

## 綜 説

## 関節リウマチの新しい薬物治療

山 村 昌 弘

岡山大学大学院医歯学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学

## Recent Drug Therapy for Rheumatoid Arthritis

Masahiro YAMAMURA

*Department of Medicine and Clinical Science,  
Graduate School of Medicine and Dentistry, Okayama University***Key words:** disease-modifying antirheumatic drug (DMARD), nonsteroidal antiinflammatory drug (NSAID), rheumatoid arthritis, steroid, tumor-necrosis factor blocker

疾患修飾性抗リウマチ薬, 非ステロイド性抗炎症薬, 関節リウマチ, ステロイド, 腫瘍壊死因子阻害薬

## I はじめに

関節リウマチ (RA) は関節滑膜を主病変とする慢性炎症性疾患である。炎症の持続に伴い関節破壊および身体機能障害が進行し、日常生活レベル (ADL) は低下し、生命予後も不良となる。現在なお病因は不明であり根治的治療法はないが、近年の病態解明の進展は、新たな治療薬の開発とともに治療戦略の大きな改革をもたらした。本稿では、RA に対する薬物療法の基本を概略し、主要な治療薬である非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID)、ステロイド、疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD) について最近の話題をまじえ解説する。

## II 薬物療法の考え方と評価方法

## A 新しい治療体系

1980年代後半までの RA に対する標準的な治療は、NSAID を基礎療法として、十分な疼痛緩和効果が得られない場合に DMARD、ステロイド、細胞障害性薬剤などを逐次追加あるいは変更していくピラミッド方式で行われていた。この伝統的な治療体系の理論的背景には、RA の関節破壊は蓄積性に進行し、生命予後は良好な疾患であり、ステロイドや DMARD に比較すると NSAID は安全性の高い鎮痛薬であると一般

に認知されていたことにある。

しかし、その後の疫学調査および臨床試験から、RA の関節障害は発症より 2~5 年以内の早期に指数的に進行し、重症な関節炎を呈する患者では生命予後も極めて不良となること、また NSAID 服用により上部消化管傷害が高頻度に発生し、重篤なものも多いことが明らかとなった<sup>1)</sup>。さらに、発症早期の治療効果が関節障害の長期的な予後の改善に強く影響し、また早期には DMARD に対する反応性が良好なことが示された。したがって、現在、RA の診断後できるだけ早く、疾患活動性の寛解を目標として DMARD および少量のステロイドを中心とする積極的な治療が行われるようになった<sup>2)</sup>。このような治療体系の再構築を促進したのは、優れた有効性を示すメトトレキサート (MTX) 少量間歇投与法の確立と、さらに腫瘍壊死因子 (TNF- $\alpha$ ) 阻害薬に代表される炎症性分子を標的とする新しい治療薬の出現がある。

## B RA の活動性および治療効果の評価

RA の臨床症状、経過、および治療反応性は、個々の患者で大きく異なる。治療開始時の薬剤の選択、また治療薬の効果判定のためには、疾患活動性の客観的な評価方法が必要である。臨床試験における有効性の標準的な評価基準となったアメリカリウマチ学会 (ACR) コアセットは、個々の患者における疾患活動性の評価にも適している。ACR コアセットは、RA の疾患自体に起因する転帰 (結果)、すなわち関節破壊、身体機能障害、死亡に対する薬剤の改善効果を総

別刷請求先: 山村 昌弘 〒700-8558  
岡山市鹿田町2-5-1 岡山大学大学院医歯学総合研究科  
腎・免疫・内分泌代謝内科学

合的に評価できるように作成されたものである。いくつかの活動性指標について転帰との関連が検討され、最終的に各指標が評価する転帰が重複し偏りが生じないような8項目が選別された(表1)<sup>3)</sup>。

疼痛・圧痛関節数は関節炎の実際の活動性をよく反映し、腫脹関節数は関節破壊の進展に関連する。肝における急性期反応性物質の産生亢進の指標となる赤血球沈降速度(赤沈値)と血清CRP値は疾患活動性の変化によく対応し、また関節障害進行の予測因子となる。CRPは鋭敏に変動するため、関節内炎症とより密接な相関を認めるが、赤沈値は貧血の程度、免疫グロブリン量などの影響を受け、慢性的な炎症状態を反映している。身体機能評価法としては、mHAQ

表1 アメリカリウマチ学会(ACR)コアセット

1. 疼痛・圧痛関節数	68関節のうち触診により運動痛および圧痛を確認した関節数
2. 腫脹関節数	66関節のうち炎症に伴う腫脹を有する関節数
3. 患者の疼痛評価	患者自身が現在の疼痛の程度についてVASまたはLikertスケールを用いて評価する
4. 患者の疾患活動性の全般評価	患者自身が現在の疾患活動性についてVASまたはLikertスケールを用いて全般的に評価する
5. 医師の疾患活動性の全般評価	担当医師が患者の現在の疾患活動性についてVASまたはLikertスケールを用いて全般的に評価する
6. 患者の身体機能評価	患者自身が身体機能の程度をmHAQなどで評価する
7. 急性期反応性物質	赤血球沈降速度(Westergren法の1時間値)または血清CRP値
8. X線および他の画像診断	X線検査ではSharp分類またはLarsen分類により評価する

