

MTX is effective for RA are still unclear, many anti-inflammatory and immunosuppressive actions, such as the inhibition of cellular proliferation, alterations in the lymphocyte subsets, a decreased cytokine production, the suppression of T-cell activation, and cell adhesion molecules,<sup>1-12</sup> have all been hypothesized to play a role. The concomitant use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, which can raise the plasma concentration of MTX by displacing it from albumin binding sites and impairing its renal excretion, could also have potentiated the MTX toxicity.<sup>13</sup> Furthermore, the combination therapy of MTX and corticosteroid and/or other immunosuppressants has been suggested to be a risk factor for opportunistic infections. Prednisolone had been used in our two cases. It was interesting to note that patient 1 developed PCP while taking low-dose PSL. Lymphocytopenia may contribute to susceptibility for PCP, but PCP sometimes occurs in patients with a normal lymphocyte count.<sup>14</sup> In patient 1, the lymphocytes decreased at the onset of PCP, but they had been 1000–1200/ $\mu$ l for 3 months before the occurrence of PCP. In patient 2 the lymphocytes had been 250–300/ $\mu$ l for 3 months before PCP. Therefore the lymphocyte count is not considered to always be a risk factor for PCP.

Inokuma et al. reported the prevalence of PCP associated with autoimmune disease in 13 hospitals, which turned out to be 69 of 10 290 admitted patients between 1997 and 2001. Among them, 6 of 10 patients with RA were treated with MTX. It is noteworthy that all three patients who were treated with less than 10mg/day PSL were receiving concomitant MTX, suggesting the administration of MTX to be a strong risk factor for developing PCP in RA.<sup>15</sup>

The clinical significance of prophylaxis for PCP remains controversial. However, because there has been a wide diversity in the treatment for RA including biological agents that are capable of inducing an immunocompromised state, we should take greater care with PCP. One case was previously reported to develop PCP after infliximab was used.<sup>16</sup> In 2005, the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare Study Group published a guideline in which PCP prophylaxis was recommended when patients of over 50 years old received either corticosteroids equivalent to >1.2mg/kg per day PSL or corticosteroids equivalent to >0.8mg/kg per day PSL and concomitant immunosuppressive agents, or in patients whose lymphocyte count was less than 500/ $\mu$ l.<sup>15</sup> The recommended dosage is TMP-SMX 4–8g/week or aerosolized pentamidine isetionate 300mg/2–4 weeks as a prophylaxis for PCP with autoimmune disease.<sup>15</sup> In patients infected with human immunodeficiency virus, Atovaquone or Azithromycin can also be used. Because TMP-SMX has a synergistic effect with MTX in inactivating dihydrofolate reductase and has an effect in increasing free MTX, the combination of TMP-SMX and MTX has a great risk of inducing pancytopenia.<sup>17,18</sup> We should therefore consider reducing the MTX dose when also using TMP-SMX or choosing other drugs, such as Azithromycin, as a prophylaxis for PCP.

In conclusion, PCP is a fatal complication that may occur in patients receiving low-dose MTX therapy for RA, and the optimal prophylaxis for PCP should be selected based

on the patient's age, the severity of lymphocytopenia, or according to the concomitant use of corticosteroids and/or other immunosuppressive agents.

## References

1. Cronstein BN. Low-dose methotrexate: a mainstay in the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacol Rev* 2005;57:163–72.
2. Perruquet JL, Harrington TM, Davis DE. *Pneumocystis carinii* pneumonia following methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1983;26:1291–2.
3. Stringer JR, Beard CB, Miller RF, Wakefield AE. A new name (*Pneumocystis jiroveci*) for pneumocystis from humans. *Emerg Infect Dis* 2002;8:891–6.
4. Roblot F, Godet C, Le Moal G, Garo B, Faouzi Souala M, Dary M, et al. Analysis of underlying diseases and prognosis factors associated with *Pneumocystis carinii* pneumonia in immunocompromised HIV-negative patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:523–31.
5. Maskell NA, Waite DJ, Lindley A, Pepperall JCT, Wakefield AE, Miller RF, et al. Asymptomatic carriage of *Pneumocystis jiroveci* in subjects undergoing bronchoscopy: a prospective study. *Thorax* 2003;58:594–7.
6. Flori P, Belleste B, Durand F, Raberin H, Cazorla C, Hafid J, et al. Comparison between real-time PCR, conventional PCR and different staining techniques for diagnosing *Pneumocystis jiroveci* pneumonia from bronchoalveolar lavage specimens. *J Med Microbiol* 2004;53:603–7.
7. Barrera P, Laan RF, van RPL, Dekhuijzen PN, Boerbooms AM, van de Putte LB. Methotrexate-related pulmonary complications in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994;53:434–9.
8. Hilliquin P, Renoux M, Perrot S, Puechal X, Menkes CJ. Occurrence of pulmonary complications during methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996;35:441–5.
9. Clerc D, Brousse C, Mariette X, Bennet P, Bisson M. Cytomegalovirus pneumonia in a patient with rheumatoid arthritis treated with low dose methotrexate and prednisone. *Ann Rheum Dis* 1991;50:67.
10. Shiroky JB, Frost A, Skelton JD, Haegert DG, Newkirk MM, Neville C. Complications of immunosuppression associated with weekly low dose methotrexate. *J Rheumatol* 1991;18:1172–5.
11. LeMense GP, Sahn SA. Opportunistic infection during treatment with low dose methotrexate. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:258–60.
12. Johnston A, Gudjonsson JE, Sigmundsdottir H, Ludviksson BR, Valdimarsson H. The anti-inflammatory action on methotrexate is not mediated by lymphocyte apoptosis, but by the suppression of activation and adhesion molecules. *Clin Immunol* 2004;114:154–63.
13. Stenger AA, Houtman PM, Bruyn GA, Eggink HF, Pasma HR. *Pneumocystis carinii* pneumonia associated with low dose methotrexate treatment for rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1994;23:51–3.
14. Takeda Y, Tsuji T, Misumi M, Ideguchi H, Ueda A, Ohno S, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia associated with low dose methotrexate treatment for malignant rheumatoid arthritis. *Rinsho Riumachi* 2001;13:293–9.
15. Hashimoto H. Prophylaxis of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in autoimmune disease (in Japanese). In: Hashimoto H, editor. Clinical guideline. Tokyo: Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare Study Group on complication and treatment of immune disease; 2005. p. 14–9.
16. Tai TL, O'Rourke KP, McWeeney M, Burke CM, Sheehan K, Barry M. *Pneumocystis carinii* pneumonia following a second infusion of infliximab. *Rheumatology* 2002;41:951–2.
17. Ferrazzini G, Klein J, Sulh H, Chung D, Griesbrecht E, Koren G. Interaction between trimethoprim-sulfamethoxazole and methotrexate in children with leukemia. *J Pediatr* 1990;117:823–6.
18. Groenendal H, Rampen FH. Methotrexate and trimethoprim-sulphamethoxazole – a potentially hazardous combination. *Clin Exp Dermatol* 1990;15:358–60.

## ステロイド性骨粗鬆症の海外の 予防・治療ガイドライン

鈴木康夫\* 斉藤栄子\* 若林孝幸\* 諏訪 昭\*

### Summary

ステロイド性骨粗鬆症は患者数が多く、若年者や男性にも発症するため社会的影響が大きい。骨量の減少や骨折の増加はステロイド開始から6ヵ月以内にすでにおきるので予防と治療が大事である。予防と治療に関するガイドラインが米国リウマチ学会で発表されて以来、英国、カナダ、オーストラリア、そして日本でつぎつぎと発表された。各ガイドラインではステロイド投与量や骨密度値など、薬物による治療的介入の目安が若干異なっている。薬物療法の中心は、骨量減少と骨折の一次、二次予防において有効性が立証されているビスフォスフォネートである。

### Lecture points

- ステロイド投与開始後6ヵ月以内の骨量減少と骨折リスクの増加がみられるので、一次、二次予防とも重要である。
- 海外の主な管理・治療ガイドラインは、米国、英国、カナダ、オーストラリアから発表されている。
- 対象となる症例のステロイド投与量はプレドニゾロン5~7.5 mg/日以上、3ヵ月以上の内服が目安となる。
- 薬物療法による予防治療的介入が必要となる危険因子として、既骨折、高齢、低骨密度があげられている。
- 薬物療法の中心はビスフォスフォネートである。

### Key words

ステロイド性骨粗鬆症 一次予防 二次予防 ガイドライン ビスフォスフォネート

### はじめに

ステロイド (glucocorticoid : GC) 薬は小児から老年者に至るまで、さまざまな疾患の治療に用いられているので、ステロイド性骨粗鬆症 (glucocorticoid-induced osteoporosis : GCOP)

の患者数は原発性骨粗鬆症について多い。若年者や働き盛りの年齢層における骨折の増加や日常生活機能障害が社会に与える影響は大きい。骨量減少率は、GC開始後はじめの数ヵ月間は8~12%と高く、その後は年2~4%の割合で減少する。したがって一次予防が重要となる。最近ではGCOPの

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

- 英国の研究では、プレドニゾロン 2.5 mg/日以下の少量投与でも骨折危険率の増加がみられた。また、GC 累積投与量と腰椎骨密度は逆相関することが報告されている。
- わが国の検討では、骨折例と非骨折例を効率よく分離できる骨密度のカットオフ値は GC 投与症例で 76.8%であり、原発性骨粗鬆症 (70%) にくらべて骨折閾値が高いことが示されている。

予防・治療ガイドラインが海外やわが国で作成されている<sup>1)</sup>。

本稿では、予防・治療ガイドラインの根拠となった GCOP に関するエビデンスをまとめ、海外における代表的ガイドラインとして、米国、英国、カナダ、オーストラリアのガイドラインの要旨、特色や、わが国のガイドラインを含めた各ガイドラインの相違を概説する。

## 1. 骨折、骨量減少に関するエビデンス

### 1) 骨折率

GC 服用者の骨折率は非服用者の約 2 倍高い (相対危険率=1.91) と報告され、とくに脊椎骨折 (相対危険率=2.60)、大腿骨頸部骨折 (相対危険率=2.01) の発生率が高く、前腕骨では有意な増加はみられていない<sup>2)</sup>。

