

# 関節リウマチの治療戦略

早朝カンファランス 2004.9 仲田

Review article : Therapeutic Strategies for Rheumatoid Arthritis,

NEJM 350;25, June 17,2004

関節リウマチは成人の 0.8%に見られ女性：男性は 3 : 1 である。最近 TNF- $\alpha$  や interleukin-1 をターゲットにした治療が始まった。RA は早期診断と早期治療が重要でありまた DMARDS の併用療法が非常に有効である。

## 早期診断と治療

RA 患者は診断時すでに 30%で bony erosion が既があり 2 年で 60%に達する。

診断後 3 ヶ月以内に DMARDS を開始することが決定的に重要でありそれ以後での開始では 5 年時点での関節破壊はより多くなる。診断は 7 つの診断 criteria による。

朝のこわばり、 3 箇所以上の関節破壊、 手関節の炎症、 対称性関節炎、 リウマチ結節、 リウマチ因子、 X 線変化。

ウイルス性関節炎も数週続くことはあるので最初の 4 項目は 6 週持続しなければならない。CCP(cyclic citrulinated peptide)の感度は 90-98%と高く初期診断に有用。特異性は 50-65%。CCP は RA 発症数年前に既に出現する。

RA 治療による改善の判定は ESR や CRP の他に ACR20 ( American College of Rheumatology の圧痛関節数、腫脹関節数、自身の痛み評価、自身の病気活動度評価、肉体的機能評価、炎症反応などが 20%以内改善 ) がよく使われる。最近は有効な薬物が増え ACR50 を目標にすることも多くなった。

## NSAIDS

RA が診断される前の最初の数週で有用。とりあえず症状を抑えられる。NSAIDS は RA 進行を遅らせることはできないので DMARDS と併用すべきである。

COX-2 inhibitor により消化性潰瘍発生は 50%減らせる。ただし COX-2 の効果は従来の NSAIDS に勝るものではない。NSAIDS に PPI 併用してもよい。NSAIDS も COX-2 も水分貯留、高血圧悪化、腎障害を起こすことがある。COX-2 で血栓ができやすいことが最近報告されている。

## ステロイド

最近の報告でステロイドは X 線でのリウマチ進展を遅らせることがはっきり証明された。Predonine10mg/日以下が 30-60%の患者で使われている。ステロイドを使用しているすべての患者はカルシウム 1-1.5 g/日と VitaminD(800IU/日)を併用すべき。Bisphosphonate 併用で脊椎圧迫骨折を 70%減らせる。

## Synthetic DMARDS

MTX (リウマトレックス)、sulfasalazine (アザルフィジン)、gold(筋注シオゾール)、penicillamine (メタルカプターゼ) の効果は metaanalysis では同じくらいである。

今日 penicillamine (メタルカプターゼ) はその毒性ゆえ、経口 gold (リドーラ) はその弱い効力のゆえめったに使われない。

MTX は長期寛解を起こす可能性が高く初期治療として最も使われる。 MTX は RA 患者の死亡率を、使わなかった場合に比べ著明に改善する (odds ratio 0.4) 。MTX に folic acid (フォリアミン 5 mg/C) 1-3mg/日または folinic acid 2.5-5mg を MTX 投与後 12-24h で投与することにより MTX の効力を減ずることなく副作用を著明に減らせる。 MTX は 17.5-30mg/週で最も効果的だが経口での吸収は変動が大きい。

Leflunomide は新しい DMARDS であるが sulfasalazine や MTX 中等量に匹敵する。

Sulfasalazine は RA 治療に開発された最初の DMARD であり MTX と同等の効果がある。 米国で DMARDS 併用療法に最も使われている薬 である。

Gold 筋注は RA の寛解を起こしやすいが MTX に比し毒性も強い。投与が面倒であることとその毒性が欠点。

かつては DMARDs は RA に対し奥の手として使われたが現在はできるだけ早く開始する。 MTX 使用には albumin, GOT, GPT を 4 ~ 6 週毎計測し GOT, GPT が上昇したら MTX 量を減らし上昇が継続するようなら中止する。 MTX、leflunomide は催奇形性があり出産の可能性のある女性は出産コントロールをキチットする。 Subacute pneumonitis は MTX の稀な副作用(世界で 51 例)であるが致命的である。 X 線でこれを疑ったら MTX は即中止。

Hydroxychloroquine は 6.5mg/kg of lean body mass 以下で使用するが網膜障害予防の為、年 1 回眼科受診する。

ミノマイシン (minocycline) が RA に有効であることが分かってきた。 RF (+) の RA 患者で有効率は 65% (placebo 33%) 。作用機序ははっきりしない。長期使用で 30% で色素沈着が見られる。

## Biologic DMARDS

TNF- を阻止する biologic DMARDS : infliximab (レミケード), etanercept, adalimumab  
Interleukin-1 を阻止する biologic DMARDS : anakinra

## DMARDS 併用療法

米国で RA 治療されている患者の最低 1/3 は DMARDS 併用療法を受けている。

MTX 単独で ACR50 を達成したのは 33%、MTX + sulfasalazine+hydroxychloroquine で 77% だった。併用療法で副作用は増えなかった。

3つの trials で 併用療法が単独療法より優れていることが示された。 MTX との併用薬としては etanercept, infliximab (レミケード), anakinra, adalimumab, cyclosporine, sulfasalazine, hydroxychloroquine, sulfasalazine+hydroxychloroquine, leflunomide など。

## RA の初期治療

RA 治療で重要なのは早期に RA 診断することと DMARD を開始することである。

初期治療としては MTX を選択することが多い。 但し、肝、腎障害、酒を飲む者、妊婦は不可。 DMARD に少量ステロイド (PSL 5 ~ 7.5 mg) を併用することには議論があるが DMARD が効き出すまでのつなぎとして PSL を併用することが多い。 DMARD が効きだせば PSL は tapering する。

MTX (リウマトレックス 2 mg/C : 日本では 2 mg を 12 時間毎 3 回投与し 5 日休薬、増量は 1 回 8 mg まで) は 7.5 ~ 15 mg 経口/週で開始し効なければ 1 ~ 2 ヶ月毎、5 mg ずつ増量して 20 ~ 30 mg/週まで増加。 効なければ MTX 皮下注にするか他の DMARD s の追加を考える。 一番コストの安いのは MTX に sulfasalazine ± hydroxychloroquine である。 これらの併用 3 ヶ月で改善のない場合は MTX に TNF inhibitor (infliximab, etanercept, adalimumab) があるいは leflunomide を併用する。

## RA の合併症

RA で死亡率にもっとも影響する 3 大疾患は感染、骨粗鬆症、心血管疾患である。

RA では感染のリスクは 2 倍になるので RA の全患者はインフルエンザと肺炎球菌のワクチンを受けるべきである。 MTX 使用前にワクチンを投与したほうが免疫反応は良い。 免疫抑制剤を使用している患者では live vaccine は避けよ。 TNF inhibitor を使用する場合は結核の既往がないか確認せよ。 RA では骨粗鬆症発生は 2 倍になる。骨粗鬆症がある時は bisphosphonate を併用することによりステロイドを併用していても骨折リスクを 70% 減らせる。 血管内膜の動脈硬化を起すのは炎症であり RA で動脈硬化の多い理由とする仮説がある。 禁煙は有効である。