

## Significant improvement in MRI-proven bone edema is associated with protection from structural damage in very early RA patients managed using the tight control approach

Junko Kita · Mami Tamai · Kazuhiko Arima · Shin-ya Kawashiri · Yoshiro Horai · Naoki Iwamoto · Akitomo Okada · Tomohiro Koga · Yoshikazu Nakashima · Takahisa Suzuki · Satoshi Yamasaki · Hideki Nakamura · Tomoki Origuchi · Hiroaki Ida · Kiyoshi Aoyagi · Masataka Uetani · Katsumi Eguchi · Atsushi Kawakami

Received: 2 December 2011 / Accepted: 26 March 2012  
© Japan College of Rheumatology 2012

### Abstract

**Objective** To identify the value of magnetic resonance imaging (MRI)-proven bone edema in patients with very early rheumatoid arthritis (RA).

**Methods** All of the 13 patients included in the study were positive at entry for MRI-proven bone edema of the wrist and finger joints and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies or IgM-rheumatoid factor. A tight control approach was applied for 12 months. Plain MRI and radiographs of both wrist and finger joints were examined every 6 months. MRI was scored by the RA MRI scoring (RAMRIS) technique and plain radiographs were scored using the Genant-modified Sharp score. Variables that were correlated with plain radiographic changes at 12 months were examined.

**Results** Simplified disease activity index (SDAI) remission was achieved in 7 patients, and a significant reduction in the RAMRIS bone edema score, which declined to <33 % as compared with the baseline, was achieved in 8 out of 13 patients. Four patients showed plain radiographic progression while 9 patients did not. Significant reductions in the RAMRIS bone edema score ( $p = 0.007$ ) and the time-integrated SDAI ( $p = 0.031$ ) were the variables involved in plain radiographic progression.

**Conclusions** Improvement in bone edema may be associated with protection against structural damage in very early RA patients managed using the tight control approach.

J. Kita · Y. Horai · N. Iwamoto · A. Okada · T. Koga · Y. Nakashima · T. Suzuki · H. Nakamura · A. Kawakami (✉)  
Unit of Translational Medicine, Department of Immunology and Rheumatology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, 1-7-1 Sakamoto, Nagasaki 852-8501, Japan  
e-mail: atsushik@nagasaki-u.ac.jp

M. Tamai  
Center for Health & Community Medicine,  
Nagasaki University, Nagasaki, Japan

K. Arima · S. Kawashiri  
Department of Public Health, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, 1-7-1 Sakamoto, Nagasaki 852-8501, Japan

S. Yamasaki  
Department of Clinical Immunology and Rheumatology,  
Hiroshima University Hospital, 1-2-3 Kasumi,  
Minami-ku, Hiroshima 734-8551, Japan

T. Origuchi  
Department of Rehabilitation Sciences, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki, Japan

H. Ida  
Division of Respiriology, Neurology, and Rheumatology,  
Department of Medicine, Kurume University School of Medicine, Kurume, Japan

K. Aoyagi  
Department of Public Health, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki, Japan

M. Uetani  
Department of Radiology and Radiation Research,  
Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki, Japan

K. Eguchi  
Sasebo City General Hospital, Sasebo, Japan

**Keywords** Very early RA · MRI · RAMRIS bone edema score · SDAI · Radiographic progression

### Abbreviations

ACR	American College of Rheumatology
Anti-CCP antibodies	Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies
CRP	C-reactive protein
DMARDs	Disease-modifying antirheumatic drugs
IgM-RF	Immunoglobulin M-rheumatoid factor
MMP-3	Matrix metalloproteinase 3
MRI	Magnetic resonance imaging
MTX	Methotrexate
PIP joint	Proximal interphalangeal joint
RA	Rheumatoid arthritis
RAMRIS	RA MRI scoring
SDAI	Simplified disease activity index
T2T	Treat to target
TNF	Tumor necrosis factor

### Introduction

Diagnosis and the subsequent application of the treat-to-target (T2T) strategy at an early stage are now considered crucial to the effective management of rheumatoid arthritis (RA) [1–3]. The 2010 RA classification criteria were developed in order to aid in the classification of patients at early stages of the disease who are likely to progress to persistent and/or erosive disease [4, 5]. With the same purpose in mind, we have also published a prediction rule for disease outcomes in patients with early undifferentiated arthritis based on magnetic resonance imaging (MRI) of the wrists and finger joints and serologic autoantibodies [6]. The application of the treat-to-target strategy utilizing a tight control approach in RA patients has been shown to improve the outcome of RA, especially in early or very early RA patients [1–3].

Imaging techniques have played an important role in assessing disease progression and therapeutic response in cases of RA for many years [7]. Plain radiographs have been widely used together with scoring systems that are designed to quantify disease and measure progression and response to therapies [7]. However, radiographs rely on relatively late disease features, such as bone erosion and joint space narrowing. Since structural damage in very early RA patients cannot be properly evaluated using plain radiographs [7, 8], the application of other techniques, such

as MRI and ultrasonography, would be useful in these cases.

MRI detects synovitis, bone edema, and bone erosion [7, 8]. The severity of these lesions is scored by the RA MRI scoring (RAMRIS) technique, which is suitable for the qualification of joint injury [7, 8]. RAMRIS scores the synovitis, bone edema, and bone erosion in individual joints; providing a well-defined, reproducible measurement system [7, 8]. Despite this, few clinical trials to date, especially trials involving very early RA, have used RAMRIS to assess the efficacy of anti-rheumatic therapies [7]. The CIMESTRA trial at two years [9] and five years [10] identified the importance of MRI-proven bone edema at entry with respect to subsequent radiographic progression as evaluated by RAMRIS; however, the changes in the RAMRIS scores during the courses of therapy were not stated in the CIMESTRA trial.

We recently demonstrated the excellent clinical efficacy of synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in very early RA patients with poor prognostic factors [11]. In that report, synthetic DMARDs-free remission was achieved in some patients with MRI-proven bone edema that was significantly reduced by treatment with synthetic DMARDs [11]. The present study follows on from that report, and attempts to identify the variables—including the features of an MRI-proven joint injury evaluated by RAMRIS—that are associated with radiographic changes in patients with very early RA.

### Patients and methods

#### Patients

This was an investigator-initiated clinical study that attempted to examine the efficacy of the T2T strategy for very early RA patients with poor prognostic factors. Patients with very early RA were defined in the present study as those who did not meet the 1987 criteria of the American College of Rheumatology (ACR) for RA [12] but fulfilled the 2010 RA classification criteria [4, 5] at entry. We recently reported that MRI-proven bone edema and serologic autoantibodies are thought to be poor prognostic factors in early arthritis [6]. Accordingly, very early RA cases who did not meet the 1987 criteria of the ACR for RA but fulfilled the 2010 RA classification criteria at entry, in addition to having MRI-proven bone edema and serologic autoantibodies, were selected for the present study. Thirteen patients who met our inclusion criteria were serially recruited from the Early Arthritis Clinic that opened in 2001 as part of the Unit of Translational Medicine, Department of Immunology and Rheumatology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical

Sciences. We excluded patients who met the international criteria for rheumatic diseases other than RA at baseline. Patients were referred from an area in the western part of Japan, Nagasaki Prefecture, which has approximately 450,000 inhabitants. These 13 patients were recruited from 2008 to 2009, and were exactly same as those in our recent report [11].

Baseline clinical manifestations and variables included gender, age, disease duration from onset to entry, morning stiffness, disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), glucocorticoid, simplified disease activity index (SDAI), CRP (measured by latex turbidimetric immunosorbent assay; Daiichi Pure Chemicals, Fukuoka, Japan), matrix metalloproteinase 3 (MMP-3; measured by enzyme-linked immunosorbent assay, with cut-off values of 59.7 ng/ml for females and 121.0 ng/ml for males, Daiichi Pure Chemicals), anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (anti-CCP Abs) (measured by enzyme-linked immunosorbent assay, cut-off value 4.5 U/ml; DIASTAT Anti-CCP; Axis-Shield, Dundee, UK), IgM rheumatoid factor (IgM-RF) (measured by latex-enhanced immunonephelometric assay, cut-off value 14 IU/ml; Dade Behring, Marburg, Germany), MRI-proven synovitis, MRI-proven bone edema, MRI-proven bone erosion, and plain radiographs of both hands and feet. All variables were examined on the same day, as we recently reported [6, 13, 14]. A signed consent form to participate in the study was provided by each patient, which was approved by the Institutional Review Board of Nagasaki University. All of the above variables were also measured every six months.

#### T2T strategy for the treatment of very early RA

We applied the T2T strategy for the treatment of very early RA in an attempt to induce SDAI remission, based on previous reports [2, 3, 15]. The treatment strategy was described in our recent report [11]. In brief, synthetic DMARDs were initially introduced and SDAI was evaluated every 3 months. If the SDAI showed moderate disease activity at 3 months or low disease activity after 6 months, antirheumatic therapies were modulated. Methotrexate (MTX) was initiated in 10 out of 13 patients, salazosulfapyridine in 2 patients, and tacrolimus in 1 patient. Salazosulfapyridine and tacrolimus were introduced in 3 patients due to the presence of interstitial lung disease. Since the officially approved maximum weekly dosage of MTX in Japan was limited to 8 mg at that time, which is much less than that in Europe and the United States [16], all of the patients received 8 mg per week of MTX. In the present study, the time-integrated SDAI over 12 months was calculated by summing the SDAIs obtained every 3 months.

#### Radiographic examination during the treatment

Plain radiographs of both hands and feet were taken every 6 months and evaluated based on the Genant-modified Sharp score by an experienced radiologist (M.U.), who was blinded to the clinical status. If the annual progression in the score was greater than 1, the patient was considered to show radiographic progression.

