

Fig. 2. DMARDs 選択の目安

検討した臨床試験の成績を meta-analysis し、治療効果を比較すると、MTX, SSZ, D-penicillamine, 注射金葉が経口金剤に比べて有意に優れていた¹⁰⁾。

この結果から、治療効果の高い薬剤を strong DMARDs と位置付け、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、ACR 改善率や以前の本邦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薬剤が strong DMARDs に該当し、RA 治療の中心となる。

DMARDs の選択にあたって考慮すべきは RA 疾患活動性、骨破壊の有無、罹病期間である。関節破壊の予後因子として、高い疾患活動性(DAS 5.1 以上)、大関節障害、RF 陽性、既骨破壊、DR4 (shared epitope) 陽性などがある¹¹⁾。フランスリウマチ学会より示された初期 RA に対する第一選択 DMARDs の decision tree も、活動性と骨破壊や RF の有無で DMARD の決定を行う¹²⁾ (Fig. 1)。

実際の診療では、DR4 の検査などは簡単にできないので発病 2 年以内であれば、活動性が高く、骨

破壊があるようであれば活動性の速やかな沈静化が必要であり、MTX, LEF あるいは併用療法を選ぶ。効果が不十分であれば生物学的製剤を考慮する。筆者は DMARDs 選択の一応の目安として Fig. 2 のように考えている。また、罹病期間が 2 年以上の症例では 1 年未満の症例に比べて 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。

第一 DMARDs で治療を開始した後は、3ヵ月目には治療効果を DAS を参考に評価し、治療効果が不十分なのに同じ薬剤を継続することは避ける。

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 response rate (20%, 50%, 70%, 90%) あるいは DAS (disease activity score) が評価に用いられている。

重要なのは骨破壊が進行していないかどうかということなので、関節単純 X 線撮影を 1 年ごとに行い、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

Table 2. 本邦における DMARDs 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	sodium aurothiomalate(シオゾール)	約 40%以上の有効率	遅	◎	(-)
	bucillamine(リマチル)	≥中等度改善: 40% ACR 20: 48%	中	○	(-)
	D-penicillamine(メタルカプターゼ)	≥中等度改善: 65% (300~600 mg/day)	中	○	(-)
	methotrexate(リウマトレックス)	≥中等度改善: 60%(6 mg) 64%(9 mg)	速	◎	強
	salazosulfapyridine(アザルフィジン EN)	≥中等度改善: 58%	速~中	◎	(-)
	leflunomide(アラバ)	ACR 20: 52.6%	速	◎	強
	tacrolimus(プロGRAF)	ACR 20: 49% ACR 50: 27.5%	速	no data	強
	イグラチモド: T-514(未発売) (ケアラム, コルベット)	ACR 20: 53.4~62.5%	中	○	(-)
mild DMARDs	auranofin(リドーラ)	≥中等度改善: 40%	遅	no data	(-)
	actarit(オークル, モーバー)	≥中等度改善: 37%	遅	no data	(-)
	lobenzarit(カルフェニール)	≥中等度改善: 33%	遅	no data	(-)
	mizoribine(プレディニン)	全般的改善度≥改善: 24%	遅	no data	弱

◎: 確実, ○: エビデンスあり.

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関連が指摘されている。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, DAS<3.2 の低活動性や ACR 70% 改善以上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% response や DAS moderate response 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。

エスケープ現象の対処法○

DMARDs 治療の問題点の一つとして, 治療を継続しているにもかかわらず, 治療効果の減弱(エスケープ現象)がみられることがあげられる。エスケープ現象の判定は確立していない。しかし筆者は ACR コアセットの 20% 以上悪化した場合や DAS による疾患活動性がワンランク上昇したときは, 治療効果の減弱と考えている。

MTX に関しては, 治療効果が減弱しても 2~2.5 mg/week の増量でほとんどの場合, 治療効果

が再び得られる⁷⁾。その際, 保険適用外の用量(週 8 mg を超える)になる場合は, IC を取得し, 葉酸の併用を原則とする。

一般には, DMARDs の治療効果が減弱した場合は薬剤の変更や追加を行う。追加併用する場合は, 有効性が証明されている組み合わせ(bucillamine+MTX, 注射金剤+MTX など)を優先する。

副作用への対応○

積極的に DMARDs 治療を行う場合, 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起こりやすいので, 薬剤の選択にあたっては注意を要する。

副作用の対処にあたっては以下の点に注意する。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)によって起こる副作用では発現時期が違うので注意する。①は MTX 肺臓炎や SSZ の皮疹, 血球減少のように治療開始後 6ヵ月以内に起こりやすい。②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, 用量どおりでな

く、LEFの初期投与量は避けてもよいし、bucilamineやtacrolimus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, tacrolimus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な日和見感染が起こりうる。⑥特殊な副作用：SSZによる薬剤性過敏症候群(DIHS)は伝染性単核球症と臨床的に類似しているので覚えておく。⑦薬剤を継続できる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。MTXによる肝酵素上昇や軽度の血球減少は葉酸併用で改善し継続できる。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法(ロイコポリンやcolestyramine)が必要な薬剤は速やかに行う。

文 献○

- 1) Van der Heijde DMFM : Radiographic imaging : the "gold standard" for assessment of disease progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 39 (suppl. 1) : 9, 2000
- 2) Boers M et al : Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 350 : 309, 1997
- 3) Anderson JJ et al : Factors influencing response to treatment in rheumatoid arthritis : the importance of disease duration. *Arthritis Rheum* 43 : 22, 2000
- 4) Möttonen T 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, 2002
- 5) Rich E et al : Paucity of radiographic progression in rheumatoid arthritis treated with methotrexate as the first disease modifying antirheumatic drug. *J Rheumatol* 26 : 259, 1999
- 6) Lard LR : Early and aggressive treatment of rheumatoid arthritis patients affects the association of HLA class II antigens with progression of joint damage. *Arthritis Rheum* 46(4) : 899, 2002
- 7) 鈴木康夫ほか : 慢性関節リウマチに対するメトトレキサート療法中にみられる治療効果の減弱(エスケープ現象)に関する研究. *リウマチ* 38 : 6, 1998
- 8) Aletaha D et al : Attitudes to early rheumatoid arthritis : changing patterns. Results of a survey. *Ann Rheum Dis* 63 : 1269, 2004
- 9) Emery P et al : Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis : evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 61 : 290, 2002
- 10) Fleson DT et al : Use of short-term efficacy/toxicity tradeoffs to select second-line drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 35 : 1117, 1992
- 11) van der Heijde DM 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, 1992
- 12) Le Loët X 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, 2005
- 13) van Gestel AM 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, 1998
- 14) Puolakka K 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, 2005

MTXとその問題点

鈴木康夫*¹・諏訪 昭*²・若林孝幸*³
齋藤榮子*³・小宮喜代里*³

abstract

メトトレキサート (MTX) は有効率、継続率が最も高く骨破壊進行抑制効果、生活機能改善、生命予後改善効果が実証されているDMARDで、standard DMARDあるいはanchor DMARDと位置づけられている。活動性が高く、リウマトイド因子陽性、骨びらんがある症例では第一選択薬に考慮すべきDMARDである。本邦では投与量の上限が週8mgに制限されているが、週10~15mgで著効を示す例も多く、またエスケープ現象が起きたときにも対応できない。欧米並みの用量を使用する際は、高齢者や腎機能低下例など副作用危険因子がないか確認し、葉酸を必ず併用する。葉酸併用により用量依存性副作用は予防できるが、治療効果も減弱するので、週3~5mg (MTX投与量の3分の1程度) で十分である。腎不全やHBV陽性例は禁忌であり、ニューモシスティス肺炎など免疫抑制に伴う日和見感染にも注意が必要である。

