

従来 DMARDs 療法の見直し

福田 孝昭 久留米大学医療センター・リウマチ膠原病センター
(2009年、第10回博多リウマチセミナー)

はじめに

関節リウマチ(RA)の治療は、生物学的製剤の出現により、臨床的寛解のみならず関節破壊の抑制も可能となった。しかし、RAは症例ごとに、その疾患活動性・予後は異なり、薬剤に対する反応性や副作用の発現の仕方も異なる。また、前もってこれらを予測することはできない。全症例に生物学的製剤が使用できれば理想ではあるが(関節破壊の防止という観点から)、費用的なことも含め、実際には不可能と考えられる。

一方、従来からRA治療の基本である

DMARDs治療でも、臨床的寛解は十分可能である(表1)。

今回は、生物製剤に至るまでの、あるいはDMARDsのみでも治療が可能と考えられる症例に対するDMARDs療法を、日本での関節リウマチの診療マニュアル推奨Aの薬剤を中心に、見直してみる。

我が国においては、厚生労働省研究班(越智隆弘班長)が、平成16年関節リウマチの診療マニュアル(改訂版)、診断のマニュアルとEBMに基づく治療ガイドライン2004¹⁾を発表した。その5章に抗リウマチ剤についてまとめている。日本で使用可能な抗リウマチ薬(表2)の抗リウマチ作用および注意すべき副作用をまとめている。

(表1)

・既存DMARDでも寛解導入 (Clinical Remission)は可能である

Study	Treatment	Outcome measure	Response
ASPIRE	MTX alone	ACR70	21%
TEMPO	MTX alone	ACR70	19%
ERA	MTX alone	ACR70	21%
COBRA	SASP+MTX+PSL	ACR remission	32%
	SASP	ACR remission	24%
TICORA	SASP+MTX+HCQ+PSL(i.a)	ACR70	71%
	Monotherapy (or step-up)	ACR70	18%

(表2)

日本で使用可能な抗リウマチ薬

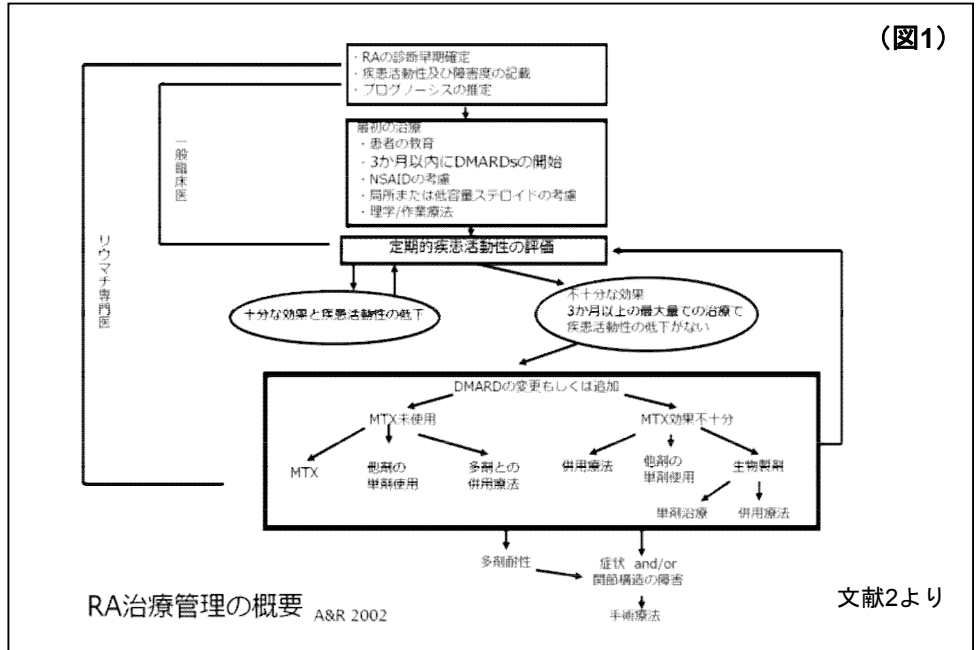
薬剤	市販名	抗リウマチ作用	注意すべき副作用	推奨度	販売開始時期
免疫調節薬 金製剤	金チオリンゴ酸ナトリウム	中等度	皮疹、蛋白尿 下痢・軟便 皮疹、蛋白尿、肝障害 血小板減少、自己免疫疾患の誘発	B	1970年10月
	オーラノフィン	弱い		B	1986年7月
	D-ペニシラミン	中等度		B	1984年7月
	サラゾスルファピリジン	中等度		A	2002年8月
免疫抑制薬	ブシラミン	中等度	皮疹、蛋白尿、肝障害 腎機能障害 皮疹	A	1992年8月
	ロベンザリット	弱い		A	1986年6月
	アクタリット	弱い		B	1994年6月
	メトトレキサート	強い		間質性肺炎、骨髄障害、 肝障害	A
ミゾリピン	弱い	B	1984年3月		
レフルノミド	強い	A	2003年9月		
タクロリムス	プログラフ	中等度	腎障害、高血圧、耐糖能障害	未定	2005年1月効能追加

