

抗リウマチ薬のエスケープ現象の検討

河崎陽一,^{*,a,b} 森山雅弘,^a 柴田和彦,^{a,b} 五味田裕^{a,b}**The Examination of the Escape Phenomenon of the Disease
Modifying Antirheumatic Drugs**

Yoichi KAWASAKI,^{*,a,b} Masahiro MORIYAMA,^a Kazuhiko SHIBATA,^{a,b} and Yutaka GOMITA^{a,b}
*Department of Hospital Pharmacy, Okayama University Medical and Dental School,^a and Department of
Clinical Pharmacology and Pharmacy, Okayama University Graduate School of Medicine
and Dentistry,^b 2-5-1 Sikata-cho, Okayama City 700-8558, Japan*

(Received October 15, 2004; Accepted December 6, 2004)

Although disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) are used in the treatment of rheumatoid arthritis (RA), the selection of agents in the case of relapse (escape phenomenon) lacks clear-cut standards. Therefore we investigated the rate and conditions of escape as well as the agents used after escapes had occurred. Outpatients of the Matsubara Mayflower Hospital with a history of DMARD administration during the 4 years prior to May 2003 were studied. Those receiving salazosulapyridine (SASP) had a high escape rate and those receiving methotrexate (MTX) and bucilamine (BC) had a low rate. The continuous duration of administration was long for MTX and BC, but short for sodium aurothiomalate (GST). BC and Actarit (AR) gradually elevated C-reactive protein (CRP) levels and the erythrocyte sedimentation rate (ESR). In patients receiving SASP and MTX, a high level of CRP and high ESR was seen 2 months prior to the occurrence of escape and remained unchanged after escape. With respect to the agents used after escape, SASP and BC were substituted with other DMARDs. A combination with other DMARDs was usually administered to patients who had been receiving MTX. Taken together, the present results clarified the characteristics of DMARD escape and will contribute to the appropriate pharmacotherapy for RA.

Key words—rheumatoid arthritis; disease-modifying antirheumatic drugs; escape phenomenon; C-reactive protein; erythrocyte sedimentation rate

緒 言

近年、関節リウマチ (RA) では、早期診断・早期治療の重要性が強調されている。これは発病早期に積極的に治療することにより患者の予後が大きく改善されることが臨床研究報告¹⁾で明らかになったためである。RA の薬物治療では、急性期の疼痛や炎症を抑制するために非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) が多く使用されているが、特に予後を大きく左右するのが疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) である。この DMARDs をできるだけ早期に使用することは炎症性サイトカインなどによる関節破壊の予防につながり、以前から活動性の RA には継続的に DMARDs を使用して治療するべ

きであると言われている。²⁻⁵⁾しかし、効果発現後の減弱、いわゆるエスケープ現象に陥った場合、他の DMARDs に切り換えた方がよいのか、あるいは現在の薬剤を継続使用し、別の DMARDs を追加併用した方がよいのかなど、どのような対応がよいのか明確な報告が見当たらない。そこで、今回エスケープ現象の発現率、DMARDs の累積継続率、検査値の推移及びエスケープ現象発現後の使用薬剤について明確にするために、各種 DMARDs のエスケープ現象発現の割合、エスケープ現象の状況及びエスケープ現象発現後の使用薬剤について調査したので報告する。

対象と調査方法

対象は、平成 11 年 6 月—平成 15 年 5 月の 4 年間に RA にて DMARDs を服用した経験のある外来患者 214 名の服用歴を抽出し、DMARDs の使用状

^a岡山大学医学部・歯学部附属病院薬剤部, ^b岡山大学大学院・医歯学総合研究科・臨床薬剤薬理学
e-mail: me8369@hp.okayama-u.ac.jp

況, エスケープ例, エスケープ例で変更した薬剤及びエスケープ前2ヵ月からエスケープ時までの検査値(C-反応性蛋白(CRP)及び赤血球沈降速度(ESR))の推移について検討した。

