おわりに

以上，RAにおける臨床検査の最近の進歩について概説した．未だ実地臨床で一般的でないものについては，新たな臨床検査として高い評価が得られ，その結果RAの診療の進歩につながることを願うものである．

文　献

1）中野正明，渡辺　武，佐伯敬子，伊藤　聡，小澤哲夫，菊池正俊，佐藤健比呂，荒川正昭：慢性関節リウマチにおける免疫グロブリンクラス別リウマトイド因子の測定意義．リウマチ科 8: 200-208 1992.

2）中野正明，長谷川　尚，荒川正昭：ガラクトース欠損IgGを抗原としたリウマトイド因子検出法（ED055）の測定経験．中部リウマチ 27: 103-104 1996.

3）Ohnishi H, Yokoyama A, Kondo K, Hamada H, Abe M, Nishimura K, Hiwada K and Kohno N: Comparative study of KL-6, surfactant protein-A, surfactant protein-D, and monocyte chemoattractant protein-1 as serum markers for interstitial lung diseases. Am J Respir Crit Care Med 165: 378-381 2002.

2　瀬波病院での関節リウマチに対する薬物療法（主にDMARDsについて）

遠山知香子・村澤　章
中園　清・石川　肇
新潟県立瀬波病院リウマチセンター
整形外科・リウマチ科

小柳　明久・和田　庸子
同　内科

山岸　豪・堀井　可奈・野本　規絵
同　リハビリテーション科

DMARD Therapy for RA Patients at Senami RA Center

Chikako Takahashi TOHYAMA, Akira MURASAWA,
Kiyoshi NAKAZONO and Hajime ISHIKAWA

Department of Orthopedic Surgery,
Rheumatic Center, Niigata Prefectural Senami Hospital

Reprint requests to: Chikako T TOHYAMA, MD
Niigata Prefectural Senami Rheumatic Center
2-4-15 Senami-Onsen,
Murakami 958-8555 Japan

別刷請求先：
〒958-8555　新潟県村上市瀬波温泉2-4-15
新潟県立瀬波病院リウマチセンター整形外科
遠山知香子

Akihisa OYANAGI and Yoko WADA

Department of Internal Medicine,
Rheumatic Center, Niigata Prefectural Senami Hospital

Tsuyoshi YAMAGISHI, Kana HORII and Norie NOMOTO

Department of Rehabilitation,
Rheumatic Center, Niigata Prefectural Senami Hospital

Abstract

The first principle of DMARD therapy for RA patients at Senami RA canter is to start treatment as soon as possible after the diagnosis of RA. The second principle is to start with a milder agent from a lower dose. The third principle is to change a stronger DMARD or increase the dose the little by little according to the efficacy and RA activity (the so-called 'step-up' method). The fourth principle is to add another DMARD if one drug cannot control RA activity. Based on the principles, we have sometimes combined steroids, such as pulse therapy with a DMARD until the drug effect was appeared. Moreover surgical therapy, such as synovectomy, and physical therapy are combined, if necessary. That is, we plan to treat each patient individually and care. From June to December 2000, there were 770 inpatients and out patients with RA at our Center. Bucillamine were prescribed in 178 cases, salazosulfapyridine in 161, D-penicillamine in 159, methotrexate in 133, gold sodium thiomalate in 89, auranofin in 83, actarit in 78, cyclophosphamide in 49, mizoribine in 8, azathioprine in 7. Among them, 54 % were treated with prednisolone and 18 % received additive DMARDs combination therapy.

Key words: Rheumatoid arthritis, DMARDs, Combination therapy, Step-up method

はじめに

私ども瀬波病院では，現在，常勤医9名で，内科は，新大第2内科，膠原病班の医師がローテイトし，整形，内科，リハビリテーションと3科で，リウマチ診療にあたっている．治療は，薬物療法が中心であるが，その中でも核となる抗リウマチ剤，DMARD（disease modifying antirheumatic drug）について，当院での使い方および現在の使用状況について報告する．

方　法

DMARDの当院での基本的な使い方は，RAの診断をつけたら早めに投与を開始する[1)2)]．第一選択薬剤は，マイルドな薬剤を少量から開始する．そして，使用薬剤の効果，RAの活動性に応じて，順に，薬剤量を増やす，あるいは，より強力な薬剤へ変更する，いわゆる，step up方式をとっている．さらに，それでも単剤でコントロールできない場合は，追加併用を行なうという手順で治療にあたっている[3)]．このstep up方式をとっている最大の理由は，副作用の発現をできるだけ避けるためであるが，初めから強力な薬剤の投与を行い，炎症の早期鎮静化を図るべきだとする考え（step down方式）もあり，それぞれ意見のわかれるところかもしれない．

