トピックス

V. 評価

4. 副作用マネジメントとモニタリング

南木 敏宏

要 旨

関節リウマチに対する治療は生物学的製剤により格段の進歩がみられているが、より有効に安全に治療するためには、有効性のみならず副作用に関してもよく理解する必要がある。メトトレキサートを初めとする抗リウマチ薬は間質性肺炎、骨髄抑制などに注意し、また各薬剤の特徴にも留意して使用する。生物学的製剤は特に感染症に注意を要する。投与開始前の感染症予防のためのスクリーニング検査も含めたマネジメントが必要である。

〔日内会誌 101：2907～2913, 2012〕

Key words 関節リウマチ, 生物学的製剤, 感染症, 副作用

はじめに

関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) に対して、一般に抗リウマチ薬 (disease modifying antirheumatic drugs : DMARDs), 生物学的製剤が投与され、また補助的に非ステロイド系消炎鎮痛薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs) や副腎皮質ステロイド薬も用いられる。近年、発症早期より積極的な治療が行われるようになり、RAの予後は明らかに改善している。しかしその一方、治療に伴う副作用も問題となることがあり、副作用が予後に影響することや、副作用のためにその後のRA治療が困難になることもしばしばある。有効にまた安全にRA治療を

進めていく上で、副作用に対するマネジメントは非常に重要である。本稿では、RA治療における副作用に対する予防、モニタリング、およびその対処に関して、特に生物学的製剤を中心に概説する。

1. 治療開始前に

各々の治療薬には特徴があり、注意すべき副作用にも特徴がある。そのため、治療薬投与開始前に患者の状態をよく把握する必要がある。結核などの感染症の既往歴、家族歴、また薬剤に対するアレルギー歴をよく聴取する。高血圧、高脂血症、糖尿病、悪性腫瘍、肺疾患、心疾患、肝障害、腎障害などの既往や合併に関しても詳

東京医科歯科大学薬害監視学講座、膠原病・リウマチ内科

Rheumatoid Arthritis: Progress in Diagnosis and Treatment. Topics: V. Evaluation; 4. Management and monitoring against adverse events by treatment for rheumatoid arthritis.

Toshihiro Nanki : Department of Pharmacovigilance, Department of Medicine and Rheumatology, Tokyo Medical and Dental University, Japan.

トピックス

表 1. 主な抗リウマチ薬（DMARDs）の臓器別副作用（文献1より改変）

抗リウマチ薬	皮膚/粘膜	肝臓/消化管	肺	腎	血液	感染症	その他
メトトレキサート	口内炎 脱毛	肝酵素上昇 B型劇症肝炎	急性間質性肺炎		血球減少症 (汎, 白血球, 血小板)	肺炎 ニューモシスチス肺炎 サイトメガロ感染症 帯状疱疹	リンパ増殖性疾患
サラゾスルファピリジン	皮疹・痒痒感 Stevens-Johnson症候群 薬剤性過敏症症候群	肝酵素上昇 胃痛, 腹痛	好酸球性肺炎		血球減少症 (汎, 白血球, 血小板)		可逆的精子減少 伝染性単核球症様症状
ブシラミン	皮疹・痒痒感 口内炎	肝酵素上昇	間質性肺炎	蛋白尿 ネフローゼ			自己免疫疾患 黄色爪 味覚障害
レフルノミド	皮疹・痒痒感 脱毛 Stevens-Johnson症候群	下痢 肝酵素上昇 黄疸	急性間質性肺炎		血球減少症 (汎, 白血球, 血小板)	肺炎 ニューモシスチス肺炎 サイトメガロ感染症	血圧上昇
タクロリムス	皮疹・痒痒感	肝酵素上昇	間質性肺炎・増悪	血清 Cr・K値上昇		肺炎 ニューモシスチス肺炎	高血糖, 高血圧, 高尿酸血症

