

膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症の診断と最新の治療

諏訪 昭

要 旨

膠原病において高率に合併する肺高血圧症(PH)は難治性病態の一つであり、診断および治療法の開発は重要な課題であった。近年、心ドップラーエコー法による診断法の精度は向上し、プロスタサイクリン持続静注療法やエンドセリン受容体拮抗薬が承認され治療法は大きく進歩をした。膠原病性PHは主に肺動脈性肺高血圧症(PAH)であるが、間質性肺病変によるPHや慢性肺血栓栓症によるPH、肺動脈末梢の血管炎によるPHなどもみられる。また、膠原病性PAHは、免疫異常や炎症などの側面をもつ。膠原病性PAHの病態を解明し、ステロイドや免疫抑制薬、血管拡張療法による特異的な治療法を確立することにより、予後の改善が期待される。

〔日内会誌 96:2804~2811, 2007〕

Key words : 膠原病, 肺高血圧症, エンドセリン, プロスタサイクリン

はじめに

特発性肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension : PAH) は、人口 100 万に十数人と稀な疾患であるが、膠原病においては肺高血圧症 (pulmonary hypertension : PH) が高率に合併する。膠原病性PHは予後規定因子の一つであり、治療法の開発は重要な課題であった。特発性PAHにおいて、合成プロスタサイクリン (PGI₂) やエンドセリン (ET) 受容体拮抗薬など新規治療法が開発され、膠原病性PAHにおいても有用性が示された。一方で、膠原病は免疫異常を背景とする慢性炎症性疾患であり多臓器障害を特徴とする。膠原病性PAHの診断および最新治療について、解説を加える。

1. 概念・分類

PHは、平均肺動脈圧 (pulmonary arterial pressure : PAP) が安静時に 25mmHg (運動時に 30 mmHg) を超える状態と定義される。PHの臨床分類は、1998年にWHOの「原発性PHに関する国際シンポジウム」において提案され、その後2003年に「PAHに関する国際シンポジウム」において改訂された(表)¹⁾。PHは、PAHをはじめ五つに分類され、さらにPAHは、特発性PAH、家族性PAH、特定の疾患に関連したPH、肺静脈または毛細血管病変に関連したPH、新生児持続性PHに細分化された。本分類では、原発性PHに代えて特発性PAHと家族性PAHという名称が用いられたこと。膠原病などの疾患に関連するPHは特発性PAHと類似の臨床像を呈することから「特定の疾患に関連したPAH」とされた点が特徴である。本分類はPH患者の治療を選択する上で有用である。

すわ あきら：東海大学内科学系リウマチ内科学

表. 肺動脈性肺高血圧症の分類

1. 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)
1.1 特発性 (IPAH)
1.2 家族性 (FPAH)
1.3 特定の疾患に関連した肺動脈性肺高血圧症 (APAH)
1.3.1 膠原病
1.3.2 先天性短絡性心疾患
1.3.3 門脈圧亢進症
1.3.4 HIV感染症
1.3.5 薬物/毒物
1.3.6 その他 (甲状腺疾患, 糖原病, Gaucher 病, 遺伝性出血性毛細血管拡張症, ヘモグロビン異常, 骨髄増殖性疾患, 脾摘)
1.4 有意な肺静脈または毛細血管閉塞を伴う肺動脈性肺高血圧症
1.4.1 肺静脈閉塞性疾患 (PVO)
1.4.2 肺毛細血管腫症 (PCH)
1.5 新生児持続性肺高血圧症
2. 肺静脈左心疾患に伴う肺高血圧症 (高度の左心不全, 僧房弁膜症など)
3. 肺疾患および/または低酸素血症による肺高血圧症 (慢性閉塞性肺疾患, 間質性肺疾患, 睡眠呼吸障害, 肺胞低換気障害, 高所における慢性曝露, 発育異常)
4. 慢性血栓性および/または塞栓症による肺高血圧症 (近位肺動脈の血栓塞栓性閉塞, 末梢肺動脈の血栓塞栓性閉塞, 非血栓性肺塞栓症 (腫瘍, 寄生虫, 異物))
5. その他 サルコイドーシス, 組織球症 X, リンパ管腫症, 肺血管の圧迫 (アデノバシー, 腫瘍, 線維性縦隔炎)

(文献1より引用, 一部改変)

膠原病性PHでは, 肺動脈内膜中膜の肥厚, 血管内皮細胞増殖による内腔閉塞, 叢状病変などの特発性PAH類似の病理学的所見がみられ, 主要な病態はPAHと考えられている。一方, 膠原病では, 間質性肺病変によるPHや慢性肺血栓塞栓症によるPH (慢性マクロ肺血栓塞栓症: 区域肺動脈以上, 慢性ミクロ肺血栓塞栓症: 筋性肺動脈以下), 肺動脈末梢の血管炎によるPHなどもみられる。

2. 疫学

膠原病におけるPHの高率な合併が指摘されていたが詳細は不明であった。慶大の野島らは, 1962年~2001年に慶大病院を受診した膠原病患者2,103例を対象として, 心ドップラーエコー法や剖検による診断例を含めたPHの合併頻度を検討した。混合性結合組織病 (MCTD) の合併率が高く (19.9%), ついで強皮症 (SSc) (11.4%),

多発性筋炎・皮膚筋炎 (6.8%), 全身性エリテマトーデス (SLE) (3.8%), 関節リウマチ (3.5%), Sjögren症候群 (1.3%) の順であり, 欧米での報告と同様に重複症候群を含むSSc関連疾患で高率であった²⁾。2003年に吉田らは, 厚生労働省研究班において, 無作為抽出した膠原病患者のPHを心ドップラーエコー法により調査した。これによると, PH合併率は, MCTD (16.0%), SSc (11.4%), SLE (9.3%) の順に高かった。心エコー法で診断されたPH症例の半数以上は無症状であり, スクリーニング検査の重要性が示唆された。

3. PAHの診断

PAHの経過を心行動態からみると, PAPは上昇しても, 初期には心機能は正常で無症候である。その後PAPは上昇し定常状態に達する。肺血管抵抗 (pulmonary vascular resistance: PVR) の上昇に伴い心拍出量 (cardiac output:

CO) が低下し、心不全悪化後にはじめてPAHの存在に気づく。特発性PAHでは症状出現後に医療機関を受診するが、膠原病性PAHでは定期検査により無症状期の診断も可能である。右室負荷、右室肥大、右房負荷所見を症状・所見、非侵襲的検査、特に心エコー検査により捉えることが早期診断のポイントである。PH疑い例では精密検査で確定診断および病態把握を行う。これらのアプローチは、米国胸部医師会議(AACP)によるPAHの診断と管理のガイドラインに示されている³⁾。本邦では厚労省MCTD班作成のMCTD-PH診断の手引きが用いられる⁴⁾。

1) 症状・所見

PHの初期には、労作時息切れや呼吸困難、易疲労感がみられる。Raynaud現象は、特発性PAHの約10%にみられ注意すべきである。PH進行期には、安静時の息切れ、咳や咯血、めまいや失神、狭心痛をきたす。徴候としては、チアノーゼ、頰脈・小脈、肝腫大、腹水、下腿浮腫、頸静脈怒張、II音肺動脈成分の亢進、三尖弁閉鎖不全による心雑音、胸骨左縁収縮期拍動が認められる。

2) スクリーニング検査

胸部X線検査では、左第2弓の突出がみられ、中枢側肺動脈の拡張(15mm以上)、末梢肺動脈の狭小化、右心房、右心室の拡張に伴う心肥大が認められる。

心電図検査では、右軸偏位、右室肥大、右房圧負荷の所見(右軸偏位と第II誘導におけるP波増高、右側胸部誘導のR波増高、ストレイン型ST-T変化など)が典型例で認められる。PHにおいて右軸偏位は79%、右室肥大は87%に認められ、PH診断の感度は55%、特異度は70%とされる。また、右室肥大がなく右房圧負荷所見を認める場合は、圧負荷に右室肥大が追いつかない急速進行型PAH例であることを示し、注意を要する。

心エコー検査は、スクリーニング、鑑別診断および評価の上で最も有用である。断層法では、

右室拡大、肥大または左室扁平化などの所見が認められる。ドップラー法では、圧較差よりPAP(三尖弁逆流より収縮期PAP、肺動脈弁逆流より拡張期PAP)推定が可能である。PAPが運動時のみに上昇する例では、運動負荷心エコー検査が有用である。心エコー法の推定PAPと右心カテーテル検査によるPAPとの相関が示されており、PH診断の感度は79%~100%、特異度は60%~98%とされる。WHO国際シンポジウムでは、PH合併が高頻度なSSc関連疾患においては、症状に関わらず年に1回の心エコー検査を推奨している。

