

図② 極早期関節リウマチに対する第一選択抗リウマチ薬の decision tree (2004 proposal of the French Society of Rheumatology) (Le Loët X *et al*, 2005¹²⁾より引用)
 RF：リウマトイド因子，HCL：hydroxychloroquine，SSZ：スルファサラジン，MTX：メトトレキサート，LEF：レフルノミド，ETA：エタネルセプト

に分け、さらに骨破壊やリウマトイド因子の有無でDMARDの決定をおこなう(図②)¹²⁾。わが国の実情にはそぐわない部分もあるが、基本的な考え方はわが国にも適用できる。活動性が高い症例、すでに骨破壊がある症例では骨破壊の進行が早いので、有効率や骨破壊進行抑制効果がすぐれていて効果の発現が早いMTX、レフルノミド(LEF)あるいは併用療法を選ぶ。わが国で可能なDMARDs併用療法としては、MTXとブシラミンや注射金剤との併用が単剤よりすぐれていることが証明されている。DAS>5.1は活動性が高いと評価されるが、目安としては圧痛、腫脹関節数が各5ヵ所以上、赤沈値>50mm/時の症例はDAS>5.1となる場合が多い。また、罹病期間が長い症例では1年未満の症例にくらべてDMARDs有効率が低いので、MTXなど有効性が高い薬剤を選択する。筆者はDMARDs選択の一応の目安として図③のように考えている。第一DMARD

で治療を開始した後は3ヵ月目には治療効果をDASで評価する。治療効果が不十分な薬剤を継続することは避ける。

3. 抗リウマチ薬による関節リウマチの治療目標

DMARDsの治療効果は短期的に評価しなければならないので、症状・徴候の改善度を中心としたACR改善率(20%、50%、70%、90%)あるいはDASが評価に用いられている。重要なのは骨破壊の進行抑制であるので、関節単純X線撮影を最低1年ごとにおこない、Sharp法などで評価するのが理想である。薬剤の有効性をX線写真上で短期的に評価するのはむずかしいが、DASやACR改善率とX線写真上の関節破壊の進行抑制効果の相関が指摘されている。筆者の検討では、DAS<2.6の寛解例、腫脹関節が消失した例では骨破壊の進行例はほとんどみられない。また、

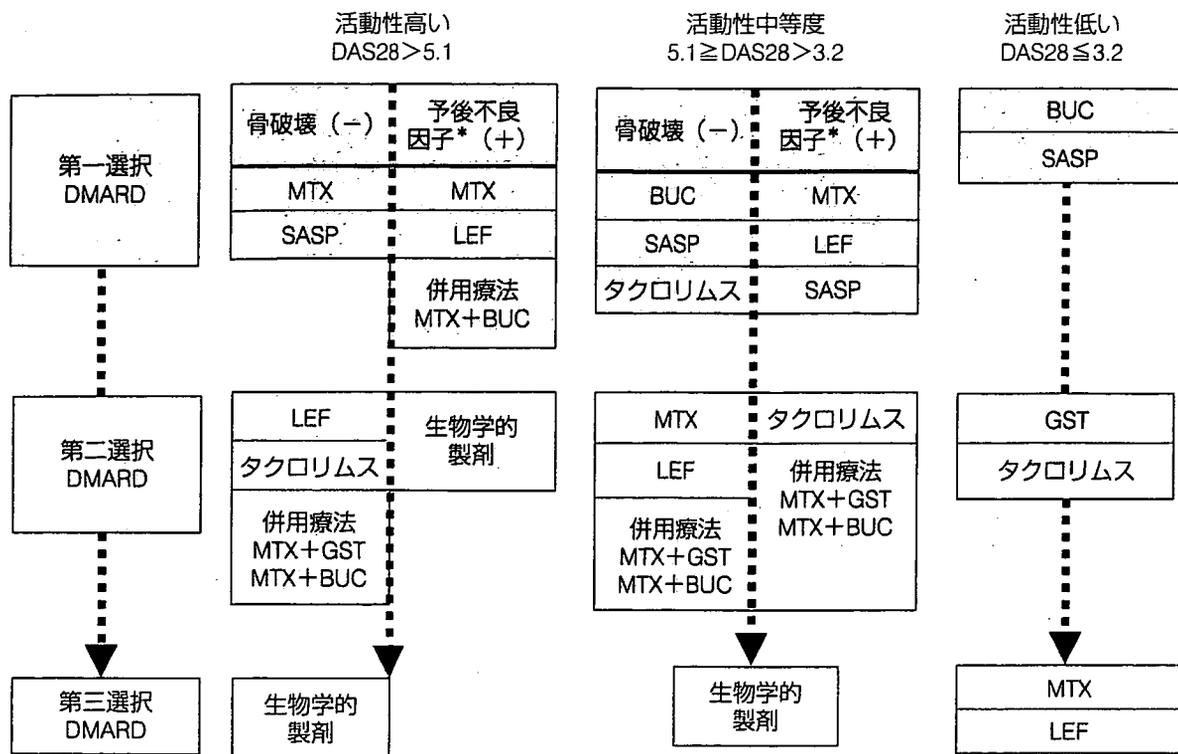


図3 抗リウマチ薬選択の目安

*骨破壊+, リウマトイド因子陽性, 罹病期間>5年.
BUC: プシラミン, GST: 注射金剤

DAS < 3.2 の低活動性や ACR 70%以上の著明改善例では骨破壊進行例は少ないので、治療目標の目安になる¹³⁾¹⁴⁾。ACR 20%改善や DAS 中等度改善を満たしても骨破壊が進行する症例が多いので、若年齢や早期 RA 症例では DMARDs や生物学的製剤の追加併用などで寛解を目標に治療する。しかし、高齢者や内臓合併症のある症例では強力な治療は重篤な副作用を招く危険性があるので、ACR 50%改善や DAS 中等度改善を目安にする。

DMARDs 治療では、一度有効でも効果が減弱してくる場合がある。エスケープ現象とよばれるが、通常2年以上 DMARDs 治療を継続しているとしばしば遭遇する。ACR の評価で 20%以上の悪化あるいは DAS スコアが 1.2 以上悪化した場合は、薬剤の増量、切り替え、追加併用を考慮する。MTX はエスケープ現象がおきても投与量の増減で再び効果が得られる。通常は 2 mg/週を増量するが、葉酸を併用している場合は葉酸投与量

の減量でも改善する場合がある。LEF も 10~20 mg/日の間では効果に用量反応性がある。その他の DMARDs で効果が減弱した場合は切り替え、追加併用をおこなう。

4. 副作用への対応

積極的に DMARDs 治療をおこなう場合、副作用に細心の注意が必要である。とくに高齢者や腎機能低下例では副作用がおきやすいので、薬剤の選択にあたっては注意を要する。以下に副作用のポイントをあげる¹⁵⁾。①頻度の多い副作用と重篤な副作用は治療開始時に患者に説明する。②過敏反応 (hypersensitivity) と毒性 (toxicity) によっておきる副作用では発現時期が違うので注意する。前者は MTX 肺臓炎や SASP の皮疹、血球減少のように治療開始後 6ヵ月以内におきやすい。後者は用量依存性があり、発現時期が一定していない。③投与量は添付文書の用法、用量どおりで

表② 抗リウマチ薬の一般的用法と禁忌・慎重投与、副作用

薬剤と剤型	一般的投与量	禁忌・慎重投与	副作用		
			頻度が多い	重篤	特殊
メトトレキサート メソトレキサート®錠 (2.5 mg) RA 未承認 リウマトレックス®カプセル (2 mg)*	5~15 mg, 週1~2日 4~8 mg, 週1~2日 (保険上)	(禁) 肝炎患 HB, HCV 陽性例 腎不全 (慎) 間質性肺病変, アルコール常飲者	肝機能異常 口内炎 皮疹 胃腸障害	間質性肺炎 骨髄障害 肝線維化 日和見感染	リンパ増殖疾患 催奇形性 結節症 血管炎
レフルノミド アラバ®錠 (10, 20, 100 mg)	初期投与量: 100 mg×3日間 維持量: 10~20 mg 初期投与量は省略可	(禁) 間質性肺病変 (慎) 高齢者, 低蛋白血症, HB, HCV 陽性例 耐糖能異常	下痢 脱毛 皮疹	間質性肺炎 骨髄障害, 日和見感染 Stevens-Johnson 症候群	高血圧
サラゾスルファピリジン アザルフィジン EN®錠 (250, 500 mg)	1,000 mg/日, 分2 高齢者は 500 mg から	(禁) サルファ剤アレルギー (慎) 多剤薬剤アレルギー	皮疹 肝障害 消化器症状	骨髄障害 Stevens-Johnson 症候群	薬剤性過敏症症候群: DIHS = 伝染性単核球症様症状
ブシラミン リマチル®錠 (50, 100 mg)	100~200 mg/日, 分1~2	(禁) 腎障害	皮疹, 味覚障害 口内炎, 蛋白尿	ネフローゼ 間質性肺炎	爪の変形, 黄色爪 自己免疫疾患誘発
D-ベニシラミン メタルカプターゼ®カプセル (50, 100 mg)	100 mg, 朝食前分1より開始, 最高 300 mg	(禁) 腎障害	皮疹, 味覚障害 口内炎, 蛋白尿	ネフローゼ 骨髄障害	自己免疫疾患誘発 (筋炎, 筋無力症 ANCA 血管炎)
注射剤 シオゾール® (10, 25 mg)	10 mg 筋注より開始 し 25 mg, 2週ごと筋注	(慎) 多剤薬剤アレルギー, 腎障害, 間質性肺病変	皮疹	蛋白尿 間質性肺炎	
オーラノフィン リドーラ®錠 (3 mg)	6 mg/日, 分2		下痢, 軟便, 腹痛		
アクタリット オークル®錠 (100 mg) モーバー®錠 (100 mg)	300 mg, 分3		皮疹, めまい	骨髄障害 腎障害	
ロベンザリット カルフェニール®錠 (40, 80 mg)	160 mg/日, 分2	(禁) 腎障害	血清クレアチニン上昇	腎不全	
ミゾリピン ブレディニン®錠 (25, 50 mg)	150 mg, 分3		胃腸障害 高尿酸血症	骨髄障害	催奇形性
タクロリムス (FK-506) プログラフ®カプセル (0.5, 1, 5 mg)	(成人) 3 mg/日, 分1 (少量から開始) (高齢者) 1~1.5 mg/日, 分1	(禁) 腎不全 HB, HCV 陽性例 (慎) 腎機能低下, 高血圧, 耐糖能異常 心疾患	BUN, Cr, カリウム 尿酸上昇 高血糖 振戦, 頭痛	腎障害, 腎不全 中枢神経障害 日和見感染 不整脈, 心不全	相互作用多し