対象関節：顎関節(2)、胸鎖関節(2)、肩鎖関節(2)、肩関節(2)、肘関節(2)、手関節(2)、MCP関節(10)、拇指IP関節(2)、DIP関節(8)、PIP関節(8)、股関節(2)、膝関節(2)、足関節(2)、足根骨部(2)、MTP関節(10)、拇趾IP関節(2)、PIP関節(2)。

VAS (visual analogue scale)：疼痛のレベルを10cm水平アナログスケールに表す。

Likertスケール：なし、軽度、中等度、高度、きわめて高度の5段階法で表す。

患者の身体的活動性評価：AIMS (Arthritis Impact Measurement Scales) の質問項目の一つである「関節炎の影響を全体的に考慮した場合の現在の状態」を、VASあるいはLikert法により評価してもらう。

(modified Health Assessment Questionnaire) が質問項目も少なく、実用的である<sup>4)</sup>。関節のX線所見評価法にはSharp分類とLarsen分類があるが、簡便なLarsen分類がよく使用される。ACRコアセットには採用されなかったが、朝のこわばりの持続時間、疲労感の出現、握力などは有用な指標となる。また、関節外症状とリウマトイド因子は、長期的な予後と関連ある重要な所見である。

治療前後はACRコアセットの各指標について評価し、相対的な変動からACR予備改善基準に従って効果を判定する(表2)<sup>5)</sup>。実際には、DMARD開始あるいは変更後には、疼痛・圧痛関節数、腫脹関節数、患者の疼痛評価、患者および医師の疾患活動性の全般評価、赤沈値、血清CRP値の評価を1カ月ごとに実施し、2～3カ月後の効果判定の際には患者の身体機能評価を行う。遅効性であるDMARDの有効性の判定には、各薬剤の予測される効果発現時期を理解しておくことが必要である。効果不十分と判断した場合には治療は変更されるべきである。有効例では、その後も定期的にACRコアセットにより再評価し、治療薬の効果を追跡する。X線検査所見は一般的に1年ごとに評価するが、病期の進行した患者では関節破壊および関節機能に対する評価は困難となる。

### III 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID)

NSAIDの鎮痛および解熱作用は、プロスタグランジン(PG)生成における律速酵素シクロオキシゲナーゼ(COX)の活性阻害による。PGは、細胞膜リン脂質より遊離されたアラキドン酸を基質として生成される多様な活性分子群である。COXには現在3種類のアイソザイムが存在することが知られている。最近発見されたCOX-3は主に神経系に発現され、体温調節や痛覚に関与すると推測されている<sup>6)</sup>。COX-1は

表2 アメリカリウマチ学会の予備改善基準

次の①および②を満たす場合に「改善」と判定する
① 次の両項目において20%以上の改善
1. 疼痛・圧痛関節数
2. 腫脹関節数
② 次の5項目のうち3項目において20%以上の改善
3. 患者の疼痛評価
4. 患者の疾患活動性の全般的評価
5. 医師の疾患活動性の全般的評価
6. 患者の身体機能評価
7. 赤血球沈降速度または血清CRP値

多様な臓器に構成的に発現され、恒常性維持に関与するとされ、上部消化管では粘膜防御に重要な役割を担う。一方、COX-2はマクロファージなどの炎症性細胞では活性化に伴い誘導され、疼痛、滲出などの炎症過程に関与する(図1)<sup>7)</sup>。従来のNSAIDは両方のCOXを阻害するため、胃腸傷害の発生が副作用として重大な問題であった。選択的COX-2阻害薬は、消化管障害の少ないNSAIDとして開発されたものである。RAではNSAIDが長期間使用され、またステロイドと併用される場合も多いため、胃腸傷害の発生リスクが高い。特に、高齢者では腹痛などの自覚症状もなくNSAID潰瘍の出血や穿孔で重篤となることがあり、関節痛の軽減には少量ステロイドの方がむしろ安全性に優れているとする考え方もある。

RAの治療でNSAIDの主要な役割は疼痛と腫脹の軽減にあり、疾患の自然歴を改善し関節破壊を防止することはない。したがって、疾患活動性が低下し、関節痛の軽減がみられたら可及的にNSAIDは減量あるいは中止する。現在、欧米においては選択的COX-2阻害薬であるセレコキシブ、ロフェコキシブなどのコキシブ系薬剤がNSAIDの主流となっている。しかし、わが国ではコキシブ系薬剤は承認されておらず、COX-2選択性の高いNSAIDとしてはメロキシカムとエトドタクが市販されている。現在さらにCOX-2選択性の高い薬剤が開発中であるが、一方で選択性の

増大に伴う血栓症の誘発を指摘する報告がある<sup>8)</sup>。その原因としては、血小板のトロンボキサンX<sub>2</sub>産生に伴う血小板凝集能が保持された状態で、血管内皮細胞のPGI<sub>2</sub>の産生が阻害され血管の収縮および血小板凝集の誘発が起こるためと推測されている(図1)。

