

# 重篤なDMARDs副作用とその対策

近藤 正一 近藤リウマチ・整形外科クリニック

(2002年、第3回博多リウマチセミナー)

## 1. はじめに

関節リウマチ (RA) に対する薬物治療の中心はDMARDs (Disease Modifying Antirheumatic Drugs) であるが、免疫系に作用することや長期間投与することから種々の副作用が出現する。特に稀ではあるが、生命に関わる重篤な副作用もあり、DMARDsの使用においては十分な注意が必要となる。

表1 関節リウマチ免疫治療薬の副作用説明

商品名	主な副作用(下線は頻度が高い)	重篤な副作用
オーラル (100mg) モーブール (100mg)	皮膚・かゆみ 消化器症状(腹痛 嘔気) 腎障害(タンパク尿 血尿)、肝障害	間質性肺炎(発熱 乾いた咳 労作時の息切れ) ネフローゼ症候群(高度のタンパク尿)
リドーラ (3mg)	消化器症状(下痢 軟便 腹痛) 皮膚・かゆみ、口内炎 腎障害(タンパク尿 血尿)	間質性肺炎(発熱 乾いた咳 労作時の息切れ) 無顆粒球症(高熱 喉の痛み 全身倦怠感) ネフローゼ症候群(高度のタンパク尿)
ソオゾール 注射 (10mg・25mg)	皮膚・かゆみ、口内炎・舌炎 腎障害(タンパク尿 血尿)、肝障害 造血器障害(白血球 血小板 赤血球の減少)	間質性肺炎(発熱 乾いた咳 労作時の息切れ) 無顆粒球症(高熱 喉の痛み 全身倦怠感) ネフローゼ症候群(高度のタンパク尿)
リマテール (50mg・100mg)	皮膚・かゆみ、口内炎、造血器(貧血等) 腎障害(タンパク尿)、肝障害 消化器症状(食欲不振 悪心 嘔吐) 味覚障害、黄色爪	間質性肺炎(発熱 乾いた咳 労作時の息切れ) 無顆粒球症(高熱 喉の痛み 全身倦怠感) 汎血球減少症 ネフローゼ症候群(高度のタンパク尿)
メタルカブ ターゼ (100mg)	皮膚・かゆみ、口内炎 消化器症状(食欲不振 悪心 嘔吐) 腎障害(タンパク尿 血尿)、肝障害 血液障害(血小板 白血球減少)、味覚障害	間質性肺炎(発熱 乾いた咳 労作時の息切れ) 無顆粒球症(高熱 喉の痛み 全身倦怠感) ネフローゼ症候群(高度のタンパク尿)
ナオラ (100mg)	皮膚・かゆみ、倦怠感 消化器症状(食欲不振 悪心 腹痛 下痢) 腎障害(タンパク尿 血尿)、肝障害、味覚障害	間質性肺炎(発熱 乾いた咳 労作時の息切れ) 無顆粒球症(高熱 喉の痛み 全身倦怠感) ネフローゼ症候群(高度のタンパク尿)
アザルフィジ ンEN (500mg)	皮膚・かゆみ、消化器症状(胃痛 悪心 下痢) 腎障害(むくみ タンパク尿) 肝障害、口内炎、頭痛、めまい	間質性肺炎(発熱 乾いた咳 労作時の息切れ) 無顆粒球症(高熱 喉の痛み 全身倦怠感) 急性腎不全

＜免疫抑制剤＞

リウマトレック クス (2mg)	皮膚・かゆみ・じん麻疹・口内炎、倦怠感 消化器症状(食欲不振 嘔気 腹痛 下痢) 脱毛、頭痛、鼻感染症、肝障害	間質性肺炎(発熱 乾いた咳 労作時の息切れ) 骨髄機能抑制(白血球 赤血球 血小板の減少) 感染症(肺炎 敗血症 帯状疱疹)
プレドニソン (50mg)	消化器症状(食欲不振 悪心 嘔吐)、頭痛 皮膚・かゆみ、脱毛、白血球減少、口内炎 腎障害、肝障害、鼻感染症	骨髄機能抑制(白血球 赤血球 血小板の減少) 間質性肺炎(発熱 乾いた咳 労作時の息切れ) 感染症(肺炎 敗血症 帯状疱疹)

年 月 日

あなたの病名は慢性関節リウマチで、治療のため( )を加わりました。  
服用中に上記の副作用があらわれることがあります。もし副作用があらわれた場合やその他何か異常を感じた場合は、薬の服用  
を中止して必要な場合は主治医へ連絡してください。

《連絡先》 近藤リウマチ・整形外科クリニック TEL 092-762-2380

医師サイン \_\_\_\_\_

上記の免疫治療薬( )が慢性関節リウマチの治療に必要なこと、そして  
その効果と副作用について説明を受け、この薬の治療を受けることを了解しました。

患者サイン \_\_\_\_\_

## 2. DMARDs の副作用

DMARDs の主な副作用を表 1 に示す。

この表は患者への副作用説明書の写しで、下段には説明医師と同意した患者が署名する。この説明書は 2 枚複写で 1 枚は患者へ、もう 1 枚は医師がカルテに保存する。この表の説明で DMARDs 治療のインフォームドコンセントとなり、副作用対策の 1 つである患者教育ともなる。