なく、慎重にはじめても良い。LEFの初期投与量は避けても良いし、ブシラミンやタクロリムスは比較的少ない量でも効果が期待でき、副作用頻度は少ない。④危険因子のある例や禁忌症例に投与しない。⑤MTX, LEF, タクロリムスのような免

疫抑制作用のある薬剤では、生物学的製剤と同じように日和見感染の発生の可能性を念頭に置く。⑥継続可能な副作用と、ただちに中止して治療、救命法が必要な副作用を理解する。一般に過敏症による副作用はただちに中止し、MTXやLEFの

重篤な副作用のように救命療法（ホリナートカルシウムやコレステラミン）が必要な薬剤は速やかにおこなう。各 DMARDs の副作用の対策を表②にまとめた。

🕒 おわりに

RA の薬物治療は関節破壊を阻止することを目的とするようになっており、その基本薬である DMARDs をいかに積極的に使用するかが重要である。

○ 文 献 ○

- 1) van der Heijde DM : Radiographic imaging : the "gold standard" for assessment of disease progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* **39**(suppl 1) : 9-16, 2000
- 2) Quinn MA, Emery P : Window of opportunity in early rheumatoid arthritis : possibility of altering the disease process with early intervention. *Clin Exp Rheumatol* **21**(5 suppl 31) : S 154-S 157, 2003
- 3) Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM *et al* : Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* **350** : 309-318, 1997
- 4) Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC *et al* : Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis : the importance of disease duration. *Arthritis Rheum* **43** : 22-29, 2000
- 5) Mottonen T, Hannonen P, Korpela M *et al* : Delay to institution of therapy and induction of remission using single drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **46** : 894-898, 2002
- 6) Rich E, Moreland LW, Alarcon GS : Paucity of radiographic progression in rheumatoid arthritis treated with methotrexate as the first disease modifying antirheumatic drug. *J Rheumatol* **26** : 259-261, 1999
- 7) Nell VP, Machold KP, Eberl G *et al* : Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* **43** : 906-914, 2004
- 8) Emery P, Breedveld FC, Dougados M *et al* : Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis : evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* **61** : 290-297, 2002
- 9) Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF : Use of short-term efficacy/toxicity tradeoffs to select second-line drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **35** : 1117-1125, 1992
- 10) van der Heijde DM, van Riel PL, van Leeuwen MA *et al* : Prognostic factors for radiographic damage and physical disability in early rheumatoid arthritis. A prospective follow-up study of 147 patients. *Br J Rheumatol* **31** : 519-525, 1992
- 11) Home of the DAS : Disease Activity Score in Rheumatoid arthritis. <http://www.das-score.nl/>
- 12) Le Loët X, Berthelot JM, Contagrel A *et al* : Clinical practice decision tree for the choice of the first disease modifying antirheumatic drug for very early rheumatoid arthritis : a 2004 proposal of the French Society of Rheumatology. *Ann Rheum Dis* **65** : 435-450, 2005
- 13) van Gestel AM, Anderson JJ, van Riel PL *et al* : ACR and EULAR improvement criteria have comparable validity in rheumatoid arthritis trials. American College of Rheumatology European League of Associations for Rheumatology. *J Rheumatol* **26** : 705-711, 1998
- 14) Puolakka K, Kautiainen H, Mottonen T *et al* : Early suppression of disease activity is essential for maintenance of work capacity in patients with recent-onset rheumatoid arthritis ; five-year experience from the FIN-RACo trial. *Arthritis Rheum* **52** : 36-41, 2005
- 15) 鈴木康夫 : 『日常診療における関節リウマチの薬物療法の基本と実際』。RA の維持療法 : 副作用の対処法。臨床リウマチ **18** : 267-271, 2006

抗リウマチ薬の関節破壊抑制効果

鈴木 康夫*¹⁾ 若林 孝幸*²⁾ 齋藤 榮子*³⁾ 諏訪 昭*⁴⁾

最近の大規模前向き臨床試験では、Sharp 法や Larsen 法を用いて定量的に抗リウマチ薬 (DMARDs) の関節破壊進行抑制効果が評価されている。その結果、メトトレキサート、レフルノミド、サラソスルファピリジン、注射金剤、シクロスポリンでは明らかな関節破壊の進行遅延効果がみられる。その効果は、腫瘍壊死因子 (TNF) 阻害薬と比較すると弱い。寛解や著明改善例では関節破壊の進行停止や修復が期待できる。

Inhibition of radiographic progression in rheumatoid arthritis by anti-rheumatic drugs (DMARDs).

Tokai University School of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology

Yasuo Suzuki, Takayuki Wakabayashi, Eiko Saito, Akira Suwa

From the results of recent randomized controlled clinical trials of disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs), slowing radiographic progression has been documented with the use of methotrexate, leflunomide, salazulfapyridine, IM gold, and cyclosporine. Although the effects of DMARDs is inferior to that of anti-tumor necrosis factor (TNF) agents, DMARDs can stop the progression of joint damage with the achievement of remission or good response

はじめに

関節リウマチ (RA) は、慢性増殖性滑膜炎により骨・軟骨破壊が起き、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、さらには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・

停止させる薬剤が治療の主体となる。

疾患修飾性抗リウマチ薬 (disease modifying anti-rheumatic drugs: DMARDs) に分類される薬剤のほとんどは、関節破壊の遅延効果が無作為比較試験で立証されている。その効果は、プラセボとの比較や罹病期間と治療前の関節破壊スコアから予想される、骨破壊進行度との比較で明ら

*東海大学医学部内科学系リウマチ内科¹⁾ 教授 (すずき・やすお)²⁾ (わかばやし・たかゆき)³⁾ (さいとう・えいこ)⁴⁾ (すわ・あきら)

かである。しかし、個々の薬剤の比較は、関節破壊進行抑制効果が対象の罹病期間や疾患活動性に影響されるので、簡単ではない。

本稿では、過去の無作為化臨床試験の結果や自験例の結果から、DMARDsの関節破壊抑制効果や治療効果に影響する因子について概説する。

DMARDsの関節破壊進行抑制効果

抗リウマチ薬の関節破壊抑制効果は、関節X線写真上の骨・軟骨破壊の程度で評価されている。古くは、新たな骨びらんの出現を抑制するかで評価する方法も行われたが、最近の大規模臨床試験ではLarsen法やSharp法(変法を含む)のようなスコアによって定量的に評価する方法が用いられている。

20年前にDMARDsの関節破壊遅延効果を検討したレビューでは、その効果は明らかでなかった¹⁾。しかし、早期RA患者を非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)(ジクロフェナック単剤)群と

DMARDs(サラゾスルファピリジン[SASP]単剤)群に分けて、1年後の新たな骨びらん数を比較すると、DMARDs群では骨びらんの出現が有意に少なかった(図1)²⁾。この結果は、SASPがNSAIDsに比べて関節破壊進行を抑制したことを示している。

Pincusらは、各DMARDsの前向き無作為割付比較研究や長期の観察研究をまとめ、分析したレビューで、いくつかのDMARDsは明らかに骨破壊遅延効果があると結論づけている³⁾。生物学的製剤を除けば、2つ以上の臨床研究で、プラセボあるいは他のDMARDsと比較して有意に関節破壊を遅延させる薬剤として、メトトレキサート(MTX)、SASP、レフルノミド(LEF)、シクロスポリン(CsA)、注射金剤(GST)の5剤を挙げている。これに対して、アザチオプリン(AZT)、経口金剤(AUF)、抗マラリア剤(HCQ)、D-ペニシラミン(DPC)は、関節破壊進行遅延効果を示す報告があるものの、報告にばらつきがあり、ある

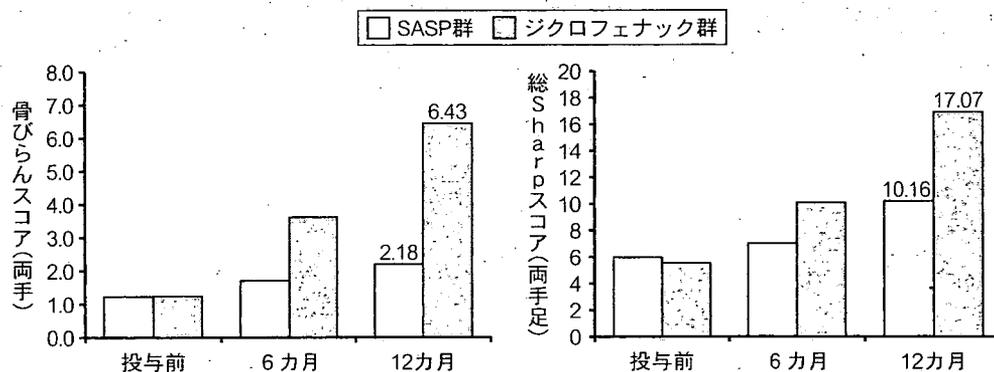


図1 早期DMARDs療法の関節破壊進行抑制効果(NSAIDsとの二重盲験比較試験)

