

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¹⁵⁾。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¹⁵⁾(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¹⁶⁾。画像的には胸部CT所見より4パターン：①びまん性肺障害型(DAD)、②過敏反応型、③急性好酸球性肺炎型、④器質性肺炎型に分類され、死亡例のほとんどはDADパターンである¹⁷⁾。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、コレステラミンレスキューを行う。コレステ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¹⁸⁾。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-

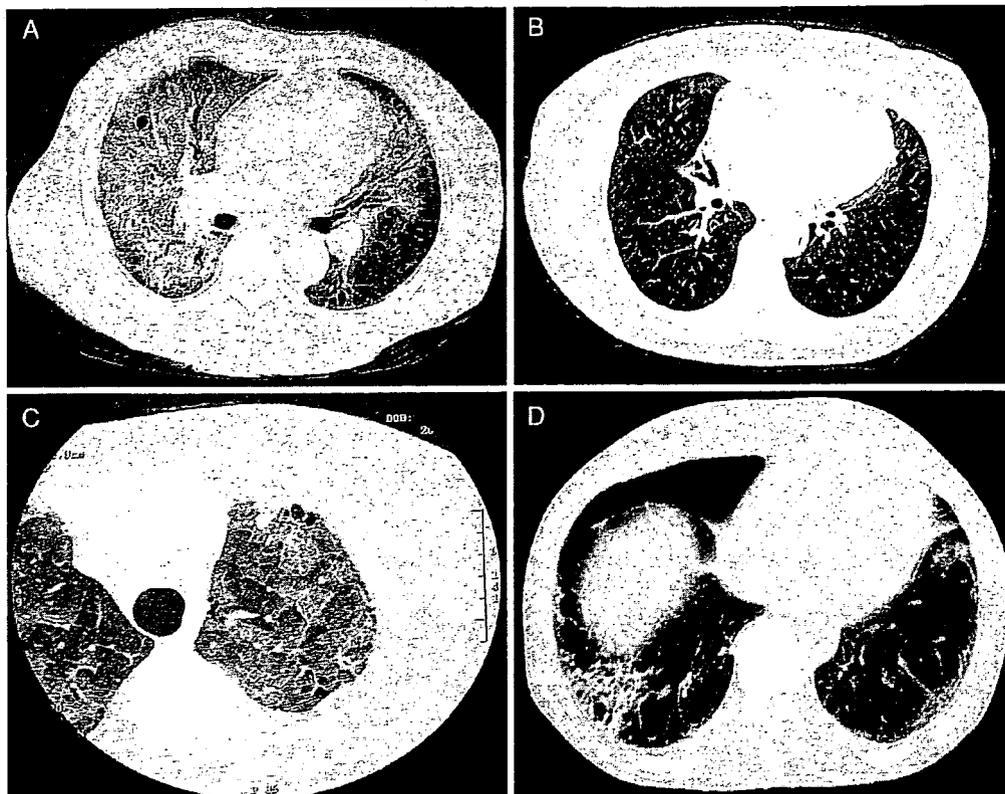


図4 LEF関連肺障害のCT画像パターン

Sakai et al. *Modern Rheumatology* (2005)¹⁷⁾より転載。

A : びまん性肺障害型 : diffuse alveolar damage (DAD) pattern, B : 過敏性肺炎/過敏反応型 : hypersensitivity reaction (HR) pattern, C : 急性好酸球性肺炎型 : acute eosinophilic pneumonia (AEP) pattern, D : 器質化肺炎型 : cryptogenic organizing pneumonia (COP) pattern

tionが混在し、小葉間隔壁肥厚、牽引性気管支拡張もみられる²⁾³⁾¹⁸⁾。気管支洗浄液検査では好中球や好酸球増加がみられ、末梢血好酸球増多を伴う例もある。血清マーカーではKL-6, SP-Dともに高値を示す。猪熊らの報告では発症時に免疫グロブリンが低下し、呼吸障害の改善とともに上昇する特徴がみられる。

典型例はステロイド治療によく反応する。BUC中止だけで改善した報告例もあるが、ほとんどはステロイド中等量投与～パルス療法が施行されている。死亡例：22件、後遺症：2件、未回復：8件の報告があるが、典型例の予後は良好と考えて良い。

その他のDMARDsによる薬剤性肺障害

1. 注射金剤(GST)

肺障害の頻度は1%前後といわれる。症状は発熱、乾性咳嗽、呼吸困難で、機序は過敏反応と

考えられている。過敏性肺炎型や器質化肺炎型もみられるが、胸部CT画像で気管支血管束に沿ったすりガラス陰影や網状影を呈する例が多く、画像的にはBUC関連肺障害に類似している。多くの症例はステロイド療法に反応して軽快するが、予後不良例や呼吸障害の残存する例の報告もある。

2. タクロリムス(TAC)

TACはRA治療薬としての適応承認を2005年4月に受けたが、承認以前より皮膚筋炎など他の膠原病関連の間質性肺病変の治療に使用されていた。したがって、RA肺病変に対する治療効果も期待されていた。しかし、2003年4月からの3年半で因果関係が否定できない間質性肺炎の増悪が10例報告され、うち死亡が2例みられたため添付文書の改訂が行われた。投与開始前よりリウマチ性肺病変のある症例であり、投与開始後2～4か月で咳嗽、呼吸苦が増悪し、KL-6やSP-D値の上昇を伴う画像上間質性陰影の増悪が認め

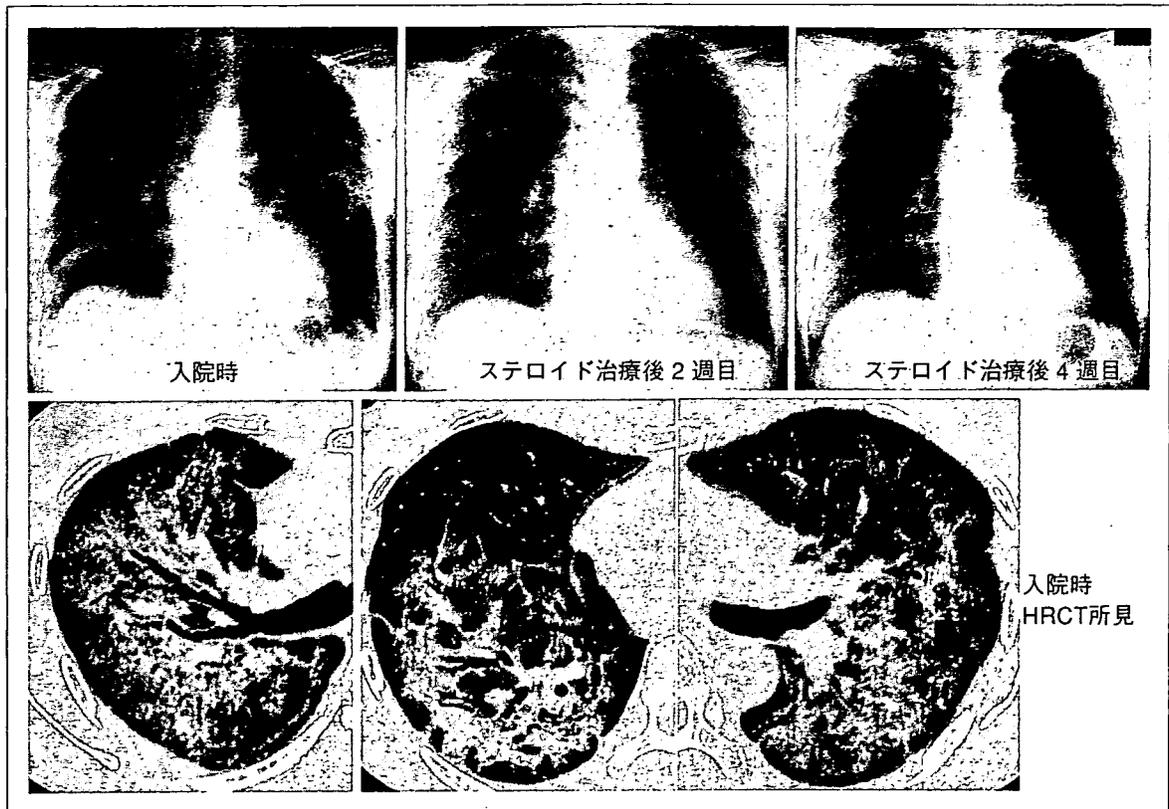


図5 プシラミン関連肺障害
59歳, 女性. BUC投与開始後3か月目の発症.