はじめに

メトトレキサート (MTX) は高いACR改善率、骨破壊進行抑制効果、生活機能改善、生命予後改善効果のすべてが実証されている唯一のDMARDである。世界中でDMARDsの標準薬に位置づけられており、DMARDsや生物学的製剤との併用療法においても中心的薬剤でありanchor DMARDとも位置づけられている。ACRのRA治療ガイドラインの中心的薬剤であり、本邦のRA治療ガイドラインでも有効性に関するエビデンスが高いAランクの薬剤に分類され、年々使用量は増加している。しかし、適応、投与量や重篤な副作用など臨床的な問題点も多い。本稿では、RA治療におけるMTXの適応、投与方法 (用量や葉酸投与方法) および副作用について問題点を整理して解説する。

適応

本邦では添付文書上、他のDMARDsが無効であった場合に限定されている。しかし、発病早期からのMTX治療は有効率が高く、骨破壊進行抑制効果が優れており、効果の減弱 (エスケープ現象) が起きにくい。また、発症早期に使用した場合や、第1あるいは第2DMARDとして使用したほうが高い継続率が得られる (図1)。MTXをなるべく早期に開始すべきは、予後不良因子をもつ症例である。これまでの検討では、①高いRA疾患活動性 (DAS>5.1)、②すでにX線写真上骨びらんがみられる、③リウマトイド因子 (RF) 陽性では骨破壊進行が速くADL障害をきたしやすい¹⁾。このような症例では、効果の発現が比較的速く、有効率が高く、骨破壊進行抑制効果が明確なMTXを第一選択薬として使用すべきである。最近のフランスリウマチ学会の初期RAに

*1 東海大学医学部内科学系リウマチ内科教授

*2 東海大学医学部内科学系リウマチ内科助教授

*3 東海大学医学部内科学系リウマチ内科

対するDMARD選択指針においても、このような症例にはMTXが薦められている(図2)²⁾。特に50歳未満の症例は、副作用の発現頻度も低いので、著者は積極的に使用している。

投与法

1 用量

MTXの治療効果には用量反応性がみられるが、

最近の臨床研究から週15~20mgでほぼ最大に達すると考えられる。東海大学におけるRA60例の検討ではMTXのACR20, 50, 70改善率はそれぞれ84.2%, 64.9%, 35.1%であった。しかし、40%の症例が週10mg以上の用量が必要であり、週8mgまでの用量ではACR20, 50, 70改善率は61.4%, 35.1%, 12.3%と減少した(図1)。MTXを週10mg以上使用することで、有効例、著効例が増加し、エスケープ現象をきたした症例に対しても対応できる³⁾。しか

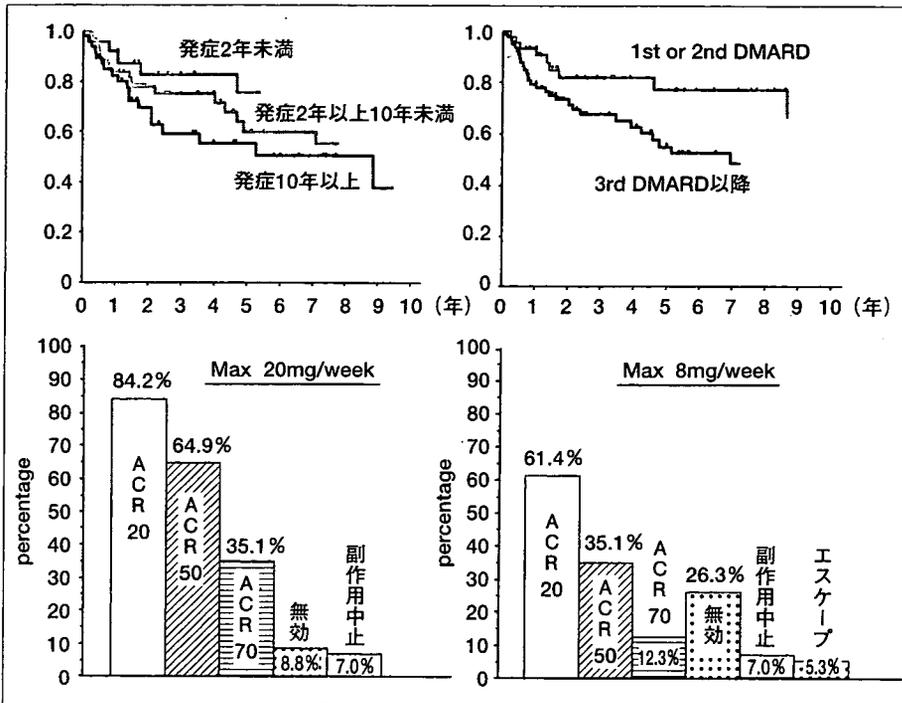


図1 MTXの投与開始時期別継続率(上段)と投与量の違いによるACR改善率の差(下段)

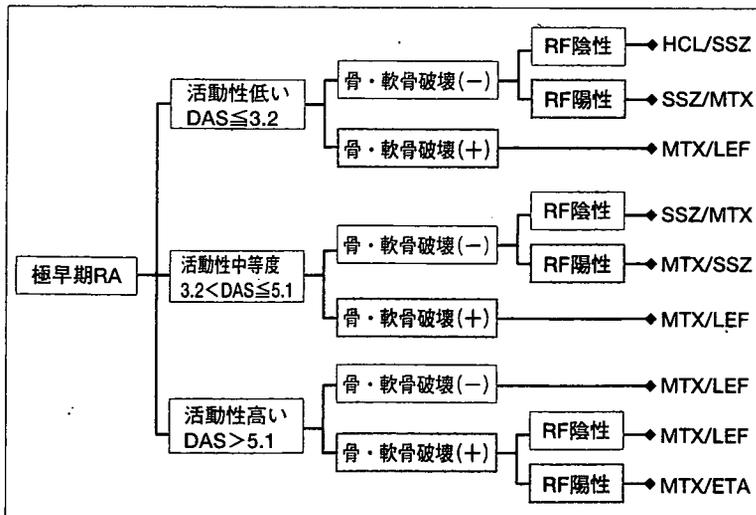


図2 極早期RAに対する第1DMARD選択指針(フランスリウマチ学会2004)

DAS : disease activity score
 RF : rheumatoid factor
 HCL : hydroxychloroquine
 SSZ : sulfasalazine
 MTX : methotrexate
 LEF : leflunomide
 ETA : etanercept
 (参考文献2)より引用改変)

し、本邦でMTXを欧米並みに週25mgまで使用するには問題もある。MTX0.2mg/kg以上では用量依存性副作用の頻度が高くなる。また、MTX週10mg以上を必要とした症例のなかで週15mg以上を必要とする症例は25%程度で多くはない。日本人の体型では週10~15mgまで使用できれば、有効例がかなり増えると考えている。著者が高用量まで増量している症例は①若年患者で関節破壊の進行防止のために寛解や著明改善を目標とする場合、②週8mgまででやや有効であり、増量によりさらなる効果が確実に期待できる場合、③エスケープ現象が起きた場合である。高用量を使用する際は、保険適用外用量であることや副作用に関して十分な説明と同意が必要である。また、MTXを増量する際は年齢、体重、腎機能を必ず考慮する。低体重者、高齢者や腎機能低下例（クレアチニン基準値以上）では葉酸併用を必ず行い、慎重に副作用モニタリングを行う。

2 DMARD併用療法の基本薬として

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み合わせは少ないが、そのすべての組み合わせにMTXが含まれている。本邦ではMTXとブシラミンの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⁹⁾。また、MTXとタクロリムスの併用の有用性も海外で報告されている⁵⁾。しかし、本邦では有効性が確認されていないMTXを含まないDMARD併用療法が行われている。また、生物学的製剤の有効性は高いが、MTXとの併用により有効率が高まることはエタネルセプト、アダリムマブなどで高いエビデンスとしてわかっている^{6), 7)}。したがって、安全性や医療経済性を考慮すれば、生物学的製剤はMTXを中心とする古典的DMARDとの併用が基本といえる。本邦ではエタネルセプト単独治療が比較的多いが、使用可能な症例では十分量のMTXとの併用により有効性も高まるし、エタネルセプトの投与量を減らせる可能性もある。

