

## RAの基本的薬物治療

{シオゾール、リマチル、アザルフィジン EN、リウマトレックス(メトレート)}

久留米大学医療センター・リウマチ膠原病 福田孝昭

はじめに

関節リウマチ(RA)の治療は、近年、生物学的製剤の出現により大きく変革しつつある。2002年のACRガイドライン、2004年日本リウマチ財団発行「診断のマニュアルとEBMに基づく治療ガイドライン・厚生労働省研究班」にみられるごとく、RA治療の基本としては、より早期からの抗リウマチ剤(DMARDs)使用、定期的な有効性の確認により、積極的な薬物の変更・追加で、より速やか・最大限にリウマチ炎症を抑える事である。

最近の欧米の考え方は、骨破壊の観点から、より早期に生物学的製剤を使用する傾向であるが、コストの面、重篤な副作用の出現もありうることから、もう少し慎重にすべきであるとの考え方もある。

今回は、一般の抗リウマチ剤(一般医家でも使用でき、有効性が確立された)上記4剤についてまとめた。

### 金チオリンゴ酸ナトリウム(GST,シオゾール<sup>R</sup>):

「薬理作用」: 詳細不明だが、マクロファージの遊走活性やリソソーム遊離を抑制するとされる。

「臨床効果の特徴」: 注射金剤の有効性は、約2/3と考えられている。

投与方法は1~2週間に1回の筋注で、効果発現までに2~3ヶ月、注射総量で200~300mgが必要。一旦、寛解に導入できても、中止すると数か月~1年で再発することが多い。再投与しても寛解導入が困難なことが多く、現在では減量あるいは投与間隔を延長して投与を継続するのが一般的である。GSTの骨破壊の抑制効果はMTXと同等と考えられる<sup>1)</sup>。有効性は血中濃度とは無関係とされている。

#### 「副作用の特徴」

副作用の頻度は、再評価結果における安全性評価対象例304例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は194例(63.8%)。しかし、近年注射金剤は以前より少量で、投与間隔も長くあけて使用されるようになり、副作用の頻度は減少し、重篤なものはほとんどなくなった。

重篤な副作用としては剥脱性皮膚炎、Stevens-Johnson症候群、骨髄抑制(再生不良性貧血、血小板減少、顆粒球減少)、ネフローゼ症候群、出血性膀胱炎、間質性肺炎などがあるが、頻度は0.1%以下。特に間質性肺炎は急速に発現し、非可逆的なこともあるので重要である。

軽微な副作用としては、皮膚粘膜障害(皮膚掻痒、皮疹、口内炎)、胃腸障害(悪心・嘔吐、下痢)などである。腎障害(血尿、蛋白尿、腎機能障害)、肝機能障害、全身倦怠感、亜硝酸塩様反応(顔面紅潮、めまい、発汗、悪心・嘔吐)。

副作用の発現時期は、注射直後の副作用、注射後1週間以内に発現する副作用、

2～3ヶ月継続以降に発現する副作用がある。注射直後に発現する副作用は、全身倦怠感、脱力感があり、すぐ回復するものの日常生活を著しく不自由にさせるものである。一般に皮膚掻痒感、発疹や口内炎は注射直後に出現することもあるが、注射1週間後に出現することもあり、因果関係を見逃すこともある。重篤な副作用は、投与開始後2～3ヶ月、薬剤の効果が出始める頃以降に出現することが多い。

#### 「基本情報と使い方」

用法は本来、GST10mg筋注を毎週あるいは隔週で開始し、1～4回投与した後、副作用がないことを確かめて25mgに増量する。これをさらに1～4回投与した後、50mgに増量するというものであった。しかし、最近では少量でも効果があることが確認され、副作用を考え10mgで開始するのは同様であるが、10～25mg/2～4週で維持するのが一般的である。皮膚掻痒、皮疹、悪心などの軽微な副作用は用量依存性であるので、その場合は減量して使用可能である。一般に効果の発現には金剤の蓄積が必要と考えられており、GSTの総量として200mg～300mg、期間として2～3ヶ月を要するといわれている。

### ブシラミン(BUC<sup>R</sup>;リマチル<sup>R</sup>) :

「薬理作用」: T細胞の増殖やIL-2産生、B細胞のIgM産生、マクロファージ活性化などを抑制する。代謝物SA981は、BUC特有の作用と関連性があるとされ、用量非依存性に滑膜細胞のIL-6やIL-8産生を抑制する。

