であった<sup>4)5)</sup>.

### 全血IFN- $\gamma$ 応答測定法の原理と方法

全血IFN- $\gamma$ 応答測定法の基本的な原理は, 結核菌に特異的なESAT-6(The early secretory antigenic target 6 kDa protein)と, CFP-10という2種類の蛋白を抗原として, これらを被験者から採取した全血に添加して, 血液中のエフェクターTリンパ球(感作白血球)を刺激し, その結果放出されるIFN- $\gamma$ を生体外で定量するものである<sup>4)5)</sup>.

Andersenらが結核菌培養ろ液から精製・同定したESAT-6は, 結核感染マウス由来のメモリー

\* Gamma interferon assay in the immunodiagnosis of tuberculosis infection : application for systemic rheumatic disease.

\*\* Akira SUWA, M.D., Eiko SAITO, M.D., Takayuki WAKABAYASHI, M.D. & Yasuo SUZUKI, M.D.: 東海大学医学部内科学系リウマチ内科学[〒259-1193 伊勢原市下糟屋143]; Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Tokai University School of Medicine, Isehara 259-1193, JAPAN

\*\*\* Naoki HASEGAWA, M.D. & Michito HIRAKATA, M.D.: 慶應義塾大学医学部内科

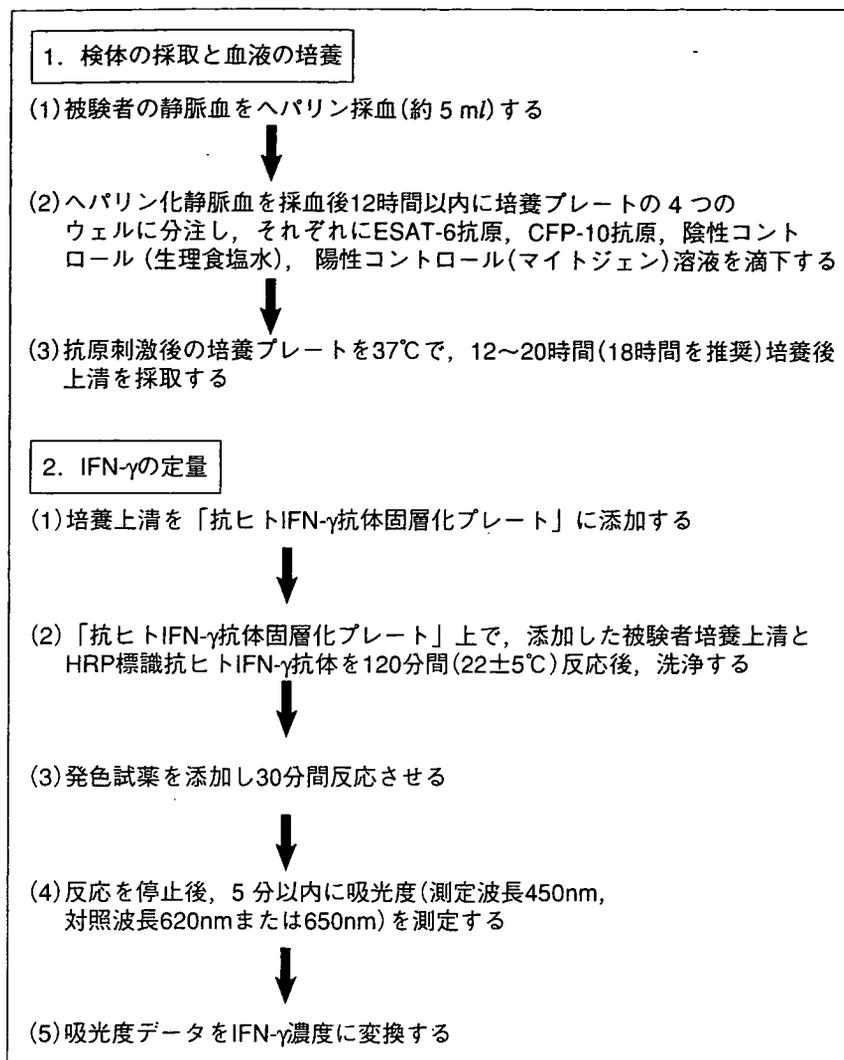


図1 QFTの検査方法

T細胞において高いIFN- $\gamma$ 産生誘導能を有し、クローニングされたESAT-6遺伝子は、BCGにはないRD-1領域に存在していた<sup>7)~10)</sup>。さらに同様に結核感染マウス由来のメモリーT細胞において高いIFN- $\gamma$ 産生誘導能を有する結核菌抗原であるCFP-10をコードする遺伝子もRD-1領域に存在していた<sup>11)</sup>。その後の研究で、ESAT-6と、CFP-10は結核菌群に含まれるすべての*Mycobacterium tuberculosis*株、病原性*M. bovis*株および*M. africanum*から分泌され、非結核性抗酸菌のうち*M. kansasii*, *M. marinum*, *M. szulgai*, *M. flavescens*, *M. gastri*およびハンセン病の原因菌である*M. leprae*からも分泌されるが、すべての*M. bovis* BCGワクチン亜株をはじめ、本邦の非結核性抗酸菌症中もっとも多い原因菌種である