Plain MRIs of both wrists and finger joints were also examined every 6 months, as we previously described [6, 13, 14]. In brief, MRIs of both wrists and finger joints were acquired using a 1.5 T system (Sigma, GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) with an extremity coil. T1-weighted spin echo (TR 450, TE 13) images and short T1 inversion recovery (STIR; TR 3000, TE 12, T1 160) images were simultaneously acquired on the same day. The images were evaluated for synovitis, bone edema, and bone erosion at 15 sites in each finger and wrist: the distal radioulnar joint, the radiocarpal joint, the midcarpal joint, the first carpometacarpal joint, the second to fifth carpometacarpal joints (together), the first to fifth metacarpophalangeal joints (separately), and the first to fifth proximal interphalangeal joints (PIP joints) separately (for a total of 30 sites in both hands), as we recently reported [6, 13, 14]. MRI was evaluated by an experienced radiologist (M.U.), who was blinded to the clinical status, and the severity of MRI-proven joint injury was evaluated by RAMRIS, according to the standard method, as the RAMRIS total score, RAMRIS synovitis score, RAMRIS bone edema score, and RAMRIS erosion score [7, 8]. As described later in the text, a significant improvement in the RAMRIS score was considered to have occurred if each RAMRIS score declined to <33 % as compared with the baseline.

#### Statistical assessment

We used Fisher's exact probability test and the Mann-Whitney *U* test to assess statistical difference. The correlation between two variables was calculated by evaluating Spearman's rank correlation coefficient. Logistic regression analysis was performed using the SAS v.9.1.3 software package (SAS Institute, Cary, NC, USA). Variables with a *p* value of less than 0.05 were considered to be significant.

## Results

#### Therapeutic response of the 13 patients

The baseline variables of the 13 patients have already been described in a recent report [11]. The crucial information is as follows: the mean disease duration at the initiation of

**Table 1** Overall therapeutic response for the 13 patients

Month after treatment	0 M	3 M	6 M	9 M	12 M
Fulfillment of 1987 criteria (%)	0 (0)	7 (53.8)	7 (53.8)	7 (53.8)	7 (53.8)
Concomitant TNF inhibitor (%)	0 (0)	0 (0)	1 (7.7)	3 (23.1)	3 (23.1)
SDAI remission (%)	0 (0)	4 (33.3)	8 (61.5)	5 (38.5)	7 (53.9)

**Table 2** Radiographic changes of 13 patients during the treatment

Month after treatment	6 M	12 M
Plain radiographic progression (n, %)	4 (30.8 %)	4 (30.8 %)
Changes in RAMRIS scores from baseline (%)		
Total (%)	1.47	-9.43
Synovitis (%)	14.4	11.6
Bone edema (%)	-4.76	-51.1
Bone erosion (%)	101.1	39.4

Change in RAMRIS score from baseline (%): % change in the RAMRIS score as compared with the baseline

synthetic DMARDs from the onset of symptoms was 13.7 weeks; all of the patients were seropositive toward anti-CCP Abs and/or IgM-RF; plain radiographic damage at entry was minimal, as evidenced by a mean Genant-modified Sharp score of 1.8; and all of the patients showed MRI-proven bone edema, respectively. RAMRIS scores as well as the seropositivity rate among the present cases at baseline were high as compared with those in the CIMESTRA trial [9–11].

Table 1 shows a brief summary of the overall therapeutic response for the 13 patients treated with a T2T strategy to induce SDAI remission. This therapeutic strategy proved effective, since >50 % of the patients achieved SDAI remission at 12 months. Tumor necrosis factor (TNF) inhibitors were introduced in 3 patients at >12 months, and 7 patients have fulfilled the 1987 criteria of the ACR for RA.

MRI-proven bone edema is strongly associated with plain radiographic outcome

Table 2 shows a summary of the radiographic results. Four out of the 13 patients showed plain radiographic progression as evaluated based on the Genant-modified Sharp score. The total RAMRIS score decreased modestly at 12 months as compared with the baseline, whereas bone edema responded well to the therapy, since the RAMRIS bone edema score decreased to <50 % at 12 months. In particular, the RAMRIS bone edema score declined to <33 % from the baseline in 8 out of the 13 patients. In contrast, a decline less than 33 % in the RAMRIS total or

synovitis score at 12 months was observed in only 1 patient. No patient achieved a RAMRIS bone erosion score decline less than 33 % at 12 months (Table 3).

We then tried to determine which of the variables were correlated with an absence of plain radiographic progression at 12 months. A summary of the results is given in Table 3. A significant reduction in the RAMRIS bone edema score at 12 months, which corresponded to a decrease of less than 33 % as compared with the baseline, was often seen in the no plain radiographic progression group. In addition, there was a correlation between the percentage decrease in the RAMRIS bone edema score and the change in the Genant-modified Sharp score ( $r_s = 0.65$ ,  $p = 0.031$ ). No significant difference in the RAMRIS total score, RAMRIS synovitis score, or RAMRIS bone erosion score was observed. The similar tendency was observed in the RAMRIS bone edema score at baseline ( $p = 0.10$ ); however, it did not reach statistical significance. The Genant-modified Sharp score at baseline did not differ between the two groups either. Neither SDAI at baseline nor the SDAI remission rate at 12 months varied significantly depending on the presence or absence of plain radiographic progression at 12 months. However, although the  $p$  value for time-integrated SDAI was larger than that for the RAMRIS bone edema score, the time-integrated SDAI of the plain radiographic progression group was higher than that of the no progression group. We also tried to confirm the above result by logistic regression analysis; however, we did not obtain stabilizing data, probably due to the small number of patients (data not shown).

## Discussion

The usefulness of MRI for the evaluation of radiographic progression in RA has already been reported elsewhere [7, 8]. Hetland et al. [9, 10] screened the baseline variables and recently published the results from the CIMESTRA trial, which showed that MRI bone edema at entry is the only statistically significant predictor of further radiographic progression in very early RA treated aggressively by MTX and ciclosporin. Clinical disease activity in that previous study was evaluated based on the 28-joint disease activity score (DAS28).

**Table 3** The variables associated with the absence of plain radiographic progression as determined based in the Genant-modified Sharp score

Variables	No radiographic progression (n = 9)	Radiographic progression (n = 4)	p value
Gender (female %)	66.7	75	1.0
Age (y.o., mean $\pm$ SD)	58.7 $\pm$ 12.8	60.5 $\pm$ 6.2	0.82
Disease duration (week, mean $\pm$ SD)	16.2 $\pm$ 14.8	8.1 $\pm$ 2.7	0.44
Morning stiffness (min, mean $\pm$ SD)	60.0 $\pm$ 76.5	182.5 $\pm$ 205	0.69
SDAI at baseline	16.5 $\pm$ 3.8	28.4 $\pm$ 17.4	0.25
CRP (mg/dl) at baseline	1.1 $\pm$ 1.0	1.2 $\pm$ 1.1	0.94
Genant-modified Sharp score at baseline	2.13 $\pm$ 2.43	0.98 $\pm$ 0.78	0.58
RAMRIS MRI bone edema score at baseline	10.3 $\pm$ 9.5	29.3 $\pm$ 24.9	0.10
Time-integrated SDAI during 12 months	30.54 $\pm$ 15.47	87.22 $\pm$ 89.43	0.031
MTX use during 12 months (N)	7	3	1.0
Glucocorticoid use during 12 months (N)	3	1	1.0
TNF inhibitor use during 12 months (N)	1	2	0.20
SDAI remission at 12 months (N)	6	1	0.27
No fulfillment of 1987 criteria at 12 months (N)	7	1	0.22
Decrease in RAMRIS total score at 12 months (N)	1	0	0.69
Decrease in RAMRIS synovitis score at 12 months (N)	1	0	0.69
Decrease in RAMRIS bone edema score at 12 months (N)	8	0	0.007
Decrease in RAMRIS bone erosion score at 12 months (N)	0	0	0.66

The present study is a similar clinical study; however, a new insight gained from this study is that therapeutic intervention is designed to achieve SDAI remission. Also, all of the subjects in the present study were found to have both MRI-proven bone edema and autoantibodies. Therefore, these clinical observations for cases of very early RA with poor prognostic factors led to the attempt to achieve SDAI remission by evaluating treatment efficacy using MRI. Although the dosage of MTX in the present study performed in Japan is quite low compared to the dosages

used in Europe and the United States, its efficacy was evident when administered during the very early stages of RA. It is well known (e.g., from the results of Hetland et al.) that MRI bone edema at entry predicts further radiographic progression [7–10]. We have revealed that therapeutic modification of the RAMRIS bone edema score rather than the baseline RAMRIS bone edema score appears to be associated with radiographic progression. This may be consistent with the recent observation that time-integrated disease activity is associated with plain radiographic progression in patients with active early RA [17]. SDAI remission is believed to be more stringent than DAS28 remission [15]. However, our present data showed that a significant reduction in the RAMRIS bone edema score, which could be described as MRI bone edema remission, may be more strongly associated with an excellent radiographic outcome than SDAI remission. Our recent work, which found that MRI is able to more sensitively detect joint injuries of wrist and finger joints in early RA patients than physical examination [14], may support this observation. Other RAMRIS scores, such as the total score, synovitis score, and bone erosion score did not correlate with plain radiographic progression. These data also strengthen the prognostic value of MRI-proven bone edema in the identification of very early RA patients. This is a novel finding, and it reinforces the importance of taking serial MRIs during the application of a tight control approach in cases of RA. In terms of time-integrated clinical disease activity, the sum of SDAI over 12 months was higher in the plain radiographic progression group as compared with the no progression group, which is similar to recent observations [17]. Probably due to the very small sample size, we could not perform logistic regression analysis to examine the predictive value of MRI-proven bone edema for plain radiographic progression. Therefore, although the *p* value for time-integrated SDAI was larger than that for decrease in RAMRIS bone edema score, we could not identify which of the variables were most strongly linked to radiographic progression. This issue can be resolved by studying more patients. Since the plain radiographic damage at study entry was minimal in the present cases, we did not find any difference between the Genant-modified Sharp score at entry and the radiographic outcome at 12 months.