#### IV ステロイド

ステロイドは副腎皮質ホルモンの類似構造薬で、優れた免疫抑制および抗炎症作用をもつ。ステロイドは細胞質内のグルココルチコイド受容体(GR)に結合した後に、主に二つの機序により作用を発現する(図2)<sup>9)</sup>。ステロイド結合GRは、トランス作用転写因

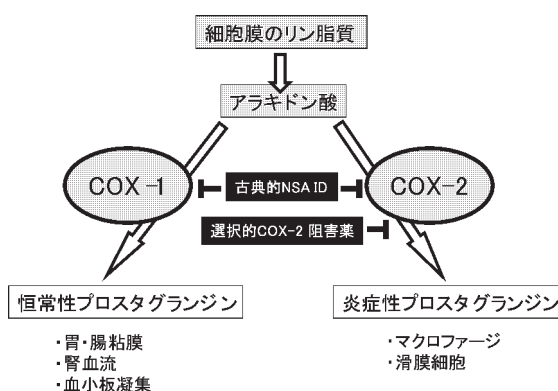


図1 プロスタグランジン生成とシクロオキシゲナーゼ  
COX：シクロオキシゲナーゼ  
NSAID：非ステロイド性抗炎症薬

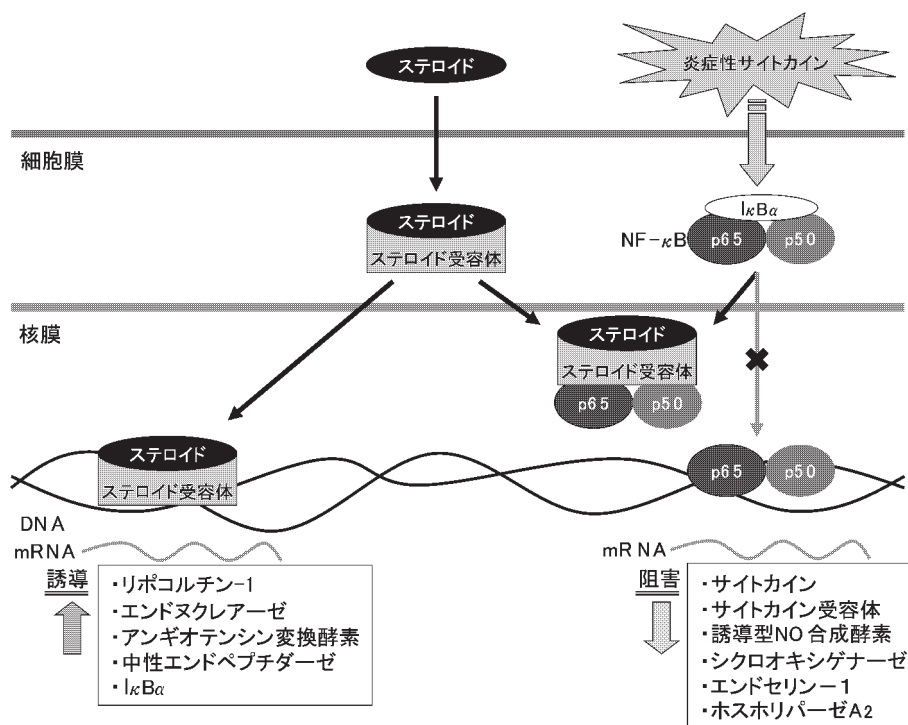


図2 ステロイドによる抗炎症作用の分子機構



子としてリポコルチン(アラキドン酸代謝を抑制), I- $\alpha$ Ba 蛋白(転写因子 NF- $\kappa$ B の活性化を抑制)などの免疫および炎症反応に対して抑制機能をもつタンパクを誘導する。一方, 活性化された GR は NF- $\kappa$ B や AP-1 などの転写因子の DNA 結合反応を阻害し, 炎症性分子の転写活性化を抑制する。NF- $\kappa$ B はサイトカインや接着分子など多様な炎症性分子の転写活性化を誘導する重要な因子として知られている。

ステロイドは RA 関節内の炎症性細胞の活性化および機能を抑制するが, 病態を根本的に改善できないのは歴史的にも明らかである。期待できる効果は迅速かつ確実な炎症の抑制で, 長期間持続することはない。したがって, 効果の限界をよく理解した上で, ステロイドの抗炎症作用を活用する投与方法を考える必要がある。活動期 RA に対するステロイド投与量は, 炎症とその症状を抑制できる必要最小限にとどめるべきで, プレドニゾロン (PSL) 換算で 1 日量 10mg 以下が基本となる<sup>10)</sup>。実際には, PSL 5 mg/日を超えると投与量に応じて副作用の発生が増加するため, PSL 5 mg/日を基準として, 患者の年齢, 既往歴, 罹病期間, 病期, 疾患活動性, 関節外症状の有無などを勘案し, 投与量を設定する。活動性が低下した場合には漸減し, 可能ならば離脱を図る。