*M. avium*, *M. intracellulare*には存在しないことが明らかとされた<sup>7)~11)</sup>。こうして、新たに発見された結核菌特異抗原であるESAT-6とCFP-10を用いてリンパ球を刺激し、産生されるIFN- $\gamma$ を生体外で測定し定量化する細胞性免疫応答測定法が開発された<sup>4)5)</sup>。

### QFTの実施方法

QFTの実際を図1に示す。簡単にまとめると、被験者の全血5 mlを特異抗原(ESAT-6とCFP-10)、生理食塩水(陰性コントロール)、マイトジェン(陽性コントロール)で刺激し、12~20時間(18時間を推奨)培養後の上清を回収する。得られた血漿検体を「抗ヒトIFN- $\gamma$ 抗体固層化プレート」に加え、HRP標識抗ヒトIFN- $\gamma$ 抗体を用いたサンド

表1 QFT測定結果の判定方法

ESAT-6刺激時のIFN- $\gamma$ 放出量*1 あるいはCFP-10刺激時のIFN- $\gamma$ 放出量*2	判定	解釈
0.35IU/ml以上	陽性	結核感染を疑う
0.1IU/ml以上～0.35IU/ml未満	判定保留	感染リスクの度合いを考慮し、総合的に判定する
0.1IU/ml未満	陰性	結核感染していない

注意：ESAT-6刺激時のIFN- $\gamma$ 放出量あるいはCFP-10刺激時のIFN- $\gamma$ 放出量がともに0.35IU/ml未満であっても、マイトジェン刺激時のIFN- $\gamma$ 放出量\*3が0.5IU/ml未満の場合は、免疫不全などが考えられるので、「判定不可」とする。

\*1 ESAT-6刺激時のIFN- $\gamma$ 放出量=ESAT-6添加検体のIFN- $\gamma$ 値(IFN- $\gamma$ E)－生理食塩水添加検体のIFN- $\gamma$ 値(IFN- $\gamma$ N)

\*2 CFP-10刺激時のIFN- $\gamma$ 放出量=CFP-10添加検体のIFN- $\gamma$ 値(IFN- $\gamma$ C)－生理食塩水添加検体のIFN- $\gamma$ 値(IFN- $\gamma$ N)

\*3 マイトジェン刺激時のIFN- $\gamma$ 放出量=マイトジェン添加時のIFN- $\gamma$ 値(IFN- $\gamma$ M)－生理食塩水添加検体のIFN- $\gamma$ 値(IFN- $\gamma$ N)

イチ免疫酵素法で吸光度を測定し、標準検体の吸光度を参考にして、IFN- $\gamma$ 値を定量する。本検査に必要な試薬は、キット化され市販されており(商品名：クオンティフェロン®TB-2G, 製造元・Cellestis社, 販売元・株式会社日本ビーシージーサプライ), 恒温孵卵培養器, ELISA用マイクロプレートリーダー(測定波長450nm, 対照波長620nmまたは650nm)などの実験機器がある施設であれば, 比較的簡単に検査を行うことができる。