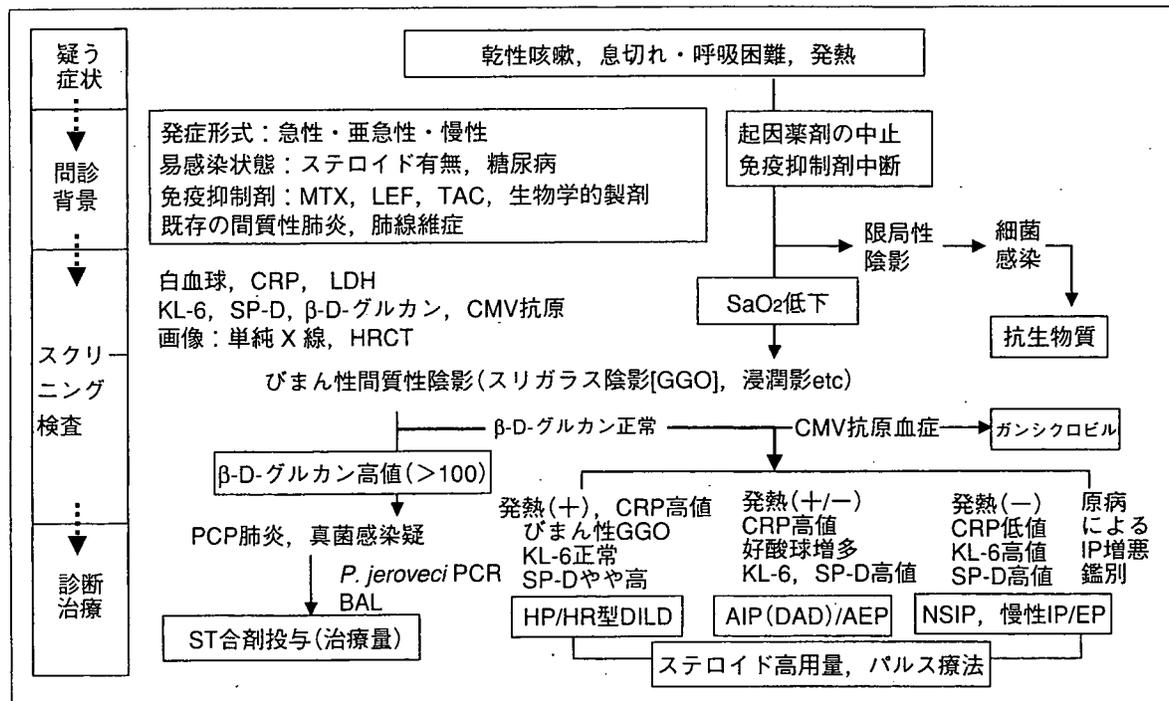


図6 RA治療中の新たな胸部異常影の診断・治療の進め方

られる。報告例のうち、ニューモシステイス肺炎が強く疑われる症例もあり、一部は免疫抑制に伴う日和見感染症の可能性もある。問題点としては、すでにリウマチ性間質性肺病変がある例では、呼吸症状の悪化が原病によるものか薬剤によるものかの鑑別が難しく、報告例でも肺病変増悪後もTACの投与がしばらく継続されている。現時点では、TAC投与中に間質性肺病変の増悪がみられたら、TACのすみやかな中止と感染症の鑑別、治療が重要である。

おわりに

関節リウマチ(RA)薬物療法がより積極的になり、抗リウマチ薬(DMARDs)関連の重篤な有害事象が増加している。そのなかでも薬剤性肺障害は生命に危険を及ぼす重篤な副作用である。間質性肺障害は原疾患や感染症でも起きるので鑑別が重要である。薬剤によって肺障害の臨床像は異なる点を理解し、使用しているDMARDsが免疫抑制作用をもっている薬剤であればニューモシステイス肺炎など日和見感染も鑑別しながら診断、治療する。図6に筆者が行っている診断、治療手順を示す。

文 献

- 1) 薬剤性肺障害の評価、治療についてのガイドライン。社団法人日本呼吸器学会薬剤性肺障害ガイドライン作成委員会・編。東京：メディカルレビュー社；2006。p. 39.
- 2) Akira M, Ishikawa H, Yamamoto S. Drug-induced pneumonitis : thin-section CT findings in 60 patients. *Radiology* 2002 ; 224 : 852.
- 3) 松島秀和, 高柳 昇, 徳永大道, ほか. 薬剤性肺炎のCT所見—組織所見に基づいたCT所見の特徴と亜分類の試み—. *日呼吸会誌* 2004 ; 42 : 145.
- 4) Imokawa S, Colby TV, Leslie KO, et al. Methotrexate pneumonitis : review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Resp J* 2002 ; 15 : 373.
- 5) Kinder AJ, Hassell AB, Brand J, et al. The treatment of inflammatory arthritis with methotrexate in clinical practice : treatment duration and incidence of adverse drug reaction. *Rheumatology* 2005 ; 44 : 61.
- 6) リウマトレックスカプセル®適正使用情報vol.11(死亡例の検討)。2006年5月。
- 7) White DA, Rankin JA, Stover DE, et al. Methotrexate pneumonitis. Bronchoalveolar lavage findings suggest an immunologic disorder. *Am Rev Respir Dis* 1989 ; 139 : 18.
- 8) Schnabel A, Richter C, Bauerfeind S, et al. Bronchoalveolar lavage cell profile in methotrexate induced pneumonitis. *Thorax* 1997 ; 52 : 377.
- 9) Searles G, McKendry RJR. Methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis : potential risk factors. Four case reports and a review of the literature. *J Rheumatol* 1987 ; 14 : 1164.
- 10) Kremer JM, Alarcon GS, Weinblatt M, et al. Clinical, laboratory, radiographic, and histopathologic features of methotrexate-associated lung injury in patients with rheumatoid arthritis. A multicenter study with literature review. *Arthritis Rheum* 1997 ; 40 : 1829.
- 11) Alarcon GS, Kremer JM, Macaluso M, et al. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis. A multicenter, case-control study. Methotrexate-Lung Study Group. *Ann Intern Med* 1997 ; 127 : 356.
- 12) Saravanan V, Kelly CA. Reducing the risk of methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2004 ; 43 : 143.
- 13) Cottin V, Tebib J, Massonnet B, et al. Pulmonary function in patients receiving long-term low-dose methotrexate. *Chest* 1996 ; 109 : 933.
- 14) Carson CW, Cannon GW, Egger MJ, et al. Pulmonary diseases during the treatment of rheumatoid arthritis with low dose pulse methotrexate. *Sem Arthritis Rheum* 1987 ; 16 : 186.
- 15) アラバ®錠全例調査(使用成績調査)。Cohort A 中間報告。アベンティスファーマ株式会社。社内資料。
- 16) アラバ®外部安全性評価委員会特別委員会(呼吸器分科会)中間報告。アベンティスファーマ株式会社。社内資料。
- 17) Sakai F, Noma S, Kurihara Y, et al. Leflunomide-related lung injury in patients with rheumatoid arthritis : imaging features. *Mod Rheumatol* 2005 ; 15 : 173.
- 18) 猪熊茂子, 生馬敏行, 井上晋吉, ほか. プシラミン治療下における肺障害の検討。リウマチ 1996 ; 36 : 34.