1995年に Kirwan ら<sup>11)</sup>は, 発症 2 年以内の RA 患者を対象とした無作為化比較試験により, DMARD との併用療法においてステロイドが関節破壊を抑制しうることを明らかにした。この抗リウマチ作用については現在なお議論されているが, 早期では DMARD を中心とする積極的な治療体系の中に, 確実な抗炎症作用をもつステロイドを加えることにより関節障害の進行をより強力に抑制できる可能性を示している。2002 年の ACR 治療ガイドラインではステロイド療法が積極的な選択肢となっている<sup>10)</sup>。

PSL 30mg/日以上 の多量のステロイドが適応となるのは, 主に皮膚潰瘍, 多発性単神経炎, 冠動脈炎などの血管炎, 心外膜炎, 急性間質性肺炎などの関節外病変を合併した場合である。強い関節炎または発熱などの全身性炎症反応を伴う活動性の高い患者でも使用されることがある。さらに, 重篤な臓器障害を合併し, 緊急かつ強力な治療を要する場合には, ステロイドパルス療法(メチルプレドニソロン 500~1,000mg/日点滴静注)が有用である。

ステロイドは, 全身の臓器に多彩な副作用を起こしうる(表 3)。PSL 平均 6.1mg/日の使用で, 骨折は 3.9 倍,

表 3 ステロイドの副作用

臓器	副作用
眼	白内障*, 緑内障*
内分泌臓器	耐糖能異常・糖尿病*, 視床下部-下垂体-副腎皮質不全*
皮膚	紫斑・皮膚萎縮・皮膚脆弱性*, 多毛症*, 創傷治癒遷延化
筋・骨格系	骨粗鬆症*, 筋症・筋脱力, 骨壊死
消化管系	消化性潰瘍, 膵炎, 腸管穿孔・憩室穿孔
心・血管系	高血圧, 脂質代謝異常, 動脈硬化
神経系	認知障害, 精神病
生殖器	流産
免疫系	易感染性

\*: 少量でも出現しやすい副作用

感染は 8.0 倍, 胃腸傷害は 3.3 倍増加することが報告されている<sup>12)</sup>。骨粗鬆症, 耐糖能異常, 胃腸障害, 易感染性などは重大な副作用で, 易骨折性の原因となる骨粗鬆症は RA の関節機能障害を増悪させる要因となる。RA では疾患自体が骨粗鬆症の誘因となり, ステロイドによる炎症抑制は骨粗鬆症を抑制する場合もある。しかし, ステロイドは骨形成を抑制し骨吸収を促進する活性をもち, 多くの患者で骨粗鬆症を起こす。RA 患者の骨塩量の追跡調査では, PSL 5 mg/日以上で腰椎椎体骨塩量が用量依存性に減少していた<sup>13)</sup>。したがって, PSL 5 mg/日以上 の長期投与では, カルシウム摂取 (1,500mg/日以上), ビタミン D 製剤, ビスホスホネート製剤による予防的治療が必要である<sup>14)</sup>。

## V 疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD)

### A 従来の DMARD

わが国では注射・経口金製剤, D-ペニシラミン, プシラミン, サルファサラジンなどが従来使用されていたが, MTX の使用が最近増加しており, 抗 TNF 阻害薬やレフルノミドが新たに治療薬として加わった(表 4)。いずれの薬剤も関節炎の抑制効果を比較的長期間にわたり期待できる。古典的な DMARD の特徴は, 遅効性で, 薬剤に対する反応に個人差が大きいことである。無効な患者も少なくないが, 治療開始前に予測する方法はない。

2002 年の ACR 治療ガイドラインでは, 活動性のある患者には診断後 3 カ月以内に DMARD の開始が必要としている<sup>10)</sup>。DMARD が有効な場合には, 関節症状の軽快, 身体機能の改善, 関節障害の抑制などが期待できる。DMARD を選択する際には, 疾患の重

表4 主な疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD)

DMARD	投与法	効果発現期間	副作用
金チオリンゴ酸ナトリウム	10-25mg/1-4週 筋注	3-6カ月	発疹, 口内炎, 蛋白尿, 骨髄抑制, 血小板減少
オーラノフィン	3-6mg/日 経口	4-6カ月	頻度は少ないが注射金剤と同様の副作用, 下痢
D-ペニシラミン	100-300mg/日 経口	3-6カ月	発疹, 口内炎, 味覚異常, 蛋白尿, 骨髄抑制, 自己免疫疾患誘発
ブシラミン	100-300mg/日 経口	2-3カ月	発疹, 蛋白尿, 骨髄抑制, 間質性肺炎, 自己免疫疾患誘発, 黄色爪
サルファサラジン	0.5-2.0g/日 経口	1-3カ月	嘔気, 下痢, 頭痛, 発疹, 日光過敏症, 肝障害, アレルギー反応, 顆粒球減少症
メトトレキサート	4-15mg/週 経口	1-2カ月	嘔気, 口内炎, 肝障害, 発疹, 脱毛, 骨髄抑制, リンパ節腫大, 催奇性
インフリキマブ	3mg/kg で0, 2, 6週 目に投与, その後8週 ごと	1-8週	注入反応, 易感染性, SLE 様反応, 脱髄性神経疾患
エタネルセプト	点滴 25mg で週2回 皮下注	2-8週	注射部位反応, 易感染性, SLE 様反応, 脱髄性神経疾患
レフルノミド	50-100mg/日で3日間 投与, その後10-20mg/日 で維持 経口	1-2カ月	下痢, 腹痛, 発疹, 脱毛, 肝障害, 高血圧, アレルギー反応, 催奇性