### QFTの判定方法

QFTの判定方法を簡略に示す(表1)。それぞれの検体について, 特異抗原(ESAT-6, CFP-10)添加時のIFN- $\gamma$ 値(IFN- $\gamma$ E, IFN- $\gamma$ C), 生理食塩水添加時のIFN- $\gamma$ 値(IFN- $\gamma$ N), マイトジェン添加時のIFN- $\gamma$ 値(IFN- $\gamma$ M)が得られる。上記の測定値から陰性コントロールのIFN- $\gamma$ 値(IFN- $\gamma$ N)を差し引いたものを特異抗原およびマイトジェン刺激に対するIFN- $\gamma$ 放出量とする。

ESAT-6刺激時のIFN- $\gamma$ 放出量またはCFP-10刺激時のIFN- $\gamma$ 放出量が0.35IU/ml以上の時は「陽性」とし結核感染を疑う。ESAT-6刺激時のIFN- $\gamma$ 放出量またはCFP-10刺激時のIFN- $\gamma$ 放出量が0.1IU/ml未満の時は「陰性」とし結核非感染とする。0.1IU/ml以上0.35IU/ml未満の場合を「判定保留」とし, 感染リスクの度合い(感染源との接触の濃密さ, 接触期間および感染源の排菌状況, 咳の状況など)を考慮し, 総合的に判定する。また, ESAT-6刺激時のIFN- $\gamma$ 放出量またはCFP-10刺激時のIFN- $\gamma$ 放出量が0.35IU/ml未満であっても, マイトジェ

ン刺激時のIFN- $\gamma$ 放出量は非特異的な刺激に対する個体の最大限の細胞性免疫反応によるものであり, これが0.5IU/ml未満の場合は, 免疫不全などが考えられるので, 「判定不可」とする。

### QFTの感度と特異度

結核菌感染を証明する絶対的な基準がないためQFTの感度と特異度を論じることは困難であるが, 参考となる特定の集団を対象とした優れた分析がなされている。結核菌陽性の未治療活動性結核患者における陽性率をみたMoriらの成績ではQFT陽性率は89.0%であり<sup>12)</sup>, 同様の検討を行ったCDCの成績ではQFT陽性率は23人の未治療結核患者で91%であった<sup>13)</sup>。デンマークでの検討結果<sup>14)</sup>などもあわせると結核菌陽性の未治療活動性結核患者におけるQFTの感度は80～90%と考えられている。一方で, ボランティアの健常女子学生における陽性率をみたQFT陽性率は1.9%であり<sup>12)</sup>, この集団をすべて結核非感染とすれば, QFTの特異度は98%となることが示された。米国の成績ではBCG未接種の健常者におけるQFT陰性率は99.8%であり<sup>13)</sup>, QFTの特異度は98%以上ときわめて高いことが明らかとなった。

### QFTのリウマチ性疾患への適応

日本結核病学会は, 2005年5月QFTの使用指針を策定した。このなかにおいて, QFTの使用が推奨される状況として, 接触者健診, 医療関係者における結核管理, 結核発病リスク者(糖尿病患者, 副腎皮質ステロイドやTNF阻害薬使用

表2 リウマチ性疾患においてQFTの有用性が期待される状況

- 1) 潜在結核感染の補助診断  
既往歴, 結核患者への接触歴, ツベルクリン反応, 胸部X線検査, 胸部CT(HRCT)検査などより潜在結核が疑われるとき
- 2) 結核発病リスク者に対する化学予防の適応決定  
副腎皮質ステロイド, 免疫抑制薬, TNF阻害薬投与前のスクリーニングおよび投与中のモニタリングを行うとき
- 3) 結核感染の補助診断  
臨床症状, ツベルクリン反応, 胸部X線検査などより活動性結核が疑われるとき  
肺外結核が疑われるとき