細な病歴を取る。さらに、検尿、血算、生化学検査、肝炎ウイルスなどの感染症、胸部X線などのスクリーニング検査を行い、治療薬を選択する。

2. 抗リウマチ薬（DMARDs）

DMARDs一般に注意すべき副作用としては、薬剤に対するアレルギー、骨髄抑制、肝障害、間質性肺炎（interstitial pneumonia：IP）などがあげられる（表1）¹⁾。これらに注意しながら、問診、定期的な検査などが必要になる。主なDMARDsの副作用に関して、その特徴を下記に記す。

1) メトトレキサート（methotrexate：MTX，リウマトレックス®）

MTXはRAに対するDMARDとしては最も広く用いられているが、重篤な副作用として、IP、

骨髄抑制があげられる。これらの副作用は早期の発見、対処が必要であるため、投与開始時に副作用に関して患者によく説明をすることが重要である。また腎障害がみられる場合にはMTXの血中濃度が上昇し副作用が出現しやすくなる。そのため腎障害がある患者にはMTXの投与は熟慮を要する。また投与中に腎障害が発生した際にはMTXは中止する。肝障害、口内炎などはよく見られる副作用である。骨髄抑制、肝障害、口内炎などはMTXの用量に依存する副作用であるが、副作用の軽減効果を期待して、葉酸の投与が行われる。葉酸製剤（フォリアミン®）5 mgをMTX投与最終日の翌日もしくは2日後に内服する。

MTXはB型肝炎を悪化させることがあり、またMTX投与の中止によりB型肝炎が悪化することもある。B型肝炎ウイルスキャリアーへの投与にはB型肝炎の治療を要する。また後述するよう

に近年免疫抑制により既往感染からのde novo B型肝炎が注目されている²⁾。HBs抗原だけではなく、HBs抗体、HBc抗体も測定し、既往感染に関してもスクリーニングが必要である。

リンパ増殖性疾患を発症することもある。その場合、MTXの中止のみで軽快することもある。

2) タクロリムス (プログラフ[®])

タクロリムスの投与により、間質性腎障害が発症することがある。一般検尿検査に加えて、尿中NAG、 $\beta 2$ ミクログロブリンの測定も行う。高血圧、高血糖などが見られることもあるため、高血圧、糖尿病患者では特に注意を要する。また、タクロリムスは多発性筋炎/皮膚筋炎などの膠原病に伴うIPの治療に用いられることもある。しかし、稀ではあるがタクロリムスがIPの誘因となることがあり、IPの発症や悪化にも注意が必要である。

3) レフルノミド (アラバ[®])

レフルノミド投与によるIPの発症・悪化が報告されている。IPを持つ患者への投与は慎重になるべきである。

4) ブシラミン (リマチル[®])

ブシラミンの投与により蛋白尿が出現することがあるため、定期的な検尿検査が必要となる。ブシラミンの中止のみで軽快することが多いが、ネフローゼ症候群に進展する際には副腎皮質ステロイド薬の投与が必要となる。

5) サラゾスルファピリジン (アザルフィジン EN[®])

サラゾスルファピリジンでは、発熱、皮疹などのアレルギー症状が見られることがある。

3. 非ステロイド系消炎鎮痛薬 (NSAIDs)

NSAIDsは、RA患者の疼痛軽減のために用いられることが多い。これまで広く紹介されてきている³⁾ので、詳細は割愛するが、NSAIDsは多くの種類があり、それぞれ特徴を有する。その

特徴をよく理解して、患者に合わせてNSAIDsを選択して使用する。

NSAIDs一般には、胃潰瘍などの消化管病変、腎障害が注意すべき副作用である。胃潰瘍などの既往のある患者にはcyclooxygenase (COX) 2選択性の高いNSAIDsの選択や、ミソプロストール、プロトンポンプ阻害薬などの併用を考慮する。また、腎機能障害を持つ患者には腎での活性が弱いとされているスリダクなどが望ましい。NSAIDsは気管支喘息を誘発することがあるため(アスピリン喘息)、気管支喘息の既往のある患者への投与は慎重に行うべきである。また、薬剤相互作用として、トルブタミド、ワルファリンカリウムの作用を増強することや、ニューキノロン系抗生剤との併用で痙攣の報告があり、これらの薬剤との併用には注意を要する。