SLE: 全身性エリテマトーデス

症度に加え, 患者の副作用のリスク (年齢, 既往歴, 肺病変の有無, 腎機能, 肝障害など) を評価した上で, 各薬剤の副作用のプロフィール (表4) を考慮し使い分ける。併用療法では比較試験によりその併用効果が十分に証明された組合せは少ないが, シクロスポリンはMTXの効果を増強させる<sup>15)</sup>。最近, ミノサイクリンに抗リウマチ作用があることが報告されており, 副作用は前庭・聴覚症状 (眩暈など), 消化器症状, 色素沈着などで, 他のDMARDを選択できない場合には試みる価値はある<sup>16)17)</sup>。

#### B メトトレキサート (MTX) 少量間歇投与法

MTXは他のDMARDと比較すると速効性で, 高い有効率と継続率が証明されている<sup>18)</sup>。また, MTXがRA患者の心血管系イベントの発生を抑制し, 生命予後を改善することが報告されている<sup>19)20)</sup>。現在, 米国ではMTXが第一選択薬として使用され, 標準的DMARDとなっている<sup>10)</sup>。わが国では1999年にMTX 2mgカプセルが抗リウマチ薬として承認された。

MTXは60~80%が腸管より吸収される。細胞内で多価のグルタミン酸基が付加され安定した活性型となり, 持続的な作用を発揮する。主に腎尿細管より排泄されるため, 腎機能低下のある患者には注意が必要である。MTXは葉酸還元酵素阻害薬で, 葉酸依存性

のプリンおよびピリミジン代謝を阻害し細胞分裂を停止させる。しかし, 少量投与による抗炎症作用には, 免疫抑制活性をもつアデノシン分泌の促進, および炎症反応で必要となるメチル基転換反応の阻害が重要であると推定されている<sup>21)</sup>。

MTXのよい適応は, 疾患活動性が高く予後不良な患者である。少量間歇投与法がとられ, 欧米では7.5mg/週より開始し, 効果が得られるまで10~25mg/週に漸増する<sup>10)</sup>。投与法は12時間ごとの分割投与が一般的であるが, コンプライアンスを考慮して1週間の総投与量を1日1回でまとめて投与する方法もある。しかし, わが国では分割投与で用量上限は8mg/週で承認されているため, MTXを4mg/週で開始し, 効果不十分な場合には4~8週間ごとに2mgずつ漸増していく。効果減弱 (エスケープ現象) の場合にも, 増量により効果が回復することが多い。MTXの最大改善効果は15mg/週前後で得られることから, 治療抵抗性の患者では増量の意義をよく説明し同意を得た上で, 副作用に注意しながら15~20mg/週まで投与してみる価値はある。

MTXの副作用で, 消化器症状は多いが一般的に軽症である。肝機能異常も多いが, 軽度の肝酵素上昇は減量あるいは葉酸製剤の併用により経過をみる。なお,

アルコール常飲やウイルス性肝炎患者では使用しない。骨髄抑制はまれな副作用であるが、腎機能が低下した高齢者で見られる。重篤な症例では、還元型葉酸製剤（ロイコボリン）による救命療法が必要である。早期発見には平均赤血球容積（MCV）上昇が役立つ。急性間質性肺炎は1～2%にみられる重篤な副作用で、長期間投与後にも出現し、亜急性に経過することもある。病態的には過敏性肺炎で、胸部X線所見で肺間質と肺胞の浸潤陰影を示し、乾性咳嗽、息切れ、呼吸困難、発熱などの症状が出現する。酸素飽和度（90%以下）や一酸化炭素肺拡散能（DLCO；70%以下）が低下するが、白血球増多は軽度である（15,000/mm<sup>3</sup>以下）<sup>22)</sup>。治療にはステロイドを使用し、重症例ではパルス療法が必要となる。消化器症状、肝障害、骨髄抑制は中毒性の副作用で葉酸補充が有効なこともあるが、肺炎にはアレルギー機序が関与し、葉酸補充に予防効果はない。

## VI TNF 阻害薬および新規免疫抑制薬

### A RA におけるサイトカイン発現異常<sup>23)24)</sup>

RA の関節滑膜では、マクロファージ様（A型）および線維芽細胞様（B型）の表層細胞の増生と表層下の血管新生に伴う CD4<sup>+</sup>T 細胞主体のリンパ球およびマクロファージの浸潤を認める。活動期には多様なサイトカインが過剰に産生されネットワークを形成し、滑膜病変部に特徴的な血管新生、炎症性細胞の浸潤と活性化、線維芽細胞の増殖、軟骨・骨基質の変性と破壊などを起こす。特にマクロファージが産生する TNF- $\alpha$  とインターロイキン-1（IL-1）は多くの重複する炎症性活性をもち、相乗作用により接着分子の発現、好中球の遊走と活性化、滑膜線維芽細胞の増殖、タンパク分解酵素の産生、破骨細胞の活性化などを誘導する。また、他のサイトカインを誘導する強い活性をもち、サイトカインカスケードの最上流に位置する（図3）。さらに、ホルモン様作用により、発熱、肝の急性反応性物質の産生、血小板増多、貧血などの全身性炎症反応を誘導する。