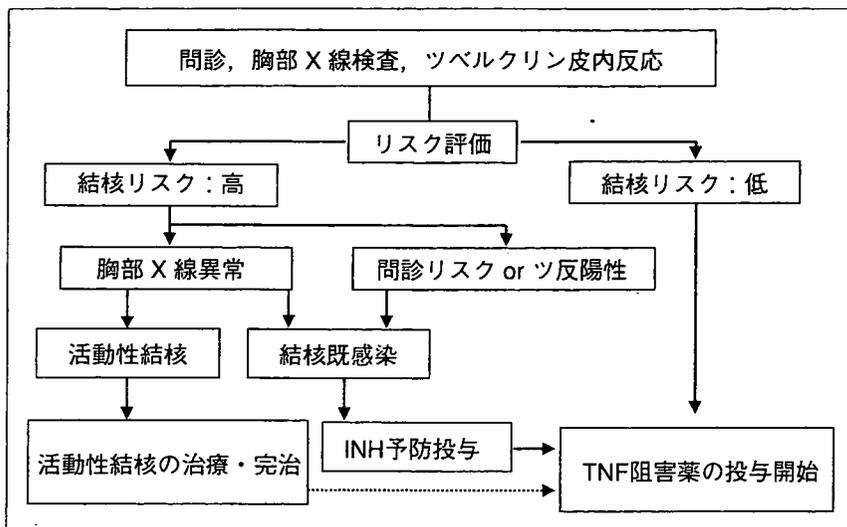


図2 関節リウマチにおける結核リスク評価法  
(厚生労働省研究班, 生物学的製剤使用ガイドラインより改変)

患者など)に対する化学予防の適応決定, 結核の補助診断が記されている. これをもとにして考えられる本検査のリウマチ性疾患における適応としては, ①潜在結核感染の補助診断, ②結核発病リスク者に対する化学予防の適応決定, ③結核の補助診断があげられる(表2).

潜在結核感染の診断は難しい問題であるが, これまでは, 既往歴, 結核患者への接触歴, ツベルクリン反応, 胸部X線検査, 胸部CT(HRCT)検査などを参考に決められてきた. 厚生労働省研究班による生物学的製剤使用ガイドラインでは, TNF阻害薬使用前に問診, 胸部X線検査, ツベルクリン反応による結核リスク評価法を推奨している(図2). しかしながら, 問診ではしばしば不十分な情報しか得られないことも多く, 胸部X線検査でも軽微な病変は見逃されやすい. さらに, 胸部CT(HRCT)検査を行ったとしても,

リウマチ性疾患にしばしば合併する間質性肺炎などの肺病変は結核性病変の診断を困難にする. さらに, ツベルクリン反応は, BCG接種や非結核性抗酸菌の影響を受けるため特異度が低い点や再検査時のプースター効果がみられる点などが難点である<sup>4)5)</sup>. 一方で, QFTはこうしたツベルクリン反応の欠点を克服し高い特異性を示すばかりでなく, 一回の採血で検査が可能のため受診のための時間的負担を減らすことができるという利点も有する(表3)<sup>4)5)</sup>.

潜在結核感染を疑わせる所見がない場合でも, 副腎皮質ステロイド, 免疫抑制薬, TNF阻害薬投与などの結核発病リスク者に対する化学予防の適応決定にも, QFTは有用なツールとなることが期待される. これまで見過ごされてきた高リスク患者に対して適切な予防内服を開始できることに加え, 過剰な予防内服を避けることも

表3 ツベルクリン反応とQFT

原理	ツベルクリン反応	
	<i>in vivo</i> (皮膚反応)	<i>in vitro</i> (試験管内反応)
BCG接種の影響	あり	なし
非結核性抗酸菌の影響	あり	なし
再検査時のプースター効果	あり	なし
感度	50~90%	80~90%
特異度	20~40%	98%以上
受診回数	2回	1回
保険点数	16点	554点
生体免疫能の影響	あり	あり
治療効果判定	不可	不明

可能となる。結核感染後QFTの免疫応答が成立するまでの時間は不明であるが、ツベルクリン反応と同様と考えると8~10週間程度の潜伏期間と推測される<sup>5)</sup>。こうした潜伏期間も考慮しなければならないものの、QFTは結核感染のモニタリングの指標となる可能性もある。

活動性結核の診断に関しても、臨床症状、ツベルクリン反応、胸部X線検査などとともに、QFTは補助診断法の一つに加えることができる。TNF阻害薬による結核発症に際して肺外結核が多いことが報告されているが<sup>21)</sup>、胸部画像検査が役に立たない肺外結核においてQFTの意義は高い。