文献1より改変

これらDMARDsの中で、行うよう強く勧められる【推奨A】の薬剤として、メトトレキサート、サラゾスルファピリジン、レフルノミド、ブシラミンの薬剤が選択されている。金チオリンゴ酸ナトリウムは、なお抗リウマチ剤としての価値は失われていないが【推奨B】に位置づけられており、タクロリムスについては適応症追加前であり、推奨度は未定である。

一方、アメリカリウマチ学会は、2002年RA治療ガイドラインを発表した(図1)²⁾。その特徴は、①3か月以内のDMARDs開始、②最低3か月目には効果判定を行い、継続か変更・追加の検討、③DMARDsの中心はメトトレキサートである。④DMARDs無効の場合、生物学的製剤の使用を考慮した。

その後、2008 年低分子疾患修飾性抗リウマチ薬および生物学的製剤の使用に関する勧告(Recommendations)を発表した³⁾。ガイドラインと異なり治療法を規定するものではなく、ある条件下における使用すべき薬剤の選択肢を示している。すなわち、RA という患者個々で大きく状況が異なる疾患に対して、リウマチ医が専門的知識を駆使して治療計画を立て、同じような病態でも多数の選択肢を選べる構成になっている。また、本勧告を簡潔なものとするため、DMARD 投与経験のない患者のみを検討対象とした。ACR2008 で採り上げられた薬剤と併用療法を示す(図2, 3)。



ACR2008: Recommendations for the Use of Antirheumatic Drugs in RA

ACR2008勧告概要 (図2)

勧告作成の目的)
抗リウマチ薬 (DMARD及び生物学的製剤) の使用に関する指針の提供

勧告作成の方法)

- 公式のグループ討議により作成
- DMARDと生物学的製剤に重点をおき、ステロイド薬、NSAIDsは検討範囲に含まない
- DMARDの142文献、生物学的製剤の125文献(コスト要因も言及した28文献を含む)を対象とした

ACR2008: Recommendations for the Use of Antirheumatic Drugs in RA

ACR2008勧告概要 (図3)

採り上げられた薬剤と併用療法)

DMARD
ヒドロキシクロロキン(HCQ)、レフルノイド(LEF)、メトレキサート(MTX)、ミノサイクリン(MIN)、スルファサラジン(SSZ、SASP)の5薬剤

併用療法
MTX+HCQ、MTX+SASP、MTX+LEF、SASP+HCQ、MTX+SASP+HCQ

生物学的製剤
アバタセプト、アツリムマブ、エタネルセプト、インフリキシマブ、リクシマブ

*使用頻度が低い(RA患者の5%未満)薬剤、有害事象の頻度が高い薬剤(シクロホスファミド、D-ペニシリン球菌免疫吸着剤、γグロブリン等)は対象薬から除外
*アブキヌタ、アサチアゾリン、シロスタチリン、金銀剤は評価を受けたものの推奨されなかった

治療の意思決定に必要とされる重要な臨床因子の定義として、①RA罹患期間、②RA疾患活動性評価、③RAの予後因子を条件とした。実際の薬剤選択は、図4~9に示してあるように、罹患期間ごとに分け、次いで疾患活動性を判断し、次に予後不良因子の有無により選択し、どの薬剤が適応かをアルファベット順に記載し、特定の優先順位による表示は行わず、図表化し分かりやすくしてある。

ACR2008: Recommendations for the Use of Antirheumatic Drugs in RA

治療決定因子① RAの罹病期間 (図4)