3) 精密検査

肺機能検査では正常または軽度の拘束性障害、拡散障害がみられ、動脈血ガス分析では低酸素血症がみられる。肺機能検査により、PAHと慢性閉塞性肺疾患や間質性肺炎などの呼吸器疾患との鑑別もできる。胸部CT・MRI線査では、肺や心臓の形態変化を評価する。肺動脈主幹部の拡大、右心室・右心房の拡大、心室中隔扁平化などがみられる。肺(換気)血流シンチグラフィは、PAHと慢性肺血栓栓症の鑑別上で有用である。前者では正常または斑状の血流欠損像がみられるのに対して、後者では楔状の血流欠損像がみられる。

右心カテーテル検査は、PAPをはじめ右房圧、左房圧、COなどの心行動態を直接測定でき、PAH診断のゴールドスタンダードとされてきた。PAP上昇、CO低下や、PVR上昇の程度から重症度や進行度の評価もできる。血管拡張性試験におけるレスポンス(平均PAPの10mmHg以上の低下、平均PAP 40mmHg以下、COが不変または増加)は、カルシウム(Ca)拮抗薬などの選択基準となる。欧米では、レスポンスは特発性PAHの10~15%とされるが、本邦での諸家の報告はこれより低い。

運動耐容能検査として行われる六分間歩行距離は重症度判定や予後因子、治療効果判定因子となる。

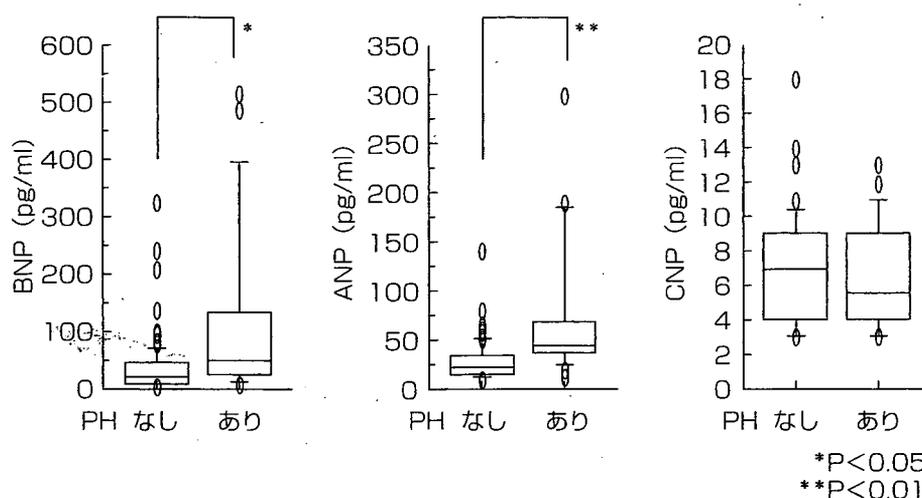


図1. 膠原病性PAHにおけるナトリウム利尿ペプチドファミリー (文献6より引用)

4) その他

PAHの診断, 重症度・治療効果判定, 予後推定に有用なバイオマーカーとして, 尿酸や脳性ナトリウム (Na) 利尿ペプチド (BNP) などが報告されている。

BNPは右室圧負荷を反映し, PHにおいて右心機能や死亡率と相関する⁵⁾。心房性Na利尿ペプチド (ANP) は血圧・体液調節に関わる心臓ホルモンであり, その後BNP, CNPが発見された。Na利尿ペプチド受容体には, グアニルシクラーゼ (GC)-A (NPR-A), GC-B (NPR-B), クリアランス受容体 (NPR-C) があるが, NPR-BにはCNPが, NPR-AにはANP, BNPが高親和性を示し, NPR-Cには, ANP>CNP>BNPの順に高い親和性を示す。NPR-Aに結合したANPとBNPは, サイクリックGMP (cGMP) を介して作用する。著者らの検討では, 血漿BNPおよびANPは, 膠原病性PAH診断の有用な指標となることが示された。さらに, 血漿cGMPは上昇を示す一方でCNPは正常であり, 膠原病性PAHにおけるANP・BNP/GC-A系の活性化が示唆された (図1)⁶⁾。

膠原病性PAHでは, 血清中抗U1 RNP抗体や抗セントロメア抗体の陽性率が高く, これらの自

己抗体と病態との関連も示唆されている。

4. PAHの治療

1) 特発性および膠原病性PAHの基本的治療方針

膠原病性PAHと特発性PAHの病態の類似性から, 治療において特発性PAHで得られたエビデンスが参考とされる。2003年の「PAHに関する国際シンポジウム」では, NYHA (New York Heart Association) 分類III度およびIV度の特発性PAHに対する治療アルゴリズムが示された⁷⁾。これによると, 抗凝固薬, 利尿薬, 酸素療法, 強心薬による一般治療を行い, その後血管反応性試験を行う。本試験陽性例では経口Ca拮抗薬を投与し, 陰性例では, PGL₂持続静注療法 (エポプレステノール), ET受容体拮抗薬 (ボセンタン), PGL₂誘導体経口薬 (ベラプロストナトリウム), PGL₂誘導体皮下注射薬 (Treprostinil Sodium), PGL₂誘導体吸入薬 (Iloprost), ホスホジエステラーゼ (PDE)-5 阻害薬 (シルデナフィル) が選択される。これらの治療が無効な場合, 肺移植が考慮される。NYHA分類III度で推奨度Aはエポプレステノールとボセンタンの二剤であ

り、IV度で推奨度Aはエボプロステノールである。しかしながら、このアルゴリズムをそのまま本邦の膠原病性PAHの治療には適用することは出来ない。これらの薬剤のうち、本邦ではエボプロステノール、ボセンタン、ベラプロストナトリウム、シルデナフィルが使用可能である（シルデナフィルは適応未承認）。また、膠原病性PAHの発症早期にはステロイド薬や免疫抑制薬が有効なことがある。これらの点を考慮した厚生労働省研究班の治療ガイドラインが吉田らにより示されている（図2）⁸⁾。今後、本ガイドラインの検証が待たれる。

2) ステロイド薬、免疫抑制薬

膠原病性PAHの病態形成には、免疫異常と炎症が関与する。また、炎症は心不全を増悪させる。そこで、PAH診断時に膠原病の疾患活動性が認められる場合や、発症早期や進行性である場合には、ステロイド薬や免疫抑制薬を試みる。プレドニゾロン0.5~1mg/kg/日を使用し、無効であれば他の臓器病変の必要量まで漸減する。厚生労働省MCTD研究班では膠原病性PAHにおけるステロイド療法の有用性を検討する前向き試験が進められている。

免疫抑制薬については後ろ向き検討で、NYHA分類や血行動態で軽症例でのシクロホスファミドの有効性が示されている。また、疾患により治療反応性に差があり、SLEとMCTDでは有用な可能性が示唆されている。

3) PGI₂持続静注療法

1976年に強力な血管拡張作用と血小板凝集抑制作用を有する生理活性物質としてPGI₂が発見された。PGI₂静注製剤であるエボプロステノールは、欧米で行われた原発性PHに対する臨床試験において、心行動態、NYHA分類や運動耐容能、予後の改善効果が報告され⁹⁾、1995年に米国で承認を受けた。膠原病性PAHについてはSScやSLEにおいて原発性PH症例と同様に有用性が示された。本邦では、1999年に原発性PH治療薬として承認され、2004年に膠原病性PAHにも追

加承認された。エボプロステノールは強力な肺および全身の動脈血管床の拡張作用とともに、血小板凝集抑制作用、肺血管リモデリング抑制作用を示すことで、PAHの病態を改善すると推測される。慶大の佐藤らによる膠原病性PAHに対するエボプロステノール療法の検討では、多くの例で平均PAPおよびPVRの低下と、COの上昇、BNP値やNYHA分類の改善を認め、有効率は85.7%であった¹⁰⁾。代表例の経過を図3に示す。本例は、58歳女性のSLE-SSc重複症候群症例であり、PAHに対して、エボプロステノールを導入したところ、10カ月後には平均PAPは43mmHgから35mmHgまで改善し、COやPVRが正常化した。BNP値および自覚症状も著明に改善した。

本剤は少量から漸次増量可能であり、WHOの治療アルゴリズムの中でNYHA分類III度~IV度で推奨度Aとされ、最も高い有効性を示す。一方で、半減期が非常に短く留置カテーテルによる24時間持続点滴を要すること、室温では不安定なこと、顎関節痛、頭痛、顔面紅潮、悪心、下痢、血小板減少など種々の副作用や感染が高頻度に見られることから、使用にあたり専門的知識、経験を要する。本薬剤により運動能力改善、肺血流および右心機能の改善および生存率延長がみられる。IV度での導入例に死亡例が多いことから、早期導入が望ましい。血管反応性試験での急性効果無反応例でもしばしば慢性効果が得られる点も留意すべきである。

4) ET受容体拮抗薬

強力なペプチド性血管収縮物質であるETには、ET-1、ET-2、ET-3のアイソフォームがあり、合成後のET-1は細胞外へ分泌され、受容体を介して血管平滑筋収縮をきたす。ET受容体にはETAとETBがあるが、ETA受容体はET-1、ET-2と、ETB受容体はいずれとも親和性を示す。血管平滑筋細胞には主にETAが存在する。ET-1は血管収縮作用のほか平滑筋細胞増殖作用を有し、リモデリングにも関与し種々の病態と関連