一方、QFTは細胞性免疫応答検査であり、免疫抑制状態においてはツベルクリン反応と同様に反応性が低下する可能性がある。マイトジェン刺激時のIFN- $\gamma$ 放出量が0.5IU/ml未満の場合は、「判定不可」とされているが、このカットオフ値は免疫不全患者を対象とした検討で設定されたものでなく、免疫抑制状態下ではQFTの陰性結果が結核感染を否定するものでない点に十分注意すべきである。

われわれは、関節リウマチ患者を対象としたQFTによる潜在結核感染リスク評価を行っており、その予備的検討の成績の一部を紹介する<sup>15)</sup>。144例中QFT陽性は11例(7.6%)と予想以上に多かった。QFT陽性例が真の結核感染者か否か、TNF阻害薬によってどのくらい結核発症リスクが上昇するかは不明であるが、陽性例の中に、問診、ツベルクリン反応、胸部X線/CT検査、などの

従来の検査によって結核リスクがまったく指摘できなかった例も含まれていた事実は重要な点である。QFTの特性を十分に生かして、古典的な結核診断法の一部と置き換え、あるいは付加的に実施することで、さらなる結核診断精度の向上が見込まれる。リウマチ性疾患におけるQFTの意義について詳細な検討を今後積み重ねていく必要があると考える。

### QFTの今後の課題

QFTに関してはいくつかの問題が指摘されている。第一は、より高感度な検査とするための技術的な問題である<sup>5)</sup>。これにはたとえば新たな特異抗原の追加があり、第三世代のQFTの開発も進んでいる。また、ELISPOT法を用いてIFN- $\gamma$ 産生細胞を定量化する検査法(T SPOT TB)も開発されつつある。第二は、QFT応答と結核発症リスクとの関連や化学療法のQFT応答へ及ぼす影響などの臨床疫学および臨床薬理学的問題である<sup>5)</sup>。これに関して、われわれは興味深い事例を観察している<sup>15)</sup>。関節リウマチ患者において、TNF阻害薬投与前のスクリーニング検査でQFTが陽性であった。そこで、抗結核薬イソニアジドの予防内服を1年間継続したところQFTの陰性化が確認され、その後インフリキシマブを安全に導入することが可能であった。QFTにより予防内服の期間やTNF阻害薬の開始時期選択などに有用な情報が与えられるのであれば、その恩恵は計り知れないものがある。第三は、医療経済学的な問題である。QFTの保険点数はツベルクリン反応の30倍以上と高価であり、スクリーニングやモニタリングの標準的検査としての地位を確立するためには、こうした問題も解決する必要がある。

### おわりに

全血インターフェロン $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )応答測定法の登場は、Kochの時代からはじまる結核感染対策の歴史上、黒船の来航に匹敵する革新的なブレークスルーといっても過言ではない。本検査の実用化および普及には、結核研究所を中心とした本邦の研究グループが大きく貢献したことは特記すべき点である。リウマチ性疾患診療におい