早期RA(診断後1年以内、平均2カ月)に対するSASP群とジクロフェナック群の関節破壊進行抑制効果を、無作為割付二重盲験試験で比較した。12カ月後の骨びらんスコア、総Sharpスコアは、SASP(DMARDs)群ではジクロフェナック(NSAIDs)群に比較して有意に少なかった。

DMARDs: 疾患修飾性抗リウマチ薬, NSAID: 非ステロイド性抗炎症薬, RA: 関節リウマチ, SASP: サラゾスルファピリジン (文献2より)

AUF: 経口金剤, AZT: アザチオプリン, CsA: シクロスポリン, DMARDs: disease modifying anti-rheumatic drugs (疾患修飾性抗リウマチ薬), DPC: D-ペニシラミン, GST: 注射金剤, HCQ: 抗マラリア剤, LEF: レフルノミド, MTX: メトトレキサート, NSAIDs: 非ステロイド性抗炎症薬, RA: 関節リウマチ, SASP: サラゾスルファピリジン

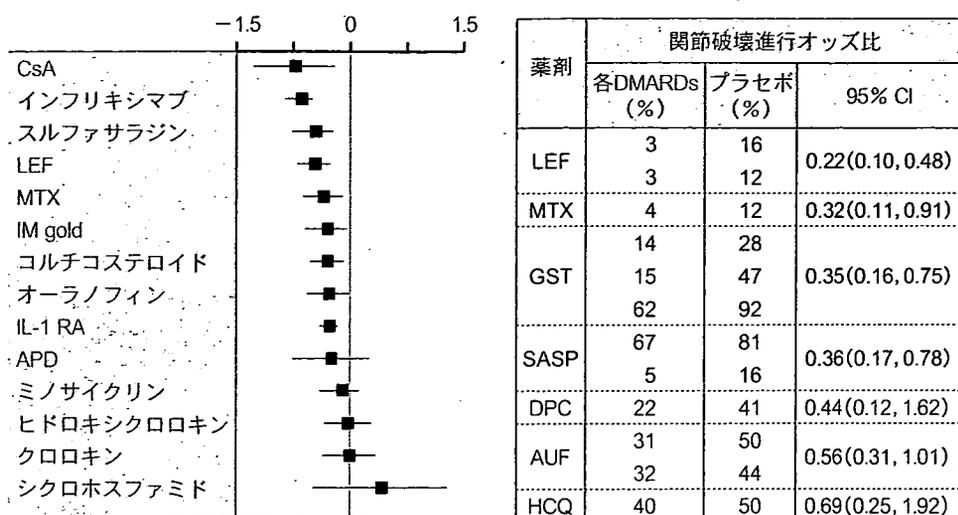


図2 RCTの成績からみたX線上の骨破壊進行抑制効果(メタ分析)

DMARDsのX線上の関節破壊進行抑制効果を25のプラセボ対照無作為比較試験の結果よりメタ分析した。SMDの解析では、MTX, LEF, SASP, GST, CsAの5剤が、オッズ比の検討ではMTX, LEF, SASP, GSTの4剤が有意な進行抑制効果を示した。

APD: アミノヒドロキシプロパン2リン酸塩, AUF: 経口金剤, CsA: シクロスポリン, DPC: D-ペニシラミン, GST: 注射金剤, HCQ: 抗マラリア剤, IL-1: インターロイキン-1, LEF: レフルノミド, MTX: メトトレキサート, SASP: サラソスルファピリジン, SMD: standardized mean difference (文献4より)

程度の抑制効果はあるが上述の5剤に比べて効果は弱いと考察している。

一方、Jonesらは、25のプラセボ対照無作為比較試験をstandardized mean difference (SMD)とオッズ比を用いてメタ分析した⁴⁾。SMDを用いた分析ではCsA, SASP, LEF, MTX, GST, AUFに有意な関節破壊抑制効果が見られた(図2)。一方、オッズ比での検討ではCsA, SASP, LEF, MTX, GSTは有意にX線上の関節破壊の進行を抑制していた(図2)。各薬剤間で効果に有意差はなかったが、SASP, LEF, MTX, GSTではRA疾患活動性の抑制と関節破壊進行抑制は相関していた。従って、DMARDsでは、RA活動性抑制効果が強力な薬剤では関節破壊進行抑制効果もはっきりしていると考えられる。

DMARDsの開始時期と関節破壊進行抑制効果

DMARDsの関節破壊抑制効果は、投与開始時期で異なることがわかっている。

Richらは、第1 DMARDとしてMTXを投与したRA症例の関節破壊進行度をSharp法で検討した。MTX開始時に骨びらんがなかった症例ではX線写真上31%が進行していたのに対して、骨びらんが既に認められた症例では73%が進行していた。前者のSharpスコアの進行率は 0.017 ± 0.033 と、後者の 0.049 ± 0.078 に比べて有意に進行が遅かった⁵⁾。

Nellらは、症状発現後3カ月以内にDMARDs投与を開始した症例と、1年後に開始した症例の関節破壊進行度をLarsenスコアで検討した結果、極早期にDMARDsを開始した群では3年間

SMD: standardized mean difference

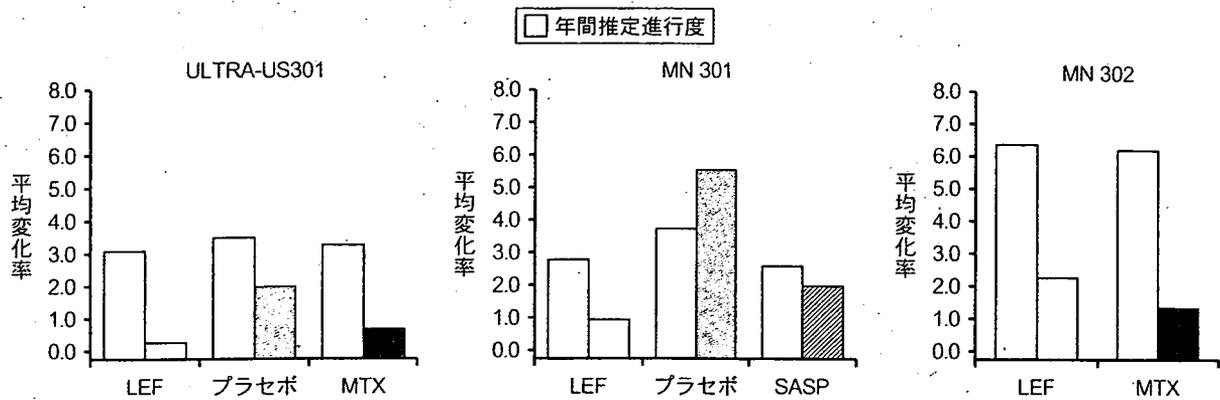


図3 最新のRCTにおけるDMARDsの関節破壊進行抑制効果

欧州、北米で行われたLEFとMTX, SASP比較試験における各薬剤の関節破壊進行抑制効果を示す。3剤はプラセボや年間推定進行度と比較して進行を有意に抑えた。

LEF: レフルノミド, MTX: メトトレキサート, SASP: サラソスルファピリジン

(文献8より)

にわたり関節破壊の進行が有意に抑制されていた⁶⁾。以上の結果は、DMARDsの関節破壊抑制効果は、RA発病早期から使用するほど優れていることを示している。

各抗リウマチ薬の関節破壊進行抑制効果

前項でも述べたが、DMARDsの関節破壊抑制効果をメタ分析した成績では、関節破壊抑制効果があるDMARDsの中で統計学的な優劣はなかった。しかし、プラセボ対照試験ではなく、他のDMARDsとの比較試験の成績からある程度の関節破壊抑制効果のランク付けをすることは可能である。最近の臨床試験では、Sharp法やLarsen法で関節破壊進行抑制効果が詳細に検討されており、MTX, SASP, LEFの3剤は多国間あるいは北米大規模臨床試験のデータが豊富である(図3)^{7)~9)}。これらのデータを総合すると、図4の如くMTX, LEFの関節破壊抑制効果が最も優れていると考えられる。

SASP, GSTの抑制効果は複数の臨床試験で確認されており、MTX, LEFの次にランクされる。

CsAの関節破壊抑制効果を検討した成績では、プラセボより優れていることが示されているが、他のDMARDsとの大規模比較試験の成績がない。また、DPC, AUF, AZT, HCQの関節破壊抑制効果については、成績が一定でなくMTX, SASP, GSTとの比較では劣っていることから、下位にランクされると考えられる(図4)。

生物学的製剤との比較

DMARDsは明らかに関節破壊抑制効果を持っているが、DMARDs使用中にもかかわらず、関節破壊が進行する症例があることは知られている。一方、腫瘍壊死因子(TNF)阻害薬の優れた関節破壊抑制効果が報告され、骨破壊の修復も可能になった。しかし、エタネルセプト(ETN)やアダリムマブの単剤、MTX単剤と両者の併用療法を比較したtrial of etanercept and methotrexate with radiographic patient outcomes (TEMPO)試験¹⁰⁾やearly treatment of RA with adalimumab plus MTX vs adalimumab alone (PREMIER)試験¹¹⁾の成績は、TNF阻害薬とMTX (DMARDs)

ETN: エタネルセプト, TEMPO: trial of etanercept and methotrexate with radiographic patient outcomes, TNF: 腫瘍壊死因子, PREMIER: early treatment of RA with adalimumab plus MTX vs adalimumab alone