#### 「臨床効果の特徴」:

ブシラミンは本邦で開発されたSH化合物である。ブシラミンは、D-ペニシラミンとは異なり、1分子内にSH基を2つもっていることから生体内でいくつかのユニークな代謝物が形成される。その中でも、分子内で2つのSH基がジスルフィド(S-S)結合を形成したSA981は、*in vitro*において強力なBリンパ球の抑制作用を有することが示されている。SA981の作用は銅イオンに非依存性で、カタラーゼによっても阻害されない。したがって、SA981はD-ペニシラミンにないブシラミンのユニークな作用を支えているものと考えられる。SA981は、骨髄細胞からの線維芽細胞様細胞への分化抑制作用を示すことが最近明らかになっている。

ブシラミンのRAに対する有効性は投与8週間目より有意差がみられている。一方、投与6ヶ月より効果が著名に出現する例もあり、副作用のない限り少なくとも6ヶ月間は投薬を継続するべきであろう。

ブシラミンが有効である場合は、血清免疫グロブリンやリウマトイド因子が著明に低下することが多い。

#### 「副作用の特徴」

ブシラミンの副作用は、同じSH化合物であるD-ペニシラミンのそれに類似している。主な副作用として、過敏症(皮膚症状)、白血球減少(特に顆粒球減少)、ネフローゼ症候群(蛋白尿)、肝障害、間質性肺炎ならびに胃腸障害などがある。

##### 1. 白血球減少(顆粒球減少)

顆粒球減少は投与開始後1ヶ月前後で発症する例が多い。顆粒球減少の前駆症状として発熱や咽頭痛がみられることがあるので、これらの症状を見逃してはならない。白

血球減少は、本剤の投与中止により徐々に回復するが、G-CSFを使用することもある。血小板減少もある。

## 2. 腎障害（ネフローゼ症候群）

腎障害（蛋白尿）はブシラミン投与開始後6ヶ月以内での発症が多く、ブシラミンの用量が多くなるほど出現しやすい。組織学的には膜性腎症の病理像を示す。ネフローゼ症候群を呈すると、ブシラミンの投与を中止するだけでは改善しないことが多い。頻回の尿検査が必要である。

## 3. 肺障害

ブシラミンによる肺障害は、高齢者あるいはリウマトイド因子高値の症例に発現することが多く、投与後3ヵ月後の発症が多いとされる<sup>2)</sup>。また、有効例に多い。初発症状では乾性咳嗽がみられる。発症様式は進行性で徐々に進行する。

### 「基本情報と使い方」

#### 1. 基本情報

ブシラミンは分子内にSH基を有するいわゆるSH化合物である。RA患者に投与した場合も血清免疫グロブリンやリウマトイド因子が低下する。さらに、ラットの型コラーゲン誘発関節炎に対してD-ペニシラミンは抑制作用がないが、ブシラミンは抑制作用を示すことも証明されている。

#### 2. 使い方

添付文書どおり300mg/日で開始すると副作用の発現頻度が上昇することが明らかになり、現在では1日100mgより投与を開始し、増量していく方法が推奨されている。最近では1日50mgでも良好な効果が得られることが明らかになってきており、50mg錠も処方することができる。現在、ブシラミンの1日平均処方量は約200mgである。

動物実験でブシラミンによる催奇形性は認められていないが、妊婦に対する報告はないため、投与は避けるべきである。なお、血液障害、骨髄機能低下、腎障害のある患者に対してはブシラミンの投与は禁忌である。

#### 2. メトトレキサートとの併用療法

近年、市川ら<sup>3)</sup>によりRAに対するブシラミンとメトトレキサート（リウマトレックス<sup>®</sup>）の併用効果が検討された結果、ブシラミン+メトトレキサートの併用はおのこの単独投与に比較して、24ヶ月後のACR20の改善率が79%と有意に高かったことが報告されている。一方、ブシラミンとメトトレキサートはRA骨髄CD34+細胞に対する作用が異なり、両者の併用によりA型滑膜細胞とB型滑膜細胞の両者の分化を阻害し得る可能性が示唆されている。このようにブシラミン+メトトレキサートの併用効果については*in vitro*のデータからも裏付けられている。

## サラゾスルファピリジン SASP

（スルファサラジン SSZ; アザルフィジン<sup>®</sup>EN）:

