特 集

慢性関節リウマチの最近の薬物療法**

Recent Advance in Drug Treatment of Rheumatoid Arthritis

蕨 治 言*
HARUAKI WARABI, M.D.

慢性関節リウマチ（以後RAと略す）で悩み続けているのは患者だけではない。決して少なくない患者を前にして医師も同様に患者の治療を考え続けているのである。医学のめざましい進歩にもかかわらず、RAの原因は全く解らず、したがって根本療法もないのである。薬物治療も古典的薬剤、開発されつづけるおびただしい新薬、どれを取り上げてみても鎮痛、抗炎症を目的とした寛解剤にすぎない。本文ではRAの薬物治療について記述する予定であるが、理解をし易くするために簡単にRAの炎症論から入ってみたい。

RA の 炎 症

RAの炎症の場合は局所的な関節病変だけでなく、全身的な系統的炎症病変として理解されなければならない。この点を十分に理解しないで関節局所ばかりに目を向けていたのでは病気を完全に把握できず、また治療方針も間違ったものになる。関節外症状としての貧血、皮下結節、眼、心臓、肺、皮膚の変化らはRAが全身的疾患であることを物語っている。これらの関節変化を含めたRAの病変は急性、ないしは慢性の炎症巣の混在しているのが普通である。現在の学説では何等かの原因によって発生した急性炎症が免疫的機序にもとづくCirculating pathwayを形成していると考えられている。すなわち図1のごとく感染因子、遺伝、環境、代謝ら種々の因子によって一次

炎症が発生する。すなわち、臨床的には痛み、発赤、腫脹らを伴った急性炎症像であり、病的には好中球の浸潤より始まり、線維芽細胞による修復で終る形である。普通の炎症の場合はそれが二次的炎症に進行することはない。一次炎症が二次炎症に移行して慢性炎症像を形成するのだが、それはどのような機序が働いた結果なのであろうか？。ほとんど解っていないと言っても過言でない。RAの場合にはリウマチ因子、さらにはそれに補体の関与した免疫複合体、リンパ球の動きらの免疫的機序が慢性化への鍵を握っているようである（図2）。これらの免疫（自己）因子が好中球、マクロファージ、リンパ球、形質細胞らの細胞反応を誘起し、己々の細胞反応の結果がさらに新たな免疫的因子を生み出す複雑な慢性炎症像を形成しているのである。したがって、われわれがRAの薬物治療を考える時、純理論的に整理して見る必要が生じてくる。すなわち、この複雑なPathwayのどこに作用している薬が効果的であるかを考えなければならない。

今、このRAの炎症の複雑な経路をA)第一次炎症、B)一次より二次炎症へ移行への免疫的機序、C)二次相の細胞反応の3段階に分けて考えてみたい。A)の段階では因子があまりにも複雑多彩であり、現在ではむしろ予防医学の範疇に入ると考えられている。B)は広い意味でいわゆる、免疫抑制療法である。ここにはリンパ球、マクロファージらを直接障害し、免疫反応を阻止してしまう目的の抗リンパ球血清、抗マクロファージ血清ら含まれるが、RAの治療手段としては未だ基礎的実験が進められているにすぎないが理論的には最良の手段であり、将来は可能となるで

* 回順天堂大学医学部講師（内科学・膠原病）
Lect. of Internal Medicine, Juntendo University,
School of Medicine

** 第193回順天堂医学会学術集会（May, 22, 1975）
（July, 4 1975 受付）

図 1 Etiology of Rheumatoid Arthritis (1)

図 2 Etiology of Rheumatoid Arthritis (2)

あろう。現在この領域で使用されている薬剤は免疫抑制剤と D-ペニシラミンである。C) の段階の薬剤にはステロイド剤、アスピリンを含めた非ステロイド系抗炎症剤(以下非ス剤と略す)、金剤、クロロキン制剤である。これらの薬剤について以下順を追って解説する。使用頻度ではなく炎症の経路に沿った記述であることをお断りしておく。

