関節リウマチに対する経口金剤 Auranofin の使用経験

宮崎医科大学整形外科教室

木村 千 仞・戸 田 勝
平 川 俊 一

Clinical Effects of Auranofin in Rheumatoid Arthritis

by

C. Kimura, M. Toda and S. Hirakawa

Department of Orthopaedic Surgery, Miyazaki Medical
College, Miyazaki

We have examined the efficacy and safety of Auranofin (AF) clinically in 13 patients with Rheumatoid arthritis.

Subjects were the female out-patients of our clinic for RA, their ages ranging from 35 to 72. Six and 7 cases were diagnosed as Classical and Definite RA, respectively. AF was administered at 6 mg/day continuously. The mean dosing period was 27 weeks (max. 42 weeks and min. 4 weeks). Of all 13 cases, 2 cases were withdrawn from the study and 8 patients showed "effective". Major improvements were observed in Lansbury index, morning stiffness and ESR. Total 13 side-effects were reported, 6 of rash or itching, 2 of gastric disorder, each one of stomatitis, edema and nitritoid-reaction-like symptom. The present study suggests that AF is easy to administer clinically because it can be administered to the patients where injection is difficult due to adverse reactions or to the patients who have some problems to visit the hospital. Also the gold dose can be adjusted easily by AF.

はじめに

慢性関節リウマチ (RA) に対する金製剤の治療効果は、すでに広く臨床的に認められており、現在主として用いられているものは、注射用製剤としての gold sodium thiomalate と gold thioglucose である。今回、われわれは示口投与金剤として、米国 SK & F 社で開発された Triethylphosphine gold で一般名 Auranofin (以下 AF) なる錠剤を RA 患者に使用する機会を得、その臨床的効果、副作用、安全性などにつき検討する機会を得たので報告する。

対象ならびに方法

対象は、本学リウマチ外来通院中の RA 患者 13 例で内訳は Classical RA 6 例、Definite RA 7 例で、すべて女性である。年齢は 35 才から 72 才まで、平均 49.8 才である。これら症例のうち、以前に金剤

注射を受けたことのあるもの 7 例、Steroid 剤全身投与の既往あるもの 3 例であった。薬剤はスミスクライン・藤沢 (株) より提供された Auranofin 錠 (1 錠中 auranofin 3 mg 含有) で、1 回 1 錠、1 日 2 回朝夕食後に投与した。評価項目としては、Lansbury の全身指数・関節指数、赤沈値、CRP、RA テスト、朝のこわばり、 γ -グロブリンについて 4 週毎に check した。Lansbury 全身指数のパラメーターのうち Aspirin 3 錠を Indomethacin 25 mg と対応させた。効果判定は、前記評価項目の 1 つ以上の改善が明らかに全体的な改善に結びついていると思われる場合を有効とし、他を無効とした。

結 果

対象とした症例数は 13 例であるが、うち 2 例は 2 日目および 3 日目に中等度の胃腸障害 (胸やけ、胃痛) や Nitritoid 様反応がみられたため、投薬中止

drop-out となった。他の11例については一応28週を一区切りとして follow-up し、その後継続投与したものを含めて表1に示した。また、継続投与の可能な例および経過良好例ではその後も継続して観察中である。総括的には、drop-out を除いた11例中8例が有効、3例が無効(不変1, 増悪2)であった。各項目別に検討してみると次の如くなる。

① Lansbury の全身指数;

Lansbury¹⁾ による全身指数評価項目のうち、疲労出現までの時間は症例毎に生活態度が異なるために普遍性を欠くので削除し、アスピリン量はその3錠を Indomethacin 25 mg と対応させた。4週毎にチェックし、28週までの全身指数推移を図1に示したが、有効8例のうち1例が不変で他はすべて改善傾向を示した。無効3例では、1例に軽度改善傾向をみたが、他の2例は増悪傾向を示した。

図1 Lansbury 全身指数 (経時的変化)

② Lansbury の関節指数;

関節指数の推移は図2にみられるように経時的には有効・無効両群とも変動が激しいが、本剤による治療前と28週後を比べると、有効群において6例は改善、1例不変、1例増悪、無効群では1例不変、2例増悪を示した。

③ 赤沈値について;(図3)