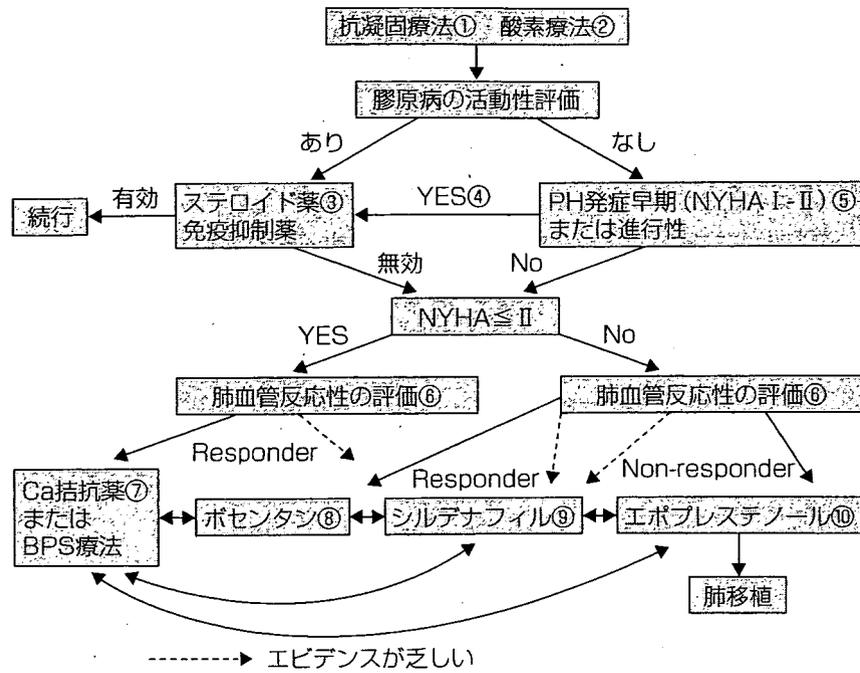


図 2. 膠原病合併-PH 治療ガイドライン (文献 8 より引用, 一部改変)

- ①抗凝固療法: 消化性潰瘍がないことを確かめてから投与することが望ましい。抗リン脂質抗体症候群併存例で、アスピリンの服用にもかかわらず PH を呈する例は適応。
- ②酸素吸入: 低酸素血症が肺血管を収縮し、PH を増強するので、酸素飽和度が 90%以下になるおそれがある症例に適応。
- ③ステロイド薬、免疫抑制薬: MCTD に活動性がなくても、PH の発生機序に免疫異常を想定して、早期例にはステロイドを投与することがある。プレドニゾロンを中等量以上、30 ~ 60mg で投与するが、その有効性にエビデンスが乏しいので、効果がないと判断すれば減量、中止する。
- ④エビデンスは乏しいが、一度試みる価値がある。
- ⑤ PH の早期進行例: 定義はないが、NYHA I 度 (~II 度) で、可能であれば PH の臨床症状が出現する以前であること。
- ⑥肺血管反応性の評価: 可能であれば行うことが望ましいが、必須ではない。
- ⑦ Ca 拮抗薬、ベラプロスト: Ca 拮抗薬は肺血管反応性がある場合に選択する。ベラプロストは肺血管反応性がみられない場合でも、有効な症例がある。
ニフェジピン 40mg / 日 (分 2)
ベラプロストナトリウム 60 ~ 180μg / 日 (分 3)
- ⑧ボセンタン: NYHA I, II 度の症例でも使用を考慮する場合がある。
- ⑨シルденаフィル: 保険適応はない。肺血管反応性の有無にかかわらず、使用できるとされている。他の薬剤と併用する場合もある。
シルденаフィル 50mg / 日 (分 2)
- ⑩エポプレステノール: 持続点滴で注入するので、在宅での管理には専門的な知識・経験を要する。効果は最も強力である。
エポプレステノール 漸増する

する。PAHにおいては、血管内皮細胞局所におけるET-1 産生亢進によりPVR上昇に重要な役割を果たすことが明らかにされている。そこで、

ETがPAH治療薬の標的分子として着目され、非ペプチド性のETAおよびETB受容体拮抗薬であるボセンタンが開発された。

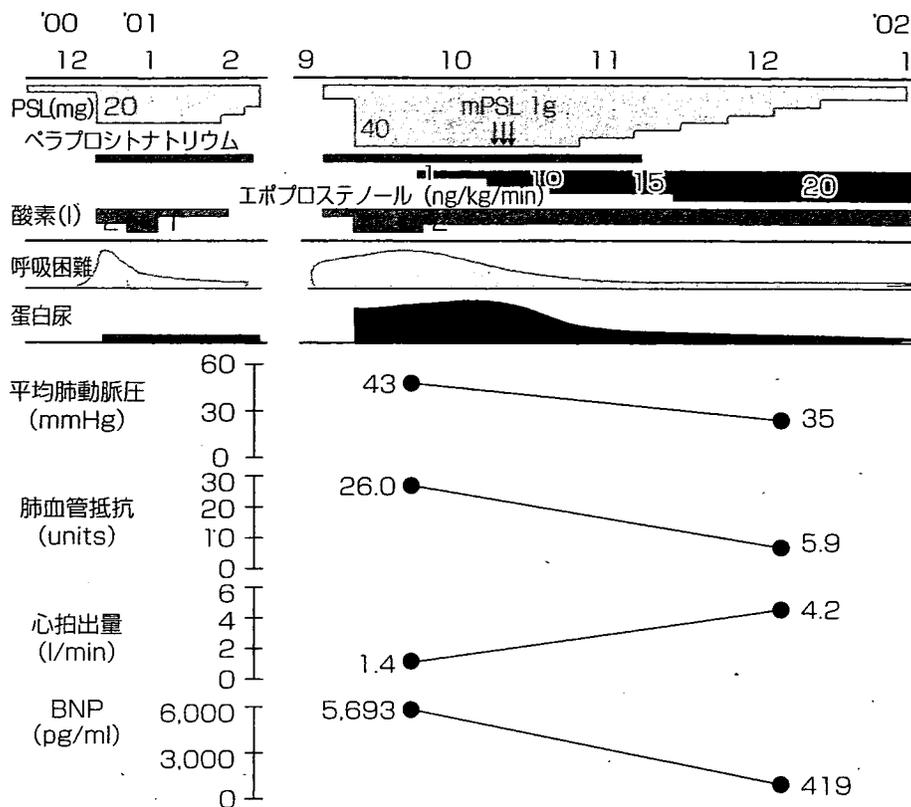


図3. エポプロステノール療法が有効であったPAHを伴うSLE-SSc症例.

ChannickらによるPAH32例（原発性27例，SSc5例）を対象とした無作為化二重盲験プラセボ対照試験では，ボセンタン投与12週後には開始時に比して六分間歩行距離が70m（29%）改善し，NYHA分類のI度改善やPVRの25%改善が42%の患者で認められた¹¹⁾。RubinらによるPAH213例を対象とした無作為化二重盲験プラセボ対照試験（BREATHE-1）でも，ボセンタン投与開始12週後のPVRは25%改善し，16週後の六分間歩行距離も改善を示した¹²⁾。これらの運動機能および心行動態の改善効果から，本剤は米国では2001年，欧州では2002年，本邦では2005年にNYHA分類III～IV度のPAH患者を対象として承認された。ボセンタンは62.5または125mgを2回服用する経口薬であり使用が容易である。重篤な副作用は知られていないが，肝機能障害の発現も多く（国内試験で14.3%），定期的な血液検査によるモニタリングを要する。

本剤はエポプロステノールやシルデナフィルと作用機序が異なることから併用効果も期待される。今後，長期有効性や併用効果に関するエビデンスの集積が待たれる。そのほかに，選択的ETA受容体拮抗薬としては，ambrisentanが2007年6月にNYHA分類II度～III度のPAH治療薬として米国で承認された。sitaxsentanは米国FDAに承認申請中である。

5) PDE-5 阻害薬

PDE-5は肺や陰茎海綿体に豊富に存在し，血管拡張作用を有するNO情報伝達系cGMPを分解する。PDE-5阻害薬であるシルデナフィルは，ED（勃起障害）治療薬として開発されたが，血管の平滑筋細胞のcGMP分解を抑制することで肺血管拡張作用も示す。米国では，第III相試験で特発性および膠原病性PAHにおいて，心行動態および運動耐容能の改善が示され，2005年に承認された¹²⁾。本剤の長期効果はまだ不明であり，

保険適応がないこと, 男性ではED治療効果を有することから, その使用は制限される。

6) 肺移植

エポプロステノールが無効な場合, 肺移植が考慮される。脳死臓器移植に関する法制度が整備されたが, 待機症例が多いこと, 膠原病は多臓器障害を有することより膠原病性PAHの治療としては多くの課題が残されている。