て生物学的製剤やステロイド薬, 免疫抑制薬などの強力な治療薬を安全に使用する上で, 全血IFN- $\gamma$ 応答測定法が大きく寄与することが期待される。

### 文 献

- 1) Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor- $\alpha$  neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1098.
- 2) Gardam NA, Keystone EC, Menzies R, et al. Anti-tumor necrosis factor agents and tuberculosis risk : mechanisms of action and management. *Lancet Infect Dis* 2003 ; 3 : 148.
- 3) Mohan AK, Cote TR, Block JA, et al. Tuberculosis following the use of etanercept, tumor necrosis factor inhibitor. *Clin Infect Dis* 2004 ; 39 : 295.
- 4) Andersen P, Munk ME, Pollock JM, et al. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet* 2000 ; 356 : 1099.
- 5) 原田登之, 樋口一恵, 森 亨. QuantiFERON TB 第二世代の基礎的特性. *結核* 2005 ; 80 : 774.
- 6) Huebner RE, Schein MF, Bass JB. The tuberculin skin test. *Clin Infect Dis* 1993 ; 17 : 968.
- 7) Andersen P, Andersen AB, Sorensen AL, et al. Recall of long-lived immunity to *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice. *J Immunol* 1995 ; 154 : 3359.
- 8) Sorensen AI, Nagai S, Houen G, et al. Purification and characterization of a low-molecular-mass T-cell antigen secreted by *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immun* 1995 ; 63 : 1710.
- 9) Harboe M, Oettinger T, Wiker HG, et al. Evidence for occurrence of the ESAT-6 protein in *Mycobacterium tuberculosis* and virulent *Mycobacterium bovis* and for its absence in *Mycobacterium bovis* BCG. *Infect Immun* 1996 ; 64 : 16.
- 10) Pollock JM, Andersen P. The potential of the ESAT-6 antigen secreted by virulent mycobacteria for specific diagnosis of tuberculosis. *J Infect Dis* 1997 ; 175 : 1251.
- 11) Berthet FX, Rasmussen PB, Rosenkrands I, et al. *Mycobacterium tuberculosis* operon encoding EST-6 and a novel low-molecular-mass culture filtrate protein (CFP-10). *Microbiol* 1998 ; 144 : 3195.
- 12) Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, et al. Specific detection of tuberculosis infection with an interferon-gamma based assay using new antigens. *Am J Resp Crit Care Med* 2004 ; 170 : 59.
- 13) Azurek GH. インターフェロン $\gamma$ アッセイを用いた結核菌の検出. 平成16年度国際結核セミナー. 2005年3月(東京).
- 14) Brock I, Munk ME, Kok-Jensen A, et al. Performance of whole blood IFN-gamma test for tuberculosis diagnosis based on PPD or the specific antigens ESAT-6 and CFP-10. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001 ; 5 : 462.
- 15) Suwa A, Hasegawa N, Sato S, et al. Diagnosis of latent tuberculosis infection (LTBI) in patients with rheumatoid arthritis (RA) using whole blood interferon- $\gamma$  assay (QFT). *Mod Rheumatol* 2006 ; 16 : 192.

\* \* \*

## 3. 抗リウマチ薬の使い方

鈴木康夫\* 諏訪 昭\* 若林孝幸\* 齋藤榮子\*

### Summary

関節リウマチ (RA) の治療戦略は関節破壊を阻止することに主眼が置かれている。抗リウマチ薬 (DMARDs) を極初期から投与開始することにより、関節破壊の阻止や寛解の誘導が可能になった。DMARDs 投与にあたっては、投与開始時期、第一選択薬と使用順位、治療目標、副作用のモニタリングと対処が重要である。治療の中心は、有効率が高く関節破壊進行抑制効果が無作為化比較試験で確認されている strong DMARDs である。RA 活動性が高く、予後不良因子 (リウマトイド因子陽性、既骨びらんあり) のある例では早期よりメトトレキサートを積極的に使用する。

### Lecture points

- DMARDs は極早期に治療を開始すれば RA の自然経過を変え、非破壊過程への転換や寛解誘導につながる可能性がある (治療機会の窓)。
- 薬剤の選択に際しては、有効率が高く関節破壊抑制効果が確認されている strong DMARDs を使用する。
- 活動性が高く、リウマトイド因子陽性など予後不良因子をもつ例では早期からメトトレキサートを使用する。
- 関節破壊進行阻止には寛解誘導、ACR 70 改善、DAS good response 達成が必要である。
- DMARDs の使用に際しては、禁忌例や慎重投与例に中止し、副作用のモニタリングと適切な対処が必要である。

### Key words

関節リウマチ 抗リウマチ薬 第一選択薬 アンカードラッグ 治療目標

### はじめに

関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) は慢性増殖性滑膜炎により骨・軟骨破壊がおき、その結果、関節の変形、機能障害をきたす疾患である。RA 治療の最大の目的は、骨・軟骨破壊を抑制し、関節機能、生活動作を維持し、生命予後を改

善することである。そのため、RA の骨・軟骨破壊を遅延・停止させる抗リウマチ薬 (disease modifying antirheumatic drugs : DMARDs) と生物学的製剤が RA 薬物治療の中心である。関節破壊の進行は発症後 1 年以内が速いことから、『window of the therapeutic opportunity : 治療機会の窓』の概念が提唱され、発病早期より