有効群では、28週迄の経過をみると著明改善4例、軽度改善2例、軽度増悪2例で、平均的には明らかな改善傾向がみられ、Lansbury の全身指数とよく似ている。改善傾向は4週ないし12週で明らかとなる。軽度増悪傾向を示した2例も40週、42週と最終的には治療前と変わらなかった。無効群では1例増悪、2例

図2 Lansbury 関節指数 (経時的変化)

図3 ESR (経時的変化)

不変で、経過中の変動が激しい。

④ CRP テストについて

有効群では4例が改善または陰性化、2例は陰性のまま、2例が陽性化を示し、全体的には改善傾向が強い。無効群では1例増悪、2例は陽性のまま不変であった。

⑤ RA テストについて;

有効群では4例改善、3例不変、1例増悪を示し、無効群では1例増悪、2例は陽性のまま不変であった。

⑥ γ -グロブリンと免疫グロブリン;

γ -グロブリンの変動は、無効群の1例のみが35.6%→34.9%と変動したのみで、他は有効群・無効群とも正常域内の変動であった。また、IgA, IgG, IgM など免疫グロブリンの変動もすべて正常域内であった。

表 1 経 口 金

No.	氏 名	年 令	性 別	ARA 診断基準	Stage	Class	罹病期間 年 カ 月	投与 期間	併 用 薬 剤
1		38	女	definite	I	I	1年2カ月	(3日)	ケトプロフェン坐(100)×1
2		47	女	〃	III	II	2. 9	40週	インテバン SP (25)×1 ブルフェン×6
3		65	女	〃	I	II	7. 7	42週	ブルフェン×6
4		35	女	classical	II	II	4.	26週	[~26W]インテバン坐×2,[12 W]インテバン軟膏,[0,8,24W] リンデロン関注
5		60	女	〃	IV	III	3. 5	(2日)	ケトプロフェン坐(100)×2 デポメドロール 200mg/2W
6		46	女	〃	II	II	1. 5	40週	インダシン坐×2 デポメドロール i.m. (24~40 mg/w)
7		72	女	definite	III	II	7	40週	ケトプロフェン坐×1 ブルフェン×6 ヘルベックス 200g×5 インダシン坐×2
8		35	女	〃	IV	II	11.	14週	ケトプロフェン坐×1 フロベン×6
9		40	女	classical	IV	II	20.	4週	インテバン SP (25)×2 ブルフェン×6
10		56	女	〃	IV	II	12. 6	40週	インテバン SP (25)×3 ブルフェン×3
11		60	女	definite	II	III	9.	41週	インダシン坐(50)×1
12		41	女	〃	I	II	6	49週	インテバン SP×3 ブルフェン×6 ポントール×3
13		53	女	classical	II	II	8.	24週	ブルフェン×6 デポメドロール 36mg/w インテバン SP×3

図 4 朝のこわばり(経時的变化)

⑦ 朝のこわばりについて; (図 4)

朝のこわばり持続時間は, RA 活動性の目安となる

が, 有効群では 3 例が著明に改善し, 他は軽度または 0 で不変であった。無効群ではすべて不変であった。

⑧ 副作用;

全 13 例において 本剤投与中に発現した副作用は表 2 に示した如く, 皮膚症状 6 件, 消化器症状 2 件, 浮腫・蛋白尿・Nitritoid 様反応が各々 1 件づつみられた。さきに述べたように, 中等度の胸やけ・胃痛のため 2 日で本剤を中止した 1 例と, 発熱・盗汗・動悸など Nitritoid Reaction に似た症状を示した 1 例は, 共に脱落例となった。軽度の下肢浮腫をきたした例は, 放置観察中に消失し, 本剤との因果関係は不明であった。他は一部中等度, 多くは軽度であり, 一時休薬または中止により速やかに消失した (表 2)。