### 2) GC 投与量と期間

骨折危険率と GC 投与量の関連では、英国の General Practice Research Database によると、脊椎骨折はプレドニゾロン (PSL) 2.5 mg/日以下の少量服用者でも骨折危険率の増加がみられた (相対危険率 PSL < 2.5 mg ; 1.55, 2.5~7.5 mg ; 2.59, >7.5 mg ; 5.18)<sup>2)</sup>。しかし、前腕骨の骨折危険率増加は PSL 7.5 mg 以上の投与例でのみ認められた。したがって、性別を問わず脊椎、非脊椎骨折危険率ともに増加するのは PSL 7.5 mg/日以上の投与例であるといえる。

骨密度との関連では GC 累積投与量と腰椎骨密度は逆相関することが報告されており、PSL 10 g 以上の投与例では骨密度が 90%以下に減少するとの報告が多い<sup>2)</sup>。また、GC 開始後、腰椎骨密度の経時的変化を検討した成績では、GC 開始

3~6ヵ月後ですでに骨密度減少がおき、とくに PSL 20 mg/日以上服用例では投与後 3ヵ月で 6%以上の骨密度減少がみられた。また、脊椎骨折の増加も GC 投与 3~6ヵ月後で明らかであった。

以上の事実から、GCOP の予防・治療ガイドラインは PSL 換算 5~7.5 mg/日以上、3~6ヵ月以上投与中あるいは投与予定の症例を対象としている場合が多い。

### 3) 骨折閾値

PSL の累積投与量約 14 g の症例では平均 4.7%の腰椎骨密度減少がみられるが、このときの脊椎骨折の相対危険率は 2.86~3.05 である。閉経後骨粗鬆症患者では同程度の骨密度減少のときの骨折危険率は 1.48 と約 1/2 であった<sup>2)</sup>。また、GC 服用気管支喘息患者と原発性骨粗鬆症患者の骨折閾値は 1.173 vs 0.979 と、GCOP では高い骨密度で骨折がおきていると報告されている<sup>3)</sup>。わが国の検討では、骨折例と非骨折例を効率よく分離できる骨密度のカットオフ値は GC 投与症例で 76.8%と、原発性骨粗鬆症の 70%より高かった<sup>4)</sup>。以上の事実は、GCOP では原発性骨粗鬆症に比べて骨折閾値が高いことを示している。

### 4) 治療薬剤の有効性

GCOP に対して薬物療法が有効であるかは、一次予防 (予防)、二次予防 (治療) 効果が立証されているか、あるいは骨量維持・増加効果だけなのか骨折予防効果も証明されているか、の 2 点が重要である。表①に大規模比較試験やメタ分析の結果からみた各薬剤の GCOP に対する有効性をまとめる。ビスフォスフォネート製剤はエチドロネート、アレンドロネート、リセドロネートのい

- ビスフォスフォネート製剤はエチドロネート、アレンドロネート、リセドロネートのいずれも一次、二次予防において骨密度減少抑制、骨折予防に有効である。
- 活性型ビタミン D<sub>3</sub>製剤は一次、二次予防において骨密度減少抑制に有効であるが、骨密度増加作用はなく、維持効果にとどまる。

表① 治療薬のステロイド性骨粗鬆症に対する有効性

治療薬	脊椎 BMD	脊椎骨折	予防・治療効果		
			一次	二次	
ビスフォスフォネート製剤	アレンドロネート	A	A <sup>a</sup>	◎	◎
	周期的エチドロネート	A	A <sup>a</sup>	◎	◎
	リセドロネート	A	A <sup>a</sup>	◎	◎
活性型ビタミン D <sub>3</sub>	アルファカルシドール	A	A	○	○
	カルシトリオール	A <sup>b</sup>	A	○	○
カルシトニン	A <sup>b</sup>	A	○	○	
カルシウム	NDT	NAE	NDT	NDT	
カルシウム+ビタミン D	A <sup>b</sup>	NAE	NAE	○	
フッ化ナトリウム	A	NAE	NAE	○	
ホルモン補充療法 (tibolone 含む)	A	NAE	NAE	○	
テストステロン	A	NAE	NAE	○	
副甲状腺ホルモン	A	NAE	NAE	○	
ラロキシフェン	no data	no data	NAE	NAE	

NAE : not adequately assessed, NDT : not detected, <sup>a</sup> : not a primary endpoint, <sup>b</sup> : data inconsistent

いずれも一次、二次予防において骨密度減少抑制、骨折予防に有効である。第1世代と新世代ビスフォスフォネートの有効性に明らかな差はないと考えられる。

活性型ビタミン D<sub>3</sub>製剤は一次、二次予防において骨密度減少抑制に有効であるが、骨密度増加作用はなく、維持効果にとどまる。また、無治療あるいはカルシウム剤治療にくらべて腰椎骨折率の減少効果が期待できる。

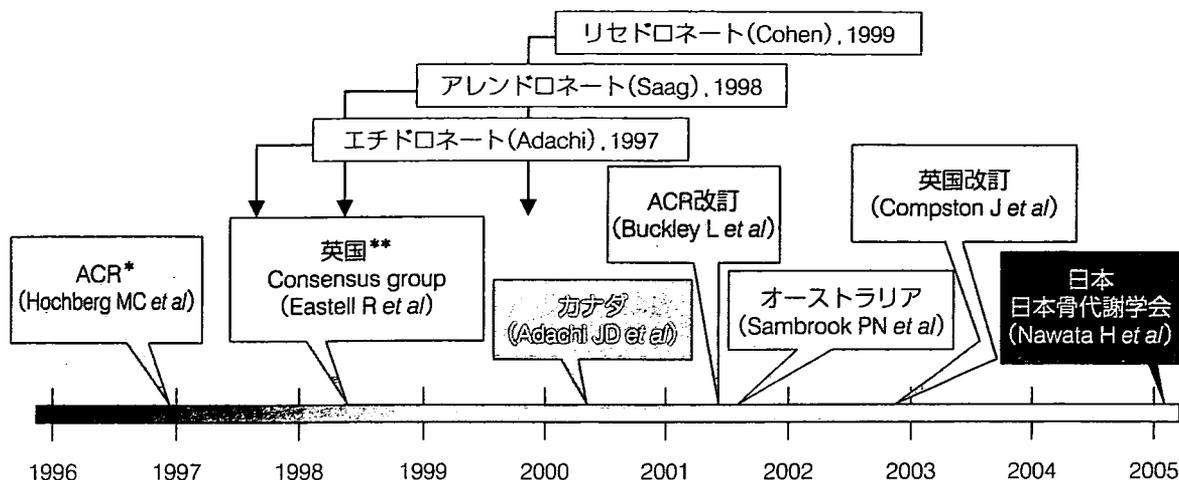
カルシトニンの有効性が確認されているのは点鼻製剤の連日投与であり、わが国の筋注用製剤の有効性は無作為化比較試験では確認されていない。ホルモン補充療法は閉経後女性の二次予防において骨密度改善効果が報告されている。

## 2. 海外の予防・治療ガイドライン

### 1) 米国リウマチ学会(ACR)

#### a. 1996年版<sup>5)</sup>

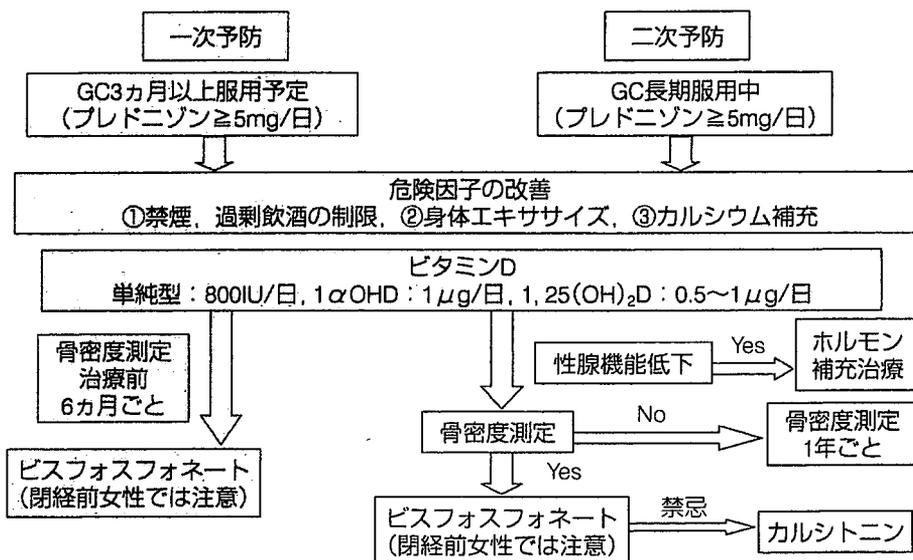
米国リウマチ学会 (American College of Rheumatology : ACR) 特別委員会より示された GCOP の予防・治療に関するはじめての勧告である(図①)。対象はプレドニゾン7.5 mg/日以上、6ヵ月以上内服中、内服予定の症例として、骨粗鬆症骨折の有無、骨密度異常 (T score ≤ -1) の有無で層別化した。すなわち、プレドニゾン7.5 mg/日以上、6ヵ月以上の GC 療法は骨密度を低下させ骨折リスクを上昇させるので、骨密度を測定し可能な限り予防処置をとることを勧めている。とくに、骨折がすでにある症例や骨密度減少がある症例ではリスクが高いため薬物療法をおこなう。カ



