

## 第 37 回北陸リウマチ・関節研究会発表演題

### 多剤抵抗性関節リウマチに対するタクロリムスの効果

公立能登総合病院整形外科  
堀井健志 林雅之 中村孝  
金沢大学整形外科  
加畑多文 前田亨 吉田弘範 楫野良知 富田勝郎

#### はじめに

各種の DMARDs や生物学的製剤を使用しても活動性を抑えることが困難な関節リウマチ（以下 RA と略す）に対するタクロリムス（商品名プログラフ）の効果について検討したので、報告する。

#### 対象と方法

症例は 15 例で全例女性である。年齢は 29 歳から 79 歳（平均 58.9 歳）で、RA 罹病期間は 3 年から 25 年（平均 12.0 年）であった。Steinbrocker 分類では、class I が 9 例、class II が 5 例、class III が 1 例で、stage II が 8 例、stage III が 3 例、stage IV が 4 例であり、stage の進行した症例が多い傾向にあった。

タクロリムス投与前に使用された薬剤については、疾患修飾性抗リウマチ薬（以下 DMARDs と略す）及び生物学的製剤は平均 4.9 種類（2～8 種類）の投与歴があり、メトトレキサート（以下 MTX と略す）投与例は 14 例、生物学的製剤投与例は 7 例であった。ステロイドは 11 例に使用し、一日投与量は平均 6.5mg（4～15mg）であった。タクロリムスの一日投与量は、3mg が 11 例、2mg が 2 例、1.5mg・1mg が各 1 例であった。

#### 結果

有効性は、経過中に ACR50 を満たしたものを著効、ACR20 を満たしたものを有効、それ以外を無効として判定した<sup>1)</sup>。15 例中著効・有効が各 5 例で、合わせて 10 例 66.7% に有効性が認められ、無効は 5 例であった。症例の背景別では、①各種 DMARDs に抵抗性で

あった 8 例中 4 例、②各種 DMARDs に抵抗性で、生物学的製剤も無効であった 1 例中 1 例、③各種 DMARDs に抵抗性で、生物学的製剤は副作用などのために中止した 3 例中 2 例、④各種 DMARDs に抵抗性で、生物学的製剤は有効だが効果が減弱した 3 例中 3 例が著効あるいは有効であった（生物学的製剤投与歴のある 7 例中著効・有効が各 3 例であった）。

ステロイドは 11 例中 5 例で減量可能となり、一日投与量は平均 6.5mg から 4.8mg となった。無効の 2 例、経済的理由の 1 例が投与中止となり、投与継続率は 80%（15 例中 12 例）、平均投与期間は 13.3 ヶ月（2～32 ヶ月）であった。

副作用は、肝胆道系酵素などの臨床検査値異常のほか、動悸・掻痒感などを認めたが、いずれも軽度であった。クレアチニンの軽度上昇を 4 例に認め、1 例で減量したが、投与中止に至った症例はなかった（図 1）。

- 肝胆道系酵素上昇:6例  
軽度で一過性5例  
持続性だが軽度 1例
- BUN軽度上昇(一過性):1例
- 血小板軽度減少(持続性):1例
- 動悸:1例
- 掻痒感:1例
  
- クレアチニン軽度上昇:4例  
1例で投与量を減量(3mg→2mg)

(重複有り)

#### 図1 副作用

## 症例供覧

症例 1: 59 歳女性 (Stage II、class I)。平成 11 年発症で、4 種類の DMARDs 投与歴があった。ブシラミンやサラゾスルファピリジンは有効であったが、いずれもエスケープ現象を生じた。MTX も無効であり、CRP は著しく上昇したが、タクロリムスを投与したところ、著明に改善し (著効)、ステロイドも減量可能となった。MMP-3 も減少した (図 2)。

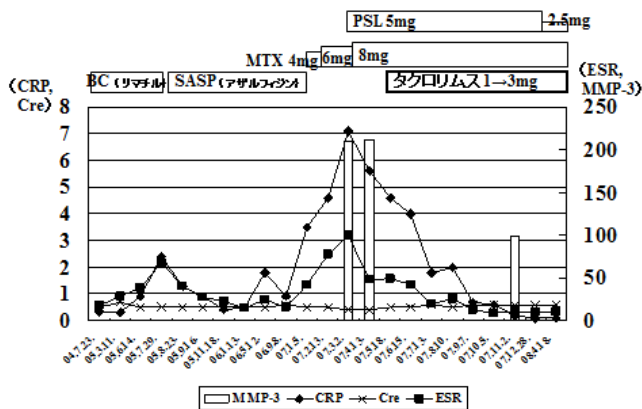


図2 症例1:59歳女性

症例 2: 55 歳女性 (Stage II、class I)。平成 8 年発症で、3 種類の DMARDs 投与歴があった。各種 DMARDs を使用し、症状が増悪したため、生物学的製剤 (インフリキシマブ) も投与したが無効で中止した。その後 CRP はさらに上昇したが、タクロリムスを投与したところ、著明に改善し (著効)、ステロイドも大幅に減量可能となった。MMP-3 も減少した (図 3)。