DMARDs の副作用頻度は軽症の副作用を含めると 10～30%との報告がある。最も頻度の高い副作用はいずれの DMARDs でも皮疹・かゆみであり、副作用の大部分を占める<sup>1)2)3)</sup>。

## 3. 重篤な DMARDs 副作用と対策

DMARDs の重篤な副作用はほとんどが 1%以下で稀ではあるが、対応が遅れると生命の危険があり、常に注意が必要である。DMARDs の重篤な副作用を表 2 に示す<sup>4)</sup>。なかでも比較的頻度が高く、副作用対応の遅れが医療上問題となりやすい間質性肺炎、顆粒球減少症、ネフローゼ症候群について解説する。

なお、我国で過去 10 年間で報告されたこれら副作用の報告件数は表 3 の如くである。各々の DMARDs で間質性肺炎の報告が多く、他の副作用では使用頻度の高いブシラミンでの副作用報告が目立つ。副作用の発症時期を表 4 に示す。間質性肺炎は数週間後から数年後の発症報告も散見されるが、ほとんどは薬剤投与 1ヶ月～半年以内が大部分であり、この期間が特に注意を要する。顆粒球減少症は平均 1ヶ月前後と比較的早期に、ネフローゼは半年以上と長期投与での報告が多い。

表 2 DMARDs の重篤な副作用

	GST	AF	D-Pc	Buc	CCA	Act	MTX	MZB	SASP
骨髄 再生不良性貧血	○	○	○				○		○
白血球減少症	○	○	○	○			○	○	○
無顆粒球症	○	○	○	○			○	○	○
血小板減少症	○	○	○	○			○	○	○
皮膚 Stevens-Johnson 症候群	○			○			○		○
天疱瘡様症状			○	○					
腎臓 膜性腎症・ネフローゼ	○	○	○	○		○			○
間質性腎炎					○				
肺 間質性肺炎	○	○	○	○		○	○	○	○

GST : gold sodium thiomalate, AF : auranofin, D-Pc : D-penicillamine, Buc : bucillamine, CCA : lobenzarit, Act : actarit, MTX : methotrexate, MZB : mizoribine, SASP : salazosulfapyridine

表 3 1981-2001 年間に我国で報告された重篤な DMARDs 副作用報告件数

	GST	AF	Buc	Act	MTX	SASP
間質性肺炎	5	5	5	4	5	4
顆粒球減少症	1	1	5	0	3	1
ネフローゼ症候群	2	3	5	2	1	5

※ 5 は 5 件以上を示す

表4 DMARDsによる重篤な副作用平均発症時期と危険因子

	間質性肺炎	顆粒球減少症	ネフローゼ症候群	危険因子
オーラノフィン	1ヶ月～5ヶ月		6ヶ月～8ヶ月	
シオゾール	4ヶ月*		2ヶ月～2年	皮疹出現*
ブシラミン	3～4ヶ月*	1～2ヶ月	1年前後**	高齢者* タンパク尿放置**
スルファラジン	1ヶ月以内	1ヶ月	9ヶ月	
メソトレキサート	1ヶ月～2年* 平均3.4ヶ月	2週から2.5ヶ月**		肺病変* 腎障害**

①間質性肺炎<sup>5)6)7)</sup>

特にMTX（リウマトレックス）、注射金剤（シオゾール）、ブシラミン（リマチル）に頻度が高く、1～2%の頻度である。

急性発症と慢性発症がある。急性発症は突然の激しい乾性咳嗽と発熱が出現し、呼吸困難を伴う。X線中上肺野を中心に斑状、雲状陰影が多発する。感染症が鑑別できれば中等量ステロイド投与（プレドニゾロン30～60mg/日）にて加療を行う。早期発見、早期治療が行われれば軽快するが、対応が遅れると重篤な状態となる。急性発症の間質性肺炎への対応策は患者教育が第一で、乾性咳嗽が出現時にはDMARDs中止と緊急の受診を指示しておく。

慢性発症の間質性肺炎は無症状に経過することもあり、軽い乾性咳嗽の出現で気付かれる。X線上は下肺野を中心に網状、粒球陰影がみられる。慢性発症ではRA自体に伴う間質性肺炎との鑑別が問題となる。鑑別診断として投与DMARDsのDLST（drug lymphocyte stimulating test）が行われる。

間質性肺炎に対する対策としては、DMARDs投与前に胸部X線を撮影して肺病変の有無を確認しておくこと。また問診にて肺疾患の既往を調べておくことが必要となる。肺疾患合併例は薬剤性間質性肺炎発症の危険度が高く、発症時重篤になる危険もあり、DMARDs投与不可となりやすい。DMARDs投与後は定期的（1年前後）に胸部X線をチェックし、乾性咳嗽出現時は直ちに薬剤を中止してX線撮影を行う。また常に胸部の聴診も心がけておく。