具体的には，早期例，あるいは，CRPが1，2といった活動性の低い例に対しては，オーラノフィン（AF），gold sodium thiomalate（GST），といった金製剤，やサラゾスルファピリヂン（SASP），アクタリット（ACT），ミゾリビン（MZ）などを選択し，それでコントロールできない場合は，D-ペニシラミン（DPC），ブシラミン（BCL）へス

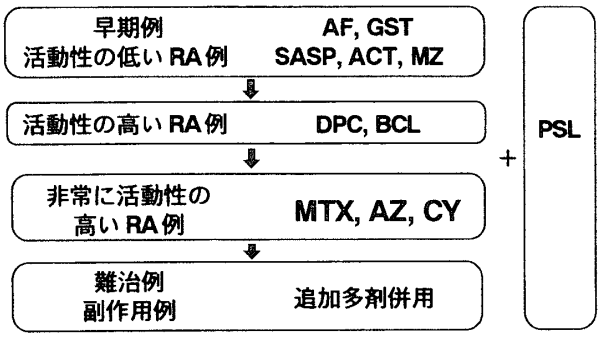


図1　難波病院におけるDMARDs療法

イッチしていく，あるいは，初めから活動性の高い症例には，DPC，BCLから投与を開始していくこともある．それでもコントロール不良な場合は，さらに強力な薬剤，リウマトレックス（MTX），アザチオプリン（AZ），シクロフォスファミド（CY），へスイッチしていく．これでも不良な場合には，他のDMARDを追加して多剤併用で治療を行なうこともある．多剤併用を実施する理由としては，単剤使用中に再燃した場合，いわゆる難治例と呼べる，多剤に対して副作用の既往のある例や，強力な薬剤を使用しても，単剤でなかなかコントロールできない例，あるいは，リウマチ以外の合併症，例えば，糖尿病，腎機能障害，肺線維症，などあって，使用できる薬剤の種類や量に制限がある例，また，二次性のアミロイドが指摘されて，早急に炎症症状を押さえ込まなくてはいけないような例に対して，多剤併用実施を行なっている．プレドニゾロン（PSL）に関しては，少量投与（5mg/日以下）を原則として，いずれの時期でも，DAMRDが遅効性であることから，必要に応じて使用している（**図1**）．

結　　果

実際の使用状況を調べたところ，2000年の6月から12月までの半年間で，入院および外来通院RA症例約878名で，そのうち770名約90％が，なんらかのDMARDを使用されていた．内訳は，使用症例の多い順に，BCL（178），SASP（161），DPC（159），MTX（133），GST（89），AF（83），