RA の治療に使用される薬剤

B) 免疫抑制療法

i) 免疫抑制剤 (Chemoimmunosuppressant)

現在頻用されるこの種の薬剤を図 3 に示す。これらは、すべて抗腫瘍剤として開発された細胞障

図 3 cytotoxic drugs (immunosuppressant)

1. alkylating agent
 - nitrogen mustard
 - cyclophosphamide
 - busulfan
2. purine antagonist
 - 6-mercaptopurine
 - azathioprine
3. pyrimidine antagonist
 - 5-fluorouracil
4. folid acid antagonist
 - amethopterin
5. antibioticus

害剤 (Cytotoxic drug) である。

免疫抑制剤として使用される意味は、この種の薬剤の持つ細胞の核酸、蛋白合成の阻害作用によるのであり、免疫担当細胞に作用して抗体産生を抑制することが目的である。しかし当然のことながら、その作用は非特異的であり、他の細胞機能も障害されてしまうのである。したがって、真の免疫抑制剤とは言い難く、むしろ、最近抗炎症作用、抗食欲作用が強いのではないかと考えられている。重篤な副作用を伴うことも多く、その使用は慎重でなければならないが、動物実験でも抗体産生能を阻止する数々の報告もあり、また臨床的にもアメリカ、イギリスにおける十分な Controlled Study もあり、症例の選択によってはかなりの効果を上げることができる。さらに、ステロイド剤減量効果も認められる。遅効性であるが、すべての薬剤に抵抗する例などには使用を試みるべきである。

使用方法は確立されたものはないが、薬剤としては最近、azathioprine (イムラン)、Cyclophosphamide (エンドキサン) が選択される。azathioprine は 2~2.5mg/kg/day にて朝のこわばりの持続時間、活動関節痛、握力に改善を認めるとの報告が多いが、小生の使用経験ではステロイドの減量に効果的であったが、臨床像にはあま

り有意の改善はみられなかった印象が強い。Cyclophosphamide はアメリカリウマチ協会が 50mg (4 週間), 100mg (4 週間), 150mg (24 週間) の段階的増量臨床試験をおこない、高投与量にて臨床像に相当の改善を認めた結果を得ているが副作用もそれに伴って増加した¹⁾。少量投与ではほとんど効果がないようである。この種の薬を使用中の時は造血臓器障害、脱毛、出血性膀胱炎 (Cyclophosphamide) らの副作用を常に頭に入れておくべきである。催奇形性、不妊、悪性腫瘍誘発の可能性も考慮しておくべきとされている。免疫抑制剤の適応基準は諸家によって述べられているので省略するが、禁忌としては①若年者、とくに妊娠中または妊娠を希望するもの、②白血球数が 4,000/cmm 以下のもの③感染症が疑われるもの、④あきらかな肝、腎、あるいは胃腸障害があるもの⑤頻回の定期検査ができないものとされている。

ii) D-Penicillamine

これはペニシリンの分解産物であり、従来、銅らの重金属、あるいはシスチン結合作用にもとづく尿中排泄剤として Wilson 氏病、シスチン結石治療剤として使用されてきた。

これには D, L-Penicillamine の両者があるが、L-Penicillamine はかなりの副作用を有するため現在では D-Penicillamine が使用されている。この薬剤の作用は先の金属、シスチン排泄作用の他に、①マクログロブリンの解離作用、②リウマチ因子、複合体の解離作用、③リウマチ因子生成抑制作用？ ④コラーゲン合成阻害 ⑤抗ウィルス作用らが知られており、生成された抗体を減少させ、次の細胞反応を阻止する一種の免疫抑制剤と考えてよいと思う。

臨床的にはイギリスの Multicentre Trial Group の試験³⁾、日本でも D-Penicillamine 研究会らの投与試験があるが、臨床像でもかなりの改善がみられ、Hb 値、血沈値らの改善とリウマチ因子の陰性化らが高率に生じてくる。骨変化の進行も阻止するようである (図 4)。