罹病期間を以下の3つに分類

- 6ヵ月未満(早期)
⇒生物学的製剤検討時のみ、高活動例を3ヵ月未満と3~6ヵ月に分類
- 6~24ヵ月(中期)
- 24ヵ月超(長期)

ACR2008: Recommendations for the Use of Antirheumatic Drugs in RA

治療決定因子② RA疾患活動性評価の指標 (図5)

測定指標	スコア範囲	疾患活動性の閾値		
		低度	中等度	高度
DAS28 (28関節での疾患活動性スコア)	0-9.4	≦3.2	>3.2かつ≦5.1	>5.1
SDAI (関節疾患活動性指標)	0.1-86.0	≦11	>11かつ≦26	>26
CDAI (臨床疾患活動性指標)	0-76.0	≦10	>10かつ≦22	>22
RADAI (RA疾患活動性指標)	0-10	<2.2	≧2.2かつ≦4.9	>4.9
PAS or PASII (患者による活動性評価尺度)	0-10	<1.9	≧1.9かつ≦5.3	>5.3
RAPID (患者による日常評価指標のデータ)	0-30	<6	≧6かつ≦12	>12

1) 中高度
Activities & Rheumatism (Arthritis Care & Research) September 2008; 11

ACR2008: Recommendations for the Use of Antirheumatic Drugs in RA

治療決定因子③ 予後不良因子 (図6)

- 身体機能の制限(例:HAQなどで測定)
- 関節外疾患(例:血管炎、シェーグレン症候群、RA肺疾患)
- リウマトイド因子(RF)陽性
- 抗CCP抗体陽性
- X線学的な骨びらん

罹病期間、活動性、予後不良因子を指標にした治療パターンが提示された。

ACR2008: Recommendations for the Use of Antirheumatic Drugs in RA

DMARD未治療RAに対するDMARD適応に関する勧告 (図7)

A.罹病期間6ヵ月未満

スタート: 低度疾患活動性 → 中等度/高度疾患活動性

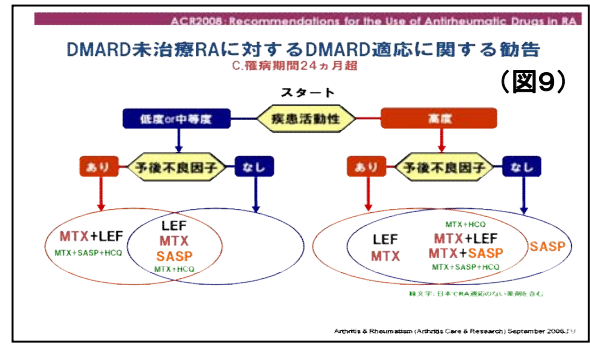
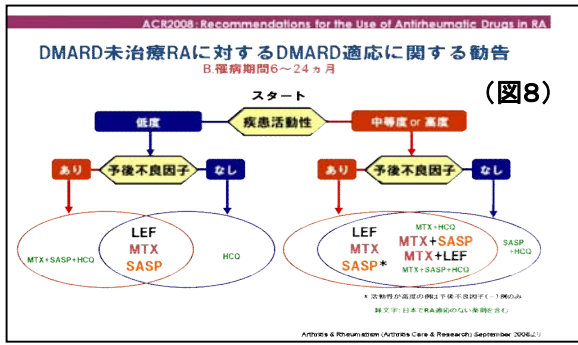
あり/なし: 予後不良因子

推奨薬剤:

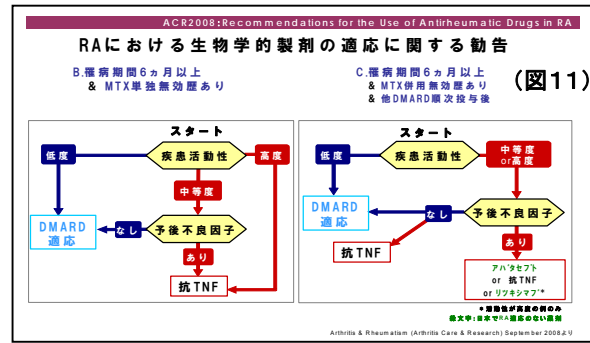
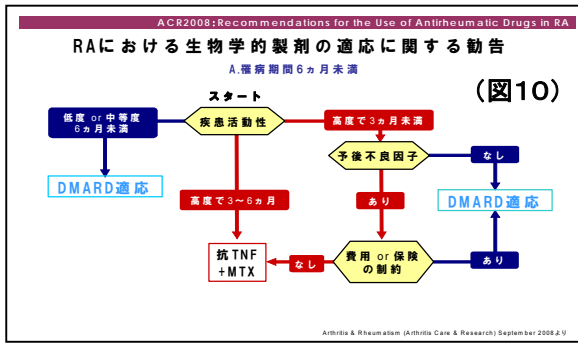
- 低度疾患活動性、予後不良因子あり: LEF, MTX, SASP
- 低度疾患活動性、予後不良因子なし: HCQ, MIN
- 中等度/高度疾患活動性、予後不良因子あり: MTX+SASP, MTX+SASP+HCQ
- 中等度/高度疾患活動性、予後不良因子なし: LEF, MTX, SASP, MTX+HCQ

