



東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター  
J-ARAMIS 委員会

## 関節リウマチのオーダーメイド医療: 疫学、統計学、遺伝学を取り入れた、 よりよい医療を目指して

### 1) 薬は諸刃の剣

つい最近、NHKなどのテレビやほとんどの新聞で、関節リウマチ治療に使用されるリウマトレックスとアラバにより間質性肺炎などの副作用が疑われる障害が起こり、死亡者も出ているという報道がありました。

もともと薬は諸刃の剣といわれ、どのような薬でも稀ではあるものの副作用があります。しかし、副作用があるからといって薬をやめてしまうと、関節リウマチは悪化します。また、リウマトレックスは関節リウマチ患者さんの死亡率を下げる事がわかっています。

また、リウマトレックス、アラバに副作用があるからといって、他の抗リウマチ薬に副作用がないわけではありません。シオゾール、メタルカプターゼ、リマチル服用者にも間質性肺炎が起きることが発表されています。しかし、疫学、統計学的調査がなされていないので実態ははっきりわからないだけです。

つまり、リウマトレックスを含め、薬は全体としては患者さんに良い影響を与えるものの、稀にはどの薬も悪影響を与える事があるのです。

リウマトレックスで最も頻度の高い副作用は軽い肝臓障害です。

### 2) 関節リウマチ患者さんの合併症

関節リウマチの主な症状は関節の炎症です。しかし、稀に重大な合併症が起きます。1993年に日本人関節リウマチ患者さん1,246人の死亡原因が発表されています。それによると感染症26.6% (そのうち肺炎16.4%)、間質性肺炎13.3%、アミロイドーシス12.5%の順です。これらは一般日本人の死亡原因、悪性新生物、心臓病、脳血管障害とは全く違います。1993年はリウマトレックスもアラバも発売されていないので、この3つの死亡原因は関節リウマチの合併症とも考えられます。これらの合併症を抑えたり、減少させることは治療上重要な事です。この中で、アミロイドーシスは関係する遺伝子がわかってきました。

### 3) オーダーメイド医療(テーラーメイド医療)とは?

オーダーメイド医療(テーラーメイド医療)とは、個々の患者さんの治療をそれぞれの人に合ったように調整することです。最近、遺伝子が詳細にわかってきたので、個人個人の遺伝子により治療法を調製するというのがオーダーメイド医療の考え方です。

実は、輸血の世界ではすでにオーダーメイド医療が行われています。輸血をする場合には必ず血液型を決めてから輸血を行います。その理由は、血液型を間違えて輸血を行うと激しい副作用が起きるからです。血液型は完全に遺伝子で決まりますので、輸血の世界では既にオーダーメイド医療は行われているのです。また、遺伝子によって、薬の血液の中の濃度がいかに影響を受けるかは、アルコールに対する反応の個人差を見ればわかります。ウイスキーをボトル一本飲んでも平気な人もいれば、10 mLのウイスキーを飲んでも真っ赤になる人がいます。これは1つの遺伝子による違いで決まる事がわかっています。

アルコールのような化合物を飲んだ場合、個人の遺伝子により血液の中の濃度が大きく違うのです。薬の血液の中の濃度もこのように遺伝子により違うと考えられます。

### 4) 我々が計画しているオーダーメイド医療

我々は上記のようなオーダーメイド医療の研究を先駆けて行ってきました。そして、ようやくオーダーメイド医療として、十分ではないものの、ある程度役立つサービスが提供できると考え、実行に向けて準備をする事になりました。最終的には、東京女子医科大学の遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会の承認が出た時点で実行に移したいと思っています。

今回計画しているオーダーメイド医療は次の4点です。

- a. リウマトレックスの副作用を予測する
- b. リウマトレックスの必要用量を予測する
- c. アザルフィジンの副作用を予測する
- d. 重症合併症アミロイドーシスの発症を予測する

ただし、調べる能力と資金に限りがあります。従って、少人数から調べます。そのため、ご希望に応じられない場合があります。最初はこちらから呼びかけた人だけです。

また、ご承知いただきたいことは副作用や効果の予測は完全ではないということです。そのため副作用を起こしやすい、効果が出にくいと判断されても、相談により薬を使う事はあります。