《内科医が知っておくべき関節リウマチの实地診療》 抗リウマチ薬 (DMARDs) はいつ、どのように 使用すべきか？

鈴木康夫 諏訪 昭
若林孝幸 齋藤 榮子*

要 旨

- 抗リウマチ薬 (DMARDs) は、極早期に治療を開始すれば関節リウマチ (RA) の自然経過を変え、非破壊過程への転換や寛解誘導につながる可能性がある (治療機会の窓)。
- DMARDs 投与にあたっては、投与開始時期、第一選択薬と使用順位、治療目標、副作用のモニタリングと対処が重要である。
- 薬剤の選択に際しては、有効率が高く、関節破壊抑制効果が確認されている strong DMARDs を使用する。
- 活動性が高く、リウマトイド因子 (RF) 陽性など予後不良因子をもつ例では、早期から methotrexate を使用する。
- 関節破壊進行阻止には寛解誘導、アメリカリウマチ学会 70% 改善, disease activity score (DAS) good response 達成が必要である。
- DMARDs の使用に際しては、禁忌例や慎重投与例に注意し、副作用のモニタリングと適切な対処が必要である。

はじめに○

関節リウマチ (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 (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 : 治療機会の窓」の概念が提唱され、発病早期より 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 開始のタイミング、薬剤の選択、治療目標など使い方のコツを解説する。

DMARDs をいつ開始するのか？○

DMARDs は、RA 発症後なるべく初期より開始することが原則である。その理由として、① 軟骨・骨破壊は発病後最初の 1 年以内の進行が速く、また一度関節破壊が起これば修復されない¹⁾、② DMARDs は発病早期に開始するほど有効性が高い、の 2 点があげられる。有効性に関しては、有効率、著効～寛解率、薬剤継続率、骨破壊進行抑制効果が高く、効果の減弱 (エスケープ現象) も少ない^{2~5)} ことに加えて、効果の質においても差がある可能性がある。すなわち極早期の一定時期に治療を開始すれば、RA の自然経過を変え、非破壊過程への転換や寛解誘導につながる可能性があり、「window of the therapeutic opportunity」⁶⁾ の概念が提唱されている。いいかえれば、一定の時期 (治療機会) を過ぎると、すでに RA は関節破壊

* Y. Suzuki (教授), A. Suwa, T. Wakabayashi, E. Saitoh : 東海大学医学部内科学系リウマチ内科。

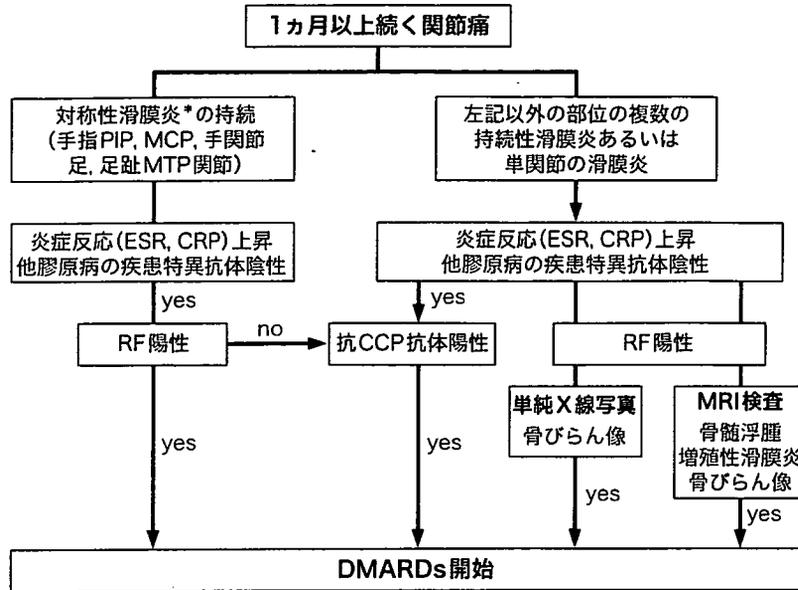


Fig. 1. DMARDs 開始の目安

* 骨性隆起でない腫脹. PIP 関節: 近位指節間関節.

の進行過程に入り、寛解や治癒の可能性がなくなるとの考えである。

DMARDs 開始の目安として、X線写真上の骨びらんの出現や米国リウマチ学会(ACR)のRA分類基準や、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。欧米のリウマチ専門医のグループは初期RAを強く疑う所見として、3ヵ所以上の腫脹、中手指節/中足趾節(MCP/MTP)関節炎、30分以上の朝のこわばり、をあげている⁷⁾。Tamaiらは早期RAの診断基準として、①抗CCP抗体あるいはIgM、②MRI画像による対称性手・指滑膜炎、③MRI画像による骨びらんあるいは骨髄浮腫、の3項目中2項目以上陽性を提唱し、その感度、特異度はそれぞれ83%、85%であった⁸⁾。抗CCP抗体は本年度に承認予定であるが、MRI検査は特定の施設でしか使用できない。

筆者はMCP, MTP関節のようにRAに特徴的な部位に滑膜炎が臨床的に複数あり、リウマトイド因子(RF)か抗CCP抗体が陽性であればRAの確率が高く、DMARDs治療を開始してもよいと考

える。単関節炎の場合は、抗CCP抗体やMRI検査での骨髄浮腫、増殖性滑膜炎などの所見を参考に、DMARDs使用を考える(Fig. 1)。

DMARDs の選択基準○

1. strong DMARDs

本邦で使用可能なDMARDsは、11種類ある。Felsonらのstrong DMARDsとmild DMARDsの概念に従うと⁹⁾、DMARDsはTable 1のごとく分類される。アメリカリウマチ学会(ACR)改善率や、以前の日本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。副作用のモニター上、使用DMARDsが免疫抑制作用をもっているかいないかは、重要な点である。

2. DMARDs 選択の際のポイント

DMARDsの選択に当たり、考慮すべき因子は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。関節破壊の予後不良因子として、高い疾患活動性、大関節障害、RF

Table 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	sodium aurothiomalate(GST) (シオゾール)	約 40% 以上の有効率	遅	◎	(-)
	bucillamine(BUC)(リマチル)	≥中等度改善: 40%, ACR20: 48%	中	○	(-)
	D-penicillamine(メタルカプターゼ)	≥中等度改善: 65% (300~600 mg/day)	中	○	(-)
	methotrexate(MTX) (リウマトレックス)	≥中等度改善: 60%(6 mg) 64%(9 mg)	速	◎	◎
	salazosulapyridine(SASP) (アザルフィジン EN)	≥中等度改善: 58%	速~中	◎	(-)
	leflunomide(LEF)(アラバ)	ACR 20: 52.6%	速	◎	◎
	tacrolimus(プロGRAF)	ACR20: 49%, ACR50: 27.5%	速~中	no data	◎
iguratimod: 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	○

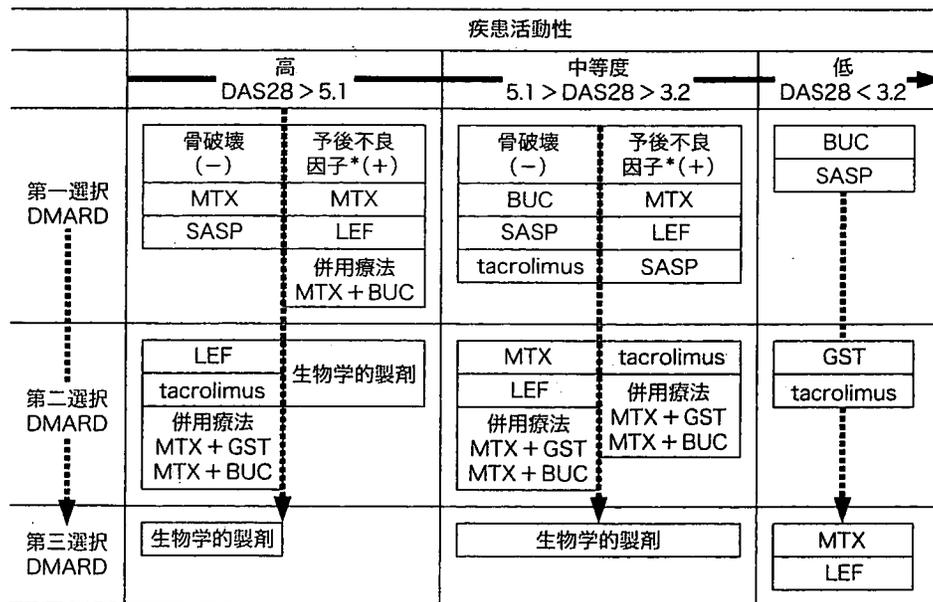


Fig. 2. 抗リウマチ薬選択の目安

* 骨破壊+, RF 陽性, 罹病期間>5年.

陽性, 既骨破壊, shared epitope 陽性が報告されている¹⁰⁾. 実際の診療では RA 活動性, 骨破壊の有無が重要な点であり, 加えて罹病期間, 年齢や臓器合併症を考慮する.