おわりに

MCTDやSScでは, 臨床症状やスクリーニング検査によるPAHの早期診断と治療介入が重要である。膠原病性PAHの病態を解明し, エビデンスに基づいた特異的治療法の開発を進めることで予後改善が期待される。

文 献

- 1) Simonneau G, et al: Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 43: 5S-12S, 2004.
- 2) 諏訪 昭, 他: 肺高血圧症を合併した混合性結合組織病の臨床免疫学的特徴, 厚生労働省混合性結合組織病に関する研究班(主任研究者 近藤啓文), 平成14年度総括・分担研究報告書, 2003, 67-72.
- 3) Badesch DB, et al: American College of Chest Physicians. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: AACP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 126: 35S-62S, 2004.
- 4) 厚生省結合組織病調査研究班: 混合性結合組織病の肺高血圧症診断の手引き. *リウマチ* 31: 159-166, 1991.
- 5) Nagaya N, et al: Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 102: 865-870, 2000.
- 6) 諏訪 昭, 他: 膠原病性肺高血圧症におけるNa利尿性ペプチドファミリーの意義に関する研究. 厚生労働省混合性結合組織病の病態解明と治療法の確立に関する研究班(主任研究者 三森経世), 平成17年度総括・分担研究報告書, 2006, 43-46.
- 7) Galie N, et al: Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 43: 81S-88S, 2004.
- 8) 吉田俊治: 肺高血圧症. 全身性自己免疫疾患における難治性病態の診療ガイドライン. 厚生労働省全身性自己免疫疾患における難治性病態の診断と治療法に関する研究班(主任研究者 三森経世), 京都, 2005, 38-43.
- 9) Rubin LJ, et al: Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 112: 485-491, 1990.
- 10) 諏訪 昭, 他: 膠原病性肺高血圧症に対するエポプロステノール(EPO)療法の有効性と安全性に関する研究, 厚生労働省混合性結合組織病に関する研究班(主任研究者 近藤啓文), 平成16年度総括・分担研究報告書, 2005, 68-73.
- 11) Channick RN, et al: Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo-controlled study. *Lancet* 358 (9288): 119-123, 2001.
- 12) Rubin LJ, et al: Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 346: 896-903, 2002.
- 13) Sastry BK, et al: Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary arterial hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 43: 1149-1153, 2004.

早期診断と DMARDs 治療*

若林孝幸¹⁾ 齋藤榮子¹⁾ 諏訪 昭¹⁾ 鈴木康夫¹⁾

Key Words : 関節リウマチ, 早期診断, 抗 CCP 抗体, MRI, DMARDs

はじめに

関節リウマチ (RA) は慢性増殖性滑膜炎により骨・軟骨破壊をきたし、その結果、関節の変形をきたす全身性炎症性疾患である。多関節の変形は日常生活動作の障害を招き、生命予後にも影響する。

RA 治療の目標は滑膜炎を早期に抑えて、関節痛の軽減とともに骨・軟骨破壊を抑制し、関節変形を防ぐことである。近年、RA 治療薬の進歩に伴う治療戦略の変遷がそれを可能にしつつある。関節破壊の進行は、発症後の1年以内で速いことから、発病早期より RA の骨・軟骨破壊を遅延・停止させる抗リウマチ薬 (disease modifying anti-rheumatic drugs ; DMARDs) や生物学的製剤で積極的に治療することが勧められている。

本稿では、RA に対する近年の早期診断の考え方、DMARDs の開始時期、薬剤の選択、副作用の対処法を含めた投与方法につき解説する。

RA 早期診断

1. 血清マーカー

RA の血清マーカーと言えば、以前よりリウマトイド因子 (RF) が用いられているが、これは RA 以外の疾患や健常人においても陽性となることがあり、疾患特異度は必ずしも高くない。また、発症早期例で陽性率は低く、経過とともに陽性にな

連載一覧

1. 早期診断と DMARDs 治療
2. 生物学的製剤
3. ステロイド薬
4. 手術の選択とタイミング

る症例も少なくないことから、RA 早期診断に優れているとは言い難い。

近年、今まで RA に特異的とされた抗ケラチン抗体および抗核周囲因子の対応抗原がシトルリン化フィラグリンと判明し、シトルリン化されたペプチドが抗原エピトープとして認識されることが明らかとなった。これを人工的に環状化し、反応性を高めたペプチド (cyclic citrulinated peptide ; CCP) を用いた ELISA 法が開発され、抗 CCP 抗体と呼ばれる。

これまでの多くの報告によって、この抗 CCP 抗体の RA における臨床的意義が証明されている^{1,2)}。RA における特異度はいずれの報告でも 90~95% 以上ときわめて高い成績を示しているが、感度に関しては 33~87.2% と報告によってばらつきがあり、これは測定方法や抗原に用いるペプチドの違いを反映しているものと考えられる。実際、抗 CCP 抗体測定キットには、フィラグリン由来ペプチドを用いた第一世代と、ランダムペプチドライブラリーから反応性の高い複数個のペプチドを選択して抗原とした第二世代がある。第二

* Early diagnosis and DMARDs therapy.

¹⁾ 東海大学リウマチ内科学：〒259-1193 伊勢原市下糟屋 143

Takayuki Wakabayashi, MD, Eiko Saito, MD, Akira Suwa, MD, Yasuo Suzuki, MD : Department of Rheumatology, Tokai University School of Medicine

表 1 江口らの RA 早期診断基準^{6,7)}

1. 抗 CCP 抗体あるいは IgM-RF
2. MRI 画像による対称性手・指滑膜炎
3. MRI 画像による骨髄浮腫あるいは骨びらん

3 項目中 2 項目以上が陽性で早期 RA と診断する。

世代のキットは高い特異度を維持しつつ、第一世代では比較的低かった感度が改善されたとされ、わが国も含め、最近の報告の多くは第二世代キットが用いられている。これにより RA における感度も RF と同等以上ものとなっている。

抗 CCP 抗体は RA の発症早期や RF 陰性例に認められるだけでなく、RA の関節破壊進行と相関するという報告も多い^{1,2)}。今後、RA の新たな早期診断マーカーとして注目されるのみならず、予後予測や治療経過予測のマーカーとしても有用と考えられている。

2. 画像診断

単純 X 線写真は RA による骨変化の性状や分布を観察するのに適している。比較的早期に認められる骨変化としては、骨粗鬆化と骨びらんがある。骨粗鬆化は初期 RA では関節周囲に限局し、進行例では骨幹まで広範囲に及ぶ。骨びらんは、関節軟骨がなく滑膜が骨に接している部分 (bare area) である関節辺縁に認められることが多い (marginal erosion)。初期には骨皮質の菲薄化や不連続として認められ、進行すると虫食い状の骨欠損を生じる。

単純 X 線写真は RA 診断の基本であり、標準的な検査法として有用性が高いが、より早期の評価には限界がある。これに対して、magnetic resonance imaging (MRI) は X 線では描出できない滑膜炎や骨変化の評価が可能であり、RA の早期診断、活動性評価、骨関節破壊の予後推測における有用性が報告されている³⁾。

MRI は滑膜炎の描出に優れ、肥厚した炎症滑膜が T1 強調画像で低信号、T2 強調画像で高信号域として描出される。ガドリニウム造影剤を用いた造影 MRI では滑膜炎はより鮮明となり、関節液との鑑別にも有用である。

骨髄浮腫は MRI でのみ確認できる病変であり、T1 強調で低信号、T2 強調で等～高信号、STIR 法で高信号域を示す関節近傍骨髄内の境界不鮮明な

像として描出され、RA に特異性が高いとされる。骨髄浮腫は滑膜炎の反応性変化で骨びらの前駆状態と考えられ、骨破壊を予測する重要な所見であると言える。

MRI での骨びらん像は、X 線上で骨びらんが明らかになる前から確認することができ、関節近傍の骨皮質が T1 強調で低信号、T2 強調で等～高信号、STIR 法にて高信号域として描出される。MRI 上で骨びらんが認められた後に 1～2 年してから、同一部位に X 線上での骨びらんが出現したとの報告も多い。

3. 診断基準

RA の診断にはアメリカリウマチ学会 (American College of Rheumatology; ACR) 分類基準 (1987) が使用される。その感度は 91%、特異度は 89% と優れているが、診断に 6 週間の症候の持続を必要とすること、早期 RA 症例における感度は 40～50% と低いことから、RA の早期診断に用いることは難しいと言える。