投与方法は 200~300mg /day より開始し、1~

図 4 ペニシラミンの効果
新びらん出現関節数
(X線写真—12関節)

群	症例数	評価関節数	悪化関節数			
			開始時		終了時	
			観 察 者 H K		観 察 者 H K	
小量群	11	252	0	2	12	5
大量群	5	108	2	6	0	0

〈ペニシラミン研究会〉

3 週毎に 200mg 毎増量し、最大 2g まで持っていき、その後 400mg 維持投与が Standard であり、効果の発現は 3 カ月~4 カ月とされている。初期投与量は 50mg、あるいは 100mg 程度より開始したら副作用の発生がすくなかったとの報告もある。

その副作用は①アレルギー性、中毒性皮膚症状 (発疹、紫斑)、②味覚減退・喪失、③胃腸症状 ④腎障害、⑤骨髓抑制 ⑥視神経炎などがあるが、あまり重篤な報告は最近では少なくなっている。大量投与にて発生頻度は増加するが投与中止にてほとんど回復する。

このように D-Penicillamine は有する薬理作用が特徴的であり、臨床的効果も優れていると考えられ、今後 RA の治療剤としてきわめて有望であるが、未だ長期にわたって多数の症例に使用された経験のない薬剤であり、その意味で未知の副作用を持っている可能性も十分にあり、慎重な使用と観察が必要である。参考までに西独医師会の掲げている適応基準をあけておく⁴⁾。

①ペニシラミンは、少なくとも 6 ヶ月間の通常の抗炎症剤による治療、あるいは、より短期間のステロイド剤使用にもかかわらず改善されない RA に対してのみ投与されるべきである。

②白血球減少症、血小板減少症、ペニシラミン過敏症の患者、あるいは腎機能の低下している患者は禁忌である。金剤、クロロキン剤との併用も避ける。

1. pyrazolone
butazolidin
irgapyrin
tanderil
amipylo
osadrin
2. indomethacin
3. flufenamic acid
4. bucolome
5. ibufenac
6. mephenamic acid
7. azapropazone
8. benzydamine
9. mepirizole

図 5 non-steroidal anti-inflammatory agents

C) この段階で主として作用すると考えられる薬剤は多数あるし、一般に繁用されている薬剤である。しかし、RAの炎症論からすれば、この相はすでに動きまわっている Pathway で、この段階までくると根本療法から離れて姑息的な意味が強くなってくる。すなわち、消炎剤として一時的な効果を期待できるにすぎない⁵⁾⁶⁾。

iii) 非ステロイド剤 (図 5)

この中には、サリチル酸剤、フェニールブタゾンで代表されるピラゾリジンジオン剤、インドメサシンらのインドール剤、アントラニール酸 (フルフェナム酸)、イブプロフェン (フェニール酢酸)、塩基性消炎剤らが代表的なものとして含まれる。このなかで多少なりとも抗リウマチ作用のある薬剤はアスピリン、フェニールブタゾン、フルフェナム酸であり、インドメサシン、イブプロフェンらは消炎、鎮痛作用がむしろ強いとされている。各々の薬剤の使用法、特徴らを述べることは不可能であるので、Outline を記述するとどめが、これらの非ス剤の共通した副作用は胃腸障害が主であるが、サリチル酸剤の耳鳴り、フェニールブタゾンの浮腫、インドメサシンの頭痛らは比較的特異である。