図① ステロイド性骨粗鬆症の予防・治療ガイドラインの変遷とビスフォスフォネート大規模試験

\* ACR : American College of Rheumatology

\*\*National Osteoporosis Society, Royal College of Physician

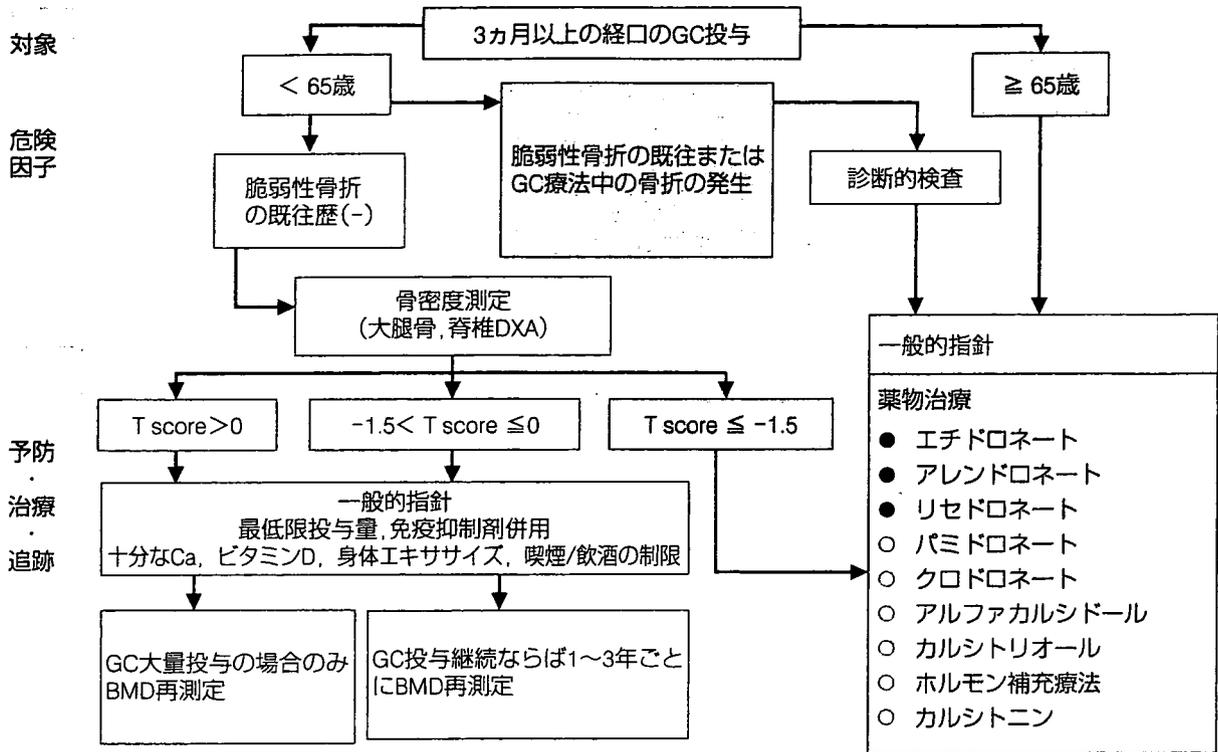


図② グルココルチコイド誘発骨粗鬆症の予防・治療に関する勧告 (米国リウマチ学会, 2001年改訂)

ルシウム (Ca), ビタミンDの補充は全例におこなない, リスクの高い症例ではホルモン補充療法を勧める. 当時は, GCOP に対するビスフォスフォネートの大規模臨床試験の成績が発表されていない時期であり, 薬物療法の中心がホルモン補充療法であった. ホルモン補充療法が受けられない症例や効果が不十分な症例ではビスフォスフォネートやカルシトニンが適応となる.

b. 2001年改訂版<sup>9)</sup>

主たる改訂部分は一次予防と二次予防の勧告を分けて提示したこと, 勧告の対象をプレドニゾン 5 mg/日以上, 3ヵ月以上として薬物療法の中心をビスフォスフォネートとしたことである. 疫学研究でプレドニゾン 5 mg/日以下でも骨折危険率の増加がみられることから, より少ないGC投与量, 短い投与期間でも予防治療を勧告した. 一次, 二



図③ グルココルチコイド誘発骨粗鬆症の予防と治療ガイド (英国, 2002年改訂)

次予防ともに Ca, ビタミン D (活性型, 単純型) の補充は全例におこない, 一次予防では骨密度値に関係なく, 骨密度減少や骨折の予防効果が証明されているビスフォスフォネート製剤による治療的介入を勧めている。また, プレドニゾン換算 5 mg/日以上を長期服用している症例を二次予防の対象とし, 一次予防と同様の一般的注意, 定期的な骨密度測定を勧め, 低骨密度例 (T score < -1) にはビスフォスフォネートを投与する。性腺機能低下例ではホルモン補充療法も考慮する (図②)。

ガイドラインの適用患者をより広げたが, 不十分なエビデンスもあり, この勧告は厳格で強制的なものではなく, 最終判断を主治医にゆだねている。

## 2) 英国

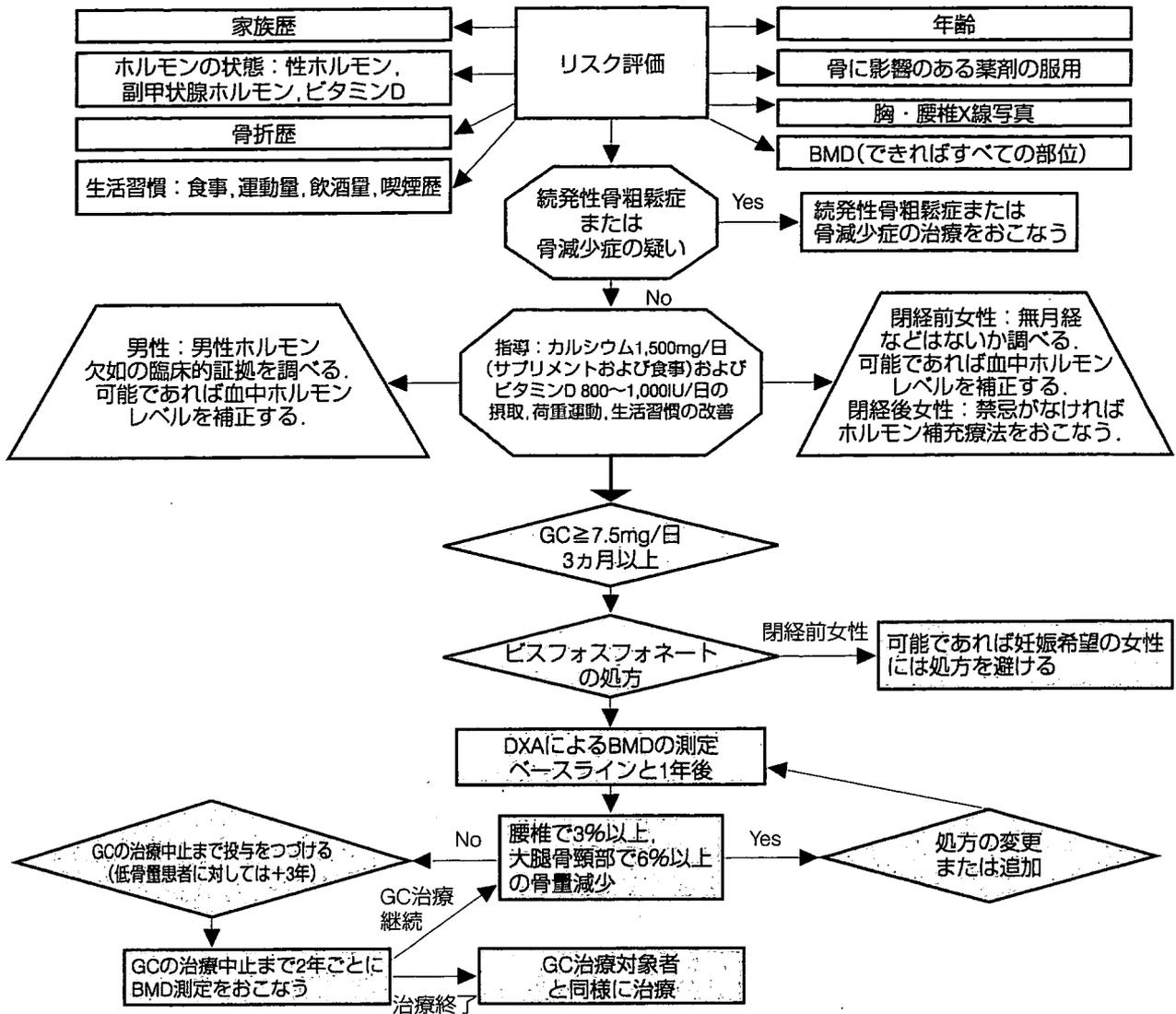
### a. UK コンセンサスグループの提言(1998)<sup>7)</sup>

対象者を PSL 7.5 mg/日以上, 6ヵ月以上服用者, 服用予定者とした。高リスク例として高齢者,

高用量 (15 mg/日以上), 既骨折例, 骨密度減少例 (T score ≤ -1.5) をあげて, 積極的薬物療法を勧めた。性腺機能低下がある場合はホルモン補充療法, ない場合はビスフォスフォネートを第一選択とした。

### b. 2002年改訂版<sup>8)</sup>

新たな疫学的データや臨床試験の成績が出たため, これらのエビデンスを重視してガイドラインが改訂された。新ガイドラインでは, 参考となったエビデンスを質的にランク付けし, 勧告のグレードも明記している。ランクの高いエビデンスとして, ①経口 GC 投与により骨量減少, 骨折リスクの増加がおきる, ②骨密度値にくらべて骨折がおきやすい, ③ビスフォスフォネート製剤は一次, 二次予防において骨量減少や骨折の予防に有効である, をあげている。薬物療法を積極的に勧める高リスク例に高齢者, 既骨折例を勧告したが, PSL 15 mg/日以上の高用量服用者はエビデンスが明確でないとして除かれた (図③)。



図④ コルチコステロイド誘発骨粗鬆症の管理 (カナダ, 2000)

### 3) カナダ<sup>9)</sup>

カナダのガイドラインの特徴は、対象をGC服用者全例として一般的注意を勧告した点である。薬物による治療的介入の目安に骨密度値による層別化はせず、PSL 7.5 mg/日以上、3ヵ月以上の服用者、服用予定者はハイリスクと考え、ビスフォスフォネートの投与を勧めている。骨密度の測定は薬物の有効性評価のためにおこなう (図④)。