### 「薬理作用」

T細胞やマクロファージのIL-2, IL-1, IL-6などのサイトカイン産生制御を介してT

細胞の活性化、B細胞の抗体産生、滑膜細胞の増殖、白血球の活性酸素産生、炎症細胞の血管外遊出などを抑制し、また、血管内皮細胞からのアデノシン放出を介して炎症性細胞の接着や血管外遊出を阻害する。

### 「臨床効果の特徴」

特に早期で比較的軽症の RA での有用性が強調されている。わが国における SASP の有効性は時として海外の臨床試験の成績ほどは高くない印象を受けるが、これは使用量の違いを反映している可能性がある（本邦での 1.0g/日に対し海外では 2.0g/日 が用いられる）。わが国では、2.0g 投与の場合副作用の出現が明らかに増加する。

効果発現は約 4 週間ほどで表れ、抗リウマチ薬の中でもより速やかである<sup>4)</sup>。

適応：SASP の抗リウマチ薬としての特徴は早効性にあると考えられる。

少量投与（0.5g/日）から開始して漸増すると副作用発現を減少できるとされ、まず 1 日 0.5g 開始し副作用がなければ 1.0g に増量するという漸増法が推奨されている。投与開始 3 カ月間は 2 週ごとに血液・血清検査が必要である。

### 「副作用の特徴」

SASP は本邦における第 / 相臨床治験 642 例と市販後調査（使用成績調査 1995 ~ 1999）2,944 例の計 3,586 例の成績によれば、SASP の副作用発現率は 23.1%であった。最も頻度の高い副作用は消化器症状（嘔吐、胃痛、胃不快感、食欲不振等）11.0%と、皮膚・皮膚付属器障害（湿疹、発疹、掻痒感等）10.0%である。より頻度の低い副作用として、肝臓・胆管系障害（肝機能異常、ALT・AST 上昇等）2.7%、泌尿器系障害（蛋白尿等）1.6%、血液系障害（白血球減少、血小板減少等）1.6%、呼吸器系障害（咳、肺炎等）0.4%、その他（発熱、悪寒、浮腫、倦怠感等）7.4%、がある。

一般に SASP の副作用は投与開始後早期に出現することが多く、その約 90%は SASP の投与 3 ヶ月以内に発症している。副作用は概して軽症であることが多く、使用中により改善する。

### 「基本情報と使い方」

#### 1. 適応

従来の SASP（サラゾピリン<sup>®</sup> 500mg 錠および 500mg 坐剤）は炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎およびクローン病）が適応疾患であり、RA には適応がないが、SASP を腸溶性フィルムコーティングした腸溶錠（アザルフィジン<sup>®</sup> EN）は RA にのみ適応がある。SASP の抗リウマチ薬としての特徴は速攻性にあると考えられ、投与開始後 4 週間程度で効果が現れることが多い。比較的早期で軽症～中等症の RA が本剤のよい適応と考えられる。

#### 2. 用法・用量

少量投与（0.5g/日）から開始して漸増すると副作用発現を減少できるとされ、まず 1 日 0.5g から開始し、副作用がなければ 1.0g に増量するという漸量法が推奨されている。

なお、本剤の小児における安全性は確立されていない。

#### 3. 禁忌および慎重投与

サルファ剤またはサリチル酸製剤に対して過敏症のある患者、新生児および低出生

体重児（黄疸を起こすことがある）には禁忌である。

血液障害、肝障害、腎障害、気管支喘息（急性発作を誘発することがある）、急性間歇性ポルフィリン症（急性発作を誘発することがある）、グルコース-6-リン酸脱水素酵素（G6PDH）欠損症（溶血を起こすことがある）、高齢者、他の薬剤に対する過敏症の既往を有する患者には慎重に投与する必要がある。妊婦または妊娠の可能性のある女性、授乳中には投与しないことが望ましい。

#### 4. 基本的注意事項

SASP による十分な臨床効果が現れても、本剤を長期にわたって継続服用していると、臨床効果が減弱または消失してRAが再燃することがしばしばみられ、エスケープ現象と呼ばれる。かかる場合には他の抗リウマチ薬に変更する必要がある。