サリチル酸剤は歴史的意義だけでなく、現在の非ス剤のなかでは最も抗リウマチ的、抗炎症の効果を有していると言える。血中濃度でみると単に

Indications of Steroid Treatment

1. Uncontrolled disease activity with continuing severe pain and disability despite adequate trial of a conservative regimen of treatment
2. certain systemic features of rheumatoid disease
3. Economic and social obligations, preventing long-term, inpatient conservative care
4. Cooperative, intelligent patients free from psychological disturbances
5. The absence of contraindications to systemic steroid therapy

equivalent dosages of steroid

Cortisone acetate	25mg
Cortisol	20mg
prednisone	5mg
Triamcinolone	4mg
Methylprednisolone	4mg
Paramethasone	2.5mg
Dexamethasone	0.75mg
Betamethasone	0.75mg

1. Initial low dosage of 5mg. of prednisolone daily
2. Maximum dosage of 7.5mg. of prednisolone
3. Review in 4 to 6 weeks
4. Avoid large fluctuations in dosage
5. Attempt reduction of dosage, even to 3 or 4mg. daily.

図 6

鎮痛作用だけを期待するためには 10mg/dl で十分であるが、リウマチ効果をもたすために 15～20mg/dl が必要である。このためには 2g～3g/day の投与量を必要とし、その量となると我々日本人にとっては胃腸障害を訴える場合が多く、使用の制限が生じる。またアスピリン効果発現の指標として耳鳴りが問題とされるが、個人差があり、やはり血中のサリチル酸濃度を測定し、それを指標とすべきである。他の現在発売されている非ス剤はどれも一長一短であり、また個人による効果発現の差もあり、その選択は実際には難しい。一種類の非ス剤で効果がなくとも、他剤に変えることによって著効のみられることもあり、ある面においては多数の非ス剤の開発があってこそ症例に応じた薬の選択範囲が広がることになる。

図 7 金療法の代表的投与スケジュール

ただし、注意しなければならないことは、非ス剤は比較的速効性であるが、やはり2～4週間に渡る投与によって効果判定すべきである。もちろん、この期間投与で無効であった場合はいくら長期間投与しても無効であると考えるべきである。またサリチル酸剤と非ス剤の併用は充分に注意しなければならない。すなわち、干渉作用による薬効の減弱のある場合が多いからである。多種非ス剤の併用も無意味とされている。さらに注意すべき点は、ワーファリンなどの抗凝固剤、SU剤らの糖尿病薬剤との併用が、ワーファリンやSU剤らの作用を増強することである。抗生物質については、現在、特に問題とされていない。

iv) ステロイド剤⁷⁾

ステロイド剤については御承知のように、その劇的効果のある反面、副作用が問題とされ、特にRA患者におけるステロイド抵抗性とステロイド離脱困難例が種々の重篤な副作用を発生したために、一時医師も患者もステロイド剤を恐れ毛嫌いだ。しかし、現在では、少量のステロイド剤投与は非ス剤や金剤に比して、その副作用の発現頻度がきわめて低いとされており、その薬効と共に再び使用頻度が高くなってきている傾向がある。確かに使用方法が慎重となった最近10年間では、RAにおける重篤な副作用は極端に少なくなっている。使用方法、適応らは他書を参考にされたい

(図6)。

v) 金製剤⁸⁾

金製剤は他剤が抗リウマチ効果、抗炎症効果を求めて開発されたのに反して臨床経験より効果が認められ使用されてきた特徴を有している。何故RAに効果があるのか？ その作用機序は？ ほとんど解っていない。

歴史は古く1927年にRAに対する治療効果が報告されているが、それ以前は抗結核剤として使用されていた。イギリスリウマチ協会のテストでも、1973年のアメリカリウマチ協会の二重盲検テストでも、その有効性が認められている。最近ではSigler らも金剤治療群では骨破壊の進行が有意に遅いとしている。日本でも現在盛んに使用されておりRAの50～80%に効果発現をみるが、約20%には全く無効である。昔は金療法にともなう重篤な副作用が報告され、副作用故に敬遠されることが多かったが、小生の経験では重篤な副作用は最近ほとんどない。多くは皮膚炎であり、稀に蛋白尿、血尿をみる。口内炎、下痢、脱毛、浮腫らも出現することもあるが治療を中止することによって改善をみる。これらの副作用は投与総量500mg前後でみられることが多いが、100mg以下でも1500mg以上でも発現する。血中濃度との相関はないとされ、アレルギー反応、中毒反応両者が関与していると考えられる。

