

DMARDs の選択順位と変更時期

福田 孝昭 久留米大学医療センター

(2001年、第2回博多リウマチセミナー)

関節リウマチ (RA) の治療目的は、最終的に患者の QOL 改善である。¹⁾ その中心は薬物療法である。²⁾ 治療の計画については、従来より Smyth のピラミッドプランが用いられていたが、関節破壊の防止ができないことや NSAID にも無視できない副作用が存在することより、最近ではより早期から DMARDs を用いるようになった。³⁾⁴⁾

現在、わが国で使用できる DMARD を表 1 に示す。

表 1 DMARDs の種類

| 薬品名 | 商品名 | 効果発現までの期間(月) |
|-------------|------------|--------------|
| サラゾスルファピリジン | アザルフィジンEN | 1~3 |
| ブシラミン | リマチル | 2~3 |
| メトトレキサート | リュウーマトレックス | 1~3 |
| 注射金剤 | シオゾール | 3~6 |
| D-ペニシラミン | メタルカプターゼ | 3~6 |
| オーラノフィン | リドーラ | 4~6 |
| アクタリット | オークル・モーバー | 3~6 |
| ロベンザリット | カルフェニール | 3~6 |
| ミゾリピン | ブレディニン | 3~6 |

患者の治療を開始する際、最初にどの薬剤を選択するかは、その症例の炎症の強さ、発症からの期間 (関節破壊の程度) さらには内臓障害の有無により、作用と副作用の両者を考慮に入れて決定される。リウマチ医と非リウマチ医の違いや、時期の違いにより選択される薬剤は異なり、予後にも影響を与えている。⁵⁾⁶⁾しかし、どの症例にどの薬剤が有効であるかはコンピュータをもってしても、類推することはできず、副作用の出現頻度も、MTX を除き予測することは困難な状態にある。最近のリウマチ専門医に対するアンケート調査によると、欧州では軽症と中等症にスルファサラジン (SASP)、重症にはメトトレキサート (MTX)、米国では軽症にヒドロキシクロロキン、中等症、重症には MTX 使用の頻度が高い。⁷⁾ではわが国ではどうであろうか? 選択には、ある程度の経験と、内科医・整形外科医の違いなどで、選択薬剤には違いが見られる。このことは、RA がいかに多様であるかを示すとともに、治療効果の結果をもってしか、正解が何かわからない事を意味している。ここで、わが国におけるリウマチ医がどのような DMARDs を選択しているのかを知ることは、いろいろな意味で参考になると思われる。2000年1月、東京で開催されたリウマチフォーラムの際にアンケート調査が行われた。回答者は、北は北海道から南は鹿児島まで日常リウマチ臨床に携わる 48 人である。質問は症例 1 から症例 4 までの患者で、DMARD の第一・第二選択として何を選ぶか? ステロイドの併用を行うか否か? DMARD の追加併用を行うか? DMARDs の作用減弱・副作用発現の際のスイッチングの基本順序である。

また同時に、RA 患者に対する DMARDs の使用頻度、および併用療法を行っている患者の頻度も合わせて、聞いてある。

(表 2)

表 2 リウマチフォーラム質問症例

| 症例1 (早期RA) | 症例2 (中等度RA) | 症例3 (重度RA) | 症例4 (MTX使用不可RA) |
|------------|-------------|-------------|-----------------------------------|
| 40歳女性 | 32歳女性 | 38歳、女性 | 症例3の治療中 MTX15mg/週で効果減弱 が起った |
| DMARD使用歴なし | DMARD使用歴なし | DMARD使用歴なし | |
| 活動性関節数：2個 | 活動性関節数：6個 | 活動性関節数：26個 | 活動性関節数：22個 |
| Erosion:0個 | Erosion:0個 | Erosion:6個 | Erosion:7個 |
| ESR：40mm/h | ESR：60mm/h | ESR：120mm/h | ESR：80mm/h |