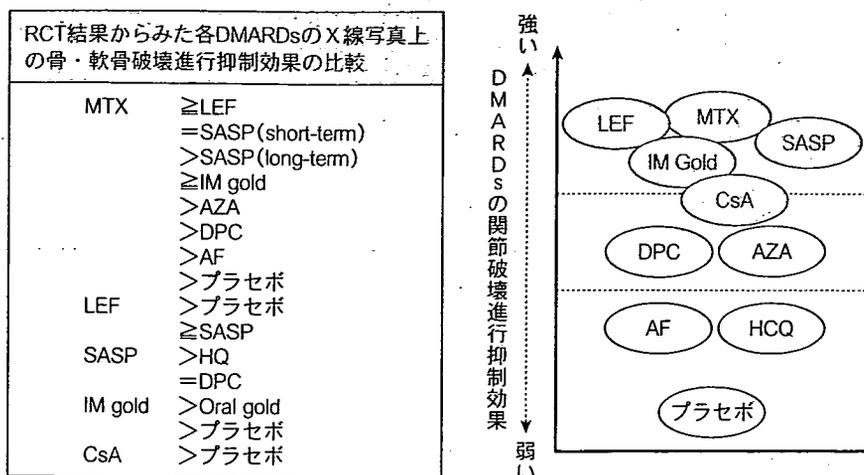


図4 各種 DMARDs の関節破壊進行抑制効果 (RCT データよりの比較)

各種 DMARDs の関節破壊抑制効果を比較した臨床試験より、個々の薬剤の関節破壊進行抑制効果をランク付けした。最も優れている薬剤群には MTX, LEF, SASP, GST がランクされる。

AF：オーラノフィン，AZA：アザチオプリン，CsA：シクロスポリン，DPC：D-ペニシラミン，GST：注射金剤，HCQ：抗マラリア剤，LEF：レフルノミド，MTX：メトトレキサート，SASP：サラゾスルファピリジン

(筆者作成)

の関節破壊の進行抑制においても最も有効であることを示唆している。

図5の如く、TEMPO 試験や PREMIER 試験では、ACR 反応率で評価した有効性は MTX 単剤治療と ETN やアダリムマブ単剤では大きな差はなかったが、関節破壊の進行に関しては MTX 単剤では TNF 阻害薬に比べて有意に骨破壊が進行していた。生物学的製剤が注目されているのは、このような優れた関節破壊進行抑制効果があるためである。しかし、TNF 阻害薬単剤と TNF 阻害薬 + MTX を比較すると、併用群では関節破壊の修復例が多く見られ、効果はさらに優れていた。生物学的製剤の関節破壊抑制効果は優れているが、その効果を最大限に発揮するには MTX を中心とした DMARDs との併用が必要であることを意味している。

DMARDs で関節破壊停止や修復は可能か

既に述べたように、DMARDs 治療により関節破壊の進行を遅延させることは可能である。しかし、生物学的製剤のように関節破壊の停止や修復が可能かという問題点がある。DMARDs 治療の ACR 20 ~ 50% 反応者では、関節破壊の進行は抑制できない。しかし、寛解到達例では関節破壊の進行が停止することが報告されている¹²⁾。

最近、TEMPO 試験の関節破壊の進行度を疾患活動性スコア (DAS) 別にサブ解析した結果が報告されている (図6)¹³⁾。MTX 単剤治療群でも、疾患活動性が DAS 評価で寛解や低活動性まで著明改善した症例では関節破壊の進行が見られなかった。しかし、DAS 評価で中等度以上の活動性がある状態では関節破壊の進行が見られる。一方、ETN 単剤治療群では、中等度の活動性が残存

DAS：疾患活動性スコア

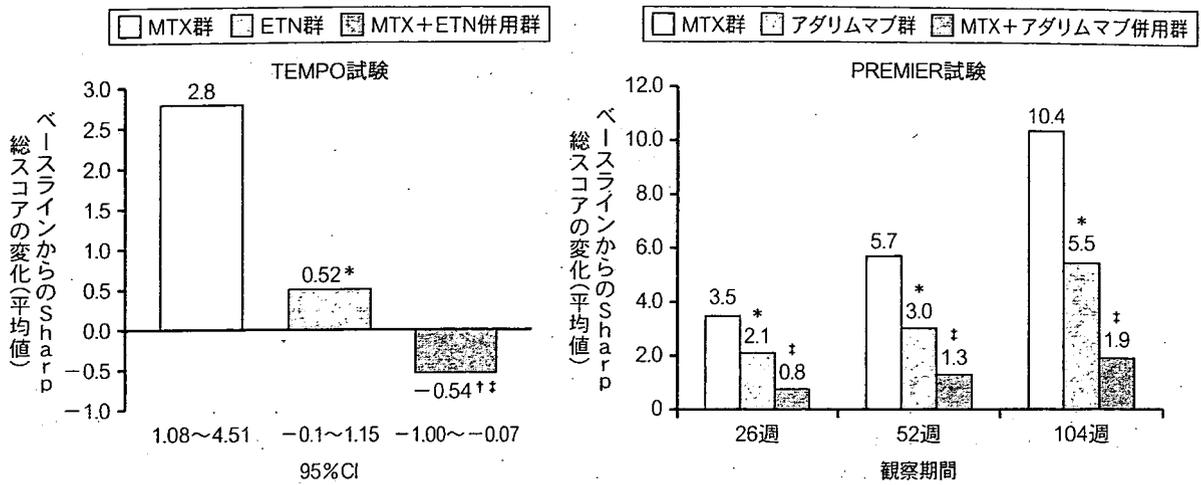


図5 MTXと生物学的製剤の関節破壊進行抑制効果

MTX単剤とエタネルセプトあるいはアダリムマブ単剤とMTX+TNF阻害薬併用の関節破壊進行抑制効果を比較したTEMPO試験, PREMIER試験の結果を示す。MTX単剤の関節破壊進行抑制効果はTNF阻害薬より劣るが, 両者の併用ではTNF阻害薬単剤に比較してより強力な進行抑制効果が得られた。* $p < 0.05$ (vs MTX), † $p < 0.01$ (vs MTX), ‡ $p < 0.01$ (vs ENBREL)

CI: 信頼区間, ETN: エタネルセプト, MTX: メトトレキサート, PREMIER: early treatment of RA with adalimumab plus MTX vs adalimumab alone, TEMPO: trial of etanercept and methotrexate with radiographic patient outcomes, TNF: 腫瘍壊死因子 (筆者作成)

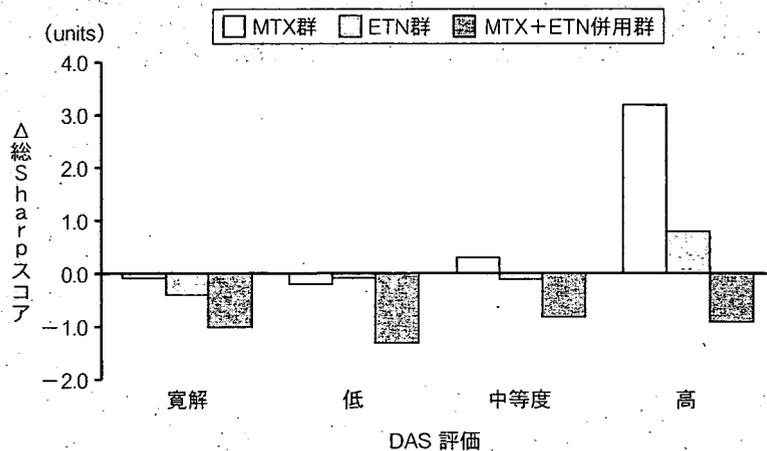


図6 TEMPO試験におけるMTX, ETN, 併用療法の疾患活動性別関節破壊進行度

TEMPO試験のサブ解析において, 疾患活動性のコントロール別に関節破壊進行抑制効果を比較した。MTX単剤でも寛解例や低活動性症例では関節破壊の修復がみられた。ETN使用群では疾患活動性コントロールが不十分にもかかわらず進行が抑制された。

DAS: 疾患活動性スコア, ETN: エタネルセプト, MTX: メトトレキサート, TEMPO: trial of etanercept and methotrexate with radiographic patient outcomes (文献13より作成)

していても関節の破壊は停止していた。さらに、MTX + ETN 併用群では、治療後も改善が悪く高活動性であったにもかかわらず、関節破壊の進行は停止、修復していた。

このように、疾患活動性の改善度と関節破壊の進行抑制効果に乖離が見られるのは、生物学的製剤の特異的な効果である。DMARDs 治療により、DAS 評価で寛解や低活動性まで著明改善すれば、関節破壊の進行停止や修復も可能である。しかし、寛解誘導や著明改善が得られない場合は、関節破壊の進行阻止は難しく、DMARDs 治療の限界がある。

文 献

- 1) Iannuzzi L, Dawson N, Zein N, et al : Does drug therapy slow radiographic deterioration in rheumatoid arthritis ? *N Engl J Med* **309** : 1023, 1983.
- 2) Choy EH, Scott DL, Kingsley GH, et al : Treating rheumatoid arthritis early with disease modifying drugs reduces joint damage : a randomized double-blind trial of sulphasalazine vs diclofenac sodium. *Clin Exp Rheumatol* **20** : 351-358, 2002.
- 3) Pincus T, Ferraccioli G, Sokka T, et al : Evidence from clinical trials and long-term observational studies that disease-modifying anti-rheumatic drugs slow radiographic progression in rheumatoid arthritis : updating a 1983 review. *Rheumatology* **41** : 1346-1356, 2002.
- 4) Jones G, Halbert J, Crotty M, et al : The effect of treatment on radiological progression in rheumatoid arthritis : a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Rheumatology* **42** : 6-13, 2003.
- 5) Rich E, Moreland LW, Alarcon GS : Paucity of radiographic progression in rheumatoid arthritis treated with methotrexate as the first disease modifying antirheumatic drug. *J Rheumatol* **26** : 259-261, 1999.
- 6) Nell VPK, Machold KP, Eberl G, et al : Benefit of very early referral and very early therapy with disease modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* **43** : 906-914, 2004.
- 7) Strand V, et al : Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Arch Intern Med* **156** : 2542-2550, 1999.
- 8) Sharp JT, et al : Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **43** : 495-505, 2000.
- 9) Larsen A, et al : Slowing of disease progression in rheumatoid arthritis patients during long-term treatment with leflunomide or sulfasalazine. *Sacnd J Rheumatol* **30** : 135-142, 2001.
- 10) Klareskog L, et al : Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis. : couple bl,ind randomized controlled trial. *Lancet* **363** : 675-681, 2004.
- 11) Breedveld FC, et al : The PREMIER study : A multicenter, dandomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab pus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive theumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* **54** : 26-37, 2006.
- 12) Puolakka K, Kautiainen H, Mottonen T, et al : Early suppression of disease activity is essential for maintenance of work capacity in patients with recent-onset rheumatoid arthritis : five-year experience from the FIN-RACo trial. *Arthritis Rheum*. **52** : 36-41, 2005.
- 13) Landewe R, van der Heijde D, Klareskog L, et al : Disconnect between inflammation and joint destruction after treatment with etanercept plus methotrexate. Results from the trials of etanercept and methotrexate with radiographic and patients outcomes. *Arthritis Rheum* **54** : 3119-3125, 2006.