\* SUZUKI Yasuo, SUWA Akira, WAKABAYASHI Takayuki, SAITO Eiko/東海大学医学部内科学系リウマチ内科

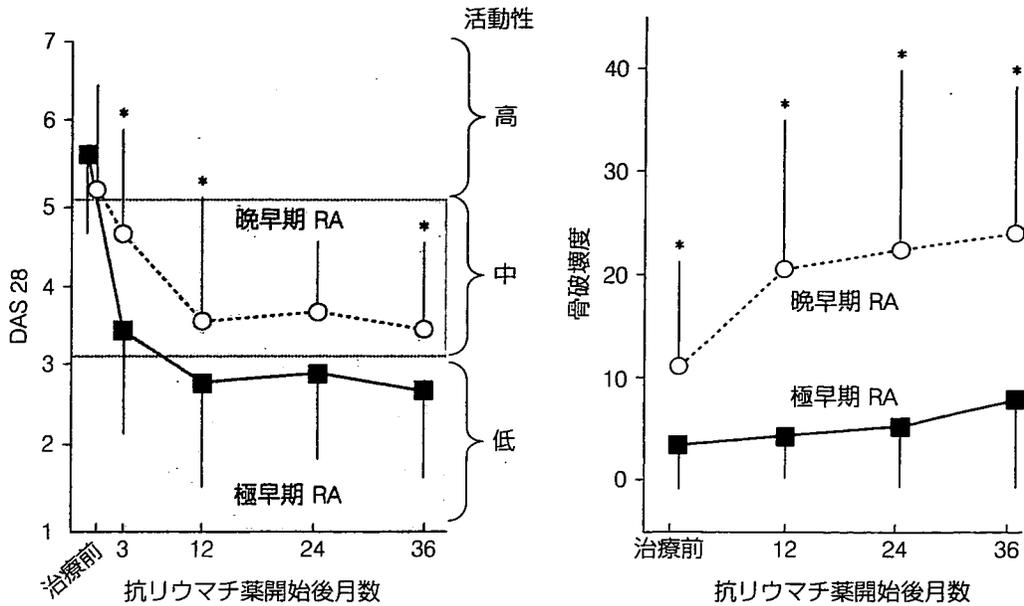


図1 非常に初期に治療した場合(3ヵ月以内)とやや遅れた場合(1年)の抗リウマチ薬治療開始後の関節リウマチの活動性と骨破壊度の推移 (Nell VP *et al*, 2004<sup>7)</sup>より引用)

DMARDs や生物学的製剤で積極的に治療することが勧められている。本稿では、DMARDs を開始するタイミング、薬剤の選択、副作用の対処法を含めた使用法のコツを解説する。

### 1. 抗リウマチ薬開始の目安

RA 発病早期から DMARDs を開始することが勧められているのは、以下のエビデンスにもとづく。①骨・軟骨破壊は発病後最初の1年以内の進行が速く、また一度関節破壊がおきれば修復されない<sup>1)</sup>。②RA に対する DMARDs や生物学的製剤は発病早期に開始するほど有効性が高い。すなわち、極早期の一定時期に治療を開始すれば効果の質においても差があり、RA の自然経過を変え、非破壊過程への転換や寛解誘導につながるとの考えである。言い換えれば、一定の時期(治療機会)を過ぎるとすでに RA は関節破壊過程に入り、後戻りはできないという意味で、この時期を window of the therapeutic opportunity とよんでいる<sup>2)</sup>。プレドニゾン大量、メトトレキサート (MTX)、サラゾスルファピリジン (SASP) による初期の強力な治療は、ステロイド中止後も骨破壊の進行を抑

えるという COBRA 試験の成績はこの概念を裏づけている<sup>3)</sup>。さらに早期 DMARDs 治療の有効性におけるメリットは、高い有効率、寛解率、薬剤継続率、骨破壊進行抑制効果が得られ、エスケープ現象も少ないことである<sup>4)~6)</sup>。極早期(<3ヵ月)に治療開始した例と、治療が遅れた例(1年)の DMARDs 治療効果を比較した Nell らの報告<sup>7)</sup>では、治療開始が遅れた例では著明改善が得られず、骨破壊の進行もみられた(図1)。