A recent report by Haavardsholm et al. [18] found that the RAMRIS synovitis score responds better than the RAMRIS bone edema score during anti-TNF- $\alpha$  therapy. This contradicts our present observations. Both plain and contrast-enhanced MRI were used in that study [18]. Contrast-enhanced MRI is better suited to evaluating synovitis, whereas plain MRI is sufficient to evaluate bone changes, including bone edema [8]. Since we did not investigate contrast-enhanced MRI in the present study, we

can speculate that the RAMRIS synovitis score obtained with it is less accurate than the score obtained with the data of Haavardsholm et al. [18]. Also, differences in the therapies used (anti-TNF- $\alpha$  therapy versus initial synthetic DMARDs in the present study) and in the patient populations (established RA versus very early RA in the present study) may have led to the different results. In addition to anti-TNF- $\alpha$  therapy, the RAMRIS bone edema score has been shown to decrease with abatacept treatment for 6 months [19].

Considering that there is a high percentage of inflammatory cells in MRI-proven bone edema in RA patients [20], antirheumatic therapies are assumed to induce a dramatic change in bone edema. Since the observation period of this study (1 year) was short, and the number of patients (13) was small, further large cohort studies consisting of several therapeutic arms are needed to determine the real nature of bone edema in patients with RA.

**Acknowledgments** This study was supported in part by a grant from The Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan.

**Conflict of interest** None.

## References

- Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCI-SIT). *Ann Rheum Dis.* 2007;66:34–45.
- Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:631–7.
- Mease PJ. Improving the routine management of rheumatoid arthritis: the value of tight control. *J Rheumatol.* 2010;37:1570–8.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthr Rheum.* 2010;62:2569–81.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1580–8.
- Tamai M, Kawakami K, Uetani M, Takao S, Arima K, Iwamoto N, et al. A prediction rule for disease outcome in patients with undifferentiated arthritis using magnetic resonance imaging of the wrist and finger joints and serologic autoantibodies. *Arthr Rheum.* 2009;61:772–8.
- Hodgson RJ, O'Connor P, Moots R. MRI of rheumatoid arthritis—image quantitation for the assessment of disease activity, progression and response to therapy. *Rheumatology.* 2008;47:13–21.
- Østergaard M, Pedersen SJ, Døhn UM. Imaging in rheumatoid arthritis—status and recent advances for magnetic resonance imaging, ultrasonography, computed tomography and conventional radiography. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22:1019–44.
- Hetland M, Ejbjerg B, Horslev-Petersen K, Jacobsen S, Vestergaard A, Jurik AG, et al. MRI bone oedema is the strongest predictor of subsequent radiographic progression in early rheumatoid arthritis. Results from a 2-year randomised controlled trial (CIMESTRA). *Ann Rheum Dis.* 2009;68:384–90.
- Hetland M, Stengaard-Pedersen K, Junker P, Østergaard M, Ejbjerg BJ, Jacobsen S, et al. Radiographic progression and remission rates in early rheumatoid arthritis—MRI bone oedema and anti-CCP predicted radiographic progression in the 5-year extension of the double-blind randomised CIMESTRA trial. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1789–95.
- Kita J, Tamai M, Arima K, Nakashima Y, Suzuki T, Kawashiri S, et al. Treatment discontinuation in patients with very early rheumatoid arthritis in sustained simplified disease activity index remission after synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug administration. *Mod Rheumatol.* 2011. doi:10.1007/s10165-011-0522-8
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum.* 1988;31:315–24.
- Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Takao S, Tanaka F, Fujikawa K, et al. Bone edema determined by magnetic resonance imaging reflects severe disease status in patients with early-stage rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2007;34:2154–7.
- Tamai M, Kawakami A, Iwamoto N, Kawashiri SY, Fujikawa K, Aramaki T, et al. Comparative study of the detection of joint injury in early-stage rheumatoid arthritis by MRI of wrist and finger joints and physical examination. *Arthritis Care Res.* 2011;63:436–9.
- Aletaha D, Smolen JS. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and Clinical Disease Activity Index (CDAI) to monitor patients in standard clinical care. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21:663–75.
- Sakai R, Komano Y, Tanaka M, Nanki T, Koike R, Nakajima A, et al. The REAL database reveals no significant risk of serious infection during treatment with a methotrexate dose of more than 8 mg/week in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2011;21:444–8.
- Salaffi F, Carotti M, Ciapetti A, Gasparini S, Filippucci E, Grassi W. Relationship between time-integrated disease activity estimated by DAS28-CRP and radiographic progression of anatomical damage in patients with early rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12:120.
- Haavardsholm EA, Østergaard M, Hammer HB, Bøyesen P, Boonen A, van der Heijde D, et al. Monitoring anti-TNF $\alpha$  treatment in rheumatoid arthritis: responsiveness of magnetic resonance imaging and ultrasonography of the dominant wrist joint compared with conventional measures of disease activity and structural damage. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1572–9.
- Emery P, Durez P, Dougados M, Legerton CW, Becker J-C, Vratsanos G, et al. Impact of T-cell costimulation modulation in patients with undifferentiated inflammatory arthritis or very early rheumatoid arthritis: a clinical and imaging study of abatacept (the ADJUST trial). *Ann Rheum Dis.* 2010;69:510–6.
- Schett G. Bone marrow edema. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1154:35–40.

## 《治療薬の Pros & Cons》 NSAIDs

川人 豊\*

### 要 旨

- *Helicobacter pylori* の除菌療法が進み、上部消化管障害は全体として減少しているが、NSAIDs によるものは依然として多い。
- NSAIDs の使用で、下部消化管障害も出現する。
- 選択的 COX-2 阻害薬は、上部・下部の消化管障害にも安全性が高い。
- PPI の併用は、上部消化管障害の発現リスクを低下させる。
- 選択的 COX-2 阻害薬は、他の DMARDs 同様腎機能障害にも配慮が必要である。
- 心血管イベントは選択的 COX-2 阻害薬のみならず NSAIDs 全体に存在する。
- NSAIDs は、作用時間やとくに消化管障害のリスクを考慮に入れて選択する。

### はじめに○

関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) では、関節炎による痛みのために日常生活への負担が大きく、家事労働力の低下のみならず、ADL の低下から精神的なストレスやうつ病態になりやすい。抗リウマチ薬の効果発現までのあいだや、合併症のため強力な治療が行えず関節炎が残存する場合、疼痛制御は重要な意味をもつ。近年 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) の除菌療法が進み、消化性潰瘍は全体として減少しているが、非ステロイド性消炎鎮痛薬 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs) 潰瘍は、高齢化社会を背景に多重リスク

をもつ高齢者に NSAIDs が使用されるため、今後とも注意しなければ減少しないものと考えられている。本稿ではとくに消化性潰瘍などの合併症に配慮し、NSAIDs を効果的に用いる方法について概説する。

### NSAIDs の作用機序○

NSAIDs は、ステロイド以外で抗炎症作用をもつ薬物群の総称で、その主な作用機序は、アラキドン酸代謝の律速段階であるシクロオキシゲナーゼ (COX) の活性阻害によるプロスタグランジン (PG) の産生抑制作用である。COX-1 は生体内に

キーワード : NSAIDs, 消化管障害, 心血管イベント.

\* Y. Kawahito (病院教授) : 京都府立医科大学大学院医学研究科免疫内科学.

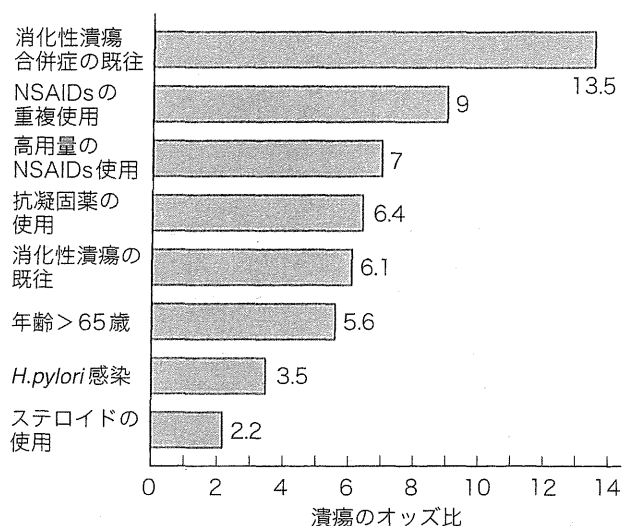


Fig. 1. NSAIDs 潰瘍の危険因子  
[文献 2)より引用, 改変]

広く存在する構成的酵素で、血管の恒常性、消化管粘膜の血流や増殖、腎臓機能、血小板機能などの生理的な機能に参与している。一方 COX-2 は、種々のサイトカイン、増殖因子などにより誘導される誘導型酵素で、炎症惹起や発熱、疼痛、腫瘍の増殖などに参与する。このため、COX-2 選択性の高い薬剤は、COX-1/COX-2 の両者を抑制する従来型の NSAIDs に比較し、もっとも頻度の高い副作用である上部消化管障害の出現を少なくすることができ、また、下部消化管障害の出現頻度も低いとされている。

## NSAIDs の注意すべき主な副作用

### 1. 上部消化管障害

NSAIDs の消化管合併症の特徴として、鎮痛作用のため症状が出ず痛み気づかないことが多く、粘膜障害が 7 日以内に 50% 以上、潰瘍性出血が 30 日以内に 70% 以上で発症するとされている。RA では、変形性関節症の NSAIDs 使用者に比較し、消化管合併症のリスクは高い<sup>1)</sup>。これは、NSAIDs の使用頻度と量が多いことが考えられる。また、RA は骨粗鬆症の危険因子でもあり、ビスホスホネート製剤を投与する機会が多く、その直接的な粘膜障害のため、NSAIDs との併用に