DMARDs服用歴は単剤にて治療している患者を選び, 同じ患者が別のDMARDsに変更して服用していた場合, 各々を1件とカウントした。

エスケープ現象発現の定義は, 治療経過中に良好な反応を認めていたにも関わらず, 薬の効果が次第に消失していくことを指す。

エスケープ現象発現の判定基準は, 診察医師のカルテ記述から抽出したもので診察医師による客観的評価である。具体的には, エスケープ現象発現1ヵ月後の記述として, CRP5.2, ESR63, 効果減弱か? と記述されており, エスケープ現象発現と判定された時はCRP6.6, ESR70, 効果減弱, MTXに変更と記されている。このことをもってエスケープ現象発現と判定した。

CRP及びESR値は, 診察前に採血を行い, 当日の血液検査の結果を基に診察が行われた。各種DMARDsにおけるESR上昇の違いに関する検討では, 男女で基準値が異なるが男女別で示すと各々のデータ数が減少することから本データは男女混合で示した。各種DMARDsにおけるCRP及びESR上昇の違いに関する検討では, 症状が安定している時の平均値を1とした場合の値について示す。

結 果

男女比は, 男性55名, 女性159名, 合計214名, 件数は253件, 平均年齢は, 61.5 ± 12.2 歳(平均±標準偏差)であった。

Figure 1は4年間でのDMARDs単剤治療している患者中の使用薬剤の割合について示した。

メトトレキサート(リウマトレックス®; MTX)が最も多く, 続いてブシラミン(リマチル®; BC), サラズルスファピリジン(アザルフィジンEN®; SASP)と多い結果となった。

Table 1は, 各種DMARDsにおけるエスケープ現象の有無について示した。SASPでは78%と非常に多くのエスケープ例が認められた。それに対し, MTX及びBCでは, それぞれ7.8%, 20.5%とエスケープ例の出現が少ない傾向がみられた。その他のアクタリット(モーバー®; AR), D-ペニシラミン

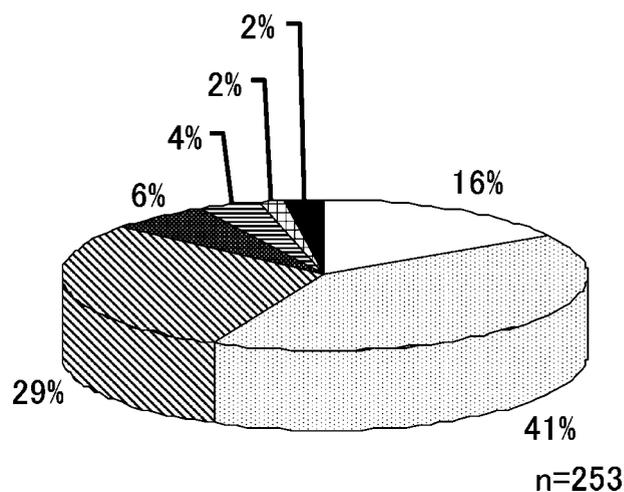


Fig. 1. Medication of DMARDs in Rheumatoid Arthritis Treatment

□ SASP, ■ MTX, ▨ BC, ▩ AR, ▪ D-PC, ▫ AUR, ▬ GST.

Table 1. The Escape Phenomenon at DMARDs

	Escape(-)	%	Escape(+)	%
SASP	9	22.0	32	78.0
MTX	95	92.2	8	7.8
BC	58	79.5	15	20.5
AR	8	50.0	8	50.0
D-PC	7	70.0	3	30.0
AUR	1	25.0	3	75.0
GST	0	0	6	100

(メタルカプターゼ®; D-PC), オーラノフィン(リドーラ®; AUR)及び金チオリンゴ酸Na製剤(シオゾール®; GST)に関しては, 症例数が少ないことから, 今後のデータ蓄積による分析が期待される。

Figure 2は各種DMARDsの累積継続率について検討した。SASPを基準とすると, AURは徐々にdropoutしており, それよりARが少し緩徐にdropoutしている。一方, GSTは急速にdropoutしている。D-PCは約2年以降から徐々にdropoutが認められた。これに対し, MTX, BCは, 非常にdropoutが緩徐に進行する傾向がみられた。