副作用のチェックのためには、SASP 投与開始直前に必ず血液学的検査（白血球分画を含む血液像）、肝機能検査および腎機能検査を実施し、投与中も定期的にこれらの検査を行うべきである。投与開始から最初の3ヶ月間は2週間に1回、次の3ヶ月は4週間に1回、その後は3ヶ月間に1回の頻度で行うことが推奨されている。

### メトトレキサート（MTX;リウマトレックス<sup>®</sup>、メトレート<sup>®</sup>):

#### 「薬理作用」

葉酸拮抗薬で、ピリミジンヌクレオチド合成阻害を介して分裂期のリンパ球や滑膜細胞の増殖を障害する。また、血管内皮細胞や滑膜線維芽細胞からのアデノシン放出を介して炎症性細胞の接着や血管外遊出を阻害する。さらに、単球の増殖抑制とアポトーシスの誘導、IL-1 や IL-6 の産生抑制と IL-1Ra の産生誘導、IL-2 や IFN- $\gamma$  の産生抑制と IL-4 や IL-10 の産生誘導、COX-2・プロスタグランジン E2 の産生抑制、MMP 産生抑制と TIMP の産生増強、心血管障害制御を介した寿命延長効果などの多彩な薬理作用を有する。

#### 「臨床効果の特徴」

メトトレキサートは、抗リウマチ薬の中ではもっとも有効性が高く、既存の抗リウマチ薬（DMARDs）に抵抗性の場合でも有効であることが多い、わが国では、添付文書上には既存の DMARDs に抵抗性の症例に限ることが明記されている。また、重篤な副作用が起こりうるため、患者に対して本剤の危険性や本剤の投与が長期間にわたることを十分に説明し、患者が理解したことを確認した上で投与を開始するべきである。

臨床効果の発現は、早ければ2週間、遅くとも4~8週間でみられる。ただし、効果発現には容量依存性があるため、4~6mg/週より開始し、状況をみながら効果発現まで漸増する。保険上は8mg/週が上限であるが、実際には少なくとも30%程度の症例では十分な臨床効果が得られない。その場合には、慎重に増量することで、はじめて抗リウマチ効果が得られることが少なくない。ただしその場合には、緊急時に十分な措置ができる医療施設で行うこと、患者よりインフォームドコンセントを取得すること、患者に対して発熱、口内炎などの症状が出現したときにはただちに連絡するよう注意を与えること、などが肝要である。

MTX はいったん、臨床効果が発現すると、その効果は継続することが多い。実際に、DMARDs の中ではもっとも継続率が高い。また、関節組織破壊を遅延させることができるとともに、QOL の改善や、さらには生命予後の改善も可能であることが確認されている唯一の DMARDs である<sup>5)</sup>。

MTX はインフリキシマブ(レミケード<sup>®</sup>)やエタネルセプト(エンブレル<sup>®</sup>)などの生物学的製剤との併用で有用性が報告されている。特に、キメラ型抗 TNF - 抗体であるインフリキシマブの使用においては MTX を併用することが必須である。インフリキシマブに MTX を併用することで、高い抗リウマチ効果が発現すると同時に関節破壊阻止効果がみられることは欧米で報告されている。さらに、MTX に併用により、抗ヒトキメラ抗体(HACA)の産生を抑制することができる。可溶性 TNF レセプターであるエタネルセプトの使用においても、MTX との併用によりインフリキシマブの場合と同様の効果が得られることが欧米で報告されている<sup>6)</sup>。

### 「副作用の特徴」

MTX の副作用には、用量依存的に出現するものと用量非依存的に出現するものの2種類がある。胃腸障害(嘔気、嘔吐、腹痛、下痢)、口内炎、肝障害、骨髄抑制(白血球減少、ひどい場合には汎血球減少)などは用量依存的に出現するため、定期的な血液検査を行うべきである。

MTX は腎臓から排泄されるため、腎機能が低下している例において用量依存性の副作用が起こりやすい。したがって、クレアチニンクリアランスが 60ml/分以下の症例に対する投与はきわめて慎重であるべきであり、30ml/分以下の症例には禁忌である。

口内炎、肝障害などが出現した場合には、MTX 投与 48 時間後に葉酸を 5mg 投与する。多くの場合、これらの副作用は軽減ないし消失する。しかし、肝機能検査で AST、ALT が 100 を超えるときには休薬が必要となる。また、アルコール多飲者、HB ウイルス感染者には禁忌である。