よる内視鏡的潰瘍発症率は NSAIDs 単剤と比較して高率である。NSAIDs 潰瘍の危険因子は、Fig. 1 に示すように、消化性潰瘍合併症の既往がもっともオッズ比が高く、高齢者、*H. pylori* 感染、他剤の併用などがあげられる<sup>2)</sup>。このほかにも、2009 年に発表された消化性潰瘍診療ガイドライン<sup>3)</sup>の予防のエビデンスからは、坐薬は経口薬より、また、COX-2 阻害薬は従来の NSAIDs より発症率が低いことが示されている。*H. pylori* の除菌は NSAIDs 潰瘍の予防に有用であるが、実際の臨床では NSAIDs 使用前にすべての患者に除菌を行えないうえ、予防の意味でのプロトンポンプ阻害薬 (PPI) の投与は *H. pylori* の除菌よりも有用性が高い<sup>4)</sup>。PG 製剤は、PPI ほどでないものの PPI に近い予防効果があると考えられている。胃・十二指腸潰瘍の既往や瘢痕を有する例を含めた高リスク群は、選択的 COX-2 阻害薬に加えて、保険適用となった PPI (lansoprazole, esomeprazole) か PG 製剤を第一選択として使用することがもっとも安全な対処となる。 $H_2$  ブロッカーは、NSAIDs 3 ヶ月未満の短期使用の一次予防で通常量、3 ヶ月以上で長期使用の一次予防で高用量の使用が勧められる。

### 2. 下部消化管障害

前向き研究の報告で、NSAIDs 服用中の RA 患者に合併した重大な消化管障害の約 40% が下部消化管障害であることが以前より示されていた<sup>5)</sup>。最近ではカプセル内視鏡、ダブルバルーン内視鏡など検査技術の向上もあり、NSAIDs 投与による小腸や大腸における下部消化管障害の発現頻度が高いことが明らかになってきている<sup>6)</sup>。NSAIDs の下部消化管障害は、PG 産生低下による粘液分泌の低下、血流の低下のほか、NSAIDs の粘膜細胞への直接阻害、細胞間結合障害などにより、膜透過性亢進から粘膜細胞のアポトーシス誘導が生じると考えられている。また、COX-1 阻害の少ない COX-2 選択的阻害薬は、非選択的 NSAIDs に比較し、作用機序を考慮しても安全性が高く、それを支持する報告が多い。近年発表された CONDOR 試験では<sup>7)</sup>、*H. pylori* 陰性の RA と



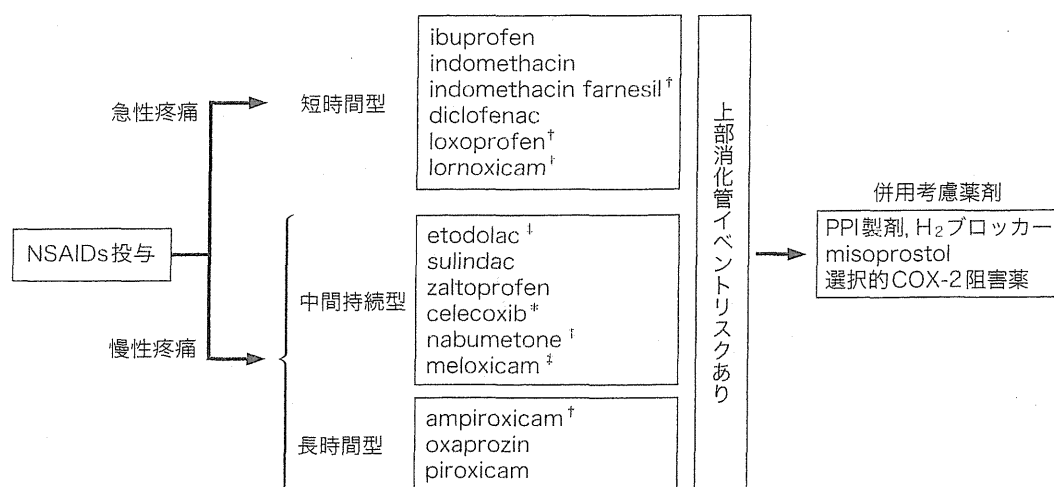


Fig. 2. NSAIDs の使用法

†: 消化管で吸収されてから活性化されるプロドラッグで、胃腸障害が少ない。

‡: COX-2 選択性が比較的高い薬剤。

\*: 選択的 COX-2 阻害薬。

変形性関節症患者において、選択的 COX-2 阻害薬である celecoxib 群は、diclofenac + PPI の併用投与群に対し、小腸出血を含む、消化管由来と推定される臨床的に重大な貧血が顕著に少なく、胃から大腸までの全消化管障害のリスクが有意に低かった。PPI には従来型 NSAIDs による小腸粘膜病変を抑制できないことが示されており<sup>8)</sup>、原理的にみても celecoxib の使用、PG 製剤の併用、NSAIDs の粘膜細胞への直接的な影響を防御するうえで粘膜保護剤の使用が考えられる。日本人を対象とした試験で、PG 製剤である misoprostol、粘膜保護剤である rebamipide の小腸粘膜障害での有用性が、エビデンスはまだ十分とはいえないがその可能性が示されている<sup>9,10)</sup>。

### 3. 心血管イベント

血小板凝集作用は、COX-1 の代謝産物で血小板凝集作用のあるトロンボキサン A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) と、COX-1 と COX-2 で産生され、血小板の接着、凝集を抑制するプロスタサイクリン (PGI<sub>2</sub>) で調節されている。選択的 COX-2 阻害薬は、TXA<sub>2</sub> 産生を抑制せず、PGI<sub>2</sub> の産生を低下させるため、理論上血栓塞栓性の CV イベントの発症を増加させることが考えられる。確かに、選択的 COX-2 阻害薬は、高用量で長期間使用すると心血管イベントが

発症しやすくなるが、celecoxib は従来型の非選択的 NSAIDs と心血管イベントリスクの発症に大きな差はないとするのが現在の考え方である<sup>11)</sup>。COX-1/COX-2 のバランスの不均衡以外にも、血管内皮障害作用や LDL 酸化作用など、選択的 COX-2 阻害薬や NSAIDs でも心血管イベントリスクは薬剤により異なる。すなわち、CV リスクの高い患者には、celecoxib を含めた NSAIDs の高用量、長期投与は避けるべきである。また、心血管障害の予防で少量の aspirin 使用患者に他の NSAIDs を併用する場合、胃腸障害のリスクが増加するためその対策が必要なほか、COX-1/COX-2 の両者の抑制作用のため aspirin の効果減弱が予測され、ibuprofen にはその報告がある<sup>12)</sup>。aspirin の効果維持のために、血小板への結合能からは aspirin の先行投与を考慮するとよいが、celecoxib や他の NSAIDs には、ibuprofen のような aspirin の効果減弱の報告はない。

### 4. 腎機能障害

腎臓では COX-1 も COX-2 も恒常的に発現しており、それらによってアラキドン酸から産生される主な PG は、腎血管を拡張・収縮させる作用、また水・Na の排泄・貯留、腎血流量の維持に深く関与している。腎血流量が正常であれば、COX-1/

COX-2 阻害により、PG が減少しても腎血流量に与える影響は少ないが、腎血流量の低下している場合はとくに、Na 再吸収阻害による Na 貯留や浮腫、低レニン血症由来の高 K 血症、高血圧、そのほか間質性腎炎などが生じる。高齢者、腎機能障害、腎不全や塩分制限をしている者は、腎血流量や糸球体濾過率が低下するため、注意が必要である。このため、活性体の腎集積性が少ない sulindac や短時間作用型の NSAIDs を少量より投与し、血清クレアチニンの定期的な測定や浮腫や体重増加などの出現にも注意をしながら、徐々に増量するのがよい。とくに、高齢者の初期量は通常量の半量程度から開始することが望まれる。

#### 日常臨床での NSAIDs の使用法 (Fig. 2) ○

化学構造の違いから大きく分けると、COX の活性阻害が主な作用機序で消炎・鎮痛・解熱作用が強力な酸性 NSAIDs と、抗炎症作用は弱いアレルギー作用の少ない塩基性 NSAIDs がある。従来はこの化学構造による分類が薬剤の選択時に重要視されてきたが、最近では主な NSAIDs の副作用である消化管障害に留意して、COX-1/COX-2 活性阻害比、また、血中半減期を考慮して薬剤選択をすることが多い。急性期の強い痛みや腎機能低下のある高齢者には、半減期の短い非選択的 NSAIDs、慢性期の中程度以下の疼痛には半減期が中等度以上の薬剤、消化管障害のリスクが高い場合は選択的 COX-2 阻害薬を中心に薬剤を選択する。基本的には、2 剤以上の併用は効果に比較し副作用が多いため、副作用に注意しながら、1 剤の使用量を 1.5 倍に増量することを考慮する。剤形は、RA 患者の生活様式を考慮に入れて工夫できる。坐薬は、胃への直接作用による胃粘膜障害は少ないうえ、血中濃度が速やかに上昇するため即効性があり、比較的作用が強い。急性の疼痛や 1 剤で鎮痛が不十分な場合に追加投与可能である。ただし、上肢機能低下者には使いにくく、また直腸炎などの大腸粘膜障害をはじめとした副作用の出現は血中に移行すれば経口薬と基本的に同

様であることを忘れてならない。経皮吸収剤には、シップ剤、軟膏、クリーム、ローションなどがあり、効果が弱い血中への移行も少なく全身の副作用も少ない。

#### 文 献 ○

- 1) Singh G et al : NSAID induced gastrointestinal complications : the ARAMIS perspective--1997. Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System. J Rheumatol Suppl 51 : 8, 1998
- 2) Scheiman JM : Unmet needs in non-steroidal anti-inflammatory drug-induced upper gastrointestinal diseases. Drugs 66 [Suppl 1] : 15, 2006
- 3) 消化性潰瘍診療ガイドライン委員会 : NSAIDs 潰瘍. 消化性潰瘍診療ガイドライン, 日本消化器病学会(編), 南江堂, 東京, p92-113, 2009
- 4) Chan FK et al : Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with Helicobacter pylori infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. N Engl J Med 344 : 967, 2001
- 5) Morris AJ et al : Small bowel enteroscopy in undiagnosed gastrointestinal blood loss. Gut 33 : 887, 1992
- 6) Fujimori S et al : Prevention of traditional NSAID-induced small intestinal injury : recent preliminary studies using capsule endoscopy. Digestion 82 : 167, 2010
- 7) Chan FK et al : Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR) : a randomised trial. Lancet 376 : 173, 2010
- 8) Goldstein JL et al : Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. Clin Gastroenterol Hepatol 3 : 133, 2005
- 9) Fujimori S et al : Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small-intestinal injury by prostaglandin : a pilot randomized controlled trial evaluated by capsule endoscopy. Gastrointest Endosc 69 : 1339, 2009
- 10) Niwa Y et al : Efficacy of rebamipide for diclofenac-induced small-intestinal mucosal injuries in healthy subjects : a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, cross-over study. J Gastroenterol 43 : 270, 2008
- 11) Hippisley-Cox J, Coupland C : Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs : population based nested case-control analysis. BMJ 330 : 1366, 2005
- 12) Catella-Lawson F et al : Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. N Engl J Med 345 : 1809, 2001