次に, 検査値からエスケープ現象発現の予測の可能性について検討する目的で, 関節リウマチの活動性の指標であるCRP及びESRを用いて検討した。Figure 3は各種DMARDsにおけるCRP上昇の違いについて示した。また, D-PC及びGSTに関してはデータ不足により削除した。SASP, MTX及び

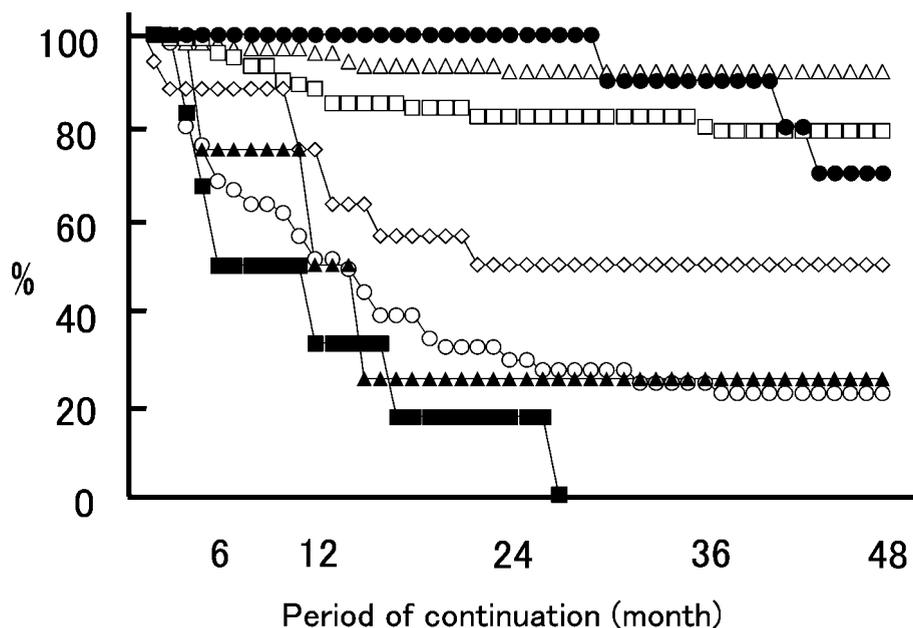


Fig. 2. The Accumulated Continuation of DMARDs
 ○: SASP, △: MTX, □: BC, ◇: AR, ●: D-PC, ▲: AUR, ■: GST.

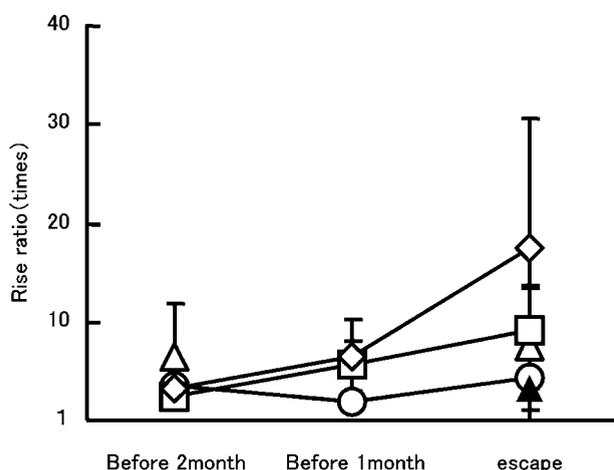


Fig. 3. CRP Change of DMARDs
 ○: SASP, △: MTX, □: BC, ◇: AR, ▲: AUR.

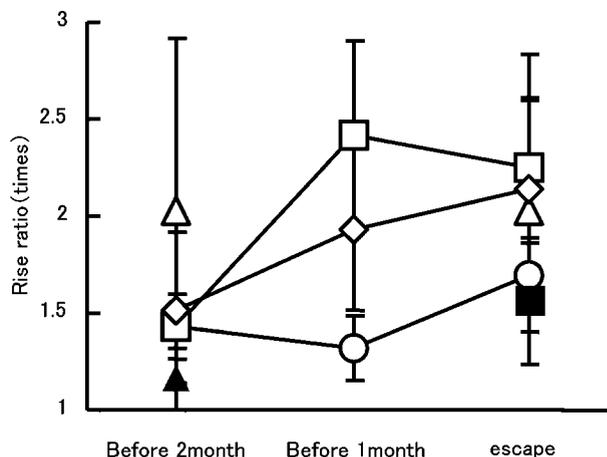


Fig. 4. ESR Change of DMARDs
 ○: SASP, △: MTX, □: BC, ◇: AR, ▲: AUR, ■: GST.