Visser ら⁴⁾は、関節炎を主訴に来院した診断未確定関節炎 (undifferentiated arthritis; UA) 患者 522 例を対象に、2 年間前向き研究を実施した。2 年後に、① 自然寛解した群、② 関節炎が持続するも関節破壊をきたさなかった群、③ 関節炎が持続し関節破壊をきたした群、の 3 群に分類し、臨床症状・所見や検査所見を対比し、各項目の相対危険度からスコア化し、その総和で 3 群のいずれの群に進行するかを予測している。

van Gaalen ら⁵⁾は、発症早期関節炎で UA 症例を前向きに 3 年間の臨床経過を追跡した。抗 CCP 抗体陽性症例は 1 年後に 83%、2 年後に 90%、3 年後に 93% が RA と確定診断されたことに対し、初診時に抗 CCP 抗体陰性症例からは、3 年後に 25% しか RA と確定診断されなかった。この結果から、抗 CCP 抗体が陽性であれば UA から RA へ移行する可能性が高いことが示唆された。

江口ら^{6,7)}は多発性関節痛を主訴として来院した症例を対象に、前向き臨床研究を実施したところ、抗 CCP 抗体、IgM-RF、MRI 所見が鑑別に有意な所見であることを示した。これをもとに、表 1 のごとく RA の早期診断基準を作成し、感度 83%、特異度 85% と良好な結果を得ている。彼ら

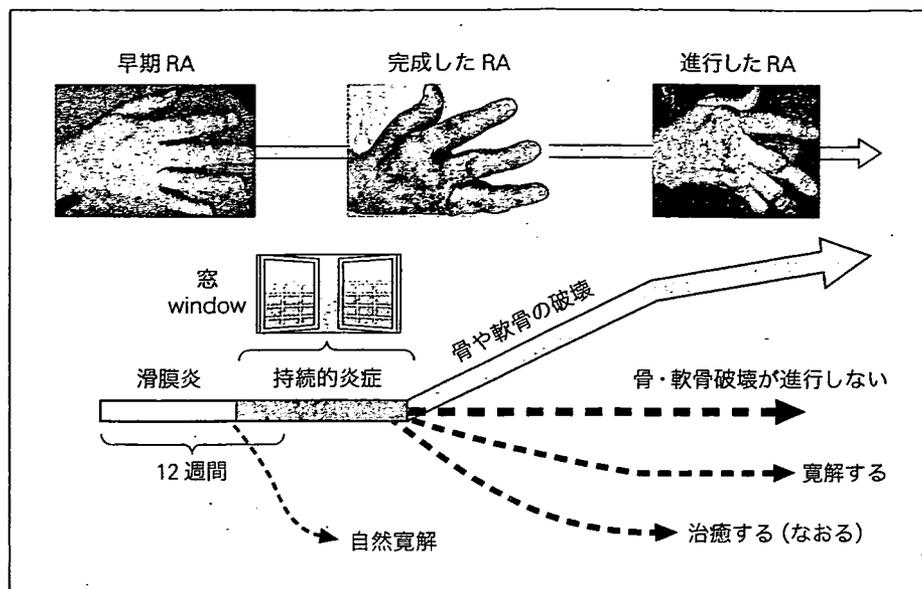


図 1 治療機会の窓 (window of therapeutic opportunity)

は、この早期診断基準の妥当性を検証するための初診時 UA 患者 119 例を対象とした前向き臨床試験において、抗 CCP 抗体あるいは MRI 所見で骨髄浮腫が存在すれば、1 年後には約 90% が、両方も陽性であれば 100% が RA へ移行することも指摘している。

DMARDs 治療

1. 治療開始の時期

RA 発病早期から DMARDs を開始することが勧められているのは、① 骨・軟骨破壊は発病後最初の 1 年以内の進行が速いこと、② RA に対する DMARDs や生物学的製剤は発病早期に開始するほど有効性が高い、といったエビデンスに基づく。これは極早期の一定時期に治療を開始することによって 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方である。この時期を window of therapeutic opportunity と呼び (図 1)、COBRA (Combinatietherapie Bij Rheumatoïde Arthritis) study の成績はこの概念を裏付けている⁹⁾。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。

このことから、DMARDs 開始の目安として、従来は X 線写真上の骨びらんの出現や ACR の RA

分類基準を満たす時期が指摘されていたが、最近ではより早期から DMARDs を開始する傾向が認められる。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¹⁰⁾。今後、RA の診断基準を満たさなくとも RA に特徴的な部位に滑膜炎がある場合や、MRI で RA に認められる所見がある場合は、RF や抗 CCP 抗体などを参考に DMARDs 治療を開始する姿勢が求められる (図 2)。

2. 選択基準

本邦で使用可能な抗リウマチ薬は表 2 のごとくである。Felson ら¹¹⁾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、メトトレキサート (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、有意に優れていた。この結果から、治療効果の高い薬剤を strong DMARDs と位置付け、経口金剤や抗マラリア薬はこれに対し mild DMARDs としている。strong DMARDs は ACR 改善率や過去の本邦の臨床試験において中等度改善以上が 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おり、RA 治療の中心となっている。

関節破壊の予後不良因子として、高い疾患活動

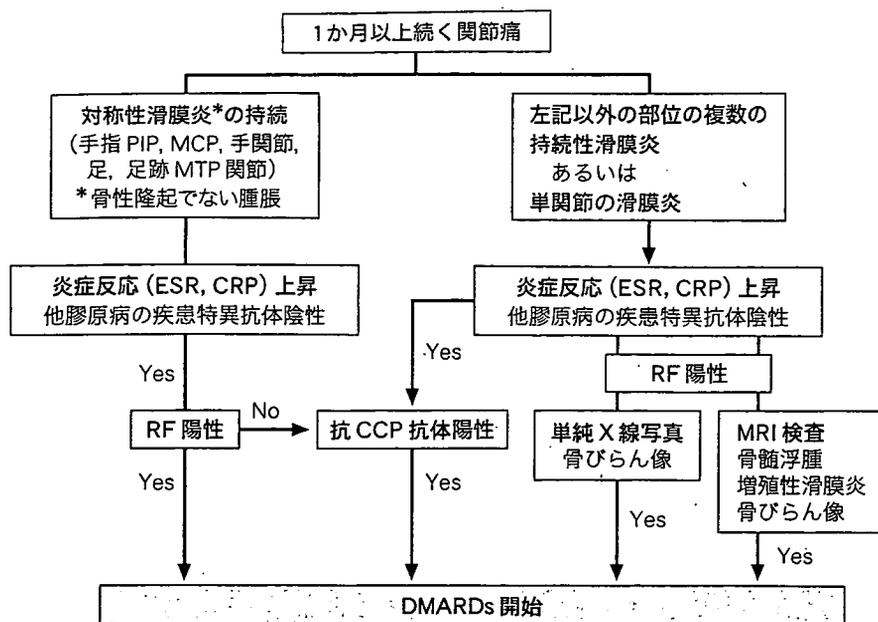


図 2 DMARDs 開始の目安

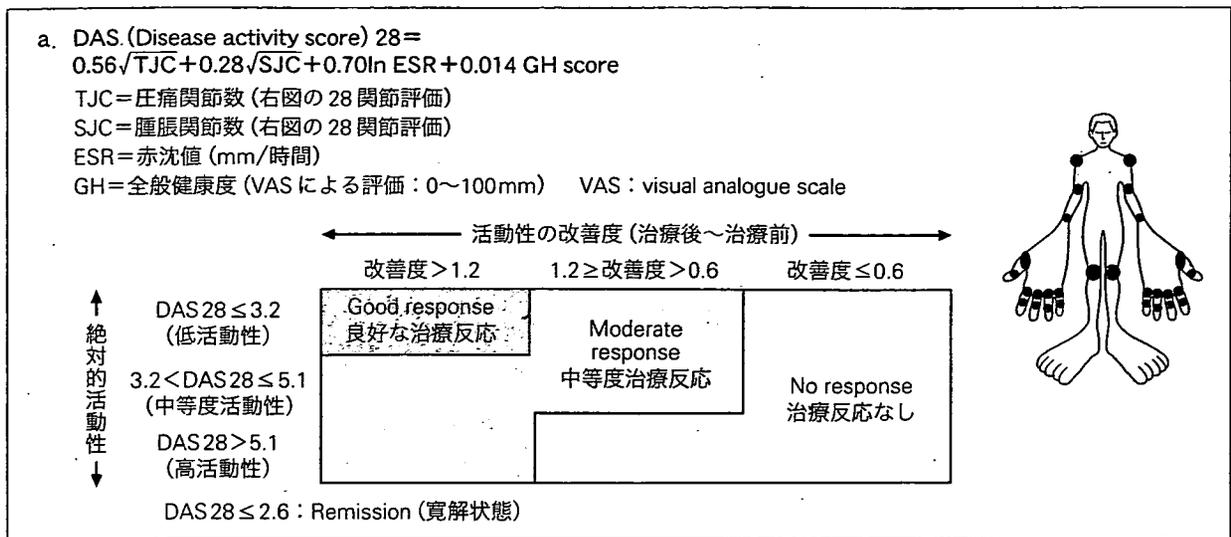
表 2 DMARDs 分類 (文献¹²⁾引用)

