

第63回 関節リウマチに使用される従来型抗リウマチ薬について

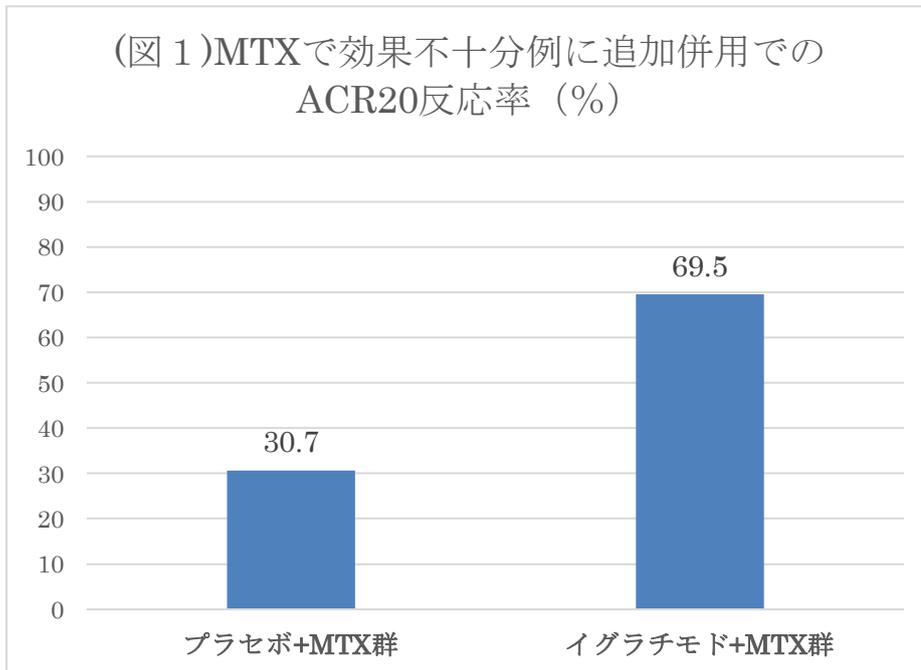
関節リウマチの治療で卓越した効果を発揮しているのは生物学的製剤や JAK 阻害薬ですが、以前から使用されている抗リウマチ薬（csDMARD）も、十分な効果と比較的安価であることから現在も高頻度で使用されています。今回はその中でも幅広く使用されている3つの薬剤についてご紹介したいと思います。

1. イグラチモド

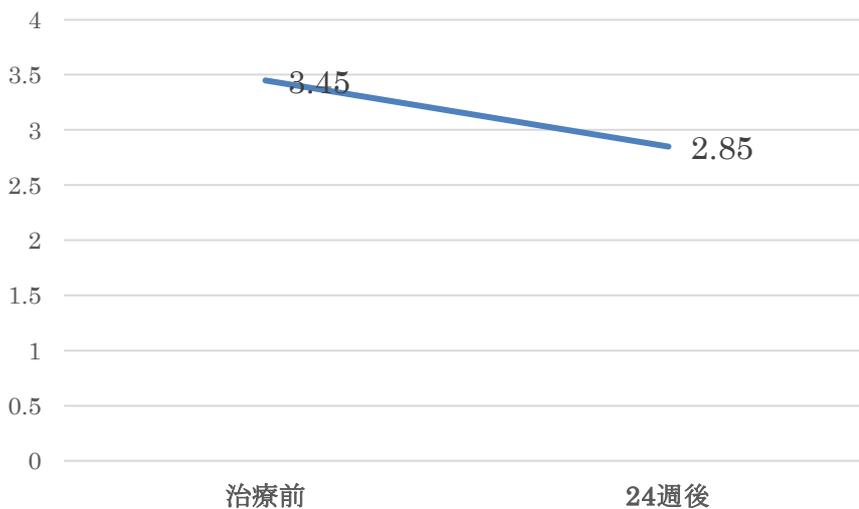
2012年に発売された内服薬剤です。主としてリンパ球B細胞による免疫グロブリンの産生および単球や滑膜細胞による炎症性サイトカイン（TNF α 、IL-1、IL-6、IL-8など）の産生を抑制することにより効果を発揮します。これらの作用は転写因子NF- κ Bの活性化抑制を介した作用とされています。内服開始後に比較的早く痛みの改善効果が見られる傾向があります。

イグラチモド単独では、サラゾスルファピリジン（SASP）と同等の効果が見られます（28週後におけるACR20反応率でイグラチモドは63.1%、SASPは57.7%）。MTX効果不十分例にイグラチモドの追加併用（イグラチモド+MTX）においては、24週時のACR20反応率（主要評価項目）が**プラセボ+MTX**との比較で有意に高く、良好な併用効果が認められました。（図1）¹⁾

生物学的製剤で効果不十分な場合にイグラチモドを追加併用した報告では、活動性の指標であるDAS28-ESRの治療前からの推移（24週後、主要評価項目）で有意な改善を示しました。24週後の臨床的寛解率も38.3%と良好な成績でした。（図2）²⁾



