

## サラゾスルファピリジンのエスケープ例に対するメトトレキサートの有効性

河崎陽一,<sup>\*,a,b</sup> 森山雅弘,<sup>a</sup> 柴田和彦,<sup>a,b</sup> 五味田 裕<sup>a,b</sup>

## The Effectiveness of Methotrexate for the Escape by Salazosulfapyridine

Yoichi KAWASAKI,<sup>\*,a,b</sup> Masahiro MORIYAMA,<sup>a</sup> Kazuhiko SHIBATA,<sup>a,b</sup> and Yutaka GOMITA<sup>a,b</sup>*Department of Hospital Pharmacy, Okayama University Medical and Dental School,<sup>a</sup> and**Department of Clinical Pharmacology and Pharmacy, Okayama University Graduate School of Medicine and Dentistry,<sup>b</sup> 2-5-1 Shikata-cho, Okayama 700-8558, Japan*

(Received December 20, 2004; Accepted April 27, 2005)

Although disease modifying anti-rheumatic 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. We compared the effectiveness in a salazosulfapyridine and then methotrexate (SASP→MTX) group with that in the methotrexate (SASP+MTX) group after escape phenomenon expression in C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) data. Outpatients of the Matsubara Mayflower Hospital with a history of DMARD administration during the 4 years prior to May 2003 were studied. The CRP level in the SASP→MTX group (n=8) after the escape phenomenon expression showed a decline after 3 months, but no decline was seen even after 3 months the two in the CRP level in the SASP+MTX group (n=10). However, the difference between groups was not significant. The fluctuation in ESR was similar to that in CRP. However, ESR was significantly lower in the SASP→MTX group 20 weeks after escape phenomenon expression. In evaluating treatment effectiveness after escape phenomenon expression in each group, SASP→MTX was effective in 10 and SASP+MTX in 7 patients. Side effects necessitated cessation of treatment in 1 patient in the SASP→MTX group. Treatment continued in 4 patients in the SASP→MTX group and 2 in the SASP+MTX group, even though side effects occurred. It should be borne in mind that combination therapy often has greater clinical benefit than single agent therapy but not always.

**Key words**—rheumatoid arthritis; disease modifying anti-rheumatic drugs; escape phenomenon; salazosulfapyridine; methotrexate

## 緒 言

関節リウマチ (RA) の治療には疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) が用いられる。以前から活動性の RA には継続的に DMARDs を使用して治療すべきであるといわれている。<sup>1-4)</sup> しかし、DMARDs では一次性無効及び二次性無効の発現が知られており、その対策に関して報告され、<sup>5)</sup> われわれも DMARDs における二次性無効に関して報告<sup>6)</sup>したが個々の DMARD に関する詳細はまだ検討が十分ではない。また、臨床の現場では二次性無効、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基準がない。そこで今回エスケープ現象発現後の使用薬剤の中でも特に使用頻度の高かったサラゾスルファピリジン (アザルフィジン EN<sup>®</sup>; SASP) からメトトレキサート (リウマトレックス<sup>®</sup>; MTX) への薬剤変更群 (SASP→MTX 群) 及び SASP に MTX を追加併用した群 (SASP+MTX 群) に着目して RA 活動性の指標である検査値 (C-反応性蛋白 (CRP) 及び赤血球沈降速度 (ESR)) の変動で有効性を比較検討した。

## 対象と調査方法

対象は 2003 年 5 月までの 4 年間に松原メイフラワー病院で RA にて SASP, MTX あるいは両薬剤を併用して服用した外来患者 18 名とし、診療録調査による後向き調査を行った。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

<sup>a</sup>岡山大学医学部・歯学部附属病院薬剤部, <sup>b</sup>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.

