慢性関節リウマチに対する金剤の長期効果

—注射金剤と経口金剤の比較—

国立福岡中央病院整形外科

山 田 久 方・近 藤 正 一
真 島 龍 興・篠 原 典 夫
横 山 庫 一 郎・達 城 大
国 東 芳 顕

Long-Term Effect of Gold Therapy on Rheumatoid Arthritis —Comparison between Injectable and Oral Gold Therapy—

by

Hisakata Yamada, Masakazu Kondo, Tatsuoki Mashima,
Norio Shinohara, Koichiro Yokoyama, Dai Tatsushiro
and Yoshiaki Kunisaki

Department of Orthopaedic Surgery,
National Fukuoka Central Hospital, Fukuoka, Japan

We compared long term effects of gold sodium thiomalate (GST) and auranofin (AF) in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). One hundred seventy two patients received GST and one hundred fifty two patients received AF. Both GST and AF were effective. The improvement rate of Lansbury's index tended to be higher and the drop out rate due to safety or ineffectiveness lower in the GST group compared with the AF group. Regarding long term administration, both drugs started to show diminishing effect, with GST effect decreasing after two years and AF after two and a half years.

Key words : gold sodium thiomalate (金チオリンゴ酸ナトリウム), auranofin (オーラノフィン), rheumatoid arthritis (慢性関節リウマチ)

はじめに

金製剤は慢性関節リウマチ（以下 RA）の治療に古くから用いられている。最近では従来の注射金剤 gold sodium thiomalate（以下 GST）に加え、経口金剤 Auranofin（以下 AF）が開発され、その有効性が認められている。しかしこれらの薬剤は共に長期投与により効果が減弱するといわれており、また効果があるにもかかわらず、副作用のために使用を中止せざるを得ないこともまれではない。われわれは患者背景が多少異なるが GST と AF の長期経過における臨床効果及び使用継続率を調査比較したので報告する。

対象及び方法

調査対象は 1987 年 ARA 診断基準 RA 患者で GST 投与群は 172 例（男 32 例，女 140 例）で、平均調査時年齢は 54.5 歳，平均 RA 罹病期間は 6 年 8 カ月であった。X 線 stage は I : 32 例，II : 49 例，III : 39 例，IV : 52 例である。平均投与期間は 1 年 2 カ月で、最長 4 年 5 カ月であった（表 1）。

AF 群は 152 例（男 14 例，女 138 例）で、平均調査時年齢 50.4 歳，平均 RA 罹病期間は 6 年 9 カ月であった。X 線 stage は I : 35 例，II : 36 例，III : 27 例，IV : 54 例である。平均投与期間は 11 カ月で、最長 4 年 6 カ月であった（表 2）。

投与方法は、GSTは10mg/週で開始し、4週後に効果のない症例や活動性の高い症例は25mg/週に増量した。あまり活動性の高くない症例には10mg/週で続行し、3～6カ月後に10mg/2週の維持療法に減じた。一方AFは原則的には6mg/日の投与を行った。

GST又はAFを12週以上投与したGST 144例、AF 114例についてこれら金製剤の薬効検定を行った。検定方法としてランスバリー指数とその各々の因子である朝のこわばり、血沈、握力、関節点数を3カ月毎に調査した。また単にランスバリー指数の経時的変化

表1 GST 調査対象

definite or classical RA 172例 (男32例, 女140例)
調査時平均年齢: 54.5歳 (20～81歳)
平均RA罹病期間: 6年8カ月 (2カ月～51年10カ月)
病期分類: stage I: 32人
stage II: 49人
stage III: 39人
stage IV: 52人
平均GST投与期間: 1年2カ月 (2週～4年5カ月)

表2 AF 調査対象

definite or classical RA 152例 (男14例, 女138例)
調査時平均年齢: 50.4歳 (21～74歳)
平均RA罹病期間: 6年9カ月 (3カ月～38年10カ月)
病期分類: stage I: 35人
stage II: 36人
stage III: 27人
stage IV: 54人
平均AF投与期間: 11カ月 (2週～4年6カ月)