RA 関節内での T 細胞のサイトカイン産生は弱いが、インターフェロン- $\gamma$ 、IL-17 などの Th1 型のサイトカインが優位に発現されている。これらのサイトカインは、活性化 T 細胞の表面分子とともにマクロファージや滑膜線維芽細胞の機能を活性化することにより、持続的な炎症と関節破壊に関与しているものと推測されている。

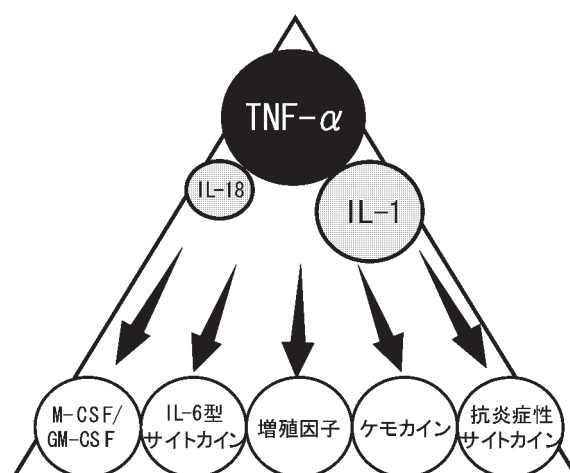


図3 関節リウマチにおけるサイトカインカスケード

### B TNF 阻害薬

RA の病態における TNF- $\alpha$  の中心的役割が明らかになり、その活性を選択的に阻害する治療薬の開発が進められてきた。現在、遺伝子工学技術により作成された中和抗体および可溶性受容体が臨床応用され（図4）、中和抗体には IgG<sub>1</sub> の TNF- $\alpha$  結合部位ドメインがマウス由来であるキメラ型（インフリキシマブ）と完全ヒト型（アダリムマブ）が、可溶性受容体では II 型受容体（p75）を IgG<sub>1</sub>Fc で二量体化したヒト p75 TNF 受容体-IgG<sub>1</sub>Fc 融合蛋白（エタネルセプト）がある<sup>25)</sup>。わが国ではインフリキシマブが本年7月に抗リウマチ薬として承認され、エタネルセプトも来年には使用可能となる。いずれも TNF- $\alpha$  に結合することにより受容体への機能的結合を阻害し、TNF- $\alpha$  の代謝を促進する。また、中和抗体では膜結合型 TNF- $\alpha$  の結合を介して産生細胞を障害し、可溶性受容体ではリンホトキシンに結合しその活性を阻害するなど異なった作用機序もつ。インフリキシマブではマウスタンパクに対する中和抗体の出現に伴う効果減弱が起こりうるが、この反応は MTX により抑制されるため<sup>26)</sup>、RA では MTX との併用で承認されている。

TNF 阻害薬は従来の DMARD で無効な症例にも優れた有効性を示し、速効性である。また、関節破壊に対する明らかな抑制効果を認める。十分な忍容性は示されているが、TNF- $\alpha$  が感染防御にも重要であることから、重症および日和見感染（敗血症、結核症、非定型的好酸菌症、真菌感染など）の合併が問題となる。結核症の多くは再活性化されたもので、治療開始早期に粟粒結核や肺外結核で発症する<sup>27)</sup>。わが国の結核罹患率は高く、適応を決定するには潜在化結核に



