発症後3カ月以内にDMARDs投与を開始した 早期RA患者の治療成績

唐津赤十字病院整形外科

犀川 勲・志田原 哲

桑畑 睦郎・中島 聡

佐世保共済病院整形外科

萩原 博嗣・中家 一寿

小澤 慶一・山口 智太郎

The Effects of Disease Modifying Anti-rheumatic Drugs in the Treatment of Early Stage Rheumatoid Arthritis

by

Isao Saikawa, Satoshi Shidahara, Mutsuro Kuwahata
and Satoshi Nakashima

Division of Orthopedic Surgery, Karatsu Red Cross Hospital, Karatsu, Japan.

Hiroshi Hagiwara, Kazuhisa Nakaie, Keiichi Ozawa
and Tomotaro Yamaguchi

Division of Orthopedic Surgery, Sasebo Kyosai Hospital, Sasebo, Japan.

Disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) have been administered to 12 rheumatoid arthritis (RA) patients whose disease duration were less than 3 months. Of these, 10 patients showed clinical improvement as well as a decrease in erythrocyte sedimentation rate and CRP levels within 6 months and satisfied the ARA criteria for remission. In 6 patients, progression of the radiologic wrist joint destruction was observed, but in the remaining 6 patients, including 4 patients treated with intra-muscular gold sodium thiomalate, radiologic bone damage was not seen.

Although adverse reactions were observed in 7 patients, they were mild and transient. The results of this study showed that the treatment with DMARDs in the very early stage of RA patients are more effective for preventing irreversible osteoarticular damage.

Key words : DMARDs (疾患修飾性抗リウマチ薬), Rheumatoid arthritis (慢性関節リウマチ), Early stage treatment (早期治療)

はじめに

慢性関節リウマチ (以下RA) においては関節破壊を生じる前の早期の段階での薬物治療の必要性が近年重視されてきている²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁷⁾。我々は発症後間もないRA患者を他疾患を十分に鑑別した上で早期診断し、疾患修飾性抗リウマチ薬 (以下DMARDs) の投与を

行っている。観察期間は比較的短期間ではあるがその治療成績につき検討し、有効性や問題点について若干の知見を得ることができたので報告する。

対象と方法

対象患者は1994年12月から1997年1月までに佐世保共済病院および唐津赤十字病院整形外科を受診し

図1 DMARDs投与後の赤沈値の変化

大部分の症例は6ヵ月以内に正常値以下にまで低下している。（*の2例は非寛解例）

た16名の患者である。年齢は20～74歳、平均54.5歳。女性15例、男性1例であった。内12例は発症後3ヵ月以内にDMARDs投与を開始し途中3例は他のDMARDsに変更したものの観察中継続して投与できた。この12例において症状が出現してから受診するまでの期間は0～12週、平均4.7週であった。なおステロイドの併用投与は7例、投与量は2.5mgが6例、5mgが1例である。経過観察期間は4～30ヵ月、平均14.6ヵ月であった。

早期RAの診断は1994年日本リウマチ学会の診断基準⁹⁾を用いた。すなわち1：3関節以上の圧痛または他運動痛、2：2関節以上の腫脹、3：朝のこわばり、4：リウマトイド結節、5：赤沈20mm以上の高値またはCRP値陽性、6：リウマトイド因子陽性、これら6項目中3項目以上にあてはまる場合とした。

ただし上記の症状が1週以上継続することを確認し、さらにレントゲンその他の検査により他の疾患を十分に鑑別したうえで診断した。鑑別すべき疾患は、1：変形性関節症（Heberden または Bouchard 結節）、2：結晶誘発性関節炎（痛風、偽痛風）、3：結核性関節炎、4：化膿性関節炎、5：リウマチ性多発筋痛症、6：その他の膠原病に伴う関節炎、である。

寛解の診断は1981年アメリカリウマチ学会の診断基準⁸⁾を用いた。

結 果

16例中12例は1または2種類のDMARDsを継続して投与できた。最初に用いたDMARDsの種類別に治療経過を示す。

注射金剤を4例に用いその内3例は寛解した。残りの1例は湿疹が出現したためプシラミンに変更し寛解に至った。

プシラミンを4例に投与し、内3例は寛解に至ったが1例は一旦軽快後再燃し、メソトレキセートに変更した後も徐々に増悪した。この1例は重労働をしているため安静が保てないことと薬の内服が不規則であることがコントロール不良の原因と考えられた。副作用は尿蛋白が2例、湿疹が1例、口内炎が1例にみられたがいずれも一過性であった。

アクタリットは2例に用いた。内1例は臨床症状が軽快しているにもかかわらず検査値は増悪している。また一過性に尿蛋白がみられた。しかし患者が薬剤の変更を希望しないためアクタリットを継続中である。他の1例は白血球が著明に減少したため注射金剤に変更したところ寛解に至った。

サラゾピリンの腸溶錠を1例に用いたところ3ヵ月後寛解に至っている。

これらDMARDsを継続投与しえた症例の赤沈値の推移を示す（図1）。途中他のDMARDsに変更した

図2 DMARDs投与後のCRP値の変化

12例中10例は6カ月以内に正常値以下にまで低下している。特に初診時の値が高値であるほど著明に低下している。(※の2例は非寛解例)

図3 DMARDs投与後の手関節X線の変化 (SteinbrockerのStage分類)

注射金剤投与例では骨破壊の進行がみられなかったが、プシラミン投与例では進行する例がみられた。

例が4例あるが12例中10例はほぼ6カ月以内に最初の値から著明に低下して寛解に至っている。同様にCRP値の変化を示す(図2)。やはり12例中10例はほぼ6カ月以内に正常値以下にまで低下していることがわかる。特に初診時からCRP値が著明に上昇していた急速進行型と思われる症例ほど治療に劇的に反応しており、このような症例では特に早期からのDMARDsによる積極的な治療が有効であることが示唆された。