特集：運動器疾患に対する NSAIDs の上手な使い方

## NSAIDs を長期投与する疾患 —関節リウマチ—

川人 豊\*

Key words : 関節リウマチ (rheumatoid arthritis), 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs), 心血管イベント (cardiovascular event), 消化管障害 (gastrointestinal event)

**Abstract** 関節リウマチは慢性の全身炎症性疾患であり、関節痛が ADL (activities of daily living) を低下させるばかりか、その痛みが抑うつ気分を誘発する。近年、メトトレキサートの増量や生物学的製剤の使用で、疾患活動性を低下させることが可能になってきたが、これら薬剤の効果が出現し痛みのない低疾患活動性に至るまでの間や、疾患活動性がコントロールできない場合、NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs ; 非ステロイド性消炎鎮痛薬) は必須の補助的薬剤である。最も頻度の高い副作用である上部消化管障害や関節リウマチに多いとされる心血管イベントでは、NSAIDs の長期使用が合併症の頻度を上昇させる。また最近では、下部消化管障害の出現も注目されている。合併症リスクを考慮した日常臨床で NSAIDs の使用法を考慮するうえでは、COX-1/COX-2 活性阻害比、血中半減期を考慮した薬剤選択を行い、胃十二指腸潰瘍の予防にはプロトンポンプインヒビターの適切な使用が望まれる。

### はじめに

長期罹病を余儀なくされる関節リウマチ患者の疼痛ケアは、リウマチ治療の最も大切な部分である。1日の始まりである起床時からの痛みが抑うつ気分を増強させ、動作に伴う痛みは日常生活への負担が大きだけでなく、すべての行動への意欲を低下させ、精神的なストレスを生じさせる。NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs ; 非ステロイド性消炎鎮痛薬) だけで、関節リウマチの病態は改善しないが、痛みを軽減させる薬剤として、関節リウマチの治療には必須の薬剤である。副作用の発現を抑え、この薬剤を効果

的に使用するためにはどうすれば良いか。本稿では NSAIDs の基礎的知識を説明しながら、特に関節リウマチでの使用法を中心に概説する。

### 関節リウマチにおける NSAIDs の役割と問題点

関節リウマチは多発関節炎のみならず、全身に慢性炎症を引き起こす自己免疫疾患である。近年、TNF 阻害剤を始めとした生物学的製剤の登場により、臨床的寛解に至る患者が増加し、関節リウマチの治療戦略の変革で、NSAIDs やステロイドは関節リウマチの治療薬のなかで、補助的な薬剤として使用されるようになった。しかしながら、抗リウマチ薬は遅行性あり、痛みのない低疾患活動性にいたるまでの疼痛対策が必要である。また、合併症のため適切な治療が行えず関節炎が残存する場合、NSAIDs の長期使用が避けられない場合がある。ここで問題となるのが、NSAIDs の副作用である。最も多いのが、胃・十二指腸潰

\* Yutaka KAWAHITO, 〒 602-8566 京都市上京区河原町通り広小路上る梶井町 465 京都府立医科大学大学院医学研究科免疫内科学, 病院教授/膠原病・リウマチ・アレルギー内科, 部長

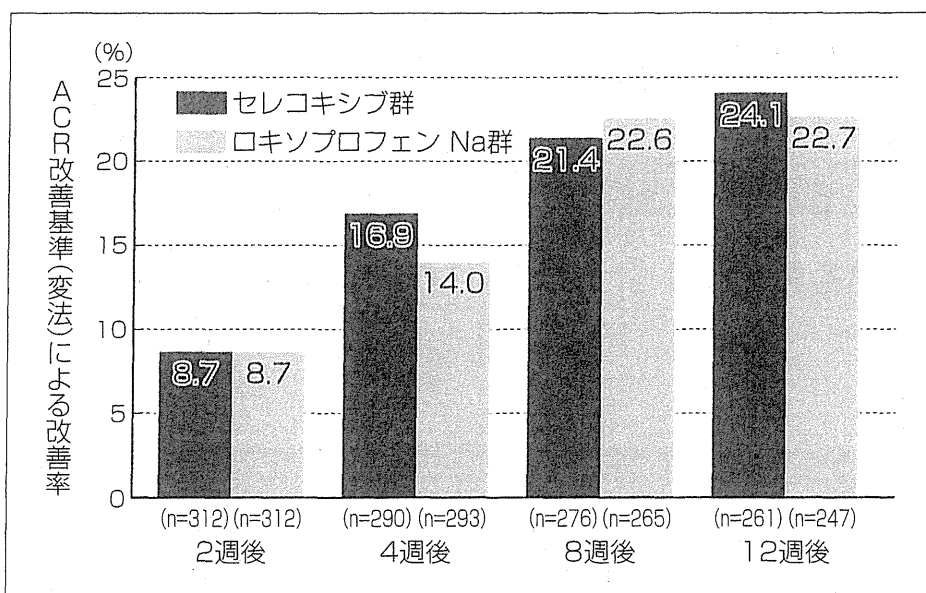


図 1.  
 関節リウマチ患者におけるセレコキシブの効果  
 Celecoxib 200 mg を 1 日 2 回,  
 Loxoprofen Na 60 mg を 1 日 3 回,  
 12 週間経口投与  
 ACR コアセットの急性期反応物質(赤沈または CRP)を除いた基準(変法)で評価  
 (文献 3 より改変)

瘍を中心とした上部消化管障害で、最近、下部消化管障害も注目されている。また、心血管イベントや腎機能障害も、高齢化社会を背景に多重リスクを持つ高齢者に NSAIDs が使用される機会が増加しているため、見逃せない副作用である。漫然とした NSAIDs の使用はこれら副作用を助長するため、意識してその使用を調節しなければならない。

### 作用機序からみた関節リウマチ患者における NSAIDs の効果と副作用

#### 1. NSAIDs の作用機序

NSAIDs は、ステロイド以外で抗炎症作用をもつ薬物群の総称である。歴史的には 1971 年に Vane により、アスピリンの抗炎症・解熱作用が、プロスタグランジン (prostaglandin; PG) 合成阻害であることを証明され<sup>1)</sup>、その後、NSAIDs の主な抗炎症作用機序が PG 合成酵素でアラキドンサン代謝の律速段階として作用するシクロオキシゲナーゼ (cyclooxygenase; COX) の活性阻害によることが明らかになった。1991 年には COX のアイソザイムで炎症部位での PG の産生を誘導する COX-2 が発見されている<sup>2)</sup>。COX-1 は生体内に広く存在する構成的酵素で、血管の恒常性、消化管粘膜の血流や増殖、腎臓機能などの生理的な機能に関与している。一方 COX-2 は、種々のサイトカイン、増殖因子などにより誘導される誘導型酵素で、炎症惹起や発熱、疼痛などに関与する。

このため、COX-2 選択性の高い薬剤は、COX-1/COX-2 の両者を抑制する従来型の NSAIDs に比較し副作用が少ないことが予測される。従来は化学構造による分類が薬剤の選択時に重要視されてきたが、1998 年に選択的 COX-2 阻害薬であるセレコキシブ (celecoxib) が開発されて以来、最近では、COX-1/COX-2 活性阻害比、血中半減期を考慮し薬剤選択をすることが多い。

### 選択的 COX-2 阻害薬の効果は従来型 NSAIDs と比較し有効性が高い？

選択的 COX-2 阻害薬の有効性はどの程度あるのか？ 関節痛の鎮痛効果については、変形性関節症の大規模臨床試験、関節リウマチの本邦における第Ⅲ相臨床試験(図 1)<sup>3)</sup>などでも、従来型の非選択的 COX-1/COX-2 阻害薬と比較し優位差がないことが示されている。しかしながら、実臨床では唯一の選択的 COX-2 阻害薬であるセレコキシブは、作用時間が長い慢性疼痛には有効性は高いが、急性の強い疼痛には従来型の非選択的 NSAIDs の効果が勝るのが実感である。関節リウマチの患者では、疾患活動性や関節破壊の状態、また、患者によっても痛みの感覚が異なるため、急性疼痛期・慢性期などに分けて、薬剤の効果面での選択が必要になる。その一つの目安として、pain visual analog scale (VAS) を利用するのが良い。しかしながら、効果面だけでは薬剤選択するには問題がある。日常臨床では、患者個々の副