### 4) オーストラリア<sup>10)</sup>

ガイドラインの対象は PSL 7.5 mg/日以上あ

るいはベクロメタゾン 800 μg/日以上、3ヵ月以上の服用者、服用予定者とし、吸入ステロイド薬についてもはじめて言及した。また、既骨折例と骨密度著明低下例 (T score < -2.5) は骨粗鬆症の治療と骨折予防のため、積極的薬物療法を勧めた。この際、アレンドロネートとリセドロネートを第一選択薬とした。骨量減少 (T score -1.5 ~ -2.5) は骨量の更なる減少予防のため、ビスフォスフォネート、ホルモン補充療法、カルシトリオールで薬物による介入をおこなう (図⑤)。

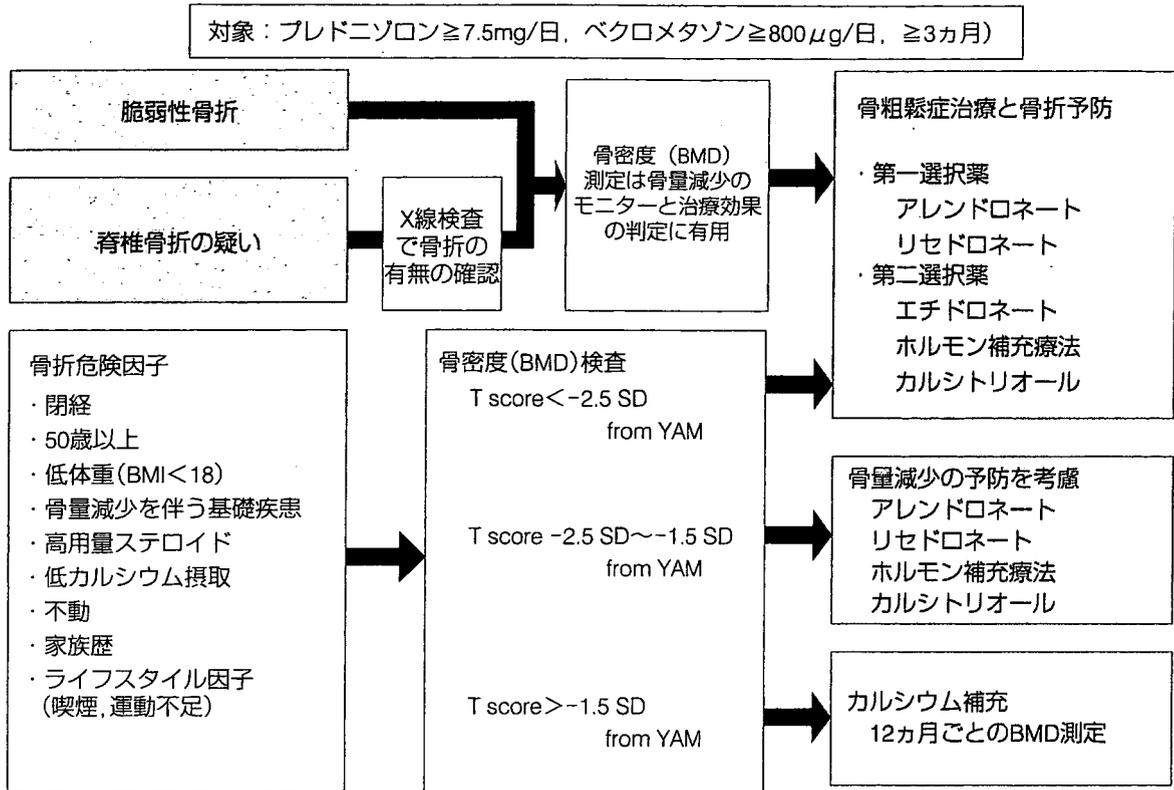


図5 長期ステロイド服用中、服用開始予定患者における骨粗鬆症の管理ガイドライン (オーストラリア, 2001)

### おわりに

この10年間、ステロイド性骨粗鬆症の臨床や治療にかかわるエビデンスは年々蓄積されており、それに伴いガイドラインも改訂されてきている。2005年3月に、わが国でも日本骨代謝学会からガイドラインが発表された<sup>4)</sup>。海外とわが国のガイドラインの相違を表2に示す。各ガイドラインでは対象症例、治療的介入の目安となる骨粗鬆症の危険因子、治療薬剤の選択順位などが若干異なる。これらの相違は、強いグレードのエビデンスが足りない部分であり、どのガイドラインがすぐれているかを論じるのはむずかしい。対象となる症例のステロイド投与量の目安はPSL 5~7.5 mg/日以上が多い。PSL 5 mg/日以下の投与でも骨折リスクが高いという英国の疫学的データが根拠となっているが、高齢者が多いデータベースである。また、ステロイド性骨粗鬆症では骨密度の値にく

らべて骨折がおきやすいことが明らかになっているが、骨質の変化があるのか、短期に骨密度が減少するためかは不明である。そのため、骨密度の絶対値で骨折を予測できるかは明らかでない。今後さらにエビデンスを集積して、いずれのガイドラインも検証と改訂が必要である。

### 文献

- 1) 鈴木康夫：ステロイド誘発骨粗鬆症—疫学・病態・予防治療ガイドライン—. *Osteoporosis Japan* **11** : 427-436, 2003
- 2) van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C : The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis : a meta-analysis. *Osteoporos Int* **13** : 777-787, 2002
- 3) Luengo M, Picado C, Del Rio L *et al* : Vertebral fractures in steroid dependent asthma and involutional osteoporosis : a comparative study. *Thorax* **46** : 803-806, 1991
- 4) Nawata H, Soen S, Takayanagi R *et al* :

表② 各国のステロイド性骨粗鬆症の管理・治療指針の特徴と比較

ガイドライン	対象	治療的介入が必要と 考えられる危険因子	治療薬の選択	その他の特徴
ACR 改訂 2001	一次：PSL $\geq$ 5 mg $\geq$ 3ヵ月 二次：PSL $\geq$ 5 mg	予防的介入 骨密度減少：BMD* $<$ -1	基礎療法：Ca, ビタミンD 補充 一次予防：ビスフォスフォネート 二次予防：ビスフォスフォネート, HRT	一次, 二次予 防を分けて考 える
英国改訂 2002	GC $\geq$ 3ヵ月	①高齢 $\geq$ 65 歳 ②脆弱性骨折 ③骨密度減少：BMD* $\leq$ -1.5	ビスフォスフォネート： BMD 低下, 骨折予防 活性型ビタミン D <sub>3</sub> , HRT, カルシ トニン：BMD 低下予防	エビデンス, 勧告の強さを グレード化
カナダ 2000	すべての GC 服用者	薬物による治療的介入は ステロイド投与量で層別化 (PSL $\geq$ 7.5 mg, $\geq$ 3ヵ月)	全例：Ca, ビタミンD 補充 一次, 二次予防：ビスフォスフォネート	治療前の骨密 度を治療的介 入の目安とし ない
オーストラリア 2001	PSL $\geq$ 7.5 mg BCM $\geq$ 800 $\mu$ g $\geq$ 3ヵ月	①脆弱性骨折 ②骨密度減少： BMD* $<$ -1.5：予防的介入 $<$ -2.5：治療的介入	Ca 補充 第一選択：アレンドロネート, リセドロネート 第二選択：エチドロネート, カルシトリオール, HRT	吸入ステロイ ド薬について も言及. ビス フォスフォネ ート製剤をラ ンク付け
日本 2005	GC $\geq$ 3ヵ月	①脆弱性骨折 ②骨密度減少：BMD $<$ 80% ③PSL $\geq$ 5 mg	第一選択：ビスフォスフォネート 第二選択：活性型ビタミン D <sub>3</sub> , ビタミン K <sub>2</sub>	薬物による治 療的介入の目 安を 3-step

GC：ステロイド, PSL：プレドニゾン/プレドニゾン, BCM：ベクロメタゾン, HRT：ホルモン補充療法, BMD：骨密度 (\*T-score)

- Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research(2004). *J Bone Miner Metab* **23** : 105-109, 2005
- 5) Hochberg MC, Prashker MJ, Rogers EN *et al* : American College of Rheumatology Task Force Osteoporosis Guidelines. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* **39** : 1791-1801, 1996
  - 6) Buckley L, Greenwald M, Hochberg M *et al* : American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis : 2001 update. *Arthritis Rheum* **44** : 1496-1503, 2001
  - 7) Eastell R, Reid DM, Compston J *et al* : A UK Consensus Group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis : an update. *J Intern Med* **244** : 271-292, 1998
  - 8) Bone and Tooth Society, National Osteoporosis Society, Royal College of Physicians, UK : Glucocorticoid-induced osteoporosis : a concise guide to prevention and treatment. 1-57, 2002
  - 9) Adachi JD, Olszynski WP, Hanley DA *et al* : Management of corticosteroid-induced osteoporosis. *Sem Arthritis Rheum* **29** : 228-251, 2000
  - 10) Sambrook PN, Diamond T, Ferris L *et al* : Osteoporosis Australia ; National Asthma Campaign. Corticosteroid induced osteoporosis. Guidelines for treatment. *Aust Fam Physician* **30** : 793-796, 2001

## 総説

## RAの薬物療法と免疫抑制薬

Key words: rheumatoid arthritis,  
immunosuppressive drugs,  
methotrexate,  
leflunomide,  
tacrolimus