*生物学的製剤は除外
参考文献: 日本リウマチ学会の最新報告

Activities & Rheumatism (Arthritis Care & Research) September 2008; 11



更に生物学的製剤の使用に関する勧告も図 10、11 に示した。



また、低分子 DMARD および生物学的製剤の使用に関する禁忌を示した (表 3)。

(表3)

RA患者において生物学的製剤および低分子疾患修飾性抗リウマチ薬の使用を開始または再開する場合の禁忌に関する勧告

臓器	BUC	FK506	LEF	MTX	SSZ
感染症・肺像炎					
重篤な急性細菌感染・抗生剤治療中の感染	-	×	×	×	-
発熱を伴う上気道炎	-	-	-	-	-
感染性皮膚潰瘍	-	-	-	-	-
潜在性結核感染(治療開始前)・活動性結核	-	×	×	×	-
致死的な活動性真菌感染症	-	×	×	×	-
活動性帯状疱疹ウイルス感染症	-	×	×	×	-
間質性肺炎	×	×	(-)*	×	-
血液・腫瘍					
白血球 < 3,000/m ³ ?	-	×	×	×	-
血小板 < 50,000/m ³ ?	-	×	×	×	×
骨髄異形成	-	×	×	×	-
リンパ球増殖性疾患(過去5年間の既往)	-	×	×	×	-
心臓					
心不全(NYHA III, IV), 心駆出率 < 50%	-	-	-	-	-
肝臓					
AST, ALTが基準値上限の2倍以上	×	×	×	×	×
急性B, C型肝炎	×	×	×	×	×
慢性B型肝炎(治療後)					
Child-Pugh class A	-	×	×	×	-
Child-Pugh class BorC	×	×	×	×	×**
慢性B型肝炎(未治療)					
Child-Pugh class A	×	×	×	×	×
Child-Pugh class BorC	×	×	×	×	×
慢性C型肝炎(治療後)					
Child-Pugh class A	-	×	×	×	-
Child-Pugh class BorC	×	×	×	×	×
慢性C型肝炎(未治療)					
Child-Pugh class A	-	×	×	×	-
Child-Pugh class BorC	×	×	×	×	×
腎臓					
クレアチンクリアランス < 30ml/分	-	×	-	×	-
神経					
多発性硬化症, 他の脱髄性疾患	-	-	-	-	-
妊娠・授乳					
妊娠予定・妊娠中	-	×	×	×	-
授乳	-	×	×	×	-

BUC:bucillamine FK506:tacrolimus LEF:leflunomide MTX:methotrexate SSZ:sulfasalazine ×:contraindic NYHA:New York Heart Association class *ACR勧告では禁忌とされていないが、わが国では禁忌である **Child-Pugh class Cのみに禁忌

さらに、安全性モニタリング、リスク監視、予防接種について言及した (表 4~6)。さて、この勧告は、米国リウマチ学会のものであり、わが国においては、やや事情が異なる。ヒドロキシクロロキンは使用できないし、わが国で開発されたブシラミンは記載がない。日本における多くの治療経験より、ブシラミンはスルファサラジンと同じ病期・病態に使用可能と考えられる。金チオリンゴ酸ナトリウムについても使用頻度が減少してい

るが、やはり同じ領域で使用する薬剤であろう。レフルノミドについては、メトトレキサートと同等の有効性、関節破壊抑制が見られるなど強力な DMARD であるが、日本においては、欧米に比し予後不良な間質性肺炎の誘発が見られ、その発症頻度も高いことより、メトトレキサートと同列におくことには注意が必要である。