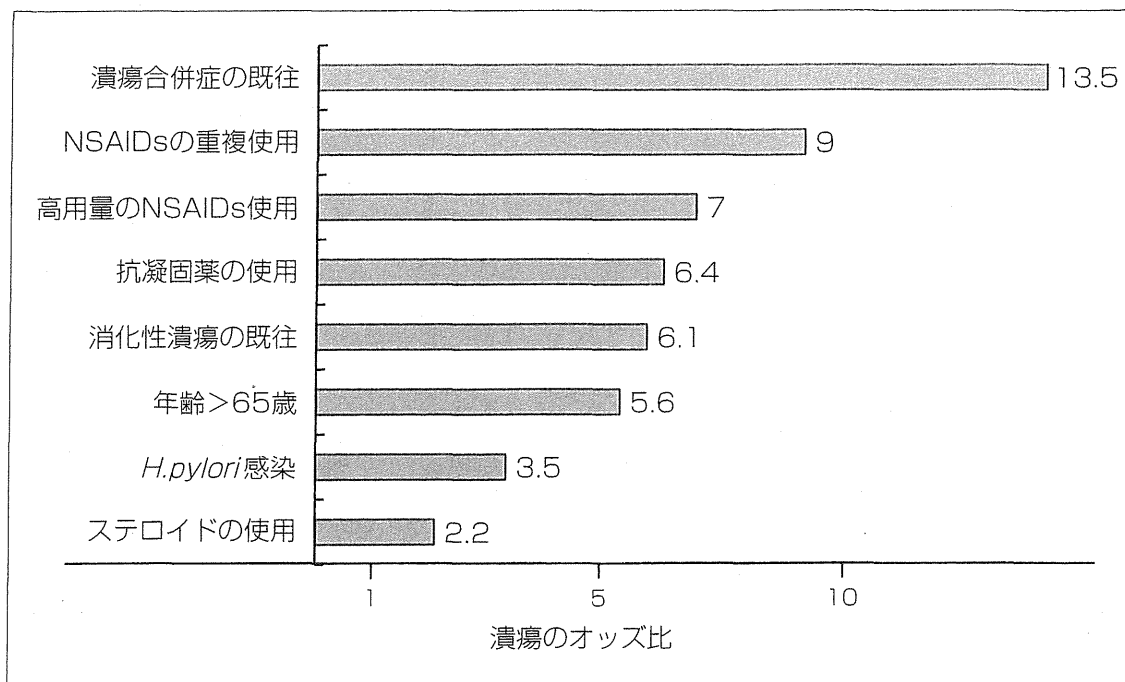


図 2.  
NSAIDs 潰瘍の危険  
因子  
(文献 6 より改変)

作用リスクに応じて、選択的 COX-2 阻害薬と非選択的 NSAIDs の使い分けを工夫する必要がある。以下の項で、作用機序を踏まえた NSAIDs の主な副作用について注意点を考えてみる。

### 1. 上部消化管障害

NSAIDs の副作用のなかで最も重要視されているのが、胃・十二指腸潰瘍を含めた上部消化管障害である。1991 年の日本リウマチ財団の 3 か月以上服用している関節炎患者 1,008 例に内視鏡検査を施行した疫学調査では、NSAIDs 服用している患者の 62.2% に何らかの上部消化管病変、17.4% に胃・十二指腸潰瘍が存在するとの報告されている<sup>4)</sup>。このうち半数が消化管症状を示さないため、その発見が遅れると出血を伴い重篤になる可能性がある。最近でも、NSAIDs による上部消化管障害の発症率や症状発現率に変化がないとされ、ヘリコバクター・ピロリ (*H. pylori*) 菌の除菌による潰瘍発症率との低下とは対照的に、NSAIDs 潰瘍は現在でも問題となっている事象である。関節リウマチでその発症率が高いのは、NSAIDs の慢性的な使用、少量のステロイドの併用や変形性関節症など他疾患に比較し使用量が多いためと考えられる。この他、NSAIDs の長期使用で逆流性食道炎の発症リスクが上昇するが<sup>5)</sup>、関節リウマチ自身が骨粗鬆症の危険因子でもあり、ビスフォスフォネート製剤を投与する機会が

多いため、逆流性食道炎の発症には注意が必要である。

では、NSAIDs 潰瘍の予防はどのようにするのか。従来型の非選択的 NSAIDs では、炎症にかかわる COX-2 だけでなく、酸分泌の抑制、重碳酸塩分泌、粘液分泌、消化管粘膜の血流の維持にかかわる COX-1 由来の PG の産生を抑制するため、胃十二指腸病変が多いとされている。選択的 COX-2 阻害薬は、大規模臨床研究の結果からも証明されているように、消化管障害のリスクを減少させるため有用である。従来型の NSAIDs の中でも COX-2 選択性の高いメロキシカム (meloxicam) やエトドラク (etodolac) は、胃十二指腸病変が少ない。ただし、選択的 COX-2 阻害薬は、従来の NSAIDs による消化管障害を 50% 程度減少させるが、なくなるわけではない。NSAIDs 潰瘍の危険因子は、図 2 に示すように、消化性潰瘍合併症の既往が最もオッズ比が高く、高齢者、ピロリ菌感染、他剤の併用などが挙げられる<sup>6)</sup>。ステロイドは 5 mg/日以下の低用量の単独使用では上部消化管潰瘍発症率は低いが、肉芽形成抑制作用があるため、NSAIDs との併用では少量でも発症リスクが上昇する。ピロリ菌の除菌は NSAIDs 潰瘍の予防に有用であるが、実際の臨床では NSAIDs 使用前にすべての患者に除菌を行えないうえ、予防の意味でのプロトンポンプインヒビ

ター (proton pump inhibitor ; PPI) の投与はピロリ菌の除菌よりも有用性が高い。PG 製剤は、PPI ほどでないものの PPI に近い予防効果があると考えられている。2009 年の消化性潰瘍診療ガイドライン<sup>7)</sup>からみた NSAIDs 潰瘍発症予防の基本は、胃・十二指腸潰瘍の既往や癒痕を有する例を含めた高リスク群は、選択的 COX-2 阻害薬に加えて、保険適応となった PPI (ランソプラゾール、エソメプラゾール) か PG 製剤を第一選択として使用することである。H<sub>2</sub>ブロッカー (histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonist) は、NSAIDs 3 か月未満の短期使用の一次予防で通常量、3 か月以上の長期使用の一次予防で高用量の使用がすすめられる。潰瘍の既往はないが、前述した危険因子が多い場合は、高リスク群と同様の薬剤を考慮するのが賢明で、可能な限りピロリ菌の除菌を行うことが望ましいと考える。NSAIDs 潰瘍が発症した場合は、原則 NSAIDs の中止が必要で、中止できない場合は、PPI の使用や NSAIDs の長期使用時の胃十二指腸潰瘍の治療に保険適応のある PG 製剤であるミソプロストールの使用を考慮する。

## 2. 下部消化管障害

近年、カプセル内視鏡、ダブルバルーン内視鏡の登場、大腸内視鏡の施行率の増加で、NSAIDs の投与による小腸や大腸に下部消化管障害の発現頻度が高いことが明らかになってきており、NSAIDs の消化管障害の約 40% が下部消化管障害であるとされている。

NSAIDs 服用中の関節リウマチ患者に合併した重大な消化管障害は、非選択的 NSAIDs を用いた関節リウマチ患者を対象とした ARAMIS 試験では、入院を要する下部消化管出血は 0.19% 年<sup>8)</sup>、VIGOR 試験では非選択的 NSAIDs で 0.89% 年、選択的 COX-2 阻害剤で 0.41% 年の下部消化管出血頻度であったと報告されている<sup>9)</sup>。大規模な多施設国際共同試験である CONDOR 試験では<sup>10)</sup>、消化管障害が高リスクで、心血管イベントは低リスク、ピロリ菌陰性の関節リウマチ患者と変形性関節症患者を対象に、セレコキシブの単独投与と

ジクロフェナク (diclofenac) に PPI を併用投与する 2 群で、全消化管イベントの発症リスクが 6 か月間観察された。その結果では、セレコキシブ群は、ジクロフェナク + PPI の併用投与群に対し、小腸出血を含む消化管由来と推定される臨床的に重大な貧血が顕著に少なく、胃から大腸までの全消化管障害のリスクが有意に低かった。また、セレコキシブと従来型の NSAIDs であるナプロキセン (naproxen) に PPI 製剤であるオメプラゾールを加えた NSAIDs 小腸病変発症に関する報告で、PPI で従来型 NSAIDs による小腸粘膜病変を抑制できないことが示されている<sup>11)</sup>。エビデンスはまだ十分とはいえないが、日本人を対象とした試験で、PG 製剤であるミソプロストール、粘膜保護剤であるレバミピドの小腸粘膜障害での有用性の可能性が示唆されている。

では、下部消化管障害に対して、どのような予防をすれば良いか、NSAIDs の作用機序からすると、PG 産生低下による粘液分泌の低下、血流の低下のほか、NSAIDs の粘膜細胞への直接阻害、細胞間結合障害などにより、膜透過性亢進から粘膜細胞のアポトーシス誘導生じると考えられており、COX-1 阻害の少ない選択的 COX-2 阻害剤は、非選択的 NSAIDs に比較し、作用機序を考慮しても安全性が高い。また、PG の補充や NSAIDs の粘膜細胞への直接的な影響を防御するうえで、PG 製剤の併用と粘膜保護剤の使用が現時点では望ましい。

## 3. 心血管イベント

血小板凝集は、COX-1 の代謝産物で血小板凝集作用のあるトロンボキサン A<sub>2</sub> (thromboxane A<sub>2</sub>; TXA<sub>2</sub>) と、COX-1 のみならず COX-2 によっても産生され、血小板の凝集を抑制するプロスタサイクリン (prostacyclin ; PGI<sub>2</sub>) の 2 個の PG が主に調節している。現在脳梗塞や心筋梗塞の予防に使用されている低用量のアスピリン (aspirin) は、血小板の COX-1 活性を抑制し TXA<sub>2</sub> の産生を 95% 以上抑制することにより、血小板の凝集を抑制する。これに対し、選択的 COX-2 阻害薬は、

血小板の COX-1 活性を抑制せず COX-2 由来の PGI<sub>2</sub> の産生を低下させるため、理論上、血栓塞栓性の心血管 (cardiovascular ; CV) イベントの発症を増加させることが考えられる。実際にセレコキシブ以外の選択的 COX-2 阻害薬は、心血管イベントのリスクが高いとされ、世界市場から自主回収や米国 FDA より非承認を受けているが、多くの臨床研究やそのメタアナリシスで、セレコキシブは従来型の非選択的 NSAIDs と心血管イベントリスクの発症に差がないとされた。これは、COX-2 選択性の強さによる PGI<sub>2</sub> と TXA<sub>2</sub> 産生のアンバランス以外にも、血圧上昇作用、LDL 酸化作用など、心血管イベントリスクを上昇させる個々の薬剤自身の持つ多様な作用が影響しているものと考えられている。