4. 副腎皮質ステロイド薬

副腎皮質ステロイド薬も、RA患者の疼痛軽減や、全身状態の改善目的に一般に少量での投与が行われる。これまでに広く紹介されてきているため詳細は割愛する。副腎皮質ステロイド薬の副作用は非常に多彩であるが、主なものとしては、精神症状、消化管病変、高血圧、高血糖、高脂血症、易感染性、白内障、緑内障、骨粗鬆症、骨頭壊死などがあげられる。これらの既往、合併のある患者への投与には特に注意を要する。ステロイド薬を投与する際には、定期的な検査など行い、副作用出現時には早期に対処する。副作用の軽減のため、RAに対する治療はDMARDsや生物学的製剤を中心に疾患活動性をコントロールし、ステロイド薬は可能な限り減量・中止する。胃十二指腸潰瘍などの既往がある際には、プロトンポンプ阻害薬などの投与を検討する。骨粗鬆症は予防のためにも、ビスフォスフォネート製剤などを用いる。

トピックス

図. 生物学的製剤投与前の評価

表 2. 生物学的製剤（レミケード，エタネルセプト）投与中の重篤な感染症発症の危険因子

	相対危険比 (95%信頼区間)	p値
TNF阻害薬	1.97 (1.25-3.19)	0.0045
年齢 (10 歳ごとに)	1.45 (1.20-1.77)	<0.001
慢性肺疾患	1.77 (1.15-2.70)	0.009
糖尿病	1.20 (0.69-1.97)	0.49
平均DAS28(3/CRP) (1 増加するごとに)	1.33 (1.05-1.66)	0.015
平均MTX投与量 (>8.0 mg/週)	2.14 (1.15-3.87)	0.013
平均PSL投与量 (≥ 10 mg/日)	2.49 (1.08-5.50)	0.027

(文献 5 より改変引用)

5. 生物学的製剤

本邦では現在 6 種類の生物学的製剤（インフリキシマブ，エタネルセプト，トシリズマブ，アダリムマブ，アバタセプト，ゴリムマブ）が RA 患者に用いられている。生物学的製剤は RA に対して有効性が高く，積極的に投与されるようになってきているが，その一方で，感染症を初めとする副作用が問題となっている。RA に対して生物学的製剤（インフリキシマブ，エタネルセプト）を使用中に発生した重篤な有害事象では，感染症が最も多く約 40% を占めていた^{4, 5)}。その中で生物学的製剤との因果関係を否定でき

ないものでは，感染症が約 60% であった。また，生物学的製剤（インフリキシマブ，エタネルセプト，トシリズマブ）の継続率の解析により，生物学的製剤中止症例のうち副作用のために中止した症例は約 40% みられ⁶⁾，その内訳は，感染症が 37%，アレルギー反応 23%，感染症以外の呼吸器疾患 12%，その他，悪性腫瘍 7%，心血管疾患 4% であった。感染症以外の呼吸器疾患は大部分が IP である。RA に対して有用である生物学的製剤を継続して投与していくためには，副作用に注意し，その発症を予防することが重要である。

まず投与開始前に患者の状態を評価して(図)，副作用の予防などの必要性を検討する。

1) 感染症

生物学的製剤（インフリキシマブ，エタネルセプト）投与中の重篤な感染症を部位別にみると，51% を呼吸器感染症がしめる⁵⁾。その他，皮膚（22%），消化管（6%），尿路系（5%），骨関節（4%）の感染症がみられた。さらに呼吸器感染症の内訳を見ると，64% が細菌性肺炎，その他，真菌感染，気管支炎，非定型抗酸菌，膿胸，誤嚥性肺炎，感染性肺嚢胞であった。すなわち生物学的製剤投与中の患者には，感染症の発症，特に呼吸器感染症に留意すべきである。