活動性評価には disease activity score (DAS) が使用しやすい¹¹⁾. フランスリウマチ学会より示された極早期 RA に対する第一 DMARD の選択基準では, DAS により疾患活動性を 3 段階に分け,

さらに骨破壊や RF の有無で DMARDs の決定を行う¹²⁾。本邦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(DAS>5.1)、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 methotrexate (MTX), leflunomide (LEF), 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 bucillamine 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。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 DMARD 選択の一応の目安として、Fig. 2 のように考えている。第一 DMARD で治療を開始したあとは、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。

DMARDs 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ないので、症状・徴候の改善度を中心とした ACR 改善率あるいは DAS を評価に用いる。重要なのは骨破壊が進行していないかであるので、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。X 線所見は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。

筆者の検討において、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% 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^{12,13)}。

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。

文 献○

- 1) van der Heijde DM : Radiographic imaging : the 'gold standard' for assessment of disease progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 39[Suppl 1] : 9, 2000
- 2) Anderson JJ et al : Factors influencing response to treatment in rheumatoid arthritis : the importance of disease duration. *Arthritis Rheum* 43 : 22, 2000
- 3) Mottonen 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
- 4) 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
- 5) Nell VP 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 (7) : 906, 2004
- 6) Quinn MA et al : Window of opportunity in early rheumatoid arthritis : possibility of altering the disease process with early intervention. *Clin Exp Rheumatol* 21 [5 Suppl 31] : S154, 2003
- 7) 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
- 8) Tamai M et al : Early prediction of rheumatoid arthritis by serological variables and magnetic resonance imaging of the wrists and finger joints : results from prospective clinical examination. *Ann Rheum Dis* 65 : 134, 2006
- 9) Fleson DT et al : Use of short-term efficacy/toxicity tradeoffs to select second-line drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 35 : 1117, 1992
- 10) 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
- 11) 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
- 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) 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

関節リウマチに伴う骨粗鬆症(1):病態

諏訪 昭*¹⁾ 齋藤 榮子*²⁾ 若林 孝幸*³⁾ 鈴木 康夫*⁴⁾

RA (rheumatoid arthritis: 関節リウマチ) にみられる骨粗鬆症は、傍関節性骨粗鬆症と全身性骨粗鬆症に大別される。傍関節性骨粗鬆症は海綿骨に強く、皮質骨は遅れて障害される。炎症性サイトカインは骨芽細胞依存のおよび非依存の RANKL (receptor activator of NF- κ B ligand) 発現を促進し、破骨細胞の分化を誘導する。また、TNF- α は RANKL を介さず破骨細胞の分化促進を誘導する。破骨細胞の分化、活性化は、骨吸収亢進から骨粗鬆症を起こす。全身性骨粗鬆症には、不動や日光曝露機会の減少、体重減少、栄養摂取、吸収不良、性ホルモン減少、治療薬剤 (ステロイド薬、メトトレキサート、シクロスポリン A) など多因子が関与する。

図 キーワード: 関節リウマチ, 骨粗鬆症, 破骨細胞, TNF- α

Secondary osteoporosis.

Pathologic condition of osteoporosis in rheumatoid arthritis.

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

Akira Suwa, Eiko Saito, Takayuki Wakabayashi, Yasuo Suzuki

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic autoimmune disease characterized by chronic synovitis which causes osteoporosis and joint destruction. Recently, it has been well understood that pro-inflammatory cytokine plays a pivotal role in disease progression. These pro-inflammatory cytokine induces activation of osteoclasts, resulting in paraarticular osteoporosis and joint destruction. While systemic osteoporosis caused by several factors is often seen in patients with RA. This article reviews the pathologic condition of osteoporosis in RA.

図 Key Words : osteoclasts, osteoporosis, rheumatoid arthritis, tumor necrosis factor- α

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

⁴⁾ 教授 (すずき・やすお)

はじめに

関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA) は、関節滑膜を主たる病変部位とする炎症性自己免疫疾患である¹⁾。滑膜炎により骨・軟骨破壊を引き起こし、身体機能障害から日常生活動作 (ADL) および生活の質 (QOL) は低下する。さらに、傍関節性骨粗鬆症および全身性骨粗鬆症を伴い、易骨折性からも ADL や QOL は低下する²⁾。本稿では、RA に伴う骨粗鬆症の病態について解説する。

骨リモデリングと骨粗鬆症

骨は破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成が繰り返し、再構築 (リモデリング) される³⁾。健常時には、骨吸収と骨形成が平衡状態にあるが、骨吸収亢進または骨形成低下により骨量は低下する。骨代謝回転の亢進と低下ともに骨密度の低下をもたらす。

骨代謝系調節には、破骨細胞前駆細胞と骨芽細胞の間にある情報伝達経路である RANKL (receptor activator of NF- κ B ligand)⁴⁾が重要である。RANKL は、TNF (tumor necrosis factor) ファミリーの膜貫通型タンパクであり、骨芽細胞や肥大軟骨細胞、破骨細胞、RA 滑膜線維芽細胞に強発現している^{5)~7)}。RANKL と破骨細胞前駆細胞上の RANK との結合は、TRAF6 (TNF receptor-associated factor 6) を介して NF- κ B 活性化と核移行をもたらす、破骨細胞の成熟・活性化に至る。また、TRAF6 は、NFATc1 (nuclear factor of activated T cells c1) や AP-1 (activator protein-1) の活性化により、破骨細胞を活性化する^{8)~10)}。

RA における関節破壊

RA の関節滑膜組織では、滑膜細胞が異常増殖しパックス (pannus) を形成し、パックスが骨軟骨移行部より骨を浸食・破壊する。パックスでは、炎症細胞が腫瘍壊死因子 TNF- α 、インターロイキン (IL)-1, IL-6 などの炎症性サイトカインを産生し、T 細胞や B 細胞、マクロファージや樹状細胞などの抗原提示細胞の集積、血管新生を介して、炎症病態を形成、維持する。活性化 T 細胞から産生される RANKL が破骨細胞を活性化し、骨破壊をきたす。また、炎症性サイトカインは滑膜細胞においてマトリックスメタロプロテアーゼ (matrix metalloproteinase: MMP)-1, 3, 9, 13 を誘導し、軟骨構成成分であるプロテオグリカンを分解し軟骨を破壊する¹⁾。

RA に伴う傍関節性骨粗鬆症

RA に伴う骨粗鬆症は、炎症関節の近傍に起こる傍関節性骨粗鬆症と骨盤や脊椎、肋骨、鎖骨などの軸骨格に起こる全身性骨粗鬆症に大別される (図 1)。

傍関節性骨粗鬆症は罹患関節近傍に認められ、滑膜炎と密接に関連する。傍関節性骨粗鬆症は、関節 X 線検査像の骨びらんよりも早く、炎症関節周囲の骨端から骨幹端部に骨梁粗造化が始まり、進行すると皮質骨の非薄化がみられる。症状出現後、数カ月で明らかとなるが、関節 MRI (magnetic resonance imaging) 検査では、発症 4 カ月で約半数で骨びらんが認められるとの報告もあり、発症後早期から骨量減少が生じることが示唆される。傍関節性骨粗鬆症は海綿骨に強く、皮質骨は遅れて障害される²⁾。橈骨骨密度減少の危険

ADL: 日常生活動作, AP-1: activator protein-1, IL: インターロイキン, MMP: matrix metalloproteinase (マトリックスメタロプロテアーゼ), MRI: magnetic resonance imaging, NFATc1: nuclear factor of activated T cells c1, QOL: 生活の質, RA: rheumatoid arthritis (関節リウマチ), RANKL: receptor activator of NF- κ B ligand, TNF: tumor necrosis factor (腫瘍壊死因子)