関節リウマチ患者の心血管イベントは欧米での発症率が高い。関節リウマチ患者は非関節リウマチ患者に比較し、心筋梗塞で 2 倍、心不全で 1.5 倍前後と高く、関節リウマチの剖検例の 30~50% に何らかの心病変が認められ、これら心血管イベントは、欧米での関節リウマチ患者の死因の 40% を超える<sup>12)</sup>。関節リウマチの心血管イベントの発症要因は複雑で、動脈硬化・血管内皮障害と炎症・免疫異常との関連性が示唆され、高血圧、糖尿病、肥満、高脂血症などの従来のリスクファクターでも一般成人の冠動脈性心疾患の 50% しか説明できないが、関節リウマチ患者でその関連性がさらに低下する<sup>12)</sup>。治療薬剤との関連では、ステロイドのほか、NSAIDs の長期使用の影響も考慮される。では、日本人の関節リウマチ患者に NSAIDs を使用する場合の心血管イベントの発症は本当に注意すべきか。経済協力開発機構のデータでは元々日本人や韓国人は虚血性心疾患の少ない国であり、食生活の欧米化はあるものの遺伝子的背景も影響し、欧米ほど NSAIDs による心血管イベントリスクは高くないと考えられる。しかし、血栓を生じやすくする NSAIDs の薬剤の作用機序からしても、やはり注意が必要である。欧米の臨床試験の成績からは、18 か月を超える高用量に選択

的 COX-2 阻害薬の投与で心血管イベントの発症率が増加する。また、選択的 COX-2 阻害薬も NSAIDs も、平均動脈血圧を 5 mmHg 程度上昇させる。一般に、収縮期血圧の 5 mmHg の減少が心血管イベントによる死亡率の減少とともに全体の死亡率を 10% 弱減少させ、拡張期血圧の 4 mmHg 上昇により心筋梗塞が 30% 弱増加することが報告されている。選択的 COX-2 阻害薬を含むこれら NSAIDs のこのわずかな血圧上昇作用も心血管イベントには、重要な意味を持つことになる。心血管イベントリスクの高い関節リウマチ患者には、セレコキシブを含めた NSAIDs の高用量、長期投与は避け、心血管イベントリスクの低いナプロキセンを考慮する。また、心血管イベントの予防で少量のアスピリン併用する場合、上部消化管障害のリスクが増加するためその対策が必要なほか、COX-1/COX-2 の両者が抑制されるためアスピリンの効果減弱が予測され、イブプロフェンにはその報告がある<sup>13)</sup>。アスピリンの効果維持のために、血小板への結合能からはアスピリンの先行投与を考慮すると良いが、セレコキシブや他の NSAIDs には、イブプロフェンのようなアスピリンの効果減弱の報告はない。

#### 4. 腎機能障害

腎臓における COX の作用として、(1) COX-1 と COX-2 が腎臓の糸球体やメサンギウム細胞で、腎血流、糸球体ろ過量の調節、(2) COX-1 は、集合管で水の再吸収、腎髄質の血流量の調節、(3) COX-2 は、傍糸球体や緻密斑でのレニン分泌や遠位尿細管での Na、Cl の再吸収作用に主に関係している。すなわち、腎臓では、COX-1 だけでなく COX-2 も恒常的に発現している。従来の NSAIDs に比較すると、選択的 COX-2 阻害薬での糸球体ろ過量の低下は少ないとされるが、非選択的 NSAIDs と同様に選択的 COX-2 阻害薬もまた、様々な腎障害を引き起こす。COX より産生される PG には、腎血流量を増加させる作用を持つものと減少させるものがあるため、腎血流量が正常であれば、COX-1/COX-2 阻害により、PG

表 1. NSAIDs の使用方法(1)

	持続時間型	一般名	商品名	血中半減期(h)
急性疼痛	短時間型	ジクロフェナックナトリウム	ボルタレン(ボルタレン SR)	1.3(2)
		ロキソプロフェン	ロキソニン*	1.3
		インドメタシンファーンソル	インフリー*	1.5
		イブプロフェン	ブルフェン	2
		ロルノキシカム	ロルカム*	2.5
		インドメタシン	インダシン, インテバン	3
		慢性疼痛	中間持続型	メフェナム酸
セレコキシブ	セレコックス†			7
エトドラク	ハイベン†			7
ザルトプロフェン	ベオン ソレトン			9
ナプロキセン	ナイキサン			14
スリンダク	クリノリル*			18
ナブメトン	レリフェン†			21
メロキシカム	モービック†			28
長時間型	アンピロキシカム			フルカム*
	ピロキシカム	フェルデン, バキソ	48	
	オキサプロジン	アルボ	50	

注：消化管障害  
リスクや心血管  
イベントリスク  
の高い場合は、  
「NSAIDs の使  
用法(2)」(表 2)  
へ

†：COX-2 選択性が比較的高い薬剤  
‡：選択的 COX-2 阻害薬  
\*：プロドラッグ

が減少しても腎血流量に与える影響は少ない。しかし、高齢者、腎機能障害、腎不全や塩分制限をしている者は、腎血流量や糸球体ろ過率が低下するため、Na 再吸収阻害による Na 貯留や浮腫、低レニン血症由来の高 K 血症、高血圧、そのほか尿酸管障害による間質性腎炎などの腎機能障害が生じる<sup>14)</sup>。日常の実臨床では、NSAIDs による腎機能障害は高齢者に多い。また、高齢の関節リウマチ患者では、筋肉量が少なく血清クレアチニンが低値を示しやすいので注意が必要で、シスタチン C から糸球体ろ過量を推定したほうが良い。このように、腎機能の低下が予測される場合、活性体の腎集積性が少ないプロドラッグであるスリンダクや短時間作用型の NSAIDs を少量より投与し、血清クレアチニンの定期的な測定や浮腫や体重増加などの出現にも注意をしながら、徐々に増量するのが良い。

### 合併症リスクを考慮した日常臨床での NSAIDs の使用法(まとめ)

従来は化学構造による分類が薬剤の選択時に重要視されてきたが、最近では主な NSAIDs の副作用である消化管障害に留意して、COX-1/COX-

2 活性阻害比を、急性期の強い痛みや腎機能低下のある高齢者には、半減期の短い非選択的 NSAIDs、慢性期中程度以下の疼痛には半減期が中等度以上の薬剤を選択する(表 1)。関節リウマチ患者では、他疾患に比較して高用量で NSAIDs を長期使用することが多く、また、NSAIDs を長期使用する患者は疾患活動性のコントロールが難しく少量のステロイドを併用するため、特に消化管障害への注意が必要となる。心血管イベントは、欧米に比較し発症率は低いものの、炎症由来の動脈硬化の病因的機序から起こり得ること、やはり少量のステロイドを使用する患者で長期の NSAIDs 使用するため発症率が増加することを考慮し、薬剤を選択する。心血管イベントリスクの高い場合は、ナプロキセンの使用、アスピリンや抗凝固薬を使用している場合は、COX-2 選択的阻害薬に PPI を併用する(表 2)。また、関節リウマチの疾患活動性が改善すれば、漫然と NSAIDs を投与せず、減量中止に努めることで、合併症は軽減することも忘れてはならない。

NSAIDs 投与量は、常用量でも疼痛が制御できない場合には、副作用に注意しながら最大投与量の許容範囲内で増量する。腎機能障害の副作用



表 2. NSAIDs の使用方法(2)

上部消化管 障害リスク	心血管イベントリスク	
	低	高
低	・非選択的 NSAIDs	・ナプロキセン+PPI
中	・非選択的 NSAIDs +PPI ・セレコキシブ(COX-2 選択的阻害薬)	・ナプロキセン+PPI
高	・非選択的 NSAIDs+PPI ・セレコキシブ(COX-2 選択的阻害薬)+PPI	・ナプロキセン+PPI ・セレコキシブ(COX-2 選択的阻害薬)+PPI

は、多くの場合、高齢者に対する不用意な常用量の投与で生じるため、高齢者には常用量の 1/2～1/3 に投与量を減量し開始する。基本的には、NSAIDs の 2 剤以上の併用は、副作用の頻度のみが増加し、効果の増強は望めないのが避けたほうが良い。ただし、坐薬の適宜併用は可能である。剤形を考慮した投与法は、患者の生活様式を考慮に入れて剤型を工夫するうえで大切である。坐薬は、胃への直接作用がないため胃障害は少ないが、直腸炎などの大腸粘膜障害に注意が必要で、関節リウマチ患者などの上肢機能低下者は使いにくい。また、血中濃度の急激な上昇のため解熱効果は早いですが、血圧低下(特に高齢者)には注意が必要である。シップ剤、軟膏、液剤は、効果が弱いですが全身の副作用も少ない。ただし、湿布剤による日光過敏症には注意が必要で、湿布部局所以外にも光線過敏症を引き起こすが、薬剤により紫外線の吸収波長が異なるため発症率に違いがある。坐薬は、胃への直接作用による胃粘膜障害は少ないが、血中濃度が速やかに上昇するため即効性があり、比較的作用が強いため、急性の疼痛や 1 剤で鎮痛が不十分な場合に追加投与可能である。ただし、上肢機能低下者は使いにくく、直腸炎などの大腸粘膜障害、血中に移行すると副作用の出現は経口薬と基本的には同様である。

### おわりに

メトトレキサートや生物学的製剤を用いた治療で、関節リウマチは低疾患活動性や寛解に至る率が増加しているが、痛みを軽減する NSAIDs はなくてはならない薬剤であり、その合併症の発症を軽減する投与方法の工夫は必須となっている。特に減少に転じていないとされる NSAIDs 潰瘍の