診療 controversy

—medical decision making のために—

~~~~~

## CNS ループスの診断に有用な検査法は？

### ○SPECT の意義

東海大学医学部内科学系リウマチ内科学

諏訪 昭 若林孝幸  
齋藤栄子 鈴木康夫

### ○髄液 IL-6 測定 の立場から

川崎市立川崎病院内科・リウマチ科

和田達彦 大曾根康夫

### SPECT の意義

東海大学医学部内科学系リウマチ内科学

諏訪 昭 若林孝幸  
齋藤栄子 鈴木康夫

#### Abstract

SPECT は、CNS ループス重症例では 86～100%、軽症例でも 33～85% に異常を検出する高感度な検査である。CNS ループスにおいては、多発性に脳の広範な部位に認められる小領域の血流低下が一般的な所見である。こうした“まだら血流低下”は急性の広汎な症状を呈する例で、“限局性の血流低下”は巣症状を呈する例でみられる。血流低下が精神症状を反映するとの報告もある。一方で、非特異的で病態の鑑別ができない点、単独では確定診断できない点が問題である。SPECT は髄液 IL-6 のもつ欠点を補完し、脳血流量に加え脳機能も評価できる検査であり、さらに発展が期待される。

#### はじめに

全身性エリテマトーデス (SLE) にみられる精神

神経病変 (CNS ループス) の診断は、臨床症状、血清免疫学的検査、髄液検査 (生化学、IgG index、IL-6、IFN- $\alpha$ )、脳波検査および画像検査 (CT スキャン、MRI、単光子放出コンピュータ断層撮影法 (single photon emission computed tomography: SPECT)) より総合的になされる<sup>1)</sup>。典型例の診断は容易だが、CNS ループスが初発症状や主要症状となる例やステロイド薬の影響など、診断が困難な場合も少なくない。本稿では、SPECT の概要と CNS ループス診断上の意義を解説する。

#### SPECT の概要<sup>2)</sup>

##### 1. ポジトロン放出断層撮影法 (positron emission tomography: PET) と SPECT

脳核医学検査は、脳の機能情報を定量的に把握できる非侵襲検査であり、PET と SPECT に大別される。PET では、ポジトロン放出 RI (<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>N、<sup>15</sup>O、<sup>18</sup>F など) で標識された薬剤投与時の脳内分布を検出し、脳血流、酸素代謝、グルコース代謝を測定する。一方、SPECT では、投与放射性医薬品が放出する  $\gamma$  線を検出し、脳血液閾門、脳血流量、脳血液量、脳腫瘍、脳槽などを評価する。

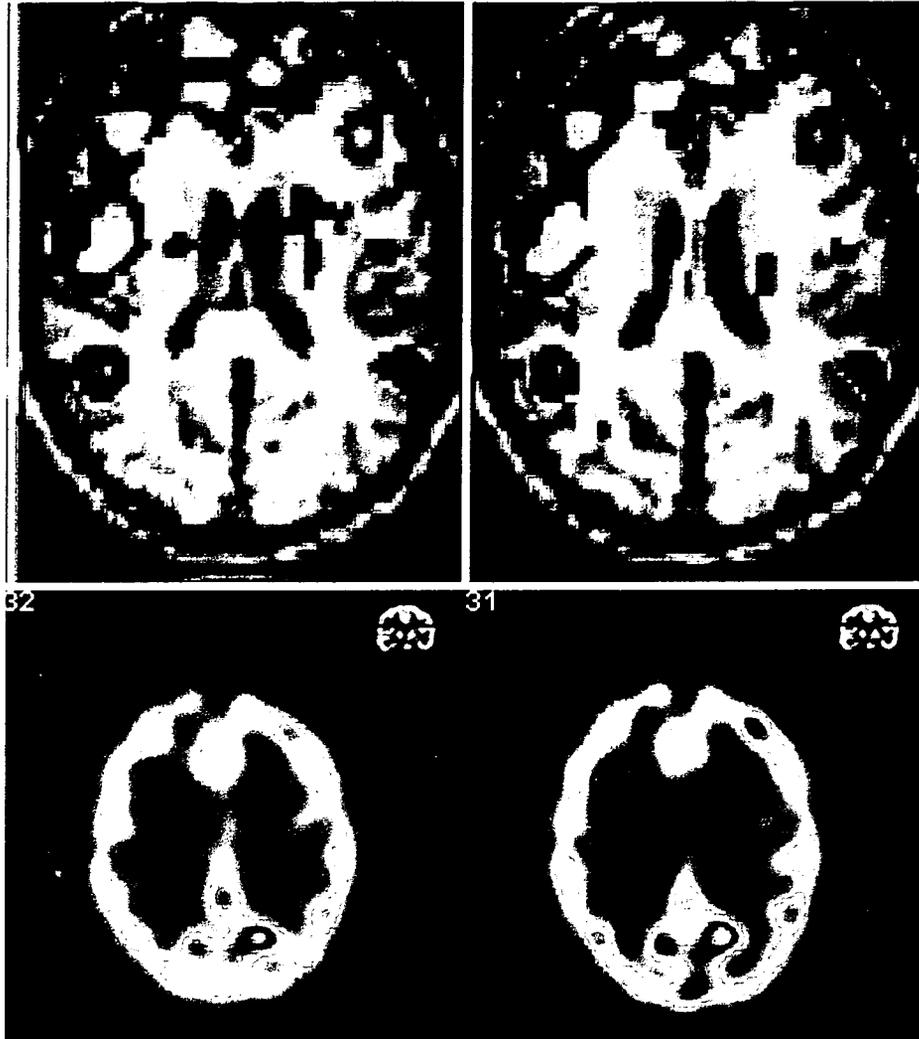


Fig. 1. CNS ループス例の脳血流 SPECT

2. SPECT で用いられる放射性医薬品の種類

放射性医薬品には、放射性不活性ガスである  $^{138}\text{Xe}$ ,  $^{81\text{m}}\text{Kr}$  と、脂溶性物質である N-isopropyl-p- $^{123}\text{I}$ iodoamphetamine ( $^{123}\text{I}$ -IMP), [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]-hexamethyl propyleneamine oxime ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO), [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]-L,L-ethyl cysteinat dimer ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD) がある。放射性不活性ガスは、血液脳関門を自由に通過する拡散性トレーサーで、採血をせずに繰り返し脳血流測定が可能であるが、空間解像力がきわめて劣ること、高速データ収集装置を必要と

することなどより使用は減少している。脂溶性物質は、いったん血液脳関門を通過は脳組織にとどまる捕獲型トレーサーである。 $^{123}\text{I}$ -IMP は、病変の高検出能および病変部と健常部とのコントラストが高い点で、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$  標識製剤に勝る。一方で、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$  標識製剤は、高画質で時間分解能が高く再現性と精度が優れていること、キット形式で緊急時にも対応できること、採血操作を行わずに簡便なことなどより広く用いられている。

Table 1. CNS ループス診断における髄液 IL-6 と SPECT の比較

|          | 髄液 IL-6                                                                                                                      | SPECT                                                                                      |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| 検査の種類    | 髄液検査                                                                                                                         | 放射線核医学検査                                                                                   |
| 検査でわかること | 中枢神経系における炎症の有無                                                                                                               | 脳血流量, 脳血液量                                                                                 |
| 利点       | <ul style="list-style-type: none"> <li>・感度, 特異度とも比較的高い</li> <li>・髄液検査所見も同時に得られ, 診断の参考となる</li> <li>・設備が不要</li> </ul>          | <ul style="list-style-type: none"> <li>・感度が高い</li> <li>・侵襲が低い</li> <li>・保険適用がある</li> </ul> |
| 欠点       | <ul style="list-style-type: none"> <li>・腰椎穿刺禁忌例では実施不能</li> <li>・アッセイは外部検査機関に委託が必要</li> <li>・検査結果を得るのに時間を要する(数日程度)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・特異度が低い</li> <li>・設備が必要</li> </ul>                  |

### 3. 精神・神経疾患における SPECT の臨床的意義

SPECT により, 脳の全体および局所の脳血流量を調べ, 所見を健常人とあるいは経時的に比較することで, 精神・神経疾患(脳梗塞, 脳出血, 脳動脈閉塞・狭窄, 一過性脳虚血発作, 可逆性虚血性視神経学的脱落症状, クモ膜下出血, モヤモヤ病, 脳動静脈奇形, 痴呆, てんかん, 外傷による脳機能的損傷, うつ病, 脳死判定など)の診断に役立つ。

鬱, 精神症状)では 86~100%, 軽症(頭痛, めまい, 記憶障害)では 33~85% に異常を認め, 診断的価値は高い<sup>7)</sup>。経時的な検討で血流が改善し, 血流が精神症状を反映したとの報告もある<sup>8)</sup>。一方で, SPECT 像と臨床経過が相関しないとの報告もある<sup>9)</sup>。