重篤な骨髄抑制(汎血球減少症)が生じた場合には、ロイコボリン 6~12mg を 6 時間ごとに筋肉内注射する。さらに、尿をアルカリ化することと、尿量が少ない場合には点滴により水分を補給して排尿を促す。

その他、顆粒球減少が顕著なときには、無菌室への隔離、G - CSF の投与が行われ、感染症を合併した場合には抗生物質の投与がなされる。

間質性肺炎は約 1% の頻度で見られるが、用量非依存的に出現するため、アレルギー性の機序によることが推測されている。MTX 投与中に乾性咳嗽、微熱、呼吸困難などが出現した場合には、間質性肺炎の発症を疑って胸部 X 線撮影、胸部 CT などを積極的に行う。病初期には胸部 X 線像も軽微であるために見逃しやすいが、動脈血酸素飽和度の低下が顕著であるため、SaO<sub>2</sub> の測定が診断に有用である。MTX による間質性肺炎の進行はきわめて急速であるため、診断が確定した場合には早期からステロイド大量投与を行う。ステロイドによる初期治療が遅れた場合には、病理組織学的に diffuse alveolar damage(DAD)と呼ばれる病態となり、予後不良となる。ただし、MTX 投与中にはニューモシスチス肺炎など間質性陰影を呈する病態が出現することもあるため、鑑別診断を的確に行うことが求められる。ニューモシスチス肺炎との鑑別には、血清  $\beta$ -D グルカンの測定が有用である。また、MTX により惹起される間質

性肺炎は、肺線維症などの既存の肺障害を有する患者、高齢者などに起こりやすいことが知られている。

まれに MTX-induced lymphoma と呼ばれる病態が出現することがある。多くの場合は B 細胞リンパ腫であり、Epstein-Barr ウイルス (EBV) ゲノム陽性であることが多い。MTX 中止により自然消褪することもあるが、化学療法が必要となることもある。

また、本剤に催奇形性があるため、妊娠可能な女性に投与する場合には避妊が必要となる。

### 「基本情報と使い方」

葉酸拮抗薬である。メトトレキサートは、ジヒドロ葉酸還元酵素 (DHFR) などの酵素活性阻害することで葉酸代謝を阻害し、最終的にはプリン、ピリミジン代謝を阻害する。このため、*in vitro* では、コラーゲン誘発関節炎などを抑制する。

MTX は 1 週間のうち特定の日に投与するので、患者の誤用、過量服用を防止するために十分な教育・指導を行う。

リウマトレックス<sup>®</sup> やメトレート<sup>®</sup> の場合には 1 カプセルまたは 1 錠に MTX2mg、メトトレキサートの場合には 1 錠に 2.5mg が含有されている。

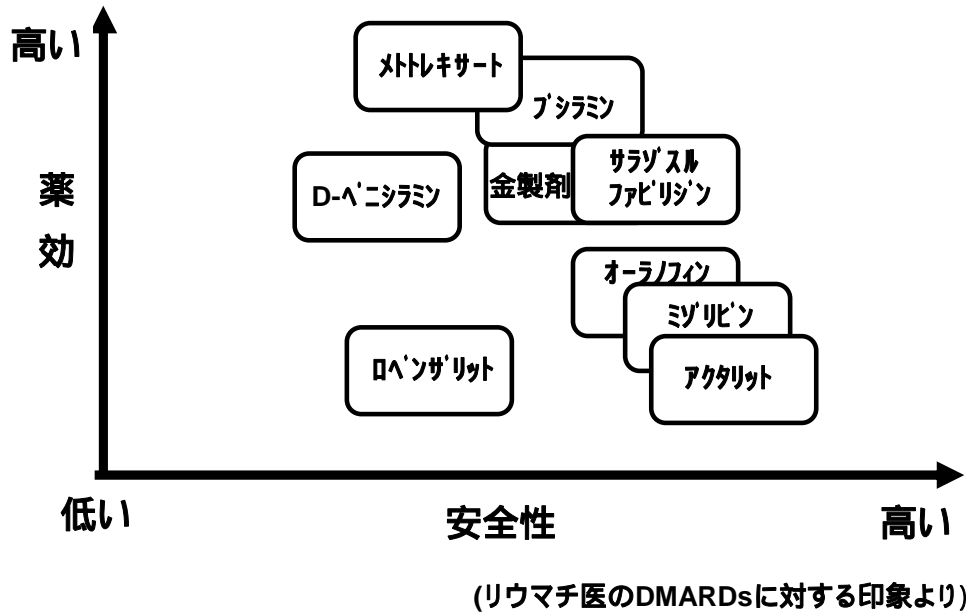
投与は少量より開始し、臨床効果および副作用の発現の有無を確認しながら、必要に応じて 4~8 週ごとに増量するという慎重な姿勢が必要である。実際には、MTX 4~6mg/週から開始するが、リウマトレックス<sup>®</sup> の場合には 1 カプセルが 2mg であるため、12 時間間隔で 2~3 回投与することとなる。8mg まで増量する場合には、朝 2, タ 1, 翌朝 1 カプセルの投与となる。ただし、増量した場合には、肝障害、骨髄抑制などの副作用が出現しやすくなるので、十分な患者の観察と定期的な血液検査が必要である。