3 葉酸の使い方

MTX投与後の血中、赤血球中の葉酸濃度の低下、血清ホモシチン濃度の上昇を防ぐには葉酸週5mgあるいはフォリン酸週2.5mgで十分で、葉酸1mg/日は過剰である⁸⁾。著者の検討では葉酸週5mgの併用

により約半数に治療効果の減弱がみられたが、葉酸週3mgでは治療効果の減弱は30%以下で副作用改善率は変わらなかった。しかし、肝機能障害の改善は、週5mgのほうが早かった。葉酸/MTX比=0.3~0.5:1の葉酸投与量で用量依存的副作用の大半は改善できることから、副作用の予防目的では葉酸週3mg、治療目的では週5mgが適当と考える⁹⁾。葉酸併用後治療効果が減弱した場合は、葉酸を減量する。著者は週2~5mgの間で葉酸投与量を調節するが、葉酸減量により治療効果が再現される例が多い。

投与時期についての結論はでない。欧米では①葉酸5mgあるいはホリナートカルシウム（ロイコボリン[®]）2.5mgをMTX最終服用後24時間で投与する、②葉酸1mgを連日投与する、のいずれかである。著者は葉酸（フォリアミン[®]）3~5mgをMTX最終服用後36~48時間あけて投与している。

著者は葉酸を全例に投与する必要はないと考えている。北欧の指針でも同じ立場である¹⁰⁾。葉酸で予防できる肝酵素上昇、口内炎は出現してから併用しても改善するし、治療開始時からの葉酸併用は有効性の判定に影響する。本邦ではMTX投与量が週4~6mgと少量であるときでも葉酸が併用される場合があるし、また高齢者など葉酸を併用すべき症例に投与されずに骨髄障害が起きている実状がある。70歳以上の高齢者や血清クレアチニン値が基準値を超えている症例では、投与量が少なくても葉酸を併用するほうが無難である。一方、危険因子がなければMTX週6mg以下では、葉酸は併用しなくても副作用リスクは少ない。また、間質性肺炎のように過敏反応で起きる副作用は葉酸では予防できないので注意する。

副作用

副作用で頻度が高いのは肝酵素上昇、口内炎、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、血球減少、嘔気は用量依存的副作用であり、MTX投与量が $\geq 0.2\text{mg/kg}$ 体重以上になると相対危険率は10倍高くなる¹¹⁾。しかし、葉酸週3~5mgの併

表1 MTXの副作用とモニタリング

	危険因子/誘因	予防対策とモニタリング	発現時の対処法
骨髄障害	<ul style="list-style-type: none"> ■高齢者 (>70歳) ■低体重 ■腎機能低下 ■NSAID複数併用 ■脱水, 血圧低下 	<ul style="list-style-type: none"> ■定期検査 (開始, 増量後6カ月間は特に) ■葉酸欠乏状態のモニタリング MCV>110fl, 5f/数カ月以上の上昇 ホモシステイン 女性>12.0nmol/mL, 男性>16.0nmol/mL ■危険因子がある場合は少量からの開始 ■血球減少傾向の際は葉酸の併用 	<ul style="list-style-type: none"> ■MTXの速やかな中止 ■ロイコボリン®の投与 白血球減少: ■G-CSF投与 ■感染症対策 血小板減少: ■血小板輸血
間質性肺障害	<ul style="list-style-type: none"> ■リウマチ性肺病変 ■糖尿病 ■用量と関係ない 	<ul style="list-style-type: none"> ■治療開始前に胸部X線写真チェック (リウマチ性, 非リウマチ性肺病変の有無) リウマチ性肺病変の存在は禁忌ではないが, 他の治療薬がない場合に限る ■肺機能がすでに悪い例では発現時に重症化するので使用は避ける ■初期症状 (乾性咳嗽, 発熱) を定期的に十分に説明する (特に開始後6カ月間) ■モニタリングにおける血清マーカー (KL-6など) の有用性は不明 	<ul style="list-style-type: none"> ■MTXの速やかな中止 ■他原因の鑑別 (β-D-グルカン, 培養など) ■KL-6は発症前に比べて軽度上昇している場合はあるが, 発症時に1,000U/mL以上の高値を示すことは非常にまれ. 著効の場合はリウマチ性肺病変を疑う ■ステロイド大量投与 (パルス療法を含む) ■ロイコボリン®の投与は無効
MTX関連リンパ増殖性疾患	<ul style="list-style-type: none"> ■高齢者 ■EBV感染 	<ul style="list-style-type: none"> ■EBV感染を疑うときは一時休業 ■初期症状 (発熱, リンパ節腫脹およびリンパ節外病変, LDH上昇, siL-2R高値) に注意 	<ul style="list-style-type: none"> ■MTXの速やかな中止, ロイコボリン®の投与を考慮 ■中止後2週間でリンパ節腫脹など臨床症状の改善傾向が認められなければ化学療法を考慮
B型肝炎劇症化	<ul style="list-style-type: none"> ■HBキャリア 	<ul style="list-style-type: none"> ■輸血歴がないか病歴をチェック ■AST/ALT異常などHBV感染を疑う所見のチェック ■キャリアなら使用しない 	<ul style="list-style-type: none"> HB陽性 (HBV-DNA陽性) が判明したらラミブジン併用も考慮 (専門医と相談). HBV-DNAが陰性化したら中止を考慮
感染症	<ul style="list-style-type: none"> ■ステロイド薬, 生物学的製剤併用例 ■高齢者 ■既肺病変 ■低WBC, IgG 	<ul style="list-style-type: none"> ■早期発見に努める ■活動性感染症が見つかったらその週は休業 	<ul style="list-style-type: none"> ■重症感染症であれば中止し, ロイコボリン®の投与を考慮 ■病原体の検索を行いながら, 強力な抗生剤

用でほとんど予防・治療が可能であるので、軽度であればすぐさま中止する必要はない。

本邦におけるMTX治療の大きな問題点として、投与量が少ないにもかかわらず、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¹²⁾。死因で重要なのは骨髄障害、間質性肺障害、感染症である。骨髄障害で問題なのは腎不全など禁忌例への投与や腎機能低下、70歳以上の高齢者など副作用危険因子があるにもかかわらず葉酸の併用投与をしない症例がみられることである。また、骨髄障害発生時にロイコボリン®の投与が行われていない例もある。葉酸を併用し定期的な血液検査を行うと同時に、副作用発生時に適切な処置をとることも重要である。急性間質性肺障害は過敏反応で起きるので、投与後6カ月以内に多く、1~2%程度は起きることを認識す

る。基礎に間質性肺病変がある症例では発生頻度が高いとする報告が多いが¹³⁾、本邦の死亡例ではリウマチ肺合併例の頻度は低い。早期にステロイド治療を開始すれば予後は良好なので、患者へ初期症状を繰り返し説明することが重要である。発熱、湿性咳嗽など感染症の徴候があるときは、MTX治療を中断する。最近、MTX投与例の増加とともに感染症が増えている。肺炎や敗血症といった重症感染やニューモシステイス肺炎、CMV感染、結核や真菌感染など日和見感染が多い。高熱など感染が疑われるときはMTXを中止して医療機関を受診するように指導する。治療効果が安定している症例では2~3週間までの中断では治療効果がすぐ落ちることはない。MTX関連リンパ増殖性疾患は高齢者に頻度が高い。発熱、リンパ節腫脹、体重減少などの全身症状に加え、肺や皮膚などリンパ節外病変の頻度が高い。約