(図 2) 生物学的製剤の効果不十分例に追加併用 DAS28-ESRの推移



50名の患者さんへの治療

事前に使用していた生物学的製剤は TNF 阻害薬 26 名、IL-6 阻害薬 6 名、アバタセプト 18 名
治療開始 24 週後には有意な改善がみられた。

臨床的寛解を達成した割合は、イグラチモド併用前 12%だったが併用開始 24 週後は 38.3%に増加した。

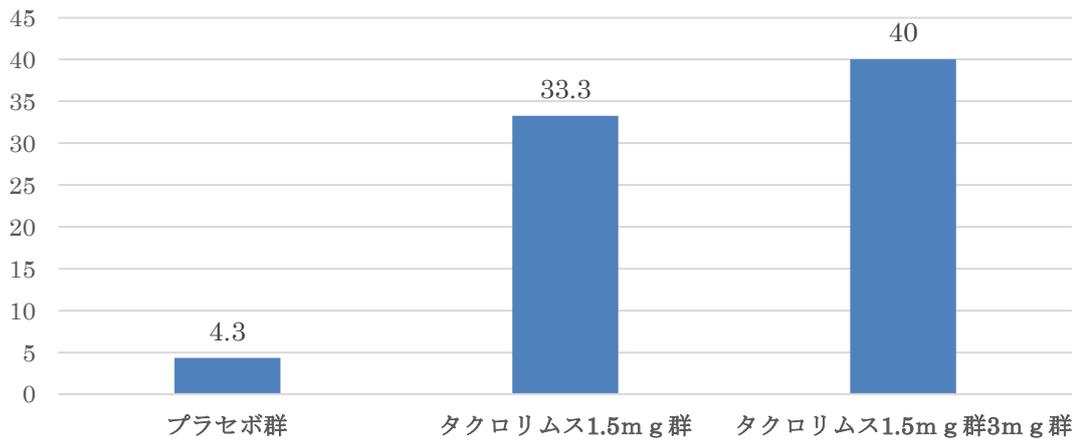
このように、イグラチモドは単剤でも、あるいは MTX に追加併用しても、あるいは生物学的製剤に追加併用しても効果を認め、重要な薬剤です。この薬剤の副作用として、時に肝障害や腎障害があります。薬剤は少量から開始し、慎重に増量してゆきます。

2. タクロリムス (TAC)

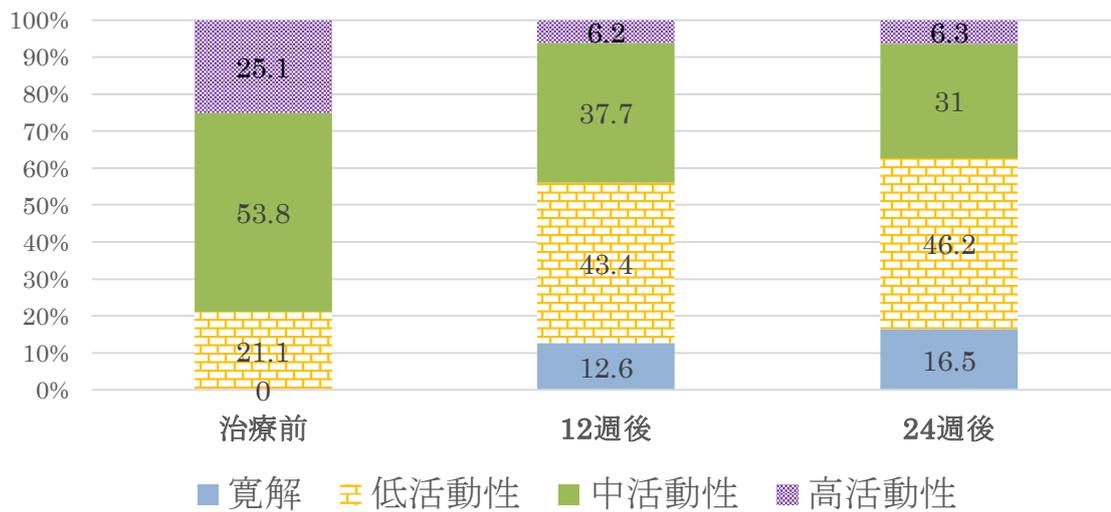
2005 年に発売された内服薬剤です。最初は臓器移植の際に拒絶反応を抑える薬として開発されました。タクロリムスは、リンパ球 T 細胞内でカルシニューリンという物質を阻害して T 細胞による炎症性サイトカイン産生を抑制し効果を発揮します。この薬剤は関節リウマチの基本薬である MTX が何らかの理由で使用できない場合に単独で使用することができます。また、MTX 効果不十分例にタクロリムスを追加すると、1.5m g あるいは 3m g でプラセボより有意に有効でした。(図 3)³⁾

生物学的製剤(TNF 阻害薬、IL-6 阻害薬、アバタセプト)で効果不十分な場合にタクロリムスを追加併用した報告では、24 週後の臨床的寛解率 (SDAI スコア) は治療前の 0%から 16.5%に増加し、臨床的寛解+低疾患活動性の合計の割合も 21.1%から 62.7%へと増加しました。(図 4)⁴⁾ この報告では併用するタクロリムスの量は 1~1.5m g 程度と少量であり、少量でも効果を発揮することが示されています。