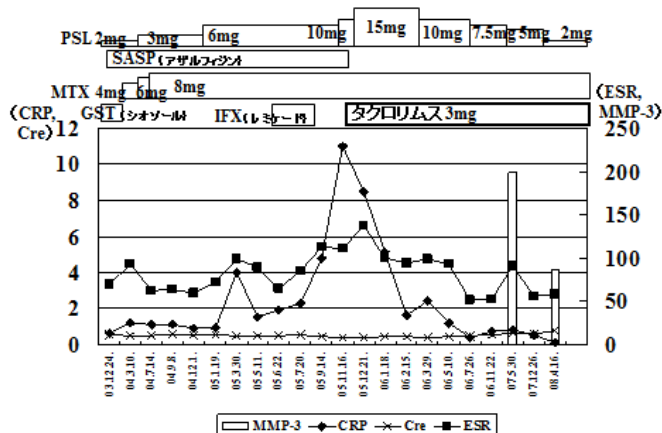


図3 症例2:55歳女性

症例 3: 58 歳女性 (Stage II、class I)。平成 8 年発症で、7 種類の DMARDs 投与歴があった。生物学的製剤 (エタネルセプト) が著効していたが、CRP

は次第に上昇した。効果減弱と判断し、ブシラミンをタクロリムスに変更して投与したところ、著明に改善し (著効)、ステロイドも減量可能となった。MMP-3 も減少した (図 4)。

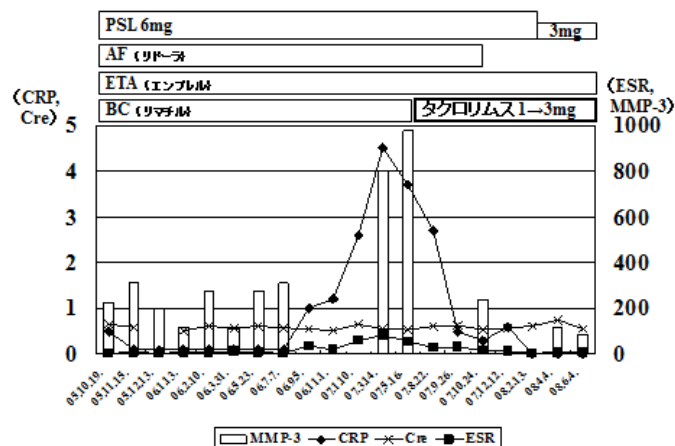


図4 症例3:58歳女性

## 考察

タクロリムスは、移植分野で最も使用頻度が高い免疫抑制剤であり、2005 年、RA に適応が承認された。細胞内のカルシニューリンを阻害することにより T 細胞活性化を抑制し、各種の炎症性サイトカインの産生を強力に抑制するとされ、他の DMARDs とは異なる作用機序を有する<sup>2)</sup>。一日 3mg を夕食後に内服するが、高齢者では 1.5mg から開始するなど、適宜増減して投与する。

国内臨床試験では、タクロリムスの 3 mg・28 週投与で、ACR20 改善率・ACR50 改善率はそれぞれ 49.0%・27.5%、また、MTX 効果不十分例でもそれぞれ 41.5%・22.6%と報告されている。さらに、1 年以上の長期投与試験では、それぞれの改善率が 70.2%・47.0%と、投与継続により効果がさらに高まると報告されている。

副作用については、腎機能障害、消化管障害、耐糖能異常の順に頻度が高く<sup>2)</sup>、感染症にも注意が必要とされる。一方、肝機能障害や造血器障害は少ないなど、他の DMARDs と副作用のプロフィールが異なり、発現頻度も比較的低いとされている。

従ってタクロリムスは、作用機序が特徴的で、他の DMARDs と副作用の発現パターンが異なることから、併用療法における優先選択薬になりうると思われる。また、今回の検討で、各

種 DMARDs や生物学的製剤に対する抵抗例に対しても有効であり、重篤な副作用も認めていないことから、多剤抵抗性 RA に対する有用な薬剤であると考えた。

しかしながら、タクロリムスは 3 mg 投与時の 1 カ月薬価（3 割負担）が約 24000 円と極めて高価であるため、早期から選択することが困難で、結果的に多剤抵抗性 RA に対する最終選択薬となっているのが我々の現状である。

## 結語

多剤抵抗性 RA に対して、タクロリムスは 66.7%（15 例中 10 例）に有効であった。更なるエビデンスの集積が必要だが、RA の治療において、極めて有用な薬剤であると考えた。

## 文献

- 1) Felson DT, et al.: The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis & Rheumatism*, 36: 729-740, 1993
- 2) 鈴木勝也、竹内勤：プログラフカプセル．*医薬ジャーナル*、42(S-1)：325-329、2006