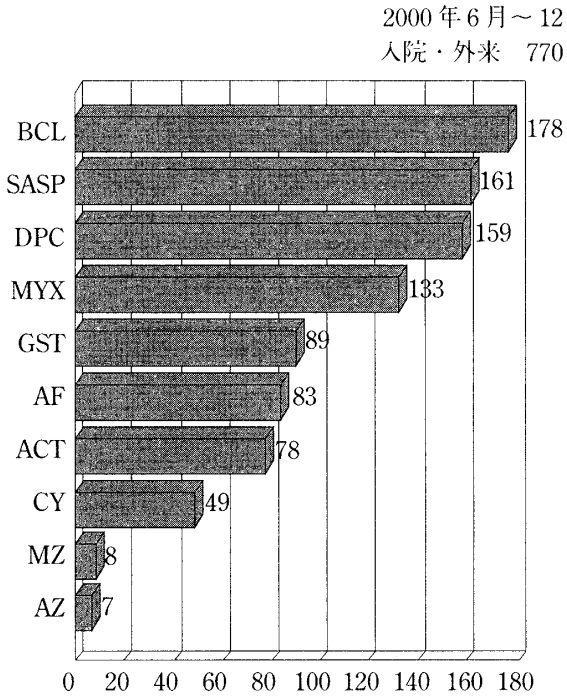


図2　使用薬剤（DMARDs）

ACT（78），CY（49），MZ（8），AZ（7）であった（**図2**）．PSL併用率をみてみると，MTX，CY，AZなど，いわゆる免疫抑制剤と呼ばれている薬剤の使用例は，8割以上併用されていた．DMARD多剤併用率はMTXが一番高く60％以上，他CY，AZも約50％の併用率であった．具体的に多い併用の組み合わせとしては，MTXとBCL，SASP，DPCあるいは，CYとSASP，BCL，DPCなどであった．当院での多剤併用率は，1995年9月1ヵ月の外来患者数が401名，その中で，11％が多剤併用であった．今回調査した770例では，18％とさらに占める割合が増加しており，86才とかなり高齢の症例にも実施されていた．98年までの3年間の調査結果では，副作用と思われた事象の発現が，50％の症例であり，内容は，肝機能障害，蛋白尿，帯状疱疹，などであったが，そのために投与中止したのは，12例約30％だった．

結　　語

以上のように，患者一人一人のbackgroundを考慮しながら，DMARDによる薬物療法を中心に

治療を行なっているが，ここ数年間に発売が予想されている新しいDMARDとして，4種，Leflunomide[4]，Etanercept[5]，Infliximab[6]，Tacrolimus[7]がある．これらの薬剤は，いずれも，炎症の病態に重要な役割を担っていると考えられているサイトカインなどをターゲットとしたもので，Leflunomideは，臓器移植の際に免疫抑制剤としてすでに使用されている薬剤である．Etanerceptは，サイトカインのひとつである，tumor necrosis factorアルファ受容体にIgGのFc部分を結合された新しい生物学的製剤で，LeflunomideとEtanerceptは，MTXとほぼ同等の効果があるとの報告がなされている．さらに，Infliximabは，TNFアルファに対するモノクロナール抗体，TacrolimusはT cellを抑制する免疫抑制剤ということで，この2つは，いずれも，MTXで効果の得られない症例を対象に投与が考えられているようだ．当院のように，使用薬剤が限られた症例が多いところでは，これらの新薬へ期待するところが大である．

当院では，さらに必要に応じて，DMARDの効果発現までのブリッジとしてステロイド・パルス療法も実施しているし，滑膜切除などの手術療法の併用，装具装着による関節保護などの理学療法など，一人一人の症例に合わせた，総合的な治療に心がけている．

参考文献

1）American college of rheumatology subcommittee on rheumatoid arthritis guidelines: Guidelines for management of rheumatoid arthritis, 2002 update, Arthritis and Rheum, 46: 328-346 2002.

2）柏崎禎夫：慢性関節リウマチ患者に対する治療のガイドライン，厚生省長期慢性疾患総合研究事業リウマチ班，トータルマネージメント研究班，総合治療に関する研究分野，1997.

3）Paget SA: Rheumatoid arthritis, Treatment. In: Klippel JH (eds) Primer on the rheumatic diseases. 11th ed, Arthritis Foundation, Atlanta, pp168-173 1997.

4）Mladenovic V, Domljan Z, Rozman B, Jajic I, Mihajlovic D, Dordevic J, Popvic M, Dimitrijevic M, Zivkovic M, Campion G, Musikic P, Low-Friedrich I, Oed C, Seifert H and Strand V: Safety and effectiveness of leflunomide in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis, Results of randomized, placebo-controlled, phase Ⅱ study. Arthritis Rheuma 38: 1595-1603 1995.

5）Ruderman E, Martin R, Moreland L, Schift M, Bathon J and Finck B: A phase Ⅲ trial of etanercept vs methotrexate (MTX) in early rheumatoid arthritis (Enbel era trial). Ryumachi 40: 229 2000.

6）Harriman G and Remicade: A new opportunity for improving the symptoms, structural damage and physical disability of rheumatoid arthritis. Ryumachi 40: 227 2000.

7）Fuest DE, Saag K, Fleischmann MR, Sherrer Y, Block JA, Schnitzer T, Rutstein J, Baldassare A, Kaine J, Calabrese L, Dietz F, Sack M, Senter RG, Wiesenhutter C, Schiff M, Stein CM, Satoi Y, Matsumoto A, Caldwell J, Harris RE, Moreland LW, Hurd E, Yocum D and Stamler DA: Efficacy of tacrolimus in rheumatoid arthritis patients who have been unsuccessfully with methotrexate, A six-month, double-blind, randomized, dose-ranging study. Arthritis Rheuma 46: 2020-2028 2002.