東海大学医学部内科学系リウマチ内科

鈴木康夫 若林孝幸  
小宮喜代里 齋藤榮子  
諏訪 昭

## はじめに

関節リウマチ (RA) の薬物療法の中心は、骨破壊進行抑制効果が証明されている疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD) と生物学的製剤に移りつつある。広い意味での DMARD には conventional DMARD (いわゆる社会通念上の DMARD, 古典的 DMARD), 免疫抑制薬, 生物学的 DMARD が含まれる (表 1)。従来から免疫抑制薬と呼ばれているのは移植後の拒絶反応抑制の効能を持つような核酸代謝阻害薬やアルキル化薬であるが, 実際には免疫抑制薬と DMARD の間の線引きは難しい。最近市場に登場した新規 RA 治療薬は, 有効性は高いがその反面, 免疫抑制作用を持ち合わせるため, 感染症や血球減少症など従来の免疫抑制薬と同じような副作用が報告されている。代表的な DMARD であるメトトレキサート, 新規抗リウマチ薬レフルノミドとインフリキシマブの副作用報告をみると, 感染症の内訳は肺炎, 敗血症や日和見感染 (ニューモシテリス肺炎, CMV 感染症, 真菌感染症, 帯状疱疹, 結核) で類似している (図 1)。従って, このような薬剤は免疫抑制薬に分類しても良いと考える。

本稿ではメトトレキサート (MTX), レフルノミド (LEF) と T 細胞選択的阻害薬であるシクロスポリンとタクロリムスを中心に RA 治療薬として使用されている免疫抑制薬の有効性

と安全性を総論的に解説する。

免疫抑制薬の作用機序<sup>7)10)15)</sup>

免疫抑制薬に分類される薬は, 直接 DNA の複製や核酸代謝を阻害する薬剤と T 細胞を選択的に抑制するカルシニューリン阻害薬に大別される。前者には, アルキル化薬であるシクロホスファミド, プリン代謝拮抗薬であるメトトレキサート, アザチオプリン, ミゾリビン, ピリミジン代謝拮抗薬であるレフルノミドがあり, 後者にはシクロスポリンとタクロリムスが分類される。作用機序の詳細は図 2, 3, 表 2 を参照されたい。

## 各薬剤の RA に対する有効性

## 1. メトトレキサート

1) 効果副作用比と継続率: DMARD の臨床試験成績より短期的な有効性と副作用比を検討した報告では, MTX と抗マラリア剤が最も優れていた。最近, Aletaha らが古典的 DMARD の 5 年間の継続率を検討した報告でも, MTX が 40% と最も高かった<sup>1)</sup>。東海大学付属病院通院中の RA 症例の古典的 DMARD の継続率を検討すると, MTX のみ 5 年継続率が 60% を示したが, その他の DMARD は 30% 以下と低く, 欧米の成績と一致した。さらに, MTX の継続率を投与時期別に検討すると, 罹病期間が 2 年未満の早期 RA 例では, 2 年以上の症例に比べて

Clinical application of immunosuppressive drugs for the treatment of rheumatoid arthritis.

Yasuo Suzuki, Takayuki Wakabayashi, Kiyori Komiya, Eiko Saito, Akira Suwa.

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

表1 抗リウマチ薬の分類

分類	薬剤	商品名	骨破壊抑制作用	免疫抑制作用		
DMARD 疾患修飾性抗リウマチ薬	Conventional DMARDs	オーラノフィン	リドーラ			
		アクタリット	モーバー/オークル			
		ロベンザリット	カルフェニール			
		ミノサイクリン*	ミノマイシン*			
		金チオリンゴ酸ナトリウム	シオゾール	◎		
		D-ペニシラミン	メタルカプターゼ	◎		
		ブシラミン	リマチル	○		
		サラズスルファピリジン	アザルフィジン EN	◎		
		レフルノミド	アラバ	◎		
		メトトレキサート	リウマトレックス	◎		
免疫抑制薬		ミゾリビン	ブレディニン			
		シクロスポリン*	ネオール*	◎		
		タクロリムス	プロGRAF			
		アザチオプリン*	イムラン*	○		
		シクロホスファミド*	エンドキサン*			
		生物学的 DMARDs		インフリキシマブ	レミケード	◎
				エタネルセプト	エンブレル	◎
				アダリムマブ#	ヒューミラ#	◎
				トシリズマブ*	アクテムラ*	◎
				アナキンラ (IL-1ra)#	キネレット#	
リッキシマブ*	リッキサン*					
	アパタセプト (CTLA4-Ig)#	未承認	◎			

作用機序や副作用の発現パターンからみて免疫抑制薬としてのプロファイルあり

\* 関節リウマチの保険適応なし、本邦未承認

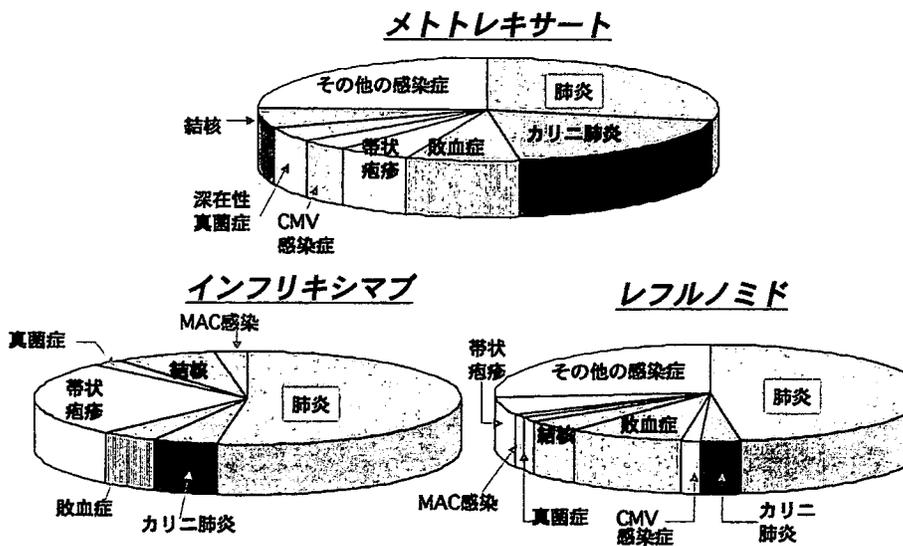


図1 抗リウマチ薬投与中にみられた重篤な感染症

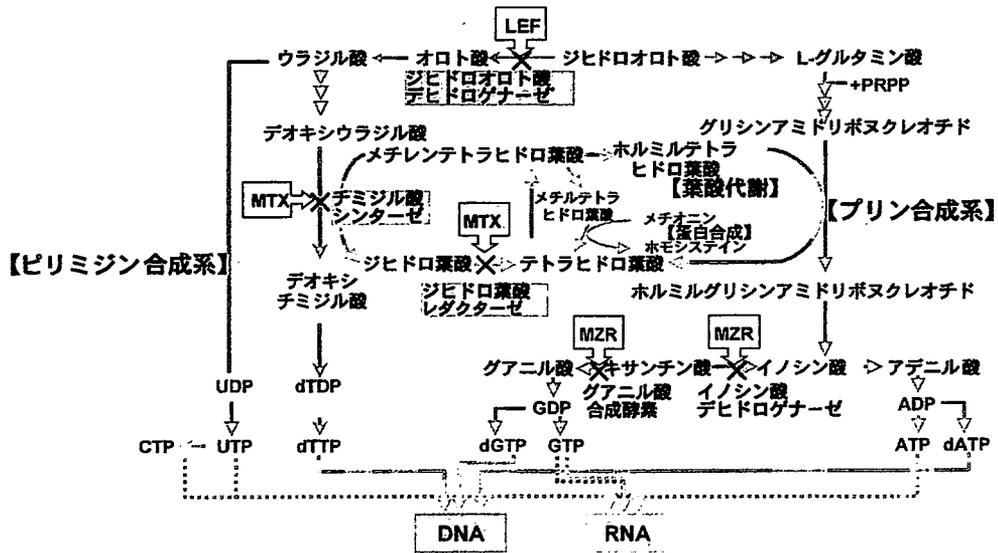


図2 核酸合成 (de novo) と代謝拮抗薬の作用点

MTX: メトトレキサート, MZR: ミゾリビン, LEF: レフルノミド

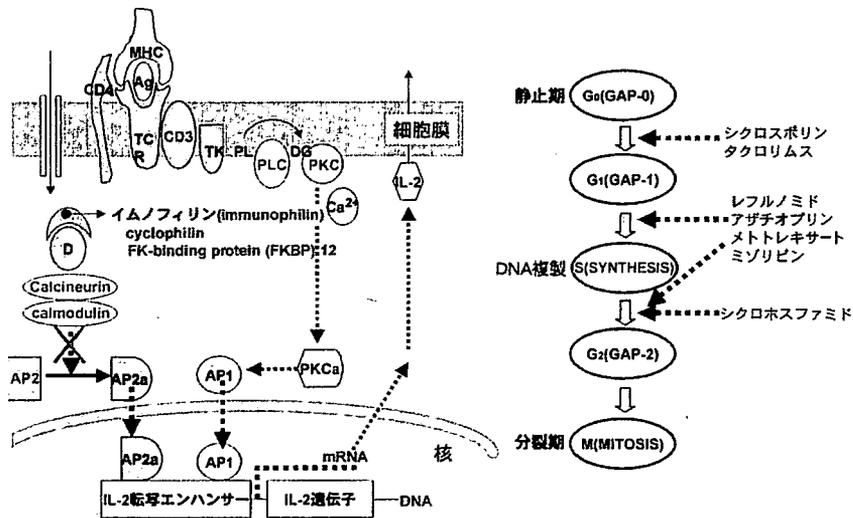


図3 Calcineurin inhibitor の作用機序と免疫抑制薬の細胞周期への影響

有意に継続率が高かった。また、第1, 第2 DMARDとしてMTXを投与した症例の方が第3 DMARD以降に投与された場合に比べて継続率が高かった<sup>16)</sup>。MTXの高い継続率は有効率, 効果の持続性, 安全性が優れていること示すと同時に, 発病早期に使用した方が高い有効率, 継続率が得られることを意味する。活動性の高い例, 他のDMARDの効果不十分例に対しては早期に第1あるいは第2 DMARDとしてMTXを開始することが望ましい。