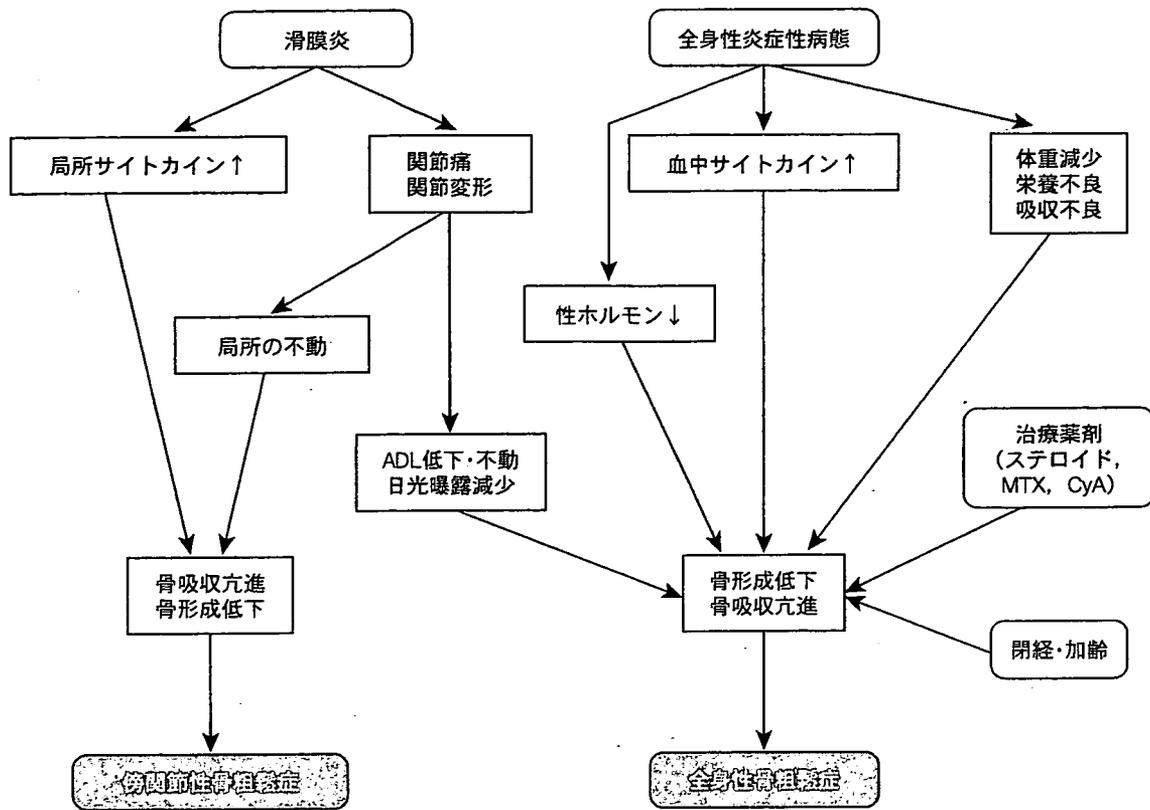


図1 RAにおける骨粗鬆症の病態

RAにおける滑膜炎および全身性炎症性病態は、傍関節性骨粗鬆症および全身性骨粗鬆症をおこす。また、全身性骨粗鬆症には、治療薬剤や閉経・加齢なども関与する。

ADL：日常生活動作，RA：rheumatoid arthritis，MTX：methotrexate（メトトレキサート），CyA：シクロスポリンA（文献2より一部改変）

因子として、骨びらん進行度や手関節痛が示されている¹¹⁾。

RAにおいて、炎症性サイトカイン（TNF- α ，IL-1，IL-6）は骨芽細胞に働いてRANKL発現を促進し、破骨細胞分化を誘導する。滑膜線維芽細胞や活性化T細胞にも作用してRANKLを発現し、骨芽細胞非存在下でも破骨細胞前駆細胞の分化をもたらす¹²⁾。また、活性化T細胞の産生するIL-17およびRANKLが骨芽細胞に働いてRANKL発現を促進し、破骨細胞分化を誘導する¹³⁾。さらに、TNF- α はRANKLを介さず直接に破骨細胞の分化促進を誘導する。IL-1には破骨細胞の誘導

能はないが、成熟破骨細胞の活性化や寿命延長作用がある。RAにおける破骨細胞活性化には複数の機構の関与が示唆されている（図2）¹³⁾¹⁴⁾。こうした破骨細胞の分化、活性化は、骨代謝の不均衡（骨吸収亢進）や高回転をもたらし、骨粗鬆症や骨破壊を引き起こす。また、局所の不動も骨粗鬆症を引き起こす。

● RAに伴う全身性骨粗鬆症

RAに伴う全身性骨粗鬆症には、以下に示す多数の因子が関与している。ADL低下による不動や日光曝露機会の減少，体重減少，栄養摂取，吸収

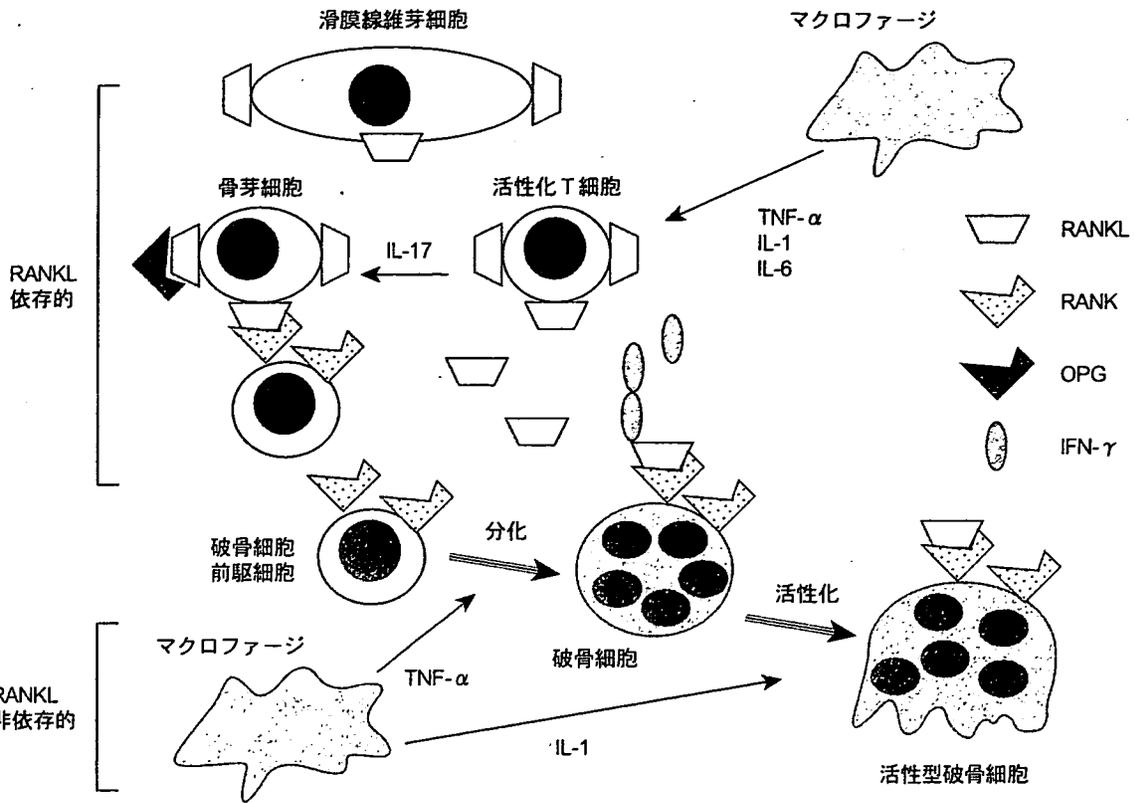


図2 RAにおける破骨細胞分化および活性化

RAにおいて、炎症性サイトカインは骨芽細胞、滑膜線維芽細胞や活性化T細胞に作用してRANKL発現させ、破骨細胞前駆細胞の分化をもたらす。また、TNF-αはRANKLを介さず直接に破骨細胞の分化促進を誘導する。IL-1は成熟破骨細胞を活性化する。

RA：rheumatoid arthritis, RANKL：receptor activator of NF-κβ ligand, OPG：osteoprotegerin
(文献13より一部改変)

不良、性ホルモン分泌減少も骨粗鬆症を促進する。閉経・加齢やステロイド薬、メトトレキサート (methotrexate：MTX)、シクロスポリンA (CyA) などの薬剤も関与する²⁾。

これまでに早期RA患者の追跡検討では、疾患活動性、罹病期間、身体活動性が独立に大腿骨頸部骨密度減少に関連する因子となることが示されている。また、大腿骨や前腕骨の骨密度は骨破壊進行度と相関するのに対し、腰椎骨密度は、体重、

ステロイド治療、年齢、身体活動性などの骨破壊進行度以外の因子との関連を示唆する成績が多い²⁾。

ステロイドによる骨粗鬆症誘発機序の一つは、骨芽細胞のアポトーシス促進による寿命短縮や機能低下が関与する骨形成低下である。別の機序は、破骨細胞による骨吸収促進である。これには、腸管でのカルシウム (Ca) 吸収低下や尿管でのCa再吸収低下による副甲状腺機能亢進症や性腺

Ca：カルシウム, CyA：シクロスポリンA, MTX：methotrexate (メトトレキサート)