も関わらず、薬の効果が次第に消失していくこととした。エスケープ現象発現及び副作用発現の判断は、診察医師のカルテ記述より抽出した。CRP及びESRは院内の検査部にて測定し、診療録に記載されたデータを用いた。使用薬剤の規格は、SASP 500 mg, MTX 2 mgであった。他の併用薬については、いずれの患者もプレドニン®(プレドニゾロン)、NSAID及び胃薬を服用していた。両群でのRAの重症度は、いずれの患者もstage II-IIIであった。また、エスケープ現象発現後の薬剤変更あるいは追加併用後の治療における有効性の評価は、DMARDsの薬効が発現するとされている3ヵ月以降も治療法を変更しなかった患者において行った。無効例の基準は、3ヵ月以内に治療法が変更に至った患者とした。これは、2002年版アメリカリウマチ学会関節リウマチガイドラインに則って決定した。

有意差検定は、群内比較にpaired *t*-testを、群間比較にMann-Whitney-U testを用いた。

個人情報保護法等の倫理的配慮に関して、情報の漏洩を防ぐために個人に番号をつけてデータを取り扱った。また、それらのデータは鍵のかかる引き出しに保管することとした。

## 結 果

Table 1はSASP→MTX群及びSASP+MTX群の患者背景を示す。SASP→MTX群は、男性3名、女性5名、平均 $60.1 \pm 3.7$ 歳(平均±標準誤差)、罹患年数は6-18年(不明1名)であった。SASP+MTX群は、男性5名、女性5名、平均 $68.0 \pm 2.8$ 歳(平均±標準誤差)、罹患年数は1年5ヵ月-32年(不明2名)であった。薬剤の1日投与量は、SASPが併用群で1000 mg、MTXがSASP→MTX群で $5.4 \pm 0.57$  mg、SASP+MTX群で $6.0 \pm 0.67$  mgであった。また、両群ともエスケープ現象発現までSASPは1000 mg服用していた。Figure 1は各群のCRP変動について示す。両群とも0週目と各時点との群内比較では有意な差は認められなかった。SASP→MTX群におけるCRPは3ヵ月以降から低下傾向を示した。一方、SASP+MTX群におけるCRPは3ヵ月以降でも低下傾向を示さなかった。しかし、両群間に有意な差は認められなかった。Figure 2は各群のESR変動について示す。CRP同様に、両群とも0週目と各時点

Table 1. The RA Patient Background in the Escape Phenomenon Expression in SASP

	MTX switching group	MTX addition group
Number	8 (male 3, female 5)	10 (male 5, female 5)
Age (year)	42-76 (mean $60.1 \pm 3.7$ )	55-81 (mean $68.0 \pm 2.8$ )
Duration of disease (year)	6-18 (not clear: 1)	1.4-32 (not clear: 2)
MTX dosage (mg)	$5.4 \pm 0.57$	$6.0 \pm 0.67$

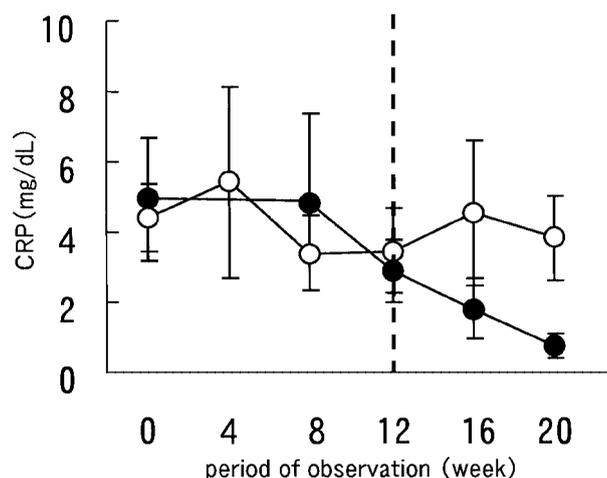


Fig. 1. The Fluctuation of CRP of the SASP→MTX and SASP+MTX Groups

●: SASP→MTX, ○: SASP+MTX, Broken line: Effect criterion of American College of Rheumatology in 2002.

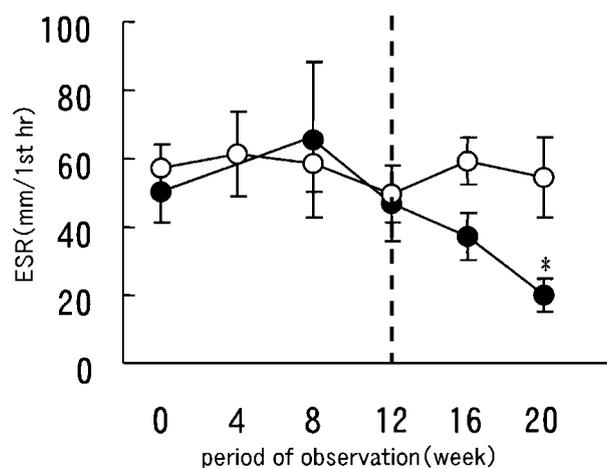


Fig. 2. The Fluctuation of ESR of the SASP→MTX and SASP+MTX Groups

●: SASP→MTX, ○: SASP+MTX, \*:  $p < 0.05$  vs. SASP+MTX, Broken line: Effect criterion of American College of Rheumatology in 2002.