AUR は症状が安定しているときと比べて2 ヶ月前に大きく上昇してからほとんど上昇が認められなかった。一方、BC は徐々に上昇し、エスケープ時には症状が安定していたときの約9 倍となった。AR も同様に徐々に上昇し、エスケープ時には症状が安定していたときの約17 倍となった。

Figure 4 は、各種 DMARDs における ESR 上昇の違いについて検討した。SASP, AR, AUR 及び GST は徐々に上昇していくのに対し、MTX はエスケープの2 ヶ月前から高値を示し、BC はエスケ-

ープ1 ヶ月前から急激な上昇が認められた。

Figure 5 は、各種 DMARDs におけるエスケープ現象発現後の使用薬剤について示した。SASP, BC は他の DMARDs に変更している症例が多く認められた。一方、MTX では MTX+他の DMARDs の2 剤併用している症例が多く認められた。

考 察

昨今、RA 治療薬は内服だけに留まらず TNF- α モノクローナル抗体などの生物製剤も様々開発され

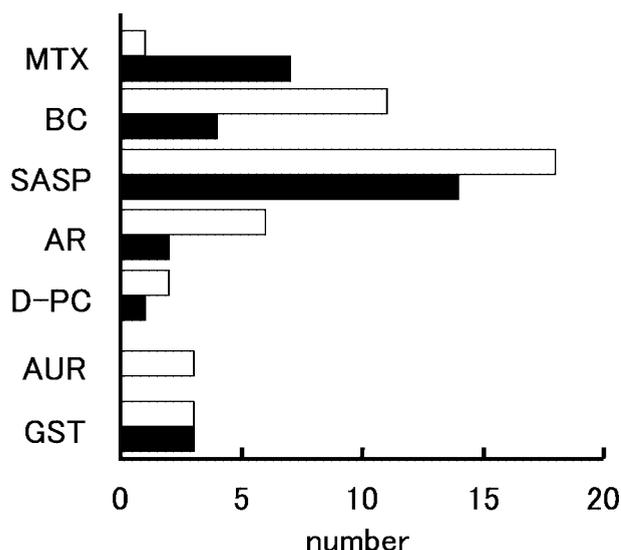


Fig. 5. Medication after the Escape Phenomenon of DMARDs
□: switching, ■: addition.

使用されている。DMARDsは単剤あるいは2剤併用での治療が行われるが、最近では既存のDMARDあるいは生物製剤、DMARD+生物製剤の併用^{6,7)}によるさらに有効性の高い治療法が試みられている。しかし、現在日本ではまだ使用成績のデータが不十分であるため、やはり治療の中心となるのは今でも既存のDMARDsである。そのため今回のような各種DMARDsの特徴の把握は重要である。

4年間でのDMARDs単剤で治療している患者中の使用薬剤の割合は、MTXが最も多く、続いてBC、SASPの順で多い結果となった。これは、以前報告した「DMARDsにおける副作用の発現率及び発現時期に関する検討」⁸⁾での使用傾向と一致する。また、2002年改訂のアメリカリウマチ学会によるRA治療指針⁹⁾でも、診断後3ヵ月以内にMTXを中心としたDMARD投与を開始すると定められていることも影響していると考えられる。

各種DMARDsでのエスケープ現象発現に関して、MTX及びBCで4年後も80%以上の継続率が認められ、SASP及びGSTは4年後ではそれぞれ22%、0%という結果になった。これは以前の報告^{10,11)}と一致しなかった。これらは海外での報告で、各DMARDsの投与量が日本と異なっていたことが原因していると考えられる。今回の検討で、MTXの継続率のよさとSASP及びGSTのエスケープが起