機能低下に加え、破骨細胞のアポトーシス抑制による寿命延長も関わる。

●おわりに

RAにおける骨粗鬆症の病態について解説した。病態解明の進歩に伴い、破骨細胞を標的とする新たな分子治療法の開発が期待されている。

文 献

- 1) Lipsky PE : Rheumatoid arthritis. Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th edition (ed by Kasper DL, et al), McGraw-Hill, Columbus. p1968-1977, 2005.
- 2) 鈴木康夫:骨粗鬆症. 日本内科学会雑誌 94(10) : 2105-2111, 2005.
- 3) Seeman E, Delmas PD: Bone quality -the material and structural basis of bone strength and fragility. N Engl J Med 354 (21) :2250-2261, 2006.
- 4) Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al: Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. Proc Natl Acad Sci USA 95 (7) : 3597-3602, 1998.
- 5) 高柳 広 : 免疫系と骨代謝. 日本臨床 63 (増刊号) : 7-95, 2005.
- 6) Takayanagi H, Iizuka H, Juli T, et al : Involvement of receptor activator of nuclear factor

- kB ligand/osteoclast differentiation factor in osteogenesis from synoviocytes in rheumatoid arthritis. Arth Rheum 43 (2) :259-269, 2000.
- 7) Gravallesse EM, Mannig C, Tsay A, et al: Synovial tissue in rheumatoid arthritis is a source of osteoclast differentiation factor. Arth Rheum 43 (2) : 250-258, 2000.
- 8) Matsuo K, Owens JM, Tonko M, et al : Fos11 is a transcriptional target of c-Fos during osteoclast differentiation. Nat Genet 24 (2) : 184-187, 2000.
- 9) Ikeda F, Nishimura R, Matsubara T, et al : Critical roles of c-Jun signaling in regulation of NFAT family and RANKL-regulated osteoclast differentiation. J Clin Invest 114 (4) : 475-484, 2004.
- 10) Matsuo K, Galson DI, Zhao C, et al : Nuclear factor of activated T-cells (NFAT) rescues osteoclastogenesis in precursors lacking c-Fos. J Biol Chem 279:25 : 26475-26480, 2004.
- 11) 鈴木康夫:関節リウマチ. The Bone 特集「続発性骨粗鬆症II」 18 : 327-331, 2004.
- 12) Wei S, Kitaura H, Zhou P, et al : IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis. J Clin Invest 115 (2) : 282-290, 2005.
- 13) 小竹 茂:関節リウマチ (Rheumatoid Arthritis: RA) の全身性骨粗鬆化における T細胞の役割. Osteoporosis Japan 13 (4) : 866-872, 2005.
- 14) Kobayashi K, Takahashi N, Jimi E, et al : Tumor necrosis factor alpha stimulates osteoclast differentiation by a mechanism independent of the ODF/RANKL-RANK interaction. J Exp Med 191 (2) : 275-286, 2000.



II. 副作用概論

薬効群別副作用

抗リウマチ薬

Adverse effects of conventional DMARDs and biologic DMARDs

鈴木康夫 齋藤榮子 若林孝幸 諏訪 昭

Key words : 抗リウマチ薬, 生物学的製剤, 副作用, 過敏反応, 免疫抑制作用

はじめに

抗リウマチ薬(DMARDs)は経口薬である conventional DMARDsと炎症性サイトカインや免疫細胞を直接標的とする生物学的製剤に大別される。最近, これらの薬剤は早期より積極的に使用される傾向にあり, その結果著明改善例や寛解例が増加している。一方では, 死亡に至るような重篤な副作用の発生も懸念されている。DMARDsには免疫抑制作用をもつものも多く, 副作用は免疫抑制に伴う感染症と個々の薬剤がもつ臓器障害, 過敏反応による症状に大別される。そのため, 副作用は多岐にわたり多彩で, 頻度も比較的によく副作用のモニタリングや対処法が重要である。

本稿では, 我が国で使用頻度が高いDMARDsと生物学的製剤の副作用(表1)として重要なものを病態別・臓器別に総論的に解説する。

1. 肺 障 害

薬剤性肺障害を来すDMARDsとして金チオリンゴ酸ナトリウム(GST, 注射金剤), プシラミン(BUC), サラゾスルファピリジン(SASP), メトトレキサート(MTX), レフルノミド(LEF), タクロリムス(TAC)が重要である。主な臨床病型には薬剤惹起性過敏性肺炎型, 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¹⁾(表2)。MTX間質性肺炎は薬剤惹起性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。注射金剤やBUC関連肺障害で多い病型は慢性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薬治療に対する反応性は良い。

a. メトトレキサート(MTX)と肺障害

発生頻度は0.5-7.5%と報告されているが²⁾, 最近の報告では0.9%で, RAと非RA疾患の間で発生率に差はなかった³⁾。我が国におけるリウマトレックス®使用中の死亡例の検討では2005年12月31日までに197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例と1/3を占める(図1)⁴⁾。

発症には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。発症時期はMTX開始後6カ月以内に60%, 1年で約70%, 2年で約80%が起きている⁴⁾。MTX投与量との関連では用量依存性はなく, 我が国死亡例のほとんどが週6mg以下の投与例である。乾性咳嗽で発症し, 38℃以上の高熱が持続する。比較的急な発症で, 進行すると息切れや呼吸困難が出現する。CRP, LDH高値, 低酸素血症と高画質CT(HRCT)での両側性びまん性すりガラス陰影(GGO)が特徴である(図2)。既存の間質性

Yasuo Suzuki, Eiko Saito, Takayuki Wakabayashi, Akira Suwa: Division of Rheumatology, Tokai University School of Medicine 東海大学医学部 内科学系リウマチ内科学

0047-1852/07/¥40/頁/JCLS

表1 主な抗リウマチ薬の臓器別副作用

	皮膚	肝臓	肺	腎	血液	感染症	その他
メトトレキサート		○	◎		◎	◎	リンパ増殖性疾患
サラゾスルファピリジン	◎	○	△		○		薬剤性過敏症症候群
ブシラミン	○		◎	◎			自己免疫疾患 黄色爪, 味覚障害
レフルノミド	◎	◎	◎		◎	◎	
タクロリムス	○		◎	◎		◎	高血糖, 高血圧
D-ペニシラミン	○		△	◎	◎		自己免疫疾患
注射金剤	◎		◎	◎			
インフリキシマブ	○		△			◎	急性投与時反応 自己抗体
エタネルセプト	○投与部位反応		△			◎	自己抗体

表2 抗リウマチ薬による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) 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) eosinophilic pneumonia ・急性好酸球性肺炎型(AEP) ・慢性好酸球性肺炎型(CEP)	AEP: 末梢優位, 汎小葉性/多小葉性 GGO, 浸潤影, 小葉間隔壁肥厚 CEP: 気管支血管束(BVB)に沿った GGO, 浸潤影	LEF, SASP, GST
器質化肺炎型(OP) 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(DAD) diffuse alveolar damage	・びまん性/斑状の GGO(浸出期) ・肺の収縮, volume loss, 牽引性気管支拡張(器質 化, 線維化期)	LEF
慢性間質性肺炎型(CIP) chronic interstitial pneumonia	気管支血管束に沿った GGO, 網状影, peripheral sparing	GST, BUC

GGO: ground glass opacity

MTX: メトトレキサート, LEF: レフルノミド, SASP: サラゾスルファピリジン, GST: 注射金剤,
DPC: D-ペニシラミン, BUC: ブシラミン

肺病変があると相対リスクが高いことがメタ分析で報告されている⁵⁾。通常はステロイド薬が奏効し, 2週間程度で改善する。死亡例では発症してから医療機関に受診するまでの期間が長い例が多く, 患者への説明が重要である。

b. レフルノミド(LEF)と肺障害

LEF(アラバ[®])が我が国で承認されて以来, 2005年6月までに76例の間質性肺障害の報告があった。感染症や他の合併症も含まれており, 薬剤との関連が強く疑われるのは約6割である。死亡例(19例), 重篤例(32例)が多いのが診療