また、事前にオーダーメイド医療の意味を良く聞いてから参加を表明してください。二階の遺伝子医療センターで事前に遺伝カウンセリングを行います。これについては、研究費で負担しますから、遺伝子を調べる費用は当面無料です。

(東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター所長 鎌谷直之)

## 抗リウマチ薬の副作用について

本年2月に、関節リウマチ治療薬リウマトレックスによる副作用についてテレビや新聞でニュースが流れ、服用中の皆さまはさぞご心配された事と存じます。リウマトレックスは世界中で最も多く処方されている抗リウマチ薬ですが、リウマトレックスに限らず、どんな薬剤でも一定の割合で副作用が起きてしまうのが現実です。定期的にお薬を服用する全ての患者さんは、自分が服用している薬にどのような副作用があるか、起きた場合にどのような対処が必要かについて十分な知識を持つことが必要です。

皆さまにご協力いただいておりますリウマチ調査 J-ARAMIS は、患者の皆さまがどのような抗リウマチ薬を服用して、実際にどのような副作用に悩まれているかに大きな焦点を当てています。ここでは J-ARAMIS の結果に基づいて、抗リウマチ薬の副作用を紹介します。

まず、服用されている抗リウマチ薬の種類です。図は、現在までの8回分の J-ARAMIS 調査における抗リウマチ薬の服用数をまとめたものです。メソトレキセート（商品名 リウマトレックス・メソトレキセート）が最も多く使用されており、次いでサルファスルファピリジン（商品名 アザルフィジン EN）、ブシラミン（商品名 リマチル）の順となっています。

以下、順に主な薬剤の副作用を紹介します。J-ARAMIS 調査における副作用報告（表）とあわせてご覧下さい。

- 1) リウマトレックス、メソトレキセート：この2つは全く同じ免疫抑制剤ですが、関節リウマチ治療薬として全世界的に最も多く使用されている抗リウマチ薬です。当センターでも、約2,500名の患者さんに処方されています。主な副作用は、肝機能障害、口内炎や胃腸障害などです。特に腎障害のある人は要注意です。これらの副作用

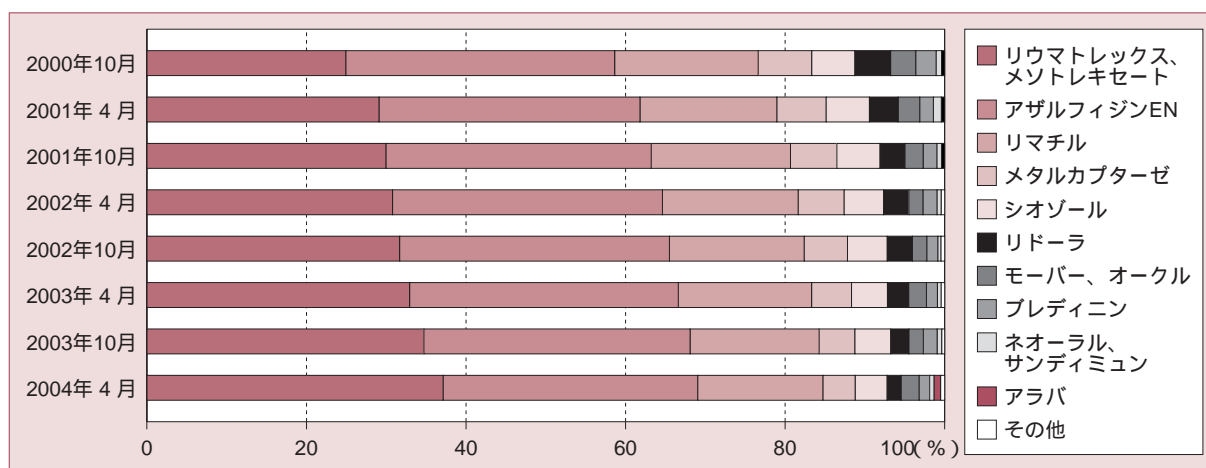


図 J-ARAMIS 調査に基づいた当センターの関節リウマチ患者における各抗リウマチ薬の使用頻度の推移 (1人の患者さんが2種類以上の薬を使用している場合も、それぞれ含みます)