この勧告の中には、多くの併用療法を加えている。併用療法が有効であるエビデンスは、そのプロトコール作成の困難なこともあり、エビデンスの高い論文は少なく比較的経験的なことも多い。併用療法も短期罹患歴の場合、より有効性が高いとされる。有効性の点では、メトトレキサートに、スルファサラジンまたはグシラミンの併用は推奨である^{4,5,6)}。更に、メトトレキサートにレフルノミドの併用は有効である^{7,8)}。経験的にメトトレキサートにレフルノミドを追加投与した場合は肝機能障害をきたしやすいが、レフルノミドにメトトレキサートを少量より追加してゆくと、肝機能障害なく効果増強が起こることを我々も多く経験している。一般に、薬物の併用には副作用の出現・増強が気になるところであるが、一般論としては副作用の頻度が増すような経験は少ない。十分な注意を払えば試みて良いと考えている。併用に関する論文は文献2に多くの引用されているので参考にされたい。

(表4) 生物学的製剤および低分子疾患修飾性抗リウマチ薬を投与されている関節リウマチ患者において治療を開始、再発、または有意な増量を行う際のベースライン時の評価に対する勧告

治療薬	血算	肝トランスアミナーゼ	クレアチニン	B型およびC型肝炎検査	眼科検査
ヒドロキシクロロキン	○	○	○		○
レフルノミド	○	○	○	○	
メトトレキサート	○	○	○	○	
ミノサイクリン	○	○	○		
スルファサラジン	○	○	○		
すべての生物学的製剤	○	○	○		

(表5) 生物学的製剤および低分子疾患修飾性抗リウマチ薬を投与されている関節リウマチ患者におけるワクチン接種に関する勧告

治療薬	肺炎球菌	インフルエンザ	B型肝炎	生ワクチンの回避
ヒドロキシクロロキン		○		
レフルノミド	○	○	○	
メトトレキサート	○	○	○	
ミノサイクリン		○		
スルファサラジン	○	○		
すべての生物学的製剤	○	○	○	○

(表6) 低分子疾患修飾性抗リウマチ薬を投与されている関節リウマチ患者を対象とした血算、肝トランスアミナーゼ値、血清クレアチニン値の最適なモニタリング検査間隔に関する勧告
治療期間に基づくモニタリング間隔

治療薬	3カ月未満	3~6カ月	6カ月超
ヒドロキシクロロキン	ベースライン後はなし	なし	なし
レフルノミド	2~4週	8~12週	12週
メトトレキサート	2~4週	8~12週	12週
ミノサイクリン	ベースライン後はなし	なし	なし
スルファサラジン	2~4週	8~12週	12週

文献1に記載の、DMARDsに関する簡単な説明と私的なコメントを以下に記す。

1) メトトレキサート(methotrexate:MTX) 最もエビデンスの明確な薬剤である。【推奨 A】副作用が懸念される場合には葉酸5mgの週1回投与(MTX投与の48時間後)が勧められる。【推奨 A】

(患者により、至適容量が明らかに異なる、有効容量であれば効果発現は早い。効果不十分の場合増量すべきである。フォリアミンの併用は副作用を軽くするが、有効性を減弱する可能性がある。生物学的製剤の有効性強化、作用減弱例の効果回復のために併用は効果が大きい。)

2) サラゾスルファピリジン(salazosulfapyridine:SASP) SASPの抗リウマチ薬としての特徴は速効性にあると考えられ、比較的早期で軽症~中等症のRAがよい適応。【推奨 A】

(妊娠希望症例などのファーストチョイスである。腎障害症例、肺病変を有する症例など使いやすい。アレルギー反応を示す症例があるので注意必要。)

3) 金製剤(注射金剤)

A. 注射金剤 (金チオリンゴ酸ナトリウム gold sodium isothiomalate:GST)

抗リウマチ薬としての価値は失われておらず、中等症以上のRA症例が本剤の適応【推奨B】
(肺病変、皮疹の出現あり、検尿を必ず行うこと。)

4) レフルノミド(leflunomide:LFM) MTX の効果不十分か副作用で使用できない比較的重度の例が適応と考えられる。【推奨A】

(有効性は高く、ローディングドースを用いた場合、効果発現は2週間で現れる。日本では、間質性肺炎の出現頻度が欧米に比し高く、半減期が長いいためか、薬物療法に抵抗性である。このため、生物学的製剤が費用的に使用できない患者など、セカンドラインの薬剤と考えられる。現状では一般医家での使用は出来そうにない。)