2) ACR改善率: 海外のDMARDの無作為割付大規模試験の成績では, ACR20改善率は59~65%で, 著効例であるACR50改善率は42~44%, ACR70%改善率も23%と高い有効性を示している。しかし, 国内の週8mgまでの投与量ではここまでの有効性は期待できない。東海大学の検討では週8mgまでの投与量でのACR20, 50反応率は61.4%, 35.1%であるが, 最高週20mgまで投与すれば84.2%, 64.9%と向上する<sup>16)</sup>。危険因子のない症例では, 葉酸を併用すれば高用量まで使用でき高い有効率が本邦

表2 免疫抑制薬の作用機序

薬剤	分類	作用機序	血中半減期
シクロホスファミド	アルキル化剤	肝臓で活性化され、活性体の phosphoramidate mustard が DNA とクロスリンクし、DNA の複製を阻害 T細胞, B細胞ともに抑制 抗炎症作用あり	2~8時間 8.7時間 (mustard)
メトトレキサート	プリン・ピリミジン代謝拮抗剤	化学構造は葉酸誘導体 葉酸代謝の key enzyme ジヒドロ葉酸 (DHF) 還元酵素 (DHFR) と結合・抑制する。さらに、THF 依存的なチミジル酸合成酵素, 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を阻害し、プリン, ピリミジン合成を抑制する。 ホモシステイン→メチオニンの変換阻害による蛋白合成低下	分布相: 1.5~4時間 消失相: 8~15時間
レフルノミド	ピリミジン代謝拮抗剤	ピリミジンヌクレオチドの de novo 合成系の key enzyme であるジヒドロオロト酸脱水素酵素 (DHODH) 活性を可逆的に阻害することにより、活性化リンパ球は G1 期で細胞周期が停止する。	約2週間
アザチオプリン	プリン代謝拮抗剤	6-mercaptopurine (6MP) のイミダゾール誘導体 体内で 6MP に変換、細胞内で inosine monophosphate の類似体, 6MP ribo-nucleotide を形成しプリン合成を阻害。 DNA, RNA 合成に関わる他の酵素もフィードバック機構で抑制。T細胞, B細胞増殖を抑制。	1.7時間 1.2~1.5時間 (6MP)
ミゾリピン		イミダゾール系プリン誘導体 細胞内でリン酸化され、高分子核酸中には取り込まれないで、プリン合成系の IMPDH (inosine monophosphate dehydrogenase), GMPS (guanosine mono-phosphate synthetase) を拮抗阻害し、DNA 合成を抑制。salvage 合成経路には影響しないT, B細胞ともに抑制	2.2時間
シクロスポリン タクロリムス (FK-506)	カルシニューリンインヒビター (calcineurin inhibitors)	特異的結合蛋白 (イムノフィリン) であるシクロフィリン (cyclophilin) や FK 結合蛋白 (FKBP) に結合し、リン酸化酵素であるカルシニューリンを阻害。その結果、IL-2 遺伝子の転写を抑制し特異的にT細胞を抑制	10~30時間 7~20時間

でも期待できるので、投与量の見直しが必要である。

3) 骨破壊進行抑制効果：大規模臨床試験で関節X線上の骨破壊進行を Sharp 法や Larsen 法で評価した成績では、MTX はプラセボに比べて、あるいは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比べても有意に進行を抑制していた。他の DMARD との比較では SSZ, DPC, AUF に比べて優れていた。しかし、TEMP study や ASPIRE study の成績をみるとエタネルセプトやインフリキシマブといった抗 TNF 療法に比べて骨破壊進行抑制効果は劣っており、骨破壊が修復される症例は MTX 単独では多くなかった<sup>9)</sup>。

4) 日常生活機能や生命予後改善効果：MTX の日常生活動作改善効果を HAQ, mHAQ で検討した成績では、プラセボに比べ有意に改善していた。その効果は、SSZ より優れ、レフルノミド (LEF) と同等であった。日常生活動作障害が進んだ RA では生命予後が不良であることが知られているが、MTX 服用者では、非服用者に比べて相対死亡率が有意に低かった。このような生命予後改善効果は SSZ, DPC, GST などの DMARD にはみられず、MTX に限られたものであった。また、近年、RA 患者で心筋梗塞が減少しているのは MTX の積極的使用が一因と考えられている。

5) DMARD 併用療法の基本薬としての MTX : DMARD, ステロイド, 生物学的製剤を含めた併用療法で有用性が前向き研究で確認されている組合せは少ないが, その総ての組合せに MTX が含まれている。本邦で使用可能な DMARD では MTX とブシラミンの同時併用療法が各単剤に比して有効率が優れていることが報告されている。生物学的製剤も MTX との併用が欧米の基本的な立場である。インフリキシマブは MTX との併用が必須であるが, エタネルセプト, アダリムマブ, トシリズマブも TEMPO study, PREMIER study, CHARRISMA study で MTX との併用が単剤に比して効果が優れている事が示されている。

## 2. レフルノミド

1) ACR 改善率<sup>4)13)14)</sup>: 海外でのスルファサラジン (SSZ) や MTX との大規模比較試験の ACR 20% 反応者は 51~55% と既存の抗リウマチ薬と比べ高い数字を示しており, 国内試験でも 52.6% とほぼ同様の有効性であった。著効例である ACR50% 反応者も海外試験で 31~34%, 国内試験で 21.8% とよい結果である。他の抗リウマチ薬との比較では 6~12ヶ月の ACR 反応率は SSZ や MTX とほぼ同等と考えられる。

2) 効果の持続性: 海外試験 2 年目の成績では有効性は持続し, 2 年目の ACR 反応率は SSZ より優れていた。欧州試験に参加した症例の 5 年間の追跡研究では, ACR 反応率に減弱は見られなかった。

3) 日常生活機能の改善効果: 日常生活機能改善効果が優れているのは LEF の特徴である。北米の MTX 比較試験や欧州の SSZ 比較試験において HAQ, mHAQ あるいは SF36 により評価した日常生活機能改善効果は SSZ や MTX よりも優れていた。米国では RA 患者における日常生活機能の改善という効能が承認された。

4) 骨破壊進行抑制効果: Larsen 法や Sharp 法を用いて, 関節列隙の狭小化や骨びらんの進行度を評価した成績では, placebo と比較し有意に関節破壊の進行を抑制し, その効果は SSZ や MTX と同等か, やや優れていた。

5) 効果発現までの期間: 高用量初期投与量があるため, 効果の発現は早い。RA に対する効果は投与後 4 週目から認められる。海外の SSZ や MTX との比較試験でも 4 週目の ACR 反応率は LEF が有意に優れていた。従来 DMARD では効果の発現まで 2~3ヶ月を要することが多かったので, 速効性が期待できるのは LEF の長所といえる。

3. タクロリムス<sup>9)10)</sup>: 65歳以下を対象とし 3 mg/日を投与した国内臨床試験の成績では, ACR20 反応率は 49%, ACR50 反応率は 27.5% と SASP, LEF と同等の高い改善率を示している。ACR 各指標は投与 4 週目より有意な改善を示している。65歳以上の高齢者を対象に 1.5 mg/日を投与した試験では ACR20, 50 反応率はそれぞれ 50%, 18.5% であった。高齢者では 1~1.5 mg/日の投与量でも効果は期待できる。

4. ミゾリピン: 用量探索試験では投与量 150 mg/日で全般的改善度が改善以上は 24.0%, 300 mg/日では 26.5% であった。やや改善以上では 300 mg/日投与が 52.9% と 150 mg/日の 34.0% より優れていた。二重盲検試験で ACR 改善率を検討した成績はないが, 単剤では著効例は少ない。

5. シクロスポリン<sup>5)6)</sup>: ACR20, 50, 70 反応率がそれぞれ 47%, 25%, 12% との報告や骨破壊進行抑制効果も報告されているが, 単剤での有効率は MTX や SASP より劣っている。

## 各薬剤の RA 治療における適応

1. メトトレキサート: MTX は DMARD の標準薬であり, また併用療法における anchor DMARD でもある。わが国では 1st-line DMARD としては, まだ認識されていないが, 若年の活動性の高い例では, 第 1 選択薬として使用している。高齢者, リウマチ肺合併例, 腎機能低下例など慎重投与例を除けば, 第 1~2 選択薬として 6ヶ月以内に投与開始した方が, 有効率, 継続率が高い。また, 生物学的製剤の使用が普及しても, 基本的な使用法は MTX との併用と考える。

2. レフルノミド：LEFは優れた有効性を持つ薬剤であるが、免疫抑制作用が比較的強く、副作用発現時は重症化する可能性があるため、高齢者では使用を避ける。MTX効果不十分例でも効果が期待できる点、貴重な薬剤である。肺合併症がない活動性の高い若年症例では第1, 2選択薬として考えても良い。

3. タクロリムス：国内試験の成績は、LEFと同等であり、MTX効果不十分例に対してもACR20, 50反応率は41.5%, 22.6%と高い数値を示している。単剤での骨破壊進行抑制効果は証明されていないが、第2選択薬として考慮されても良い。また、投与量半量で高齢者に対する臨床試験が行われて下り、比較的高齢者にも投与可能である。皮膚筋炎などの間質性肺炎に対する投与経験もあるので、リウマチ肺合併例でも禁忌ではない。薬価が高いため第1選択薬としては使用しづらい。

4. ミゾリピン：RA活動性がそれほど高くない例、他のDMARDや免疫抑制薬が使用できない例が適応となる。今後は投与量の増量や相乗作用が期待されるMTXのようなプリン代謝阻害薬との併用療法が考慮される。MTX効果不十分例に対して、週1日MTX服用日にMZR 300 mgを投与したところ半数例で効果が得られたとの報告がある。少数例のオープン試験であるため多数例での検討が今後必要である。

5. シクロスポリン：保険適応外使用であり、他のDMARD無効例や間質性肺障害合併などで他の薬剤が使用できない例が適応となる。また、単剤では関節炎に対する効果は弱いので、有効性が報告されているMTXとの併用など他剤との組合せで投与を考えてもよい。

6. シクロホスファミド(CY)とアザチオプリン(AZ)：CYはRAの関節炎に対して投与されることはまずないが、古典的結節性多発動脈炎類似の中小動脈の壊死性動脈炎を伴う症例では良い適応である。RA治療薬としてのAZは歴史が古く、有効性も確立しているし骨破壊抑制作用も報告されている。新規薬剤が承認されてからは、使用頻度が減少している。多剤抵抗