RA治療中の重篤な感染症発症の危険因子を表2に示す。生物学的製剤（インフリキシマブ，エタネルセプト）の投与により感染症の発症リスクは約2倍上昇した⁵⁾。その他，高齢（年齢が10歳増えると感染症発症は1.5倍），慢性肺疾患の合併（1.8倍），disease activity score（DAS）28（3/CRP：1上昇すると1.3倍），MTXを8mg/週を超えて使用（2.1倍），副腎皮質ステロイド薬（プレドニゾロン（PSL）換算で10mg/日以上）の使用で2.5倍であった。高齢，慢性肺疾患の合併，RAの高疾患活動性患者，高用量のMTX，ステロイド薬の投与が感染症発症の危険因子と考えられ，こうした患者には感染症発症に対する注意がより必要となる。MTXに関しては高用量であっても危険因子にはならないとの報告もある。

感染症予防対策として，肺炎球菌ワクチン，インフルエンザワクチンの接種を推奨する⁷⁾。肺炎球菌ワクチンは一般には高齢者（65歳以上）への投与が勧められているが，生物学的製剤を投与している患者，特に上述したような感染症発症の危険因子を持つ患者には65歳未満であってもワクチン接種を行うべきであろう。また，高齢者には口腔内ケア（虫歯，歯周病の治療含め），胃液の逆流防止，嚥下反射を亢進させるなど，誤嚥性肺炎の予防も指導する。

生物学的製剤を使用している患者は免疫抑制

状態であり，日常診療における問診，診察により，感染症に早期に対処することが重要である。トシリズマブではIL-6のシグナルが阻害されるため，感染症の合併によってもCRP上昇を認めず，また感染症に伴う症状もマスクされることが多い。そのため軽微な症状，所見でも見逃さないようにする必要がある。

（1）結核，非定型抗酸菌症

抗TNF製剤の投与により，結核感染が増加することは以前より知られている。IL-6受容体 α の阻害薬であるトシリズマブが結核発症の危険因子となるか否かは明らかではないが，市販後全例調査の結果からは，結核発症の要因となる可能性は否定できない。生物学的製剤を投与する際には，結核の既往歴，家族歴などの問診，胸部X線，必要に応じて胸部CT撮影などを行い，ツベルクリン反応またはインターフェロン γ 遊離試験キット（クオンティフェロン[®]）検査を行い，結核感染を既往感染含めて総合的に判定する。活動性のある結核患者には生物学的製剤を投与してはいけない。また結核の既往感染が疑われる場合には，イソニアジド内服（原則として300mg/日，低体重者には5mg/kg/日に調整）を生物学的製剤の投与最低3週間前から行い，9カ月間投与する。イソニアジドが投与できない患者にはリファンピシン等の投与を考慮する。

（2）ニューモシスチス肺炎

生物学的製剤投与中にニューモシスチス肺炎の発症例が報告され，その発症率は日本では0.2～0.5%程度と，欧米（0.003～0.01%程度）より高いことが示された⁸⁾。インフリキシマブ，エタネルセプトを投与中に発症したニューモシスチス肺炎に関してその詳細が検討され^{8～10)}，ニューモシスチス肺炎発症の危険因子として，高齢（65歳以上），既往の肺疾患，副腎皮質ステロイド薬の使用（PSL 6mg/日以上），MTXの使用があげられた。これらの危険因子を有する患者に生物学的製剤を投与する際には，ニューモシスチス

トピックス

肺炎に対する予防療法を検討すべきである。一般に、ST合剤（スルファメトキサゾール，トリメトプリムの合剤：バクタ[®]，バクトラミン[®]）を通常1 g/日を用いる。ST合剤が副作用などで投与できない場合には、イセチオン酸ペンタミン（ベナンボックス[®]）の吸入療法を月に一度行う。

(3) B型肝炎

MTXなどの免疫抑制作用を持つ薬剤同様に、生物学的製剤の投与によるB型肝炎キャリアからの再活性化、既往感染からのde novoのB型肝炎に注意する必要がある²⁾。HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体の測定を行い、肝障害は認めないが、HBs抗原陽性の場合、B型肝炎キャリアと判断し、生物学的製剤の投与開始前にHBV DNA量の定量、核酸アナログ製剤の投与が必要になる。HBs抗原陰性で、HBs抗体またはHBc抗体いずれかが陽性の場合、B型肝炎の既往感染と判断する（HBs抗体陽性のみの場合はB型肝炎ワクチン接種による事も考えられる）。HBV DNA量を定量し、HBV DNAを認める場合は核酸アナログ製剤の治療が必要となる。また、HBV DNAが陰性であれば、定期的にHBV DNA定量、AST、ALTを測定しながら生物学的製剤を投与する。