との群内比較では有意な差は認められなかった。SASP→MTX 群における ESR は、3 ヶ月以降から低下傾向を示した。一方、SASP+MTX 群における ESR は 3 ヶ月以降でも低下傾向を示さなかった。また、エスケープ現象発現後 20 週目には SASP→MTX 群が SASP+MTX 群と比べて有意に ( $p<0.05$ ) ESR 値が低下した。Table 2 はエスケープ現象発現後の各群における治療有効性について示す。両群で無効例はなかったが、SASP→MTX 群で全身掻痒感による中止が 1 件認められた。副作用が発現しても投薬を継続した例は、SASP→MTX 群で 4 件、SASP+MTX 群で 2 件であった。その内訳は、SASP→MTX 群では疲労感、湿疹、しびれ及び息切れが各々 1 件認められ、SASP+MTX 群では肝機能障害及び湿疹が各々 1 件認められた。

## 考 察

RA 患者に対する DMARDs の単剤療法あるいは併用療法に関する報告はいくつかある。<sup>7-11)</sup>しかし、今回検討したエスケープ現象発現後における各種 DMARDs の有効性に関する報告は少ない。<sup>12,13)</sup>特に RA 発症初期から使用される SASP 及びブシラミン (リマチル®: BC) でのエスケープ現象発現後の各種 DMARDs の有効性に関する報告は少ない。<sup>14,15)</sup>

以前の報告<sup>14)</sup>では BC の二次性無効後の BC+MTX 追加併用療法あるいは BC→MTX スイッチング療法において、追加併用療法で少し早く CRP 低下傾向が現れたものの有意な差は認められていない。今回の CRP 変動の検討では、SASP→MTX 群

及び SASP+MTX 群において、SASP→MTX 群で低下傾向を認めたが有意な差はなかった。これらのことより、エスケープ現象発現後における MTX への変更あるいは MTX の追加併用において CRP 改善に大きな差がないことが推察される。

今回の検討では、エスケープ現象発現後 20 週目以降のデータが不足していたため、その時点までの比較しかできなかった。エスケープ現象発現後 20 週目では SASP→MTX 群、SASP+MTX 群のいずれの群内にも有意な差が認められなかった。この点に関して今後さらにデータを蓄積し、いずれの治療法が有意な差をもって CRP 及び ESR を低下させるか検討したい。群間比較では、SASP→MTX 群において治療法変更後 20 週目で有意な ESR 値の低下が認められた。今までにエスケープ現象発現後の ESR 変動に関する報告はなく、今回の検討により有意な差が認められたことは RA の治療方針を計画する上で非常に重要な結果であると考えられる。

また、RA 活動性に関する報告では、MTX 単剤投与あるいは MTX+SASP 併用投与<sup>8)</sup>において併用投与群で RA 活動性を低下させる傾向があるものの有意な差は認められなかった。このほかにも、RA 活動性及び患者自身の RA 治療経過の評価における報告<sup>9)</sup>があるが、SASP あるいは MTX 単剤投与群及び SASP+MTX 併用投与群の間に有意な差は認められていない。BC, SASP, 金チオリンゴ酸 Na (GST) 及び SASP+BC 群間において薬物治療の効果判定に用いるランスバリー指数でも有意な差は認められなかった。<sup>12)</sup>以上のことより、CRP 及び患者自身による主観的評価<sup>9)</sup>において差が認められないことから SASP によりエスケープ現象が発現した場合、患者コストの面からも MTX を使用する際は、MTX 追加併用より MTX 単剤への変更がよいと考えられる。