をただけでは無効のため脱落していった症例がデータに反映されないため、半年毎にランスバリー指数の改善度を調査し、その割合を求めた。改善度の評価は30%以上改善を著明改善、15～30%を中等度改善、5～15%を軽度改善、5～5%を不変、5%以下を悪化とした。さらに投与全症例について副作用中止例、無効中止例を差し引いた使用継続率を半年毎に調査した。

結 果

まずGST及びAFによるランスバリー指数の最終改善度を図1に示す。GSTは著明改善51.4%、中等度改善11.1%、軽度改善7.6%で軽度改善以上が70.1%であるのに対し、AFでは著明改善40.4%、中等度改善12.3%、軽度改善6.1%で軽度改善以上は58.8%であった。

次に副作用中止例、無効中止例の割合を見てみると、副作用中止例はGSTは22.1%、AFは26.3%であった。無効中止例は、GSTでは23.3%、AFでは29.6%であり、副作用中止例、無効中止例ともに若干AF

図2 副作用・無効例
副作用中止例、無効中止例ともにAF投与例で若干多く見られた。

図1 Lans 指数最終改善率
軽度改善以上はGSTでは70.1%であるのに対し、AFでは58.8%であった。

投与例に多く見られ、最終使用継続率は GST 54.7%, AF 44.1%であった(図2)。

ランスバリー指数の経時の変化を図3に示す。まず投与開始時の平均ランスバリー指数を比較すると、GST 群で 77.4%, AF 群では 49.8%で、GST 群が RA の活動性が高かった。GST, AF 共に投与開始 9 カ月までは改善傾向を示すが、それ以降では改善傾

図3 Lans 指数の経時の変化
GST, AF 共に投与開始後 9 カ月までは改善傾向を示した。また GST の方が改善度が大きかった。

朝のこわばり

握力

図4 Lans 指数の各因子の経時の変化
朝のこわばりは GST, AF 共に改善がみられたが、関節点数、握力、赤沈値は GST で軽度改善傾向がみられるのみであった。

向は見られなかった。また GST の方がより大きな改善を見せた。

次に各々の因子について見ると、朝のこわばりは GST, AF 共に改善が見られるが、GST では 2 年頃から効果が減弱してきたが、AF は長期にわたり改善を維持していた。関節点数、握力、血沈値は GST では軽度改善傾向がみられたが、AF ではほとんど変化なかった(図4)。

次にランスバリー指数の改善度を経時的に見てみると(図5)、まず GST 投与群では投与開始 1 年で軽度改善以上が 86.8%と最もよくなるがその後漸減し、2 年半でさらに急激に減少し、61.2%になっている。その後は多少増減があるものの、増加傾向は見られない。一方、AF 投与群では投与開始後 1 年半で軽度改善以上が 72.5%と、最も良いが 2 年になると 60%に減少し、その後は 60%台にとどまっている。

同様に使用継続率を経時的に見てみると GST, AF

赤沈

関節点数

図5 GSTによる経時的ランスバリー指数改善率

GST, AF共に投与開始後1年前後で最も高い効果が得られたが, GSTは2年半, AFは2年頃より効果が減弱する傾向がみられた。

共に半年後までが最も悪く GSTで54.6%, AFで44.1%である。副作用中止はGST, AF共に半年以内が最も多く, その後減少し, AFでは2年以降では見られなかったが, GSTでは長期投与例でも見られた。無効中止例はGSTではほぼ不変かむしろ長期で減少しているのに対し, AFでは2年半までは減少傾向にあるが, その後増加しており使用継続率の低下の原因となっていることがわかる(図6)。

考 察

RAに対する金製剤の使用は19世紀にRAを結核類似疾患と考え, 抗菌剤として金製剤を使用したことに始まり, その後Forestierの報告などを経て, その有効性が認められていった⁸⁾。従来金製剤は注射金剤が用いられてきたが, 1969年に経口金剤auranofin(AF)が開発され, 広く用いられるようになっており, その有効性も認められている⁹⁾。現在, 一般にAFの効果はGSTに比べ弱いといわれている¹⁾。しかし副作用についてはGSTの方が出現率が高く, さらに

