

最新の抗リウマチ薬

時任整形外科、時任 毅

「T リンパ球とサイトカインカスケードという2つの鍵を標的にした治療のアプローチが、RA の治療を目指した最良の治療法であろう」

(坂根 剛、慢性関節リウマチ：日本臨床、83；1999)

1)レフルノミド (leflunomide)

- 1)体内で A771726 に変換されるプロドラッグであり、ピリミジンヌクレオチドの de novo 合成系のジヒドロオロト酸脱水素酵素活性の可逆的阻害をもたらす 1]。
- 2)RA 滑膜リンパ球はアポトーシスに抵抗性だが、自己反応性 T 細胞はピリミジン合成阻害の影響を受けやすいことから、レフルノミドは自己反応性活性化 T 細胞において、G1 期で cell cycle arrest を誘導することが主作用と考えられている 2-3]。その他滑膜組織の血管内皮細胞の接着分子などの糖化も抑制している 4]。
- 3)A771726 は血漿蛋白と強く結合し腸肝循環をおこなう 1]。また血漿中濃度が臨床効果と密接に関連するため、米国ではレフルノミドを初期投与量として 100mg 朝 1 回 3 日間内服し、その後 20mg 朝 1 回を維持量として継続することで効果は 4 週めからみられている 5]。また重篤な副作用出現時には腸肝循環阻害剤であるコレステラミンの投与が有効であるといわれている。
- 4)SASP との二重盲検試験(358 例)では、レフルノミドは SASP(0.5g/日より開始、4 週までに 2g/日まで漸増)とほぼ同様の有効性を示し、患者評価や CRP の改善は SASP より優れていた 6]。
- 5)MTX との二重盲検試験(482 例)では、ACR コアセットの 20%改善度(ACR20)で、MTX(7.5-15mg/週)と同様の効果を示し、特に疼痛および活動性の面で MTX より優れていた。またシャープスコア(骨病変の進行評価)でも MTX より優れていた 7]。
- 6)副作用としては下痢、吐気などの消化器症状および皮疹、脱毛の他、SASP と同頻度だが肝機能障害がある。また高血圧増悪が数%みられる。なお間質性肺炎の報告はまだない。
- 7)MTX を平均 17mg 投与うけるも活動性が持続している 30 例にレフルノミドを併用した報告では、16 例に ACR20 の改善を認めうち 2 例は寛解状態となった。なお 3 例に肝機能障害を認めた 8]。

1) Fox, R. L. : J Rheumatol. 25(supple53), 1988

2) Fox, R., et al. : ACR Meeting, 1998

3) Cao, W. W., et al. : J Heart Lung Transplant 14, 1995

4) Dimitrijevic, M., : Transplant Proc. 28, 1996

5) Mladenovic, V., et al. : Arthritis Rheum. 38, 1995

6) Smolen, J. S., et al. : Lancet 353, 1999

7) The Leflunomide RA investigators Group. ACR Meeting, 1998

8) Weinblatt, M. E., et al. : Arthritis Rheum., 1999

	レフルノミド N=131	プラセボ N=83	MTX N=133
ESR Sharp スコア			
baseline	23.11±34.0	25.37±31.3	22.76±39.0
change at endpoint	0.55±4.5***	2.16±4.0	0.88±3.3
骨びらんスコア			
baseline	8.95±19.6	9.28±14.2	8.05±18.4
change at endpoint	0.23±2.2*	0.89±1.9	0.47±1.6
関節破壊微小化スコア			
baseline	14.15±18.9	16.10±20.8	14.71±23.3
change at endpoint	0.31±2.8***	1.27±2.7	0.41±1.8

12 months, multicenter, randomized, placebo-controlled trial

* p<0.0323, ** p<0.0007, *** p<0.0002 vs プラセボ, † p<0.0044 vs MTX, ‡ p<0.0187 vs プラセボ, [スコアより計算]

レフルノミドのRA骨破壊進行に対する抑制効果

2]タクロリムス (tacrolimus, FK506)

1)細胞質蛋白である cyclophilin と結合し IL-2 の転写遺伝子を抑制することで、T細胞のヘルパー機能を抑制する 1]。

2)MTX(75-25mg/w)が無効または副作用で中止になった 12 例にタクロリムスを 2-6mg/day 経口投与した。5 例に ACR50 を認め、2 例が ACR20 であった。また ACR50 の 5 例中4例が効果が 2 年間以上持続したが、1 例は 9 ヶ月後に減弱した。なお 5 例が副作用(消化器症状、手のしびれ、胸痛)にて中止となった 2]。

1)岡田 純：日本臨床、57、1999

2)Gremillon, R.B., et al. J. Rheum. 26, 1999

3]エソナリモド (KE298)

1)D-Pc の SH 基周辺の化学構造を修飾したもの。リウマトイド因子産生抑制、マクロファージからの IL-1 β 、TNF- α 、IL-12 産生抑制の他、T細胞系の調節作用が示唆されている。

2)100mg/日投与にて有用以上は 52.9%であった。副作用は皮膚症状、肝障害、消化器症状を認めたが血漿蛋白との結合力が弱く、皮膚や血管壁にはほとんど残留しないといわれている。

4]T-614

1)NSAID と DMARD 様作用を示す薬剤。IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、IL-8 の抑制、免疫グロブリンの産生抑制および骨吸収の抑制作用が報告されている。50mg/日投与にて RA 患者の症状および免疫学的パラメーターの有意な改善を認めた。副作用としては皮膚症状、発熱、味覚異常および血圧上昇などであった。

5]シクロオキシゲナーゼ(COX)-2 阻害剤

1) COX-1 は生理機能に必要な PG を恒常的に産生し、COX-2 は炎症などで多量に産生される PG の合成に関わるとされている事から COX-2 選択的阻害剤が開発され、エトドラク(ハイペン)の他 Celecoxib(Celeblex)、Rofecoxib(Vioxx)などが米国で発売され内視鏡的に今までの NSAID よりも安全性が確認されており 1]、日本でも治験中である。

2)しかしトータルの副作用の頻度に差がない、有効率に劣るといった報告や、ラットにおいて COX-1 を阻害する濃度でようやく COX-2 阻害剤の効果がみられたとの報告もある。また急性期の胃粘膜障害の修復には COX-2 が必要であるという報告もある 2]。

3)骨における PG 産生過程において COX-2 が最も主要な合成酵素である事から、RA の関節破壊には滑膜細胞からの FGF-2 産生による COX-2 の誘導が重要であることが考えられる 3]。

COX-2 阻害剤の臨床効果については今後の検討課題である。

1)Hawkey.C.J., Lancet, 353, 1999

2)多田芳史。日本臨床。57, 1999

3)川口 浩。炎症と免疫。7, 1999

Patients	Duration	Treatment	n	% ulcers	Ref
Rheumatoid arthritis	12 weeks	Placebo	231	4	38
		Celecoxib 100 mg bd	240	6	
		Celecoxib 200 mg bd	235	4	
		Celecoxib 400 mg bd	218	6	
		Naproxen 500 mg bd	221	26	
Rheumatoid arthritis	24 weeks	Celecoxib 200 mg bd	212	4	39
		Diclofenac SR 75 mg bd	218	15	

Table 4: Phase 3 endoscopic safety studies with celecoxib