性で生物学的製剤が使用できない症例や複数の関節外症状(間質性肺炎、皮膚潰瘍、強膜炎、多発性単神経炎など)を伴う症例が適応となる。

### 各薬剤の副作用の特徴と投与上の注意点(表3)

#### 1. メトトレキサート

1) 頻度の多い副作用：副作用中止の原因で多いのは肝酵素上昇、皮疹、悪心、脱毛、白血球減少である。自験例の検討では66%の症例に有害事象がみられたが、一過性のものや葉酸併用で継続できるものが多い。肝酵素上昇、口内炎、白血球減少、嘔気は用量依存的副作用であり、MTX投与量が0.2 mg/kg体重以上になると相対危険率は10倍高くなる<sup>17)</sup>。しかし、葉酸3-5 mg/週の併用でほとんど予防・治療が可能である。

2) 重篤な副作用：リウマトレックス承認以来、2005年5月までに154例のMTXとの関連が否定できない死亡例が報告されている<sup>11)</sup>。重要な死因は骨髄障害、間質性肺炎、感染症、リンパ増殖性疾患、ウイルス性肝炎急性増悪などである。骨髄障害は腎機能低下例、葉酸未使用例に多い。決して投与量は多くないが危険因子を持つ例に発症している。

急性間質性肺障害は1~2%程度に起きるが早期にステロイド治療を行えば約2週間で改善する。間質性肺障害では発症から医療機関受診までの期間が長い症例の予後が不良であり、患者教育が重要である。MTX開始後1年以内に約80%が発症しているため、この期間は特に患者への注意の喚起が必要である。

感染症では肺炎、敗血症に注意が必要で、ニューモシステイスやCMV肺炎のような日和見感染の報告もみられる。感染症を疑う高熱、気道症状などがあるときは、MTX治療を中断する。2週間までの中断では治療効果がすぐ落ちることはない。

#### 2. レフルノミド(LEF)

1) 頻度が多い副作用：海外及び国内臨床試験の成績では下痢、吐き気、脱毛、皮疹、高血圧、肝機能検査異常が多い<sup>2)4)13)14)</sup>。特徴的な副作用

表 3 免疫抑制薬の一般的投与量と副作用

薬剤と剤型	一般的投与量	保険適応	禁忌・慎重投与	頻度が多い	重篤	特殊
メトトレキサート			(禁) 肝疾患	肝機能異常	間質性肺炎	リンパ増殖疾患
ミソトレキサート錠 (2.5 mg)	5~15 mg, 週1~2日	抗癌薬	HB, HCV 陽性例 腎不全	口内炎 皮疹	骨髄障害 肝線維化	催奇形性 結節症
リウマトレックスカプセル (2 mg)	4~8 mg, 週1~2日(保険上)	RA	(慎) 間質性肺病変, アルコール常飲者	胃腸障害	易感染性	血管炎
レフルノミド	初期投与量	RA	(禁) 間質性肺病変	下痢, 脱毛	間質性肺炎	高血圧
アラバ錠 (100, 20, 10 mg)	10 mmg×3日間 維持量: 10~20 mg		(慎) 高齢者, 低蛋白血症, HB, HCV 陽性例	皮疹	骨髄障害 易感染性	
アザチオプリン	1.5~2 mg/kg 体重	腎移植	(禁) 肝疾患 (HB, HCV+例),	肝障害 胃腸障害	骨髄障害 発癌性	催奇形性
イムラン錠 (50 mg)	(75~100 mg/日)				易感染性	
アザニン錠 (50 mg)	分1~2					
シクロホスファミド	1.5~2 mg/kg 体重	抗癌薬	(禁) 妊娠希望の若年女 性, 排尿障害(前立腺疾 患など残尿あり)	胃腸障害	骨髄障害	生殖機能障害
エンドキサン末	(75~100 mg/日),			白血球数減少	発癌性	催奇形性
エンドキサンP (50 mg)	分1~2			脱毛	易感染性	出血性膀胱炎
注射用 (100, 500 mg)	点滴静注 (500~750 mg/回, 月1回)					
ミゾリピン	150 mg, 分3	腎移植		胃腸障害		催奇形性
プレディニン錠 (25, 50 mg)		RA ループス腎炎 ネフローゼ				
シクロスポリン	1~4 mg/kg 体重	臓器移植	(禁) 腎不全	多毛	腎障害,	筋症, 末梢神経障害, 神
サンディミュンカプセル	分1~2	ネフローゼ	HB, HCV 陽性例	歯肉肥厚	腎不全	経バーチエット誘発
ネオールカプセル (25, 50 mg)		乾癬	(慎) 腎機能低下, 高血 圧, 耐糖機能異常	しびれ	急性肺炎	相互作用多し
内用液10%		バーチエット病		BUN, Cr 上昇	易感染性	(マクロライド, アゾール 系抗真菌剤, Ca 拮抗 薬, 抗癌薬)
注射液0.25 g		赤芽球癆 再生不良性貧血		肝機能異常		
タクロリムス(FK-506)	(成人)3mg/日, 分1	臓器移植	(禁) 腎不全	BUN, Cr, カ	腎障害, 腎不全	相互作用多し
プログラフィカプセル (0.5, 1.5 mg)	(高齢者)1~1.5 mg/ 日, 分1	重症筋無力症 RA	HB, HCV 陽性例 (慎) 腎機能低下, 高血 圧, 耐糖能異常 心疾患	リウム 尿酸上昇 高血糖 振戦, 頭痛	中枢神経障害 易感染性 不整脈, 心不全	(CyA に同じ)

は下痢, 脱毛, 高血圧である。下痢や軟便は用量依存性があり減量で軽減され継続できることが多い。脱毛は皮膚障害の1/4を占めるが投与中止に至るような重症例は少ない。皮疹はアレルギーに基づくもので、薬剤が体内に長期残っているため投与中止しても増悪する場合もあり、また重症なStevens-Johnson症候群も報告されているので注意が必要である。高血圧はすでに降圧剤治療中の症例がコントロール不良になる例が多い。

2) 重篤な副作用: 肝障害, 感染症, 血球減少症は重篤になりうるため, 市販後調査でも重点調査項目に取り上げられた。肝機能障害は軽度

のもが多く減量で継続できる場合もあるが, 黄疸を伴い入院が必要な症例の報告もある。用量依存性でLoading doseを使用している症例に多く, MTX等の他DMARD併用例も注意が必要である。感染症は気道感染が多いが, 肺炎, 帯状疱疹, 敗血症のような重症例やニューモシスティス肺炎のような日和見感染症の報告もある。重症な血小板減少や白血球減少は約1%弱みられている。いずれも投与開始後3ヶ月以内に8割が発症している。

3) 間質性肺障害<sup>2)3)12)</sup>: 間質性肺炎は海外では発症率は0.017%と極めて低いが, 本邦では約100倍高く, また死亡率も高いため問題となっ

た。2005年6月末までに76例（因果関係なしも含む）の報告があり、死亡例や重篤例が多い。すでに間質性肺病変がある例ではない症例に比して10倍発症率が高いので禁忌である。また、低アルブミン血症（ $<3.0$  g/dl）、男性、喫煙者でも発症率がやや高い。症状は咳嗽、呼吸苦、胸痛で発熱ない例も多い。アラバ外部安全性評価委員会の特別委員会で詳細が検討され、CT画像分類や死亡例解析も報告されている<sup>12)</sup>。胸部CT画像ではDADパターンは予後不良で死亡率が高い。HRパターンのステロイド反応性は良い。死亡例の病理学的検討ではDADの新旧病変に加えて日和見感染が重複している例が多い。LEFは予想以上に免疫抑制作用が強く、また重症例ではコレステラミンの服薬が困難なことからLEFと治療に使用する大量ステロイドによる免疫抑制作用も加わり、日和見感染のリスクが高くなると考えられる。

3. タクロリムスとシクロスポリン：カルシニューリン阻害薬の共通する副作用は腎障害、肝障害である。副作用の発現と血中トラブ濃度の間には密接な関係があり、TDMが重要である。CsAでは200 ng/ml以上、FKでは20 ng/ml以上となると副作用の頻度が増加する。RAではCsA 150 ng/ml、FK-506 10 ng/ml以下に抑えておく方が安全である。高血圧、高脂血症、高血糖、神経障害も両薬剤でみられるが、その頻度は両者で異なる。また、歯肉腫脹、肥厚はシクロスポリンに多く、不整脈はタクロリムスに多い。両薬剤とも、肝臓のチトクロームP-450で代謝されるので、P-450に影響する多くの薬剤との相互作用がある。

4. ミゾリピン：肝機能障害や消化器症状が比較的多い。免疫抑制剤に一般的にみられる骨髄障害、脱毛、易感染性などの副作用は少なく、重篤な副作用も稀である。また、薬物相互作用も報告されていない。

5. シクロホスファミドとアザチオプリン：細胞障害性薬剤で、胃腸障害、白血球減少、脱毛などの副作用がみられる。重篤な骨髄障害や日和見感染症に注意が必要である。特殊な副作用として出血性膀胱炎と生殖機能障害があ

る。CYは腎排泄性で、代謝産物であるacroleinには膀胱刺激性がある。出血性膀胱炎は一度起きると難治性で、膀胱腫瘍の発症にもつながる。経口投与では10%前後発症するといわれるが、IV-C療法では合併頻度は低い。十分な水分摂取や輸液により利尿をつけることで予防がある程度可能である。保険適応ではないが、IV-CY療法の際にはmesna（ウロミテキサン）を併用すると出血性膀胱炎を減らすことができる。CYは生殖細胞を直接傷害し、不可逆的な無月経、無精子症を起こす。無月経は若年ほど起こりにくいことが明らかになっているが、妊娠希望の女性に使用する際は十分な説明が必要である。

AZPの頻度が多い副作用は肝機能障害、消化器症状である。CYに比べて重篤な副作用は多くないが、骨髄障害野脱毛が稀みられる。

## 文 献

- 1) Aletaha, D., Smolen, J.S.: Effectiveness profiles and dose dependent retention of traditional disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis. An observational study. *J. Rheumatol.*, 29: 1631-1638, 2002.
- 2) アラバ®錠全例調査(使用成績調査) <http://www.aventis.co.jp/arava/aravad/>
- 3) アベンティスファーマ株式会社 社内資料
- 4) Emery, P., Brteedveld, F.C., Lemmel, E. M., et al.: A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 39: 655-665, 2000.
- 5) Ferracciolo, G.F., Gremese, E., Tomietto, P., et al.: Analysis of improvements, full responses, remission and toxicity in rheumatoid patients treated with step-up combination therapy (methotrexate, cyclosporinA, sulphasalazine) or monotherapy for three years. *Rheumatology*, 42: 892-898, 2002.
- 6) Gerards, A.H., Landewe, R.B., Prins, A.