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	本邦ガイドラ イン推奨度
strong DMARDs	金チオリンゴ酸ナトリウム (GST) [シオゾール]	約 40%以上の有効率	遅	○	(-)	B
	ブシラミン (BUC) [リマチル]	≥中等度改善 40% ACR 20 48%, ACR 50 >30%	中	○	(-)	A
	D-ペニシラミン (DPC) [メタルカプターゼ]	≥中等度改善 65% (300~600 mg/日)	中	○	(-)	B
	メトトレキサート (MTX) [リウマトレックス]	≥中等度改善 60% (6 mg) 64% (9 mg)	速	◎	◎	A
	サラズスルファピリジン (SASP) [アザルフィジン EN]	≥中等度改善 58%	速~中	◎	(-)	A
	レフルノミド (LEF) [アラバ]	ACR 20 52.6%	速	◎	◎	A
	タクロリムス [プログラフ]	ACR 20 49%, ACR 50 27.5%	中	no data	◎	
mild DMARDs	オーラノフィン (AUF) [リドーラ]	≥中等度改善 40%	遅	no data	(-)	B
	アクタリット (ACT) [オークル, モーバー]	≥中等度改善 37%	遅	no data	(-)	B
	ロベンザリット [カルフェニール]	≥中等度改善 33%	遅	no data	(-)	
	ミゾリピン (MZB) [プレディニン]	全般的改善度 ≥改善 24%	遅	no data	○	B

◎：効果や作用が強いもの、○：効果や作用があるもの、A：行うよう強く勧められる、B：行うよう勧められる。

性 (disease activity score ; DAS, 5.1 以上), 大関節障害, RF 陽性, 既関節破壊などが挙げられる。このことから, 実際 DMARDs を選択する場合, 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, 年齢や臓器合併症にも留意し, 最終的に選択する。

活動性が高い症例や, すでに骨破壊がある症例では骨破壊の進行が早いため, 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, レフルノミド (LEF) を積極的に使用するべきである。MTX とブシラミンや注射金製剤との併用も単剤に比べ優れていることが証明されており, こ



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

① 圧痛関節数: ACR 68 関節のうち圧痛のある関節数 ② 腫脹関節数: ACR 68 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: visual analog scale) 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 scale, HAQ: health assessment questionnaire, mHAQ: modified HAQ, QWB: quality of well being
 ACR コアセットの ①, ② 項目がともに 20% 以上の改善 (減少) を示すとともに, 以下の ③~⑦ の各項目中 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 3 ACR 改善基準と DAS28 score による RA 活動性評価¹²⁾

これらの併用療法を選択してもよい。また、罹病期間が長い症例でも、1 年未満の症例に比べると DMARDs の有効率が低いため、MTX など有効性が高い薬剤を第一選択とするのが望ましい。

DMARDs の治療効果の判定には、症状・徴候の改善度を中心とした ACR 改善率や DAS が用いられる (図 3)。ACR 20% 改善率や DAS 中等度改善を満たしても骨破壊が進行する症例は多いため、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。しかしながら、高齢者や内臓合併症がある症例では、強力な治療は重篤な副作用を招く危険性があるため、ACR 50% 改善や DAS 中等度改善を目安に加療する。

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量で再び効果が得られる。通常 2 mg/週を増量するが、葉酸を併用している場合は葉酸投与量の増減でも改善する場合がある。

LEF も 10~20 mg/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。

3. 使用法、副作用への対応

積極的に DMARDs 治療を行う場合、副作用に十分留意する必要がある。とくに高齢者や腎機能

表 3 抗リウマチ薬の一般的投与量と副作用

薬剤と剤型	一般的投与量	禁忌・慎重投与	副作用		
			頻度が多い	重篤	特殊
メトトレキサート メソトレキセート錠 (2.5 mg) RA 未承認 リウマトレックスカプセル (2 mg)	5~15 mg, 週 1~2 日 4~8 mg, 週 1~2 日 (保険上)	(禁) 肝疾患 HBV, HCV 陽性例 腎不全 (慎) 間質性肺病変 アルコール常飲者	肝機能異常 口内炎 皮疹 胃腸障害	間質性肺炎 骨髄障害 肝線維化 日和見感染	リンパ増殖疾患 催奇形性 結節症 血管炎
レフルノミド アラバ錠 (100, 20, 10 mg)	初期投与量: 100mg×3 日間 維持量: 10~20 mg 初期投与量は省略可	(禁) 間質性肺病変 (慎) 高齢者, 低蛋白血症, HBV, 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
サランソルフアピリジン アザルファイジン EN 錠 (250, 500 mg)	1,000 mg/日, 分 2 高齢者は 500 mg から	(禁) サルフアピリジンアレルギー (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 : DHS = 伝染性単 核球症様症状
フシラミン リマチル錠 (50, 100 mg)	100~200 mg/日, 分 1~2	(禁) 腎障害	皮疹, 味覚障害 口内炎, 蛋白尿	ネフロローゼ 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 (100 mg)	100 mg, 朝食前分 1 より開始, 最高 300 mg	(禁) 腎障害	皮疹, 味覚障害 口内炎 蛋白尿	ネフロローゼ 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 シオソール (10 mg, 25 mg)	10 mg 筋注より開始し 25 mg, 2 週ごと筋注	(慎) 多剤薬剤アレルギー, 腎障害, 間質性肺病変	皮疹	蛋白尿 間質性肺炎	
オーラノフィン リドール錠 (3 mg)	6 mg/日, 分 2		下痢, 軟便, 腹痛		
アクタリット オークル錠 (100 mg) モーバー錠 (100 mg)	300 mg, 分 3		皮疹, めまい	骨髄障害 腎障害	
ロベンザリット カルフェニール (40, 80 mg)	160 mg/日, 分 2	(禁) 腎障害	血清クレアチニン上昇	腎不全	
ミゾリピン プレイニン錠 (25, 50 mg)	150 mg, 分 3		胃腸障害 高尿酸血症	骨髄障害	催奇形性
タクロリムス (FK-506) プログラフカプセル (0.5, 1, 5 mg)	(成人) 3 mg/日, 分 1 (少量か ら開始) (高齢者) 1~1.5 mg/日, 分 1	(禁) 腎不全 HBV, 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

低下例では副作用が起きやすいので、薬剤の選択に注意を要する。以下に注意点を挙げる。

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 SSZ 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、用量通りでなく、慎重に始めてもよい。LEF の初期投与量は避けてもよいし、プ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は投与しない。

5) MTX, 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との違いを理解する。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が必要な場合は速やかに試行する。

各 DMARDs の副作用の要点を表 3 にまとめた。

おわりに

近年の RA 治療は、抗 CCP 抗体や MRI を用い、UA の状態から RA を予測し、きわめて早期から DMARDs や生物学的製剤を開始することにより、

寛解や治癒を目指す時代に変遷してきている。その反面、高い専門性も要求されており、診断・治療に関しては細心の注意が必要と考えられる。

文 献

- 1) 三森経世：関節リウマチ早期診断と抗 CCP 抗体。リウマチ科 34 : 244-249, 2005
- 2) 三森経世：関節リウマチの早期診断とその有用性。日医雑誌 135 : 1038-1042, 2006
- 3) 上谷雅孝：画像診断による関節破壊評価—単純 X 線と MRI。Clinical Calcium 17 : 17-26, 2007
- 4) Visser H, et al : How to diagnose rheumatoid arthritis early. Arthritis Rheum 46 : 357-365, 2002
- 5) van Gaalen FA, et al : Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis : a prospective cohort study. Arthritis Rheum 50 : 709-715, 2004
- 6) 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 : 134-135, 2006
- 7) 江口勝美：関節リウマチの早期診断。治療 89 : 345-350, 2007
- 8) Quinn MA, et al : Window of opportunity in early rheumatoid arthritis : possibility of altering the disease process with early intervention. Clin Exp Rheumatol 21 : 154-157, 2003
- 9) Boers M, et al : Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. Lancet 350 : 309-318, 1997
- 10) Emery P, et al : Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis : evidence based development of a clinical guide. Ann Rheum Dis 61 : 290-297, 2002
- 11) Felson DT, et al : Use of short-term efficacy/toxicity tradeoffs to select second-line drugs in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of published clinical trials. Arthritis Rheum 35 : 1117-1125, 1992
- 12) 鈴木康夫・他：抗リウマチ薬の選び方と使用法のコツ。日医雑誌 135 : 1057-1062, 2006

Longterm Effect of Intermittent Cyclical Etidronate Therapy on Corticosteroid-Induced Osteoporosis in Japanese Patients with Connective Tissue Disease: 7-Year Followup

SHINJI SATO, TETSUYA TAKADA, YUMIKO KATSUKI, NORIKO KIMURA, YUKO KANEKO, AKIRA SUWA, MICHITO HIRAKATA, and MASATAKA KUWANA

ABSTRACT. *Objective.* To determine the efficacy and safety of intermittent cyclical etidronate therapy of up to 7 years for corticosteroid-induced osteoporosis.