5) わが国で開発された抗リウマチ薬

a. ブシラミン (Bucillamine) 比較的早期で症状と炎症反応が中等度以上の症例が適応【推奨A】

(有効な薬剤である。初期投与量としては100mg/dayで十分である。効果が減弱した場合、増量にて有効性が回復することが多い。検尿を必ず行うこと。黄色爪も気付くのが遅いと回復に相当の時間がかかる。MTXとの併用も有効である。)

6) タクロリムス (Tacrolimus Hydrate) 2007年1月効能追加が行われたので、推奨度は未定である。

(高薬価のため、使用できる患者に限定がある。効果発現は緩徐であるが有効率は高い。間質性肺炎の出現の報告があるが、一方で、これらの患者にも使用可能「慎重投与」? 生物学的製剤の効果減弱例に少量追加で効果あり。薬効薬理が特殊であり、併用薬剤として使いやすい)

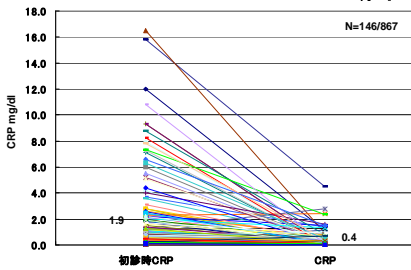
これらの薬剤の、禁忌・慎重投与と副作用を(表7)にまとめているので参考にされたい。

(表7) 抗リウマチ薬の禁忌、慎重投与と主な副作用

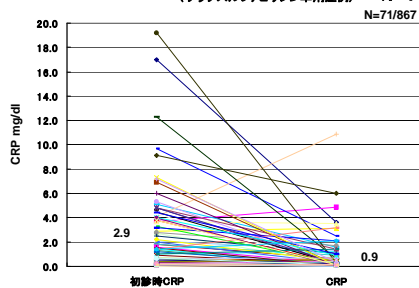
薬剤名	禁忌	慎重投与	副作用		
			頻度が高い	重症	特殊
メトトレキサート	妊婦・授乳婦 骨髄抑制患者 腎障害 慢性肝疾患 B型肝炎・C型肝炎 胸水・腹水	間質性肺炎 肺障害 高齢者 感染症合併 水痘患者 非ステロイド性抗炎症剤投与中 アルコール常飲者	口内炎 肝機能障害 嘔気 発疹 脱毛	間質性肺炎 骨髄抑制 感染症	リンパ増殖性疾患 皮下結節
タクロリムス	妊婦、(授乳婦) シクロスポリン投与中 ボセンタン投与中 K保持性利尿薬投与中	肝障害 腎障害 高齢者 感染症合併 水痘患者 間質性肺炎	胃腸障害 高血圧 腎障害 高血糖 感染症	感染症 糖尿病 間質性肺炎	
ブシラミン	血液障害 腎障害 (授乳中)	血液障害の既往 腎障害の既往 肝障害	発疹・皮膚掻痒 蛋白尿 腎機能異常 肝障害	ネフローゼ症候群 間質性肺炎 骨髄抑制	味覚障害 自己免疫疾患発症 黄色爪
サラソスルファピリジン	サルファ剤のアレルギー サリチル酸製剤のアレルギー (授乳婦)	血液障害 腎障害 肝障害 他薬剤の過敏症 喘息患者 妊婦 高齢者	発疹・皮膚掻痒 発疹 肝障害 胃腸障害	骨髄抑制 重症型薬疹 間質性肺炎	
注射金剤	肝障害 腎障害 血液障害 潰瘍性大腸炎 心不全 妊婦・授乳婦	金製剤を含む薬剤過敏症 慢性皮膚疹 肝・腎障害の既往 高齢者	発疹・皮膚炎 口内炎 蛋白尿 腎障害 肝障害 胃腸障害	骨髄抑制 間質性肺炎 血管運動性反応	
レフルノミド	慢性肝疾患 妊婦・授乳婦 間質性肺炎(慎重投与)	血液障害 骨髄毒性薬剤投与中 肝疾患既往 肝毒性薬剤投与中 腎障害 重症感染症 重症免疫不全 間質性肺炎 肺線維症	下痢 胃腸障害 肝障害 脱毛・発疹 高血圧	間質性肺炎 骨髄抑制 感染症 肝障害	