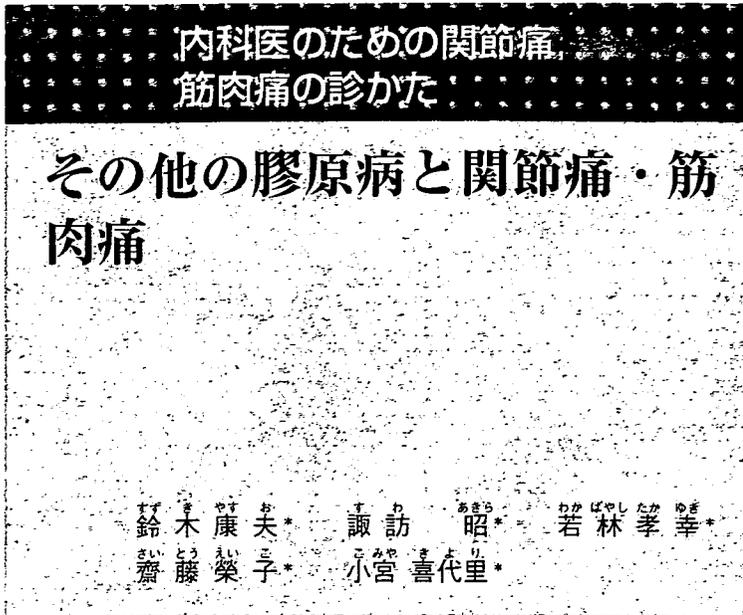
半数, 特にEBウイルスの再活性化が関係する例ではMTX中止により2週間程度で自然退縮する¹⁴⁾。B型肝炎キャリアにMTXを投与した場合, MTX中止後に劇症化した症例が報告されている。輸血歴の有無はMTX開始時に確認し, もし使用中にHBV-DNAが陽性であることが判明したらラミブジンを併用し, HBV-DNAが陰性化してから中止を考える。重要な副作用の危険因子, モニタリングを表1にまとめる。

おわりに

MTXはRA薬物療法の基本薬であることに間違いはない。若年齢ですでに骨破壊がある活動性の高い症例では, 第一選択薬として高用量まで使用されるべきである。現在の週8mgという用量の上限は専門医にとっては少ないことはいうまでもない。一方で, 週4~6mgと少ない投与量で死亡例が発生している実状がある。葉酸の使用法や副作用モニタリングをマスターし, 週8mgの上限まで安全に使用できる経験がリウマチ医には求められる。MTXを適正に使用できなければ, 新しい生物学的製剤をうまく活用できない。

参考文献

- 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) Le Loët X, Berthelot JM, Cantagrel 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 : 45~50, 2005
- 3) 鈴木康夫ほか : 慢性関節リウマチ (RA) に対するメトトレキサート療法中にみられる治療効果の減弱 (エスケープ現象) に関する研究. *リウマチ* 38 : 6~13, 1998
- 4) Ichikawa Y, Saito T, Yamanaka HI, et al : Therapeutic effects of the combination of methotrexate and bucillamine in early rheumatoid arthritis : a multicenter, double-blind, randomized controlled study. *Modern Rheumatol* 15 : 323~328, 2005
- 5) Kremes JM, Habros JS, Kolba KS, et al : Tacrolimus in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate : a six-month, open-label study. *Arthritis Rheum* 48 : 2763~2768, 2003
- 6) Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, et al : Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis : double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 363 : 675~681, 2004
- 7) Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al : The PREMIER study : A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 54 : 26~37, 2006
- 8) 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* 25 : 441~446, 1998
- 9) 鈴木康夫ほか : RAに対するメトトレキサート療法における葉酸使用法. *リウマチ科* 32 : 293~300, 2004
- 10) Enderessen GK, Hsby G : Folate supplementation during methotrexate treatment of patients with rheumatoid arthritis. An update and proposals for guidelines. *Scand J Rheumatol* 30 : 129~134, 2001
- 11) Suzuki Y, Uehara R, Tajima C, et al : Elevation of serum hepatic aminotransferases during treatment of rheumatoid arthritis with low-dose methotrexate. Risk factors and response to folic acid. *Scand J Rheumatol* 28 : 273~281, 1999
- 12) リウマトレックス®カプセル適正使用情報. vol.10 (死亡例の検討), ワイス株式会社, 2005.5
- 13) Saravanan V, Kelly CA : Reducing the risk of methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 43 : 143~147, 2004
- 14) 鈴木康夫ほか : メトトレキサート (MTX) により誘発されるリンパ増殖性疾患. *リウマチ科* 28 : 298~506, 2003



Key Words

関節痛
筋肉痛
膠原病
鑑別診断

.....
* 東海大学医学部内科学系リウマチ内科

関節痛，筋痛は関節リウマチ（RA）以外の膠原病の重要な徴候で，頻度も多い．筋骨格系の痛みを訴える症例では，痛みが関節や関節の支持組織由来であるのか，筋肉痛であるか鑑別するとともに，その他の全身・臓器症状の有無に注意する．また，主要疾患の好発発症年齢，性別は診断の参考になる（図1）．膠原病では大腿骨頭壊死やコルヒチン筋症のように，治療薬により関節痛や筋痛が生じる事も念頭におく．本稿では，膠原病の鑑別のポイントと各疾患にみられる関節・筋症状の特徴を解説する．

各疾患鑑別のポイント

1. 関節痛

ほとんどの膠原病や膠原病の類縁疾患で関節痛がみられる．鑑別のポイントとして①発症様式・経過，②罹患関節数，③罹患関節部位，④関節痛の性状，⑤骨破壊や変形の有無が重要である（表1）．

発症様式では急性・亜急性か慢性か，また6週間以上関節痛が持続するかを確認する．障害関節数では3カ所以下の少関節炎や単関節炎か，あるいは多関節炎であるか鑑別する．

痛みの性状としては自発痛，圧痛，可動痛，荷重痛の有無が重要である．関節痛の頻度は高いが圧痛，可動痛，可動域の減少，関節腫脹や熱感など他覚所見を伴う頻度はその半数程度であるので，診察時に確認する．全身性エリテマトーデス（SLE），全身性強皮症（SSc），シェーグレン症候群（SjS），炎症性筋疾患など全身性膠原病ではRAと同様，慢性の経過をとる多関節痛で有り，好発部位は手指PIP, MCP関節，手関節，膝関節，足関節である．これに対して，Behçet病やReiter症候群のような反応性関節炎では比較的急な発症で，膝や足関節など大関節を中心とした少関節炎である．

2. 筋痛

筋痛は横紋筋や筋組織内の血管の炎症に由来する場合と，高熱に伴い全身の筋痛を訴える場合がある．後者はSLE，成人Still病などでみられる．筋炎は多発性筋炎／皮膚筋炎，MCTDや一部のSLEにみられる．通常は近位筋，頸部屈筋群の筋力低下が主体で，筋痛や筋萎縮は軽度である．リウマチ性多発性筋痛症や線維性筋痛症は，痛みの日内変動や特異的圧痛点が特徴的である．