は、葉酸を併用すると予防、治療できます。葉酸はリウマトレックスを服用した1～2日後に週に1回だけ服用するのが一般的です。稀な副作用として間質性肺炎や白血球や血小板が急減する骨髄抑制を認めることもあります。したがって、リウマトレックス服用中は定期的な受診と検査を欠かさないようお願いします。

間質性肺炎は特殊な肺炎で、リウマトレックスを服用中の患者さんの数百人に一人の割合で発症します。通常は入院治療を要し、重症化すると手遅れにもなりかねません。主な症状は「発熱、からげき、息切れ」であり、これらの症状があればすぐにご連絡下さい。

- 2) アザルフィジンEN：主な副作用は、薬剤によるアレルギー症状とされる皮疹や発熱、肝機能障害、胃腸障害などで、服用を開始してしばらくの間に起こることがあります。稀に骨髄抑制という血液の異常を認めることがあります。定期的な検査は欠かせません。
- 3) リマチル：主な副作用は、皮疹、蛋白尿で、稀に味覚障害、肝機能障害、胃腸障害があります。定期的な尿検査は必須です。蛋白尿はよく効いている人に起こりやすいのですが、薬剤中止によりほとんどの場合は治ります。
- 4) メタルカプターゼ：リマチルと似た薬剤で、副作用もよく似ています。
- 5) シオゾール：昔から使用されている注射金製剤で、月に1～2回、筋肉内に注射します。主な副作用は、皮疹、胃腸障害、蛋白尿などで、稀に薬剤性の肺炎を起こします。
- 6) リドーラ：内服の金製剤。副作用としては下痢や軟便が多く、皮疹もあります。
- 7) モーバー、オークル：この2つは同じ製剤。副作用が比較的少ないのが特徴です。
- 8) ブレディニン：これも副作用が比較的少ないのが特徴ですが、稀に胃腸障害、肝機能障害などを起こします。

表 J-ARAMIS 調査における副作用一覧（第8回調査より）

	リウマトレックス メトトレキセート	リマチル	アザル フィジンEN	メタル カプターゼ	シオゾール	リドーラ	モーバー オークル	ブレディニン	アラバ
使用人数(人)	2426	1024	1074	268	264	128	166	116	56
副作用合計 (何らかの副作用あり)	372(15.3%)	764(7.4%)	78(7.3%)	17(6.3%)	21(8.0%)	12(8.0%)	8(4.8%)	7(6.0%)	65(116.1%)
<b>以下に主な副作用</b>									
かゆみ、湿疹	23(0.9%)	33(3.2%)	26(2.4%)	6(2.2%)	13(4.9%)	4(3.1%)	1(0.6%)	-	18(32.1%)
上部消化管症状	67(2.8%)	8(0.8%)	9(0.8%)	3(1.1%)	2(0.8%)	1(0.8%)	2(1.2%)	-	6(10.7%)
肝機能検査の異常	56(2.3%)	2(0.2%)	3(0.3%)	1(0.4%)	1(0.4%)	-	2(1.2%)	-	4(7.1%)
口内炎	65(2.7%)	8(0.8%)	5(0.5%)	-	-	-	-	1(0.9%)	2(3.6%)
尿蛋白、腎機能障害、浮腫	9(0.4%)	9(0.9%)	5(0.5%)	2(0.7%)	-	-	-	-	1(1.8%)
下痢、軟便	7(0.3%)	-	3(0.3%)	-	1(0.4%)	3(2.3%)	1(0.6%)	-	13(23.2%)
疲労感	21(0.9%)	1(0.1%)	1(0.1%)	-	-	1(0.8%)	-	1(0.9%)	1(1.8%)
脱毛	29(1.2%)	-	1(0.1%)	-	1(0.4%)	-	-	1(0.9%)	4(7.1%)
咳(せき)	18(0.7%)	2(0.2%)	2(0.2%)	-	-	-	-	-	3(5.4%)
発熱	6(0.2%)	-	5(0.5%)	-	1(0.4%)	-	-	1(0.9%)	2(3.6%)
血球減少	18(0.7%)	2(0.2%)	1(0.1%)	-	-	-	-	-	5(8.9%)
肺炎	2(0.1%)	1(0.1%)	-	-	-	-	-	-	2(3.6%)