非ステロイド系消炎鎮痛薬 (NSAIDs) との併用では、NSAIDs の腎におけるプロスタグランジン合成阻害作用による腎血流量低下などの理由により、MTX の血中濃度が上昇して肝障害、骨髄抑制などの副作用が起こりやすくなるので、注意が必要である。このほか、スルホンアルミド系薬剤、テトラサイクリン、クロラムフェニコール、フェニトイン、バルビツール酸誘導体、スルファメトキサゾール・トリメトプリム (S/T 合成) との間に相互作用が起こりうる。すなわち、これらの薬剤は、血漿蛋白と結合している MTX を競合的に置換・遊離するために、MTX の血中濃度を上昇させる。

妊娠する可能性のある婦人に投与する場合には、投与中は避妊をさせる。また、妊娠を希望する場合には、MTX 投与終了後、女性の場合には少なくとも 1 月経周期は妊娠を避けること、男性の場合には少なくとも 3 ヶ月は配偶者が妊娠をすることを避けるようにそれぞれ指導する。

授乳中には禁忌である。また、小児、高齢者への安全性は確立されていないため、慎重な投与が必要となる。

## DMARDsの薬効と安全性



### 4製剤のまとめ

抗リウマチ薬	効果	骨破壊抑制	推奨される適応例	その他
MTX	有効性のエビデンスが最も明確	抑制するという報告と他剤と差が無いという報告あり	他剤無効の難治性または重症例が適応 *発症早期から積極的に用いるべきという意見もある	・耐用性(継続率)が最も良い ・副作用が懸念される場合には葉酸5mgの週1回投与(MTX投与後の48時間後)が勧められる。
SASP	・多くの試験、メタ解析で有用性確認 ・GST、D-Pcと同等	抑制するという報告と明らかでないとする報告あり	比較的早期で軽症～中等症の例	効果発現が1～2カ月と速やか
ブシラミン	GST、D-Pcと同等	(未記載)	比較的早期で症状、炎症反応が中等度以上の例	・日本で使用頻度の高い抗リウマチ薬 ・300mg/日では副作用の頻度が高いため100～200mg/日の使用が多い
GST	評価が高い	MTXと同等	中等度以上の例	・筋注という煩雑さのために使用頻度減少 ・低用量維持療法を推奨 ・投与中止すると再燃することが多い

診断のマニュアルとEBMに基づく治療ガイドラインより



「参考文献」

- ・ 抗リウマチ薬 Q & A : 川合眞一、山本一彦、田中良哉編、日本医学出版、  
2005.1 初版 : 2625 円 ISBN4-902266-10-5  
主執筆 : 金チオリンゴ酸ナトリウム : 山田昭夫  
          ブシラミン : 広畑俊成  
          サラゾスルファピリジン : 三森経世  
          メトトレキサート : 宮坂信之
  - ・ 「診断のマニュアルと EBM に基づく治療ガイドライン」厚生労働省研究班、日本リ  
ウマチ財団発行 : 2003.4 第一冊発行 : 5250 円
- 1 ) Rau R et al. Br J Rheumatol 1998;37:1220-1226
  - 2 ) 根岸雅夫ほか. リウマチ 1992;32 : 135-139
  - 3 ) Ichikawa Y et al. Mod Rheumatol 2005; 15:23-328
  - 4 ) Hannonen P et al. Arthritis Rheum 1993;36:1501-1509
  - 5 ) Choi HK et al, : Lancet 2002;359:1173-1179,
  - 6 ) Klareskog L et al, Lancet 2004;363:675-681