さて、欧米ではメトトレキサートがアンカードラッグとされる。確かに有効率・有効性の持続の点からは、有用な抗リウマチ剤である。ただ日本においては、一般の抗リウマチ剤で十分な効果が得られない場合に限るとの制限があり、最大容量も週 8mg までと上限が決まっている。活動性の激しい症例や予後不良と思われる症例には最初より、また、経験から有効性が用量依存的であること、欧米での平均使用量が 15mg であることなどを考えると、公式な用量上限撤廃が望まれる。一方従来からファーストラインドラッグとして、使用していたブシラミンやスルファサラジンなど、多く使用しているが、私の使用経験を少しまとめてみた。2008 年 11 月時点で、初診時の CRP 値の判明した 887 人について初診時と現在の CRP 値をまとめてみた。(図 12~15)

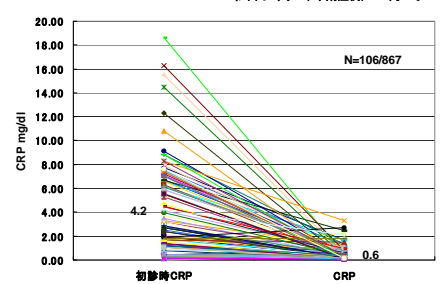
初診時と現在の炎症反応(CRP)の推移 (ブシラミン単剤症例) (図12)



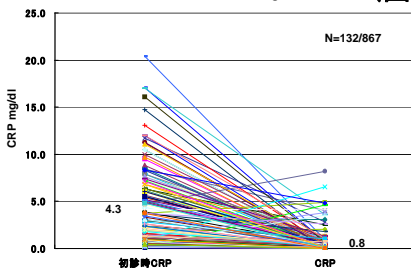
初診時と現在の炎症反応(CRP)の推移 (サラソスルファピリジン単剤症例) (図13)



初診時と現在の炎症反応(CRP)の推移 (メトトレキサート単剤症例) (図14)



初診時と現在の炎症反応(CRP)の推移 (Biologics使用者症例) (図15)

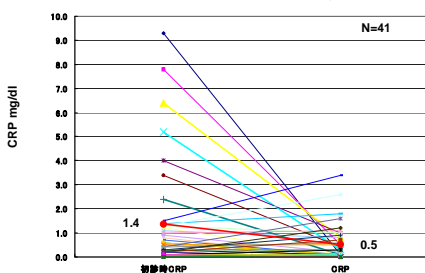


初診時CRP値が判っている自験症例で例で、各種DMARD単剤で治療中の患者の現在のCRP値を比較した。多くの症例で炎症反応の低下が認められる。(図12~15)

ブシラミン、スルファサラジン、メトトレキサート単剤使用服用者と生物学的製剤使用者(併用あり)いずれも、当然患者背景は異なるが、それぞれに十分な有効性は得られている。また、発症より2年以内の症例で上記と同じ薬剤を単剤で加療した症例も同様にまとめた。(図 16~19) 症例数は必ずしも多くはないが、症例によっては、従来の DMARD でも、臨床的には十分な効果が期待できると考える。

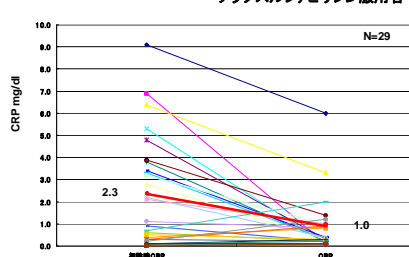
これらの事実を考えると、症例を十分検討すれば、わが国では図 20 に見るような薬物選択も考えられると思う。

最近発症(2006年1月以降)した患者の炎症推移
ブシラミン服用者



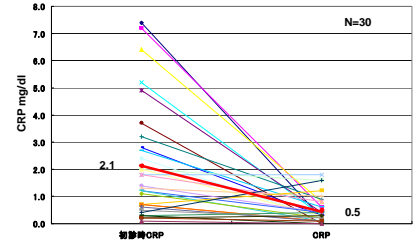
(図16)