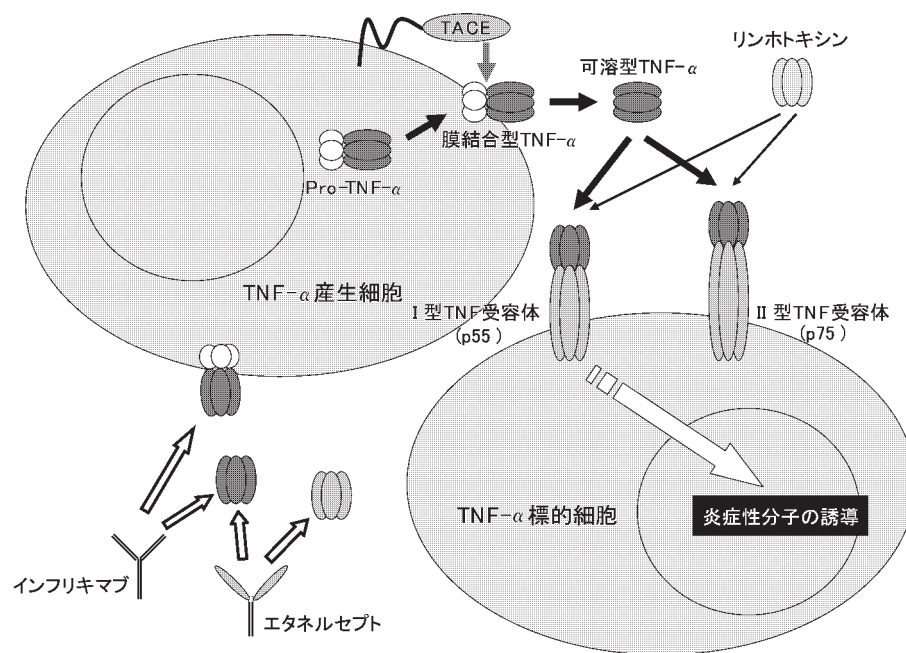


図4 腫瘍壊死因子 (TNF- $\alpha$ ) の産生と作用発現  
TACE : TNF- $\alpha$  変換酵素

注意する必要がある。そのほか、脱髄性中枢神経疾患（多発性硬化症など）、再生不良性貧血などの合併が報告されている。また、抗二本鎖DNA抗体が出現し、まれに全身性エリテマトーデス様の症状が出現することがある。

他の抗サイトカイン療法では、米国ではIL-1活性を阻害する遺伝子組換えIL-1受容体拮抗物質（アナキンラ）が治療薬として承認されている<sup>25)</sup>。また、わが国で開発されたヒト型化抗IL-6受容体抗体（アトリズマブ）も、RAに対して優れた有効性を示す<sup>28)</sup>。

### C レフルノミド

レフルノミドはT細胞特異的な免疫抑制薬で、従来のものとは異なる化学構造をもつイソキサゾール系薬剤である。生体内ではイソキサゾール環が開環して、活性代謝産物A771726に変換される。このA771726は腸肝循環されるため、血中半減期が2週間余りと長いのが特徴である。その主要な作用点はピリミジン新合成系の律速酵素であるジヒドロオロト酸脱水素酵素の可逆的な阻害にあり、細胞内核酸濃度を低下させる。活性化T細胞ではウリジン-リン酸（UMP）の合成が低下し、その結果p53遺伝子が活性化され、G1期で細胞周期が停止しアポトーシスが誘導される<sup>29)</sup>。

レフルノミドは、血漿濃度を短期間に有効濃度に到達させるため100mgで朝1回3日間投与した後に、10~20mg朝1回で維持投与する。その有効性はサル

ファサラジンおよびMTXとほぼ同等で、効果発現は比較的早い（4週間前後）。また、患者の身体機能や生活機能の改善および関節障害の抑制に優れた効果をもつ<sup>30)</sup>。副作用で多いのは消化器症状（下痢）、皮疹、脱毛などで、肝障害は時に重症化することがあり注意を要する。重篤な副作用が発生した場合には、コレステラミンの投与により腸肝循環を阻害し、排泄を促す必要がある。

わが国で開発された免疫抑制薬であるタクロリムスも、RAに対する有効性が報告されている<sup>31)</sup>。主な副作用は消化器症状、神経症状（不安、振戦）、尿路感染症、腎機能障害で、定期的な腎機能検査が必要である。

### VII おわりに

TNF阻害薬やレフルノミドが新たに登場し、RAの薬物治療は大きな変革期に突入した。今後さらに新たな抗サイトカイン療法や特異的免疫抑制薬が開発され、寛解の導入と関節破壊の防止という治療目標は近い将来達成されるものと期待される。しかしながら、新規の薬剤では、その高い薬価による患者の大きな経済的負担が新たな問題として提起されている。これらの薬剤は、長期的な安全性とともに、治療に伴う医療経済上および社会的な利益についても明らかにしていく必要がある。