今回の検討において CRP 及び ESR 以外の RA の臨床的寛解基準<sup>16)</sup>である疼痛関節数、腫脹関節数及び握力に関するデータが不十分であったため比較検討していないことから、今後これらの指標においても検討し、エスケープ現象発現後における治療法を評価していく必要があると考える。

副作用発現及び副作用による中止に関する検討では、SASP→MTX 群では副作用による中止が全身掻痒感 1 件、副作用発現は 4 件認められ、SASP+

Table 2. The Effectiveness of the SASP→MTX and SASP+MTX Group

	MTX switching group	MTX addition group
Effective	7	10
Non-effective	0	0
Treatment interruption due to side effect	1 (Itching)	0
Side effect	4	2
	Fatigue 1	Hepatic dysfunction 1
	Eczema 1	Eczema 1
	Numbness 1	
	Breathlessness 1	

MTX 追加併用群の副作用発現 2 件より多く認められた。しかし、この差は症例数が少ないことが大きく影響していると考えられるため今後のデータ蓄積とともに比較検討する必要がある。

以上のことより、今回の検討から「併用療法が単剤治療より大きな治療効果を示すことが多い」のではなく、「併用療法がかならずしも特別な治療効果を示さないことがある」ことを念頭に置くのが必要であり、薬剤の有効性と副作用発現のバランスを考えて治療計画を立てる必要があると考える。また、薬剤師が DMARDs のエスケープ現象発現後に使用する薬剤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であり、患者の痛みなどの苦痛を早期に回避でき、患者 QOL 向上にも寄与できると考えられる。

#### REFERENCES

- 1) Hochberg M. C., *Scand. J. Rheumatol.*, **112**, Suppl., 3-7 (1999).
- 2) Sokka T., Möttönen T., Hannonen P., *Rheumatology*, **39**, 34-42 (2000).
- 3) Wolfe F., Sharp J., *Arthritis Rheum.*, **41**, 1571-1582 (1998).
- 4) Möttönen T., Hannonen P., Lerisalo-Repo M., Nissila M., Kantiainen H., Korpela M., Laasonen L., Julkunen H., Luukkainen R., Vuori K., Paimela L., Blafield H., Hakala M., Ilva K., Yli-Kerttula U., Puolakka K., Jarvinen P., Hakola M., Piirainen H., Ahonen J., Palvimaki I., Forsberg S., Koota K., Friman C., *Lancet*, **353**, 1568-1573 (1999).
- 5) Takasugi K., *Riumatika*, **14**, 283-291 (1995).
- 6) Kawasaki Y., Moriyama M., Shibata K., Gomita Y., *Yakugaku Zasshi*, **125**, 293-297 (2005).
- 7) Oribe M., *Mod. Physician*, **20**, 75-78 (2000).
- 8) Haagsma C. J., Vanrield P. L. C. M., De Rooij D. J. R. A. M., Vree T. B., Russel F. J., Van't hof M. A., Van De Putte L. B., *Br. J. Rheumatol.*, **33**, 1049-1055 (1994).
- 9) Maxime D., Bernard C., Alain C., Philippe G., Patrick O., Manfred S., Meusser S., Paimela L., Rolf R., Henning Z., Leirisalo-Repo M., Kristiina P., *Ann. Rheum. Dis.*, **58**, 220-225 (1999).
- 10) Aletaha D., Stamm T., Kapral T., Eberl G., Grisar J., Machold K. P., Smolen J. S., *Ann. Rheum. Dis.*, **62**, 944-951 (2003).
- 11) Kawasaki Y., Moriyama M., Shibata K., Gomita Y., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, **41**, 155-158 (2005).
- 12) Tanaka H., Iwakawa K., Yamamoto M., Yamazaki J., Nagashima M., Yoshino S., *Riumatika*, **27**, 39-46 (2002).
- 13) Nagaoka S., Ohno M., Sekiguchi A., *Clin. Rheumatol.*, **15**, 220-226 (2003).
- 14) Mitsuhashi T., Mannami K., *Clin. Rheumatol.*, **15**, 130-135 (2003).
- 15) Kawasaki Y., Moriyama M., Shibata K., Gomita Y., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, **41**, 537-540 (2005).
- 16) Abe T., Takeuchi T., Itoh K., Koide J., *Riumatika*, **14**, 135-139 (1995).