DMARDs 開始の目安として、X線写真上の骨びらんの出現や米国リウマチ学会 (ACR) の RA 分類基準やわが国の早期 RA 分類基準を満たすことが指摘されていたが、最近では RA 疑いの時点で DMARDs を開始する傾向がある。欧米のアンケート調査でも、RA 疑いで DMARDs 治療を開始する医師が増加している。欧米のリウマチ医のグループは初期 RA を強く疑う所見として、3ヵ所以上の腫脹、MCP/MTP 関節炎、30分以上の朝のこわばりをあげている<sup>8)</sup>。診断基準を満たさなくても、滑膜炎が MCP, MTP 関節のように RA に特徴的な部位にある場合、リウマトイド因子などを参考に DMARDs 治療を開始して良いと

表① わが国における抗リウマチ薬の分類と有効性

分類	薬剤 (商品名)	有効率	効果発現	骨破壊進行抑制効果	免疫抑制作用
strong DMARDs	金チオリンゴ酸ナトリウム (シオゾール)	約 40%以上の有効率	遅	◎	(-)
	ブシラミン (リマチル)	≧中等度改善: 40%, ACR 20: 48%	中	○	(-)
	D-ペニシラミン (メタルカプターゼ)	≧中等度改善: 65% (300~600 mg/日)	中	○	(-)
	メトトレキサート (リウマトレックス)	≧中等度改善: 60% (6 mg) 64% (9 mg)	速	◎	◎
	サラゾスルファピリジン (アザルフィジン EN)	≧中等度改善: 58%	速~中	◎	(-)
	レフルノミド (アラバ)	ACR 20: 52.6%	速	◎	◎
	タクロリムス (プログラフ)	ACR 20: 49%, ACR 50: 27.5%	速	No data	◎
	iguratimod: T-514 (未発売)	ACR 20: 53.4~62.5%	中	○	(-)
mild DMARDs	オーラノフィン (リドーラ)	≧中等度改善: 40%	遅	No data	(-)
	アクトリット (オークル, モーバー)	≧中等度改善: 37%	遅	No data	(-)
	ロベンザリット (カルフェニール)	≧中等度改善: 33%	遅	No data	(-)
	ミゾリビン (プレディニン)	全般的改善度≧改善: 24%	遅	No data	○

考える。今後、保険適用予定である抗 CCP 抗体と MRI 検査所見を組み合わせれば、より明確な DMARDs 開始時期の指針ができると思われる。

## 2. 抗リウマチ薬の選択基準

### 1) strong DMARDs

わが国で使用可能な DMARDs は表①のように 11 種類ある。Felson ら<sup>9)</sup>は DMARDs の有効性を検討した臨床試験の成績をメタ解析し、治療効果を比較すると、MTX, SASP, D-ペニシラミン、注射金剤が経口金剤にくらべて有意にすぐれていた。この結果から、治療効果の高い薬剤を strong DMARDs と位置づけ、これに対して経口金剤や抗マラリア薬を mild DMARDs とした。このような考え方で現在の DMARDs を分類すると表①のようになる。ACR 改善率や以前のわが国の臨床試験で中等度改善以上が 50%以上を示し、無作為化試験で骨破壊進行抑制効果が確認されている strong DMARDs が使用されるべきである。

### 2) 抗リウマチ薬選択の際のポイント

DMARDs の選択にあたり、対象として考慮すべきは RA 疾患活動性、骨破壊の有無、罹病期間である。薬剤としては効果の発現の早さ、有効率、骨破壊進行抑制効果が考慮される(表①)。関節破壊の予後不良因子として、高い疾患活動性 (DAS 5.1 以上)、大関節障害、リウマトイド因子陽性、既骨破壊、HLA-DR 4 (shared epitope) 陽性が報告されている<sup>10)</sup>。実際の診療では、HLA-DR 4 の検査など遺伝学的検査は簡単にできないので、RA 活動性、骨破壊の有無が重要な点であり、加えて罹病期間、年齢や臓器合併症を考慮する。活動性評価には disease activity score (DAS) が使用しやすい<sup>11)</sup>。DAS は①圧痛関節数、②腫脹関節数、③赤沈値、④患者評価による健康度より計算するスコアで、RA の絶対的な活動性と薬物による効果を判定する方法である。フランスリウマチ学会より示された極初期 RA に対する第一 DMARD の選択基準では、DAS により疾患活動性を 3 段階