(図3)MTX効果不十分例にTAC追加後のACR20改善率(%)



(図4) 生物学的製剤効果不十分例にTAC追加併用による疾患活動性の推移 (SDAI)



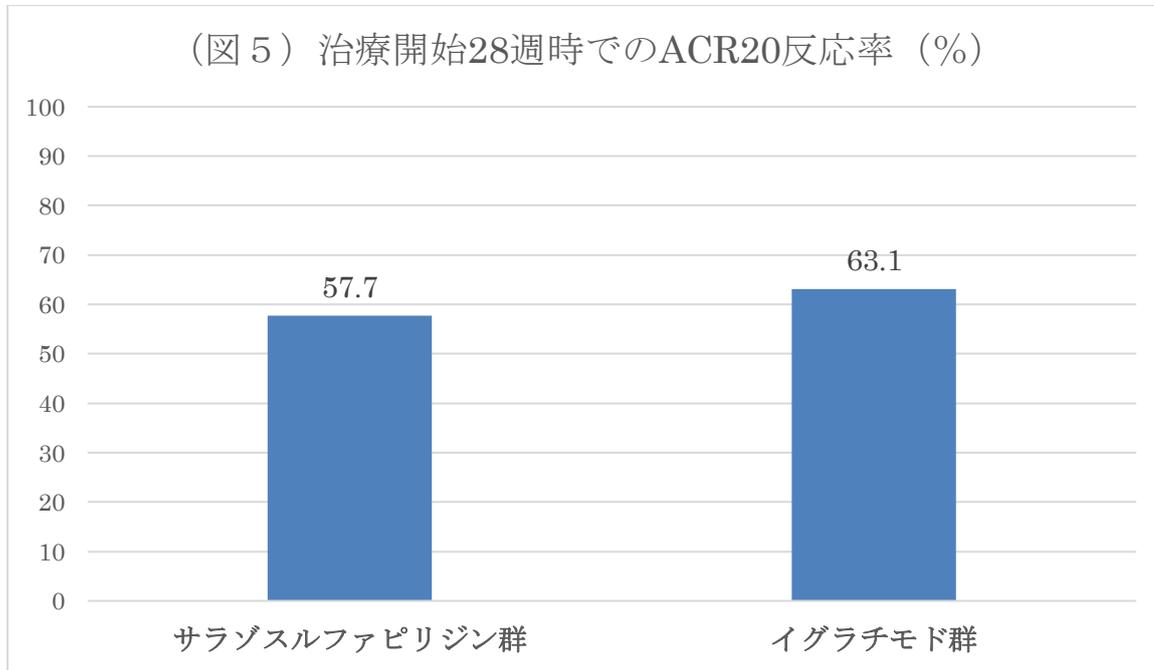
このように、タクロリムスも、単剤で、あるいはMTXに追加併用しても、あるいは生物学的製剤に追加併用しても効果を認め、重要な薬剤です。この薬剤の副作用として、時に腎障害や血糖上昇があります。薬剤は少量から開始し、慎重に増量してゆきます。

3. サラゾスルファピリジン (SASP)

この内服薬は歴史が古く、1938年に開発されました。サラゾスルファピリジンは、主に免疫系の細胞に作用し、患者さんの異常な免疫反応を抑制することで、炎症を軽減します。具体的には、T細胞やマクロファージなどの免疫細胞に働きかけ、炎症を引き起こすサイトカイン (IL-1、IL-2、IL-6 など) の産生を抑制します。また、滑膜細胞の活性化や炎症性細胞の浸潤を抑え、白血球の活性酸素産生も抑制します。これらの作用により、関節リウマチにおける炎症全般を抑制し、抗リウマチ作用を示すと考えられています。サラゾスルファピリジンの効果はイグラチモドと同等です (図5) (イグラチモドの承認申請資料)。

一方、興味深いことに、SASPは関節リウマチ治療中のニューモシスチス・ジェロベシ肺炎の発症

を抑制するという後ろ向き研究の報告が見られます⁵⁾。この肺炎は、ニューモシスチス・ジェロベシという真菌（カビ）が原因で起こる日和見感染症の一種です。免疫力が低下した人に発症しやすく、抗リウマチ薬などの免疫抑制剤を使用している人にみられることがあります。この報告ではMTXあるいは生物学的製剤あるいはJAK阻害薬で治療中の関節リウマチ患者さんにおけるニューモシスチス・ジェロベシ肺炎の発症率を**89%減少させた**と述べています。このため、生物学的製剤やJAK阻害薬を使用する場合、時としてこの薬剤の併用を考慮します。



参考文献：

- 1) Ishiguro N, et al. Mod Rheumatol. 2013; 23: 430
- 2) Yoshikawa A, et al. Mod Rheumatol. 2018; 28: 227
- 3) Kondo H et al. J Rheumatol. 2004; 31: 243
- 4) Takeuchi T et al. Mod Rheumatol. 2018; 28: 48
- 5) Hara Y et al. Int J Rheum Dis. 2025; 28: e70318