金塩の副作用に重篤なものが少なくなった原因の一つとして、投与方法が普遍化したことがあげられる。理想的な投与方法は副作用がすくなく効果が大である方法だが、初期に少量から始めて次第に増量する場合が実際には多い。1週投与量も50mg以下に抑えるべきであるとされている。主な方法を(図7)に示す。市販されている金製剤には金チオグルコース(油性)と金チオマレート(水性)があり血中濃度の上り方は水性の方が速いが使用方法、効果は両者に大差はない。効果と血中濃度の間には相関はないとされるが、総量300～400mg投与時より効果は発現する。総量1000mg投与にても無効な場合は続けても無効である。

vi) クロロキン

クロロキンがRAに有効であったとの報告もあるが、長期連用が必要であり、副作用としての網膜症、皮膚症状が重篤であるため、その使用頻度はきわめて低い。

おわりに

RAの薬物療法としてはRAの慢性炎症発症への機序にもとづいて薬物を選択すべきであるが、現段階では真の根本療法はなく姑息的な消炎療法が主体である。しかしRAの免疫的仮説が事実とすれば、免疫学のめざましい進歩にもなると同時に、最近登場してきたD-ペニシラミンの効果を期待したいものである。

文 献

1. Cooperating Clinics Committee of A. R. A.: New. Engl. J. Med. **283**, 883, 1970.
2. 東威：リウマチの診療，塩川優一編，中外医学社，p.170, 1974.
3. Multicentre Trial Group (Andres, F.M. et al): Lancet, **1**, 275, 1973.
4. Die Arzneimittel Kommission. : Deut. Arztblatt, **24**, 197, 1974
5. 水島裕：炎症・アレルギーと治療薬，南江堂，1974.
6. 塩川優一：非ステロイド性抗炎症剤，中外医学社，
7. 本間光夫：慢性関節リウマチにおけるステロイド療法の得失と限界，最新医学，**28**, 43, 1973.
8. 東威：金療法の適応と使い方，現代の診療，**7**, 3., 1975.

甲状腺機能亢進症の加療中に四肢筋緊張低下を示した興味ある1症例

27才の男性，会社員．1年前より口渇と体重減少があり，本年2月頃より発汗著しく，心悸亢進を覚え，手指振戦もあって4月に来院．

身長167cm，体重51kg，血圧148/90mmHg，脈拍126/分，心尖部に拍動と軽度の収縮期雑音を認める．眼球突出はないが，Graefe 症状，Stellwerg 症状があり，嚥下時に瀰慢性の甲状腺の腫脹を認める．BMR+33%，PBI 14.2μg/dl，甲状腺機能亢進症として Mercazole 10mg. 投与した．2週間後，心悸亢進と発汗は軽快してきたが，夕方になると易疲労性，複視を訴えるようになり，5月はじめ右眼瞼下垂と四肢運動障害を認め，重症筋無力症(Ossermann II型)を疑い，順大胸部外科（石川，小松）に転送した．諸検査の結果，甲状腺機能亢進症，重症筋無力症，胸腺腫と診断され，Thymectomy 後，現在経過観察中である．

甲状腺機能亢進症に筋脱力，筋萎縮をきたすことは，14～5年前よりいわれ，その頻度は，50～82%との報告もある．これは甲状腺ホルモンと neuromuscular transmission との間に，また両者の自己抗体との間に相関があると考えられ，特に重度筋無力症との相関は古くから指摘されている，本症例は甲状腺機能亢進症の加療中に重症筋無力症が発症したと考えられ，両疾患の see-saw relationship を示した興味ある症例である．

（森近 浩）