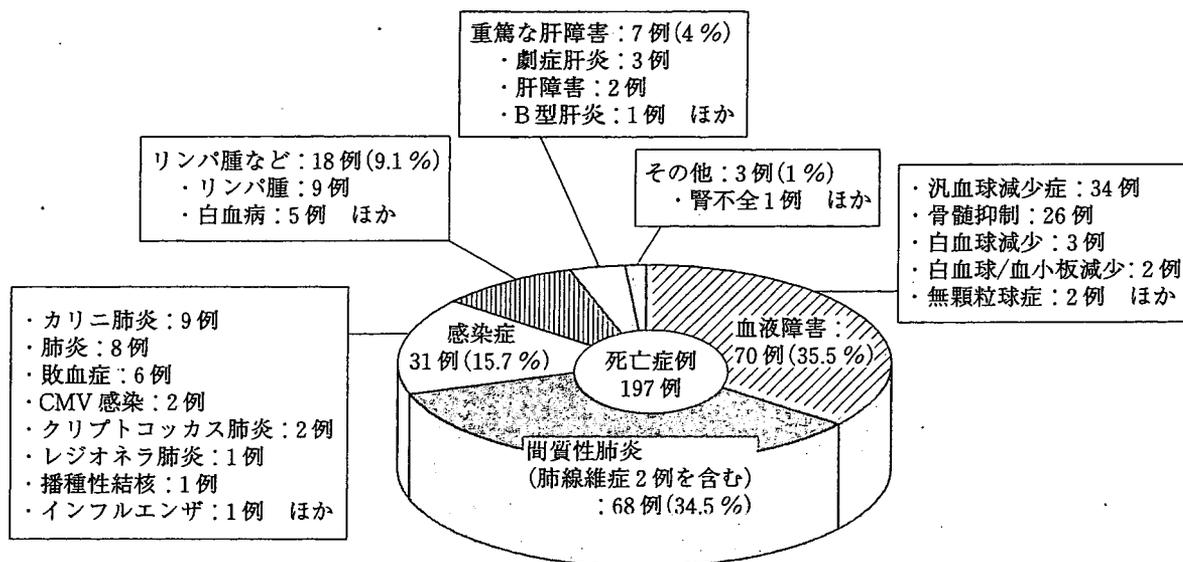
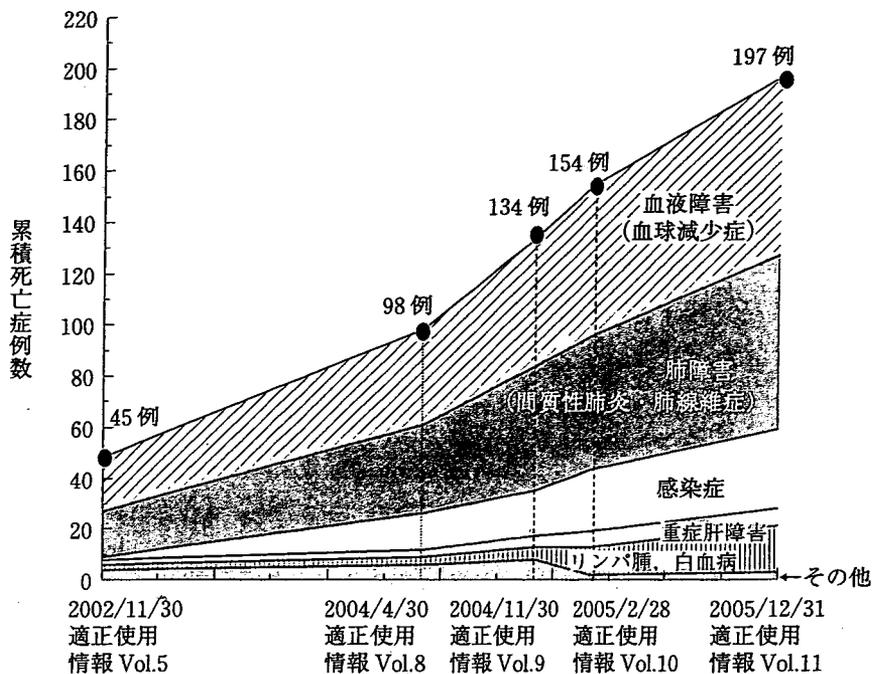


図1 MTX死亡例の年次推移と死亡原因の内訳 (文献より引用)

上問題である。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。しかし、我が国では発現率が1.81%と100倍高い⁹⁾。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。

投与開始後6カ月までに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。胸部CTでびまん性肺胞障害型(DAD)を示す症例はステロイド薬治療に対する反応が悪く予後不良である。死亡例の臨床病理学的検討では、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。LEF関連肺障害ではDADを呈する急性肺障害

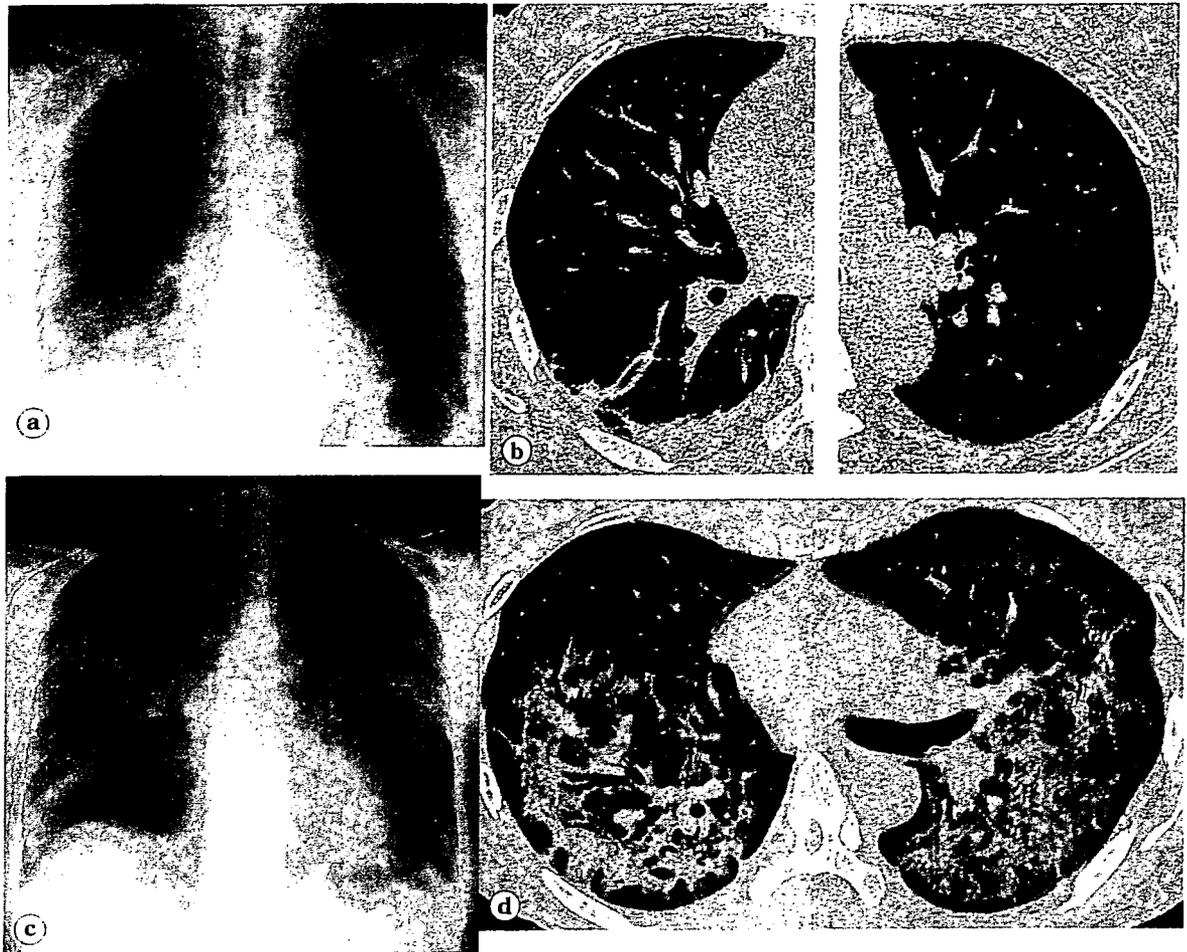


図2 抗リウマチ薬による肺障害

上段：メトトレキサートによる過敏型薬剤性間質性肺炎(a: 単純X線, b: HRCT像)。広範な淡いすりガラス陰影(GGO)がみられる。

下段：ブシラミンによる間質性肺炎(c: 単純X線, d: HRCT像)。気管支血管束に沿ったコンソリデーションとすりガラス陰影が混在。

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。市販後調査の多変量解析にて間質性肺炎・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⁷⁾。したがって, 間質性肺炎がある症例は禁忌と考え投与は控える。肺障害が疑われたならLEFを速やかに中止, コレスチラミンレスキューを行うと同時に感染症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薬の大量投与が勧められる。