- P., et al.: Cyclosporin A monotherapy versus cyclosporine A and methotrexate combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized placebo controlled trial. *Ann. Rheum. Dis.*, 62 : 291-296, 2003.
- 7) Gorantla, V.S., Barker, J.H., Jones, J.W., et al.: Immunosuppressive agents in transplantation.: Mechanisms of action and current anti-rejection strategies. *Microsurgery*, 20 : 420-429, 2000.
- 8) Klareskog, L., van der Heide, D., Jager, J.P., et al.: Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double blind randomized controlled trial. *Lancet*, 363 : 675-681, 2004.
- 9) Kondo, H., Abe, T., Hashimoto, H., et al.: Efficacy and safety of tacrolimus (FK-506) in treatment of rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo controlled dose finding study. *J. Rheumatol.*, 31 : 243-251, 2004.
- 10) Kremer, J.M.: Methotrexate and leflunomide: Biochemical basis for combination therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Sem. Arthritis Rheum.*, 29 : 14-26, 1999.
- 11) リウマトレックスカプセル 適正使用情報 副作用の予防対策, 第10版, ワイス株式会社, 2005.
- 12) Sakai, F., Nomas, S., Kurihara, Y., et al.: Leflunomide-related lung injury in patients with rheumatoid arthritis: imaging features. *Mod. Rheumatol.*, 15 : 173-179, 2005.
- 13) Smolen, J.S., Kalden, J.R., Scott, D.L., et al.: Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, multicentre trial. *Lancet*, 353 : 259-266, 1999.
- 14) Strand, V., Cohen, S., Schiff, M., et al.: Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Arch. Intern. Med.*, 159 : 2542-2550, 1999.
- 15) 鈴木康夫, 市川陽一: リウマチ・膠原病に用いられる免疫抑制薬. *リウマチ科*, 25 : 381-390, 2001.
- 16) 鈴木康夫, 若林孝幸, ジャクソン加奈子, 他: Methotrexate (関節リウマチー成因研究から治療の新時代へー). *日本臨床*, 63 : 498-502, 2005.
- 17) 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.*, 28 : 273-281, 1999.
- 18) Yocum, D.E., Furst, D.E., Kaine, J.L.L., et al.: Efficacy and safety of tacrolimus in patients with rheumatoid arthritis; a double-blind trial. *Arthritis Rheum.*, 48 : 328-337, 2003.

## 《治療薬の使い方とピットフォール》 抗リウマチ薬 (DMARDs)

鈴木康夫 諏訪 昭 若林孝幸  
齋藤榮子 小宮喜代里\*

### 要 旨

- 関節リウマチ (RA) の骨破壊進行を抑制する抗リウマチ薬 (DMARDs) は RA 治療の中心的な薬剤である。
- RA の好発部位 3カ所に腫脹があれば RA が疑われ、DMARDs 開始の目安となる。
- DMARDs の選択にあたっては、RA 疾患活動性 (DAS)、罹病期間、リウマトイド因子 (RF) や骨破壊の有無を考慮する。活動性が高く (DAS > 5.1)、RF 陽性、骨破壊のある症例では、methotrexate, leflunomide などの strong DMARDs を早期より使用する。
- DAS 3.2 以下、ACR 70% 改善率以上を治療目標とすれば、骨破壊進行は抑制される。

### はじめに○

関節リウマチ (RA) は、慢性増殖性滑膜炎により骨・軟骨破壊が起こり、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 の自然歴を遅延・停止させる疾患修飾薬 (抗リウマチ薬 (DMARDs)、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」の概念が提唱され、発症早期より DMARDs や生物学的製剤で積極的に治療することが薦められている。

本稿では、DMARDs を開始するタイミング、薬剤の選択、エスケープ時の対策を含めた使用法のコツを解説する。

### 開始のタイミング○

最近のエビデンスに基づき、RA 発症早期から抗リウマチ薬 (DMARDs) を開始することが薦められている。その一つの理由として、軟骨・骨破壊は発症後最初の 1 年以内の進行が速く、また一度関節破壊が起これば修復されないことがあげられる<sup>1)</sup>。

もう一つの理由は、RA に対する DMARDs や生物学的製剤の有効性は、発症早期に開始するほど高いことが報告されているからである。極早期の治療開始は効果の質においても差があり、自然経過を変え、非破壊過程への転換や寛解誘導に影響するといわれる (window of the therapeutic opportunity)。prednisolone 大量、methotrexate (MTX)、sulfasalazine (SSZ) による step-down 治療 (COBRA study) では、初期の強力な治療は、ステロイド中止後も骨破壊の進行が抑えられていた<sup>2)</sup>。早期 DMARDs 治療の有効性におけるメリットは有効率、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 (Table

\* Y. Suzuki (教授), A. Suwa (助教授), T. Wakabayashi, E. Saito, K. Komiya: 東海大学リウマチ内科。

Table 1. 早期 DMARDs 治療の有効性に与える影響

1. 有効率 (ACR response rate)
・発病早期 (1 年以内) に MTX や DMARDs 治療を開始した症例では、ACR 反応率が高い
・ < 1 年 : ACR 20 (MTX) = 60%
・ versus > 10 年 ACR 20 = 40% [文献 3) より引用]
2. 寛解率
・発病早期に DMARDs 単剤治療を開始した症例では、遅れた症例より寛解率が高い
治療開始 4 か月以内 : 35%
versus 治療開始 4 か月以降 : 10% [文献 4) より引用]
3. 骨破壊進行抑制効果
・MTX 治療開始時、骨びらん (+) の症例では進行率が高く、27% のみが非進行例
・MTX 治療開始時、骨びらん (-) の症例では進行率が低く、非進行例は 69% [文献 5) より引用]
・DR 4 (shared epitope) を有する例では、DMARDs 治療開始が遅れると骨破壊進行が速い [文献 6) より引用]
4. 治療効果の持続性
① 継続率
・発病後 2 年以内に MTX を開始した症例では、10 年以上経過した症例に比べて継続率が高い (自験例)
・罹病期間 20 年以上の症例では、MTX 継続率が低い
② エスケープ現象
・MTX 治療中のエスケープ現象は、罹病期間が長く stage が進行した例に頻度が多い [文献 7) より引用]

1) ことである<sup>3~7)</sup>。

したがって、X 線写真上の骨びらんの出現や ACR 分類基準を考慮して DMARDs を開始するのでは遅いと考えられる。欧米のリウマチ医のアンケート調査でも、RA の疑いで DMARDs 治療を開始する医師が増加している<sup>8)</sup>。

3 関節の腫脹がある場合、あるいは 3 か所未満でも MCP や MTP 関節のように比較的 RA に特異的な部位に腫脹がみられれば、RA である確率が高い。Emery ら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 か所以上の腫脹、MCP/MTP 関節炎、30 分以上の朝のこわばりをあげている<sup>9)</sup>。

筆者も RA に特徴的な滑膜炎が好発部位にみられれば、RF や抗 CCP 抗体などを参考に、DMARDs 治療を開始している。

選択基準○

本邦で使用可能な抗リウマチ薬は、Table 2 のごとく 11 種類ある。Felson は DMARDs の有効性を

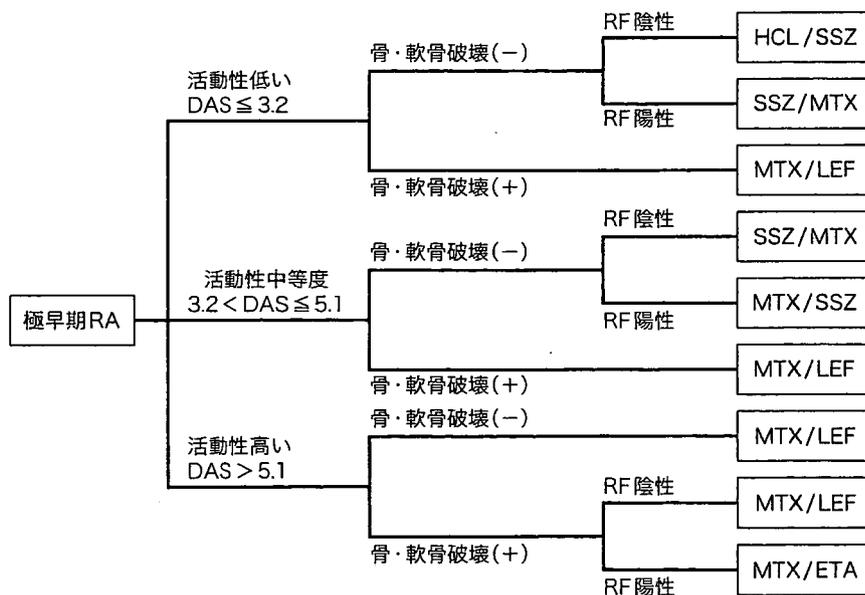


Fig. 1. 極早期 RA に対する第一選択 DMARDs の decision tree (2004 proposal of the French Society of Rheumatology)

DAS : disease activity score, RF : rheumatoid factor, HCL : hydroxychloroquine, SSZ : sulfasalazine, MTX : methotrexate, LEF : leflunomide, ETA : etanercept

[文献 12) より引用]