SPECT にはいくつかの問題点もある。第一は, 非 CNS ループス例でも, 10~50% に異常を認めるなど, 非特異的な点である。第二は, 病態鑑別が困難な点である。これらには, 可逆的と不可逆的な脳虚血性疾患, 新旧の脳血管障害, 活動性 CNS ループスと非 CNS ループス性慢性認知障害, 頭痛, 痙攣, 脳血管障害がある。第三は, SPECT 単独では確定診断できない点である<sup>7)</sup>。

## CNS ループス診断における SPECT の意義

### 1. SPECT の特徴

CNS ループスにおいて一般的な SPECT 所見は, 多発性に広範な部位に認められる小領域の血流低下である<sup>3,4)</sup>。こうした“まだら血流低下”は急性の広汎な症状を呈する例で特徴的であり, “限局性の血流低下”は巣症状を呈する例に特徴的である<sup>4)</sup>。血流低下を認める部位は, 頭頂部(65~80%), 前頭部(57~65%), 側頭部(46~57%), 基底核(12~30%)など中大脳動脈領域が多い<sup>5,6)</sup>。SPECT は高感度な検査であり, 重症(脳梗塞, 痙

### 2. 髄液 IL-6 と SPECT の比較 (Table 1)

髄液 IL-6 は, 中枢神経系の炎症を調べるバイオマーカーであり, 同時に髄液一般検査所見も得られることから, 高い感度と特異度を有する。設備が不要でベッドサイドで検体採取が可能である。一方, 腰椎穿刺禁忌例では施行できないこと, アッセイは外部機関へ委託するため時間を要すること, 保険適用がないことが問題となる。SPECT は, 髄液 IL-6 のもつ欠点を補完しており, 両者

の併用でより診断的意義が高まる。

### CNS ループス診断における PET の意義

PET は、SPECT よりも解像度が高く、各種疾患において高感度である。CNS ループスにおける初期検討では MRI 有所見の重症例が対象とされたが、その後 MRI 正常例でも  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose PET (FDG-PET) による異常が示されている<sup>10)</sup>。FDG-PET は  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO と比較して、感度に優れるが、特異性に劣る<sup>10)</sup>。SPECT と異なり、グルコース代謝の低下は頭頂部、側頭部、前頭側頭部および中心部に認められるとする報告が多い<sup>1,10)</sup>。

### 症例(55歳, 女性, SLE)

本例では、反復性頭痛を訴え、ステロイド薬で経過していた。2006年10月より頭痛を訴え、脳 MRI T2 強調像では、多発性に小斑状-斑状の高信号領域を認めた。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD を用いた SPECT では、両側大脳皮質、基底核の血流低下(とくに右側で著明)がみられ、CNS ループスによる頭痛(lupus headache)と診断した(Fig. 1)。

### CNS ループスにおける脳核医学検査の展望

CT や MRI と比べて脳核医学検査の優れている点は、形態ではなく、脳機能を評価しうることにある。パーキンソン病において開発されつつあるドーパミンなどの放射性医薬品の脳内局在のイメージングが可能となれば、神経伝達機能の評価も可能となる。こうした放射線核医学領域の進歩は、病態解明のみならず、治療薬剤選択や用量の決定にも応用される。

### おわりに

SPECT は、高い感度を示す反面、特異性に乏しく、CNS ループス確定診断のための検査としては単独では不十分である。しかし、SPECT は単に脳血流量の評価にとどまらず、脳機能を評価できるポテンシャルを有し、診断および病態の把握、治療効果判定の有力なツールとなることが期待される。

### 文献

- 1) Bruyn GA : Controversies in lupus : nervous system involvement. *Ann Rheum Dis* 54 : 159, 1995
- 2) 西村恒彦 : 脳核医学検査. 臨床医のための核医学検査ガイドブック, 西村恒彦(編), プリメド社, 大阪, p34-79, 1999
- 3) Kowacs JA et al : The use of single photon emission computerized tomography in neuropsychiatric SLE : a pilot study. *J Rheumatol* 22 : 1247, 1995
- 4) Russo R et al : Single photon emission computed tomography scanning in childhood systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 25 : 576, 1998
- 5) Colamussi P et al : Brain single-photon emission tomography with  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus : relations with EEG and MRI findings and clinical manifestations. *Eur J Nuc Med* 22 : 17, 1995
- 6) Lin WY et al : Technetium-99 m-HMPAO brain SPECT in systemic lupus erythematosus with CNS involvement. *J Nuc Med* 38 : 1112, 1997
- 7) Sibbitt WL et al : Neuroimaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arth Rheum* 42 (10) : 2026, 1999
- 8) Falcini F et al : Regional cerebral blood flow in juvenile systemic lupus erythematosus : a prospective SPECT study. *J Rheumatol* 25 (3) : 583, 1998
- 9) Reiff A et al : Childhood central nervous system lupus : longitudinal assessment using single photon emission computed tomography. *J Rheumatol* 24 : 2461, 1997
- 10) Kao C-H et al : Discrepancy between regional cerebral blood flow and glucose metabolism of the brain in systemic lupus erythematosus patients with normal brain magnetic resonance imaging findings. *Arth Rheum* 42 : 61, 1999

## 特集

## リウマチ医に必要な呼吸器合併症の知識—診断と治療の実際

抗リウマチ薬による  
薬剤性肺障害\*鈴木 康夫\*\*  
齋藤 榮子\*\*  
若林 孝幸\*\*  
諏訪 昭\*\*

Key Words : DMARDs, lung injury, methotrexate, leflunomide, bucillamine

## はじめに

関節リウマチ(RA)の薬物療法の主体は、骨・軟骨破壊の進展を遅延・停止させ関節機能や生活機能を維持する作用がある抗リウマチ薬(DMARDs)である。最近では、活動性RA患者の全例に病初期から投与されるようになってきている。DMARDsには過敏症や種々の臓器障害の副作用がみられる。そのなかでも、薬剤性間質性肺障害はもっとも注意を要する副作用の一つであり、メトトレキサート(MTX)やレフルノミド(LEF)による間質性肺障害は死亡例の報告もあり新聞報道などにも取り上げられた。

本稿では、現在広く使用されているMTXやブシラミンの肺障害および発売後問題になったLEFによる肺障害を中心に、DMARDsによる肺障害の臨床的特徴、診断、対処法について概説する。