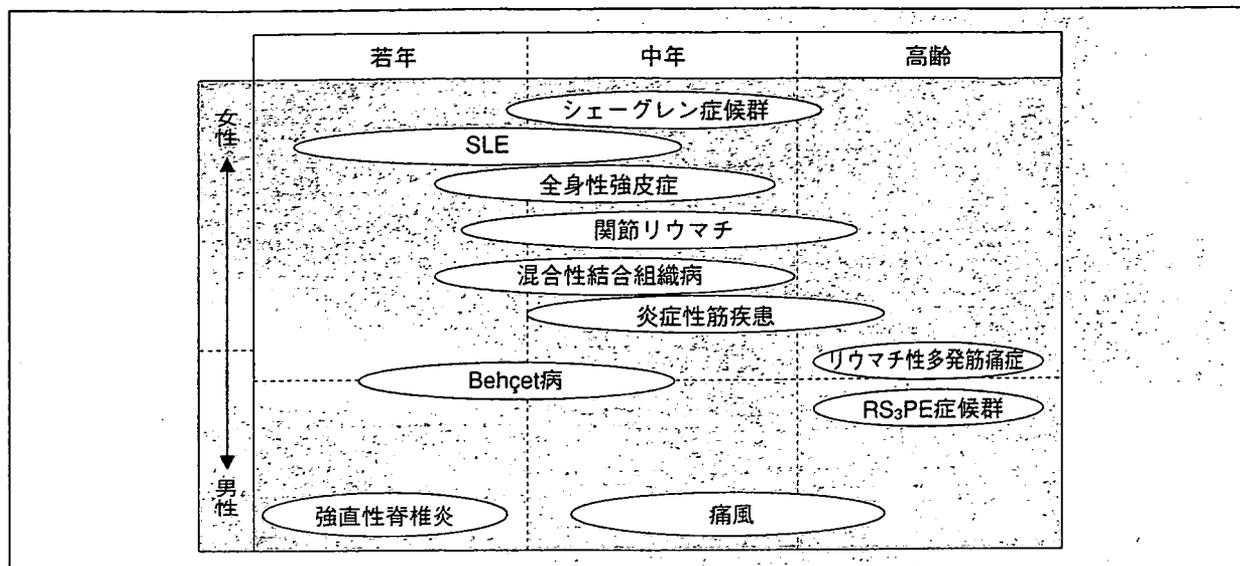


図1 膠原病及び類縁疾患の発症年齢

表1 各疾患の関節痛・関節炎の特徴

発症様式・経過	急性・亜急性	Behçet病, リウマチ熱
	慢性	SLE, MCTD SSc, SjS, PM/DM
障害関節数	単・少関節	脊椎関節症, リウマチ熱 Behçet病
	多関節	SLE, MCTD, SSc, SjS, PM/DM
好発部位	末梢小関節	SLE, MCTD, SSc, SjS, PM/DM
	大関節	脊椎関節症, Behçet病, 骨壊死, リウマチ熱
骨破壊・変形	骨破壊 (+)・変形 (+)	RA, (MCTD, PM/DM*)
	骨破壊 (-)・変形 (+)	SLE (Jaccoud型)
	骨破壊 (-)・変形 (-)	SLE, MCTD, SjS

PM/DM* : 抗 Jo-1 抗体陽性例では骨破壊が起きうる

3. 筋骨格系以外の臨床症状と検査の進め方

RA 以外の膠原病では、筋骨格系以外の臓器症状が鑑別のポイントになる。Raynaud 現象や皮膚、眼、内臓病変の有無をチェックする (表2)。一般血液、尿検査に加え、自己抗体を中心とした免疫血清学的検査、画像診断を行い、必要に応じて関節液検査や組織生検を行う (図2)

各疾患別の関節・筋症状の特徴

1. 全身性エリテマトーデス (SLE)

関節痛、関節炎は SLE では最もよく見られる症状の一つで、初発症状の 50% にみられる。経過中には 76 ~ 100% の症例が関節痛を訴える²⁾。好発部位は RA と同様に手指 PIP, MCP 関節、手関節、膝関節で通常、慢性持続性で対称性である。一般的には変形は認めず、非

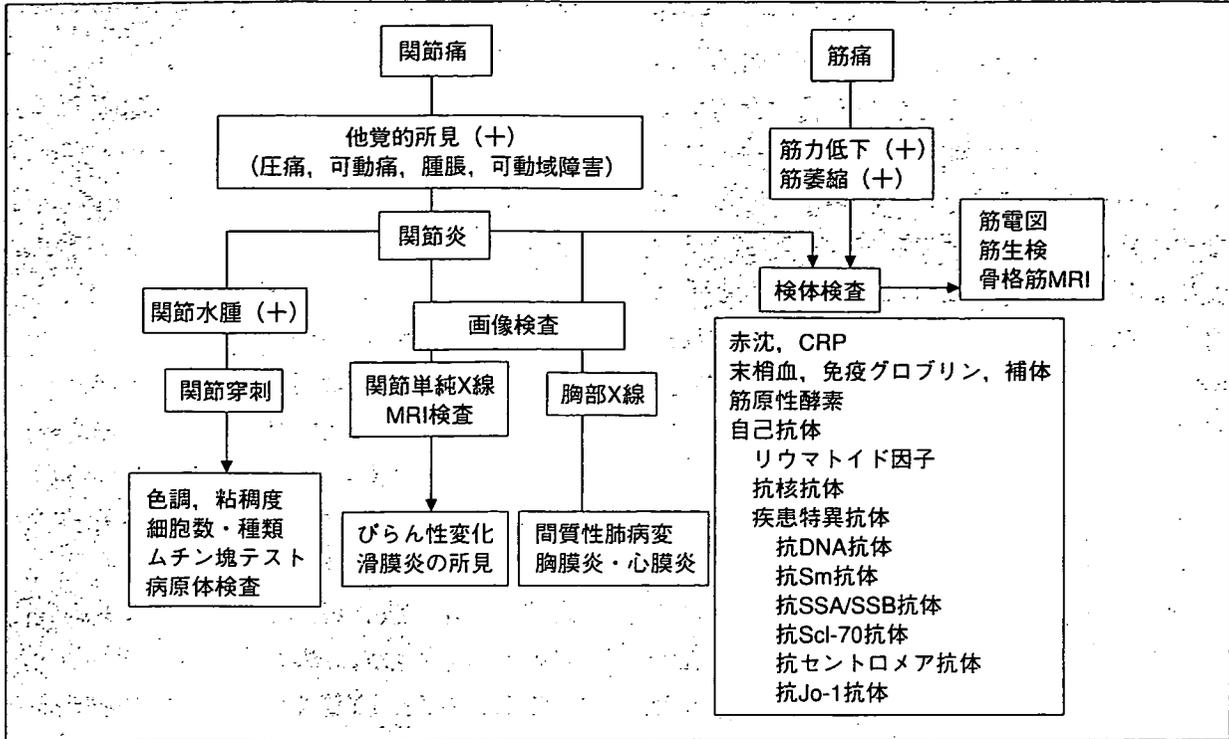


図2 関節痛/筋痛を訴える症例の検査手順

表2 筋骨格系症状以外の膠原病の臨床症状

関節外症状	疾患
Raynaud 現象	SLE, MCTD, 全身性強皮症, (Sjögren 症候群)
皮疹	顔面の皮疹 SLE, 皮膚筋炎 手指の皮疹 SLE, 皮膚筋炎 日光過敏症 SLE, 皮膚筋炎 結節性紅斑 Behçet 病, 炎症性腸疾患 網状皮斑 血管炎症候群, 抗リン脂質抗体症候群 皮膚潰瘍 血管炎症候群, 皮膚筋炎, 悪性関節リウマチ, 抗リン脂質抗体症候群 リウマトイド疹 成人 Still 病 皮下結節 関節リウマチ
胸膜炎, 心膜炎	関節リウマチ, SLE, MCTD,
眼症状	ブドウ膜炎 Behçet 病, 強直性脊椎炎 強膜炎, 上強膜炎 血管炎症候群, 再発性多発軟骨炎, 悪性関節リウマチ 角膜炎 Sjögren 症候群 結膜炎 Reiter 症候群
胸部異常陰影	間質性肺炎, 肺線維症 全身性強皮症, 関節リウマチ, 炎症性筋疾患 Sjögren 症候群, MPO-ANCA 関連血管炎 結節性陰影 Wegener 肉芽腫症 肺出血 SLE, MPO-ANCA 関連血管炎
腎炎 (蛋白尿, 血尿)	SLE, MPO-ANCA 関連血管炎

びらん性であるが、まれに軽度のびらん性変化がみられる場合がある。ときに、RA 類似の手指の尺側偏位、過伸展や過屈曲を呈する症例がある。変形は整復可能で、骨破壊による脱臼や亜脱臼ではなく、関節包、靭帯、腱などの軟部支持組織病変に基づく過度の可動性によるものであり Jaccoud 様関節症と呼ばれる。拇指 IP 関節の過伸展はみられるが、RA のように MCP 関節の過屈曲を伴う Z 変形はみられない。また、手関節の強直がみられることは稀である³⁾。