予防法は、エビデンスレベルが確立されてきており、治療者側もその意識を持つことが重要である。

### 文 献

- 1) Vane, J. R. : Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New biology*. **231** : 232-235, 1971.
- 2) Kujubu, D. A., Fletcher, B. S., Varnum, B. C., et al. : TIS10, a phorbol ester tumor promoter-inducible mRNA from Swiss 3T3 cells, encodes a novel prostaglandin synthase/cyclooxygenase homologue. *J Biol Chem*. **266** : 12866-12872, 1991.
- 3) 安倍 達, 斎藤輝信, 橋本博史ほか : 関節リウマチに対するセレコキシブ(YM177)の臨床評価 ロキソプロフェンナトリウムを対照とした第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験. *Progress in Medicine*. **26**(Suppl 3) : 40-65, 2006.
- 4) 慢性関節リウマチの上部消化管傷害に関する疫学調査委員会 : 非ステロイド性抗炎症剤による上部消化管傷害に関する疫学調査. *リウマチ*. **31** : 96-111, 1991.
- 5) Sopeña, F., Lanás, A., Sáinz, R. : Esophageal motility and intraesophageal pH patterns in patients with esophagitis and chronic nonsteroidal anti-inflammatory drug use. *J Clin Gastroenterol*. **27** : 316-320, 1998.
- 6) Scheiman, J. M. : Unmet needs in non-steroidal anti-inflammatory drug-induced upper gastrointestinal diseases. *Drugs*. **66** (Suppl. 1) : 15, 2006.
- 7) 消化性潰瘍診療ガイドライン委員会 : 薬物性潰瘍(1)NSAIDs 潰瘍. *消化性潰瘍診療ガイドライン*. 日本消化器病学会編, 92-113, 南江堂, 2009.
- 8) Singh, G., Rosen Ramey, D. : NSAID induced gastrointestinal complications : the ARAMIS perspective--1997. *Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System*. *J Rheuma-*

- tol. **51**(Suppl) : 8-16, 1998.
- 9) Bombardier, C., Laine, L., Reicin, A., et al. : Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* **343** : 1520-1528, 2000.
- 10) Chan, F. K., Lanas, A., Scheiman, J., et al. : Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR) : a randomised trial. *Lancet.* **376** : 173-179, 2010.
- 11) Goldstein, J. L., Eisen, G. M., Lewis, B., et al. : Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol.* **3** : 133-141, 2005.
- 12) 川人 豊 ; 関節リウマチの心血管イベント. *臨床リウマチ.* **18** : 217-224, 2006.
- 13) 川人 豊 : COX-2 阻害薬 Q & A 9 低用量アスピリンとの併用の是非について教えてください. *ファーマナビゲーター, COX-2 阻害薬編.* 石黒直樹ほか編. pp.362-365, メディカルレビュー社, 2005.
- 14) Whelton, A., Schulman, G., Wallemark, C., et al. : Effects of celecoxib and naproxen on renal function in the elderly. *Arch Intern Med.* **160** : 1465-1470, 2000.

## Non biologic DMARDs とその併用療法

川人 豊

京都府立医科大学大学院医学研究科免疫内科学  
京都府立医科大学膠原病・リウマチ・アレルギー科

コストや合併症のため、有効性の高い biologic DMARDs (生物学的製剤) をすべての関節リウマチ (RA) 患者に投与することはむずかしい。メトトレキサート (MTX) を中心とした non biologic DMARDs 使用で早期に治療することにより寛解に至る例もあり、SWEFOT 試験、TEAR 試験では、その併用療法が biologic DMARDs 同等の有効性を示している。本稿では、この2試験を中心に non biologic DMARDs の有用性を考えてみる。

## ◆ Key Words :

関節リウマチ (RA), non biologic DMARDs, 併用療法 (combined therapy)

## はじめに

関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) の現在の治療目標は Treat to Target (T2T) にもあるように臨床的寛解となっており、機能的、画像的寛解をめざすさらに厳しい米国リウマチ学会 (ACR)/欧州リウマチ学会 (EULAR) の新寛解基準が最近提唱された。その背景には、メトトレキサート (MTX) に加え、biologic disease modifying antirheumatic drugs (biologic DMARDs) である生物学的製剤の使用で、RA の疾患活動性の制御が可能となってきたことがあげられる。しかしながら、生物学的製剤は、合併症やコストなどですべての RA 患者に使用することはむずかしい。この場合、non biologic DMARDs を使用して治療にあたるが、早期診断をおこない適切な non biologic DMARDs を使用することで、生物学的製剤を用いずとも寛解に至るケースがあり、長期罹病患者や合併症で生物学的製剤を使用できない場合は、T2T のつぎなる目標でもある低疾患活動性を維持することも可能である。本稿では、non biologic DMARDs とその併用療法を中心に概説する。

## 1. Non biologic DMARDs の種類と特徴 (表①)

表①にわが国でおもに使用される non biologic DMARDs の効果と特徴的な副作用をまとめた。2012年 ACR update recommendation<sup>1)</sup>では、メトトレキサート (MTX)、レフルノミド、サラゾスルファピリジン (SASP)、ミノマイシン、hydroxychloroquine (HCQ) の5剤が推奨されているが、わが国では HCQ は網膜症の副作用のため使用できず、また、抗生物質であるが抗リウマチ作用をもつミノマイシンも RA 治療薬として保険承認されていない。MTX は RA 治療の世界的な第一選択薬であり、TNF 阻害薬との併用効果もあるため、現在の抗リウマチ薬の基本的薬剤である。レフルノミドは MTX について効果的な薬剤であるが日本人には副作用出現率が高いため、現在では、loading dose を使用せずに 10 mg/日程度より使用される。副作用に注意が必要だがその有効性は低くない。SASP とブシラミンは、比較的早期で軽症～中等症の患者に適応がありわが国での使用頻度は高い。ミゾリピンは、1回投与で血中濃度を上昇させると効果が増強する。金チオリンゴ酸ナトリウムは、最近使用頻度は低下傾向であるが、結核の治療薬として当初開発された経緯があり、感染症を合併し他剤が使用難の場合にも使用してみる価値はある。

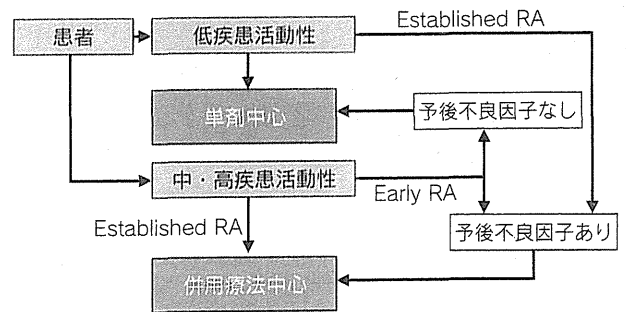
表④ おもな non biologic DMARDs の種類と特徴

薬剤	対象症例	特徴的な副作用*
MTX	すべての罹病期間・疾患活動性の患者で、予後不良因子の有無にかかわらず推奨され、疾患活動性の高い患者の治療戦略の第一選択薬。	口内炎、脱毛、肝機能障害、間質性肺炎、骨髄抑制など。
SASP	予後不良因子がなく、すべての罹病期間・疾患活動性の患者に使用できるが、比較的早期で軽症～中等症の症例がよい適応と考えられる。	皮疹、肝機能障害、下痢、日光過敏症など。
ブシラミン	予後不良因子がなく、すべての罹病期間・疾患活動性の患者に使用できるが、比較的早期で軽症～中等症以上の症例が適応と考えられる。	蛋白尿、黄色爪、味覚障害など。
タクロリムス	単独では、比較的早期で軽症～中等症の症例が適応と考えられる。単独よりもMTXなど他剤との少量併用療法での有用性が高い。	消化管障害、腎機能障害、糖代謝異常、血圧の上昇。
レフルノミド	すべての罹病期間・疾患活動性の患者で、予後不良因子の有無にかかわらず有効性は高いが、日本人には副作用が多く、loading doseを使用せずに10 mg/日程度で使用するが多い。	皮疹・脱毛、肝機能障害、間質性肺炎、消化管障害など。
ミゾリピン	副作用が少ないため高齢者には使用しやすく、単独では効果が強くないため、比較的軽症例がよい適応となる。他剤との併用療法、1回投与での効果が増強する。	皮疹、消化管障害、高尿酸血症など。
金チオリンゴ酸ナトリウム	骨破壊抑制効果はMTXと同等とされ、軽症～中等症の症例がよい適応である。効果発現は遅いが、感染症合併例にも使用しやすい。	皮疹、口内炎、蛋白尿、骨髄抑制など。

\*Non biologic DMARDs に基本的に頻度の多い副作用は、皮疹と消化管障害である。

## 2. Non biologic DMARDs の併用療法の有用性

RA の治療戦略として、non biologic DMARDs をどのように応用すればよいかであるが、2012年ACR update recommendation<sup>1)</sup>からその使用法を考慮すると図④のようになる。つまり、早期で疾患活動性が低ければ単剤療法が中心で、活動性の高い場合はMTX使用を考慮するが、そのほかは併用療法が中心となる。しかし、併用療法でどの薬剤の組み合わせがよいか確立されていない。最新のコクランレビュー<sup>2)</sup>では、non biologic DMARDs の併用療法は、MTX 不応性患者においてのみ単剤療法に比較し効果は増強するが、副作用も増強し、最終的な効果減弱と毒性による中止を考慮すると、MTX 単剤療法とのあいだの有用性に差は認められないとしている。しかし、MTX 併用療法のなかで、MTX にSASP とHCQを加えた3剤併用療法は、効果と毒性のバランスがよくエビデンスレベルは高いことも示されている<sup>2)3)</sup>。では生物学的製剤の早期治療導入とnon biologic DMARDs の併用療法の有用性の違いはどの程度存在するのか。ここで、SWEFOT試験<sup>4)</sup>、TEAR試験<sup>5)</sup>の結果よ



図④ 2012年ACR update recommendationよりみた non biologic DMARDs の使用方法  
疾患活動性が高い場合はMTXが中心となる。

り考察する。

SWEFOT試験は、罹病期間1年未満のnon biologic DMARDs未使用でMTXに十分な反応を示さないDAS28-CRP3.2以上のRA患者を対象として、MTXにSASPとHCQを加えた3剤併用療法(グループA)とTNF阻害薬であるインフリキシマブ(IFX)とMTXの併用療法(グループB)を比較する無作為化非盲検試験である。1年時点の結果は3剤併用療法に比較しIFX+MTXの有用性が示されたが、2年時点では、両群での