Methods. One hundred two Japanese patients who originally participated in a 3-year prospective randomized study were enrolled into an open-label followup study. All patients had received > 7.5 mg of prednisolone daily for at least 90 days before entry into the original study and were randomly assigned to 2 treatment arms: E, those receiving etidronate disodium (200 mg per day) for 2 weeks together with 3.0 g of calcium lactate and 0.75 μ g of alphacalcidol daily; and C, controls receiving only the latter. Endpoints included changes from baseline in bone mineral density (BMD) of the lumbar spine and the rate of new vertebral fractures.

Results. The mean (\pm SD) lumbar spine BMD had increased by 5.9% \pm 8.8% ($p = 0.00007$) and 2.2% \pm 5.8% ($p = 0.013$) from baseline after 7 years in groups E and C, respectively. This improvement in BMD in group E was significantly better than in group C ($p = 0.02$). The frequency of new vertebral fractures was lower in group E, resulting in reduction of the risk of such new fractures by 67% at year 7 (odds ratio 3.000; 95% confidence interval, 0.604–14.90; $p = 0.18$). There were no severe adverse events in group E during our study.

Conclusion. Our results indicate that longterm (up to 7 years) intermittent cyclical etidronate therapy is safe and effective for prevention and treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in patients with connective tissue diseases. (First Release Nov 15 2007; J Rheumatol 2008;35:142–6)

Key Indexing Terms:

CORTICOSTEROID-INDUCED OSTEOPOROSIS
BONE MINERAL DENSITY

BISPHOSPHONATE
CONNECTIVE TISSUE DISEASES

Longterm corticosteroid treatment in patients with connective tissue disease (CTD) causes osteoporosis as the major adverse event. Bisphosphonate therapy has proven to be effective in both prevention and treatment of corticosteroid-induced osteoporosis (CIOP)¹⁻⁴. Guidelines for treating patients with CIOP recommend the use of bisphosphonates as a first-line drug⁵. Nitrogen-containing bisphosphonates, such as alendronate or risedronate, have proven efficacy for both prevention and treatment of CIOP. However, use of these bisphos-

phonates is associated with gastrointestinal adverse events⁶. We previously conducted a 3-year prospective randomized study to determine the efficacy and safety of etidronate (the first available nitrogen-free bisphosphonate) for treating CIOP⁷. Although longterm followup (7 yrs) of intermittent cyclical etidronate therapy in patients with postmenopausal osteoporosis has been reported⁸, few studies are available on the longterm effects of etidronate in patients with CIOP⁹. Further, there are no reports on the continued effectiveness and safety of etidronate for CIOP in patients with CTD. For this reason, we have followed up the original 3-year prospective study for an additional 4 years to determine the longterm efficacy of intermittent cyclical etidronate for treating CIOP in patients with CTD.

MATERIALS AND METHODS

Patients. In the original 3-year study, 102 patients with different CTD were enrolled (56 with systemic lupus erythematosus; 12 rheumatoid arthritis; 10 polymyositis/dermatomyositis; 9 vasculitis syndrome; 8 adult-onset Still disease; 5 polymyalgia rheumatica; 1 systemic sclerosis; and 1 Sjögren's syndrome). Patients' ages ranged from 21 to 73 years and they had been taking

From the Department of Internal Medicine, Keio University, School of Medicine, Tokyo; and the Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Tokai University School of Medicine, Kanagawa, Japan.

S. Sato, MD; T. Takada, MD; Y. Katsuki, MD; N. Kimura, MD; Y. Kaneko, MD; M. Hirakata, MD; M. Kuwana, MD, Department of Internal Medicine, Keio University; A. Suwa, MD, Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Tokai University School of Medicine.

Address reprint requests to Dr. S. Sato, Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan. E-mail: shins@sc.itc.keio.ac.jp

Accepted for publication September 7, 2007.

> 7.5 mg of prednisolone (PSL) daily for at least 90 days. The results of this study have been reported elsewhere⁷.

Study design. In the original 3-year prospective randomized study, all patients were randomly assigned to one of 2 investigational groups. Patients in the etidronate group (E) received 200 mg/day etidronate disodium (Didronel, Sumitomo Pharmaceuticals, Osaka, Japan) for 2 weeks, together with 3.0 g of calcium lactate and 0.75 µg of alphacalcidol (Alfarol, Chugai Pharmaceuticals, Tokyo, Japan) daily for 90 days. This cycle was repeated 28 times during the 7-year observation period. Patients were instructed to take their medication with water at bedtime. The control group (C) received only 3.0 g of calcium lactate and 0.75 µg of alphacalcidol daily for 90 days. In the followup study, the patients were to continue taking the same treatments to which they had been assigned earlier. However, a change of treatment was allowed if their doctor decided that it was necessary for treatment. All patients had provided written informed consent.

Bone mineral density (BMD) and radiological measurements. Lateral and anteroposterior lumbar and thoracic spine radiographs were taken and evaluated at Keio University Hospital at baseline and every year for 7 years. All lumbar and thoracic spine images were evaluated by experienced physicians who were blinded to treatment assignments. The diagnosis of vertebral fracture and osteoporosis was based on the criteria defined by the Japanese Society for Bone and Mineral Research in 1996¹⁰. A vertebral fracture was defined as: (1) The ratio of the central height (C) to the anterior height (A) of the vertebra was less than 0.8, or the ratio of C to the posterior height (P) was less than 0.8. (2) The ratio of A to P was less than 0.75. (3) A crushed vertebra was recorded when its height was reduced by more than 20% in either A, C, or P compared with the adjacent vertebrae.

Classification of BMD was based on the following criteria: Normal BMD: > 80% of the young adult mean (YAM). Osteopenia: between 70% and 80% of YAM. Osteoporosis: < 70% of YAM.

This definition of osteoporosis (i.e., < 70% of YAM) also corresponds to the osteoporosis criteria recommended by the World Health Organization [less than -2.5 standard deviation (SD) of YAM]. All BMD measurements were made by dual-energy x-ray absorptiometry using an XR-36 (Norland Medical Systems, Fort Atkinson, WI, USA). Because we had already documented changes in bone formation and bone absorption markers in the original 3-year prospective randomized study, we did not monitor biochemical markers of bone turnover in this followup study.

Statistical analysis. The baseline characteristics and homogeneity of the patients' background in an intent-to-treat population was compared between the 2 investigational groups by chi-square test, Student's t-test, and Mann-Whitney U-test, as appropriate. Regardless of whether patients were still receiving the assigned medication, all available BMD data were used to perform an intent-to-treat analysis. If the measurement of the lumbar spine BMD at 7 years was not available, the measurement obtained at the time closest to this was used in the analysis. The patients whose BMD data could not be evaluated correctly because of previous compression fractures are excluded from the analysis. The primary efficacy analysis was based on the differences between the 2 investigational groups in the percentage change of lumbar spine BMD (L2-L4) from baseline to last measurement. The percentage change of BMD from the baseline was compared by an analysis of variance model (SPSS version 14.0). The comparison of percentage change of BMD between the 2 groups was calculated by Student's t-test. Odds ratios adjusted by menopausal status stratum as a factor were calculated for differences of the incidence of vertebral fractures at 7 years between the 2 treatment groups. Significance level was set at 5% and all results expressed as mean ± SD.

RESULTS

At the beginning of this followup study, 7 patients in group E and 6 patients in group C could not be included because of death or loss to followup. There were no significant differences between groups in baseline characteristics in that subset of patients whose data could be used for an intent-to-treat

analysis (43 and 45 in groups E and C whose BMD data were available, respectively; Table 1). During 7 years, the average daily dose of PSL in each year was not significantly different between the 2 groups. The number of patients taking steroid in groups E and C was also not significantly different (Table 2). During the followup study, there were no adverse events in either group. However, 2 patients in group E and one in group C died due to progression of their underlying CTD or infection during this study. Ten patients in group C began to receive bisphosphonate as well as alphacalcidol and calcium lactate because their rheumatologist decided that they would benefit from such treatment. On the other hand, only 1 patient in group E was changed from etidronate to alendronate.

After 7 years of treatment, the mean (± SD) percentage change in BMD of the lumbar spine in group E ($5.9\% \pm 8.8\%$) was significant compared to baseline ($p = 0.00007$). This was also the case, albeit to a lesser extent ($2.2\% \pm 5.8\%$), in group C ($p = 0.013$; Figure 1). This improvement of BMD was significantly greater in group E than in group C ($p = 0.02$).

In a separate analysis of premenopausal and postmenopausal women, both of these subgroups of group E showed an increase in the mean percentage change in BMD during their treatment course. In premenopausal women, both groups E and C had significant increases of lumbar spine BMD from baseline at 7 years ($p = 0.001$ and $p = 0.02$, respectively). These increases were significantly higher in group E than C in a subgroup of premenopausal women ($6.7\% \pm 9.1\%$ vs $2.3\% \pm 4.5\%$; $p = 0.04$). Although the postmenopausal subgroup of group E showed an increase in BMD of the lumbar spine, this failed to achieve significance ($2.8\% \pm 8.0\%$; $p = 0.23$). BMD of this subgroup in group C remained at baseline ($-0.03\% \pm 7.60\%$; $p = 0.99$). There were also no significant differences between the 2 groups in this respect.