SLE 症例で股関節痛がみられる場合は、骨壊死を鑑別する。通常、両側大腿骨頭に起きるが、関節痛は片側の訴えも多い。ステロイド治療後で、血管炎合併例、抗リン脂質抗体陽性例、急激な体重増加や高脂血症を認めた例に多い。股関節痛は荷重痛で、股関節外旋時に増強し、安静で軽減する。診断には単純 X 線写真での骨頭圧潰像や creascent sign (骨頭軟骨下骨折線)、骨頭内の帯状硬化像や骨シンチグラムでの骨頭の cold in hot 像が特徴的であるが、初期診断には MRI 検査が役立つ。MRI では T1 強調画像で帯状低信号像 (band 像) が特徴的である⁴⁾。

2. 混合性結合組織病 (MCTD)

MCTD では SLE の症状として多発性関節炎をきたす。通常は SLE と同様に多発性、対称性で末梢小関節に好発し、非びらん性の関節炎である。しかし、一部の症例では、RA と鑑別困難なびらん性関節炎がみられる。MCTD の概念は SLE, SSc, 多発性筋炎の臨床所見を重複して持つことであるが、MCTD の概念を提唱した Sharp は RA の臨床所見の重複を指摘している⁵⁾。従って、MCTD には SLE 様の非びらん性で変形を伴わない関節炎と、RA と鑑別困難なびらん性で変形を伴う関節炎のどちらも合併しうると言える。臨床的には RA と考えられる関節炎でもレイノー現象、手指の皮膚硬化、手指全体の腫脹があ

る場合は、MCTD を鑑別するため抗核抗体、抗 RNP 抗体の検索が必要である。

MCTD では筋力低下、筋痛、筋原性酵素上昇といった多発性筋炎の臨床所見がみられる事は珍しくないが、発熱時には筋原性酵素の上昇を伴わない全身の筋痛を訴えることがある。

3. 全身性強皮症 (SSc)

関節痛や関節炎は、SSc の初発症状としてはレイノー現象に次いで多く、全経過を通じて 50～80% に出現する。そのうち、他覚的に圧痛や腫脹がみられるのは 30～40% 程度である。手関節、手指 PIP, MCP 関節の様な末梢小関節が多いが、肘や膝関節などの大関節の障害もみられる場合がある⁶⁾。

X 線写真上、骨びらんが MCP, PIP 関節や尺骨遠位部にみられる場合がある。MCP, PIP 関節の背側にみられる dorsal erosion は SSc に特徴的といわれるが、本邦例の検討では頻度は低い。骨びらんがみられる症例は diffuse scleroderma に多い。

SSc では約 30% に近位筋の脱力感、筋痛がみられる。通常は、筋力低下や筋原性酵素上昇は軽度で、非進行性である。一部に、臨床的に多発性筋炎と区別が難しい筋炎を呈する例があり、重複症候群と鑑別が難しい⁷⁾。

治療に使用される D-ペニシラミンで、多発性筋炎様症状が誘発されることがある。

4. 炎症性筋疾患

多発性筋炎、皮膚筋炎では約 30% に関節痛、関節炎を認める。通常は程度は軽く、非びらん性で変形も来さない。抗 Jo-1 抗体をはじめとする抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体 (抗シンセターゼ抗体) 陽性例は比較的急な発症で、間質性肺炎とともに頑固な関節炎の合併が多くみられる。臨床的特徴から抗シンセターゼ症候群と呼ばれる⁸⁾。抗シンセターゼ抗体陽性例では、びらん性関節炎を呈することがあり、RA との鑑別が重要である。

筋症状の主体は筋力低下であり、筋痛は強くないが、圧痛を含めると約70%にみられる。筋膜の炎症を伴うと、筋の腫脹感や疼痛の訴えが強い。

5. Sjögren 症候群

一次性 Sjögren 症候群では関節痛、筋痛の訴えが比較的多い。関節痛は40～70%、関節炎は20～30%とされている。RAと同様に対称性、末梢小関節炎が多いが、経過は間欠性と慢性の場合がある。一般的には非びらん性で変形は伴わない。頑固な関節炎や骨びらの出現はRAの重複を考える。

6. Behçet 病

手関節、足関節、膝関節など比較的大きな関節に関節炎を来す。破壊性関節炎は稀である。一般的に発症は比較的急の少関節炎で、必ずしも対称性ではない。関節液検査では白血球、好中球増多がみられる。一部に、仙腸関節炎や脊椎炎を来す症例がみられる。

Behçet 病治療薬であるコルヒチンにより筋症が起きることがある²⁾。シクロスポリンやHMG-CoA還元酵素阻害薬併用例で頻度が高い。筋力低下よりは、筋痛が主体で筋原性酵素上昇がみられる。コルヒチンあるいはシクロスポリンAの中止により速やかに改善する。

7. 脊椎関節症

強直性脊椎炎やReiter 症候群では、仙腸関節炎、脊椎炎が特徴であるが、四肢の関節症状も認められる。Reiter 症候群の関節炎は非対称性で少関節が傷害される。一般的に、上肢よりは下肢の関節が多く、膝、足関節の頻度が高い。また、腱付着部炎が高頻度にみられ、踵骨（アキレス腱や足底腱膜付着部）、

坐骨結節、脛骨粗面の圧痛、腫脹がみられる。RAとは異なった臨床経過であるので尿路、腸管感染の既往、皮膚、眼症状の有無に注意して鑑別する。

文献

- 1) 鈴木康夫：骨関節疾患の診察・検査・診断法—知っておきたい骨・関節疾患の新たな診療。真興交易（株）医書出版部，27-45，2001
- 2) Wallace DJ: The musculoskeletal systems. In "Dubois' Lupus Erythematosus" 6th edition Lippincott Williams & Wilkins, 629-644, 2002
- 3) Van Vugt RM et al.: Deforming arthropathy or lupus and lupus hands in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 57:540-544, 1998
- 4) Kubo T et al.: Initial MRI findings of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head in renal allograft recipients. *Magn Reson Imaging* 15:1017-1023, 1997
- 5) Sharp GC et al.: Mixed connective tissue disease—an apparent distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med* 52:148-159, 1972
- 6) 田島千秋・他：強皮症の関節症状・筋症状。リウマチ科 16:268-274, 1996
- 7) Clements PJ et al.: Muscle disease in progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 21:62-71, 1978
- 8) Hangstman GJD et al.: Myositis specific autoantibodies: changing insights in pathophysiology and clinical associations. *Curr Opin Rheumatol* 16:692-699, 2004
- 9) Wilbur K et al.: Colchicine myotoxicity: case report and literature review. *Pharmacotherapy* 24:1784-1792, 2004

著者連絡先

(〒259-1143)
伊勢原市下糟屋 143
東海大学医学部内科学系リウマチ内科
鈴木康夫
[E-mail: y3suzuki@is.icc.u-tokai.ac.jp]

抗リウマチ薬の選び方と使用法のコツ

鈴木康夫*¹ 諏訪 昭*² 若林孝幸*³

関節リウマチ 抗リウマチ薬 第一選択薬 治療目標

関節リウマチ (RA) は慢性増殖性滑膜炎によって骨・軟骨破壊が起き、その結果、関節の変形、機能障害を来す疾患である。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・停止させる疾患修飾薬 [疾患修飾性抗リウマチ薬; disease modifying anti-rheumatic drugs (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 therapeutic opportunity (治療機会の窓)” の概念が提唱され, 発症早期から 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, 副作用の対処法を含めた使用法のコツを解説する。

I. 抗リウマチ薬開始のタイミング

RA 発症早期から DMARDs を開始することが薦められているのは, 以下のエビデンスに基づく。①骨・軟骨破壊は発症後最初の 1 年以内の進行が速く, また, 一度関節破壊が起きれば修復されない¹⁾。② RA に対する DMARDs や生物

学的製剤は発症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 therapeutic opportunity” と呼んでいる²⁾。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 (Combinationtherapie Bij Rheumatoide Arthritis) study の成績はこの概念を裏付けている³⁾。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⁴⁻⁶⁾。