りやすいことがさらに明確となった。一方、D-PCは4年後に70%以上の継続率が認められ、以前の報告^{10,11)}よりよい結果となった。今回の結果と過去の報告が異なった理由として、今回の検討ではD-PCの症例数が海外での報告より少なかったこと、また海外での投与量が日本での投与量の約1.5—3倍であることから副作用発現により脱落した症例数が関係していると考えられる。

エスケープ現象発現に関するCRPの検討で、BC及びARはエスケープ現象発現前から徐々に上昇していることから、エスケープの様子が把握し易いと考えられる。一方、SASP、MTX及びAURは症状が安定しているときと比べて2ヵ月前から大きく上昇し、その後はほとんど上昇が認められなかった。このことより、SASP、MTX及びAUR使用中の患者のCRP変動はエスケープ発現時より2ヵ月以上前からよく観察しておく必要があると考えられる。

また、エスケープ現象発現に関するESRの検討で、SASP、AR及びGSTでは、徐々に上昇していくのに対し、MTXはエスケープの2ヵ月前から高値を示し、BCはエスケープ1ヵ月前から急激な上昇が認められた。このことより、SASP、AR及びGSTは定期的な検査値の確認によりエスケープ現象発現が予測できると考えられる。一方、MTX及びBCはエスケープ現象発現前にESR値が急激に上昇することから予測困難であり、上昇が認められたときには早急に医師に連絡し薬剤の変更あるいは他のDMARD追加を検討するように助言するべきと考える。

各種DMARDsにおけるエスケープ現象発現後の使用薬剤の検討では、SASPは、他のDMARDsより継続率が悪く、早期に変更していることから、他のDMARDs単剤に切り換えている症例が多い傾向が認められた。一方、継続率のよかったMTXでは2剤併用が、BCでは他のDMARDsに変更している症例が多く認められた。この理由として、現在多く使用されている内服DMARDsの中でMTXが最も効果があるとされており、⁹⁾MTX使用によりエスケープが認められると他のDMARDsに変更してもあまり効果が期待できないことから2剤併用が多いと考えられる。BCは比較的初期の治療に使用することから、数年でエスケープが認められても他のDMARDsに変更することで抗リウマチ効果が期待

できるため単剤使用が多いと考えられる。その他の AR, D-PC, AUR 及び GST に関しては、症例数が少ないことから、今後のデータ蓄積による分析が期待される。

以上のことより、薬剤師が各種 DMARDs の特徴を把握しておくことは、RA の治療における薬剤の適正使用の観点からも非常に重要と考えられる。さらに検査値などを確認しエスケープ現象発現を未然に予測し、薬剤の変更時期及び変更あるいは追加薬剤に関して医師に助言することができる。また、効果減弱による患者の痛みなどの苦痛を早期に回避でき、患者の QOL 向上にも寄与できると推察される。

REFERENCES

- 1) Fuchs H. A., Kaye J. J., *J. Rheumatol.*, **16**, 585-599 (1989).
- 2) Hochberg M. C., *Scand. J. Rheumatol.*, **112**, 3-7 (1999).
- 3) Sokka T., Mottonen T., *Rheumatology*, **39**, 34-42 (2000).
- 4) Wolfe F., Sharp J., *Arthritis Rheum.*, **41**, 1571-1582 (1998).
- 5) Mottonen T., Hannonen P., *Lancet*, **353**, 1568-1573 (1999).
- 6) Weinblatt M. E., Kremer J. M., *N. Engl. J. Med.*, **340**, 253-259 (1999).
- 7) Bresnihan B., Alvaro-Gracia J. M., *Arthritis Rheum.*, **41**, 2196-2204 (1998).
- 8) Kawasaki Y., Moriyama M., Shibata K., Gomita Y., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, **41**, 155-158 (2005).
- 9) American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines, *Arthritis Rheum.*, **46**, 328-346 (2002).
- 10) Pavelka K., Forajtova S., *Clin. Rheumatol.*, **21**, 220-226 (2002).
- 11) Weinblatt M. E., Maier A. L., *J. Rheumatol.*, **17**, 33-38 (1990).