## DMARDsと肺障害

DMARDsは薬剤性肺障害の原因薬剤として抗腫瘍薬、抗菌薬、漢方薬とともに重要である。医薬品副作用情報として厚生労働省より通達された薬剤性肺障害にも金チオリンゴ酸ナトリウム〔注射金剤(GST)〕、ブシラミン(BUC)、サラ

ズルファピリジン(SASP)、LEF、タクロリムス(TAC)による肺障害が含まれている。そのなかでもMTX、LEF、BUC、GSTによる薬剤性肺障害は頻度、重症度の面で重要である。

薬剤性肺障害の主な臨床病型には過敏性肺炎型、好酸球性肺炎型、器質化肺炎型、びまん性肺胞障害型、慢性間質性肺炎型がある。各臨床病型の胸部CT画像は表1に示す通りである<sup>1)~3)</sup>。MTX間質性肺炎は過敏性肺炎型の典型例であり、LEF関連肺障害の死亡例はびまん性肺胞障害型である。一般的に過敏性肺炎型は急性発症で発熱を伴う。GSTやBUC関連肺障害で多い病型は間質性肺炎型である。びまん性肺胞障害型を除いてはステロイド治療に対する反応性は良い。

## MTXによる薬剤性肺障害

## 1. MTX関連間質性肺炎の発生状況

MTX使用中の間質性肺炎の発生頻度は、0.5~7.5%と幅広く報告されている<sup>4)</sup>。最近の大規模臨床試験の成績をみると、1~2%と考えられる。最近のStaffordshire Rheumatology Centreの報告では0.9%で、RAと乾癬性関節炎など非RA疾患の間で発生率に差はなかった<sup>5)</sup>。本邦におけるリウマトレックス<sup>®</sup>使用中の死亡例の検討では2005年12月31日までに195例の死亡例が報告されているが、そのうち間質性肺炎、肺線維症によるものが68例(34.5%)である<sup>6)</sup>。

\* DMARDs-associated lung injuries.

\*\* Yasuo SUZUKI, M.D., Ph.D., Eiko SAITO, M.D., Takayuki WAKABAYASHI, M.D. &amp; Akira SUWA, M.D., Ph.D.: 東海大学医学部内科学系リウマチ内科〔〒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

表 1 薬剤性間質性肺炎の主な臨床病型と画像所見

| 画像分類                                                      | 胸部CT所見                                                     | 主な原因薬剤         |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------|
| 薬剤惹起性過敏性肺炎型(HP/HR)<br>Hypersensitivity pneumonia/reaction | 両側肺野のびまん性すりガラス陰影(GGO), 浸潤影(小粒状影)                           | MTX, LEFの一部    |
| 好酸球性肺炎型(EP)<br>Eosinophilic pneumonia                     |                                                            | LEF, SASP, GST |
| ・急性好酸球性肺炎型(AEP)                                           | AEP: 末梢優位, 汎小葉性/多小葉性GGO/浸潤影, 小葉間隔壁肥厚                       |                |
| ・慢性好酸球性肺炎型(CEP)                                           | CEP: 気管支血管束(BVB)に沿ったGGO/浸潤影                                |                |
| 器質化肺炎型(OP)<br>Organizing pneumonia                        | 肺野末梢の非区域性のGGO, 浸潤影, consolidation                          | GST, DPC, MTX  |
| びまん性肺胞障害型<br>Diffuse alveolar damage(DAD)                 | びまん性/斑状のGGO(浸出期)<br>肺の収縮, volume loss, 牽引性気管支拡張(器質化, 線維化期) | LEF            |
| 間質性肺炎型(CIP)<br>Chronic interstitial pneumonia             | 気管支血管束に沿ったGGO, 網状影, peripheral sparing                     | GST, BUC       |

GGO/GGA : ground glass opacity/ground glass attenuation

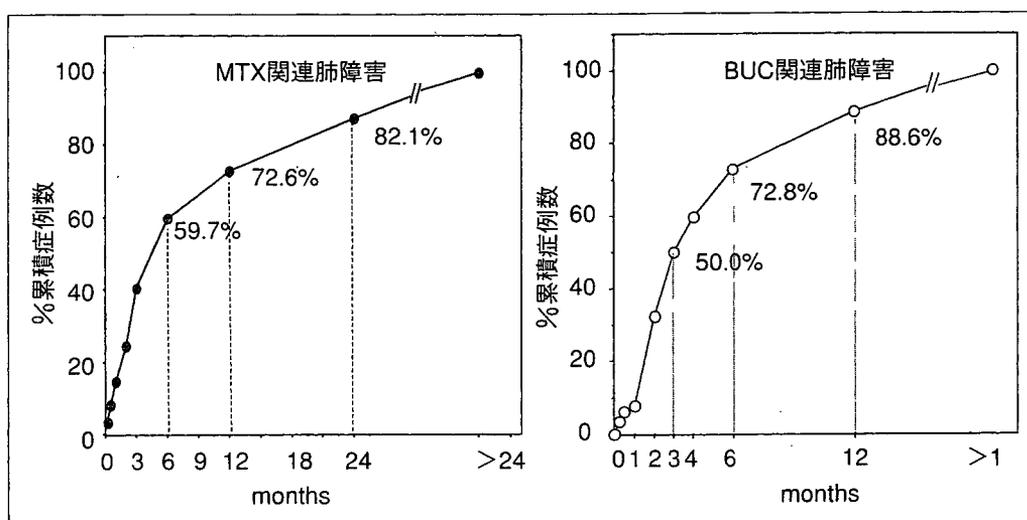


図 1 メトトレキサート関連肺障害とブシラミン関連肺障害の薬剤投与開始後の発症時期  
MTX関連肺障害は死亡例の報告より作成。BUC関連肺障害は自験例を含む過去の報告例より作成。両薬剤とも投与開始後1年以内の発症が多いが、臨床像は異なる。

## 2. 発症時期と発症機序

MTX間質性肺炎の発症には何らかのアレルギー性機序が関与していると考えられるが、吸入抗原に対する過敏性肺炎とは明らかに異なる病態である。病理学的には、肺胞壁へのリンパ球浸潤や気道中心性の小肉芽腫など吸入型過敏性肺炎と類似した組織像が報告されている<sup>4)</sup>。

発症時期はMTX開始後6か月以内に60%、1年で約70%、2年で約80%が起きている(図1)<sup>6)</sup>。過敏反応によるものなので、MTX開始後比較的

早期に起きるが、5~7年目に起きた症例もあり、2年すぎても患者への注意の喚起は怠ってはいけない(図1)。MTX投与量との関連では用量依存性はなく、本邦死亡例のほとんどが週6mg以下の投与例である。

## 3. 臨床像

初期症状は、乾性咳嗽、発熱であり、38℃以上の高熱の持続が特徴的である。また、進行すると息切れや呼吸困難が出現する。一般的には急性の経過で数日間のうちに進行する。聴診で

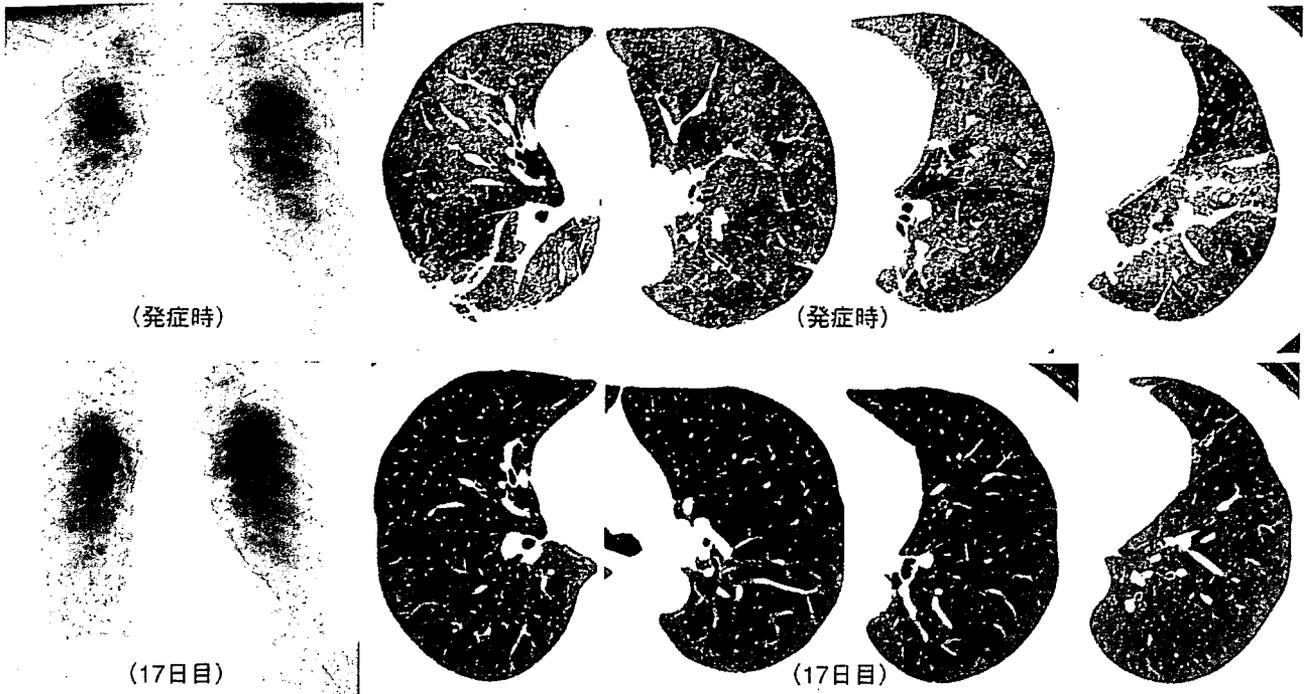


図2 MTX関連間質性肺炎

49歳，女性。MTX投与開始後4か月目の発症。投与量週8mg。発症時，両側びまん性にすりガラス陰影(GGA)を認め索状影や小葉間隔壁肥厚もあるが，治療後17日目には改善している。

表2 MTX肺臓炎の診断基準(Searles and McKendry)と改訂診断基準(Kremer et al)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 急性発症の呼吸困難</li> <li>2. 発熱&gt;38.0℃</li> <li>3. 頻呼吸28/分，乾性咳嗽</li> <li>4. X線写真での肺間質浸潤影あるいは肺泡浸潤影</li> <li>5. 白血球数&lt;15,000/mm<sup>3</sup><br/>好酸球増多(+)/(−)</li> <li>6. 血液，喀痰培養陰性</li> <li>7. 肺機能：拘束性変化と拡散能低下</li> <li>8. PO<sub>2</sub>&lt;7.5kPa(room air)</li> <li>9. 病理組織：細気管支炎あるいは間質性肺炎</li> </ol> <p>Definite 6項目以上<br/>Probable 5項目<br/>Possible 4項目<br/>(Searles and McKendry, J Rheumatol 1987)</p> | <p><u>Major criteria(大基準)</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 病理組織学的には過敏性肺炎の所見を呈し，病原体が検出されない</li> <li>2. X線写真で肺間質浸潤影あるいは肺泡浸潤影</li> <li>3. 血液培養(有熱時)と初回の喀痰培養で病原体陰性</li> </ol> <p><u>Minor criteria(小基準)</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 息切れ&lt;8週間</li> <li>2. 乾性咳嗽</li> <li>3. 初回検査でO<sub>2</sub>飽和度&lt;90%(room air)</li> <li>4. DLco&lt;年齢予測値の70%</li> <li>5. 白血球数&lt;15,000cells/mm<sup>3</sup></li> </ol> <p>Definite：大基準 1 or 大基準 2+3,<br/>plus 小基準 3項目以上<br/>Probable：大基準 2+3 plus 小基準 2項目<br/>(Kremer JM et al. Arthritis Rheum 1997)</p> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