副作用は複数回答可であり、1人でいくつかの副作用を合併している患者さんも含んでいます。上部消化管症状は、吐き気、胸やけ、胃の痛み、食欲不振を含みます。血球減少は、白血球減少、貧血、血小板減少を含みます。

9) アラバ：2003年9月発売の新しい薬剤。軟便、脱毛、肝機能障害などの副作用は半数近くの人に起こります。また、稀ですが間質性肺炎や骨髄抑制などの重篤な副作用があり、患者さんには2週間ごとに受診して検査を受けていただいています。

抗リウマチ薬が患者さんに「効くかどうか」「副作用がでるかどうかが服用してみないとわからないのが現状でした。当センターでは、リウマトレックスの副作用を含む、薬物の副作用を事前に予測するオーダーメイド医療の研究を進めています。副作用を少しでも減らすために、皆さまのご協力をお願いいたします。

大事なことは、自分の飲んでいる薬について関心を持つこと、薬や病状に関してわからない事があつたら何でも恐れずに担当医に聞く事、定期的に検査をきちんと受けることです。それでは最後に、皆さまのリウマチが少しでも良くなりますようにお祈りいたします。

(田中 栄一)

## 新しい評価項目「DAS 28」について

今回から J-ARAMIS 調査の患者の皆さまへの報告書に DAS28 というスコアが記載されるようになります。このことについて少し説明いたします。

J-ARAMIS 調査は、患者の皆さまからさまざまな情報をいただくことにより、関節リウマチの状態をよりよく理解することをひとつの目標にしています。

患者さんにお渡ししている報告書にも、従来から左下に六角形のグラフを記載して、病状の評価に役立てていただいています。

しかしながら、患者さんから「関節リウマチの状態がひとつの数字でわかるようにしてほしい」という声もありました。実は、この要請にぴったり合う「DAS 28」という指標が医師の間では使われておりますので、今回からその数字を患者の皆さまにもお知らせすることにします。

DAS 28 は、28 の関節を評価して得られた Disease Activity Score (疾患活動性スコア) で、診察時に医師が調べる「圧痛関節数」「腫脹関節数」、血液検査で調べる「赤沈値」、患者さんが調査票 4 ページに記入する「ご自身の全身状態」の 4 つを計算して得られます。関節リウマチの強さをよく表していると言われ、治療効果の判定に用いられます。

あくまで目安ですが、この数値と関節リウマチの強さは次のような関係があります。

DAS 28が5.1を超える： 関節リウマチの活動性が高い  
DAS 28が3.2～5.1： 関節リウマチの活動性は中程度  
DAS 28が3.2未満： 関節リウマチの活動性が低い



今回の調査後にお渡しする報告書からこのDAS 28を表示することになります。ご自身の関節リウマチがどのような状態にあるかを知り、よりよい治療や療養にお役立て下さい。

## リウマチ治療の新薬エンブレルについて

関節リウマチに対する期待の新薬であるエンブレルが今年4月頃から新たに使えるようになります。これは2003年から使われている注射薬レミケードと同様にTNFというリウマチを悪化させる要因を取り除く作用がある薬剤です。続けることにより痛みやこわばりなどの自覚症状の改善のみならず、骨や関節の変形進行を遅らせたり、よく効く人では骨破壊を回復させることもあることが知られていて、欧米ではかなりの患者さんに使われるようになりました。エンブレルは週に2回、皮下に注射します。しばらくは通院回数が増えますし、また高価な薬剤です。副作用として、結核などの感染症を再発させたりすることもあるので、使用して良いかどうかを慎重に考える必要があります。主治医の先生とよくご相談下さい。 (山中 寿)

皆さまの状態が少しでも良くなりますようにお祈り申し上げますとともに、私ども職員一同も力を尽くす所存です。

東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターでは、J-ARAMISで皆さまから集めた調査結果を、日本の、世界のリウマチ患者さんがよりよい医療を受けられるための資料にしようと考えています。今後とも引き続き、皆さまのご協力をお願いいたします。

J-ARAMIS 委員会

東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター  
ホームページ <http://homepage3.nifty.com/ior/>  
いつでもアクセスしてください。