c. ブシラミン(BUC)と肺障害

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。投与開始後1年までに88.6%が発症している。アレルギー性機序が関与していると考えられるが, MTX間質性肺炎とは臨床像が異なる。亜急性の発症で乾性咳嗽, 息切れが進行する。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, GGO, air-space consolidationが混在し, 小葉間隔壁肥厚, 牽引性気管支拡張もみられる(図2)^{1,8)}。典型例はステロイド薬治療によく反応する。

d. その他のDMARDsによる薬剤性肺障害

注射金剤による間質性肺障害の頻度は1%前

後といわれ、機序は過敏反応と考えられている。胸部CT画像で気管支血管束に沿ったすりガラス陰影や網状影を呈する例が多く、ステロイド薬療法に反応する例が多い。

TACはRA治療薬として承認後3年半で間質性肺炎の増悪が10例報告(死亡例2例)されている。既存のリウマチ性肺病変のある症例であり、投与開始後2-4カ月で咳嗽、呼吸苦が増悪し、間質性陰影の増悪が認められている。ニューモシスティス肺炎が強く疑われる症例もあり、一部は日和見感染症の可能性がある。

2. 肝 障 害

ほとんどのDMARDsは薬剤性肝障害を起こすが、MTX、LEFの頻度が高い。次いでSASP、SH基剤が多い。投与後3カ月以内にみられ、黄疸を伴うような重症例は極めて少ない。多くの場合、中止によって改善する。

a. MTXと肝障害

肝酵素上昇は最も頻度が多い副作用である。AST、ALTの上昇が高頻度で、次いでALP上昇が多い。黄疸が出現するような重症例はまずない。MTX投与量と関連が強く、相対危険率は0.15mg/kg以上で7倍、0.20mg/kg以上で10倍となる⁹⁾。葉酸欠乏が原因と考えられ、葉酸5mg/週の投与により肝機能が正常化する例が多い。MTX最終服用後24-48時間後に葉酸週3-5mg/日を投与する方法が一般的である。

一方、乾癬に対するMTX療法で約10%に肝硬変を認めたとの報告から、MTX総投与量が5gを超えたら肝生検を行い肝線維症や肝硬変の有無をチェックする必要性が指摘された。しかし、アメリカリウマチ学会の調査ではMTX5年間服用RA患者に重症肝障害が起きるリスクは0.1%以下と推定されている¹⁰⁾。MTX累積投与量2-3gを超えると肝線維化の危険性があるとの以前の指摘は否定的であるが、血清AST/ALT持続的高値や低アルブミン血症が持続する例では、肝線維症や肝硬変の合併を否定する必要がある¹¹⁾。

b. LEFと肝障害

肝機能障害の頻度は高く、米国で重症肝障害

による死亡例の報告があり問題となった。FDAの調査ではMTXなど他剤との併用例も多く、一時指摘されたほど頻度は高くない。市販後調査の中間報告では、肝機能障害の頻度は12.5%で、重症例は0.7%であった⁹⁾。肝酵素上昇の90%は3カ月以内に発現している。危険因子としてMTXなど他のDMARDs併用、既存の肝障害、loading doseが指摘されている(表3)。

3. 血 液 障 害

血球減少症は生命にかかわる重篤な副作用でMTX、LEFでは頻度が高いが、SASP、D-ペニシラミン(DPC)でも注意が必要である。SASPによる好中球減少、汎血球減少は投与後3カ月以内に多く過敏反応によると考えられるが、MTX、LEF、DPCによる血球減少は用量依存的で投与開始後どんな時期でも起こり得る。

a. MTXと血液障害

リウマトレックスに関連した死亡例の解析では全体の35.5%が血液障害によるもので、MTX使用量の増加とともに死亡例も増加している(図1)⁴⁾。ほとんどの例が、高齢者、腎機能低下例である。禁忌症例に注意すれば、葉酸の併用投与でほとんどが予防できる。発生時はMTXの速やかな中止、ロイコポリンやG-CSF投与で改善する。

b. LEFと血液障害

投与開始後7週間以内の発症が多く、loading doseと関連がある。血小板減少と白血球減少の頻度が多い(表3)⁶⁾。高齢者、低体重者ではloading doseを避け、発生時はコレステラミンを投与する。

4. 腎 障 害

原因薬剤で多いのはSH基剤、注射金剤、カルシニューリン阻害薬とロベンザリットである。機序として膜性腎症、間質性腎炎、ANCA関連腎炎があげられる¹²⁾。

a. SH基剤

臨床的に蛋白尿、血尿がみられ、用量が多いほど頻度が高い。腎生検組織は膜性腎症を呈する例が多い。重症例ではネフローゼ症候群を呈

表 3 LEF の主な副作用の発生頻度

頻度の多い副作用 (海外 Phase III 試験, 国内試験)

副作用	プラセボ比較試験				MTX 比較試験		海外試験 (計)	国内	
	LEF n=315	placebo n=210	SSZ n=133	MTX n=182	LEF n=501	MTX n=498	LEF n=1,339	LEF n=365	
消化器	下痢	26.7	11.9	9.8	19.2	22.2	10.0	17.0	10.7
	嘔気	13.0	11.0	18.8	18.1	12.8	18.1	9.3	2.2
	胃部不快感	10.2	10.0	9.0	13.2	5.8	7.0	4.9	
肝臓	肝酵素上昇	10.2	2.4	3.8	10.4	5.8	16.9	4.9	18.6
中枢神経	頭痛	13.3	11.4	12.9	20.9	9.6	7.8	6.8	3.0
心血管	高血圧	8.9	4.3	3.8	2.7	9.8	4.0	10.3	8.2
気道感染		21.0	20.5	20.3	31.9	26.5	24.5	15.1	7.9
皮膚	皮疹	12.4	6.7	10.5	8.8	10.8	9.6	9.9	9.0
	脱毛	8.9	1.4	6.0	6.0	16.2	9.8	9.7	10.7

国内市販後調査における重篤な副作用 (間質性肺炎を除く)

	肝機能障害	感染症	血球減少症
頻度	252 例 (12.5%)	111 例 (5.5%)	93 例 (4.6%)
重篤例	14 例 (0.70%)	20 例 (0.99%) 肺炎, 敗血症, 帯状疱疹	血小板減少: 9 件 白血球減少: 7 件 汎血球減少: 2 件
発現時期	投与後 8 週間までに 81.0% 発症	投与後 10 週間までに 84.4% 発症	投与後 7 週間までに 80.2% 発症
危険因子	初期投与量 (100 mg×3) MTX 併用	呼吸器疾患合併 日和見感染はリンパ球減少	市販後調査では不明 海外で loading dose, 他 DMARDs 併用

する場合もあるが, 基本的には薬剤の中止により自然に改善する。ネフローゼ症候群の場合, ステロイド療法を行う場合もあるが, 最終的な予後には変わりはない。

DPC 使用中に MPO-ANCA 陽性の半月体形成性腎炎を発症することがある。発熱, 血清クレアチニン値上昇, 貧血の進行があり, ANCA 関連血管炎の臨床像を呈する。ステロイド薬やシクロホスファミド治療が必要になる

b. 注射金剤

SH 基剤と同様に, 膜性腎症を起こす。投与開始後 1 年以内に約 70% が発症し, 頻度は 10% 前後といわれる。経口金剤でも腎症は起ることがあるが頻度は少ない。

c. カルシニューリン阻害薬

血管収縮による腎血流低下, 糸球体濾過減少の機能的障害と尿細管, 間質障害の器質的障害

の両者を起こす。後者は用量依存性で血中トランプ値のモニターにより防ぐことが可能である。投与中は尿細管障害マーカー, 血清カリウム, クレアチニン値を定期的に測定する。

d. ロベンザリットニ Na

尿細管・間質性肺炎障害を起こす代表的薬剤であり, 薬剤中止後も血清クレアチニン値が改善しない場合もある。NSAID 併用例, 高齢者, 高用量ではリスクが高いが, 最近はほとんど使用されない。

5. 感染症

免疫抑制作用のある薬剤使用中には日和見感染症が起り得る。特に, 欧米で TNF 阻害薬の使用が始まった後に結核の増加がみられたことから, RA 治療中の結核を含む日和見感染症の予防が重要視されている。