②顆粒球減少症<sup>8)9)</sup>

MTX（リウマトレックス）、ブシラミン（リマチル）などによる報告があるが、頻度は低い（1%以下）。DMARDs投与1ヶ月前後の投与早期の発症報告が多いので、特に投与早期の注意が肝要となる。発症症状は39℃の高熱が共通するが、加えて口腔内潰瘍の多発、咳嗽などを伴うこともある。白血球数は1000/mm<sup>3</sup>以下、白血球分類で顆粒球は5%以下に減少している。治療は合併している感染症対策（抗生剤投与）と、顆粒球減少症に対してG-CSF、ステロイド剤投与が行われる。本症は対応が遅れれば敗血症による死亡の危険があり、早期発見が重要となる。従ってDMARDs投与例では定期的血液検査（最低4週毎）が必要となる。加えてDMARDs投与開始時に、患者に39℃の高熱、口腔内アプター出現時は白血球減少の可能性もあると注意しておく必要がある。なお、MTXによる顆粒球減少は腎機能低下例に報告が多く、腎排泄遅延が原因と考えられ、腎機能低下例へのMTX投与は禁忌である。

③ネフローゼ症候群<sup>10)11)</sup>

SH基剤であるブシラミン（リマチル）、Dペニシラミン（メタルカプターゼ）と注射金剤（シオゾール）に比較的頻度が高く、1ヶ月前後である。尿タンパク3+以上、低アルブミン血症、高脂血症を呈する。顔面、四肢の浮腫を伴う。

ネフローゼ症候群の多くは先行するタンパク尿の出現がある。DMARDsによるタンパク尿出現は10%以上もあり注意を要する。早期にタンパク尿に気づきDMARDsを中止すればネフローゼに陥らない可能性も高く、最低4週間毎の定期的検尿は必須となる。治療は投与DMARDs中止とステロイド剤投与であるが、半年以上の長期間の治療を要することが多い。

#### 4. 重篤なDMARDs 副作用対策のまとめ

##### ①危険因子を有する患者を避ける

RA 肺合併例、腎機能低下例にはDMARDs 投与不可

##### ②患者教育

副作用に関する患者教育で早期発見に努める

ex, 間質性肺炎の乾咳、顆粒球減少の高熱、口内痛

##### ③定期検査と診察（特に問診）

定期的な検尿、血液、生化学検査、胸部X線

ACRのモニタリング<sup>12)</sup> 参照 (表5)

表5 ACRガイドラインによる副作用モニタリング

	臨床所見	検査	期間
注射金剤	骨髄抑制、浮腫、皮疹、口腔潰瘍	CBC、血小板、尿	1~2週毎、20週以後は注射時
経口金剤	骨髄抑制、浮腫、皮疹、下痢	CBC、血小板、尿	4~12週毎
D-ペニシラミン	骨髄抑制、浮腫、皮疹	CBC、血小板、尿	早期2週毎、その後1~3ヶ月毎
SASP	骨髄抑制、光線過敏、皮疹	CBC、血小板、尿	2~4週毎、3ヶ月後は3ヶ月毎
MTX	骨髄抑制、息切れ、嘔気、 リンパ腺腫脹	CBC、血小板、AST、 アルブミン、クレアチニン	4~8週毎

※骨髄抑制所見・高熱、感染症、紫斑、出血

#### 【文献】

- 1) 近藤 啓文：慢性関節リウマチの薬物治療—DMARDsを中心に。中部リウマチ32：6-9, 2001.
- 2) 本庄 茂ほか：疾患修飾性抗リウマチ薬および免疫抑制薬の副作用とその対応について。整形外科34：55-58, 1998.
- 3) 中村 正ほか：膠原病リウマチ疾患と抗リウマチ薬。Medical Postgraduates38：252-261, 2000.
- 4) 上月 雅子ほか：内科医からみた慢性関節リウマチにおけるDMARDsの使用法。別冊整形外科34：42-47, 1998.
- 5) 猪熊 茂子ほか：ブシラミン治療下における肺障害の検討。リウマチ36：34-42, 1996.
- 6) 矢田 豊ほか：ステロイドパルス療法が奏効した金製剤による間質性肺炎・薬疹の1例。Pharma Medica15：159-162, 1997.
- 7) 中村 和久ほか：慢性関節リウマチにおける金療法の副作用。整形外科41：716-720, 1990.
- 8) 根岸 雅夫ほか：ブシラミン治療中に顆粒球減少症を発症した慢性関節リウマチの1例。リウマチ34：651-655, 1994.
- 9) 市川 奈緒美：サラゾスルファピリジン腸溶錠（アザルフィジンEN）により無顆粒球を呈した慢性関節リウマチの1例。診断と治療86：1556-1557, 1998.
- 10) 佐藤 昌志ほか：ブシラミンによる腎障害の臨床・病理組織学的検討。日本医事新報 No. 3565：32-34, 1992.
- 11) 伊東 俊夫ほか：経口金剤Auranofinによると考えられるネフローゼ症候群を呈した慢性関節リウマチの1例。臨床免疫20：666-669, 1988.
- 12) ACR Ad Hoc Committee on clinical guideline：Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 39：723-731, 1996.