DMARDs 開始の目安として X 線写真上の骨びらんの出現や, ACR (American College of Rheumatology; アメリカリウマチ学会) の RA 分類基準や本邦の早期 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 か所以上の腫脹, MCP (中手指節間)/MTP (中足趾節間) 関節炎, 30 分以上の朝のこわばりを挙げている⁷⁾。

*¹ すぎき・やすお: 東海大学医学部教授 (リウマチ内科)。昭和 51 年慶應義塾大学医学部卒業。

主研究領域/関節リウマチの薬物治療, 骨破壊と骨粗鬆症。

*² すわ・あきら: 東海大学医学部助教授 (リウマチ内科)。

*³ わかばやし・たかゆき: 東海大学医学部助手 (リウマチ内科)。

表1 本邦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	金チオリソゴ酸ナトリウム (シオゾール)	約40%以上の有効率	遅	◎	(-)
	ブシラミン (リマチル)	≧中等度善:40% ACR20:48%	中	○	(-)
	D-ペニシラミン (メタルカプターゼ)	≧中等度善:65%(300~600mg/日)	中	○	(-)
	メトトレキサート (リウマチレックス)	≧中等度善:60%(6mg) 64%(9mg)	速	◎	◎
	サラゾスルフサピリジン (アザルフィジンEN)	≧中等度善:58%	速~中	◎	(-)
	レフルノミド (アラバ)	ACR20:52.6%	速	◎	◎
	タクロリムス (プログラフ)	ACR20:49%, ACR50:27.5%	速	No data	◎
mild DMARDs	イグラチモド:T-614 (未発売) (ゲアラム, コルベット)	ACR20:53.4~62.5%	中	○	(-)
	オーラノフィン (リドーラ)	≧中等度善:40%	遅	No data	(-)
	アクタリット (オークル, モーバー)	≧中等度善:37%	遅	No data	(-)
	ロベンザリット (カルフェニール)	≧中等度善:33%	遅	No data	(-)
	ミゾリピン (ブレディニン)	全般的改善度≧改善:24%	遅	No data	○

筆者も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や、単関節炎でも MRI で増殖性滑膜炎の所見がある場合は、リウマトイド因子 (RF; rheumatoid factor) や抗 CCP (cyclic citrullinated peptide) 抗体などを参考に DMARDs 治療を開始している。

II 抗リウマチ薬の選択基準

1. Strong DMARDs

本邦で使用可能な抗リウマチ薬は表1のように11種類ある。Felson らが DMARDs の有効性を検討した臨床試験の成績をメタ分析し、治療効果を比較したところ、MTX、スルファサラジン (SSZ)、D-ペニシラミン、注射金剤が経口金剤に比べて有意に優れていた⁹⁾。この結果から、治療効果の高い薬剤を strong DMARDs と位置付け、これに対して経口金剤や抗マラリア薬

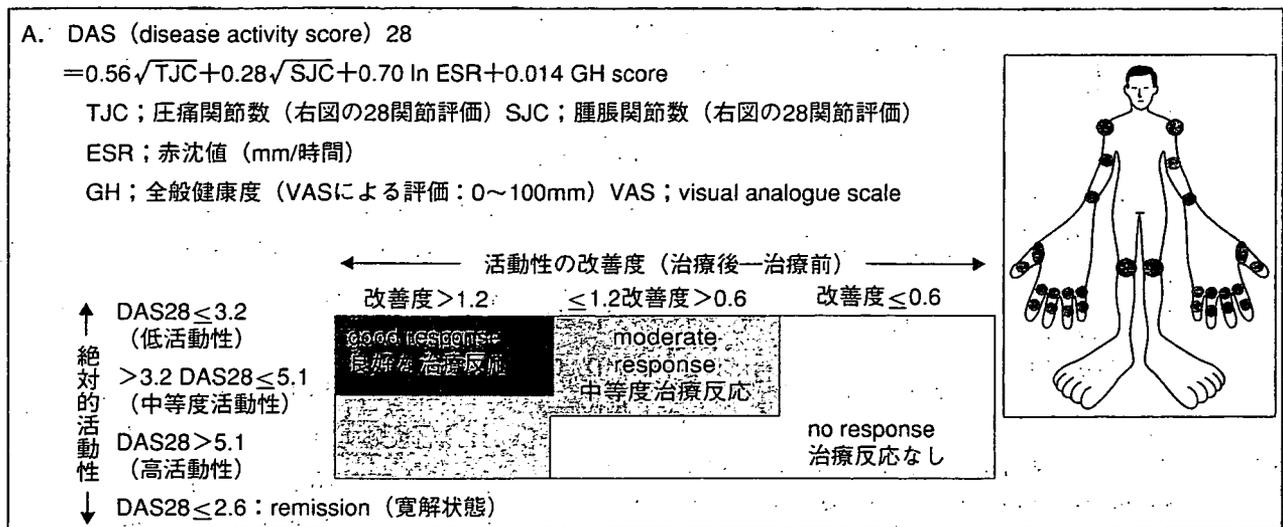
を mild DMARDs とした。このような考え方で、現在の DMARDs を分類すると表1のようになる。ACR 改善率や以前の本邦の臨床試験で中等度改善以上が50%以上を示し、無作為化試験で骨破壊進行抑制効果が確認されている strong DMARDs が RA 治療の中心となる。

2. DMARDs 選択の際のポイント

DMARDs の選択に当たり、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速さ、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, disease activity score, 5.1 以上)、大関節障害、RF 陽性、既骨破壊、HLA-DR4 (shared epitope) 陽性が報告されている⁹⁾。

実際の診療では、HLA-DR4 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



B. ACR (American College of Rheumatology) コアセットと改善基準

① 圧痛関節数: ACR68関節のうち圧痛のある関節数 ② 腫脹関節数: ACR68関節のうち腫脹のある関節数 ③ 医師の全般的評価: 医師による活動性の総合評価 (VAS)	医師評価
④ 患者疼痛: 患者による疼痛の評価 (VAS) ⑤ 患者の全般的評価: 患者による症状の総合評価 (VAS) ⑥ 運動機能障害の評価: AIMS, HAQ, mHAQ, QWB* など	患者評価
⑦ 急性期反応物質の測定: 赤沈, CRP ⑧ X線所見, または他の画像診断	検査

* AIMS; arthritis impact measurement scales, HAQ; health assessment questionnaire, mHAQ; modified HAQ, QWB; quality of well-being

ACRコアセットの①, ②項目が共に20%以上の改善(減少)を示すとともに, 以下の③~⑦の各項目3項目以上で20%以上の改善が認められた際 (ACR20%改善) にRAが改善したと定義する。
 同様に, ACR 50, 70, 90%改善も定義する。

図1 ACR改善基準とDAS28スコアによるRA活動性評価

DASが使用しやすい¹⁰⁾。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から計算するスコアで, 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(図1A)。

フランスリウマチ学会から示された極早期RAに対する第一選択DMARDの基準では, DASにより疾患活動性を3段階に分け, さらに骨破壊やRFの有無でDMARDsの決定を行う(図2)¹¹⁾。わが国の実状にはそぐわない部分もあるが, 基本的な考え方は本邦にも適用できる。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速いので, 有効率や骨破壊進行抑制効果が優れていて効果の発現が速いMTX, LEF(レフルノミド)あるいは併用療法を選ぶ。

本邦で可能な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優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か所以上, 赤沈値>50mm/時間以上の症例になる場合が多い。また, 罹病期間が長い症例では1年未満の症例に比べて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。

第一選択DMARDで治療を開始した後は3か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。

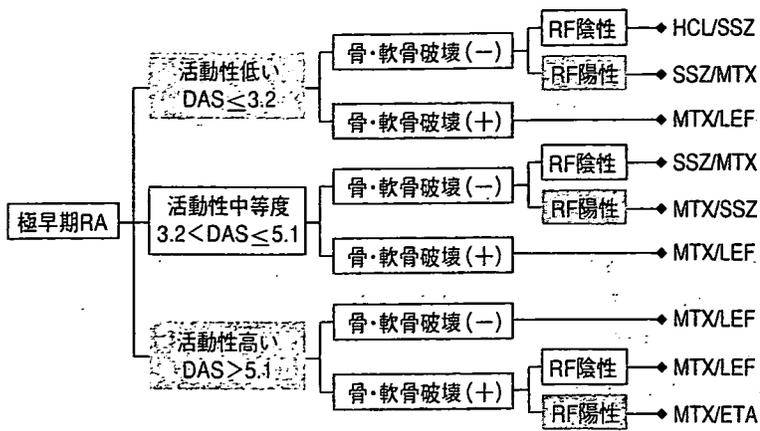


図2 極早期RAに対する第一選択DMARDのdecision tree (2004 proposal of the French Society of Rheumatology)