文 献

- 1) Pincus T, Wolfe F, Callahan LF : Introduction : Updating a reassessment of traditional paradigms concerning rheumatoid arthritis. In : Wolfe F, Pincus T (eds), Rheumatoid arthritis : Pathogenesis, assessment, outcome, and treatment. pp 1-74, Marcel Dekker, New York, 1994
- 2) American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines : Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 39 : 723-731, 1996
- 3) Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, Furst D, Goldsmith C, Kieszak S, Lightfoot R, Paulus H, Tugwell P, Weinblatt M, Widmark R, Williams HJ, Wolfe F : The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 36 : 729-740, 1993
- 4) Pincus T, Summey JA, Soraci SA Jr, Wallston KA, Hummon NP : Assessment of patient satisfaction in activities of daily living using a modified standard health assessment questionnaire. *Arthritis Rheum* 26 : 1346-1353, 1983
- 5) Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, Katz LM, Lightfoot R Jr, Paulus H, Strand V, Tugwell P, Weinblatt M, Williams HJ, Wolfe F, Kieszak S : American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 38 : 727-735, 1995
- 6) Warner TD, Mitchell JA : Cyclooxygenase-3 (COX-3) : filling in the gaps toward a COX continuum ? *Proc Natl Acad Sci USA* 99 : 13371-13373, 2002
- 7) Turini ME, DuBois RN : Cyclooxygenase-2 : a therapeutic target. *Annu Rev Med* 53 : 35-57, 2002
- 8) Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ : Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 286 : 954-959, 2001
- 9) Buttgerit F, Wehling M, Burmester G-R : A new hypothesis of modular glucocorticoid actions. *Arthritis Rheum* 41 : 761-767, 1998
- 10) American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines : Guidelines for the management of rheumatoid arthritis : 2002 update. *Arthritis Rheum* 46 : 328-346, 2002
- 11) Kirwan JR, The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group : The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 333 : 142-146, 1995
- 12) Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, Brasington R, Burmeister LF, Zimmerman B, Kohler JA, Furst DE : Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis : an analysis of serious adverse events. *Am J Med* 96 : 115-123, 1994
- 13) Buckley LM, Leib RS, Cartulard KS, Vacek PM, Cooper SM : Effects of low dose corticosteroids on the bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 22 : 1055-1059, 1996
- 14) American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines : Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 42 : 1791-1801, 1996
- 15) Tugwell P, Pincus T, Yocum D, Stein M, Gluck O, Kraag G, McKendry R, Tesser J, Baker P, Wells G : Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 333 : 137-141, 1995
- 16) Tilley BC, Alarcon GS, Heyse SP, Trentham DE, Neuner R, Kaplan DA, Clegg DO, Leisen JC, Buckley L, Cooper SM, Duncan H, Pillemer SR, Tuttleman M, Fowler SE : Minocycline in rheumatoid arthritis. A 48-week, double-blind, placebo-controlled trial. MIRA Trial Group. *Ann Intern Med* 122 : 81-89, 1995
- 17) 川中紀邦, 山村昌弘, 橋本洋夫, 岡本英之, 守田吉孝, 河島昌典, 相田哲史, 岡本 享, 槇野博史 : 慢性関節リウマチに対するミノサイクリンの有用性の検討. *リウマチ* 38 : 801-809, 1998
- 18) Weinblatt ME, Kaplan H, Germain BF, Block S, Solomon SD, Merriman RC, Wolfe F, Wall B, Anderson L, Gall E, Torretti D, Weissman B : Methotrexate in rheumatoid arthritis. A five-year prospective multicenter study.



- Arthritis Rheum 37 : 1492-1498, 1994
- 19) Krause D, Schleusser B, Herborn G, Rau R : Response to methotrexate treatment is associated with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 43 : 14-21, 2000
  - 20) Rewald E, de las Mercedes Francischetti M : Methotrexate treatment and mortality in rheumatoid arthritis. *Lancet* 360 (9339) : 1097, 2002
  - 21) Cronstein BN, Merrill JT : Mechanisms of the effects of methotrexate. *Bull Rheum Dis* 45 : 6-7, 1996
  - 22) Kremer JM, Alarcon GS, Weinblatt ME, Kaymakcian MV, Macaluso M, Cannon GW, Palmer WR, Sundry JS, St Clair EW, Alexander RW, Smith GJ, Axiotis CA : Clinical, laboratory, radiographic, and histopathologic features of methotrexate-associated lung injury in patients with rheumatoid arthritis. A multicenter study with literature review. *Arthritis Rheum* 40 : 1829-1837, 1997
  - 23) Feldmann M, Brennan FM, Maini RN : Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol* 14 : 397-440, 1996
  - 24) Smolen JS, Steiner G : Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Drug Discov* 2 : 473-488, 2003
  - 25) Arend WP : The mode of action of cytokine inhibitors. *J Rheumatol Suppl* 65 : 16-21, 2002
  - 26) Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, Antoni C, Leeb B, Elliott MJ, Woody JN, Schaible TF, Feldmann M : Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor a monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 41 : 1552-1563, 1998
  - 27) Weisman MH : What are the risks of biologic therapy in rheumatoid arthritis? An update on safety. *J Rheumatol Suppl* 65 : 33-38, 2002
  - 28) Choy EHS, Isenberg DA, Garrood T, Farrow S, Ioannou Y, Bird H, Cheung N, Williams B, Hazleman B, Price R, Yoshizaki K, Nishimoto N, Kishimoto T, Panayi GS : Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Arthritis Rheum* 46 : 3143-3150, 2002
  - 29) Fox RI, Herrmann ML, Frangou CG, Wahl GM, Morris RE, Strand V, Kirschbaum BJ : Mechanism of action for leflunomide in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol* 93 : 198-208, 1999
  - 30) Laan RF, van Riel PL, van de Putte LB : Leflunomide and methotrexate. *Curr Opin Rheumatol* 13 : 159-163, 2001
  - 31) Furst DE, Saag K, Fleischmann MR, Sherrer Y, Block JA, Schnitzer T, Rutstein J, Baldassare A, Kaine J, Calabrese L, Dietz F, Sack M, Senter RG, Wiesenhutter C, Schiff M, Stein CM, Satoi Y, Matsumoto A, Caldwell J, Harris RE, Moreland LW, Hurd E, Yocum D, Stampler DA : Efficacy of tacrolimus in rheumatoid arthritis patients who have been treated unsuccessfully with methotrexate : a six-month, double-blind, randomized, dose-ranging study. *Arthritis Rheum* 46 : 2020-2028, 2002

(H 15. 8. 21 受稿)