深吸気時のfine crackleは早期から聴取され他覚的所見としては有用である。検査所見では，CRP高値でLDH値も上昇するが，著明な白血球増多はない(15,000/mm<sup>3</sup>以下)。好酸球増多(>6%あるいは>600/μl)は20%程度にみられる。低酸素血症(酸素飽和度<90~95%以下)はほぼ全例にみられる。血清マーカーのうち，KL-6は基準値範囲内(<500IU/ml)のことが多いが，SP-Dは軽度上昇していることが多い。しかし，血清マ-

カーで発症を予測することはできない。

胸部X線撮影ではびまん性の間質性陰影が認められるが，極早期は単純X線写真でははっきりしない場合もあるので，高画質CT(HRCT)が有用である。HRCTでは両側性びまん性すりガラス陰影(ground-glass opacity：GGO, ground-glass attenuation；GGA)が特徴である(図2)。しかし，斑状のGGO，網状影，小葉中心性結節性陰影などさまざまな画像所見が報告されている。これら

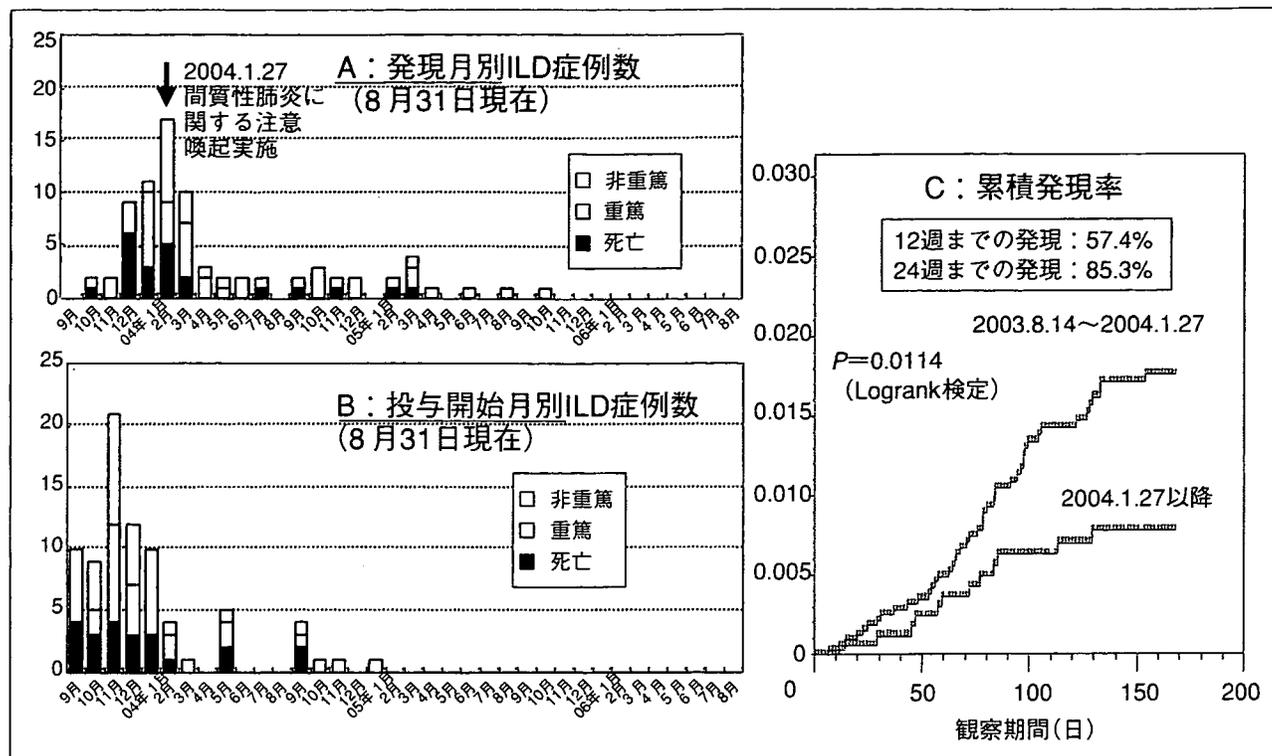


図3 LEF市販後調査における間質性肺疾患の発現  
 A: 発現月別間質性肺疾患(ILD)症例数, B: 投与開始月別ILD症例数, C: 累積発現率

は異なった病態なのか、既存の肺病変による違いなのか、病期の違いなのかは明らかでない。気管支肺胞洗浄液検査では細胞数増加、リンパ球の増加がみられ、好酸球増多例もある。また、CD4/CD8比高値が報告されている<sup>7)8)</sup>。

4. 診断のポイントと鑑別診断

Searles & McKendryの診断基準があり<sup>9)</sup>、Kremerらにより改訂されている<sup>10)</sup>(表2)。しかし、病理組織学的検査はリスクを伴い可能な症例は少ない。急性発症、高熱、乾性咳嗽、低酸素血症、fine crackleなどの臨床所見に加え、HRCTですりガラス陰影があり、培養検査、β-D-グルカン、CMV抗原血症が陰性であれば早急にステロイド療法を開始した方が良い。

5. 予防・治療

(1) 禁忌と慎重投与

危険因子として60歳以上高齢者、喫煙、リウマチ性肺病変、糖尿病、DMARDs服用歴、低アルブミン血症が指摘されているが明らかでない点が多い<sup>11)</sup>。Saravananはメタ分析で既存のリウマチ性肺病変がMTX間質性肺炎の危険因子であることを報告しているが、相反する報告を解析の対象

にしていないとの批判もある<sup>12)~14)</sup>。本邦死亡例の検討ではリウマチ性間質性肺炎の既往は18%にしかなかった。現時点では、リウマチ性間質性肺病変のある症例に禁忌ではないが、すでにHRCT上GGOを伴う非特異的間質性肺炎(NSIP)のような肺病変のある症例は避けた方がよい。通常型間質性肺炎(UIP)は経験的に使用可能だが、肺機能が低下していて、酸素飽和度が低い症例は、発症時に重篤化するので使用は避ける。肺機能低下を伴う肺気腫のある症例は、発症時の画像の読影が難しく、低酸素血症が著しくなるので避ける。

(2) 治療

通常はステロイドが奏効する。病変の広がりや低酸素血症の程度により投与量を決めるが、最低プレドニゾン30mg/日は必要である。重症であれば、ステロイドパルス療法を行う。MTX間質性肺炎自体にはロイコボリン®救命法の効果はないが、感染症が否定できない場合や感染症の合併が疑われる例では免疫抑制作用を解除するため、行っても良い。通常、2週間程度ではほぼ改善するが、重症例、高齢者、感染症も否定できない症例は入院加療を行う。

## LEFによる薬剤性肺障害

### 1. 本邦におけるLEF関連肺障害の発生頻度

LEF(アラバ®)が本邦で承認されて以来, 2005年6月までに76例の間質性肺障害の報告があった。LEFとの関連が否定できない肺病変であり, 感染症や他の合併症も含んでいる。しかし, このなかには死亡19例, 重篤32例があり問題となった。海外でのLEF関連肺障害の報告は150例(推定投与患者数861,860患者・年)で0.017%と低い。また, 米国と欧州で差はない。しかし, 本邦では発現率が1.81%と100倍高い<sup>15)</sup>。他の薬剤でもゲフィチニブ(イレッサ®)やボルテゾミブ(ベルケイド®)が同様の傾向を示している。

間質性肺炎に関する注意の喚起がなされてから発現件数, とくに死亡例や重篤例が減少しており, すでにリウマチ性肺病変のある症例に投与しなくなったためと考えられる。投与開始後3か月までに57.4%, 6か月までに85.3%が発現しており, 投与開始後1年以内は注意深い観察が必要である<sup>15)</sup>(図3)。

### 2. 臨床的特徴

症状は咳嗽, 呼吸苦, 胸痛で発熱がみられる例とない例がある。外部安全性評価委員会, 呼吸分科会の検討で, 薬剤との関連が疑われるのは42例中27例である。感染症と考えられる症例が10例いるのも重要な点である<sup>16)</sup>。画像的には胸部CT所見より4パターン: ①びまん性肺胞障害型(DAD), ②過敏反応型, ③急性好酸球性肺炎型, ④器質化肺炎型に分類され, 死亡例のほとんどはDADパターンである<sup>17)</sup>。他の画像パターンの症例ではステロイドが有効な例が多い。

死亡例の臨床病理学的検討では硝子膜を形成する急性のDADの所見と器質化期のDADの所見が混在していた。また, 5例中4例にアスペルギルス, 3例にサイトメガロウイルス(CMV)感染がみられた。

以上のことはDADパターンを呈する急性肺障害の予防と日和見感染症対策が重要な課題であることを意味する。

### 3. 治療と対策

#### (1) 背景因子

アラバ®外部安全性評価委員会の検討では, 男

性, 高齢(>65歳), 間質性肺炎・肺線維症の既往あるいは合併, 喫煙歴, 低アルブミン血症(<3.0g/dl), loading doseありが間質性肺障害発現例で有意に多かった。これらを多変量解析すると間質性肺炎・肺線維症の既往あるいは合併(Odds比:28.19), 喫煙歴(Odds比:4.47)が危険因子として抽出された。

#### (2) 予防と対策

LEF投与の際は危険因子を考慮して症例を選択し, 投与開始前に胸部X線, CTをチェックする。すでに間質性肺炎がある症例は禁忌と考えた方がよい。高齢者(>65歳), とくに男性は発症率が高く, 重症化しやすいので, 比較的若い症例を選択する。また, 低体重, 糖尿病, ステロイド併用者ではloading doseは避ける。呼吸症状出現の際, 早期受診を指導し, 肺障害が疑われたならLEFをすみやかに中止, コレスチラミンレスキューを行う。コレスチラミンが内服できなければ, 血漿交換で薬物除去をする。基本的には呼吸器専門医と共同で対処し, 感染症(PCP, 真菌, CMV)の合併に細心の注意をはらう。薬物療法としては現時点ではステロイドの大量投与が勧められる。

## BUCによる薬剤性肺障害

### 1. 発生頻度

使用成績調査におけるBUC関連肺障害は間質性肺炎2例/6,336例(0.03%), 肺線維症2例/6,336例(0.03%)と低頻度である。しかし, 2005年3月までに間質性肺炎161例, 好酸球性肺炎2例の自発報告例がみられる。

### 2. 発現時期

3か月で50%, 6か月で72.8%, 1年で88.6%とほとんどの症例が投与開始後1年以内に発症している(図1)。猪熊らが報告した13例の平均投与期間は7.3か月であった<sup>18)</sup>。発症にはアレルギー性機序の関与が考えられるが, MTXの間質性肺炎とは臨床像はおおいに異なる。

### 3. 臨床像

亜急性の発症で乾性咳嗽, 息切れが進行する。発熱はみられない場合も多い。画像上の病変の分布は両側, びまん性で斑状陰影を呈する例が多い。胸部CT所見は気管支血管束に沿った陰影で, すりガラス陰影(GGO), air-space consolida-