最近発症(2006年1月以降)した患者の炎症推移
サラソスルファピリジン服用者



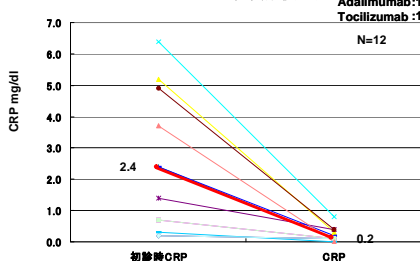
(図17)

最近発症(2006年1月以降)した患者の炎症推移
メトトレキサート服用者



(図18)

最近発症(2006年1月以降)した患者の炎症推移
生物製剤使用例
Infliximab :2
Etanercept :8
Adalimumab :1
Tocilizumab :1

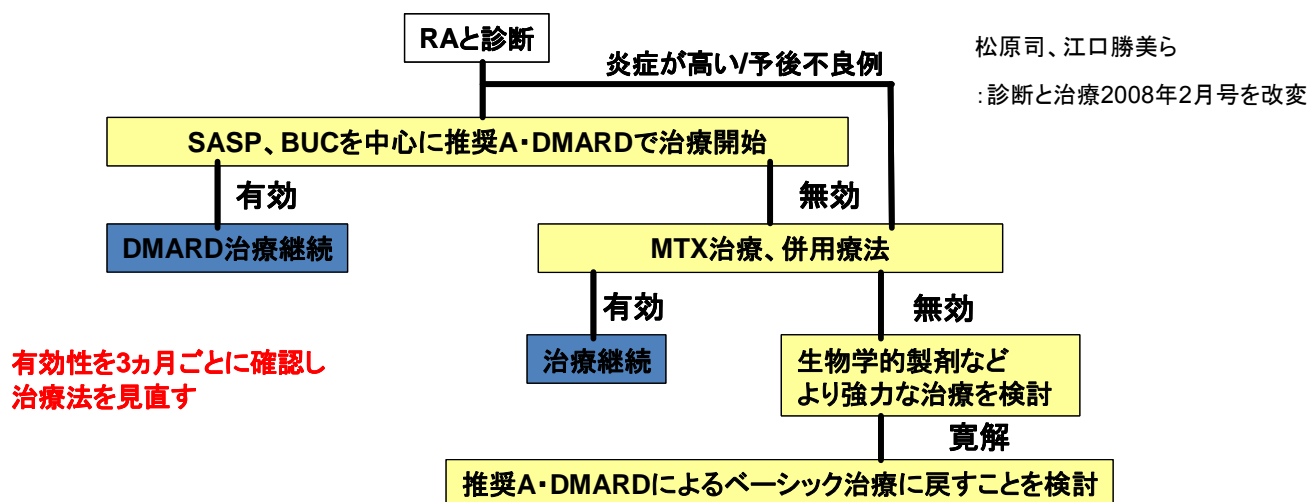


(図19)

発症2年以内で、DMARD単剤で加療中の患者における、自験症例で例で、各種DMARD単剤で治療中の初診時と現在のCRP値を比較した。いずれの薬剤でも炎症反応の低下が認められる。生物製剤しよう患者で炎症反応低下が目覚しい。(図16~19)

わが国におけるRA治療(私見)

(図20)



文献

- 1) 越智隆弘、山本一彦、龍順之助編：厚生労働省研究班：関節リウマチの診療マニュアル（改訂版）. 診断のマニュアルと EBM に基づく治療ガイドライン, 財団法人日本リウマチ財団発行, 東京、2004.
- 2) American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines: 2002 Update. Arthritis Rheum 2002;46:328-346.
- 3) Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 Recommendations for the Use of Nonbiologic and Biologic disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis : Arthritis Rheum 2008;59:762-784.
- 4) Dougados M, Combe B, Cantagrel A, et al, Combination Therapy in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components. Ann Rheum Dis 1999;58:220-225.
- 5) Haagsma CJ, van Riel PL, de Jongh AJ, et al, Combination of sulphasalazine and methotrxate versus the single components in early rheumatoid arthritis: a randmized, controlled, double-blind, 52 week clinical trial. Br J Rheumatol 1997;36:1082-1088.
- 6) Ichikawa Y et al. Mod Rheumatol 2005;15:23-328.
- 7) Strand V, Cohen S, Schiff M, et al, and the Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrxate. Arch Intern Med 1999;159:2542-2550.
- 8) Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of nethotrxate: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 2002;137:726-733.