2) アレルギー反応

上述したように生物学的製剤を副作用により中止した原因で、感染症に次いで多いのはアレルギー反応である。重篤なアレルギー反応が出現した時にはその生物学的製剤の投与は中止すべきである。軽度の場合は抗アレルギー薬などを併用し生物学的製剤を継続することもある。点滴による投与薬に対しては、点滴の速度を落とす、ジフェンヒドラミン＋アセトアミノフェンなどを投与開始前に内服、H₁ブロッカー＋H₂ブロッカーを投与数日前から内服、ヒドロコルチゾンなどのステロイド薬を投与前に点滴、蕁麻疹の場合グリチルリチン酸を投与前に点滴など行う。皮下注射による投与薬に対しては、投

与前からの抗アレルギー薬の投与を行う。

3) 間質性肺炎 (IP)

生物学的製剤投与中にIPの発症、もしくは悪化も報告されている。RAに伴うIPや、MTXなど他の薬剤による可能性もあるが、生物学的製剤が原因となっていると考えられる報告もあり、IPにも注意を要する。また、上述したようにIPは、重篤な感染症、ニューモシスチス肺炎の危険因子の一つである。IPを合併している患者においては、肺感染症の発症にも注意が必要である。

おわりに

RAの治療は大きく進歩し、RAの予後は改善している。治療を上手く進めるには、治療薬の特徴を理解し積極的に治療していく一方で、副作用予防にも心がけ、安全に治療をしていくことが重要である。また副作用の発症時には早期の対処が必要となるため、起こりうる副作用についても理解し、日常診療における、問診、診察、定期的な検査が必要である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：南木敏宏：寄付講座（アボット ジャパン、エーザイ、武田薬品工業、田辺三菱製薬、中外製薬、ブリストル・マイヤーズ）

文 献

- 1) 鈴木康夫：抗リウマチ薬の適応と副作用，よくわかる関節リウマチのすべて，宮坂信之編，初版，永井書店，大阪，2009，158-168.
- 2) Lan JL, et al: Kinetics of viral loads and risk of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B core antibody-positive rheumatoid arthritis patients undergoing anti-tumour necrosis factor alpha therapy. Ann Rheum Dis 70: 1719-1725, 2011.
- 3) 南木敏宏：非ステロイド抗炎症薬の適応と副作用，よくわかる関節リウマチのすべて，宮坂信之編，初版，永井書店，大阪，2009，151-157.
- 4) Komano Y, et al: Incidence and risk factors for serious infection in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors: a report from the

Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients for Longterm Safety. *J Rheumatol* 38 : 1258–1264, 2011.

- 5) Sakai R, et al : Time-dependent increased risk for serious infection from continuous use of TNF antagonists during three years in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res* 2012 (doi : 10.1002/acr.21666).
- 6) Sakai R, et al : Drug retention rates and relevant risk factors for drug discontinuation due to adverse events in rheumatoid arthritis patients receiving anti-cytokine therapy with different target molecules. *Ann Rheum Dis* 2012 (doi : 10.1136/annrheumdis-2011-200838).
- 7) Kavanaugh A : Infection prophylaxis in antirheumatic therapy : emphasis on vaccination. *Curr Opin Rheumatol* 21 : 419–424, 2009.
- 8) Harigai M, et al : Pneumocystis pneumonia associated with infliximab in Japan. *N Engl J Med* 357 : 1874–1876, 2007.
- 9) Komano Y, et al : Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab : a retrospective review and case-control study of 21 patients. *Arthritis Rheum* 61 : 305–312, 2009.
- 10) Tanaka M, et al : Pneumocystis jirovecii pneumonia associated with etanercept treatment in patients with rheumatoid arthritis : a retrospective review of 15 cases and analysis of risk factors. *Mod Rheumatol* 2012(doi:10.1007/s10165-012-0615-z).