剤 使 用 例																
ランスバリ ー全身指数		朝のこわばり (分)		握 力		関節指数		血 注 値		CRP		RA テスト		γ-globlin		医 師 の 評 価
前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	
52	69	10	20	115	97	66	80	32	105	±	+	++	++	24.6	27.0	(悪 化) Drop-out
15	17	0	0	211	216 (49W)	33	12	15	27	—	—	±	+	16.8	17.8	やや有効
103	58	1 日 中	600 (40W)	83	115 (40W)	11	0	68	25	+	— (40W)	++	++ (40W)	22.0	20.7 (40W)	著 有 効
91	89	20	30	60	75	114	146 (24W)	174	164 (24W)	+	++ (24W)	++	++ (24W)	35.6	24.9 (24W)	不 変
91	91	5	5	68	66	4	4	120	82	+	+	+	+	21.9	21.2	Drop-out
135	132 (40W)	240	180	71	50	49	80	130	158	4+	7+	+	++	14.0	18.3	増 悪
75	25	5	0	115	150 (36W)	6	18	129	44	2+	++ (36W)	++	++ (36W)	18.8	14.9	有 効
54	54	0	0	115	154 (12W)	76	86 (12W)	92	136 (12W)	3+	3+ (12W)	++	++ (12W)	++	++ (12W)	悪 化
61	32	0	5	184	186	5	2	120	47	—	+	+	+	21.4	22.6	やや有効
64	62	150	120 (28W)	67	75 (28W)	129	104 (28W)	22	26 (30W)	2+	++ (20W)	++	++ (20W)	12.7	15.6 (20W)	〃
70	34 (28W)	5	5 (28W)	90	148 (28W)	32	20 (28W)	108	25 (28W)	3+	— (28W)	—	— (28W)	12.2	11.9 (28W)	著 効
125	26	1 日 中	3	59	215 (4W)	0	110 (4W)	26	— (30W)	—	— (30W)	++	++ (30W)	19.4	18.4 (30W)	〃
98	39	1 日 中	10 (24W)	49	117	69	8	45	33	±	+	+	—	13.0	13.8	有 効

考 察

金製剤の RA に対する薬理学的作用は、未だ充分明らかではないが、臨床的效果はほぼ確立され、現在では抗リウマチ剤として極めて重要な位置を占めている。従来用いられてきた金製剤は注射用のものであり、体内蓄積による組織障害の問題、注射そのものに関する問題も生じ得る。こうした観点から開発された経口金製剤 AF は、注射剤同様薬理作用の詳細は明らかでないが、経口化という実際の臨床面での実用性を考えたとき、注目に値する薬剤である。AF は抗炎症作用に加え抗体産生抑制などの免疫系に対する作用を有し²⁾³⁾、またその薬理作用も従来の注射用金製剤とやや異なるといわれている⁴⁾⁵⁾。臨床的には米国に

おける多施設二重盲検試験をはじめ本邦での多施設オープン試験⁷⁾⁸⁾ などにより有効性と安全性が認められている。今回われわれは比較的 activity の高い RA に、AF を用いて若干の知見を得た。まず有効性については、全 13 例中 AF 投与 2～3 日で副作用のため中止脱落した 2 例を除けば、経過を観察できた 11 例中 8 例 (72.7%)、脱落例を含めても 61.5% の有効率であった。改善著明なパラメーターとしては、Lansbury の全身指数、赤沈値、朝のこわばりなどで、一般的に AF 投与開始後 8 週頃から改善傾向がみられた。有効群 8 例中以前に金剤注射の既往あるものは 3 例で、うち 2 例は注射でも有効であったが、副作用のため中止したもので他の 1 例は無効であった例である。金剤使用の経験なき他の 5 例は初めての経口

表 2 副 作 用

No.	副 作 用					注射金製剤 既治療歴	備 考
	発現週	症 状	重篤度	処 置	転 帰		
1	(3日)	発熱，盗汗，動悸	中	中止	消失	なし	脱落(副作用のため) Nitritoid R.
2	34週	掻痒，皮疹	軽	〃	〃	有効 副作用あり	副作用は軽度で継続投与可能であったが，十分な期間検討したと判断し中止した。
3	45	口角炎，皮疹， 掻痒	中	中皮膚科 止的療 治	〃	無効 副作用あり	同上
4	4 20	皮 疹 掻 痒	軽 軽	休 薬 〃	〃 〃	副作用あり	
5	(2日)	胸やけ，胃痛	中	中止	〃	有効	脱落(副作用のため)
6	8	下肢浮腫	軽	なし	〃	無効	本剤との相関不明
7	28	掻痒，蛋白尿	〃	休 薬	〃	なし	
8	14	食欲減退 胃が重い 全身倦怠	〃	中止	〃	無効	症状増悪のためシオゾールに 変更 (2.5カ月後も不変)
9	4	発疹，掻痒	〃	〃	〃	なし	
10						有効	
11						なし	継続投与中
12						〃	同上
13	2	皮 疹	軽	休 薬	消 失	〃	〃