結果：Q1に対する結果を、表 3 に示す。

表 3 DMARDs 選択結果

| | I-1 | I-2 | II-1 | II-2 | III-1 | III-2 | IV-1 | IV-2 |
|------------------|-----|-----|------|------|-------|-------|------|------|
| Shlosol | 7 | 3 | 7 | 6 | 3 | 6 | 6 | 3 |
| Auranofin | 17 | 3 | 1 | | | 1 | 1 | |
| Bucillamine | 10 | 12 | 19 | 16 | 16 | 13 | 16 | 8 |
| Azulfidine EN | 15 | 12 | 19 | 15 | 8 | 10 | 22 | 5 |
| Orcl/Mober | 3 | 5 | | 1 | | | 1 | 1 |
| MTX | 1 | 1 | 5 | 4 | 24 | 14 | 1 | 1 |
| Carfenil | | 1 | | | | | | |
| Mizoribine | | 1 | 1 | | 1 | 1 | 3 | 2 |
| D-penicillamine | | | 1 | | 1 | 1 | 2 | 2 |
| Cyclophosphamide | | | | | | 1 | 2 | |
| Azathiopurine | | | | | | | | 1 |
| Cyclosporin A | | | | | | | 1 | 1 |
| Prednisolone | | | | | 1 | | | 1 |
| Minomycin | | | | | | | | |
| NSAIDs | | 1 | | | | | | |
| Leflunomide | | | | | | | 1 | |
| Prednisolone併用 | 4 | 4 | 18 | 18 | 37 | 37 | 36 | 36 |

Q2に対する結果は、追加併用を行う38人(79%)、行わない6人(12.5%)、無回答4人(8.5%)。追加併用する薬剤はSASP16人、BUC9人、MTX5人、ACT4人、MIZ3人、AUR1人、LEF1人、MINO1人であった。

Q3に対する回答は、選択に幅があるものの、最初からMTXを使用する2人を除き、一般のDMARDを用い、二番目にMTXを7人が用い、三番目にMTXを15人と当初よりMTXを用いる医師は必ずしも多くはなかった。

患者へのDMARDs処方頻度は、50～100%(平均83.4%)。そのうち併用を行っている割合は0～88.9%(平均34.6%)であった。

以上の結果は、重症例ではMTXを使用する頻度が、次第に増してきていることを示しているものの、一般のDMARDsでも有効と思われる症例は相当に存在していると思われる。ちなみに図1は、第7回福岡県リウマチ医の会(2000. 7. 1)の際、DMARDsの効果・安全性を勘案した位置づけへのアンケート結果である。

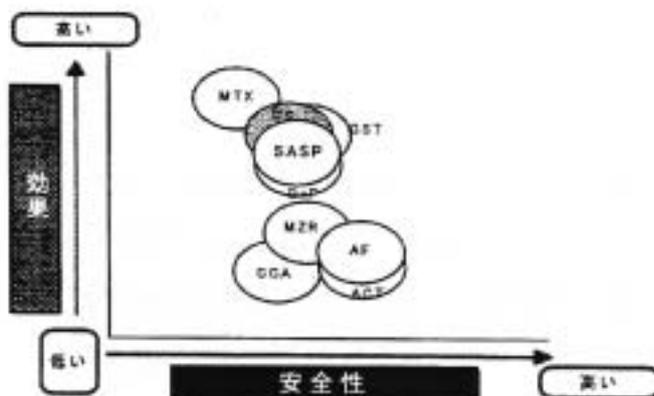


図1 DMARDsの位置づけ

MTXは効果は高いものの安全性に問題あり、一方アクタリット・オーラノフィンはその対極との認識が示されている。患者次第で、安全性が第一か効果が第一かを考える際の参考となるだろう。ただしDMARDsを処方しても、無効であれば全く意味がないことを医師は十分認識する必要がある。欧米においては、治療コストがかなり重要な意味を持っている。米国におけるRA治療にかかる費用を参考として示す。(表4)⁸⁾