Analysis of the subgroups based on the baseline BMD revealed that the osteoporosis + osteopenia subgroup in group E showed a significant increase of the lumbar spine BMD from baseline at 7 years ($p = 0.0009$). This increase was significantly greater in group E than in group C at 7 years ($7.8\% \pm 9.5\%$ vs $2.0\% \pm 6.3\%$; $p = 0.04$). Both E and C groups of the normal BMD subgroup showed significant increases in lumbar spine BMD at year 7 ($3.9\% \pm 7.7\%$, $p = 0.03$ and $2.4\% \pm 5.6\%$, $p = 0.03$, respectively). Again, there were no significant differences between the 2 groups ($p = 0.40$).

The mean percentage change in lumbar spine BMD in group E improved from baseline by approximately 5% over the 7 years (Figure 2). Although group C showed no decrease of BMD from baseline, the increase in group E was significantly greater than in group C at 7 years ($p = 0.02$).

Six patients in group C had a total of 11 new vertebral fractures during the followup period (Table 3), whereas only 2 patients in group E had a total of 3 new fractures. At year 7, cyclic etidronate therapy had reduced the risk of new vertebral fracture by 67% [odds ratio (OR) 3.00; 95% confidence inter-

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

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

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

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

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

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

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

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

DISCUSSION

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

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

more than 5 years in patients with asthma receiving oral and/or inhaled corticosteroids⁹. The longterm efficacy of intermittent etidronate therapy for CIOP in patients with CTD has to our knowledge never been evaluated. Ours is thus the first comprehensive study on the efficacy of longterm cyclical etidronate therapy of up to 7 years for CIOP in patients with CTD. Previous studies showed that alendronate or risedronate, which are both nitrogen-containing bisphosphonates, can maintain continuing increases in BMD, as well as effect a reduction of the fracture rate^{4,16–19}. Our study is consistent with these findings with respect to maintaining BMD.

In our study, both groups C and E showed higher increases in lumbar spine BMD at years 6 and 7. In group C, it might be due to the fact that 9 patients added bisphosphonates besides activated vitamin D₃ during the followup study. Indeed, the mean percentage changes in patients who added bisphosphonates were higher compared with those patients who did not at year 7, although the differences were not statistically significant. In contrast, only 1 patient changed from etidronate to alendronate in group E. However, this patient and 2 patients who discontinued the corticosteroids during the followup study showed considerable increases in lumbar

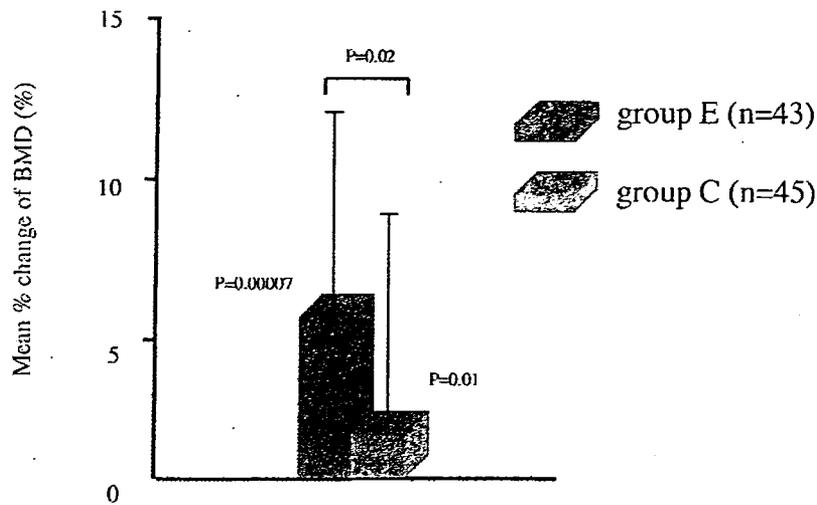


Figure 1. The mean (\pm SD) percentage change in bone mineral density (BMD) of the lumbar spine between baseline (0 yr) and 7 years of groups E and C. In all patients, the mean (\pm SD) percentage change in BMD of the lumbar spine increased $5.9\% \pm 8.8\%$ ($p = 0.00007$) from baseline at 7 years in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

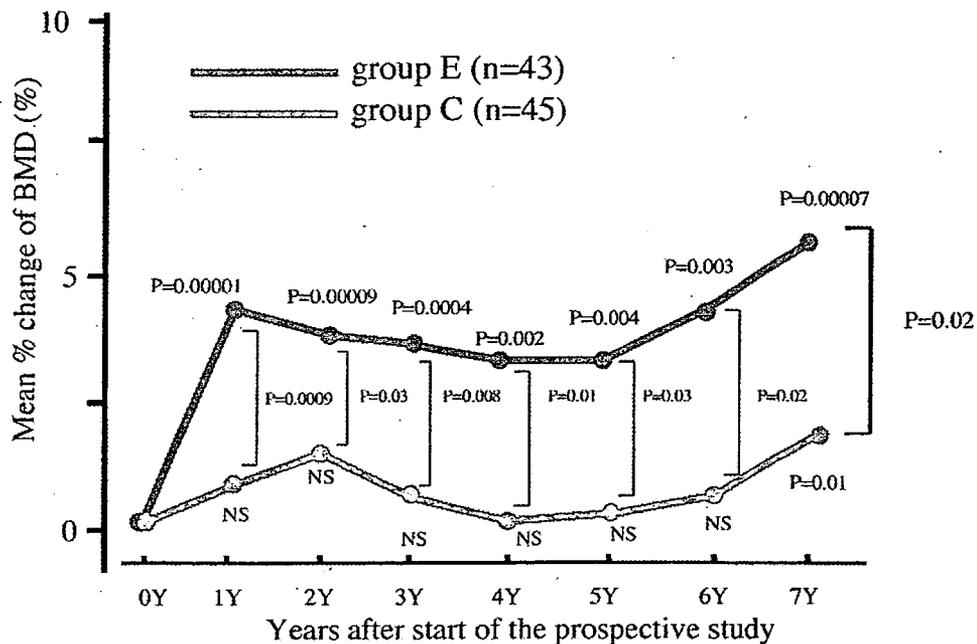


Figure 2. The mean percentage change in lumbar spine BMD in group E improved from baseline by approximately 5% over the 7-year study.

spine BMD at years 6 or 7. These increases in lumbar spine BMD might have contributed to the increase in the mean percentage change of lumbar spine BMD to some degree. As far as we know, there were no patients who took other medications. Persistent prescriptions for etidronate and activated vitamin D₃ have been confirmed in the medical records. Therefore, we think that other medications or compliance with treatment would not affect the BMD data in either group.

The ability of activated vitamin D₃ to prevent the loss of BMD caused by corticosteroids has been reported²⁰. In our study, the control group (receiving activated vitamin D₃) slightly increased their lumbar spine BMD and maintained this for 7 years. However, as there was no placebo control in our study, we could not compare the rate of vertebral fracture in the group receiving activated vitamin D₃ to that of the placebo group.

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

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

A randomized, double-blinded, multicenter study showed almost the same efficacy of either 200 mg or 400 mg of cyclical intermittent etidronate therapy in Japanese patients with involutional osteoporosis²¹. The current approved dose of etidronate for osteoporosis in Japan is 200 mg daily. When the dose of 200 mg of etidronate was ineffective or the patients had severe osteoporosis, 400 mg was used. Our results here indicated that 200 mg of etidronate was sufficiently effective to prevent or treat Japanese patients with CIOP. This might be due to racial differences or the difference in the dose per unit body weight between Japanese and Caucasian patients. Because our study did not include large numbers of patients, further observations will be needed to confirm this hypothesis.

Regarding adverse events, it was notable that severe side effects were not seen throughout the 7 years of the study. No gastrointestinal disorders, bone necrosis, or disturbance of bone formation was recorded. Only 2 patients had an adverse event of any kind in group E during the 3-year prospective study. No other patients dropped out of the study because of drug intolerance or discomfort. Treatment compliance was good and we can conclude that intermittent cyclical etidronate therapy is very well tolerated. Moreover, in view of its cost-effectiveness²², cyclical intermittent etidronate therapy should be considered as a routine treatment option for CIOP, especially in patients with previous or current gastrointestinal disorders.

Intermittent cyclical etidronate therapy significantly increased BMD of the lumbar spine and maintained it over 7 years in patients with CIOP. There was a tendency towards a reduction in the incidence of vertebral fractures at 7 years in etidronate-treated patients compared to activated vitamin D₃-treated patients, but this did not achieve statistical significance. Long-term intermittent cyclical etidronate therapy is a safe, well tolerated, and effective therapy for the prevention and treatment of CIOP in Japanese patients with CTD.

REFERENCES

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