金剤で有効であり，さらに無効群3例は以前の注射金剤で2例は無効，1例は副作用で中止したものであった。

これらの点から，金剤未投与例は勿論のこと，金剤注射が副作用で継続不能となった症例も経口金剤で，副作用が軽いため投与継続できる例もあり，投与方法の工夫などによりさらに本剤の有用性が認められた。

他方，AF は内服剤ということで，用量の加減が容易であり，遠隔地や週1回の外来が困難な例でも症状がよく把握できる症例には有用であろう。

副作用については従来の報告と異なり，皮膚症状が消化器症状より多かった。副作用は一部中等度で多くは軽度であり，一時休薬または中止により消失した。脱落の1例は，本剤投与初日に発熱，盗汗，動悸が生

じ，中止により症状消失し，再投与で同症状が発現したため本剤との因果関係は否定し得ず，脱落とした。これは心機能・自律神経機能検査などは未施行であるが，注射金剤による Nitritoid 反応と似ていたが，これ迄の報告には AF によるものと報告は見当たらない。

以上，少数例の AF 投与経験から，副作用というデメリットを考慮しながらも，その程度は軽く，注意深い観察のもとに経口投与というメリットをいかして使用すれば，かなりの治療効果も期待できるユニークな治療薬といえよう。

結 語

1. RA 13例に経口金剤 AF を投与し，長期

Follow-up できた11例中8例に効果を認め、2例は副作用で初期脱落をみた。

2. 副作用は皮膚症状・消化器症状が主で、比較的軽度であったが、1例に Nitritoid 反応様の症状をみた。

3. 経口剤であるため、注射が難しい遠隔地や通院困難な患者には、病状把握ができる場合有用な治療薬である。

参 考 文 献

- 1) Lansbury, J.: "Report of a Three-Study on the Systemic and Articular Indexes in Rheumatoid Arthritis. Theoretic and Clinical Considerations." *Arth. & Rheumat.* 1: 505-522, 1958.
- 2) 浜井貴人・他: 注射用金剤と経口金剤の免疫系におよぼす影響. 第26回日本リウマチ学会(抄録), 昭和57年5月岡山.
- 3) 小坂志朗・他: 経口金剤 Auranofin の RA 患者における臨床効果, 血中金濃度, Immune Complex の検討第26回日本リウマチ学会(抄録) 昭和57年5月岡山.
- 4) Walz, D. T., et al.: "Antiarthritic properties and unique pharmacologic profile of a potential chrysotherapeutic agent" *J. pharm. Exp. Ther.* 197: 142-152, 1958.
- 5) Walz, D. D. et al.: "Comparative pharmacology and biological effects of different gold compounds" *J. Rheum. Suppl.* 8: 54-60, 1982.
- 6) Katz, W. A. et al.: "The efficacy and safety of auranofin compared to placebo in rheumatoid arthritis." *J. Rheum. Suppl.* 8: 173-178, 1982.
- 7) Honma, M. et al.: "Interim results of a multicenter open study with auranofin in Japan." *J. Rheum. Suppl.* 8: 160-168, 1982.

- 8) 安部 達: 慢性関節リウマチに対する経口金剤 Auranofin の臨床評価. 第26回日本リウマチ学会口演. 昭和57年5月15日岡山

質 問

熊本大 石川浩一郎

1) Auranofin の効果が plateau に達するのはいつ頃ですか?(スライドをみますよ6カ月後にもなお改善傾向がみられましたので.)

2) 筋注金製剤が無効となった症例に auranofin の効果はみられますか?

手島先生に対する発言

1) 現在では確実な副作用の予防法はないと思います。

少量から使用しはじめ、注意深い観察と、異常を認めたらただちに中止すれば大きな問題とはなりにくく、副作用はあっても金療法の意義は十分にあると考えています。

解 答

宮医大整外 戸田 勝

予防をすることは、むずかしいと思います。しかし、内服金剤の方は副作用がでた時点で中止するように患者に理解させるため、副作用も軽度であると思います。

質問・発言

九大整外 近藤 正一

我々は10年のRAの経過を調べて10%位の長期寛解例を認めたが、そのきっかけとしては金療法が第1に考えられた。

やはり、金、D-peni 等によらなければRAの長期のcontrolは困難ではないか。

最近では金剤、D-peni は少量投与の傾向にあり副作用も減じている。