次に手関節のレントゲンステージの推移を示す(図

3)。注射金剤にてコントロール良好な症例は骨破壊の進行がほとんどなかったがプシラミン投与例では徐々に進行していく例が見られた。

ところで全16例中4例は途中脱落またはDMARDsを投与しなかった。途中脱落の1例はプシラミンを3週程度内服後症状が完全に消失したため患者の自己判断で通院中止した。他の3例はごく軽症でNSAIDsの投与のみで症状が消失したためDMARDs投与を開始しなかった。これら4例は早期リウマチの診断基準に合致するものの自然寛解に至ったごく軽症のRAと考えられ、DMARDsを投与すべきではないと考えられる。この自然寛解型のRAをいかに正確に鑑別していくかが今後の課題である。

考 察

本研究では1994年度日本リウマチ学会の早期RAの診断基準⁹⁾を用い、他の疾患を鑑別したのち1週以上経過観察してDMARDsを投与した。しかしながら自然寛解する軽症型あるいは単周期型のRAは鑑別できなかった。診断基準の特異性を上げようとすれば感度はおのずと低下するので、このような症例がある程度(15~20%前後)混入してくることは避けられないと考えられる。しかし副作用が出現する可能性のあるDMARDsを投与する以上、このような症例を正確に診断し除外していかなければならない。現実には軽症型

の可能性が高いと考えられる症例については短い間隔で経過観察をして6週程度の間に炎症が悪化する傾向があるかどうかを見極めていくしかないであろう。今後血液検査や画像診断などでより特異性も感度も高い方法が開発されることが期待される。

さて早期RA患者に対するDMARDsの選択については、1：効果は弱いが副作用の少ないもの（経口金剤、アクトリットなど）、2：寛解が期待できるがある程度の副作用も予想されるもの（注射金剤、ブシラミン、D-ペニシラミン、サラゾピリンなど）、3：治癒が期待できるような強力なもの（メソトレキセートなど）に大きく分けられる。自然寛解例が混入する可能性がある以上、できるだけ副作用の少ない1の薬剤にとどめるべきとの考えもあるが逆に急速進行型のRAは抑えきれないので、我々は副作用の発現に十分注意を払いつつ効果が確実な2の注射金剤とブシラミンを多く選択している。また最近ではサラゾピリンの腸溶錠も積極的に選択している。

早期RA患者の治療に関する過去の報告²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁷⁾では最短で発症後1年ないし2年で我々のような発症後3ヵ月以内の治療は超早期治療と言うべきであろう。この超早期RA患者のDMARDs治療が有効であるかどうかはさらに症例を増やし、長期間観察する必要があるが、12例中10例は寛解に持ち込むことができ、副作用も軽度であったことより、かなりの有効性が示唆されたと考えている。リウマチ因子が高値かつ炎症所見の高度な例はドレントゲン上の骨軟骨破壊が進行しやすいとの報告¹⁾があるが本研究では炎症が激しい症例ほど著明に改善しておりこのような急速進行型の例では特に早期のDMARDs治療により骨破壊の進行を予防する効果は大きいと考えられた。早期治療がより有効な理由としては、全身の炎症滑膜のvolumeが少なく滑膜細胞に対する薬剤の効果が出やすいことやRAにともなう臓器障害がなく重篤な薬の副作用が出にくいこと、さらにたとえ初回投与の薬剤が無効となっても変更する薬剤の選択の余地が大きいことが挙げられる。また初診の段階で患者の理解を得やすく薬物治療のコンプライアンスが良好であるといったことも挙げられる。

発症後、RA患者さんが専門医へ受診するまでの期間は平均36週であるとの報告⁶⁾があるがより早期に専門医に受診し適切な治療が受けられるように、一般市民への啓蒙や第一線病院の医療従事者の水準向上が非常に重要であると思われた。

結 語

1. 発症後3ヵ月以内のRA患者16名のうち12例にDMARDsを投与した。
2. 12例中10例はDMARDs治療により寛解に至った。
3. 副作用は尿蛋白3例、湿疹・口内炎3例、白血球減少1例でいずれも一過性であった。
4. 急速進行型のRA患者では、特に早期のDMARDs治療が重要であると考えられた。

参 考 文 献

- 1) Angles, V. D. H. et al. : Prediction of progression of radiologic damage in newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 38 : 1466-1474, 1995.
- 2) Borg, G. et al. : Auranofin improves outcome in early rheumatoid arthritis : results from a 2-year, double-blind placebo controlled study. *J Rheumatol* 15 : 1747-1754, 1988.
- 3) Fries, J. F. : Reevaluating the therapeutic approach to rheumatoid arthritis : the "sawtooth" strategy. *J Rheumatol Suppl* 17 : 12-15, 1990.
- 4) Goto, M. et al. : The long-term effects of bucillamine in the treatment of early-stage rheumatoid arthritis. *Int J Immunotherapy* 8 : 147-151, 1992.
- 5) Harris, E. D. : Rheumatoid arthritis : pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med* 322 : 1277-1289, 1990.
- 6) Kin-wei, A. C. et al. : The lag time between onset of symptoms and diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 37 : 814-820, 1994.
- 7) Kushner, I. et al. : Changing perspectives in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 19 : 1831-1834, 1992.
- 8) Pinals, R. S. et al. : Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 24 : 1308-1315, 1981.
- 9) 山本純己ほか : 日本リウマチ学会による早期慢性関節リウマチの診断基準. *リウマチ*, 34 : 1013-1018, 1994.