表4 RA治療にかかる費用

| | Cost per Month,\$ |
|---|-------------------|
| DMARDs | |
| MTX,17.5mg/wk | 75 |
| SASP,2g/d | 42 |
| HCQ,400mg/d | 44 |
| Leflunomide,20mg/d | 280 |
| Cyclosporine,175mg/d(2.5mg/kgper day) | 457 |
| Etanercept(Enbrel),25mg,subcutaneous,2/wk | 1136 |
| Gold salts,50mg,intramuscular,1/mo | 17 |
| Adjunctive therapy | |
| Ibuprofen,800mg,3times/d | 22 |
| Naproxen,500mg2times/d | 34 |
| Celecoxib,200mg2times/d | 172 |
| Rofecoxib,25mg/d | 87 |
| Prednisone,10mg/d | 7 |

つぎに、薬剤の変更時期であるが、表1に示すごとく、薬効を示すまでに1～6ヶ月を要する。薬剤によっては最低半年は効果発現まで待つべきである。ただしこのような薬剤でも、患者自身は何らかの印象を感じているものであり、効果があまり期待できないような印象をもった場合には、つぎに使うであろう薬剤を併用し始めてもよいと思う。EBMの立場からは、併用が明らかに有効であるとの論文は必ずしも多くはないが、⁹⁾ 現実に三分の一の症例に併用が行われている事実から、一般臨床においては仕方がないと思う。併用する場合、薬剤の副作用が増加しないかどうしても気にはなるが、今までに明らかに併用によって薬害が増加したという報告はないようである。定期的な検査は、もちろん必須である。つぎに、一定期間有効であった薬剤のエスケープが起こった際は、使用量を漸増することによって、再び有効性を回復することはよく経験することであり試してよいと考えられる。以上、DMARDsの選択と変更は、患者をよく把握し、薬の効果と副作用をよく認識し、間違いなく進んでいるリウマチ性変化を、時間の無駄なく押さえ込むことである。RAの診療に、DMARDsの選択・変更は非常に重要である。

【文献】

- 1) AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY AND HOC COMMITTEE ON CLINICAL GUIDELINES : GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS., Arthritis Rheum 39 (5) : 713-722, 1996.
- 2) GUIDELINES FOR MONITERING DRUG THERAPY IN RHEUMATOID ARTHRITIS: AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY AND HOC COMMITTEE ON CLINICAL GUIDELINES. , Arthritis Rheum 39 (5) : 723-731, 1996.
- 3) van der Heide A, et al.: The effectiveness of Early Treatment with "Second-Line" antirheumatic Drugs-A Randmised, Controlled Trial., Ann Intern Med. 124 (8) : 699-707, 1996.
- 4) 柏崎 禎男 : Prospective studyによる早期RAの病態別治療指針作成のための研究 (第2報), 平成6年度厚生省リウマチ調査研究事業研究報告書 : p145-148, 1995.
- 5) Criswell L. A. et al. : Difference in the Use of Second-Line Agents and Prednisone for Treatment of Rheumatoid Arthritis by Rheumatologists and Non-Rheumatologists., J Rheumatol 24 : 2283-2290, 1997.
- 6) Ward M. M.: Trends in the Use of Disease Modifying Antirheumatic Medications in Rheumatoid Arthritis, 1980-1995 : Results from the National Ambulatory Medical Care Surveys., J Rheumatol 26 : 546-550, 1999.
- 7) 市川 陽一 : RAの治療と最新の話、骨と関節 14 : 10-12, 2000.
- 8) Goldring S.R. : A 55-Year-Old Woman With Rheumatoid Arthritis. JAMA. 283 : 524-531, 2000.
- 9) 市川 陽一 その他 : DMARDのコンビネーション療法、リウマチ科 23 : 507-514, 2000.