HCL; ハイドロキシクロロキン, 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
(Le Loët X, et al : Ann Rheum Dis 2006 ; 65 : 45)

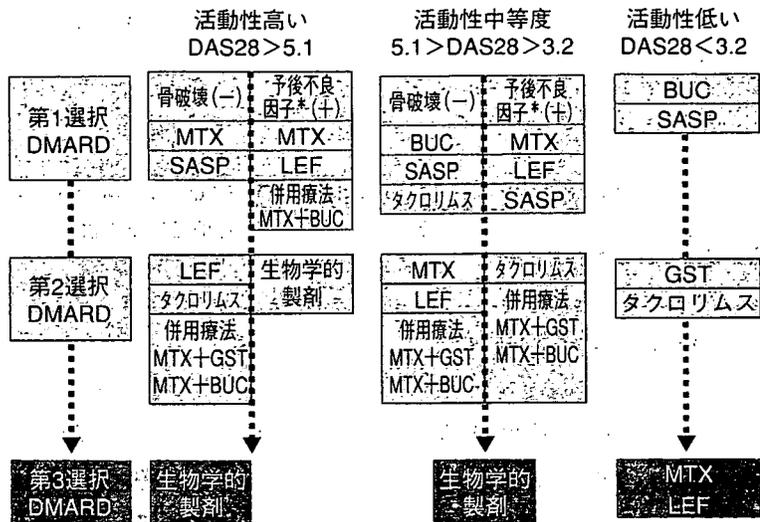


図3 抗リウマチ薬選択の目安

*骨破壊+, RF陽性, 罹病期間>5年
BUC; ブシラミン, GST; 金チオリンゴ酸ナトリウム (注射金剤)

Ⅲ. 抗リウマチ薬によるRA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ぬので、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(図1)。重要なのは骨破壊が進行していないかなので、関節単純X線撮影を最低1年ごとに行い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難しいが、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進行例はほとんどみられない。また、DAS<3.2の低活動性やACR70%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^{13,19)}。

ACR20%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、ACR50%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。エスケープ現象と呼ばれ、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起きても投与量の増減で再び効果が得られる。

通常は2mg/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10~20mg/日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、追加併用を行う。

Ⅳ. 副作用への対応

積極的にDMARDs治療を行う場合、副作用に

表2 免疫抑制薬の一般的投与量と副作用

薬剤・商品名・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 メントレキセート錠 (2.5mg) RA 未承認	5 ~ 15mg, 週1 ~ 2日	(禁)肝疾患, 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
リウマトレックスカプセル (2mg)	4 ~ 8mg, 週1 ~ 2日 (保険上)				
レフルノミド アラバ錠 (10, 20, 100mg)	初期投与量: 100mg × 3日間 維持量: 10 ~ 20mg 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
サラゾスルフアピリジン アザルファイジン EN 錠 (250, 500mg)	1,000mg/日, 分2 高齢者は 500mg 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	薬剤性過敏症候群; DIHS = 伝染性単核 球症様症状
プシラミン リマチル錠 (50, 100mg)	100 ~ 200mg/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-ペニシラミン メタルカプターゼカプセル (100mg)	100mg, 朝食前分1より開始, 最高 300mg	(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)
注射金剤 (金チオリンゴ酸ナトリウム) シオゾール (10, 25mg)	10mg 筋注より開始し 25mg, 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 (3mg)	6mg/日, 分2		下痢, 軟便, 腹痛		
アクタリット オークル錠 (100mg) モーバー錠 (100mg)	300mg, 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 (40, 80mg)	160mg/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 フレディニン錠 (25, 50mg)	150mg, 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, 5mg)	成人: 3mg/日, 分1 (少量から開 始) 高齢者: 1 ~ 1.5mg/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

細心の注意が必要である。特に、高齢者や腎機能低下例では副作用が起きやすいので薬剤の選択に当たっては注意を要する。以下に副作用のポイントを挙げる。

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) によって起きる副作用では、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 か月以内に起きやすい。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、用量どおりでなく、慎重に始めてもよい。LEF の初期投与量は避けてもよいし、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な日和見感染が起こりうることを念頭に置く。

⑥薬剤を継続できる副作用と、直ちに投与を中止して新たな治療、救命療法が必要な副作用の違いを理解する。MTX による肝酵素上昇や軽度の血球減少は葉酸併用で改善し継続できるが、一般に過敏症による副作用の場合は直ちに投与を中止し、MTX や LEF による重篤な副作用のように救命療法(ロイコボリン®やクエストラン®)が必要な薬剤はすみやかにそれを行う。

各 DMARDs の副作用の対策を表 2 にまとめる。

文 献

- 1) van der Heijde DM: Radiographic imaging: the gold standard for assessment of disease progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39 (Suppl 1): 9-16.
- 2) Quinn MA, Emery P: Window of opportunity in early

rheumatoid arthritis: possibility of altering the disease process with early intervention. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21 (5 Suppl 31): S154-S157.

- 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* 1997; 350: 309-318.
- 4) Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, et al: Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 22-29.
- 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* 2002; 46: 894-898.
- 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* 1999; 26: 259-261.
- 7) 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* 2002; 61: 290-297.
- 8) Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF: Use of short-term efficacy/toxicity tradeoffs to select second-line drugs in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of published clinical trials. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 1117-1125.
- 9) 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* 1992; 31: 519-525.
- 10) Home of the DAS. Disease Activity Score in Rheumatoid Arthritis. <http://www.das-score.nl/www.das-score.nl/index.html>
- 11) Le Loët X, Berthelot JM, Cantagrel 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* 2006; 65: 45-50.
- 12) 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* 1999; 26: 705-711.
- 13) 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* 2005; 52: 36-41.

膠原病診療のポイント

治療

抗リウマチ薬，免疫抑制薬

鈴木康夫* 齋藤栄子*
 若林孝幸* 諏訪昭*

Key Words

抗リウマチ薬
免疫抑制薬
選択順位
副作用

.....

* 東海大学医学部内科学系リウマチ内科学

.....

抗リウマチ薬（疾患修飾性抗リウマチ薬：DMARDs）と免疫抑制薬は関節リウマチ（RA）をはじめとする膠原病の薬物治療における中心的薬物である。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、DMARDsの中でもメトトレキサート（MTX）やレフルノミド（LEF）は免疫抑制作用を持ち合わせるため、実際には免疫抑制薬とDMARDsの間の線引きは難しい。

本稿ではRA治療におけるDMARDsの開始時期，選択基準，副作用への対応と免疫抑制薬のRA以外の膠原病への適応，各種薬剤の使い分けについて解説する。

抗リウマチ薬（DMARDs）

1. 治療開始のタイミング

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DMARDsの発病早期からの使用が薦められる。

RA発病早期からDMARDsを開始することが薦められているのは，以下のエビデンスに基づく。①軟骨・骨破壊は発病後最初の1年以内の進行が速く，破壊された関節は修復されない。②DMARDsは発病早期に開始するほど有効性が高いし，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がある。言い換えれば，一定の時期（治療機会）をすぎると，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と呼んでいる²⁾。プレドニゾロン大量，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 studyの成績はこの概念を裏付けている³⁾。加えて，早期DMARDs治療のメリットとして高い有効率，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が挙げられる⁴⁻⁶⁾。

DMARDsの開始はX線写真上の骨びらんの出現やACRのRA分類基準を満たすこと