その内訳を見ると, AFでは下痢, 軟便等が多く, 比較的軽度であるのに対し, GSTでは皮膚症状が多いが腎障害もみられ, またまれに間質性肺炎, 造血障害など重篤な副作用も出現することが知られている⁶⁾。そのためGSTは比較的活動性の高い症例に投与されることが多く, AFは低い症例に投与されることが多くなっており, 我々の調査でもGST群の投与開始時平均ランスバリー指数77.42%に対し, AF群49.87%とAFの方が活動性の低い症例に投与されていた。そのため両者の成績を単純に比較することはできないと思われるが, GSTのほうが臨床改善率が良い傾向にあった。使用継続率についてはAFのほうが継続率が高いという報告もあるが⁷⁾我々の調査ではGSTの方が高かった。これについてはAFは第一次選択剤として用いられるため, 無効時あるいは軽微な副作用の出現時にあえて投与を継続せずに次の遅効性抗リウマチ剤(DMARDs)に切り替えることも一因として考えられる。

AF, GST共に長期投与により効果が減弱すると

図6 GSTの経時的使用継続率

副作用中止はGST, AF共に半年後までが最も多かったが, GSTでは長期投与例でも見られた。無効中止はGSTではほぼ不変であった。AFは2年半までは減少傾向にあるが, その後増加していた。

言われているが²⁾⁴⁾, 我々の調査でもGSTでは投与開始後2年半頃より, AFでは2年頃より効果の減弱する傾向が見られた。この原因は今のところ明らかではないが他のDMARDSにも共通する大きな問題点となっている。しかしすべての症例が短期効果に終わる訳ではなく, 長期にわたって効果の持続する群がAF, GST共に見られるようであった。また中には寛解が得られるものもあり, 近藤らはGSTで11.9%, AFでは14.8%の寛解率が得られたと報告している³⁾。効果的な金製剤使用のため, 今後はどのような症例がこのような長期効果が持続するか, 逆にどのような症例が短期効果に終わるのかを層別に検討して調査することが必要と思われる。

ま と め

① GST投与RA患者172例, AF投与RA患者152例について, 長期臨床成績を検討した。

② GSTとAFを比較するとGSTの方が高い臨床

効果が得られる傾向にあった。無効中止例, 副作用中止例はAFで多く見られた。

③ GST, AFともに投与開始後1年前後で最も高い効果が得られたが, 長期にわたって投与するとGSTは2年半頃より, AFでは2年頃より効果が減弱する傾向が見られた。

④ 副作用中止はGST, AFともに半年以内が最も多く長期になるに従い減少した。

参 考 文 献

- 1) H.A. Capell: A three year follow up of patients allocated to placebo, or oral or injective gold therapy for rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic diseases*, 45: 705-711, 1986.
- 2) 石川 斉: 金製剤. *Pharma Medica*, 5: 28-31, 1987.
- 3) 近藤正一: 金製剤. *治療*, 73: 560-565, 1991.
- 4) 前原洋二: 慢性関節リウマチへの経口金剤 Auranofin の長期投与について. *診療と新薬*, 25: 67-76, 1988.
- 5) 本間光夫: 慢性関節リウマチに対するオーラノフィンの薬効検定. *医学のあゆみ*, 127: 770-787, 1983.

-
- 6) 延長 正 : 抗リウマチ剤の選び方と使い方, 94-103, 南江堂, 1991.
- 7) R. Rau: A three year comparative study of auranofin and gold sodium thiomalate in rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology*, 9 : 461-474, 1990.
- 8) Rodman, G.P. and Benedek, T.G.: The early history of antirheumatoid drugs. *Arthritis Rheum.*, 13 : 145-165, 1970.
- ~~~~~